مجلة جامعة تشرين للبحوث والدراسات العلمية _ سلسلة العلوم الصحية المجلد (39) العدد (3) 2017
Tishreen University Journal for Research and Scientific Studies - Health Sciences Series Vol. (39) No. (3) 2017

The importance of biopsy in clinically diagnosed metastatic lesions in patients with breast cancer

Dr. Nader Abedallaa*

(Received 27 / 3 / 2017. Accepted 7 / 6 / 2017)

□ ABSTRACT □

Background: Receptor status discordance, such as estrogen receptor (ER), progesterone receptor (PR) and human epidermal growth factor receptor 2 (HER2) status between primary breast cancer and metastatic lesions has been reported. The aim of this study was to evaluate the biopsy of clinically diagnosed metastatic lesions and to determine the changes in hormonal receptor and HER2 status of the metastatic lesions

Methods: 74 patients with clinically diagnosed metastatic breast cancer underwent an excisional biopsy or core needle aspiration guided by computed tomography/ultrasound. ER, PR and HER2 were assessed by immunohistochemistry (IHC).

Results: A total of 58 metastases (78.3%) and nine second primary malignancies (12.1%), five primary lung cancers, on primary pancreatic cancers, tow non hodjkine lymphoma and on hodjkin lymphoma were found. The discrepancies between ER, PR and HER2 status between the primary breast cancer and metastatic lesions were 15.5%, 18.9% and 12%, respectively. Six lesions (9.4%) were proved benign upon biopsy.

Conclusions: The biopsy of clinically suspicious metastatic lesions could histologically confirm the diagnosis of metastasis, evaluate discrepancies between ER, PR and HER2 status and exclude secondary malignancy, which might change the therapeutic strategy for breast cancer patients.

Keywords: Breast cancer, Metastasis, Second malignancy, Biopsy, Receptor status

* **Assistant Professor , Department of oncology, Faculty of Medicine, Tishreen University, Lattakia, Syria**

مجلة جامعة تشرين للبحوث والدراسات العلمية _ سلسلة العلوم الصحية المجلد (39) العدد (3) 2017
Tishreen University Journal for Research and Scientific Studies - Health Sciences Series Vol. (39) No. (3) 2017

الأهمية السريرية لإجراء خزعة من الأفات النقائلية في سرطان الثدي الناكس

د. نادر عبد الله*

(تاريخ الإيداع 27 / 3 / 2017. قُبِل للنشر في 7 / 6 /2017)

□ ملخّص □

لقد تم تأكيد الاختلاف في طبيعة مستقبلات الاستروجين (ER)، مستقبلات البروجسترون (PR) ومستقبلات عوامل النمو الغشائية 2 (HER2) بين الورم البدئي والنقائل المكتشفة لاحقا.

تهدف هذه الدراسة الراجعة إلى تأكيد النكس من سرطان الثدي واستقصاء المستقبلات الهرمونية ومستقبلات عوامل النمو الغشائية2 (ER,PR,HER2) ودراسة نسبة الاختلاف في التعبير عنها في الأفات النقائلية مقارنة بالورم البدئي بالاضافة لاستخدامها كعوامل تنبؤية هامة في الاستراتيجية العلاجية عند هذه المجموعة من المرضى.

شملت الدراسة 74 مريضة من المراجعين لمركز المعالجة الكيميائية والشعاعية في مشفى تشرين الجامعي بين آذار 2011 وأيار 2016 لديهن سرطان ثدي نقائلي مكتشف حديثا بعد جراحة استئصالية للثدي ومعالجة إضافية، أجري لجميع المريضات خزعة جراحية أو خزعة موجهة بالايكو أو الطبقي المحوري من الأفات النقائلية وقبل البدء بالمعالجة ، أجري لجميع المريضات دراسة نسيجية للخزعة لتأكيد التشخيص ثم اجراء دراسة للمستقبلات (ER,PR,HER2) في حال كانت النقائل من سرطان الثدي.

