الجمهورية العربية السورية
وزارة التعليم العالي
جامعة دمشق
قسم الأورام - مشفى البيروني الجامعي

العلاقة بين حالة الHER2 وتوضع النقائل عند مرضى سرطان الثدي في مشفى البيروني الجامعي

Relationship Between HER2 Status and Metastatic Site in Breast Cancer Patients At Albairouni University Hospital

بحث علمي أعد لنيل شهادة الدراسات العليا في طب الأورام (المعالجة الكيماوية)

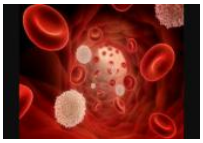
رئاسة و إشراف

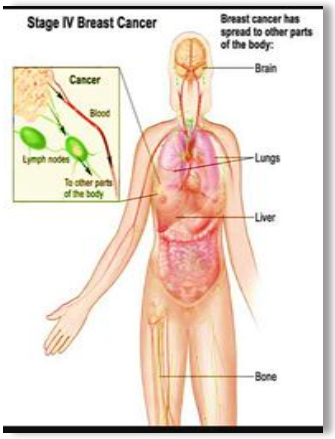
المدرس الدكتور: ماهر سيفو

إعداد

الدكتورة: احلام محمود شله

2016- 2017





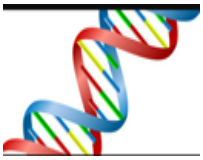
الخلاصة

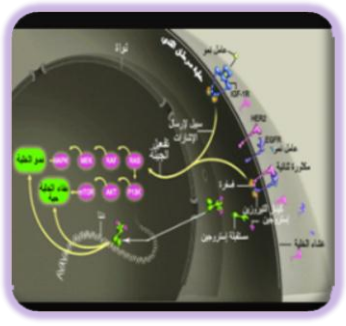
المقدمة: تحدث الوفيات السرطانية نتيجة الإنتقالات البعيدة، و تتأثر نوعية الحياة بمكان التوضع النقيلي. إن تشكيل الخلية السرطانية نقائل باكرة لأماكن معينة يعود لتركيبها الجيني و العوامل المؤثرة بعملها، مما جعل تسليط الضوء على تلك العوامل المؤثرة بهذه التوضعات هدفاً لدراسة تحديد العلاقة مابين عامل النمو البشروي وأماكن توضع النقائل عند مريضات سرطان الثدي.

الطرائق: تم انتقاء (193) مريضة سرطان ثدي نقيلي من أضابير عام(2012-2013 -2014) من مرضى مشفى البيروني الجامعي التابعة للجمهورية العربية السورية، تم تحليل الورم البدئي من ناحية عامل النمو البشروي والمستقبلات الهرمونية بأحد الطرق IHC, FISH, CISH، تم تعيين أماكن التوضعات النقيلية لكل مريض شعاعياً وتقسيم المرضى في ذراعين حسب حالة مستقبل عامل النمو البشروي (HER-2)، ١٠٠ مريض سلبي (HER-2) و٩٣ مريض إيجابي (HER-2)، درس في كل ذراع التوضعات النقيلية و تأثير كل من العمر و المستقبلات الهرمونية بهذا التوضع.

النتائج: بلغ عدد المرضى 193 مريض سرطان ثدي نقيلي، 15 مريضة منهم نقيلية منذ البدء و الباقي طوروا نقائل أثناء أو بعد العلاج (جراحي- كيماوي- شعاعي- هرموني- هدفي). كانت التوضعات العظمية هي الأشيع في عينة عشوائية لسرطان الثدي بنسبة (36.47%) شكلت فيها (HER-2) نسبة 22%، فيما زادت التوضعات الحشوية لتشكل النسبة الأعلى (41.9%) في الذراع إيجابي (HER-2) وكذلك شكلت الدماغية نسبة (6.45%). زادت التوضعات العظمية في المرضى إيجابيي المستقبلات الهرمونية (HR) سلبيي (HER-2)، بينما في الأعمار الصغيرة زادت التوضعات العظمية في سلبيي (HER-2) وكانت أكثر غزواً للمواقع الحشوية والدماغية في المرضى إيجابيي (HER-2).

الإستنتاج: الأنماط البيولوجية لسرطان الثدي تملك خاصية لإعطاء نقائل بعيدة لمواقع معينة حسب بروتيناتها الورمية (HER-2)، مما يجعلها ذو إنذارية أسوأ ونمط أكثر وحشية مفضلة المواقع الحشوية والدماغية، كما تتأثر تبعاً لعوامل أخرى هرمونية و عمرية.





العلاقة بين حالة مستقبل عامل النمو البشروي وتوضع النقائل في سرطان الثدي

الدراسة النظرية

أولاً: وبائيات سرطان الثدي

ثانياً: عوامل الخطورة لسرطان الثدي

1 -عوامل الخطورة غير القابلة للتعديل

2 - عوامل الخطورة القابلة للتعديل

ثالثا: مستقبل عامل النمو البشروي (HER 2)

رابعاً: علاج سرطان الثدي

١- سرطان الثدي المبكر

٢- سرطان الثدي النقيلي

خامساً: الأعراض و العلامات، التشخيص و التصنيف.

2016- 2017

أولا: وبائيات سرطان الثدي:

يعتبر سرطان الثدي أكثر السرطانات انتشارا في العالم عند النساء[1]، حيث يمثل٢٦% من مجمل السرطانات المشخصة سنويا، و١٤% من مجمل الوفيات بسبب السرطان[1-2].

عالميا، تم إحصاء ١.٣٨٣.٥٠٠ حالة جديدة لسرطان الثدي بعام ٢٠١٤[1]. أما في الولايات المتحدة الأميركية فقد سجل ٢٣٥.٠٣٠ حالة سرطان ثدي غازي، و ٤٠.٤٣٠ امرأة أميركية ماتت بسبب المرض[1].

في أوائل الثمانينات ازداد معدل تشخيص سرطان الثدي حوالي ٣.٧ % سنويا نتيجة ازدياد استخدام المسح بتصوير الأقنية اللبنية (الماموغرافي)[3]. كما ازداد معدل الإصابة نتيجة للتغيرات في البيئة والنظام الغذائي والحياتي والتعرض للعلاجات الهرمونية المعيضة بعد سن الضهي و التي أدت إلى استمرار الزيادة خلال التسعينيات، وارتفع بذلك معدل تشخيص السرطان بمراحل مبكرة أو بمراحل موضعة (سرطان لابد In Situ).بدأت هذه المعدلات بالانخفاض ١.٨%سنويا منذ عام ١٩٩٩ حتى عام ٢٠٠٧، سجلت أدنى معدلات التشخيص في عام ٢٠٠٣[4].

أما معدلات وفيات سرطان الثدي فقد كانت مستقرة في النصف الثاني من القرن العشرين بنسبة حوالي ٣١\١٠٠٠٠٠ مما جعله السبب الثاني للوفاة بسبب السرطان بعد سرطان الرئة[5-6]، مع ملاحظة تناقص معدل الوفاة السنوية منذ عام١٩٩٠ لتسجل عام ٢٠٠٧ معدل ٢٢.٨٤\١٠٠٠٠٠وأغلب هذا الإنخفاض سجل لدى المريضات البيض[7]. يعزى التناقص بنسبة الوفيات في الولايات المتحدة الأميركية الى اعتماد التشخيص المبكر و تحسين العلاج المتوفر حديثا. وبالرغم من أن النساء البيض لديهن معدل إصابة أعلى من نساء أمريكا من أصل أفريقي (١٢١.٩-١١٤.٦ \١٠٠٠٠٠ على التوالي) إلا أن معدل الوفيات عند النساء السود أعلى منه عند النساء البيض (٣٢.٤ - ٢٢.٤ \١٠٠٠٠٠على التوالي لعام ٢٠٠٧)[7].

إن توقع الحدوث الأعلى لدى النساء البيض أدى الى استخدام أكثر لتصوير الأقنية اللبنية (الماموغرافي) والبدائل الهرمونية الواقية من سرطان الثدي، مما جعل أكثر سرطانات الثدي المشخصة في البلدان المتطورة تكتشف بمراحل مبكرة أو ما قبل سرطانية[7]، أما تعاظم الوفيات لدى السود فيعود لتشخيص المرض بمراحل متقدمة و درجات اعلي من الخباثة الخلوية[7-8]. تعود هذه النتائج لانخفاض استخدام الماموغرافي بسبب اختلاف الوسائل المتاحة للتشخيص لدى الشعوب المختلفة والاراضي الجغرافية وسياسات المسح المتعلقة بكل دولة، والصعوبات السياسية أو المالية أو الديموغرافية (التوزع السكاني) أو أولويات صحية أخرى[9]، وهذا يعكس

تأخر البلدان النامية في برامج الكشف المبكر ودرجة انتشار الوعي الصحي والتأخر بالعلاج نسبة للدول المتطورة صناعياً[7,8].

ثانيا : عوامل الخطورة لسرطان الثدي:

تبلغ نسبة الخطورة لتطوير سرطان الثدي لدى السيدة الأمريكية ١٢.٣ %[١] أي واحدة من كل ثمان سيدات سوف تصاب بسرطان الثدي خلال فترة حياتها الكاملة[10].

هناك عوامل خطورة عديدة معروفة للإصابة بسرطان الثدي، بعض هذه العوامل غير قابلة للتعديل والبعض الآخر قابل للتعديل.

١- عوامل الخطورة غير القابلة للتعديل:

١. العمر[11,12]

أثبتت الدراسات الميدانية الإحصائية في أوروبا وأميركا أن ازدياد العمر يزيد الخطورة للإصابة بسرطان الثدي عند معظم النساء، فحوالي ٨٥%من سرطانات الثدي تحدث لدى النساء فوق عمر الخمسين.

٢. الجنس[11]

يحدث سرطان الثدي بتكرار ١٠٠ مرة في النساء نسبة للرجال،في الولايات المتحدة الأميركية تم إحصاء ٢٠٧.٠٩٠ حالة سرطان ثدي غازي بالنساء نسبة للرجال لعام ١٩٧٠.

٣. العرق الأبيض[13-14]

٤. السيرة الذاتية والقصة العائلية والوراثية للإصابة بسرطان الثدي

- القصة العائلية الايجابية: معظم سرطانات الثدي المشخصة هي حالات فرادية وليست عائلية، حيث إن ١% فقط من مرضى سرطان الثدي لديهم طفرات في الجينات المسؤولة عن إصلاح الـ DNA، أو جينات تنظيم النمو الخلوي، أو جينات التحكم بالدورة الخلوية [15].

عند وجود قصة عائلية لسرطان الثدي يزداد معدل الخطورة للإصابة بسرطان الثدي، وتتعلق درجة القربى الأولى بأعمار ما قبل سن الضهي وبالتالي فان نسبة الخطورة للإصابة بفترة الحياة تزيد لأكثر من ٥٠% عن أي امرأة ليس لديها قصة عائلية سرطانية للثدي. إن أكثر حالات الإصابات العائلية الوراثية تتعلق بعيب جيني بمورثتي سرطان الثدي (BRCA-2 و BRCA-1)[15,16]، وفي حالات أخرى يكون العيب الجيني في جينات أخرى مثل الجين الحارس للجينوم (p53). يجب أن

تتابع هؤلاء المريضات بسن أقل بعشر سنوات من عمر أول إصابة عائلية، و يتابعن بتصوير الأقنية اللبنية (الماموغرافي) للثدي و من الممكن إعطاء علاجات وقائية دوائية هرمونية أو جراحية باستئصال الثدي أو الثديين أو المبيضين لتخفيف خطر الإصابة بسرطان الثدي والمبيض معاً[15,16].

- الإصابة القديمة بسرطان الثدي: يكون لدى هؤلاء السيدات نسبة أكبر للإصابة لمرة ثانية لذا تخضع لمراقبة دورية.
- الإصابة الحميدة والتغيرات ما قبل السرطانية (خاصة التكاثرية): إن المريضة التي يثبت لديها بالخزعة تغيرات تشريحية تدل على بعض الإصابات الحميدة أو وجود تغيرات ما قبل سرطانية تكون معرضة لاحتمال أكبر للإصابة بسرطان الثدي فيما بعد، وقد يتم إعطاؤها علاج وقائي مثل المعالجة بمضادات المستقبلات الهرمونية مثل التاموكسيفين.

٥. التعرض الزائد لتأثير الهرمونات النسائية[17]: كالبلوغ المبكر، الضهي المتأخر، الاندروجينات، و الهرمونات المتعلقة بالأنسولين (على الرغم من أن الداء السكري لم يدرج كعامل خطورة لحدوث سرطان الثدي).

٦. كثافة نسيج الثدي: أثبتت دراسات عديدة إن زيادة كثافة نسيج الثدي على صورة المامو غرافي تترافق مع ازدياد خطورة الإصابة لاحقاً بسرطان الثدي ٤-٥ مرات، ولا علاقة لها بنسبة الوفيات[18,19]. وقد أُثبت دور المعالجة الهرمونية (كمانعات الحمل في سن النشاط التناسلي) بزيادة هذه الكثافة[18].

٧. الكثافة العظمية: زيادة الكثافة العظمية تترافق مع زيادة نسبة حدوث سرطان الثدي لاحتواء العظم على مستقبلات إستروجينية[20 -18].

٨. .البنية الطويلة: النساء الأطول من ١٧٥ سم كان لديهن نسبة ٢٠% أكثر لتطوير سرطان ثدي[20] .

٩. عوامل أخرى[21]: عدم الإنجاب- غياب الإرضاع- العمر لدى حدوث أول حمل (السيدة التي أنجبت طفلها الأول بعد سن الثلاثين من عمرها لديها احتمال أكبر قليلاً للإصابة بسرطان الثدي من المنجبات بعمر ماقبل العشرين)[21].

العوامل التي يمكن بشكل أو بآخر تعديلها أو إنقاص درجة الخطورة:

- البدانة: BMI> ٣٠ كغ\م٢تزيد البدانة الإمراضية والوفيات خاصة عند النساء بعد سن الضهي[22].
- التعرض للإستروجين

زيادة التعرض للاستروجين تؤدي لزيادة الإصابة بسرطان الثدي، حيث شوهد بخزعة الثدي لدى هؤلاء المريضات فرط تنسج شاذ يزيد كثافة نسيج الثدي بمعدل (١.٨ الى٦)[23, 18]. في دراسة WHIعلى المعالجة الهرمونية بالاستروجين والبروجسترون لأكثر من ٥.٢ سنة كانت تترافق مع زيادة معدل حدوث سرطان الثدي مقارنة مع الدواء الغفلplacebo[24, 19] . على كل فإن استخدام الاستروجين لوحده زاد من تكرار حدوث تغيرات غير طبيعية على صورة الأقنية اللبنية (الماموغرافي) مما استدعى المتابعة بفترات متقاربة[25].

استعمال أدوية الهرمونات النسائية المعيضة بعد الضهي قد يزيد من احتمال الإصابة بسرطان الثدي[24 -22]، أما الاستعمال الزائد لحبوب منع الحمل لأكثر من٥ الى ١٥ سنة و بشكل متواصل تقول الدراسات بزيادة الخطورة لديهم قليلا[25].

- الكحول
- قلة الفعالية الفيزيائية و الرياضة البدنية والعوامل الغذائية والعناية الصحية ونمط الحياة.

حيث أن هذه العوامل تترافق بزيادة خطورة سرطان الثدي بشكل ملحوظ و تعديل نمط الحياة يمكن أن ينقص درجة الخطورة.

ثالثا : مستقبل عامل النمو البشري (HER-2):

لقد تم التعرف على واسمات حيوية معينة تلعب دورا مهما في السير الطبيعي لسرطان الثدي و علاجه و هي : مستقبل الإستروجين (ER)، و مستقبل البروجسترون (PR)، و مستقبل عامل النمو البشروي (HER2) و التي تشكل عوامل إنذارية قيمة و تنبؤية للإستجابة للعلاج.

حوالي ٧٠ % من سرطان الثدي ايجابية المستقبلات الهرمونية[24, 25]، بينما ٢٠-٢٥ % تملك فرط تعبيرية لمورثة عامل النمو البشروي (HER2)[16- 26] .

وقد لوحظ وجود علاقة وثيقة مابين الخلايا الغدية للثدي والهرمونات النسائية، فعند تحول الخلية الطبيعية إلى سرطانية تحتفظ في نواتها بالكثير من المستقبلات الهرمونية. وكما أن لهذه الهرمونات دور في نمو الخلية الطبيعية وتمايزها فإن لها دور في نمو الخلية السرطانية وتحولها.

تملك سرطانات الثدي إيجابية المستقبلات الهرمونية إنذاراً أفضل و تستجيب للعلاج الهرموني بشكل أفضل[27]. بينما يبدي سرطان الثدي مع فرط تعبيرية لمورثة عامل النمو البشروي (HER2) سيراً عدوانياً لكنها تمتلك هدفاً للعلاج.

الجين الورمي عامل النمو البشروي (HER2): هو شيفرة للمستقبل الغليكوبروتيني للناقل الغشائي KD-١٨٥ بتفعيل التيروزين كيناز داخل خلوي[28]. ينتمي مستقبل (HER2) لعائلة مستقبل عامل النمو البشروي (EGFR) من المستقبلات التي تكون حساسة في فعالية الطريق الناقل للإشارة داخل الخلوية المتحكم بنمو الخلايا البشروية و تمايزها[28, 29] و التشكل الوعائي[30]. سميت الـ(HER-2) سابقا (HER-2\neu) و(ERBB-2). إن طفرة مورثة عامل النمو البشروي (HER2)أو فرط تعبيرية إنتاج بروتينه تكون متواجدة في(٢٠-٢٥%) من سرطانات الثدي [26, 31, 32]، حيث تؤدي هذه الطفرة لتكرار نسخها لنفسها بما يعرف بتضخيم المورثة (Amplification Her2 gene) مما يجعل خلايا الثدي تصنع العديد من بروتينات الـHER2 (فرط بالتفاعلات البيولوجية والأنزيمية داخل الخلوية مما يؤدي إلى نمو خلايا الثدي وانقسامها بطريقة غير مسيطر عليها)[29, 32].إن توصيات الشبكة الدولية لأبحاث السرطان(NATIONAL COMPERHENSIVE CANCER NETWOK (NCCN و الجمعية الأمريكية للطب السريري للسرطان (ASCO) (AMERICAN SOCIETY OF CLINICAL ONCOLGY)منذ عام ٢٠٠١ تنص على إجراء اختبار تعبيرية مورثةعامل النمو البشروي(HER2) بشكل روتيني عند تشخيص سرطان الثدي الحديث و النقائلي[33, 34] .

