



الجمهورية العربية السورية
جامعة دمشق
كلية الطب البشري
قسم الأورام

تقييم العلاج المتمم بـ **Trastuzumab** لدى مريضات سرطان الثدي
القنوي الغازي العالي الخطورة في مشفى البيروني الجامعي.

**Evaluation of adjuvant Trastuzumab therapy in high risk invasive
ductal carcinoma of breast cancer at Al-Bairouni university hospital**

بحث علمي أعد أنيل شهادة الدراسة بالدراسات العليا

”الماجستير“ في طب الأورام

رئاسة القسم

إشراف

أ.م.ج. د. أحمد د. أحمد د. أحمد

أ.م.ج. د. أحمد د. أحمد د. أحمد

إعداد: طالبة الدراسات العليا

د. نوار جعفر

ملخص البحث

خلفية البحث: يعد سرطان الثدي السرطان الأشيع حدوثاً عند النساء، والسبب الثاني لوفيات السرطان بعد سرطان الرئة. وتتوجه الدراسات الحديثة نحو العلاج الهدي Target therapy لسرطان الثدي بهدف معاكسة العوامل الإنذارية، تقليل نسبة النكس وتحسين نسبة البقايا الحرة دون مرض.

الهدف: الهدف الأول للدراسة هو تقييم لتقييم الفترة الحرة دون مرض (DFS) عند مريضات الثدي المبكر العاليات الخطورة بتطبيق التراستوزوماب في مشفى البيروني الجامعي
الهدف الثاني هو دراسة السمية الدوائية .

المرضى والطرائق: تم قبول 181 مريضة، ضمن الفترة الممتدة من 2010/1/1 وحتى 2011/12/31. مجرى لهن استئصال ثدي تام مع تجريف عقدلمفية، وعلاج كيماوي وشعاعي متمم، ثم علاج بالتراستوزوماب بجرعة 8mg/kg كجرعة تحميل أولى تسرب وريدياً خلال 90 دقيقة ثم بجرعة 6mg/kg كل 21 يوم لمدة 6 أشهر كعلاج متمم. ويتم تقييم الـ (DFS) سريريا ومخبرياً وشعاعياً كل 3 أشهر مع تقييم للسمية الدوائية للتراستوزوماب.

النتائج: البقايا الحرة دون مرض لمدة ثلاث سنوات سجلت لدى 120 مريضة أي مايعادل 76.43% حيث كانت النتائج في السنة الأولى والثانية والثالثة كالتالي على الترتيب: (89.81% - 82.71% - 76.43%) أما السمية الدوائية:

فقد تطور قصور قلب احتقاني بنسبة 2.55% وتطور ارتفاع في ضغط الدم بنسبة 1.91% ونقص في نتاج القلب بنسبة 1.27% أما أكثر السميات الغير قلبية تواتراً كانت التأثيرات الهضمية غثيان وإقياء حيث سجلت 2.55% وتأثيرات عظمية كالم مفصلي حيث بلغت نسبتة أيضاً 2.55%

النتيجة: حقق استخدام التراستوزوماب كخط علاجي متمم فترة بقيا حرة دون مرض جيدة عند مريضات سرطان الثدي القنيوي الغازي العالي الخطورة، مع تأثيرات جانبية مقبولة.

Abstract

Background: breast cancer is the most common cancer in women, and it's second cause of death after lung cancer.

Purpose: the primary endpoint was disease-free survival After adjuvant Trastuzumab therapy in high risk invasive ductal carcinoma of breast cancer at Al-Bairouni university hospital . Secondary endpoints were assess toxicities.

Patients and methods: 181 patients were assessable for efficacy and safety evaluation, from 1/1/2010 to 13/12/2011.patients were randomly assigned to receive adjuvant Trastuzumab therapy comprised intravenous infusions over 90 min every 3 weeks (initial loading dose 8 mg/kg; 6mg/kg thereafter)for 6 months.The toxicities evaluation were done every 3months.

Results: disease-free survival for 3 years was 76.43%. Toxicities: symptomatic congestive heart failure 2.55%. and a confirmed significant LVEF drop 3.18%. arthralgia 1.91%. Nausea and Vomiting were (G1/2=2.55%) (G3/4=1.27%).

Conclusion: adjuvant Trastuzumab achieved good Disease-free survival rate (DFS) , and was acceptable toxicity and tolerability for treated patients with early-stage invasive breast cancer.

المحتويات.

1-الدراسة النظرية:

- لمحة تشريحية وفيزيولوجية للثدي Overview of anatomical and physiological breast
- الوبائيات Epidemiology
- الأسباب والمؤهبات لسرطان الثدي The causes of breast cancer
- التحري عن سرطان الثدي Screening for breast cancer
- التظاهرات السريرية (الأعراض والعلامات) Clinical manifestation
- التشخيص Diagnosis
- الأنماط النسيجية لسرطان الثدي Histological types of breast cancer
- التصنيف الجزيئي لسرطان الثدي Molecular Classification of breast malignancy
- التصنيف المرحلي لسرطان الثدي Category progress of breast cancer
- العوامل الإنذارية والتنبؤية Prognostic Factors
- العلاج Treatment
- النكس الموضعي وتديره Management of local recurrence
- سرطان الثدي الانتقالي Metastatic breast cancer
- المعالجة الهدفية بالأضداد وحيدة النسيلة Trastuzumab في سرطان الثدي (تعريف بالمستقبل الـ Her-2 وانتشاره وطريقة كشفه، التراستوزوماب: آلية عمله، استطبائه في المراحل الورمية، التراستوزوماب والعلاج الهرموني، الشكل الصيدلاني والجرعة النظامية وطريقة الإعطاء، الحرائك الدوائية، التأثيرات الجانبية له، T-DM1)

2-الدراسة العملية:

- ملخص الدراسة العملية Abstract
- مقدمة Intruduction
- المرضى Patients والطرائق Methods
- النتائج Results
- المناقشة Discussion
- المقارنة Comparison مع الدراسات العالمية
- الاستنتاج Conclusion
- التوصيات Recommendation

أولاً

الدراسة النظرية

١- لمحة تشريحية:

الثدي هو عضو مزدوج يقع على جدار الصدر الأمامي بشكل سطحي للعضلة الصدرية الكبيرة، يمتد عند الأنثى من مستوى الضلعين الثاني والثالث حتى مستوى الضلعين السادس والسابع، ومن حافة القص حتى الخط الإبطي المتوسط (1)

يتألف الثدي من: 1- الجلد 2- النسيج تحت الجلد 3- نسيج الثدي 4- أوعية وأعصاب

يتضمن نسيج الثدي كلاً من الظهارة وعناصر سدوية، تشكل العناصر الظهارية حوالي 10-15% من كتلة الثدي والمتبقي 85-90% سدوي.

يتكون الثدي من نسيج غدي يتوزع على 15-20 فصاً لكل ثدي، تكون موجهة نحو الحلمة، ويتألف كل فص بدوره من 20-40 فصيصاً هي عبارة عن خلايا سنخية منتجة للحليب وتصب في أقنية خاصة بها، ويملاً النسيج الشحمي الحيز بين الفصوص، ويعكس الاختلاف في كمية النسيج الشحمي التغيرات في حجم الثدي.

تعطي طبقة النسيج الليفي تحت الجلد بعض الدعم لغدة الثدي، ومن هذه الطبقة تمتد أربطة معلقة (أربطة كوبر) إلى داخل الثدي وترتكز على الصفاق العميق للعضلات الصدرية معطية دعماً إضافياً.

يتضمن جدار الصدر: 1- الأضلاع 2- العضلات الوربية 3- العضلة المنشارية الأمامية.

تأتي التروية الشريانية بشكل أساسي من فروع الشريان الثديي الباطن والشريان الصدري الجانبي.

أما سريريّاً فيقسم الثدي إلى أربعة أرباع وذنب، ويقع معظم النسيج الغدي في الربع العلوي الوحشي، الأمر الذي يفسر وقوع معظم آفات الثدي الورمية في هذا الجزء.

تقع الحلمة عادة في مركز الثدي، وتحاط بمنطقة داكنة (الهالة) تحوي غدداً دهنية على سطحها تدعى عقيدات مونتغمري (1).

تتكون الحلمة من نسيج بشروي مرتشح بألياف عضلية ملساء طولانية، يؤدي تقبضها (إثر التنبيه باللمس أو بالتحريض العصبي) إلى انتصاب الحلمة وتفرغ أقنية الحليب.

أما التصريف اللمفاوي للثدي، فإن أكثر من 95% من التصريف اللمفاوي للثدي يكون إلى العقد اللمفاوية الإبطية التي توصف بشكل شائع في ثلاث مستويات تعتمد على علاقة مناطق العقد اللمفاوية بالعضلة الصدرية الصغيرة، والباقي عن طريق العقد الثديوية الباطنة.

المستوى الأول: أسفل ووحشي العضلة الصدرية الصغيرة.

المستوى الثاني: خلف العضلة الصدرية الصغيرة.

المستوى الثالث (المنطقة تحت الترقوة): أعلى ومنتصف العضلة الصدرية الصغيرة.

وجراحة العقد اللمفاوية الإبطية القياسية تكون باستئصال النسيج والعقد اللمفاوية بالمستوى الأول والثاني. ويمكن أيضاً أن يصرف الطريق اللمفاوي مباشرةً إلى داخل سلسلة العقد اللمفاوية الثديوية الباطنة، التي تقع في الفراغات بين الأضلاع الستة الأولى ضمن 3 سم من حافة القص، إضافةً إلى العقد تحت الترقوة وفوق الترقوة التي يمكن أن تصاب في السرطانات المتقدمة موضعياً للثدي. وتعتبر العقد الإبطية الموقع الأكثر شيوعاً للنقائل اللمفاوية.

2- لمحة فيزيولوجية:

يخضع الثدي لتأثيرات هرمونية متعددة مفرزة من النخامة والمبيضين والكظرين والمشيمة أثناء مراحل نمو الأنثى من البلوغ إلى الحمل والإرضاع حتى سن اليأس مروراً بتغيرات دورية مستمرة أثناء الدورة الشهرية، وأهم هذه الهرمونات: البرولاكتين، الإستروجين والبرجسترون.⁽¹⁾

3- وبائيات سرطان الثدي:

1-3: وبائيات سرطان الثدي عالمياً:

يعد سرطان الثدي الأشيع عند النساء حيث يشكل 32% من الأورام عند النساء، كما أنه السبب الثاني لوفيات السرطان بعد سرطان الرئة، ففي الولايات المتحدة الأمريكية يعتبر سرطان الثدي من أشيع الأورام لدى النساء، والسبب الثاني للوفيات بعد سرطان الرئة.^(3,2)

ويعتقد أن واحدة من أصل ثمانية من النساء سيُشخص لهن سرطان الثدي خلال فترة حياتهن، وواحدة من أصل سبعة سوف تكون السرطانة غازية، وواحدة من أصل خمس وثلاثين سوف تموت من سرطان الثدي، مع العلم أن الوفيات بسبب سرطان الثدي قد انخفضت بالسنوات الأخيرة وذلك يعود إلى وسائل الكشف المبكر والمعالجات الحديثة المدخلة.⁽⁴⁾

وتختلف البقيا الكلية (overall survival) لمدة خمس سنوات حسب المرحلة الورمية: فهي حوالي 90% في المرحلة الأولى، و70% في المرحلة الثانية، و40% في المرحلة الثالثة، وحوالي 10% فقط في المرحلة الرابعة.

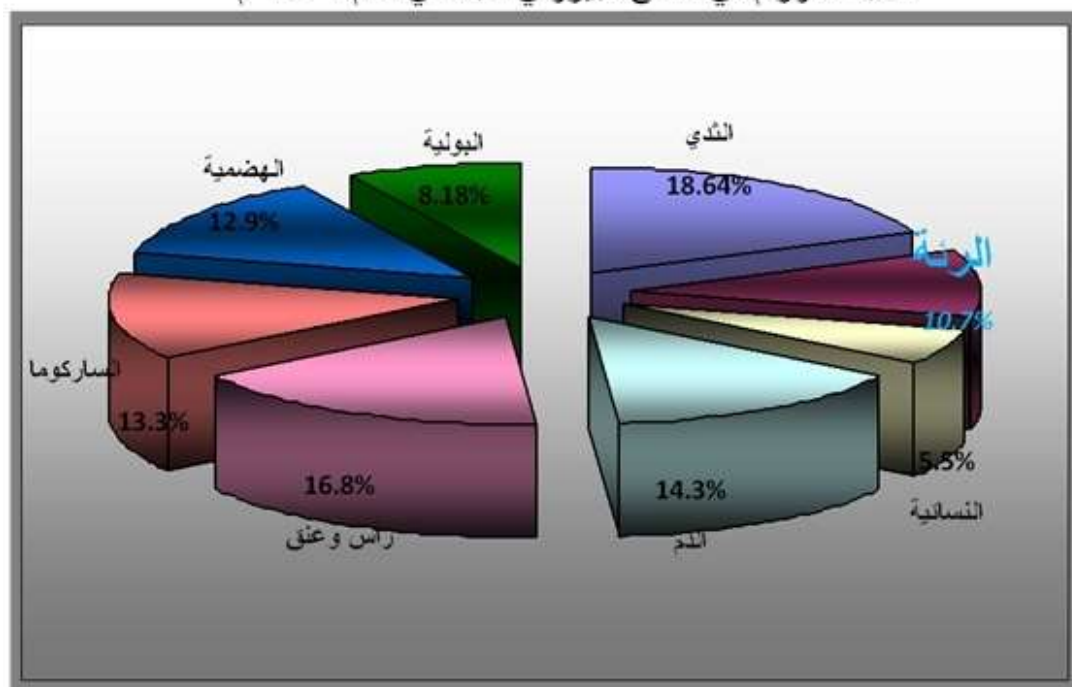
2-3: وبائيات سرطان الثدي في سوريا:

يحتل المرتبة الأولى بالنسبة لباقي الأورام، حيث يشكل حوالي 18% من مجمل الأورام مقارنة مع 11% النسبة العالمية لأورام الثدي، ففي سوريا تصاب حوالي 15 ألف سيدة سنوياً بسرطان الثدي بحسب إحصائيات مشفى البيروني الجامعي لعام 2009 لكن معدل حدوثها في أعمار مبكرة أعلى مما

هو عليه في الدول الغربية، كما أن نسبة السرطان المتقدم موضعياً والانتقالي أعلى مما هي عليه في أوروبا. (4٥)

وهذا يبين أهمية المشكلة وضرورة إجراء أبحاث متكاملة وجدية عن هذا الموضوع.

نسبة الأورام في مشفى البيروني الجامعي لعام ٢٠٠٩ م



شكل ١

4- الأسباب والمؤهلات:

1-4: عوامل جينية: 5% تقريباً من سرطانات الثدي قد تعزى لعيوب جينية معروفة:

1-1-4: جينة الـ (BRCA-1) الموجودة على الذراع الطويل للصبغي 17:

مورثة جسمية قاهرة، كابحة للورم، يحدث فيها طفرة فتؤدي لسرطان الثدي، مبيض، وبروستات، وتكون خطورة الإصابة بالسرطان على مدى الحياة 60-85% لسرطان الثدي، و15-45% لسرطان المبيض. (6)

1-2-4: (BRCA-2) الموجودة على الصبغي 13-12-q13:

مورثة كابحة للورم أيضاً، يحدث فيها طفرة تؤدي لزيادة خطورة الإصابة بسرطان الثدي والمبيض والبنكرياس و الميلاانوما، كما تجب الإشارة الى أن 90% من سرطانات الثدي عند الذكور فيها طفرة في هذه المورثة. (7)

تشير الإحصائيات إلى أن نصف السرطانات العائلية بالثدي والمبيض تلعب فيها الجينتان السابقتان دوراً هاماً.

و من الجدير بالذكر أن الشك بوجود طفرة بجينة BRCA-1, BRCA-2, يزداد عند وجود إحدى الحالات التالية:

- ١- عدة حالات عائلية لإصابة باكراً بسرطان الثدي.
- ٢- سرطان الثدي ومبيض معاً عند الأنثى.
- ٣- سرطان الثدي عند رجل.
- ٤- سرطان الثدي ثنائي الجانب.
- ٥- سرطان مبيض مع قصة عائلية لسرطان مبيض أو الثدي.

3-1-4: تناذرات ورمية :

A- متلازمة لي فروميني LI-Fraumeni syn :

وهي متلازمة نادرة يحدث فيها (سرطان الثدي ماقبل سن اليأس + ساركوما بالطفولة + أورام دماغ + سرطان بقشر الكظر + ابيضاض أو لمفوما) و سببها حدوث طفرة بالمورثة الكابحة للأورام p53 والتي تورث وراثه جسيمة قاهرة.(8)

B- متلازمة كادون cowden,s syn :

وهي متلازمة تشمل (أفات جلدية مخاطية + أورام حليمية بالشفيتين وباطن الفم + تقرن بنهاية الأصابع + بوليبيات هضمية + اضطرابات بالدرق + خطورة إصابة بسرطان الثدي مع الوقت 25-50%) وتورث هذه المتلازمة بوراثة جسمية قاهرة، وسببها وجود طفرة مورثيه بالموقع 10q13.(9)

C- متلازمة موير Muir :

وتشمل (سرطانة قاعدية الخلايا + أورام هضمية سليمة وخبيثة + أورام بالثدي).(9)

4-1-4: تضخم بجينة HER-2- neu gen . erb-B2 (من عائلة تيروزين كيناز):

وهي مورثة محرضة للورم حيث تتضخم عند (20-25)% من مريضات سرطان الثدي وتؤدي لحدوث إنذار سئ وزيادة فوعة الورم،تكشف هذه المورثة بتقنية :
Fluorescence in situ Hyperidization(FISH) حيث تعين مستوى تضاعف الـ DNA أو بالتلوينات المناعية IHC حيث نشاهد تآلق المستقبل على الغشاء النووي للخلية السرطانية. (8,7)

4-1-5: CHEK2:

هذه المورثة هامة حيث تتضاعف خطورة الإصابة بسرطان الثدي عند وجودها(10)

4-2- القصة العائلية:

إن وجود إصابة بسرطان الثدي عند قريبة من الدرجة الأولى (أخت- أم - بنت) يزيد من خطورة الإصابة بسرطان الثدي الى ثلاثة أضعاف. وإذا كانت هذه الإصابة ثنائية الجانب وقبل سن اليأس فتزداد الخطورة عندها إلى تسعة أضعاف، أما إذا كانت ثنائية الجانب و بعد سن اليأس فتكون زيادة الخطورة لحدود خمسة أضعاف، وفي حال كانت الإصابة أحادية الجانب و بعد سن اليأس فتكون الخطورة 1.5 ضعف فقط.⁽⁹⁾

4-3- آفات الثدي التكاثرية السليمة السابقة:

كان الاعتقاد السائد بأن الداء الليفي الكيسي هو آفة مؤهبة للسرطان، لكن الدراسات أثبتت أن جزءاً معيناً منه فقط يمكن أن يؤدي للسرطان، وهو النوع المنمى proliferative والذي يشكل 30% فقط من الداء الليفي الكيسي إذا كان مترافقاً مع شذوذ خلوي (atypia) فإن خطورة التحول الى سرطان ترتفع الى خمسة أضعاف وتصل هذه الخطورة إلى أحد عشر ضعفاً، و عندما يترافق هذا الشذوذ الخلوي مع قصة عائلية لسرطان ثدي فإن الخطورة تزداد 11 ضعف.^(11,12)

4-4- القصة الشخصية:

عند وجود سوابق إصابة بسرطان ثدي عند السيدة تصبح خطورة إصابة الثدي الثاني حوالي 50-60% أما بوجود سوابق سرطان باطن الرحم أو المبيض أو الكولون فإن خطورة الإصابة بسرطان الثدي تزداد لكن بنسب أقل من ذلك بكثير.

4-5- الحمل و الولادات و الطمث (دور الإستروجين):

يعد الإستروجين الهرمون الأساسي المنمي لخلايا الثدي ولذلك فإن زيادة التعرض للإستروجين (بلوغ مبكر- ضهي متأخر- قلة الحمل- عدم الإنجاب)، من شأنه أن يزيد خطورة حدوث سرطان الثدي لكن لم يثبت حتى الآن بالدليل القاطع أن الإرضاع أو الإجهاض أو ما نعت الحمل الهرمونية لها دور مؤهب لسرطان الثدي أو واق منه.⁽¹³⁾ وأظهرت بعض الدراسات الدور الكبير للعوامل الهرمونية حيث أن استئصال المبيضين عند السيدات اللواتي تملكن طفرة في المورثات BRCA-1 و BRCA-2 كان له تأثير واق.⁽¹⁴⁾

4-6- التعرض للأشعة المؤينة و الحقول الكهربائية:

يعد التعرض الشعاعي (التشخيصي أو العلاجي) خاصة في أعمار مبكرة أحد العوامل التي تزيد من خطورة حدوث سرطان الثدي. فالمعالجة الشعاعية للصدر خاصة عند مرضى هودجكن الذين عولجوا بتشعيع منتصف قبل عمر 13 سنة يمكن أن يزيد خطر الإصابة 30%.⁽¹⁵⁾ كما أشارت دراسات أخرى الى أن السكن بجانب حقول التوتر العالي قد يلعب دوراً في زيادة إفراز الإستروجين و بالتالي زيادة خطر الإصابة بسرطان الثدي.⁽¹⁶⁾

4-7- نمط الحياة:

لم تتمكن البحوث والدراسات التي أجريت حتى الآن من إيجاد رابطة أو علاقة سببية واضحة بين حدوث سرطان الثدي وزيادة تناول اللحم الأحمر أو التدخين أو الكحول.

لكن التجارب العلاجية أثبتت أن البدانة تغير مستويات الإستروجين وبالتالي قد تزيد من خطورة حدوث سرطان الثدي بعد سن اليأس في الوقت الذي تقوم فيه بدور وقائي قبل سن اليأس ربما لأنها تؤخر بدء الدورة الطمثية وتقلل التعرض للإستروجين. تبين حديثاً بأن الدسم الحيوانية تشكل عامل خطورة إذا ما شكلت أكثر من 45% من الحريرات التي يحصل عليها الجسم.⁽¹⁷⁾ وأن الكحول يسبب نمو الخلايا الغدية بالثدي ويرفع مستوى الإستروجين بالدم.⁽¹⁸⁾ أما الألياف النباتية فإنها تتحد مع الإستروجين بلمعة الأمعاء وتشكل عامل حماية كما أن البيتا كاروتين و الفيتامين سي تقوم بالدور نفسه.⁽¹⁹⁾

4-8 - كثافة الثدي على الماموغرام:

إن الكثافة الشعاعية للثدي على الماموغرام عامل مهم في خطورة تطور سرطان الثدي، فالنساء اللواتي يملكن كثافة أكثر من 75% تكون خطورة الإصابة لديهن 4.8 مرة أكثر من اللواتي تكون لديهن الكثافة أقل من 10%.⁽²⁰⁾

5- التحري عن سرطان الثدي:

ويقصد به التمييز بين السيدات المحتمل وجود إصابة لديهن عن غيرهن من السيدات. والهدف منه هو فحص عدد كبير من السيدات بكلفة قليلة جداً، ويعد سرطان الثدي من الأمراض القابلة للتحري لأنه يحقق الشروط التالية :

- يعتبر مشكلة صحية حقيقية.
 - لديه فترة معينة يكون فيها الورم غير عرضي وقابلاً للكشف.
 - المعالجة في المراحل المبكرة تعتبر شافية.
- يذكر بأن سرطان الثدي يزداد مع التقدم بالعمر، فهو نادر قبل عمر الـ 25 عاماً ويبدأ بالارتفاع بشكل سريع وثابت بعد سن الضهي، ومن هنا فإن العمر الذي يبدأ فيه المسح هو سن الأربعين.⁽²¹⁾

6-الأعراض و العلامات:

6-1: كتلة في الثدي:

وهي العرض الأول لسرطان الثدي عند 65-75% من السيدات، وتجدر الإشارة إلى أن سرطان الثدي يصبح مجسوساً سريريّاً بقطر (1سم) و ليبلغ هذا القطر يجب أن يحوي 10(بليون) خلية أي يجب أن تتضاعف الخلايا 30 مرة ولما كان سرطان الثدي يتضاعف مرة كل 2-9 أشهر فإن أسرع أنواعه يأخذ حوالي 5 سنوات على الأقل حتى يظهر سريريّاً.⁽¹⁾

6-2: غوور بالحلمة وانكماش في الجلد:

وهي من علامات الثدي الإلتهابي وسببها غزو الورم لأربطة كوبر مما يؤدي لإنكماش وتليف مسبباً هذا المظهر.

6-3: علامة قشر البرتقال :

وهي أيضاً من مظاهر الثدي الإلتهابي، وسببها انسداد الأوعية اللمفية السطحية بعد انسداد العميقة (حيث أن انسداد الأوعية اللمفية العميقة بسبب ارتشاحها بالورم يؤدي إلى وذمة في الجلد فوق الورم، أما انسداد الأوعية السطحية القادمة من الجلد وتحت الجلد فتؤدي لعلامة قشر البرتقال).⁽⁹⁾

6-4 : تآكل الحلمة :

تشاهد في 1% من الحالات.

6-5 : علامات التهابية جلدية :

احمرار - حرارة- تفرح ونز مصلي أو قيحي.

6-6: كبر بحجم الثدي:

حيث نلاحظ كبر بحجم الثدي مقارنة مع الثدي الآخر.

6-7: مفرزات الحلمة :

يعد عرضاً أولياً لسرطان الثدي في 3-11% من الحالات، حيث يعتبر النز العفوي والوحيد الجانب والموضع فوق قناة واحدة هو الذي له قيمة كعلامة ذات دلالة مرضية هامة.

إن معظم حالات النز من الحلمة هي لأسباب سليمة، فقد يكون النز مائياً، أو حليبيّاً، أو أصفر، أو دمويّاً ولكن النز المدمى أو المصلي هو الذي له قيمة مرضية، ويجب أن يتبع بإستقصاءات متممة لنفي الخباثة. والجدول (1) يبين أشكال النز وعلاقته بالخباثة:⁽⁹⁾

الجدول رقم (1) أشكال النز وعلاقتها بالآفات السليمة والخبيثة.

شكل النز	آفات سليمة	آفات خبيثة
نز دموي	31 %	69 %
نز مصلي	30 %	70 %
نز عكر قيحي	19 %	7 %
لا يوجد نز	13 %	17 %

8-6: ضخامة العقد اللمفاوية :

تعد إصابة العقد اللمفية عاملاً إنذارياً هاماً، وأول العقد التي تصاب بسرطان الثدي هي العقد الإبطية، وبمجرد إصابة العقد الإبطية يتوجب إخضاع المريضة لمعالجة كيميائية وشعاعية متممة بعد الجراحة، ويزداد احتمال الإصابة العقدية كلما زاد حجم الورم البدئي.⁽⁹⁾

9-6 : أعراض النقائل البعيدة:

قد تأتي المريضة بأعراض تدل على حدوث نقائل بعيدة (دماغية، كبدية، رئوية، عظمية،...) قبل ظهور الكتلة البدئية بالثدي.

10-6 : أعراض عامة:

وهن، تعب، فقر دم، نقص وزن خلال الستة أشهر الأخيرة وهي أعراض نادرة في الورم الموضع لكنها شائعة عند تقدم المرض خاصة عند حدوث النقائل.

7-التشخيص:

١-الفحص الذاتي والسريري والقصة السريرية :

إن الفحص الذاتي للثدي له دور أساسي بالتشخيص، أكثر من 95% من أورام الثدي يكشف عنها من قبل السيدة نفسها. يجب أن يجرى مرة شهرياً ويفضل أن يتم بعد انتهاء الدورة الطمثية حيث يكون الثدي متحرراً من التأثيرات الهرمونية التي تبلغ أشدها في الفترة ما قبل الطمث مباشرة، حيث يحتقن الثدي ويصعب كشف أي آفة مرضية.⁽²²⁾

كما يجب التركيز على القصة الطمثية، العمر عند أول حمل، عدد الحمل، عدد المواليد الحية، سوابق خزعات من الثدي ونتائجها، سن الضهي والمعالجة الهرمونية المعيشية.