تم تشخيص نقائل ورمية من سرطان الثدي عند 58 مريضة (78,3%)، ولوحظ اختلاف التعبير عن المستقبلات الهرمونية ER,PR بين الورم البدئي والنقائل عند (15,5%) و (18,9%) على التوالي كما لوحظ اختلاف التعبير عن HER2 عند 7مرضى فقط وبنسبة (12%).9 حالات ورمية ثانوية جديدة وبنسبة (12,1%) شخصت بالخزعة منها 5 حالات ورم رئة ، حالة ورم بنكرياس ، حالتان لمفوما لاهودجكين وحالة لمفوما هودجكين بالإضافة لوجود 7 حالات لإصابات سليمة بدون وجود أفات خبيثة وبنسبة (9,4%).

يجب اجراء خزعة روتينية لكل الآفات المشتبهة الظاهرة بعد معالجة شافية لسرطان ثدي بدئي لتأكيد النكس من سرطان الثدي واستبعاد الأورام الثانوية والأفات السليمة مع ضرورة إجراء دراسة جديدة للمستقبلات (ER,PR,HER2) على الأفات النقائلية من سرطان الثدي لنتمكن من وضع الاستراتيجية العلاجية المثالية

الكلمات المفتاحية: سرطان الثدي، النقائل، الخزعة، الأورام الثانوية، المستقبلات الهرمونية

* مدرس – قسم الأورام – كلية الطب البشري– جامعة تشرين– اللاذقية– سورية

مقدمة

يعتبر سرطان الثدي من السرطانات الأكثر شيوعا عند النساء مع زيادة في معدل الحدوث في السنوات الأخيرة نتيجة التقصي وزيادة الوعي الصحي مما ساعد على اكتشافه في مراحل المبكرة. بلغ معدل الحدوث في الولايات المتحدة الأمريكية 255180مع عدد وفيات 40610 [1].

يعتبر سرطان الثدي من السرطانات الشافية في المراحل المبكرة ولكن لسوء الحظ حوالي 20−25% من المرضى يطورون نقائل لاحقا بالإضافة ل 5−10% من النساء يكون سرطان الثدي نقائلي منذ البداية[2,3].

لوحظ في السنوات الأخيرة ازدياد في معدل البقيا بدون نكس بالإضافة لزيادة معدل الشفاء بسبب تطور مفهوم المعالجة الإضافية (كيميائية، شعاعية، هرمونية والمعالجة الهدفية).تعتبر المستقبلات الهرمونية (ER,PR) ومستقبلات عوامل النموالغشائية 2 (HER2) من العوامل الهامة في تحديد الإنذار وأساسية في تحديد الخطة العلاجية [4].

يعتبر ظهور النقائل أحد أسباب فشل المعالجة الإضافية وتشخيصها يعتمد بشكل أساسي على الفحوص السريرية والمخبرية والشعاعية، وتعتبر المستقبلات (ER,PR,HER2) للورم البدئي أساسية في الخيارات العلاجية لسرطان الثدي النقائلي سواء المعالجة الكيميائية أوالهرمونية أو الهدفية[5].

وأظهرت العديد من الدراسات منذ فترة قليلة اختلاف نوعي في طبيعة هذه المستقبلات سواء (ER,PR, HER2)بين الورم البدئي والنقائل الورمية وبالتالي فإن التأكد من طبيعة النقائل يمكن أن يضيف معلومات سريرية هامة ويعطي تدبير أفضل للمرضى وخاصة في وجود أجيال جديدة من المعالجة الهرمونية والمعالجة الهدفية بحيث نتمكن من انتقاء أفضل البروتوكولات العلاجية الشافية والتي يمكن أن تعطي فائدة سريرية هامة مع تجنب المعالجة السمية، كما يمكن لبعض المرضى أن يطوروا أورام ثانوية لاحقا وبالتالي يمكن تجنيبهم علاج غير مفيد[6,7,8,9].

تهدف هذه الدراسة الراجعة إلى تأكيد النكس من سرطان الثدي واستقصاء المستقبلات (ER,PR,HER2) ودراسة نسبة الاختلاف في التعبير عنها بين الأفات النقائلية و الورم البدئي بالإضافة لاستخدامها كعوامل تنبؤية هامة في الاستراتيجية العلاجية عند هذه المجموعة من المرضى.

