

## الخصائص السريرية والمخبرية لسرطان الثدي ثلاثي السلبي دراسة على عينة من مريضات مستشفى تشرين الجامعي

دعاء كناع\*

(تاريخ الإيداع 5 / 10 / 2020. قُبِلَ للنشر في 13 / 1 / 2021)

### □ ملخص □

**المقدمة:** سرطان الثدي من السرطانات الشائعة، ويعتبر نمطا "متغيرا" يحوي مجموعة أمراض، ويتميز النمط ثلاثي السلبي بسلوكه العدواني وانذاره السيء.

**الطريقة:** تمت الدراسة بشكل استرجاعي، وتضمنت 100 مريضة لديها سرطان ثدي ثلاثي السلبي مشخص بين عامي 2013-2018 في مركز الأورام في مستشفى تشرين الجامعي في اللاذقية، حيث تمّ مراجعة تقارير التشريح المرضي والملف الطبي لكل مريضة، وتمّ جمع البيانات وأجري استبيان بمعلومات المريضات التالية والتي أخذت عند التشخيص: (العمر عند التشخيص، النمط النسيجي للورم، درجة الورم، حجم الورم، مرحلة الورم، عدد العقد اللمفاوية المصابة، قيمة الواسم الورمي CA15-3).

**النتائج:** أظهرت دراستنا فيما يتعلق بالخصائص السريرية ان العمر الأشيع عند تشخيص سرطان الثدي كان 40 سنة أو أكثر بنسبة (85%)؛ وفيما يتعلق بالخصائص المخبرية: النمط القنوي الغازي (IDC) حصل على أعلى نسبة بلغت (84%)؛ الورم من الدرجة الثانية حصل على أعلى نسبة (52%)؛ حجم الورم (T2) حصل على أعلى نسبة (72%)؛ الورم في المرحلة الثانية حصل على أعلى نسبة (63%)؛ عدم وجود عقد لمفاوية مصابة N0 حصل على أعلى نسبة (41%)، الواسم الورمي الطبيعي حصل على أعلى نسبة (83%).

كما بينت النتائج عدم وجود علاقة دالة إحصائية بين الخصائص السريرية والخصائص المخبرية لسرطان الثدي ثلاثي السلبي.

**الخلاصة:** سرطانات الثدي ثلاثية السلبية أكثر شيوعا في الأعمار فوق الأربعين، وأكثرها من الدرجة النسيجية الثانية.

**كلمات مفتاحية:** الخصائص السريرية، الخصائص المخبرية، سرطان الثدي ثلاثي السلبي.

\* ماجستير - كلية الطب البشري، جامعة تشرين، اللاذقية، سورية.

## Clinical and Laboratory Characteristics of Triple-Negative Breast Cancer: A Study on a Sample of Tishreen University Hospital Patients

Doaa Kanaj\*

(Received 5 / 10 / 2020. Accepted 13 / 1 / 2021)

### □ ABSTRACT □

**Background:** Breast cancer is a common cancer, and considered a heterogeneous subtype that includes a group of diseases. Triple negative breast cancer is characterized by aggressive behavior and bad prognosis.

**Methods:** We reviewed the clinical files and pathology reports of 100 patients who had triple negative breast cancer during the period 2013-2018 at Tishreen University Hospital. We have collected the information about (age at diagnosis, histological subtype of tumor, tumor grade, tumor size, tumor stage, number of involved lymph nodes, and value of CA15-3) for each patient.

**Results:** 85% of patients were at age (40 or more) at diagnosis, IDC (84%), grade2 (52%), tumor size T2 (72%), stage 2 (63%), negative lymph nodes N0 (41%), normal value of CA15-3 (83%). We found no relationship between age at diagnosis and laboratory characteristics of triple negative breast cancer patients.

**Conclusion:** Triple negative breast cancer is more likely to happen at older ages, commonly with grade 2 tumor.

**Keywords:** clinical characteristics, laboratory characteristics, triple negative breast cancer.

---

\* MSc – Faculty of Medicine, Tishreen University, Lattakia, Syria.

