الجمهورية العربية السورية

وزارة التعليم العالي

جامعة دمشق

قسم الأورام- مشفى البيروني الجامعي

دراسة سرطان الثدي المرتبط بالحمل مقارنة بسرطان الثدي غير المرتبط بالحمل في مشفى البيروني الجامعي

Study Of Pregnancy-Associated Breast Cancer Comparing With Non Pregnancy-Associated Breast Cancer At Al-Baironi University Hospital

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

رئاسة و إشراف

الأستاذ المساعد الدكتور ماهر سيفو

إعداد طالب الدراسات العليا موسى محمد العلي

الخلاصة

خلفية البحث: يعرف سرطان الثدي المرتبط بالحمل بأنه: سرطان الثدي المشخص أثناء الحمل و خلال سنة بعد الولادة. و يشكل سرطان الثدي المرتبط بالحمل حالة سريرية معقدة بالنسبة للمريضة و الطبيب المعالج على حد سواء، و يبدو أن تشخيصه بازدياد و ذلك بسبب تأخر سن الإنجاب. يؤدي الحمل و الإرضاع إلى تغيرات تشريحية و فيزيولوجية في نسيج الثدي مما يؤخر تشخيص كتل الثدي، كما يترافقان مع تغيرات على المستوى الجزيئي في الخلية السرطانية. أشارت العديد من الدراسات إلى أن سرطان الثدي المرتبط بالحمل لديه إنذار أسوأ من سرطان الثدي غير المرتبط بالحمل، لذلك أجريت هذه الدراسة لمعرفة طبيعة العوامل الإنذارية في سرطان الثدي المرتبط بالحمل و مقارنتها مع سرطان الثدي غير المرتبط بالحمل.

مواد و طرائق الدراسة: هذه الدراسة هي دراسة حالة- شاهد راجعة في مركز وحيد هو مشفى البيروني الجامعي في دمشق، حيث تم جمع ٥٠ مريضة سرطان ثدي مرتبط بالحمل من ملفات المشفى بين الأعوام ٢٠٠٥- ٢٠١٥. ثم تم اختيار ١٠٠ مريضة سرطان ثدي غير مرتبط بالحمل (ضعف عدد عينة الحالة ٢:١) بشكل عشوائي، و تم جمع المعلومات عن العوامل الإنذارية لعينة الحالة و الشاهد و تمت المقارنة بين المجموعتين.

النتائج: تتألف عينة سرطان الثدي المرتبط بالحمل من ٥٠ مريضة، ٢٢ مريضة منهن حامل و ٢٨ مريضة خلال سنة بعد الولادة. أبدت عينات سرطان الثدي المرتبط بالحمل سلبية مستقبل الاستروجين بنسبة أعلى من عينة الشاهد (٤١%مقابل ١٤%،P=0.03) و سلبية أعلى لمستقبل البروجسترون (٥٠%مقابل٢١%،P=0.04) و كانت نسبة حالات ثلاثي السلبية أعلى في عينة سرطان الثدي المرتبط بالحمل (٢١% مقابل ٥%، P=0.02). و كانت المرحلة السريرية متقدمة أكثر عند سرطان الثدي المرتبط بالحمل (P=0.03)، كما أن نسبة وجود انتقالات بعيدة عند التشخيص أعلى (٢٧% مقابل ٨%،P=0.01).

الاستنتاج: يشكل سرطان الثدي المرتبط بالحمل وحدة مرضية متميزة عن سرطان الثدي غير المرتبط بالحمل ، و يؤدي ترافق الحمل مع سرطان الثدي إلى كشف الورم بمراحل سريرية متقدمة مع صفات سريرية و نسيجية أكثر عدوانية.

Abstract

Background: Pregnancy-associated breast cancer (PABC) is defined as breast cancer diagnosed during pregnancy and within one year after delivery. PABC is a challenging and complex case for patient and their physicians. As women defer childbearing PABC is expected to become common. Pregnancy and lactation produce anatomical and physiological changes in breast tissue which make diagnosis of breast masses more difficult. Many studies conclude that PABC have more adverse prognosis than Non-PABC. Our study aims to determine the prognostic factors in PABC then compare them with Non-PABC.

Methods: A retrospective case-control study at Baironi university hospital in Damascus. The study was performed of 50 patients identified with PABC between 2005-2015. Then we selected 100 patients (2:1) identified as Non-PABC between 2010-2015. The differences in clinical features and prognostic factors were compared between cases and controls.

Results: Of the 50 PABC cases, breast cancer was diagnosed during pregnancy in 22 patients, and within one year after delivery in 28 patients. PABC cases were more likely than controls to be negative for estrogen receptor (41% vs 14%, P = 0.03) and negative for progesterone receptor (50% vs 21%, P = 0.04) and they were more likely than controls to be triple negative (21% vs 5%, P = 0.02). Cases were also more likely to have advanced stage (P = 0.03), and were more likely to have a metastasis (M1) at diagnosis (27% vs 8%, P = 0.01).

Conclusion: Pregnancy-associated breast cancer is a clinically and biologically distinct entity. PABC is associated with more adverse tumor features and prognostic factors than non-PABC matched for age.

الفهرس

أولا : سرطان الثدي

1.مقدمة

١.الحدوث

٢.عوامل الخطورة

2.التشريح المرضي و التصنيف الجزيئي و السير السريري

١. التصنيف التشريحي المرضي التقليدي

٢.التصنيف البيولوجي الجزيئي

٣.التوضع و نمط الانتشار

٤.السير السريري

3. المسح و الكشف المبكر

4.تشخيص سرطان الثدي

١. الموجودات السريرية

٢.تقييم كتل الثدي

٣.أخذ الخزعات

٤.الإجراءات التشخيصية قبل بدء المعالجة

5.وضع التصنيف المرحلي للورم

6.العوامل الإنذارية لسرطان الثدي

١. درجة الورم

٢.المرحلة السريرية

٣.حالة المستقبلات الهرمونية (مستقبل الأستروجين و مستقبل البروجسترون)

٤.تعبيرية مورثة مستقبل عامل النمو البشروي الإنساني ٢ (HER-2)

٥ .عوامل إنذارية أخرى

7.لمحة عن تدبير و علاج سرطان الثدي

ثانيا : سرطان الثدي المرتبط بالحمل

1.مقدمة

2.الوبائيات

3.عوامل الخطورة لسرطان الثدي المرتبط بالحمل

4.الصفات التشريحية المرضية

5.القصة و الفحص السريري

6.التشخيص و أخذ الخزعات

١.تقييم كتلة الثدي

٢.أخذ الخزعات

7.وضع المرحلة السريرية (تقييم وجود النقائل)

١.تقييم الصدر أثناء الحمل

٢.تقييم الكبد و الدماغ أثناء الحمل

٣.تقييم العظام

٤.تقييم الوظيفة القلبية

8.مراقبة الحمل

9.لمحة عن الفروقات في المعالجة بين سرطان الثدي المرتبط بالحمل و سرطان الثدي غير المرتبط بالحمل

١.الجراحة

٢.المعالجة الكيماوية

٣.البيسفوسفونات و العلاج الهرموني

٤. العلاج الهدفي

٥.العلاج الداعم أثناء الحمل

أولا : سرطان الثدي

1.مقدمة

١. الحدوث

عرف سرطان الثدي منذ زمن قديم، و لكنه أصبح شائعا في القرن التاسع عشر، و ذلك بسبب زيادة مدى العمر الناتج عن التحسن في ضبط الإنتانات المميتة وعن تقدم تقنيات التشخيص و الكشف المبكر. [1]

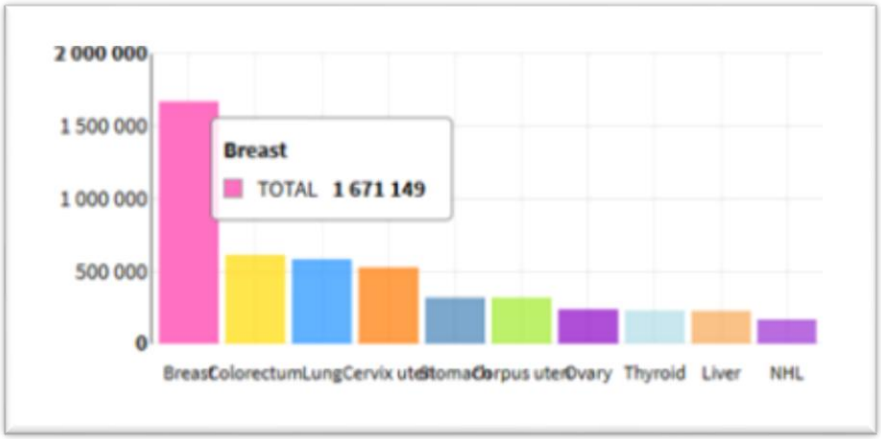
إن سرطان الثدي هو السرطان الأكثر تواترا عند الإناث عالميا و هو السبب الأول للوفيات السرطانية عند النساء في العالم حيث تم تسجيل ١,٦٧١,١٤٩ حالة جديدة و ٥٢١,٩٠٧ حالة وفاة في عام ٢٠١٢ .[2] و من المتوقع حدوث٢٥٠,٧١٠ حالة سرطان ثدي جديدة و حدوث ٤٠,٦١٠ حالة وفاة عند الإناث في الولايات المتحدة الأمريكية خلال عام ٢٠١٧. [3] الصورتين رقم (١و٢)[2]

إن تشخيص سرطان الثدي في ازدياد في الدول المتقدمة و النامية على حد سواء، وذلك بسبب زيادة معدلات الحياة و اتباع النمط الغربي في العادات و الغذاء و بسبب زيادة كشفه الناتج عن تطور الأجهزة الطبية و برامج المسح المبكر. و رغم أن سرطان الثدي هو مرض الدول المتقدمة، ولكن حوالي ٥٠% من الحالات و ٥٨% من الوفيات الناتجة عن سرطان الثدي هي في الدول النامية. [2,3]

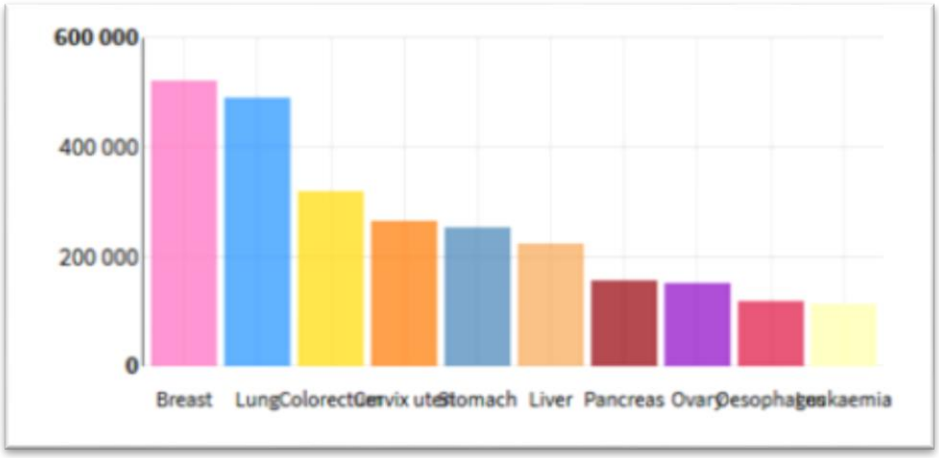
تختلف نسبة حدوث سرطان الثدي حسب المناطق الجغرافية، حيث تسجل أقل نسبة في غرب أفريقيا بنسبة ١٩,٣/١٠٠,٠٠٠، و تتضاعف النسبة إلى ٥ أضعاف في غرب أوروبا (و هي النسبة الأعلى) حيث تكون ٨٩,٧/١٠٠,٠٠٠ . إن وسطي الحدوث في الدول المتقدمة هو ٤٠/١٠٠,٠٠٠. [2]

و تتراوح نسبة البقيا لسرطان الثدي بين ٨٠% في أمريكا الشمالية و السويد و اليابان، و ٦٠ %في الدول المتوسطة و أقل من ٤٠% في الدول الفقيرة، و تفسر نسبة الوفيات العالية في الدول الفقيرة بضعف الكشف المبكر و بالتالي كشف السرطان بمراحل متقدمة ، مع ضعف إمكانيات التشخيص و المعالجة. [2,4]

الصورة رقم (١) : عدد حالات سرطان الثدي عند الإناث حول العالم في ٢٠١٢



الصورة رقم (٢) عدد حالات وفيات سرطان الثدي عند الإناث حول العالم في ٢٠١٢



٢. عوامل الخطورة (السببيات)

لا يمكن تحديد عوامل خطورة عند أغلب مريضات سرطان الثدي **سوى العمر و الجنس الأنثوي**. حيث أن أغلب سرطانات الثدي (حوالي ٧٥%) تحدث بعد سن الضهي، كما أن نسبة إصابة الإناث هي حوالي ١٠٠ ضعف إصابة الذكور.[3]

توجد عدة عوامل خطورة مفترضة تتعلق بحدوث سرطان الثدي، و لكن أغلب هذه العوامل لها دور خفيف أو معتدل. و أهم هذه العوامل المفترضة هي:

أ. العوامل العائلية

إن السيدات اللواتي يحدث عندهن سرطان ثدي مع وجود تأهب وراثي يشكلن ٥-١٠% فقط. تزداد نسبة حدوث سرطان الثدي عند وجود أم مصابة أو أخت مصابة بنسبة ١,٥-٣% أضعاف.

إن وجود قصة عائلية لسرطان الثدي في حال عدم وجود تأهب وراثي واضح يعود إلى التعرض البيئي المشترك بين القريبتين أو وجود عوامل جينية غير معروفة أو وجودهما معا. [5]

ب. التأهب الجيني الوراثي

تبدي حوالي ١٠% فقط من مريضات سرطان الثدي طفرات جينية موروثة تتعلق بمورثات مسؤولة عن إصلاح (DNA) و مورثات تنظيم نمو الخلية و مورثات تنظيم الدورة الخلوية، و أهم هذه الطفرات هي :

- **طفرة مورثة (BRCA-1):** و هي موجودة على الصبغي 17q21، و تشكل حوالي ٢٠% من الحالات العائلية لسرطان الثدي، و لها علاقة بسرطان الثدي و المبيض و البروستات (و ربما الكولون أيضا). تترافق طفرة (BRCA-1) مع سلبية المستقبلات الهرمونية و سلبية (HER-2) و معدلات أعلى لطفرة مورثة (P53). إن خطورة حدوث سرطان الثدي هنا هي ٥٠-٨٥ % و خطورة حدوث سرطان المبيض هي ١٥-٤٥%.

- **طفرة مورثة (BRCA-2):** تتوضع هذه المورثة على الصبغي 13q12، و إن وجود طفرة فيها يؤهب لحدوث طيف محدد من الأورام و هي : الورم الصباغي (الميلانوما) و سرطان الثدي و سرطان المبيض و البنكرياس. تترافق هذه الطفرة مع إيجابية مستقبلات الاستروجين و تميل لأن تحدث بأعمار أكبر من أعمار طفرة (BRCA-1). [6]

تتضمن الطفرات الأخرى طفرة مورثة (P53) (متلازمة لاي فروميني)، طفرة مورثة (PTEN) و طفرات CHEK2,RAD51,ATM,STK11...

ت. العوامل الهرمونية

- **داخلية المنشأ:** و تتضمن عدم الإنجاب، التأخر في أول حمل، الدورة الطمثية المبكرة (أقل من ١٢ سنة)، الدورة الطمثية المتأخرة (أكبر من ٥٥ سنة). [7]
- **خارجية المنشأ:** مثل المعالجة الهرمونية المعيضة بعد سن الضهي و حبوب منع الحمل و هي تزيد خطورة سرطان الثدي بشكل معتدل .

ث. . أمراض الثدي السليمة

مثل فرط التنسج مع اللانمطية، الورم الحليمومي، التصلب الغدي، و الكارسينوما القنيوية في الموضع Lobular Carcinoma In Situ (LCIS). [8-10]

ج. الحمية و نمط الحياة

تتعلق البدانة و التدخين، الكحول، العمل ليلا و تناول اللحوم الحمراء بكثرة مع زيادة خطر و وفيات سرطان الثدي. أما العلاقة بين الرياضة و تناول الخضراوات و سرطان الثدي فهي علاقة عكسية.[11,12]

ح. العوامل البيئية

إن التعرض للمواد المشعة، و التشعيع على جدار الصدر يزيد من خطورة حدوث سرطان الثدي. [13]

خ. كثافة الثدي

تزيد نسبة الإصابة بسرطان الثدي عند كثافة الثدي أكبر من ٧٥ % ب (٤,٧) أضعاف عنه عند كثافة الثدي أقل من ١٠%.[14]

إن سبب الفرق بالحدوث بين الدول المتطورة و الدول النامية يفسر بشكل جزئي بالحمية الغذائية و التأخر بأول ولادة و قلة عدد الولادات و قصر فترة الإرضاع.

من الممكن وضع السيدات ذوات الخطورة المرتفعة لسرطان الثدي (أي خطورة أكبر أو تساوي ١,٧ خطورة ل ٥ سنوات على مقياس (Gail Model)) على خطة لإنقاص خطورة الإصابة بسرطان الثدي. [15]

2.التشريح المرضي و التصنيف الجزيئي و السير السريري

١.التصنيف التشريحي المرضي التقليدي

تنشأ أغلب خباثات الثدي على حساب المكونات البشروية.

إن كارسينوما الثدي عبارة عن مجموعة متنوعة من الآفات التي تختلف بالمظهر تحت المجهر، و تختلف أيضا بالسلوك البيولوجي، و لكن رغم هذا فإنها تناقش كمرض واحد.

إن التصنيف التشريحي المرضي هو الأساس لوضع خطة المعالجة. و يعتمد التشريح المرضي الكلاسيكي على الصفات الشكلية و نمط النمو للخلية الورمية أكثر من اعتماده على المكان التشريحي الذي ينشأ فيه السرطان، و يقسم حسب الصفات الشكلية و نمط النمو إلى سرطان قنيوي أو فصيصي، كما يمكن تصنيفه إلى سرطان غير غاز (في الموضع in situ) و هو لا يعطي انتقالات بعيدة، و سرطان غاز (Infiltrating) و هو قادر على إعطاء انتقالات بعيدة.

أ- الكارسينوما القنيوية في الموضع (Ductal carcinoma In situ (DCIS))

تضم مجموعة متغايرة من الآفات يختلف بعضها عن بعض بالتظاهرات السريرية و المظهر النسيجي و البيولوجيا، و تتصف بأنها تكاثر لخلايا خبيثة بشروية ضمن النظام القنيوي للثدي دون علامات لغزو بعد الغشاء القاعدي.[16]

لا يمكن التنبؤ بالسير السريري ل (DCIS)، و قد تتحول أي منها إلى سرطان غاز.