طرائق البحث و مواده

1) معايير الدخول في الدراسة

i. مريضات لديهن سرطان ثدي بدئي معالج جراحيا باستئصال ثدي جزئي أو جزري مع تجريف عقد لمفية ومجرى لديهم المستقبلات (ER,PR,HER2).

ii. ظهور نقائل مثبتة سريريا أو شعاعيا بدون وجود نكس موضعي.

iii. جميع المريضات أجري لهم خزعة من النقائل لإثبات التشخيص ودراسة المستقبلات(ER,PR,HER2)..

2) معايير الاستبعاد من الدراسة

i. المريضات اللواتي ليس لديهن مستقبلات على الورم البدئي أو غير معروفة.

ii. المريضات لديهم سرطان نقائلي منذ البداية.

iii. المريضات اللواتي لم نتمكن من دراسة المستقبلات على الخزعة من النقائل.

أهمية البحث وأهدافه

تهدف هذه الدراسة إلى تأكيد النكس من سرطان الثدي واستقصاء المستقبلات (ER,PR,HER2) على النقائل ودراسة نسبة الاختلاف في التعبير عنها بين الأفات النقائلية و الورم البدئي.

I. موضوع الدراسة

دراسة راجعة للمرضى المراجعين لمركز المعالجة الكيميائية والشعاعية في مشفى تشرين الجامعي بين آذار 2011 وأيار 2016، لديهن سرطان ثدي نقائلي مكتشف حديثا بعد جراحة استئصالية للثدي ومعالجة إضافية، أجري لجميع المريضات خزعة جراحية أو خزعة موجهة بالايكو أو الطبقي المحوري من الأفات النقائلية وقبل البدء بالمعالجة، أجري لجميع المريضات دراسة نسيجية للخزعة لتأكيد التشخيص ثم اجراء دراسة للمستقبلات (ER,PR,HER2) في حال كانت النقائل من سرطان الثدي..

النتائج والمناقشة

شملت الدراسة 74 مريضة من المراجعين لمركز المعالجة الكيميائية والشعاعية خلال فترة الدراسة. يبين الجدول رقم (1) الخصائص السريرية للمرضى المجرى لهم خزعة.

الجدول (1):

الخصائص	العدد الكلي 74
متوسط العمر (سنة)	56 سنة (33-73)
متوسط زمن النكس (شهر)	30 شهر (4-180)
حجم الورم	
T1 (< 2سم)	36 مريضة (48.6%)
T2 (2-5سم)	29 مريضة (39.1%)
T3 (> 5سم)	9 مريضات (12.3%)
حالة العقد اللمفية	
0	7 مريضات (9.4%)
1	19 مريضة (45.6%)
2	30 مريضة (40.5%)
3	18 مريضة (24.5%)
النمط النسيجي	
IDC	64 مريضة (86.4%)
ILG	10 مريضات (13.6%)
النمط البيولوجي	
مستقبلات هرمونية إيجابية	42 مريضة (56.7%)
TNBC	20 مريضة (25.6%)

HER2+	12 مريضة (17.7%)
معالجة كيماوية سابقة	
نعم	66 مريضة (89.1%)
لا	8 مريضات (10.9%)
معالجة هرمونية سابقة	
نعم	42 مريضة (56.7%)
لا	32 مريضة (43.3%)
معالجة شعاعية سابقة	
نعم	48 مريضة (65.8%)
لا	26 مريضة (34.2%)
مكان حدوث النقائل	
حشوية	50 مريضة (67.5%)
عظمية	3 مريضات (4.4%)
جلدية	7 مريضات (9.2%)
عقد لمفية	14 مريضة (18.9%)
عدد النقائل	
وحيدة	13 مريضة (17.5%)
متعددة	51 مريضة (82.5%)

كان متوسط عمر المريضات عند التشخيص 56 سنة (تراوح بين 73–33 سنة)وأغلب المريضات كان لديهم سرطانة قنوية غازية (86.4%) وكانت نسبة الايجابية للمستقبلات الهرمونية على الورم البدئي (56.7%). يوضح الجدول رقم (2) أماكن إعادة إجراء الخزعة من الآفات المشتبهة.