٢-الفحص الشعاعي:

١-الماموغرام:

• الماسح:

الذي يجري لسيدة ليس لها أي أعراض، لكشف ورم في المرحلة ما قبل السريرية تجري أول صورة بين الـ(35-40) سنة ليتم الرجوع إليها و مقارنتها مع الصور اللاحقة، ثم تؤخذ صورة كل سنتين حتى سن الخمسين ثم مرة كل سنة وذلك لدى السيدات عاديّات الخطورة حيث أن الماموغرام فوق سن الخمسين قد أدى الى انخفاض الوفيات الناتجة عن سرطان الثدي حوالي 31% وتعتمد حساسية الماموغرام على كثافة الثدي فتصل الى 98% في الثدي الشحمي وتنخفض حتى 48% في الثدي الكثيف.(23)

• التشخيصي :

وهو الماموغرام الذي يجري للسيدة التي لديها موجودات سريرية مشتبّهة - وتعتبر التكلّسات المجهرية من أكثر العلامات الوصفية للورم على الماموغرام بينما تكون العلامة الأكثر شيوعاً هي الكتلة النجمية - كما يمكن أن يظهر الورم على شكل تشوّه في بنية الثدي - أو مظهر عدم تناسق - وتصنف النتائج حسب نظام BI-RADS Breast imaging and reporting. يظهر الجدول 2 تصنيف المنظمة الأمريكية للشعاعيين لصور الماموغرام حسب الموجودات الشعاعية.(24,25)

الجدول رقم 2- التصنيف الحديث للتصوير الطبي لآفات الثدي BI-RADS

التوصية	الشرح	التصنيف
إعادة الصور	الصور غير كافية	0
لا شيء	لا يوجد آفات	I
لا شيء	آفات سليمة	II
مقارنة متقاربة	آفات مشتبّهة أقل من 5%	III
خزعة موجهة	آفات مشتبّهة أكثر من 50%	IV
جراحة	آفات خبيثة	V

٢ - إيكو غرافي للثدي:

استخدم لفترة طويلة مع الماموغرام خاصة في السيدات اللواتي لديهن موجودات ما لكنها لم تظهر بالماموغرام، أو تصوير منطقة ذات مركبة غدية ليفية كثيفة لا تظهر بالماموغرام، ويستخدم لتمييز الآفة إن كانت صلبة أو كيسية و قد تضاعل دوره في الأعوام الأخيرة.(26)

٣- المرنان:

تبلغ حساسيته 97-100%، والنوعية منخفضة، بالرغم من قدرته على كشف الأورام الصغيرة إلا أن استخدامه كوسيلة للمسح محدود لأنه وسيلة غازية، ويوجد العديد من مضادات الإستطباب (بطارية- معادن-)

وانحصر استخدامه بالحالات التالية: (26,27)

- اللواتي لديهن طفرة في BRCA-1 و BRCA-2.
 - خطورة الإصابة خلال فترة الحياة تصل حتى 20-25% معتمدين بذلك على القصة العائلية.
 - سوابق علاج شعاعي على الصدر بين عمر 10-30 سنة.
 - أقارب درجة أولى تملك شذوذات وراثية.
- تبقى أهميته في وضع التصنيف المرحلي للسيدات اللواتي تردن إجراء جراحة محافظة حيث لوحظ أنه خفض من نسبة الفشل وزيادة السيطرة الموضعية. (27)

٣- التشخيص الخلوي أو النسيجي:

يجب أن تخضع جميع الآفات حتى لو ظهرت سليمة بالصور للفحص النسيجي وذلك لصعوبة التمييز بين آفة سليمة وبعض الآفات الخبيثة مثل low potential phyllodes, Fibro adenoma ولأن بعض الساركومات تملك ملامح سليمة، لذلك نحتاج لدراسة نسيجية بإجراء خزعات من الآفة، ومن طرق إجراء الخزعات:

A. Fine needle biopsy:

تتراوح حساسيتها بين 80 و 90% والإيجابية الكاذبة في 1% والسلبية الكاذبة 4-10% وغالباً تكون في الحالات التي تحوي تليفات أو أورام جيدة التمايز، وأن الخزعة بهذه الطريقة لا يمكنها أن تميز بين السرطانة الغزائية أو الموضعة و لا يمكن إجراء التلوينات المناعية لدراسة (ER.PR.HER2) و دراستها تحتاج لخبرة تشريحية مرضية جيدة. (28)

B. Core cutting needle biopsy:

تشبه كثيراً الخزعة السابقة لكنها توفر عينة نسيجية كافية لإجراء التلوينات المناعية، وأصبحت هذه الخزعة الأساس لتشخيص سرطان الثدي وخاصة عند السيدات اللواتي يتوقع أن يتلقين علاج ماقبل العمل الجراحي، وأما سلبيته الكاذبة فتنتج عن أخطاء في أخذ العينة لذلك عند غياب التوافق بين الخزعة والمعطيات السريرية يجب إعادة الخزعة.

C. Excisional biopsy:

في هذه الحالة تشمل الخزعة الورم وحواف إستئصال من النسيج الطبيعي، والسلبية الكاذبة فيها نادرة، لكن مشكلتها ارتفاع تكاليفها والألم الناتج عنها، ويمكن لهذه الخزعة أن تحل محل Lumpectomy.

8-الأنماط النسيجية لسرطان الثدي:

يوجد العديد من الأنماط النسيجية لسرطان الثدي وذلك وفق تصنيف منظمة الصحة وتلعب هذه الأنماط دوراً في الإنذار وهذه الأنماط: (1,9)

١- النمط القنوي (Ductal) ويقسم إلى :

- Ductal carcinoma in situ(DCIS)
- Invasive ductal carcinoma(IDC): وهو يشكل 70% من سرطانات الثدي

وله أنماط مختلفة :

- ❖ Comedo : وهو سيء الإنذار.
- ❖ Inflammatory (الالتهابي) : وهو سيء الإنذار، ونقائل عقدية بنسبة كبيرة.
- ❖ Mucinous (المخاطي) : وهو جيد الإنذار، ونقائل عقدية قليلة.
- ❖ Medullary : جيد الإنذار ونقائل بنسبة قليلة.
- ❖ Papillary (حليمي) : بطئ السير والإنذار.
- ❖ Tubular (أنبوبي) : إنذاره جيد.

٢- النمط الفصيصي (Lobular) ويقسم إلى :

- Lobular carcinoma in situ(LCIS) : وهو أقل خطورة من DCIS
- Invasive lobular carcinoma (ILC): غالباً ثنائي الجانب ويمثل 30% من سرطانات الثدي.

٣- أنماط أخرى(Non other specific (NOS) : وهو آفة سرطانية لا قنوية ولا فصيصية

- وإنما تنشأ على مكونات الثدي الأخرى هي :
- أفات الحليمة : داء باجيت 1% من سرطان الثدي وهو كارسينوما داخل قنوية بالاقنية الإنتهازية.
- Angiosarcom , phyllodes : وهي تتبع للसारكومات.

9-التصنيف الجزيئي لسرطان الثدي:

هي مقارنة الأورام على مستوى الجزيئات (DNA ,mRNA ,Proteins)⁽⁹⁾ ويقسم إلى:

١- luminal A :

يظهر السيتوكيراتين (٨,١٨)، وعادة منخفض الدرجة، يتميز بإيجابية المستقبل الإستروجيني، لذا فهو يستجيب للعلاج الهرموني وأقل استجابة للعلاج الكيماوي، يملك إنذار جيد.

٢- luminal B :

الخلايا الورمية من منشأ بشروي، يتميز بإيجابية المستقبل الإستروجيني، إنذاره أسوأ من سابقه.

٣- HER-2Amplification :

وهي تمثل (20-30)% من سرطان الثدي الغازي، يحدث تضخيم لهذه المورثة على الصبغي (17)، وفي هذا الورم هناك نقص ملحوظ في مستقبلات الإستروجين والبروجيستيرون، وسوء تنظيم في عوامل نمو البطانة الوعائية (VEGF) Vascular endothelium growt factor.

أما في سوريا:

فإن نسبة إيجابية الـ HER-2 تعادل 27% من خلال دراسة أكثر من 10000 مريضة خلال 6 سنوات في شعبة أورام الثدي في مشفى البيروني الجامعي (وقد تم تقديم هذه الدراسة في مؤتمر ESMO 2013 في أمستردام M. Salamooun & M. Bachour⁽²⁹⁾) وهذا ما يتناسب مع النسبة العالمية المذكورة آخذين بعين الاعتبار دراسة مرضى الـ HER-2(++) ومرضى الـ HER-2(+++) بطريقتي (Fish) و (Cish) دون الاعتماد على التلوين المناعي لوحده. وهذه الأورام تكون عالية الخباثة وتتصف بالنمو السريع والإنذار السيء على الرغم من العلاجات الهدفية مثل: Trastuzumab، Labatinib.

٤- normal breast like tumor: إنذاره مثل LuminalB.

٥- Basal : وتدعى أيضاً triple negative وتملك واسمات الخلايا القاعدية والخلايا العضلية البشروية، وهي غالباً ذات درجة عالية، وتعبر عن 5/6 cytokeratin، smooth muscle (EGFR)، actins، P63، وأيضاً ألفيمنتين. وهي ذات إنذار سيء، وهناك علاقة بين هذا النمط وبين الطفرة في مورثة BRCA-1 حيث 80% من الذين يحملون هذه الطفرة يملكون هذا النمط من سرطان الثدي.

● طرق تحري الـHER-2:

١- التلوين النسيجي المناعي (Ihc): immune histology (9) غير دقيق، ويعتمد على نسبة تلوين الغشاء القاعدي وعلى عدد الخلايا الورمية الملونة، ويمكن استخدامها على النسيج المثبتة ولكن الاختلاف في تقنية التثبيت قد يؤثر على النتائج، ويعتبر الـHER-2 سلبى في حال كان تلوين الغشاء أقل من 10 % من الخلايا الورمية الغازية.

٢- التلوين الهجينى الومضاني الموضع Fluorescence in situ Hyperidization (24):

(Fish) وهي الطريقة الأكثر دقة ولكنها تحتاج إلى تجهيزات خاصة مما يجعلها طريقة باهظة الثمن وتعتمد على نسبة her2\neu gene copy number بالنسبة إلى centromere الصبغي 17

حيث تعتبر إيجابية (amplified) في حال كانت النسبة > 2.2

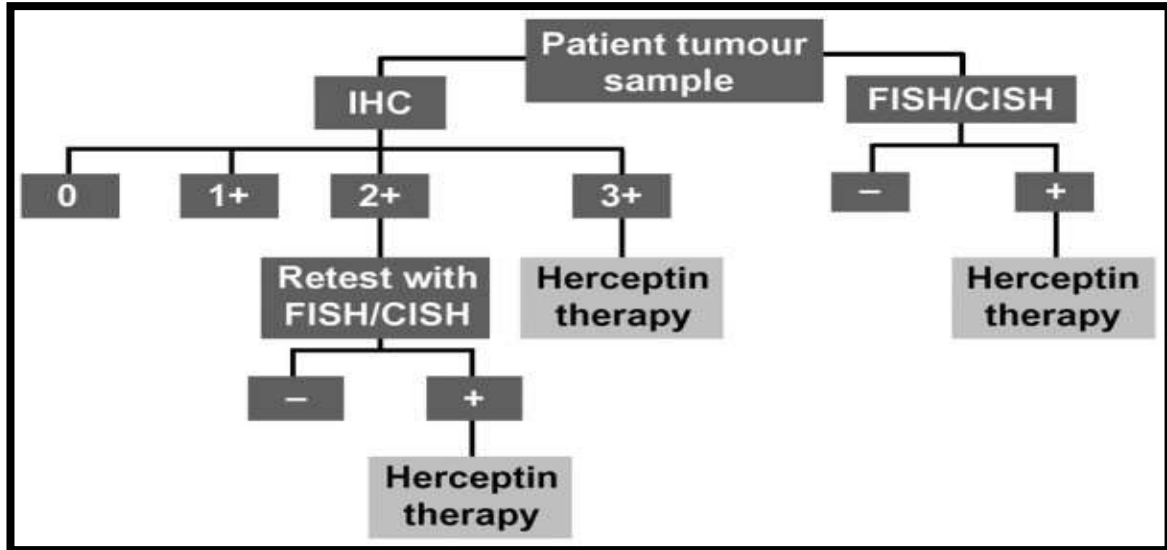
وتعتبر حدية (border line) في حال كانت من 1.8 - 2.2

وتعتبر سلبية (not amplified) في حال كانت النسبة > 1.8

٣- التهجين اللوني الموضع (cish)Chromogenic in situ Hyperidization:

وهي طريقة مشابهة للـFish، ولكن تستخدم كمية أقل من كواشف الـDNA لحساب عدد نسخ مورثات الـHER-2 في الخلايا السرطانية، وهذه الطريقة تعتمد على التغيرات اللونية لذلك لا تحتاج إلى مجاهر خاصة ومن الممكن استعمال عينات الأنسجة المحفوظة في المخابر. وتعتمد مبادئ فحص الـHER-2 واستطباب العلاج بالتراستوزوماب عالمياً كما في مخطط (2):

مخطط رقم (2) استطباب العلاج بالتراستوزوماب عالمياً



10-التصنيف المرحلي:

وضع بناء على توصيات AJCC (American Joint committee of cancer)⁽¹⁾ يعتمد

هذا التصنيف على نظام الـ TNM حيث:

T : حجم الورم .

N : عدد العقد المصابة .

M : النقائل البعيدة .

جدول (3) التصنيف المرحلي لأورام الثدي	
الورم البدئي لا يمكن تقييمه	TX
لا دليل على وجود ورم بدئي	T0
سرطانة موضعية	Tis
سرطانة قنوية موضعية	Tis(DCIS)
سرطانة فصيصية موضعية	Tis(LCIS)
داء باجيت بالحلمة دون ورم	Tis(paget)
الورم يقيس أقل من ٢ سم في قطره الأعظمي	T1
غزو مجهري يكاد لا يتجاوز ٠,١ سم أو أقل.	T1mic
الورم أكبر من ٠,١ سم، ولكن أصغر من ٠,٥ سم.	T1a
الورم أكبر من ٠,٥ سم، ولكن أصغر من ١ سم.	T1b
الورم أكبر من ١ سم، ولكن أصغر من ٢ سم.	T1c
الورم أكبر أو يساوي ٢ سم، ولكن أصغر من ٥ سم.	T2
الورم أكبر من ٥ سم بقطره الأعظمي.	T3
الورم بأي قطر مع امتداد مباشر الى جدار الصدر مع /أو الى الجلد	T4
ارتشاح بجدار الصدر ولكن لا يرتشح بالعضلة الصدرية	T4a
وذمة أو علامة قشر البرتقال أو قرحة أو عقد جلدية في نفس الثدي	T4b
T4a و T4b	T4c
ورم الثدي الإلتهابي	T4d

أما بالنسبة للعقد :

NX	العقد الناحية لا يمكن تقييمها
N1	نقائل الى عقدة ابطية وحيدة الجانب متحركة
N2	نقائل الى عقدة ابطية وحيدة الجانب ولكن مثبتة، أو الإشتباه السريري* بوجود إصابة بالعقد التديوية الباطنة مع الغياب السريري لإصابة العقد الإبطية.
N2a	نقائل الى العقد الإبطية وحيدة الجانب مثبتة
N2b	الاشتباه السريري بإصابة عقد ثديية باطنة دون وجود إصابة عقد إبطية.
N3	إصابة العقد أمام الترقوة وحيد الجانب، أو إصابة العقد التديوية الباطنة وحيدة الجانب مع إصابة العقد الإبطية، أو إصابة العقد فوق الترقوة.
N3a	إصابة العقد أمام الترقوة وحيدة الجانب
N3b	إصابة العقد التديوية الباطنة وحيدة الجانب والعقد الإبطية
N3c	إصابة العقد فوق الترقوة وحيدة الجانب

ومن الناحية النسيجية للعقد :⁽¹⁷⁾

Pnx	لا يمكن تقييم العقد اللمفية الإبطية
pN0	العقد اللمفية الإبطية والقريبة منها غير مصابة بالسرطان
pN1	إصابة 1-3 عقد لمفية إبطية $\pm$ إصابة العقد التديوية الباطنة فتكون الخزعة إيجابية من العقدة الحارسة
pN2	إصابة 4-9 عقد لمفية إبطية <u>أو</u> إصابة العقد التديوية الباطنة والتي يمكن الكشف عنها بالفحص السريري أو بالماموغرام ولكن العقد الإبطية غير مصابة
pN3	إصابة 10 أو أكثر من العقد اللمفية الإبطية <u>أو</u> إصابة عقد تحت الترقوة <u>أو</u> إصابة العقد التديوية الباطنة والتي يمكن كشفها بالفحص السريري أو بالماموغرام مع إصابة عقدة ابطية أو أكثر <u>أو</u> إصابة 3 أو أكثر من العقد الإبطية و إصابة عقد ثديية باطنه أو خزعة إيجابية من العقدة الحارسة أو إصابة عقد فوق الترقوة

النقائل البعيدة :

نقائل بعيدة لا يمكن تحديدها	MX
لا يوجد نقائل بعيدة	M0
يوجد نقائل بعيدة	M1

*الاشتباه السريري يعني ان تكون محددة بالتصوير الشعاعي(غير نسيجي) .

التصنيف المرحلي لسرطان الثدي حسب الجدول التالي :

المرحلة (stage)	حجم الورم (tumor)	العقد اللمفاوية (node)	النقائل (met)
Stage 0	Tis	N0	M0
Stage IA	T1	N0	M0
Stage IB	T0	N1mic	M0
	T1	N1mic	
Stage IIA	T0	N1	M0
	T1	N1	
	T2	N0	
Stage IIB	T2	N1	M0
	T3	N0	
Stage IIIA	T0	N2	M0
	T1	N2	
	T2	N2	
	T3	N1	
	T3	N2	
Stage IIIB	T4	N0.1.2	M0
Stage IIIC	Any T	N3	M0
Stage IV	Any T	Any N	M1

ويصنف سرطان الثدي حسب تمايزه بتشكيل الأفتية وانقسام الثدي والشذوذات النووية إلى أربع درجات:

Gx: لا يمكن تقييم الدرجة.

G1: منخفض الدرجة.

G2: متوسط الدرجة.

G3 : عالي الدرجة.

11-العوامل الإنذارية والتنبؤية:

العامل الإنذاري: هو العامل الذي يتم تحديده في بداية تشخيص الورم ومن خلاله يتم تحديد الحاجة الى علاج جهازى أولاً، و تحدد هذه العوامل ما نسميه الـ out come أي التوقعات المستقبلية مثل: (local control - over all survival - Disease free survival).

العامل التنبؤي: فهو الذي يحدد الإستجابة الجيدة للعلاج أولاً، وهناك العديد من العوامل التي تملك صفة إنذارية وتنبؤية، من هذه العوامل: المستقبلات الهرمونية (ER,PR) ومستقبل الـHER-2(30,31).

من العوامل الإنذارية المهمة في سرطان الثدي والموصوفة في الممارسة السريرية: (32)

١ - إصابة العقد اللمفاوية تحت الإبط.

٢ - حجم الكتلة الورمية.

٣ - الدرجة النسيجية والدرجة النووية والإرتشاح الوعائي اللمفاوي.

٤ - المرض الإنتقالي.

٥ - النمط النسيجي.

٦ - ملامح المريضة الشخصية.

٧ - المستقبلات الهرمونية.

٨ - إيجابية الـHER-2.

12- العوامل الإنذارية وفقاً لـ ajcc :

تتنبأ هذه العوامل بحدوث النكس الموضعي أو البعيد.

١ - عوامل سريرية : (34,33)

- ١- إصابة العقد اللمفية: (مستوى الإصابة وعدد العقد المصابة وحجمها) حيث أن إصابة أكثر من 10 عقد يزيد معدل النكس إلى 80%.
- ٢- حجم الورم: كلما زاد حجم الورم زاد احتمال إصابة العقد وبالتالي زادت نسبة النكس.
- ٣- إصابة العقد فوق الترقوة: لها إنذار سيئ.

٢ - عوامل مجهرية: (35)

- ١- حالة المستقبلات الهرمونية: تعطي إيجابيتها إنذاراً جيداً نظراً لإمكانية معالجة المريضة بالأدوية الهرمونية.
- ٢- حالة HER-2/neu: حيث تعطي سلبيتها إنذاراً جيداً وتزيد إيجابيتها من فوعة الورم و تزيد من نسبة حدوث النقائل خاصة الحشوية منها.
- ٣- درجة الورم Grade: كلما زادت الدرجة كلما كان الإنذار أسوأ.
- ٤- غزو اللحمية اللمفية والأوعية الدموية لسرير الورم تحمل إنذاراً سيئاً.

٣ - عوامل خلوية: (36)

- ١- ذات إنذار سيئ وتشمل:
١- زيارة عدد الخلايا بالطور S.
- ٢- عوامل جزيئية erb-b2 (P53, I-67, cathepsin-D, PAI-1, U-PA, MIB-1, 23nm).

13- المبادئ العامة في معالجة سرطان الثدي:

1- الكارسينوما الفصيصية الغير غازية LCIS : (37)

تعتبر من الأنماط الباثولوجية الغير شائعة في المجموعات النسائية (0.5-4.3% من خزعات الثدي السليمة). وتعتبر المراقبة فقط هي الخيار الأفضل عند تشخيص الـ LCIS لأن خطورة حدوث كارسينوما غازية منخفضة (تقريباً 2% خلال 15 سنة)، كما يمكن إجراء إستئصال ثدي ثنائي الجانب في حالات خاصة مثل النساء اللواتي لديهن طفرة مورثة BRCA1-2، أو قصة عائلية شديدة (أو متكررة) بسرطان الثدي.

تكون خطورة الإصابة بكارسينوما غازية متساوية في الثديين بعد تشخيص الـ LCIS. وهناك العديد من التجارب السريرية التي أثبتت حدوث انخفاض بالكارسينوما الغازية عند المصابات بالـ LCIS بحوالي 46% عند إعطاء التاموكسيفين قبل سن اليأس والـ Raloxifene للنساء بعد سن اليأس، وتكون متابعة هؤلاء المريضات بالفحص السريري كل 6-12 شهر لمدة خمس سنوات ثم سنوياً مع إجراء ماموغرافي سنوياً.

2-الكارسينوما القنوية غير الغازية DCIS:

أغلبية المرضى يكون لديهم داء محدود^(37,38)، فيكون علاجهم باستئصال ثدي محافظ متبوع بعلاج شعاعي أو إستئصال ثدي كامل دون تجريف عقد لمفاوية، حيث أن العلاج الشعاعي أنقص نسبة النكس الى النصف بعد الإستئصال المحافظ ولم يؤثر على البقيا^(39,40)، كما يضاف العلاج الهرموني التاموكسفين لمدة خمس سنوات في حال إيجابية المستقبلات الهرمونية^(41,42).

ليس من الضرورة إجراء خزعة من العقد اللمفية وتكون المراقبة بالفحص السريري كل 6-12 شهر لمدة خمس سنوات، ثم سنوياً مع إجراء ماموغرافي سنوياً⁽⁴³⁾.

3 – علاج سرطان الثدي بالمراحل I,II,IIIa : (37,44)

تتطلب معالجتها استخدام مقاربات متنوعة تتضمن الجراحة، والعلاج المتمم الكيماوي والهرموني والشعاعي والهدفي.

❖ **المعالجة الجراحية:**^(37,38) تتضمن خيارات الإستئصال الكامل مع إعادة التصنيع، أو الإستئصال الجذري المعدل، أو الإستئصال المحافظ متبوعاً بالعلاج الشعاعي.

ولا بد من التقييم الجراحي للإبط في كل هذه الخيارات لتحديد المرحلة بدقة ولتقرير نوع العلاج المتمم المطلوب. لا تختلف بشكل واضح نسب البقيا بين الخيارات الجراحية المذكورة، ويوضع القرار في الإختيار حسب موضع وحجم الكتلة وموجودات صور الماموغرام وحجم الثدي.

يغني إجراء خزعة العقدة الحارسة في نفس زمن الإستئصال الجراحي (في حال سلبيتها) عن إجراء التجريف الواسع للعقد الإبطية توفيراً للاختلاطات المزعجة المرافقة.

مضادات استطباب العلاج الجراحي المحافظ: (44-47)

- **المطلقة:** (التشيع السابق للصدر، ورم متعدد البؤر، تكلسات منتشرة مجهرية، الحمل، حواف إستئصال ايجابية).
- **النسبية:** (حجم الكتلة كبير مقارنة بحجم الثدي، توضع مركزي للورم، أدواء النسيج الضامة خاصة الذئبة الحمامية وتصلب الجلد، النساء الأقل من 35 سنة أو قبل سن اليأس واللواتي لديهن طفرة معروفة بال-2-1- BRCA).

❖ **المعالجة الشعاعية:** (37, 44) وهي العلاج الموصى به دائماً في حالات الإستئصال المحافظ للثدي،

ولا يوصى بتشعيع الإبط في الحالات التي لا يوجد فيها إصابة في العقد الإبطية، بينما يوصى بها بالحالات التالية: (47)

- بعد العلاج الجراحي المحافظ على الثدي.
- وجود أكثر من عقدة إيجابية أو إصابة عقدة على الأقل إذا كانت مخترقة للمحفظة.
- ورم أكبر من 5 سم .
- إصابة الجلد أو جدار الصدر.
- حواف القطع إيجابية أو حواف القطع >1 ملم.

من المعروف والمهم التأكيد عليه عدم مشاركة العلاج الشعاعي مع المعالجة الكيماوية بالانتراسكلينات، وتأجيل المعالجة الشعاعية إلى ما بعد العلاج الكيماوي المتمم في حال استطابه لكن ضمن الـ 6 أشهر الأولى بعد الاستئصال (48).

❖ **المعالجــــــــــــــــة الجهازية المتمــــــــــــــــمة :**

وتهدف إلى قتل أو كبح نمو النقائل البعيدة المجهرية خوفاً من حدوث النكس البعيد (49)، ويتم تقرير استئطاب المعالجة الجهازية المتممة اعتماداً على عدة عوامل أهمها: إصابة العقد اللمفية، وحجم الكتلة المصابة، وحالة المستقبلات الهرمونية للورم.

A. **المعالجة الهرمونية المتممة:** تهدف إلى حصر مستقبلات الإستروجين والتي تعمل عند تفعيلها

على زيادة التكاثر الخلوي، مما يؤدي إلى توقف عملية التكاثر والذهاب بالخلية إلى الموت الخلوي وتستطـب هذه المعالجة للحالات التي يكون فيها زيادة تعبير عن المستقبلات الهرمونية (الإستروجينية أساساً و/أو البروجسترونية) بغض النظر عن العمر أو الضهي أو حجم الكتلة أو إصابة العقد، أو إستطباب المعالجة الكيماوية المتممة (50,51). هناك عدة أدوية تستخدم في هذا السياق (52,53) أهمها التاموكسيفين ومثبطات خميرة الأروماتاز (Aromatase-Inhibitors) كما أن هناك عدة بروتوكولات مستخدمة مختلفة سواء من حيث مدة الإعطـاء أو مشاركة أكثر من دواء هرموني بالتناوب، ومازال الشكل الأشيع لإستخدام العلاج الهرموني المتمم في النساء قبل سن الضهي هو استخدام جرعة 20 ملغ فموية من التاموكسيفين يومياً لمدة 5 سنوات (54).

بينما تختلف الآراء حول العلاج الهرموني المتمم للنساء بعد حصول الضهي، إذ يمكن الإكتفاء بالبروتوكول السابق نفسه (5 سنوات تاموكسيفين) (55) أو استبداله بـ 5 سنوات من مثبطات خميرة الأروماتاز (AI)، أو استخدام أسلوب التتابع (5 سنوات تاموكسيفين + 5 سنوات AI)، أو أسلوب

التبديل (Switching) باستخدام 2 إلى 3 سنوات تاموكسيفين +2 إلى 3 سنوات AI (بمجموع 5 سنوات متواصلة).

وعلى الرغم من الفائدة السريرية للعلاج الهرموني تبقى المشكلة في حدوث المقاومة لهذا العلاج، وقد تم شرح عدة آليات للمقاومة للعلاج الهرموني والتي تتضمن: (56) كبت تنظيم تعبير ER، طفرات ER، تعديل تعبير منظمات ER، والتفعيل المعتمد على الرابطة لمستقبل الاستروجينات ومنظمات فرط تعبير أو تضاعف الـ HER-2.

