



الجمهورية العربية السورية
جامعة دمشق
كلية الطب البشري
قسم الجراحة

فعالية المعالجة الكيماوية قبل الجراحة في سرطان الثدي الباكر سلبي المستقبلات الهرمونية ومستقبلات الHer2

بحث علمي أعد لنيل شهادة الدراسات العليا في الجراحة العامة

إعداد طالبة الدراسات العليا:
آمنة عدنان زهرالدين

إشراف:

الأستاذ المساعد الدكتور ماهر سيفو

الأستاذ الدكتور محمد الأحمد

2021 م

فعالية المعالجة الكيماوية قبل الجراحة في أورام الثدي الباكورة-د.زهرالدين
نُوقِشت هذه الرسالة وأُجيزت بتاريخ / / 2021 م

لجنة الحكم وتوقيعات لجنة المناقشة

السيد الأستاذ الدكتور عميد كلية الطب البشري في جامعة دمشق

بعد الاطلاع على النسخة المعدلة المُقدّمة من قبل طالبة الدراسات العليا آمنة عدنان زهرالدين تبين أنه

تم التقيد بكافة الملاحظات وتم إجراء كافة التصويبات المطلوبة.

أعضاء لجنة الحكم:

الأستاذ الدكتور محمد الأحمد في قسم الجراحة، كلية الطب البشري، جامعة دمشق - رئيساً.

الاسم : أ.د. محمد الأحمد

الأستاذ الدكتور إياد الشطي في قسم التشريح المرضي، كلية الطب البشري، جامعة دمشق - عضواً.

الاسم : أ.د. إياد الشطي

الأستاذ الدكتور محمد الأحمد في قسم الجراحة، كلية الطب البشري، جامعة دمشق - مشرفاً.

الاسم : أ.د. محمد الأحمد

الأستاذ الدكتور عبد الغني الشلبي في قسم الجراحة، كلية الطب البشري، جامعة دمشق - عضواً.

الاسم : أ.د. عبد الغني الشلبي

الإهداء

إليك خالقي، بارئي، ومولاي سخّرت عملي كلّ خالصاً لوجهك الكريم فتقبله مني.

ربي سبحانهك

إلى من اقتديت بهديه وحاولت أن أسير على خطاه، من علّمتنا أنّه اذا عمل أحدنا عملاً فليتقنه، وأنّ طلب العلم فريضة على كلّ مسلمٍ ومسلمةٍ، وأنّ المؤمن القوي أحب إلى الله من المؤمن الضعيف.

حبيبي رسول الله صلى الله عليه وسلّم

إلى من همس في أذني الله أكبر عندما بدأت رحلتي في هذه الحياة وبذلك غرس في روحي منذ ولادتي أنّ الله أكبر من كلّ الصعوبات والتحديات، وأنّ الله قادرٌ على أن يحقق أحلامنا مهما كانت كبيرة، من اذا طلبت منه نجمةً عاد حاملاً لي السّماء، إلى من أحمل اسمه بكل افتخارٍ وأرجو من الله أن يمدّ في عمره ليرى ثماراً قد حان قطفها بعد طول انتظار.

أبي الحنون

إلى من تعجز الكلمات عن وصفها، من أعطت ولازالت تعطي حتّى لم تترك من العطاء شيئاً، إلى سرّ نجاحاتي وتوفيقي، تلك التي سهلت عليّ الصعاب والتحديات بدعائها، إلى من كنت أحد إنجازاتها وبفضلها كانت كل إنجازاتي.

أمي الحنونة

إلى من لهم في قلبي حباً يسع الكون، إلى سندي، عوني، قوتي، وعزتي، من نبتنا معاً منذ الطفولة، تشاركنا معاً صعاب الحياة، وعشنا معاً أجمل الأيام.

أخواتي

الغالي محمد في بلاد الغربة

المهندس محمود، المشاكس الصغير أحمد

إلى أبي، ملهمي، وقدوتي في عالم الجراحة، من مهد لي طريق العلم، وسار بي على طريق الجراحة، أحاطني بالرعاية وغمرني باللفظ والعطف والحنان، أعطاني من وقته وعلمه الكثير، ولم يبخل عليّ بأي معلومة أو ملاحظة، له مني كل المودة و الاحترام والتقدير، مع تمنياتي له بدوام الصحة والعافية والسعادة.

معلمي د.علاء الديراني

فعالية المعالجة الكيماوية قبل الجراحة في أورام الثدي الباكراة-د.زهرالدين
 مشرفي على هذا البحث، الأستاذ المتميز و صاحب الفضل الكبير، له مني كل التقدير والحب، والشكر الخالص
 لإشرافه على بحثي، مع تمنياتي له بدوام الصحة والعافية.

أستاذي الدكتور محمد الأحمد

طبيب الأورام الذي تفضل مشكوراً بالمشاركة في الإشراف على بحثي، وقدم نصائحه وملاحظاته بكامل المحبة
 والدعم، له مني كل الشكر والاحترام والتقدير.

أستاذي الدكتور ماهر سيفو

إلى أستاذنا القدير الذي شرفني بتقييم البحث من خلال المشاركة في لجنة الحكم، وما قدمه من ملاحظات ونصائح
 له مني كل الشكر والاحترام والتقدير.

أستاذنا الدكتور إياد الشطي

أستاذي الغالي الذي تفضل مشكوراً بالمشاركة في لجنة الحكم على بحثي، وقدم نصائحه وملاحظاته، وكان لي
 سنداً خلال سنوات الاختصاص، له مني كل الشكر والاحترام والتقدير.

أستاذي الدكتور عبد الغني الشلبي

إلى صديقة هذا العمر، سكرة هذه الحياة، حبيبة القلب، شقيقة الروح، وأختي الصغيرة.

د. رحاب سكر

إلى صديق العمليات و المشافي، من وقف بجاني وقدم لي المساعدة والدعم.

خلدون نكاش

إلى الرياحيين الخضراء وزهور البسمة في حياتي، إلى الأخوة الذين لم تلههم أُمِّي، من معهم سعدت وبرفقتهم في
 دروب الحياة الحلوة والحزينة سرت.

فاطمة طه-أمل معتوق-رشا أمين-إناس رومية-نورة شحادة

أمل عسكر-هزار طعمة-هبة ميبر-بثينة كعيكة-يمان رجب

إلى من يسروا لي الصعاب في رحلتي، وكانوا معي على طريق النجاح والخير، وقدموا لي الكثير من الحب.

مريم دعاس-أسماء المحمد

فعالية المعالجة الكيميائية قبل الجراحة في أورام الثدي الباكّة-د.زهرالدين
إلى رفاق الاختصاص والسكن الذي لم يكن جميلاً لولا وجودهم، إلى من شاركوني سنوات الاختصاص المتعبة،
وكانوا معي على طريق النجاح والخير.

أسماء-أماني-إيمان-عفراء-أبرار-هزار-ولاء-

عائشة-علياء-وفاء

إلى من تشاركنا معاً سنوات الاختصاص بجلوها ومرها، إلى رفيقة الجراحة والعمليات.

آلاء الإبراهيم

إلى شبيهتي وأختي، من لها في قلب معزة وحباً لا يعلمه إلا الله.

جرّاحتي الصغيرة رشا حيدر

إلى جنة الله على الأرض وإلى أنساته وبناته من وقفوا بجانبنا خلال أصعب محطات العمر، وكانوا لنا الراحة
عند التعب والنور عند الظلام.

بنات وأنسات ومبيت بدر الدين الحسيني

إلى من يعجز اللسان عن وصف فضلهم، من زرعوا في قلبي محبة الله وإتقان العمل.

أنساتي أم عبد الرحمان-أم عمار-خلود-رفاه

ضياء-هنا-فاطمة-ليلى-أسماء

إلى روحها الطاهرة من علمتنا سيرة الحبيب المصطفى عليه أفضل الصلاة والسلام ولن ننسى فضلها وروحها
ونورها ماحيينا.

الأنسة سميرة زايد

إلى من لم يخلو علينا بالعلم، وكانوا لنا مشاعلاً من نور، وحملوا أسمى رسالة في هذه الدنيا.

أنساتي وأساتذتي في المدرسة، الجامعة، والاختصاص

إلى المدينة التي أحبها من أعماق قلبي، تلك التي بدأت فيها مشواري على طريق العلم.

حلب

فعالية المعالجة الكيماوية قبل الجراحة في أورام الثدي الباكورة-د.زهرالدين
إلى الوفيات الغاليات اللواتي بدأت معهن طريق الطب الطويل، وكانوا لي أهلاً وعوناً في غربتي صديقات
الجامعة والسكن في حلب.

صديقتي هزار، الأخوات اللطيفات نسمة خلود وئام

بنات حلب الغاليات عبير فاطمة كوثر وإلى كل صديقاتي في كلية الطب والسكن

إلى كل وقف بجانبني حتى أتممت بداية مشواري الطويل
إلى اللحظات الصعبة، إلى سنوات الحرب التي علمتني القوة والصبر
إلى تلك الطرقات التي سرت عليها ذهاباً وإياباً صيفاً تحت أشعة الشمس الحارقة وشتاءً في البرد القارس
إلى تلك الحافلات التي ركبته وأنا أحمل همومي وأحلامي سويةً
إلى تلك الليالي المظلمة التي درست فيها على أضواء الشموع وأضواء أحلامي
إلى المشافي التي خبأت فيها لحظات التعب والانكسار، لحظات الفرح والنجاح، محبة ودعوات المرضى وأخص
بالذكر مشفى المواساة، الأسد، البيروني، الأطفال، الأندلس، والمشفى السوري التخصصي
إلى كل من ساهم في إنجاز هذا البحث المتواضع وقدم لي يد المساعدة وزودني بالمعلومات اللازمة
إلى كل من ساندني ولو بابتسامة، إلى كل من أحبني بصدق فدعا لي بالتوفيق والسداد
إلى كل من يفكر ويبحث للارتقاء بالعلم في كل مكان
إلى كل من يعتلي سلم الطموح، ولاينحني لعقبات الفشل ليصل إلى قمة النجاح.
إلى كل من لم تسعفني الذاكرة بكتابة أسمائهم.

فهرس المحتويات (Table of Contents):

الصفحة	العنوان
16	الملخص
18	الجزء التمهيدي
18	1. المقدمة
18	2. المشكلة البحثية والتساؤلات
18	3. هدف البحث وأهميته
18	4. حدود البحث
19	5. مناهج البحث وأدواته
20	6. مكونات البحث
22	الجزء الأول: أدبيات البحث
22	الفصل الأول: القسم النظري
22	1-1- المقدمة
23	1-2- لمحة عن الثدي
23	1-2-1. تطور الثدي جنينياً
24	1-2-2. الثدي من الناحية التشريحية
24	1-2-2-1. توضع الثدي وبنيته
26	1-2-2-2. التروية الدموية للثدي
27	1-2-2-3. النزح اللمفي للثدي
30	1-2-2-4. تعصيب الثدي

30	1-2-5.2. تشريح الإبط
36	1-2-3. الثدي من الناحية النسيجية
39	1-3- تحول الخلية الطبيعية إلى خلية سرطانية
40	1-4- مراحل تطور سرطان الثدي
42	1-5- عوامل الخطورة في تطور سرطان الثدي
43	1-6- العوامل الإنذارية في سرطان الثدي
44	1-7- تصنيف سرطان الثدي
44	1-7-1. تصنيف TNM
47	1-7-2. حسب التمايز النسيجي
47	1-7-3. حسب النمط النسيجي
48	1-7-4. التصنيف الجزيئي
50	1-8- التعريف بسرطان الثدي سلبي المستقبلات
52	1-9- التعريف بمستقبلات الHer2
53	1-10- التعريف بالمستضد Ki67
53	1-11- المعالجات المستخدمة في تدبير سرطان الثدي
54	1-12- لمحة عن المعالجة الكيماوية وأنواعها
56	1-13- استطببات المعالجة الكيماوية قبل الجراحة وبشكل خاص في الأورام القابلة للجراحة
57	1-14- فوائد المعالجة الكيماوية قبل الجراحة في الأورام القابلة للجراحة

57	1-15- فوائد المعالجة الكيماوية قبل الجراحة في سرطان الثدي سلبي المستقبلات بشكل خاص
58	1-16- الاستجابة للمعالجة الكيماوية والسرطان المتبقي وعلاقته بالإنداز
59	1-17- تدبير الورم والمعالجة الجراحية بعد المعالجة الجهازية حسب استجابة الورم للمعالجة الكيماوية
60	الفصل الثاني: دراسات مرجعية Reference Studies
61	الجزء الثاني - منهج البحث وإجراءاته (القسم العملي)
61	الفصل الأول: هدف البحث وطريقة إجرائه
61	1-1- خلفية البحث وأهميته
62	1-2- الهدف من البحث
62	1-3- مواد وطرائق البحث:
62	1-3-1. تصميم الدراسة
62	1-3-2. عينة البحث
64	1-3-3. مكان البحث
64	1-3-4. مدة البحث
64	1-3-5. طريقة العمل
66	1-4- الاعتبارات الأخلاقية

66	1-5- التكاليف
66	1-6- حجم العينة
67	1-7- المفاهيم والاعتبارات
67	• تعاريف عملية في البحث
68	• استمارة البحث
70	• الموافقة المستنيرة
71	1-8- طرق التحليل الإحصائي
72	الفصل الثاني: النتائج
84	الفصل الثالث: المقارنة مع نتائج الدراسات العالمية المشابهة
94	الفصل الرابع : مناقشة النتائج
96	الفصل الخامس: المحددات والمعوقات
97	الفصل السادس: الخلاصة والتوصيات
98	ملاحق
	قائمة الاختصارات
99	المراجع References
115	Abstract

فهرس المخططات:

رقم المخطط	المحتوى	الصفحة
1-1	تدبير سرطان الثدي بعد إعطاء المعالجة الجهازية قبل الجراحة في الأورام القابلة للجراحة	59
1-2	ورقة عمل لدراسة كتلة ثدي مشتبهة حسب توصيات الـ 2020 NCCN	65
2-2	توزع مريضات البحث حسب العمر	75
3-2	توزع مريضات البحث حسب الحالة الطمثية	76
4-2	توزع مريضات البحث حسب مرحلة الورم	77
5-2	توزع مريضات البحث حسب حالة العقد اللمفاوية	78
6-2	توزع مريضات البحث حسب قيمة المستضد Ki67	79
7-2	توزع مريضات البحث حسب جهة الثدي المصاب	80
8-2	توزع مريضات البحث حسب نمط الكارسينوما	81
9-2	نتائج البحث والاستجابة للمعالجة حسب تصنيف RCB في دراستنا	83
10-2	توزع المريضات حسب الحالة الطمثية في دراسة Yuan Yuan et al	88
11-2	توزع المريضات حسب مرحلة الورم في دراسة Yuan Yuan et al	89
12-2	توزع المريضات حالة العقد اللمفاوية في دراسة Yuan Yuan et al	90
13-2	نتائج الاستجابة للمعالجة حسب تصنيف RCB في دراسة Yuan Yuan et al	92

فهرس الجداول:

رقم الجدول	المحتوى	الصفحة
1-1	تصنيف سرطان الثدي حسب TNM	46
2-1	تصنيف الثدي الجزيئي	49
1-2	خصائص و توزيع مريضات البحث	73
2-2	توزيع مريضات البحث حسب العمر	75
3-2	توزيع مريضات البحث حسب الحالة الطمئية	76
4-2	توزيع مريضات البحث حسب مرحلة الورم	77
5-2	توزيع مريضات البحث حسب حالة العقد اللمفاوية	78
6-2	توزيع مريضات البحث حسب قيمة المستضد Ki67	79
7-2	توزيع مريضات البحث حسب جهة الثدي المصاب	80
8-2	توزيع مريضات البحث حسب نمط الكارسينوما	81
9-2	نتائج البحث والاستجابة للمعالجة حسب تصنيف RCB	83
10-2	لمحة موجزة عن الدراسات التي ستقارن نتائجها مع نتائجنا	85
11-2	يظهر المتغيرات التي تم دراستها في بحث Yuan Yuan et al ومقارنة التوزيع مع دراستنا	87
12-2	توزيع المريضات في بحث Yuan Yuan et al حسب الحالة الطمئية وعلاقة الحالة الطمئية بالpCR مع مقارنة النتائج بنتائج دراستنا	88
13-2	توزيع المريضات في بحث Yuan Yuan et al حسب مرحلة الورم وعلاقة مرحلة الورم بالpCR مع مقارنة النتائج بنتائج دراستنا	89

90	توزع المريضات في بحث Yuan Yuan et al حسب حالة العقد اللمفاوية وعلاقة حالة العقد اللمفاوية بالpCR مع مقارنة النتائج بنتائج دراستنا	14-2
91	نتائج بحث Yuan Yuan et al من خلال تصنيف الRCB	15-2
93	مقارنة نتائج دراستنا مع نتائج الدراسات العالمية حسب نتيجة الRCB	16-2

فهرس الأشكال:

الصفحة	المحتوى	رقم الشكل
23	صورة توضح امتداد خط الحليب والأماكن التي قد تتواجد فيها الحلمة الإضافية	1-1
24	صورة أمامية للثدي توضح امتداد الثدي ضمن الإبط بما يسمى الناتئ الإبطي (ذيل سبنس)	2-1
25	مقطع سهمي في غدة الثدي يوضح امتداد وبنية الثدي جدار الصدر المرتبط بالثدي	3-1
26	صورة توضح التشريح الأمامي الجانبي لغدة الثدي	4-1
27	صورة توضح التروية الدموية للثدي	5-1
28	صورة توضح النزح اللمفي لغدة الثدي	6-1
29	صورة توضح مجموعات مستويات العقد اللمفاوية الإبطية	7-1
30	صورة توضح توضع الإبط بين العنق والطرف العلوي	8-1
31	صورة توضح فتحة الصدر العلوية والمدخل الإبطي	9-1
32	صورة توضح عضلات الجدار الأمامي والأنسي للإبط	10-1
33	صورة توضح عضلات الجدار الخلفي الوحشي للإبط	11-1
34	منظر أمامي للإبط والعناصر التي تمر بالإبط	12-1
35	العناصر التي تمر بالإبط	13-1
36	صورة توضح توضع الأعصاب التي يجب أن ننتبه لها ونحافظ عليها عند تجريف الإبط	14-1

37	صورة توضح نظام الفصوص والفصيصات في الثدي والمركبة القنوية الانتهازية	15-1
38	صورة توضح الجزء النهائي من تركيب غدة الثدي الذي يسمى العنبة acini حيث تظهر الأقنية خارج الفصيص - الأقنية النهائية - الفصيصات	16-1
38	صورة توضح الظهارة المبطنية للجهاز القنوي في الثدي	17-1
39	صورة توضح نواة الخلية الحاوية على الكروموسومات وبنية الكروموسومات	18-1
40	صورة توضح نمو الخلية السرطانية السريع والعشوائي	19-1
41	مراحل تطور سرطان الثدي	20-1 21-1
48	صورة توضح توضع المستقبلات على سطح الخلية الطبيعية في الثدي	22-1
51	صورة لشكل الخلية السرطانية في ال TNBC الذي يظهر خلو سطحها من المستقبلات	23-1
51	صورة توضح تكاثر الخلية السرطانية السريع في ال TNBC	24-1
52	حدوث طفرة تسبب زيادة مستقبلات ال Her2 على سطح الخلية مما يسبب تكاثرها بسرعة كبيرة	25-1
63	صورة مقتبسة من ال NCCN 2020 عن مبادئ المعالجة الكيماوية قبل الجراحة Preoperative systemic therapy [Neoadjuvant]	1-2

الملخص:

خلفية البحث وأهميته: إن سرطان الثدي سلبي المستقبلات الهرمونية ومستقبلات ال Her2 هو سرطان سريع

التكاثر، صعب المعالجة، ويترافق مع نسبة نكس عالية. إن المعالجة الكيماوية هي المعالجة الأساسية في

مواجهة هذا السرطان بسبب عدم القدرة على استخدام المعالجة الهرمونية والمعالجة الهادفة لمستقبلات ال Her2

لذلك وجب تطوير استخدام هذه المعالجة لتستخدم بالشكل الأمثل. وقد ازدادت الدراسات والأبحاث لتطوير

استخدامها بهدف تحسين الإنذار وتم إضافة هذه المعالجة حديثاً قبل الجراحة في الأورام الباكرة القابلة للجراحة.

الهدف: الهدف الرئيسي هو تحديد نسبة الاستجابة الكاملة للمعالجة الكيماوية التي ترتبط مع زيادة في فترة البقاء

الخالية من النكس (RFS) وفترة البقاء بشكل عام (OS) والهدف الثانوي هو إعطاء معالجة كيماوية إضافية

للمريضات اللواتي لديهن داء متبقي ضمن العينة الجراحية المستأصلة.

مواد وطرائق البحث: تم إجراء دراسة حشدية مستقبلية من 2020/7/15 حتى 2021/7/15 على 41 مريضة

شخص لها سرطان ثدي سلبي المستقبلات TNBC بالمرحلة (2-3A) تم إعطائهم معالجة كيماوية قبل إجراء

العمل الجراحي ومن ثم إجراء العمل الجراحي ومعرفة حجم الورم المتبقي في العينة المستأصلة RCB.

النتائج: RCB0 (pCR) 23 مريضة (56%)، RCB1 7 مريضات (17%)، RCB2 9 مريضات

(22%)، RCB3 2 مريضة (5%).

الاستنتاجات: إن الهدف الرئيسي لهذه الدراسة هو معرفة مدى استجابة سرطان الثدي الباكر سلبي المستقبلات

للمعالجة الكيماوية قبل الجراحة، حيث أن الاستجابة الكاملة قبل إجراء العمل الجراحي تعتبر عاملاً إنذارياً هاماً

مع نتائج طويلة الأمد جيدة وانخفاض في نسبة النكس والوفيات، ولقد وجد أن معظم أورام الثدي الباكرة من نمط

TNBC تستجيب بشكل جيد للمعالجة الكيماوية قبل الجراحة وقسم هام منها يحدث فيها استجابة كاملة وبالتالي

تعتبر المعالجة الكيماوية قبل إجراء الجراحة (Neoadjuvant chemotherapy) هي الخيار المفضل

والأساسي عند مرضى سرطان الثدي سلبي المستقبلات بمراحلها الباكرة. وكذلك المرضى الذين لم تحدث عندهم

استجابة كاملة للمعالجة هؤلاء لديهم معدل نكس عالي ولكن في نفس الوقت لديهم فرصة تلقي معالجة إضافية

فعالية المعالجة الكيماوية قبل الجراحة في أورام الثدي الباكورة-د.زهرالدين
بعد الجراحة كمعالجة كيماوية متممة (Adjuvant chemotherapy) وهذه تعتبر ميزة إضافية للمعالجة
الكيماوية قبل الجراحة في الأورام القابلة للجراحة.