و تصنف (DCIS) حسب نمط النمو إلى: زؤانية comedo و هي عالية الدرجة، مصفوية cribriform، حليمي مجهري micropapillary، و نمط صلب solid، و حوالي ٣٠-٦٠ % من الحالات هي اجتماع لأكثر من نمط من الأنماط. [16]

ب- كارسينوما الثدي الغازية

تتضمن عدة أنماط تشريحية مرضية، و ذلك حسب دراسة أجريت من قبل برنامج المسح و الوبائيات و النتائج النهائية (SEER) لمركز الجمعية الدولية لأمراض السرطان (NCI) بين ١٩٩٢ إلى ٢٠٠١ على ١٣٥,١٥٧ مريضة، و هذه الأنماط هي :

القنيوي الغازي ٧٦%، الفصيصي الغازي ٨%، القنيوي / الفصيصي ٧%، المخاطي ٢,٤% ، الأنبوبي ١,٥%، اللبي ١,٢%، الحليمي ١%، و أنماط أخرى مثل الحليمي المجهري و الحؤولي Metaplastic وهي تشكل نسبة أقل من ٥%. [17]

a) الكارسنوما القنيوية الغازية Infiltrating Ductal Carcinoma (IDC)

تشكل حوالي ٧٠-٨٠% من الحالات الغازية، إن إنذار (IDC) السريري متغير بشكل كبير من حالة هاجعة إلى حالة متطورة بسرعة، و يمكن أن تتواجد مع (IDC) كميات متنوعة من (DCIS). [17]

b) الكاسينوما الغازية الفصيصية Infiltrating Lobular Carcinoma (ILC)

و هي ثاني أشيع نمط غاز و تشكل ٥-١٠ %من الآفات الغازية، و تترافق في ثلث الحالات مع (LCIS) و قد تترافق مع (DCIS). تترافق (ILC) مع معدل أعلى لتعدد البؤر و تكون في الثديين معا بمعدل أعلى من (IDC) و تنشأ عند أعمار أكبر وتكون أكثر تمايزا. [17]

تذكر عدة دراسات أن إنذار (ILC) أفضل من إنذار (IDC) رغم أنها أقل استجابة للعلاج الكيماوي. و تتأخر(ILC) حتى تعطي انتقالات بعيدة و يمكن أن تعطي انتقالات إلى أماكن غير اعتيادية مثل البريتوان و السحايا و السبيل الهضمي. [18,19,20] و يصعب تشخيص (ILC) أحيانا بسبب نمط الانتشار و عدم التوضع في كتلة محددة.

c) تحت أنماط للسرطان الغازي مع إنذار مفضل

تشكل أقل من ١٠% من الحالات، و تتضمن النمط الأنبوبي و النمط المخاطي و نمط الغداني الكيسي Adenoid Cystic. [21,22,23]

d) تحت أنماط أخرى للسرطان الغازي

مثل السرطان اللبي و السرطان الحليمي المجهري و النمط الحؤولي. [17]

e) سرطان الثدي الالتهابي

و يشكل نسبة ١%، و هو تحت نمط عدواني، و يعرف بأنه غزو مجهري لمفي جلدي، و يتظاهر سريريا باحمرار بجلد الثدي و وذمة جلدية (ثدي قشر البرتقال).

f) داء باجيت في الثدي

يوصف بأنه تغيرات أكزيماتية في حلمة الثدي، و عادة يترافق مع الكارسينوما القنيوية في الموضع (DCIS) و قد تترافق مع سرطان ثدي غاز.

g) أورام نادرة في الثدي

مثل الكارسينوما الشائكة، اللمفوما، الساركوما و الورم الورقي Cystsarcoma Phylloide.

كما تصنف السرطانات الغازية بحسب الصفات المجهرية إلى درجات اعتمادا على صفات النواة و الفعالية الانقسامية و تشكيل النبيبات. و التصنيف المعتمد حاليا لوضع الدرجات هو **تصنيف إلستون و إليس**. و درجاته:

- **الدرجة ١**:جيدة التمايز، فعالية انقسامية معدومة أو قليلة مع عدم وجود تعدد بأشكال النوى
- **الدرجة ٢**: فعالية انقسامية متوسطة مع بعض العدد بأشكال النوى
- **الدرجة ٣**: سيئة التمايز و لا نمطية بأشكال النوى مع فعالية انقسامية كبيرة [24]

٢ .التصنيف البيولوجي الجزيئي

- إن التصنيف الجزيئي لسرطان الثدي يمكن أن يكون اعتمادا على:
  - **مقايسة وحيدة المورثة**: مثل مقايسة مستقبلات الاستروجين (ER) و البروجسترون (PR) و مورثة مستقبل عامل النمو البشروي الانساني-٢(HER-2) و دليل التكاثر (KI-67)، أو:
  - **مقايسة متعددة الجينات:** كمقايسة (Ocotype DX) ومقايسة بصمة الثدي (Mammoprint) .
- يجب تحديد حالة مستقبل الاستروجين في كل عينات الكارسينوما القنيوية في الموضع (DCIS) و تحديد حالة مستقبلات الاستروجين و البروجسترون في كل عينات سرطان الثدي الغازي، حيث يتم تحديد حالتها عن طريق التلوينات المناعية الكيميائية (IHC)، و تعتبر هذه الطريقة ذات موثوقية عندما تجري بيد خبيرة.

يعتبر سرطان الثدي ايجابي مستقبل الأستروجين و البروجسترون عندما تكون نسبة الايجابية > ١%.[25,26]

- كما يجب اجراء مقايسة لتعبيرية مورثة **مستقبل عامل النمو البشروي-٢ (HER-2)** على كل عينات سرطان الثدي الغازي و على عينات من أول نكس إن أمكن. [27]

❖ و **هناك طريقتان لتحديد حالة تعبيرية مورثة (HER-2) :**

☒ **الطريقة الأولى:** عن طريق معرفة عدد نسخ مورثة (HER-2) و ذلك باستخدام **تقنية التهجين في الموضع In Situ Hypridization (ISH) .**

☒ **الطريقة الثانية:** و هي طريقة مكملة للطريقة الأولى، و تعتمد على عدد المستقبلات الخلوية السطحية لبروتين (HER-2) **بطريقة التلوينات المناعية الكيميائية (IHC)** .

- تجب معايرة الأشخاص و المخابر التي تقوم بإجراء تحليل تعبيرية (HER-2) بشكل دوري حيث تبين وجود إيجابية كاذبة و سلبية كاذبة لهذا التحليل. [28]
- تطبق **معايير (CAP/ASCO)** لتقييم نتيجة تعبيرية (HER-2) باستخدام طريقتي التلوينات المناعية الكيميائية (IHC) و التهجين في الموضع (ISH) مع مجس وحيد أو ثنائي المجس.
- تعتبر تعبيرية **(HER-2) ايجابية** عندما يكون:
  - تقييم مستقبل (HER-2) بطريقة التلوينات المناعية (IHC) = +٣، و هو يعرف بأنه تلوين متجانس للغشاء الخلوي ل ١٠% أو أكثر من الخلايا الورمية .
  - أو عند التقييم بطريقة التهجين في الموضع (ISH) مع مجس وحيد: عندما يكون متوسط عدد نسخ (HER2) ≤ ٦ نسخ/خلية .
  - أو عند التقييم بطريقة التهجين في الموضع (ISH) مع ثنائي المجس: عندما يكون معدل HER-2/CEP17 ≤ ٢ مع متوسط عدد النسخ ≤ ٤ نسخة /خلية .
  - أو معدل HER2/CEP17 ≤ ٢ و عدد النسخ < ٤ .

- أو معدل HER-2/CEP17 > ٢ و متوسط عدد النسخ ≤ من ٦ نسخة /خلية.

- و تعتبر نتيجة تعبيرية **(HER-2) غير حاسمة (Equivocal)** إذا كانت:
  - تعبيرية (HER-2) على (IHC) = +٢ ، و عندها نجري التحليل بطريقة (ISH) للتأكد.
  - أو إذا أجري بطريقة (ISH) ذي مجس وحيد: إذا كانت عدد النسخ بين ٤-٦ نسخة /خلية .مجس ثنائي: إذا كانت نسبة HER-2/CEP17 > ٢ مع متوسط عدد النسخ ≥٤. و عندها نجري التحليل بطريقة (IHC) للتأكد. [29]

- إن قياس تعبيرية الجينات باستخدام المقايسة المجهرية لل DNA (Microarray) أدت إلى تحت تصنيف جزيئي له علاقة بمنشأ الخلية الورمية، و هو يتألف على الأقل من **٥ مجموعات فرعية** تتميز بمميزات بيولوجية و سريرية تختلف عن بعضها، و هي:

١. **لمعي A**: يمتاز بوجود تعبيرية الكيراتين الخلوي ٨ و١٨. له أكبر مستوى من إيجابية مستقبلات الاستروجين (ER)، يميل هذا النمط لأن يكون منخفض الدرجة، يبدي عادة استجابة للعلاج الهرموني و له إنذار مفضل.[30,31]

٢. **لمعي B**: الخلايا الورمية هنا تنشأ على حساب نفس المصدر البشروي اللمعي لخلايا الثدي، و لكن مع اختلاف بالتعبيرية الجينية عن اللمعي A. الإنذار هنا أسوأ قليلا عن اللمعي A.

٣. **ورم الثدي الشبيه بالطبيعة NORMAL-LIKE**: هذا النمط يمتلك تعبيرية جينية تشابه البشرة الثديية الطبيعية ، إنذارها مثل اللمعي B.

٤. **النمط مع فرط تعبيرية (HER-2)**: هذا النمط يبدي تضخيما لمورثة (HER-2) على الصبغي 17q، و يترافق هذا النمط مع نقص تعبيرية مستقبلات الاستروجين و البروجسترون و تعبيرية مرتفعة لمورثة (HER-2)،[29,30,31] الإنذار هنا سيء، يتميز هذا النمط بإمكانية الاستفادة على العلاج الهدفي بالتراستوزوماب.

٥. **النمط القاعدي Basal**: يتميز بسلبية المستقبلات الهرمونية (ER &PR) مع سلبية (HER-2) (ثلاثي السلبية). يميل لأن يكون عالي الدرجة، و يترافق مع تعبيرية للكيراتين الخلوي CK5/6 , CK17 ,Vimentine,P63,CD10 أكتين العضلات الملساء و EGFR . يترافق مع إيجابية طفرة (BRCA1)، و له إنذار سيء. [32]

٣.التوضع و نمط الانتشار

إن المكان التشريحي الأشيع لورم الثدي يكون في الربع الوحشي للثدي. و ينتقل سرطان الثدي بالتجاور و بالطريق اللمفي و بالطريق الدموي. أشيع الأعضاء التي ينتقل إليها سرطان الثدي هي: العقد اللمفاوية و الجلد و العظم و الرئة و الدماغ .

٤.السير السريري

لا يمكن توقع السير السريري لسرطان الثدي عادة، و لكنه يميل لأن يكون حسب المرحلة السريرية. يعد سرطان الثدي في المراحل الباكرة شافيا و لكنه يمتلك القدرة على إحداث النقائل حتى بعد ١٠-٢٠ سنة.

إن الورم المتقدم موضعيا يمتلك خطرا مرتفعا لإحداث نقائل بعيدة، و إن سرطان الثدي الانتقالي غير شاف عادة.

3. المسح و الكشف المبكر

يعتمد المسح و الكشف المبكر لسرطان الثدي على تصوير الثدي الشعاعي (الماموغرافي) و فحص الثدي السريري.

١.تصوير الثدي الشعاعي (الماموغرافي)

يمكن باستخدام تصوير الثدي الشعاعي (الماموغرافي) كشف ٨٥% من حالات سرطان الثدي، حيث نستخدم في المسح جهاز تصوير يعطي أشعة X-RAY عند سيدات لا يشتكين من أعراض أو علامات سرطان الثدي.

يمكن كشف ٤٥% من كتل الثدي بتصوير الثدي الشعاعي (الماموغرافي) قبل أن تصبح مجسوسة. في حال الشك السريري بكتلة في الثدي مع اشتباه الخباثة يجب عندها أن نأخذ خزعات حتى لو كان تصوير الثدي الشعاعي (الماموغرافي) سلبيا.

يتم تصنيف نتائج تصوير الثدي الشعاعي حسب الكلية الأمريكية للأشعة حسب نظام BI-RADS ، و هي خمسة تصنيفات، حيث أن:

- **التصنيف ١ و ٢ :** لا يوجد تغيرات في الثدي أو أن التغيرات الموجودة هي تغيرات سليمة.
- **التصنيف ٣ :** موجودات مشتبهة و تجب المراقبة بفترات قصيرة .
- **التصنيف ٤و٥ :** يجب أخذ خزعات لأن احتمال الخباثة مرتفع.

يجب أن يبدأ المسح لسرطان الثدي عند السيدات ذوات الخطورة الطبيعية بدءا من عمر ٤٠ سنة و بفارق ١٢-٢٤ شهرا.

يعد تصوير الثدي الشعاعي (الماموغرافي) الوسيلة الوحيدة الفعالة في المسح لسرطان الثدي، و استخدامه أدى إلى نقص الوفيات في سرطان الثدي بنسبة حوالي ٢٥ %. [33,34,35]

٢.فحص الثدي السريري

إن الفحص السريري للثدي لم ينقص من خطر الوفيات عند سرطان الثدي [36]، لكن الجمعية الأمريكية لأمراض السرطان (ASCO) وضعت توصيات فيما يتعلق بالفحص الذاتي للثدي و فحص الثدي من قبل الطبيب ، حيث يجب أن يجرى الفحص من قبل الطبيب بدءا من عمر ٢٠ سنة كل ٣ سنوات حتى عمر ٤٠ سنة و بعدها يجرى سنويا.

وضعت الجمعية الأمريكية لأمراض السرطان (ASCO) توصيات حول المريضات ذوات الخطورة العالية لسرطان الثدي، و تتضمن هذه التوصيات: البدء بالمسح بعمر أبكر، تقصير المدة بين فترات المسح و إدخال تقنيات شعاعية إضافية مثل الرنين المغناطيسي (MRI). [37]

4.تشخيص سرطان الثدي

١. الموجودات السريرية

أ. كتلة الثدي: و هي أشيع الأعراض، و عادة تكون كتلة وحيدة صلدة و غير منتظمة وغير مؤلمة و في جهة واحدة عادة.

ب. خروج مفرزات من حلمة الثدي

و تخرج بشكل عفوي من حلمة الثدي، و يكون لها علاقة مع آفات سليمة في الثدي في ٨٠% من الحالات ولكن إذا وجدت فوق عمر ٥٠ سنة فهي تدل على الخباثة في أغلب الحالات.

و هناك علامات أخرى مثل تغيرات جلد الثدي، ضخامة العقد تحت الإبط، أو أعراض النقائل البعيدة.

٢.تقييم كتل الثدي

عند وجود كتلة بالثدي فإن التصوير الأفضل لبدء التقييم هو التصوير بالصدى الصوتي (الإيكو) في حال كان عمر المريضة أقل من ٣٠ سنة، أما في حال كان عمر المريضة فوق ٣٠ سنة فالأفضل البدء بتصوير الثدي الشعاعي (الماموغرافي).

٣.أخذ الخزعات

أ. بالبزل بالإبرة الدقيقة Fine Needle Aspiration (FNA)

و هو إجراء بسيط و سهل و قليل التكلفة، و عند إجرائه بيد خبيرة فإن حساسيته تصل إلى ٩٠-٩٥ % و نوعيته تصل إلى ٩٨%، و لكن لا يمكن التمييز بين سرطان الثدي في الموضع (DCIS) و سرطان الثدي الغازي، كما أنه لا يمكن إجراء المستقبلات الهرمونية على هذه الخزعات.

ب. الخزعة المخروطية الموجهة

و هي الطريقة المفضلة في حال وجود تغيرات على تصوير الثدي الشعاعي (الماموغرافي) دون وجود كتلة مجسوسة، كما أنها تعطي كمية نسيجية كافية لإجراء المستقبلات الهرمونية و قياس تعبيرية مورثة (HER-2) و لمعرفة نمط الورم. [38]

ت. الخزعة الاستئصالية

و هي الإجراء المفضل في حال عدم وجود الخزعة المخروطية الموجهة بالصدى الصوتي، و تعطي كمية نسيجية كافية، و عند إجرائها يجب أخذ حواف سليمة كافية.

إن الخزعة الموجهة بالإبرة الدقيقة (FNA) و الخزعة المخروطية (Cone Biopsy) هما الإجراءان المفضلان على الخزعة الاستئصالية لوضع التشخيص لأنهما أقل كلفة اقتصادية ولأن أغلب آفات الثدي سليمة و لهما نتائج تجميلية أفضل، كما أنهما ذوا حساسية ونوعية كافيتين.

في حال عدم وجود توافق بين نتائج الخزعة المخروطية أو الخزعة بالإبرة الدقيقة مع الموجودات السريرية و الشعاعية عندها يجب إجراء خزعة استئصالية أو في حال وجود ندبة مشعة أو وجود آفة حليمية أو تشخيص كارسينوما قنيوية في الموضع (LCIS).

٤.الإجراءات التشخيصية قبل بدء المعالجة [39,40,41]

أ. تصوير الثدي الشعاعي (الماموغرافي) للثديين

ب. تعداد الدم الكامل، صورة الصدر البسيطة أو الطبقي المحوري للصدر مع الحقن (في حال وجود أعراض أو في المرحلة ٣ حسب تصنيف (TNM) ،

ت. تصوير الصدى الصوتي (الإيكو) أو الطبقي المحوري للبطن مع الحقن، مع إجراء الطبقي المحوري للحوض مع الحقن. (عند وجود أعراض موجهة لوجود انتقالات أو في المرحلة ٣ حسب تصنيف TNM)

ث. مسح عظمي بالنظائر بالمشعة (في حال ارتفاع الفوسفاتاز القلوية أو وجود أعراض موجهة لنقائل عظمية)

ج. التصوير المقطعي بانبعاث البوزيترون (PET Scan) [42]: و هو موضع جدال، و غير موصى به حاليا.

5.وضع التصنيف المرحلي للورم

يجب تصنيف كل مريضات سرطان الثدي حسب المرحلة السريرية للورم، حيث أن وضع التصنيف المرحلي يتيح لنا وضع الخيارات العلاجية المناسبة سواء الموضعية منها أو الجهازية، كما يتيح لنا مقارنة نتائج المعالجة المطبقة بين المراكز المختلفة، مع القدرة على وضع معلومات عن إنذار المرض.

إن التصنيف المرحلي المعتمد حاليا هو **الإصدار السابع للجنة الأمريكية المشتركة لأمراض السرطان AJCC** [43] المنشور في عام ٢٠١٠ الذي يعتمد على نظام (TNM حجم الورم و حالة العقد اللمفاوية و وجود أو عدم وجود النقائل). و قد أدخلت فيه تحديثات مهمة تتعلق بالطرق السريرية و التشريحية المرضية مع توصيات لتصنيف كل سرطانات الثدي الغازية مع مراعاة درجة الورم (Grading) باستخدام نظام إلستون إليس مع نظام نوتنغهام، كما يوصي هذا التصنيف بتضمين مستقبلات الإستروجين و البروجسترون و مستقبل عامل النمو البشروي الإنساني-٢ (HER-2)، [44] و هذا التصنيف مبين في **الجدول رقم (1)**

الجدول رقم (1): التصنيف ا لمرحلي لكارسينوما الثدي حسب AJCC

T الورم البدئي	
T_x	لا يمكن تقييم الورم البدئي
T_o	لا دليل على وجود الورم البدئي
$T_{is(DCIS)}$ Tis(LCIS) **Tis(pagets)باجيت**	Ductal Carcinoma in Situ : كارسينوما قنوية في الموضع Lubular Carcinoma in Situ: كارسينوما فصيصية في الموضع داء باجيت في الحلمة ليس له علاقة بالكارسينوما الغازية و /أو الكارسينوما في الموضع (DCIS OR LCIS) المتوضعة في برانشيم الثدي. الكارسينوما المتوضعة 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 يساوي 20 مم بقطره الأعظمي **T1mi** الورم أقل أو يساوي 1 مم 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 5 مم ولكنه أقل أو يساوي 10 مم **T1c** الورم بقطره الأعظمي أكبر من 10 مم ولكن أصغر أو يساوي 20 مم
T_2	الورم بقطر أعظمي أكبر من 20 مم و لكن أصغر أو يساوي 50 مم
T_3	الورم بقطره الأعظمي أكبر من 50 مم
T_4	• الورم بأي حجم مع امتداد لجدار الصدر و / أو للجلد (تقرح أو عقيدات جلدية) • ملاحظة : الارتشاح للأدمة لوحدها لا يعتبر T4 • **T4a**: الارتشاح 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 الالتهابي • **T4c**: اجتماع T4a و T4b معا • **T4d**: كارسينوما ثدي 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	**N2a:** نقائل لعقد لمفاوية إبطية بنفس الجهة و بالمستوي ٢,١ و تكون سريريا متثبتة أو ملتحمة **N2b**: وجود عقد ثديية باطنية بنفس الجهة (مكتشف سريريا) مع غياب وجود سريري لنقائل عقد إبطية
N_3	**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 استأصلت 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 للعقد 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 الكيميائي النسيجي المناعي
PN1	**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) وغير مكتشفة سريريا **PN1c:** نقائل ل١- ٣ عقد إبطية و نقائل للعقد الثديية الباطنة مكتشفة عبر تقنية العقدة الحارسة (مجهريا أو عيانيا) و غير مكتشفة سريريا
PN2	**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	**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 أو 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 العظم مكتشفة بطريقة مجهرية أو جزيئية. أو وجود انتقال لعقد غير ناحية بحجم أقل من 0.2 مم 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

التقييم التشريحي / المجموعات الإنذارية (استكمال الجدول رقم 1)

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

- T1 يتضمن T1mi

- T1 و T0 مع وجود نقائل مجهرية فقط تستثنى من المرحلة A 2 و تصنف مع ال B 1.

