الجمهوريَّة العربيَّة السوريَّة
جامعة دمشق
كليَّة الطب البشري
قسم الجراحة

دراسة مقارنة لأورام الثدي الخبيثة T2 بين العلاج الجراحي مباشرة وبين العلاج الجراحي بعد 3 جرعات كيماوية من حيث الاستطباب الجراحي والنكس والبقيا .

رسالة مقدمة لنيل درجة الماجستير في الجراحة العامة

إعداد طالبة الدراسات العليا:

عليا احمد خطاب

إشراف:

الأستاذ الدكتور أحمد أبو قاسم

2021 م

نُوقِشت هذه الرسالة وأُجِيزت بتاريخ / / 20 م

لجنة الحكم وتوقيعات لجنة المناقشة

السيد الأستاذ الدكتور عميد كلية الطب البشري في جامعة دمشق

بعد الاطلاع على النسخة المُعدَّلة المُقدَّمة من قبل طالبة الدراسات العليا **عليا احمد خطاب** تبين أنه تم التقيد بكافة الملاحظات وتم إجراء كافة التصويبات المطلوبة.

أعضاء لجنة الحكم:

الأستاذ الدكتور أحمد أبو قاسم في قسم الجراحة، كلية الطب البشري، جامعة دمشق – مشرفاً.

الاسم : أ.د. أحمد أبو قاسم

الأستاذ الدكتور محمد الأحمد في قسم الجراحة، كلية الطب البشري، جامعة دمشق – عضواً.

الاسم : أ.د. محمد الأحمد

الأستاذ المساعد الدكتور سامر سارة في قسم الجراحة، كلية الطب البشري، جامعة دمشق – عضواً.

الاسم : أ.م.د. سامر سارة

الإهـــــداء

إلى من كان لهم الفضل في إيصالي إلى هنا ... أمي وأبي...

إلى رفيق دربي وسندي ... إلى أجمل أقداري ... زوجي العزيز ....

إلى رفاق الطريق ... من وقفوا بجانبي ومن شاركوني لحظات الجهد والتعب ولحظات الفرح والنجاح.... صديقاتي وزملائي ....

إلى كل من علمني حرفاً ... إلى أساتذتي الأكارم...

فهرس المحتويات(Table of Contents):

العنوان	الصفحة
الملخص	12
الجزء التمهيدي	14
1. المقدمة	14
2. المشكلة البحثية	14
3. التساؤلات	15
4. هدف البحث وأهميته	15
5. حدود البحث	15
6. الدراسات السابقة	15
7. مناهج البحث وأدواته	16
8. مكونات البحث	16
الجزء الاول: أدبيات البحث	18
الفصل الاول: القسم النظري	18
1-1- المقدمة	18
1-2- لمحة عن الثدي	19
1-2-1. تطورالثدي جنينياً	19
1-2-2. الثدي من الناحية التشريحية	20
1-2-2.1. توضع الثدي وبنيته	20
1-2-2.2. التروية الدموية للثدي	22

1-2-2. 3. النزح اللمفي للثدي	23
1-2-2. 4. تعصيب الثدي	25
1-2-2. 5. تشريح الإبط	26
1-2-3. الثدي من الناحية النسيجية	28
1-3- تحول الخلية الطبيعية إلى خلية سرطانية	31
1-4- مراحل تطور سرطان الثدي	32
1-5- عوامل الخطورة في تطور سرطان الثدي	33
1-6- العوامل الإنذارية في سرطان الثدي	35
1-7- تصنيف سرطان الثدي	36
1-7-1. تصنيف TNM	36
1-7-2. حسب التمايز النسيجي	39
1-7-3. حسب النمط النسيجي	39
1-7-4. التصنيف الجزيئي	40
1-8- المعالجات المستخدمة في تدبير سرطان الثدي	41
1-9- لمحة عن المعالجة الكيماوية وأنواعها	43
1-10- استطبابات المعالجة الكيماوية قبل الجراحة وبشكل خاص في الأورام القابلة للجراحة	45
1-11- فوائد المعالجة الكيماوية قبل الجراحة في الأورام القابلة للجراحة	47
1-12- الاستجابة للمعالجة الكيماوية والسرطان المتبقي وعلاقته بالإنذار	48
1-13- تدبير الورم والمعالجة الجراحية بعد المعالجة الجهازية حسب استجابة الورم للمعالجة الكيماوية	49

الفصل الثاني: دراسات مرجعية Reference Studies	50
الجزء الثاني– منهج البحث وإجراءاته **(القسم العملي)**	51
الفصل الاول: هدف البحث وطريقة إجرائه	51
1-1-خلفية البحث وأهميته	51
1-2-الهدف من البحث	51
1-3-مواد وطرائق البحث:	52
1-3-1. تصميم الدراسة	52
1-3-2. عينة البحث	52
1-3-3. مكان البحث	52
1-3-4. مدة البحث	52
1-3-5. طريقة العمل	52
1-4-الاعتبارات الأخلاقية	53
1-5-التكاليف	53
1-6-حجم العينة	53
1-7-المفاهيم والاعتبارات • تعاريف عملية في البحث • استمارة البحث	54 54 55

1-8-طرق التحليل الإحصائي	56
الفصل الثاني: النتائج	58
الفصل الثالث: المقارنة مع نتائج الدراسات العالمية المشابهة	68
الفصل الرابع : مناقشة النتائج	77
الفصل الخامس: المحددات والمعوقات	79
الفصل السادس: الخلاصة والتوصيات	80
المراجع References	81
ملاحق قائمة الاختصارات	97
Abstract	98

فهرس المخططات:

رقم المخطط	المحتوى	الصفحة
1-1	تدبير سرطان الثدي بعد إعطاء المعالجة الجهازية قبل الجراحة في الأورام القابلة للجراحة	49
1-2	مقارنة معدلات البقيا الخالية من النكس	67
2-2	مقارنة معدلات إعادة الاستئصال بين مجموعة الجراحة الأولية ومجموعة العلاج الكيماوي قبل الجراحة بين دراستنا والدراسة التركية	74
3-2	مقارنة معدلات الجراحة النهائية في مجموعة الجراحة الأولية قبل الجراحة بين دراستنا والدراسة التركية	74
4-2	مقارنة معدلات الجراحة النهائية في مجموعة العلاج الكيماوي قبل الجراحة بين دراستنا والدراسة التركية	75
5-2	مقارنة معدلات النكس الموضعي بين مجموعة الجراحة الأولية ومجموعة العلاج الكيماوي قبل الجراحة بين دراستنا والدراسة التركية	75

فهرس الجداول:

رقم الجدول	المحتوى	الصفحة
1-1	تصنيف سرطان الثدي حسب TNM	38
2-1	تصنيف الثدي الجزيئي	41
1-2	المتغيرات المدروسة عند مريضات البحث	59
2-2	توزع مريضات البحث حسب العمر	59
3-2	توزع مريضات البحث حسب حجم الورم	60
4-2	توزع مريضات البحث حسب حالة العقد اللمفاوية	60
5-2	توزع مريضات البحث حسب التشريح المرضي للورم	60
6-2	توزع مريضات البحث حسب مستقبلات الاستروجين	61
7-2	توزع مريضات البحث حسب مستقبلات البروجسترون	61
8-2	توزع مريضات البحث حسب حالة HER-2	61
9-2	تقسيم مرضى مجموعة العلاج الكيماوي حسب الاستجابة المرضية	62
10-2	تقسيم مرضى مجموعة العلاج الكيماوي حسب استجابة العقد اللمفية للعلاج	62
11-2	تقسيم المرضى حسب حالة الجراحة البدئية	63
12-2	تقسيم المرضى حسب الحاجة لإعادة الاستئصال / استئصال الثدي بعد الجراحة المحافظة	63
13-2	تقسيم المرضى حسب الحاجة لإعادة الاستئصال / استئصال الثدي بعد الجراحة المحافظة حسب حجم الورم	64
14-2	تقسيم المرضى حسب حالة الجراحة المحافظة النهائية	64
15-2	تقسيم المرضى حسب النكس الموضعي	65

16-2	تقسيم المرضى حسب النكس البعيد	65
17-2	تقسيم المرضى حسب النكس الإجمالي	66
18-2	لمحة موجزة عن الدراسات التي ستقارن نتائجها مع نتائجنا	68
19-2	المتغيرات التي تم دراستها في الدراسة التركية ومقارنة التوزع مع دراستنا	69
20-2	تقسيم مرضى مجموعة العلاج الكيماوي حسب الاستجابة السريرية في الدراسة التركية	71
21-2	تقسيم مرضى مجموعة العلاج الكيماوي حسب استجابة العقد اللمفية للعلاج في الدراسة التركية	72
22-2	تقسيم المرضى حسب حالة الجراحة البدئية في الدراسة التركية	72
23-2	تقسيم المرضى حسب الحاجة لإعادة الاستئصال / استئصال الثدي بعد الجراحة المحافظة في الدراسة التركية	72
24-2	تقسيم المرضى حسب حالة الجراحة النهائية في الدراسة التركية	73
25-2	تقسيم المرضى حسب حالة الجراحة المحافظة النهائية في الدراسة التركية	73
26-2	تقسيم المرضى حسب النكس الموضعي بعد الجراحة المحافظة في الدراسة التركية	73
27-2	مقارنة نتائج دراستنا مع نتائج الدراسات العالمية	76

فهرس الأشكال:

رقم الشكل	المحتوى	الصفحة
1-1	صورة توضح امتداد خط الحليب والأماكن التي قد تتواجد فيها الحلمة الإضافية	19
2-1	صورة أمامية للثدي توضح امتداد الثدي ضمن الإبط بما يسمى الناتئ الإبطي (ذيل سبنس)	20
3-1	مقطع سهمي في غدة الثدي يوضح امتداد وبنية الثدي جدار الصدر المرتبط بالثدي	21
4-1	صورة توضح التشريح الأمامي الجانبي لغدة الثدي	22
5-1	صورة توضح التروية الدموية لغدة الثدي	23
6-1	صورة توضح النزح اللمفي لغدة الثدي	24
7-1	صورة توضح مجموعات مستويات العقد اللمفاية الإبطية	25
8-1	منظر أمامي للإبط والعناصر التي تمر بالإبط	27
9-1	صورة توضح توضع الأعصاب التي يجب أن ننتبه لها ونحافظ عليها عند تجريف الابط	28
10-1	صورة توضح نظام الفصوص والفصيصات في الثدي والمركبة القنوية الانتهائية	29
11-1	صورة توضح الجزء النهائي من تركيب غدة الثدي الذي يسمى العنبة	30
12-1	صورة توضح الظهارة المبطنة للجهاز القنوي في الثدي	30
14-1/13-1	مراحل تطور سرطان الثدي	33
15-1	صورة مقتبسة من الNCCN 2020 عن مبادئ المعالجة الكيماوية قبل الجراحة Preoperative systemic therapy [Neoadjuvant]	46

الملخص:

خلفية البحث وأهميته: تأتي أهمية هذا البحث من كون سرطان الثدي هو السرطان الأشيع من ناحية الوقوع لدى الإناث ونسبته 25% من سرطانات النساء حيث يشخص ما لا يقل عن مليون حالة سنوياً. وتشكل أورام الثدي الخبيثة T2 تحدياً للجراحين من حيث نوع العمل الجراحي (المحافظ أو الجذري) لذا اقترح إعطاء العلاج الكيماوي قبل الجراحة لتخفيض مرحلة الورم وتقليل النكس وتحسين البقيا وبالتالي استخدام العلاج الجراحي المحافظ على الثدي بما يتوافق مع رغبة المريضة للحصول على نتائج تجميلية والإقلال من المراضة التالية للاستئصال التام مع وضع سلامة المريضة أساساً في المعالجة والتدبير.

الهدف: إن الهدف من هذا البحث هو مقارنة النتائج السريرية في مريضات سرطان الثدي T2 اللواتي خضعن للعلاج الكيماوي قبل الجراحة واللواتي لم يفعلن ذلك. وتحديد مجموعة المرضى الذين يكونون أكثر استفادة بعد العلاج الكيماوي من حيث معدلات استطباب إعادة الاستئصال وذلك للاعتماد على أفضل الوسائل لتطبيق المعالجة المحافظة للثدي المصاب بدلاً من الطريقة الغازية وما ينجم عنها من اختلاطات جراحية وتأثيرات نفسية على المريضة.

مواد و طرائق البحث: تم إجراء دراسة حشدية تراجعية من أيلول 2017 ولغاية أيلول2019 على 167 مريضة تراوحت أعمارهم بين 26 – 78 سنة و المريضات اللواتي أجريت لهن جراحة على الثدي بدون إعطاء جرعات كيماوية قبل الجراحة 123 مريضة و اللواتي خضعن لجرعات كيماوية قبل الجراحة 44 مريضة. الجراحة الأولية شملت إما جراحة محافظة أو استئصال الثدي وكانت المدة الزمنية لإجراء الجراحة بعد العلاج الكيماوي حوالي 3–4 أسابيع وشملت أيضا إما جراحة محافظة أو استئصال الثدي ، تم اختيار المرضى الذين لديهم هوامش إيجابية في التشريح المرضي النهائي لإعادة الاستئصال أو استئصال الثدي كإجراء ثانٍ. كما تم حساب معدلات النكس في كل من المجموعتين ثم مقارنتها بين مجموعتي الدراسة .

النتائج: كان لدى المرضى الذين خضعوا للعلاج الكيماوي نسبة أعلى بكثير من الهوامش السلبية ومعدل أقل لإعادة الاستئصال (10٪ مقابل 30٪). ومن بين جميع المرضى الذين خضعوا لجراحة محافظة على الثدي كان المرضى في مجموعة العلاج الكيماوي أكثر خضوعاً لجراحة محافظة كعملية نهائية مقارنة بمرضى مجموعة الجراحة الأولية

المتبوعة بالعلاج الكيماوي (معدلات الجراحة المحافظة : مجموعة العلاج الكيماوي 61.3٪ مقابل مجموعة الجراحة الأولية 42.7 ٪) ومعدلات النكس كانت أقل (11.3% مقابل 15.5%) .

الاستنتاجات: إن الهدف الرئيسي لهذه الدراسة هو معرفة النتائج السريرية في مريضات سرطان الثدي T2 اللواتي خضعن للعلاج الكيماوي قبل الجراحة وقد أظهرت الدراسة أن االعلاج الكيماوي يقلل بشكل كبير من الهوامش الإيجابية وبالتالي يقلل من معدل إعادة الاستئصال في المرضى الذين يخضعون لجراحة محافظة ويقلل نسبة النكس والبقيا. وبالتالي فإن أي مريضة لديها ورم أكبر من 2 سم يمكن إخضاعها للعلاج الكيماوي لزيادة نجاح الجراحة المحافظة مع هوامش سلبية نهائية .

كلمات مفتاحية: العلاج الكيماوي قبل الجراحة، الجراحة المحافظة، الجراحة الأولية، الجراحة النهائية، معدل إعادة الاستئصال، النكس ، معدل البقيا الخالية من النكس.

الجزء التمهيدي:

1.المقدمة:

تأتي أهمية سرطان الثدي من أنه أصبح أكثر أنواع السرطانات انتشاراً حول العالم بعد أن كان سرطان الرئة هو المسيطر خلال العقدين الماضيين . وهناك 1 من كل 12 سيدة تصاب بسرطان الثدي في حياتها ولقد بلغت الإصابات في عام 2020م أكثر من 2,2 مليون حالة حول العالم.

ويعتبر سرطان الثدي المسبب الأول للوفيات عند النساء وقد توفيت بسببه 685000 امرأة تقريباً في عام 2020م ومعظم هذه الوفيات حدثت في البلدان منخفضة ومتوسطة الدخل وللأسف هناك فوارق كبيرة بين البلدان مرتفعة الدخل ومنخفضة ومتوسطة الدخل حيث يتجاوز معدل البقيا بعد الإصابة بسرطان الثدي ب5 سنوات 90% في البلدان مرتفعة الدخل في حين لاتتعدى 66% و 40% في البلدان متوسطة ومنخفضة الدخل على الترتيب.

ويعود ذلك إلى زيادة الكشف المبكر واتباع طرق المعالجة الحديثة في البلدان مرتفعة الدخل وكذلك البدء باستخدام المعالجة الكيماوية قبل العمل الجراحي في الأورام المتقدمة وغير القابلة للجراحة ومازال ينتظر تحقيق تحسن مماثل في البلدان المنخفضة والمتوسطة الدخل.

ومنذ عام 1980م حدث تقدم كبير في معالجة سرطان الثدي من حيث نوع العمل الجراحي المستخدم (المحافظ أو الجذري) واستخدام العلاج الكيماوي قبل وبعد الجراحة ومازالت أورام الثدي الخبيثة T2 (والتي هي موضوع دراستنا) تشكل تحدياً للجراحين من حيث نوع العمل الجراحي لذلك اقترح إعطاء العلاج الكيماوي قبل الجراحة لتخفيض مرحلة الورم وبالتالي استخدام العلاج الجراحي المحافظ على الثدي للحصول على نتائج تجميلية أفضل والإقلال من المراضة التالية للاستئصال التام وكذلك تقليل النكس وتحسين البقيا.

2. المشكلة البحثية:

الدراسات المتوفرة حالياً في الأدب الطبي على النساء اللواتي لديهن ورم ثدي T2 وتم إعطائهن معالجة كيماوية قبل الجراحة تعطي نتائج غير كافية حتى الآن وقد يعود ذلك إلى قلّة عدد الدراسات المجراة في هذا السياق

وربما بسبب صغر حجم العينة المضبوطة المختارة في هذه الدراسات، ولكن أغلبها تبدي مبدئياً استجابة جيدة للمعالجة الكيماوية وتراجعاً هاماً في حجم الورم في أغلب المريضات اللواتي تلقين هذه المعالجة.

3. التساؤلات :

من المفترض أن يجيب البحث عن عدة تساؤلات حول العلاج الكيماوي قبل الجراحة وهل سيحقق فائدة سريرية لدى المريضات من حيث تخفيض مرحلة الورم وخفض معدل إيجابية الحواف الجراحية وبالتالي خفض معدل إعادة الاستئصال وتقليل النكس وتحسين البقيا .

4. هدف البحث وأهميته:

يهدف هذا البحث إلى مقارنة النتائج السريرية في مريضات سرطان الثدي T2 اللواتي خضعن للعلاج الكيماوي قبل الجراحة واللواتي لم يفعلن ذلك. و تحديد المرضى الذين يكونون أكثر استفادة بعد العلاج الكيماوي من حيث معدلات استطباب إعادة الاستئصال وذلك للاعتماد على أفضل الوسائل لتطبيق المعالجة المحافظة للثدي المصاب بدلاً من الطريقة الغازية وما ينجم عنها من اختلاطات جراحية وتأثيرات نفسية على المريضة .

5. حدود البحث:

لم نستطع تحديد فترة البقيا بشكل عام لأنها تحتاج إلى فترات طويلة من المتابعة واقتصر البحث على دراسة فعالية العلاج الكيماوي على النتائج الجراحية عندما يعطى قبل الجراحة في سرطان الثدي T2 مع دراسة النكس وفترة البقيا الخالية من النكس.

6. الدراسات السابقة:

- ✓ دراسة نشرت في تموز 2015 أجريت في مركز Institute of Oncology في جامعة اسطنبول في تركيا على مريضات سرطان ثدي T2 ودرست النتائج السريرية لإعطاء العلاج الكيماوي قبل الجراحة من حيث إيجابية حواف الاستئصال والنكس الموضعي .

✓ وأيضاً هناك دراسة أمريكية أجراها Liam devan وآخرون صادرة عن world J surg نشرت في ايار 2020 درست تأثير العلاج الكيماوي على حواف إعادة الاستئصال في الجراحة المحافظة على الثدي .

✓ وأيضاً هناك دراسة أمريكية أخرى أجراها matthew R woest وآخرون صادرة عن J surg oncol نشرت في شباط 2021 درست تقييم تأثير العلاج الكيماوي على النتائج الجراحية بعد الجراحة المحافظة على الثدي.

7. مناهج البحث وأدواته:

تم إجراء دراسة حشدية تراجعية على أضابير المرضى في أرشيف مشافي التعليم العالي المواساة والأسد والبيروني الجامعيين بعد أخذ الموافقة من قبل إدارة المشفى في الفترة الممتدة من أيلول 2017 ولغاية أيلول 2019 على 167 مريضة شخص لهن سرطان ثدي T2 .

وتم استبعاد مريضات سرطان الثدي بحجم أكبر من 5 سم أو أقل من2 سم، الداء النقيلي أو المتقدم موضعياً أو الورم المتعدد البؤر أو المراكز، سوابق إصابة قديمة بسرطان الثدي في الجهة نفسها المصابة حالياً أو الجهة المقابلة ولم تتعرض لعلاج متمم سابق، الحوامل، اللواتي لديهن حساسية تجاه أحد عناصر الأدوية الكيماوية المستخدمة في المعالجة، المريضات اللواتي لا يوجد وسيلة للتواصل معهم واللواتي رفضن المشاركة في الدراسة .

تم ملئ استمارة خاصة لكل مريضة تتضمن المعلومات السريرية والتشخيصية والعلاجية الخاصة به (استبيان خاص مرفق لاحقا) ،وتم الإتصال مع المرضى الذين توفرت لدينا طرق الإتصال بهم عن طريق الهاتف أو الطبيب المشرف المعالج للحصول على متابعات وضعهم الصحي ونتائج الجراحة المجراة لهم ومتابعة نتيجة التشريح المرضي ومعرفة الحواف الإيجابية لتحري النكس لديهم في حال حدوثه والبقيا.

بعد الانتهاء من جمع البيانات تم إدخالها إلى الحاسوب ودراستها إحصائياً باستخدام برنامج SPSS الإحصائي واستخلاص النتائج.

8. مكونات البحث:

يتكون البحث من جزأين :

الجزء الأول: أدبيات البحث ، ويتحدث عن الإطار النظري لموضوع دراستنا وعن التعاريف الأساسية في البحث، ويتكون هذا الجزء فصلين: **الفصل الأول** القسم النظري **والفصل الثاني** الدراسات المرجعية.

ويتكون الفصل الأول من عدة أقسام: المقدمة ، لمحة عن الثدي، مراحل تطور سرطان الثدي، عوامل الخطورة في تطور سرطان الثدي، العوامل الإنذارية في سرطان الثدي، تصنيف سرطان الثدي، المعالجات المستخدمة في تدبير سرطان الثدي، لمحة عن المعالجة الكيماوية وأنواعها، استطبابات المعالجة الكيماوية قبل الجراحة وبشكل خاص في الأورام القابلة للجراحة، فوائد المعالجة الكيماوية قبل الجراحة في الأورام القابلة للجراحة، الاستجابة للمعالجة الكيماوية والسرطان المتبقي وعلاقته بالإنذار، تدبير الورم والمعالجة الجراحية بعد المعالجة الجهازية .