كلمات مفتاحية: سرطان الثدي سلبي المستقبلات، المعالجة الكيماوية قبل إجراء الجراحة، المعالجة الكيماوية
المتنمة، الاستجابة النسيجية الكاملة، معدل البقيا بشكل عام، معدل البقيا الخالي من النكس، الورم المتبقي بعد
الجراحة.

الجزء التمهيدي:

1. المقدمة:

يعتبر سرطان الثدي سلبي المستقبلات أحد أنماط سرطان الثدي الجزيئي وأكثرها عدوانية حيث يتكاثر بشكل سريع، يصيب النساء الشابات، ولا يستجيب للمعالجة الهرمونية والمعالجة الهادفة لمستقبلات ال Her2 وتبقى المعالجة الكيماوية هي المعالجة الأساسية لهذا النمط من سرطان الثدي.

2. المشكلة البحثية والتساؤلات:

الدراسات المتوفرة حالياً في الأدب الطبي على النساء اللواتي لديهن ورم ثدي قابل للجراحة من نمط سلبي المستقبلات وتم إعطائهن معالجة كيماوية قبل الجراحة تعطي نتائج غير كافية حتى الآن وقد يعود ذلك الى قلة 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 اللواتي تلقين هذه المعالجة.

3. هدف البحث وأهميته:

يهدف هذا البحث إلى دراسة مدى فعالية المعالجة الكيماوية على الأورام القابلة للجراحة في سرطان الثدي سلبي المستقبلات الهرمونية ومستقبلات ال Her2 فالهدف الرئيسي هو معرفة نسبة الاستجابة الكاملة لتي تعد مشعراً هاماً للإنذار، والهدف الثانوي هو تحديد نسبة حالات عدم الاستجابة الكاملة للمعالجة الكيماوية والتي لديها فرصة لإعطاء معالجة إضافية بعد الجراحة.

4. حدود البحث:

لم نستطع تحديد فترة البقيا بشكل عام وفترة البقيا الخالية من النكس لأنها تحتاج إلى فترات طويلة من المتابعة واقتصر البحث على دراسة فعالية المعالجة الكيماوية عندما تعطى قبل الجراحة في الأورام القابلة للجراحة في سرطان الثدي سلبي المستقبلات والتي تعتبر مشعراً هاماً للإنذار.

5. مناهج البحث وأدواته:

تم إجراء دراسة حشدية مستقبلية **Cohort prospective study** في مشافي التعليم العالي الموساة والأسد والبيروني الجامعيين في الفترة الممتدة من 2020/7/15 حتى 2021/7/15 على 41 مريضة شخص لهم سرطان ثدي سلبى المستقبلات بمراحله الباكرة المرحلة II (B-A) والمرحلة III (A) وتم استبعاد المريضات بالمراحل 1 و 3 المتقدم و 4، اللواتي لا يوجد وسيلة للتواصل معهم، اللواتي رفضن أخذ المعالجة قبل إجراء الجراحة للمريضات، الحوامل، اللواتي لديهن حساسية تجاه أحد عناصر الأدوية الكيماوية المستخدمة في المعالجة ، والورم المتعدد البؤر أو المراكز.

1. تم إجراء فحص سريري، وشعاعي، مع أخذ خزعة لبية ودراسة نسيجية لهذه الخزعة (تحديد نمط الكاريسينوما-حالة المستقبلات الهرمونية-مستقبلات الKi67-Her2) وتحديد مرحلة الورم حسب التوصيات الإرشادية للNCCN 2020 لسرطان الثدي.
2. ثم تم أخذ موافقة المريضات لتلقي المعالجة الكيماوية قبل إجراء العمل الجراحي بعدما تم توضيح الفوائد التي نحصل عليها من ذلك وخاصة في تحديد الإنذار.
3. ومن ثم تم متابعة المريضات خلال تلقي المعالجة وإجراء فحص سريري بعد كل دورة من المعالجة الكيماوية وإجراء إيكوغرافي بعد إتمام المعالجة.
4. ومن ثم إجراء العمل الجراحي اللازم (جراحة محافظة أو جذرية) حسب كل حالة.
5. وبعدها متابعة نتيجة التشريح المرضي النهائية ومعرفة حجم الورم المتبقي في العينة المستأصلة وحساب معدل ال RCB بمساعدة طبيب التشريح المرضي .
6. بعد الانتهاء من جمع البيانات تم إدخالها إلى الحاسوب ودراستها إحصائياً باستخدام برنامج SPSS الإحصائي واستخلاص النتائج.

يتكون البحث من جزئين:

الجزء الأول:

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

ويتكون الفصل الأول من عدة أقسام: المقدمة ، لمحة عن الثدي، تحول الخلية الطبيعية إلى سرطانية، مراحل تطور سرطان الثدي، عوامل الخطورة في تطور سرطان الثدي، العوامل الإنذارية في سرطان الثدي، تصنيف سرطان الثدي، التعريف بسرطان الثدي سلبى المستقبلات، التعريف بمستقبلات الHer2، التعريف بالمستضد Ki67، 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، فوائد المعالجة الكيماوية قبل الجراحة في سرطان الثدي سلبى المستقبلات بشكل خاص، الاستجابة للمعالجة الكيماوية والسرطان المتبقي وعلاقته بالإنذار، تدبير الورم والمعالجة الجراحية بعد المعالجة الجهازية حسب استجابته لهذه المعالجة.

الجزء الثاني:

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

الفصل الأول: هدف البحث وطريقة إجرائه: ويحوي خلفية البحث وأهميته، هدف البحث، مواد وطرائق البحث (تصميم الدراسة - عينة البحث- مدة البحث -مكان البحث - طريقة العمل)، الاعتبارات الأخلاقية، حجم العينة، المفاهيم والاعتبارات (تعاريف عملية في الدراسة، استمارة البحث العلمي المُستخدمة، الموافقة المستتيرة)، طرق التحليل الإحصائي المُستخدمة

فعالية المعالجة الكيماوية قبل الجراحة في أورام الثدي الباكّة-د.زهرالدين

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

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

المُشابهة.

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

العالمية المُشابهة.

الفصل الخامس: المحددات والمعوقات: ويحوي معوقات دراستنا ومحدداتها.

الفصل السادس: الخلاصة والتوصيات: ويحوي خلاصة دراستنا والمقترحات المستقبلية للدراسات التي قد تُجرى

لاحقاً حول هذا الموضوع.

الجزء الأول: أدبيات البحث

الفصل الأول: القسم النظري

1-1- المقدمة:

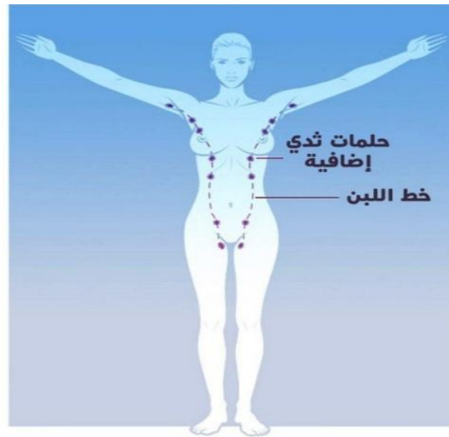
- نشرت منظمة الصحة العالمية WHO في آذار 2021م مقالاً عن سرطان الثدي بينت فيه أن سرطان الثدي أصبح أكثر أنواع السرطانات انتشاراً حول العالم بعد أن كان سرطان الرئة هو المسيطر خلال العقدين الماضيين . وهناك 1 من كل 12 سيدة تصاب بسرطان الثدي في حياتها ولقد بلغت الإصابات في عام 2020م أكثر من 2,2 مليون حالة حول العالم.
- ويعتبر سرطان الثدي المسبب الأول للوفيات عند النساء وقد توفيت بسببه 685000 امرأة تقريباً في 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 بـ 5 سنوات 90% في البلدان مرتفعة الدخل في حين لا تتعدى 66% و 40% في البلدان متوسطة ومنخفضة الدخل على الترتيب.
- الدخل منذ عام 1980م حدث تقدم كبير في معالجة سرطان الثدي حيث انخفض معدل الوفيات من جراء سرطان الثدي بنسبة 40% في البلدان مرتفعة 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 الـ 40-50 لكن قد يصيب النساء الشابات بنسبة منخفضة.
- يشكل سرطان الثدي سلبي المستقبلات الذي تدور حوله هذه الدراسة حوالي 10-15% من كل سرطانات الثدي ويصيب غالباً النساء الشابات وهو سئ الإنذار يتكاثر بسرعة كبيرة ولا يمكن استخدام

فعالية المعالجة الكيماوية قبل الجراحة في أورام الثدي الباكرا-د.زهرالدين
المعالجة الهرمونية والمعالجة الهادفة في تدبيره لذلك ازدادت الجهود والأبحاث والدراسات لزيادة معدلات
البقيا وتحسين الإنذار في هذا النوع من السرطان وتم إضافة المعالجة الكيماوية قبل الجراحة في الأورام
الباكرا في السنوات الأخيرة لتحسين الإنذار كما وتتم الأبحاث والتجارب على المعالجة المناعية التي
أضيفت حديثاً وهي غير متوفرة في بلادنا [1-2-3-4-5].

1-2-2- لمحة عن الثدي:

1-2-1. تطور الثدي جنينياً:

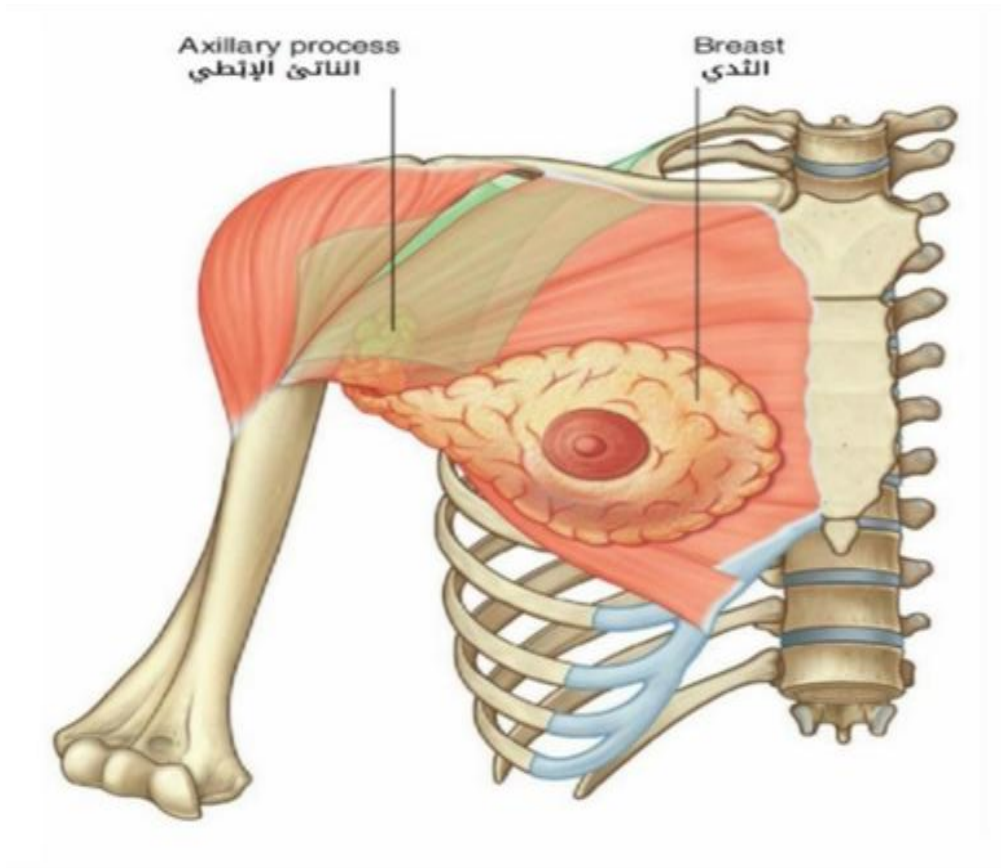
- يشتق نسيج الثدي جنينياً وينضج تشريحياً كغدة عرقية معدلة حيث ينشأ النسيج الغدي من الوريقة
الظهارية والنسيج الوعائي الضام من الوريقة المتوسطة
- يتطور في الأسبوع الخامس أو السادس من الحياة الجنينية مايسمى خط الحليب في الجهتين من تسمك
الوريقة الظهارية ويمتدان من بداية الطرف عند الخط الإبطي المتوسط حتى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



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

2-2-1. الثدي من الناحية التشريحية:**1.2-2-1. توضع الثدي وبنيته:**

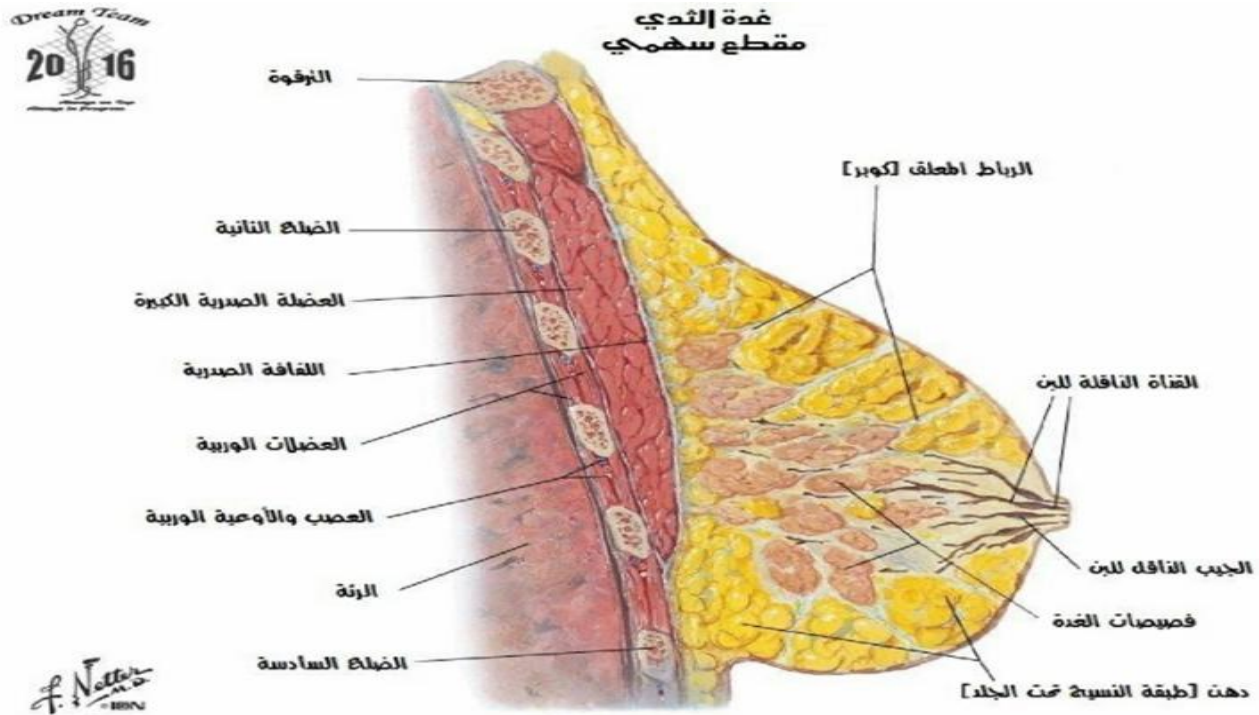
- يغطي جدار الصدر الأمامي لفاقتان سطحية وعميقة وكل منهما ينقسم إلى جزء سطحي وعميق و يقع الثدي ضمن اللفافة الصدرية السطحية وتفصل الطبقة العميقة لهذه اللفافة الوجه الخلفي للثدي عن اللفافة العميقة لجدار الصدر ويتشكل بينهما ما يسمى الجراب خلف الثدي (retromammary bursa).
- يمتد الثدي علوياً من مستوى الضلع 2 أو 3 حتى مستوى الثنية أسفل الثدي عند مستوى الضلع 6 أو 7 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.



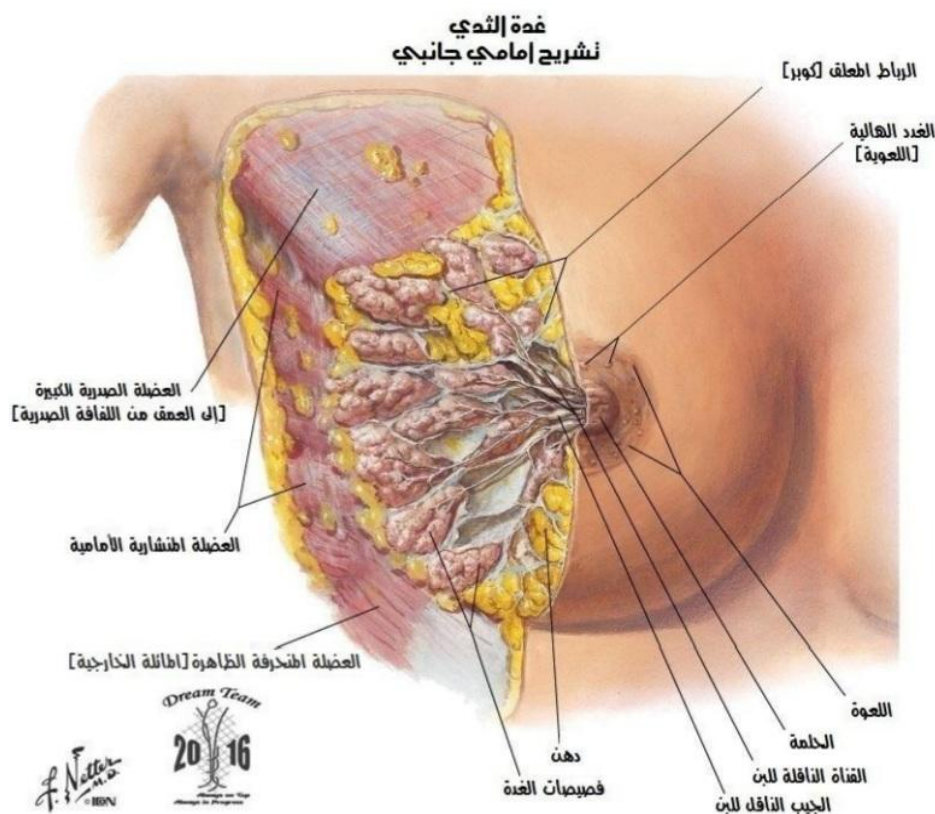
الشكل (1-2): صورة أمامية للثدي توضح امتداد الثدي ضمن الإبط بما يسمى الناتئ الإبطي (ذيل سبنس)

فعالية المعالجة الكيماوية قبل الجراحة في أورام الثدي الباكورة-د. زهرالدين

- 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 حديبات مونتغمري.
- تتداخل أنسجة ليفية من النسيج الضام ضمن النسيج البرانشيمي وتمتد من الأدمة حتى الطبقة العميقة للفاة الصدرية السطحية تتيح للثدي إمكانية الحركة مع تحقيق دعم هيكلي وتسمى أربطة كوبر.
- كما ويوجد جزء من النسيج الشحمي في البرانشيم المتبقي بين الفصوص [6-7-8-9].