**مقدمة:**

يُعدّ سرطان الثدي الأكثر شيوعاً لدى النساء حول العالم [1]، ويُشكّل السبب الثاني للوفيات المتعلقة بالسرطان لديهن بعد سرطان الرئة عالمياً. لا يُعتبر سرطان الثدي نمطاً واحداً بل يتضمن مجموعة من الأمراض غير المتجانسة، والتي تتباين في السلوك والانداز وأيضاً في العلاج. يُعتبر سرطان الثدي ثلاثي السليبي نمطاً خاصاً، ويشكل حوالي (10-20) % من مجمل سرطانات الثدي [2]. ويعرف نسيجياً بغياب التعبير عن مستقبلات الأستروجين والبروجسترون وغياب التعبير عن Her2 [3]. عموماً هذا النمط يُعدّ أكثر عدوانية من باقي انماط سرطان الثدي ويترافق مع خطر مرتفع للنكس خاصةً خلال السنوات الخمسة الأولى من التشخيص [4]، ويلاحظ ارتفاع معدلات الوفيات وانخفاض معدل البقيا الوسطي في سرطان الثدي ثلاثي السليبي [5].

**أهمية البحث وأهدافه:**

يهدف البحث إلى دراسة الخصائص السريرية والمخبرية لسرطان الثدي ثلاثي السليبي لدى مجموعة من المريضات المشخصات والمراجعات لمركز الأورام في مستشفى تشرين الجامعي في اللاذقية. وتأتي أهمية دراسة هذا السرطان من سلوكه العدواني، واندازه السيء، وحيث ان الخيارات العلاجية المتاحة لدينا محدودة فإننا نعتبر إجراء هذه الدراسة أمراً هاماً من أجل فهم دقيق لخصائصه السريرية والمخبرية.

**طرائق البحث ومواده:**

أجريت الدراسة في مستشفى تشرين الجامعي في اللاذقية في الفترة بين (2013/1/1) و(2018/1/1)، واشتملت على 100 مريضة مشخص لها سرطان ثدي ثلاثي السليبي مؤكداً نسيجياً من خلال التلوينات المناعية النسيجية الكيميائية، وشملت الأورام النقائلية وغير النقائلية. تمت الدراسة بشكل استرجاعي، حيث تمّ مراجعة تقارير التشريح المرضي والملفات الطبية لكل مريضة، وتمّ جمع البيانات وأجري استبيان بمعلومات المريضات التالية والتي أخذت عند التشخيص:

العوامل السريرية، وتضمنت العمر عند تشخيص سرطان الثدي (بالسنوات) ضمن مجموعتين (أقل من 40 سنة، 40 سنة فأكثر).

العوامل المخبرية، وتضمنت ما يلي:

\*النمط النسيجي للورم (Invasive ductal carcinoma (IDC), Invasive lobular carcinoma (ILC), other types

\*درجة الورم (G1, G2, G3) Grade،

\*مرحلة الورم (1,2,3,4) Stage،

\*حجم الورم بقياس السنتمتر (T1, T2, T3, T4) حيث ان:  $T_1 < 2\text{cm}$ ،  $T_2 = (2-5\text{cm})$ ،  $T_3 < 5\text{cm}$ ،  $T_4$  انتشار للجلد أو لجدار الصدر.

\*العقد اللمفاوية المصابة ( $N_0, N_1, N_2, N_3$ ).

\*قيمة الواسم الورمي المصلية CA15-3 (مرتفع، طبيعي).

**النتائج والمناقشة:**

تمت دراسة العوامل السريرية والمخبرية لسرطان الثدي ثلاثي السليبي لدى أفراد عينة البحث المراجعات لمستشفى تشرين الجامعي في اللاذقية في الفترة بين (2013/1/1) و(2018/1/1)، كما تمت دراسة العلاقة بين العوامل المخبرية والعوامل السريرية، وكذلك دراسة العلاقة بين النمط النسيجي للورم وكل من (درجة الورم، حجم الورم، مرحلة الورم، عدد العقد اللمفاوية المصابة، الواسم الورمي).