الجزء الثاني: ويتضمن القسم العملي وهو الإطار العملي لدراستنا والخطط التي اتبعناها خلال مدة الدراسة للوصول إلى النتائج الماثلة أمامكم، ويتكون هذا الجزء من ستة فصول:

الفصل الاول: هدف البحث وطريقة إجرائه: ويحوي خلفية البحث وأهميته، هدف البحث، مواد وطرائق البحث (تصميم الدراسة – عينة البحث– مدة البحث –مكان البحث – طريقة العمل)، الاعتبارات الإخلاقية، حجم العينة، المفاهيم والاعتبارات(تعاريف عملية في الدراسة)، طرق التحليل الإحصائي المشتَخدمة

الفصل الثاني: نتائج البحث: ويحوي عرض للنتائج الاحصائية التي وصلنا إليها في دراستنا.

الفصل الثالث: المقارنة مع الدراسات العالمية: ويحوي مقارنة نتائج دراستنا بنتائج الدراسات العالمية المُشَابهة.

الفصل الرابع: مناقشة النتائج: ويحوي مراجعة للنتائج التي توصلنا لها في دراستنا ومقارنتها مع نتائج الدراسات العالمية المُشَابهة.

الفصل الخامس: المحددات والمعوّقات: ويحوي معوّقات دراستنا ومحدداتها.

الفصل السادس: الخلاصة والتوصيات: ويحوي خلاصة دراستنا والمقترحات المستقبلية للدراسات التي قد تُجرَى لاحقاً حول هذا الموضوع.

الجزء الاول:أدبيات البحث

الفصل الاول: القسم النظري

1-1- المقدمة:

- نشرت منظمة الصحة العالمية WHO في آذار 2021م مقالاً عن سرطان الثدي بينت فيه أن سرطان الثدي أصبح أكثر أنواع السرطانات انتشاراً حول العالم بعد أن كان سرطان الرئة هو المسيطر خلال العقدين الماضيين . وهناك 1 من كل 12 سيدة تصاب بسرطان الثدي في حياتها ولقد بلغت الإصابات في عام 2020م أكثر من 2,2 مليون حالة حول العالم.
- ويعتبر سرطان الثدي المسبب الأول للوفيات عند النساء وقد توفيت بسببه 685000 امرأة تقريباً في عام2020م ومعظم هذه الوفيات حدثت في البلدان منخفضة ومتوسطة الدخل وللأسف هناك فوارق كبيرة بين البلدان مرتفعة الدخل ومنخفضة ومتوسطة الدخل حيث يتجاوز معدل البقيا بعد الإصابة بسرطان الثدي ب5 سنوات 90% في البلدان مرتفعة الدخل في حين لاتتعدى 66% و 40% في البلدان متوسطة ومنخفضة الدخل على الترتيب.
- منذ عام 1980م حدث تقدم كبير في معالجة سرطان الثدي حيث انخفض معدل الوفيات من جراء سرطان الثدي بنسبة 40% في البلدان مرتفعة الدخل وذلك بسبب زيادة الكشف المبكر واتباع طرق المعالجة الحديثة والبدء باستخدام المعالجة الكيماوية قبل العمل الجراحي في الأورام المتقدمة وغير القابلة للجراحة ومازال ينتظر تحقيق تحسن مماثل في البلدان المنخفضة والمتوسطة الدخل.
- تبلغ نسبة انتشار سرطان الثدي عند النساء حوالي 26% من كل السرطانات وعند الرجال حوالي 1% ويصيب النساء بين عمر ال40-50 لكن قد يصيب النساء الشابات بنسبة منخفضة**[(5-1)]**.

1-2- لمحة عن الثدي:

1-2-1. تطور الثدي جنينياً:

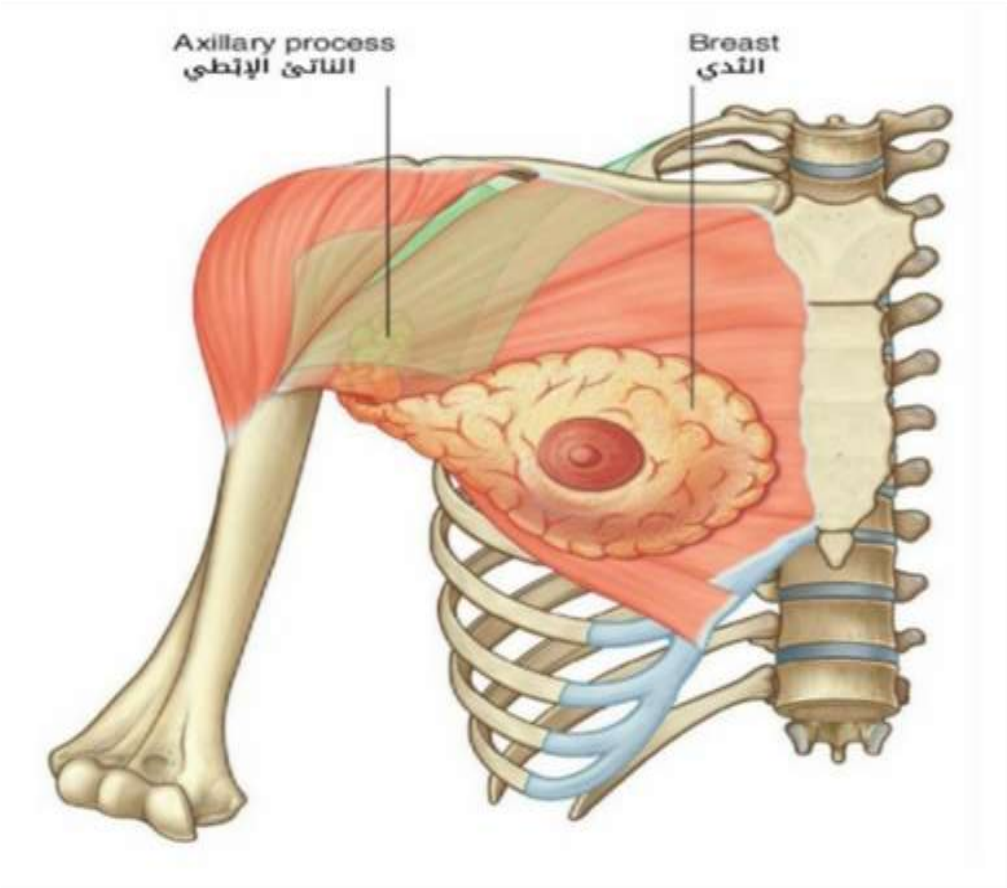
- يشتق نسيج الثدي جنينياً وينضج تشريحياً كغدة عرقية معدلة حيث ينشأ النسيج الغدي من الوريقة الظهارية والنسيج الوعائي الضام من الوريقة المتوسطة.
- يتطور في الأسبوع الخامس أو السادس من الحياة الجنينية ما يسمى خط الحليب في الجهتين من تسمك الوريقة الظهارية ويمتدان من بداية الطرف عند الخط الإبطي المتوسط حتى المنطقة الإربية ثم يختفيان سريعاً ويبقى جزء صغير في الناحية الصدرية في كل جهة عند الإنسان ليشكل لاحقاً غدة الثدي وبقاء أجزاء أخرى قد يشكل أثداء إضافية **[7-6]**.

الشكل(1-1): صورة توضح امتداد خط الحليب والأماكن التي قد تتواجد فيها الحلمة الإضافية [7]

1-2-2. الثدي من الناحية التشريحية:

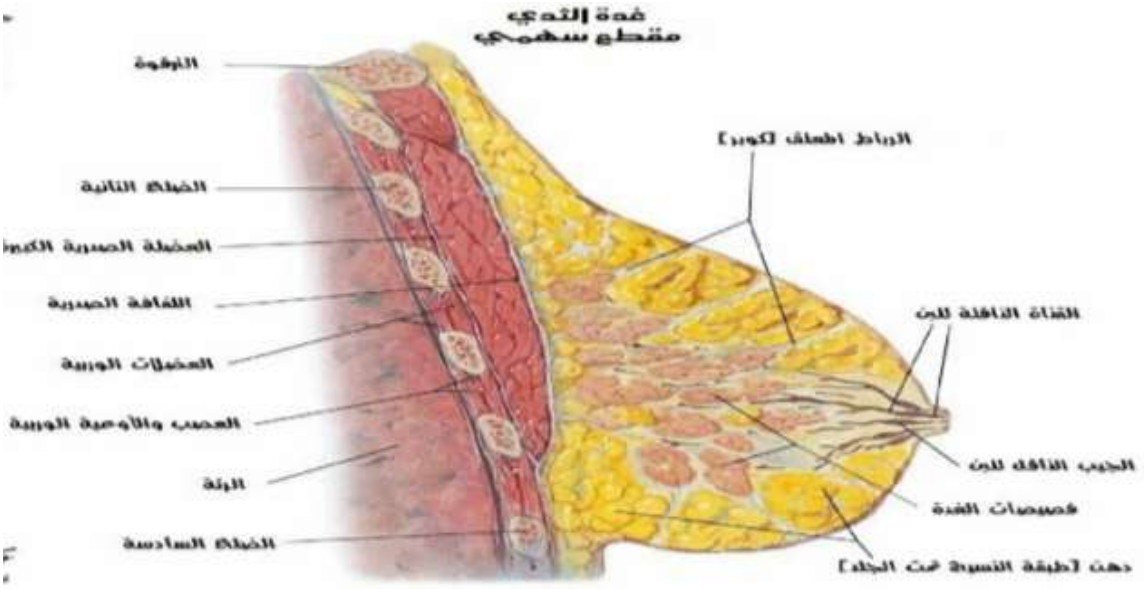
1-2-2. 1. توضع الثدي وبنيته:

- يغطي جدار الصدر الأمامي لفافتان سطحية وعميقة وكل منهما ينقسم إلى جزء سطحي وعميق و يقع الثدي ضمن اللفافة الصدرية السطحية وتفصل الطبقة العميقة لهذه اللفافة الوجه الخلفي للثدي عن اللفافة العميقة لجدار الصدر ويتشكل بينهما مايسمى الجراب خلف الثدي (retromammary bursa).
- يمتد الثدي علوياً من مستوى الضلع 2 أو3 حتى مستوى الثنية أسفل الثدي عند مستوى الضلع 6 أو7 وأنسياً من وحشي القص حتى الخط الإبطي الأمامي أو المتوسط ويمتد قسم من نسيج الثدي عادة إلى الطية الإبطية الأمامية ويشكل ما يدعى ذيل سبنس **[(9-6)]**.

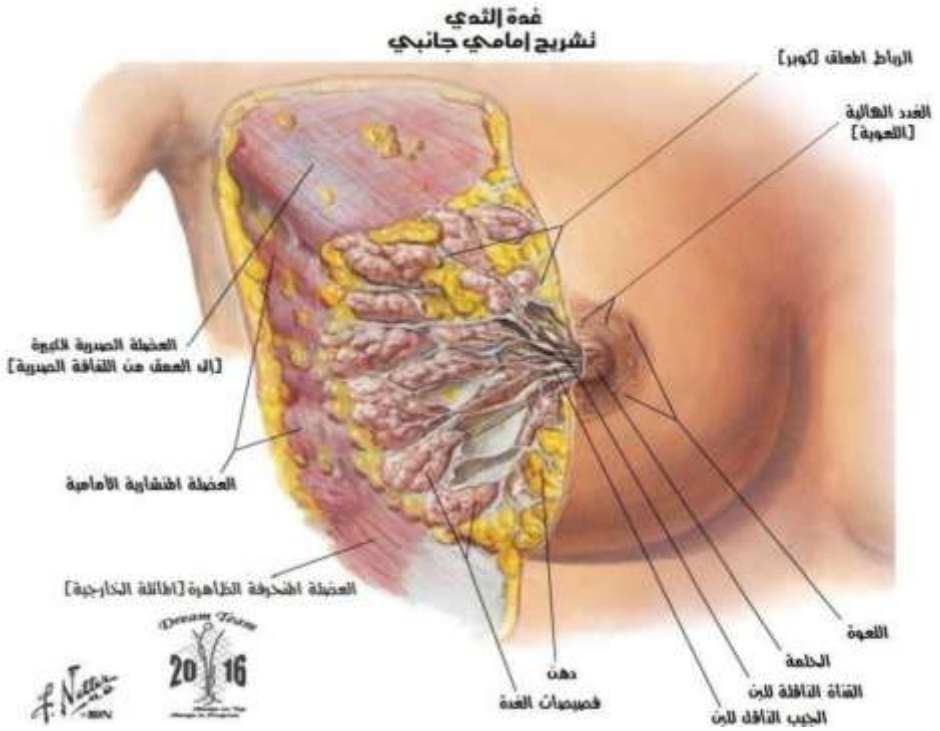


الشكل(1-2): صورة أمامية للثدي توضح امتداد الثدي ضمن الإبط بما يسمى الناتئ الإبطي(ذيل سبنس) [8]

- يتكون كل ثدي من 15–20 فص (يحدث التطور الفصي النهائي عند البلوغ).
- تتكون الفصوص من النسيج الغدي ذي النمط الأنبوبي السنخي(tubuloalveolar) متوضعة بشكل شعاعي وكل فص مكون من عدة فصيصات كل منها مؤلف من عدة عنبات تقوم بإنتاج الحليب ولكل منها قناة تصل حتى الحلمة.
- يحاط النسيج الغدي بنسيج ليفي ضام داعم تنتظم فيه الألياف العضلية الملساء بشكل شعاعي وبشكل طوقي في النسيج الضام الكثيف وبشكل طولي على طول الأقنية اللبنية والتي تمتد باتجاه الأعلى حتى الحلمة وهذه الألياف هي المسؤلة عن نعوظ الحلمة الذي يحدث نتيجة المنبهات الحسية أو الحرارية.
- تحوي اللعوة غدداً زهمية وعرقية وملحقة وتحدث الغدد الملحقة ارتفاعات صغيرة على سطح اللعوة مشكلة حدبيات مونتغمري.
- تتداخل أنسجة ليفية من النسيج الضام ضمن النسيج البرانشيمي وتمتد من الأدمة حتى الطبقة العميقة للفافة الصدرية السطحية تتيح للثدي إمكانية الحركة مع تحقيق دعم هيكيلي وتسمى أربطة كوبر.
- كما ويوجد جزء من النسيج الشحمي في البرانشيم المتبقي بين الفصوص **[(9–6)]**.



الشكل(1–3): مقطع سهمي في غدة الثدي يوضح امتداد وبنية الثدي جدار الصدر المرتبط بالثدي[9]



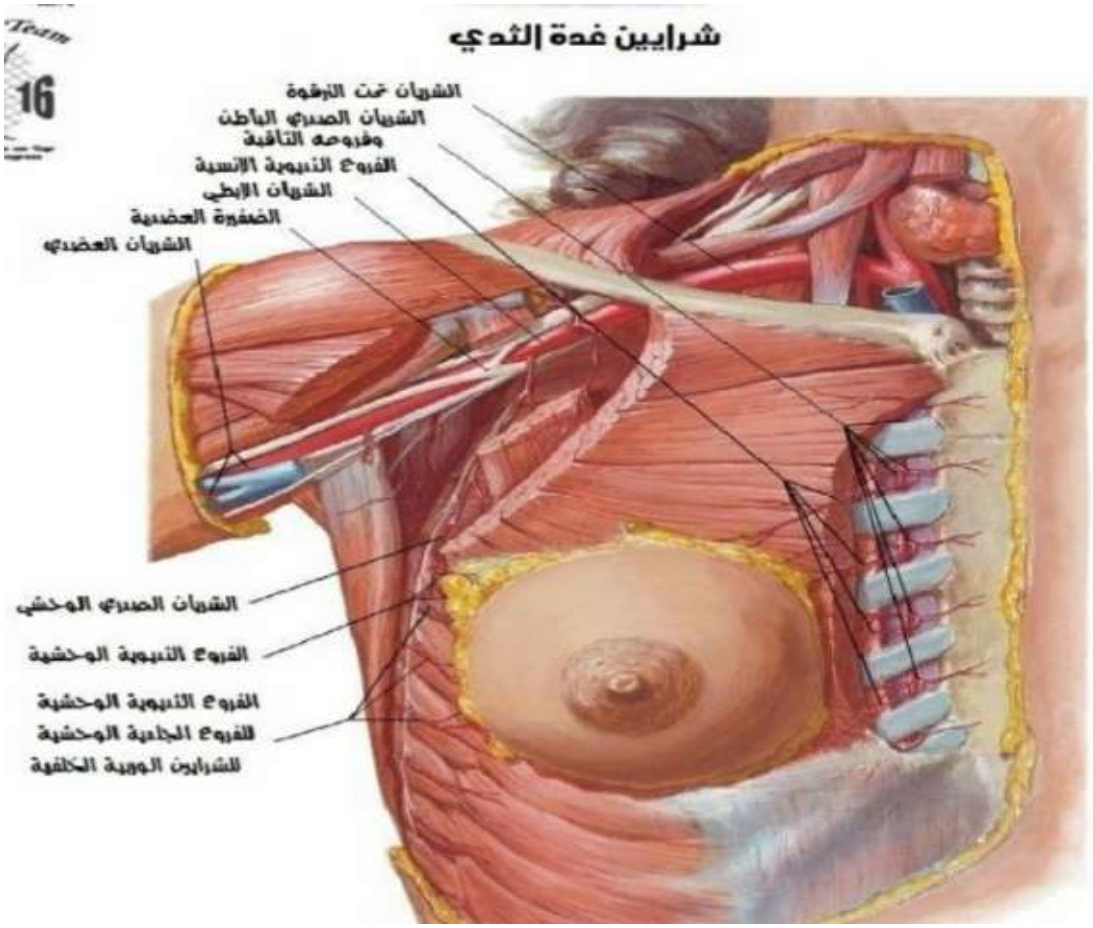
الشكل(1-4): صورة توضح التشريح الأمامي الجانبي لغدة الثدي[9]

1-2-2.2. التروية الدموية للثدي:

تتوزع تروية أقسام الثدي حيث :

1. يتروى القسم الأنسي من الفروع الثاقبة (2-3-4) للشريان الصدري الباطن فرع الشريان تحت الترقوة
2. أما القسم الوحشي فيتروى من الفروع الوحشية للشرايين الوربية الخلفية
3. كما يتروى القسم الوحشي والأنسي من فروع من الشريان الإبطي(الصدري العلوي-الصدري الوحشي- والفرع الصدري من الصدري الأخرمي).

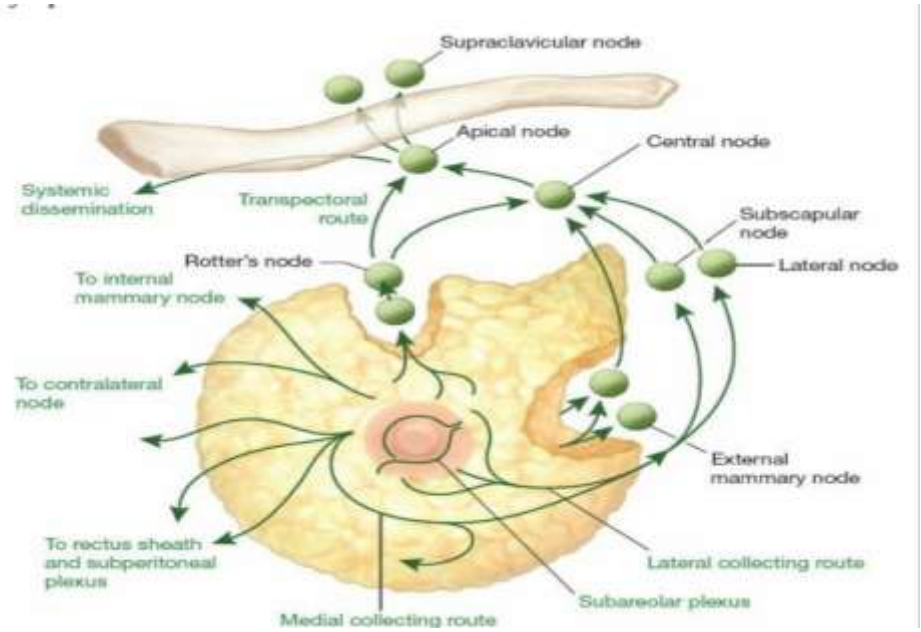
ويساير العود الوريدي الشرايين المغذية. وتجدر الإشارة إلى وجود ضفيرة وريدية تحيط بالفقرات تمتد من قاعدة القحف حتى العجز تسمى ضفيرة باتسون التي يوجد اتصالات بينها وبين اوردة الصدر والبطن والحوض وهذا مايفسر نقائل سرطان الثدي إلى الفقرات والجمجمة والعظام في حال غياب باقي النقائل **[(6-9)]** .



الشكل(1-5): صورة توضح التروية الدموية للثدي[9]

1-2-2. 3. النزح اللمفي للثدي:

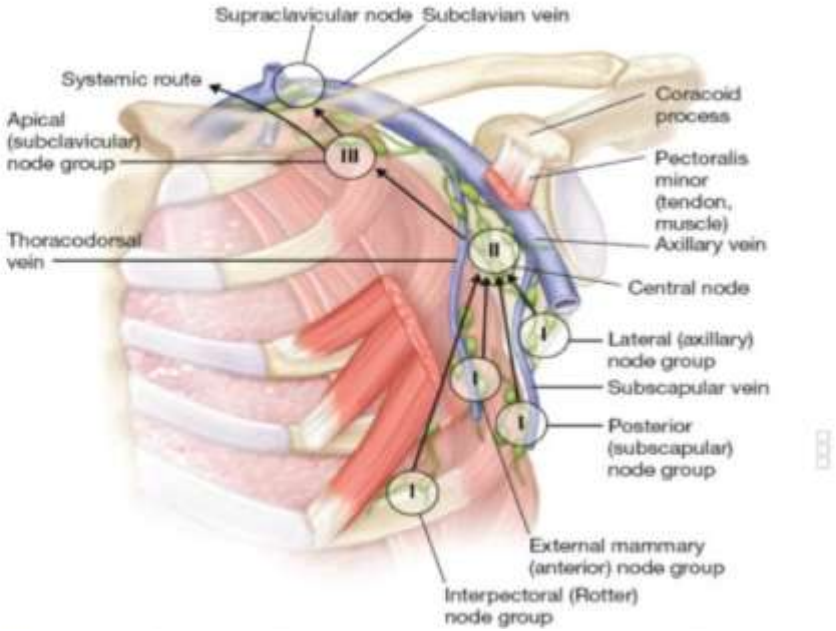
- يوجد **3** مجموعات تنزح اللمف ضمن نسيج الثدي
  - ✓ مجموعة قنيات لمفاوية في المسافات بين الفصيصات توازي الأقنية اللبنية
  - ✓ اوعية لمفاوية من النسيج الغدي المركزي (الضفيرة تحت اللعوة)
  - ✓ ضفيرة على السطح العميق للثدي تتصل مع أوعية اللفافة العميقة
- ومن ثم القسم الأعظم منها 75% ينزح إلى الإبط ويبقى حوالي 25% ينزح بمعظمه للقص وقسم صغير ينزح إلى العقد الثديية الباطنة والعقد الوربية الخلفية والعقد الحجابية**[(9-6)]**.