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]

2.2-2-1. التروية الدموية للثدي:

تتوزع تروية أقسام الثدي حيث :

1. يتروى القسم الأنسي من الفروع الناقبة (2-3-4) للشريان الصدري الباطن فرع الشريان تحت الترقوة

2. أما القسم الوحشي من الفروع الوحشية للشرايين الوريدية الخلفية

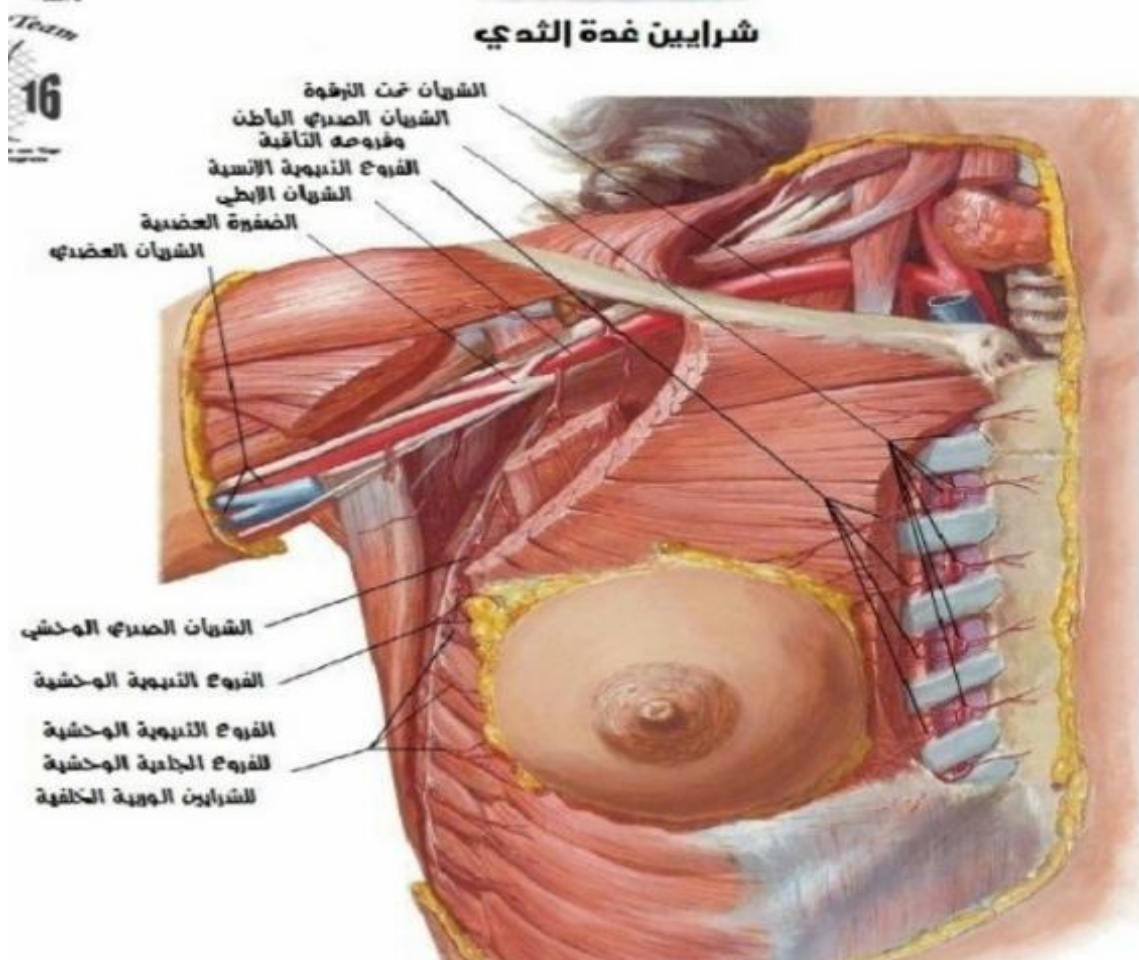
3. كما يتروى القسم الوحشي والأنسي من فروع من الشريان الإبطي (الصدري العلوي-الصدري

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 أوردة الصدر والبطن

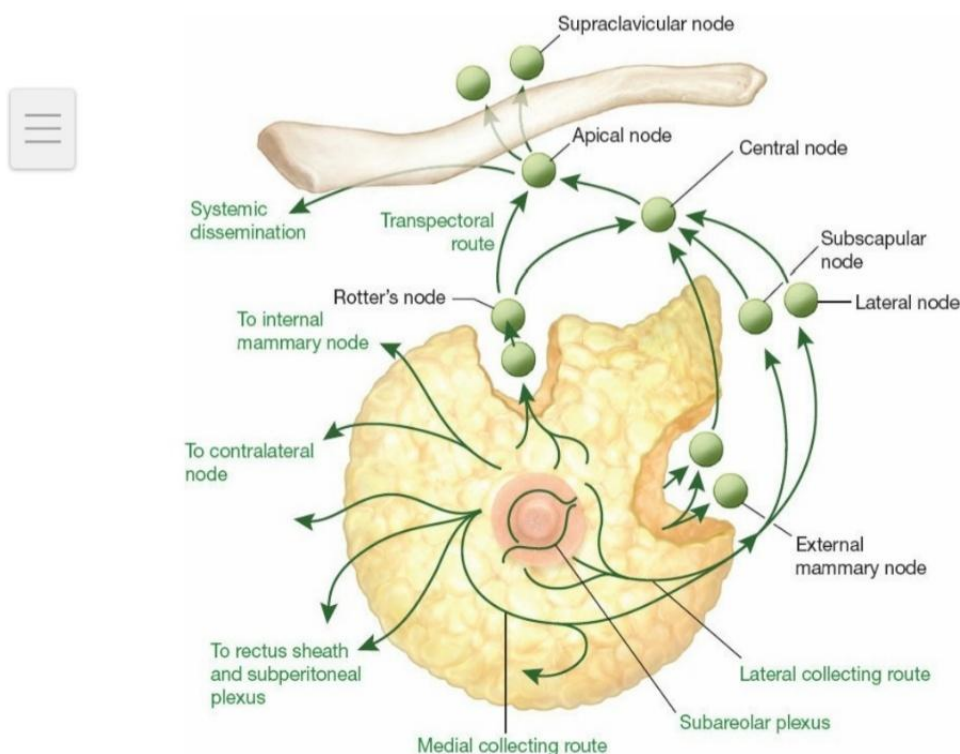
فعالية المعالجة الكيماوية قبل الجراحة في أورام الثدي الباكراة-د.زهرالدين
والحوض وهذا مايفسر نقائل سرطان الثدي إلى الفقرات والجمجمة والعظام في حال غياب باقي النقائل
[6-7-8-9].



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

3.2-2-1. النزح اللمفي للثدي:

- يوجد 3 مجموعات تنزح اللمف ضمن نسيج الثدي
- ✓ مجموعة قنات لمفاوية في المسافات بين الفصيصات توازي الأفقية للبنية
- ✓ أوعية لمفاوية من النسيج الغدي المركزي (الضفيرة تحت اللعوة)
- ✓ ضفيرة على السطح العميق للثدي تتصل مع أوعية اللفافة العميقة



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

- ومن ثم القسم الأعظم منها 75% ينرح إلى الإبط ويبقى حوالي 25% ينرح بمعظمه للقصر وقسم صغير ينرح إلى العقد الثديية الباطنة والعقد الوريدية الخلفية والعقد الحجابية.
- والعقد ضمن الإبط تقسم إلى 6 مجموعات تنتظم في 3 مستويات حسب توضعها بالنسبة للعضلة

الصدرية الصغيرة

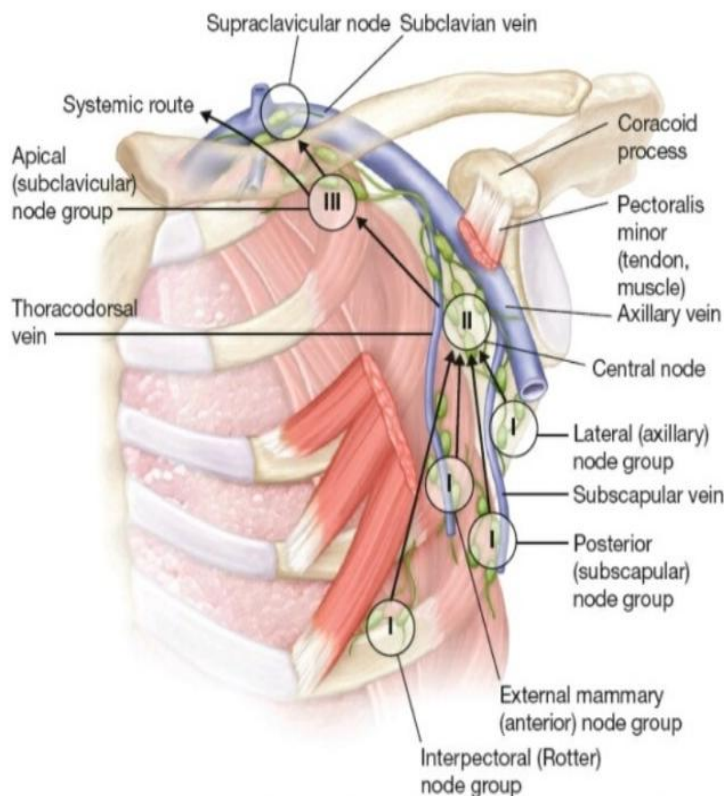
وهذه المجموعات هي:

1. المجموعة العضدية الوحشية
2. المجموعة الكتفية
3. المجموعة الثديية الظاهرة
4. العقد المركزية

فعالية المعالجة الكيميائية قبل الجراحة في أورام الثدي الباكراة-د.زهرالدين

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

وتنزع عقد روتر إلى العقد المركزية 4 وتحت الترقوة 5

وعلى الرغم من الاقتراح القائل بأن العقد جانب القص تنزع 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 [6-7-8-9].

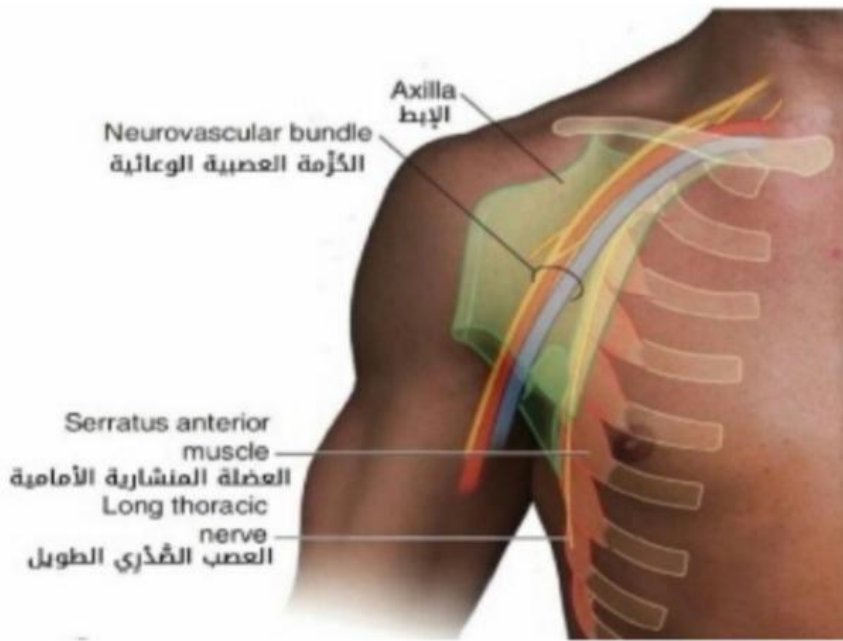
فعالية المعالجة الكيميائية قبل الجراحة في أورام الثدي الباكراة-د.زهرالدين

1-2-4.2. تعصيب نسيج الثدي:

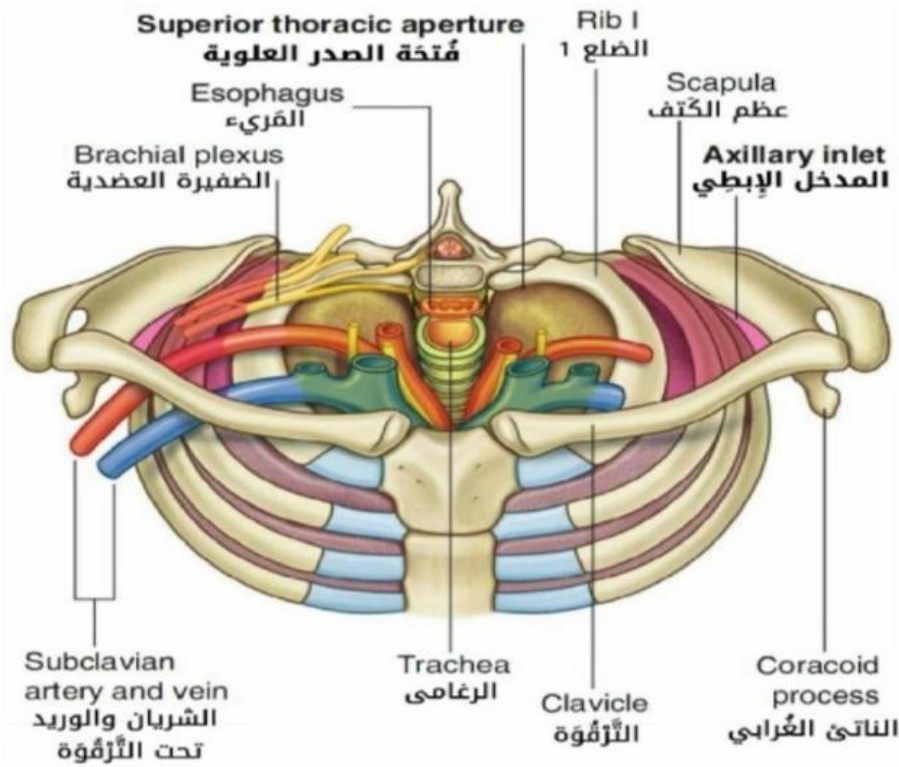
يأتي تعصيب الثدي الحسي من الفروع الجلدية الأمامية والوحشية للأعصاب الوريدية (من 2 حتى 6) بالإضافة إلى أن القسم العلوي من الثدي يتعصب من فروع من الضفيرة الرقبية وبخاصة العصب فوق الترقوة [6-7-8-9].

1-2-5.2. تشريح الإبط:

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



الشكل (1-8): صورة توضح توضع الإبط بين العنق والطرف العلوي [8]



الشكل (1-9): صورة توضح فتحة الصدر العلوية والمدخل الإبطي [8]

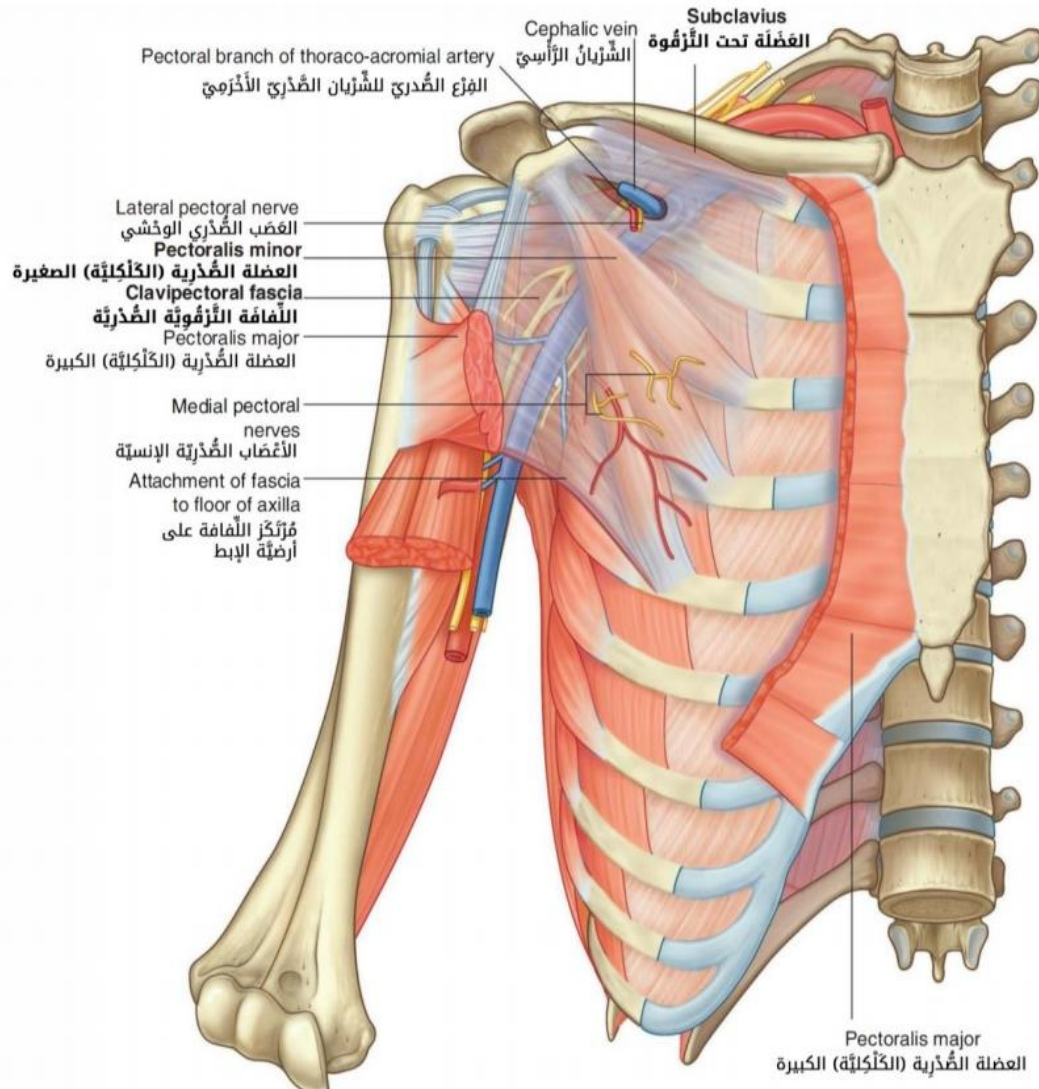
له قمة (المدخل الإبطي) وأرضية وأربعة جدران:

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 التلم بين حذبتَي 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.

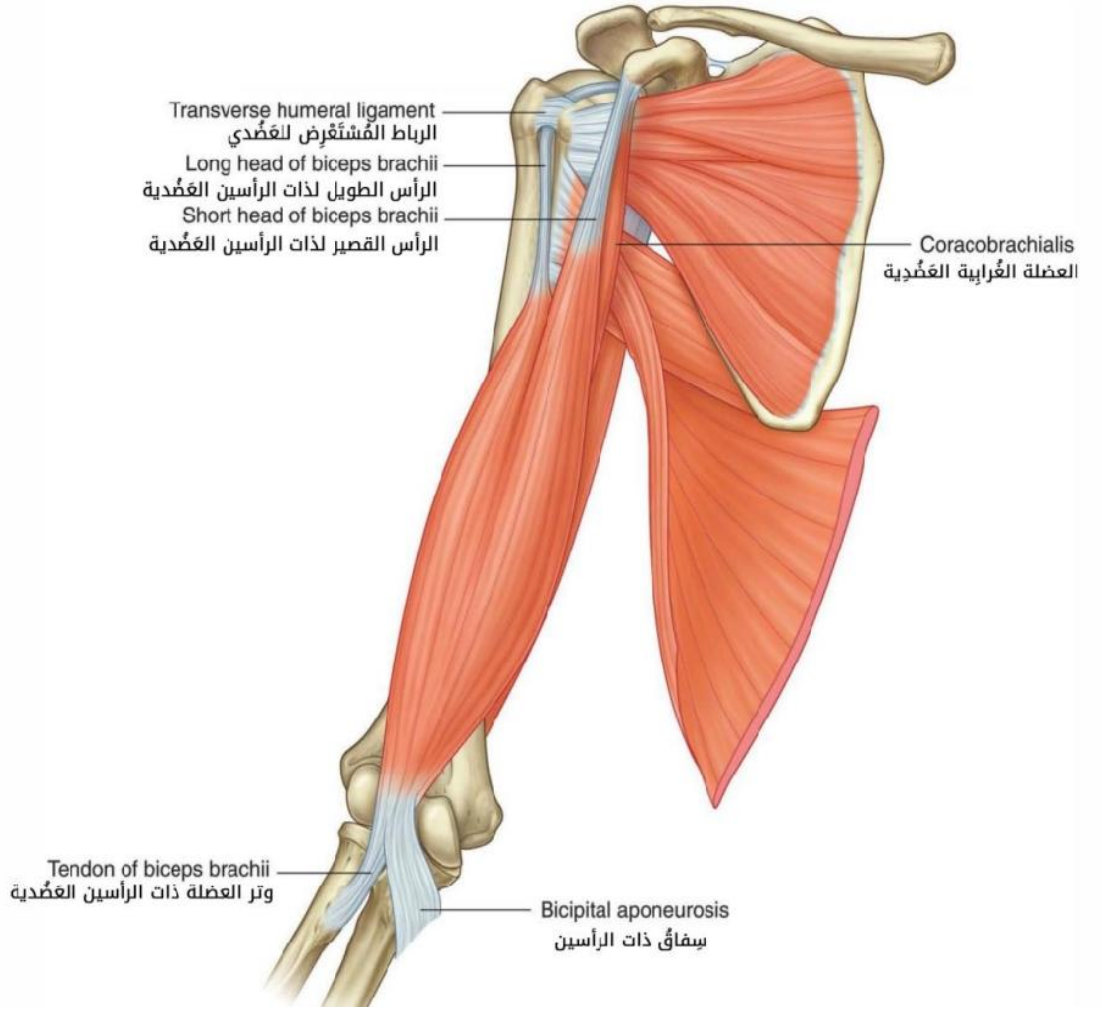
فعالية المعالجة الكيماوية قبل الجراحة في أورام الثدي الباكرا-د.زهرالدين

6. الجدار الخلفي: العضلة تحت الكتف والعضلة المدورة الكبيرة والعريضة الظهرية والرأس الطويل

لثلاثية الرؤوس العضدية

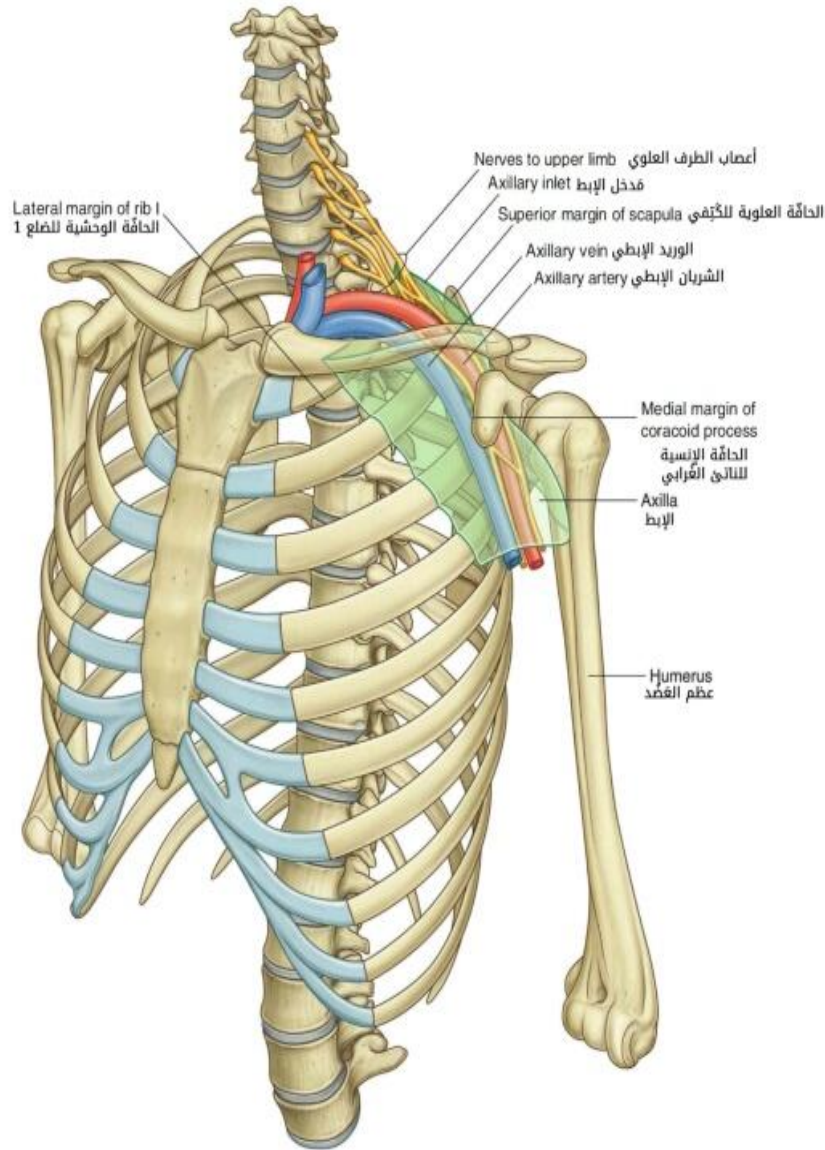


الشكل (1-10): صورة توضح عضلات الجدار الأمامي والأنسي للإبط [8]



الشكل (1-11): صورة توضح عضلات الجدار الخلفي الوحشي للإبط [8]

- يمر منه الوريد الإبطي (الذي هو امتداد للوريد القاعدي ويصب في الوريد تحت الترقوة) خلفه الشريان الإبطي الذي ينشأ من الشريان تحت الترقوة وخلفه الضفيرة العضدية.