الجدول (2):

مكان إجراء الخزعة	74 مريضة
الرئة	15 مريضة (20%)
جدار الصدر	12 مريضة (14.9%)
المنصف	2 مريضة (2.8%)
الكبد	18 مريضة (24.6%)
العقد اللمفية	14 مريضة (18.9%)
البنكرياس	2 مريضة (2.8%)
البطن	1 مريضة (1.5%)
العظم	3 مريضات (4.7%)
جلدية	7 مريضات (9.5%)

بشكل عام تم تشخيص نقائل ورمية من سرطان الثدي عند 58 مريضة (78.3%) ولوحظ اختلاف التعبير عن المستقبلات الهرمونية ER,PR بين الورم البدئي والنقائل عند (15.5%) و (18.9%) على التوالي كما لوحظ اختلاف التعبير عن HER2 عند 7مرضى فقط وبنسبة (12%) كما هو موضح بالجدول رقم (3).

جدول(3) : يبين الاختلافات في ER ، PR ، HER2 بين الورم البدئي والنقائل

الورم البدئي	النقائل	عدد الحالات
ER−	ER+	4
ER+	ER−	5
PR−	PR+	4
PR+	PR−	7
HER2−	HER2+	3
HER2+	HER2−	4

حدوث أورام ثانوية: لوحظ في الدراسة وجود 9 حالات ورمية ثانوية جديدة وبنسبة (12.1%) شخصت بالخزعة منها 5 حالات ورم رئة، حالة ورم بنكرياس، حالتان لمفوما لاهودجكين وحالة لمفوما هودجكين.

الأفات السليمة: لوحظ وجود 7 حالات لإصابات سليمة بدون وجود أفات خبيثة وبنسبة (9,4%)

المناقشة

يعتبر سرطان الثدي من السرطانات الأكثر شيوعا والسبب الثاني للوفيات عند النساء، ولكنه في يعتبر من الأورام الشافية في المراحل المبكرة ولسوء الحظ فإن % 25−20 من المريضات يطورن نقائل في المراحل اللاحقة من المعالجة وفي هذه المرحلة يعتمد الخيار العلاجي بشكل أساسي على المستقبلات للورم البدئي (ER,PR,HER2) سواء المعالجة الهرمونية أو الهدفية أو الكيميائية[2,3]. بينما يتم وضع الخطة العلاجية في حالة السرطان النقائلي اعتمادا على عدة معايير من أهمها: حالة المستقبلات (ER,PR,HER2)الجديدة على مستوى النقائل في حال حدوث الاختلاف، بينما يتم الخيار العلاجي في حال عدم حدوث الاختلاف على الخصائص البيولوجية للورم البدئي

لقد أظهرت هذه الدراسة اختلاف في المستقبلات بين الورم البدئي والنقائل، حيث لوحظ وجود مستقبلات استروجين ايجابية ER على النقائل عند 4 مريضات كانت لديهن سلبية على الورم البدئي و 5 مريضات كانت لديهن مستقبلات الاستروجين ايجابية على الورم البدئي وأصبحت سلبية على النقائل. بينما كانت مستقبلات البروجسترون PRسلبية على الورم البدئي عند 4 مريضات وأصبحت إيجابية في النقائل،مقابل 7 مريضاتحدث لديهن العكس. فيما يخص HER2،فقد كان ايجابي عند 4 مريضات وأصبح سلبي مقابل 3 مريضات حدث ليهن العكس.

وهذا ما تم تأكيده في العديد من الدراسات التي أظهرت هذا الاختلاف بين الورم البدئي والنقائل، بحيث أظهرت أن الاختلاف في معدل ER يتراوح بين 10.2% حتى 56%وفي معدل PR بين 14.6% حتى 48.6% و HER2 بين 2,9% حتى 16%[6,7,10,11,12]. لقد أظهر Jenson's في دراسته أن معدل اختلاف ER بين الورم البدئي و النقائل تراوح بين 10.2% حتى 56% . واختلاف PR بين 14.6% و 48.6% واختلافHER2 بين 2.1% و16%[13].بينت دراسة أخرى ل Liu *et al.* أن معدل الاختلاف في ER,PR,HER2 بين الورم البدئي والنقائل الكبدية الظاهرة لاحقا بلغ 10.9% , 54.3% , 33.4% على التوالي بينما كان معدل الاختلاف بين الورم البدئي والنقائل الظاهرة بنفس الوقت 8.3% , 33,3% , 0% على التوالي[14].