- M0: يجب أن يكون سريريا و المصطلح PM0 غير عملي.

- في حال كانت المرحلة IV قبل البدء بالعلاج الجهازي، المرحلة تبقى نفسها بغض النظر عن الاستجابة للعلاج.

6.العوامل الإنذارية لسرطان الثدي

١.درجة الورم

و هو عامل إنذاري مهم، فكلما كانت درجة الورم أعلى كان الإنذار أسوأ. و كما ذكرنا سابقا فإن درجة الورم تقيم وفقا لنظام نوتنغهام بالمشاركة مع نظام إلستون إليس.[24] و بناء عليه فإن الورم يصنف حسب الصفات الشكلية للخلية الورمية (تشكل النبيبات، تعدد أشكال النوى، عدد الانقسامات) و النتيجة ١(مفضل) و النتيجة ٣(غير مفضل- سيء التمايز)[44]. و تصنيف نوتنغهام مبين في **الجدول رقم (2)**.

الجدول رقم (2) الدرجة النسيجية للورم (تصنيف نوتنغهام)

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)

٢.المرحلة السريرية

أ. **حجم الورم** : تزداد خطورة النكس كلما ازداد حجم الورم (طالما أن العقد اللمفاوية تحت الإبط المصابة أقل من ٤ عقد).[45]

ب. **إصابة العقد اللمفاوية**: و هو العامل الإنذاري الأهم للتنبؤ بالنكس و البقيا (عند عدم وجود النقائل البعيدة)، و قد تم تصنيف إصابة العقد اللمفاوية حسب عددها: أقل من ٤ عقد، بين ٤-٩ عقد و أكثر من ٩ عقد.[46]

ث . النقائل البعيدة

و هو العامل الإنذاري الأهم. و إن العديد من المريضات مع وجود نقائل بعيدة (مرحلة ٤) يعيشون فترة ٢ -٤ سنوات أو أكثر، و ذلك يعتمد على موضع النقائل و حالة المستقبلات الهرمونية و الاستجابة للعلاج الكيماوي أو الهرموني.[46]

٣.حالة المستقبلات الهرمونية (مستقبل الأستروجين و مستقبل البروجسترون)

إن سرطان الثدي مع سلبية المستقبلات الهرمونية يحمل إنذارا أسوأ منه عند ايجابية أحد المستقبلين أو كليهما، و تعتبر حالة المستقبلات الهرمونية عاملا تنبئيا مهما للاستجابة للعلاج الهرموني أكثر منه عاملا

إنذاريا. [30,31,44] و كما ذكرنا سابقا فإن المستقبلات الهرمونية (ER&PR) تعتبر إيجابية في حال كانت الإيجابية هي على ١ % على الأقل من الخلايا الورمية.

٤.تعبيرية مورثة مستقبل عامل النمو البشروي الإنسانى-٢ (HER2)

كل الخلايا الطبيعية بما فيها خلايا البشرة الثديية تحمل نسختين من مورثة (HER-2) (و تعرف أيضا باسم HER-2/neu و C-erb2). في حوالي ٢٠% من حالات سرطان الثدي يحصل تضخيم لمورثة (HER-2) فتصبح الخلية حاملة لأكثر من نسختين منها، و هذا يؤدي إلى زيادة منتج هذه المورثة، و هو مستقبل غشائي من نوع التيروزين كيناز، و هذا يؤدي إلى زيادة التكاثر و زيادة حياة الخلية الورمية و زيادة حدوث النقائل. [44,46]

و يمكن معايرة المورثة بواسطة تقنية التهجين في الموضع (ISH) او معايرة منتج المورثة باستخدام التلوينات المناعية الكيميائية (IHC)، و إن معايير الإيجابية و السلبية مبينة فيما سبق.

٥.عوامل إنذارية أخرى

مثل عامل (KI-67)(و له علاقة بالتكاثر الخلوي) و الغزو الوعائي اللمفاوي حول الورم، DNA Flow cytometry و طفرة p53. [44]

7.لمحة عن تدبير و علاج سرطان الثدي

١.تدبير سرطان الثدى غير الغازي

أ.الكارسينوما القنيوية غير الغازية (DCIS)

إن مصطلح (DCIS) يعني أنها غير غازية و لكن رغم ذلك فهي مرض خبيث، حيث تصل نسبة النكس في حال إجراء خزعة استئصالية فقط إلى ٢٥ % من الحالات خلال ١٠-١٥ سنة. عند حدوث النكس فإن جزء كبير من الآفات تكون من نوع سرطان غاز. [47]

A .المعالجة الموضعية

إن الهدف الأساسي من علاج (DCIS) هو منع تحولها إلى سرطان غاز. عند وجود آفة (DCIS) متعددة البؤر فالعلاج هنا هو استئصال الثدي التام (دون تجريف العقد)، أما في حال وجود بؤرة وحيدة فقط

فعندها يكون العلاج إما الاستئصال التام للثدي (دون تجريف العقد) أو استئصال جزئي للثدي مع حواف كافية مع إجراء علاج شعاعي للثدي بعدها و تصل نسبة الشفاء إلى ٩٨% (وهو العلاج المفضل). [48,49]

B . العلاج الجهازي الداعم لل (DCIS)

إن الدراسات السريرية تدعم إضافة العلاج الهرموني (التاموكسيفين) كعلاج داعم عند مرضى (DCIS) مع ايجابية مستقبل (ER) لفائدته في إنقاص النكس ب (DCIS , Invasive carcinoma). [47] و لكن عند إضافته يجب أن نقارن الفائدة مع الآثار الجانبية له و ذلك لعدم وجود إضافة على مستوى البقيا.

ب . معالجة الكارسنوما الفصيصية غير الغازية (LCIS)

إن العديد من المؤلفين يصنفون (LCIS) على أنه مرض غير خبيث. تميل آفات (LCIS) لأن تكون متعددة البؤر و بالجهتين. إن العلاج المستطب هو الخزعة الاستئصالية مع إجراء مراقبة بالماموغرافي بشكل دوري.

٢. تدبير سرطان الثدي الغازي الباكر

أ. التدبير الجراحي

يعتبر الاستئصال الجراحي المعالجة البدئية و الأساسية لسرطان الثدي الباكر، و يقسم إلى نوعين:

A. استئصال الثدي المحافظ

و يتضمن الاستئصال الجزئي للثدي مع تقييم الإبط (سواء بتكنيك العقدة الحارسة أو بتجريف الإبط) متبوعا بالعلاج الشعاعي. و هو العلاج المفضل عند عدم وجود مضاد استطباب و له نفس نتائج استئصال الثدي التام. [50]

و توجد مضادات استطباب للاستئصال المحافظ وهي:

- مضادات استطباب مطلقة:
  - التشعيع السابق للثدي أو لجدار الصدر
  - الشعيع الذي سيعطى خلال الحمل
  - سرطان الثدي متعدد البؤر
  - التكلس المنتشر على صورة الماموغرافي
- مضادات استطباب نسبية:
  - تعدد البؤر الذي يحتاج لاستئصالين
  - وجود مرض نسيج ضام فعال على جلد الثدي
  - توقع نتائج تجميلية غير مرضية

B. استئصال الثدي التام

و يتضمن استئصال الثدي التام مع تقييم الإبط (سواء بتكنيك العقدة الحارسة أو بتجريف الإبط) و يستطب عند وجود مضاد استطباب للاستئصال الجزئي أو عند تفضيل المريضة له لتتفادى العلاج الشعاعي.

C. تجريف العقد اللمفاوية الإبطية

يجب تجريف المستوى الأول و الثاني من العقد الإبطية و بما لا يقل عن ١٠عقدة لمفاوية [51]عند إجراء التجريف تتطور الوذمة اللمفاوية بالطرف بنسبة ٥ % تقريبا.

D .العقدة اللمفاوية الحارسة

أصبح تكنيك العقدة الحارسة جزءا أساسيا من جراحة الثدي للسرطان الغازي حيث ساهمت في خفض نسبة تجريف الإبط مع نتائج مشابهة لتجريف الإبط و اختلاطات أقل[52]. في حال وجود نقائل عقدية أكبر من ٠.٢ مم عندها يجب إجراء تجريف إبط.

E . إعادة تصنيع الثدي

يمكن إجراء إعادة تصنيع الثدي عند وجود نسيج ضام و جلد كاف لإعادة التصنيع مع توقع نتائج تجميلية مرضية وعدم وجود مضاد استطباب.

ب . العلاج الشعاعي

بعد الجراحة المحافظة: يعتبر تشعيع كامل الثدي هو الإجراء المتبع في المرحلة ١ و ٢ (عند عدم وجود إصابة للعقد اللمفاوية)، حيث ينقص خطر النكس الموضعي، و يمكن التخلي عن تشعيع الثدي عند المريضات فوق عمر ٧٠ مع ايجابية مستقبل الاستروجين و حجم الورم أقل من ٢ سم. و يضاف لها تشعيع العقد اللمفاوية في حال إصابتها. [53]

في حال الاستئصال التام للثدي: يعطى العلاج الشعاعي عند وجود إصابة للعقد اللمفاوية أو في حال كان حجم الورم أكبر من ٥ سم أو كان بعد حواف الاستئصال أقل من ١ مم.[54]

ت . العلاج الكيماوي المتمم لسرطان الثدي الباكر

أظهرت الدراسات أن إضافة العلاج الكيماوي المتمم (عند وجود استطباب) قد أنقص نسبة النكس الورمي بغض النظر عن عمر المريضة. [55]

A. استطبابات العلاج الكيماوي

و تتضمن: - إصابة العقد اللمفاوية

- عدم وجود إصابة للعقد اللمفاوية و لكن مع وجود عوامل خطورة أخرى مثل : سلبية المستقبلات الهرمونية، إصابة الجلد أو جدار الصدر، حجم الورم أكبر من ١ سم، درجة عالية للورم مع تمايز قليل، فرط تعبيرية مستقبل عامل النمو البشروي (HER-2)، إيجابية عوامل الانقسام (دليل

الانقسام KI-67)، وجود غزو وعائي لمفاوي حول الورم، وجود نسبة خطورة عالية للنكس على مقايسة Ocotype DX & Mammprint ، عمر المريضة أقل من ٣٥ سنة ...[56,57]

و الجدول رقم (٣ أ و ب) يوضح خيارات العلاج المتمم حسب تصنيف الخطورة:

الجدول رقم (٣ أ) تعريف تصنيف الخطورة لسرطان الثدي القابل للجراحة

الخطورة	التعريف
خطورة منخفضة	☒ سلبية العقد اللمفية. مع تحقق الشروط التالية مجتمعة: - حجم الورم ≤٢سم - درجة الورم ١ - عدم وجود غزو وعائي كبير حول الورم - إيجابية (ER&PR) معا - سلبية (HER-2) - العمر≥٣٥سنة
خطورة متوسطة	☒ سلبية العقد اللمفاوية مع وجود واحد مما يأتي : - حجم الورم > ٢ سم - درجة الورم ٢-٣ - وجود غزو وعائي لمفاوي كبير حول الورم - سلبية (ER&PR) - إيجابية (HER-2) - العمر <٣٥ سنة ☒ أو إصابة ١-٣ عقد مع: - إيجابية (ER &PR) - سلبية (HER-2)
خطورة مرتفعة	☒ إصابة ٤ عقد لمفاوية أو أكثر ☒ إصابة ١-٣ عقد مع : - سلبية ER&PR - إيجابية HER-2

الجدول رقم (٣ ب) خيارات العلاج المتمم حسب تصنيف خطورة النكس و الاستجابة للعلاج الهرموني

تصنيف الخطورة	الاستجابة للعلاج الهرموني		
	مستجيب	غير محدد	غير مستجيب
خطورة منخفضة	هرموني أو لا شيء	هرموني أو لا شيء	لا شيء
خطورة متوسطة	هرموني لوحده أو كيماوي ← هرموني	كيماوي ← هرموني	كيماوي
خطورة مرتفعة	كيماوي ← هرموني	كيماوي ← هرموني	كيماوي

توجد حاليا مواقع إليكترونية تساعد على اختيار المرضى المهيئين للعلاج الكيماوي المتمم مثل موقع : **Adjuvant Online**.[58]

B. اختيار الشوط العلاجي الكيماوي و الهدفي المتمم

يعتمد اختيار نوع الشوط الكيماوي على عدة عوامل ومنها: حالة العقد اللمفاوية، حالة المستقبلات الهرمونية، و حالة مستقبل (HER-2)، عمر المريضة و الحالة العامة و الأمراض المرافقة للمريضة .

في حال إيجابية مستقبل (HER-2) يفضل إضافة شوط كيماوي يعتمد على الانثراسيكلين. [56]

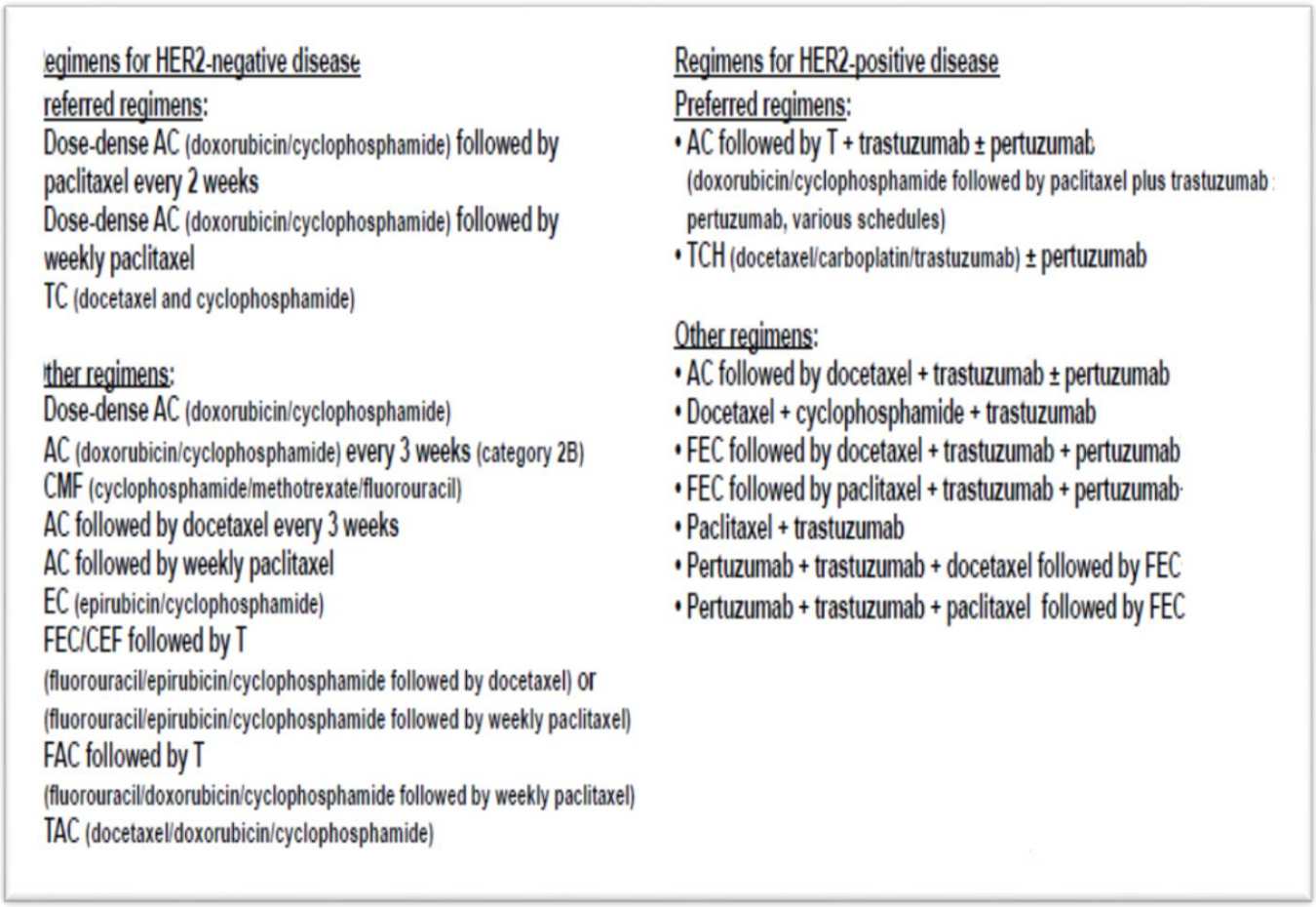
عند المريضات متوسطات أو مرتفعات الخطورة يفضل استخدام الأشواط التي تتضمن الانثراسيكلين مع السيكلوفوسفاميد، و قد أظهرت الدراسات السريرية انخفاض في نسبة النكس و الوفيات عند إضافة التاكسانات بعد الانثراسيكلين عند المريضات إيجابيات العقد اللمفاوية أو في حال سلبية المستقبلات الهرمونية. [59]

إن الدراسات السريرية توصي بإضافة التراستوزوماب (وهو علاج هدفي بأضداد وحيدة النسيلة موجه ضد الركيزة خارج الخلوية لمستقبل (HER-2)) عند وجود فرط تعبيرية لمورثة (HER-2)، حيث أدى إلى انخفاض في نسبة النكس و الوفيات. [60]

أثبتت الدراسات وجود تحسن بالبقيا الخالية من المرض و البقيا الكلية عند تطبيق العلاج الكيماوي المكثف (بفواصل أقصر) عند المريضات مع عقد لمفاوية إيجابية. [61]

عند المريضات المسنات فوق٧٠ سنة أو في حال وجود آفة قلبية يمكن تطبيق شوط (CMF) [62]

نشر موقع الشبكة الدولية لأبحاث السرطان (NCCN) قائمة بالعلاجات الكيماوية و تعتمد في اختيار العلاج الكيماوي على حالة (HER-2) و هو موضح في الجدول (٤). [63]



egimens for HER2-negative disease

referred regimens:

Dose-dense AC (doxorubicin/cyclophosphamide) followed by paclitaxel every 2 weeks

Dose-dense AC (doxorubicin/cyclophosphamide) followed by weekly paclitaxel

TC (docetaxel and cyclophosphamide)

ther regimens:

Dose-dense AC (doxorubicin/cyclophosphamide)

AC (doxorubicin/cyclophosphamide) every 3 weeks (category 2B)

CMF (cyclophosphamide/methotrexate/fluorouracil)

AC followed by docetaxel every 3 weeks

AC followed by weekly paclitaxel

EC (epirubicin/cyclophosphamide)

FEC/CEF followed by T

(fluorouracil/epirubicin/cyclophosphamide followed by docetaxel) or

(fluorouracil/epirubicin/cyclophosphamide followed by weekly paclitaxel)

FAC followed by T

(fluorouracil/doxorubicin/cyclophosphamide followed by weekly paclitaxel)

TAC (docetaxel/doxorubicin/cyclophosphamide)

Regimens for HER2-positive disease

Preferred regimens:

- AC followed by T + trastuzumab ± pertuzumab (doxorubicin/cyclophosphamide followed by paclitaxel plus trastuzumab pertuzumab, various schedules)
- TCH (docetaxel/carboplatin/trastuzumab) ± pertuzumab

Other regimens:

- AC followed by docetaxel + trastuzumab ± pertuzumab
- Docetaxel + cyclophosphamide + trastuzumab
- FEC followed by docetaxel + trastuzumab + pertuzumab
- FEC followed by paclitaxel + trastuzumab + pertuzumab
- Paclitaxel + trastuzumab
- Pertuzumab + trastuzumab + docetaxel followed by FEC
- Pertuzumab + trastuzumab + paclitaxel followed by FEC

الجدول رقم (٤) خيارات العلاج الكيماوي المتمم حسب توصيات NCCN

عند وجود استطباب للعلاج الكيماوي و الشعاعي معا ، يجب البدء بالعلاج الكيماوي قبل العلاج الشعاعي.