ففرط تعبير الـ HER-2 يسبب مقاومة للتاموكسيفين، (57) حيث بينت الدراسات أن المشاركة بين الـ Anti-HER-2 والعلاج الهرموني كانت جيدة التحمل وبدون سمية متوقعة. وفي حال وجود مقاومة على Anti-ER-HER-2 يمكن استخدام علاجات جديدة مثل مثبطات mTOR.

B. العلاج الكيميائي المتمم: (58-60)

يخفض نسب النكس بشكل عام في حال سلبية أو إيجابية العقد أو في حال سلبية أو إيجابية المستقبلات الهرمونية وفي كل الأعمار حتى الـ 70 سنة (حيث يعتقد مبدئياً بعدم وجود فائدة واضحة من العلاج المتمم في الأعمار الأكبر)، ولكن مع فائدة أكبر في تخفيض نسب النكس في حال سلبية مستقبلات الاستروجين وعند صغيرات العمر.

يعتبر استخدام العلاج الكيميائي المتمم روتينياً في حال وجود كتلة <1 سم، في حين يختلف الباحثون حول إعطاء العلاج الكيميائي للكتل بين (0.5 و1 سم) في حال وجود عوامل سلبية أخرى كصغر العمر أو سلبية المستقبلات الهرمونية.

كما تعتبر إصابة العقد اللمفية أيضاً استطباً للإستخدام الروتيني للعلاج الكيميائي المتمم. أجريت العديد من الدراسات على بروتوكولات مختلفة من العلاج الكيميائي المتمم، (61-63) حيث وجد أن إعطاء 4 إلى 6 جرعات من العلاج الكيميائي (3-6 أشهر) كافية للحصول على الفائدة الكاملة من العلاج، كما وجد أن المشاركات التي تحتوي على الأنتراسكلينات هي الأكثر فائدة (وهي موجودة ضمن معظم البروتوكولات المطبقة عالمياً)؛ (64-67) كما وجد فائدة إضافية لإشراك الأنتراسكلينات مع التاكسانات في العلاج الكيميائي المتمم في حال وجود إصابة في العقد اللمفية. ومن الجدير بالذكر أن الأبحاث جارية بشكل مستمر حول نوعية المشاركات الدوائية المستخدمة في العلاج الكيميائي المتمم للوصول إلى وضع خطة علاجية خاصة بكل مريضة على حدة، بناءً على التعبير الجيني المختلف لكُل حالة. يبدأ عادةً بالعلاج الكيميائي المتمم بعد 2 إلى 6 أسابيع من زمن الجراحة، وتؤجل المعالجة الشعاعية في حال استطبائها إلى ما بعد العلاج الكيميائي (بحيث لا يتجاوز التأخر في العلاج الشعاعي الـ 6 أشهر من زمن الجراحة).

ونظراً للعدوانية الشديدة عند مرضى سرطان الثدي الإيجابي الـ Her-2 تم تطوير علاجات هدفية جديدة مضادة للـ HER-2 مثل التراستوزوماب وهو: recombinant humanized monoclonal antibody يرتبط بألفة عالية بالمجال خارج الخلوي للـ HER-2 ويثبط تكاثر خلايا الورم. (68)

واستخدامه كعلاج متمم بالمشاركة مع أو بالتعاقب بعد العلاج الكيميائي ينتج عنه تحسن في البقيا الحرة دون مرض. (69)

كما يوجد أيضاً مثبطات أخرى للـ HER-2 مثل Lapatinib وهو مثبط تيروسين كيناز داخل خلوي يثبط الـ HER-2 و EGFR، يظهر زيادة بالبقيا الحرة دون مرض عند مرضى سرطان الثدي إيجابي الـ HER-2 عند استخدامه كعلاج متمم.

أهم البروتوكولات المتبعة في المعالجة الكيماوية المتممة: (44)

❖ **Non trastuzumab containing regimens**

- **TAC:** (docetaxel\ doxorubicin\ cyclophosphamide).
- **Dose-dense AC**(doxorubicin\cyclophosphamide)followed by paclitaxel every 2 weeks .
- **AC**(doxorubicin\ cyclophosphamide) followed by weekly paclitaxel.
- **TC**(docetaxel and cyclophosphamide).
- **AC**(doxorubicin\ cyclophosphamide).
- **FEC\CEF**(flourouracil, epirubicin, cyclophosphamide).
- **CMF**(cyclophosphamide , methotrexate , fluorouracil).
- **AC** followed by **docetaxel** every 3 weeks.
- **EC** (epirubicin \ cyclophosphamide).
- **FEC** followed by **TXT** .
- **Gemcitabine/ Carboplatin**

❖ **Trastuzumab containing regimens:**

- **AC** followed by **TXT+ concurrent Trastuzumab**.
- **TCH** (Docetaxel, Carboplatine , Trastuzumab).
- **AC** followed by **paclitaxel + trastuzumab**.
- **Pertuzumab+trastuzumab+docetaxel**.
- **Lapatinib+trastuzumab**.
- **Capecitabine+trastuzumab**.

❖ المعالجة الكيماوية قبل الجراحة : Neoadjuvant chemotherapy (70-72)

الهدف منها تقليص حجم الورم البدئي قدر الإمكان لجعل الجراحة المحافظة للثدي ممكنة. إن الإستطباب الأساسي للمعالجة الكيماوية قبل الجراحة هو سرطان الثدي المتقدم موضعياً أي T4 (إصابة الجلد – الحلمة – جدار الصدر) أو N3 (إصابة عقد الثدي الباطن) والذي يكون مضاد استئطباب للجراحة بدون المعالجة الكيماوية Neoadjuvant. (73-75) وحديثاً تم استخدام التراستوزوماب والبيرتوزوماب بالمشاركة مع الدوسيتاكسل كـ Neoadjuvant حيث تحسنت البقيا من 57.3% إلى 66.2% عند المقارنة بين المعالجين بالتراستوزوماب والدوسيتاكسل والمعالجين بالتراستوزوماب والبيرتوزوماب والدوسيتاكسل.

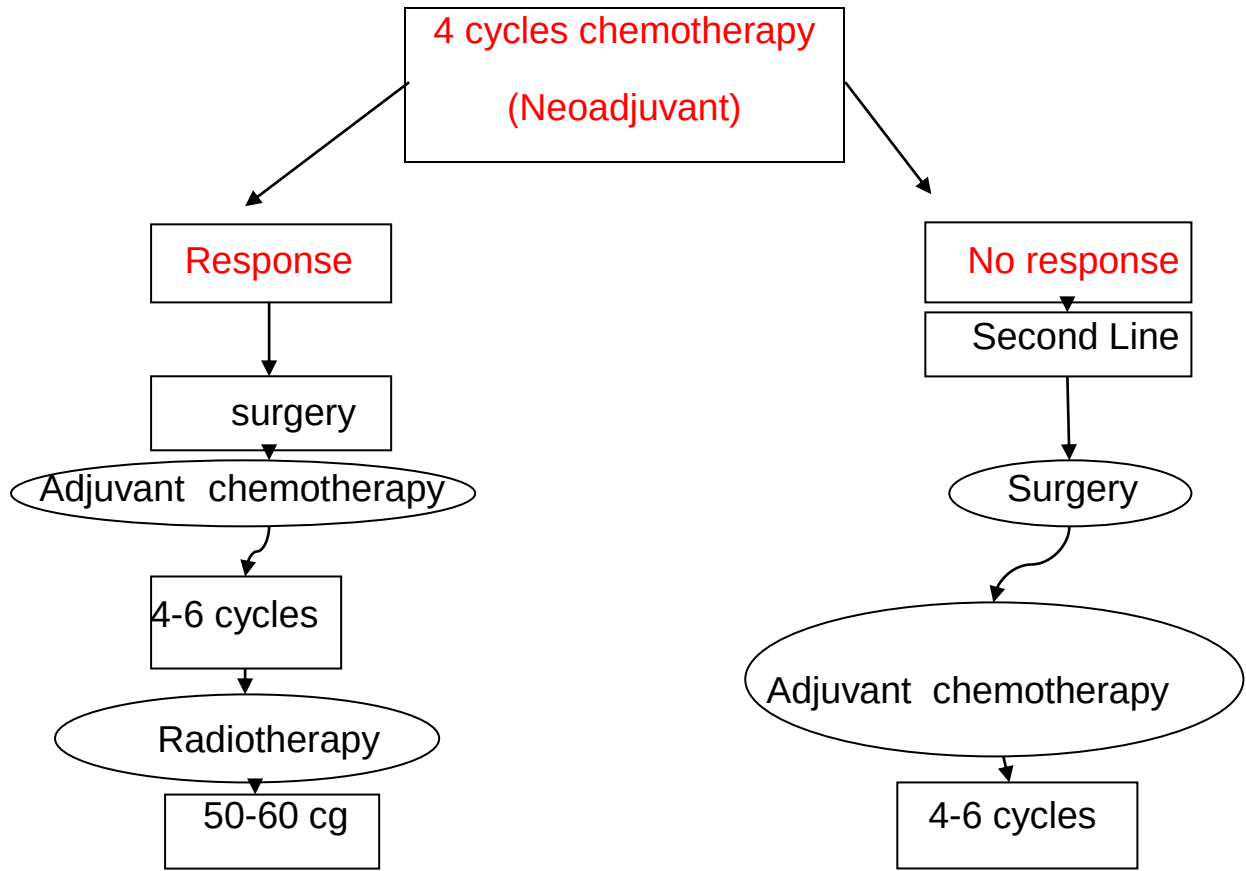
4- علاج سرطان الثدي الإلتهابي و المتقدم موضعياً: (76,77)

عند القيام بدراسة أورام الثدي نواجه مصطلحين شائعي الإستخدام لكنهما غامضي الدلالة هما:

سرطان الثدي الإلتهابي Inflammatory Breast Cancer: وهو بالتعريف وجود وذمة و احمرار أو حرارة بأكثر من 50% من سطح الثدي. مصحوباً غالباً بمظهر قشر البرتقال وضخامة في الثدي مع أو بدون جس كتلة واضحة. تكون نسبته ضئيلة في الغرب 1% لكنه شائع في بلدنا بسبب تأخر التشخيص وإهمال المريضة لتغير مظهر الثدي لديها. وبسبب الإنذار السيئ لهذا النوع من السرطان، يجب البدء بالمعالجة المكثفة بالسرعة الممكنة و بعدة أنماط مختلفة للمشاركة العلاجية Multidisciplinary approaches تبدأ بالمعالجة الكيماوية الحاوية على الأنتراسكلين مع أو بدون إحدى مركبات التاكسانات متبوعة بمعالجة موضعية Local-regional therapy للسيطرة الموضعية على الورم عبر الجراحة أو الأشعة ومن ثم معالجة جهازية كيماوية أخرى و (78) حديثاً يستخدم التراستوزوماب مع البيرتوزوماب والعلاج الكيماوي عند المريضات ايجابيات الـ Her-2.

سرطان الثدي المتقدم موضعياً : locally advanced breast cancer (79)

يشكل 2- 4% من سرطان الثدي في أمريكا، أما لدينا فالنسبة أعلى من ذلك، وهو يمثل سرطان الثدي الغير قابل للجراحة عند التشخيص، أي وجود (T4 و N2 أو N3 مع M0) أو القابل للجراحة عند التشخيص أي (T3N0 أو T3N1 مع M0) وهناك عدة مقاربات للعلاج يمكن إيجازها في المخطط التالي: (77)



14- النكس الموضعي و تدبيره management of local recurrence:

بعد إجراء الجراحة المحافظة المتبوعة بالأشعة، تنكس موضعياً 10 – 20% من الحالات في السنوات التسع الأولى، كما أن 14% من الحالات الناكسة تكون مترافقة بنقائل بعيدة.

بغيا ب النقائل البعيدة يكون التدبير وفقاً لنمط الورم البدئي ولنوع المعالجات السابقة: (44,77,76)

✓ نكس بعد كارسينوما قنوية داخل البشرة: يجري إستئصال ثدي جذري و معدل و نتابع المعالجة المتممة الجهازية.

✓ نكس بعد سرطان غازي يعالج باستئصال الثدي الجذري المعدل إذا كانت المعالجة السابقة هي استئصال محافظ مع أشعة. (80)

✓ أما إذا لم تكن المريضة قد تلقت علاجاً شعاعياً مسبقاً فالتدبير يكون باستئصال موضعي واسع للآفة متبوع بمعالجة شعاعية على جدار الصدر، من ثم تعطى المعالجات الجهازية المتممة الكيماوية و/أو الهرمونية.

✓ وإذا حصل النكس الموضعي في جدار الصدر بعد جراحة جذرية يعالج باستئصال النكس و إعطاء معالجة شعاعية مقدارها 50 غري.

يشكل سرطان الثدي الإنتقالي معضلة كبيرة يصعب حلها عند المعالجين الورميين، وما زال عدد الوفيات بسببه عالياً بالرغم من التقدم الكبير الذي حصل على كافة المستويات بدءاً من المسح، الجراحة، الأشعة، المعالجة الهرمونية و الكيماوية وانتهاءً بالمعالجة الجزيئية والهدفية.

تحصل النقائل بالانتشار الدموي أو اللمفاوي للخلايا الورمية أو بالانتشار المباشر عبر جدار الصدر؛ أشيع أماكن الإنتقال هي العظام والرئة والكبد وجدار الصدر والدماغ.

تزداد النقائل العظمية⁽⁸³⁾ في حال إيجابية المستقبلات الهرمونية كموضع أول لحدوث النقائل؛ بينما يكون المكان الأشيع للنقائل هو الأحشاء في حال سلبية المستقبلات الهرمونية أو زيادة التعبير عن مستقبلات الـ HER-2؛ كما ترتفع في أورام الثدي الفصيصية نسب النقائل إلى المصليات (الجنب و البريتوان) أكثر من أورام الثدي القنوية.

يكون هدف العلاج في الحالات الإنتقالية (أو الناكسة بورم إنتقالي) إطالة البقيا و تقليل الاختلاطات والأعراض الناتجة عن النقائل وتخفيضها، وعموماً لا يكون الهدف هو الشفاء.

يعتمد تقرير العلاج في ورم الثدي المتقدم موضعياً أو حتى الباكر على صفات الورم من حيث حالة المستقبلات الهرمونية ومستقبلات الـ HER-2، وعلى الأعراض والفترة الخالية من المرض (في حال كونه ورماً ناكساً) كما يعتمد على العلاجات السابقة التي تلقتها المريضة.

يفضل البدء بالمعالجة الهرمونية كخط أول للمعالجة في حال عدم الحاجة إلى إستجابة سريعة (نقائل غير حشوية وغير عرضية أو مهددة للحياة بشكل مباشر)، بينما يعتبر وجود النقائل (أو النكس) استطباً للبدء بالمعالجة الكيماوية في حال سلبية المستقبلات الهرمونية أو وجود أعراض مهددة للحياة أو شديدة الإزعاج للمريضة.

تكون المعالجة الكيماوية⁽⁸¹⁾ باستخدام المشاركات الدوائية أو بإستخدام دواء وحيد (في حال عدم تحمل المشاركات الدوائية أو استنفاد الخطوط العلاجية ضمن العلاج السابق) كما يعتبر التغيير على المعالجة الهرمونية استطباً للبدء بالعلاج الكيماوي المناسب.

تستخدم الأدوية التي تستهدف مستقبلات الـ HER-2⁽⁸⁴⁾ بالمشاركة مع المعالجة الكيماوية في حال إيجابية التعبير عن هذه المستقبلات، منها التراستوزوماب يستخدم كخط أول في معالجة مريضات سرطان الثدي الإنتقالي الإيجابي الـ Her-2 بالمشاركة مع الـ Paclitaxel، وكدواء وحيد كخط ثاني أو ثالث. كما يوجد أيضاً مثبطات أخرى للـ HER-2 مثل Lapatinib وهو مثبط تيروسين كيناز داخل خلوي يثبط الـ HER-2 و EGFR،⁽⁸⁵⁾ يظهر زيادة البقيا الحرة عند مرضى سرطان الثدي المتقدم إيجابي الـ HER-2 كما أن المشاركة بينه وبين الـ Capecitabine يحسن البقيا في المرضى الذين يتفقم لديهم المرض بعد استخدام البروتوكولات الحاوية على التاكسانات،

الانتراساكيلين، التراستوزوماب. ومن العوامل الأخرى المضادة للـ HER-2 الـ Pertuzumab وهو recombinaant humanized antibody يثبط عملية الـ heterodimerization

حيث⁽⁸⁶⁾ أظهر فائدة في البقيا الحرة عند مريضات سرطان الثدي الانتقالي إيجابي الـ Her-2 وخاصة عند مشاركته مع التراستوزوماب.

وبالعودة إلى العلاج في سرطان الثدي الانتقالي تستخدم المعالجة الشعاعية أو حتى الجراحية كمعالجة عرضية تهدف إلى تحسين الأعراض الناتجة عن النقائل أو منع حدوث اختلاطات خطيرة لهذه النقائل.

❖ **المعالجة الموضعية المباشرة للنقائل Locally directed therapy:** (1,48,51)

تلعب المعالجة الموضعية المباشرة الدور الأكبر في تدبير النقائل خاصة إلى الصدر، وتشمل (جدار الصدر – الجنب – التامور – الرئة).

ونظراً لأهميتها التلطيفية والعلاجية سنتعرض لها ببعض التفصيل حيث قد تؤدي الجراحة الصدرية الملائمة الى شفاء بعض الحالات القليلة من سرطان الثدي.

١- **النكس في جدار الصدر:** (جلد وعضلات وأضلاع) يشاهد بنسبة 8- 14% من مريضات

سرطان الثدي في السنوات العشر الأولى بعد الجراحة.
وتعد الإصابة الموضعية⁽⁶⁷⁾ أو المفردة استطباً جيداً للجراحة (استئصال واسع) شرط عدم وجود نقائل في أماكن أخرى ويكون الإنذار عادة مرتبط بعدد الإصابات وحجمها و بطول الفترة الحرة بين الجراحة الأولى و ظهور النكس.

٢- **الإصابة الجنبية:** وهي إصابة شائعة تنجم عن الغزو المباشر أو الإنتقال البعيد للورم، وأعراض

هذه الإصابة واضحة جدّاً تمثل بإنصباب جنب غزير و ناكس كما أن الإصابة الجنبية قد تكون معزولة أو مترافقة مع نقائل رئوية أو نقائل بعيدة أخرى.

❖ **التدبير:**

الخيار الأمثل: يكون بتنظير الصدر من قبل جراح صدرية خبير لتأكيد التشخيص برؤية عيانية مباشرة و يمكن أيضاً أخذ خزعات من الجنب تؤكد التشخيص نسيجياً كما يمكننا رشف السائل كاملاً وإزالة التحجبات الجنبية و بعد ذلك إثاق الجنب لمنع تكرار الإنصباب بمسحوق التالك أو غيره.
ونسبة النجاح في هذا الخيار تقارب الـ 90%.

الخيار الثاني: يكون بوضع مفجر صدر لعدة أيام يجري خلالها إيثار الجنب بمحلول التالك أو البليومايسين و نسبة نجاح هذا الخيار 54% فقط ويتم اللجوء إليه عند تعذر إجراء تنظير الصدر لأسباب تقنية أو طبية.

٣- الإصابة التامورية pericardial: وهي إصابة شائعة تظهر عند حوالي 25% من حالات الوفاة بسرطان الثدي الإنتقالي، و من علاماتها إنصباب تاموري غزير (سطم) قد تكون هذه الإصابة معزولة لكنها غالباً ما تترافق مع إصابة جنبية.

❖ التدبير:

يكون التدبير الأمثل بإجراء تنظير للصدر، نستطيع من خلاله إفراغ الإنصباب كلياً و إحداث نافذة تامورية، وتأكيد التشخيص عيانياً ونسجياً بأخذ خزعات، أما الخيارات الأخرى للتدبير والأقل نجاحاً فتكون إما بإحداث نافذة تامورية- جنبية عبر فتح صدر صغير أو إحداث نافذة تامورية بريوانية بفتحة تحت الذيل الخنجري للقص.

٤- الإصابة البرانشيمية الرئوية: تشكل 25% من النقائل في سرطان الثدي، وهي لا عرضية في 85% من الحالات حيث تكشف صدفة بصورة صدر روتينية أثناء مراقبة المريضة.

❖ التدبير:

جراحي بالدرجة الأولى، شرط توفر الشروط الثلاثة التالية مجتمعة :

- (a) سيطرة تامة على الورم البدئي.
- (b) نقائل محصورة بالرتتين فقط.
- (c) النقائل كلها قابلة للاستئصال.

٥- النقائل الدماغية:

إن نسبة حدوث النقائل الدماغية تزداد بزيادة حجم الورم البدئي و عدد العقد اللمفية المصابة. عندما تكون النقائل الدماغية كثيرة ومنتشرة، أو موجودة في أماكن يصعب استئصالها بالطرق التقليدية أو الحديثة، فإن العلاج الشعاعي على الدماغ مع جرعات عالية من الكورتيزون يكون هو الحل الأفضل لتخفيف الوذمة الدماغية حول الورم و محاولة الحد من زيادة حجم النقائل الدماغية، لأن غالبية الأدوية المستخدمة في علاج سرطان الثدي الإنتقالي لا تعبر الحاجز الدموي الدماغي، وبالتالي لا يمكن استخدامها في هذه الحالة. أما إذا كانت النقالية الدماغية معزولة و وحيدة و متوضعة في مكان يمكن الوصول إليه لاستئصالها جراحياً وفي الوقت نفسه لا توجد نقائل بعيدة أخرى، فإن الجراحة العصبية هنا تكون الحل الأمثل لأنها تعطي نتائج أفضل من استخدام الأشعة لوحدها، كما أن الأشعة باستخدام الجراحة المصوبة Stereotaxy يجب أن تؤخذ بعين الاعتبار خاصة لدى المريضات غير القابلات للجراحة التقليدية.

٦- النقائل الكبدية : (81)

إذا كانت النقالية الكبدية الناجمة عن ورم الثدي معزولة ووحيدة، فإن الفائدة من استئصالها محدودة، على عكس النقالية الكبدية المعزولة في أورام الكولون والمستقيم و تكون الفائدة أكبر باستخدام مقاربات علاجية أخرى مثل: Radio frequency ablation أو Cryoablation أو التصميم الورمي Tumor embolisation with radio active microspheres خاصة في النقائل الكبدية المتعددة كموقع وحيد لنقائل سرطان الثدي.

٧- النقائل العظمية :

وهي نقائل شائعة و تتمثل خيارات المعالجة فيها باستخدام الأشعة (الخارجية أو الداخلية) و البيفوسفونات أو الزوليندرونات حيث أثبتت الدراسات أنها: (88-90)

- (a) تطيل الوقت اللازم لبدء الاختلاطات الهيكلية (كسور - ألم - انضغاط).
- (b) تنقص خطورة هذه الاختلاطات.
- (c) ليس لها تأثير على البقاء.

❖ المعالجة الجهازية في سرطان الثدي الإنتقالي (الكيماوية و الهرمونية) :

☒ المعالجة الهرمونية : Endocrine therapy : (91-93)

تعد المعالجة الهرمونية إحدى المعالجات المتبعة لمريضات سرطان الثدي الإنتقالي، قبل أو بعد سن اليأس، حيث تعمل هذه الأدوية الهرمونية بعدة آليات، أهمها تعديل مستقبلات الإستروجين بطرق متنوعة وبالتالي توقف عمل الإستروجين على خلايا ورم الثدي البدني أو النقيلي، وأهم عناصر هذه المجموعة التي تعمل بهذه الآلية: التاموكسيفين. أما الآلية الأخرى فهي تثبيط خميرة الأروماتاز في النسج والمسؤولة عن الإستروجين غير المبيضي. كما يمكن إجراء الضهي بالأشعة، الجراحة، أو بمشابهات أو منافسات الـ LHRH (لجم الإستروجين من مصدر نخامي) و يمكننا معاكسة الإستروجين بطرق أخرى مثل إعطاء مشابهات البروجسترون و غيرها من الطرق.

تظهر الإستجابة لهذه المعالجة بنسبة 30-50% عند مريضات سرطان الثدي الإنتقالي قبل وبعد سن اليأس، و يستغرق ظهور هذه الإستجابة سنة تقريباً، وهي مدة أطول بعدة أشهر من الوقت اللازم لحدوث الاستجابة بالمعالجة الكيماوية فيما إذا استخدمت للحالة ذاتها.

١- المعالجة الهرمونية قبل سن اليأس :

أثبتت التجارب العلاجية أن الفعالية واحدة لمعدلات مستقبل الإستروجين مثل التاموكسيفين selective estrogen receptors modulators (SERMs) ولاستئصال المبيضين الشعاعي أو الجراحي أو الدوائي بـ GHRH agonist، وبالتالي فإن اختيار أي من هذه المعالجات يعتمد على الطبيب و المريضة.

و تجدر الإشارة إلى أنه في السنوات الأخيرة تمت المشاركة بين الضهي المبيضي و مثبطات خميرة الأروماتاز (AI).

٢- المعالجة الهرمونية بعد سن اليأس :

تعتبر مثبطات خميرة الأروماتاز المعالجة الهرمونية الأفضل لمريضات سرطان الثدي الانتقالي بعد سن اليأس فقد نجم عن استخدامها وبالمقارنة مع المعالجات الهرمونية الأخرى، زيادة في معدل الإستجابة الجزئية والكلية RR، وزيادة في الوقت اللازم لتطور المرض (TTP) لكن دون زيادة في معدل البقاء.

هناك ٣ مثبطات لخميرة الأروماتاز حصلت على موافقة الـ FDA كمعالجة لمريضات سرطان الثدي الانتقالي وهي : (94)

1—Anastrozole (Armidx)

2- Letrozol (Femara)

3 – Exemestane (Aromazine)

المركبين الأوليين هما مركبين من المركبات الغيرستيرويدية، أما المركب الثالث فهو مركب ستيرويدي. هذه المركبات الثلاثة متشابهة في فعاليتها، لكن المريضات اللواتي تطور لديهن الورم أثناء استخدام النوعين الأولين يحدث لديهن استجابة عند استخدام المركب الثالث.

وقد تم مؤخراً تطوير معاكس استروجيني نقي يعمل بآلية ER-downregulator يدعى fulvestrant يعطى شهرياً بالعضل، وهو مماثل بفعاليته لمثبطات خميرة الأروماتاز عند مريضات سرطان الثدي الإنتقالي بعد سن اليأس واللواتي حدث لديهن ترقى بالمرض أثناء العلاج بالتاموكسيفين، ولم يستخدم هذا الدواء حتى الآن للسيدات قبل سن اليأس. (95,96)

علماً أن مريضات سرطان الثدي الإنتقالي بعد سن اليأس يجب أن يكملن المعالجة الهرمونية حتى حدوث تطور للمرض، وهذا ما يدعى بالتعنيدي على المعالجة الهرمونية و سببه حدوث طفرات في المستقبل الاستروجيني تؤدي لعدم ارتباطه بالدواء و بالتالي عدم فعاليته.

ولأنه لا توجد أفضلية لدواء هرموني من الأدوية السابقة على آخر عند مريضات سرطان الثدي الإنتقالي بعد سن اليأس، لذلك يمكننا البدء بالتاموكسيفين أو مثبطات الخميرة أو Fulvestrant وكلها خيارات ممكنة للمعالجة.

أثناء المعالجة الهرمونية قبل أو بعد سن اليأس قد نشاهد استجابة السحب و هي تتجلى بحدوث استجابة عند إيقاف المعالجة الهرمونية بعد حدوث تطور للمرض و تكون هذه الإستجابة نقصاً في حجم الورم بمجرد سحب العامل الهرموني و ذلك بعد فترة طويلة من ثبات المرض.

و مما تجدر ملاحظته هنا أنه إذا كانت المستقبلات الهرمونية إيجابية و Her2/neu إيجابي أيضاً فإن المريضة تكون أقل احتمالاً للاستجابة للمعالجة الهرمونية من مريضات المستقبلات الإيجابية و Her2/neu سلبية.