القيمة التنبؤية لمورثة (HER2):

تشير المستويات العالية لتعبيرية مورثة عامل النمو البشروي (HER2) لأولئك المرضى الذين يستفيدون من العلاجات الموجهة بشكل هدفي لمستقبل الـ (HER2) مثل TRASTUZUMAB LABATINIB [27,35].

يمكن أن تترافق إيجابية الـ (HER2) مع مقاومة للعلاج الهرموني[36] . بعض المعلومات تقترح أن هذا التأثير خاص بالعلاج بال Selective Estrogen Receptor Modulator(SERM)مثل الـ Tamoxefin[37] و مع ذلك أوصي بالعلاج الهرموني للنساء إيجابيات عامل النمو البشروي (HER 2) و إيجابيات المستقبلات الهرمونية سواء كعلاج متمم أو في معالجة السرطان النقائلي. إن حالة عامل النمو البشروي (HER2) تنبئ بالحساسية أو المقاومة لأنماط مختلفة من العلاجات الكيمائية متضمنة الانتراسيكلين و التاكسانات[38, 39]. إن مجموعة الـCALGB اقترحت بان نظام ٢١ يوم للتاكسان Paclitaxel بعد إعطاء الدوكسوروبيسين و السيكلوفوسفاميد (Doxorobicine ,Cyclophosphamid) له فائدة محتملة عند النساء اللواتي يبدين ايجابية للمستقبلات الهرمونية (ER,PR) و سلبية مستقبلات عامل النمو البشروي (HER2)[40, 41]، إلا أن الجمعية الأمريكية للطب السريري للسرطان (AMERICAN SOCIETY OF CLINICAL ONCOLGY(ASCO)) لم توص بأخذه بعين الإعتبار[33]، (مع تأكيد الدراسات أن العلاج المعتمد على الإنتراسيكلين يكون أكثر قوة بالمستويات العالية للهير)[38, 39].

القيمة الانذارية لمورثة HER2:

إن فرط تعبيرية مورثة ال (HER2) تترافق مع معدلات عالية لنكس المرض والوفاة في ظل غياب العلاج الجهازي المتمم[36, 39]. على كل فان قواعد الجمعية الأمريكية للطب السريري للسرطان ASCO تستخدم بشكل ضئيل مستقبل عامل النمو البشروي (HER2) كعامل إنذاري رغم التوصيات القوية لاستخدامه كعامل تنبؤي[34]. إن أغلب الدراسات وجدت أن فرط تعبيرية الـ (HER2) بالنسيج الورمي البدئي تترافق مع إنذار سيئ للمريضات غير المعالجين وبعضها تربط فرط تعبيرية ال(HER2)بعوامل أخرى مترافقة مع سوء الإنذار مثل (الدرجة النسيجية – حجم الورم – حالة العقد) ومع ذلك بقيت قيمته الانذارية من أكثر المشاكل إثارة للجدل.

❖ **هناك عدة طرق لقياس فعالية جين (HER2):**

١. طفرة الـ (HER2)[42, 43] :

تستخدم: PCR (polymerase chain reaction)

SISH (Silver enhanced in situ hybridization)

FISH (Fluorescence in situ hybridization)

٢. فرط تعبيرية إنتاج بروتين الـ (HER2)[42- 44]:

و ذلك عن طريق استخدام Immunohistochemistry IHCتقنية التلوينات المناعية النسيجية، و طريقة المقايسة الامتصاصية المناعية المتعلقة بالأنزيم Enyme-linked immunosorbent assay (ELISA)، و طريقة Western blotting.

٣. فرط تعبيرية الـ RNA (HER2) [42, 44, 45] :

عن طريق استخدام طريقتي (Reverse transcription PCR (RT-PCR ، و طريقة الـNorthern Blotting.

❖ **توصيات اجتماع هيئة مستشاري ASCO/CAP**

أوصت الASCO\CAP بتحديد النتائج الإيجابية الـ(HER 2) كما يلي[43-45]:

- باستخدام تقنية التلوينات المناعية النسيجية (IHC):

التلوين الشديد و المنتظم للغشاء الخلوي بنسبة أكبر من ٣٠% من الخلايا الورمية الغازية و هو ما يعبر عنه ب IHC +3. أما نسبة المرضى الذين أبدوا ايجابية لل (HER 2) و كانت نسبة الخلايا الايجابية بين ١٠-٢٠ % فهي نسبة ضئيلة أقل من ١% [46].

- طريقة ال (FISH) :

عن طريق معرفة عدد نسخ مورثة ال(her-2) .و يعتبر ايجابيا عند[42-45] :

- وجود ٦ نسخ أو أكثر من ٦ نسخ جينية لكل نواة خلية (و هذا عند استخدام مقايسة تهجين في الموضع بواسطة مجس واحد فقط single probe assay ISH)

- أو أن تكون نسبة عدد نسخ ال (HER 2) إلى نسبة القسيم المركزي للصبغي ١٧ أكبر أو يساوي ٢.٢ (و هذا عند استخدام مقايسة تهجين في الموضع ثنائية المجس أحدها مجس القسيم المركزي للصبغي ١٧ حيث تتوضع مورثة ال (HER 2)) .

❖ **أوصت اللجنة بإعطاء العلاج الهدفي للـ(HER2) المتمم بالتراستوزوماب عندما يكون**[27, 34, 35, 45]**:**

- IHC٣+ .

- FISH أكبر أو يساوي ٢ .

- IHC ٢+ مع FISH اكبر أو يساوي ٢.

وقد يستفيد بعض المرضى سلبيي HER2 من التراستوزوماب[47].

❖ **يعتبر HER2 سلبيا عندما يكون**[47 -42]**:**

نتيجة التحليل بطريقة التلوينات المناعية النسيجية IHC =+1

- FISH (HER-2\CEP 17) <٢.٠

- معدل اقل <٤ نسخ لجين ال HER-2 (عن طريق استخدام التهجين بواسطة مجس واحد فقط)

❖ إن عدم التوافق في تعبيرية (HER-2) في النقائل عن المكان الأولي للسرطان (في الثدي) تتراوح بين (٢-٢٥%)[49, 48] بما يعادل متوسط ١٠%، لذا يعاد تحليل الـ (HER-2) في خزعات من النقائل الناكسة الجديدة خاصة بالأورام الأولية السلبية أو ذات الإيجابية الضعيفة.

❖ يمكن في بعض الحالات التي تحصل فيها مقاومة للعلاج الهرموني أن يكون السبب هو اكتساب إيجابية (HER 2) [36, 43, 50].

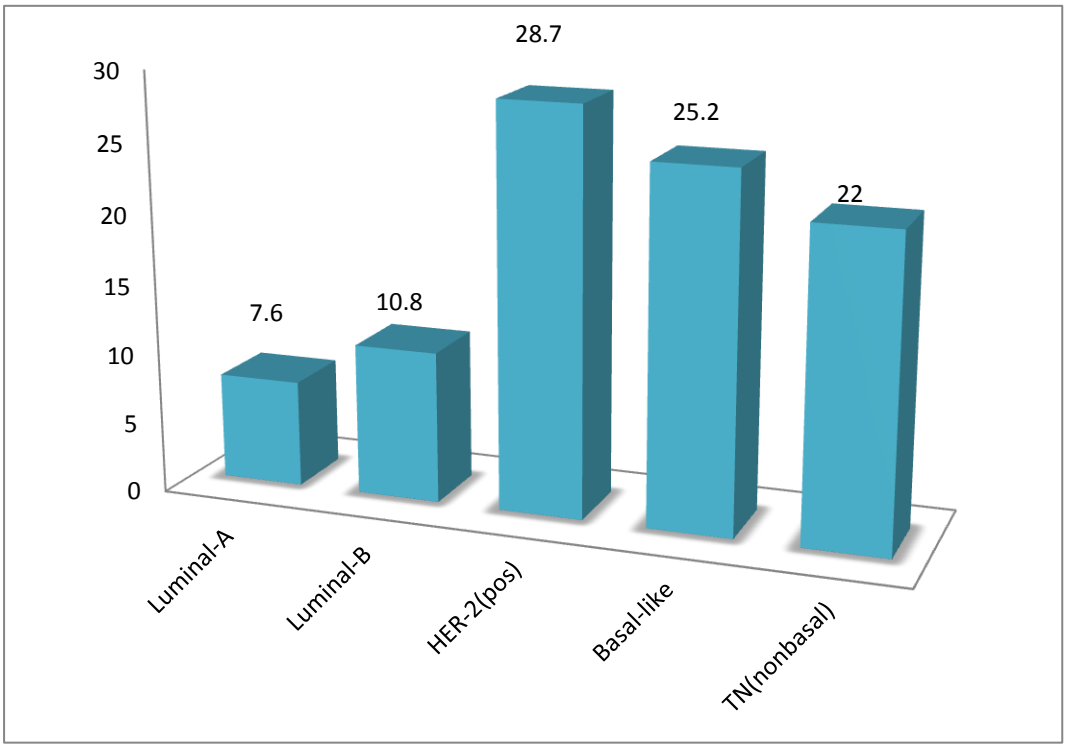
❖ **الاستجابة للعلاج الهدفي الموجه للHER-2 :**

معظم المعلومات تفيد بأن تعبيرية الـ (HER-2) تعد عاملاً تنبؤياً[34]، حيث أن المستويات العالية من فرط تعبيرية ال her-2 و بالتحديد FISH(positive) , IHC =+3 تستخدم لإنتقاء المرضى للعلاج الهدفي كعلاج متمم أو لعلاج المرض النقائلي[34, 35, 43] .

في حال كان IHC+2 فإن ASCO توصي بإعادة تقييم IHC+2 باستخدام ال FISH قبل إعطاء الTrastuzumab [45, 46].

من هنا جاءت أهمية الأبحاث التي تدرس المعالجة الهدفية الموجهة ضد الخلية السرطانية، فكان التصنيف الجديد لسرطان الثدي يعتمد الفحص النسيجي الكامل المحدد لنوع الخلية السرطانية مع اجراء التلوينات المناعية النسيجية لمعرفة فيما إذا كان الورم يحوي المستقبلات الهرمونية ومستقبل ال HER2 .

إن فرط تعبيرية ال HER2 في الأورام يجعلها تميل لتشكيل نقائل باكرة ،حيث إن حوالي ١٠% من النساء المصابات بسرطان الثدي لديهن انتقالات لحظة التشخيص[51]، وقد أظهرت الدراسات العالمية[52] أن ايجابية (HER2) تترافق مع نسبة عالية من النقائل الدماغية نسبة لباقي الأنماط البيولوجية كما هو موضح في الشكل (١) .



الشكل رقم (١) توزع النقائل عند مريضات سرطان الثدي النقائلي

رابعاً : علاج سرطان الثدي:

أولاً: علاج سرطان الثدي بالمراحل الباكرة:

١. علاج جراحي[53]:

ويكون باستئصال محافظ على الثدي مع أشعة ٤٥-٥٠ غري، أو استئصال ثدي جذري معدل بدون أشعة، مع تجريف عقد إبطية.

مضادات استطباب العمل الجراحي:

- مطلقة: ورم متعدد البؤر- تكلسات منتشرة مجهرية- حواف الاستئصال ايجابية حتماً- سوابق تشعيع صدر.
- نسبية: توضع الورم مركزياً- حجم الكتلة الكبير نسبة لحجم الثدي.

٢. علاج متمم: Adjuvant

علاج متمم كيماوي: تتلخص استطباباته بما يلي[54]:

- ورم اكبر أو يساوي ١ سم.
- وجود إصابة عقدية أيا كان حجمها وعددها.
- عمر المريضة <٣٥ عاماً.
- مستقبلات هرمونية سلبية.

علاج متمم شعاعي: وتتلخص استطباباته[55]:

- في حال الاستئصال المحافظ.
- الورم أكبر من ٤ سم.
- حواف القطع ايجابية.
- غزو الأوعية الدموية أو اللمفاوية.
- وجود أكثر من عقدة ايجابية، أو إصابة عقدة واحدة مخترقة للمحفظة.
- إصابة الجلد أو جدار الصدر.

٣. علاج هرموني:

يعطى بعد العلاجات السابقة إذا كانت المستقبلات الهرمونية إيجابية، في حين يكتفى به بعد الجراحة عند المريضات منخفضات الخطورة[56].

ينظر عند إعطاء المعالجة الهرمونية إلى[57]:

الحالة الطمثية عند السيدة (قبل الضهي أو بعده)

تصنيف المريضة تبعا للخطورة (منخفضة أم عالية)

المريضات منخفضات وعاليات الخطورة حسب Gallen

	Low risk group	High risk group
Lymph Node	Negative	Positive
Age	35 y<	35 y>
Menopause status	Post	Pre
Hormonal receptor	+	-
FCM	10%>S-phase	10%<S-phase
HER-2	Neg	Pos

قبل الضهي[56,57]:

منخفضات الخطورة: يمكن عدم إعطائهم أي علاج متمم بعد الجراحة، أو إعطاء علاج هرموني فقط (تاموكسيفين)

عاليات الخطورة: تعطى كيماوي مع الهرموني (إما تاموكسيفين أو ضهي).

بعد الضهي[56,57]:

تعتمد نفس خطة العلاج السابقة دون إشراك الضهي الدوائي (مشابهات GnRH).

في المسنات ٧٠< عام يمكن إعطاء التاموكسيفين وحده، أو كيماوي بدون انتراسيكلين مثل CMF.

٤. **علاج كيماوي قبل الجراحة**: NeoAdjuvant

مستطب في سرطان الثدي المتقدم موضعيا (T_4 أو N_3)

ثانيا: العلاج الجهازي لسرطان الثدي النقيلي

رغم أن سرطان الثدي النقيلي غير قابل للشفاء إلا أن تحسين البقيا تؤخذ بالحسبان، وهي تحصل نتيجة العلاجات الجهازية الجديدة[58, 59]. مثلا مريضات سرطان الثدي في كولومبيا البريطانية المشخصات بين ١٩٩٧-٢٠٠١ كان معدل البقيا الكلية لديهن أفضل بسنتين من المشخصين بين عامي١٩٩١-١٩٩٥[58]

يقدر متوسط البقيا بسنتين (١٨- ٢٤ شهر) وبعض الناس يتمتعون بفترة بقيا أطول بسبب الاختلاف بنمط الورم وتوضع النقائل وعبء المرض النقائلي[58-60]. إن إعطاء النموذج العلاجي يعتمد على بيولوجيا الورم والعوامل السريرية ويصنف إلى: العلاج الجهازي (كيماوي – هرموني - بيولوجي)، والمعالجة الداعمة للحياة، ويستفيد مرضى النقيلة الوحيدة من العلاج الموضعي [61].

❖ **هدف العلاج:**

إطالة البقيا ، تخفيف الأعراض السريرية و تحسين نوعية الحياة[62, 63].

لا يوجد تجربة سريرية توضح أن العلاج الجهازي يطيل البقيا مقارنة بالعناية الداعمة فقط[62] .

إن البقيا الكلية معيار ذهبي للمشاركة العلاجية لكنه يتطلب متابعة أطول للتأثيرات الجانبية للعلاج [64].

❖ **بيولوجيا الورم وتقييم الخطورة:**

إن الواسمات البيولوجية مثل (عامل النمو البشروي Her2– حالة المستقبلات الهرمونية) والعبء الورمي : تملك قيمة إنذارية وتنبؤية ذات أهمية لاختيار العلاج الملائم[65, 66] .

في الورم الانتقالي يتطلب تقييم امتداد سرطان الثدي خزعة مؤكدة من الآفة المشبوهة و إعادة تقييم الواسمات الجزيئية و بالتحديد (ER-PR-Her2) لاحتمال اختلافها بين المرض البدئي و النقائلي كما ذكر سابقا[48, 49, 65, 66].

❖ **الإنذار:**

العوامل السريرية التي تنبئ بمعدل النكس و البقيا تتضمن:الفترة الزمنية بين المعالجة الأولية و النكس ،عدد مواقع النكس،وجود أو غياب الموجودات الحشوية ،الواسمات البيولوجية .

الوقت الطويل للنكس > أو =٢ سنة يعتبرأفضل[67, 68] . كما أن المرضى النقائليين بنقائل موجودة بجدار الصدر- العظام - العقد اللمفاوية تطول لديهم البقيا الحرة للتطور المرضي مقارنة مع النقائل الرئوية أو الكبدية [67- 69] .

إن المرض مع مستقبلات هرمونية ايجابية يبدي انذارا أفضل وبالتحديد تكون البقيا أطول مقارنة بايجابية مستقبل هرموني وحيد (ER-/PR+ , ER+/PR-)[70].

المرضى اللذين يمتلكون فرط تعبيرية لل (Her2) أو ممن لديهم ثالوث سلبي (PR-, ER- ,Her-2-) في سرطان الثدي النقائلي يملكون فترة بقيا متوسطة أقل[71, 72].

العوامل الإنذارية الأخرى تتضمن : فقد الوزن- الوظيفة الحركية والأدائية السيئة- معدل حمض الديهيدروجيناز(LDH) بالمصل[67,73] – صغر العمر<٣٥ عام هو عامل إنذاري سيء بالنساء بمراحل مبكرة لكن تأثيره على البقيا بعد النكس غير مؤكدة[71,73].