**أولاً: الخصائص السريرية لسرطان الثدي ثلاثي السليبي:**

تمّ تحديد الخصائص السريرية بالعمر عند تشخيص سرطان الثدي لعينة البحث، وبينت النتائج ان 85 مريضة من أصل 100 بعمر 40 سنة أو أكثر عند التشخيص، بينما 15 مريضة فقط بعمر أقل من 40 سنة. وهذا يتوافق مع نتائج دراسة كندية نشرت عام 2007 تضمنت 1601 مريضة بين عامي 1987-1997 تم فيها مقارنة مجموعة مريضات سرطان الثدي ثلاثي السليبي مع مجموعة أخرى من باقي انماط سرطان الثدي من ناحية المظاهر السريرية والبقيا. حيث كان العمر الوسطي لمريضات TNBC هو 53 سنة [6].

**ثانياً: الخصائص المخبرية لسرطان الثدي ثلاثي السليبي:**

تمّ تحديد الخصائص المخبرية (النمط النسيجي للورم، درجة الورم، حجم الورم، مرحلة الورم، عدد العقد اللمفاوية المصابة، قيمة الواسم الورمي المصلية) لعينة البحث والنتائج وفق الآتي:

بالنسبة للنمط النسيجي للورم فان النمط القنوي الغازي IDC هو الأشيع وكان في 84 حالة من 100 بنسبة 84%، والنمط الفصيبي ILC في 10 حالات بنسبة 10% وباقي الانماط وجدت في 6 حالات توزعت بين 4 للنمط اللبي medullary و 2 حالة للنمط داخل القنوي intra ductal carcinoma [7] وهذا يتوافق مع نتائج دراسة إيطالية أجريت عام 2018 على مجموعة مريضات سرطان الثدي ثلاثي السليبي 841 مريضة في 4 مراكز رئيسية للأورام بين عامي 1994-2015 [8] حيث كان النمط القنوي هو الغالب 74.3% يليه النمط الفصيبي 7.7%.

ومن أصل 100 حالة كانت 52 منها لأورام من الدرجة الثانية grade2 بنسبة 52%، و 41 من الدرجة الثالثة grade3 بنسبة 41% وأخيراً 7% من الأورام من الدرجة الأولى grade1 [9] وهذا لا يتوافق مع نتائج الدراسة الإيطالية السابقة [8] التي أظهرت ان درجة الورم الثالثة هي الأشيع.

بالنسبة لحجم الورم البدئي بينت النتائج ان أعلى نسبة من الأورام كانت بحجم T2 (2-5) سم وهذا في 72 حالة من أصل 100 بنسبة 72%، ويليهما الحجم T3 (أكبر من 5 سم) في 12 حالة بنسبة 12%، و 10 حالات كانت لأورام بحجم أقل من 2 سم أي T1 بنسبة 10%، وأخيراً 6 حالات كانت T4 (باننتشار ورمي للجلد أو لجدار الصدر) بنسبة 6%. وهذا يتوافق مع الدراسة الإيطالية السابقة [8] حيث ان أكثر الحالات كانت بحجم ورمي (2-5) سم أي T2. وكذلك يتوافق مع نتائج الدراسة الكندية [6] حيث ان T2 هو الأشيع.

وفيما يخص المرحلة الورمية [10]: ان 63 حالة من 100 تتبع للمرحلة الورمية الثانية stage2 بنسبة 63%، ويليهما المرحلة الثالثة stage3 في 30 حالة بنسبة 30%، ووجدت المرحلة الأولى stage1 في 6 حالات بنسبة 6%، وكانت حالة واحدة فقط في المرحلة الرابعة stage4 (1%). وهذا يتوافق مع الدراسة سابقة الذكر [8] التي أظهرت ان المرحلة الورمية الثانية هي الأشيع بنسبة 43%.

وحسب عدد العقد للمفاوية المصابة عند تشخيص السرطان وجد ان 41 حالة من أصل 100 كانت سلبية العقد المصابة N0 بنسبة 41%، و 33 حالة منها صنفت N1 بنسبة 33%، يليها N2 لدى 19 حالة بنسبة 19% وكانت 7% فقط تصنف N3. وهذا أيضا يتوافق مع الدراسة السابقة [8] حيث ان سلبية العقد هي الغالبة N0 بنسبة 52% ثم N1 بنسبة 22%. بينما لا يتوافق مع نتائج الدراسة الكندية [6] التي أظهرت نتائجها ان سلبية العقد أقل شيوعاً من إيجابية العقد (44% مقابل 54%).