د. العلاج الهرموني المتمم

عند وجود إيجابية للمستقبلات الهرمونية يجب إعطاء العلاج الهرموني المتمم.

في الأعمار قبل سن الضهي: يعتبر التاموكسيفين هو العلاج الهرموني المختار، و فائدته مثبتة من ناحية انخفاض النكس و الوفيات بغض النظر عن عمر المريضة أو حالة العقد اللمفاوية أو إعطاء العلاج الكيماوي من عدمه. [64] و الجرعة المعتمدة هي ٢٠ مغ يوميا لمدة ٥ أو ١٠ سنوات، مع أو دون إجراء تثبيط للمبيضين.

في الأعمار بعد سن الضهي: يجب استخدام مثبطات الأروماتاز إما بشكل منفرد ل ٥ سنوات أو بالتشارك مع التاموكسيفين و مدتهما معا ٥ سنوات. أو ل ٥ سنوات بعد التاموكسيفين. [65]

عند استطباب العلاج الكيماوي و الهرموني معا، يعطى العلاج الهرموني بعد العلاج الكيماوي. و يفضل إعطاء العلاج الهرموني بعد العلاج الشعاعي عند وجود استطباب لكليهما.

٣. تدبير سرطان الثدي المتقدم موضعيا

يعرف سرطان الثدي المتقدم موضعيا بأنه: تصنيف الورم ك T3 ,T4 أو وجود إصابة عقدية N2,N3 .

في سرطان الثدي المتقدم موضعيا و غير القابل للجراحة، فإن العلاج المختار هو إعطاء العلاج الكيماوي قبل الجراحة Neoadjuvant ، و الشوط العلاجي المفضل هو الشوط المعتمد على الانثراسيكلين و التاكسان [66]ثم يجرى استئصال ثدي تام أو جزئي مع تجريف العقد الإبطية و يفضل إعطاء العلاج الكيماوي كاملا قبل الجراحة. مع إعطاء العلاج الشعاعي بعدها على جدار الصدر و العقد فوق الترقوة و ذلك بسبب خطورة النكس الموضعي المرتفعة، مع إجراء تشعيع للعقد الثديية الباطنة في حال إصابتها.

يمكن إعطاء علاج هرموني كعلاج قبل الجراحة الشافية عند المريضات المسنات أو في حال وجود حالة مرضية تمنع إعطاء العلاج الكيماوي، و ذلك عند وجود إيجابية المستقبلات الهرمونية. و يستكمل بعد الجراحة حسب نفس توصيات العلاج المتمم بعد الجراحة.

في حال إيجابية مستقبل (HER-2) يجب إعطاء التراستوزوماب مع العلاج الداعم قبل الجراحة، و هنا يفضل إعطاء الانثراسيكلين ثم علاج متزامن من التاكسان و التراستوزوماب. [67]

٤. تدبير سرطان الثدي المنتشر (المرحلة ٤)

إن نسبة ٥-١٠ % من سرطان الثدي يكون انتقاليا عند التشخيص. يعتبر سرطان الثدي الانتقالي مرضا غير شاف و لذلك يكون هدف العلاج هو تلطيف الأعراض المرافقة و إطالة فترة البقيا و تحسين نوعية الحياة.

١. في حال عدم وجود تهديد على الحياة مع ايجابية المستقبلات الهرمونية فالعلاج المفضل هو اعطاء العلاج الهرموني، و يحتفظ بالعلاج الكيماوي عند التعنيد على العلاج الهرموني أو عند وجود نقائل مهددة للحياة (نقائل كبدية أو نقائل رئوية).

إن خيارات العلاج الهرموني عند السيدات قبل سن الضهي هي التاموكسيفين مع أو دون إجراء ضهي، أو إجراء الضهي مع إعطاء مثبطات الأروماتاز، البروجسترون، الاندروجينات، و ايتينل استراديول ...[68]

أما عند المريضات بعد سن الضهي فإن خيارات العلاج الهرموني هي: مثبطات الأروماتاز (و هو الخيار الأفضل)، التاموكسيفين، فولفوسترانت و البروجسترون، الاندروجين و ايتينل استراديول. و حاليا توجد معالجات حديثة واعدة تأخذ بالإضافة للعلاج الهرموني مثل الايفيروليموس و البابلوسكليب. [69,70]

٢.العلاج الكيماوي و الهدفي

لا يوجد شوط كيماوي مفضل في سرطان الثدي الانتقالي، حيث لا فرق من حيث البقيا الكلية و نوعية الحياة. يمكن إعطاء علاج كيماوي وحيد، أو إعطاء علاج مشارك في حال وجود ضرورة لحدوث استجابة ورمية سريعة.

إن العلاج الكيماوي المفضل في حال سلبية مستقبل (HER-2) هو الانثراسيكلين، التاكسان، الكابسايتابين الفينورولبين، الجيمسايتابين، اريبولين... [62,71,72]

و تشمل قائمة المشاركة الكيماوية أشواط FAC,AC,CMF ...

إن إضافة البيفاسيزوماب للعلاج الكيماوي حسن معدل الاستجابة و البقيا دون التطور الورمي دون تحسن البقيا الكلية. [73]

في حال إيجابية مستقبل (HER-2) فعندها يجب إضافة التراستوزوماب إلى العلاج الكيماوي حيث حسن البقيا الكلية، [74] و يفضل الابتعاد عن إعطاء الانثراسيكلين بالتزامن مع التراستوزوماب.

حاليا يعد شوط البيرتوزوماب مع التراستوزوماب و التاكسان الخط الأول لعلاج المريضات مع إيجابية مستقبل (HER-2) و قد أعطى نتائج أفضل على مستوى البقيا الحرة من المرض و البقيا الكلية مقارنة بالتراستوزوماب لوحده دون تغير مهم في مستوى نوعية الحياة و الأعراض الجانبية [75] و من بين الخيارات الأخرى إعطاء (T-DM1) و قد أعطى نتائج أفضل مقارنة بالكاباسايتابين مع اللاباتينيب عند التعنيد على التراستوزوماب. [76,77]

و في حال حدوث التعنيد على التراستوزوماب مع العلاج الهرموني، يمكن إعطاء اللاباتينيب مع الكاباسايتابين، اللاباتينيب مع التراستوزوماب و الكاباسايتابين مع التراستوزوماب.

كما أن إضافة اللاباتينيب لليتروزول عند وجود ايجابية للمستقبلات الهرمونية و مستقبل (HER-2) أعطى نتائج أفضل من حيث البقيا الحرة من التطور الورمي مقارنة بالليتروزول لوحده، و لكن مع حدوث أعراض جانبية بمعدل أعلى.

و الجدول التالي(رقم ٥)[78] يلخص توصيات (NCCN) حول العلاج الكيماوي في المرحلة الرابعة:

CHEMOTHERAPY REGIMENS FOR RECURRENT OR METASTATIC BREAST CANCER

Preferred single agents:
Anthracyclines
- Doxorubicin
- Pegylated liposomal doxorubicin

Taxanes
- Paclitaxel

Anti-metabolites
- Capecitabine
- Gemcitabine

Other microtubule inhibitors
- Vinorelbine
- Eribulin

Other single agents:
- Cyclophosphamide
- Carboplatin
- Docetaxel
- Albumin-bound paclitaxel
- Cisplatin
- Epirubicin
- Ixabepilone

Chemotherapy combinations:
- CAF/FAC (cyclophosphamide/doxorubicin/fluorouracil)
- FEC (fluorouracil/epirubicin/cyclophosphamide)
- AC (doxorubicin/cyclophosphamide)
- EC (epirubicin/cyclophosphamide)
- CMF (cyclophosphamide/methotrexate/fluorouracil)
- Docetaxel/capecitabine
- GT (gemcitabine/paclitaxel)
- Gemcitabine/carboplatin
- Paclitaxel/bevacizumab

Preferred first-line agents for HER2-positive disease:
- Pertuzumab + trastuzumab + docetaxel (category 1)
- Pertuzumab + trastuzumab + paclitaxel

Other agents for HER2-positive disease:
- Ado-trastuzumab emtansine (T-DM1)
- Trastuzumab + paclitaxel ± carboplatin
- Trastuzumab + docetaxel
- Trastuzumab + vinorelbine
- Trastuzumab + capecitabine

Agents for trastuzumab-exposed HER2-positive disease:
- Lapatinib + capecitabine
- Trastuzumab + capecitabine
- Trastuzumab + lapatinib (without cytotoxic therapy)
- Trastuzumab + other agents

الجدول رقم (٥) خيارات العلاج الكيماوي لسرطان الثدي الانتقالي حسب توصيات (NCCN)

٣. العلاج الجهازي للنقائل العظمية

أ. البيسفوسفونات

يمكن إعطاء زوليدرونات أو باميدرونات، و هي فعالة في تقليل الألم العظمي و الكسور العفوية مع أفضلية للزوليدرونات.[79]

ب. الدينوزوماب

و هو ضد وحيد النسيلة موجه ضد مستقبل (RANKL)، و قد أعطى نتائج أفضل من الزوليدرونات من حيث تأخير أول عرض عظمي و هو لا يحتاج لمراقبة الوظيفة الكلوية و يعطى تحت الجلد مع تأثيرات مشابهة للزوليدرونات.

٤.العلاج الموضعي للنقائل

أ .النقائل العظمية

عند وجود نقائل عظمية مؤلمة أو توقع حدوث الكسور أو وجود نقائل للفقرات أو عنق الفخذ يعطى العلاج الشعاعي على النقائل العظمية مع إعطاء البيسفوسفونات أو الدينوزوماب. في حال حدوث انضغاط النخاع الشوكي فيجب إجراء تثبيت جراحي للفقرات ثم إعطاء العلاج الشعاعي.

ب. النقائل الدماغية

عند وجود أعراض صداع أو إقياءات عند مريضات سرطان الثدي الانتقالي، فيجب عندها الشك بالنقائل الدماغية. عند وجود النقائل الدماغية يجب إعطاء العلاج الشعاعي الملائم أو إجراء الجراحة حسب عدد و توزع و حجم النقائل الدماغية.

ثانيا :سرطان الثدي المرتبط بالحمل

1.مقدمة

يعرف سرطان الثدي المرتبط بالحمل بأنه: سرطان الثدي المشخص خلال الحمل أو خلال سنة بعد الولادة.[80,81]

يمثل سرطان الثدي المرتبط بالحمل حالة تحدي سريرية بسبب ضرورة العناية بحياة الأم و الجنين معا. بالإضافة إلى أن الدراسات المستقبلية على سرطان الثدي المرتبط بالحمل قليلة جدا، و أغلب الأدلة السريرية تقتصر على دراسات راجعة و سلسلة حالات و تقارير حالات.

2.الوبائيات

إن سرطان الثدي يشكل حالة من أشيع حالات السرطان عند السيدات الحوامل و غير الحوامل. [82] و يعد ترافق السرطان مع الحمل حالة غير شائعة.

إن حوالي ١٠% من حالات سرطان الثدي تحت عمر ٣٠ سنة هي سرطان ثدي مرتبط بالحمل، كما أنه يشكل حوالي ٥% من حالات سرطان الثدي المشخصة بعمر أقل من ٥٠ سنة . [83,84]

إن الاختلاف بين المناطق و تضمين السيدات في الفترة خلال سنة بعد الولادة في بعض الدراسات و عدم تضمينهن في دراسات أخرى، و ندرة المعلومات في سجلات السرطان حول وجود الحمل أم لا، يجعل المعلومات الأكيدة عن نسبة سرطان الثدي المرتبط بالحمل مفقودة.

إن نسبة حدوث سرطان الثدي المرتبط بالحمل هي حوالي ١٥-٣٥ لكل ١٠٠,٠٠٠ ولادة، مع نسبة حدوث سرطان الثدي أثناء الحمل أقل من نسبتها خلال سنة بعد الولادة. [85,86]

بما أن السيدات في الدول المتقدمة يؤخرن الحمل و بسبب زيادة حدوث السرطان التالي لزيادة معدلات العمر، فمن المتوقع زيادة ترافق السرطان مع الحمل.[86,87]

3.عوامل الخطورة لسرطان الثدي المرتبط بالحمل

لا توجد عوامل خطورة معروفة لحدوث سرطان الثدي المرتبط بالحمل، و إن عوامل الخطورة البيئية أو المورثية متماثلة مع سرطان الثدي غير المرتبط بالحمل.

قد يكون التأهب الجنيني لسرطان الثدي أكثر تواترا مع سرطان الثدي المرتبط بالحمل، و لكن لا توجد أدلة قوية تؤكد هذا الأمر. إن السيدات مع طفرة (BRCA-1 و BRCA-2) لديهم خطورة إصابة أعلى بسرطان

الثدي و لكن ليس لديهم زيادة في نسبة حدوث سرطان الثدي المرتبط بالحمل.[88,89] و قد تكون كثافة الثدي تشكل عامل خطورة لسرطان الثدي المرتبط بالحمل.[90]

بما أن التشخيص أثناء الحمل يكون عند سيدات صغيرات بالسن، لذلك فعند حدوث سرطان الثدي المرتبط بالحمل يجب إجراء استشارة وراثية.

4.الصفات التشريحية المرضية

إن أغلب حالات سرطان الثدي المرتبط بالحمل هي من نوع الكارسينوما القنيوية الغازية (كما في سرطان الثدي غير المرتبط بالحمل)، كما أن سرطان الثدي المرتبط بالحمل يكون عادة قليل التمايز و يشخص في مراحل متقدمة، فعندما يشخص سرطان الثدي المتعلق بالحمل يكون عادة مع إصابة بالعقد اللمفاوية مع حجم أكبر للورم، و بالأخص عندما يشخص أثناء الإرضاع.[81,84,91,92]

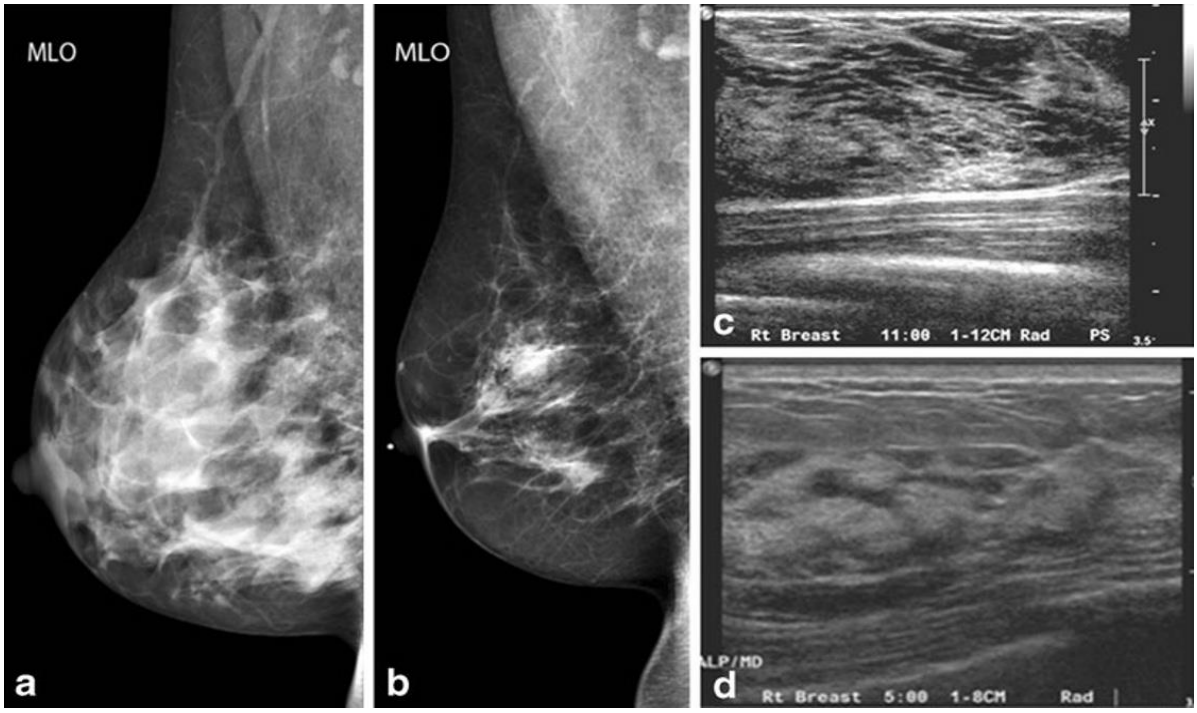
كما أنه يترافق مع حدوث أكبر لسرطان الثدي الالتهابي، و لكن هذه النتائج غير ثابتة.

يترافق سرطان الثدي المرتبط بالحمل مع نقص في ايجابية المستقبلات الهرمونية (ER&PR) مقارنة مع غير المتعلق بالحمل (٢٥% مقارنة مع ٥٥-٦٠ %). [83,84,87,91,92] كما يترافق مع فرط تعبيرية لمورثة (HER-2) بنسبة أعلى.[89]

5.القصة و الفحص السريري

يتظاهر سرطان الثدي المرتبط بالحمل بنفس الأعراض عند سرطان الثدي غير المرتبط بالحمل، أي بكتلة مجسوسة غير مؤلمة، أو تسمك في جلد الثدي، و في حالات نادرة يرفض الوليد الرضاعة من الثدي الذي يحوي الورم و هذه العلامة تسمى علامة رفض الرضاعة. [93]

إن التغيرات الفيزيولوجية المتعلقة بالحمل كالاحتقان و ضخامة الثدي و خروج المفرزات من الحلمة تخفي و تؤخر كشف الورم من قبل المريضة و الطبيب على حد سواء، و يتأخر التشخيص بسبب عدم توقع الخباثة وبالتالي يترافق مع نسبة انتقالات أعلى و بالتالي إنذار أسوأ. و كل تأخير في التشخيص لمدة شهر يزيد خطورة إصابة العقد اللمفاوية بنسبة حوالي ١-٢ % و الصورة رقم (١) [94] توضح الفرق بين الثدي أثناء الحمل أو الإرضاع و بين الثدي خارج هذه الأوقات.



الصورة رقم (١): التبدلات في نسيج الثدي أثناء الحمل و الإرضاع على صورة الماموغرافي و الصدى الصوتي

عند الشك السريري أو استمرار وجود كتلة ثدي يستوجب التأكد بإجراء استقصاءات شعاعية و أخذ خزعات نسيجية. على الرغم من أن ٨٠ % من كتل الثدي أثناء الحمل تكون سليمة. و لكن يجب التأكد من التشخيص بإجراء تصوير بالصدى الصوتي و تصوير الثدي الشعاعي (الماموغرافي) و أخذ الخزعات (و كلها إجراءات آمنة أثناء الحمل)، و خاصة للكتل التي لا تحقق معايير الكيسات البسيطة. [95,96]

6.التشخيص و أخذ الخزعات

يجب أن تجرى الإجراءات التشخيصية عند الحوامل و المرضعات من قبل طبيب أشعة خبير، لأن الحمل و الإرضاع يغيران من طبيعة نسيج الثدي.

١.تقييم كتلة الثدي

إن التصوير بالصدى الصوتي هو الإجراء التشخيصي الأول المستخدم لتقييم الثدي و العقد اللمفاوية تحت الإبط عند الحوامل بسبب عدم وجود الأشعة الضارة بالجنين، و هو ذو حساسية و نوعية مرتفعتين.

و إن أغلب حالات سرطان الثدي المرتبط بالحمل تكون على شكل كتلة صلبة موضعة.