الشكل (1-14): العناصر التي تمر بالإبط [8]

الأعصاب التي يجب أن ننتبه لها عند تجريف الإبط:

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

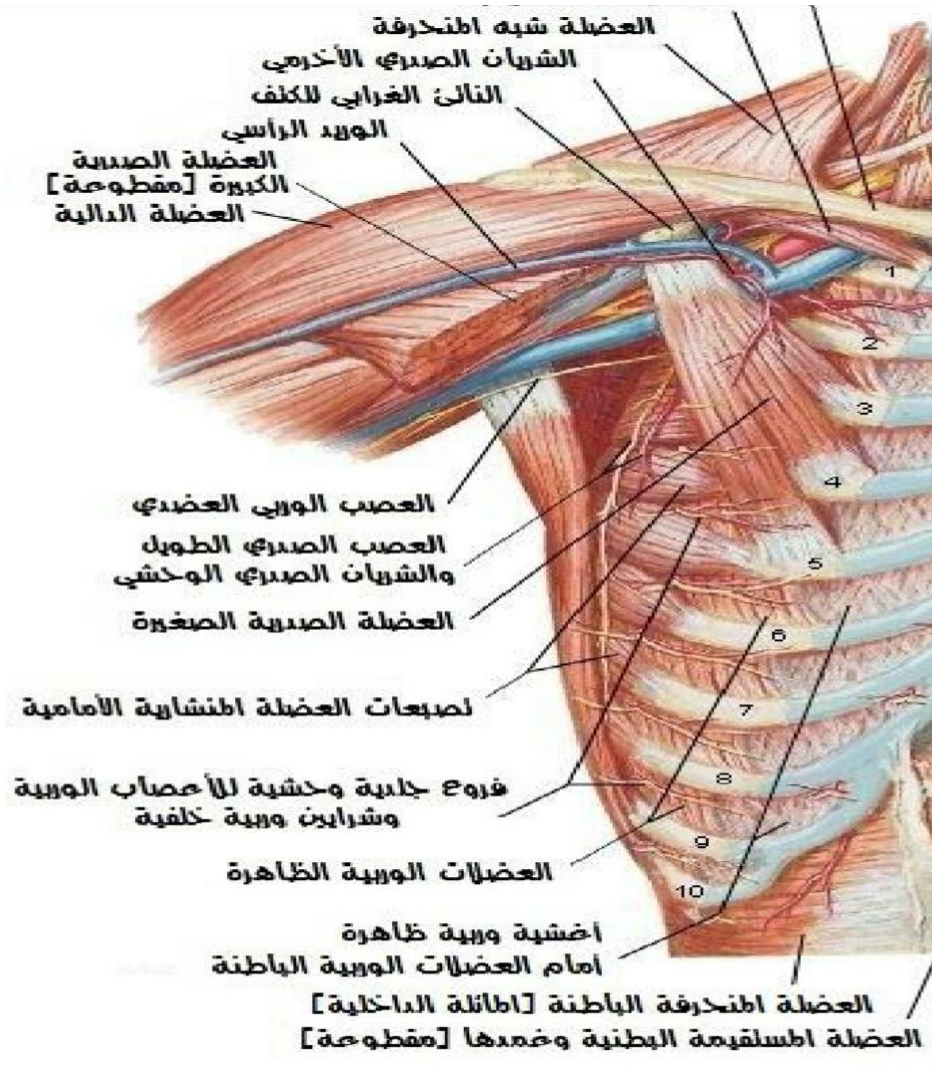
العريضة الظهرية وأذيته تسبب فقد بسط ودوران وتقريب العضد للأنسي

فعالية المعالجة الكيماوية قبل الجراحة في أورام الثدي الباكورة-د.زهرالدين

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

[6-7-8-9].



الشكل (1-14): صورة توضح توضع الأعصاب التي يجب أن ننتبه لها ونحافظ عليها عند تجريف الإبط [9]

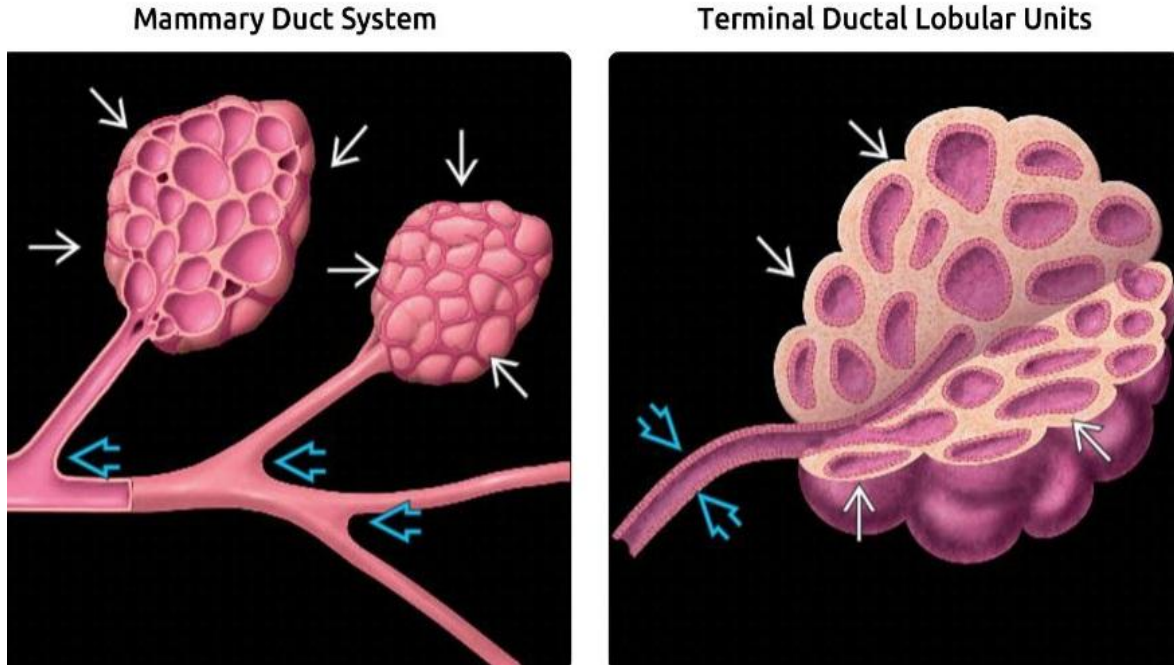
1-2-3. الثدي من الناحية النسيجية:

• يعتبر التشريح المجهرى للثدي موضوعاً معقداً وهو مثار كثير من الجدل بشكل أساسي هناك نظام من

الأفنية الكبيرة مرتبة بشكل قطعي وشعاعي وهي تقود إلى الغدد المفرز في الثدي والتي تدعى بالمركبة

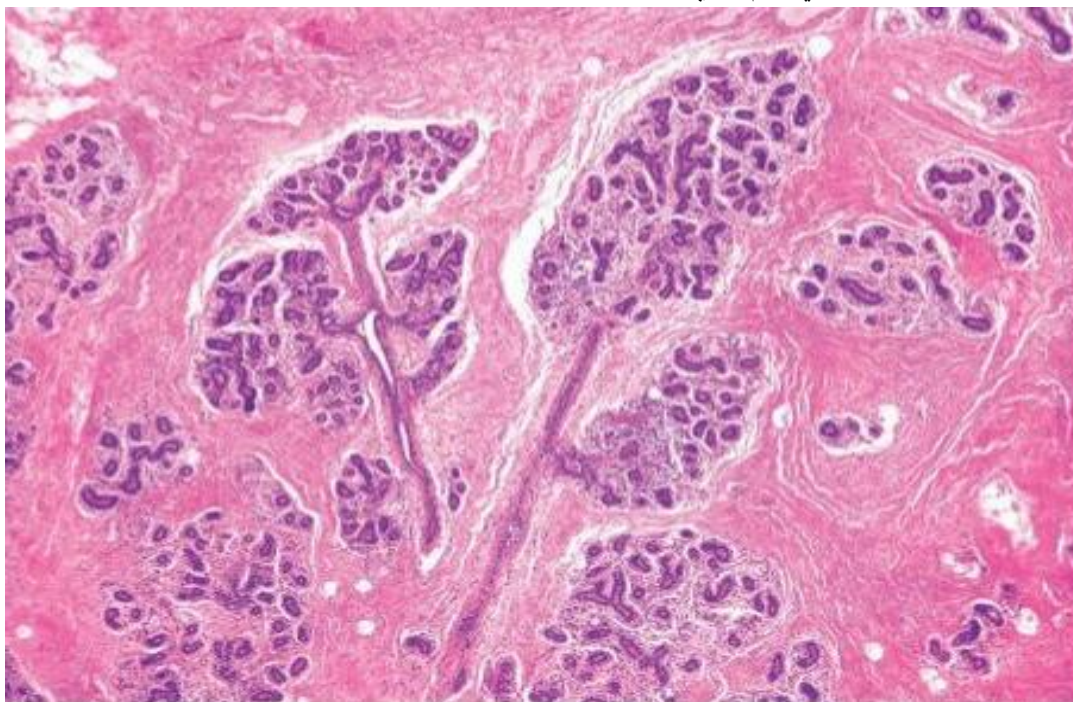
الفصيصية القنوية النهائية وهكذا يقسم الثدي إلى فصوص على الرغم من أن هذا لم يحدد تشريحياً

بشكل دقيق [10-11].



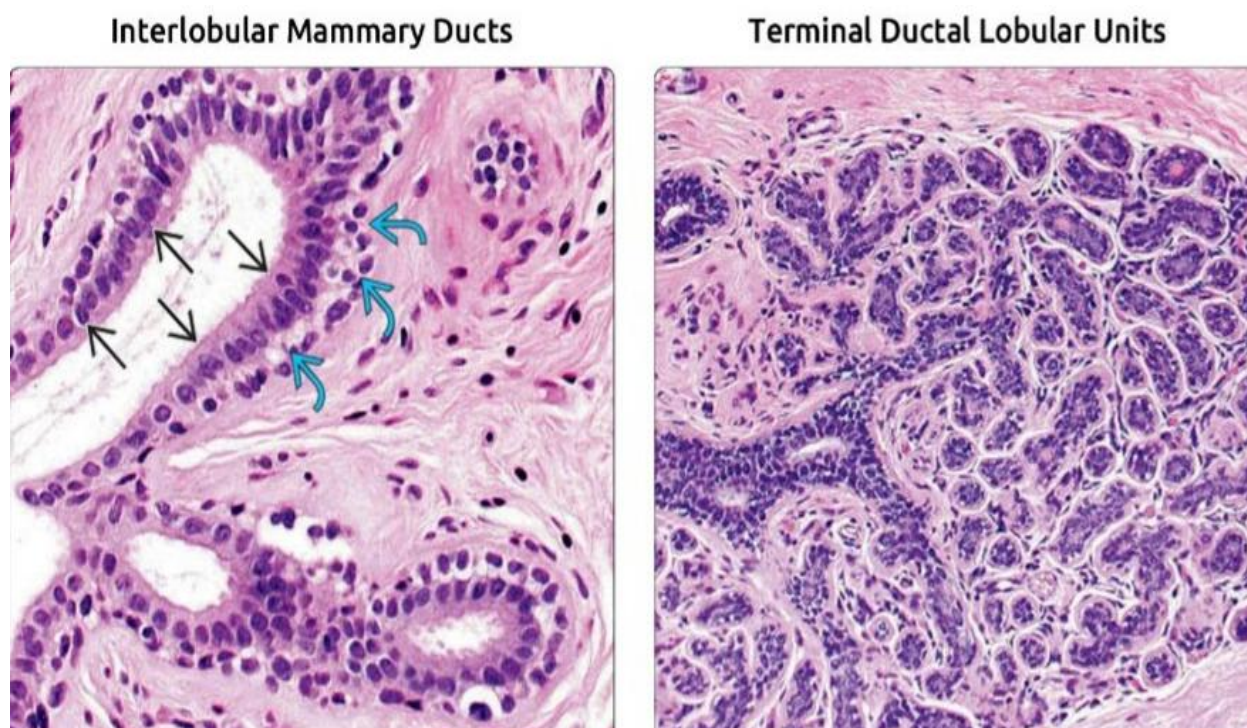
الشكل (1-15): صورة توضح نظام الفصوص والفصيصات في الثدي والمركبة القنوية الانتهازية [10]

- 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 الانتهازية مركبتان قنويتان واحدة خارج الفصيص وتعرف بالأقنية الانتهازية خارج الفصيص والثانية ضمن الفصيص وتعرف بالأقنية الانتهازية ضمن الفصيص وتشكل في أفصاها الوحدة المفترزة للثدي أو العنبة [10-11].
- يبطن الجهاز القنوي القريب من الجلد ببشرة رصفية مطبقة وعلى أية حال هناك تبدل مفاجئ إلى طبقة مضاعفة من بشرة أسطوانية أو مكعبة والتي تتميز 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 [10-11].



الشكل (1-16): صورة توضح الجزء النهائي من تركيب غدة الثدي الذي يسمى العنبة acini حيث تظهر

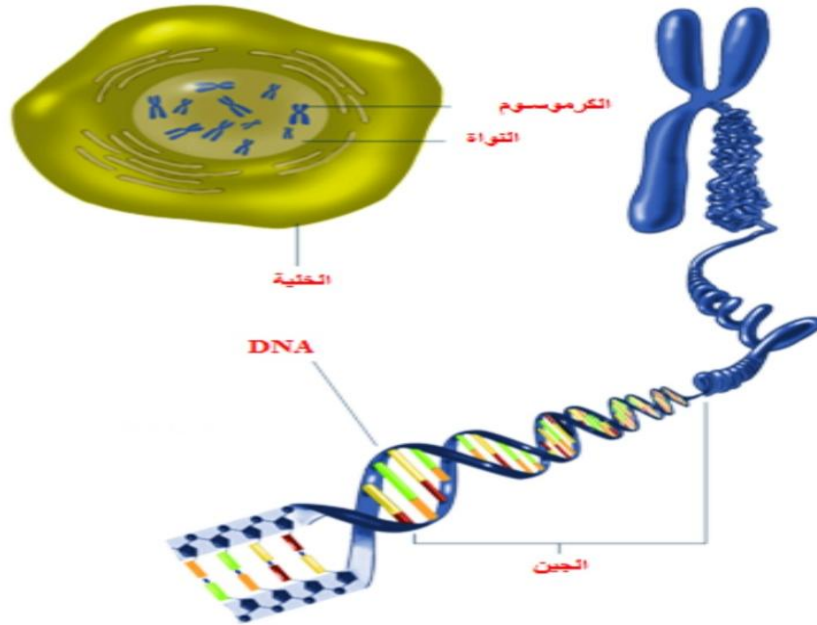
الأقنية خارج الفصيص -الأقنية النهائية-الفصيصات [11]



الشكل (1-17): صورة توضح الظهارة المبطنة للجهاز القنوي في الثدي [11]

1-3- تحول الخلية الطبيعية إلى خلية سرطانية:

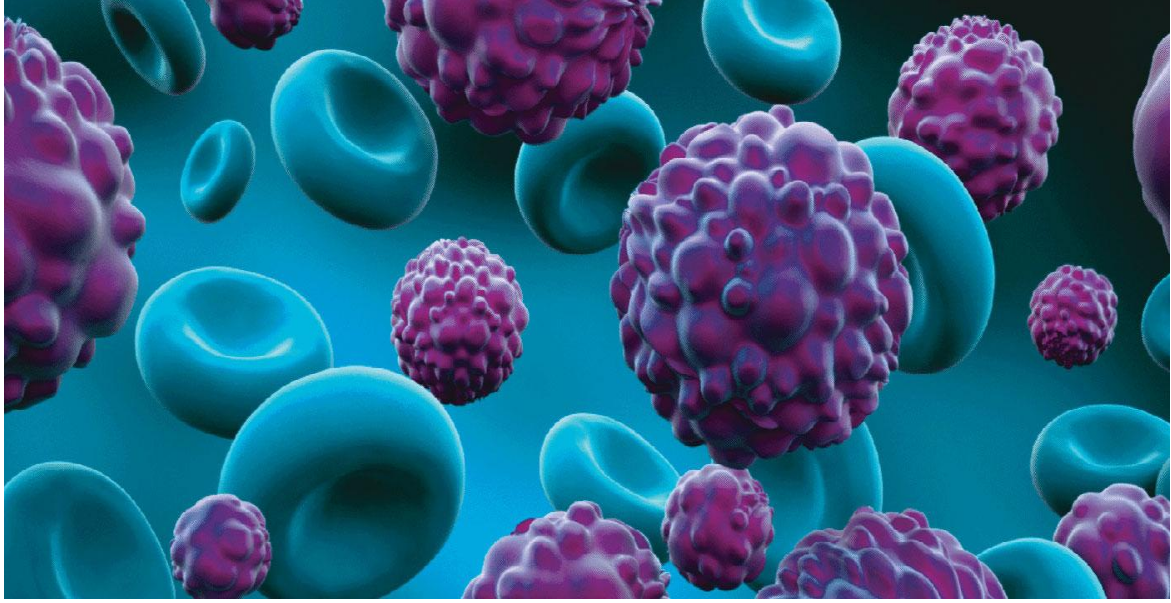
ينشأ السرطان من داخل خلايا الجسم حيث يبدأ في مركز الخلية من عمق نواة الخلية في الكروموسومات التي تحتوي الجينات. في الحالة الطبيعية تحصل عملية انقسام الخلايا بطريقة منظمة وصحيحة في الجينات المحمولة داخل الحمض النووي ضمن خطوات مرتبة وفي وقت معين وبعدد معين من الانقسامات لتنتج خلايا بنفس عدد الخلايا التي 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 أوراماً 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.



الشكل (1-18): صورة توضح نواة الخلية الحاوية على الكروموسومات وبنية الكروموسومات [12]

فعالية المعالجة الكيماوية قبل الجراحة في أورام الثدي الباكورة-د. زهرالدين
ومن أسباب نشوء الطفرات : طفرة وراثية مورثة من أحد الآباء-التعرض للمواد الكيميائية-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 [7-12-13-14-15-16].



الشكل (1-19): صورة توضح نمو الخلية السرطانية السريع والعشوائي [12]

1-4- مراحل تطور السرطان في الثدي:

يمكن تقسيم التطور الطبيعي لسرطان الثدي إلى

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 موضوعة في مكان فرط التصنع غير مجتازة للغشاء القاعدي

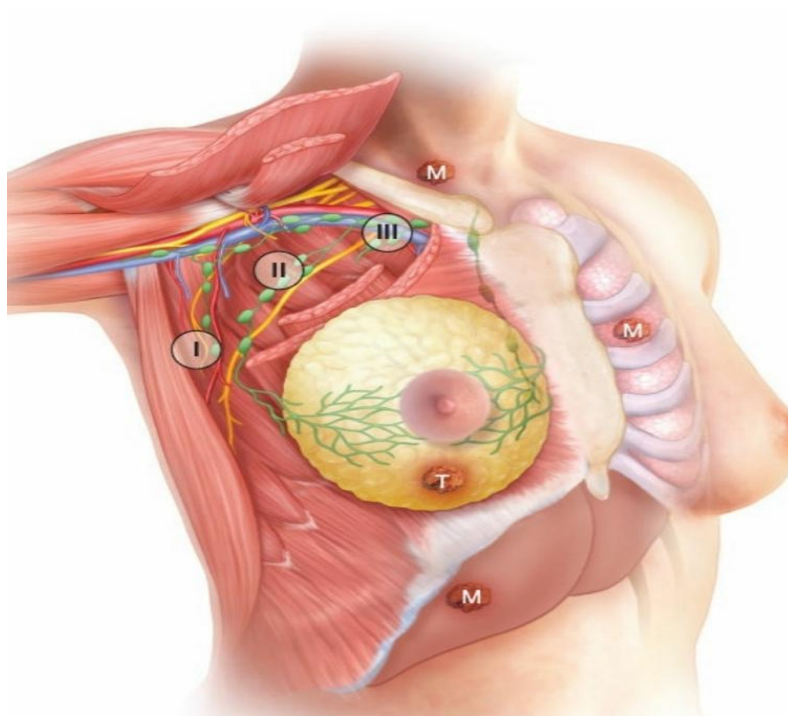
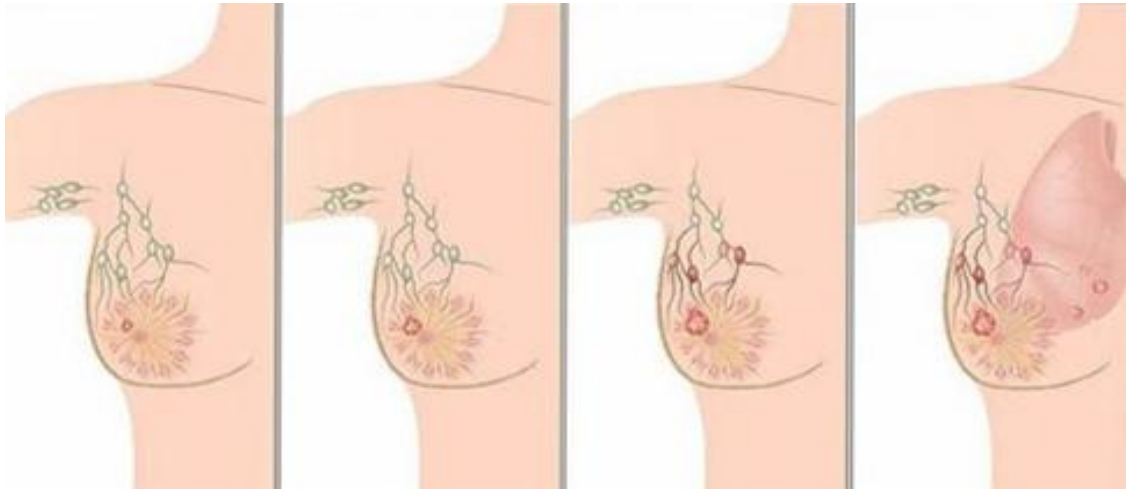
2- سرطانة غازية تخترق الغشاء القاعدي

فعالية المعالجة الكيماوية قبل الجراحة في أورام الثدي الباكرة-د.زهرالدين

3- السرطانة الغازية الموضعية أي غزو العقد اللمفاوية

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

العظام-الرئة [7].