- **الشكل(1-6): صورة توضح النزح اللمفي لغدة الثدي[6]**

- والعقد ضمن الإبط تقسم إلى 6 مجموعات تنتظم في 3 مستويات حسب توضعها بالنسبة للعضلة الصدرية الصغيرة وهذه المجموعات هي:

1. المجموعة العضدية الوحشية
2. المجموعة الكتفية
3. المجموعة الثديية الظاهرة
4. العقد المركزية
5. العقد القمية
6. عقد روتر



الشكل(1-7): صورة توضح مجموعات ومستويات العقد اللمفية الإبطية[8]

وتكون المستويات :

1. الأول وحشي وأسفل العضلة الصدرية الصغيرة ويضم المجموعات 1- 2- 3
2. الثاني خلف الصدرية الصغيرة ويشمل المجموعة 4
3. الثالث أعلى وأنسي الحافة العلوية للعضلة الصدرية الصغيرة ويشمل المجموعة 5

وتنزح عقد روتر إلى العقد المركزية 4 وتحت الترقوة 5

وعلى الرغم من الاقتراح القائل بأن العقد جانب القص تنزح اللمف من الوجه الأنسي للثدي بشكل رئيسي لكن الدراسات بحقن المواد الصباغية أظهرت أن كلاً من العقد جانب القص والعقد الإبطية تستقبل اللمف من جميع أرباع الثدي**[(9-6)]**.

1-2-2. 4. تعصيب نسيج الثدي:

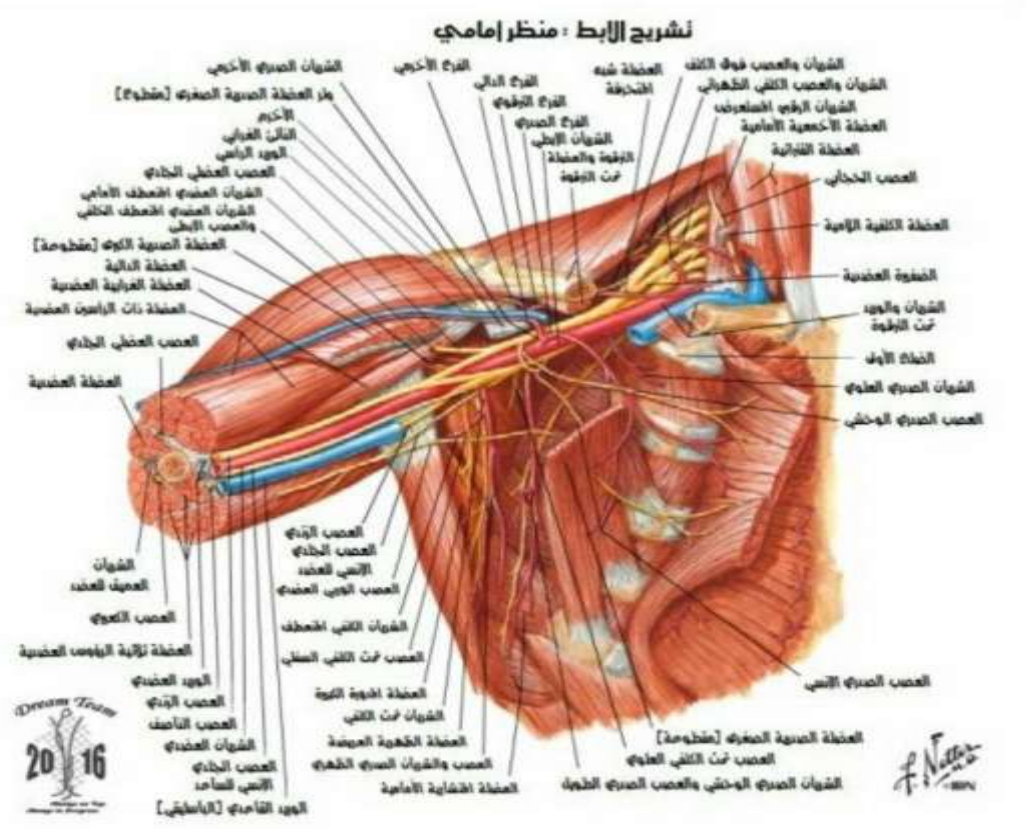
يأتي تعصيب الثدي الحسي من الفروع الجلدية الأمامية والوحشية للأعصاب الوربية (من 2 حتى 6) بالإضافة إلى أن القسم العلوي من الثدي يتعصب من فروع من الضفيرة الرقبية وبخاصة العصب فوق الترقوة **[(9-6)]**.

1-2-2. 5. تشريح الإبط:

يقع الإبط بين الطرف العلوي وجدار الصدر بشكل هرمي غير منتظم يشكل منطقة انتقال بين العنق والذراع تمر منه الاوعية الدموية الرئيسية والأعصاب للطرف العلوي.

المدخل الإبطي له قمة وأرضية وأربعة جدران:

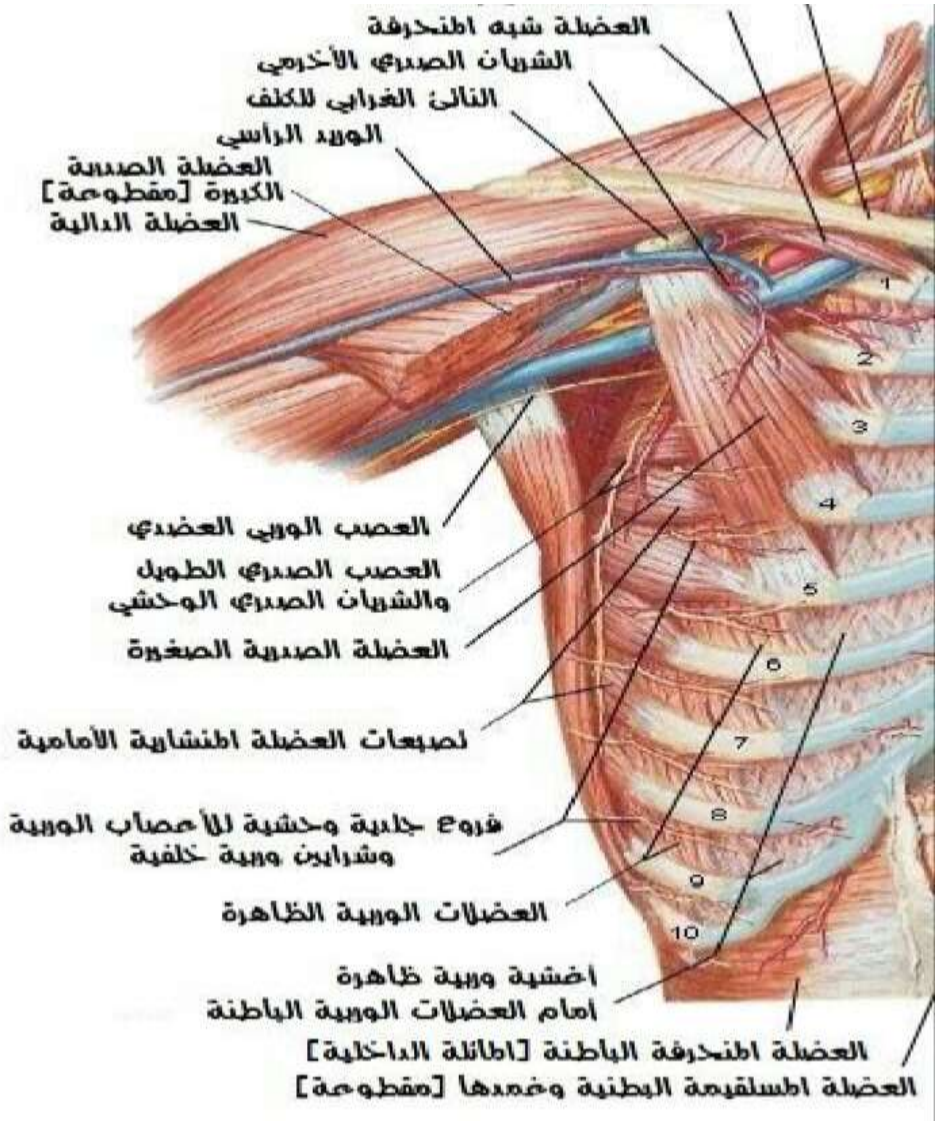
1. الأرضية: تتشكل من اللفافات ومن قبة جلدية تملأ المسافة بين الحواف السفلية لجدران الإبط
2. المدخل الإبطي: له شكل مثلثي قمته للوحشي حافته الأنسية من الضلع الأول والأمامية من الحافة الخلفية للترقوة والخلفية من الحافة العلوية للكتف حتى الناتئ الغرابي
3. الجدار الأنسي: من جدار الصدر العلوي والعضلة المنشارية الأمامية
4. الجدار الوحشي: من الثلم بين حدبتي العضد الذي ترتكز على حافته الوحشية الصدرية الكبيرة وعلى أرضيته والشفة الأنسية ترتكز العريضة الظهرية والمدورة الكبيرة بالترتيب
5. الجدار الأمامي: من العضلة الصدرية الكبيرة والصغيرة ومن العضلة تحت الترقوة واللفافة الصدرية الترقوية
6. الجدار الخلفي: العضلة تحت الكتف والعضلة المدورة الكبيرة والعريضة الظهرية والرأس الطويل لثلاثية الرؤوس العضدية **[(6-9)]** .



الشكل(1 – 8): منظر أمامي للإبط والعناصر التي تمر بالإبط [9]

<u>الأعصاب التي يجب أن ننتبه لها عند تجريف الإبط:</u>

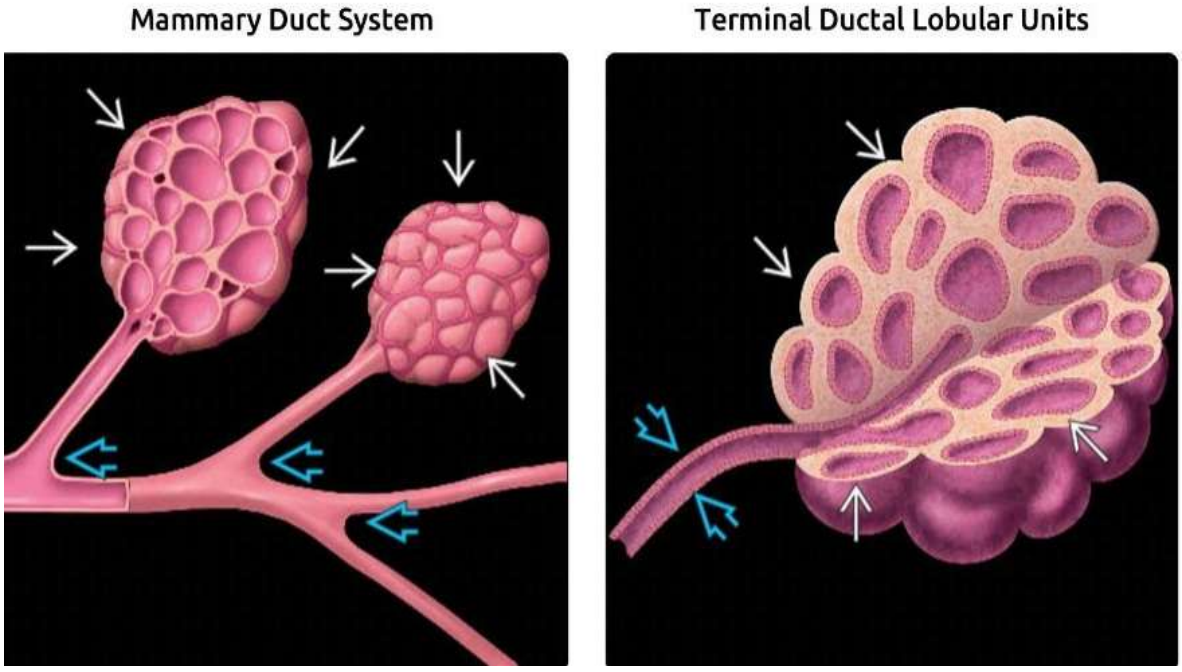
1. العصب الصدري الطويل :ينشأ من جذور الضفيرة العضدية ر5–6–7 ينزل على الجدار الأنسي للصدر ويعصب العضلة المنشارية الأمامية وأذيته تسبب الكتف المجنحة
2. عصب العضلة العريضة الظهرية: الذي ينشأ من الحبل الخلفي للضفيرة ويسير مع أوعية العضلة العريضة الظهرية وأذيته تسبب فقد بسط ودوران وتقريب العضد للأنسي
3. العصب الوربي العضدي :الذي ينشأ من الفرع الوحشي الجلدي للعصب الوربي 2 وهو العصب الوحيد الذي يدخل الإبط من الأنسي وأذيته تسبب فقد الحس للوجه العلوي الأنسي للإبط والذراع **[(9–6)]** .



الشكل(1– 9): صورة توضح توضع الأعصاب التي يجب أن ننتبه لها ونحافظ عليها عند تجريف الإبط[9]

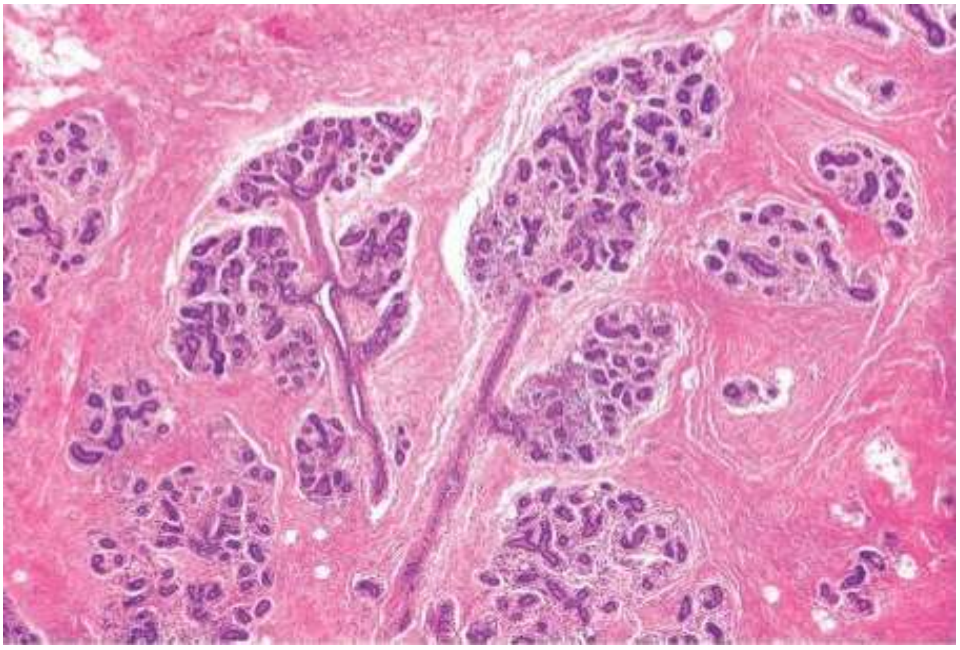
1-2-3. الثدي من الناحية النسيجية:

- يعتبر التشريح المجهري للثدي موضوعاً معقداً وهو مثار كثير من الجدل بشكل أساسي هناك نظام من الأقنية الكبيرة مرتبة بشكل قطعي وشعاعي وهي تقود إلى الغدد المفرزة في الثدي والتي تدعى بالمركبة الفصيصية القنوية النهائية وهكذا يقسم الثدي إلى فصوص على الرغم من أن هذا لم يحدد تشريحياً بشكل دقيق **[11-10]**.

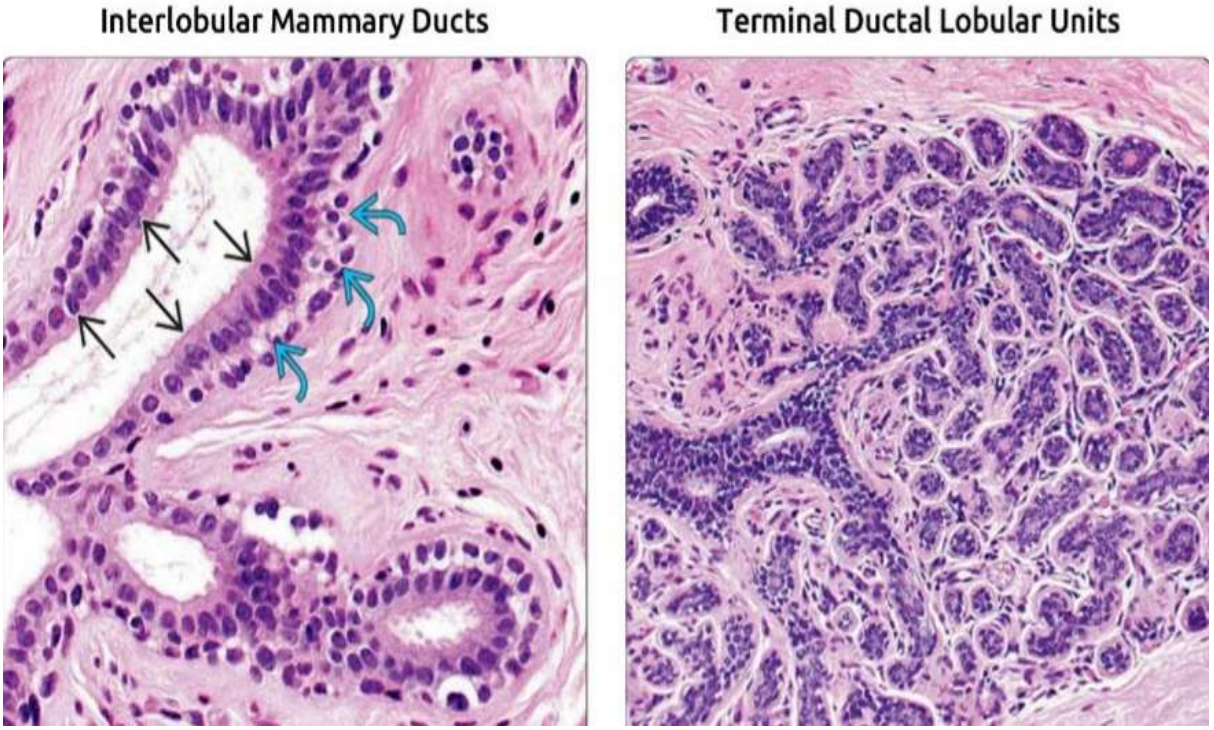


الشكل(1–10): صورة توضح نظام الفصوص والفصيصات في الثدي والمركبة القنوية الانتهائية[10]

- تكون اللفافة بين الفصوص التي تشكل أربطة كوبر معظمها عبارة عن لفافة سميكة وليفية في حين أن النسيج الضام حول الأقنية و ضمن الفصيصات أكثر رخاوة وأكثر تروية.
- تحوي المركبة الفصيصية القنوية الانتهائية مركبتان قنويتان واحدة خارج الفصيص وتعرف بالقنية الانتهائية خارج الفصيص والثانية ضمن الفصيص وتعرف بالقنية الانتهائية ضمن الفصيص وتشكل في أقصاها الوحدة المفرزة للثدي أو العنبة **[11–10]**.
- يبطن الجهاز القنوي القريب من الجلد ببشرة رصفية مطبقة وعلى أية حال هناك تبدل مفاجئ إلى طبقة مضاعفة من بشرة أسطوانية أو مكعبة والتي تميز الجزء المتبقي من الجهاز القنوي
- يوجد بين طبقة الخلايا البشروية والغشاء القاعدي طبقة من الخلايا البشروية العضلية وهذه الخلايا تستجيب للأوكسيتوسين ولذلك هي مسؤولة عن طرح الحليب عند الإرضاع **[11–10]**.



الشكل(1-11): صورة توضح الجزء النهائي من تركيب غدة الثدي الذي يسمى العنبة acini حيث تظهر الأقنية خارج الفصيص-الأقنية النهائية-الفصيصات [11]



الشكل(1-12): صورة توضح الظهارة المبطنة للجهاز القنوي في الثدي[11]

1-3-تحول الخلية الطبيعية إلى خلية سرطانية:

ينشأ السرطان من داخل خلايا الجسم حيث يبدأ في مركز الخلية من عمق نواة الخلية في الكروموسومات التي تحتوي الجينات.

في الحالة الطبيعية تحصل عملية انقسام الخلايا بطريقة منظمة وصحيحة في الجينات المحمولة داخل الحمض النووي ضمن خطوات مرتبة وفي وقت معين وبعدد معين من الانقسأمات لتنتج خلايا بنفس عدد الخلايا التي تموتت ولكن هناك بعض العوامل تسمى العوامل المسرطنة تحدث تبدلات مورثية كما في حدوث طفرة أثناء ترجمة الحمض النووي في الجين مما يؤدي إلى ترجمته بصورة خاطئة، أو يحدث خلل في النسخ، أو يحدث ارتباط للجين أو جزء منه مع الجزء الخطأ في الجينوم وبذلك يحدث تفعيل مورثات ورمية أو تثبط مورثات كابحة للورم وهذه المجموعة من الاضطرابات والخلل قد يحصل في خلية أو في مجموعة من الخلايا تتجمع معاً وتنتج أوراما ومن الجدير بالذكر أنه يتم تجمع أكثر من طفرة إذ يجب أن يكون هناك حوالي 6 طفرات مختلفة قبل أن تتحول الخلية الطبيعية إلى سرطانية.

ومن أسباب نشوء الطفرات : طفرة وراثية مورثة من أحد الآباء–التعرض للمواد الكيماوية–التعرض للأشعة والإصابة بالفيروسات وغيرها من العوامل...

ويحتاج الورم حتى يتضاعف 25–220 يوماً ووسطياً 95 يوماً وبالتالي يحتاج 8 سنوات حتى يصبح بقطر 1سم لذلك الفحص الذاتي ومراجعة الطبيب يساعد في الكشف المبكر**[(16–12)–(7)]**.