وفي التجارب العلاجية الحديثة يتم استخدام الأدوية البيولوجية-الهدفية، والتي تستهدف عوامل النمو البشرية ومستقبلها في الخلايا الورمية مثل التراستوزوماب بالمشاركة مع المعالجة الهرمونية لتعزيز فعاليتها. كما بينت الدراسات أن المشاركة بين الـ Anti-HER-2 والعلاج الهرموني كانت جيدة التحمل وبدون سمية متوقعة،

☒ المعالجة الكيماوية في مريضات سرطان الثدي الإنتقالي:

تستطب المعالجة الكيماوية عند مريضات سرطان الثدي الإنتقالي إذا كانت النقائل كثيرة و شديدة، أو كانت المريضة معندة على العلاج الهرموني، أو إذا كانت المستقبلات الهرمونية سلبية. ورغم التطور الكبير الذي حصل في مجال الأدوية الكيماوية الحديثة فإن معدل البقاء لم يتجاوز حتى الآن 18-24 شهر.

و في مثل هذا التنوع الدوائي الكبير يبرز تساؤل مهم هل نستخدم عاملاً دوائياً وحيداً أم نعد إلى المشاركة بين عدة أدوية؟

يتراوح معدل الإستجابة (RR) للعوامل السابقة (النقائل المتعددة، التعنيد على العلاج الهرموني، المستقبلات السلبية) بين 25-60% ومتوسط الزمن اللازم لتطور المرض (TTP) 6 أشهر لكن هذه الأرقام تنخفض إلى النصف عند استخدام هذه الأدوية كخط ثاني أو ثالث.⁽⁸¹⁾

لقد أعطت البروتوكولات المتضمنة عدة أدوية كيماوية زيادة 20% في (RR) مقارنة بتلك التي تتضمن دواء وحيد لكن البقاء لم تتغير باستخدام المشاركات الدوائية أو الدواء الوحيد.

لكن ما لم تثبته التجارب العلاجية حتى الآن⁽⁹⁷⁾ هو أفضلية مشاركة معينة على أخرى خاصة بالبقاء، ومعظم مريضات سرطان الثدي الإنتقالي يحصلن على أفضل معالجة باستخدام عامل وحيد وإيداله بأخر بشكل متتال، وينبغي ألا ننسى أن عوامل كثيرة تؤثر في المعالجة مثل الحالة العامة للمريضة، و المعالجات الكيماوية السابقة، بالإضافة إلى وظائف الكبد و الكلية، ومع ذلك فإن المشاركة بين عدة أدوية يجب أن تطبق في حالة الأعراض الشديدة أو النقائل المهددة للحياة.

☒ المعالجة الهدافية بالأضداد وحيدة النسيلة Trastuzumab في سرطان الثدي:

الـHER-2 عنصر من عائلة الـEGFR (مستقبل عامل النمو البشري) والتي تتضمن عناصر أخرى غيره مثل: الـHER-1 (erb-B1)، الـHER-3 (erb-B3)، الـHER-4 (erb-B4)، والتي تنظم تمايز ونضج عدد الثدي⁽⁹⁸⁾.

إن تفعيل جينة الـHER-2 المتوضعة على الصبغي 17q21 يؤدي لتكوين بروتين عابر للغشاء يملك فعالية تيروزين كيناز بمركبه داخل الخلوي⁽⁹⁹⁾، مما يؤدي الى تفعيل شلال الإشارة داخل الخلوي و بالتالي فسفرة الإشارات البروتينية والذي يشجع التكاثر وتمايز الخلية الورمية مثل طريق: TheERK1/2mitogen-activated-protenkinase(MAPK) &theJAK/STATPhosphatidylinostol-3'kinase/AKT/MTOR.

يحدث تضخم أو فرط تعبير للـHER-2 في خلايا الورم لدى 20-30% من مريضات سرطان الثدي الغازي،^(99,100) وفي هذا الورم هناك نقص ملحوظ في مستقبلات الإستروجين والبروجسترون، مما يجعل الورم أقل استجابة للعلاج الهرموني، وأكثر هجوماً وبالتالي زيادة معدل النكس خاصة الحشوي، كما أن الدرجة النسيجية تكون عالية، ومؤشرات تمايز الورم عالية أيضاً مثل: Ki-67, MIB-1, S-phase.

أما في سوريا:

فإن نسبة إيجابية الـHER-2 تعادل 27% من خلال دراسة أكثر من 10000 مريضة خلال 6 سنوات في شعبة أورام الثدي في مشفى البيروني الجامعي (وقد تم تقديم هذه الدراسة في مؤتمر ESMO 2013 في أمستردام M. Salamoon&M. Bachour)⁽²⁹⁾ وهذا ما يتناسب مع النسبة العالمية المذكورة آخذين بعين الاعتبار دراسة مرضى الـHER-2(++) و الـHER-2(+++) بطريقتي الـ(Fish) والـ(Cish) دون الاعتماد على التلوين المناعي لوحده. وهذه الأورام عالية الخباثة وتتصف بالنمو السريع و الإنذار السيء.

● طرق تحري الـHER-2:

١- التلوين النسيجي المناعي (Ihc) immune histology: ⁽¹⁰²⁾ غير دقيق، ويعتمد على نسبة تلوين الغشاء القاعدي وعلى عدد الخلايا الورمية الملونة، ويمكن استخدامها على النسيج المثبتة ولكن الاختلاف في تقنية التثبيت قد يؤثر على النتائج، ويعتبر الـHER-2 سلبى في حال كان تلوين الغشاء أقل من 10% من الخلايا الورمية الغازية.

٢-التلوين الهجين الومضاني الموضع Fluorescence in situ Hybridization (FISH):

(Fish)⁽¹⁰¹⁾ وهي الطريقة الأكثر دقة ولكنها تحتاج إلى تجهيزات خاصة مما يجعلها طريقة باهظة الثمن وتعتمد على نسبة her2\neu gene copy number بالنسبة إلى centromere ١٧ الصبغي

حيث تعتبر إيجابية (amplified) في حال كانت النسبة < 2.2

وتعتبر حدية (border line) في حال كانت من 1.8 - 2.2

وتعتبر سلبية (not amplified) في حال كانت النسبة > 1.8

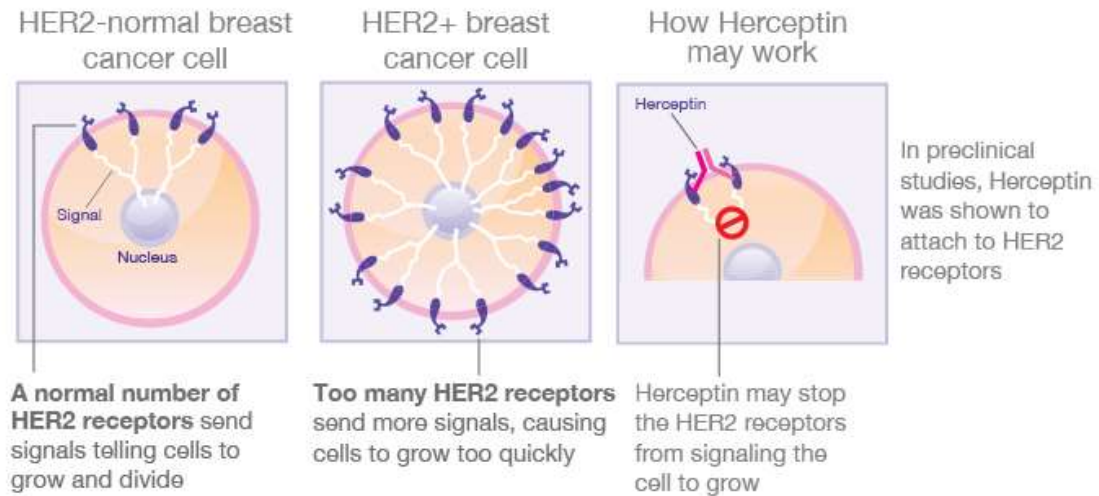
٣-التهجين اللوني الموضع (cish) Chromogenic in situ Hybridization:

وهي طريقة مشابهة للـ Fish، ولكن تستخدم كمية أقل من كواشف الـ DNA لحساب عدد نسخ مورثات الـ HER-2 في الخلايا السرطانية، وهذه الطريقة تعتمد على التغيرات اللونية لذلك لا تحتاج إلى مجاهر خاصة ومن الممكن استعمال عينات الأنسجة المحفوظة في المخابر

وبما أن إيجابية الـ HER-2 تعتبر من العوامل الإنذارية السيئة⁽³²⁾ لدى مرضى سرطان الثدي، كان لابد من تطوير أدوية هدفية لتقليل النكس، وزيادة البقاء الإجمالية، وزيادة البقاء الحرة دون مرض.

ومن هذه الأدوية: الـ Trastuzumab

التراستوزوماب من أحدث الأدوية في علاج سرطان الثدي، وهو recombinant humanized monoclonal antibody من الأضداد وحيدة النسلية المستخلصة من الإنسان يتوجه مباشرة ليرتبط بألفة عالية بالمستقبل خارج الخلوي للغليكوبروتين عبر الغشاء النووي، والمسؤولة عنه جينة الـ C-erb B-2 (Her-2) وبالتالي يثبط دورة حياة الخلية الورمية الإيجابية الـ Her-2 ويوقف تكاثرها⁽¹⁰⁵⁾.



أخذ الـFDA بتاريخ 1998 كدواء يستخدم كخط أول في معالجة مريضات سرطان الثدي الانتقالي الإيجابي الـHer-2 بالمشاركة مع الـPaclitaxel، وكدواء وحيد كخط ثاني أو ثالث⁽¹⁰⁶⁾. فقد تبين أن استخدامه حسن البقاء وكان الـOS عند المريضات المتلقيات للتراستوزوماب مع العلاج الكيماوي 25.1 شهر مقارنة مع المريضات المعالجات بالكيماوي فقط 20.3 شهر $P=0.0042$.

أويمكن أن يستخدم بالمشاركة مع Pertuzumab+ Docitaxel حيث ازداد الـPFS من 12.4 شهر إلى 18.5 شهر $P<0.001$ عند المشاركة بين البيرتوزوماب والتراستوزوماب مقارنة مع البيرتوزوماب لوحده عند مريضات سرطان الثدي الانتقالي الإيجابي الـHer-2⁽¹⁰⁸⁾، أو بالمشاركة مع الـLapatinib عند مريضات سرطان الثدي الإنتقالي الإيجابي الـHer-2 حيث نجد أن الـPFS Progression free Survival قد ازدادت من 8.1 أسبوع إلى 12 أسبوع $p=0.008$ وازدادت الـOS من 9.5 شهر إلى 14 شهر $P=0.026$ عند المشاركة بين التراستوزوماب واللاباتنيب مقارنة مع اللاباتنيب فقط^(109,110).

وحالياً يعتبر المشاركة بين التراستوزوماب والعلاج الكيماوي الخط الأول عند مريضات سرطان الثدي الانتقالي الإيجابي الـHer-2⁽¹⁰⁶⁾.

كما أنه أخذ الـFDA بتاريخ 2006 كعلاج متمم⁽¹¹¹⁻¹¹³⁾ في سرطان الثدي بالمشاركة مع العلاج الكيماوي الحاوي على Doxorubicin، Cyclophosphamide، Paclitaxel عند مريضات إيجابيات الـHer-2⁽¹¹⁴⁾ حيث خفض نسبة حدوث الوفاة حوالي 39% وخفض نسبة النكس حوالي 48%. أو يستخدم بالمشاركة مع Docetaxel+ Carboplatin كعلاج متمم.

حيث تبين بالدراسات وجود تحسن واضح في الـOS لخمس سنوات (90,7% مقابل 87%، $P=0.015$) عند المريضات الإيجابيات الـHer-2 المعالجات بالتراستوزوماب كعلاج متمم مقارنة مع الغير معالجات به⁽¹¹⁵⁾.

كما تبين أن المشاركة بين التراستوزوماب كعلاج متمم والمعالجة الكيماوية (Docetaxel or Vinorelbine) عند مريضات سرطان الثدي مع Her-2 إيجابي أعطت نتائج أفضل من المعالجة باستخدام العلاج الكيماوي وحده⁽¹¹⁶⁾.

والمعالجة المتوافقة بين العلاج الكيماوي والتراستوزوماب أفضل من المعالجة المتتابعة بإعطاء العلاج الكيماوي ثم التراستوزوماب⁽¹¹⁷⁾.

كما أنه يستخدم كـNeoAdjuvant في علاج سرطان الثدي المتقدم موضعياً أو التهابي حيث كانت نسبة الـOS 74% عند المريضات المتلقيات للتراستوزوماب مقابل 63% للمريضات اللواتي لم يتلقينه⁽¹¹⁸⁾.

وحديثاً تم استخدام التراستوزوماب والبيرتوزوماب بالمشاركة مع الدوسيتاكسل كـ Neoadjuvant حيث تحسنت البقيا من 57.3% إلى 66.2% عند المقارنة بين المعالجين بالتراستوزوماب والدوسيتاكسل والمعالجين بالتراستوزوماب والبيرتوزوماب والدوسيتاكسل⁽¹¹⁹⁾.

أما بالنسبة للمريضات إيجابيات الـ Her-2 وإيجابيات المستقبلات الهرمونية ER,PR نلاحظ أن فرط التعبير للمستقبل Her-2 يترافق مع مقاومة للعلاج الهرموني^(120,121)، لذا فإن حصر المستقبل بإضافة التراستوزوماب للعلاج الهرموني قد زاد من الفعالية المضادة للورم من العلاج الهرموني لوحده.⁽¹²¹⁾ حيث نجد أن المريضات اللواتي تلقين العلاج الهرموني والكيميائي والتراستوزوماب كعلاج متمم كانت الـ DFS 86.7% مقابل 78.3% للمريضات المعالجات بالكيميائي والهرموني فقط مع $P=0.029$ وكان الـ OS 96.1% مقابل 87%، $P=0.023$

وأجريت دراسة قارنت بين إعطاء التراستوزوماب والـ Anastrozole مع الأناسترازول لوحده عند مريضات سرطان الثدي الانتقالي بعد سن الضهي⁽¹²²⁾، مع (+) Her-2 ومستقبلات هرمونية إيجابية ER,PR حيث تبين وجود تحسن في الـ PFS عند المريضات المتلقيات للتراستوزوماب والأناسترازول مقارنة مع الأناسترازول لوحده وهي على الترتيب 4.8 شهر مقابل 2.4 شهر مع $P=0.0016$

كما أن حالة المستقبل الهرموني لا تؤثر على فعالية التراستوزوماب كدواء وحيد أو بالمشاركة مع العلاج الكيميائي،⁽¹²³⁾ لا يوجد دراسات واضحة تشير إلى أن التأخير في إعطاء العلاج الهرموني بعد الانتهاء من التراستوزوماب من شأنه أن يعطي نتائج أفضل، كما أنه لا يوجد دراسات واضحة عن كون التاموكسيفين مع التراستوزوماب أفضل من الـ AI والتراستوزوماب، وما زالت الدراسات عن مشاركة التراستوزوماب مع العلاج الهرموني عند مريضات سرطان الثدي الانتقالي إيجابيات الـ Her-2 وإيجابيات المستقبلات الهرمونية قيد البحث⁽¹²⁴⁾

ومن غير الواضح حتى الآن المدة التي يجب الاستمرار فيها بإعطاء التراستوزوماب في ورم الثدي النقائلي في حال حدوث استجابة أو حدوث ثبات بالمرض لكن معظم المعالجين يستمرون بالعلاج حتى حدوث ترق بالمرض.

يتوفر الدواء على شكل فلاكونة معدة للحل والحقن الوريدي بعيار 440 ملغ (103,105).

طريقة الإعطاء والجرعة النظامية لتسريب التراستوزوماب:

- جرعة تحميل أولى 4 ملغ/كغ تسرب وريدياً خلال 90 دقيقة، ثم يعطى بجرعة 2 ملغ/كغ تسرب وريدياً خلال 30 دقيقة للجرعات الباقية بشكل أسبوعي، حتى 12 أسبوع.
- جرعة تحميل أولى 8 ملغ/كغ تسرب وريدياً خلال 90 دقيقة، ثم يعطى بجرعة 6 ملغ/كغ تسرب وريدياً خلال 30 دقيقة للجرعات الباقية تعطى كل 3 أسابيع، لمدة سنة.

حيث تبين بالدراسات العالمية عدم وجود تحسن بالـ OS (Over all Survival) والـ DFS (Disease Free Survival) عند تطبيقه لمدة سنتين مقارنة بتطبيقه لسنة واحدة (125).

أما بالنسبة للحرثك الدوائية للتراستوزوماب نجد: (127,126) أنه جيد الانتشار في الأنسجة ويرتبط بقوة بالخلايا الإيجابية الـ Her-2، لكنه لا يعبر الحاجز الدماغي الشوكي.

نصف عمره الحيوي يعتمد على الجرعة وطريقة الإعطاء كالتالي:

بالجرعة الأسبوعية تقريباً يكون 6 أيام، أما بالجرعة المعطاة كل 3 أسابيع يكون تقريباً 16 يوم. إطراحه كلوي وكبدى بشكل خفيف.

أما بالنسبة للحمل، فهو من تصنيف D (128,129)، ويعتبر مضاد استطباب إعطائه خلال وبعد 6 أشهر من العلاج بالتراستوزوماب حيث أن إعطائه خلال الحمل يسبب نقص في السائل الأمنيوسي، ونقص تصنع بالرننتين، وتشوه بالهيكل العظمي، وموت الوليد.

كما أن إفرازه بالحليب غير معروف.

أما بالنسبة لتأثيرات التراستوزوماب الجانبية:

يعتبر هذا الدواء جيد التحمل مع خطورة قلبية قليلة 2% عند المريضات المعالجات بالتراستوزوماب و5% لدى المعالجات سابقاً بالأنتراسكلين أو لديهن مرض قلبي سابق، ومن هذه التأثيرات القلبية: (130,131)

(١) نقص نتاج القلب LVEF حيث ينخفض حوالي 16% عن القيمة القاعدية الطبيعية، وتحسن في حال العلاج الدوائي وإيقاف الدواء لشهر يمكن أن يحسن الـ LVEF ويعود للطبيعي.

(٢) قصور القلب الاحتقاني الذي يستجيب على العلاج الدوائي ويمكن أن يتراجع خلال 3 أشهر من إيقاف التراستوزوماب.

(٣) ارتفاع الضغط الشرياني، وتسرع القلب.

لذلك ينصح بمراقبة الـ LVEF قبل العلاج بالتراستوزوماب وخلال العلاج وبعده كل 6 أشهر لمدة سنتين على الأقل، كما يفضل عدم إعطائه مع الأنتراسايكلين حتى لا تزداد السمية القلبية.

ومن التأثيرات الجانبية الأخرى: (132)

الهضمية: غثيان وإقياء وإسهال تشكل حوالي 4-6%.

العصبية والهيكلية: ألم عظمي وظهري وصداغ تشكل حوالي 5%.

الرئوية: زلة تنفسية، نقص أكسجة، ذات رئة خلالية، انصباب جنب، وذمة رئة ذات منشأ غير قلبي، قصور رئوي، متلازمة الـ ARDS ، تليف رئة.

حيث يستخدم بحذر عند المرضى الذين لديهم داء رئوي سابق، أو عند المرضى الذين لديهم إصابة رئوية ورمية منتشرة، ويمكن أن تتطور الإصابة الرئوية خلال 24 ساعة من التسريب.

بالإضافة إلى إمكانية حدوث تفاعلات تحسسية في حال عدم التحضير الجيد للمريضة قبل إعطاء الدواء أو التسريب الوريدي السريع له.

وحديثاً تم إضافة دواء هذفي جديد لمرضى سرطان الثدي المتقدم موضعياً أو الانتقالي مع إيجابية الـ HER-2 يدعى: Kadcylla(T-DM1) وهو antibody-drug conjugate (133) يتألف من التراستوزوماب الذي هو ضد وحيد النسيلة يرتبط بعامل سام للخلايا السرطانية يدعى T-DM1 حيث يرتبط الدواء بالخلايا الإيجابية الـ Her-2 ويسمح للعلاج الكيماوي بأن يؤثر عليها مباشرة.

أظهرت الدراسات وجود تحسن في البقاء دون نكس (PFS) Progression free Survival عند المريضات المتلقيات للكادزيلا مقارنة مع مريضات تلقين الـ Lapatinib مع الـ Capecitabine (9.6 شهر بالمقابل 6.4 شهر، $P > 0.0001$).

ثانياً

الدراسة العملية

ملخص الدراسة العملية Abstract

عنوان الدراسةTitle:

تقديم العلاج المتمم بـ Trastuzumab لدى مريضات سرطان الثدي القنوي الغازي العالي الخطورة في مشفى البيروني الجامعي.

المقدمة Introduction والهدف Purpose:

يعد سرطان الثدي السرطان الأشيع حدوثاً عند النساء، والسبب الثاني لوفيات السرطان بعد سرطان الرئة.

وتتوجه الدراسات الحديثة نحو العلاج الهدي Target therapy لسرطان الثدي بهدف معاكسة العوامل الإنذارية، تقليل نسبة النكس وتحسين نسبة البقاء الحرة دون مرض. وبناء على الفعالية المذكورة للتراستوزوماب لدى مريضات سرطان الثدي المبكر بناء على دراسات عالمية سابقة (HERA)⁽¹³²⁾ فتم إجراء دراسة رابعة لتقييم الفترة الحرة دون مرض (DFS) عند مريضات الثدي المبكر العاليات الخطورة بتطبيق التراستوزوماب في مشفى البيروني الجامعي، ودراسة التأثيرات الجانبية.

المرضى Patients والطرائق Methods:

تم قبول 181 مريضة، ضمن الفترة الممتدة من 2010/1 وحتى 2011/6. أجرى لهن استئصال ثدي تام مع تجريف عقدلمفية، وعلاج كيميائي وشعاعي متعمق، ثم علاج بالتراستوزوماب بجرعة 8mg/kg كجرعة تحميل أولى تسرب وريدياً خلال 90 دقيقة ثم بجرعة 6mg/kg كل 21 يوم لمدة 6 أشهر كعلاج متعمق. ويتم تقييم الـ (DFS) سريريًا ومخبريًا وشعاعياً كل 3 أشهر مع تقييم للتأثيرات الدوائية للتراستوزوماب.

النتائج: Results:

البقيا الحرة دون مرض لمدة ثلاث سنوات سجلت لدى 120 مريضة أي مايعادل 76.43% حيث كانت النتائج في السنة الأولى والثانية والثالثة كالتالي على الترتيب: (89.81%- 82.71% - 76.43%)

أما السمية الدوائية: فقد تطور قصور قلب احتقاني بنسبة 2.55% وتطور ارتفاع في ضغط الدم بنسبة 1.91% ونقص في نتاج القلب بنسبة 1.27% أما أكثر السميات الغير قلبية تواتراً كانت التأثيرات الهضمية غثيان وإقياء حيث سجلت 2.55% وتأثيرات عظمية كالم مفصلي حيث بلغت نسبة أيضاً 2.55%

الاستنتاج Conclusion:

حقق استخدام الـTrastuzumab لمدة 6 أشهر كخط علاجي متمم بقيا حرة دون مرض DFS جيدة لمدة 3 سنوات عند مريضات سرطان الثدي القنوي الغازي العالي الخطورة، مع تأثيرات جانبية مقبولة .

مقدمة Introduction :

يعد سرطان الثدي السرطان الأشيع حدوثاً عند النساء، حيث يشكل عالمياً 32% من الأورام عند النساء، كما أنه السبب الثاني لوفيات السرطان بعد سرطان الرئة عند النساء.(4) لوحظ مؤخراً انخفاض أعداد الوفيات المسببة بسرطان الثدي على الرغم من ازدياد معدل حدوثه، وذلك بسبب الكشف المبكر وبالتالي إمكانية الشفاء، إضافة إلى المعالجات الحديثة والمكثفة لسرطان الثدي.

وقامت الدراسات مؤخراً بتحديد العديد من العوامل الإنذارية الهامة في سرطان الثدي: كحجم الورم، درجته النسيجية، حالة العقد اللمفية المصابة، ووضع المستقبلات الهرمونية، وأهمها الـHER-2 حيث يرمز لهذا المستقبل بما يعرف بمورثة الـ Her-2/neu وهي مورثة محرضة للورم حيث تتضخم عند 20-25% من مريضات سرطان الثدي وتحمل إنذاراً سيئاً، فالورم الإيجابي الـ Her-2/neu يكون عالي الدرجة مع ارتفاع نسبة حدوث النقائل العقدية، والنقائل البعيدة، ونقص الزمن اللازم لحدوث النكس، والبقيا الإجمالية، والبقيا الحرة من المرض، وبالتالي فإن معرفة حالة هذا المستقبل ضروري في تحديد الخطوط العلاجية للمريضة، وتكشف هذه المورثة بتقنيات عديدة هي: (Ihc -Cish -Fish). (7,8,101,102)

لذلك توجهت الدراسات العالمية لإيجاد أدوية جديدة متممة للعلاج الجهازي الكيماوي والهرموني والشعاعي لتقوم بانقاص النكس وتحسين نسبة البقيا الحرة ومن هذه الأدوية: الـ Trastuzumab وهو من الأضداد وحيدة النسيلة المستخلصة من الإنسان توجه مباشرة لترتبط بالجسيم خارج الخلوي للغليكوبروتين عبر الغشاء النووي والمسؤولة عنه جينة الـHER-2، فيعمل على تعطيل عملها. (103,104)

ولابد من وجود دراسات تلقي المزيد من الضوء على استخدام التراستوزوماب كخط علاجي متمم مع العلاج الكيماوي عند مريضات سرطان الثدي وخاصة المريضات العاليات الخطورة لتطور المرض مما قد يساعد في منع تطور المرض ويؤمن استجابة كبرى خلال فترة أقل و يقلل الحاجة لتغيير الخط العلاجي، وبالتالي تحسين طرائق تدبير هؤلاء المرضى.

هدف الدراسة Purpose :

الهدف الرئيسي:

تقييم الفترة الحرة دون مرض (DFS) عند مريضات سرطان الثدي المبكر العاليات الخطورة بتطبيق التراسنوزوماب كعلاج متمم.

الهدف الثانوي:

تقييم التأثيرات الجانبية للتراسنوزوماب.

تصميم البحث وطرائقه :

تعريف عامة General Definitions فى الدراسة:

• البقيا بدون مرض (DFS) Disease-Free Survival:

هي الفترة الزمنية بعد العلاج البدئي للسرطان حيث يكون المريض على قيد الحياة دون أي علامات أو أعراض لهذا السرطان حتى الترقى الورمي.

• تقييم الحالة العامة Performance Status:

تم تقييم الحالة العامة حسب مؤشر مجموعة الأورام الصلبة للحالة العامة.

تصميم الدراسة: دراسة مستقبلية، بذراع وحيد one arm، مركز وحيد Unicentric .

مكان الدراسة: مشفى البيروني الجامعي.

مدة الدراسة: 12 شهر تبدأ منذ 2013\6\1 ولغاية 2014/5/31

المرضى والطرائق Patients & Methods:

حجم العينة:

تم جمع 181 مريضة من المريضات المراجعات لوحدة الثدي في مشفى البيروني الجامعي خلال فترة الدراسة، وتم استبعاد 24 مريضة لصعوبة الاتصال معهن وعدم التزامهم بمراجعة المشفى وبذلك أصبح عدد المريضات اللواتي تم متابعتهن في الدراسة 157 مريضة.

معايير قبول المرضى:

❖ معايير الاشتمال :

مريضات سرطان الثدي

- ١- كارسينوما قنوية غازية مثبتة بالتشريح المرضي
- ٢- وجود عقد لمفاوية إيجابية
- ٣- المستقبلات الهرمونية (ER-PR) سلبية
- ٤- ال-HER2 ايجابي (بواسطة ال- CISH)
- ٦- الحالة العامة وفق مقياس $ECOG \leq 2$.
- ٧- الحصول على موافقة خطية من المريضة لقبولها الدخول بالدراسة.

❖ معايير الاستبعاد :

- ١- وجود آفة قلبية تجعل ال- $EF \leq 50\%$.
- ٢- وجود نقائل.

طريقة الدراسة:

تم تقييم ومتابعة المريضات المقبولات في وحدة الثدي في مشفى البيروني الجامعي بين عامي (2010-2011) حسب معايير الاشتغال والاستبعاد ومجرى لهن استئصال ثدي جذري مع تجريف عقد إبطية وعلاج كيميائي وشعاعي ثم علاج بالتراستوزوماب حيث تم إجراء ما يلي:

✕ المعلومات الشخصية و الإجتماعية، عبر الإستبيان الخاص بالدراسة ويتم ملؤه بناء على المعلومات المتوفرة في إضبارة المريضة بالإضافة إلى استجواب المريضة بعد موافقتها على الدخول في الدراسة.