إن استخدام تصوير الثدي الشعاعي (الماموغرافي) ليس مضاد استطباب أثناء الحمل على اعتبار أن الجرعة الشعاعية التي سيتعرض لها الجنين غير مشوهة و ذلك عند وضع ترس الرصاص على بطن المريضة.[97] و لكن التغيرات التي تطرأ على الثدي أثناء الحمل و الإرضاع تجعل تقييم الثدي بتصوير الثدي

الشعاعي (الماموغرافي) صعبا و قد تنقص من قيمته و لكنه يبقى حساسا كفاية لتشخيص سرطان الثدي أثناء الحمل و الإرضاع.

عند الشك بإصابة العقد اللمفاوية نجري تصويرا بالصدى الصوتي و بزل بالإبرة الدقيقة للتأكد النسيجي.

٢.أخذ الخزعات

تعد الخزعة المخروطية مفضلة على البزل بالإبرة الدقيقة لأنها تعطي نسيجا كافيا للتأكد من التشخيص النسيجي للسرطان الغازي مع نسيج كاف لإجراء المستقبلات الهرمونية و معرفة حالة مورثة (HER-2) . و يفضل أن تأخذ الخزعات تحت التخدير الموضعي. [38]

7.وضع المرحلة السريرية (تقييم وجود النقائل)

إن تقييم النقائل عند الحوامل يختلف عنه عند غير الحوامل مراعاة لصحة الجنين، أما بعد الولادة فلا يختلف التقييم. في حال عدم وجود أعراض لنقائل بعيدة مع سلبية العقد اللمفاوية سريريا و صغر حجم الورم (T1,T2) فعندها لا يجب إجراء تصوير للكبد و العظم لأن احتمال وجود النقائل منخفض، و نكتفي بإجراء صورة الصدر البسيطة مع ترس رصاص على البطن مع إجراء تعداد الدم الكامل و وظائف الكبد.

١.تقييم الصدر أثناء الحمل

يمكن إجراء صورة بسيطة للصدر مع حماية للجنين من خلال ترس رصاصي. لا يمكن إجراء الطبقي المحوري للصدر بسبب الجرعة الشعاعية العالية التي سيتلقاها الجنين. عند الحاجة لتقييم إضافي للصدر يمكن إجراء رنين مغناطيسي دون حقن الغادولينيوم. [98]

٢.تقييم الكبد و الدماغ أثناء الحمل

لتقييم الكبد نستخدم التصوير بالصدى الصوتي (الإيكو)، فهو وسيلة آمنة أثناء الحمل لكنه يقدم معلومات أقل حساسية من الطبقي المحوري. يمكن إجراء رنين مغناطيسي دون حقن الغادولينيوم عند الحاجة لتقييم إضافي للبطن.[98] و في حال الحاجة لتقييم الدماغ نجري الرنين المغناطيسي للدماغ دون حقن العادولينيوم.

٣.تقييم العظام

إن المسح العظمي غير مستطب في حال عدم وجود أعراض، و إن التقارير تفيد بسلامة استخدام المسح العظمي بالنظائر المشعة أثناء الحمل عند استخدام جرعة مخفضة و وضع قثطرة بولية إفراغية لمنع بقاء البول في المثانة في مكان قريب من الجنين. [98] و كبديل عن مسح العظم بالنظائر المشعة يمكن استخدام

الرنين المغناطيسي دون حقن الغادولينيوم للعظم الهيكلي، و يمكن الاكتفاء بالرنين المغناطسي للعمود الفقري الصدري و القطني في حال عدم وجود أعراض خارجهما.

٤ .تقييم الوظيفة القلبية

في حال ضرورة تقييم الوظيفة القلبية أثناء الحمل يمكن استخدام التصوير بالصدى الصوتي بشكل آمن.

8.مراقبة الحمل

إن السيدات الحوامل مع وجود سرطان الثدي بحاجة للمراقبة من قبل أخصائي التوليد و أخصائي الأورام. و من المهم جدا تحديد عمر الحمل و موعد الولادة المتوقع لوضع الخطة العلاجية.

9.لمحة عن الفروقات في المعالجة بين سرطان الثدي المرتبط بالحمل و سرطان الثدي غير المرتبط بالحمل

لا يوجد فرق في تدبير سرطان الثدي خلال سنة بعد الولادة عن تدبيره في غير المرتبط بالحمل. أما الخيارات العلاجية لسرطان الثدي **عند الحوامل** فتتحدد من خلال مرحلة الورم و بيولوجيا الورم (المستقبلات الهرمونية و حالة مورثة HER-2) و عمر الحمل و أيضا رغبة الوالدين.

يجب أن تتضمن المقاربة **لجنة متعددة الاختصاصات** (طبيب الأورام و طبيب التوليد و طبيب الأطفال و أخصائي الوراثة) مع لجنة أخلاقية و نفسية و دينية.

إن الخيارات العلاجية تتضمن: إنهاء الحمل ثم إعطاء المعالجة التقليدية لسرطان الثدي غير المرتبط بالحمل، أو البدء بالعلاج و التدبير أثناء الحمل مع اختلاف بالمقاربة العلاجية عن سرطان الثدي عند غير الحوامل. ولكن الدراسات أظهرت أن إنهاء الحمل لم يضف أي فائدة للنتائج النهائية للعلاج. [99]

من الممكن إنهاء الحمل عند السيدات ذوات الإنذار السيء مع مراعاة باقي الشروط .

١.الجراحة

يمكن إجراء الجراحة لاستئصال الثدي في أي مرحلة من عمر الحمل، و إن أغلب العوامل المخدرة آمنة أثناء الحمل. [100]

إن الإجراء الأشيع المتبع هو الاستئصال الجذري المعدل، [101] و لكن خيار الجراحة أثناء الحمل يجرى حسب نفس استطبابات الجراحة عند غير الحوامل، حيث يمكن إجراء جراحة ثدي محافظة [102] و لا يشكل

العلاج الشعاعي مشكلة في حال الاستئصال الجزئي لأن أغلب السيدات يتلقين علاجا كيماويا و يمكن تأجيل العلاج الشعاعي إلى ما بعد الولادة.

عند الرغبة بإجراء إعادة تصنيع الثدي يمكن أن يجرى مع عملية استئصال الثدي و لكن يفضل أن يؤجل إلى ما بعد الولادة و تلقي الأشعة. [103]

لا يوجد معلومات كافية لاستخدام تقنية العقدة الحارسة أثناء الحمل، و لا يجب أن تجرى عند الحوامل تحت عمر ٣٠ أسبوع حملي. [104]

٢.المعالجة الكيماوية

إن العلاج الكيماوي يشكل جزءا أساسيا في علاج سرطان الثدي عند أغلب المريضات الشابات سواء الحوامل منهن أو غير الحوامل.

لا يمكن إعطاء العلاج الكيماوي في الثلث الأول من الحمل بسبب إمكانية حدوث تشوهات جنينية.

عند إعطاء العلاج الكيماوي في الثلث الثاني و الثالث فإن نسبة التشوهات هي حوالي ١,٣ % بنسبة لا تختلف عن الأجنة التي لم تتعرض للعلاج الكيماوي. لذلك يمكن إعطاء العلاج الكيماوي (في حال وجود الاستطباب) بدءا من الثلث الثاني للحمل (و الأفضل بعد الأسبوع ١٤ للحمل). [105]

إن الخبرة الأكبر في العلاج الكيماوي أثناء الحمل هي للانثراسيكلين و العوامل المؤلكلة. يمكن إعطاء شوط: سيكلوفوسفاميد+ دوكسوروبيسين+ فلورويوراسيل (FAC) أثناء الحمل. توجد معلومات من عدة دراسات تقترح أن شوط (FAC) يعطى بشكل آمن نسبيا في الثلث الثاني و الثالث من الحمل. [105,106]

إن المعلومات حول استخدام التاكسانات أثناء الحمل قليلة و في حال الحاجة لاستخدامها فإنه يعطي الباكليتاكسيل أسبوعيا أو الدوسيتاكسيل كل ٣ أسابيع بعد الثلث الأول من الحمل. إن الفائدة الإضافية من العلاج الأسبوعي هي قصر فترة الندرة الأمر الذي يقلل من خطورة الاختلاطات الدموية عند الأم و الجنين عند حدوث ولادة مبكرة غير متوقعة. [107,108]

إن العلاج الكيماوي المكثف يؤدي لتحسن البقيا الكلية و الفترة الخالية من المرض، و خصوصا عند السيدات سلبيات المستقبلات الهرمونية (و هذا شائع عند السيدات مع سرطان الثدي المرتبط بالحمل)، و لكن المعلومات حول العلاج المكثف أثناء الحمل قليلة و غير كافية. [61]

عند البدء بالعلاج الكيماوي عند الحامل تجب مراقبة الجنين قبل كل جرعة.

يجب ألا يعطى العلاج الكيماوي بعد الأسبوع ٣٥ أو خلال ٣ أسابيع من موعد الولادة المخطط لها و ذلك لتجنب الاختلاطات الدموية عند الأم و الجنين.

٣ .البيسفوسفونات و العلاج الهرموني

إن العلاج بالبيسفوسفونات فعال جدا قبل سن الضهي بالمشاركة مع العلاج الهرموني (عند وجود النقائل العظمية)، و لكن إعطاءه مضاد استطباب أثناء الحمل و هو ذو تصنيف (د) أثناء الحمل.

إن العلاج الهرموني بالتاموكسيفين هو أيضا مضاد استطباب أثناء الحمل بسبب احتمال حدوث تشوهات جنينية، كما أنه قد يغير من الطبيعة الهرمونية عند الحامل، و هو ذو تصنيف (د) أثناء الحمل. أما مثبطات الأروماتاز فهي غير مستطبة قبل سن الضهي.

لذلك عند الحاجة لإعطاء البيسفوسفونات و التاموكسيفين يؤجلان إلى ما بعد الولادة. [109,110]

٤. العلاج الهدفي

إن العلاج بالتراستوزوماب مضاد استطباب أثناء الحمل و ذلك بسبب وجود فرط تعبيرية لمورثة (HER2) في البشرة الكلوية للجنين مما يؤدي إلى أذيات كلوية عند الجنين عند التعرض للتراستوزوماب. و يترك عند الحاجة لاستخدامه إلى ما بعد الولادة.[111]

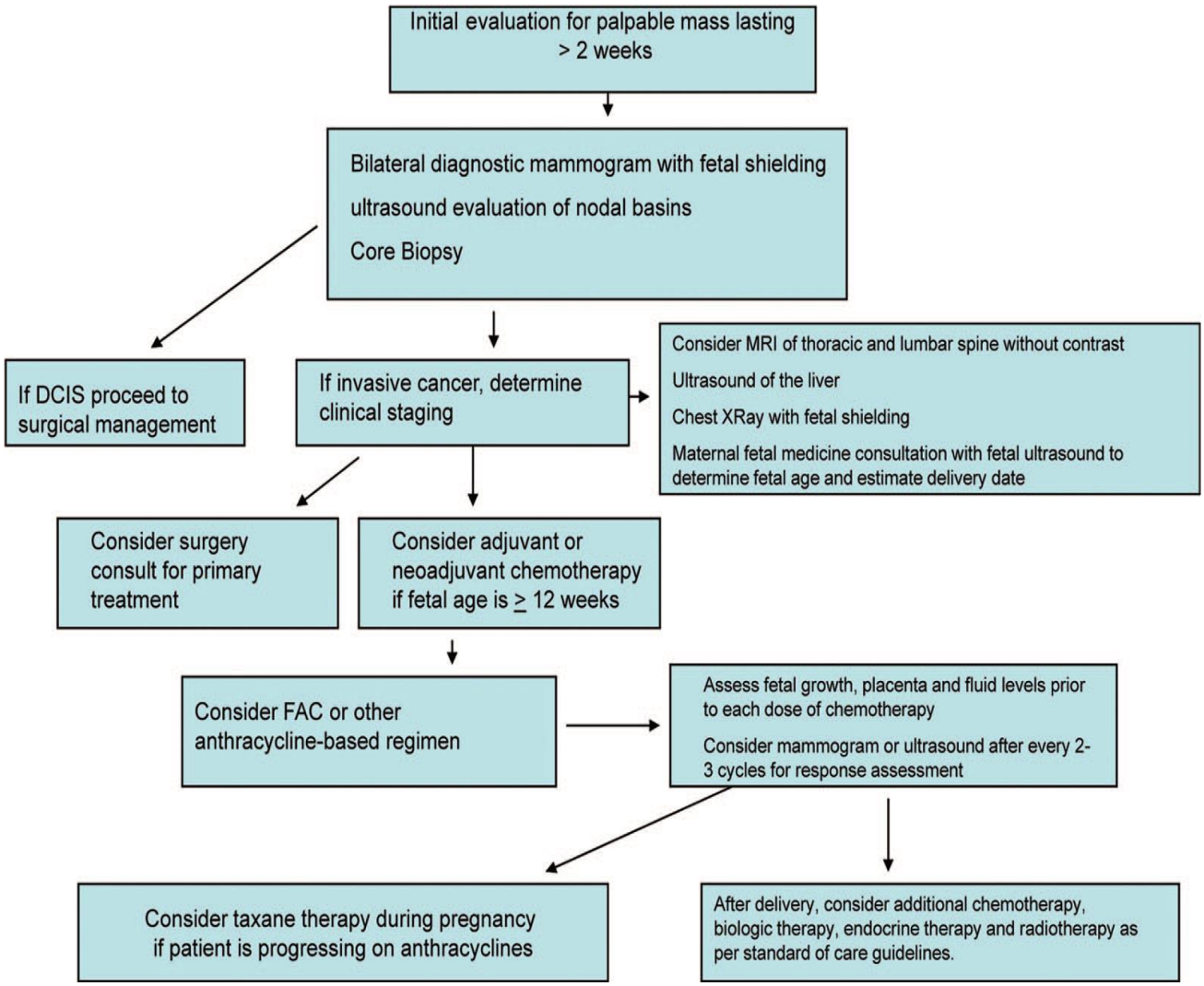
في تقرير حالة (case report) وحيد أعطي لاباتينيب لعلاج سرطان الثدي في الثلث الأول للحمل، و أفاد التقرير بحدوث الولادة دون اختلاطات. [112]

٥.العلاج الداعم أثناء الحمل

اعتمادا على المبدأ العام، لا يجوز استخدام أي دواء أثناء الحمل إلا بوجود استطباب واضح. لذا لا يجوز إعطاء أي معالجة داعمة إلا عند وجود استطباب واضح و عندما تتجاوز الفائدة الضرر بشكل واضح. يمكن استخدام عوامل النمو للكريات البيض أثناء الحمل دون حدوث اختلاطات، و لكن الادلة السريرية حول سلامتها قليلة.

عند الحاجة لإعطاء الكورتيزون يجب ان تعطى بحذر. إن الميتيل بردنيزولون و الهيدروكورتيزون تستقلب بشكل كبير في المشيمة و لهذا في مفضلة أثناء الحمل، أما الديكساميتازون و البيتاميتازون فهي تعبر المشيمة و إن الإعطاء المتكرر لهذه الستروئيدات قد يؤدي إلى مشاكل في الانتباه و معدلات أعلى للشلل الدماغي و شقوق الحنك عند الجنين عندما تعطى في الثلث الأول من الحمل. [113]

و المخطط رقم(١) يلخص تدبير و علاج سرطان الثدي المرتبط بالحمل [114]



المخطط رقم (١): تقييم و تدبير سرطان الثدي أثناء الحمل .

Abbreviations:

- DCIS, ductal carcinoma in situ, MRI, magnetic resonance imaging
- FAC, 5-fluorouracil, doxorubicin, and cyclophosphamide

القسم العملي

أهمية الدراسة :

يعد سرطان الثدي السرطان الأشيع عند النساء من حيث الحدوث و الوفيات حول العالم. مع توقع إصابة سيدة من بين ٨ سيدات على مدى الحياة وهو السبب الثاني المسؤول عن وفيات السرطان عند السيدات في الولايات المتحدة الأمريكية. [2,3]

يعرف سرطان الثدي المرتبط بالحمل بأنه: سرطان الثدي المشخص أثناء الحمل أو خلال سنة بعد الولادة. [80,81]

كما يعد سرطان الثدي أشيع السرطانات التي تشخص عند النساء خلال فترة الحمل، فحوالي ١٠% من سرطان الثدي عند السيدات بعمر أصغر من ٣٠ سنة يكون مرتبطا بالحمل، مع نسبة حوالي ٥% من سرطانات الثدي المشخصة بعمر أقل من ٥٠ سنة يكون لها علاقة بالحمل. [83,84]

إن نسبة حدوث سرطان الثدي المرتبط بالحمل هي حوالي ١٥-٣٥ لكل ١٠٠,٠٠٠ ولادة، مع نسبة حدوث سرطان الثدي أثناء الحمل أقل من نسبتها خلال سنة بعد الولادة. من المتوقع حدوث زيادة بنسبة ترافق سرطان الثدي مع الحمل بسبب زيادة نسبة تشخيص سرطان الثدي و بسبب تأخر سن الإنجاب عند النساء. [85,86,87]

يعد سرطان الثدي المرتبط بالحمل أسوأ انذارا من غير المرتبط بالحمل، [81,83,84,87,91,92] و عادة يتأخر تشخيصه وذلك بسبب زيادة كثافة الثدي أثناء الحمل ما قد يخفي كتلا ورمية صغيرة. كما أن وسائل تشخيص الكتل كالماموغرام أقل فائدة أثناء الحمل بسبب كثافة نسيج الثدي و بسبب إمكانية حدوث ضرر للجنين. [94-97]

هناك عدة عوامل إنذارية في سرطان الثدي أهمها: حالة العقد اللمفاوية الناحية و إصابتها بالورم، المرحلة السريرية للورم، حجم الورم، المرحلة النسيجية للورم، حالة المستقبلات الهرمونية (مستقبل الأستروجين ER ومستقبل البروجسترون PR) و إيجابيتها تحسن الإنذار، و حالة مستقبل عامل النمو البشروي ٢ (HER-2) و إيجابيتها تسيء للإنذار، و النمط النسيجي للورم. [30,31,44-46]

أظهرت الدراسات العالمية أنه عند تشخيص سرطان الثدي المرتبط بالحمل تكون المرحلة أكثر تقدما منه عند غير المرتبط ، حيث أنه يترافق مع انتقالات للعقد تحت الإبط بنسبة أكبر، ويكون حجم الورم أكبر كما يكون الورم أقل تمايزا من الناحية النسيجية. كما تكون المستقبلات الهرمونية (ER,PR) سلبية بنسبة اكبر، وتكون مستقبل (HER-2) ايجابيا بنسبة أكبر (30%). [81,83,84,87,91,92]

إن تدبير و علاج سرطان الثدي أثناء الحمل في مشفى البيروني الجامعي يعتمد على الخطة العالمية، ولا يشترط فيها إجراء الإجهاض، [99]كما أنه يمكن استخدام العلاج الكيماوي أثناء الحمل، [105-108] حيث يتم تقييم مرحلة الورم و العوامل الإنذارية و حالة الجنين و الحامل و عمر الحمل ثم يتم اتخاذ قرار العلاج حسبها.

تعد هذه الدراسة الأولى في مشفى البيروني الجامعي و في الجمهورية العربية السورية التي سوف تدرس العوامل الإنذارية عند مريضات سرطان الثدي المرتبط بالحمل مع مقارنتها مع عينة شاهد (مريضات سرطان الثدي غير المرتبط بالحمل). أجريت هذه الدراسة لتأكيد ملاحظاتنا و توقعاتنا السريرية و مقارنتها مع مريضات سرطان الثدي غير المرتبط بالحمل و من ثم مقارنتها مع دراسة عالمية تحليلية مشابهة، و الخروج باقتراحات من أجل دراسات قادمة مستقبلية حول العلاج و الإنذار و البقيا لمريضات سرطان الثدي المرتبط بالحمل.