الشكل (1-20) والشكل (1-21): يوضحان مراحل تطور سرطان الثدي [6]

فعالية المعالجة الكيميائية قبل الجراحة في أورام الثدي الباكرة-د.زهرالدين

1-5- عوامل الخطورة في تطور سرطان الثدي:

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 جسدي سائد

مع نفوذية متبدلة

1-5-2. القصة العائلية لسرطان الثدي: إن وجود سوابق سرطان ثدي لدى مريضة ذات قرابة من الدرجة الأولى

تزيد الإصابة إلى 3 أضعاف وتزداد النسبة كلما ازدادت عدد المصابات و/أو كلما كانت الإصابات قبل سن

اليأس و/أو اذا 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 الـ 40 والـ 50

1-5-4. فرط الاستروجين الداخلي وهو مسؤول عن 70-80% من حالات سرطان الثدي ويتم إنتاجه من

المبيضين بشكل رئيس 70% والكظر 20% والشحم تحت الجلد 10% 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

فعالية المعالجة الكيماوية قبل الجراحة في أورام الثدي الباكرة-د.زهرالدين

1-5-9. التدخين

1-5-10. التشعيع

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

1-5-12. الآفات التكاثرية في الثدي [6-7]

1-6- العوامل الإنذارية:

Prognostic factors تشمل العوامل الإنذارية في سرطان الثدي كلاً ممايلي:

1. العقد اللمفية وهي أهم عامل لتوقع البقيا والعواقب من حيث عدد العقد المصابة وغزو محفظة العقدة

والانتشار إلى خارج العقدة [17-18-19-20]

2. العوامل الشخصية: وتشمل العمر، الحالة العامة للمريضة، سن الضهي، البدانة، التدخين، العرق،

المكان، كثافة الثدي [21-22-23-24-25-26-27-28-29-30-31]

3. حجم الورم والتصاقه بجدار الصدر وإصابة الجلد [32-33-34-35]

4. وجود ورم متعدد البؤر أو المراكز [36-37-38]

5. مستقبلات الاستروجين والبروجسترون ومستقبلات ال Her2 [39-40]

6. مستضد Ki67 [41-42]

7. الدرجة النسيجية حسب تصنيف Scarffet Bloom الذي يعتمد على درجة تمايز الورم وشكل النواة

وعدد الانقسامات الخلوية [43-44-50]

8. النقائل البعيدة [45-50]

9. الاستجابة للمعالجة الكيماوية [46-47-48-49]

فعالية المعالجة الكيماوية قبل الجراحة في أورام الثدي الباكرا-د.زهرالدين

1-7- تصنيف سرطان الثدي:

1-7-1. التصنيف المرحلي لسرطان الثدي وفقاً لنظام TNM الذي يتم تعديله من قبل الجمعية الأمريكية

المشتركة للسرطان [50] American Joint Committee on Cancer AJCC

T (TUMOR) حجم الورم البدئي

N (Node) الانتقال للعقد اللمفاوية الناحية

M (Metastasis) الانتقالات البعيدة

أولاً حجم الورم T:

Tx لا يمكن تقييم الورم

T0 لادليل على وجود ورم بدئي

Tis سرطانة قنية لابتدة DCis - داء باجيت بدون وجود سرطانة غازية

T1 حجم الورم أقل من 2سم

T2 حجم الورم بين 2 و 5سم

T3 حجم الورم أكثر من 5سم

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

التهابية

لم تعد تعتبر السرطانة الفصيصية الموضوعة LCis آفة ما قبل سرطانية

ثانياً حالة العقد اللمفاوية N:

Nx لا يمكن تحديد عقد لمفاوية ناحية

فعالية المعالجة الكيماوية قبل الجراحة في أورام الثدي الباكراة-د.زهرالدين
N0 لا يوجد عقد للمفاوية ناحية مصابة بالفحص السريري أو الشعاعي

N1 إصابة العقد للمفاوية الإبطية المستوى 1 و 2 في نفس الجهة ولكن هذه العقد متحركة

N2 a إصابة العقد للمفاوية الإبطية المستوى 1 و 2 في نفس الجهة ولكنها مثبتة على بعضها أو على التراكيب

المجاورة

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

المفاوية الإبطية

N3 a إصابة العقد للمفاوية تحت الترقوة المستوى 3 في نفس الجهة

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

c إصابة العقد للمفاوية فوق الترقوة في نفس الجهة

ثالثاً الانتقالات البعيدة **M** :

M0 لا يوجد دليل سريري أو شعاعي على وجود انتقالات بعيدة

M1 وجود انتقالات بعيدة

وبذلك يكون تصنيف TNM:

فعالية المعالجة الكيماوية قبل الجراحة في أورام الثدي الباكرة-د.زهرالدين

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

فعالية المعالجة الكيماوية قبل الجراحة في أورام الثدي الباكراة-د.زهرالدين

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

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: لا يمكن تقييم درجة التمايز

الدرجة 1: جيدة التمايز النسيجي وهنا مشعر SBR بين 3 و 5

الدرجة 2: متوسطة التمايز النسيجي وهنا مشعر SBR بين 6 و 7

الدرجة 3: سيئة التمايز النسيجي وهنا مشعر SBR بين 8 و 9 [50].

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

1.3-7-1. الكارسينوما اللابدة: DCIS – داء باجيت.

2.3-7-1. الكارسينوما الغازية:

- القنوية
- الفصيصية
- الصلدة
- الصلدة مع مركب لمفاوي
- المخاطينية
- الحليمية
- الالتهابية
- الأنبوبية
- داء باجيت مع ارتشاح

فعالية المعالجة الكيماوية قبل الجراحة في أورام الثدي الباكراة-d.زهرالدين

- الشائكة
- المفرزة
- القنبيطية
- غير المتمايزة

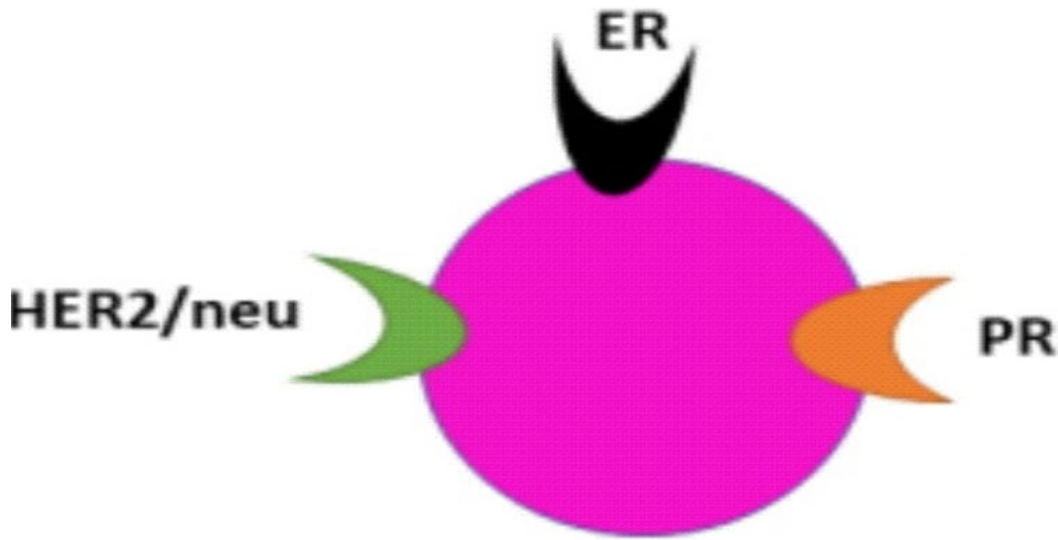
4-7-1. أما التصنيف الحديث والذي نناقش في هذه الدراسة أحد أقسامه فهو التصنيف من الناحية

الجزئية:

في السنوات الأخيرة تم تصنيف سرطان الثدي حسب تعبير الجين عن المستقبلات على سطح الخلية

إلى أربع أنماط بمايسمى التصنيف الجزئي وهذه المستقبلات هي : المستقبلات الهرمونية (الاستروجين

والبروجسترون) ومستقبل الHer2(عامل النمو البشري الجلدي human epidermal growth factor).



الشكل(1-22): صورة توضح توضع المستقبلات على سطح الخلية الطبيعية في الثدي[8]

:(Molecular subtype)

1. **Luminal A**: مستقبلات الإستروجين إيجابية - مستقبلات البروجسترون إيجابية - مستقبلات

ال Her2 سلبية وتشكل حوالي 50-60% وهي أفضلها إنذاراً.

2. **Luminal B**: مستقبلات الإستروجين إيجابية - مستقبلات البروجسترون سلبية - مستقبلات

ال Her2 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 سلبية وتشكل حوالي 10-15% وهي الأسوأها إنذاراً [51-52-53-54-55].

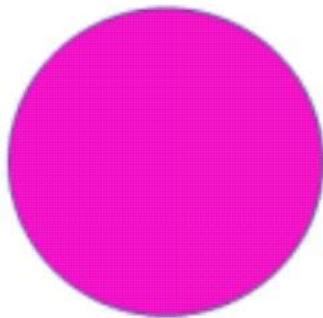
الجدول (1-2): التصنيف الجزيئي لسرطان الثدي Molecular subtype :				
التصنيف	1	2	3	4
	Luminal A	Luminal B	Her2 إيجابي	Triple-negative
مستقبلات ال ER	إيجابية	إيجابية	سلبية	سلبية
مستقبلات ال PR	إيجابية	سلبية	سلبية	سلبية
مستقبلات ال Her2	سلبية	سلبية	إيجابية	سلبية
الانتشار	50-60%	15-20%	15-20%	10-15%
الإنذار	الأفضل إنذاراً	جيدة الإنذار	سيئة الإنذار	الأسوأ إنذاراً

8-1- سرطان الثدي سلبي المستقبلات الهرمونية ومستقبلات الHer2

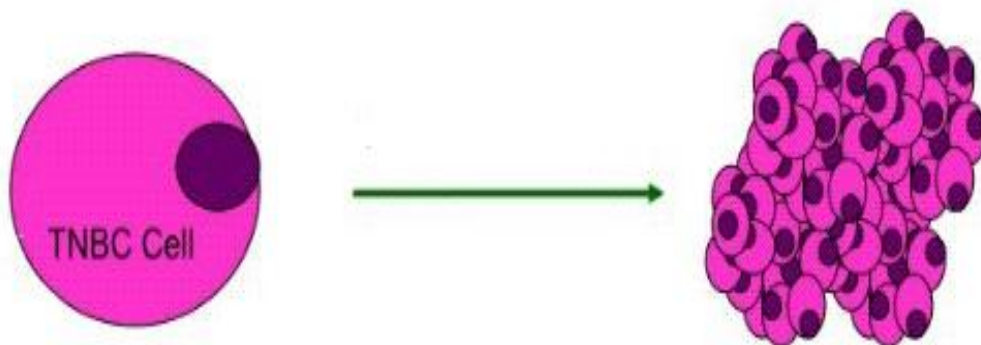
: (TNBC) Triple-negative breast cancer

- هو عبارة عن أحد أنواع سرطان الثدي الذي يكون فيه ضعف في التعبير عن المستقبلات على سطح الخلية السرطانية حيث لا يوجد أبداً مستقبلات على سطح الخلية السرطانية وبالتالي لا يمكن استخدام المعالجة الهرمونية أو المعالجة الموجهة لمستقبلات الHer2.
- تحدث الطفرات في بداية حياة الخلية وبالتالي صفات الخلية السرطانية في هذا النمط تشبه كثيراً صفات الخلية الجذعية>
- يشكل حوالي 10-15% من سرطانات الثدي.
- أسوأ أنواع سرطانات الثدي إنذاراً حيث يتكاثر بسرعة كبيرة.
- غالباً يحدث عند النساء الشابات.
- يترافق في حوالي 20% مع BRCA1/2.
- من المهم جداً تحديد حالة Ki67 في سرطان الثدي سلبي المستقبلات كما في باقي سرطانات الثدي لتحديد درجة تكاثر الورم وهذا يساعد في تحديد الإنذار.
- في السنوات الأخيرة ازدادت الأبحاث والتجارب حول المعالجة المناعية في سرطان الثدي سلبي المستقبلات حيث قسم هذا النمط إلى عدة أقسام فرعية وتم إيجاد معالجة مناعية (أضداد موجهة ضد الأنماط الفرعية من الTNBC) وبالتالي قسمت هذه المعالجة المناعية إلى عدة أقسام ولا تزال الدراسات تعمل عليها وللأسف غير موجودة في بلادنا.

[57-58-59-60-61-62-63-64-65-66-67] .



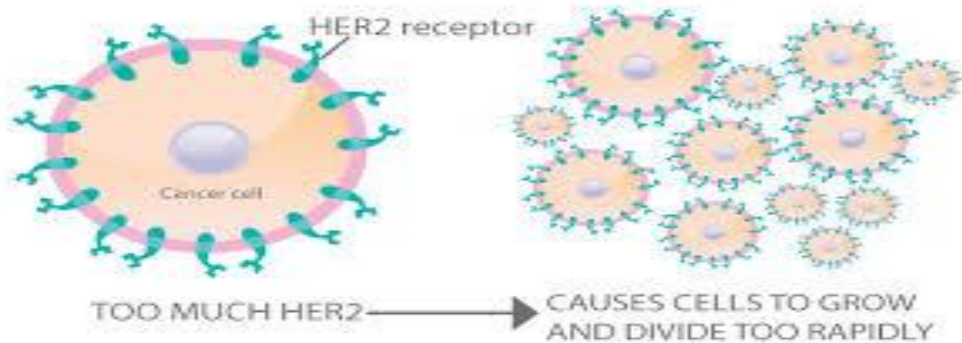
الشكل (1-23) : صورة لشكل الخلية السرطانية في الـ TNBC الذي يظهر خلو سطحها من المستقبلات [8]



الشكل (1-24): تكاثر الخلية السرطانية السريع في الـ TNBC [8]

1-9- التعريف بمستقبلات الHer2:

- هو بروتين يوجد على سطح الخلايا يسمى مستقبل عامل النمو البشري الجلدي
 - وهو عضو من مجموعة مستقبلات وثيقة التيروزين ERbB على سطح الخلايا وهذه المجموعة مكونة من أربعة كينازات من بينها الHer2 (Her4- Her3-Her2/neu- EGFR) وهي توجد بشكل طبيعي على سطح الخلايا.
 - في حال حدوث طفرة تسبب زيادة هذا البروتين وبالتالي زيادة التكاثر والانقسام وتكون السرطانات التي فيها الHer2 إيجابياً أكثر شدة وعدوانية.
 - يجب أن يجرى في كل سرطانات الثدي البدئية الجديدة new primary breast cancer والداء النقيلي الحديث new metastatic breast cancer لأن الخلايا قد تتغير فيما كانت عليه في الورم البدئي
 - يشخص بالخزعة بواسطة Florescent in situ (IHC) immunohistochemical stain و (FISH) hybridization.
 - الأدوية الموجهة له أضداد وحيدة النسيلة منها التراستوزوماب (الهيرسبتين) والبيرتوزوماب (البيرجكتا) وغيرها.
- ولا يمكن استخدام المعالجة الموجهة له في سرطان الثدي سلبي المستقبلات الذي يدور حوله بحثنا لعدم وجود هذه المستقبلات على سطح الورم وبالتالي نفقد هذه المعالجة [40-68-69-70-71].



الشكل (1-25): حدوث طفرة تسبب زيادة مستقبلات الHer2 على سطح الخلية مما يسبب تكاثرها بسرعة

كبيرة [8].

فعالية المعالجة الكيماوية قبل الجراحة في أورام الثدي الباكراة-d.زهرالدين

10-1-مستضد ال KI67 :

- هو عبارة عن بروتين على سطح الخلية
- يحدد الفعالية التكاثرية للأورام الخبيثة لذلك هو مشعر هام في تحديد الإنذار والبقيا بشكل عام
 - حيث في حال كان $>15\%$ فالتكاثر منخفض
 - 15 حتى 20 % متوسط
 - $<20\%$ فالسرطان يتكاثر بسرعة شديدة والإنذار

[41-42-72-73-74].

11-1-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)

فعالية المعالجة الكيماوية قبل الجراحة في أورام الثدي الباكرة-د.زهرالدين
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 [6-7] .

12-1- 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

فعالية المعالجة الكيماوية قبل الجراحة في أورام الثدي الباكورة-d.زهرالدين

- ويعود استخدامها إلى الحرب العالمية الأولى خلال الحرب الألمانية الكيماوية والتي استخدم فيها

غاز الخردل وفي الحرب العالمية الثانية قام الباحثون بدراسة الضحايا التي تعرضت لغاز الخردل

وتأثيره على خلايا الدم واستخدم في معالجة أحد أورام الغدد اللمفاوية ومن ثم تم تطوير العلاج

الكيماوي بشكل كبير

- ويكون استخدامها في السرطانات ككل إما:

✓ أن تستخدم في علاج السرطان كعلاج أساسي ووحيد

✓ أو بعد العلاجات الأخرى لقتل الخلايا السرطانية الخفية

✓ أو كاستعداد للعلاجات الأخرى

✓ أو كتخفيف لأعراض وعلامات 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 المؤكدة (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 والفيلاستين

3. المضادات الحيوية المضادة للورم التي تعمل من خلال تثبيط المناعة مثل

الأنتراسيكلين (الدوكسوروبيسين والدونوروبسين) والبلبومايسين

4. مثبطات الانقسام التي تعمل من خلال استقرار الأنابيب الدقيقة تحت اسم التاكسيل مثل

الدوكسييتاكسيل والباكليتاكسيل

فعالية المعالجة الكيماوية قبل الجراحة في أورام الثدي الباكراة-د.زهرالدين

5. مثبطات التوبوايزوميراز الذي هو عبارة عن أنزيم ضروري للمحافظة على هيكل الحمض النووي مثل

الإيتوبوسيد etoposide

6. الأملاح المعدنية مثل الكربولاتين والسيسلاتين

مضادات المواد الأولية مثل مضاد حمض الفوليك والبيورينات والبريميدينات مثل الميتوتريكسات و5فلوراليوراسيل

والأزاثيوبرين و 6 مركباتالبورين -88-87-86-85-84-83-82-81-80-79-78-77-76-75]

[89-90-91-92-93-94-95-96-97-98-99-100-101-102-103-104]

1-13- استطببات 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 [108-107-106-105].

استطببات المعالجة الكيماوية في حال الورم القابل للجراحة حسب الNCCN 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 الموضوعة 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]

1-14- فوائد المعالجة الكيماوية قبل الجراحة في الأورام القابلة للجراحة:

مايهما 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

[109-110-111-112-113-114-115-116-117-118-119].

1-15- فوائد المعالجة الكيماوية قبل الجراحة في سرطان الثدي سلبي المستقبلات

TNBC بشكل خاص:

السبب الأول والأهم هو أن السرطانات سلبية المستقبلات هي السرطانات الأكثر استجابة للمعالجة

الجهازية الكيماوية بسبب سرعة تكاثر الخلايا السرطانية وفي هذا البحث سنحدد نسبة الاستجابة الكاملة للمعالجة

الجهازية قبل الجراحة وخاصة أنه لا يمكن استخدام معالجة هرمونية أو هدفية لغياب المستقبلات.

فعالية المعالجة الكيماوية قبل الجراحة في أورام الثدي الباكراة-d.زهرالدين
والشئ الأهم في ذلك هو أنه في حالة الاستجابة الكاملة سريرياً ونسجياً فهذا يزيد معدل النجاة بشكل عام ويقلل
معدل النكس، وبالجهة المعاكسة في حال عدم الاستجابة الكاملة أو في حال عدم الاستجابة للمعالجة الجهازية
قبل الجراحة فهؤلاء المرضى لديهم خطر عال للنكس والداء النقيلي. وبالتالي يعتبر الاستجابة للمعالجة الجهازية
قبل الجراحة محدداً هاماً للإنذار.

ومن الأسباب التي تجعلنا نفضل إعطاء المعالجة الجهازية قبل الجراحة في الأورام الباكراة أنه في حال عدم
الاستجابة الكاملة سوف يكون هناك خيار معالجة جهازية فعالة إضافية بعد الجراحة تحسن النتائج طويلة الأمد
وهذا مفقود في حال لو أجرينا الجراحة فقط [118-119].

ولقد زادت الدراسات حول هذا الموضوع لزيادة وتحسين معدل النجاة الكلي (os) overall survival
ومعدل النجاة الخالي من النكس (RFS) recurrence-free survival ولزيادة إجراء الجراحة المحافظة على
الثدي [117-119].

1-16 - 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 داء متبقي في العينة الجراحية
(Pathological complete response PCR) (لايوجد سرطان غازٍ في الثدي أو العقد
اللمفاوية الإبطية أو فقط كارسينوما موضوعة في الثدي مع عقد لمفاوية سلبية)[49-107].
- 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

فعالية المعالجة الكيماوية قبل الجراحة في أورام الثدي الباكورة-د. زهرالدين

✓ يكون معدل البقيا الكلي ومعدل البقيا الخالي من النكس بشكل عام أفضل في RCB 0 مقارنة مع

RCB 1 و RCB 2

✓ بينما يكون في RCB 3 أسوأ إنذاراً وينكس خلال فترة قصير [119-120].