العوامل الإنذارية في سرطان الثدي النقيلي

	عوامل مفضلة	عوامل غير مفضلة
المستقبلات الهرمونية	إيجابية	سلبية
الإستجابة للعلاج الأولي السابق	استجابة	عدم استجابة
عدد المواقع الإنتقالية	مكان وحيد	متعددة
مكان توضع النقائل	إنتقالات عظمية- نسج رخوة	حشوية- دماغية
الفترة الحرة الخالية من المرض	طويلة	قصيرة

❖ **التنبؤ بالاستجابة العلاجية:**

إن أهم العوامل التي تنبئ بالإستجابة للعلاج هي حالة المستقبلات الهرمونية و تعبيرية (HER 2).

١) الاستجابة للعلاج الهرموني (المستقبلات الهرمونية):

تفيد تقييم حالتها بالتنبؤ بالاستجابة للعلاج الهرموني[74] ، حيث يكون معدل الاستجابة ٧٠% للذين لديهم (ER/PR) إيجابي، ٤٠ % في حال ايجابية أحدهما، و١٠% في حال سلبية المستقبلات الهرمونية[75] .

إضافة للمستقبلات الهرمونية فان العوامل الأخرى المنبئة بالاستجابة للعلاج الهرموني[27, 76] هي طول الفترة الحرة للنكس – وجود نقائل للنسج رخوة أو العظم معزولة ، واستجابة سابقة للعلاج الهرموني. هناك بعض المعلومات التي تقترح بأن مريضات +ER أفضل تحمل للعلاج الكيماوي مقارنة بمرض -ER [74, 77].

٢) الاستجابة للعلاج الهدفي:

إن فرط تعبيرية (Her2) ينبئ بالاستجابة للعلاج الهدفي الموجه للHer2 مثل مضادات الأجسام وحيدة النسيلة البشروية مثل Trastuzumab ، ومثبطات التيروزين كيناز مثل Labatinib،التي تؤثر بالأورام ذات المستويات العالية (Her2).بعض الأدلة تقترح أن هذه الأورام أقل إستجابة للعلاج الهرموني رغم أنها لا تستخدم حالة (Her2) للتنبؤ بمقاومة العلاج الهرموني[36, 78] .

الاستجابة للمعالجة الكيماوية:

الحالات التي تفيد في التنبؤ السيء للاستجابة على العلاج الكيماوي هي : النكس (التطور المرضي) على معالجة كيماوية سابقة ، النكس الورمي بعد فترة < ١٢ شهر من انتهاء العلاج الكيماوي المتمم ، الحالة العامة الأدائية السيئة، توضعات نقائلية متعددة (خاصة النقائل الحشوية)[67].

كما أن العلامات المطيلة لفترة حياة الخلية مثل قياس الطور S العالي بالتدفق الخلوي (Flowcytometry)، وايجابية مستقبل KI-67 بالتلوينات المناعية النسيجية تترافق مع معدل استجابة للعلاج الكيماوي أعلى[79]. بينما سرطان الثدي الذي يملك فرط تعبيرية للغليكوبروتين (gp170) الذي يتوسط مقاومة دوائية متعددة (MDR)، أو الذي يملك طفرة للجين P53 يكون أقل استجابة للعلاج الكيماوي[79-80]، لكن هذه العوامل حتى الآن لا تستخدم لأخذ قرار سريري لاحتمال الحساسية والمقاومة للعلاج الكيماوي[38, 39] .

❖ **انتقاء العلاج:**

إن هدف العلاج عند مريضات سرطان الثدي النقائلي هو تلطيف الأعراض ، إطالة البقيا و المحافظة على نوعية حياة جيدة .

يعتمد انتقاء العلاج بشكل أساسي على حالة المستقبلات الهرمونية وعامل النمو البشروي(Her2).

إن المرضى مع نقائل حشوية ، وفترة حرة للمرض قصيرة يملكون بشكل شائع نمطاً عدوانياً، بينما مرضى النقائل العظمية أو الأنسجة الرخوة يملكون نمطا أكثر بطء[67-69] .

إن ايجابية المستقبلات الهرمونية هو العامل الأساسي في تحديد الاستجابة للعلاج الهرموني.

حتى نستخدم العلاج الهدفي الموجه للHer2 يشترط وجود فرط تعبيرية لل HER 2 .

وأخيرا فان العلاج الكيماوي مفضل لأولئك اللذين لديهم سرطان ثدي نقائلي غير حساس هرمونيا مثل (مرض مع مستقبلات هرمونية سلبية أو مستقبلات هرمونية ايجابية لكن طورت مقاومة على العلاج الهرموني).

إن معدل الاستجابة للعلاج الكيماوي تكون أعلى وأسرع من العلاج الهرموني[81] . و غالبا يستخدم كعلاج أولي للمرضى النقائليين ايجابي المستقبلات الهرمونية مع إنذارية سيئة (خاصة وجود نقائل حشوية – تطور سريع للأعراض السريرية - أو المرض الورمي- أو قصور أعضاء انتهائي)[76] رغم عدم وجود اختلاف محدد مشاهد بفترة البقيا الكلية .

تثبت الدراسات زيادة البقيا عند استخدام العلاج الكيماوي بالمشاركة[82]، حيث وجد بدراسة تحليلية في عام ٢٠٠٥ أن تشارك عدة عوامل بالعلاج الكيماوي تؤدي الى معدل استجابة كلية أعلى ومعدل أقل لتطور المرض مع سمية أعلى متضمنة نقص بيض ،غثيان و إقياء.

التجارب السريرية على العوامل الكيماوية الجديدة مثل Docetaxel, Capacitabine, Gemcitabin, vinorelbine, لم تظهر إختلافاً بالبقيا الكلية سواءً كانت لوحدها أو بالتشارك مع أدوية كيماوية أخرى[83] .

وعلى سبيل المثال، تجربة(Eastern cooperative oncology group(ECOG)) [84] بمقارنة تشارك Doxorubcine + Paclitaxel مع عامل وحيد فانه وجد معدل استجابة فاعلة أعلى في زمن أقصر، مع تشابه متوسط البقيا الكلية، لذا تستخدم عند تطور سريع للمرض أو الحاجة لضبط سريع للأعراض السريرية أو وجود نقائل حشوية وقصور أعضاء انتهائي. لكن العوامل الوحيدة تبقى أكثر تفضيلا لما لها من سمية أقل و نوعية حياة أفضل[85]

إن إشراك العلاج الكيماوي – الهرموني– البيولوجي قد يعطي كفاءة إضافية بمعدل سمية أعلى وقد أخفقت التجارب بتبيان تأثيرها على معدل البقيا مقارنة مع إعطاء نظام علاجي غير تشاركي .

المعالجة البيولوجية:العوامل المستهدفة الجزيئية تملك كفاءة أكثر في سرطان الثدي النقائلي وهي عوامل موجهه لل (HER 2) مثل lapatinib-Trastuzumab .

مثبطات ناقضات العظم:يجب أن تعطى لمرضى سرطان الثدي ممن لديهم نقائل عظمية وهي (بيس فوسفونات– دينوزوماب)، هذه العوامل تظهر تأثيرا مخففا للخطورة المتعلقة بالهيكل العظمي مثل الكسور – الحاجة للجراحة أو الأشعة على العظم –انضغاط الحبل الشوكي وفرط الكالسيوم الورمي.

- **خوارزميات المعالجة**:

يتم اختيارها حسب حالة HR – Her2.

أ- +HR,-Her2:

إذا كان المرض ذو تطور سريع أو مرض عرضي أو نقائل حشوية أو قصور أعضاء انتهائي فمن الأفضل كخط علاجي أول هو العلاج الكيماوي، وبعد استقرار الاستجابة للكيماوي

(عادة بعد٤-٦ أشهر) تدخل مرحلة الصيانة بالمعالجة الهرمونية وهذا النموذج يخفض التأثيرات الجانبية للعلاج بدون التأثير على البقيا الكلية[81, 86] .

وتبقى المعالجة الهرمونية خيارا أفضلاً أكثر ملائمة في المريضات اللاعرضييات أو بأعراض بسيطة وبدون نقائل حشوية ، وعند حدوث تطور مرضي سريع يمكن التبديل إلى معالجة بعامل كيماوي .

ب- Her2- , HR- :

العديد منهم يملكون تحت نمط عدواني. الخط الأول الموصى به هو العلاج الكيماوي سواء مشاركة أو بشكل متعاقب وتعتمد بشكل أساسي على الأعراض وتوضع النقائل وعبء المرض و عوامل أخرى متعلقة بالمريض .

ت- HER2+, HR- :

يوصى بإعطاء مشاركة العلاج الموجه لل Her2 مع العلاج الكيماوي .

ث- HER 2+, HR+ :

الخيارات العلاجية المتاحة هي العلاج الكيماوي ، العلاج الهرموني و العلاج الهدفي لل (HER 2) .

توصيات العلاج لدى المرضى ايجابيي عامل النمو البشروي في الداء النقيلي[87]

Trastuzumabبالمشاركة مع	Lapatinibبالمشاركة مع
Paclitaxelمع أو بدون Carboplatin	Paclitaxel
Capecitabin	Capecitabin
Docetaxel	Trastuzumab
Vinorelbine	

توصيات العلاج لدى المرضى سلبيي عامل النمو البشروي في الداء النقيلي

- ❖ يعتبر العلاج الكيماوي هو الأساس، مع تقييم دوري في حال الاستمرار بالعلاج الكيماوي، لتقييم سميته ونمط الحياة خلاله.
- ❖ المرضى اللذين لم يأخذوا انتراسيكلين، أو طوروا نقائل بمدة تزيد عن ١٢ شهر من العلاج المعتمد على الانتراسيكلين، نوصي بالانتراسيكلين خط أول [88].
- ❖ تنطبق هذه القاعدة على المرضى المعالجين بالتاكسانات سابقا[88].
- ❖ أما المشاركة الدوائية انتراسيكلين/ تاكسانات ملائمة كخط أول للمرضى سريعي التطور أو ممن لديهم توضع حشوي[88]. وتستخدم مفردة أو متشاركة، حسب التعرض السابق، الإمراضية، والجرعة التراكمية التي تقاس للدوكسوروبسين ب(٤٥٠ -٦٠٠ مغ\م^2)، وللايبي روبسين ب (٨٠٠ -١٠٠٠ مغ\م^2)
- ❖ يعتبر من الملائم إعطاء خط أول (Paclitaxel + Bevacizumab أسبوعي)[89]
- ❖ العوامل الوحيدة: Capecitabine-Vinorelbine-Gemcitabine بديل كخط أول في النساء المسنات، وذوات الحالة العامة السيئة، ويعتبر Capecitabine أشيع عامل وحيد يعطى كخط أول في حال المعالجة السابقة بالتاكسانات أو الانتراسيكلين، بسبب كفاءته وسهولة استخدامه.
- ❖ بأحد الدراسات على المرضى سلبيي عامل النمو البشروي وسلبيي المستقبلات الهرمونية، تبين أن هذا النمط يشيع عند النساء السود قبل سن الأربعين[90]، و تكون طفرة ال $BRCA_1$ إيجابية عند حوالي ٢٠% من هؤلاء المرضى[91]، أي أقل من ٦% من كل مرضى سرطان الثدي المترافق مع BRCA [92].

تصنف من ضمن الأورام عالية الدرجة، و غالباً ما تكون من النمط القنيوي الإلتهابي، سيئة الإنذار نسبة للبقيا و الوفيات، فهي تترافق مع زيادة الخطورة للنكس الموضعي، و توضعات الرئة والدماغ، مع توضع أقل للعظام[93, 94].

حسب NCCN فان انتقاء العلاج الهرموني عند إيجابيات المستقبلات الهرمونية يعتمد على[95]:

١. حالة Her2
٢. القصة السابقة للعلاج الهرموني: فالسيدات اللواتي طورن المرض بفترة ≤ ١٢ شهر من نهاية العلاج المتمم الهرموني، يؤدي لاعتماد العلاج الهرموني خط أول عند النكس بنقائل بعيدة .

فإذا قورن المرض بفترة > ١٢ شهر من نهاية العلاج المتمم الهرموني، يصبح بالإمكان إعطاء عامل هرموني آخر أو عامل كيماوي لخط ثان.

٣. الحالة الطمثية للسيدة: علاج سرطان الثدي سلبي ال Her2 كخط أول حسب الحالة الطمثية

نساء قبل الضهي[95]	نساء بعد الضهي[95, 96]
• ايقاف أو تثبيط المبيض: ١- تثبيط دوائي :بمضادات أو مشابهات GNRH (goserlin) ٢- جراحي: استئصال المبيض ٣- شعاعي: تشعيع المبيض • انتقاء مستقبلات الاستروجين بالتموكسيفين(TAM) • تشاركي(تاموكسيفين + استئصال أو كبح المبيض)SERM: وهو مفضل لتحسين البقيا الكلية الحرة للتطور أكثر من تثبيط المبيض لوحده، أما المقارنة مع التاموكسيفين غير معروفة. • مثبطات أنزيم الأروماتاز: anastrozol- letrozol تستخدم هنا مع وظيفة مبيضية سليمة، لأن	• مثبطات الأروماتاز AI مفضل خط أول يحسن البقيا الكلية OS مقارنة بالتاموكسيفين • SERM منتقاة بمجموعات معينة ١- غير قادرين بمتابعة AI بسبب السمية ٢- تخلخل عظام

عمله هو زيادة إنتاج إستروجين المبيض، يؤدي لتلقيم راجع سلبي للغدة النخامية حيث يستخدم قبل الضهي مع GNRH(goserlin) لتثبيط المبيض	

أما عن إشراك الهرموني مع الجزيئي: هناك دراسات واعدة عن مشاركة هذين العاملين، حيث وجد bevacizumab + letrozol صدى واسعاً في الأبحاث عند مرضى سلبيي الHer-2.

❖ **تقييم الاستجابة للعلاج:**

- القصة والفحص السريرية:

تسكين الأعراض هي الفاعلة الأساسية في تقييم الاستجابة و قد تكفي لوحدها . يستخدم الفحص الفيزيائي لتقييم الاستجابة في المرض الذي يسهل الوصول اليه (انكماش ظاهر بالآفة المجسوسة). ٥٠% من المرضى لا يقيمون بهذه الطريقة ويتبقى الواسمات الورمية أو الاختبارات الشعاعية هي المعتمدة بشكل أساسي .

- الواسمات الورمية:

هي علامات ورمية مصلية (CA15-3,CA27.2) كلاهما ينتج عن جين (MUC1/CEA)، فعالة لقياس فعالية الاستجابة العلاجية خاصة بالتوضعات الورمية التي لا يمكن الوصول لها[97] وبالتالي تنقص من الحاجة للتقييم ألشعاعي الدوري[98]. و لا حاجة لتقييم CEA بارتفاع MUC1. أكثر من ٢٠% من المرضى الذين نجح علاجهم الجهازي حدث لديهم فجأة ارتفاع عابر بالواسمات الورمية (ارتفاع كاذب) خلال الشهر الأول أو الثاني بعد العلاج الأولي (توهج الواسمات) بسبب احتمال تحرر الأضداد من تحلل الخلايا الورمية [99]. و قد ترتفع الواسمات الورمية في سوء الوظيفة الكبدية [99] أو مرضى عوز VIT-B12، التلاسيميا ومرض الخلية المنجلي .

- الدراسة الشعاعية[100]

يستخدم CT,MRI لتقييم الاستجابة العلاجية، وكذلك مسح العظام السنتي غرافيك التكراري،مسح مناطق فرط نشاط الخلايا الورمية العظمية بتقنية TC99. كما يوجد مقياس للتغيرات

الاستقلابية في النقائل العظميةSUV. والجدير بالذكر أن كلاً منPET و CT شائع لتقييم استجابة المرض الإنتقالي للعلاج، إذ يمتلك حساسية ونوعية عالية،وتقييم موثوق للاستجابة.

- الخلايا الورمية السيارة CTCs [101]

تقاس في عينة دم المرضى النقائليين لسرطان الثدي، فدراسات كبرى سلطت الضوء على هذا المقياس، واستنبطت أن CTCs≤٥ /٧.٥ مل من الدم تنبئ بالبقيا الحرة للنكس PFS و البقيا الكلية. يترافق ارتفاع CTCs في أي وقت من المعالجة مع تطور ورمي مكتشف بشكل أبكر من الدراسات الشعاعية التصويرية. على ضوء ذلك اقترحت ال ASCO اعتماده كمقياس روتيني لاختبار فائدة المتغيرات العلاجية لسرطان الثدي الانتقالي.

ثالثا: العلاج الموضعي لسرطان الثدي النقائلي

البقيا المتوسطة للمرحلة الانتقالية كما ذكرنا هي ١٨- ٢٤ شهر، و إن مشاركة العلاج الجهازي مع الموضعي لم تحم فقط من الاختلاطات الموضعية، لكنها أطالت البقيا.

العلاج الموضعي لمواقع معينة: يفيد العلاج الموضعي (شعاعي RT ، إجتثاث بالجراحة الإستئصالية التامة أو الجراحة الشعاعية المتتابعة – المعالجة بالتبريد) للنقائل المعزولة بإطالة فترة البقيا الحرة للنكس، دون زيادة بمعدل البقيا الكلية، وقرار اختيار المريض لهذا العلاج في ظل غياب الحالة الإسعافية الموضعية يكون بتصريح من المريض لإيقاف العلاج الجهازي العام.

الفترة الخالية من المرض (DFS):وهي الفترة بين تشخيص المرض وتطور النقائل البعيدة، فكلما طالت الفترة الخالية من المرض DFS زادت فائدة العلاج الموضعي.

وجود الحواف الايجابية عند الإستئصال الجراحي يؤدي لنتيجة مرضية سيئة.