هدف الدراسة :

معرفة طبيعة العوامل الإنذارية لسرطان الثدي المرتبط بالحمل مع مقارنتها بالعوامل الإنذارية لسرطان الثدي غير المرتبط بالحمل. أي معرفة:

- حالة العقد اللمفاوية و حجم الورم عند التشخيص و المرحلة السريرية للمرض
- معرفة ماهية و نسبة الأنماط النسيجية و الدرجة النسيجية للورم
- معرفة نسبة وجود و توزع المستقبلات الهرمونية (مستقبل البروجسترون و مستقبل الأستروجين) و مستقبل عامل النمو البشروي عند الإنسان-٢ (HER-2)

تصميم الدراسة

نوع الدراسة: دراسة تحليلية راجعة ذات ذراعين (حالة- شاهد) في مركز وحيد (مشفى البيروني الجامعي).

زمان الدراسة ومكانها

مكان الدراسة: مشفى البيروني الجامعي

زمان الدراسة: بدأ العمل بالدراسة بتاريخ ٢٠١٥/٢/١

عدد المرضى

١٥٠ مريضة و تم تقسيمهن إلى ذراعين:

الذراع الأول: ٥٠ مريضة سرطان ثدي مرتبط بالحمل المراجعات لمشفى البيروني الجامعي خلال الأعوام من ٢٠٠٥-٢٠١٥.

الذراع الثاني: ١٠٠ مريضة سرطان ثدي غير مرتبط بالحمل تم اختيارهن بطريقة عشوائية من المريضات المراجعات لمشفى البيروني الجامعي خلال الأعوام من ٢٠١٠-٢٠١٥

معايير قبول المريضات في الدراسة :

أ- أن يكون ورم الثدي مثبت نسيجيا بالخزعة

ب- أن تحدد المميزات النسيجية للورم، أي تحديد النمط النسيجي للورم، درجة الورم grade، تحديد المستقبلات الهرمونية (مستقبل الاستروجين ER و مستقبل PR)، تحديد حالة مستقبل عامل النمو البشروي (HER-2) بطريقة التلوينات المناعية النسيجية (IHC) أو بطريقة التهجين في الموضع (FISH,CISH)، مع تحديد حجم الورم و حالة العقد اللمفاوية الناحية نسيجيا (في حال الاستئصال الجراحي)

ت- تحديد المرحلة السريرية للورم حسب تصنيف TNM، بالفحص السريري و شعاعيا بإجراء صورة صدر بسيطة و إيكو بطن (في حال الضرورة عند الحوامل)، مع إجراء تصوير الطبقي المحوري، ومضان العظام، الرنين المغناطيسي، PET SCAN حسب الموجودات و المرحلة السريرية للورم.

ث- بالنسبة لمريضات سرطان الثدي غير المرتبط بالحمل: يجب أن تكون في نفس الفئة العمرية (سن النشاط التناسلي)

معايير الاستبعاد :

أ- الورم غير مستوف لأحد معايير الاشتمال

ب- وجود خباثة مرضية أخرى مرافقة

ت- وجود سرطان ثدي ثنائي الجانب

ث- سرطان الثدي من نمط غير الكارسينوما

خطة العمل :

تمت معرفة مريضات سرطان الثدي المرتبط بالحمل اللواتي يحققن معايير الاشتمال من خلال مراجعة أضابير شعبة الثدي في مشفى البيروني الجامعي من سنة ٢٠٠٥-٢٠١٥ و سجلت ٥٠ مريضة، ثم تم:

١. تحديد حجم الورم و حالة العقد اللمفاوية الناحية المصابة من خلال نتيجة التشريح المرضي للخزعات

٢. تحديد مرحلة الورم حسب معيار التقييم المرحلي لأورام الثدي TNM حسب نتائج الطبقي المحوري للصدر والبطن أو حسب صورة الصدر البسيطة مع ايكو البطن و حسب نتيجة الخزعات النسيجية

٣ .تسجيل النمط النسيجي و الدرجة النسيجية لسرطان الثدي لكل حالة من خلال نتيجة التشريح المرضي للخزعات.

٤ . تسجيل حالة المستقبلات الهرمونية (ER,PR) و مستقبل (HER-2) من خلال التشريح المرضي للخزعات.

ثم تم اختيار ١٠٠ مريضة سرطان ثدي غير مرتبط بالحمل (كعينة شاهد) حسب معايير الاشتمال و الاستبعاد بطريقة عشوائية من المريضات المقبولات من سنة٢٠١٠ -٢٠١٥ و تسجيل نفس المعلومات السابقة.

ثم تم تعبئة المعلومات الشخصية والطبية لعينتي الحالة و الشاهد في الاستمارة الخاصة بالدراسة. ثم تم تحليل النتائج، و تم تقييم الفروق في توزع الصفات السريرية و التشريحية المرضية باستخدام اختبار كاي مربع.

النتائج

أولا : صفات المرضى

تم في هذه الدراسة **استبعاد ١٣ مريضة مرضع** لعدم معرفة هل هن خلال سنة بعد الولادة أو أكثر. فبقي في الدراسة ١٥٠ مريضة سرطان ثدي تم قبولهم حسب معايير الاشتمال و الاستبعاد. و هذه العينة مقسمة إلى ذراعين:

- **الذراع الأول**: هو ذراع مريضات سرطان الثدي المرتبط بالحمل و يتضمن ٥٠ مريضة.

- **الذراع الثاني**: هو ذراع مجموعة الشاهد و يتضمن ١٠٠ مريضة سرطان ثدي غير مرتبط بالحمل.

تتألف عينة سرطان الثدي المرتبط بالحمل من **٢٢ مريضة حامل** و **٢٨مريضة شخصت خلال سنة بعد الولادة** . تراوحت أعمارهن بين (٢٢- ٤٣) سنة و متوسط الأعمار (٣٢,٢) سنة. و تراوح عدد الأولاد بين (١-٩) و متوسط عدد الأولاد ٣,٨.

و تم اختيار **١٠٠ مريضة سرطان ثدي غير مرتبط بالحمل كعينة شاهد** و ذلك للمقارنة مع عينة سرطان الثدي المرتبط بالحمل، تراوحت أعمارهن بين (٣١-٤٩ سنة) و متوسط الأعمار (٤٢,٦). و تراوح عدد الأولاد بين ٠-٨ و متوسط عدد الأولاد ٣,١ .

و صفات مرضى عينة الحالة و الشاهد مبينة في الجداول (١-١١) و المخططات (١-١٠).

الجدول رقم (١) الصفات السريرية و البيولوجية لمريضات سرطان الثدي المرتبط بالحمل و مريضات سرطان الثدي غير المرتبط بالحمل

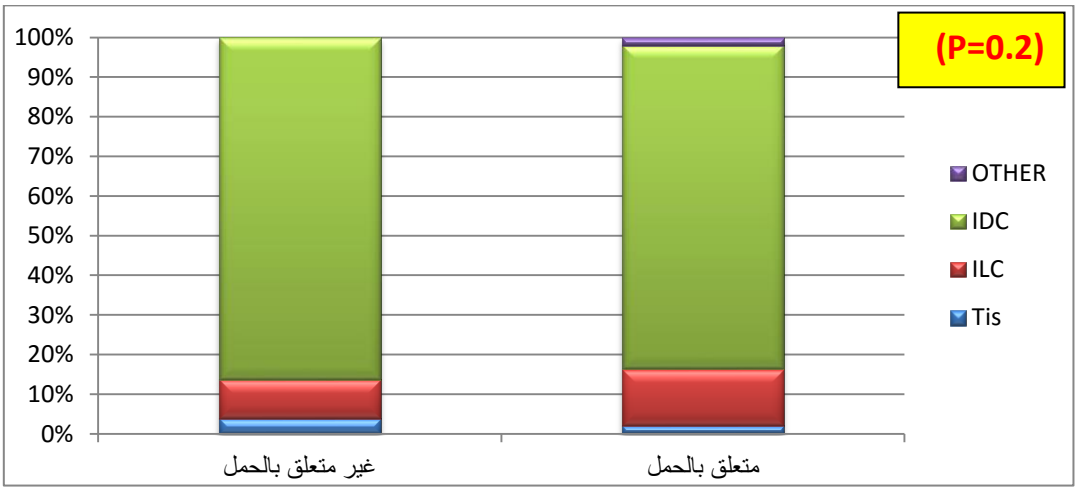
Characteristics	N (%) PREGNANT	NON-PREGNANT	P VALUE
Patient's No	50 Pregnant 22 (44%) One year after 28 (56%)	100	
Histology			
Ductal	40 (80%)	88 (88 %)	
Lobular	7 (14%)	10 (10%)	
In Situ	1(DCIS) (2%)	2 (2 %)	
Other	2 (4%)	0 (0 %)	
X	0 (0 %)	0 (0 %)	0.2
Tumor Size			
Tis	1/42 (2.3%)	2/98 (2.04%)	
T1	3/42 (7.1%)	20/98 (20.4%)	
T2	16/42 (38%)	41/98 (41.8%)	
T3	20/42 (47.6%)	28/98 (28.5%)	
T4	2/42 (4.7%)	7/98 (7.1%)	0.2
X	8	2	
Nodal status			
N0	9/42 (21.4%)	23/97 (23.7%)	
N1	7/42 (16.6%)	24/97 (24.7%)	
N2	16/42 (38%)	34/97 (35%)	
N3	10/42 (23.8%)	16/97 (16.4%)	
X	8	3	0.6
Metastasis status			
M0	36/49 (73.4%)	92/100 (92%)	
M1	13/49 (26.53%)	8/100 (8 %)	
X	1	0/100 (0%)	0.01

الجدول رقم (١)(تكملة) الصفات السريرية و البيولوجية لمريضات سرطان الثدي المرتبط بالحمل و مريضات سرطان الثدي غير المرتبط بالحمل

Clinical stage 0 I II III 4 X	 1/49 (2.1%) 1/49 (2.1%) 11/49 (22.4%) 23/49 (46.9%) 13/49 (26.5%) 1	 2/100 (2%) 8/100 (8%) 30/100 (30%) 52/100 (52%) 8/100 (8%) 0	 0.03
Grading G1 G2 G3 X Tis	 2/47 (4.2%) 22/47 (46.8%) 22/47 (46.8%) 3 1 (Tis)/47(2.1%)	 4 /100 (4%) 53/100 (53%) 41/100 (41%) 0/100 2/100 (2%)	 0.9
Hormonal receptor status(ER) Negative Positive X	 20/48 (41.6%) 28/48 (58.3%) 2	 14/100 (14%) 86/100 (86%) 0	 0.03
HORMONAL STATUS (PR) Negative Positive X	 23/47(48.9%) 24/47(51%) 3	 21 (21%) 79 (79%) 0	 0.04
HER-2 STATUS Negative(0&1) Equivocal (2) Positive (3) X	 26/44 (59%) 7/44 (15.9%) 11/44 (25%) 6	 64/98 (65.3%) 17/98 (17.3%) 17/98 (17.3%) 2	 0.2
Negative(ER&PR) **Positive (ER, PR, both)** **Positive (BOTH ER&PR)** **X(ER & PR)** **X(ER&PR&HER2)** **Triple negative**	 19/48 (39.5%) 29/48 (60.4%) 23/47 (48.9%) 2 2 10/48 (20.8%)	 11/100 (11%) 89/100 (89%) 76/100 (76%) 0 /100 0 /100 5 /100 (5%)	 0.02

الجدول رقم (٢) يبين الأنماط النسيجية لعينتي الحالة والشاهد

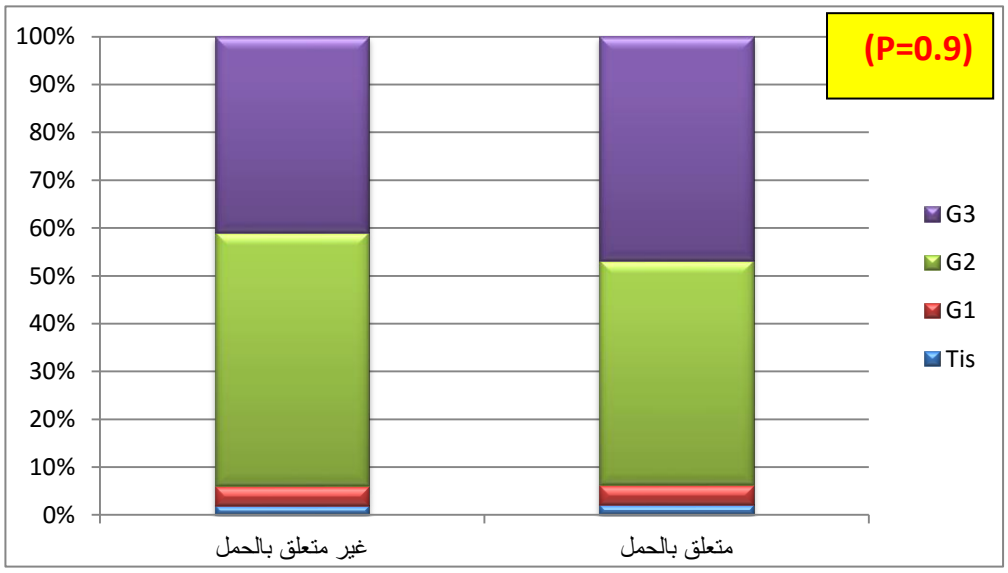
العينة المدروسة	Tis	IDC	ILC	OTHER
غير مرتبط	٢ (٢%)	٨٨ (٨٨%)	١٠ (١٠%)	٠%
مرتبط بالحمل	١ (٢%)	٤٠ (٨٠%)	٧ (١٤%)	٢ (٤%)



المخطط رقم (١) مخطط أعمدة يبين الأنماط النسيجية لعينتي الحالة و الشاهد

الجدول رقم (٣) يبين الدرجة النسيجية في عينتي الحالة و الشاهد

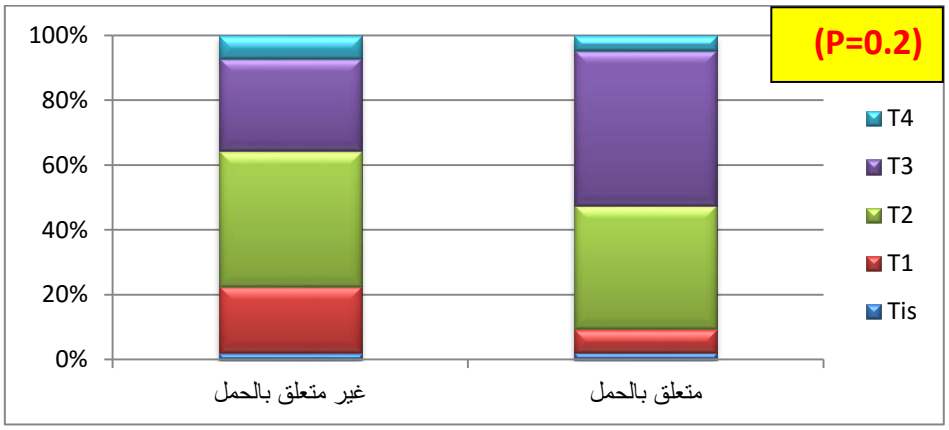
العينة المدروسة	Tis	G1	G2	G3
غير مرتبط بالحمل	٢ (٢%)	٤ (٤%)	٥٣ (٥٣%)	٤١ (٤١%)
مرتبط بالحمل	١ (٢.١%)	٢ (٤.٢%)	٢٢ (٤٦.٨%)	٢٢ (٤٦.٨%)



المخطط رقم (٢) يبين الدرجة النسيجية لعينتي الحالة و الشاهد

الجدول رقم (٤) حجم الورم في عينتي الحالة و الشاهد

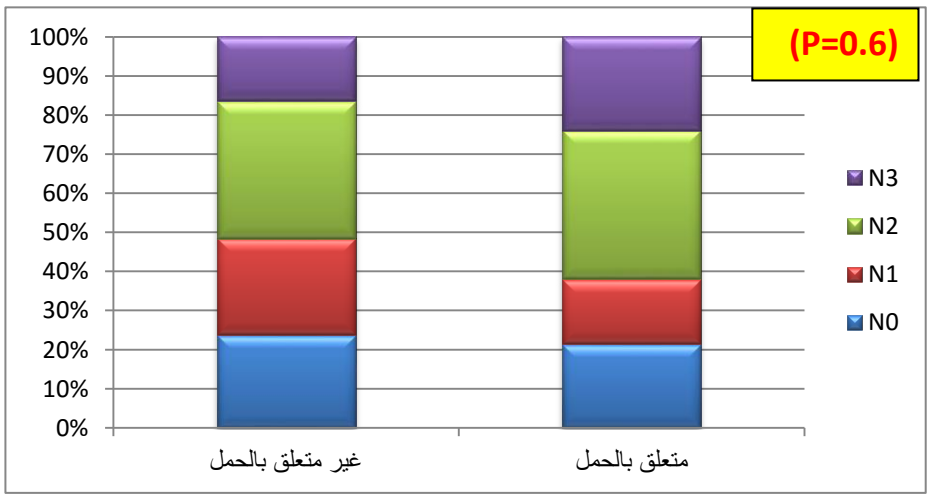
العينة المدروسة	Tis	T1	T2	T3	T4
غير مرتبط	٢ (%٢.٠٤)	٢٠ (%٢٠.٤)	٤١ (%٤١.٨)	٢٨ (%٢٨.٥)	٧ (%٧.١)
مرتبط بالحمل	١ (%٢.٠٤)	٣ (%٤.٧)	١٦ (%٣٨)	٢٨ (%٤٧.٦)	٢ (%٤.٧)



المخطط رقم (٣) يبين حجم الورم في عينتي الحالة و الشاهد

الجدول رقم (٥) يبين تصنيف العقد اللمفاوية في عينتي الحالة و الشاهد

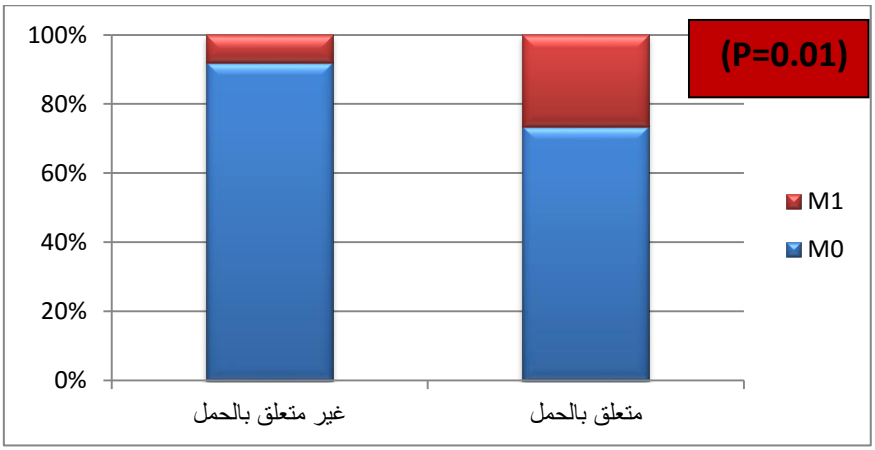
العينة المدروسة	N0	N1	N2	N3
غير مرتبط بالحمل	٢٣ (%٢٣.٧)	٢٤ (%٢٤.٧)	٣٤ (%٣٥)	١٦ (%١٦.٤)
مرتبط بالحمل	٩ (%٢١.٤)	٧ (%١٦.٦)	١٦ (%٣٨)	١٠ (%٢٣.٨)