✕ قصة مرضية كاملة (تتضمن بدء الإصابة، الجراحات السابقة، المعالجات الكيميائية و الشعاعية، الحالة الطمئية، الأمراض المرافقة)

✕ قصة عن المعالجة الورمية (العلاج الكيميائي: البروتوكول المستخدم، تاريخ البدء بالعلاج والانتها)

العلاج الشعاعي: (تاريخ البدء ونهايته، والجرعة الشعاعية المستخدمة)
العلاج بالتراستوزوماب: (تاريخ البدء ونهايته، تحمل العلاج بالتراستوزوماب والتأثيرات الجانبية له)

✕ التقييم الورمي بعد الانتهاء من العلاج بالتراستوزوماب عن طريق: (الفحص السريري الشامل وتقييم الحالة العامة والعلامات الحيوية، والتقييم المخبري (تعداد عام وصيغة و صفيحات وتحليل كيميائي لتقييم الوظيفة الكلوية والكبدية)، الواسمات الورمية (CA15-3,CEA)

والتقييم الشعاعي: (صورة صدر، إيكو بطن وحوض، أو طبقي محوري صدر وبطن وحوض) كل 3 أشهر.

✕ ومضان عظام ومرنان دماغ و ماموغرافي للثدي المقابل وإيكو عنق حسب الموجودات السريرية والشكوى المرضية)

✕ تقييم الوظيفة القلبية بعد الانتهاء من العلاج بالتراستوزوماب كل 6 أشهر.

التحليل الإحصائي :

تم إدخال هذه البيانات إلى الحاسوب على شكل جداول في Microsoft Excel 2010 وتم تحليلها بالاعتماد على التحليل الإحصائي باستعمال برنامج (SPSS18) الإحصائي لدراسة قيمة الـ P وسيتم اعتماد مستوى الدلالة بحيث تساوي 0,05 .

الاعتبارات الأخلاقية:

يتم أخذ موافقة المريضة بعد إطلاعها على نوعية المعلومات التي أود الحصول عليها وطبيعة الدراسة و المتابعة التي ستكون جزءاً منها .

صفات مريضات الدراسة:

تم إدخال 181 مريضة ضمن الدراسة، مجرى لهن استئصال ثدي تام أومع تجريف عقد إبطينة، تلقين علاج كيماوي من أحد البروتوكولين التاليين:

(١) 3FEC+3TXT وهي: $+Epirubicin, 60mg/m^2 + Flurouracil, 600mg/m^2$
 $(Cyclophosphamide, 600mg/m^2)$ تكرر الجرعة كل 21 يوم بمجموع 3 جرعات
ثم تعطى $(Taxoter, 100mg/m^2)$ كل 21 يوم بمجموع 3 جرعات أيضاً.
(٢) أو 4AC+4TXT وهي:

$(Cyclophosphamide, 600mg/m^2 + Doxorubicin, 60mg/m^2)$ كل 21 يوم
بمجموع 4 جرعات ثم تعطى $(Taxoter, 100mg/m^2)$ كل 21 يوم بمجموع 4 جرعات.

ثم العلاج الشعاعي: بنشعيع جدار الصدر مع الإبط بجرعة 50 غري لمدة 6 أسابيع ثم تطبيق التراسنوزوماب بجرعة 8mg/kg كجرعة تحميل أولى تسرب وريدياً خلال 90 دقيقة ثم بجرعة 6mg/kg تسرب وريدياً خلال 30 دقيقة كل 21 يوم لمدة 6 أشهر وكانت آخر مريضة قد تلقت التراسنوزوماب بتاريخ 2011/6/1.

تم استبعاد 24 مريضة لصعوبة الاتصال معهن وعدم التزامهن بمراجعة المشفى وبذلك أصبح عدد المريضات اللواتي تمت متابعتهن في الدراسة 157 مريضة.

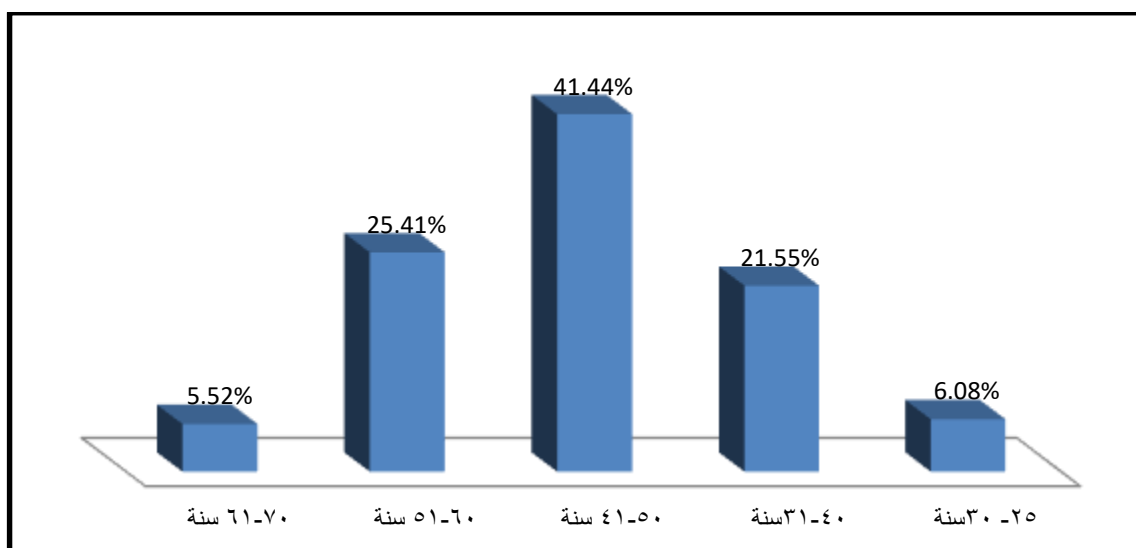
التوزيع بحسب العمر:

تراوحت أعمار المريضات بين (25- 70) سنة، والنسبة الأكبر كانت للأعمار ما بين (41- 50) سنة حيث بلغت النسبة 41.44%، مع عمر وسطي للمريضات 45.8 سنة. والجدول (5) يبين توزيع المريضات حسب العمر.

جدول (5) توزيع المريضات حسب العمر

الفئة العمرية	عدد المريضات	%
سنة 25 - 30	11	6.08
سنة 31 - 40	39	21.55
سنة 41 - 50	75	41.44
سنة 51 - 60	46	25.41
سنة 61 - 70	10	5.52

والشكل (3) يوضح توزيع المريضات حسب الدراسة بيانياً



شكل (3) - مخطط بياني لتوزيع المريضات حسب العمر

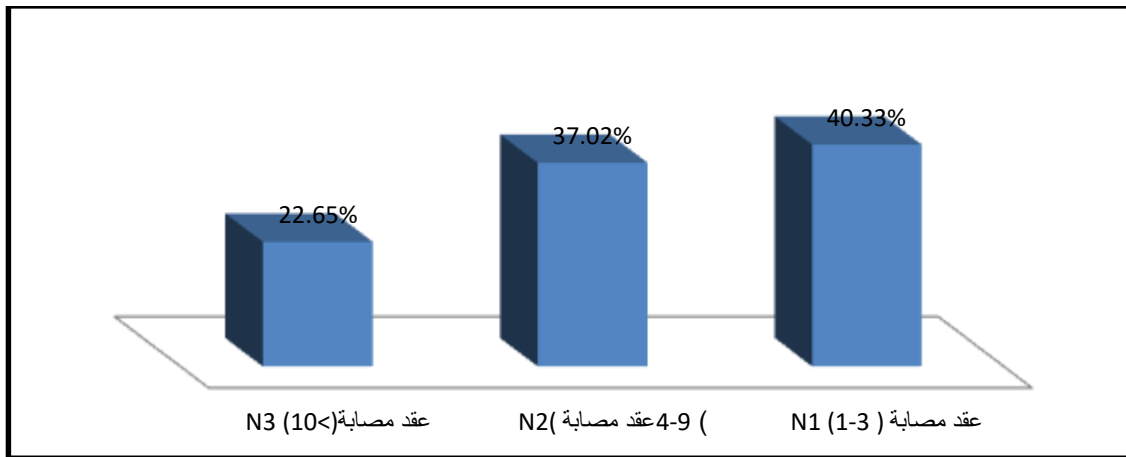
التوزيع حسب إصابة العقد اللمفية اعتماداً على التشريح المرضي:

تم توزيع المريضات حسب إصابة العقد اللمفية اعتماداً على التشريح المرضي كالتالي : كانت إصابة العقد اللمفية بين (1-3) أي N1 عدد المريضات 73 مريضة بنسبة 40.33%، وفي حال عدد العقد اللمفية المصابة بين (4-9) أي N2 عدد المريضات 67 مريضة بنسبة 37.02%، وإذا كان عدد العقد اللمفية المصابة (أكثر من 10) أي N3 عدد المريضات 41 مريضة بنسبة 22.65%

جدول (6) توزيع المريضات حسب إصابة العقد اللمفية

العقد اللمفية المصابة اعتماداً على التشريح المرضي	عدد المرضى	%
عقد مصابة (1-3) N1	73	40.33
عقد مصابة (4-9) N2	67	37.02
عقد مصابة (10<) N3	41	22.65

والشكل (4) يبين توزيع المريضات حسب إصابة العقد اللمفية بيانياً.



شكل (4)- مخطط بياني لتوزيع المريضات حسب إصابة العقد اللمفية.

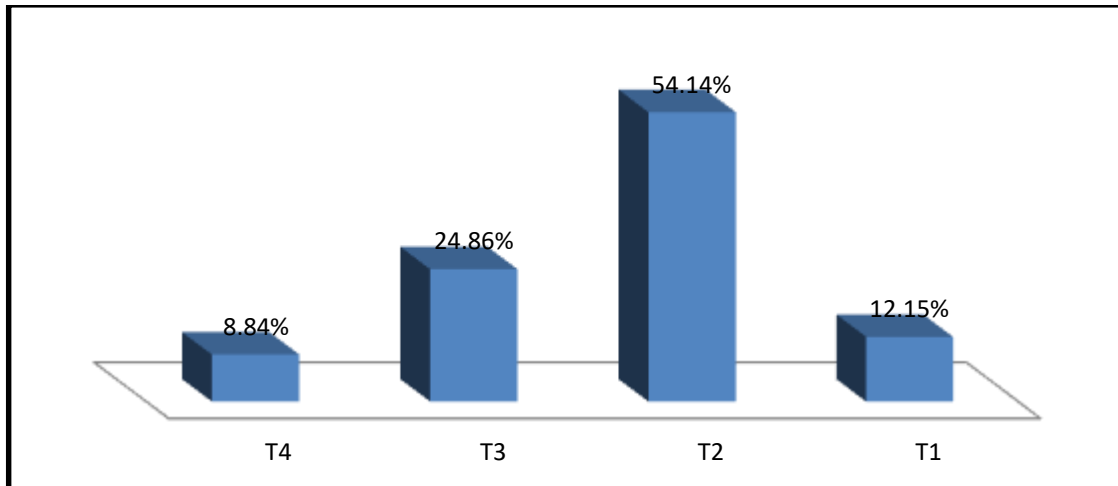
التوزيع حسب حجم الورم:

22 مريضة كان حجم الورم المستأصل أقل من 2 سم T1 بنسبة 12.15%، و98 مريضة كان حجم الورم يتراوح بين 2-5 سم T2 أي 54.14%، و45 مريضة كان الورم أكبر من 5 سم T3 أي 24.86%، و16 مريضات يصل الورم إلى جدار الصدر T4 أي 8.84%. والجدول (7) يوضح ما ذكر:

جدول (7) توزيع المريضات حسب حجم الورم المستأصل

حجم الورم	عدد المرضى	%
T1 (أصغر من 2cm)	22	12.15
T2 (الورم يقيس بين 2-5cm)	98	54.14
T3 (أكبر من 5cm)	45	24.86
T4 (بأي حجم يصل لجدار الصدر)	16	8.84

والشكل (5) يبين توزيع المريضات حسب حجم الورم المستأصل بيانياً



شكل (5)- مخطط بياني لتوزيع المريضات حسب حجم الورم المستأصل

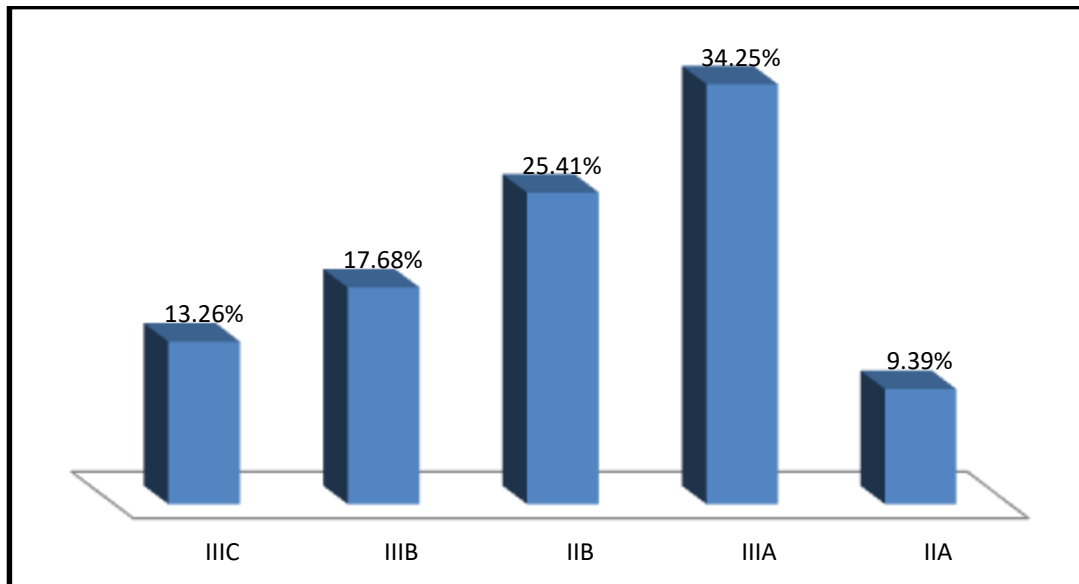
التوزيع حسب المرحلة الورمية: Stage:

كان توزيع المرضى حسب المرحلة الورمية كالتالي: 17 مريضة بالمرحلة IIA بنسبة 9.39% وبالمرحلة IIIA 62 مريضة بنسبة 34.25% وهي النسبة الأعلى وبالمرحلة IIB 46 مريضة بنسبة 25.41% وبالمرحلة IIIB 32 مريضة بنسبة 17.68% وبالمرحلة IIIC 24 مريضة بنسبة 13.26%.
والجدول (8) يوضح ذلك:

جدول (8) توزيع المريضات حسب المرحلة الورمية

Stage	عدد المرضى	%
IIA	17	9.39
IIIA	62	34.25
IIB	46	25.41
IIIB	32	17.68
IIIC	24	13.26

الشكل (6) مخطط يبين توزيع المريضات حسب المرحلة الورمية بيانياً



شكل (6)- مخطط بياني لتوزيع المريضات حسب المرحلة الورمية

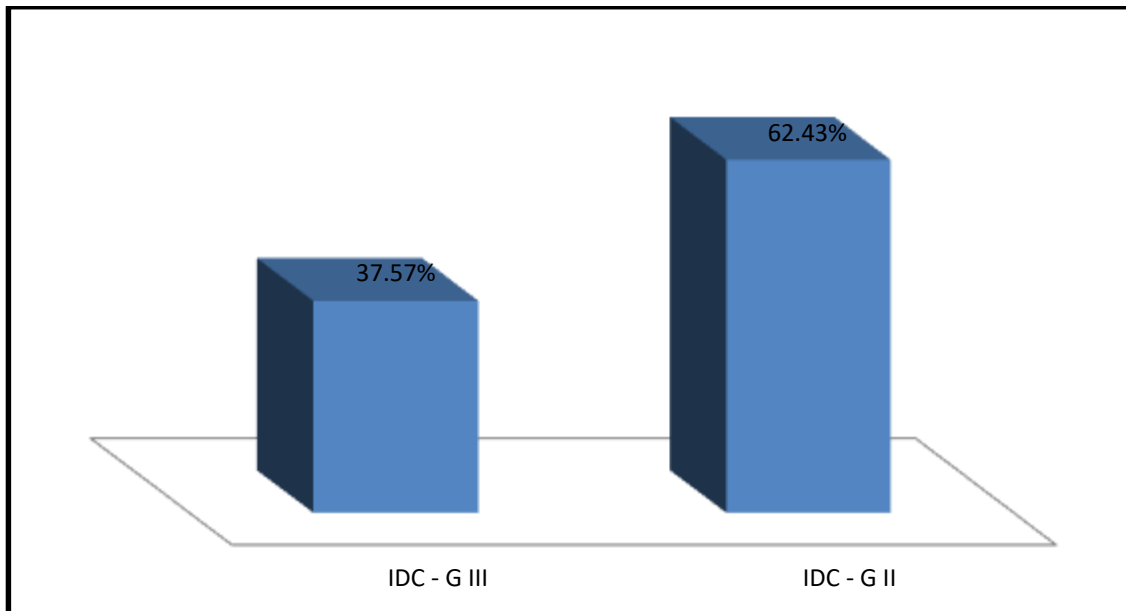
التوزيع حسب الدرجة النسيجية: Histologic Grade:

كان توزيع المريضات حسب الدرجة النسيجية محصوراً بالدرجتين G2-G3 وكانت الدرجة النسيجية الأشيع هي الدرجة المتوسطة G2 متوسطة التمايز Moderately Differentiated 113 مريضة 62.43% تليها G3 سيئة التمايز Poorly Differentiated كان العدد 68 مريضة بنسبة 37.57%. والجدول (9) يوضح مذكر

جدول (9) توزيع المريضات حسب الدرجة النسيجية

الدرجة الورمية	عدد المرضى	%
IDC - G II	113	62.43
IDC - G III	68	37.57

والشكل (7) يبين مذكر سابقاً بيانياً



شكل (7) - مخطط بياني لتوزيع المريضات حسب الدرجة النسيجية.

التوزيع حسب المعالجة الكيميائية السابقة:

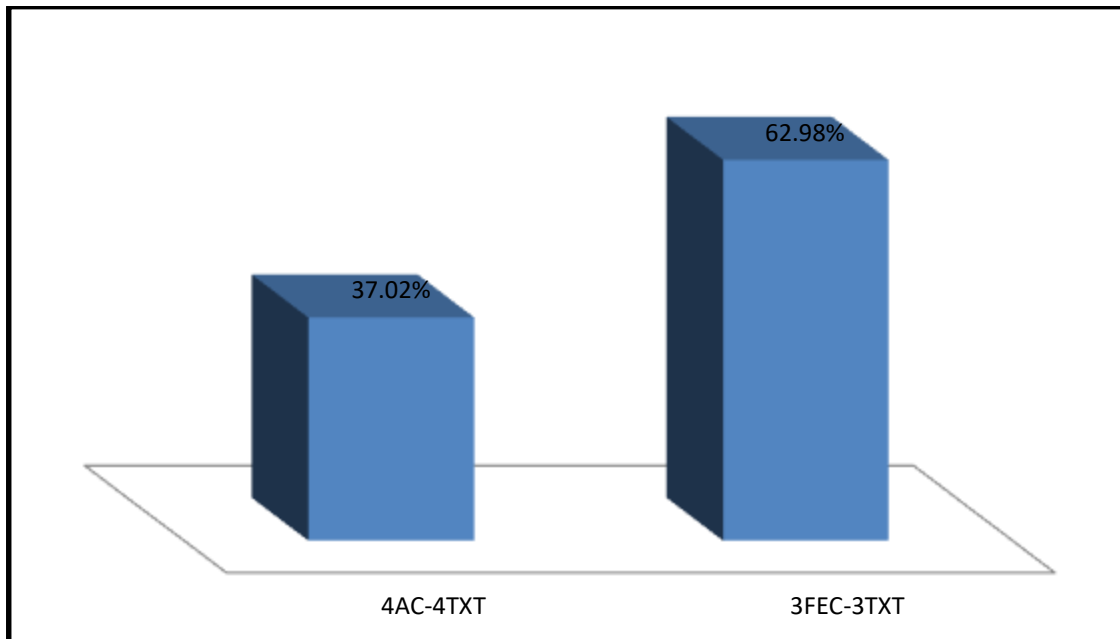
بالنسبة للعلاج الكيميائي المتمم تلقت 114 مريضة العلاج الكيميائي (3FEC-3TXT) بنسبة 62.98%، وتلقت 67 مريضة العلاج الكيميائي (4AC-4TXT) بنسبة 37.02%.

كما في جدول (10)

جدول (10) توزيع المريضات حسب البروتوكول الكيميائي المستخدم

البروتوكول الكيميائي المستخدم	عدد المرضى	%
3FEC-3TXT	114	62.98
4AC- 4TXT	67	37.02

الشكل (8) يوضح التوزيع السابق بيانياً



شكل (8)- مخطط بياني لتوزيع المريضات حسب البروتوكول الكيميائي المستخدم.

وفيما يلي جدول (11) يبين الصفات القاعدية لمريضات الدراسة

جدول (11) الصفات القاعدية لمجموعة الدراسة Study Group's Baseline Characteristics			
%	العدد	خصائص المريضات	
6.08	11	25-30	العمر
21.55	39	31-40	
41.44	75	41-50	
25.41	46	51-60	
5.52	10	61-70	
12.15	22	T1 (أصغر من 2سم)	حجم الورم المستأصل
54.14	98	T2 (الورم يقيس بين 2-5سم)	
24.86	45	T3 (أكبر من 5سم)	
8.84	16	T4 (بأي حجم يصل لجدار الصدر)	
40.33	73	N1 (1-3) عقدة مصابة	العقد اللمفية المصابة تبعًا للتشريح المرضي
37.02	67	N2 (4-9) عقدة مصابة	
22.65	41	N3 (<10) عقدة مصابة	
9.39	17	IIA	المرحلة الورمية
34.25	62	IIIA	
25.41	46	IIB	
17.68	32	IIIB	
13.26	24	IIIC	
62.43	113	IDC - G II	الدرجة الورمية
37.57	68	IDC - G III	
62.98	114	3FEC+3TXT	العلاج الكيميائي المستخدم
37.02	67	4AC+4TXT	

النتائج:

خلال الدراسة تم استبعاد 24 مريضة لصعوبة الاتصال معهن وعدم التزامهن بمراجعة المشفى .
لذلك تمت دراسة البقيا الحرة دون مرض عند 157 مريضة تلقين التراستوزوماب خلال 1/2010 إلى 6/2011، تم تقييمهن ومتابعتهن لـ 3 سنوات.

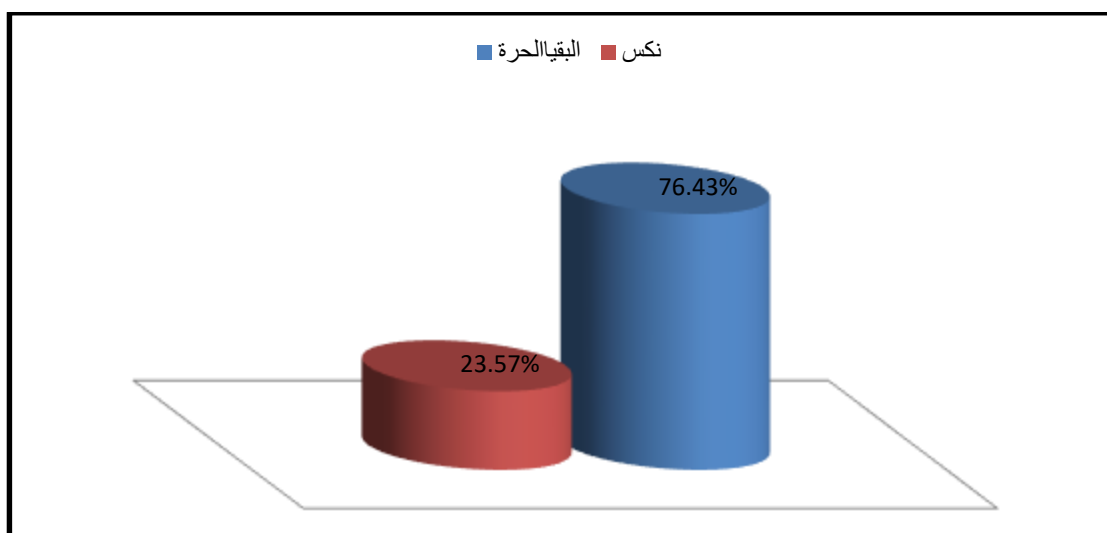
تبين بعد المتابعة والمراقبة تطور المرض (النكس) عند 37 مريضة وكانت النسبة 23.57%
وكان عدد المريضات اللواتي لم يتطور المرض لديهن 120 مريضة أي نسبة البقيا الحرة دون مرض قد بلغت 76.43%.

الجدول (12) يبين نتائج الدراسة خلال ثلاث سنوات:

جدول (12) البقيا الحرة دون مرض والنكس للمريضات خلال ثلاث سنوات

خلال ثلاث سنوات	عدد المريضات	%
البقيا الحرة دون مرض (DFS)	120	76.43
النكس	37	23.57

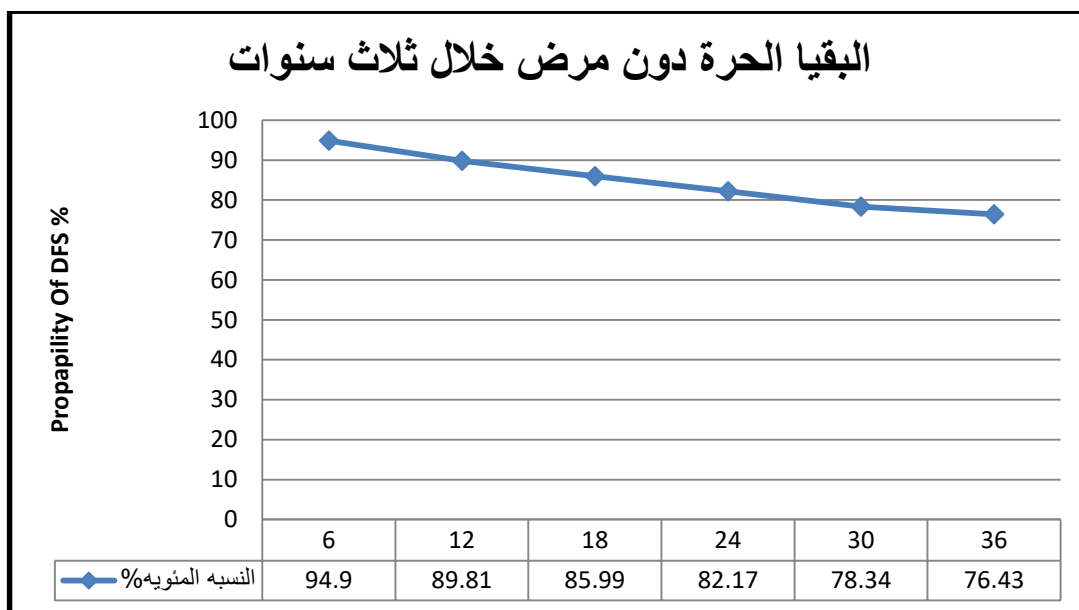
الشكل (9) يوضح البقيا الحرة دون مرض لثلاث سنوات عند المريضات اللواتي تلقين التراستوزوماب كعلاج متمم.