لقد أظهر Lindstrom وزملاؤه بأنه يحصل لدى مريضة من أصل ثلاث مصابات بسرطان ثدي تغير في طبيعة المستقبلات الهرمونية ويحدث تغير في طبيعةHER2 لدى 15% من المريضات خلال تفاقم الإصابة لاحقا[15].

يعتبر هذا الاختلاف هام جدا من الناحية السريرية بحيث لاتستجيب المريضات اللواتي لديهم مستقبلات هرمونية سلبية وHER2 سلبي على الورم النقائلي للمعالجة الهرمونية أو المعالجة الهدفية (Trastuzumab والأجيال الحديثة) رغم كونها ايجابية على الورم البدئي وبالتالي يتوجب تغيير الإستراتيجية العلاجية.

في دراستنا، حدث لدى 19 مريضة تغير في طبيعة المستقبلات (ER,PR, HER2) وهذا ما أدى تغير في الاستراتيجية العلاجية،فقد تلقت 8 مريضات معالجة هرمونية بسبب تغير طبيعة المستقبلات من سلبية إلى إيجابية. في حين تلقت4 مريضات معالجة كيميائية بسبب تغير طبيعة المستقبلات من ايجابية إلى سلبية.عولجت 3 مريضات بTrastuzumab بسبب تحول HER2 من سلبي في الورم البدئي إلى ايجابي في النقيلة، بينما لم تتلقى 4 مريضات Trastuzumab بسبب سلبية HER2 على النقائل رغم كونها ايجابية على الورم البدئي.

لقد وجدنا في دراستنا 9حالات ورمية جديدة وبنسبة (12,1%) لاعلاقة لها بسرطان الثدي منها 5 حالات سرطان رئة وحالة ورم بنكرياس وحالتان لمفوما لا هودجكين وحالة واحدة لمفوما هودجكين. لقد أظهرت العديد من الدراسات خطورة متزايدة لدى مريضات سرطان الثدي للإصابة بخباثات ثانوية وخاصة سرطان الرئة واللمفومات وبنسب متفاوتة. فقد أظهرت دراسة نشرت من قبل Rena *et al.* أن معدل الإصابة بسرطان الرئة بعد سرطان الثدي ومعدل حدوث نقائل رئوية ثانوية كانت % 34.2 و 48.1% على التوالي[16]. بينما أظهرت دراسة Jensen *et al.*أن معدل حدوث الأورام الثانوية والآفات السليمة من الخزعة المجراة من آفة نقائلية مشتبهة لسرطان الثدي كان14%[13].تعتبر آلية حدوث الآفات الورمية الثانوية غير واضحة جيدا ولكن يمكن أن يكون للمعالجة الكيميائية المستخدمة بالإضافة للمعالجة الشعاعية دور في هذه الآلية.

لقد وجدنا في دراستنا وجود آفات سليمة بدون أي خباثة لدى 7 مريضات وبنسبة (9,4%,) و لم يحتجن لأي معالجة بل لمراقبة لصيقة فقط، لقد وجد Rena*et al.* في دراسته أن نسبة الآفات السليمة من إصابة رئوية معالجة جراحيا بعد سرطان ثدي بلغ17.7%[16].

الاستنتاجات والتوصيات

الاستنتاجات

تعتبر هذه الدراسة من الدراسات الهامة سريريا حيث أظهرت أن اجراء خزعة من الآفات المشتبهة بعد الإصابة بسرطان ثدي ضروري جدا حيث يؤكد النكس من سرطان ثدي بالإضافة لإمكانية نفي وجود أورام ثانوية أو أفات سليمة، كما سمحت هذه الدراسة بإعادة دراسة المستقبلات (ER,PR,HER2) وأظهرت امكانية الاستفادة من المعالجة الهرمونية والمعالجة الهدفية Anti HER2 يعتبر الاختلاف في التعبير عن المستقبلا ت(ER,PR,HER2) بين الورم البدئي والنقائل هام جدا في وضع الاستراتيجية العلاجية المثالية. ولكنها تعتبر ذات محدودية فيما يخص عدم القدرة على المتابعة السريرية ومعرفة تأثير هذا الاختلاف على معدل النكس عند المرضى ومعدل البقيا العام، بالإضافة لكونها دراسة راجعة.