وبمراجعة قيم الواسم الورمي CA15-3 المصلية المأخوذة عند التشخيص وجدت طبيعية لدى 83 مريضة بنسبة 83% بينما كانت قيم الواسم مرتفعة لدى 17% من الحالات [11] والجدول (1) يلخص ما سبق.

### ثالثاً: دراسة العلاقة بين العوامل المخبرية والعوامل السريرية:

تمت دراسة العلاقة بين العمر عند تشخيص السرطان عند المريضات والعوامل المخبرية وتوضح النتائج في (الجدول 2). تضمنت الدراسة 100 مريضة TNBC كان منها 85 بعمر 40 سنة أو أكبر عند التشخيص، و 15 منها بعمر أقل من 40 سنة. وحسب النمط النسيجي للورم توزعت الحالات وفق النمط (IDC) إلى (13 مريضة بعمر أقل من 40 سنة، و 71 مريضة بعمر 40 أو أكبر)، ووفق النمط الفصيصي ILC إلى (مريضة واحدة أقل من 40 سنة، و 9 مريضات بعمر 40 أو أكبر) وحسب اختبار Chi-square فإن قيمة  $P=0.894$  ولا يوجد علاقة هامة إحصائياً بين العمر والنمط النسيجي في عينة الدراسة.

حسب درجة الورم كانت جميع حالات الدرجة الأولى وهي 7 بعمر 40 أو أكبر، وأكثر حالات الدرجة الثانية (44 من 52) أيضاً بعمر 40 أو أكبر، و(34 من 41) من الدرجة الثالثة بنفس المجموعة العمرية.  $P=0.502$  ولا علاقة إحصائية بين العمر ودرجة الورم.

فيما يتعلق بحجم الورم، فأكثر حالات T1 (8 من 10) بعمر 40 أو أكبر، وكذلك في T2 كانت الغالبية بالعمر فوق 40 (63 من 72)، ومن أصل 12 مريضة لديها ورم T3 كانت 10 بعمر فوق 40، وكذلك حسب T4 الغالبية (4 من 6) فوق 40 سنة أيضاً. قيمة  $P=0.540$  ولا علاقة إحصائية هامة بين العمر وحجم الورم في عينة الدراسة.

ووفقاً للمرحلة الورمية لاحظنا أن أكثر الحالات ضمن كل مرحلة ورمية من المراحل الأربعة كانت لمريضات بأعمار 40 سنة أو أكبر من ذلك، وهذا كما في (الجدول 2). بقيمة  $P=0.720$  وهي أكبر من مستوى الدلالة 0.05 وبالتالي لم توجد علاقة إحصائية هامة بين المرحلة الورمية وعمر المريضات عند التشخيص في الدراسة.

الجدول (1) خصائص أورام الثدي ثلاثية السلبية TNBCs

	N=100 n (%)
العمر عند التشخيص age	
40<	15
>40	85
النمط النسيجي للورم subtype	
IDC	48
ILC	10
Other	6

الدرجة النسيجية للورم Grade	
1	7
2	52
3	41
حجم الورم (سم) size(T)	
T1	10
T2	72
T3	12
T4	6
حالة العقد اللمفاوية N	
N0	41
N1	33
N2	19
N3	7
المرحلة الورمية Stage	
I	6
II	63
III	30
IV	1
الواسم الورمي CA15-3	
طبيعي	83
مرتفع	17

وعند دراسة العلاقة بين حالة العقد اللمفاوية وعمر المريضات عند التشخيص وجدنا أنه ضمن كل فئة من فئات N كانت أكثر الحالات لمريضات تم تشخيص السرطان لديهن بعمر 40 سنة أو أكبر من ذلك، ولم نجد علاقة هامة إحصائية بين العمر والعقد المصابة في عينة الدراسة حيث كانت  $P=0.744$  وحسب قيمة الواسم الورمي CA15-3 الطبيعية والمأخوذة عند التشخيص، (71 من 83) من المريضات كن بعمر 40 أو أكبر، و (14 من 17) من المريضات اللواتي كانت قيمة الواسم مرتفعة لديهن، كن أيضا بعمر فوق 40. من خلال هذه النتائج نلاحظ أن أكثر حالات سرطان الثدي ثلاثي السلبي كانت غالبا بعمر فوق 40 سنة (أو 40) وذلك وفقا لتصنيف الورم حسب (النمط النسيجي، الحجم، الدرجة، المرحلة، عدد العقد المصابة، وأيضا حسب قيمة الواسم CA15-3)، لكننا لم نجد علاقة هامة إحصائية بين العمر عند تشخيص السرطان والعوامل المخبرية السابقة وذلك حسب اختبار Chi-square.