1-4- مراحل تطور السرطان في الثدي:

يمكن تقسيم التطور الطبيعي لسرطان الثدي إلى **[7]** :

1- المرض الموضع:

1-1-يبدأ بفرط تصنع موضع في الظهارة دون تبدلات شكلية أو وظيفية في الخلايا حيث تصبح الظهارة مؤلفة من 2-3 طبقات

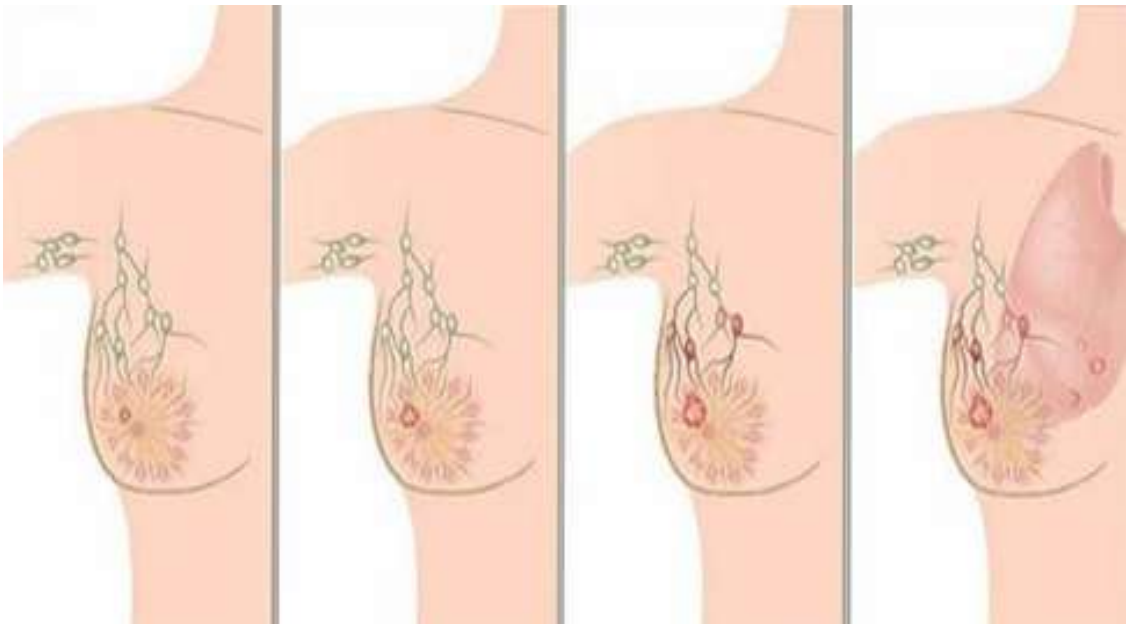
1-2-ثم فرط تصنع غير نموذجي حيث تصبح الخلايا غير قادرة على التمايز وبالتالي مختلفة بالشكل

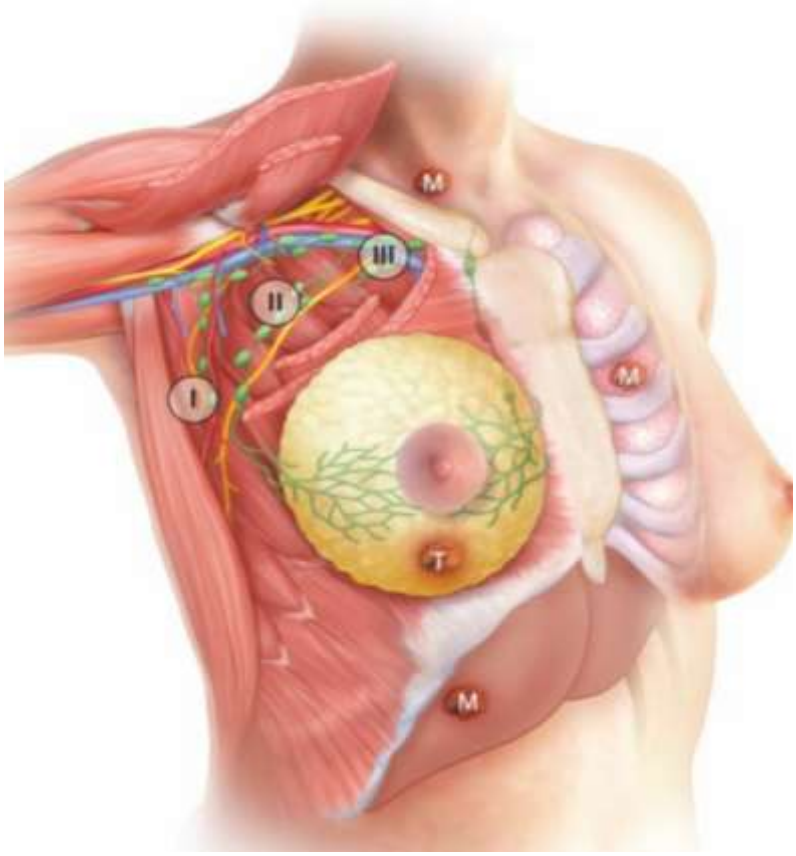
1-3-ثم سرطانة موضعة في مكان فرط التصنع غير مجتازة للغشاء القاعدي

2- سرطانة غازية تخترق الغشاء القاعدي

3- السرطانة الغازية الموضعة أي غزو العقد اللمفاوية

4- المرض العام (الداء النقيلي): انتقال السرطان إلى الأعضاء المجاورة والأكثر عرضة للإصابة الكبد-العظام-الرئة.





الشكل(1-13) والشكل(1-14): يوضحان مراحل تطور سرطان الثدي[6]

1-5- عوامل الخطورة في تطور سرطان الثدي:

تشمل عوامل الخطورة في سرطان الثدي كلاً ممايلي **[7-6]** :

1-5-1. الوراثة : يشكل سرطان الثدي الوراثي 5-10% من حالات سرطان الثدي وتعتبر الطفرات التي تصيب مورثة سرطان الثدي BRCA هي المسؤول الأكبر عنه ولها نوعان BRCA1/ BRCA2 وهي المورثات الكابحة للأورام، والطفرات التي تصيبها هي المسؤولة عن حدوث السرطان وتورث بشكل جسمي سائد مع نفوذية متبدلة.

1-5-2. القصة العائلية لسرطان الثدي: إن وجود سوابق سرطان ثدي لدى مريضة ذات قرابة من الدرجة الاولى تزيد الإصابة إلى 3 أضعاف وتزداد النسبة كلما ازدادت عدد المصابات و/أو كلما كانت الإصابات قبل سن اليأس و/أو إذا كانت الإصابة في كل من الثديين.

1-5-3. العمر: ويعد أهم عامل خطورة مستقل عن الوراثة وعن القصة العائلية حيث يكون سرطان الثدي نادراً قبل سن العشرين مع ازدياد نسبة حدوثه مع التقدم بالسن وتبلغ معظم الإصابة بين عمر ال40 وال50

1-5-4. فرط الاستروجين الداخلي وهو مسؤول عن 70-80% من حالات سرطان الثدي ويتم إنتاجه من المبيضين بشكل رئيس70% والكظر20% والشحم تحت الجلد10% وبالتالي تزداد الخطورة في

- البلوغ المبكر
- سن الضهي المتأخر
- عدم الإنجاب/خصوبة ضعيفة
- الحمل متأخر

1-5-5. الاستروجين خارجي المنشأ: موانع الحمل الاستروجينية

1-5-6. العوامل الغذائية: تزيد التغذية الحيوانية و الأطعمة عالية الدسم والأغذية المقلية والكحول من احتمال الإصابة بسرطان الثدي

1-5-7. البدانة

1-5-8. العرق الأبيض

1-5-9. التدخين

1-5-10. التشعيع

1-5-11. التوزع الجغرافي: في الولايات المتحدة الأميريكية أكبر نسبة بإصابة النساء بسرطان الثدي

1-5-12. الآفات التكاثرية في الثدي .

1-6- العوامل الإنذارية:

Prognostic factors تشمل العوامل الإنذارية في سرطان الثدي كلاً مما يلي:

1. العقد اللمفية وهي أهم عامل لتوقع البقيا والعواقب من حيث عدد العقد المصابة وغزو محفظة العقدة والانتشار إلى خارج العقدة **[(17-20)]**
2. العوامل الشخصية: وتشمل العمر، الحالة العامة للمريضة، سن الضهي، البدانة، التدخين، العرق، المكان، كثافة الثدي **[(21-31)]**
3. حجم الورم والتصاقه بجدار الصدر وإصابة الجلد **[(32-35)]**
4. وجود ورم متعدد البؤر أو المراكز **[(36-38)]**
5. مستقبلات الاستروجين والبروجسترون ومستقبلات الHer2 **[39-40]**
6. مستضد Ki67 **[41-42]**
7. الدرجة النسيجية حسب تصنيف Scarffet Bloom الذي يعتمد على درجة تمايز الورم وشكل النواة وعدد الانقسأمات الخلوية **[43-44-50]**
8. النقائل البعيدة **[45-50]**
9. الاستجابة للمعالجة الكيماوية **[(46-49)]**

1-7- تصنيف سرطان الثدي:

1-7-1. التصنيف المرحلي لسرطان الثدي وفقاً لنظام TNM الذي يتم تعديله من قبل الجمعية الأمريكية المشتركة للسرطان **American Joint Committee on CancerAJCC [50]** :

T (TUMOR) حجم الورم البدئي

N (Node) الانتقال للعقد اللمفاوية الناحية

M (Metastasis) الانتقالات البعيدة

اولاً حجم الورم :T

Tx لايمكن تقييم الورم

T0 لادليل على وجود ورم بدئي

Tis سرطانة قنية لابدة Dcis – داء باجيت بدون وجود سرطانة غازية

T1 حجم الورم أقل من 2 سم

T2 حجم الورم بين 2 و5 سم

T3 حجم الورم أكثر من 5 سم

T4 ممتد لجدار الصدر أو للأدمة (علامة قشر البرتقال) أو تقرح الجلد فوقه أياً كان حجمه أو وجود سرطانة التهابية

لم تعد تعتبر السرطانة الفصيصية الموضعة Lcis آفة ماقبل سرطانية

ثانياً حالة العقد اللمفاويةN :

Nx لايمكن تحديد عقد لمفاوية ناحية

N0 لايوجد عقد لمفاوية ناحية مصابة بالفحص السريري أو الشعاعي

N1 إصابة العقد اللمفاوية الإبطية المستوى 1و2 في نفس الجهة ولكن هذه العقد متحركة

a N2 إصابة العقد اللمفاوية الإبطية المستوى 1و2 في نفس الجهة ولكنها متثبتة على بعضها أو على التراكيب المجاورة

b إصابة العقد الثديية الباطنة في نفس الجهة (تظهر على الطبقي المحوري للصدر) دون إصابة العقد اللمفاوية الإبطية

N3 a إصابة العقد اللمفاوية تحت الترقوة المستوى3 في نفس الجهة

b إصابة العقد الثديية الباطنة في نفس الجهة مع إصابة العقد اللمفاوية الإبطية

c إصابة العقد اللمفاوية فوق الترقوة في نفس الجهة

ثالثاً الانتقالات البعيدة **M :**

M0 لايوجد دليل سريري أو شعاعي على وجود انتقالات بعيدة

M1 وجود انتقالات بعيدة

وبذلك يكون تصنيف TNM:

الجدول(1-1): تصنيف سرطان الثدي حسب TNM:

المرحلة stage	الورم T	العقد اللمفاوية N	الانتقالات M
0	Tis	0	0
1A	1	0	0
1B	0	1	0
	1	1	0
2A	0	1	0
	1	1	0
	2	0	0
2B	2	1	0
	3	0	0
3A	0	2	0
	1	2	0
	2	2	0
	3	1	0
	3	2	0
3B	4	0	0
	4	1	0
	4	2	0
3C	AnyT	3	0
4	AnyT	AnyN	1

1-7-2. وهناك تصنيف يعتمد على التمايز النسيجي لسرطان الثدي [50] :

وذلك حسب درجة تمايز الورم وشكل النواة ودرجة انقسام الخلية ويعطى نقاط تجمع وتحدد الدرجة وكلما كانت درجة التمايز أقل كان الورم أسرع نمواً وهي من العوامل التي تحدد الحاجة للعلاج المتمم بعد الجراحة ذلك حسب نظام (Scarff-Bloom-Richardson[SBR]-Nottingham Modification)

الدرجة x: لايمكن تقييم درجة التمايز

الدرجة 1: جيدة التمايز النسيجي وهنا مشعرSBR بين 3 و5

الدرجة2: متوسطة التمايز النسيجي وهنا مشعرSBR بين 6 و7

الدرجة3: سيئة التمايز النسيجي وهنا مشعرSBR بين 8 و9

1-7-3. وهناك تصنيف حسب النوع النسيجي لسرطان الثدي [50]:

1-7-3. 1. الكارسينوما اللابدة: DCIS – داء باجيت.

1-7-3. 2. الكارسينوما الغازية:

- القنوية
- الفصيصية
- الصلدة
- الصلدة مع مركب لمفاوي
- المخاطينية
- الحليمية
- الالتهابية

- الأنبوبية
- داء باجيت مع ارتشاح
- الشائكة
- المفرزة
- القنبيطية
- غير المتمايزة

1-7-4. التصنيف من الناحية الجزيئية:

في السنوت الأخيرة تم تصنيف سرطان الثدي حسب تعبير الجين عن المستقبلات على سطح الخلية إلى أربع أنماط بما يسمى التصنيف الجزيئي وهذه المستقبلات هي :

المستقبلات الهرمونية (الاستروجين والبروجسترون) ومستقبل الHer2 (عامل النمو البشري الجلدي human epidermal growth factor) **[(51-55)]**.

:(Molecular subtype)

1. **Luminal A**: مستقبلات الإستروجين إيجابية – مستقبلات البروجسترون إيجابية – مستقبلات الHer2سلبية وتشكل حوالي 50-60% وهي أفضلها إنذاراً.
2. **Luminal B**: مستقبلات الإستروجين إيجابية – مستقبلات البروجسترون سلبية – مستقبلات الHer2 إيجابية وأيضاً جيدة الإنذار وتشكل 15-20%.
3. **Her2 إيجابي**: مستقبلات الإستروجين سلبية – مستقبلات البروجسترون سلبية وهي سيئة الإنذار وتشكل 15-20%.
4. **Triple-negative**: مستقبلات الإستروجين سلبية – مستقبلات البروجسترون سلبية – مستقبلات ال Her2 سلبي وتشكل حوالي 10-15% وهي الأسوأها إنذاراً **[(51-55)]** .

الجدول(1-2): التصنيف الجزيئي لسرطان الثديMolecular subtype :				
التصنيف	**1**	**2**	**3**	**4**
	Luminal A	**Luminal B**	**Her2 إيجابي**	**Triple-negative**
مستقبلات الER	إيجابية	إيجابية	سلبية	سلبية
مستقبلات الPR	إيجابية	سلبية	سلبية	سلبية
مستقبلات الHer2	سلبية	سلبية	إيجابية	سلبية
الانتشار	%60-50	%20-15	%20-15	%15-10
الإنذار	الأفضل إنذاراً	جيدةالإنذار	سيئة الإنذار	الأسوأ إذاراً

1-8-المعالجات المستخدمة في تدبير سرطان الثدي:

1. المعالجة الجراحية
2. المعالجة الكيماوية
3. المعالجة الهرمونية
4. المعالجة الشعاعية
5. المعالجة الهادفة (الموجهة لل Her2)
6. المعالجة المناعية قيد الدراسة وغير متوفرة في بلادنا

معالجات تعطى قبل الجراحة ومنها بعدها حسب الخطة التي تحدد لكل مريضة وبمناقشة ذلك مع طبيب الأورام وطبيب الجراحة التجميلية (في حال احتجنا لإعادة تصنيع للثدي).

تحدد إجراء الجراحة أم لا حسب :

- حجمه
- حالة العقد
- الانتقالات
- حسب المريضة حامل أم لا
- حسب تصنيفه الجزيئي (الذي أضيف حديثاً) وبذلك يكون الورم :

✓ فإما قابلاً للجراحة مباشرة بدون معالجة جهازية قبله

✓ أو أن الورم قابل للجراحة ولكن يفضل إعطاء معالجة جهازية قبلها

✓ أو أن الورم غير قابل للجراحة ويجب إرسال المريضة للمعالجة الجهازية قبل الجراحة لتحويله إلى ورم قابل

✓ أو أن الورم في المرحلة 4 وبحاجة لمعالجة تلطيفية فقط **[7-6]** .

وقد بقي استئصال الثدي الجذري المعدل هو الإجراء الوحيد المستخدم لمعالجة سرطان الثدي حتى أواخر الستينات من القرن الماضي ومع تطور العلاج الشعاعي دخلت فكرة الجراحة المحافظة إلى التطبيق وزادت استطباباتها حتى غدت حالياً الطريقة المثلى في العلاج في استطبابات محددة ومعروفة.

الجراحة المحافظة هي استئصال أقل حجم ممكن من الثدي المصاب للحصول على نتائج مكافئة لتلك التي نحصل عليها باستئصال الثدي كاملاً. وهي تتضمن استئصال الثدي الربعي أو استئصال الورم مع هامش أمان.

تشمل الشروط اللازمة لتطبيق هذه الجراحة كلاً من:

1. سرطان الثدي الوحيد بقطر أعظمي أقل من 3 سم.
2. حجم الثدي كبير نسبياً.
3. وجود معالج شعاعي خبير موثوق بالتعامل مع هذه التقنية.

1-9- لمحة عن المعالجة الكيماوية:

- هي معالجة دوائية تستخدم مواد كيميائية قوية لقتل الخلايا سريعة النمو في الجسم.
- غالباً يستخدم في علاج السرطان حيث تنمو الخلايا السرطانية وتتكاثر بسرعة أكبر بكثير من سائر خلايا الجسم.
- وقد تستخدم في علاج حالات أخرى غير السرطان مثل بعض أمراض الجهاز المناعي حيث تساعد الجرعات المنخفضة على السيطرة على فرط نشاط الجهاز المناعي مثل الذئبة والتهاب المفاصل الروماتويدي وفي أمراض نقي العظام
- ويعود استخدامها إلى الحرب العالمية الاولى خلال الحرب الألمانية الكيماوية والتي استخدم فيها غاز الخردل وفي الحرب العالمية الثانية قام الباحثون بدراسة الضحايا التي تعرضت لغاز الخردل وتاثيره على خلايا الدم واستخدم في معالجة أحد أورام الغدد اللمفاوية ومن ثم تم تطوير العلاج الكيماوي بشكل كبير **[(104-75)]** .
- ويكون استخدامها في السرطانات ككل أما:

✓ أن تستخدم في علاج السرطان كعلاج أساسي ووحيد

✓ أو بعد العلاجات الأخرى لقتل الخلايا السرطانية الخفية

✓ أو كاستعداد للعلاجات الأخرى

✓ أو كتخفيف لأعراض وعلأمات المرض كعلاج تلطيفي

وهي إما أن تعطى قبل الجراحة بما يسمى Neoadjuvant أو أن تعطى بعد الجراحة بما يسمى Adjuvant.

أنماط المعالجة الكيماوية:

1. العوامل المؤلكلة (alkylating agents) التي تسبب تدمير الحمض النووي DNA داخل الخلايا السرطانية مثل السيكلوفوسفاميد
2. القلويات النباتية التي ترتبط بمواقع محددة في الأنابيب وتمنع تجمعه في تشابكات الألياف العصبية المرحلة M من دورة الخلية مثل قلويات الفينكا الفينكريستين والفيبلاستين
3. المضادات الحيوية المضادة للورم التي تعمل من خلال تثبيط المناعة مثل الأنتراسيكيلين(الدوكسوروبسين والدونوروبسين) والبليومايسين
4. مثبطات الانقسام التي تعمل من خلال استقرار الأنابيب الدقيقة تحت اسم التاكسيل مثل الدوكسيتاكسيل والباكليتاكسيل
5. مثبطات التوبوإيزوميراز الذي هو عبارة عن أنزيم ضروري للمحافظة على هيكل الحمض النووي مثل الإيتوبسيد etoposide
6. الأملاح المعدنية مثل الكاربوبلاتين والسيسبلاتين
7. مضادات المواد الأولية مثل مضاد حمض الفوليك والبيورينات والبريميدينات مثل الميتوتريكسات و5 فلورااليوراسيل والآزاثيوبرين و 6 مركباتوالبورين **[(104-75)]** .

1-10- استطبابات المعالجة الكيماوية قبل الجراحة في الأورام القابلة للجراحة:

كانت تعطى المعالجة الكيماوية سابقاً في الأورام المتقدمة موضعياً وغير القابلة للاستئصال حيث كانت تحول هذه الأورام إلى المعالجة الكيماوية حتى يصغر حجم الورم ثم تحول للجراحة أو تلطيفياً في الأورام المترافقة مع نقائل وغير القابلة للجراحة ومنذ عام 1980م تم إضافة المعالجة الكيماوية في الأورام القابلة للجراحة مع زيادة الإجراءات المحافظة على الثدي **[(105-108)]**.

استطبابات المعالجة الكيماوية في حال الورم القابل للجراحة حسب ال**NCCN 2020** :

- ✓ ورم بدئي ضخم بالنسبة لحجم الثدي في المرضى الذين يرغبون بالعلاج المحافظ
- ✓ في حال العقد اللمفاوية المصابة للحصول على عقد لمفاوية سلبية
- ✓ سرطان الثدي سلبي المستقبلات TNBC و سرطان الثدي إيجابي الHer2 في حال $T \geq 2$ أو $N \geq 1$ **[50]**.

ولاتعطى المعالجة الكيماوية قبل الجراحة في الأورام القابلة للجراحة في حال:

- ✓ في السرطانة الموضعة كبيرة الحجم والتي تحتوي على سرطان غازي غير محدد
- ✓ في الأورام الغير قابلة للجس وللتقييم السريري
- ✓ في الأورام التي تكون مساحتها غير واضحة بشكل جيد**[50]**

National Comprehensive Cancer Network®

NCCN Guidelines Version 2.2020
Invasive Breast Cancer

NCCN Guidelines Index
Table of Contents
Discussion

PRINCIPLES OF PREOPERATIVE SYSTEMIC THERAPY

Known Benefits of Preoperative Systemic Therapy
- Facilitates breast conservation
- Can render inoperable tumors operable
- Provides important prognostic information at an individual patient level based on response to therapy, particularly in patients with triple-negative (TNBC) and HER2-positive breast cancer
- Allows the modification or addition of adjuvant regimens among patients with HER2-positive and TNBC with residual disease
- Allows time for genetic testing
- Allows time to plan breast reconstruction in patients electing mastectomy

Opportunities
- May allow SLNB alone if a positive axilla is cleared with therapy
- May provide an opportunity to modify systemic treatment if no preoperative therapy response or progression of disease
- May allow for smaller radiotherapy ports or less radiotherapy if axillary nodal disease cleared
- Excellent research platform to test novel therapies and predictive biomarkers

Cautions
- Possible overtreatment with systemic therapy if clinical stage is overestimated
- Possible undertreatment locoregionally with radiotherapy if clinical stage is underestimated
- Possibility of disease progression during preoperative systemic therapy

Candidates for Preoperative Systemic Therapy
- Patients with inoperable breast cancer:
  - IBC
  - Bulky or matted N2 axillary nodes
  - N3 nodal disease
  - T4 tumors
- In patients with operable breast cancer, preoperative systemic therapy is preferred for those with:
  - HER2-positive disease and TNBC, if T ≥2 or N ≥1
  - Large primary tumor relative to breast size in a patient who desires breast conservation
  - With node-positive disease likely to become node-negative with preoperative systemic therapy
  - If time needed to decide surgical options

Non-candidates for Preoperative Systemic Therapy
- Patients with extensive in situ disease when extent of invasive carcinoma is not well-defined
- Patients with a poorly delineated extent of tumor
- Patients whose tumors are not palpable or clinically assessable

الشكل(1-15): صورة مقتبسة من الNCCN 2020 عن مبادئ المعالجة الكيماوية قبل الجراحة (Preoperative systemic therapy [Neoadjuvant]) [50]

1-11- فوائد المعالجة الكيماوية قبل الجراحة في الأورام القابلة للجراحة:

مايهمنا في هذا الدراسة فعالية المعالجة الكيماوية قبل إجراء العمل الجراحي في الأورام القابلة للجراحة في سرطان الثدي ومدى الاستجابة لها وذلك بسبب فوائدها المتعددة عندما تعطى قبل الجراحة في الأورام القابلة للجراحة

ومن هذه الفوائد بشكل عام:

1. أهم وأكبر فائدة هي مراقبة استجابة الورم **invivo** وبذلك يعطى كل ورم الأدوية المناسبة له حسب الاستجابة
2. طريقة كافية ومباشرة لتقييم سمية العلاجات الجديدة على الورم البدئي
3. تسهيل الإجراءات المحافظة على الثدي بتصغير حجم الورم
4. تعطي وقتاً لتحديد خطة إعادة تصنيع الثدي
5. downstaging للعقد اللمفاوية الإبطية وبالتالي إعطاء أشعة أقل في حال تحولت العقد اللمفية المصابة إلى عقد سلبية سريرياً
6. تسمح بإعطاء الأشعة في وقت مبكر بعد الجراحة وخاصة في الحالات التي استجابت بشكل كامل للمعالجة ولم تحتج لاستكمال المعالجة بعد الجراحة **[(109-119)]**.