شكل (9)- مخطط بياني للبقيا الحرة دون مرض والنكس خلال ثلاث سنوات

نلاحظ مما سبق أن نسبة البقيا الحرة دون مرض (DFS) للمريضات المعالجات بالتراستوزوماب
المتمم كانت 76.43%

الشكل (10) يوضح الـ DFS خلال فترة الدراسة بالأشهر وفق طريقة Kaplan-Meier

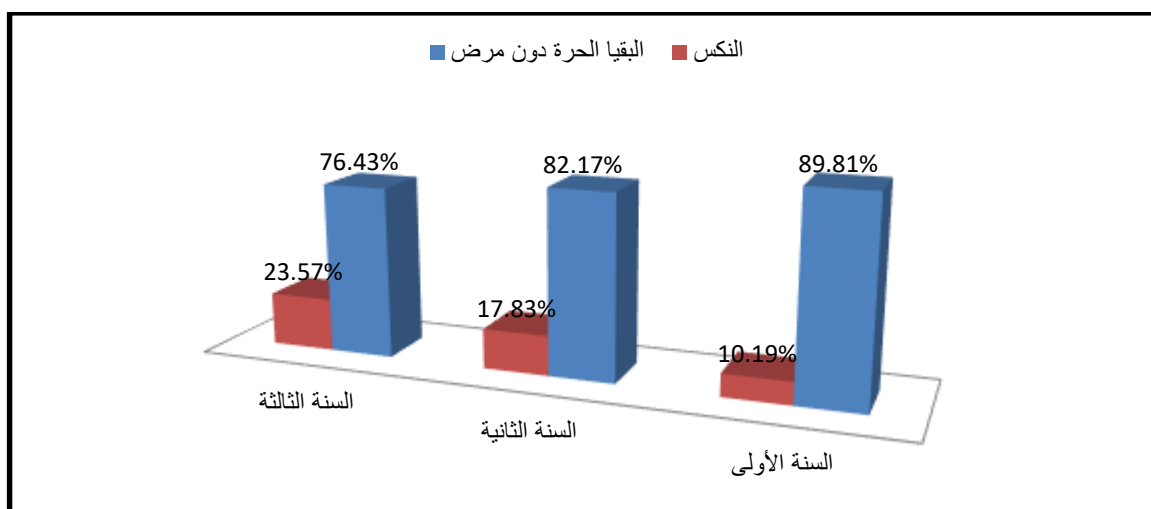


شكل(10)- مخطط بياني للبقيا الحرة دون مرض خلال ثلاث سنوات.

وتم تحليل النتائج ودراسة البقيا الحرة دون مرض خلال كل سنة فكانت النتائج كما هو موضح في الجدول (13):

جدول (13) البقيا الحرة والنكس خلال كل سنة لمدة ثلاث سنوات

خلال ثلاث سنوات	عدد مريضات الـ (DFS)	%	عدد مريضات النكس	%
السنة الاولى	141	89.81	16	10.19
السنة الثانية	129	82.17	12	17.83
السنة الثالثة	120	76.43	9	23.57



شكل (11) - البقيا الحرة دون مرض والنكس في كل سنة خلال ثلاث سنوات

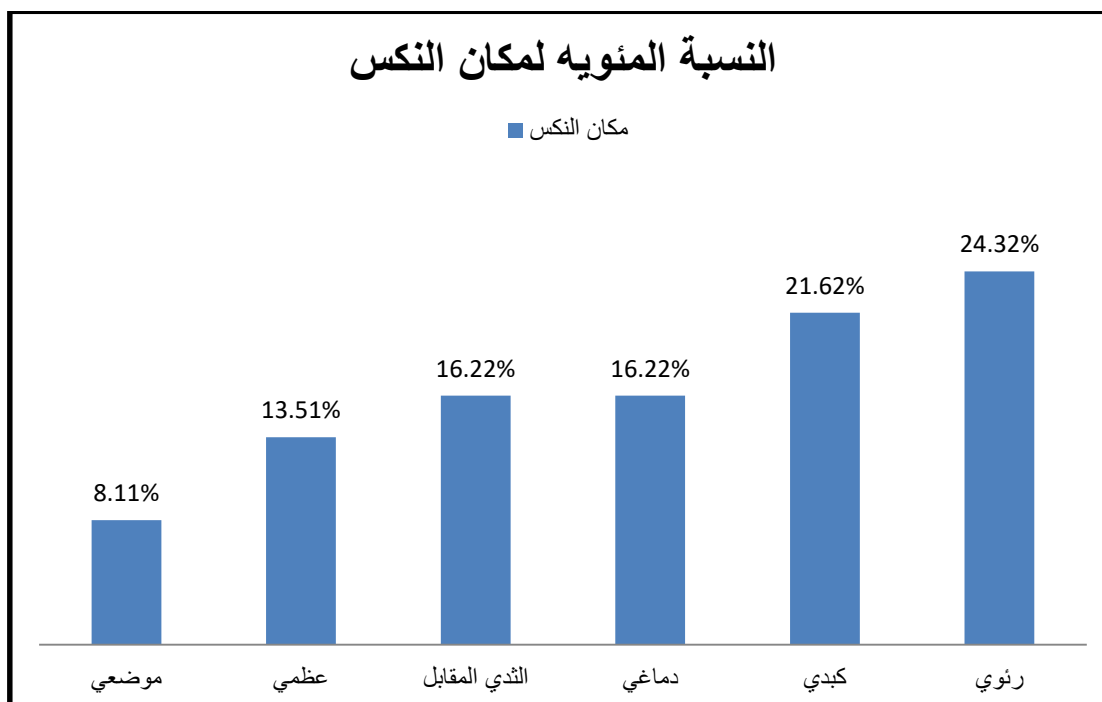
حيث نلاحظ أن الـ DFS في السنة الأولى كان 89.81% وفي السنة الثانية كان 82.17% وفي السنة الثالثة 76.43%.

والجدول (14) يبين توزيع المريضات حسب مكان النكس خلال 3 سنوات حيث كانت أعلى نسبة للنكس هو النكس الرئوي بنسبة 24.32%. وأقلها للنكس الموضعي حيث كان بنسبة 8.11%

جدول (14) البقيا الحرة والنكس خلال كل سنة لمدة ثلاث سنوات

مكان النكس	عدد المريضات	%
الثدي المقابل	6	16.22
رئوي	9	24.32
كبدى	8	21.62
دماغي	6	16.22
عظمي	5	13.51
موضعي	3	8.11

والمخطط البياني التالي يظهر مكان النكس خلال 3 سنوات



شكل (12)- مخطط بياني يوضح مكان النكس خلال ثلاث سنوات

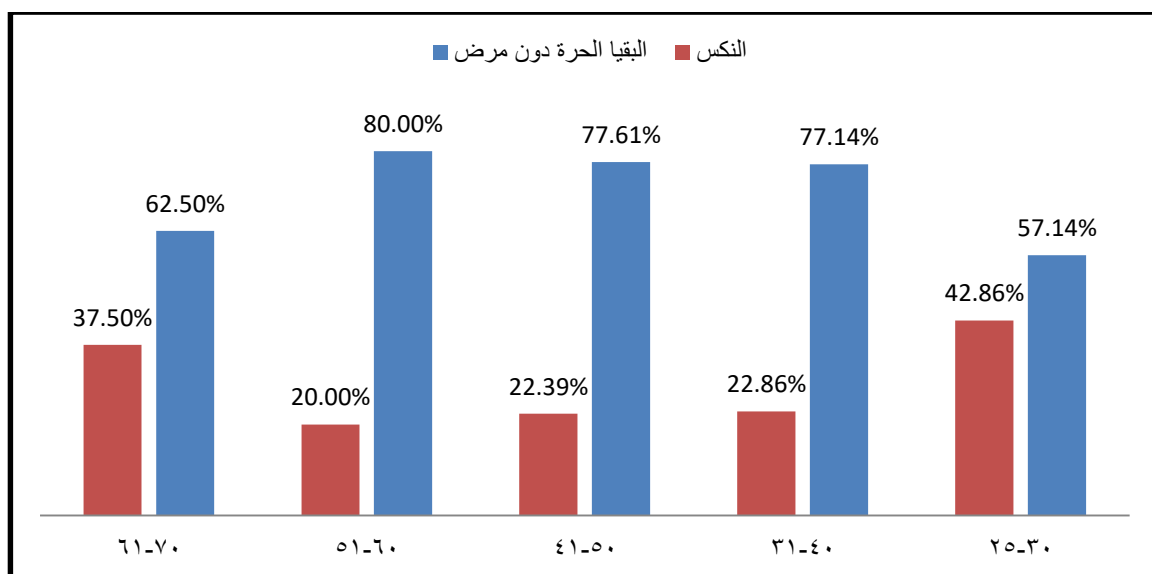
-أما بالعودة لتوصيف المريضات الذي ذكر سابقاً وكون هذه العوامل التوصيفية هي عوامل إنذارية، فقد تمت دراسة العلاقة بين كل من معدل البقيا الحرة والنكس وكل مما يلي:

الفئة العمرية: لوحظ أعلى نسبة للـ DFS لدى المريضات ممن تراوحت أعمارهم بين (51-60) سنة وكانت 80% وهي متقاربة مع الفئات العمرية (31-40) و(41-50) سنة حيث كانت DFS حسب الترتيب كالتالي (77.61-77.14) ويعود ذلك لقدرة هذه المجموعات على تحمل العلاج بشكل أكبر.

أما تطور المرض (النكس) فسجلت أعلى نسبة عند المريضات ذوات الفئة العمرية بين (25-30) سنة وذلك بنسبة 42.76% ويعود ذلك بسبب كون الورم شديد الفوعة بهذه الأعمار وتليها الفئة العمرية (61-70) سنة وذلك يعود بسبب الحالة العامة لهذه الفئة وقدرة تحملها للعلاج وللتأثيرات الجانبية له والجدول (15) يوضح ذلك.

جدول (15) DFS والنكس حسب العمر خلال ثلاث سنوات

العمر	عدد كلي	عدد مريضات الـ (DFS)	%	عدد مريضات النكس	%
25-30	7	4	57.14	3	42.76
31-40	35	27	77.14	8	22.86
41-50	67	52	77.61	15	20.39
51-60	40	32	80.00	8	20.00
61-70	8	5	62.50	3	37.50

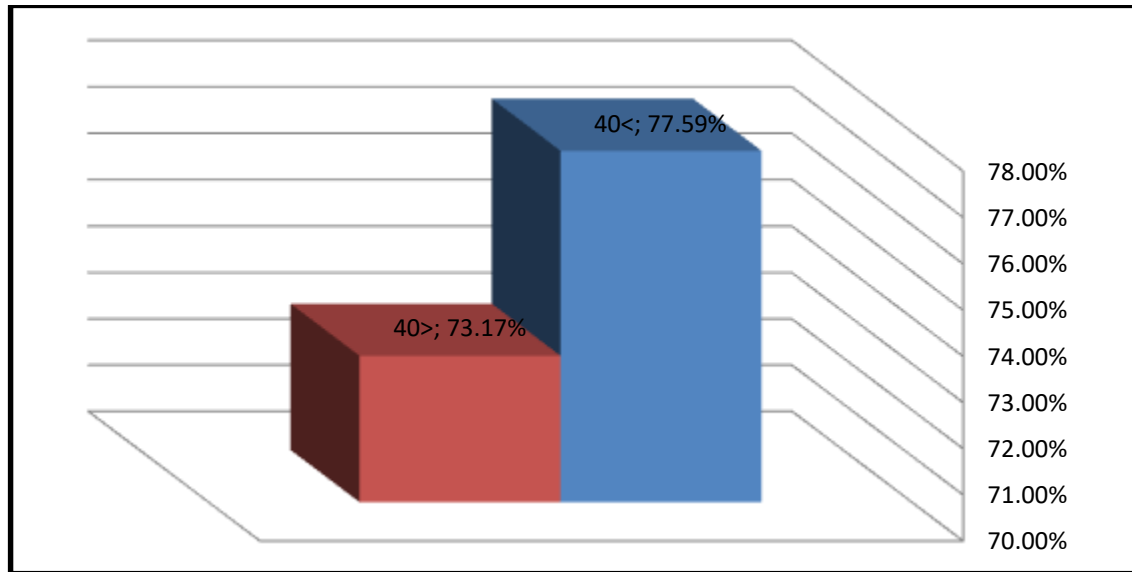


شكل (13)- مخطط بياني للـ DFS والنكس حسب العمر خلال ثلاث سنوات

ولايضاح تأثيرالعمر بشكل أكبر تم تقسيم المريضات إلى فئتين، الفئة الأولى: مريضات عمرهن أصغر أو تساوي 40 سنة، الفئة الثانية: مريضات عمرهن أكبر من 40 سنة. تبين أن البقاء الحرة دون مرض عند مريضات الفئة الأولى والفئة الثانية كانت على الترتيب % (77.59-73.17) والجدول (16) يبين النتائج.

جدول (16) الDFS والنكس حسب العمر مقسمين إلى فئتين خلال 3 سنوات

العمر	عدد كلي	عدد مريضات الـ (DFS)	%	عدد مريضات النكس	%
40 ≥	41	30	73.17	11	26.83
40 <	116	90	77.59	26	22.41



شكل (14)- مخطط بياني للDFS للفئتين العمريتين خلال ثلاث سنوات

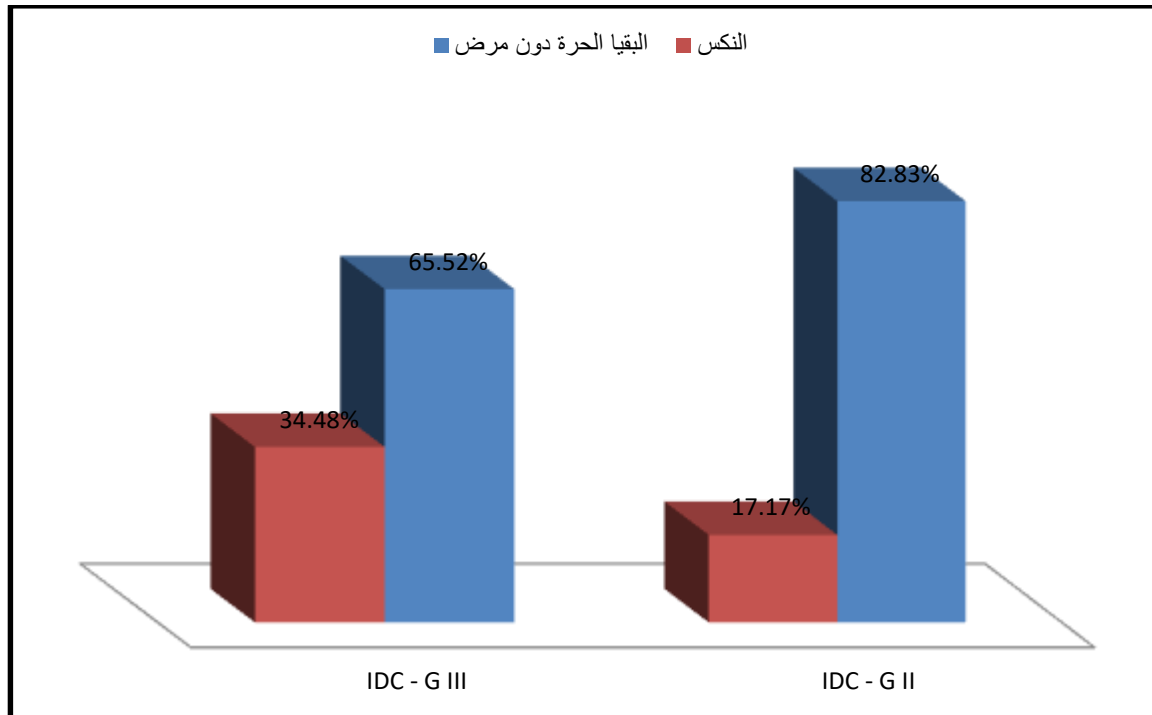
الدرجة النسيجية:

تبين بالدراسة وتحليل النتائج أن النسبة الأعلى للـ DFS كانت للمريضات ذوات الدرجة النسيجية الثانية G2 حيث بلغت 82.83% مع مجال موثوقية 95% (66.65-111.35) مقارنة مع الدرجة النسيجية الثالثة G3 التي بلغت 65.52% مع مجال موثوقية (95%) يتراوح بين (45.45-82.55) مع فارق إحصائي غير هام ($P=0.14$) وهذا يتوافق مع ازدياد خطورة النكس مع زيادة الدرجة النسيجية.

والجدول (17) يبين توزيع المريضات حسب الدرجة النسيجية ونسبة البقيا الحرة والنكس:

جدول (17) الـ DFS والنكس حسب الدرجة النسيجية خلال ثلاث سنوات

عدد كلي	عدد مريضات الـ (DFS)	%	عدد مريضات النكس	%
IDC-GII	99	82.83	17	17.17
IDC-GIII	58	65.52	20	34.48



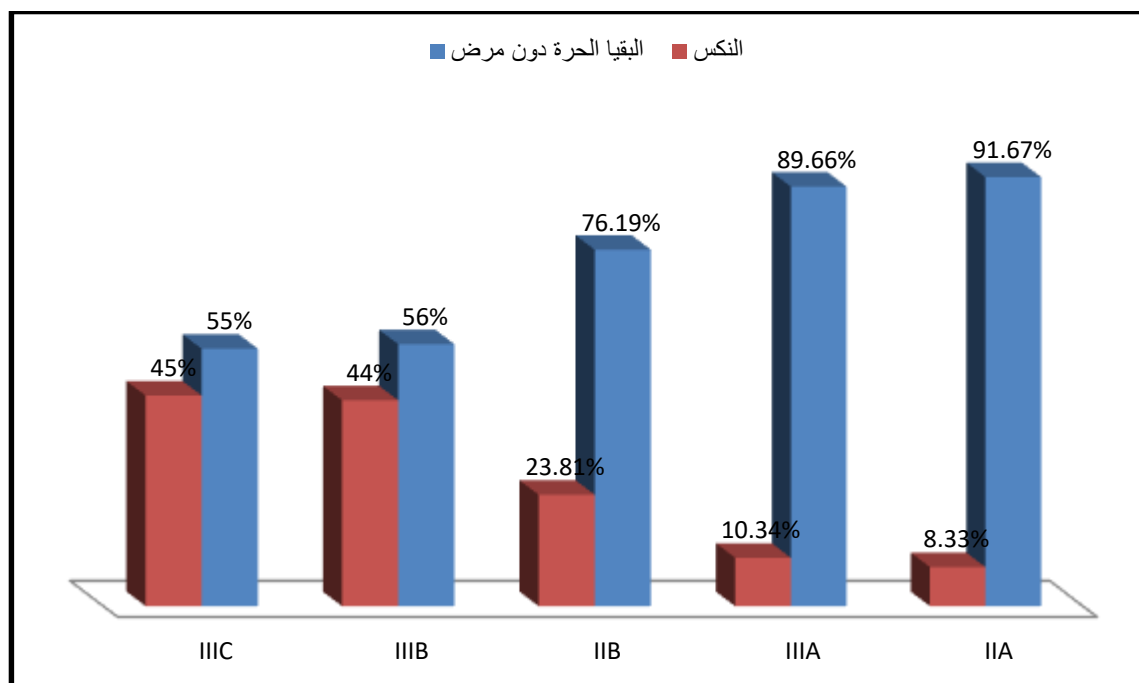
شكل (15)- مخطط بياني للـ DFS والنكس حسب الدرجة النسيجية خلال ثلاث سنوات

المرحلة الورمية:

سجلت المرحلة الورمية IIA نسبة 91.67% للـ DFS مع انخفاضها بالمراحل المتقدمة حيث بلغت 55% بالمرحلة IIIC وهذا يعود إلى سوء الإنذار كلما تقدمنا بالمرحلة الورمية.

جدول (18) الـ DFS والنكس حسب المرحلة الورمية خلال ثلاث سنوات

Stage	عدد كلي	عدد مريضات الـ (DFS)	%	عدد مريضات النكس	%
IIA	12	11	91.67	1	8.33
IIIA	58	52	89.66	6	10.34
IIB	42	32	76.19	10	23.81
IIIB	25	14	56	11	44
IIIC	20	11	55	9	45



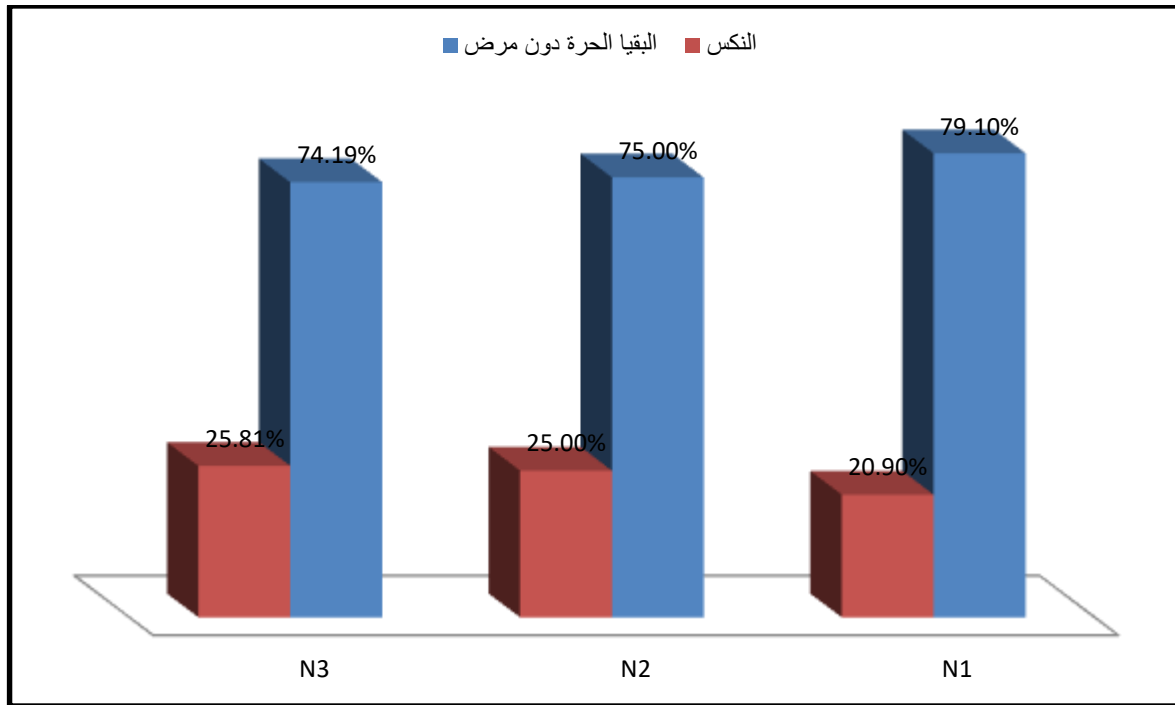
شكل (16)- مخطط بياني للـ DFS والنكس حسب المرحلة الورمية خلال ثلاث سنوات

العقد اللمفية المصابة :

كانت النسبة الأعلى للبقيا الحرة من دون مرض عند المريضات ذوات الإصابة العقدية الأقل أي N1 (1-3 عقد مصابة) حيث بلغت نسبة البقايا الحرة دون مرض 79.10% ، وكانت النسبة الأقل للبقيا الحرة من دون مرض عند مريضات N3 (<10 عقد مصابة) حيث بلغت 74.19% ويعود ذلك لازدياد خطورة النكس بازدياد الإصابة العقدية، والجدول (19) يبين النتائج:

جدول (19) الـ DFS والنكس حسب إصابة العقد اللمفية خلال ثلاث سنوات

إصابة العقد اللمفية	عدد كلي	الـ DFS (عدد مريضات)	%	عدد مريضات النكس	%
N1	67	53	79.10	14	20.90
N2	60	45	75.00	15	25.00
N3	31	23	74.19	8	25.81



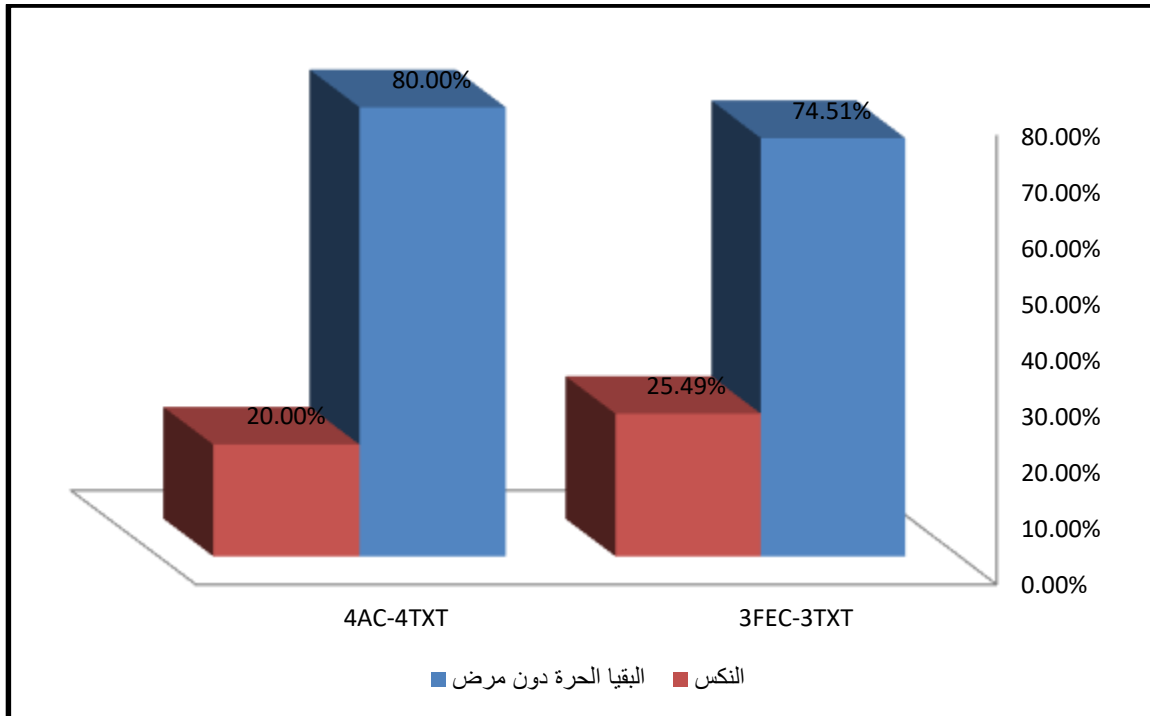
شكل (17)- مخطط بياني للـ DFS والنكس حسب إصابة العقد اللمفية خلال ثلاث سنوات

البروتوكول الكيماوي المستخدم:

تم تطبيق بروتوكولين في العلاج الكيماوي وكان العدد الأكبر من المريضات قد تلقين بروتوكول (3FEC-3TXT) وحققن نسبة بقيا حرة دون مرض 74.51% وكانت نسبة البقيا الحرة عند المريضات اللواتي طبقن البروتوكول (4AC-4TXT) حيث بلغت النسبة 80% مع فارق إحصائي هام ($P=0,01$) وربما يعود ذلك لكون عدد الجرعات الكيماوية أكثر. والجدول (20) يبين النتائج:

جدول (20) الـDFS والنكس حسب البروتوكول الكيماوي خلال الثلاث سنوات

البروتوكول الكيماوي	عدد كلي	عدد مريضات الـ (DFS)	%	عدد مريضات النكس	%
3(FEC-TXT)	102	76	74.51	26	25.49
4(AC-TXT)	55	44	80.00	11	20.00



شكل (18)- مخطط بياني للـDFS والنكس حسب البروتوكول الكيماوي خلال ثلاث سنوات.

تقييم السمية الدوائية:

تمت دراسة السمية الدوائية للتراستوزوماب على جميع مريضات الدراسة، حيث تم تقييم السمية الدوائية في كل زيارة للمريضة.

ومعظم السميات كانت من الدرجة الأولى والثانية ولم تتطور إلى الدرجة الثالثة أو الرابعة وتوزعت هذه السميات كالتالي:

السمية القلبية والوعائية:

سجلت 4 حالات لقصور قلب احتقاني وكانت نسبتهم 2.55% ثلاث حالات تلقين العلاج الكيماوي 4AC+4TXT وحالة بعمر 65 سنة. كما سجلت ثلاث حالات لارتفاع الضغط بعمر فوق 60 سنة وكانت النسبة 1.91%. وسجلت 5 حالات لنقص نتاج القلب LVEF % وكانت النسبة 3.18% حيث وجد ثلاث حالات منهن قد تلقين بروتوكول 4AC+4TXT.

السمية الدموية:

تطور نقص في الخضاب عند 5 مريضات فقط منخفض الدرجة أي ما يعادل 3.18%، دون تسجيل حالات من فقر الدم الشديد. ولم تسجل أي حالة من نقص الصفيحات أو نقص في تعداد الكريات البيض.