الجدول (2) العلاقة بين العمر عند التشخيص والعوامل المخبرية

		العمر عند التشخيص		العدد الكلي
		أقل من 40 سنة	40 سنة وأكثر	
النمط النسيجي للورم (Histology subtype)	IDC	13	71	84
	ILC	1	9	10
	Other	1	5	6
درجة الورم (Grade)	1	0	7	7
	2	8	44	52
	3	7	34	41
حجم الورم (Tumor size)	T1	2	8	10
	T2	9	63	72
	T3	2	10	12
	T4	2	4	6
مرحلة الورم (Stage)	1	0	6	6
	2	10	53	63
	3	5	25	30
	4	0	1	1
حالة العقد اللمفاوية (Nodes)	N0	6	35	41
	N1	4	29	33
	N2	3	16	19
	N3	2	5	7
الواسم الورمي CA15-3	طبيعي	12	71	83
	مرتفع	3	14	17

رابعاً: دراسة العلاقة بين النمط النسيجي للورم وكل من (درجة الورم، حجم الورم، مرحلة الورم، عدد العقد اللمفاوية المصابة، الواسم الورمي):

وجدنا حسب درجة الورم أن أكثر من نصف حالات النمط القنوي الغازي IDC (45 من 84) كانت درجة ثانية، تلاها 34 مريضة من الدرجة الثالثة، أما بالنسبة إلى النمط ILC فإن أكثر الحالات كانت من الدرجة الثانية (6 من 10).

ولم توجد علاقة هامة إحصائياً بين النمط النسيجي ودرجة الورم النسيجية حيث  $P=0.416$  (الجدول 3).

وفيما يتعلق بحجم الورم كانت أكثر من نصف حالات النمط IDC (50 من 84) بحجم (2-5) سم أي T2، ثم T3 في 28 حالة من أصل 84. وفي النمط الفصيبي الغازي ILC غالبية الحالات (8 من 10) بحجم T2، وحالة واحدة

لكل من (T1، T3)،  $P=0.465$

بالنسبة لحالة لعقد للمفاوية فقد كانت أكثر حالات النمط IDC سلبية للعقد للمفاوية N0 (34 من 84) ثم N1 في 27 حالة و 18 حالة N2. كانت نصف حالات النمط الفصيبي ILC (5 من 10) مترافقة مع N1 ثم 3 حالات سلبية العقد المصابة N0، P=0.478.

أما بالنسبة لقيم الواسم الورمي المصلية عند التشخيص، ففي النمط القنوي الغازي IDC كانت قيم الواسم CA15-3 طبيعية في أغلب الحالات (69 من 84) بينما كانت مرتفعة في 15 حالة فقط. وفي النمط الفصيبي ILC كانت جميع الحالات (10) مترافقة مع قيم طبيعية للواسم الورمي، P=0.199.

إذاً من خلال العلاقة مع النمط النسيجي للورم وجدنا الدرجة الورمية الثانية في أكثر من نصف الحالات المدروسة (52 من 100)، والدرجة الثالثة في 41 حالة بالمرتبة الثانية. ووفقاً لحجم الورم كانت أكثر الحالات بحجم T2 (63 من 100) وتلاها T3 في 30 حالة (من 100). ووفقاً لحالة العقد للمفاوية كانت سلبية العقد هي الأشيع (41 من 100). وحسب قيمة الواسم CA15-3 فإن أغلب الحالات ترافقت مع قيمة طبيعية للواسم.

يوجد محدودات متعددة لهذه الدراسة حيث انها أجريت على مريضات في مركز واحد فقط، وهي دراسة استرجاعية تم فيها مراجعة الملفات الطبية وتقارير التشريح المرضي، وان نقص البيانات الموجود في الملفات جعلنا نستبعد بعض العوامل السريرية والتشريحية المرضية من الدراسة مثل (LVI، Ki-67، النخر الورمي).