المرضى المهيئين للجراحة في سرطان الثدي الإنتقالي[102]:

a) أعمار صغيرة.
b) مرض قليل الإنتشار.
c) نقائل حشوية قليلة أو معدومة.
d) إنذارية المرض جيدة وسلوك بيولوجي بطيء.

ويتطلب التدخل الجراحي[102] : تقييم تام للشروط الطبية للمريض، والحالة السريرية، وحجم سرطان الثدي، وقابلية الاستئصال التام مع حواف سلبية، والخطورة المتعلقة بالجراحة والفوائد المرجوة منها.

استعراض العلاجات الموضعية لبعض التوضعات الورمية:

- النقائل الرئوية المعزولة [103, 102]: تحدث عند ١٠-١٥ % من مرضى سرطان الثدي النقائلي،وإن استئصالها في مرضى معينين(السيطرة التامة على الورم البدئي- النقائل محصورة بالرئتين فقط، وقابلة للاستصال التام) يقترح فترة بقيا طويلة بمعدل ٥ سنوات بقيا كلية عند٣٠-٨٠ %، وفترة حياة متوسطة ٤٠-٨٠شهر، و قد يكون هذا الاستئصال مشخصاً وعلاجياً، لنفي ورم بدئي آخر في الرئة.
- النقائل الكبدية: شائعة عند أكثر من نصف المرضى النقائليين كتطور متأخر مترافق مع انتشار مرضي، وإنذار سيء، فقط في ٥-١٢ % من المرضى تكون النقائل الكبدية معزولة[104]، ويجدر تسليط الضوء على أن الاستئصال التام للنقائل الكبدية يترافق مع بقيا طويلة بمرضى منتقيين،فالبقيا الكلية المتوسطة ٤٠ شهراً بمجال امتد من ٢٣ إلى٧٧ شهراً، و البقيا التابعة للاستئصال لخمس سنوات ٤٠ %،أما الوفيات الجراحية فتقدر ٠-٦ %.

المرشح المثالي لإجراء الجراحة[103] هو الذي: يملك نقيلة وحيدة– لا دليل على مرض خارج كبدي – وظيفة كبدية طبيعية– حالة عامة جيدة– الفترة الحرة للمرض DFI طويلة.وليس من الواضح فيما إذا كانت النقائل المتعددة تنبئ بحالة إنذارية سيئة (سلبية) لاستئصال النقائل الكبدية، طالما يمكن استئصال هذه النقائل بشكل تام.والجدير بالذكر أن الإغلاق الموضعي الوريد الباب الكبدي قرار نموذجي في حال موانع الاستئصال الجراحي.
العلاج المباشر الهدفي للكبد يتضمن : الأشعة الجسيمية المصوبة SBRT –الأشعة المصوبة داخلياً SIRT- الإجتثاث بالترددات الراديوية RFA- حقن الإيتانول بطريق الجلد– معالجة عن طريق الإرقاء بالتبريد– المعالجة الكيماوية بالحقن الشرياني الكبدي–TACE الإرقاء الكيماوي الشرياني– المعالجة الفراغية بالليزر.

- النقائل العظمية: وهي شائعة في مرضى سرطان الثدي، يعتمد العلاج الموضع (جراحي أو شعاعي)

- النقائل الدماغية: ازداد حدوثها نتيجة القدرة على كشف النقائل الصغيرة بمرنان الدماغ وتحكم أفضل بالمرض خارج الدماغي بسبب تطور العلاج الجهازي[105]، يعتبر سرطان الثدي ثاني أشيع ورم مترافق مع نقائل دماغية في الولايات المتحدة الأميركية[106] حيث تحدث عند ٢١% من مرضى أورام الثدي[105]، و يزداد تواترها بوجود[107, 52]: نقائل رئوية- مستقبلات هرمونية سلبية مع عامل نمو بشروي إيجابي - مرضى Triple negative- ونتيجة العلاج المتمم الموجه بالتراستوزوماب[108](بالرغم من أن علاقة العلاج بتطور النقائل مازالت غير واضحة)، غالبا ماتنتقل بالطريق الدموي لتتوضع في المناطق التي يخف إليها التدفق الدموي (الوصل مابين المادة الرمادية و البيضاء)، منتقية بشكل خاص المناطق الخلفية من الدماغ، وأكثر ما تكون وحيدة. تعالج النقائل الدماغية في أورام الثدي حسب إنذارية المرضى (تقييم الإنذارية ب[106,109]: تحت نمط الورم- الحالة العامة- العمر< ٤٠- العرق الأسود- المستقبلات الهرمونية وعامل النمو البشروي- البقيا الكلية المتوقعة) وعدد النقائل:

١- المرضى جيدي الإنذار: معالجة موضعية جراحية/ شعاعية.

٢- المرضى سيئي الإنذار: معالجة جهازية إضافة للعلاج الهدفي للنقائل الدماغية.

ويتم التدبير وفق مايلي:

- آفة وحيدة: علاج جراحي استئصالي أو تشعيعي مصوب (SRS) للآفات التي لا يمكن الوصول إليها أو المرضى غير المرشحين للجراحة.
- آفات بعدد محدد(٢- ٣): يعتمد العلاج على عدة عوامل كموقع الورم وقياسه،والسمية المحتملة للعلاج المختار. نفضل هنا تشعيع كامل الدماغ WBRTوقد يتبع بالجراحة الإستئصالية أو SRS
- آفات عديدة: بوجود إنذار سيء نوصي بWBRT، يضاف بعدها SRS للمرضى جيدي الإنذار.
- مرضى إيجابيي الHER-2: يكون Lapatinib+ Capecitabine خيارا بديلا عن WBRT [110].
- مرضى سلبيي ال HER-2 :يكون Bevacizumabe+ Carboplatineخياراً جيداً[111].
- المرضى المستقرين والمسيطر على مرضهم خارج الدماغي و مرضى ال $HER\text{-}2^{-}$ HR^{+} وفترة البقيا طويلة تكون خياراتهم العلاجية أكثر غزواً.

يضاف إلى علاج النقائل العلاج العرضي ويتضمن:

١- التحكم بالوذمة حول الورمية و ارتفاع الضغط داخل الدماغ بالكورتيكوئيدات.

٢- الوقاية من الإختلاجات.

٣- تجنب وتدبير مرض انسداد الوريد الخثري.

خامسا: أعراض و علامات سرطان الثدي[112]:

- **كتلة في الثدي**: وهي العرض الأول عند حوالي 70% من السيدات, تكون غالباً وحيدة الجانب, مشرشرة الحواف, غير منتظمة. وتجدر الإشارة بأن سرطان الثدي يصبح مجسوساً بقطر 1 سم, وبما أنه يتضاعف مرة كل 3-9 أشهر لذا يحتاج إلى مدة لا تقل عن 5 سنوات ليظهر سريرياً.
- **تغيرات الحلمة:**غالباً ما تكون أحادية الجانب, حيث يحدث صغر و غؤور بالحلمة,وانكماش في الجلد, بسبب نمو الخلايا الورمية وغزوها لنسيج الثدي.
- **الألم**: يحدث في الأورام المتقدمة, حيث أن90% من سرطانات الثدي غير مؤلمة.
- **علامات جلدية التهابية:**وهي عبارة عن تقرح الجلد و احمراره, حيث أن الخلايا الورمية تغزو اللفافة العميقة فالعضلة الصدروية ثم جدار الصدر في المراحل المتقدمة.
- **ضخامة العقد اللمفية:** إن أول العقد اللمفية إصابة هي العقد تحت الإبطية, فمجرد وجود إصابة عقدية واحدة يستوجب ذلك علاجاً كيماوياً.
- **تورم الذراع**: بسبب خلل بآلية النزح اللمفاوي بالطرف.
- **أعراض عامة:**تعب- وهن عام- فقر دم- نقص وزن.
- **أعراض النقائل البعيدة:** نتيجة التأثير الكتلي الناجم عن توضع النقيلة.

التشخيص[113]:

- **الفحص الذاتي:** أكثر من 90% من أورام الثدي تكشف بالفحص الذاتي, حيث يجرى مرة واحدة شهريا, بعد انتهاء الدورة الطمثية.
- **تصوير الثدي:** ويكون بهدف المسح أو التشخيص

المسح: حيث يجرى لجميع النساء فوق الخمسين, في حين يجرى قبل عشر سنوات من أول إصابة لسرطان الثدي في العائلة عند النساء ذوات الخطورة العالية(قصة عائلية).

التشخيص: يمكن كشف الآفة شعاعياً قبل كشفها سريرياً بحوالي السنتين, و تعتبر التكلسات المجهرية علامة وصفية لسرطان الثدي على الماموغرافي.

- **إيكوغرافي الثدي:** فعاليته بتمييز الآفات الصلبة من الكيسية, رغم انحسار استخدامه التشخيصي في الآونة الأخيرة.
- **مرنان الثديMRI** : تم اعتماده في المجتمع الأميركي في النساء عاليات الخطورة إلى جانب الماموغرافي, له حساسية لتشخيص سرطان الثدي بنسبة 75% في عمر الأربعينيات, و90% في الخمسينيات والستينيات, وهو لا يعتبر ذو أهمية للنساء الأصغر من 40 أو أكبر من 70 عاماً[114].
- **التشخيص النسيجي أو الخلوي:**

١- **FNA:** وسيلة سهلة وسريعة وغير مؤلمة, تعطي معلومات عن وجود خباثة دون إمكانية إجراء الدراسة النسيجية و تحديد النمط الباثولوجي التلوينات المناعية, لكنها تحمل سلبية كاذبة.

٢- **الخزعة المفتوحة:**

خزعة شقية: للكتل الكبيرة

خزعة استئصالية: للكتل الصغيرة

خزعة مخروطية: موجهة للآفات غير المجسوسة سريرياً, لكنها مشخصة شعاعياً.

التقييم المبدئي لسرطان الثدي:

- القصة النوعية لسرطان الثدي باستعراض القصة الطمثية, والعائلية, و بقية عوامل الخطورة.
- فحص الثدي: حيث يتم تحديد حجم الآفة و حوافها و مكانها, و تبدلات الجلد فوقها, و تغيرات الحلمة المرافقة.
- فحص العقد اللمفاوية الإبطية, و العقد فوق و تحت الترقوة.
- إجراء الخزعة لتحديد نوع التشريح المرضي, مع تقييم كل من عامل النمو البشروي,والمستقبلات الهرمونية (ER.PR.HER2).
- التقييم المخبري المتكامل: تعداد و صيغة, وظائف كلية, وظائف كبد....
- التقييم الشعاعي: بإجراء طبقي محوري ماسح, صورة صدر, ايكو قلب...
- ثم يتم بعدها تحديد المرحلة و درجة الورم و وضع الخطة العلاجية المناسبة.

التشريح المرضي لسرطان الثدي :

يوجد عدة أنماط تشريحية مرضية لسرطان الثدي,أشيعها الأورام السرطانية الغدية (ADK), وهذه الأنماط هي:

أولا: النمط الفصيصي: ويقسم إلى

موضع(LCIS) : Lobular Carcinoma in situ

غازي(ILC):Invasive Lobular Carcinoma

ثانيا: النمط القنيوي ويقسم إلى:

موضع(DCIS) : Ductal Carcinoma in situ

غازي (IDC) : Invasive Ductal Carcinoma

ثالثا: أنماط أخرى مثل الساركوما و اللمفوما و باجيت.

HISTOPATHOLOGIC TYPE

The histopathologic types are the following:

In situ Carcinomas

NOS (not otherwise specified)
Intraductal
Paget's disease and intraductal

Invasive Carcinomas

NOS
Ductal
Inflammatory
Medullary, NOS
Medullary with lymphoid stroma
Mucinous
Papillary (predominantly micropapillary pattern)
Tubular
Lobular
Paget's disease and infiltrating
Undifferentiated
Squamous cell
Adenoid cystic
Secretory
Cribriform

يصنف سرطان الثدي حسب تمايز الخلايا القنيوية, والشذوذات النووية, إلى أربع درجات نسيجية وهي:

<u>الدرجة النسيجية للورم (تصنيف نوتنغهام)</u>

G X : لا يمكن تقييم الدرجة النسيجية

G 1 : درجة نسيجية منخفضة (متمايز بشكل جيد)

G 2 : درجة نسيجية متوسطة (متمايز بشكل متوسط)

G 3 : درجة نسيجية عالية (متمايز بشكل ضعيف أو غير متمايز)

التصنيف المرحلي لسرطان الثدي حسب AJCC

(American Joint Committee on Cancer) يعتمد على الموجودات التشريحية المرضية و السريرية, وله دور أساسي بالإنذار و تقرير العلاج.

TNM 7

T الورم البدئي	⟸
T	لا يمكن تقييم الورم البدئي
T_o	لا دليل على وجود الورم البدئي
$T_{is(DCIs)}$ Tis(LCIS) Tis(pagets)باجيت	Carcinoma in Situ Ductal ورم سرطاني قنيوي في الموضع Lubular Carcinoma in Situ ورم سرطاني فصيصي في الموضع داء باجيت في الحلمة ليس له علاقة بالورم السرطاني الغازي و /أو الورم السرطاني في الموضع (DCIS OR LCIS) المتوضعة في برانشيم الثدي .الكارسينوما ورم سرطاني المتوضعه في برانشيم الثدي المتعلقة بداء باجيت تصنف وفقا لحجم و مواصفات الورم بالبرانشيم ، بالرغم من ذلك يجب أن يشار لوجود داء باجيت
T_1	الورم أصغر أو يساوي20 مم بقطره الأعظمي T1mi الورم أقل أو يساوي 1مم بقطره الأعظمي T_{1a} الورم بقطر أعظمي أكبر من 1 مم و لكن أقل أو يساوي 5 مم T_{1b} الورم بقطر أعظمي أكبر من 5مم ولكنه أقل أو يساوي 10 مم T1c الورم بقطره الأعظمي أكبر من 10 مم و لكن أصغر أو يساوي 20مم
T_2	الورم بقطر أعظمي أكبر من20مم و لكن أصغر أو يساوي 50مم
T_3	ا لورم بقطره الأعظمي أكبر من 50 مم
T_4	• الورم بأي حجم مع امتداد لجار الصدر و / أو للجلد (تقرح أو عقيدات جلدية) • ملاحظة : الأرتشاح للأدمة لوحدها لا يعتبر T4 • T4a الإرتشاح لجدار الصدر و لا يشمل ارتشاح أو تثبت العضلة الصدروية • T4b تقرح بالجلد و / أو وجود عقد نجمية بالجلد في نفس الجهة و / أو وذمة (بما في ذلك علامة قشر البرتقال) ، و لكن لا تحقق معايير الثدي الإلتهابي • T4c اجتماع T4a و T4b معا • T4d كارسينوما التهابية

N العقد الناحية ⟸	
سريريا :	
N_x	لا يمكن تقييم حالة العقد
N_o	عقد سليمة
N_1	نقائل لعقد لمفاوية إبطية بنفس الجهة و بالمستوي ٢,١ و تبقى العقد متحركة
N_2	نقائل لعقد لمفاوية إبطية بنفس الجهة و بالمستوي ٢,١ و تكون سريريا متثبتة أو ملتحمة ؛أو وجود عقد ثديية باطنية بنفس الجهة (مكتشف سريريا) مع غياب وجود سريري لنقائل عقد إبطية N2aنقائل لعقد لمفاوية إبطية بنفس الجهة و بالمستوي ٢,١ و تكون سريريا متثبتة أو ملتحمة N2bوجود عقد ثديية باطنية بنفس الجهة (مكتشف سريريا) مع غياب وجود سريري لنقائل عقد إبطية
N_3	وجود نقائل للعقد تحت الترقوة (مستوى ٣) بغض النظر عن وجود أو عدم وجود نقائل عقدية بالمستوى ١ و ٢ ؛ أو اكتشاف سريري لنقائل عقدية ثديية باطنة مع وجود نقائل عقدية إبطية في المستوى ١ و ٢ ؛ أو وجود نقائل عقدية للعقد فوق الترقوة بغض النظر عن وجود نقائل للعقد الإبطية أو العقد الثديية الباطنية N3a: وجود نقائل للعقد تحت الترقوة (مستوى ٣) بغض النظر عن وجود أو عدم وجود نقائل عقدية بالمستوى ١ و٢ N3b: اكتشاف سريري لنقائل عقدية ثديية باطنة مع وجود نقائل عقدية إبطية في المستوى ١ و ٢ ؛ أو وجود نقائل عقدية للعقد فوق الترقوة بغض النظر عن وجود نقائل للعقد الإبطية أو العقد الثديية الباطنية N3c : وجود نقائل عقدية للعقد فوق الترقوة بغض النظر عن وجود نقائل للعقد الإبطية أو العقد الثديية الباطنية
نسيجيا (pN)	
PNx	لا يمكن تقييم حالة العقد (كأن قد أستؤصلت من قبل للدراسة النسيجية)
pN0	عقد سليمة نسيجيا ملاحظة : تعرف تجمعات الخلايا الورمية المعزولة بتجمعات صغيرة من الخلايا ليست أكبر من ٠,٢ مم أو خلايا ورمية وحيدة ، أو تجمع خلايا أقل من ٢٠٠ خلية بمقطع نسيجي واحد . تستبعد التجمعات الخلوية المعزولة من كونها نقائل عقدية و لكن يجب ان تذكر مع العدد الكلي للعدد المقيمة