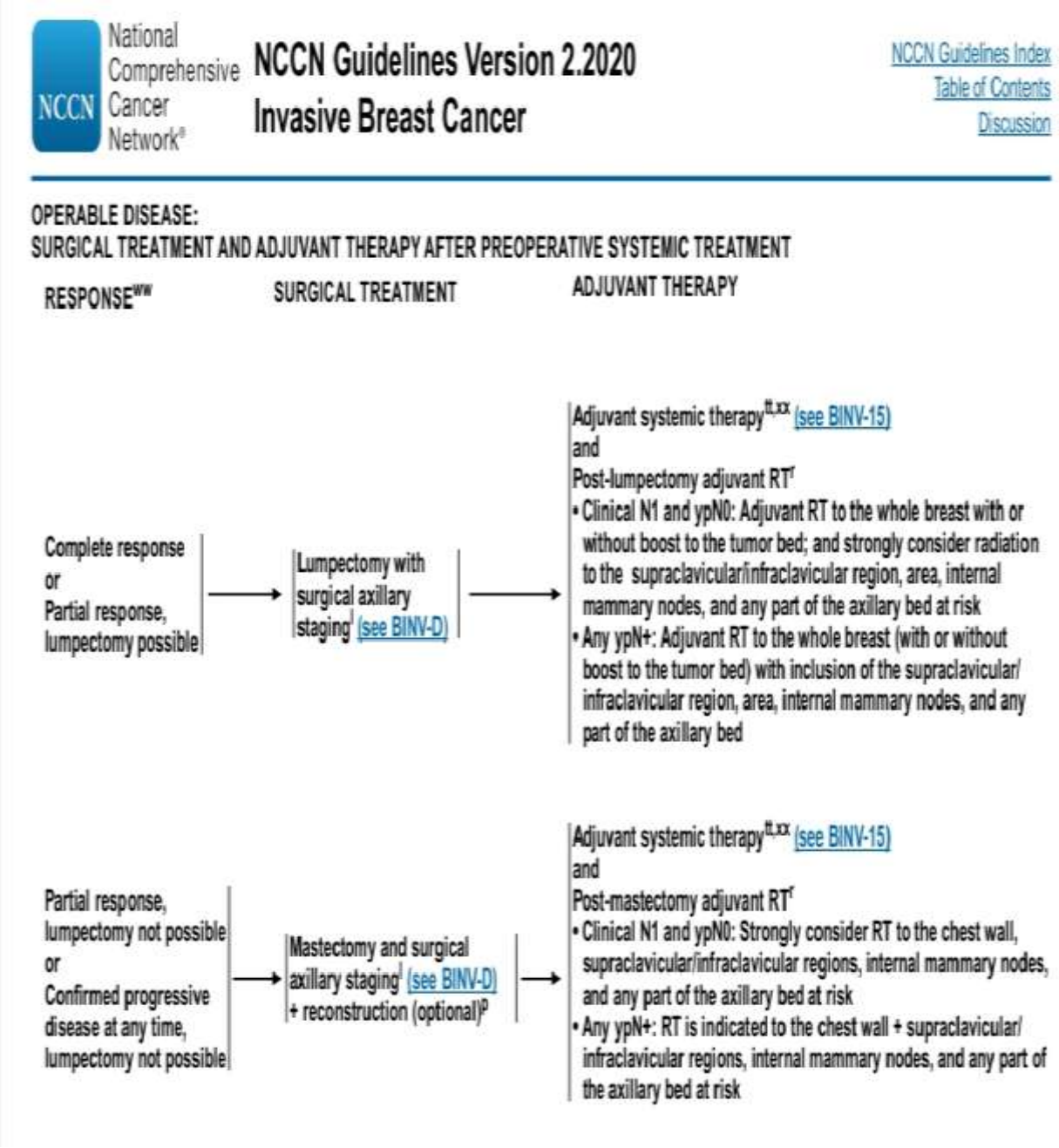
1-12- الاستجابة للمعالجة الكيماوية والداء المتبقي وعلاقته بالإنذار:

نقصد ب Residual cancer burden RCB بكمية السرطان المتبقي في العينة الجراحية بعد المعالجة الكيماوية وتم تصنيفه عالمياً حسب الحجم والخلوية في العينة الجراحية إلى :

- RCB 0 الاستجابة الكاملة للمعالجة الجهازية ولا يوجد سرطان متبقي في العينة الجراحية (Pathological complete response PCR) (لايوجد سرطان غازٍ في الثدي أو العقد اللمفاوية الإبطية أو فقط كارسينوما موضعة في الثدي مع عقد لمفاوية سلبية)**[107-49].**
- RCB 1 الاستجابة للمعالجة الكيماوية جزئية ولكن قريبة من الكاملة
- RCB 2 الاستجابة للمعالجة الكيماوية جزئية ولكن أقل من RCB 1
- RCB 3 لا استجابة أو تقدم للورم

- ✓ يكون معدل البقيا الكلي ومعدل البقيا الخالي من النكس بشكل عام أفضل في RCB 0 مقارنة مع RCB1 و RCB 2
- ✓ بينما يكون في RCB 3 أسوأ إنذاراً وينكس خلال فترة قصير **[120-119].**

1-13- تدبير الورم والمعالجة الجراحية بعد المعالجة الجهازية حسب استجابة الورم للمعالجة الكيماوية



المخطط(1-1): تدبير سرطان الثدي بعد إعطاء المعالجة الجهازية قبل الجراحة في الأورام القابلة للجراحة[50]

الفصل الثاني: دراسات مرجعية

- ✓ دراسة نشرت في تموز 2015 أجريت في مركز Institute of Oncology في جامعة اسطنبول في تركيا على 251 مريضة سرطان ثدي T2 متوسط أعمارهن 52 سنة وأعطي للمرضى في حال العلاج الكيماوي 4 دورات من60 mg/m^2 من doxorubicin مع 600 mg/m^2 من cyclophosphamide كل 21 يوم ثم أتبعت ب 100 mg/m^2 من docetaxel لمدة 4 دورات كل 21 يوم . هناك خصائص ومتغيرات شملتها هذه الدراسة و لم تشملها دراستنا كتعدد البؤر وغزو الاوعية اللمفية ومشعر كتلة الجسم والمستوى التعليمي أما الخصائص المشتركة مع دراستنا فهي الحالة الطمثية وحجم الورم وحالة العقد اللمفاوية ونوع التشريح المرضي وحالة المستقبلات لكنها لم تتطرق إلى نسبة النكس البعيد والبقيا واقتصرت على نسبة النكس الموضعي.
- ✓ وأيضاً هناك دراسة أمريكية أجراها Liam devan وآخرون صادرة عن world J surg نشرت في ايار 2020 درست تأثير العلاج الكيماوي على حواف إعادة الاستئصال في الجراحة المحافظة على الثدي وركزت على النوع النسيجي للورم و نوع المستقبلات ولم تركز على حجم الورم و الجراحة النهائية والنكس.
- ✓ وأيضاً هناك دراسة أمريكية أخرى أجراها matthew R woest وآخرون صادرة عن J surg oncol نشرت في شباط 2021 درست تقييم تأثير العلاج الكيماوي على النتائج الجراحية بعد الجراحة المحافظة على الثدي وركزت على إيجابية الحواف ومعدلات إعادة الاستئصال ولم تركز على حجم الورم و الجراحة النهائية والنكس.
- ✓ جميع نتائج هذه الدراسات كانت قريبة من نتائج دراستنا من حيث إيجابية الحواف الجراحية ومعدلات إعادة الاستئصال .

الجزء الثاني:منهج البحث وإجراءته (الجزء العملي)

الفصل الاول: هدف البحث وطريقة إجرائه

1-1-خلفية البحث وأهميته:

إن تدبير أي سرطان بما فيه سرطان الثدي يجب أن يتم بمناقشة كل حالة ضمن فريق متعدد الاختصاصات وأهم عضوين في هذا الفريق هما طبيب الجراحة وطبيب الأورام لتطبيق العلاج الأمثل للمرضى. ففي تدبير سرطان الثدي الباكر يتم مشاركة المعالجة الجراحية مع المعالجة الكيماوية، الهرمونية، الشعاعية، المعالجة الموجهة لمستقبلات الـHer2، والمعالجة المناعية الحديثة وذلك حسب حجم الورم، درجة إصابة العقد اللمفاوية، حالة المستقبلات الهرمونية، مستقبلات الـHer2، درجة التمايز النسيجي، وجودالحمل، وسن الضهي.

إن المعالجات الأساسية التي تمنع تكاثر ونمو الخلايا الورمية وتسبب توقف نمو الورم وتراجعه هي الكيماوية، الهرمونية، الموجهة لل‌Her2، والمناعية الحديثة.

لذلك ازدادت الدراسات والتجارب للاستفادة من المعالجة الكيماوية بالشكل الأمثل في سرطان الثدي T2 وتم إضافتها في الأورام الباكرة القابلة للجراحة في السنوات الأخيرة وخاصة مع ازدياد إجراء الجراحة المحافظة على الثدي بعد أن كانت تعطى سابقاً فقط في الأورام المتقدمة والداء النقيلي.

1-2-الهدف من البحث:

يهدف هذا البحث إلى مقارنة النتائج السريرية في مريضات سرطان الثدي T2 اللواتي خضعن للعلاج الكيماوي قبل الجراحة واللواتي لم يفعلن ذلك. و تحديد مجموعة المرضى الذين يكونون أكثر استفادة بعد العلاج الكيماوي من حيث معدلات استطباب إعادة الاستئصال وذلك للاعتماد على أفضل الوسائل لتطبيق المعالجة المحافظة للثدي المصاب بدلاً من الطريقة الغازية وما ينجم عنها من اختلاطات جراحية وتأثيرات نفسية على المريضة .

1-3-مواد وطرائق البحث:

1-3-1. تصميم البحث: دراسة حشدية تراجعية **Cohort prospective study**

1-3-2. عينة البحث:

معايير الإدخال في البحث:

مريضات سرطان الثدي T2 (2-5 سم) غير النقيلي .

معايير الاستبعاد من البحث:

1. مريضات سرطان الثدي بحجم أكبر من 5 سم أو أقل من 2 سم .
2. الداء النقيلي أو المتقدم موضعياً أو الورم المتعدد البؤر أو المراكز
3. سوابق إصابة قديمة بسرطان الثدي في الجهة نفسها المصابة حالياً أو الجهة المقابلة ولم تتعرض لعلاج متمم سابق
4. المريضات اللواتي لديهن حساسية تجاه أحد عناصر الأدوية الكيماوية المستخدمة في المعالجة
5. المريضات اللواتي رفضن المشاركة في الدراسة و المريضات اللواتي لا يوجد وسيلة للتواصل معهم

1-3-3. مكان البحث: مشافي التعليم العالي المواساة والأسد والبيروني الجامعيين

1-3-4. مدة البحث: من أيلول 2017 حتى أيلول 2019

1-3-5. طريقة العمل:

تم أخذ الموافقة على إجراء البحث من قبل مجلس قسم الجراحة، مجلس كلية الطب البشري، جامعة دمشق، والهيئة العامة لمشافي المواساة والأسد والبيروني الجامعيين على استخدام موارد الهيئات وقد تم البدء بمراجعة أضابير المرضى وتم اللجوء إلى أرشيف المشافي المذكورة (قسم العمليات، العيادات والتشريح المرضي) حيث تم ملئ استمارة خاصة لكل مريضة تتضمن المعلومات السريرية والتشخيصية والعلاجية الخاصة بها (استبيان خاص مرفق لاحقاً) ، وتم الإتصال مع المريضات الذين توفرت لدينا طرق الإتصال بهم عن طريق الهاتف أو الطبيب المشرف

المعالج للحصول على متابعات وضعهم الصحي ونتائج الجراحة المجراة لهم ومتابعة نتيجة التشريح المرضي النهائية ومعرفة حالة حواف الاستئصال لتحري النكس لديهم في حال حدوثه والبقيا.

تم تقسيم المريضات إلى مجموعتين : مجموعة أجريت لهن جراحة على الثدي بدون إعطاء جرعات كيماوية قبل الجراحة و ومجموعة خضعن لجرعات كيماوية قبل الجراحة . الجراحة الأولية شملت إما جراحة محافظة أو استئصال الثدي وكانت المدة الزمنية لإجراء الجراحة بعد العلاج الكيماوي حوالي 3–4 أسابيع وشملت أيضا إما جراحة محافظة أو استئصال الثدي وقد شملت المعالجة الكيماوية إعطاء أحد مركبات البلاتينات(الكاربوبلاتين بجرعة Carboplatin 6 AUC) مع أحد مركبات التاكسانات (الباكليتاكسيل Paclitaxel 80mg/m2) أو (الدوكسيتاكسيلDocetaxel 75mg/m2) كل 21 يوماً لمدة 4 دورات (بخلاف ماذكر في عنوان البحث حيث كانت تعطى سابقاً 3 جرعات) ثم يعاد تقييم المريضة سريرياً وشعاعياً وفي حال بقاء الورم نستمر بإعطاء المعالجة دورتين إضافيتين وتم إعطاء الباكليتاكسيل أو الدوكسيتاكسيل حسب الدواء المتوفر في مشفى البيروني الجامعي . ويجب التنويه إلى أن الباكليتاسيل الذي يسمى تجارياً التاكسول (Taxol) حسب التوصيات الإرشادية للNCCN يعطى أسبوعياً لمدة 16 أسبوعاً لكن ضمن ظروف بلادنا وظروف المرضى كانت تعطى كل 21 يوم مع جرعة الكاربوبلاتين.

1–4–اعتبارات أخلاقية:

لم تتضمن الدراسة ما قد يشير إلى هوية المريضة واستخدمت البيانات في الدراسة بشكل مرمز، حيث تم ترميز اسم المريضة بأخذ اول حرف من اسمها ونسبتها.

1–5–التكاليف:

لايوجد

1–6–حجم العينة:

تم حساب حجم عينة البحث باستخدام معادلة ستيفن ثومبسون Steven Sompson على الشكل الآتي:

$$n = \frac{N \times p(1-p)}{\left[\left[N-1 \times \left(d^2 \div z^2\right)\right] + p(1-p)\right]}$$

حيث:

N: هو حجم المجتمع باعتبار عدد حالات سرطان الثدي T2 التي تُشخص في المشافي التعليمية خلال مدة الدراسة.

P: نسبة توفر الخاصية والمحايدة = 0.50

Z: الدرجة المعيارية لمستوى الثقة 0.95 وتساوي 1.96

d: نسبة الخطأ 0.05

وبتطبيق المعادلة يكون حجم العيّنة المطلوب 167 سيدة مصابة بسرطان الثدي T2

1-7-المفاهيم والاعتبارات:

- **معدل البقيا(Survival Rate)**:هو نسبة الأشخاص الذين بقوا على قيد الحياة لفترة زمنية معينة بعد تشخيص المرض ويفيد في تحديد إنذار المرض من خلال معدل البقيا المرتبط به **[122-121]**.
- **معدل البقيا الخالي من النكس(Recurrence-free survival)** :هو المدة بعد تطبيق العلاج الاولي لتحقيق الشفاء للسرطان والذي يكون فيه المريض خالياً من أعراض وعلامات السرطان ويفيد في تحديد فعالية العلاج **[122-121]**.
- **الاستجابة المرضية الكاملة(Pathological complete response PCR)**:يحدد حسب تصنيف **Chevalliers** حيث لايوجد سرطان غازٍ في الثدي أو العقد اللمفاوية الإبطية أو فقط كارسينوما موضعة في الثدي مع عقد لمفاوية سلبية **[49-107]**.
- **الاستجابةالجزئية للورم:** هو تناقص حجم الورم والخلوية السرطانية تصبح أقل من 50%**[49-107]**.

وفيما يلي نسخة عن استمارة البحث العلمي :

استمارة البحث العلمي:

اسم المريضة: العمر: الوزن: مكان السكن:

الحالة العائلية: عدد الاولاد : الحالة الطمثية: المهنة:

رقم المريضة: رقم الإضبارة: رقم موبايل للتواصل:

- القصة المرضية والفحص السريري الشامل:.....
- جهة الثدي المصاب موقع الورم وحجمه (T) (من خلال الفحص السريري ونتيجة الماموو/اوالإيكو وفي بعض الحالات حسب نتيجة مرنان الثدي):.....
- نمط الكاسينوما(قنوية–فصيصية):.....
- حالة العقد اللمفاوية الإبطية والثديية الباطنة (N) (من خلال الفحص السريري والإيكوللعقد الإبطية وCT الصدر لتحديد حالة العقد الثديية الباطنة):.....
- السوابق المرضية– الدوائية– الجراحية– التحسسية :.....
- المخبريات:.....
- الاستقصاءات الشعاعية:

1. الماموغرافي للثديين والإيكوغرافي للثديين والإبطين(ذكرت في الأعلى):.....
2. طبق محوري /او/ مرنان للبطن والحوض لنفي النقائل البعيدة:.....
3. طبقي محوري للصدر لنفي النقائل الرئوية وتحديد حالة العقد اللمفاوية الثديية الباطنة كما ذكرنا في الأعلى:.....
4. ومضان العظام في حال إجراءه:.....
5. PET-ct في بعض الحالات التي لم نستطيع نفي النقائل البعيدة بالCT والMRI.

- نمط المعالجة الكيماوية وعدد الجرعات ومدة المعالجة الكيماوية:.....

- هل حدث اختلاط أثناء المعالجة الكيماوية: .....
- تقييم سريري وشعاعي للورم بعد كل دورة من المعالجة الكيماوية:.....
- نوع العمل الجراحي بعد المعالجة الكيماوية:.....
  - ✓ استئصال ثدي جذري
  - ✓ استئصال ثدي محافظ

  وإعادة تصنيع الثدي مباشرة أو في وقت لاحق
- نتيجة التشريح المرضي بعد الجراحة وتحديد حجم الورم المتبقي : .....

منظمة الإستمارة:

1-8- طرق التحليل الإحصائي:

بعد الانتهاء من جمع البيانات تم وبشـكل دوري إدخال جميع البيانات إلى الحاسـوب عبر برنامج SPSS (IBM SPSS Statistics الإصـدار 23 سـنة 2015) الذي تم اعتماده في تحليل المعلومات واسـتخلاص النتائج بالاعتماد على المعايير والاختبارات الإحصائية التالية:

❖ **المتوسط الحسابي** $\overline{X}$:

ويحسب من العلاقة الآتية

$$\overline{X} = \frac{\sum X_i}{n}$$

حيث: $\overline{X}$: المتوسط الحسابي

Xi: مفردات العينة

n : عدد المفردات

❖ **الانحراف المعياري** σ: ويحســـب بالعلاقة الآتية: حيث σ :

$$\sigma = \sqrt{\frac{\sum(\overline{X} - X_i)^2}{n-1}}$$

الانحراف المعياري.

Xi: مفردات العينة.

n :عدد المفردات.

$\overline{X}$: المتوسط الحسابي.

❖ تم اعتماد الاختبار الإحصائي test Chi-square X2 (لدراسة المتغيرات الفئوية) و Student's t test و ANOVA Mann-Whitney U test (لدراسة المتغيرات المستمرة) لدراسة الفروقات بين المجموعات وإظهار الأهمية الإحصائية لهذه الفروقات، حيث اعتمدت قيمة $P \leq 0.05$ ليكون هناك فرق إحصائي هام.

❖ تم تلخيص النتائج بجداول ومخططات حسب توزع المريضات ونسبهم المئوية باستخدام الجداول التكرارية (Frequency Table) : وهي جداول تبين التكرار والنسب المئوية لكل فئة من فئات المتغير المدروس(كالعمر وحجم الورم و..) والمخططات البيانية (Charts): واستخدمنا منها مخططات الأعمدة (Bar Charts) .

الفصل الثاني: نتائج البحث

- ✓ عدد المرضى الذين شخص لهم سرطان الثدي T2 كان 211 مريضة
- ✓ تم استبعاد 24 مريضة بعد استكمال الدراسة حيث كان الورم لديهن أصغر من 2 سم أو أكبر من5 سم
- ✓ تم استبعاد 11 مريضة بعد استكمال الدراسة حيث وجد لديهن داء نقيلي
- ✓ تم استبعاد مريضتين بعد استكمال الدراسة حيث كان الورم لديهن متقدم موضعيا
- ✓ تم استبعاد 3 مريضات لأنهم رفضوا المشاركة
- ✓ وبالتالي أصبحت العينة النهائية 171 مريضة
- ✓ ثم خلال إجراء الدراسة تم استبعاد 4 مريضات بسبب فقدان القدرة على التواصل معهم
- ✓ كانت العينة النهائية **167 مريضة**

- قمنا بإدخال هذه البيانات إلى الحاسوب ودراستها إحصائياً باستخدام برنامج SPSS، حيث قمنا بتقسيم عينة البحث بحسب العمر، حجم الورم، حالة العقد اللمفاوية، نمط التشريح المرضي، وحالة المستقبلات وذلك في كلا مجموعتي الجراحة الأولية والعلاج الكيماوي .