الجدول (3) العلاقة بين النمط النسيجي للورم والعوامل المخبرية الأخرى

		النمط النسيجي للورم		
		IDC	ILC	Other
درجة الورم (Grade)	1	5	1	1
	2	45	6	1
	3	34	3	4
حجم الورم (Tumor size)	T1	5	1	0
	T2	50	8	5
	T3	28	1	1
	T4	1	0	0
حالة العقد للمفاوية (Nodes)	N0	34	3	4
	N1	27	5	1
	N2	18	1	0
	N3	5	1	1
الواسم الورمي CA15-3	Normal	69	10	4
	High	15	0	2

### الاستنتاجات والتوصيات:

أجريت دراستنا على 100 مريضة سرطان ثدي ثلاثي السليبي، ووجدنا ان غالبية حالات سرطان الثدي في دراستنا تم تشخيصها بعمر 40 سنة أو أكبر، وكانت أشيع الانماط النسيجية هي النمط القنوي الغازي IDC، وحوالي نصف الأورام كانت من الدرجة الثانية وتلاها الدرجة الثالثة. بالنسبة للحجم الورمي كانت أكثر الأورام بحجم T2 ثم T3،

والمرحلة الثانية كانت الأشيع تلتها المرحلة الثالثة. وجدنا أعلى نسبة لسلبية العقد اللمفاوية N0 ثم N1. كانت قيم الواسم الورمي CA15-3 طبيعية في غالبية الحالات. حيث ان هذه الخصائص تعتبر عواملاً إنذارية تساهم في تحديد مجموعات الخطر لدى المريضات واتخاذ القرارات العلاجية المناسبة في سرطان الثدي ثلاثي السليبي.

### References:

1. Canadian Cancer Society's Advisory Committee on Cance Statistics. *Canadian Cancer Statistics 2017*. Toronto, ON: Canada Cancer Society; 2017.
2. Lin NU, Vanderplas A, Hughes ME, Theriault RL, Edge SB, Wong YN, Blayney DW, Niland JC, Winer EP, Weeks JC. Clinicopathologic features, patterns of recurrence, and survival among women with triple-negative breast cancer in the national comprehensive cancer network. *Cancer*. 2012; 118:5463–72.
3. Foulkes WD, Smith IE, Reis-Filho JS. Triple-negative breast cancer. *N Engl J Med*. 2010; 363:1938–48
4. Dent R, Trudeau M, Pritchard KI, Hanna WM, Kahn HK, Sawka CA, Lickley LA, Rawlinson E, Sun P, Narod SA. Triple-negative breast cancer: clinical features and patterns of recurrence. *Clin Cancer Res*. 2007; 13:4429–34.
5. Ocana A, Atanasio P (2017) Targeting oncogenic vulnerabilities in triple negative breast cancer: biological bases and ongoing clinical studies. *Oncotarget* 8(13): 22218-22234.
6. *Clin Cancer Res* 2007; 4429 13(15) August 1, 2007.
7. Colleoni M, Rotmensz N, Maisonneuve P, et al. Outcome of special types of breast cancer, *Breast Cancer Res Treat*, 2012, vol. 133 (pg. 713-723 ).
8. Urru et al. *BMC Cancer* (2018) 18:56. DOI 10.1186/s12885-017-3969-y.
9. Elston CW, Ellis JO: Pathological prognostic factors in breast cancer. 1. The value of histological grade in breast cancer: Experience from a long study with long-term follow-up. *Histopathology* 1991, 19:40410.
10. Amin MB, Edge FL, Edge SB, et al. The eighth edition AJCC Cancer Staging Manual: continuing to build a bridge from a population-based to a more “personalized” approach to cancer staging. *CA Cancer J Clin*. 2017; 67:93-99.
11. Shao Y, Sun X, He Y, Liu C, Liu H. Elevated levels of serum tumor markers CEA and CA15-3 are prognostic parameters for different molecular subtypes of breast cancer. *PLoS One*. 2015; 10(7):e0133830. Batra SK, ed.