	. P N0(i-) : سلبية النقائل العقدية . سلبية التلوين المناعي النسيجي PN0(i+) : خلايا ورمية بالعقد الناحية أصغر من ٠,٢ مم (مكتشفة بتلوين الهيماتوكسلين ايوزين أو بالتلوين الكيميائي المناعي النسيجي) PN0(mol-) : سلبية النقائل العقدية ، سلبية الموجودات الجزيئية (RT-PCR) PN0(mol+) : نقائل عقدية مكتشفة بالطرق الجزيئية (RT-PCR) ، و غير مكتشفة بالطرق النسيجية أو بالتلوين الكيمائي االنسيجي المناعي
PN1	نقائل مجهرية ؛ أو نقائل ل١– ٣ عقد إبطية ؛ و /أو نقائل للعقد الثديية الباطنة مكتشفة عبر تقنية العقدة الحارسة و غير مكتشفة سريريا PN1mi نقائل مجهرية (أكثر من ٠,٢ مم و /أو أكثر من ٢٠٠ خلية ، و لكن أقل من ٢ مم) PN1a نقائل ل١– ٣ عقد إبطية ، على الأقل واحدة بحجم أكثر من ٢ مم PN1b نقائل للعقد الثديية الباطنة مكتشفة عبر تقنية العقدة الحارسة (مجهريا أو عيانيا) و غير مكتشفة سريريا PN1c نقائل ل١– ٣ عقد إبطية و نقائل للعقد الثديية الباطنة مكتشفة عبر تقنية العقدة الحارسة (مجهريا أ عيانيا) و غير مكتشفة سريريا
PN2	نقائل ل ٤–٩ عقد إبطية ؛ أو نقائل مكتشفة سريريا للعقد الثديية الباطنة مع غياب النقائل للعقد الإبطية PN2a نقائل ل ٤–٩ عقد إبطية (على الأقل واحدة من التوضعات الورمية أكبر من ٢ مم) PN2b نقائل مكتشفة سريريا للعقد الثديية الباطنة مع غياب النقائل للعقد الإبطية
PN3	نقائل عقدية إبطية ل ١٠ أو أكثر من العقد ؛ أو نقائل للعقد تحت الترقوة (مستوى ابطي ٣) ؛ أو نقائل مكتشفة سريريا للعقد الثديية الباطنة مع وجود واحدة أو أكثر من النقائل للعقد الإبطية بالمستوى ١ و ٢ ؛ أو نقائل لأكثر من ٣ عقد إبطية مع نقائل للعقد الثديية الباطنة مكتشفة عبر تقنية العقدة الحارسة (مجهريا أ عيانيا) و غير مكتشفة سريريا ؛ أو نقائل للعقد فوق الترقوة في نفس الجهة PN3a نقائل عقدية إبطية ل ١٠ أو أكثر من العقد(على الأقل واحدة من التوضعات الورمية أكبر من ٢ مم) ؛ أو نقائل للعقد تحت الترقوة (مستوى ابطي ٣) PN3b نقائل مكتشفة سريريا للعقد الثديية الباطنة مع وجود واحدة أو أكثر من النقائل للعقد الإبطية بالمستوى ١ و ٢ ؛ أو نقائل لأكثر من ٣ عقد إبطية مع نقائل للعقد الثديية الباطنة مكتشفة عبر تقنية العقدة الحارسة (مجهريا أ عيانيا) و غير مكتشفة سريريا PN3c نقائل للعقد فوق الترقوة في نفس الجهة

M النقائل البعيدة ⟸	
M0	لا يوجد نقائل بعيدة cM(I+) : لا دليل سريري أو شعاعي لنقائل بعيدة ، و لكن يوجد توضعات من خلايا ورمية جوالة في الدم أو بنقي الدم مكتشفة بطريقة مجهرية أو جزيئية . أو وجود انتقال لعقد غير ناحية بحجم أقل من 0.2مم و لكن دون وجود اعراض أو علامات للنقائل .
M1	يوجد نقائل بعيدة محددة عبر الفحص السريري و بالوسائل الشعاعية و / أو مثبت نسيجيا وأكبر من 0.2 مم

التصنيف المرحلي:

Table 1 (continued)

ANATOMIC STAGE/PROGNOSTIC GROUPS

Stage 0	Tis	N0	M0	**Stage IIIA**	T0	N2	M0
Stage IA	T1*	N0	M0		T1*	N2	M0
Stage IB	T0	N1mi	M0		T2	N2	M0
	T1*	N1mi	M0		T3	N1	M0
Stage IIA	T0	N1**	M0		T3	N2	M0
	T1*	N1**	M0	**Stage IIIB**	T4	N0	M0
	T2	N0	M0		T4	N1	M0
Stage IIB	T2	N1	M0		T4	N2	M0
	T3	N0	M0	**Stage IIIC**	Any T	N3	M0
				Stage IV	Any T	Any N	M1

الدراسة العملية

2016- 2017

أهمية الدراسة:

يعد سرطان الثدي الأشيع عالمياً عند النساء[1]، مع انخفاض في الإمراضية يعود للتشخيص المبكر والعلاج المتمم. و يحدث الموت عادة نتيجة تطور الإنتقالات البعيدة. و هنا نذكر بأن ١٠% من النساء المصابات بسرطان الثدي لديهن انتقالات لحظة التشخيص. ويغلب الميل لتطورها لاحقاً في الأورام المتقدمة[51].

و لما كان الورم ينجم عن اضطراب في عمل الخلية وتمايزها، فلابد هنا من إلقاء الضوء على العوامل المؤثرة بهذا الاضطراب وتحديدها، وإيجاد العلاج الهدفي الموجه للسيطرة عليها.

أظهرت الدراسات العالمية أن الخلية السرطانية قد تميل الى تشكيل نقائل باكرة لأماكن معينة حسب تركيبها الجيني [52 ,51]، وتبعاً للعوامل المؤثرة بعملها. ومن هنا ظهرت أهمية عوامل الخطورة سواء الإنذارية أو التنبؤية، ومنها عامل النمو البشروي HER-2، والمستقبلات الهرمونيةHR، في مدى تأثيرها على وجود النقائل في مرضى سرطان الثدي، وأماكن توزعها[51, 52, 115].

تعتبرالعظام، الكبد، و الرئة أماكن ثانوية شائعة في سرطانات الثدي. ومن المعلوم أن موقع النقائل يؤثر على فترة البقيا، فمرضى النقائل الدماغية أو المتعددة ثبت أن نتائج البقيا لديهم أقل[52, 115].

و قد خلصت الدراسات التي أجريت على مرضى يحملون فرط تعبيرية لمورثة عامل النمو البشروي HER-2 في ورمهم البدئي، بأنه يشكل عاملاً انذارياً سيئاً، حيث يجعل الخلية الورمية اكثر وحشية، فتزيد من قدرتها لتشكيل نقائل باكرة، بتوضعات معينة[51, 52, 115]، وبالتالي إمكانية دراسة المرض بمراحل مبكرة، ومعرفة توجه الورم السريري، واعتماد وسائل تشخيصية اكثر جدوى. إضافة لاستقصاءات مناسبة لتحديد مواضع الإنتقال بصورة أبكر، وأخيراً البحث في أنظمة واعدة في المجال العلاجي و الوقائي.

لقد تم العمل على عامل النمو البشروي، كمحاولة لدراسة علاقته بتوضع النقائل في سرطان الثدي الانتقالي، و الربط ما بين وجود عامل النمو البشروي وأماكن التوضع المفضلة للخلية الورمية الحاوية عليه.

هدف الدراسة:

الهدف الأولي: تحديد علاقة أماكن توضع النقائل في سرطان الثدي بحالة عامل النمو البشروي الـHER-2.

الهدف الثانوي: دراسة التأثير الثانوي لحالة المستقبلات الهرمونية والعمر على هذا التوضع.

تصميم الدراسة:

الدراسة المجراة هي دراسة حشدية، راجعة، إحصائية، عشوائية من مريضات الثدي الانتقالي في مشفى البيروني الجامعي المشخصين لعام (٢٠١٢-٢٠١٣- ٢٠١٤).

الدراسة ذات ذراعين تعتمد في كل ذراع على توضع النقائل وفقا لحالة عامل النمو البشروي HER-2.

مكان الدراسة و زمانها:

مشفى البيروني الجامعي، بدأ العمل بالدراسة في ٢٠١٥/٨/٩.

عدد المرضى:

١٩٣ مريضة سرطان ثدي نقيلي من المراجعات لمشفى البيروني خلال الأعوام (٢٠١٢- ٢٠١٣ - ٢٠١٤). تم الاختيار بطريقة الاعتيان العشوائي ل ١٠٠ مريضة سلبية عامل النمو البشروي HER-2 ، و٩٣مريضة إيجابية عامل النمو البشروي HER-2 .

معايير قبول المرضى في الدراسة:

أن يكون الورم محققاً لما يلي:

١) ورم ثدي مثبت بالتشريح المرضي خلوياً ونسيجياً.
٢) أن يكون الورم مدروساً من ناحية مستقبل عامل النمو البشروي2-HER وتحديد إيجابيته بأحد الطرق IHC (HER-2^{+3})_ FISH> 2_ CISH
٣) أن يكون الورم مدروساً من ناحية المستقبلات الهرمونية (إيجابية أو سلبية).
٤) أن يكون الورم نقيلي أثناء انتقاء العينة.

٥) أن تكون الآفة النقيلية مؤكدة شعاعياً بأحد الطرق الآتية: MRI - CT - PET دماغ- ومضان عظام- إيكو بطن.
٦) أن يكون المرض نقيلي إلى أحد الأعضاء التالية: الدماغ- الأحشاء(كبد – رئة)- العظام.

معايير رفض المرضى<الاستبعاد>:

١) الورم غير مستوف لأحد معايير الاشتمال.
٢) مرضى $HER\text{-}2^{++}$ مدروسين بطريقة IHC وغير مدروسين بطريقة FISH\CISH .
٣) وجود خباثة مرضية أخرى.
٤) وجود إصابة ورمية في الثدي ثنائية الجانب.

طريقة العمل بالدراسة :

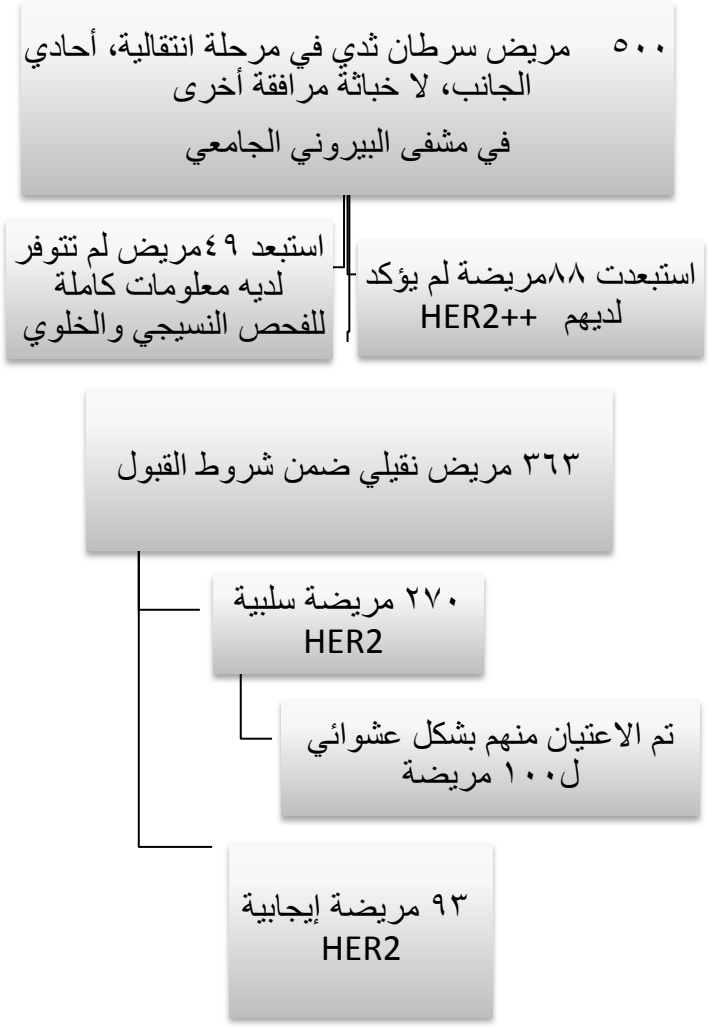
١. تمت مراجعة أضابير المرضى لعام (٢٠١٢ – ٢٠١٣ – ٢٠١٤) لتحديد مرضى سرطان الثدي النقيلي (عند التشخيص أو لاحقاً).
٢. تم اختيار عدد من مريضات سرطان الثدي الانتقالي، حسب معايير الإشتمال و الإستبعاد بنفس الفترة الزمنية للدراسة، بشكل عشوائي بحسب طريقة الإعتيان العشوائي البسيط.
وجد ١٠٠ مريض سلبي الHER-2 في عينة عشوائية مؤلفة من ١٥٩ مريض سرطان ثدي نقيلي، وبالتالي تم استكمال جمع المرضى حتى الوصول لعينة تتألف من ٩٣ مريض إيجابي HER-2.
٣. تم تعبئة المعلومات الشخصية و الطبية بالاستمارة الخاصة بالدراسة.
٤. تم تسجيل الدرجة النسيجية لسرطان الثدي لكل حالة من خلال نتيجة التشريح المرضي للخزعات، ونوع ونتائج الجراحة المنتقاة لكل مريضة.
٥. تم وضع المرحلة النسيجية وفق تصنيف TNM، واستعيض عنها بالمرحلة السريرية في حال عدم إمكانية تقييم العقد بإجراء العمل الجراحي.
٦. سجلت بعدها نتائج التحليل النسيجي لعامل النمو البشروي HER-2، والمستقبلات الهرمونية HR.
٧. حدد لكل مريضة نوع العلاج الذي تلقته (جراحي- كيماوي- شعاعي- هرموني- وبيولوجي).

٨. تم تدوين نوع الإستقصاءات الشعاعية المجراة لكل مريض لتحري أماكن النقائل و وجودها: (تصوير طبقي محوري للصدر و البطن- مرنان او طبقي محوري للدماغ- ومضان عظام- إيكو بطن).

٩. دراسة موضع الإنتقال (حشوي – دماغي – عظمي) وفقا لحالة الHER2 ضمن ذراعين إيجابي و سلبي HER-2 مع تحديد النسب.

و أخيرا دراسة تأثير كل من المستقبلات الهرمونية و العمر في توزع النقائل في ذراعي الHER-2 المدروسين.

مخطط رقم ٢



النتائج:

أولاً: صفات المرضى :

شارك في الدراسة ١٩٣ مريض سرطان ثدي نقيلي وفق معايير القبول والرفض، وضعت المريضات ضمن ذراعين أحدهما سلبي يتضمن ١٠٠ مريضة، والآخر إيجابي محتوٍ على ٩٣ مريضة. الذراعين درسوا من ناحية العمر، الحالة الطمثية، حجم الورم، حالة العقد اللمفية، الدرجة النسيجية، والمستقبلات الهرمونية. انظر جدول رقم ١.

الجدول رقم ١: الصفات السريرية والبيولوجية عند ١٩٣ مريض سرطان ثدي نقيلي:

خصائص المرضى	HER2ايجابيN=93 N (%)	HER2 سلبيN=100 N (%)
الجنس أنثى ذكر	 90 (96.77) 3 (3.23)	 98(98) 2 (2)
العمر الوسطي المجال	 45 28-62	 49 25-79
الحالة الطمثية قبل الضهي بعد الضهي	 66 (70.9) 27 (29.03)	 55 (55) 45 (45)
حجم الورم T1 T2 T3 T4	 9 (9.7) 42 (45.2) 21 (22.6) 21 (22.6)	 4 (4) 43 (43) 37 (37) 16 (16)
حالة العقد N0 N1 N2 N3	 6 (6.5) 18 (19.4) 51 (45.8) 18 (19.8)	 6 (6) 17 (17) 51 (51) 25 (25)

الدرجة النسيجية G 1- 2 G 3	52 (55.91) 41 (44.08)	62 (62) 38 (38)
المستقبلات الهرمونية إيجابية سلبية	36 (38.70) 19 (20.43)	77 (77) 23 (23)

خضعت المريضات لعمل جراحي تام أو جزئي، عدا ١٥ مريضة نقيلية منذ البدء، و٣ مريضات استبعدن من الجراحة التامة بسبب إمراضيات أو لسوء حالة عامة.

استكملت ١٨٥ مريضة العلاج الكيماوي، بينما ٣ مريضات توفين قبل تلقي العلاج، و٥ مريضات لم يستكملن علاجهن.

خضعت ١٦١ مريضة للعلاج الشعاعي، و١٠٤ للعلاج الهرموني، أما العلاج البيولوجي فكان من نصيب ١٩ مريضة فقط. أنظر الجدول رقم ٢

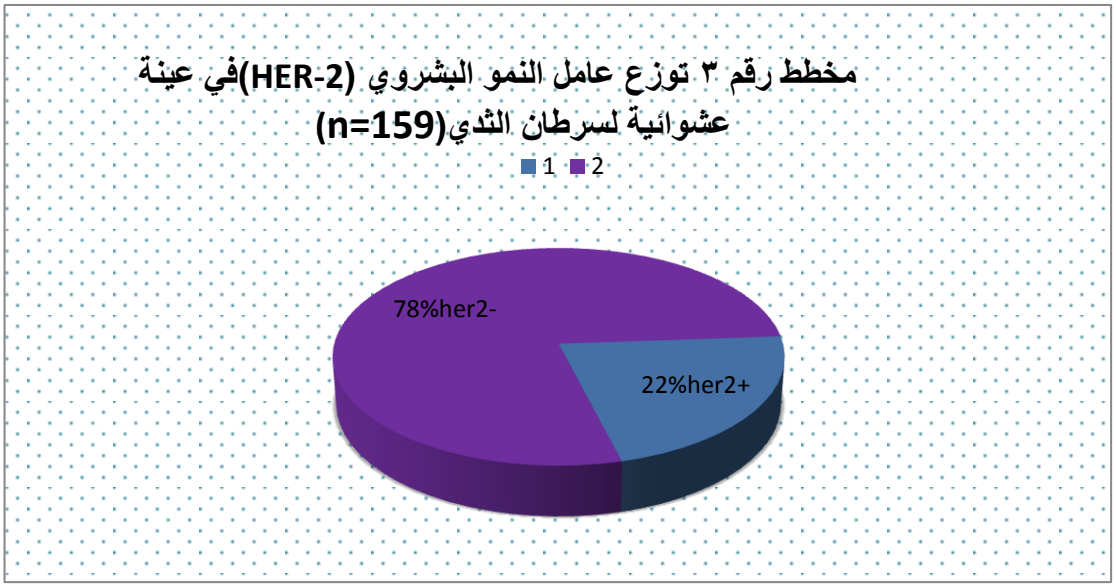
الجدول رقم ٢: صفات المرضى وفقاً للعلاجات المقدمة

خصائص المرضى	HER2ايجابيN=93 N (%)	HER2 سلبيN=100 N (%)
العلاج الجراحي استئصال تام(ثدي معدل) استئصال جزئي(الكتلة) عدم الجراحة	82 (88.172) 2 (2.15) 9 (9.67)	90 (90) 4 (4) 6 (6)
العلاج الكيماوي معتمد تاكسان/انتراسيكلين غير معتمد تاكسان/انتراسيكلين لا علاج كيماوي	87 (93.54) 3 (3.22) 3 (3.22)	95 (95) 3 (3) 2 (2)

العلاج الشعاعي		
نعم	76 (81.72)	85 (85)
لا	17 (18.27)	15 (15)
العلاج الهرموني		
نعم	31 (33.33)	72 (72)
لا	5 (5.37)	4 (4)
العلاج البيولوجي		
نعم	19 (20.43)	0 (0)
لا	74 (79.56)	0 (0)

توزع المرضى حسب حالة الـHER-2:

في عينة مرضى مؤلفة من ١٥٩ مريض من سرطان الثدي النقيلي، وجد نسبة الإيجابية للHER-2 (٢٢%).