2-1-المتغيرات المدروسة عند مريضات البحث:

العمر

حجم الورم

التشريح المرضي

حالة العقد اللمفاوية

حالة المستقبلات

الجدول(2-1): المتغيرات المدروسة عند مريضات البحث

الخصائص		الجراحة البدئية	العلاج الكيماوي
العمر	قبل / حول سن اليأس	(57.7)71	(69.9)29
	بعد سن اليأس	(43.3)52	(14.1)15
حجم الورم	2-3 سم	(26.8)33	(30)17
	3-4 سم	(22)27	(25)11
	4-5 سم	(51.2)67	(45)20
حالة العقد اللمفية	إيجابية	(54)66	(69)31
	سلبية	(46)57	(31)13
التشريح المرضي	كارسينوما قنوية غازية	(88.6)109	(90.1)40
	كارسينوما فصيصية غازية	(11.4)14	(9.9)14
المستقبلات	الاستروجين (+)	(82)101	(70)38
	البروجسترون(+)	(77)98	(58)25
	Her-2 (+)	(28)34	(22)10

2-2-توزع المريضات حسب العمر:

الجدول(2-2): توزع المريضات حسب العمر

االعمر	**مجموعة الجراحة الأولية**	**مجموعة العلاج الكيماوي**
ما قبل/حول انقطاع الطمث	71 (57.7%)	29 (65.9%)
ما بعد انقطاع الطمث	52 (42.3%)	15 (34.1%)
المجموع	123	44

2-3-توزع المريضات حسب حجم الورم:

جدول(2-3): تقسيم المرضى حسب حجم الورم T2

حجم الورم	مجموعة الجراحة الأولية	مجموعة العلاج الكيماوي
2-3 سم	33 (26.8%)	13 (29.5%)
3-4 سم	27 (22%)	11 (25%)
4-5 سم	63 (51.2%)	20 (45%)
المجموع	123	44

2-4-توزع المريضات حسب حالة العقد اللمفاوية:

جدول(2-4): تقسيم المرضى حسب حالة العقد اللمفية

حالة العقد اللمفية	مجموعة الجراحة الأولية	مجموعة العلاج الكيماوي
إيجابية	66(54%)	31(69%)
سلبية	57(46%)	13(31%)
المجموع	123	44

2-5- توزع المريضات حسب نمط التشريح المرضي للورم:

جدول(2-5): تقسيم المرضى حسب التشريح المرضي للورم

التشريح المرضي	مجموعة الجراحة الأولية	مجموعة العلاج الكيماوي
كارسينوما قنوية غازية	109 (88.6%)	40(90.1%)
كارسينوما فصيصية غازية	14(11.4%)	4(9.9%)
المجموع	123	44

2-6- توزع المريضات حسب حالة المستقبلات :

جدول (2-6): تقسيم المرضى حسب مستقبلات الاستروجين ER

مستقبلات الاستروجين	مجموعة الجراحة الأولية	مجموعة العلاج الكيماوي
إيجابية	(%82)101	(%70)38
سلبية	(%18)22	(%30)13
المجموع	123	44

جدول (2-7): تقسيم المرضى حسب مستقبلات البروجسترون PR

مستقبلات البروجسترون	مجموعة الجراحة الأولية	مجموعة العلاج الكيماوي
إيجابية	(%79)98	(%58)25
سلبية	(%21)25	(%42)19
المجموع	123	44

جدول (2-8): تقسيم المرضى حسب حالة HER-2

حالة HER-2	مجموعة الجراحة الأولية	مجموعة العلاج الكيماوي
إيجابية	(%28)34	(%22)10
سلبية	(%72) 89	(%78)34
المجموع	123	44

2-7- النتائج النهائية :

حدثت استجابة مرضية في 95.5٪ (42 من 44) من مريضات مجموعة العلاج الكيماوي . من بين هؤلاء ، 29.5٪ (13 من 44) لديهم استجابة كاملة و66٪ (29 من 44) لديهم استجابة جزئية. أما نسبة 4.5٪ المتبقية (2 من 44) فحدث تطور المرض وتم تصنيفه على أنه غير مستجيب.

جدول (2-9): تقسيم مرضى مجموعة العلاج الكيماوي حسب الاستجابة المرضية

	العدد	**النسبة المئوية**
استجابة كاملة	13	(%29.5)
استجابة جزئية	29	(%66)
عدم استجابة	2	(%4.5)
المجموع	44	%100

كان 23 (52.3٪) من المرضى إيجابيي العقد المفية و 21 (47.7٪) سلبيي العقد بعد العلاج الكيماوي . حيث نتج عن العلاج الكيماوي قبل الجراحة 10 مريضات سلبيات العقد من أصل 31 مريضة كانت إيجابية.

جدول(2-10): تقسيم مرضى مجموعة العلاج الكيماوي حسب استجابة العقد اللمفية للعلاج الكيماوي

	العدد	**النسبة المئوية**
عدم استجابة	21	(%67.8)
عقد أصبحت سلبية	10	(%32.2)
المجموع	31	%100

انخفض حجم الورم في مرضى مجموعة العلاج الكيماوي بنسبة 76% لأورام أقل من 30 ملم (10 من أصل 13) و54.5% لأورام 40 ملم (6 من اصل11)، و45% لأورام 50 ملم (9 من اصل 20) مع هوامش سلبية بعد الجراحة وبالتالي انخفاض معدل إعادة الاستئصال (10٪ مقابل 30٪) مقارنة بالمرضى في مجموعة الجراحة الأولية .إضافة إلى ذلك، من بين جميع المرضى الذين خضعوا لجراحة محافظة ، انتهى الأمر بنسبة أكبر بكثير في مجموعة العلاج الكيماوي قبل الجراحة باستخدام الجراحة المحافظة كعملية نهائية (96٪ مقابل 91٪).

اختلفت معدلات إعادة الاستئصال حسب حجم الورم على النحو التالي: 12٪ لأورام 30 ملم ، و 14٪ لأورام 40 ملم ، و 19٪ لأورام 50 ملم في مجموعة الجراحة الأولية مقارنة مع 5% و6% و9% على الترتيب في مجموعة العلاج الكيماوي . وبذلك ، قلل العلاج الكيماوي من معدل إعادة الاستئصال في جميع مجموعات قطر الورم وزاد من نسبة الجراحة المحافظة على الثدي وفقًا لحجم الورم.

جدول (2–11): تقسيم المرضى حسب حالة الجراحة البدئية

	مجموعة الجراحة الأولية	**مجموعة العلاج الكيماوي**
جراحة محافظة	57(%46.3)	28(%63.6)
استئصال ثدي	66(%53.7)	16(%36.4)
المجموع	123	44

جدول (2–12): تقسيم المرضى حسب الحاجة لإعادة الاستئصال / استئصال الثدي بعد الجراحة المحافظة

	نعم	**لا**	المجموع	**P-value**
مجموعة الجراحة الأولية	17(%29.8)	40(%70.2)	57	0.03
مجموعة العلاج الكيماوي	3(%10.7)	25(%89.3)	28	

جدول (2-13): تقسيم المرضى حسب الحاجة لإعادة الاستئصال / استئصال الثدي بعد الجراحة المحافظة حسب حجم الورم

	مجموعة الجراحة الأولية	مجموعة العلاج الكيماوي
2-3 سم	%12	%5
3-4 سم	%14	%6
4-5 سم	%19	%9

جدول (2-14): تقسيم المرضى حسب حالة الجراحة المحافظة النهائية

	مجموعة الجراحة الأولية	مجموعة العلاج الكيماوي
جراحة محافظة بدئية	57	28
جراحة محافظة نهائية	52	27
النسبة	%91	%96

النكس والبقيـا :

تمكنا من متابعة المريضات بعد إجراء العمل الجراحي لمدة سنتين وشوهد النكس الورمي في هذه الدراسة لدى 24 مريضة من أصل 167 مريضة . وتوزعت هذه الحالات على النكس الموضعي، والنكس البعيد. ومن الجدير بالذكر أن جميع حالات النكس التي حدثت في هذه الدراسة قد حدثت خلال 12-18 شهراً من إجراء العمل الجراحي، ولم تشاهد أي حالة نكس خلال السنة الاولى بعد الجراحة.

معدلات النكس الموضعي أقل في المرضى الذين تلقوا العلاج الكيماوي قبل الجراحة مقارنة بمرضى مجموعة الجراحة الأولية لكن بفارق بسيط بين المجموعتين. وحدث في 6 مريضات في مجموعة الجراحة الأولية ، مريضتين كانتا معالجتين باستئصال محافظ ، وتم استكمال الجراحة بإجراء استئصال ثدي جذري معدل. ولم يلاحظ

في التشريح المرضي النهائي وجود نكس ورمي في الإبط. وباقي الحالات بعد استئصال الثدي. وحدث النكس الموضعي في مجموعة العلاج الكيماوي في مريضتين فقط مع جراحة محافظة .

جدول (2-15): تقسيم المرضى حسب النكس الموضعي

	عدد الحالات الكلي	النكس الموضعي	النسبة	P-value
مجموعة الجراحة الأولية	123	6	4.9	0.382
مجموعة العلاج الكيماوي	44	2	4.5	
المجموع	167	8	4.8	

و لقد شوهد النكس البعيد في 9.6% من جميع المريضات في هذه الدراسة خلال فترة المتابعة ، وبالنسبة لمجموعتي الدراسة فقد حدث النكس البعيد في 13 مريضة من أصل 123 مريضات في مجموعة الجراحة الأولية (10.5%)، وفي 3 مريضات من أصل 44 مريضة في المجموعة التي خضعت للعلاج الكيماوي (6.8%).

جدول (2-16): تقسيم المرضى حسب النكس البعيد

	عدد الحالات الكلي	النكس البعيد	النسبة	P-value
مجموعة الجراحة الأولية	123	13	10.5	0.443
مجموعة العلاج الكيماوي	44	3	6.8	
المجموع	167	16	9.6	

ويشكل النكس البعيد المشكلة الأكبر لدى مريضات سرطان الثدي، لأنه يشير إلى تحول المرض من حالة قابلة للشفاء إلى حالة غير قابلة للشفاء وقاتلة على المدى الطويل. ولا تشاهد النقائل البعيدة كعرض أول لسرطان الثدي

إلا في 6–7% من الحالات فقط، وبذلك فإن معظم الانتقالات البعيدة تشاهد بسبب النكس البعيد بعد فترة من المعالجة.

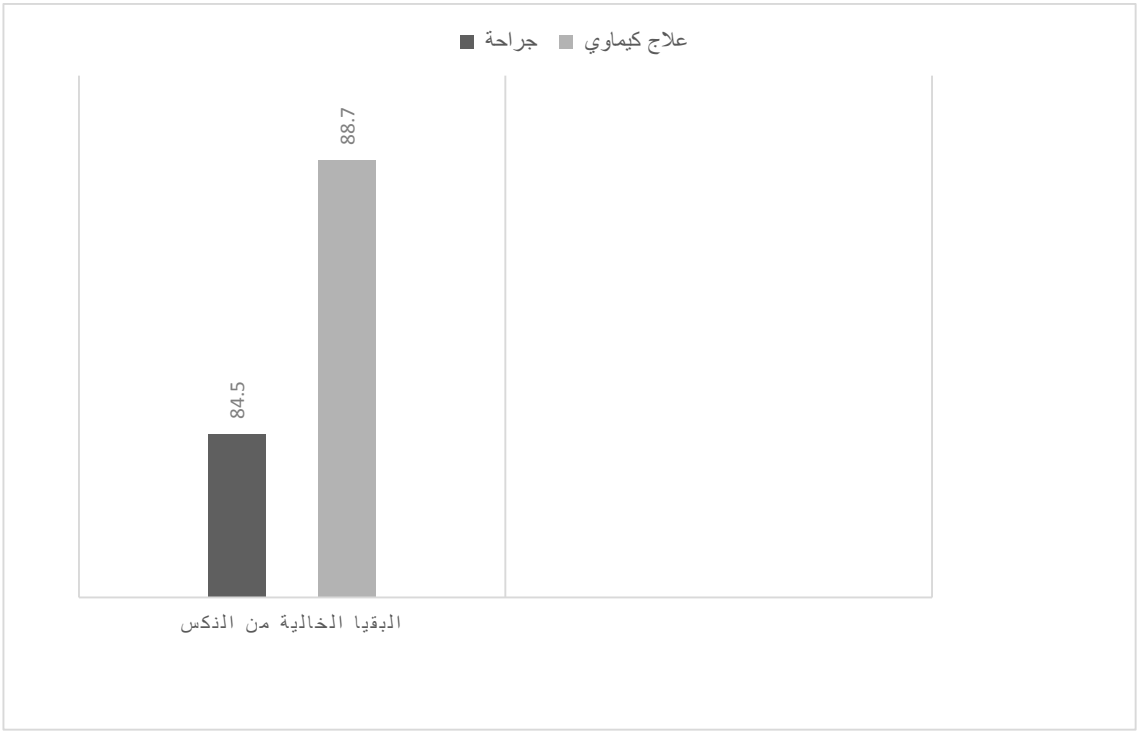
أما نسبة النكس الإجمالي توزعت كالتالي :

جدول (2–17): تقسيم المرضى حسب النكس الاجمالي

		حدوث النكس		المجموع	P-Value
		حدوث النكس	عدم حدوث النكس		
مجموعة الجراحة الأولية	العدد	19	104	123	0.361
	النسبة	15.5%	84.5%	100%	
مجموعة العلاج الكيماوي	العدد	5	39	44	
	النسبة	11.3%	88.7%	100%	
المجموع	العدد	24	143	167	
	النسبة	14.3%	85.7%	100%	

لدى المقارنة بين مجموعتي البحث فإن نسبة النكس الإجمالي بلغت 14.3% (15.5 % في مجموعة الجراحة الأولية مقابل 11.3% في مجموعة العلاج الكيماوي) . وبلغت معدلات البقيا الخالية من النكس لمدة عامين (فترة متابعة المريضات) 84.5 % في مجموعة مجموعة الجراحة الأولية مقابل 88.7 % في مجموعة العلاج الكيماوي .

وقد أظهر التحليل الإحصائي أن هذه الاختلافات لا تمتلك أهمية من الناحية الإحصائية ولا تشير إلى وجود فروق بين المجموعتين بالنسبة لمعدلات النكس الإجمالي ومعدلات البقيا الخالية من النكس.



المخطط (2–1). مقارنة معدلات البقيا الخالية من النكس

الفصل الثالث: المقارنة بنتائج الدراسات عالمية

قمنا بمراجعة 3 أبحاث عن فعالية المعالجة الكيماوية قبل الجراحة في الأورام القابلة للجراحة ، بحث واحد منها درس الأورام T2 أما بقية الأبحاث لم تتطرق لحجم الورم.

3-1-لمحة موجزة عن دراسات المقارنة:

الجدول(2-18): لمحة موجزة عن الدراسات التي ستقارن نتائجها مع نتائجنا

الباحث	الدولة	عام النشر	السنة	العدد
دراستنا	سورية		من أيلول 2017 حتى أيلول 2019	167
Institute of Oncology, Istanbul University،	تركيا	تموز 2015	من كانون اول2008 حتى أيلول 2011	251
World J surg	امريكا	أيار 2020	من 2011 لغاية 2015	280
J surg oncol	أمريكا	شباط 2021	من 2014 لغاية 2020	162

- سنوات نشر الدراسات ما بين 2015-2020 فهي حديثة وبالتالي فإن موضوع هذه الدراسة يعتبر من المواضيع قيد البحث حالياً.
- هناك اختلاف كبير بين الدراسات من حيث حجم العينة هذا يرجع للاختلاف في فترة كل منها وعدد المراكز المشاركة فيها وعدد السنوات التي أجريت خلالها الدراسة.

3-2-الدراسة التي تشبه دراستنا

الدراسة نشرت في تموز 2015 أجريت في مركز Institute of Oncology في جامعة اسطنبول في تركيا على 251 مريضة سرطان ثدي T2 متوسط أعمارهن 52 سنة وأعطي للمرضى في حال العلاج الكيماوي 4 دورات من60 mg/m^2 من doxorubicin مع 600 mg/m^2 من cyclophosphamide كل 21 يوم ثم أتبعت ب 100 mg/m^2 من docetaxel لمدة 4 دورات كل 21 يوم .

هناك خصائص ومتغيرات شملتها هذه الدراسة و لم تشملها دراستنا كتعدد البؤر وغزو الاوعية اللمفية ومشعر كتلة الجسم والمستوى التعليمي أما الخصائص المشتركة مع دراستنا فهي الحالة الطمثية وحجم الورم وحالة العقد اللمفاوية ونوع التشريح المرضي وحالة المستقبلات.

بحثت نسبة إيجابية الحواف الجراحية ومعدلات إعادة الاستئصال وحالة الجراحة النهائية ولم تتطرق الدراسة إلى نسبة النكس والبقيا انما اقتصرت على نسبة النكس الموضعي فقط .

3-2-1. خصائص المريضات ضمن هذه الدراسة والمقارنة مع دراستنا:

	الجدول(2-19): يظهر المتغيرات التي تم دراستها في الدراسة التركية ومقارنة التوزع مع دراستنا			
الخصائص:	**العدد(%)**			
	الدراسة التركية		**دراستنا**	
	الجراحة البدئية	العلاج الكيماوي	الجراحة البدئية	العلاج الكيماوي
العمر قبل / حول سن اليأس	(43)61	(48)53	(57.7)71	(69.9)29
بعد سن اليأس	(53)80	(52)57	(43.3)52	(14.1)15

حجم الورم	2–3 سم	39 (27.2)	31(28.1)	33(26.8)	17(30)
	3–4 سم	30(21.3)	24(21.8)	27(22)	11(25)
	4–5 سم	72(51)	55(50)	67(51.2)	20(45)
حالة العقد اللمفية	إيجابية	64(45)	34(31)	66(54)	31(69)
	سلبية	77(55)	76(69)	57(46)	13(31)
التشريح المرضي	كارسينوما قنوية غازية	116(82)	98(89)	109(88.6)	40(90.1)
	كارسينوما فصيصية غازية	6(4.2)	3(2.7)	14(11.4)	14(9.9)

3–2–2. النتائج النهائية في هذه الدراسة والمقارنة مع دراستنا:

نتج عن العلاج الكيماوي استجابة سريرية في 98٪ (108 من 110) من المريضات. من بين هؤلاء ، 54٪ (59 من 110) لديهم استجابة سريرية كاملة و 44٪ (49 من 110) لديهم استجابة سريرية جزئية. أما نسبة 3٪ المتبقية (2 من 110) فحدث تطور المرض أو أن المرض مستقر وتم تصنيفهم على أنهم غير مستجيبون. يرتبط معدل الاستجابة المرضية الكاملة بشكل كبير بحجم الورم في العلاج الاولي ؛ وكانت 81٪ للأورام بقطر أقصى إلى 3 سم ، و 50٪ لأورام 4 سم ، و 7٪ لأورام 5 سم ، على التوالي .

كان 45 (49.1٪) من المرضى إيجابيي العقد المفية و 56 (50.9٪) سلبيي العقد بعد العلاج الكيماوي . نتج عن العلاج الكيماوي قبل الجراحة 24 مريضة سلبية العقد من أصل 76 مريضة كانت إيجابية. تحولت اثنتين من المريضات الذين تم تشخيصهم سلبيات سريريًا مبدئيًا إلى ايجابيات .

كان المرضى في مجموعة العلاج الكيماوي ذوي هوامش سلبية أكثر وبالتالي أقل عرضة للخضوع لإعادة الاستئصال بهامش إيجابي (5٪ مقابل 16٪) مقارنة بالمرضى في مجموعة الجراحة الأولية .

علاوة على ذلك، من بين جميع المرضى الذين خضعوا لجراحة محافظة ، انتهى الأمر بنسبة أكبر بكثير في مجموعة العلاج الكيماوي قبل الجراحة باستخدام الجراحة المحافظة كعملية نهائية (99٪ مقابل 92٪).

اختلفت معدلات إعادة الاستئصال لجميع مرضى الجراحة المحافظة حسب حجم الورم ومجموعة العلاج على النحو التالي: 11٪ لأورام 30 ملم ، و 19٪ لأورام 40 ملم ، و 14٪ لأورام 50 ملم في مجموعة الجراحة الأولية . ومع ذلك ، في مجموعة العلاج الكيماوي ، كانت هناك حاجة لإعادة الاستئصال في 7 ٪ فقط من الأورام التي يتراوح حجمها بين 41 و 50 ملم. لذلك ، قلل العلاج الكيماوي من معدل إعادة الاستئصال في جميع مجموعات قطر الورم وزاد من نسبة الجراحة المحافظة على الثدي وفقًا لحجم الورم.

معدلات النكس الموضعي كانت أعلى في المرضى الذين تلقوا العلاج الكيماوي قبل الجراحة مقارنة بمرضى الجراحة الأولية لكن بفارق بسيط بين المجموعتين. وفسرت هذه النتيجة بعدم كفاية استئصال الورم المصاب بهوامش إيجابية والتي تبدو طبيعية أثناء الجراحة ولكنها تحوي خلايا ورمية داخل انسجة الثدي .

ولم تتطرق الدراسة إلى معدلات النكس البعيد وفترة البقيا .