سميات دوائية متنوعة:

تنوعت الآثار الجانبية بين ألم ظهري، وألم مفصلي، وصداع، وهبات ساخنة. ولم تسجل أي حالات لسميات كبدية أو كلوية أو جلدية وتوزعت المريضات كما هو مبين في الجدول (21)

جدول (21) توزع المريضات حسب السميات الدوائية المنوعة للتراستوزوماب

%	عدد المريضات	
2.55	4	ألم ظهري
1.91	3	ألم مفصلي
2.55	4	صداع
1.27	2	هبات ساخنة

السمية الهضمية:

السمية المعدية المعوية تمثلت بالغثيان والإقياء، و كان في معظم الحالات خفيف إلى متوسط الشدة، فكان عدد المريضات 6 مريضات أي ما يعادل 3.28%، وسجلت لدينا حالتين من الإقياءات الشديدة استدعت القبول لتلقي الإماهة الوريدية ومضادات الإقياء. كما سجلت 3 حالات من الإسهال متوسط الشدة.

جدول (22) السمية الهضمية للمريضات

%	عدد المريضات G3-G4	%	عدد المريضات G1/G2	
1.27	2	2.55	4	الغثيان والإقياء
		1.27	2	الإسهال

المقارنة مع الدراسة العالمية:

• HERA Trial

سنقوم بمقارنة دراستنا مع الدراسة العالمية الـ HERA⁽¹³²⁾ التي نشرت عام 2011 في Lancet Oncol بعنوان:

Treatment with trastuzumab for 1year after adjuvant chemotherapy in patients with HER2-positive early breast cancer:a4-year follow-up of a randomised controlled trial.

- ❖ وهي دراسة Phase III، معشاة randomized، بدون تعمية Open-Label، متعددة المراكز Multicentre.
- ❖ تم في هذه الدراسة جميع 5102 مريضة من كانون الأول 2001 لغاية حزيران 2005.
- ❖ المريضات المقبولات في هذه الدراسة مشخص لهن سرطان ثدي غازي مبكر مع HER-2 إيجابي تلقين علاج جراحي و+/- علاج شعاعي وعلاج كيميائي متمم أو neoadjuvant chemotherapy .
- ❖ تم تعشية المريضات إلى ذراعين: ذراع المراقبة Observation فقط، و ذراع تتلقى فيه المريضات التراستوزوماب كعلاج متمم لمدة سنة بجرعة تحميل 8mg/kg ثم 6mg/kg لبقية الجرعات بفواصل 21 يوم.
- ❖ النقطة النهائية البدئية Primary End Point هي البقايا الحرة دون مرض (DFS) Disease-free survival ، النقاط النهائية الثانوية Secondary End Points شملت كل من البقايا الكلية (OS) Overall survival، الزمن حتى النكس Time to recurrence (TTR)، و السمية الدوائية.
- سنقوم بالمقارنة بين الذراع الذي تلقى التراستوزوماب لمدة سنة من الدراسة العالمية والمريضات في دراستنا. كما سنقارن بين ذراع المراقبة في الدراسة العالمية والمريضات في دراستنا.

وفيما يلي جدول (23) يوضح الصفات القاعدية للدراسة العالمية ودراستنا.

جدول (23) المقارنة بين خصائص المرضى Patient Characteristics في دراستنا والدراسة العالمية HERA				
الدراسة العالمية		الدراسة الحالية	خصائص المريضات	
1-year trastuzumab (n=1703)	Observation (n=1698)	(n=157)		
العدد (%)	العدد (%)	العدد (%)		
(8) 128	(7) 126	(12.74) 20	35>	العمر
(44) 756	(44) 753	(52.23) 82	35-49	
(32) 547	(32) 546	(28.66) 45	50-59	
(16) 272	(16) 273	(6.37) 10	60≤	
(29) 486	(29) 490	(42.68) 67	(1-3) عقدة مصابة	العقد اللمفية المصابة حسب التشريح المرضي
(28) 479	(28) 474	(57.32) 90	4< عقد مصابة	
(33) 555	(32) 544	لا يوجد	عقد سلبية	
(50) 843	(50) 843	لا يوجد	ER/PR(+)	المستقبلات الهرمونية ER/PR
(50) 860	(50) 855	(100)157	ER/PR(-)	
(26) 448	(26) 441	(100)157	Anthracycline+taxane	العلاج الكيميائي المستخدم
(68) 1154	(68) 1156	لا يوجد	Anthracycline but no taxane	
(6) 101	(6) 101	لا يوجد	No anthracycline	

نلاحظ من الجدول (23) مايلي :

❖ عدد مريضات دراستنا 157 مريضة وعدد مريضات الدراسة العالمية في الذراع الأول:

المريضات اللواتي تلقين التراستوزوماب لسنة 1703 مريضة، وعدد المريضات في

الذراع الثاني: المراقبة 1698 مريضة

❖ مريضات دراستنا جميعهن سلبية المستقبيلات الهرمونية بينما في الدراسة العالمية

نصفهن سلبية المستقبيلات الهرمونية ونصفهن إيجابيات المستقبيلات الهرمونية

❖ مريضات دراستنا جميعهن ذات عقد لمفية مصابة بينما في الدراسة العالمية لا يهم وضع

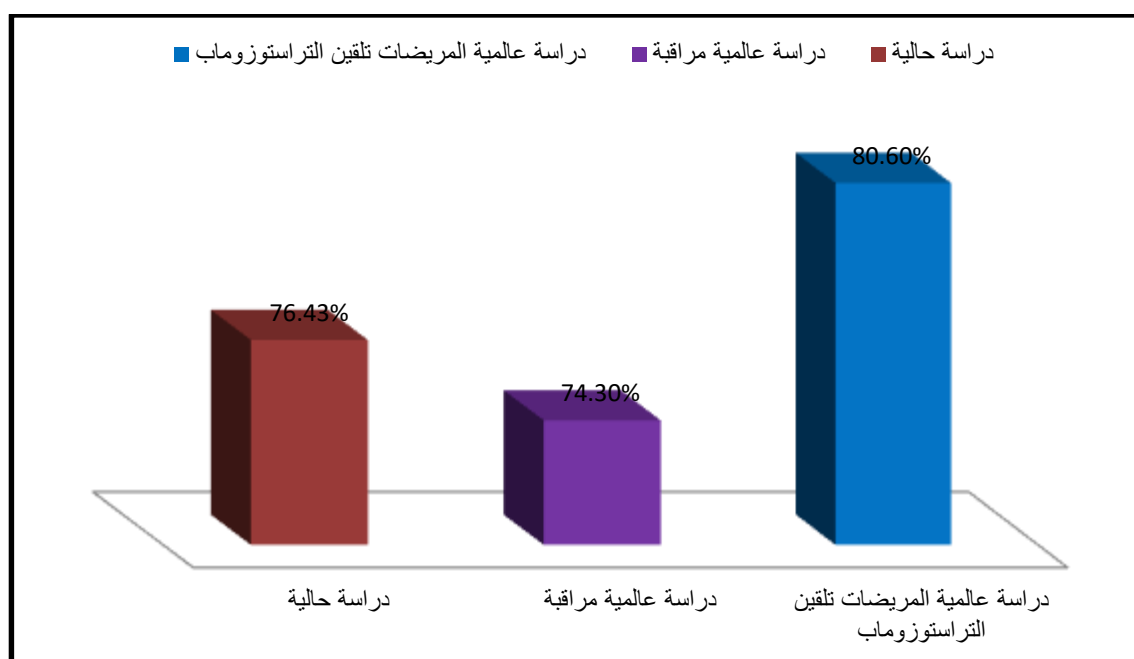
العقد اللمفية.

وهذا يبين كون مريضات دراستنا ذات انذار أسوأ من مريضات الدراسة العالمية.

أما بالنسبة للمقارنة بين نتائج الدراسة الحالية والدراسة العالمية، الجدول (24) يوضح النتائج:

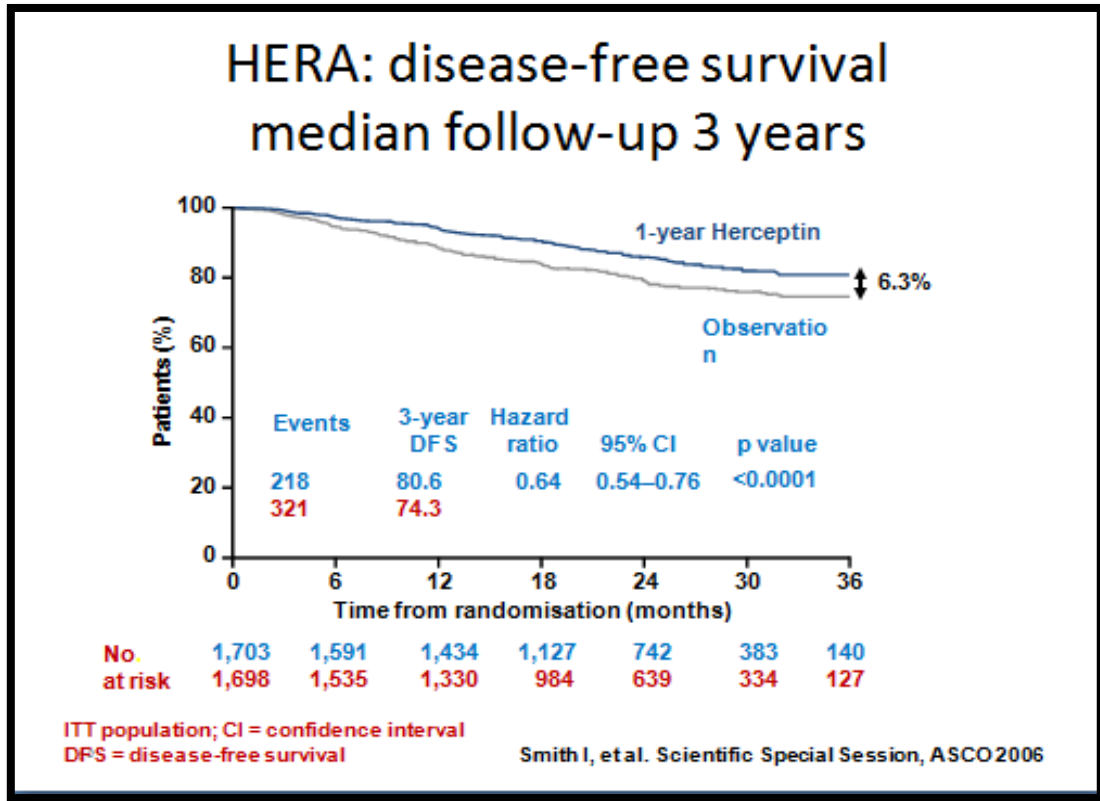
جدول (24) DFS في الدراسة الحالية والدراسة المرجعية خلال ثلاث سنوات

الدراسة العالمية		الدراسة الحالية	لمدة ثلاث سنوات
تلقين تراستوزوماب %	مراقبة %	%	
80.6	74.3	76.43	البقيا الحرة دون مرض (DFS)

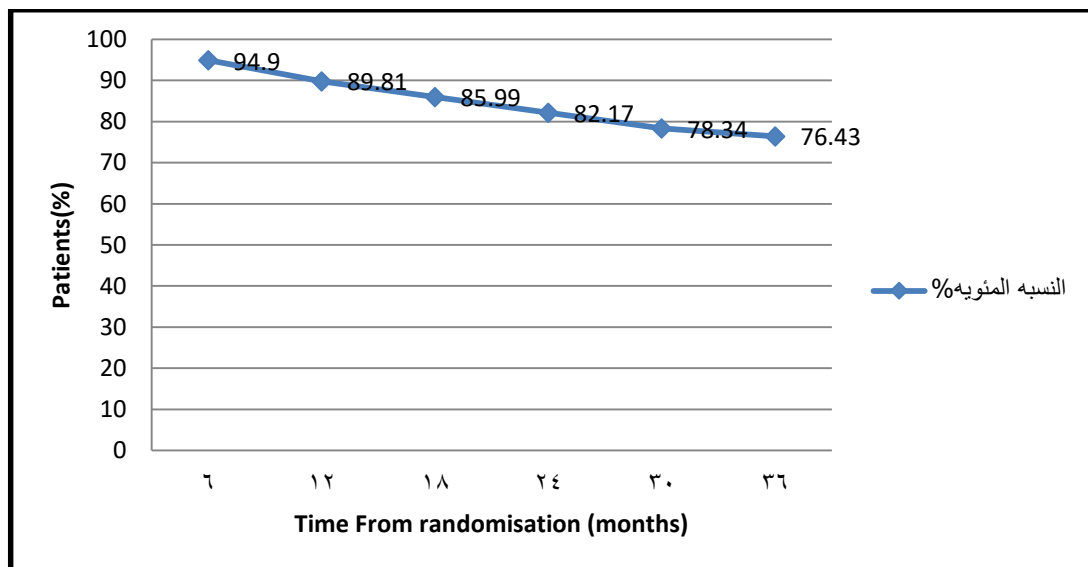


شكل (19)- مخطط بياني للـ DFS بين الدراسة العالمية والحالية خلال ثلاث سنوات.

وفيما يلي مخطط (20) يوضح البقيا الحرة دون مرض (DFS) في الدراسة العالمية بالذراعين ويليه مخطط (21) يوضح الـ DFS في دراستنا:



شكل (20)- مخطط بياني للـ DFS في الدراسة العالمية خلال ثلاث سنوات.



شكل (21)- مخطط بياني للـ DFS في الدراسة الحالية خلال ثلاث سنوات.

نلاحظ من الجدول (24) :

- نسبة البقيا الحرة دون مرض (DFS) لمدة ثلاث سنوات في دراستنا بلغت 76.43% مع مجال موثوقية (95%) يتراوح بين (61.97-92.33)% بينما كانت الـDFS في الدراسة العالمية في الذراع المتلقي للتراستوزوماب لمدة سنة 80.6% مع فارق احصائي غير هام $P=0.12$

مقارنة السمية مع الدراسة العالمية:

بالنسبة لمقارنة نتائج السمية الدوائية في دراستنا مع السمية الدوائية بالدراسة العالمية.

الجدول (25) يبين أهم السميات الدوائية المسجلة بالنسب الكلية ومقارنتها مع النسب بالدراسة العالمية.

جدول (25) مقارنة السمية الدوائية للتراستوزوماب بين دراستنا والدراسة العالمية الـHERA			
الدراسة الحالية		السمية الدوائية	
الدراسة العالمية	الدراسة الحالية		
ذراع التراستوزوماب n=1682 العدد %	n=157 العدد %		
33 (2.00)	4 (2.55)	قصور قلب احتقاني	السمية القلبية
14 (0.83)	3 (1.91)	ارتفاع ضغط شرياني	
62 (4.00)	5 (3.18)	نقص نتاج القلب LVEF	
6 (0.36)	4 (2.55)	ألم ظهري	السمية الهيكلية العضلية
8 (0.48)	3 (1.91)	ألم مفصلي	
4 (0.24)	4 (2.55)	صداع	السمية العصبية
4 (0.24)	4 (2.55)	غثيان وإقياء	السمية الهضمية
6 (0.36)	2 (1.27)	اسهال	

• (NSABP B-31) and (NCCTGN9831) Trial

سنقوم بمقارنة دراستنا مع الدراسة العالمية التالية: (114,134)

Trastuzumab Plus Adjuvant Chemotherapy for Human Epidermal Growth Factor Receptor 2–Positive Breast Cancer: Planned Joint Analysis of Overall Survival From NSABP B-31 and NCCTG N9831.

حيث تم جمع بيانات الدراسة من دراستين:

NCCTG N9831: North Central Cancer Treatment Group N9831

NSABP B-3: National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project B-31

فأصبح عدد المرضى 4046 مريضة مجرى لهن علاج جراحي وشعاعي متمم وهرموني متمم عند المريضات ذوات المستقبلات الهرمونية الايجابية وعلاج كيماوي متمم مكون من

Doxorubicin+Cyclophosphamide → Trastuzumab+Paclitaxel → Trastuzumab

وتم تقسيم المريضات إلى ذراعين:

الأول: مريضات تلقين العلاج الكيماوي المتمم مع الـTrastuzumab

الثاني: مريضات تلقين العلاج الكيماوي المتمم بدون الـTrastuzumab

وفيما يلي جدول (26) يوضح الصفات القاعدية للدراسة العالمية ودراستنا.

جدول (26) المقارنة بين خصائص المرضى Patient Characteristics في دراستنا والدراسة العالمية NSABP				
الدراسة العالمية		الدراسة الحالية	خصائص المريضات	
1-year trastuzumab (n=2028)	Observation (n=2018)	(n=157)		
العدد (%)	العدد (%)	العدد (%)		
(15.83) 321	(16.50) 333	(12.74) 35	18-39	العمر
(34.37) 697	(33.50) 676	(23.57) 67	40-49	
(32.20) 653	(33.85) 683	(42.68) 45	50-59	
(17.60) 357	(16.15) 326	(6.37) 10	60≤	
(53.60) 1087	(52.38) 1057	(42.68) 67	(1-3) عقدة مصابة	العقد اللمفية المصابة حسب التشريح المرضي
(39.84) 808	(40.19) 811	(57.32) 90	<4 عقد مصابة	
(6.56) 133	(7.38) 149	لا يوجد	عقد سلبية	
(45.22) 1110	(45.09) 1105	لا يوجد	ER/PR(+)	المستقبلات الهرمونية ER/PR
(54.73) 917	(54.76) 910	(100) 157	ER/PR(-)	

نلاحظ من الجدول (26) ما يلي :

❖ عدد مريضات دراستنا 157 مريضة وعدد مريضات الدراسة العالمية في الذراع الأول:

المريضات اللواتي تلقين التراستوزوماب لسنة 2028 مريضة، وعدد المريضات في

الذراع الثاني: المراقبة 2018 مريضة

❖ مريضات دراستنا جميعهن سلبيات المستقبلات الهرمونية بينما في الدراسة العالمية

سلبيات وإيجابيات المستقبلات الهرمونية

❖ مريضات دراستنا جميعهن ذات عقد لمفية مصابة بينما في الدراسة العالمية لا يهم وضع

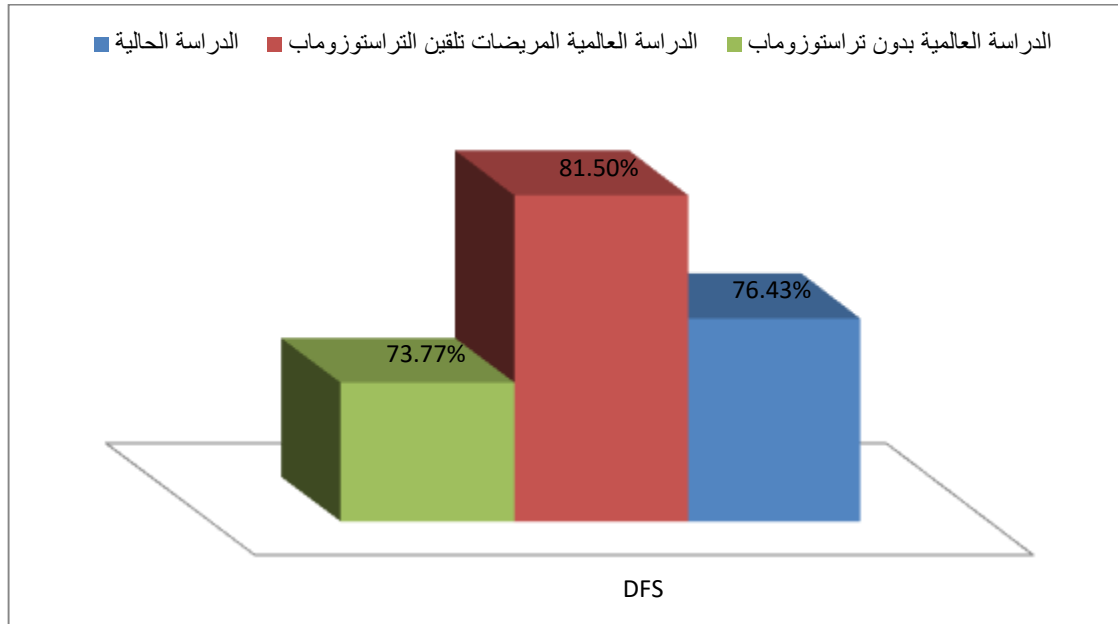
العقد اللمفية.

وهذا يبين كون مريضات دراستنا ذات انذار أسوأ من مريضات الدراسة العالمية.

أما بالنسبة للمقارنة بين نتائج الدراسة الحالية والدراسة العالمية، الجدول (27) يوضح النتائج:

جدول (27) DFS في الدراسة الحالية والدراسة المرجعية خلال ثلاث سنوات

الدراسة العالمية		الدراسة الحالية	لمدة ثلاث سنوات
تلقين تراستوزوماب %	مراقبة %	%	
81.50	73.77	76.43	البقيا الحرة دون مرض (DFS)



شكل (22)- مخطط بياني للـ DFS بين الدراسة العالمية والحالية خلال ثلاث سنوات.

نلاحظ من الجدول (27):

- نسبة البقيا الحرة دون مرض (DFS) لمدة ثلاث سنوات في دراستنا بلغت 76.43% بينما كانت الـ DFS في الدراسة العالمية في الذراع المتلقي للتراستوزوماب لمدة سنة 81.50% مع فارق إحصائي غير هام $P=0.22$.

ونسبة الـ DFS لمدة ثلاث سنوات في دراستنا بلغت 76.43% مع مجال موثوقية (95%) يتراوح بين (61.97-92.33)% بينما كانت الـ DFS في الدراسة العالمية في ذراع المراقبة 73.77% مع فارق إحصائي غير هام $P=0.18$

مقارنة السمية مع الدراسة العالمية:

بالنسبة لمقارنة نتائج السمية الدوائية في دراستنا مع السمية الدوائية بالدراسة العالمية.

الجدول (28) يبين أهم السميات الدوائية المسجلة بالنسب الكلية ومقارنتها مع النسب بالدراسة العالمية.

جدول (28) مقارنة السمية الدوائية للتراستوزوماب بين دراستنا والدراسة العالمية الـ NSABP			
الدراسة العالمية	الدراسة الحالية	السمية الدوائية	
ذراع التراستوزوماب N=2028 %	N=157 %		
2.1	2.55	قصور قلب احتقاني	السمية القلبية
1.2	1.91	ارتفاع ضغط شرياني	
3.1	3.18	نقص نتاج القلب LVEF	
0.46	2.55	ألم ظهري	السمية الهيكلية العضلية
0.58	1.91	ألم مفصلي	
0.34	2.55	صداع	السمية العصبية
0.44	2.55	غثيان وإقياء	السمية الهضمية
0.26	1.27	اسهال	
1.1	3.18	نقص خضاب	سمية دموية

• FINHER Trial

قمنا بمقارنة دراستنا مع الدراسة العالمية الـ FinHer⁽¹³⁵⁾ بعنوان:

Fluorouracil, Epirubicin, and Cyclophosphamide With Either Docetaxel or Vinorelbine, With or Without Trastuzumab, As Adjuvant Treatments of Breast Cancer: Final Results of the FinHer Trial.

- ❖ وهي دراسة Phase III، راجعة prospective، متعددة المراكز Multicentre.
 - ❖ المريضات المقبولات في هذه الدراسة مشخص لهن سرطان ثدي غازي مبكر مع-HER 2 إيجابي تلقين علاج جراحي و +/- علاج شعاعي وعلاج كيميائي متمم وتراستوزوماب لـ 9 أسابيع (3 أشهر)
 - ❖ تم جمع 232 مريضة قسمت إلى أربع أذرع كالتالي:
 - ❖ الأول: تلقين العلاج الكيميائي FEC + Docetaxel N=58
 - ❖ الثاني: تلقين العلاج الكيميائي FEC + Docetaxel + Trastuzumab N=54
 - ❖ الثالث: تلقين العلاج الكيميائي FEC + Vinorelbine N=58
 - ❖ الرابع: تلقين العلاج الكيميائي FEC + Vinorelbine + Trastuzumab N=62
- سنقوم بالمقارنة بين الذراع الذي تلقى الـ FEC + Docetaxel والـ Trastuzumab لمدة ثلاثة أشهر من الدراسة العالمية والمريضات في دراستنا. كما سنقارن بين الذراع المتلقي للـ FEC + Docetaxel في الدراسة العالمية والمريضات في دراستنا.
- وفيمايلي جدول (29) يوضح الصفات القاعدية للدراسة العالمية ودراستنا.

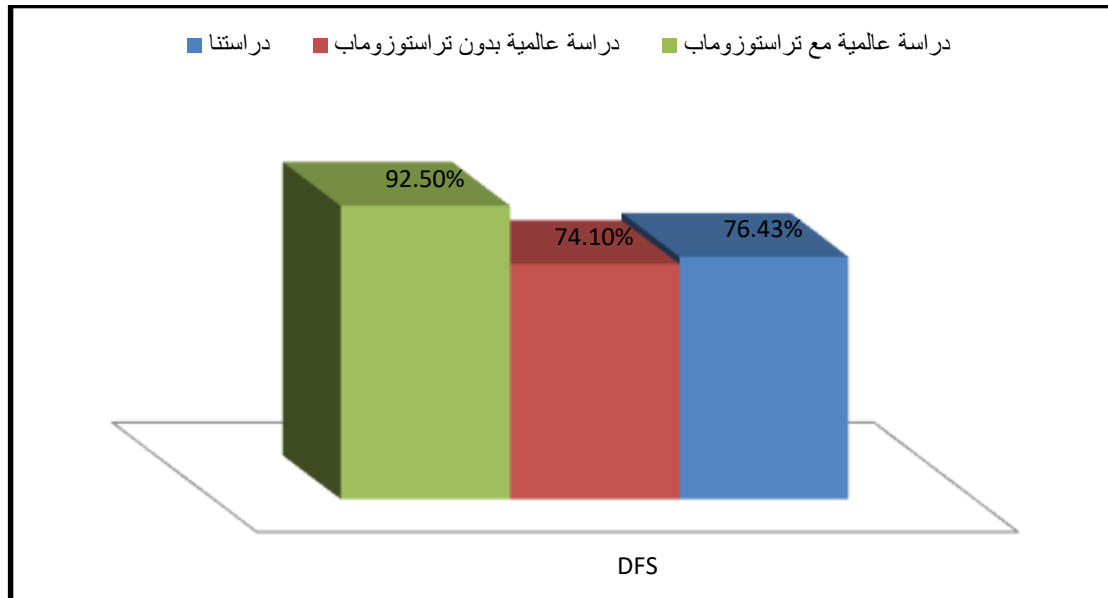
جدول (29) المقارنة بين خصائص المرضى Patient Characteristics في دراستنا والدراسة العالمية FinHer				
الدراسة العالمية		الدراسة الحالية	خصائص المريضات	
مع Trastuzumab (N=54)	بدون Trastuzumab (N=58)	(N=157)		
+	+	157	عقد لمفية مصابة	العقد اللمفية حسب التشريح المرضي
+	+	لا يوجد	عقد لمفية غير مصابة	
+	+	لا يوجد	ER/PR(+)	المستقبلات الهرمونية ER/PR
+	+	157	ER/PR(-)	
54	58	157	FEC+Docetaxel	العلاج الكيميائي
+	+	لا يوجد	العلاج الهرموني	

نلاحظ من الجدول (29) مايلي :

- ❖ عدد مريضات دراستنا 157 مريضة وعدد مريضات الدراسة العالمية في الذراع الأول: المريضات اللواتي تلقين التراستوزوماب لثلاثة أشهر 54 مريضة، وعدد المريضات في الذراع الثاني: بدون تراستوزوماب 58 مريضة
 - ❖ مريضات دراستنا جميعهن سلبيةات المستقبلات الهرمونية بينما في الدراسة العالمية سلبيةات وإيجابيةات المستقبلات الهرمونية
 - ❖ مريضات دراستنا جميعهن ذات عقد لمفية مصابة بينما في الدراسة العالمية لا يهم وضع العقد اللمفية.
 - ❖ المريضات في دراستنا والذراع المختار من الدراسة العالمية للمقارنة تلقين نفس العلاج الكيميائي.
 - ❖ مريضات دراستنا تلقين التراستوزوماب لستة أشهر بينما في الدراسة العالمية لـ 3 أشهر.
- أما بالنسبة للمقارنة بين نتائج الدراسة الحالية والدراسة العالمية، الجدول (30) يوضح النتائج:

جدول (30) DFS في الدراسة الحالية والدراسة المرجعية خلال ثلاث سنوات

الدراسة العالمية	الدراسة الحالية	للمدة ثلاث سنوات
تلقين تراستوزوماب %	بدون تراستوزوماب %	%
92.5	74.1	76.43
البقيا الحرة دون مرض (DFS)		



شكل (23)- مخطط بياني للـ DFS بين الدراسة العالمية والحالية خلال ثلاث سنوات.