المخطط رقم (٤) يبين تصنيف العقد اللمفاوية في عينتي الحالة و الشاهد

الجدول رقم (٦) يبين حالة الانتقالات البعيدة بين عينتي الحالة و الشاهد

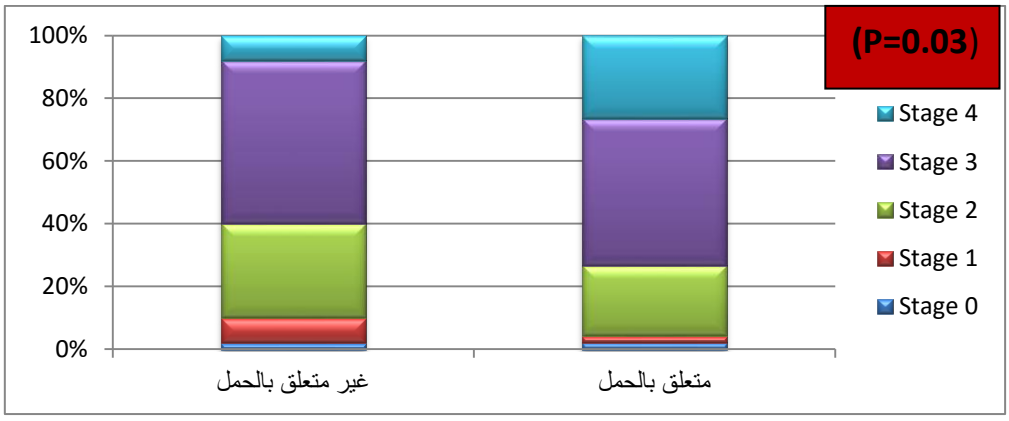
العينة المدروسة	M0 عدم وجود نقائل	M1 وجود نقائل
غير مرتبط بالحمل	٩٢ (%٩٢)	٨ (%٨)
مرتبط بالحمل	٣٦ (%٧٣.٥)	١٣ (%٢٦.٥)



المخطط رقم (٥) يبين الانتقالات البعيدة بين عينتي الحالة و الشاهد

الجدول رقم (٧) يبين المرحلة السريرية لعينتي الحالة و الشاهد

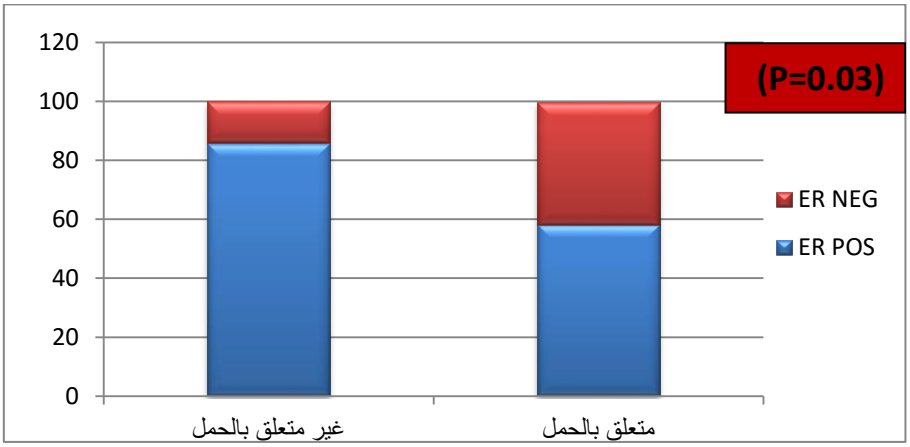
العينة المدروسة	Stage 0	Stage 1	Stage 2	Stage 3	Stage 4
غير مرتبط	٢ (%٢)	٨ (%٨)	٣٠ (%٣٠)	٥٢ (%٥٢)	٨ (%٨)
مرتبط بالحمل	١ (%٢.١)	١ (%٢.١)	١١ (%٢٢.٤)	٢٣ (%٤٦.٩)	١٣ (%٢٦.٥)



المخطط رقم (٦) مخطط أعمدة يبين المرحلة السريرية لعينتي الحالة و الشاهد

الجدول رقم (٨) يبين حالة مستقبل الاستروجين في عينتي الحالة و الشاهد

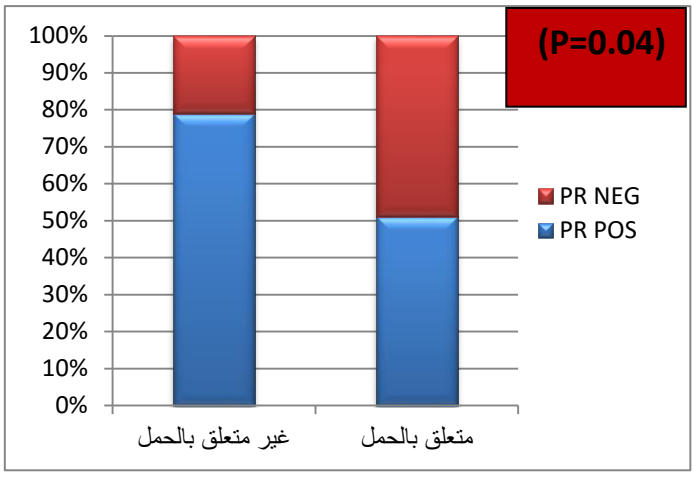
العينة المدروسة	ER POSITIVE	ER NEGATIVE
غير مرتبط بالحمل	٨٦ (٨٦%)	١٤ (١٤%)
مرتبط بالحمل	٢٨ (٥٨.٤%)	٢٠ (٤١.٦%)



المخطط رقم (٧) يبين حالة مستقبل الاستروجين في عينتي الحالة و الشاهد

الجدول رقم (٩) يبين حالة مستقبل البروجسترون لعينتي الحالة و الشاهد

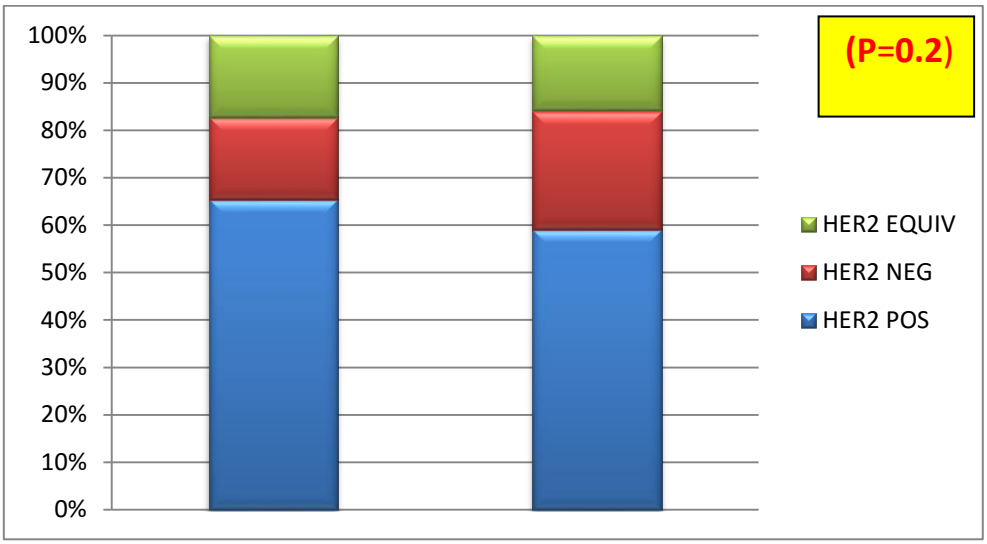
العينة المدروسة	PR POS	PR NEG
غير مرتبط بالحمل	٧٩ (٧٩%)	٢١ (٢١%)
مرتبط بالحمل	٢٤ (٥١%)	٢٣ (٤٨.٩%)



المخطط رقم (٨) يبين حالة مستقبل البروجسترون لعينتي الحالة و الشاهد

الجدول رقم (١٠) يبين حالة مستقبل عامل النمو البشروي ٢

العينة المدروسة	HER-2 NEG	HER-2 EQU	HER-2 POS
غير مرتبط بالحمل	%٦٥.٣	%١٧.٣	%١٧.٣
مرتبط بالحمل	%٥٩	%١٥.٩	%٢٥

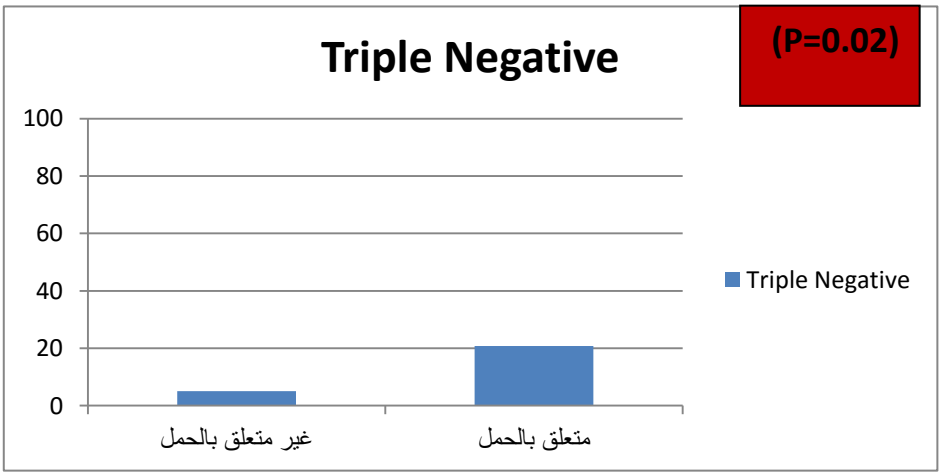


المخطط رقم (٩) مخطط أعمدة يبين حالة مستقبل عامل النمو البشروي ٢

الجدول رقم (١١) يبين نسبة حالة ثلاثية السلبية

العينة المدروسة	Triple Negative
غير مرتبط بالحمل	٥ (%٥)
مرتبط بالحمل	١٠ (%٢٠.٨)

المخطط رقم (١٠) مخطط أعمدة يبين نسبة حالة ثلاثية السلبية



ثالثا : المناقشة

لقد **أظهرت هذه الدراسة** أن أغلب العوامل الإنذارية في سرطان الثدي المرتبط بالحمل أسوأ منها في سرطان الثدي غير المرتبط بالحمل عند مريضات من نفس الفئة العمرية (سن النشاط التناسلي). حيث أن المرحلة السريرية تكون أكثر تقدما مع نسبة حدوث أعلى للانتقالات البعيدة في سرطان الثدي المرتبط بالحمل.

على المستوى الجزيئي بينت نتائج الدراسة أن سرطان الثدي المرتبط بالحمل يترافق مع سلبية المستقبلات الهرمونية بنسبة أعلى و هو عامل إنذاري سيء و يحرم المريضات من العلاج الهرموني، كما أنه يترافق مع نسبة أعلى لحالة ثلاثي السلبية (ER,PR,HER-2) و الذي يدل على أن الورم أكثر عدوانية و إحداثا للنقائل.

كما أظهرت الدراسة أن درجة و حجم الورم و حالة العقد اللمفاوية الناحية أكثر تقدما في عينة سرطان الثدي المرتبط بالحمل (و لكن دون وجود فارق إحصائي هام). كما أظهرت أيضا أن مستقبل (HER-2) يكون إيجابيا بشكل أكبر في سرطان الثدي المرتبط بالحمل (و لكن دون فارق إحصائي هام).

إن نتائج هذه الدراسة تتوافق مع نتائج عدة دراسات عالمية قامت بدراسة العوامل الإنذارية عند مريضات سرطان الثدي المرتبط بالحمل، و منها دراسة أجريت في مركز Memorial –Sloan-Kettering Cancer Center (MSKCC) و نشرت في مجلة (Cancer) في عام ٢٠١٢ [81] و هي دراسة راجعة، حالة- شاهد على ٩٩ مريضة سرطان ثدي مرتبط بالحمل مع مقارنتها مع ١٨٦ مريضة سرطان ثدي غير مرتبط بالحمل. كما هو موضح في الجدول رقم (١٢).

الجدول رقم (١٢) مقارنة بين دراستنا و دراسة MSKCC

الصفات السريرية و البيولوجية لمريضات سرطان الثدي المتعلق بالحمل	الدراسة المحلية	دراسة MSKCC
عدد المريضات	50 Pregnant 22 (44%) One year after 28 (56%)	99 مريضة Pregnant 36(36%) One year after 63(64%)
العمر **المتوسط** **المجال**	32.2 22-43	35 24-48
حجم الورم Tis or T1 T2 T3 T4 X	3/42 (9,4%) 16/42 (38%) 20/42 (47.6%) 2/42 (4.7%) 8	41/99(41%) 48% 10% 0%
حالة العقد اللمفاوية N0 N1 N2 N3 X	9/42 (21.4%) 7/42 (16.6%) 16/42 (38%) 10/42 (23.8%) 8	40% 29% 19% 11%

درجة الورم		
G1	2/47 (4.2%)	2%
G2	22/47(46.8%)	11%
G3	22/47(46.8%)	83%
X	3	
Tis or G0	1 (Tis)/47(2.1%)	3%
مستقبل الاستروجين		
سلبي	20/48(41.6%)	59%
ايجابي	28/48(58.3%)	39%
X	2	
مستقبل البروجسترون		
سلبي	23/47(48.9%)	71%
ايجابي	24/47(51%)	26%
X	3	
مستقبل(HER2)		
ايجابي	25%	20%
سلبي	59%	58%

- كان متوسط أعمار المريضات في دراستنا ٣٢,٢ سنة مقارنة مع ٣٥ سنة في دراسة (MSKCC).
- نسبة العينات مع حجم الورم T3 و T4 في دراستنا هي ٥٢,٣% مقارنة مع ١٠ % فقط في دراسة (MSKCC).
- و أن نسبة N2 و N3 في دراستنا هي: ٦١.٨% ، أما في دراسة (MSKCC) فهي ٣٠% فقط.
- و كانت نسبة درجة الورم G3 في دراستنا هي ٤٦,٨% أما في دراسة (MSKCC) فالنسبة هي: ٨٣%.
- نسبة سلبية مستقبل الاستروجين في دراستنا هي: ٤١,٦% مقارنة ب٥٩% في دراسة (MSKCC).
- سلبية مستقبل البروجسترون في دراستنا هي: ٤٨,٩% مقارنة مع ٧١% في دراسة (MSKCC).
- و كانت سلبية مستقبل (HER-2) في دراستنا هي ٥٩% مقارنة مع ٥٨% في دراسة (MSKCC).

نلاحظ مما سبق أن تقييم المرحلة السريرية (حجم الورم و إصابة العقد اللمفاوية) في دراستنا تشير إلى اكتشاف الورم في مراحل متقدمة أكثر من دراسة (MSKCC)، و هذا قد يعود إلى ضعف التشخيص لدينا مع ضعف برامج الكشف المبكر. بينما نجد أن تقييم الصفات البيولوجية (مستقبل الاستروجين و البروجسترون و الدرجة النسيجية) أسوأ في دراسة (MSKCC)، مما قد يدل على أن صفات الورم في الجمهرة (سرطان الثدي المرتبط بالحمل في سوريا) أفضل عندما يكتشف في نفس المرحلة السريرية و لكن لا يمكن الجزم إلا بإجراء دراسات بأعداد أكبر و دراسة مستقبلية تقارن عينات من نفس المرحلة السريرية.

إن الحمل يؤدي إلى تغييرات متعددة على نسيج الثدي، حيث يؤدي إلى تغييرات هامة على النسيج الطبيعي للثدي و على الخلايا الورمية. إن الآلية المحتملة لتأثير الحمل و الإرضاع على إنذار سرطان الثدي و زيادة عدوانيته هي تأخير التشخيص بسبب التغيرات على نسيج الثدي مما يقلل الشك عند المريضة و عند الطبيب

المعالج.[90,94] كما أظهرت الدراسات أن الحمل يؤدي إلى تغييرات على الجينات المتعلقة بالالتهاب و مستقبل الاستروجين و البروجسترون و مستقبل عامل النمو البشروي ٢.[115]

إن أغلب الدراسات التي أجريت لدراسة سرطان الثدي المرتبط بالحمل هي دراسات راجعة و ذات أعداد قليلة و خرجت بنتائج متضاربة و غير كافية فبعض الدراسات ذكرت أن الحمل يترافق مع إنذار أسوأ و بعضها الآخر ذكر عدم تأثير الحمل على الإنذار. [81,83,84,114]

واجهت هذه الدراسة صعوبة في جمع البيانات و ذلك بسبب ضبابية تعريف سرطان الثدي المرتبط بالحمل و عدم تسجيل حالة الإرضاع و عمر آخر مولود في جزء من ملفات المريضات. و لذلك فإن **الحدوث الحقيقي لسرطان الثدي المرتبط بالحمل قد يكون أعلى من المتوقع** فقد واجهت ملفات لمريضات لديهن عدة أولاد و هن بعمر أقل من ٣٠ دون تسجيل هل هو مرتبط بالحمل أم لا. و لكن تم استبعادهن من الدراسة ما جعل العمر الوسطي لعينة الشاهد أكبر من العمر الوسطي لعينة الحالة.

هذه الدراسة لم تدرس العلاجات المقدمة و البقيا الحرة من المرض و البقيا الكلية عند مريضات سرطان الثدي المرتبط بالحمل بسبب عدم متابعة جزء كبير من المريضات بسبب صعوبة الوصول و عدم معرفة سبب الانقطاع عن المتابعة.

مما سبق نستنتج أن: سرطان الثدي المرتبط بالحمل يشكل وحدة مرضية مستقلة عن سرطان الثدي غير المرتبط بالحمل. و يشكل نسبة ليست قليلة من سرطان الثدي. و يترافق مع صفات سريرية و نسيجية أكثر عدوانية مقارنة بسرطان الثدي غير المرتبط بالحمل.

التوصيات

١.إجراء دراسات مستقبلية عن سرطان الثدي المرتبط بالحمل تتناول الحدوث و العوامل الإنذارية و خيارات المعالجة والبقيا.

٢.إجراء دراسات على المستوى الجزيئي للوصول إلى معرفة دقيقة عن تأثير الحمل و الإرضاع على خلايا نسيج الثدي الطبيعي و على خلايا سرطان الثدي.

٣. إجراء دراسات على مريضات أثناء الحمل و أخرى عن مريضات بعد الولادة كل منهما على حدى لمعرفة أيهما يملك إنذارا سيئا على سرطان الثدي.

٤.الانضمام إلى دراسات أكبر على مستوى عدة بلدان أو على مستوى دولي للوصول إلى أعداد كافية تسمح بالخروج بنتائج معتد بها إحصائيا و ذات معولية و مصداقية.

المراجع

1. Arnowitz RA, Unnatural history : breast cancer and American Society. Cambridge University Press, 2007,22-24.

2.WHO ,IARC, Globocan 2012.Estamated Cancer Incidence, Mortality and Prevalence Worldwide 2012.Globocan.IARC.(2017).

3.Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer statistics,2017 . CA Cancer J Clin 2017:4-29.

4.Berry DA, Cronin KA, Pleviritis SK, et al. Effect of screening and adjuvant therapy on mortality from breast cancer. N Engl J Med 2005; 353: 1784-1792.

5. Collaborative Group on Hormonal Factors in Breast Cancer. Familial breast cancer: collaborative reanalysis of individual data from 52 epidemiological studies including 58,209 women with breast cancer and 101,986 women without the disease. Lancet 2001; 358:1389

6. Antoniou A, Pharoah PD, Narod S, et al. Average risks of breast and ovarian cancer associated with BRCA1 or BRCA2 mutations detected in case series unselected for family history: a combined analysis of 22 studies. Am J Hum Genet 2003;72:1117-1130.

7.Hsieh CC, Trichopoulos D, Katsouyanni K, Yuasa S. Age at menarche, age at menopause, height and obesity as risk factors for breast cancer: associations and interactions in an international case-control study. Int J Cancer 1990; 46:796

8.Karabakhtsain RG, Johnson R, Sumkin J, Dabbs DJ. The clinical significance of lobular neoplasia on breast core biopsy. Am J Surg Pathol 2007;31:717-723.

9.Rendi MH, Dintzis SM, Lehman CD, et al. Lobular in-situ neoplasia on breast core needle biopsy: imaging indication and pathologic extent can identify which patients require excisional biopsy. Ann Surg Oncol 2012;19:914-921.

10.Anderson BO, Calhoun KE, Rosen EL, Evolving Concepts in the management of Lubular neoplasia . J Natl Compr Canc Netw 2006;4:511-522.