جدول (2–20): تقسيم مرضى مجموعة العلاج الكيماوي حسب الاستجابة السريرية في الدراسة التركية

	العدد	**النسبة المئوية**
استجابة سريرية كاملة	59	(%54)
استجابة سريرية جزئية	49	(%44)
عدم استجابة	2	(%2)
المجموع	110	%100

جدول(2-21): تقسيم مرضى مجموعة العلاج الكيماوي حسب استجابة العقد اللمفية للعلاج في الدراسة التركية

	العدد	النسبة المئوية
عدم استجابة	52	(%68.5)
عقد أصبحت سلبية	24	(%31.5)
المجموع	76	%100

جدول (2-22): تقسيم المرضى حسب حالة الجراحة البدئية في الدراسة التركية

	مجموعة الجراحة الأولية	مجموعة العلاج الكيماوي
جراحة محافظة	(%82)116	(%73)80
استئصال ثدي	(%18)25	(%27)30
المجموع	141	110

جدول (2-23): تقسيم المرضى حسب الحاجة لإعادة الاستئصال / استئصال الثدي بعد الجراحة المحافظة في الدراسة التركية

	نعم	لا	المجموع	P-value
مجموعة الجراحة الأولية	(%16)18	(%84)98	116	0.02
مجموعة العلاج الكيماوي	(%5)4	(%95)76	80	

جدول (2-24): تقسيم المرضى حسب حالة الجراحة النهائية في الدراسة التركية

	مجموعة الجراحة الأولية	مجموعة العلاج الكيماوي
جراحة محافظة	(%76)107	(%72)79
استئصال ثدي	(%24)34	(%28)31
المجموع	141	110

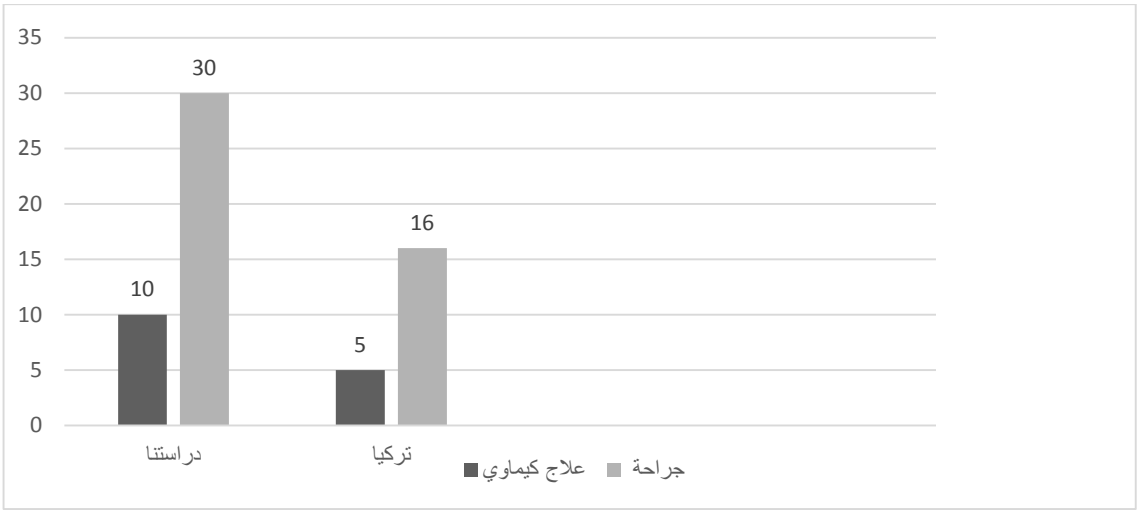
جدول (2-25): تقسيم المرضى حسب حالة الجراحة المحافظة النهائية في الدراسة التركية

	مجموعة الجراحة الأولية	مجموعة العلاج الكيماوي
جراحة محافظة بدئية	116	80
جراحة محافظة نهائية	107	79
النسبة	%92	%99

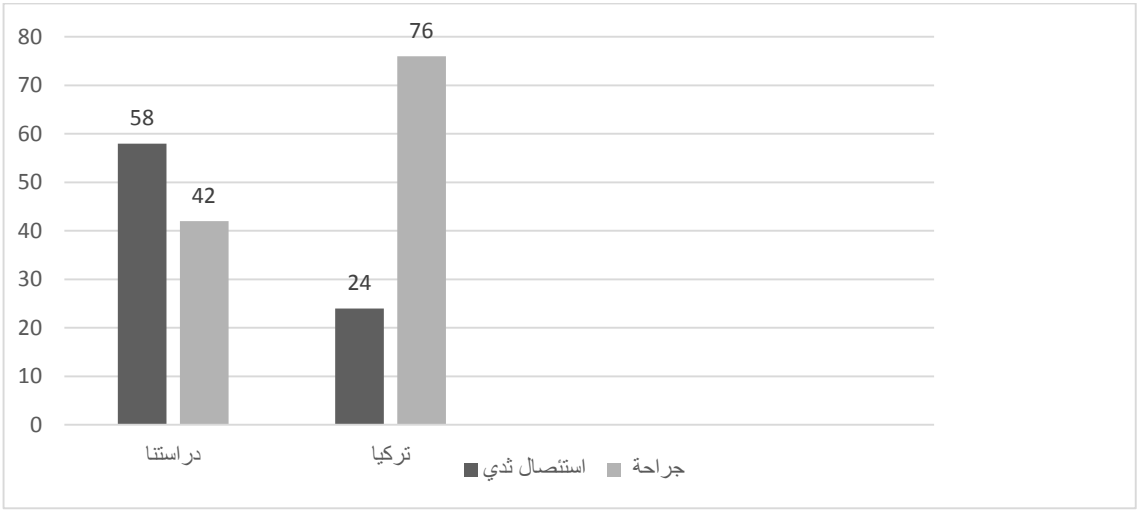
جدول (2-26): تقسيم المرضى حسب النكس الموضعي بعد الجراحة المحافظة في الدراسة التركية

	مجموعة الجراحة الأولية	مجموعة العلاج الكيماوي
عدد الحالات الكلي	107	79
النكس الموضعي	5	4
النسبة المئوية	%4.6	% 5

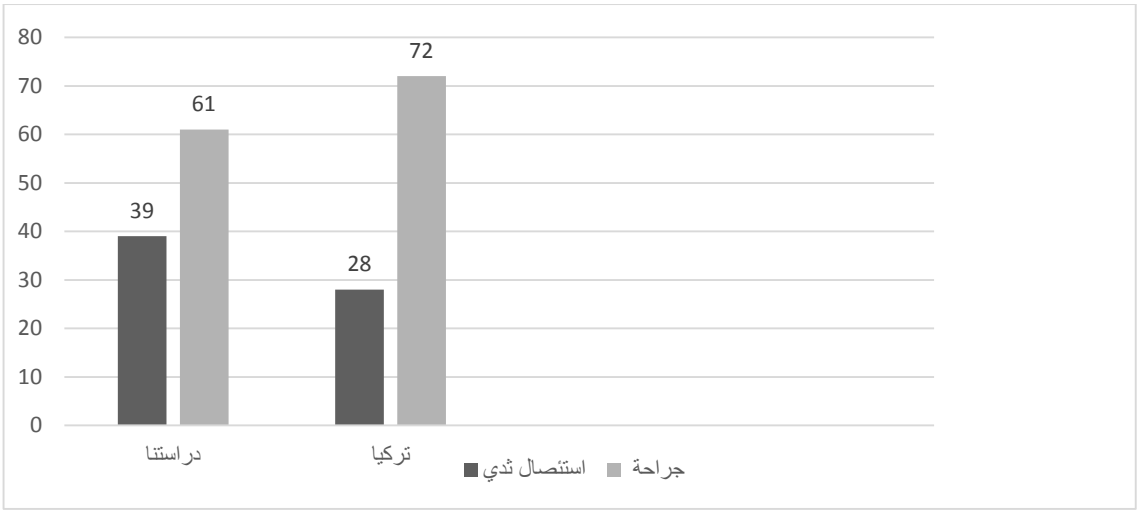
بالمقارنة مع دراستنا كانت النتائج قريبة من حيث إيجابية الحواف ومعدلات إعادة الاستئصال ونسبة الجراحة المحافظة النهائية ولكن معدلات النكس الموضعي كانت أعلى في مجموعة العلاج الكيماوي بفارق بسيط مقارنة مع دراستنا ولم تدرس معدلات النكس البعيد والبقيا.



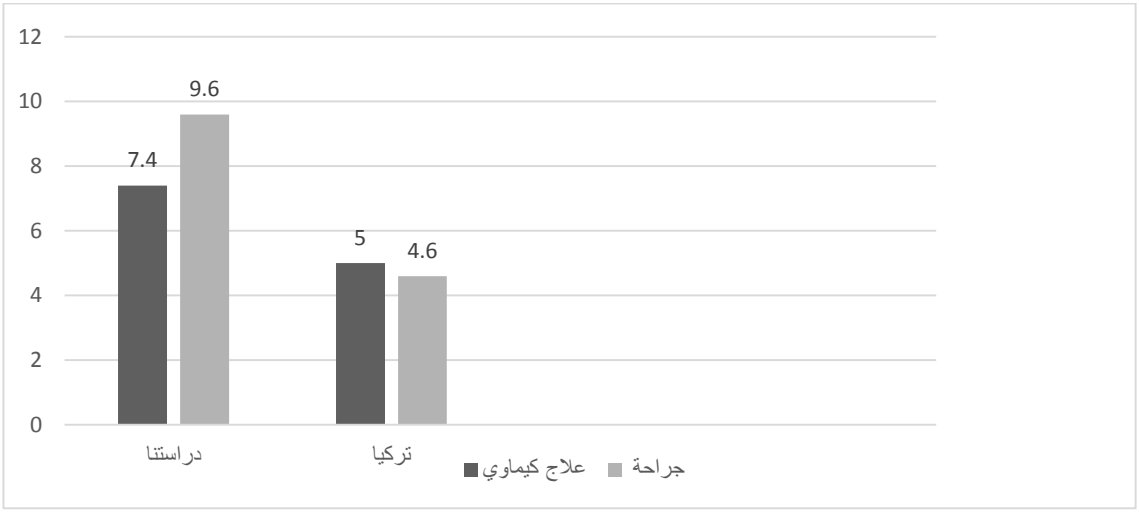
المخطط (2-2). مقارنة معدلات إعادة الاستئصال بين مجموعة الجراحة الأولية و مجموعة العلاج الكيماوي قبل الجراحة بين دراستنا والدراسة التركية



المخطط (2-3). مقارنة معدلات الجراحة النهائية في مجموعة الجراحة الأولية بين دراستنا والدراسة التركية



المخطط (2-4). مقارنة معدلات الجراحة النهائية في مجموعة العلاج الكيماوي قبل الجراحة بين دراستنا والدراسة التركية



المخطط (2-5). مقارنة معدلات النكس الموضعي بين مجموعة الجراحة الأولية و مجموعة العلاج الكيماوي قبل الجراحة بين دراستنا والدراسة التركية

3-3- مقارنة النتائج مع نتائج الدراسات العالمية:

الجدول(2-27): مقارنة نتائج دراستنا مع نتائج الدراسات العالمية

			دراستنا	تركيا	أمريكا 2020	امريكا2021
العدد الكلي			167	251	280	162
العلاج الكيماوي			44	110	211	95
الجراحة البدئية (المحافظة)			57	116	69	67
حواف إيجابية (إعادة استئصال)	**علاج كيماوي**		%10	%5	%17	%0
	جراحة		%30	%16	%32	%9
P-value			0.03	0.02	0.02	0.03
الجراحة النهائية	**بعد الجراحة البدئية المحافظة**	**جراحة محافظة**	(%42)52	(%76)107	(%81) 56	-
		استئصال ثدي	(%58)71	(%24)34	(%19)13	-
	بعد العلاج الكيماوي	**جراحة محافظة**	(%61)27	(%72)79	-	-
		استئصال ثدي	(%39)17	(%28)31	-	-

الفصل الرابع: مناقشة النتائج

- نتج عن العلاج الكيماوي في مريضات سرطان الثدي T2 تراجعاً هاماً في حجم الورم وارتفع معدل الجراحة المحافظة على الثدي في مجموعة العلاج الكيماوي مقابل مجموعة الجراحة الأولية . والمريضات اللواتي خضعن لجراحة محافظة على الثدي بعد العلاج الكيماوي كان لديهن معدل أقل من الهوامش الإيجابية وبالتالي معدل أقل لإعادة استئصال على الرغم من أن العرض السريري الأولي كان في مرحلة سريرية أكثر تقدمًا.

- كانت معدلات إعادة الاستئصال أقل في مجموعة العلاج الكيماوي مقارنة بمجموعة الجراحة الأولية (10٪ مقابل 30٪) على الرغم من أن مجموعة العلاج الكيماوي لديها أورام أكبر وأكثر عدوانية ، وكان من المتوقع أن تكون معدلات الهوامش الإيجابية ومعدلات إعادة الاستئصال أعلى. مما يجعل بياناتنا أكثر أهمية وقيمة.

- من بين جميع المريضات اللواتي خضعن لجراحة محافظة ، تم استخدام الجراحة المحافظة كعملية نهائية بنسبة أكبر في مجموعة العلاج الكيماوي قبل الجراحة (96٪ مقابل 91٪). حيث كان الدافع للجراحة المحافظة مختلفاً بين المجموعتين. وتأثر بالمعايير الموضوعية والذاتية وكان الميل تجاه استئصال الثدي على الرغم من أن الجراحة المحافظة كانت ممكنة تقنيًا. كما أثرت نسبة حجم الورم إلى الثدي على قرار الجراح والمريضة بين استئصال الثدي والحفاظ على الثدي.

- لم يتم العثور على فرق كبير في معدلات النكس الموضعي وكذلك النكس البعيد بين المجموعتين. وكانت أعلى في مريضات الجراحة الأولية مقارنة بمريضات مجموعة العلاج الكيماوي وذلك بسبب الهوامش الإيجابية.

- اذاً تتمثل ميزة العلاج الكيماوي قبل الجراحة في إعطاء فرصة لتحقيق هوامش سلبية مع استئصال أنسجة أقل بسبب انكماش الورم. وبالتالي إعطاء فرصة أكبر للجراحة المحافظة . وتتمثل أيضا بانخفاض نسبة النكس سواء النكس الموضعي أو البعيد وبالتالي تحسين فترة البقيا .

الفصل الخامس: المحددات والمعوقات

هناك بعض المحددات والمعوقات لدراستنا وأهمها:

- تمت دراسة نسبة البقيا حتى النكس وتعذر دراسة نسبة البقيا حتى الوفاة .
- طول فترة دراســة كل مريضــة بين إجراء الماموغراف والإيكوغراف والخزعة والانتظار حتى صــدور نتيجة التحليل النسـيجي ثم الطبقي المحوري وذلك بسـبب الضـغط الكبير في أقسـام الأشـعة ومخابر التشـريح المرضـي في مشـافي وزارة التعليم العالي وانعكاس ذلك على التأخر في اجراء الجراحة سـواء سبقها علاج كيماوي ام لم يسبقها.
- أحياناً كانت تتأخر بعض المريضات في تلقي الجرعات في وقتها المناسب بسبب ظروف البلاد التي تمت خلالها فترة الدراسة من صعوبة المواصلات وأحياناً عدم توفر الدواء.
- صعوبة في التواصل مع العديد من المريضات .

الفصل السادس:الخلاصة والتوصيات

- إن إعطاء المعالجة الكيماوية في الأورام T2 في سرطان الثدي تعطي تراجعاً مهماً في حجم الورم في معظم السيدات مع حواف سلبية وبالتالي إمكانية إجراء الجراحة المحافظة بنجاح مع هوامش سلبية نهائية ومايتبع ذلك من فوائد عديدة على المريضة.
- لذلك يجب إعطاء فرصة لأي مريضة تراجع بكتلة ثدي مشتبهة بين 2–5 سم وإجراء دراسة شاملة لها وتحويلها للمعالجة الكيماوية قبل إجراء الجراحة رغم أن الورم صغير الحجم وقابل للجراحة وحتى لو كانت الجراحة المحافظة ممكنة.

وبذلك نقدم التوصيات التالية:

1. يجب أن يشكل العلاج الكيماوي الخط الأول للمعالجة في مريضات سرطان الثدي بقطر 2–5 سم ، وذلك بشرط عدم وجود مضادات استطباب .
2. رفع سوية العلاج الكيماوي المتوفر في القطر عن طريق زيادة المراكز وتأهيل الكوادر اللازمة لزيادة ثقة الجراحين بها.
3. نشر مبادئ الجراحة المحافظة بين الأطباء ،وتشجيعهم على تطبيقها وضرورة إعطاء علاج كيماوي قبل الجراحة لتقليص حجم الورم ولتحقيق سلبية الهوامش و التأكد دائماً من سلامة حواف القطع عند إجراء الجراحة وذلك لتجنب حدوث النكس الموضعي.
4. والأهم يجب توعية جميع النساء عموماً وقريبات المريضات المصابات بسرطان الثدي خصوصاً حول ضرورة تقصي الثدي بواسطة الماموغرام بشكل روتيني لزيادة نسبة الحالات المكتشفة باكراً وبالتالي زيادة فرص العلاج الأمثل.
5. إجراء دراسات أوسع مع حجم عينات أكبر لمقارنة النتائج السريرية للعلاج الكيماوي قبل الجراحة وبالتالي تطبيق العلاج الأمثل للمريضة .

المراجع References:

1. World Health Organization.org (26 -March -2021) **Breast cancer Facts. https://www.who.int/ar/news-room/fact-sheets/detail/breast-cancer.**

2. DeSantis CE, Bray F, Ferlay J, Lortet-Tieulent J, Anderson BO, Jemal A. International Variation in Female Breast Cancer Incidence and Mortality Rates. **Cancer Epidemiol Biomarkers Prev**. 2015; 24(10): 1495-506.

3. Stoltenberg M, Spence D, Daubman BR, Greaves N, Edwards R, Bromfield B, et al. **The central role of provider training in implementing resource-stratified guidelines for palliative care in low-income and middle-income countries**: Lessons from the Jamaica Cancer Care and Research Institute in the Caribbean and Universidad Catolica in Latin America. Cancer. 2020; 126 Suppl 10: 2448-57.

4. McCormack V, McKenzie F, Foerster M, Zietsman A, Galukande M, Adisa C, et al. Breast cancer survival and survival gap apportionment in sub-Saharan Africa (ABC-DO): a prospective cohort study. **The Lancet Global health**. 2020; 8(9): e1203-e12

5. Wild CP, Weiderpass E, Stewart BW, editors (2020). World Cancer Report: **Cancer Research for Cancer Prevention**. Lyon, France: International Agency for Research on Cancer.

6. Fischer Josef et al. (2018). **Fischer's Mastery of Surgery**. 7th Edition. P:3054.

7. BrunlCardl Charles et al.(2014). **Schwartz's Principles of Surgery**. 10th Edition. P:8141.

8. Drake, Richard et al. (2014). **Gray's Anatomy for Students** 3rd edition. P:2350.

9. Netter Frank et al. (2013). **Atlas of Human Anatomy.** 6th ed. P:2051.

10. Stacey E. Mills. (2012). **Histology for Pathologists**. 5th edition. Philadelphia, United States. Publisher Lippincott Williams and Wilkins. p:1328.

11. Lindberg Matthew. (2017). **Diagnostic Pathology: Normal Histology**. 2nd edition. P:448.

12. Stewart BW, Wild CP, eds. (2014). "Cancer etiology". World Cancer Report 2014. **World Health Organization**. pp. 16–54

13. Cancer and the Environment: What you Need to Know, What You Can Do. NIH Publication No. 03-2039: National Institutes of Health. 2003. Cancer develops over several years and has many causes. Several factors both inside and outside the body contribute to the development of cancer. In this context, scientists refer to everything outside the body that interacts with humans as 'environmental'.

14. Kravchenko J, Akushevich I, Manton KG (2009**). Cancer mortality and morbidity patterns from the U. S. population: an interdisciplinary approach. Berlin: Springer**. ISBN 978-0-387-78192-1. The term environment refers not only to air, water, and soil but also to substances and conditions at home and at the workplace, including diet, smoking, alcohol, drugs, exposure to chemicals, sunlight, ionizing radiation, electromagnetic fields, infectious agents, etc. Lifestyle, economic and behavioral factors are all aspects of our environment.

15 .Anand P, Kunnumakkara AB, Kunnumakara AB, Sundaram C, Harikumar KB, Tharakan ST, Lai OS, Sung B, Aggarwal BB (September 2008). "Cancer is a preventable disease that requires major lifestyle changes". **Pharmaceutical**

Research. 25 (9): 2097–116. doi:10.1007/s11095-008-9661-9. PMC 2515569. PMID 18626751.

16. Hodgson S (January 2008). "Mechanisms of inherited cancer susceptibility". **Journal of Zhejiang University Science B**. 9 (1): 1–4.

17. Lakhani SR, Ellis IO, Schnitt SJ, Tan PH, van de Vijver MJ. **WHO classification of tumours of the breast**. 4th ed. Lyon, France: IARC, 2012.

18. Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer statistics, 2017. **CA Cancer J Clin** 2017;67(1):7–30.

19. Houvenaeghel G, Sabatier R, Reyal F, et al. **Axillary lymph node micrometastases decrease triple-negative early breast cancer survival. Br J Cancer** 2016;115(9):1024–1031

20. Andersson Y, Frisell J, Sylvan M, de Boniface J, Bergkvist L. Breast cancer survival in relation to the metastatic tumor burden in axillary lymph nodes. **J Clin Oncol** 2010;28(17):2868–2873.

21. Fredholm H, Eaker S, Frisell J, Holmberg L, Fredriksson I, Lindman H**. Breast cancer in young women**: poor sur- vival despite intensive treatment. PLoS One 2009;4(11): e7695.

22. Anders CK, Hsu DS, Broadwater G, et al. Young age at diagnosis correlates with worse prognosis and defines a subset of breast cancers with shared patterns of gene expression. **J Clin Oncol** 2008;26(20):3324–3330.

23. Eaker S, Dickman PW, Bergkvist L, Holmberg L; Uppsala/ Orebro Breast Cancer Group. **Differences in management of older women influence breast cancer survival results from a population-based database in Sweden**. PLoS Med 2006; 3(3):e25:

24. Carey LA, Perou CM, Livasy CA, et al. Race, breast cancer subtypes, and survival in the Carolina Breast Cancer Study. **JAMA** 2006;295(21):2492–2502.

25. Millikan RC, Newman B, Tse CK, et al. Epidemiology of basal-like breast cancer. **Breast Cancer Res Treat** 2008;109 (1):123–139.

26. Passarelli MN, Newcomb PA, Hampton JM, et al. Cigarette smoking before and after breast cancer diagnosis: mortality from breast cancer and smoking-related diseases**. J Clin Oncol** 2016;34(12):1315–1322.

27. Majed B, Moreau T, Senouci K, Salmon RJ, Fourquet A, Asselain B. Is obesity an independent prognosis factor in woman breast cancer? **Breast Cancer Res Treat** 2008;111(2): 329–342.

28. Protani M, Coory M, Martin JH. Effect of obesity on survival of women with breast cancer: systematic review and meta-analysis. **Breast Cancer Res Treat** 2010;123(3): 627–635. 29.Ewertz M, Jensen MB, Gunnarsdóttir KÁ, et al. Effect of obesity on prognosis after early-stage breast cancer. J Clin Oncol 2011;29(1):25–31

29. Noone AM, Howlader N, Krapcho M, et al, eds. SEER

Cancer Statistics Review, 1975-2015. **National Cancer Institute**. Bethesda, MD. https://seer.cancer.gov. /csr/1975_2015/. Published April 2018. Accessed September 18, 2018.

30. Gierach GL, Ichikawa L, Kerlikowske K, et al. Relationship between mammographic density and breast cancer death in the Breast Cancer Surveillance Consortium. **J Natl Cancer Inst** 2012;104(16):1218–1227.

31. Boyd NF, Guo H, Martin LJ, et al. Mammographic density and the risk and detection of breast cancer. **N Engl J Med** 2007;356(3):227–236.

32. Carter CL, Allen C, Henson DE. Relation of tumor size, lymph node status, and survival in **24,740 breast cancer cases**. Cancer 1989;63(1):181–187.

33. Michaelson JS, Silverstein M, Sgroi D, et al. **The effect of tumor size and lymph node status on breast carcinoma lethality**. Cancer 2003;98(10):2133–2143

34. Guth U, Wight E, Schötzau A, et al. A new approach in breast cancer with non-inflammatory skin involvement. **Acta Oncol** 2006;45(5):576–583.