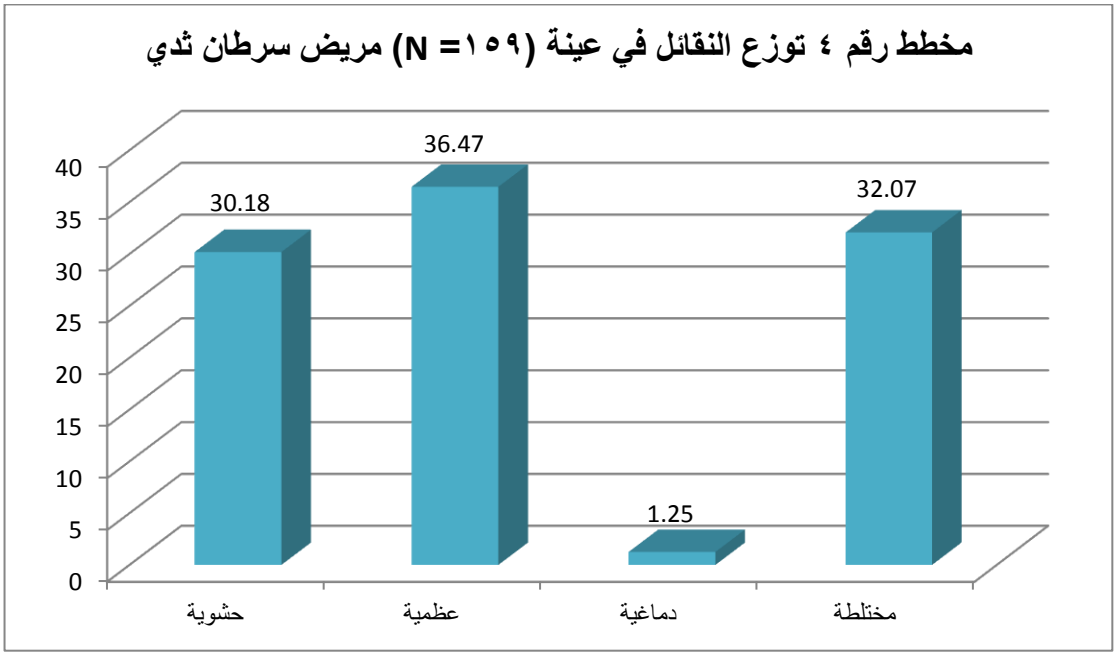


ثانياً: دراسة توضع النقائل عند مرضى سرطان الثدى:

أ- توضع النقائل في عينة عشوائية من سرطان الثدي:

في العينة العشوائية المؤلفة من (١٥٩) مريضة بغض النظر عن حالة HER-2 وجد أن:

النقائل العظمية هي المكان الأشيع ٥٨ مريض (٣٦.٤٧%)، مقارنة مع الحشوية ٤٨ (٣٠.١٨)، والدماغية ٢ (١.٢٥)، والمختلطة ٥١ (٣٢.٠٧).

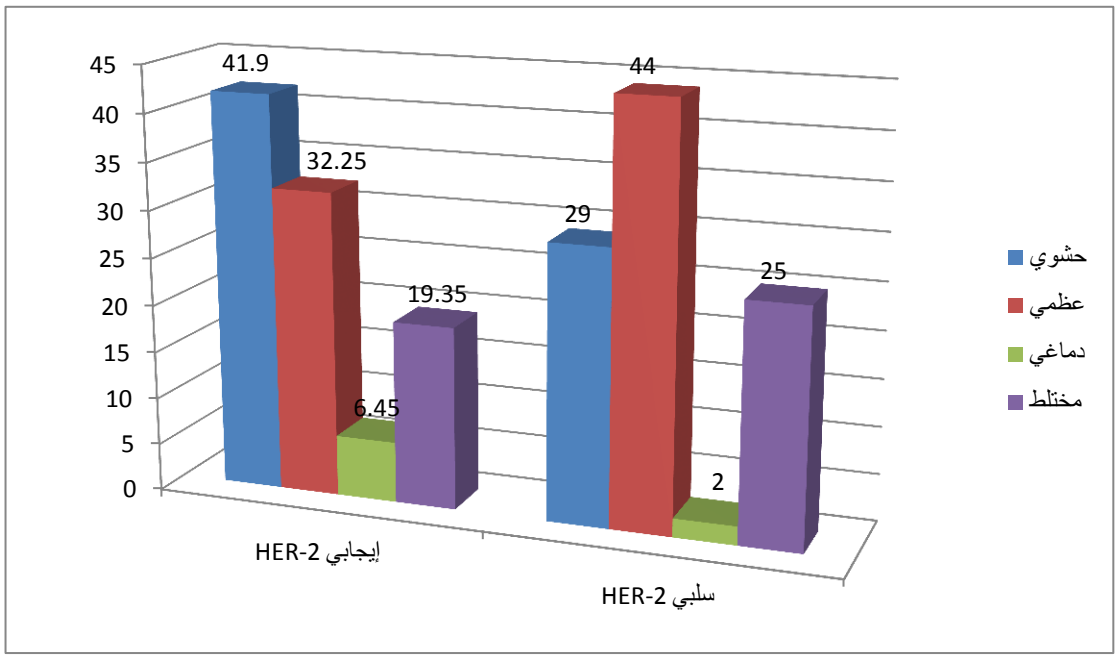


ب- توزع النقائل في سرطان الثدي تبعاً لحالة ال HER-2:

ذراع مرضى her-2 الإيجابي: زادت التوضعات الحشوية عند ٣٩ مريض (٤١.٩%)، والدماغية ٦(٦.٤٥)، مقارنة مع العظمية ٣٠ (٣٢.٢٥)، ، والمختلطة ١٨(١٩.٣٥).

ذراع مرضى الHER-2 السلبي: بقيت النقائل العظمية هي الأعلى٤٤ مريض (٤٤%)، مقارنة بالتوضعات الحشوية ٢٩(٢٩%)، الدماغية ٢(٢%)، المختلطة ٢٥(٢٥%).

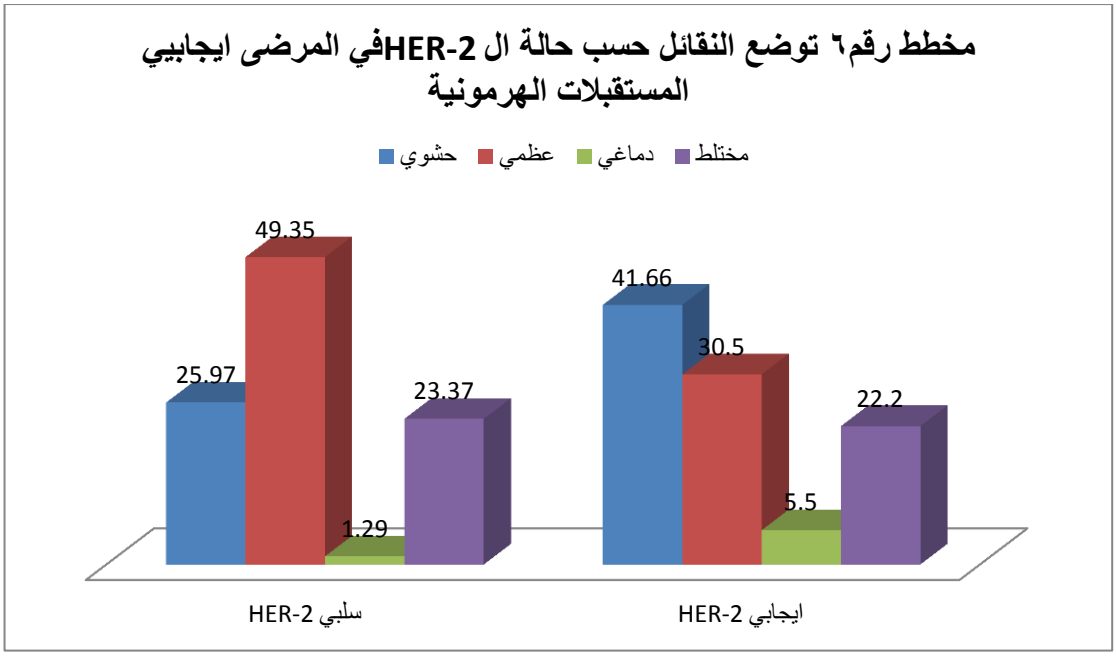
مخطط رقم٥ توزع النقائل تبعاً لحالة عامل النمو البشروي HER-2

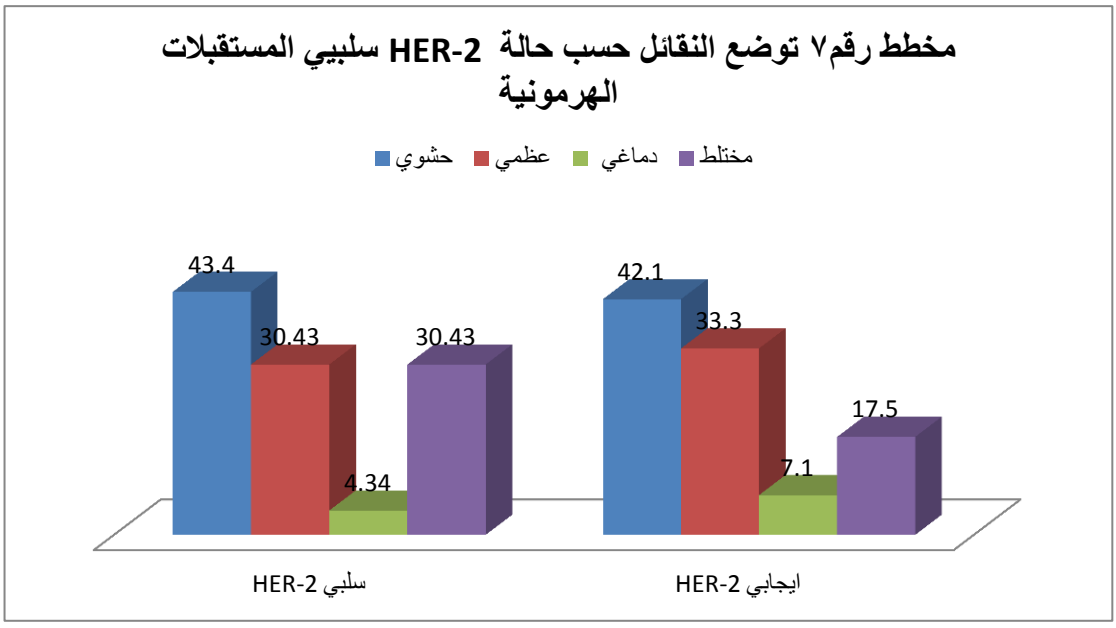


ت- توزع النقائل حسب المستقبلات الهرمونية تبعاً لحالة الHER-2:

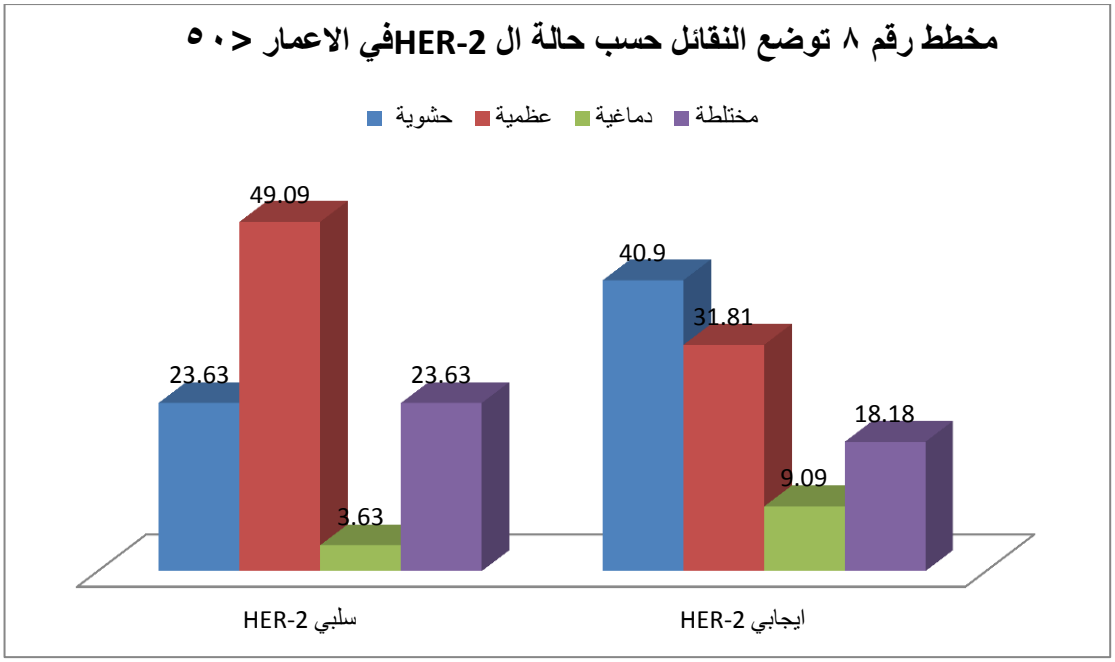
إيجابية المستقبلات الهرمونية+HR: وجد أن التوضعات العظمية في مرضى الHER-2 السلبي ٧٧/٣٨ (٤٩.٣٥%)، مقابل ٢٠(٢٥.٩٧%) حشوية، و ١ (١.٢٩) دماغية، ١٨ (٢٣.٣٧) للمختلط. لكن لم يظهر دورها تماما بمرضى HER-2 الإيجابي، فقد بقيت النسبة الأكبر لصالح التوضعات الحشوية ٣٦/١٥ (٤١.٦٦)، مقارنة ب ١١ عظمية (٣٠.٥%)، و٢ دماغية (٥.٥%)، و ٩ مختلطة (٢٥%).

- سلبية المستقبلات الهرمونية: تقاربت التوضعات في ذراعي الHER-2 فقد بقيت النسبة الأعلى للنقائل الحشوية ٥٧/٢٤ (٤٢.١٠) ايجابي HER-2 مقارنة ب ١٠/ ٢٣ (٤٣.٤) سلبية الHER-2، أما العظمية ٥٧/١٩(٣٣.٨٤) مقابل ٢٣/٧ (٣٠.٤٣)، والدماغية ٤(٧.١) مقارنة ب ١٠(٤.٣٤).

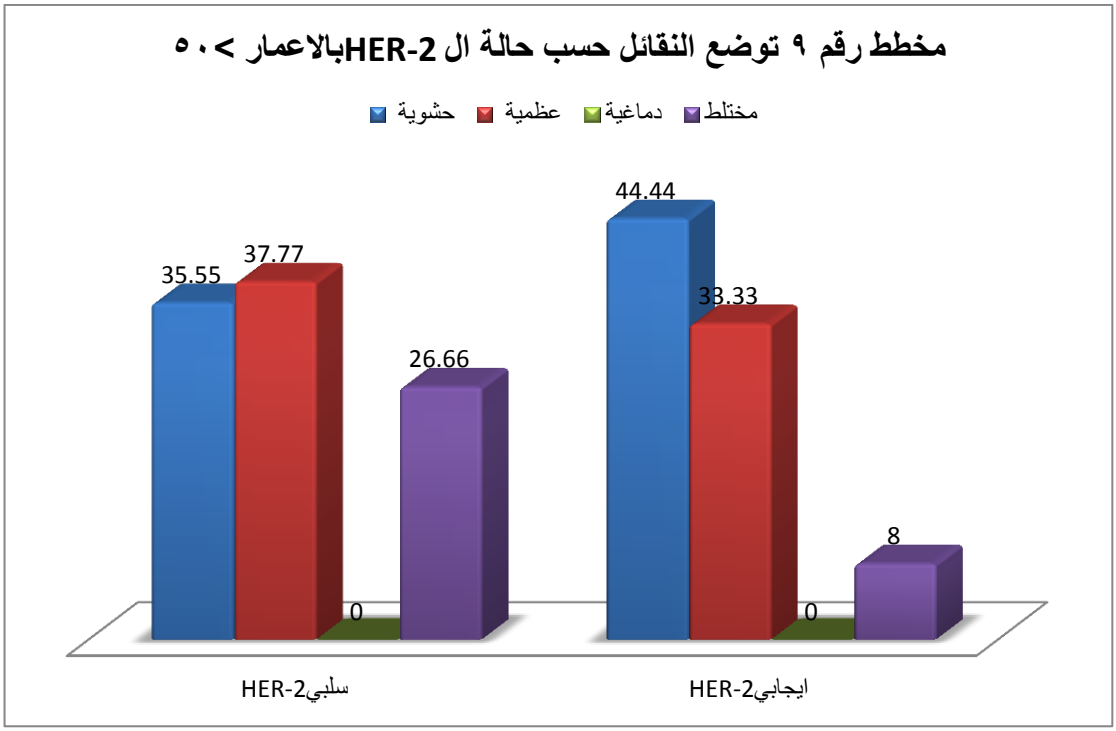




- ث- <u>توزع النقائل تبعاً للعمر ووفقاً لحالة ال2HER-:</u>
- المرضى بعمر أقل من خمسين: كانت التوضع الأرجح لصالح العظم في حال سلبية ال HER-2 حيث سجلت ٢٧/ ٥٥ (٤٩.٠٩%) مقابل حشوية ١٣(٢٣.٦٣)، ودماغية ٢(٣.٦٣) ومختلطة ١٣(٢٣.٦٣).
- أما في حال إيجابية ال2HER-: التوضع الأرجح في الأعمار الصغيرة للتوضع الحشوي٢٧/٦٦(٤٠.٩ %)، مع زيادة واضحة بالنقائل الدماغية٦(٩.٠٩)، أما التوضع العظمي ٢١(٣١.٨١).