11.Eliassen AH, Colditz GA, Rosner B, et al. Adult weight change and risk of postmenopausal breast cancer. JAMA 2006; 296:193

12.Luo J, Margolis KL, Wactawski-Wende J, et al. Association of active and passive smoking with risk of breast cancer among postmenopausal women: a prospective cohort study. BMJ 2011; 342:d1016

13.Henderson TO, Amsterdam A, Bhatia S, et al. Systematic review: surveillance for breast cancer in women treated with chest radiation for childhood, adolescent, or young adult cancer. Ann Intern Med 2010; 152:444

14.Yaghjyan L, Colditz GA, et al. Mammographic breast density and subsequent risk of breast cancer in postmenopausal women according to tumor characteristics. J Nat Cancer Inst 2011; 103:1179

15.Gail MH, Costantino JP, Brynt J, et al. Weighing the risks and benefits of tamoxifen treatment for preventing breast cancer. J Natl Cancer Inst 1999;91:1829-1846.

16.Allred DC. Ductal carcinoma in situ: terminology, classification, and natural history. J. Natl Cancer Inst Monogr 2010; 2010:134.

17.Li CI, Uribe DJ, Daling JR. Clinical characteristics of different histologic types of breast cancer. Br J Cancer 2005; 93:1046.

18.Li CI, Moe RE, Daling JR. Risk of mortality by histologic type of breast cancer among women aged 50 to 79 years. Arch Intern Med 2003; 163:2149.

19.Cristofanilli M, Gonzalez-Angulo A, Sneige N, et al. Invasive lobular carcinoma classic type: response to primary chemotherapy and survival outcomes. J Clin Oncol 2005; 23:41.

20.Ferlicot S, Vincent-Salomon A, Médioni J, et al. Wide metastatic spreading in infiltrating lobular carcinoma of the breast. Eur J Cancer 2004;40:336.

21.Sullivan T, Raad RA, Goldberg S, et al. Tubular carcinoma of the breast: a retrospective analysis and review of the literature. Breast Cancer Res Treat 2005; 93:199.

22.Di Saverio S, Gutierrez J, Avisar E. A retrospective review with long term follow up of 11,400 cases of pure mucinous breast carcinoma. Breast Cancer Res Treat 2008; 111:541.

23.Katrina NG, Carol R, Robin L S, et al. Adenoid Cystic Carcinoma Of The Breast. American Journal of Roentgenology. 2010;194: 1391-1396

24.Elston CW, Ellis IO. Pathological prognostic factors in breast cancer. I. The value of histological grade in breast cancer: experience from a large study with long-term follow-up. Histopathology 1991; 19:403.

25.Allerd DC, Carlson RW, Berry DA, et al. NCCN Task Force Report :Estrogen and progesterone receptor testing in breast cancer by immunohistochemistry. J Natl Compr Canc Netw 2009;7 Suppl 6:S1-S21;quiz S22-23.

26.Hammond MEH, Hayes DF, et al. American Society of Clinical Oncology /College Of American Pathologist guideline recommendations for immunohistochemical testing of estrogen and progesterone receptor in breast cancer . J Clin Oncol 2010;28:2784-2795.

27.Wang S, Saboorian MH, Frenkel E, et al. Laboratory assessment of the status of Her-2/neu protein and oncogene in breast cancer specimens : comparison of immunohistochemistry assay with fluorescence in situ hybridization assays. J Clin Pathol 2000;53:374-381.

28. Lynne D, Catherine C, Alan G, et al. Image analysis as an adjunct to manual HER-2 Immunohistochemical review: a diagnostic tool to standardize interpretation. Histopathology 2010;57(1): 27-38.

29. .Wolff AC, Hammond ME, Hicks DG, et al. Recommendations for human epidermal growth factor receptor 2 testing in breast cancer : American Society of Clinical Oncology /College of American Pathologists clinical practice guideline update. Arch Pathol Lab Med 2014;138:241-256.

30.Sotiriou C, Neo SY, McShane LM, et al. Breast cancer classification and prognosis based on gene expression profiles from a population-based study. Proc Natl Acad Sci U S A 2003; 100:10393.

31.Voduc KD, Cheang MC, Tyldesley S, et al. Breast cancer subtypes and the risk of local and regional relapse. J Clin Oncol 2010; 28:1684.

32.Foulkes WD, Stefansson IM, Chappuis PO, et al. Germline BRCA1 mutations and a basal epithelial phenotype in breast cancer. J Natl Cancer Inst 2003; 95:1482.

33.Weaver DL, Rosenberg RD, Barlow WE, et al. Pathologic findings from the Breast Cancer Surveillance Consortium: population-based outcomes in women undergoing biopsy after screening mammography. Cancer 2006; 106:732.

34.Nyström L, Andersson I, Bjurstam N, et al. Long-term effects of mammography screening: updated overview of the Swedish randomised trials. Lancet 2002; 359:909

35. ACR-BI-RADS—5th Edition. ACR Breast imaging Reporting and Data system, Breast imaging Atlas; BI-RADS .Reston VA. American College of Radiology,2014.

36. Nylson HD, Tyne K, et al. Screening for breast cancer: an update for the: an update for the U.S. Prevention Services Task Force. Ann Intern Med 2009;151(10): 727-737

37.Lehman CD, Smith RA. The role of MRI in breast cancer screening. J Natl Compr Canc Netw 2009;7:1109-1115.

38.Shannon J, Douglas-Jones AG, Dallimore NS. Conversion to core biopsy in preoperative diagnosis of breast lesions: is it justified by results? J Clin Pathol 2001;54: 762-5.

39.Ravaioli A, Pasini G, Polselli A, et al. staging of breast cancer: new recommendation standard procedure. Breast Cancer Res Treat 2002;72:53-60.

40.Brothers JM, Kidwell KM. Incidental radiologic findings at breast cancer diagnosis and likelihood of disease recurrence. Breast Cancer Res Treat 2016,155: 395-403.

41.Louie RJ, Tonneson JE, Gowarty M, et al. Complete blood counts, liver function tests, and chest x-rays as routine screening in early-stage breast cancer : value added or just cost? Breast Cancer Res Treat 2015.

42.Roen EL, Eubank WB, Mantoff DA. FDG/PET,PET/CT, and breast cancer imaging. Radiographic 2007;27 Suppl 1;S215-229

43.Edge SB. Byrd DR, Compton CC, et al.. AJCC , 7th edition of the AJCC Cancer Staging Manual and TNM future. Ann Surg Oncol (Springer);2010;17(6):1471-4

44.Yi M, et al. Novel staging system for predicting disease-specific survival in patient with breast cancer treat with surgery as the first intervention :time to modify the current American Joint Committee on Cancer staging system. J Clin Oncol.29(2011):4654-4661.

45.Rosen PP, Groshen S, et al. Factors influencing prognosis in node-negative breast carcinoma: analysis of 767 T1N0M0/T2N0M0 patients with long-term follow-up. J Clin Oncol 1993; 11:2090

46.Fitzgibbons PL, Page DL, Weaver D, et al. Prognostic factors in breast cancer. College of American Pathologists Consensus Statement 1999. Arch Pathol Lab Med 2000; 124:966

47.Fisher B, Land S, Mamounas E, et al. Prevention of invasive breast cancer in women with ductal carcinoma in situ: an update of the National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project experience. Semin Oncol 2001; 28:400.

48.Goodwin A, Parker S, Ghersi D, et al. Post-operative radiotherapy for ductal carcinoma in situ of the breast--a systematic review of the randomised trials. Breast 2009; 18:143

49.Solin LJ, Fourquet A, Vicini FA, et al. Long-term outcome after breast-conservation treatment with radiation for mammographically detected ductal carcinoma in situ of the breast. Cancer 2005; 103:1137

50.Veronesi U, Cascinelli N, Mariani L, et al. Twenty-year follow-up of a randomized study comparing breast-conserving surgery with radical mastectomy for early breast cancer. N Engl J Med 2002;347:1227-1232.

51.Axelsson CK, Mouridsen HT, Zedeler K. Axillary dissection of level 1 and 2 lymph node is important in breast cancer classification. The Danish Breast Cancer Cooperative Group(BBCG). Eur J Cancer 1992;28A: 1415-1418.

52.Krag DN, Anderson SJ, Julian TB, et al. Sentinel-lymph-node resection compared with conventional axillary lymph node dissection in clinically node-negative patient with breast cancer : overall survival finding from the NSABP B-32 randomised phase 3 trial. Lancet Oncol 2010;11:927-933

53.Whelan TJ, Olivotto IA, Parulekar WR, et al. Regional nodal irradiation in early-stage breast cancer. Engl J Med 2015;373:307-316.

54. McGale P, Taylor C, et al. Early Breast Cancer Trialists Collaborative G, Effect of radiotherapy after mastectomy and axillary surgery on 10-year recurrence and 20-year breast cancer mortality: meta-analysis of individuals patient data for 8135 women in 22 randomised trials. Lancet 2014;383:2127-2135.

55. Peto R, Davies C, et al. Early Breast Cancer Trialists Collaborative G. Comparisons between different poly-chemotherapy regimens for early breast cancer: meta-analysis of long-term outcome among 100,000 women in 123 randomised trials. Lancet 2012;379: 432-444.

56.Cooke T, Reeves J, Lanigan A, Stanton P. HER2 as prognostic and predictive marker for breast cancer. Ann Oncol 2001;12 Suppl 1:23-28.

57.Tang G, Shak S, Paik S, et al. Comparison of the prognostic and predictive utility of the 21-gene recurrence Score assay and adjuvant for women with node negative , ER positive breast cancer: result from NSABP B-14 and NSABP B-20.Breast Cancer Res Treat 2011;127:133-142.

58. Olivotto IA, Bajdik CD, Ravdin PM, et al. population-based validation of the prognostic model ADJUVANT for early breast cancer. J Clin Oncol 2005;23:2716-2725.

59.mamounas e, Bryant j, lembresky b, et al. paclitaxel after doxorubicin plus cyclophosphamide as adjuvant chemotherapy for node-positive breast cancer: results from NSABP B-28. J Clin Oncol 2005;23: 3686-3696.

60. Perez EA, Romond EH, et al. Four-year follow-up of trastuzumab plus adjuvant chemotherapy for operable human epidermal growth factor receptor 2-positive breast cancer: joint analysis of data from NCCTG N9831 and NSABP B-31. J Clin Oncol 2011; 29:3366.

61. Bonilla L, Ben-Aharon I, Vidal L, Gafter-Gvili A, Leibovici L, Stemmer SM. Dose-dense chemotherapy in non-metastatic breast cancer: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *J Natl Cancer Inst* 2010;102: 1845-54.

62.Muss HB, et al; CALBG investigators. Adjuvant chemotherapy in older with early-stage breast cancer. N Engl J Med;360(2009):2055-2065.

63.National Comprehensive Cancer Network Guidelines. Breast Cancer Version 2.2017(2017): 47. NCCN.org.

64. Davies C, Godwin J, et al. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (EBCTCG), Relevance of breast cancer hormone receptors and other factors to the efficacy of adjuvant tamoxifen: patient-level meta-analysis of randomised trials. Lancet 2011; 378:771

65. Dowsett M, Cuzick J, Ingle J, et al. Meta-analysis of breast cancer outcomes in adjuvant trials of aromatase inhibitors versus tamoxifen. J Clin Oncol 2010; 28:509

66. Smith IC, Heys SD, Hutcheon AW, et al. Neoadjuvant chemotherapy in breast cancer: significantly enhanced response with docetaxel. J Clin Oncol 2002; 20:1456.

67. Untch M, Fasching PA, Konecny GE, et al. Pathologic complete response after neo-adjuvant chemotherapy plus trastuzumab predicts favorable survival in human epidermal growth factor receptor 2-overexpressing breast cancer: results from the TECHNO trial of the AGO and GBG study groups. J Clin Oncol 2011; 29:3351

68. 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

69. Mauri D, Pavlidis N, et al. Survival with aromatase inhibitors and inactivators versus standard hormonal therapy in advanced breast cancer: meta-analysis. J Natl Cancer Inst 2006; 98:1285.

70. Robertson JF, Llombart-Cussac A, Rolski J, et al. Activity of fulvestrant 500 mg versus anastrozole 1 mg as first-line treatment for advanced breast cancer: results from the FIRST study. J Clin Oncol 2009; 27:4530.

71. 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

72. Cortes J, O'Shaughnessy J, Loesch D, et al. Eribulin monotherapy versus treatment of physician's choice in patients with metastatic breast cancer (EMBRACE): a phase 3 open-label randomised study. Lancet 2011; 377:914

73.Miller K, Wang M, Garlow J, et al. Paclitaxel plus bevacizumab versus paclitaxel alone for metastatic breast cancer. N Engl J Med ;2007:357:2666-2676.

74. Dawood S, Broglio K, et al. Prognosis of women with metastatic breast cancer by HER2 status and trastuzumab treatment: an institutional-based review. J Clin Oncol 2010; 28:92.

75. Baselga J, Cortés J, Kim SB, et al. Pertuzumab plus trastuzumab plus docetaxel for metastatic breast cancer. N Engl J Med 2012; 366:109.

76.Higgins MJ, Wolff AC,. Therapeutic option in the management of metastatic breast cancer. Oncology (Williston park) 2008;22:614-623.

77.Verma S, Miles D, Gianni L, et al. Trastuzumab emtansine for HER2 positive advanced breast cancer .N Engl J Med 2012;367:1783-1791.

78. .National Comprehensive Cancer Network Guidelines. Breast Cancer Version 2.2017(2017):58. NCCN.org.

79.Theriault RL. The role of bisphosphonate in the breast cancer . J Nati Compr Canc Netw 2003;1:232-241.

80.Petrek JA, Dukoff R, Rogatko A. Prognosis of pregnancy-associated breast cancer. Cancer. 1991; 67: 869-872.

81.CG Murphy, Divya Mallam, et al. Current or recent pregnancy is associated with adverse pathologic features but not impaired survival in early breast cancer .American Cancer Society 2011;10.1002/cncr.26654

82. Lee YY, Roberts CL, Dobbins T, Stavrou E, Black K, Morris J, Young J .Incidence and outcomes of pregnancy-associated cancer in Australia, 1994-2008: a population-based linkage study. BJOG: an international journal of obstetrics and gynaecology(2012) ; 119(13):1572–1582 .

83.Beth MB, Wendy AW, et al. The impact of pregnancy in breast cancer outcomes in women≤ 35 ys. Cancer 2009,115(6):1174-1184.

84.Ishida T, Yokoe T, Kasumi F, et al. Clinicopathologic characteristics and prognosis of breast cancer patients associated with pregnancy and lactation: analysis of case-control study in Japan. Jpn J Cancer Res 1992; 83:1143.

85.Stensheim H, Møller B, van Dijk T, Fosså SD. Cause-specific survival for women diagnosed with cancer during pregnancy or lactation: a registry-based cohort study. J Clin Oncol 2009; 27:45.

86.Andersson TM, Johansson AL, Hsieh CC, et al. Increasing incidence of pregnancy-associated breast cancer in Sweden. Obstet Gynecol 2009; 114:568

87.Woo JC, Yu T, Hurd TC. Breast cancer in pregnancy: a literature review. Arch Surg 2003; 138:91.

88. Laupey T, Elinborg JO, Sigfridur G, et al. BRCA2 mutation carriers, reproductive factors and breast cancer. Breast Cancer Res 2003; 5: R121-R128.

89.Gwyn K Theriault R, Breast cancer during pregnancy . Oncology (Willston Park) 2001;15:39-46.

90.Jessica MC, Lisa MA, et al. Pregnancy-associated breast cancer are driven by differences in adipose stromal cells present during lactation. Breast Cancer Research 2014 ,16:R2

91.Middleton LP, Amin M, Gwyn K, et al. Breast carcinoma in pregnant women: assessment of Clinicopathologic and immunohistochemical features. Cancer 2003; 98:1055.

92.Reed W, Hannisdal E, Skovlund E, et al. Pregnancy and breast cancer: a population-based study. Virchows Arch 2003; 443:44

93.Saber A, Dardik H, Ibrahim IM, Wolodiger F. The milk rejection sign: a natural tumor marker. Am Surg 1996; 62:998.

94. Surekha J, Vandana Dialani, Jonathan Marotti, et al. Breast disease in the pregnant and lactating patient: radiological-pathological correlation. Insights Imaging (2013) 4:527–538.

95.Collins JC, Liao S, Wile AG. Surgical management of breast masses in pregnant women. J Reprod Med 1995;40: 785-8.

96.Taylor D, Lazberger J, et al. Reducing delay in the diagnosis of pregnancy-associated breast cancer: how imaging can help us. J Med Imaging Radiat Oncol 2011;55: 33-42.

97.Ioannis S, Sankararaman S, Srinivasm V, et al. Radiation dose to organs and tissues from Mammography: Monte Carlo and Phantom S study . Radiology 2008; 246(2): 434-443.

98.Amant F, Deckers S, Van Calsteren K, et al. Breast cancer in pregnancy: recommendations of an international consensus meeting. Eur J Cancer 2010;46: 3158-68.

99. Zemlickis D, Lishner M, Degendorfer P, et al. Maternal and fetal outcome after breast cancer in pregnancy. Am J Obstet Gynecol 1992;166: 781-7..

100.Cohen-Kerem R, Railton C, Oren D, Lishner M, Koren G. Pregnancy outcome following non-obstetric surgical intervention. Am J Surg 2005;190: 467-73

101.Kuerer HM, Gwyn K, Ames FC, et al. Conservative surgery and chemotherapy for breast cancer carcinoma during pregnancy. Surgery 2002;131:108-110.

102. Annane K, Bellocq JP, Mathelin C. Infiltrative breast cancer during pregnancy and conservative surgery. Fetal Dian Ther2005;20:442-444.

103. Mc Keown DJ, et al. The timing of autologous latissimus dorsi breast reconstruction and effect of radiotherapy on outcome. J Plast Reconstr Aesthet Surg.2009 Apr;62(4):488–93

104.Filippakis GM, Zografos G. Contraindications of sentinel lymph node biopsy: are there any really? World J Surg Oncol 2007;5:10.

105. Richard L Theriault, Chad M Barnett, Silvia Hodge, et al. Outcomes of children exposed in utero to chemotherapy for breast cancer. Breast Cancer Res 2014; 16(6): 500.

106. Berry DL, Theriault RL, Holmes FA, et al. Management of breast cancer during pregnancy using a standardized protocol. J Clin Oncol 1999; 17:855.

107. McGrath SE, Ring A. Chemotherapy for breast cancer in pregnancy: evidence and guidance for oncologists. Ther Adv Med Oncol.2011; 3(2): 73-83.

108.Gonzalez-Angulo AM, Walters RS, Carpenter RJ, et al. Paclitaxel chemotherapy in a pregnant patient with bilateral breast cancer. Clin Breast Cancer 2004;5:317-319.

109. Liakou CG, Katsalira A, Trovas G, et al. The use of bisphosphonates in women prior to or during pregnancy and lactation. Hormones (Athens) 2011; 10(4): 280-91

110.Isaacs RJ, Hunter W, Clark K. Tamoxifen as systemic treatment of advanced breast cancer during pregnancy--case report and literature review. *Gynecol Oncol* 2001;80: 405-8.

111.Sekar R, Stone PR. Trastuzumab use for metastatic breast cancer in pregnancy. Obstet Gynecol 2007;110:507-510.

112.Kelly H, Graham M, Humes E, et al. Delivery of a healthy baby after first-trimester maternal exposure to lapatinib. Clin Breast Cancer 2006;7:339-341.

113.Wapner RJ, Sorokin Y, Mele L, et al. Long-term outcomes after repeat doses of antenatal corticosteroids. *N Engl J Med* 2007;357: 1190-8.

114. Jennifer K.L. , Richard L. T. Breast Cancer and Pregnancy: Current Concepts in Diagnosis and Treatment. The Oncologist 2010;15:1238–1247

115.Asztalos S, Gann PH, Hayes MK, et al. Gene expression patterns in the human breast after pregnancy. Cancer Prev Res (Phila). 2010;3:301-311.