35. Silverman D, Ruth K, Sigurdson ER, et al. Skin involve- ment and breast cancer: are T4b lesions of all sizes created equal? **J Am Coll Surg** 2014;219(3):534–544

36. Ustaalioglu BO, Bilici A, Kefeli U, et al. The importance of multifocal/multicentric tumor on the disease-free survival of breast cancer patients: single center experience. **Am J Clin Oncol** 2012;35(6):580–586.

37. Lynch SP, Lei X, Chavez-MacGregor M, et al. Multifocality and multicentricity in breast cancer and survival outcomes. **Ann Oncol** 2012;23(12):3063–3069.

38. Weissenbacher TM, Zschage M, Janni W, et al. Multicentric and multifocal versus unifocal breast cancer: is the tumor- node-metastasis classification justified? **Breast Cancer Res Treat** 2010;122(1):27–34

39. Aebi S, Gelber S, Castiglione-Gertsch M, et al. **Is chemo- therapy alone adequate for young women with oestrogen- receptor-positive breast cancer? Lancet** 2000;355(9218): 1869–1874.

40. Partridge AH, Gelber S, Piccart-Gebhart MJ, et al. Effect of age on breast cancer outcomes in women with human epidermal growth factor receptor 2-positive breast cancer: results from a herceptin adjuvant trial. **J Clin Oncol** 2013;31 (21):2692–2698.

41. Soliman NA, Yussif SM. Ki-67 as a prognostic marker according to breast cancer molecular subtype. **Cancer Biol Med** 2016;13(4):496–504.

42. Robertson S, Stålhammar G, Darai-Ramqvist E, et al. Prognostic value of Ki67 analysed by cytology or histol- ogy in primary breast cancer. **J Clin Pathol** 2018jclin- path-2017-204976.

43. 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(5):403–410

44. Scholzen T and Gerdes J: The Ki-67 protein: from the known and the unknown**. J Cell Physiol**. 182:311–322. 2000

45. American College of Radiology Appropriateness Criteria. **Clinical condition: stage I breast cancer: initial workup and surveillance for local recurrence and distant metastases in asymptomatic women.** https://acsearch.acr.org/docs/69496/ Narrative/. Last review date 2016. Accessed May 1, 2018.

46. Mauri D et al., 2005, Neoadjuvant versus Adjuvant Systemic Treatment in Breast Cancer: A Meta-Analysis**, J Natl Cancer Inst**, 97:188-194.

47. Mieog JS, van der Hage JA, van de Velde CJ. Neoadjuvant chemotherapy for operable breast cancer. **Br J Surg**. 2007;94:1189–1200.

48. Rastogi P, Anderson SJ, Bear HD, et al. Preoperative chemotherapy: updates of National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project Protocols B-18 and B-27. **J Clin Oncol**. 2008;26:778–785.

49. von Minckwitz G, Untch M, Blohmer JU, et al. **Definition and impact of pathologic complete response on prognosis after neoadjuvant chemotherapy in various.**

50. NCCN (National Comprehensive Cancer Network) Clinical Practice Guidelines in Oncology Breast Cancer Version 4.2021 — April 28, 2021 NCCN.org

51. S. E. Barnato and W. J. Gradishar, "Biological subtypes of breast cancer," **Med. Radiol.,** vol. 63, 2015.

52. T. McKee and J. R. McKee, "The Molecular Basis of Life, Fifth Edition," **in The Molecular Basis of Life**, 2012, pp. 1– 60.

53. Tamaki K, Sasano H, Ishida T, Miyashita M, Takeda M, Amari M, et al. Comparison of core needle biopsy (CNB)and surgical specimens for accurate pre-operative evaluation of ER, PgR and HER2 status of breast cancer patients. **Cancer Sci**. 2010; 101:2074-9.

54. Sotiriou C, Neo SY, McShane LM, Korn EL, Long PM, Jazaeri A, Martiat P, Fox SB, Harris AL, Liu ET**. Breast cancer classification and prognosis based on gene expression profiles from a population-based study. Proc Natl Acad Sci U S A**. 2003;100(18):10393–8.

55. Perou CM, Sørlie T, Eisen MB, et al. **Molecular por- traits of human breast tumours. Nature** 2000;406(6797): 747–752.

56. Dai X, Xiang L, Li T, Bai Z. Cancer hallmarks, bio- markers and breast cancer molecular subtypes**. J Cancer** 2016;7(10):1281–1294.

57. Gluz O, Liedtke C, Gottschalk N, et al: Triple-negative breast cancer--current status and future directions. **Ann Oncol** 2009; 20:1913-27.

58. Carey L, Winer E, Viale G, et al. **Triple-negative breast cancer: disease entity or title of convenience? Nat Rev Clin Oncol**. 2010; 7:683-92

59. Dent R, Trudeau M, Pritchard KI, et al: Triple-negative breast cancer: clinical features and patterns of recurrence. **Clin Cancer Res** 2007; 13:4429-34.

60. Bauer KR, Brown M, Cress RD, Parise CA, Caggiano V. Descriptive analysis of estrogen receptor (ER)-negative, progesterone receptor (PR)-negative, and HER2-negative invasive breast cancer, the so-called triple-negative phenotype**: a population-based study from the California cancer Registry**. Cancer. 2007; 109:1721-1728.

61. Murria R, Palanca S, de Juan I, Alenda C, Egoavil C, Segui FJ, Garcia-Casado Z, Juan MJ, Sanchez AB, Segura A, Santaballa A, Chirivella I, Llop M, et al. Immunohistochemical, genetic and epigenetic profiles of hereditary and triple negative breast cancers. Relevance in personalized medicine. **Am J Cancer Res**. 2015; 5:2330-2343.

62. Amirikia KC, Mills P, Bush J, Newman LA. **Higher population-based incidence rates of triple-negative breast cancer among young African-American women: Implications for breast cancer screening recommendations**.
Cancer. 2011; 117: 2747–2753.

63. Foulkes WD, Stefansson IM, Chappuis PO, et al: Germline BRCA1 mutations and a basal epithelial phenotype in breast cancer. **J Natl Cancer Ins**t 2003; 95:1482-5.

64. Marquard AM, Eklund AC, Joshi T, Krzystanek M, Favero F, Wang ZC, Richardson AL, Silver DP, Szallasi Z, Birkbak NJ. **Pan-cancer analysis of genomic scar signatures associated with homologous recombination deficiency suggests novel indications for existing cancer drugs. Biomark Res.** 2015;3:9.

65. Teschendorff AE, Miremadi A, Pinder SE, Ellis IO, Caldas C. An immune response gene expression module identifies a good prognosis subtype in estrogen receptor negative breast cancer. **Genome Biol** 2007;8(8):R157.

66. Gibson GR, Qian D, Ku JK, Lai LL. Metaplastic breast cancer: clinical features and outcomes. **Am Surg** 2005;71(9): 725–730.

67. Bedrosian I, Comstock C. **Alliance for Clinical Trials in Oncology American College of Radiology Imaging Network (Alliance A011104/ACRIN 6694)**. NCI version date April 4, 2013.

68. Hoda SA, Brogi E, Koerner FC, Rosen PP. Rosen's breast pathology. 4th ed. Philadelphia, Pa: **Lippincott Williams & Wilkins**, 2014.

69. Piccart-Gebhart MJ, Procter M, Leyland-Jones B, et al.
Trastuzumab after adjuvant chemotherapy in HER2- positive breast cancer. **N Engl J Med** 2005;353(16): 1659–1672.

70. Wolff AC, Hammond ME, Hicks DG, et al. Recommenda- tions for human epidermal growth factor receptor 2 testing in breast cancer: American Society of Clinical Oncology/ College of American Pathologists clinical practice guideline update. **J Clin Oncol** 2013;31(31):3997–4013.

71. Arnould L, Roger P, Macgrogan G, et al. **Accuracy of HER2 status determination on breast core-needle biopsies (immunohistochemistry, FISH, CISH and SISH vs FISH). Mod Pathol** 2012;25(5):675–682.

72. Goldhirsch A, Wood WC, Coates AS, et al. Strategies for subtypes—dealing with the diversity of breast cancer: highlights of the St. Gallen International Expert Consensus on the Primary Therapy of Early Breast Cancer 2011. **Ann Oncol** 2011;22(8):1736–1747.

73. Coates AS, Winer EP, Goldhirsch A, et al. Tailoring therapies—improving the management of early breast cancer: St Gallen International Expert Consensus on the Primary Therapy of Early Breast Cancer 2015. **Ann Oncol** 2015;26(8):1533–1546.

74. Dowsett M, Nielsen TO, A'Hern R, et al. Assessment of Ki67 in breast cancer: recommendations from the International Ki67 in Breast Cancer Working Group. **J Natl Cancer Inst** 2011;103(22):1656–1664.

75. Lind M.J., M.J. (2008). "Principles of cytotoxic chemotherapy". **Medicine**. 36 (1): 19–23-january-01-2008

76. Damia G, D'Incalci M (September 1998). "Mechanisms of resistance to alkylating agents". **Cytotechnology**. 27 (1–3): 165–73.

77. Malhotra V, Perry MC (2003). "Classical chemotherapy: mechanisms, toxicities and the therapeutic window". **Cancer Biology & Therapy**. 2 (4 Suppl 1): S2-4.

78. Giorgi-Renault S, Renault J, Baron M, Gebel-Servolles P, Delic J, Cros S, Paoletti C (1988). "Heterocyclic quinones XIII. Dimerization in the series of 5,8-quinazolinediones: Synthesis and anti tumor effects of bis(4-amino-5,8-quinazolinediones)". **Chem. Pharm. Bull**. 36 (10): 3933–3947.

79. Takimoto CH, Calvo E (2008). "Principles of Oncologic Pharmacotherapy". In Pazdur R, Wagman LD, Camphausen KA, Hoskins WJ (eds.). Cancer Management: **A Multidisciplinary Approach (11th ed.).**

80. Parker WB (July 2009). **"Enzymology of purine and pyrimidine antimetabolites used in the treatment of cancer". Chemical Reviews**. 109 (7): 2880–93.

81. Adjei AA (June 2004). **"Pemetrexed (ALIMTA), a novel multitargeted antineoplastic agent". Clinical Cancer Research**. 10 (12 Pt 2): 4276s–4280s.

82. Wagstaff AJ, Ibbotson T, Goa KL (2003). "Capecitabine: a review of its pharmacology and therapeutic efficacy in the management of advanced breast cancer". **Drugs**. 63 (2): 217–36. .

83. Rowinsky EK, Donehower RC (October 1991). "The clinical pharmacology and use of antimicrotubule agents in cancer chemotherapeutics". **Pharmacology & Therapeutics**. 52 (1): 35–84.

84. Yue QX, Liu X, Guo DA (August 2010). "Microtubule-binding natural products for cancer therapy". **Planta Medica**. 76 (11): 1037–43.

85. Hirata K, Miyamoto K, Miura Y (1994). "Catharanthus roseus L. (Periwinkle): Production of Vindoline and Catharanthine in Multiple Shoot Cultures". In Bajaj YP (ed.). Biotechnology in Agriculture and Forestry 26. **Medicinal and Aromatic Plants. VI. Springer-Verlag**. pp. 46–55. ISBN 9783540563914.

86. van Der Heijden R, Jacobs DI, Snoeijer W, Hallard D, Verpoorte R (March 2004). "The Catharanthus alkaloids: pharmacognosy and biotechnology". **Current Medicinal Chemistry**. 11 (5): 607–28.

87. Gansäuer A, Justicia J, Fan CA, Worgull D, Piestert F (2007). "Reductive C—C bond formation after epoxide opening via electron transfer". In Krische MJ (ed.). Metal Catalyzed Reductive C—C Bond Formation: A Departure from

Preformed Organometallic Reagents. **Topics in Current Chemistry. 279. Springer Science & Business Media**. pp. 25–52.

88. Cooper R, Deakin JJ (2016). "Africa's gift to the world". Botanical Miracles: **Chemistry of Plants That Changed the World**. CRC Press. pp. 46–51. .

89. Keglevich P, Hazai L, Kalaus G, Szántay C (May 2012). "Modifications on the basic skeletons of vinblastine and vincristine". **Molecules**. 17 (5): 5893–914..

90. Raviña, Enrique (2011). "Vinca alkaloids". The evolution of drug discovery: From traditional medicines to modern drugs. **John Wiley & Sons**. pp. 157–159.

91. Faller BA, Pandit TN (2011). "Safety and efficacy of vinorelbine in the treatment of non-small cell lung cancer". **Clinical Medicine Insights: Oncology**. 5: 131–44.

92. Ngo QA, Roussi F, Cormier A, Thoret S, Knossow M, Guénard D, Guéritte F (January 2009). "Synthesis and biological evaluation of vinca alkaloids and phomopsin hybrids". Journal of Medicinal Chemistry. 52 (1): 134–42.

93. Damayanthi Y, Lown JW (June 1998). "Podophyllotoxins: current status and recent developments". **Current Medicinal Chemistry**. 5 (3): 205–52. .

94. Liu YQ, Yang L, Tian X (2007). **"Podophyllotoxin: current perspectives". Current Bioactive Compounds**. 3 (1): 37–66. .

95. Lodish H, Berk A, Zipursky SL, et al. (2000). **Molecular Cell Biology. 4th edition**. The Role of Topoisomerases in DNA Replication. New York: W. H. Freeman.

96. Goodsell DS (2002). **"The molecular perspective: DNA topoisomerases". Stem Cells**. 20(5): 470–1.

97. Nitiss JL (May 2009). **"Targeting DNA topoisomerase II in cancer chemotherapy". Nature Reviews**. Cancer. 9 (5): 338–50.

98. Offermanns S, Rosenthal W (14 August 2008). Encyclopedia of Molecular Pharmacology. **Springer Science & Business Media**. p. 155.

99. Penault–Llorca F, Cayre A, Bouchet MF, et al. Induction chemotherapy for breast carcinoma: predictive markers and relation with outcome. **Int J Oncol**. 2003;22:1319–1325.

100. Koeller J, Eble M (1988). "Mitoxantrone: A novel anthracycline derivative". **Clinical Pharmacy**. 7 (8): 574–81.

101. Minotti G, Menna P, Salvatorelli E, Cairo G, Gianni L (June 2004). **"Anthracyclines: molecular advances and pharmacologic developments in antitumor activity and cardiotoxicity". Pharmacological Reviews**. 56 (2): 185–229.

102. Sobell HM (August 1985). "Actinomycin and DNA transcription". **Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America**. 82 (16): 5328–31.

103. Dorr RT (April 1992). **"Bleomycin pharmacology: mechanism of action and resistance, and clinical pharmacokinetics"**. Seminars in Oncology. 19 (2 Suppl 5): 3–8.

104. Verweij J, Pinedo HM (October 1990). "Mitomycin C: mechanism of action, usefulness and limitations". **Anti-Cancer Drugs**. 1 (1): 5–13.

105. Asselain B, Barlow W, Bartlett J, et al. Long-term outcomes for neoadjuvant versus adjuvant chemotherapy in early breast cancer: **meta-analysis of individual patient data from ten randomised trials.Lancet Onco**l 2018; 19: 27–39.

106. Mauri D, Pavlidis N, Ioannidis JP. Neoadjuvant versus adjuvant systemic treatment in breast cancer: a meta-analysis.

J Natl Cancer Inst 2005; 97: 188–94.

107. Wolmark N, Wang J, Mamounas E, Bryant J, Fisher B. **Preoperative chemotherapy in patients with operable breast cancer:nine-year results from National Surgical Adjuvant Breast and BowelProject B-18. JNCI Monogr** 2001; 30: 96–102.

108. Ragaz J, Baird R, Rebbeck P, et al. Preoperative (neoadjuvant) versus postoperative adjuvant chemotherapy for stage I-II breast cancer. **Long-term analysis of British Columbia randomized trial. Proc Am Soc Clin Oncol** 1997; 16: 142a.

109. Boughey JC, Suman VJ, Mittendorf EA, et al. Sentinel lymph node surgery after neoadjuvant chemotherapy in patients with node-positive breast cancer: **the ACOSOG Z1071 (Alliance) clinical trial. JAMA** 2013; 310: 1455–61.

110. Kuehn T, Bauerfeind I, Fehm T, et al. Sentinel-lymph-node biopsy in patients with breast cancer before and after neoadjuvant chemotherapy (SENTINA): **a prospective, multicentre cohort study. Lancet Oncol** 2013; 14: 609–18.

111. Boileau JF, Poirier B, Basik M, et al. Sentinel node biopsy after neoadjuvant chemotherapy in biopsy-proven node-positive breast cancer: the SN FNAC study. **J Clin Oncol** 2015; 33: 258–64.

112. Hunt KK, Yi M, Mittendorf EA, et al. Sentinel lymph node surgery after neoadjuvant chemotherapy is accurate and reduces the need for axillary dissection in breast cancer patients. **Ann Surg** 2009; 250: 558–66.

113. Mamounas EP, Kuehn T, Rutgers EJT, et al. **Current approach of the axilla in patients with early-stage breast cancer. Lancet** 2017; 17: 31451–54.

114. Fisher B, Bryant J, Wolmark N, et al. Effect of preoperative chemotherapy on the outcome of women with operable breast cancer. **J Clin Oncol** 1998; 16: 2672–85.

115. Rastogi P, Anderson SJ, Bear HD, et al. Preoperative chemotherapy: updates of national surgical adjuvant breast and bowel project protocols B-18 and B-27. **J Clin Oncol** 2008; 26: 778–85.

116. Boughey JC, Peintinger F, Meric-Bernstam F, et al. Impact of preoperative versus postoperative chemotherapy on the extent and number of surgical procedures in patients treated in randomized clinical trials for breast cancer. **Ann Surg** 2006; 244: 464.

117. Carey LA, Metzger R, Dees EC, et al. American Joint Committee on Cancer tumor–node–metastasis stage after neoadjuvant chemotherapy and breast cancer outcome. **J Natl Cancer** Inst 2005; 97: 1137–42.

118. Liedtke C, Mazouni C, Hess KR, et al. Response to neoadjuvant therapy and long-term survival in patients with triple-negative breast cancer. **J Clin Oncol** 2008; 26: 1275–81.

119. Asano Y, Kashiwagi S, Goto W, Takada K, Takahashi K, Hatano T, et al. **Prediction of survival after neoadjuvant chemotherapy for breast cancer by evaluation of tumor-infiltrating lymphocytes and residual cancer burden**. BMC Cancer. 2017;17:888. doi: 10.1186/s12885-017-3927-8.

120. Peintinger F, Sinn B, Hatzis C, Albarracin C, Downs-Kelly E, Morkowski J, et al. **Reproducibility of residual cancer burden for prognostic assessment of breast cancer after neoadjuvant chemotherapy**. Mod. Pathol. 2015;28:913–920. doi: 10.1038/modpathol.2015.53.

121. "NCI Dictionary of Cancer Terms". National Cancer Institute. 2011-02-02. Retrieved 2016-04-22.

122."median overall survival". **NCI Dictionary of Cancer Terms. National Cancere Institute**. 2011-02-02. Retrieved 4 December 2014.

123. Christy CJ, Thorsteinsson D, Grube BJ, et al. Preoperative chemotherapy decreases the need for re-excision of breast cancers between 2 and 4 cm diameter. **Ann Surg Oncol** 2009 Mar;16(3):697–702. http://dx.doi.org/10.1245/s10434-008-0268-5 Epub 2009 Jan 9.

ملاحق:

قائمة الاختصارات:

AJCC	American Joint Committee on Cancer
BRCA1/2	Breast Cancer gene1/2
BCS	Breast conserving surgery
Cb	Carboplatin
CT	Computed tomography
DCIS	Ductal Carcinoma in situ
ER	Estrogen Receptor
FISH	Florescent in situ hybridization
Her2	Human Epidermal growth factor receptor2
LCIS	Lobular Carcinoma in situ
MRI	Magnetic resonance imaging
NACT	Neoadjuvant chemotherapy
NCCN	National Comprehensive Cancer Network
OS	Overall survival
PCR	complete response Pathological
Pet	Positron emission tomography
PR	Progestrone Receptor
RCB	Residual cancer burden
RFS	recurrence-free survival
TNBC	Triple-Negative Breast Cancer
TNM	Tumor-Node-Metastasis
WHO	World Health Organization

Abstract:

Background: The importance of this research comes from the fact that breast cancer is the most common cancer in terms of incidence among females, accounting for 25% of women's cancers, with at least one million cases diagnosed annually. T2 malignant breast tumors pose a challenge to surgeons in terms of the type of surgery (conservative or radical), so it was suggested to give chemotherapy before surgery to reduce the stage of the tumor, reduce recurrence and improve survival, and thus use breast-conserving surgical treatment in accordance with the patient's desire to obtain cosmetic results and reduce morbidity following complete excision with its safety primarily in treatment and management.

Objective: The aim of this research is to compare clinical outcomes in T2 breast cancer patients who underwent preoperative chemotherapy and those who did not. Determining the group of patients who will benefit most after chemotherapy in terms of the rates of indications for re-excision, in order to rely on the best means to apply conservative treatment to the affected breast instead of the invasive method and the resulting surgical complications and psychological effects on the patient.

Materials and methods: A retrospective cohort study was conducted in September 2017 on 167 patients, ranging between 26 - 78 years, and patients who had surgery without chemotherapy, first page, 123 patients and doctors who underwent chemotherapy before surgery 44 patients. Alternative therapy two study groups.

Results: Patients who underwent chemotherapy had a significantly higher rate of negative margins and a lower rate of re-excision (10% versus 30%). Among all patients who underwent breast-conserving surgery, patients in the chemotherapy group had more conservative surgery as a definitive operation than patients in the primary surgery group followed by chemotherapy (conservative surgery rates: chemotherapy group 61.3% vs the primary surgery group 42.7%) And the relapse rates were lower (11.3% vs. 15.5%).

Conclusion: The main objective of this study is to know the clinical outcomes in T2 breast cancer patients who underwent chemotherapy before surgery. The study showed that chemotherapy significantly reduces positive margins and thus reduces the re-excision rate in patients who undergo conservative surgery and reduces the rate of

recurrence. Thus, any patient with a tumor larger than 2 cm can be subjected to chemotherapy to increase the success of conservative surgery with terminal negative margins.

Keywords: preoperative chemotherapy, conservative surgery, primary surgery, definitive surgery, re-excision rate, recurrence, Recurrence-free survival.

Syrian Arab Republic
Damascus University
Faculty of Medicine
Department of Surgery

A Comparative Study of Malignant Breast Tumors T2 Between Surgical Treatment Directly and Surgical Treatment after 3 Chemical Doses in Terms of Surgical Indication, Recurrence and Survival .

Adissertation submitted in partial fulfillment of the requirement
for the degree of Master in general surgery

by
Alia Ahmad Khattab

Supervisor
Prof. Ahmad Abo Kasem

2021