التوصيات

ننصح حاليا بضرورة إجراء خزعة روتينية لكل الآفات المشتبهة الظاهرة بعد معالجة شافية لسرطان ثدي بدئي وإجراء دراسة جديدة للمستقبلات (ER,PR,HER2) على الأفات النقائلية لنتمكن من وضع الاستراتيجية العلاجية المثالية. كما ننصح بمتابعة الدراسة لمعرفة مدى تأثير هذا الاختلاف على معدل البقيا العام ومعدل النكس.

المراجع:

1. Rebecca L. Siegel; Kimberly D. Miller; Ahmedin Jemal,*Cancer Statistics*,CA CANCER J CLIN 2017; Vol. 67,7–30.
2. Berry DA, Cronin KA, Plevritis SK*et al.Effect of screening and adjuvant therapy on mortality from breast cancer*. N Engl J Med 2005, Vol. 353,1784–1792.
3. *Effects of chemotherapy and hormonal therapy for early breast cancer on recurrence and 15-year survival: an overview of the randomised trials*. Lancet 2005, Vol .365,1687–1717.
4. Sorlie T *et al.Gene expression patterns ofbreast carcinomas distinguish tumor subclasses with clinical implications*. Proc Natl AcadSci U S A 2001,Vol. 98,10869–10874.
5. Amir E, Clemons M: *Should a biopsy be recommended to confirm metastatic disease in women with breast cancer?* Lancet Oncol 2009,Vol. 10, 933–935.
6. Simmons C *et al.: Does confirmatory tumor biopsy alter the management of breast cancer patients with distant metastases?* Ann Oncol 2009, Vol. 20,1499–1504.
7. Liedtke C, Broglio K, Moulder S *et al*. *Prognostic impact of discordance between triple-receptor measurements in primary and recurrent breast cancer*.Ann Oncol 2009; Vol.20,1953–1958.
8. Guarneri V, Giovannelli S, Ficarra G *et al.Comparison of HER-2 and hormonereceptor expression in primary breast cancers and asynchronouspaired metastases*: *impact on patient management*. The Oncologist2008، Vol.13،838–844.
9. Amir S, Ooi WS, Simmons C *et al*. *Discordance between receptor status inprimary and metastatic breast cancer: An exploratory study of bone andbone marrow biopsies*. ClinOncol 2008, Vol.20,763–768
10. Broom RJ, Tang PA, Simmons C*et al.Changes in estrogen receptor, progesterone receptor and HER2/neu status with time:discordance rates between primary and metastatic breast cancer*.Anticancer Res 2009, Vol. 29:1557–1562.
11. Liu J, Deng H, Jia W*et al.Comparison of ER/PR and HER2 statuses in primary and paired livermetastatic sites of breast carcinoma in patients with or withouttreatment*. J Cancer Res ClinOncol 2012, Vol. 138:837–842.
12. Thompson AM, Jordan LB, Quinlan P, Anderson E, Skene A, Dewar JA,Purdie CA: *Prospective comparison of switches in biomarker statusbetween primary and recurrent breast cancer: the Breast Recurrence InTissues Study (BRITS)*. Breast Cancer Res 2010, Vol .12, R92.
13. Jensen JD, Knoop A, Ewertz M, Laenkholm AV: *ER, HER2, and TOP2Aexpression in primary tumor, synchronous axillary nodes, andasynchronous metastases in breast cancer*. Breast Cancer Res Treat 2012, Vol. 132:511–521.
14. Lindstrom LS, Karlsson E, Wilking UM*et al.Clinically used breast cancer markers suchas estrogen receptor, progesterone receptor, and human epidermalgrowth*

factor receptor 2 are unstable throughout tumor progression.J ClinOncol 2012, Vol. 30:2601–2608.

15. Rena O, Papalia E, Ruffini E*et al*. Therole of surgery in the management of solitary pulmonary nodule inbreast cancer patients. Eur J Surg Oncol 2007, Vol. 33:546–550.