1-17- تدبير الورم والمعالجة الجراحية بعد المعالجة الجهازية حسب الاستجابة



NCCN Guidelines Version 2.2020 Invasive Breast Cancer

[NCCN Guidelines Index](#)
[Table of Contents](#)
[Discussion](#)

OPERABLE DISEASE:

SURGICAL TREATMENT AND ADJUVANT THERAPY AFTER PREOPERATIVE SYSTEMIC TREATMENT

RESPONSE^{ww}

SURGICAL TREATMENT

ADJUVANT THERAPY

Complete response
or
Partial response,
lumpectomy possible

Lumpectomy with
surgical axillary
staging^l ([see BINV-D](#))

Adjuvant systemic therapy^{tt,xx} ([see BINV-15](#))
and
Post-lumpectomy adjuvant RT^f

- Clinical N1 and ypN0: Adjuvant RT to the whole breast with or without boost to the tumor bed; and strongly consider radiation to the supraclavicular/infraxillary region, area, internal mammary nodes, and any part of the axillary bed at risk
- Any ypN+: Adjuvant RT to the whole breast (with or without boost to the tumor bed) with inclusion of the supraclavicular/infraxillary region, area, internal mammary nodes, and any part of the axillary bed

Partial response,
lumpectomy not possible
or
Confirmed progressive
disease at any time,
lumpectomy not possible

Mastectomy and surgical
axillary staging^l ([see BINV-D](#))
+ reconstruction (optional)^p

Adjuvant systemic therapy^{tt,xx} ([see BINV-15](#))
and
Post-mastectomy adjuvant RT^f

- Clinical N1 and ypN0: Strongly consider RT to the chest wall, supraclavicular/infraxillary regions, internal mammary nodes, and any part of the axillary bed at risk
- Any ypN+: RT is indicated to the chest wall + supraclavicular/infraxillary regions, internal mammary nodes, and any part of the axillary bed at risk

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

للجراحة [50]

الفصل الثاني: دراسات مرجعية

دراسة أجراها Yuan Yuan et al نشرت في تشرين الأول 2020 أجريت في مركز the City of Hope Comprehensive Cancer في لوس أنجلوس على 67 مريضة متوسط أعمارهن TNBC 52 المرحلة 2-3 وأعطى للمرضى 4 دورات من Cp 6 AUC كل 21 يوم مع nab-paclitaxel 100 mg/m2 أسبوعياً لمدة 16 أسبوعاً كانت الاستجابة الكاملة فيها (RCB0) 32 مريضة (48%) و (RCB1) 10 مريضة (15%) و (RCB2) 19 مريضات (28%) و (RCB2) مريضتان (7%) وكان هناك مريضة حدث عندها تقدم سريع للورم وتحول إلى داء نقيلي (2%) هناك خصائص ومتغيرات شملت هذه الدراسة و لم تشملها دراستنا كالتصنيف الجزيئي لسرطان الثدي سلبي المستقبلات والعرق والتصنيف الذي يعتمد على تمايز الورم والطفرات أما الخصائص المشتركة مع دراستنا فهي الحالة الطمثية ومرحلة الورم وحالة العقد اللمفاوية.

وأيضاً هناك دراسة أخرى تحليلية لدراستين حشديتين نشرت في حزيران 2016 (Spanish cohort - University of Kansas (KU) cohort لـ Priyanka Sharma لـ 190 مريضة ضمن المراحل 2-3 أعطى فيها المريضات (75mg/m2) docetaxel + (AUC 6) carboplatin لمدة 6 دورات كل 21 يوم ولكن ركزت على الاستجابة الكاملة RCB0 والقريبة من الكاملة RCB1 ولم تركز على باقي أنماط الاستجابة وأيضاً كانت قريباً من دراستنا حيث كانت RCB(0-1) 79 مريضة من 190 مريضة (59%).

الجزء الثاني: منهج البحث وإجراءاته (الجزء العملي)

الفصل الأول: هدف البحث وطريقة إجرائه

1-1- خلفية البحث وأهميته:

إن تدبير أي سرطان بمافيه 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 الHer2، والمعالجة المناعية الحديثة وذلك حسب حجم الورم، درجة إصابة العقد اللمفاوية، حالة المستقبلات الهرمونية، مستقبلات الHer2، درجة التمايز النسيجي، وجود الحمل، وسن الضهي. إن المعالجات الأساسية التي تمنع تكاثر ونمو الخلايا الورمية وتسبب توقف نمو الورم وتراجعه هي الكيماوية، الهرمونية، الموجهة للHer2، والمناعية الحديثة. في حال سرطان الثدي سلبى المستقبلات TNBC حيث المستقبلات الهرمونية ومستقبلات الHer2 سلبية لايمكن استخدام المعالجة الهرمونية والمعالجة الهادفة لمستقبلات الHer2 وبالتالي يبقى لدينا فقط خيار المعالجة الكيماوية (ونستخدم المعالجة الشعاعية في بعض الحالات) وكذلك المعالجة المناعية الحديثة لكن لازالت قيد الأبحاث والتجارب وغير متوفرة في بلادنا. لذلك ازدادت الدراسات والتجارب للاستفادة من المعالجة الكيماوية بالشكل الأمثل في سرطان الثدي سلبى المستقبلات TNBC وتم إضافتها في الأورام الباكراة القابلة للجراحة في السنوات الأخيرة وخاصة مع ازدياد إجراء الجراحة المحافظة على الثدي بعد أن كانت تعطى سابقاً فقط في الأورام المتقدمة والداء الثقيلي.

1-2- الهدف من البحث:

يهدف هذا البحث إلى دراسة مدى فعالية المعالجة الكيماوية على الأورام القابلة للجراحة في سرطان الثدي سلبى المستقبلات الهرمونية ومستقبلات ال Her2 (TNBC) وتحديد حجم الورم المتبقي في العينة المستأصلة بعد الجراحة بعد إعطاء هذه المعالجة.

الهدف الرئيسي هو معرفة نسبة الاستجابة الكاملة لتي تعد مشعراً هاماً للإنذار، وتؤدي إلى زيادة معدل البقاء، تقليل معدل النكس، وزيادة إمكانية إجراء الجراحة المحافظة على الثدي.

الهدف الثانوي هو معرفة الحاجة لإعطاء معالجة كيماوية إضافية بعد الجراحة وذلك في الأورام التي لم تستجب بشكل كامل للمعالجة الكيماوية.

1-3- مواد وطرائق البحث:

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

1-3-2. عينة البحث:

معايير الإدخال في البحث:

مريضات سرطان الثدي سلبى المستقبلات TNBC بمراحله الباكورة وحصرأ عندما $T \geq 2$ أو $N \geq 1$ وذلك حسب التوصيات الإرشادية لل NCCN وبذلك تتضمن العينة المريضات التي تم تحديد المراحل لهن كالتالي:

المرحلة II (B-A) والمرحلة III (A).

معايير الاستبعاد من البحث:

1. مريضات سرطان الثدي سلبى المستقبلات TNBC القابلة للجراحة المرحلة الأولى حيث $T > 1$ و

$1 > N$

2. المرحلة الثالثة الذي تكون فيه الإصابة متقدمة III (C-B)

فعالية المعالجة الكيماوية قبل الجراحة في أورام الثدي الباكورة-د. زهرالدين

3. المرحلة الرابعة (الداء النقيلي)

4. المريضات اللواتي لا يوجد وسيلة للتواصل معهم

5. المريضات اللواتي رفضن أخذ المعالجة قبل إجراء الجراحة

6. المريضات الحوامل

7. المريضات اللواتي لديهن حساسية تجاه أحد عناصر الأدوية الكيماوية المستخدمة في المعالج



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 (1-2): صورة مقتبسة من الـ NCCN 2020 عن مبادئ المعالجة الكيماوية قبل

الجراحة [50] (Preoperative systemic therapy [Neoadjuvant])

فعالية المعالجة الكيميائية قبل الجراحة في أورام الثدي الباكراة-د.زهرالدين

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

1-3-4. مدة البحث: من 2020/7/15 حتى 2021/7/15

1-3-5. طريقة العمل:

1-3-5-1. 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

بإجراء البحث من العيادات الجراحية في المشافي التعليمية حيث تم إجراء دراسة شاملة لكل السيدات اللواتي

يراجعن مع كتلة ثدي مشتبهاة وفق الخطوات التالية بناء على التوصيات الإرشادية للNCCN:

1. قصة سريرية وفحص سريري شامل

2. فحص سريري للتدبين والإبطين

3. إجراء مامو/أو إيكوغرافي وفي بعض الحالات أُجري مرنان للثدي

4. تقييم العقد الإبط بالإيكوغرافي

5. أخذ خزعة لبية من الكتلة core biopsy وإرسالها إلى مخبر التشريح المرضي من أجل الدراسة

النسجية، معرفة نمط الكارسينوما الغازية، تحديد حالة المستقبلات الهرمونية، مستقبلات الHer2، وحالة

المستضد Ki67

6. إجراء تحاليل مخبرية ALP-CBC -وظائف الكلية -وظائف الكبد

7. إجراء اختبار حمل

8. إجراء CT أو MRI للبطن والحوض

9. إجراء CT للصدر

فعالية المعالجة الكيماوية قبل الجراحة في أورام الثدي الباكورة-د. زهرالدين

10. ومضان عظام في حال وجود ألم عظمي أو ارتفاع في قيم الـ ALP

11. أحياناً أجري Pet-ct للصدر أو البطن

CLINICAL STAGE	WORKUP ^a
T0-3,N1,M0 T1-3,N0-1,M0	• History and physical exam • Diagnostic bilateral mammogram; ultrasound as necessary • Axillary assessment with exam; ultrasound or other imaging as necessary, and percutaneous biopsy of suspicious nodes • Pathology review^c • Determination of tumor estrogen/progesterone receptor (ER/PR) status and HER2 status^d • Genetic counseling if patient is at risk^e for hereditary breast cancer • Breast MRI^f (optional), with special consideration for mammographically occult tumors • Counseling for fertility concerns if premenopausal; pregnancy test in all women of childbearing potential^g • Assess for distress^h Consider additional studies only if directed by signs or symptoms:ⁱ • Complete blood count (CBC) • Comprehensive metabolic panel, including liver function tests and alkaline phosphatase • Bone scan indicated if localized bone pain or elevated alkaline phosphatase or sodium fluoride PET/CT^j (category 2B) • Abdominal ± pelvic diagnostic CT with contrast or MRI with contrast indicated if elevated alkaline phosphatase, abnormal liver function tests, abdominal symptoms, or abnormal physical examination of the abdomen or pelvis • Chest diagnostic CT with contrast (if pulmonary symptoms present) • FDG PET/CT^{k,l} (optional)

المخطط (1-2): ورقة عمل لدراسة كتلة ثدي مشتبهة حسب توصيات الـ NCCN 2020

1-3-2.5. وبعد ذلك وأيضاً حسب التوصيات الإرشادية للـ NCCN تم تحديد السيدات اللواتي سيتلقين

معالجة كيماوية قبل إجراء الجراحة (حسب كما ذكرناه في الأعلى في معايير القبول) وهن المريضات اللواتي

لديهن ورم ضمن المراحل التالية المرحلة II (B-A) والمرحلة III (A)

1-3-3.5. ثم تم أخذ موافقة المريضات لتلقي المعالجة الكيماوية قبل إجراء العمل الجراحي بعدما تم توضيح

الفوائد التي نحصل عليها من ذلك وخاصة في تحديد الإنذار

1-3-4.5. ومن ثم تم متابعة المريضات خلال تلقي المعالجة وإجراء فحص سريري بعد كل دورة من المعالجة

الكيماوية وإجراء إيكوغرافي بعد إتمام المعالجة

فعالية المعالجة الكيماوية قبل الجراحة في أورام الثدي الباكراة-د.زهرالدين
 وشملت المعالجة الكيماوية إعطاء أحد مركبات البلاتينات (الكاربوبلاتين بجرعة Carboplatin 6 AUC) مع
 أحد مركبات التاكسانات (الباكليتاكسيل 80mg/m2 (Paclitaxel) أو (الدوكسيبتاكسيل Docetaxel
 75mg/m2) كل 21 يوماً لمدة 4 دورات (ثم يعاد تقييم المريضة سريرياً وشعاعياً وفي حال بقاء الورم نستمر
 بإعطاء المعالجة دورتين إضافيتين)
 وتم إعطاء الباكليتاكسيل أو الدوكسيبتاكسيل حسب الدواء المتوفر في مشفى البيروني الجامعي فيما كنا نبدأ
 بالباكليتاكسيل اذا كان هو المتوفر ونستمر به أو الدوكسيبتاكسيل اذا كان هو المتوفر ونستمر به
 ويجب التنويه إلى أن الباكليتاكسيل الذي يسمى تجارياً التاكسول (Taxol) حسب التوصيات الإرشادية
 للـ NCCN يعطى أسبوعياً لمدة 16 أسبوعاً لكن ضمن ظروف بلادنا وظروف المرضى كانت تعطى كل 21
 يوم مع جرعة الكاربوبلاتين

1-3-5.5. ومن ثم إجراء العمل الجراحي اللازم (جراحة محافظة أو جذرية) حسب كل حالة

1-3-6.5. وبعدها متابعة نتيجة التشريح المرضي النهائية ومعرفة حجم الورم المتبقي في العينة المستأصلة

وحساب معدل ال RCB بمساعدة طبيب التشريح المرضي

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 أول حرف من اسمها ونسبتها.

1-5-التكاليف:

لا يوجد

1-6-حجم العينة:

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

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

فعالية المعالجة الكيميائية قبل الجراحة في أورام الثدي الباكرة-د.زهرالدين
حيث:

N: هو حجم المجتمع باعتبار عدد حالات سرطان الثدي سلبى المستقبلات التي تُشخص في المشافي

التعليمية خلال عام 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 العينة المطلوب 41 سيدة مصابة بسرطان الثدي الباكر سلبى المستقبلات الهرمونية

ومستقبلات الHer2

1-7- المفاهيم والاعتبارات:

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

استمارة البحث العلمي:

اسم المريضة: العمر: الوزن: مكان السكن:
 الحالة العائلية: عدد الأولاد: الحالة الطمئية: 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 المامو/أو الإيكو وفي بعض الحالات حسب نتيجة مرنان الثدي):.....
- نمط الكاسينوما (قنوية-فصيصية):.....
- حالة العقد اللمفاوية الإبطية والثديية الباطنة (N) (من خلال الفحص السريري والإيكو للعقد الإبطية وCT الصدر لتحديد حالة العقد الثديية الباطنة):.....
- السوابق المرضية- الدوائية- الجراحية- التحسسية :.....
- المخبريات:.....
- الاستقصاءات الشعاعية:
- 1. الماموغرافي للثديين والإيكوغرافي للثديين والإبطيين (ذكرت في الأعلى):.....
- 2. طبق محوري /أو مرنان للبطن والحوض لنفي النقائل البعيدة:.....
- 3. طبق 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:

فعالية المعالجة الكيماوية قبل الجراحة في أورام الثدي الباكراة-د.زهرالدين

- 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 ودرجة ال RCB:..
- الحاجة لمعالجة كيماوية إضافية بعد الجراحة:.....

منظمة الإستمارة:

الموافقة المستنيرة للاشتراك في البحث العلمي:

العنوان: فعالية المعالجة الكيماوية قبل الجراحة في سرطان الثدي الباكر سلبى المستقبلات الهرمونية ومستقبلات

الHer2 (TNBC)

الباحثة: د. آمنة عدنان زهرالدين

سيدتي:

سنقوم بدراسة فعالية المعالجة الكيماوية على سرطان الثدي سلبى المستقبلات الهرمونية ومستقبلات الHer2 (TNBC) قبل إجراء الجراحة رغم أن الورم قابل للجراحة وذلك لأهميتها في تحديد الإنذار، تحسين البقاء بشكل عام، تحسين البقاء الخالية من النكس، والحاجة لإعطاء معالجة إضافية بعد إجراء الجراحة. علماً أنه لو لم تتلق العلاج قبل الجراحة سيتم أخذه بعد إجراء الجراحة. وسيتم أخذ المعالجة في مستشفى البيروني الجامعي بدمشق، لذلك تهمنا مشاركتك في الدراسة، وإعطاؤنا بعض البيانات التي لن تشمل على ما يشير إلى هويتك بأي صورة كانت وسنحتفظ بها بسرية تامة ولن نستخدم إلا لأغراض بحثية فقط، وإن هذه الدراسة لا تشمل على أي تدخل من شأنه التأثير في تدبير المرض ولا يتطلب منك أي تكلفة مادية إضافية. إن ملء الاستبيان والمشاركة في الدراسة غير ملزمين ورفضك المشاركة لن يؤثر بشكل من الأشكال على حقوقك الطبية أو الخدمات المقدمة لك داخل المشفى ولك كامل الحق في رفض الإجابة عن أي سؤال لا ترغبين الإجابة عنه كما أننا سنرحب بأي استفسار لديك بخصوص الحالة التي تعانين منها.

نطمح لمشاركتك في هذه الدراسة.

أقر بأن هذه الموافقة تمت بعد الاطلاع على التفاصيل الواردة سابقاً والإجابة على أسئلتى

واستفساراتي حول الموضوع.

مع علمي أن هذه المشاركة غير مأجورة.

اسم المشاركة وتوقيعها: اسم الطبيب وتوقيعه:

1-8- طرق التحليل الإحصائي:

بعد الانتهاء من جمع البيانات تم وبشكل دوري إدخال جميع البيانات إلى الحاسوب عبر برنامج SPSS (IBM SPSS Statistics الإصدار 23 سنة 2015) الذي تم اعتماده في تحليل المعلومات واستخلاص النتائج بالاعتماد على المعايير والاختبارات الإحصائية التالية:

❖ المتوسط الحسابي $\bar{X}$:

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

ويحسب من العلاقة الآتية

حيث: $\bar{X}$: المتوسط الحسابي

X_i : مفردات العينة

n : عدد المفردات

❖ الانحراف المعياري σ : ويحسب بالعلاقة الآتية: حيث σ :

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

الانحراف المعياري.

X_i : مفردات العينة.

n : عدد المفردات.

$\bar{X}$: المتوسط الحسابي.

❖ تم اعتماد الاختبار الإحصائي χ^2 test Chi-square (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 بجدول ومخططات حسب توزع المريضات ونسبهم المئوية باستخدام الجداول

التكرارية (Frequency Table): وهي جداول تبين التكرار والنسب المئوية لكل فئة من فئات

فعالية المعالجة الكيماوية قبل الجراحة في أورام الثدي الباكرة-د.زهرالدين

المتغير المدروس (كالعمر والحالة الطمثية مرحلة الورم و...) والمخططات البيانية (Charts): استخدمنا

منها مخططات الأعمدة (Bar Charts) ومخططات القرص (Pie Charts).

الفصل الثاني: نتائج البحث

✓ عدد المرضى الذين شُخص لهم سرطان الثدي سلبى المستقبلات من خلال إجراء الخزعة اللبية

100 سيدة

✓ تم استبعاد 30 مريضة بعد استكمال الدراسة حيث كان الورم لديهن درجة 3 متقدماً

✓ تم استبعاد 20 مريضة بعد استكمال الدراسة حيث وجد لديهن داء نقيلي

✓ تم استبعاد 2 مريضة بعد استكمال الدراسة حيث كان الورم لديهن من الدرجة 1

✓ تم استبعاد مريضة لأنها حامل

✓ تم استبعاد 3 مرضى لأنهم رفضوا أخذ المعالجة

✓ وبالتالي أصبحت العينة النهائية 44 مريضة

✓ ثم خلال إجراء الدراسة تم استبعاد 2 مرضى بسبب فقدان القدرة على التواصل معهم

✓ ثم تم استبعاد 1 مريض بسبب الحساسية للمعالجة الكيماوية وعدم تحملها

✓ كانت العينة النهائية 41 مريضة

• قمنا بإدخال هذه البيانات إلى الحاسوب ودرستها إحصائياً باستخدام برنامج SPSS، حيث قمنا بتقسيم

عينة البحث بحسب العمر، الحالة الطمثية، مرحلة الورم، حالة العقد اللمفاوية، المستضد Ki67، جهة

الثدي المصاب، ونمط الكارسينوما.

فعالية المعالجة الكيماوية قبل الجراحة في أورام الثدي الباكورة-د. زهرالدين

2-1- المتغيرات المدروسة عند مريضات البحث:

الجدول (2-1): خصائص وتوزيع مريضات البحث:	
المتغيرات	العدد (%)
العمر	
50<	10 (24)
50>	31 (76)
الحالة الطمثية	
قبل سن اليأس	29 (71)
بعد سن اليأس	12 (29)
مرحلة الورم	
2	16 (39)
3A	25 (61)
حالة العقد اللمفاوية	
N0	18 (44)
N1	23 (56)
المستضد Ki67	
15>	6 (15%)
15<	35 (85%)
جهة الثدي المصاب	
اليمين	30 (73)
اليسار	11 (27)

فعالية المعالجة الكيماوية قبل الجراحة في أورام الثدي الباكرة-د. زهرالدين

	نمط الكارسينوما
37(90)	قنوية
4(10)	فصيصية

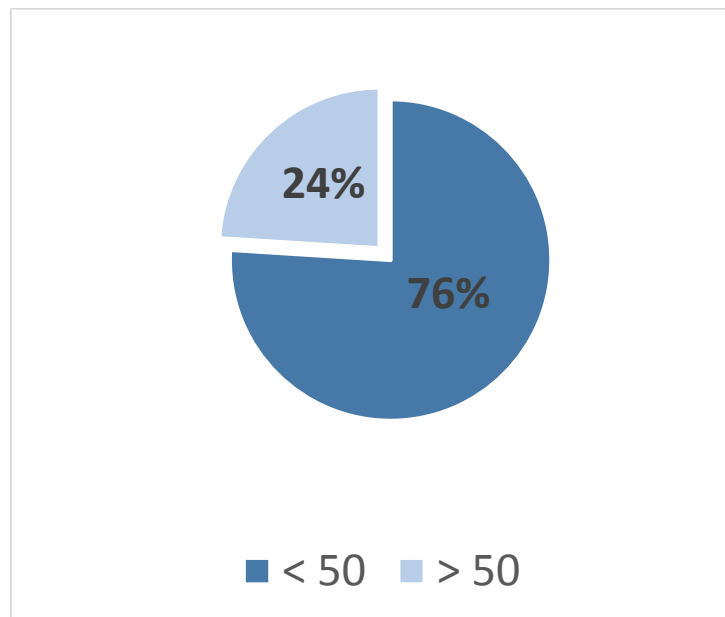
- بعد تلقي المريضات المعالجة الكيماوية ومن ثم إجراء الجراحة والتحليل النسيجي النهائي للعينة تم تحديد

حجم السرطان المتبقي في العينة وتحديد التصنيف حسب ال RCB وتم دراسة علاقة المتغيرات

المدرسة بنتيجة ال RCB وتم فقط دراسة علاقة كل متغير من المتغيرات المدرسة مع الاستجابة

الكاملة pCR والتي تساوي RCB0.