- المرضى بعمر الخمسين أو أكثر: التوضع الأكبر في السلبي HER-2 بقيت للتوضعات العظمية ٤٥/١٧(٣٧.٧٧)، في حين الحشوية ١٦(٣٥.٥٥)، دماغية (٠)، مختلطة ١٢ (٢٦.٦٦).
- بوجود عامل النمو البشروي HER-2 بقي التوضع الأعلى للحشوية ٢٧/١٢(٤٤.٤٤)، فيما العظمية ٩(٣٣.٣٣)، المختلطة ٦ (٢٢.٢٢).



المناقشة:

يعتبر موقع النقائل من أهم العوامل الإنذارية في سرطان الثدي المتقدم. و يعد العظم المكان الأشيع للنقائل في سرطان الثدي البدئي فقد سجل في عينة عشوائية ١٥٩\٥٨(٣٦.٤٧). وهي نتيجة متوافقة مع الدراسات العالمية[52, 115]. أنظر جدول رقم ٣.

الجدول ٣: مقارنة توزع النقائل في سرطان الثدي مع دراسة الفنلندية[115].

التوضع النقيلي	الدراسة المحلية ١٥٩ مريض N (%)	الدراسة الفنلندية ٣٢١ مريض (%) N (%)
عظمي	58 (36.04)	127 (39.6)
حشوي	48 (30.18)	99 (30.9)
دماغي	2 (1.25)	11(3.04)

إن أورام الثدي إيجابية الHER-2 تواجدت عند ١٥٩/٣١مريض(٢٢%) من مجمل أورام الثدي في مشفى البيروني الجامعي، و رجوعاً إلى الدراسات العالمية لوحظ توافق هذه النسبة مع النسب العالمية التي تتراوح بين (٢٠-٣٠%)[26, 31, 32] والدراسة الفنلندية العالمية التي سجلت ٢٣٤/٦٦(٢٨.٧%)[115]، يعود سبب اختلاف النسب إلى طبيعة النمط البيولوجي الذي يختلف حسب الشعوب والأعراق،و كذلك حجم العينة المنتقاة و نوع الدراسة المجراة ومدتها.

شاعت التوضعات الحشوية (كبد- رئة) في العينة ذات الذراع إيجابي عامل النمو البشروي HER-2 بنسبة (٤١.٩ %) / مقارنة ب(٢٩ %) في الذراع سلبي (HER-2) بكفاية إحصائية واضحة(P.value = 0.001). وبالرجوع للدراسات العالمية لوحظ توافق مع النسب العالمية لأماكن التوضعات النقيلية الحشوية في مرضى إيجابيي الHER-2 [52, 115].

لوحظت التوضعات الدماغية بنسبة مئوية أكبر لدى مرضى الذراع ايجابي الHER-2 (٦.٤٥%) مقابل (٢%) للذراع سلبي الHER-2 حيث كانت (P.value= 0.24) ذات قيمة لم تحقق كفاية إحصائية (Nonsignificant)، وهذا متوافق مع نتائج الدراسات العالمية (دراسة فنلندية نشرت عام ٢٠١١ لمرضى مشخصين بورم ثدي بدئي بعام ١٩٩١-١٩٩٢ و متابعتهم حتى النكس النقيلي)[52, 107, 115]. انظر جدول رقم ٤

الجدول رقم ٤ : المقارنة العالمية لتوزع النقائل في سرطان الثدي بوجود الHER-2

	الدراسة المجراة لدينا ٩٣ مريض	الدراسة العالمية ٦٦ مريض
التوضعات الحشوية	39 (41.9)	36 (45.6)
التوضعات العظمية	30 (32.25)	29 (43.9)
التوضعات الدماغية	2 (6.45)	1 (1.5)

وهذا يدعم المقترحات العالمية التي تنص على الإنذارية السيئة لمرضى سرطان الثدي إيجابيي الHER-2 [51, 52, 115].فالمعروف أن وجود النقائل الحشوية أو الدماغية في أورام الثدي تسيء لانذارية المرضى وتتطلب معالجات أكثر قوة[71, 72].

ان وجود المستقبلات الهرمونية لم يؤثر بتوزع النقائل في ذراعي دراستنا، مع تعديل خفيف بتوضع النقائل الدماغية (P.value = 0.57) والعظمية (P.value = 0.64). هذه القيم الإحصائية غير نوعية بين الذراعين، أما في الدراسة البريطانيةً (وهي دراسة من كولومبيا البريطانية على مرضى أورام ثدي بدئي مشخصين بين عامي ١٩٨٦- ١٩٩٢و تمت متابعتهم ل ١٥عاماً ونشرت في ٢٠١٠) فإن وجودها زاد من التوضعات العظمية و خفض من التوضعات الدماغية بنسب أوضح.

يعود السبب في ذلك في كون المستقبلات الهرمونية في العينة المدروسة حددت إيجابيتها بإيجابية أحد المستقبلات الهرمونية (مستقبل برو جسترون / استروجين) أو كليهما وبالتالي قد تكون ايجابية المستقبلات الداخلة في الدراسة ضعيفة، كما ساهمت كل من العوامل الوراثية والبيئية والفيزيولوجية ونمط الحياة في ذلك. كما يمكن أن تعزى قلة التوضعات العظمية لكون مرضانا من مناطق بعيدة وبالتالي يصعب الوصول والمتابعة الدورية في مشفى البيروني الجامعي كما أن نسبة من مرضانا يعيشون في أماكن ذو ثقافة طبية متدنية تجعل المريضة تنسب آلامها العظمية للأعمال اليومية التي تقوم بها أو بسبب المرض نفسه أو الجرعات الدوائية.
أنظر جدول رقم ٥

جدول رقم ٥ مقارنة تأثير تواجد المستقبلات الهرمونية بتوزع النقائل مع الدراسة العالمية[52]

التوضع النقيلي	الدراسة المحلية		الدراسة البريطانية
	HER-2(+) %	**HER-2(+)_HR+ N (%)**	**HER-2(+)_HR+ N (%)**
حشوي	41.9	15/36(41.6)	95/117 (81.2)
عظمي	32.25	11/36(30.5)	76/117 (65.0)
دماغي	6.45	2/36(5.5)	18/117 (15.4)
	HER-2(-)	**HER-2(-)_HR+**	**HER-2(-)_HR+**
حشوي	29	20/77(25.97)	126/136 (92.7)
عظمي	44	38/77(49.35)	81/136 (59.6)
دماغي	2	1/77 (1.29)	39/136 (28.7)

لم تؤثر سلبية المستقبلات الهرمونية في التوزعات النقيلية للذراع الإيجابيHER-2 فقد أبقت التوضعات الحشوية هي الأغلب بينما غيرت توزع التوضعات النقيلية مابين التوضع العظمي و التوضعات الحشوية لتجعل الأماكن الحشوية هي الأماكن الأكثر انتقاءا للخلية الورمية في الذراع سلبي HER-2، و زادت من التوضعات الدماغية، بما يتناسب مع الدراسات العالمية [72, 93,94] بقيت النسب العالمية أوضح كون دراستنا هي دراسة راجعة ولفترة قصيرة وعدد محدد من المرضى بينما الدراسة العالمية هي دراسة مستقبلية تتابع المرضى لفترة طويلة يتم فيها دراسة المرضى ضمن شروط يضعها الباحث ثم يتم فيه تثقيف المريض مع متابعة سريرية واستقصاءات دورية معينة لتحري أي وجود نقيلي.

بينما في دراستنا الراجعة ربط إجراء مرنان الدماغ بوجود أعراض سريرية واضحة لم يوليها المريض أي ارتكاس ولم يعبر عنها إلا بصورة متقدمة ونقائل متعددة. انظر جدول رقم ٦

جدول رقم ٦مقارنة تأثيرعدم تواجد المستقبلات الهرمونية بتوزع النقائل مع الدراسة العالمية[115]

التوضع النقيلي	الدراسة المحلية		الدراسة الفنلندية
	HER-2(+) %	HER-2(+)_HR-N (%)	HER-2(+)_HR-N (%)
حشوي	41.9	24/57 (42.10)	24/48 (50)
عظمي	32.25	19/57 (33.3)	14/48 (29.2)
دماغي	6.45	4/57 (7.1)	1/48 (2.1)
	HER-2(-)	HER-2(-)_HR-	HER-2(-)_HR-
حشوي	29	10/23 (43.4)	14/42 (3.33)
عظمي	44	7.23 (30.43)	12/42 (28.6)
دماغي	2	1/23 (4.34)	4/42 (9.5)

وأخيراً فإن الأعمار الصغيرة ساعدت بازدياد النقائل الدماغية دون التأثير بتوزع النقائل في ذراعي الدراسة بما يتناسب مع النتائج العالمية[73 -71 -52].

مما سبق نستنتج مايلي:

التوضعات العظمية هي المكان الأشيع في سرطانات الثدي النقيلية

تتواجد طفرة أو فرط تعبيرية عامل النمو البشروي لدى نسبة تتراوح (٢٠-٣٠ %) من المرضى.

وجود عامل النمو البشروي على سطح الخلية الورمية يجعلها ذو انذارية أسوأ تميل معه الخلية للتوضع الحشوي والدماغي، وبالتالي تؤثر في نوعية حياة المريض وتسيء لقدرته على الاستجابة للعلاج.

وجود المستقبلات الهرمونية يخفف من النقائل الدماغية وقد يزيد من تشخيص النقائل العظمية

سلبية المستقبلات الهرمونية المترافقة مع سلبية الher-2 تزيد سوء الانذار حيث تصبح الخلية الورمية أكثر تفضيلاً للتوضع الحشوي والدماغي.

الأعمار الصغيرة لاتؤثر في أماكن التوزع النقيلي لكنها تزيد من سوء الإنذارحيث تتوضع النقائل بصورة أكبر في الدماغ.

التوصيات:

- اجراء ال HER2 لجميع مرضى سرطان الثدي البدئي و النقيلي.
- التشجيع على إعطاء العلاج البيولوجي لمرضى سرطان الثدي ايجابي الHER2 البدئي والنقيلي.
- العمل على توافر PET-CT إلى جانب الطرق التقليدية الأخرى للحصول على نتائج أكثر دقة وتوافقاً مع الدراسات العالمية. إلى جانب إمكانية العمل بالتشخيص النسيجي(خزعة من الآفة النقيلية) لتأكيد المرض النقيلي المشخص شعاعياً.
- اجراء استقصاء للنقائل الدماغية مثل مرنان دماغ دوري لدى مرضى ال HER2 الايجابي.
- المتابعة بدراسات لاحقة لاقتراح معالجة داعمة لمنع تطور النقائل لدى مرضى HER2 الايجابي والنظر في إمكانية إجراء تشعيع وقائي للدماغ.
- اجراء دراسات لاحقة يتابع فيها عدد أكبر من المرضى و لفترة زمنية أطول للحصول على نتائج أكثر مصداقية، و كذلك تحديد فترة البقيا الحرة عند هؤلاء المرضى.

المراجع

2016- 2017

1. Siegel R, Naishadham D, Jemal A. Cancer statistics, 2012. CA Cancer J Clin 2012; 62:10.
2. Jemal A, Bray F, Center MM, et al. Global cancer statistics. CA Cancer J Clin 2011; 61:69
3. Otto SJ, Fracheboud J, Verbeek AL, et al. Mammography screening and risk of breast cancer death: a population-based case-control study. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev 2012; 21:66.
4. Chlebowski RT, Kuller LH, Prentice RL, et al. Breast cancer after use of estrogen plus progestin in postmenopausal women. N Engl J Med 2009; 360:573.
5. Jemal A, Siegel R, Ward E, et al. Cancer statistics, 2006. CA Cancer J Clin 2006; 56:106.
6. American Cancer Society. Estimated Cancer Death by Sex and Age (Years),2014. Available at facts statistics/cancer facts figures 2014
7. Siegel R, Ward E, Brawley O, Jemal A. Cancer statistics, 2011: The impact of eliminating socioeconomic and racial disparities on premature cancer deaths. CA Cancer J Clin 2011; 61:212.
8. Smith-Bindman R, Miglioretti DL, Lurie N, et al. Does utilization of screening mammography explain racial and ethnic differences in breast cancer? Ann Intern Med 2006; 144:541.
9. Gunter MJ, Hoover DR, Yu H, et al. Insulin, insulin-like growth factor-I, and risk of breast cancer in postmenopausal women. J Natl Cancer Inst 2009; 101:48.
10. Nelson HD, Zakher B, Cantor A, et al. Risk factors for breast cancer for women aged 40 to 49 years: a systematic review and meta-analysis. Ann Intern Med 2012; 156:635.
11. Jemal A, Siegel R, Xu J, Ward E. Cancer statistics, 2010. CA Cancer J Clin 2010; 60:277.
12. Table 1.10. Age Distribution (%) of Incidence Cases by Site, 2004-2008, All Races, Both Sexes. file://seer.cancer.gov/csr/1975_2008/results_single/sect_01_table.10_2pgs.pdf (Accessed on April 06, 2012)
13. Kohler BA, Ward E, McCarthy BJ, et al. Annual report to the nation on the status of cancer, 1975-2007, featuring tumors of the brain and other nervous system. J Natl Cancer Inst 2011; 103:714.
14. American Cancer Society. Breast Cancer Facts & Figures 2009-2010, American Cancer Society, Inc, Atlanta.
15. National Comprehensive Cancer Network guidelines available online at www.nccn.org (Accessed on May 17, 2014).
16. Rijnsburger AJ, Obdeijn IM, Kaas R, et al. BRCA1-associated breast cancers present differently from BRCA2-associated and familial cases: long-term follow-up of the Dutch MRISC Screening Study. J Clin Oncol 2010; 28:5265.
17. Breast cancer and hormone replacement therapy: collaborative reanalysis of data from 51 epidemiological studies of 52,705 women with breast cancer and 108,411 women without breast cancer. Collaborative Group on Hormonal Factors in Breast Cancer. Lancet 1997; 350:1047.
18. Boyd NF, Guo H, Martin LJ, et al. Mammographic density and the risk and detection of breast cancer. N Engl J Med 2007; 356:227.(18)
19. Wong CS, Lim GH, Gao F, et al. Mammographic density and its interaction with other breast cancer risk factors in an Asian population. Br J Cancer 2011; 104:871. (19)
20. Chen Z, Arendell L, Aickin M, et al. Hip bone density predicts breast cancer risk independently of Gail score: results from the Women's Health Initiative. Cancer 2008; 113:907. (20)

21. Rosner B, Colditz GA, Willett WC. Reproductive risk factors in a prospective study of breast cancer: the Nurses' Health Study. Am J Epidemiol 1994; 139:819. (21)
22. Morimoto LM, White E, Chen Z, et al. Obesity, body size, and risk of postmenopausal breast cancer: the Women's Health Initiative (United States). Cancer Causes Control 2002; 13:741. (22)
23. Sieri S, Krogh V, Bolelli G, et al. Sex hormone levels, breast cancer risk, and cancer receptor status in postmenopausal women: the ORDET cohort. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev 2009; 18:169.(23)
24. Tamimi RM, Byrne C, Colditz GA, Hankinson SE. Endogenous hormone levels, mammographic density, and subsequent risk of breast cancer in postmenopausal women. J Natl Cancer Inst 2007; 99:1178. (24)
25. Eliassen AH, Missmer SA, Tworoger SS, et al. Endogenous steroid hormone concentrations and risk of breast cancer among premenopausal women. J Natl Cancer Inst 2006; 98:1406. (25)
26. Frank TS, Manley SA, Olopade OI, et al. Sequence analysis of BRCA1 and BRCA2: correlation of mutations with family history and ovarian cancer risk. J Clin Oncol 1998; 16:2417.
27. Yardley DA, Burris HA 3rd, Clark BL, et al. Hormonal therapy plus bevacizumab in postmenopausal patients who have hormone receptor-positive metastatic breast cancer: a phase II Trial of the Sarah Cannon Oncology Research Consortium. Clin Breast Cancer 2011; 11:146.
28. King CR, Kraus MH, Aaronson SA. Amplification of a novel v-erbB-related gene in a human mammary carcinoma. Science 1985; 229:974.
29. Klapper LN, Glathe S, Vaisman N, et al. The ErbB-2/HER2 oncoprotein of human carcinomas may function solely as a shared coreceptor for multiple stroma-derived growth factors. Proc Natl Acad Sci U S A 1999; 96:4995.
30. Giatromanolaki A, Koukourakis MI, Simopoulos C, et al. c-erbB-2 related aggressiveness in breast cancer is hypoxia inducible factor-1alpha dependent. Clin Cancer Res 2004; 10:7972.
31. Yaziji H, Goldstein LC, Barry TS, et al. HER-2 testing in breast cancer using parallel tissue-based methods. JAMA 2004; 291:1972.
32. Owens MA, Horten BC, Da Silva MM. HER2 amplification ratios by fluorescence in situ hybridization and correlation with immunohistochemistry in a cohort of 6556 breast cancer tissues. Clin Breast Cancer 2004; 5:63.
33. Harris L, Fritsche H, Mennel R, et al. American Society of Clinical Oncology 2007 update of recommendations for the use of tumor markers in breast cancer. J Clin Oncol 2007; 25:5287
34. Sturgeon CM, Hoffman BR, Chan DW, et al. National Academy of Clinical Biochemistry Laboratory Medicine Practice Guidelines for use of tumor markers in clinical practice: quality requirements. Clin Chem 2008; 54:e1.
35. Hudis CA. Trastuzumab--mechanism of action and use in clinical practice. N Engl J Med 2007; 357:39.
36. Dowsett M, Allred, DC, et al. Relationship between quantitative ER and PgR expression and HER2 status with recurrence in the ATAC trial (abstract). Data presented at the 29th annual San Antonio Breast Cancer Symposium, San Antonio, TX, December 17, 2006 (abstract 48). Abstracts available online at www.sabcs.org/SymposiumOnline/index.asp, accessed January 8, 2007.
37. Klijn JG, Blamey RW, Boccardo F, et al. Combined tamoxifen and luteinizing hormone-releasing hormone (LHRH) agonist versus LHRH agonist alone in premenopausal advanced breast cancer: a meta-analysis of four randomized trials. J Clin Oncol 2001; 19:343.