فعالية المعالجة الكيماوية قبل الجراحة في أورام الثدي الباكرة-د. زهرالدين
2-2- توزيع المريضات حسب العمر وعلاقة العمر بالpCR :

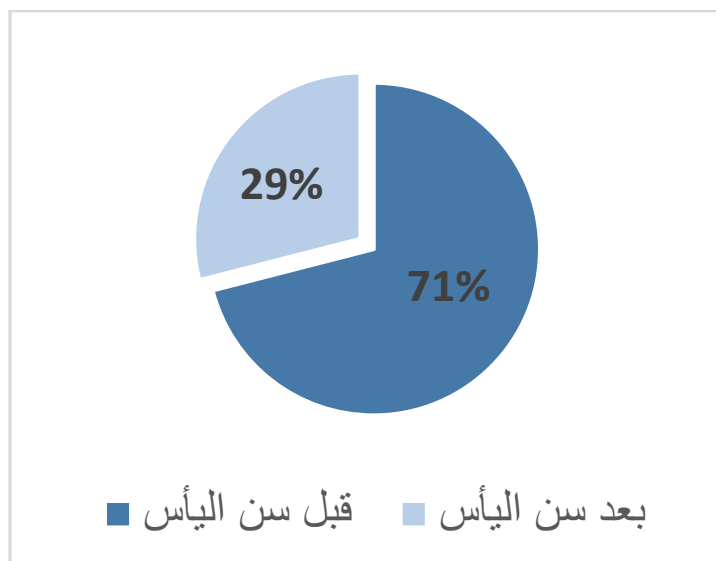


المخطط (2-2): توزيع مريضات البحث حسب العمر

الجدول (2-2): توزيع المريضات حسب العمر وعلاقة العمر بالpCR:			
P	< 50 سنة	> 50 سنة	
0,83	10(24%)	31(76%)	عدد المريضات الكلي 41
	5(50%)	17(55%)	pCR

فعالية المعالجة الكيماوية قبل الجراحة في أورام الثدي الباكرة-د. زهرالدين

3-2- توزيع المريضات حسب الحالة الطمثية وعلاقة الحالة الطمثية مع الـ pCR:

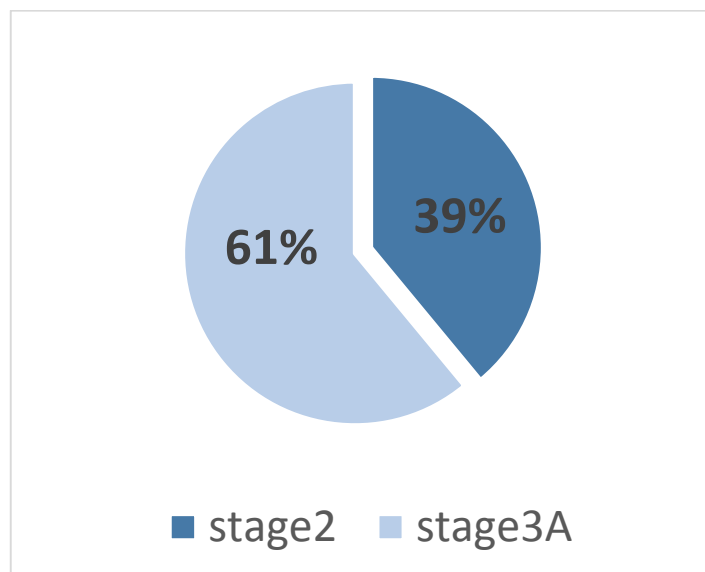


المخطط (3-2): توزيع مريضات البحث حسب الحالة الطمثية

الجدول (3-2): توزيع المريضات حسب سن اليأس وعلاقة الحالة الطمثية بالـ pCR:			
P	بعد سن اليأس	قبل سن اليأس	
0,59	12 (29%)	29 (71%)	عدد المريضات الكلي (41)
	6 (50%)	16 (55%)	pCR

فعالية المعالجة الكيماوية قبل الجراحة في أورام الثدي الباكرا-د.زهرالدين

4-2-توزع المريضات حسب مرحلة الورم وعلاقة ذلك بالpCR :

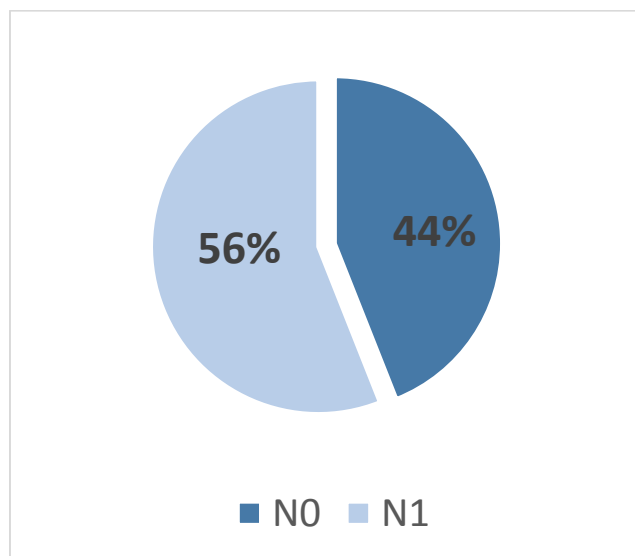


المخطط(4-2):توزع المريضات حسب مرحلة الورم

الجدول(4-2): توزع المريضات حسب مرحلة الورم وعلاقة ذلك بالpCR:			
P	Stage3A	Stage2	
0.005	(%61)25	(%39)16	عدد المريضات الكلي 41
	(%48)10	(%75)12	pCR

فعالية المعالجة الكيماوية قبل الجراحة في أورام الثدي الباكورة-د. زهرالدين

5-2- توزيع المريضات حسب حالة العقد اللمفاوية وعلاقة ذلك بالpCR:

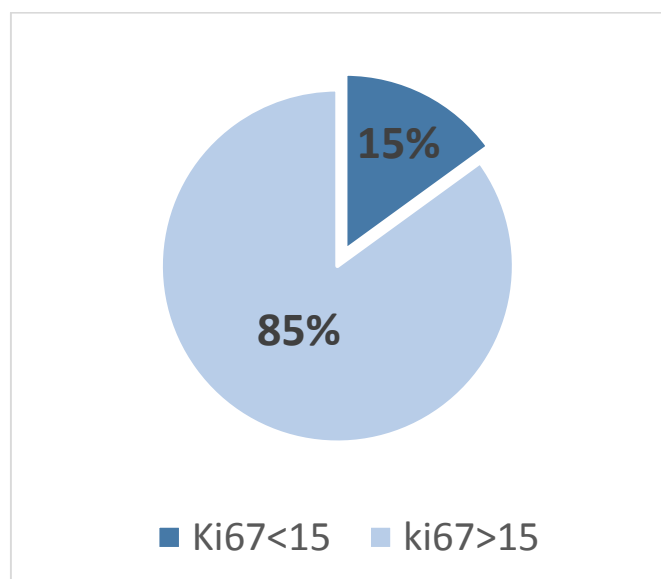


المخطط (5-2): توزيع مريضات البحث حسب حالة العقد اللمفاوية

الجدول (5-2): توزيع المريضات حسب حالة العقد اللمفاوية وعلاقة ذلك بالpCR:			
P	N1	N0	
0,002	23 (56%)	18 (44%)	عدد المريضات الكلي 41
	16 (70%)	8 (44%)	pCR

فعالية المعالجة الكيماوية قبل الجراحة في أورام الثدي الباكرة-د. زهرالدين

6-2- توزيع المريضات حسب قيم المستضد Ki67 وعلاقته بالpCR:

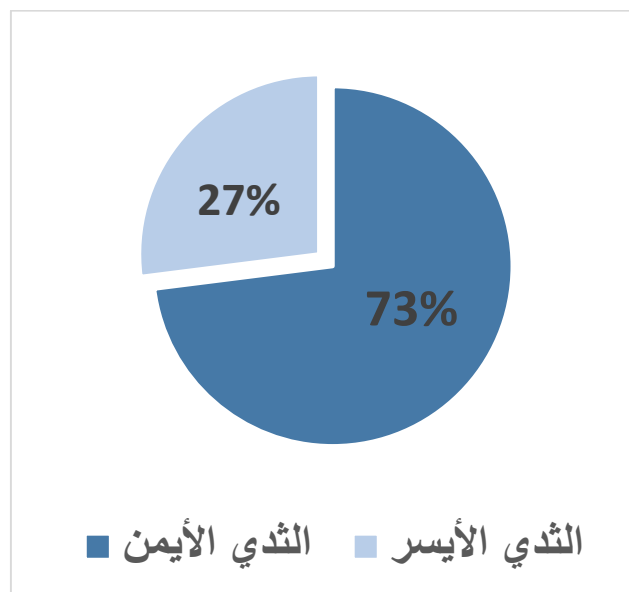


المخطط (6-2): توزيع المريضات حسب قيم المستضد Ki67

الجدول (6-2): توزيع المريضات حسب قيم المستضد Ki67 وعلاقته بالpCR:			
P	Ki67 > 15	Ki67 < 15	
0,001	35(85%)	6(15%)	عدد المريضات الكلي 41
	28(80%)	3(50%)	pCR

فعالية المعالجة الكيميائية قبل الجراحة في أورام الثدي الباكرة-د. زهرالدين

7-2- توزيع المريضات حسب جهة الثدي المصاب وعلاقة ذلك بالpCR:

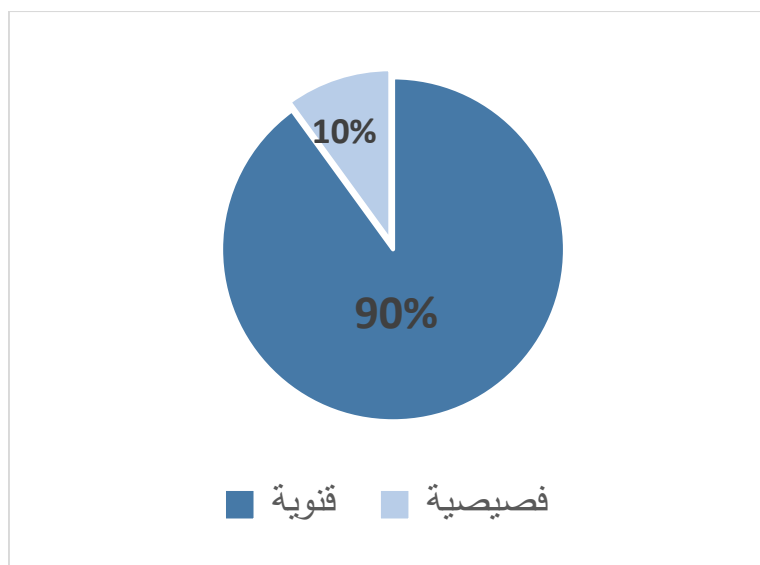


المخطط (7-2): توزيع مريضات البحث حسب جهة الثدي المصاب

الجدول (7-2): توزيع المريضات حسب جهة الثدي المصاب وعلاقة ذلك بالpCR:			
P	الأيسر	الأيمن	
0,49	11(27%)	30(73%)	عدد المريضات الكلي 41
	6(55%)	16(54%)	pCR

فعالية المعالجة الكيماوية قبل الجراحة في أورام الثدي الباكرة-د. زهرالدين

8-2- توزيع المريضات حسب نمط الكارسينوما وعلاقة ذلك بالpCR:



المخطط (8-2): يوضح توزيع مريضات البحث حسب نمط الكارسينوما

الجدول (8-2): يوضح توزيع المريضات حسب نمط الكارسينوما وعلاقة ذلك بالpCR:			
P	كارسينوما فصيصية غازية	كارسينوما قنوية غازية	
0,5	4 (10%)	37 (90%)	عدد المريضات 41
	2 (50%)	20 (54%)	pCR

فعالية المعالجة الكيماوية قبل الجراحة في أورام الثدي الباكراة-د.زهرالدين

9-2- النتائج النهائية للاستجابة وتحديد الRCB :

✓ 23 مريضة من 41 مريضة (56%) كانت ضمن تصنيف RCB0 أي حدثت لديهم استجابة

نسيجية كاملة pCR

✓ 7 مريضة من 41 مريضة (17%) كانت ضمن تصنيف RCB1 أي استجابة نسيجية جزئية لكن

تراجع أغلب الورم

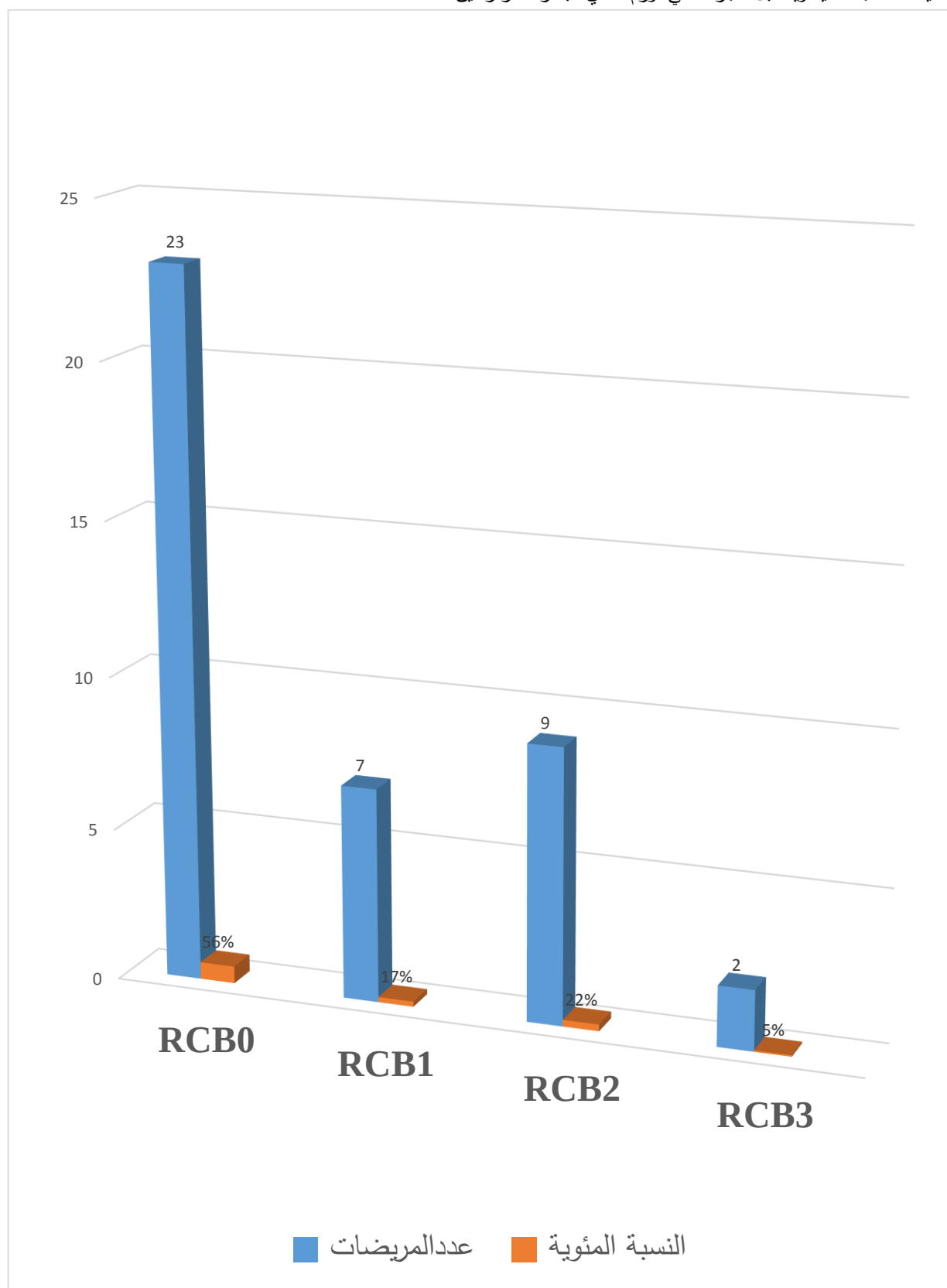
✓ 9 مريضة من 41 مريضة (22%) كانت ضمن تصنيف RCB2 أي استجابة نسيجية جزئية بقي

جزء مهم من الورم

✓ 2 مريضة من 41 مريضة (5%) كانت ضمن تصنيف RCB3 مريضة كان لديها عدم استجابة

للمعالجة الكيماوية مع تقدم للورم

الجدول(9-2): نتائج الدراسة من خلال تصنيف الRCB:					
RCB	0	1	2	3	تقدم سريع للورم وتحوله لداء نقلي
عدد المريضات	23	7	9	2	0
النسبة المئوية	56%	17%	22%	5%	0%



المخطط (2-9): نتائج الدراسة والاستجابة للمعالجة الكيماوية حسب تصنيف ال RCB

الفصل الثالث: المقارنة بنتائج الدراسات عالمية

قمنا بمراجعة بحثين عن فعالية المعالجة الكيماوية في الأورام القابلة للجراحة من نمط سرطان الثدي

سلبي المستقبلات TNBC

3-1-لمحة موجزة عن دراسات المقارنة:

الجدول (2-10): لمحة موجزة عن الدراسات التي ستقارن نتائجها مع نتائجنا			
الباحث	الدولة	السنة	العدد
دراستنا	سورية	من 2020/7/15 حتى 2021/7/15	41
Yuan Yuan et al	لوس أنجلوس (أميركا)	من 2012/1/1 حتى 2018/8/1	67
Priyanka Sharma et al	تحليل تلوي لدراستين حشديتين		190
	ولاية كانساس (أميركا)	من 2011 حتى 2015	69
	إسبانيا	من 2010 حتى 2015	121

فعالية المعالجة الكيماوية قبل الجراحة في أورام الثدي الباكورة-د. زهرالدين

- سنوات نشر الدراسات ما بين 2018-2020 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 حيث في إحدى الدراسات تم دراسة معدل البقاء بشكل عام ومعدل البقاء الخال من النكس وهذا لم يتم في دراستنا.

3-2- الدراسة الأولى التي تشبه دراستنا

أجراها **Yuan Yuan et al** في الفترة الممتدة من الشهر الأول 2012 حتى شهر آب 2018 نشرت

في تشرين الأول 2020 أجريت في مركز **the City of Hope Comprehensive Cancer** في لوس

أنجلوس على 67 مريضة TNBC متوسط أعمارهن 52 المرحلة 2-3 وأعطى للمرضى 4 دورات من Cp

6AUC كل 21 يوم مع nab-paclitaxel 100 mg/m² أسبوعياً لمدة 16 أسبوع كانت الاستجابة الكاملة

فيها 32(48%).

هناك متغيرات شملت هذه الدراسة و لم تشملها دراستنا وتتضمن هذه المتغيرات: التصنيف الجزيئي لسرطان

الثدي سلبى المستقبلات، العرق، التصنيف الذي يعتمد على تمايز الورم، الطفرات أما الميزات المشتركة مع

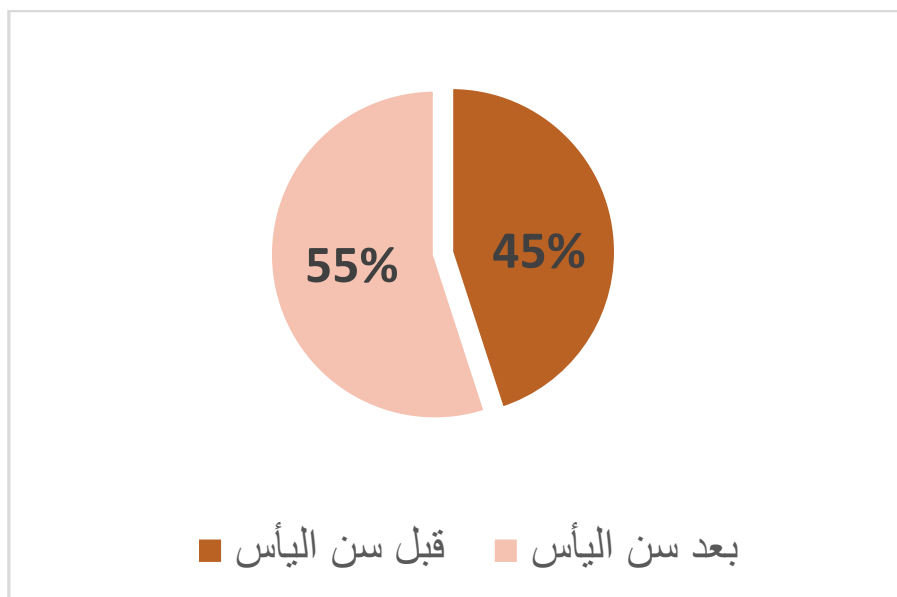
دراستنا فتتضمن الحالة الطمئية، مرحلة الورم، وحالة العقد اللمفاوية صنف مع الجدول أدناه.