38. Schrag D, Garewal HS, Burstein HJ, et al. American Society of Clinical Oncology Technology Assessment: chemotherapy sensitivity and resistance assays. J Clin Oncol 2004; 22:3631.
39. Samson DJ, Seidenfeld J, Ziegler K, Aronson N. Chemotherapy sensitivity and resistance assays: a systematic review. J Clin Oncol 2004; 22:3618.
40. Revillion F, Hebbar M, Bonneterre J, Peyrat JP. Plasma c-erbB2 concentrations in relation to chemotherapy in breast cancer patients. Eur J Cancer 1996; 32A:231.
41. Niskanen E, Blomqvist C, Franssila K, et al. Predictive value of c-erbB-2, p53, cathepsin-D and histology of the primary tumour in metastatic breast cancer. Br J Cancer 1997; 76:917.
42. Dressler LG, Berry DA, Broadwater G, et al. Comparison of HER2 status by fluorescence in situ hybridization and immunohistochemistry to predict benefit from dose escalation of adjuvant doxorubicin-based therapy in node-positive breast cancer patients. J Clin Oncol 2005; 23:4287.
43. Brufsky A, Lembersky B, Schiffman K, et al. Hormone receptor status does not affect the clinical benefit of trastuzumab therapy for patients with metastatic breast cancer. Clin Breast Cancer 2005; 6:247.
44. Dybdal N, Leiberman G, Anderson S, et al. Determination of HER2 gene amplification by fluorescence in situ hybridization and concordance with the clinical trials immunohistochemical assay in women with metastatic breast cancer evaluated for treatment with trastuzumab. Breast Cancer Res Treat 2005; 93:3.
45. Perez EA, Roche PC, Jenkins RB, et al. HER2 testing in patients with breast cancer: poor correlation between weak positivity by immunohistochemistry and gene amplification by fluorescence in situ hybridization. Mayo Clin Proc 2002; 77:148.
46. Wolff AC, Hammond ME, Schwartz JN, et al. American Society of Clinical Oncology/College of American Pathologists guideline recommendations for human epidermal growth factor receptor 2 testing in breast cancer. J Clin Oncol 2007; 25:118.
47. Paik S, Kim C, Wolmark N. HER2 status and benefit from adjuvant trastuzumab in breast cancer. N Engl J Med 2008; 358:1409.
48. Zidan J, Dashkovsky I, Stayerman C, et al. Comparison of HER-2 overexpression in primary breast cancer and metastatic sites and its effect on biological targeting therapy of metastatic disease. Br J Cancer 2005; 93:552.
49. Fabi A, Di Benedetto A, Metro G, et al. HER2 protein and gene variation between primary and metastatic breast cancer: significance and impact on patient care. Clin Cancer Res 2011; 17:2055.
50. Lipton A, Leitzel K, Ali SM, et al. Serum HER-2/neu conversion to positive at the time of disease progression in patients with breast carcinoma on hormone therapy. Cancer 2005; 104:257.
51. Bertaut A,Mounier M,Desmoulins I,et al.Stage Iv breast cancer: a population-based study about prognostic factors according to HER2 and HR Status. Eur J cancer care (Engl)2015
52. Hagen Ke, Rinat Ye, Ryan Wo, et al. Metastatic Behavior of Breast Cancer Subtypes. J Clin 2010
53. Hamaker ME, Bastiaannet E, Evers D, et al. Omission of surgery in elderly patients with early stage breast cancer. Eur J Cancer 2013; 49:545.
54. Griggs JJ, Mangu PB, Anderson H, et al. Appropriate chemotherapy dosing for obese adult patients with cancer: American Society of Clinical Oncology clinical practice guideline. J Clin Oncol 2012; 30:1553.

55. Overgaard M, Hansen PS, Overgaard J, et al. Postoperative radiotherapy in high-risk premenopausal women with breast cancer who receive adjuvant chemotherapy. Danish Breast Cancer Cooperative Group 82b Trial. N Engl J Med 1997; 337:949.
56. Baum M, Ravdin PM. Decision-making in early breast cancer: guidelines and decision tools. Eur J Cancer 2002; 38:745.
57. Amir E, Seruga B, Niraula S, et al. Toxicity of adjuvant endocrine therapy in postmenopausal breast cancer patients: a systematic review and meta-analysis. J Natl Cancer Inst 2011; 103:1299.
58. Chia SK, Speers CH, D'yachkova Y, et al. The impact of new chemotherapeutic and hormone agents on survival in a population-based cohort of women with metastatic breast cancer. Cancer 2007; 110:973.
59. Dafni U, Grimani I, Xyrafas A, et al. Fifteen-year trends in metastatic breast cancer survival in Greece. Breast Cancer Res Treat 2010; 119:621.
60. Greenberg PA, Hortobagyi GN, Smith TL, et al. Long-term follow-up of patients with complete remission following combination chemotherapy for metastatic breast cancer. J Clin Oncol 1996; 14:2197.
61. Pagani O, Senkus E, Wood W, et al. International guidelines for management of metastatic breast cancer: can metastatic breast cancer be cured? J Natl Cancer Inst 2010; 102:456.
62. Stockler M, Wilcken NR, Ghersi D, Simes RJ. Systematic reviews of chemotherapy and endocrine therapy in metastatic breast cancer. Cancer Treat Rev 2000; 26:151.
63. Geels P, Eisenhauer E, Bezjak A, et al. Palliative effect of chemotherapy: objective tumor response is associated with symptom improvement in patients with metastatic breast cancer. J Clin Oncol 2000; 18:2395.
64. Burzykowski T, Buyse M, Piccart-Gebhart MJ, et al. Evaluation of tumor response, disease control, progression-free survival, and time to progression as potential surrogate end points in metastatic breast cancer. J Clin Oncol 2008; 26:1987.
65. Amir E, Clemons M, Freedman OC, et al. Tissue confirmation of disease recurrence in patients with breast cancer: Pooled analysis of two large prospective studies (abstract #1007). J Clin Oncol 2010; 28:15s.
66. Khasraw M, Brogi E, Seidman AD. The need to examine metastatic tissue at the time of progression of breast cancer: is re-biopsy a necessity or a luxury? Curr Oncol Rep 2011; 13:17.
67. Swenerton KD, Legha SS, Smith T, et al. Prognostic factors in metastatic breast cancer treated with combination chemotherapy. Cancer Res 1979; 39:1552.
68. Hortobagyi GN, Smith TL, Legha SS, et al. Multivariate analysis of prognostic factors in metastatic breast cancer. J Clin Oncol 1983; 1:776.
69. Robertson JF, Dixon AR, Nicholson RI, et al. Confirmation of a prognostic index for patients with metastatic breast cancer treated by endocrine therapy. Breast Cancer Res Treat 1992; 22:221.
70. Stuart-Harris R, Shadbolt B, Palmqvist C, Chaudri Ross HA. The prognostic significance of single hormone receptor positive metastatic breast cancer: an analysis of three randomised phase III trials of aromatase inhibitors. Breast 2009; 18:351.
71. Clark GM, Sledge GW Jr, Osborne CK, McGuire WL. Survival from first recurrence: relative importance of prognostic factors in 1,015 breast cancer patients. J Clin Oncol 1987; 5:55.
72. Ismail-Khan R, Bui MM. A review of triple-negative breast cancer. Cancer Control 2010; 17:173.

73. Yamamoto N, Watanabe T, Katsumata N, et al. Construction and validation of a practical prognostic index for patients with metastatic breast cancer. J Clin Oncol 1998; 16:2401.
74. Rubens RD, Hayward JL. Estrogen receptors and response to endocrine therapy and cytotoxic chemotherapy in advanced breast cancer. Cancer 1980; 46:2922.
75. Osborne CK, Yochmowitz MG, Knight WA 3rd, McGuire WL. The value of estrogen and progesterone receptors in the treatment of breast cancer. Cancer 1980; 46:2884.
76. Santen RJ, Manni A, Harvey H, Redmond C. Endocrine treatment of breast cancer in women. Endocr Rev 1990; 11:221.
77. Levine RM, Lippman ME. Relationship between estrogen-receptor proteins and response to chemotherapy in breast cancer. Cancer Treat Rep 1984; 68:573.
78. Harris L, Fritsche H, Mennel R, et al. American Society of Clinical Oncology 2007 update of recommendations for the use of tumor markers in breast cancer. J Clin Oncol 2007; 25:5287.
79. Rozan S, Vincent-Salomon A, Zafrani B, et al. No significant predictive value of c-erbB-2 or p53 expression regarding sensitivity to primary chemotherapy or radiotherapy in breast cancer. Int J Cancer 1998; 79:27.
80. Mechetner E, Kyshtoobayeva A, Zonis S, et al. Levels of multidrug resistance (MDR1) P-glycoprotein expression by human breast cancer correlate with in vitro resistance to taxol and doxorubicin. Clin Cancer Res 1998; 4:389.
81. Wilcken N, Hornbuckle J, Ghersi D. Chemotherapy alone versus endocrine therapy alone for metastatic breast cancer. Cochrane Database Syst Rev 2003; :CD002747.
82. Carrick S, Parker S, Wilcken N, et al. Single agent versus combination chemotherapy for metastatic breast cancer. Cochrane Database Syst Rev 2005; :CD003372.
83. Martín M, Ruiz A, Muñoz M, et al. Gemcitabine plus vinorelbine versus vinorelbine monotherapy in patients with metastatic breast cancer previously treated with anthracyclines and taxanes: final results of the phase III Spanish Breast Cancer Research Group (GEICAM) trial. Lancet Oncol 2007; 8:219.
84. Sledge GW, Neuberg D, Bernardo P, et al. Phase III trial of doxorubicin, paclitaxel, and the combination of doxorubicin and paclitaxel as front-line chemotherapy for metastatic breast cancer: an intergroup trial (E1193). J Clin Oncol 2003; 21:588.
85. Heidemann E, Stoeger H, Souchon R, et al. Is first-line single-agent mitoxantrone in the treatment of high-risk metastatic breast cancer patients as effective as combination chemotherapy? No difference in survival but higher quality of life were found in a multicenter randomized trial. Ann Oncol 2002; 13:1717.
86. Muss HB, Case LD, Richards F 2nd, et al. Interrupted versus continuous chemotherapy in patients with metastatic breast cancer. The Piedmont Oncology Association. N Engl J Med 1991; 325:1342.
87. Pagani O, Senkus E, Wood W, et al. International guidelines for management of metastatic breast cancer: can metastatic breast cancer be cured? J Natl Cancer Inst 2010; 102:456.
88. Cardoso F, Bedard PL, Winer EP, et al. International guidelines for management of metastatic breast cancer: combination vs sequential single-agent chemotherapy. J Natl Cancer Inst 2009; 101:1174.
89. Harris CA, Ward RL, Dobbins TA, et al. The efficacy of HER2-targeted agents in metastatic breast cancer: a meta-analysis. Ann Oncol 2011; 22:1308.
90. Trivers KF, Lund MJ, Porter PL, et al. The epidemiology of triple-negative breast cancer, including race. Cancer Causes Control 2009; 20:1071.

91. Swain S. Triple-Negative Breast Cancer: Metastatic Risk and Role of Platinum Agents 2008 ASCO Clinical Science Symposium, 2008. June 3, 2008.
92. Lin NU, Vanderplas A, Hughes ME, et al. Clinicopathologic features, patterns of recurrence, and survival among women with triple-negative breast cancer in the National Comprehensive Cancer Network. Cancer 2012; 118:5463.
93. Smid M, Wang Y, Zhang Y, et al. Subtypes of breast cancer show preferential site of relapse. Cancer Res 2008; 68:3108.
94. Lin NU, Claus E, Sohl J, et al. Sites of distant recurrence and clinical outcomes in patients with metastatic triple-negative breast cancer: high incidence of central nervous system metastases. Cancer 2008; 113:2638.
95. Taylor CW, Green S, Dalton WS, et al. Multicenter randomized clinical trial of goserelin versus surgical ovariectomy in premenopausal patients with receptor-positive metastatic breast cancer: an intergroup study. J Clin Oncol 1998; 16:994.
96. Yardley DA, Burris HA 3rd, Clark BL, et al. Hormonal therapy plus bevacizumab in postmenopausal patients who have hormone receptor-positive metastatic breast cancer: a phase II Trial of the Sarah Cannon Oncology Research Consortium. Clin Breast Cancer 2011; 11:146.
97. Cheung KL, Evans AJ, Robertson JF. The use of blood tumour markers in the monitoring of metastatic breast cancer unassessable for response to systemic therapy. Breast Cancer Res Treat 2001; 67:273.
98. Robertson JF, Whynes DK, Dixon A, Blamey RW. Potential for cost economies in guiding therapy in patients with metastatic breast cancer. Br J Cancer 1995; 72:174.
99. Stearns V, Yamauchi H, Hayes DF. Circulating tumor markers in breast cancer: accepted utilities and novel prospects. Breast Cancer Res Treat 1998; 52:239.
100. Constantinidou A, Martin A, Sharma B, Johnston SR. Positron emission tomography/computed tomography in the management of recurrent/metastatic breast cancer: a large retrospective study from the Royal Marsden Hospital. Ann Oncol 2011; 22:307.
101. Dawood S, Broglio K, Valero V, et al. Circulating tumor cells in metastatic breast cancer: from prognostic stratification to modification of the staging system? Cancer 2008; 113:2422.
102. Pagani O, Senkus E, Wood W, et al. International guidelines for management of metastatic breast cancer: can metastatic breast cancer be cured? J Natl Cancer Inst 2010; 102:456.
103. Planchard D, Soria JC, Michiels S, et al. Uncertain benefit from surgery in patients with lung metastases from breast carcinoma. Cancer 2004; 100:28.
104. Atalay G, Biganzoli L, Renard F, et al. Clinical outcome of breast cancer patients with liver metastases alone in the anthracycline-taxane era: a retrospective analysis of two prospective, randomised metastatic breast cancer trials. Eur J Cancer 2003; 39:2439.
105. Wen PY, Loeffler JS. Management of brain metastases. Oncology (Williston Park) 1999; 13:941.
106. Barnholtz-Sloan JS, Sloan AE, Davis FG, et al. Incidence proportions of brain metastases in patients diagnosed (1973 to 2001) in the Metropolitan Detroit Cancer Surveillance System. J Clin Oncol 2004; 22:2865.Lin NU, Winer EP. Brain metastases: the HER2 paradigm. Clin Cancer Res 2007; 13:1648
107. Lin NU, Winer EP. Brain metastases: the HER2 paradigm. Clin Cancer Res 2007; 13:1648.
108. Pestalozzi BC, Holmes E, de Azambuja E, et al. CNS relapses in patients with HER2-positive early breast cancer who have and have not received adjuvant trastuzumab: a retrospective substudy of the HERA trial (BIG 1-01). Lancet Oncol 2013; 14:244.

109. Sperduto PW, Kased N, Roberge D, et al. Summary report on the graded prognostic assessment: an accurate and facile diagnosis-specific tool to estimate survival for patients with brain metastases. J Clin Oncol 2012; 30:419.
110. Bachelot T, Romieu G, Campone M, et al. Lapatinib plus capecitabine in patients with previously untreated brain metastases from HER2-positive metastatic breast cancer (LANDSCAPE): a single-group phase 2 study. Lancet Oncol 2013; 14:64.
111. Carboplatin and Bevacizumab for Progressive Breast Cancer Brain Metastases 2file://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01004172 (Accessed on May 09, 2011).
112. Meissner HI, Klabunde CN, Han PK, et al. Breast cancer screening beliefs, recommendations and practices: primary care physicians in the United States. Cancer 2011; 117:3101.
113. Bastiaannet E, Liefers GJ, de Craen AJ, et al. Breast cancer in elderly compared to younger patients in the Netherlands: stage at diagnosis, treatment and survival in 127,805 unselected patients. Breast Cancer Res Treat 2010; 124:801.
114. American Cancer Society. Breast Cancer Facts & Figures 2011-2012., Atlanta 2011.
115. Harri Si, Johan Lu, Tiina Le, et al. Breast Cancer biological Subtype and protein expression predict for the preferential distant metastasis site; a nationwide cohort study. Breast Cancer Re 2011, 13;R87.