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

الجدول (2-11): يظهر المتغيرات التي تم دراستها في بحث Yuan Yuan et al ومقارنة التوزيع مع دراستنا		
الخصائص:		العدد (%)
		دراستنا
		Yuan Yuan et al
الحالة الطمثية	قبل سن اليأس	30(45)
	بعد سن اليأس	37(55)
		29(71)
مرحلة الورم	2	55(82)
	3	12(18)
		16(39)
حالة العقد اللمفاوية	N0	34(51)
	N1	33(49)
		18(44)
		23(56)

2-2-3. توزيع المريضات حسب الحالة الطمثية وعلاقة الحالة الطمثية مع الـ pCR في بحث Yuan

:Yuan et al

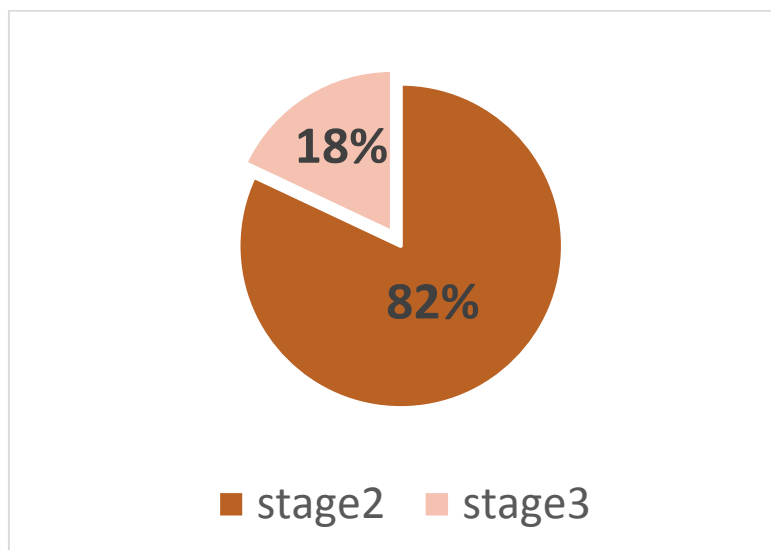


المخطط (2-10): توزيع المريضات حسب الحالة الطمثية في دراسة Yuan Yuan et al

الجدول (2-12): توزيع المريضات حسب الحالة الطمثية وعلاقة الحالة الطمثية بالـ pCR مع مقارنة النتائج بنتائج دراستنا			
Yuan Yuan et al			
P	بعد سن اليأس	قبل سن اليأس	
0,49	37(55%)	30(45%)	عدد المريضات الكلي 67
	15(41%)	13(43%)	pCR
دراستنا			
0,59	12(29%)	29(71%)	عدد المريضات الكلي 41
	6(50%)	16(55%)	pCR

3-2-3. توزيع المريضات حسب مرحلة الورم وعلاقة ذلك بالpCR في بحث Yuan et al

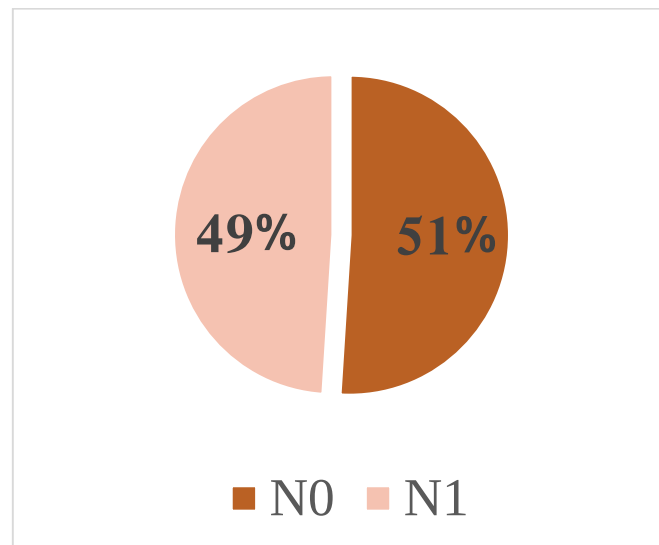
ومقارنة النتائج بنتائج دراستنا:



المخطط (2-11): توزيع المريضات حسب مرحلة الورم في دراسة Yuan et al

الجدول (2-13): توزيع المريضات حسب مرحلة الورم وعلاقة ذلك بالpCR ومقارنة النتائج بنتائج دراستنا:			
Yuan et al			
P	Stage3	Stage2	
0.004	12 (18%)	55 (82%)	عدد المريضات الكلي 67
	5 (41%)	40 (73%)	pCR
دراستنا			
0.005	25 (61%)	16 (39%)	عدد المريضات الكلي 41
	10 (48%)	12 (75%)	pCR

4-2-3. توزيع المريضات حسب حالة العقد اللمفاوية وعلاقة ذلك بالpCR في بحث Yuan Yuan et al:



المخطط (2-12): توزيع المريضات حسب حالة العقد اللمفاوية في دراسة Yuan Yuan et al

الجدول (2-14): توزيع المريضات حسب حالة العقد اللمفاوية وعلاقة ذلك بالpCR:			
Yuan Yuan et al			
P	N1	N0	
0,005	(%49)33	(%51)34	عدد المريضات الكلي 67
	(%61)20	(%38)13	pCR
دراستنا			
0,002	(%56)23	(%44)18	عدد المريضات الكلي 41
	(%70)16	(%44)8	pCR

فعالية المعالجة الكيماوية قبل الجراحة في أورام الثدي الباكورة-د. زهرالدين

3-2-5. النتائج النهائية في دراسة Yuan Yuan et al:

✓ 32 مريضة من 67 مريضة (48%) كانت ضمن تصنيف RCB0 أي حدثت لديهم استجابة

نسيجية كاملة pCR

✓ 10 مريضة من 67 مريضة (15%) كانت ضمن تصنيف RCB1 أي استجابة نسيجية جزئية لكن

تراجع أغلب الورم

✓ 19 مريضة من 67 مريضة (28%) كانت ضمن تصنيف RCB2 أي استجابة نسيجية جزئية بقي

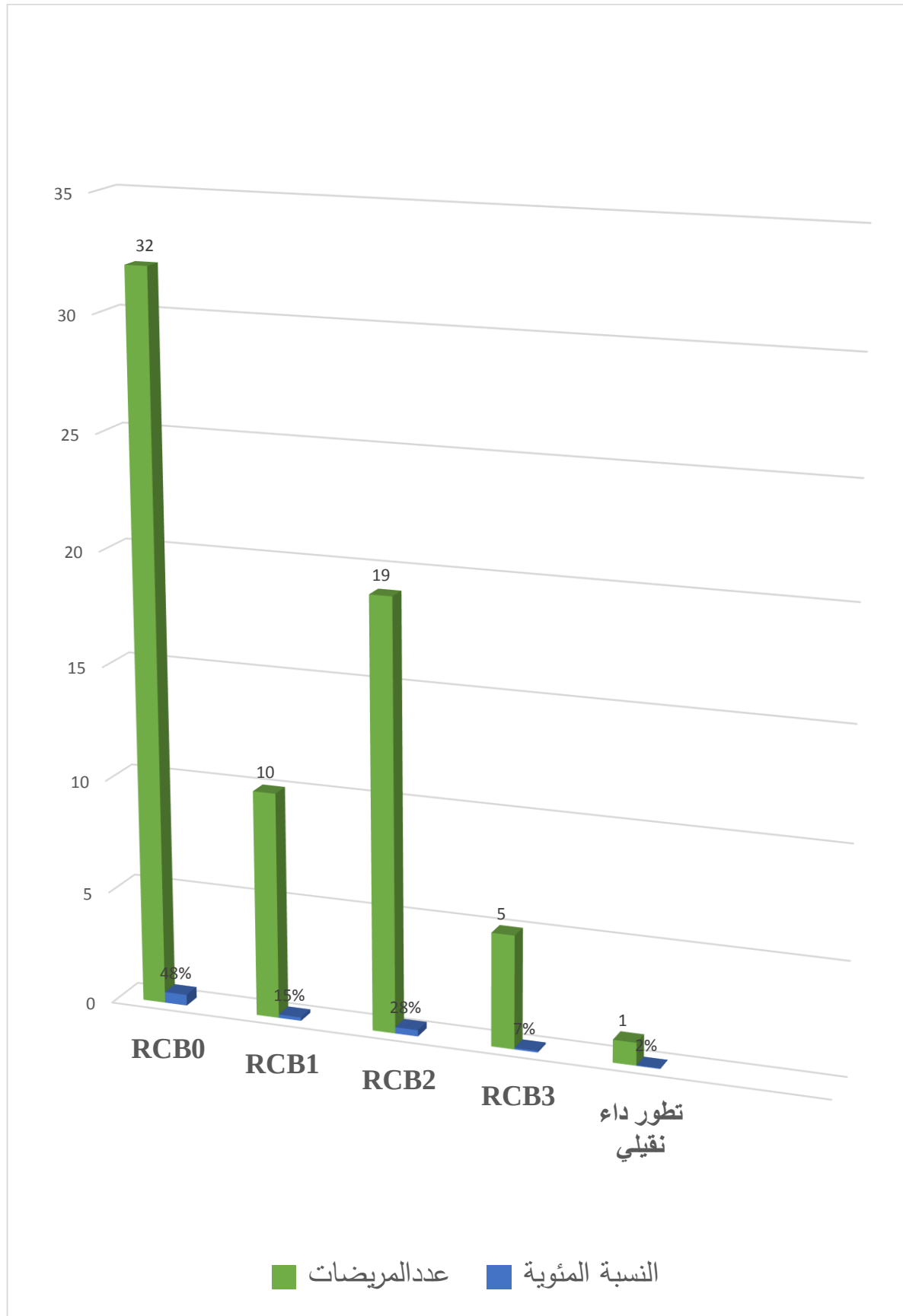
جزء مهم من الورم

✓ 5 مريضة من 67 مريضة (7%) كانت ضمن تصنيف RCB3 مريضة كان لديها عدم استجابة

للمعالجة الكيماوية

✓ 1 مريضة من 67 مريضة (2%) كان هناك تقدم سريع للورم وتحوله لداء نقيلي

الجدول (2-15): نتائج الدراسة من خلال تصنيف الRCB					
RCB	0	1	2	3	تقدم سريع للورم وتحوله لداء نقيلي
عدد المريضات	32	10	19	5	1
النسبة المئوية	48%	15%	28%	7%	2%



المخطط (2-13): نتائج الدراسة حسب تصنيف ال RCB في دراسة Yuan Yuan et al

3-3- الدراسة الثانية التي تم مقارنتها مع دراستنا

وهي دراسة تحليلية لدراستين حشديتين نشرت في حزيران 2018 (University of - Spanish cohort) Priyanka Sharma et al (Kansas (KU) cohort) قام ل 190 مريضة ضمن المراحل 2-3 أعطي فيها المريضات (carboplatin (AUC 6) + docetaxel (75mg/m2) لمدة 6 دورات كل 21 يوم ولكن ركزت على الاستجابة الكاملة RCB0 والقريبة من الكاملة RCB1 ولم تركز على باقي أنماط الاستجابة وكان الهدف الأساسي من هذه الدراسة تحديد نسبة البقايا بشكل عام ونسبة البقايا الخالية من النكس لمدة 5 سنوات لكن النتيجة البدئية هي التي سنقارنها بنتائج دراستنا والتي حددت فيها RCB(0-1) وأيضاً كانت النتائج قريبة من دراستنا حيث كانت RCB(0-1) 128 مريضة من 190 مريضة (68%) أما المتغيرات التي هذه الدراسة ولم تشملها دراستنا فهي تحديد الطفرات في BRCA، العرق، درجة التمايز النسيجي للورم، مرحلة الورم 1 و 3 المتقدم و 4 وكانت المتغيرات التي شملتها دراستنا الحالة الطمئية، مرحلة الورم 2 و 3A، حالة العقد اللمفاوية ولكن لم تدرس علاقة المتغير بالاستجابة الكاملة لذلك لن نتطرق لذكرها.

3-4- مقارنة النتائج مع نتائج الدراسات العالمية:

الجدول(2-16): مقارنة نتائج دراستنا حسب تصنيف الRCB مع نتائج الدراسات العالمية			
Priyanka Sharma et al	<u>Yuan Yuan et al</u>	دراستنا	
190	67	41	عدد مريضات الTNBC
128(68%) عدد المرضى الذين لديهم RCB0-1	32(48%)	23(56%)	RCB0 (pCR)
	10(15%)	7(17%)	RCB1
لم تحدد	19(28%)	9(22%)	RCB2
لم تحدد	5(7%)	2(5%)	RCB3
لم تحدد	1(2%)	0(0%)	تقدم سريع مع نقائل ولم تجرى الجراحة

الفصل الرابع: مناقشة النتائج

- إن سرطان الثدي سلبي المستقبلات TNBC هو سرطان عدائي سريع التكاثر لذلك من الأفضل معرفة فعالية المعالجة الكيماوية على الورم *in vivo* لإعطاء المعالجة المناسبة لكل مريضة وهذا لا يتم إلا قبل إجراء العمل الجراحي سواء كان الورم قابلاً أو غير قابلاً للجراحة ورغم أن نسبة انتشاره قليلة لكن عدائته و انتشاره عند الشابات كان لا بد من إجراء الأبحاث والدراسات لتحقيق المعالجة الأمثل له.
- وتعتبر المعالجة الكيماوية هي المعالجة الأساسية والفعالة والاستجابة الكاملة لها تحسن الإنذار بشكل عام ومعدل البقيا ومعدل البقيا الخالي من النكس حيث بلغت نسب البقيا عند الاستجابة الكاملة (pCR) حوالي 85% وهذا يدفعنا لإعطاء المعالجة الكيماوية قبل الجراحة في الأورام القابلة للجراحة.
- في دراستنا تبين أن الاستجابة الكاملة تزداد في المرحلة 2 حيث بلغت 75%، وعندما N1 حيث بلغت 70%، وعندما $Ki67 > 15$ حيث بلغت 92%، ولا علاقة لها بعمر المريضة، الحالة الطمثية للمريضة، جهة الثدي المصاب، نمط الكارسينوما أما في دراسة **Yuan Yuan et al** فأيضاً تبين أن نسبة الاستجابة الكاملة تزداد في المرحلة 2 73%، وعندما N1 حيث بلغت 61%، ولا علاقة لها بالحالة الطمثية للمريضة ، وهذا مشابه لدراستنا وباقي المتغيرات لم تدرس في دراسة **Yuan Yuan et al**. أما في بحث **Priyanka Sharma et al** لم يتم دراستها.
- في دراستنا كانت الاستجابة الكاملة والتي تعادل RCB0 54% وهي متقاربة مع نتيجة دراسة **Yuan et al** التي كانت 48%.
- أما ال RCB1 فكانت نسبتها 17% في دراستنا و 15% في دراسة **Yuan Yuan et al** وهما متقاربتان.
- في دراسة **Priyanka Sharma et al** فكانت نسبة RCB ل 0 و 1 معاً 68% وهي متقاربة مع نتيجة دراستنا حيث يبلغان معاً 71%.

فعالية المعالجة الكيماوية قبل الجراحة في أورام الثدي الباكراة-د.زهرالدين

- في دراستنا كانت الاستجابة الجزئية RCB2 22% وفي دراسة Yuan Yuan et al 28% وهما متقاربتان.

- في دراستنا كانت نسبة عدم الاستجابة للمعالجة الكيماوية RCB3 5% وفي دراسة Yuan Yuan et al 7% وأيضاً هما متقاربتان.

- في دراسة Yuan Yuan et al مريضة واحدة تطور لديها داء نقيلي بنسبة 2% ولم تحول للجراحة وهذا لم يحدث في دراستنا وربما لأنه في هذه الدراسة تم جمع عينة المريضات خلال سنوات وفي دراستنا تم خلال عام واحد.

الفصل الخامس: المحددات والمعوقات

هناك بعض المحددات والمعوقات لدراستنا وأهمها:

- لم نستطع دراسة نسبة البقيا بشكل عام ونسبة البقيا الخالية من النكس لأنه تم إجراء بحثنا خلال عام واحد.
- 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.
- بعض المريضات أجرين الجراحة خارج مشافي وزارة التعليم العالي لذلك تم إعادة القراءة في مخابر التشريح المرضي ضمن المشافي التابعة لوزارة التعليم العالي.
- طول فترة دراسة كل مريضة بين إجراء الماموغراف والإيكوغراف والخزعة والانتظار حتى صدور نتيجة التحليل النسيجي ثم الطبقي المحوري وذلك بسبب الضغط الكبير في أقسام الأشعة ومخابر التشريح المرضي في مشافي وزارة التعليم العالي.

الفصل السادس: الخلاصة والتوصيات

- إن سرطان الثدي سلبي المستقبلات TNBC هو سرطان عدائي سريع التكاثر لذلك من الأفضل معرفة فعالية المعالجة الكيماوية على الورم *in vivo* لإعطاء المعالجة المناسبة لكل مريضة وهذا لا يتم إلا قبل إجراء العمل الجراحي سواء كان الورم قابلاً أو غير قابلاً للجراحة
- إن إعطاء المعالجة الكيماوية في الأورام القابلة للجراحة في سرطان الثدي سلبي المستقبلات الهرمونية ومستقبلات الـ Her2 (TNBC) تعطي تراجعاً مهماً في حجم الورم في معظم السيدات وبالتالي تحسين الإنذار عند هؤلاء السيدات وإمكانية إجراء الجراحة المحافظة.
- لذلك يجب إعطاء فرصة لأي مريضة تراجع بحجم كتلة ثدي مشتبهاة <2سم وإجراء دراسة شاملة لها والأهم في هذه الدراسة هو تحديد حالة المستقبلات الهرمونية ومستقبلات الـ Her2 وتحويلها للمعالجة الكيماوية قبل إجراء الجراحة رغم أن الورم صغير الحجم وقابل للجراحة.
- كذلك عند تشخيص سرطان الثدي لدى أي مريضة يجب دراسة حالة العقد اللمفاوية بشكل جيد سريرياً و شعاعياً أيضاً لإرسال المريضة للمعالجة الكيماوية عندما تكون $N \geq 1$.
- ومن المهم أيضاً تحديد قيمة المستضد Ki67 لمعرفة درجة تكاثر الورم وإعطائنا فكرة عن مدى الاستجابة للمعالجة الكيماوية.
- بالنهاية رغم أن عدد مريضات الـ TNBC هو أقل عدد مقارنة بباقي الأنماط جيدة الإنذار حيث يشكل 15-20% من كل الأنماط لكن لا بد من تشخيصه باكراً ما أمكن وإعطاء المريضات أفضل فرصة للمعالجة والتدبير وخاصة أن معظمهن شابات.

ملاحق:**قائمة الاختصارات:**

AJCC	American Joint Committee on Cancer
ALP	Alkaline phosphatase
BRCA1/2	Breast Cancer gene1/2
Cb	Carboplatin
CBC	Complete Blood Count
CT	Computed tomography
DCIS	Ductal Carcinoma in situ
ER	Estrogen Receptor
FISH	Florescent in situ hybridization
Her2	Human Epidermal growth factor receptor2
IHC	immunohistochemical stain
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
SBR	Scarff-Bloom-Richardson
TNBC	Triple-Negative Breast Cancer
TNM	Tumor-Node-Metastasis
WHO	World Health Organization

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, Reyat 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 survival 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 involvement 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 histology 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, Sørli T, Eisen MB, et al. **Molecular portraits 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 Inst** 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. Recommendations for human epidermal growth factor receptor 2 testing in breast cancer: American Society of Clinical Oncology/ College of American Pathologists clinical practice guideline update. ***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, Snoeijs 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, Piester 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 Oncol** 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.

فعالية المعالجة الكيماوية قبل الجراحة في أورام الثدي الباكرة-د.زهرالدين

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

Abstract:

Background: Triple negative breast cancer (TNBC) is generally more aggressive, difficult to treat and associated with a high risk of tumor relapse. Due to the lack of hormonal and targeted therapies available makes the use of conventional chemotherapy the only alternative available to fight this disease so there is a need to optimize treatment efficacy and chemotherapy remains the standard treatment. For that many studies and researches are under process to improve the average of live, decreasing tumor recurrence, and the possibility of making conservative surgeries in negative cancer receptors. Recently, the systematic treatment was used in early operable breast cancer.

Objective: Complete pathologic response to neoadjuvant chemotherapy (NACT) in TNBC is associated with improved outcomes and patients have a significant improvement in recurrence-free survival (RFS) as well as overall survival (OS), so neoadjuvant therapy can be considered a therapy standard in triple negative breast cancer(TNBC).

Materials and methods: The study population includes 41 patients with stage (II-III A) TNBC treated uniformly on independent prospective cohorts from 15/7/2020 to 15/7/2021. All patients were prescribed NA chemotherapy regimen. Pathological complete response and Residual Cancer Burden (RCB) were evaluated.

Results: Among 41 patients, 23(56%) RCB0 (pCR) , 7(17%) RCB1, 9(22%) RCB2, 2(5%) RCB3.

Conclusion: Neoadjuvant chemotherapy (NACT) is the standard and preferred treatment option for early-stage TNBC [stage II(A-B)–III(A)]. Achievement of pathological complete response (pCR) after NACT, characterized as the complete disappearance of invasive carcinoma from breast and axillary lymph nodes, is one of the main treatment goals. It is considered an essential prognostic factor with favorable long-term outcomes and it is associated with a lower risk of recurrence and death. However, patients who do not reach pCR have a high recurrence rate, so under these circumstances they would benefit from additional chemotherapy as an adjuvant treatment after surgery.

Keywords: Triple-negative breast cancer, Neoadjuvant chemotherapy, pathological complete response, overall survival, recurrence-free survival, Carboplatin, Taxanes (Paclitaxel- Docetaxel), Residual cancer burden.



**Syrian Arab Republic
Damascus University
Faculty of Medicine
Department of Surgery**

**Efficacy of neoadjuvant chemotherapy in early triple-
negative breast cancer TNBC
(Negative hormonal receptors and Her2 receptors)**

A dissertation Submitted in Partial Fulfillment of the
Requirements for the Master of Science Degree in General Surgery

**by
Amnah Zahr Eddin**

Supervisors

Prof. Mohammad Alahmad

M.D. Maher Saifo

2021