نلاحظ من الجدول (30) :

- نسبة البقيا الحرة دون مرض (DFS) لمدة ثلاث سنوات في دراستنا بلغت 76.43% مع مجال موثوقية (95%) يتراوح بين (61.97-92.33)% بينما كانت الـ DFS في الدراسة العالمية في الذراع المتلقي للتراستوزوماب لمدة ثلاث أشهر 92.5% مع فارق احصائي هام $P=0.0047$

-نسبة البقيا الحرة دون مرض (DFS) لمدة ثلاث سنوات في دراستنا بلغت 76.43% مع مجال موثوقية (95%) يتراوح بين (61.97-92.33)% بينما كانت الـ DFS في الدراسة العالمية في الذراع بدون تراستوزوماب 74.1% ولم تكن الفروق ذات دلالة احصائية $P=0.25$

مقارنة السمية مع الدراسة العالمية:

بالنسبة لمقارنة نتائج السمية الدوائية في دراستنا مع السمية الدوائية بالدراسة العالمية.

الجدول (31) يبين أهم السميات الدوائية المسجلة بالنسب الكلية ومقارنتها مع النسب بالدراسة العالمية.

جدول (31) مقارنة السمية الدوائية للتراستوزوماب بين دراستنا والدراسة العالمية FinHer			
الدراسة العالمية	الدراسة الحالية	السمية الدوائية	
مع التراستوزوماب N=54 العدد %	N=157 العدد %		
(2.22)1	(2.55) 4	قصور قلب احتقاني	السمية القلبية
(5.56) 4	(3.18) 5	نقص نتاج القلب LVEF	
(3.7) 2	(2.55) 4	غثيان وإقياء	السمية الهضمية

كما تم الاطلاع على الدراسة المجراة في اليونان ونشرت بتاريخ 12 أيار 2015 بعنوان

12-Month Trastuzumab Best in HER2-Positive Breast Cancer

والتي قامت بدراسة المريضات الإيجابيات الـ HER-2 مع عقد لمفاوية إيجابية وسلبية

ومستقبلات هرمونية إيجابية وسلبية.

فقسمت المريضات إلى ذراعين :

الأول : ضم 241 مريضة تلقين التراستوزوماب لمدة سنة.

الثاني : ضم 240 مريضة تلقين التراستوزوماب لمدة ستة أشهر.

فكانت البقيا الحرة لمدة 3 سنوات 95.7 % للذراع الأول و 93.3 % للذراع الثاني

وقمنا بالمقارنة بين دراستنا والذراع الثاني للدراسة العالمية

- نسبة البقيا الحرة دون مرض (DFS) لمدة ثلاث سنوات في دراستنا بلغت 76.43% مع مجال

موثوقية (95%) يتراوح بين (61.97-92.33)% بينما كانت الـ DFS في الدراسة العالمية في

الذراع المتلقي للتراستوزوماب لمدة ستة أشهر 93.3% مع فارق احصائي هام $P=0.0054$

وبالنسبة للسمية تبين وجود حالتين تطور لديهما سمية قلبية على شكل انخفاض في نتاج القلب في

الدراسة العالمية مقابل 5 حالات في دراستنا.

ولم تذكر أي حالات سمية أخرى سجلت حتى الآن.

تحليل النتائج ومناقشتها:

لدى تحليل النتائج في دراستنا ومقارنتها مع الدراسات العالمية كانت نسب البقيا الحرة دون مرض لمدة ثلاث سنوات للمريضات المتلقيات للتراستوزوماب كعلاج متمم قريية من النسب العالمية ففي دراسة الـHERA المكونة من 1703 مريضة تلقت التراستوزوماب كانت الـDFS لمدة ثلاث سنوات 80.6% وفي دراستنا كانت 76.43% مع فارق إحصائي غير هام $P=0.12$.

وفي دراسة الـNSABP المكونة من 2028 مريضة تلقيين التراستوزوماب كانت الـDFS لثلاث سنوات 81.5% مقابل 76.43% في دراستنا مع فارق إحصائي غير هام $P=0.22$.

أما في دراسة الـFinHer المكونة من 54 مريضة تلقيين التراستوزوماب كانت الـDFS لثلاث سنوات 92.5% ودراستنا 76.43% مع فارق إحصائي هام $P=0.0047$.

ويعود ذلك لعدة أسباب :

- جميع مريضات دراستنا لديهن إصابة عقدية مع مستقبلات هرمونية سلبية وهذا يعتبر إنذاراً سيئاً مقارنة مع الدراسات العالمية التي ضمت جميع المريضات المصابات بسرطان الثدي بغض النظر عن حالة الإصابة العقدية والمستقبلات الهرمونية.
- فترة تطبيق التراستوزوماب 6 أشهر في دراستنا بينما في الدراسات العالمية تم تطبيق التراستوزوماب لمدة سنة في الدراستين السابقتين.
- فترة تطبيق التراستوزوماب 6 أشهر في دراستنا بينما في دراسة الـFINHER لمدة 3 أشهر.

أما بالنسبة للسميات المدروسة والتي تم تقييمها في كل زيارة للمريضة وبالعودة للأضابير أيضاً، فقد سجلت لدينا العديد من السميات، بعض هذه الحالات كانت من الدرجة الأولى والثانية و القسم القليل من الدرجة الثالثة والرابعة.

حيث نلاحظ بالنسبة للسمية الدموية وجود 5 مريضات لديهن نقص بالخضاب أي ما يعادل 3.18% دون تسجيل حالات فقر دم شديد، ولم تسجل أي حالة من نقص الصفائح أو نقص في تعداد الكريات البيض، بينما في الدراسات العالمية لم يسجل وجود سمية دموية ماعدا دراسة الـNSABP حيث كانت نسبة المريضات اللواتي تطور لديهن نقص خضاب 1.1%.

-بالنسبة للسمية القلبية نلاحظ في دراستنا وجود 4 حالات لقصور قلب احتقاني وكانت نسبتهم 2.55% بينما في الدراسات العالمية كانت النسبة 2% في الـHERA و2.1% في الـNSABP و2.22% في الـFinHer وجميعها نسب متقاربة.

كما سجلت ثلاث حالات لارتفاع الضغط بعمر فوق الـ60 سنة وكانت النسبة 1.19% في دراستنا أما في الـHERA فكانت النسبة 0.38% وفي الـNSABP 1.2% وهي تقريباً متقاربة، وكانت نسبة المريضات اللواتي تطور لديهن نقص في نتاج القلب LVEF في دراستنا 3.18% حيث وجد ثلاث حالات منهن قد تلقين بروتوكول 4AC+4TXT بينما في الدراسات العالمية كانت النسبة في الـHERA 4% وفي الـNSABP 3.1% وفي الـFinHer 5.56%، حيث نلاحظ أن النسبة كانت الأعلى في دراسة الـFinHer وذلك يعود لكون جميع المريضات في هذه الدراسة ودراستنا قد عولجن بالأنتراسايكلين بينما في بقية الدراسات العالمية لم تتلقَ جميع المريضات الأنتراسايكلين في العلاج الكيماوي.

السمية الهضمية تمثلت بالغثيان والإقياء و كان في معظم الحالات خفيف إلى متوسط الشدة ، وذلك مع التحضير الجيد للجرعة فكان العدد 4 مريضات أي ما يعادل 2.55%، وسجلت لدينا حالتان من الإقياءات الشديدة استدعت القبول لتلقي الإماهة الوريدية ومضادات الإقياء بينما في دراسة الـHERA كانت 0.24% وفي الـNSABP كانت 0.44% وفي الـFinHer كانت 3.7%. كما سجلت حالتين من الإسهال متوسط الشدة في دراستنا وكانت النسبة 3.18% وفي دراسة الـNSABP 1.1%.

أما السمية العصبية فكانت في دراستنا بنسبة 2.55% على شكل صداع غير مستجيب على المسكنات وهي أعلى من الدراسات العالمية التي بلغت 0.24% في الـHERA و0.34% في الـNSABP.

بينما السمية الهيكلية العضلية فقد تمثلت في دراستنا بآلام مفصلية بنسبة 1.91% وآلام ظهرية و بنسبة 2.55% بينما بالدراسات العالمية كانت النسب في الـHERA بالترتيب (0.36 - 0.48) % وفي دراسة الـNSABP كانت بالترتيب (0.46-0.58) % ربما يعود ذلك لطبيعة الأعمال التي تقوم بها المريضة في الحياة العامة في دراستنا أو لطبيعة التغذية اليومية وبالتالي إمكانية وجود ترقق عظام غير مدروس وغير معالج بالإضافة إلى السمّة المركزية وقلة ممارسة الرياضة.

الاستنتاج Conclusion:

حقق استخدام الـTrastuzumab لمدة 6 أشهر كخط علاجي متمم بقيا حرة دون مرض DFS جيدة لمدة 3 سنوات عند مريضات سرطان الثدي القنويوي الغازي العالي الخطورة، مع تأثيرات جانبية مقبولة .

التوصيات Recommendations:

- استخدام التراستوزوماب كخط علاجي متمم لدى مريضات سرطان الثدي الإيجابيات الـHer-2 نظراً لفعاليته.
- استخدام التراستوزوماب كخط علاجي متمم تشمل كافة مريضات سرطان الثدي الإيجابيات الـHer-2 بغض النظر عن حالة المستقبلات الهرمونية.
- إجراء دراسة محلية عن فعالية التراستوزوماب بتطبيقه لمدة سنة كعلاج متمم عند مريضات سرطان الثدي الإيجابيات الـHer-2 .
- متابعة نتائج هذا البحث لدراسة الـ (DFS) لسنوات متقدمة أكثر وإجراء دراسة محلية عن الـ(Overall survival (OS).

الملاحق

الملحق الأول

إقرار بالموافقة

(الموافقة المستنيرة *Informed consent*)

A- اسم الطبيب الذي يجري البحث : د. نورس جعفر

B- عنوان البحث:

تقييم العلاج المتمم بالتراستوزوماب لدى مريضات سرطان الثدي القنوي الغازي العالي الخطورة في مشفى البيروني الجامعي.

C- الهدف من البحث:

تقييم الفترة الحرة دون مرض عند مريضات سرطان الثدي المبكر العاليات الخطورة بتطبيق التراستوزوماب بالعلاج المتمم.

- لك كامل الحرية في الموافقة أو عدم الموافقة على المشاركة في البحث.
- في حال الموافقة فإنه سيتم إجراء ما يلي لك:

استخلاص بعض البيانات من ملفك الطبي عن طريق الطبيب، و ملئ الاستمارات بالمعلومات المتعلقة بالبحث.
أود أن أؤكد لك أن المعلومات التي سأحصل عليها ستبقى سرية ولا يمكن لأحد مهما كان الإطلاع عليها.

لن تحصل المشاركة في هذه الدراسة على أي تعويضات أو أي مقابل مادي كما لن تتعرض الرفض لأي إجراء، وعليه فإن المشاركة ليست إلزامية ولك الحرية الكاملة في اختيار المشاركة من عدمها ولك الحق في الرفض أو الإنسحاب متى شئت.

D- المخاطر المحتمل حدوثها:

- إن الدواء المستخدم في البحث حاصل على موافقة منظمة الصحة العالمية للاستخدام لدى مرضى سرطان الثدي كعلاج متمم، وسيتم مراقبة الفعالية والتأثيرات الجانبية بشكل مستمر من خلال المراجعة الدورية لعيادة أمراض الثدي في مشفى البيروني الجامعي أو بالتواصل مع الباحث.

- إن تقييم نتائج البحث يتم من خلال الطريقي المحوري الماسح أو (صورة الصدر وإيكو البطن) والواسمات الورمية وإن هذا الإجراء سيتم بشكل روتيني لمتابعة كل مريضة سرطان ثدي ممن يراجعن شعبة أمراض الثدي، وليس لهذا الإجراء أي مخاطر ولن يتم إخضاعك لهذا الإجراء لأسباب تتعلق بالبحث العلمي فقط وإنما بسبب الحاجة لمتابعة وتقييم حالتك السريرية.
- في حال حدوث أي طارئ أو لمعرفة أية معلومات جديدة متعلقة بالبحث يمكن التواصل مع الطبيب الذي يجري البحث على رقم الهاتف.
- في حال عدم الموافقة أو الانسحاب أثناء إجراء البحث لن يترتب على ذلك أي أضرار ولن يؤثر على حقك في تلقي الرعاية الصحية المقررة لك.

✓ الموافقة على المشاركة:

لقد قرأت الإستمارة الخاصة بالموافقة المستنيرة وأوافق طوعاً على الإشتراك في هذا البحث كمشارك وأدرك أنني أملك فرصة الإستفسار عن أي أمر مع ضرورة الإجابة، كما و أملك الحق في الإنسحاب في أي وقت أشاء و أن ذلك لن يعرضني لأي ضرر، وعليه أوقع:

الرقم المتسلسل للمشارك:

اسم المشارك:

توقيع المشارك :

التاريخ: / /

- اسم الباحث: د. نورس نبيل جعفر التوقيع:

الأستاذ المشرف: م. د. ماهر سيفو التوقيع:

الملحق الثاني

استمارة البحث الخاصة بدراسة تقييم العلاج المتمم بالـ **Trastuzumab** لدى مريضات سرطان الثدي القتيوي الغازي العالي الخطورة في مشفى البيروني الجامعي.

رقم الإضبارة : رقم الحالة:

اسم المريضة: العمر:

المحافظة :

الوزن : الطول : مساحة سطح الجسم:

السوابق المرضية: السوابق العائلية:

تاريخ التشخيص:

الدرجة النسيجية:

GI	GII	GIII	GIV

التقييم المرحلي بناء على توصيات AJCC :

Stage	TNM

العلاج الكيماوي (adjuvant) بعد العمل الجراحي

تاريخ البدء بالعلاج الكيماوي : تاريخ آخر جرعة من العلاج الكيماوي:

الخط العلاجي الكيماوي المطبق:

العلاج الشعاعي:

تاريخ البدء بالعلاج الشعاعي: تاريخ الانتهاء من العلاج الشعاعي:

الجرعة الشعاعية:

العلاج المتمم بالتراستوزوماب

تاريخ البدء بالتراستوزوماب: تاريخ آخر جرعة للتراستوزوماب:

تقييم المريضة كالتالي:

رقم الحالة	المتابعة والتقييم	الفحص السريري		الطبقي المحوري		الواسمات الورمية (CEA, CA15-3)		صورة صدر وايكو بطن	
		طبيعي	نكس	طبيعي	نكس	طبيعية	مرتفعة	طبيعي	نكس
١	بعد ٣ أشهر								
	بعد ٦ أشهر								
	بعد ٩ أشهر								
	بعد ١٢ شهر								

تقييم شعاعي حسب الأعراض والفحص السريري:
ومضان عظام :

مرنان دماغ:

ماموغرافي للثدي المقابل:

إيكو عنق أو طبقي محوري للعنق:

إيكو قلب وحساب نتاج القلب LVEF كل 6 أشهر:

تاريخ النكس :

مكان النكس :

	موضعي	مكان النكس
	عظمي	
	كبد	
	رئوي	
	دماغي	

تقييم التأثيرات الجانبية للتراستوزوماب:

الآثار الجانبية		
	قصور قلب احتقاني	التأثيرات القلبية
	ارتفاع ضغط شرياني	
	نقص نتاج القلب LVEF	
	ألم ظهري	التأثيرات الهيكلية العضلية
	ألم مفصلي	
	تعداد الكريات البيض	التأثيرات الدموية
	الخضاب	
	تعداد الصفيحات	
	صداع	التأثيرات العصبية
	غثيان وإقياء	التأثيرات الهضمية
	اسهال	

الملحق الثالث

ECOG/WHO/Zubrod Score

The ECOG score (published by Oken *et al.* in 1982), also called the WHO or Zubrod score (after C. Gordon Zubrod), runs from 0 to 5, with 0 denoting perfect health and 5 denoting death:

0	Asymptomatic (Fully active, able to carry on all predisease activities without restriction)
1	Symptomatic but completely ambulatory (Restricted in physically strenuous activity but ambulatory and able to carry out work of a light or sedentary nature. For example, light housework, office work)
2	Symptomatic, <50% in bed during the day (Ambulatory and capable of all self care but unable to carry out any work activities. Up and about more than 50% of waking hours)
3	Symptomatic, >50% in bed, but not bedbound (Capable of only limited self-care, confined to bed or chair 50% or more of waking hours)
4	Bedbound (Completely disabled. Cannot carry on any self-care. Totally confined to bed or chair)
5	Death

الملحق الرابع

تقييم السميّات حسب NCI الأمريكي :

National Cancer Institute Toxicity Criteria V.3

Criteria	Grade 0	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4
Performance status	Fully active	Ambulatory, capable of light work activities	Capable of self-care but not of working, in bed $\leq 50\%$ of time	Capable of only limited self-care, in bed $> 50\%$ of time	Completely bedridden
Weight loss	$< 5\%$	$5-9.9\%$	$10-19.9\%$	$> 20\%$	-
Weight gain	$< 5\%$	$5-9.9\%$	$10-19.9\%$	$> 20\%$	-
Leucocytes	$\geq 4,000/\mu\text{l}$	$3,000-3,999/\mu\text{l}$	$2,000-2,999/\mu\text{l}$	$1,000-1,999/\mu\text{l}$	$< 1,000/\mu\text{l}$
Neutrophils	$\geq 2,000/\mu\text{l}$	$1,500-1,999/\mu\text{l}$	$1,000-1,499/\mu\text{l}$	$500-999/\mu\text{l}$	$< 500/\mu\text{l}$
Lymphocytes	$\geq 2,000/\mu\text{l}$	$1,500-1,999/\mu\text{l}$	$1,000-1,499/\mu\text{l}$	$500-999/\mu\text{l}$	$< 500/\mu\text{l}$
Hemoglobin	$\geq 11.0 \text{ g/dl}$	$10.0-10.9 \text{ g/dl}$	$8.0-9.9 \text{ g/dl}$	$6.5-7.9 \text{ g/dl}$	$< 6.5 \text{ g/dl}$
Platelets	$\geq 100,000/\mu\text{l}$	$75,000-99,999/\mu\text{l}$	$50,000-74,999/\mu\text{l}$	$25,000-49,999/\mu\text{l}$	$< 25,000/\mu\text{l}$
Bleeding	None	Mild No transfusion	Moderate 1-2 transfusions	Significant 3-4 transfusions	Severe > 4 transfusions
Prothrombin time	Normal	$> 1.0-1.25 \times \text{N}$	$> 1.25-1.5 \times \text{N}$	$> 1.5-2.0 \times \text{N}$	$> 2.0 \times \text{N}$
PTT	Normal	$> 1.0-1.66 \times \text{N}$	$> 1.66-2.33 \times \text{N}$	$> 2.33-3.0 \times \text{N}$	$> 3.0 \times \text{N}$
Fibrinogen	Normal	$0.75-0.99 \times \text{N}$	$0.5-0.74 \times \text{N}$	$0.25-0.49 \times \text{N}$	$< 0.25 \times \text{N}$
Urea	Normal	$< 30.0 \text{ mg/dl}$	$30.1-50.0 \text{ mg/dl}$	$> 50.0 \text{ mg/dl}$	-
Creatinine	Normal	$1.1-1.5 \times \text{N}$	$1.6-3.0 \times \text{N}$	$3.1-6.0 \times \text{N}$	$> 6.0 \times \text{N}$
Hypercalcemia	$< 2.65 \text{ mmol/l}$	$2.65-2.87 \text{ mmol/l}$	$2.88-3.12 \text{ mmol/l}$	$3.13-3.37 \text{ mmol/l}$	$> 3.37 \text{ mmol/l}$
Hypocalcemia	$> 2.10 \text{ mmol/l}$	$1.95-2.10 \text{ mmol/l}$	$1.75-1.94 \text{ mmol/l}$	$1.51-1.74 \text{ mmol/l}$	$\leq 1.50 \text{ mmol/l}$
Hypokalemia	$> 3.50 \text{ mmol/l}$	$3.01-3.50 \text{ mmol/l}$	$2.51-3.00 \text{ mmol/l}$	$2.01-2.50 \text{ mmol/l}$	$\leq 2.00 \text{ mmol/l}$
Hyponatremia	$> 135 \text{ mmol/l}$	$131-135 \text{ mmol/l}$	$126-130 \text{ mmol/l}$	$121-125 \text{ mmol/l}$	$\leq 120 \text{ mmol/l}$
Hypomagnesaemia	$> 1.40 \text{ mmol/l}$	$1.11-1.40 \text{ mmol/l}$	$0.81-1.10 \text{ mmol/l}$	$0.51-0.80 \text{ mmol/l}$	$< 0.50 \text{ mmol/l}$
Proteinuria	None	$< 3.0 \text{ g/l}$	$3.0-10.0 \text{ g/l}$	$> 10.0 \text{ g/l}$	Nephrotic syndrome
Hematuria	None	Microhematuria	Macrohematuria	Macrohematuria with clots	Transfusion-dependent hematuria
Bilirubin	Normal	$< 1.5 \times \text{N}$	$1.6-3.0 \times \text{N}$	$3.1-10.0 \times \text{N}$	$> 10.0 \times \text{N}$

AVEF left ventricular ejection fraction, *N* normal value, *PTT* partial thromboplastin time, *RR* blood pressure, *SGOT* serum glutamic-oxaloacetic transaminase, *SGPT* serum glutamic-pyruvic transaminase

Criteria	Grade 0	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4
Fever	None	< 38°C	38.1–40°C	> 40°C for < 24 h	> 40°C for > 24 h, hypotension
Febrile neutropenia	None	–	–	Existent	Life-threatening, sepsis
Infection	None	Mild infection Not requiring treatment	Moderate infection Oral antibiotics	Major infection Intravenous antibiotics	Life-threatening, sepsis
Somnolence	Normal	Mild somnolence	Moderate somnolence	Pronounced somnolence, stupor	Coma
Confusion	Normal	Transient confusion, disorientation, attention deficit	Confusion, loss of orientation, attention deficit	Confusion, delirium	Life-threatening, hospital admission necessary
Sensory function	Normal	Mild paresthesia Deep tendon reflexes ↓	Moderate paresthesia, objective impairment	Severe paresthesia Loss of function	Complete loss of function
Motor function	Normal	Mild subjective weakness without function impairment	Mild verified weakness without significantly impaired function	Verified weakness with function impairment	Life-threatening paralysis
Cerebellar / ataxia	Normal	Mild dyscoordination or dysidiadochokinesia	Intention tremor, dysmetria, nystagmus, blurred speech	Ataxia	Cerebellar necrosis, loss of function
Mood	Normal	Mild anxiety or depression	Moderate anxiety or depression	Severe anxiety or depression	Suicidal
Pain	None	Mild No treatment necessary	Pronounced Treatment necessary	Severe, morphine application necessary	Intractable
Degustation	Normal	Change of taste, normal nutrition	Loss of taste, restricted nutrition	–	–
Vision	Normal	Mildly decreased	Moderately decreased	Symptomatic, subtotal loss of vision	Blindness
Hearing	Normal	Asymptomatic, only audiometric verifiable impairment	Tinnitus, mild subjective hypacusis	Symptomatic hypacusis, corrigible with hearing aid	Deafness, irreversible

LVEF left ventricular ejection fraction, N normal value, PTT partial thromboplastin time, RR blood pressure, SGGT serum glutamic-oxaloacetic transaminase, SGPT serum glutamic-pyruvic transaminase

Criteria	Grade 0	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4
Hypertension	None	Transient, RR diastole ↑ by > 20 mmHg RR > 150/100 mmHg	Recurrent / persisting, RR diastole ↑ by > 20 mmHg RR > 150/100 mmHg	Requiring treatment	Hypertensive crisis
Hypotension	None	Mild orthostatic dysregulation No treatment	Fluid-substitution necessary (< 24 h)	Inpatient treatment necessary (≥ 24 h)	Shock, life-threatening Organ failure
Pulmonary function	> 90% of base line value, normal	76-90% of base line value, mild symptoms	51-75% of base line value, exertional dyspnea	26-50% of base line value, resting dyspnea	< 25% of base line value, complete bed rest required
pO ₂	> 85 mmHg	71-85 mmHg	61-70 mmHg	51-60 mmHg	≤ 50 mmHg
pCO ₂	≤ 40 mmHg	41-50 mmHg	51-60 mmHg	61-70 mmHg	> 70 mmHg
Thrombosis / phlebitis	None	-	Superficial thrombophlebitis	Deep vein thrombosis	Pulmonary embolism, venous occlusion
Injection site reaction	Normal	Mild pain, pruritus, erythema	Moderate pain, swelling, phlebitis, inflammation	Ulcer, necrosis, surgical treatment necessary	-
Skin reaction, erythema, systemic	Normal	Asymptomatic erythema or scattered maculopapular efflorescences	Dense efflorescences, pruritus, erythema, desquamation	Generalized maculopapular alterations, strong desquamation	Exfoliative or ulcerative dermatitis
Hand-foot syndrome	None	Minimal alterations, no pain	Painful alterations, function maintained	Painful alterations, defective function	-
Alopecia	None	Moderate patchy alopecia, visible	Complete alopecia	-	-
Allergy	None	Intermittent chills, temperature < 38°C	Urticaria, chills, temperature > 38°C, mild bronchospasm	Bronchospasm, serum sickness, parenteral treatment	Anaphylactic reaction
Tiredness (fatigue)	None	Mild	Moderate, daily activities restricted	Severe, pronounced reduction of activities	No activities possible

LVEF left ventricular ejection fraction, N normal value, PTT partial thromboplastin time, RR blood pressure, SGOT serum glutamic-oxaloacetic transaminase, SGPT serum glutamic-pyruvic transaminase

المراجع:

- 1) DeVita, Vincent T.; Lawrence, Theodore S.; Rosenberg, Steven A. DeVita, Hellman & Rosenberg's Cancer: Principles & Practice of Oncology, 9th Edition Copyright ©2013 Lippincott Williams & Wilkins
- 2) Ries L, Eisner M, Kosary CL, et al. SEER cancer statistics review, 1975-2010. Bethesda, MD: National Cancer Institute, 2011.
- 3) Ferlay J et al. GLOBOCAN 2010. Available from. (accessed 10 June 2013).
- 4) Jemal A, Siegel R, Ward E, et al. Cancer statistics, 2011. CA cancer J clin 2013 ; 58 (2): 71-96.
- 5) Suleiman, M. Bachour; 2008 Epidemiology of Lung Cancer statistics study (2005-2008), AL-Bairouni University Hospital, 05/2009.
- 6) Miki J, Swensen J, Shattuck-Eidens D, et al. A strong candidate for the breast and ovarian cancer susceptibility gene BRCA1, science. 2011.
- 7) Welsch PL, King MC, BRCA1 and the BRCA2 and the genetic of the breast and ovarian cancer. Hum Mol Genet 2011;10:705-713.
- 8) Nichols KE, Malkin D, Garber JE, Fraumeni JF, Li FP: germ-line P53 mutations predispose to wide spectrum of early onset cancer. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev 2011; 10:83-87.
- 9) Manual of clinical oncology fifth edition, Lippincott Williams and Wilkins 2012 Dennis A. Casciato.
- 10) Meijers-Heijboer H, Vanden Ouweland A, Klijn J. et al: low penetrance susceptibility to breast cancer due to CHEK2 1100 delCinnon carriers of BRCA1 or BRCA2 mutations. Nat Genet 2012;31:55-59
- 11) PL, Henson DE, Hutter RV. Benign breast changes and the risk for subsequent breast cancer: an update of the 2010 consensus statement. Cancer Committee of the College of American Pathologists. Arch Pathol Lab Med 2013;122(12):1053.
- 12) Dupont WD, Page DL. Risk factors for breast cancer in women with proliferative breast disease. N Engl J Med 2010;362(3):146
- 13) Chlebowski RT, Hendrix SL, Langer RD, et al. Influence of estrogen plus progestin on breast cancer and mammography in healthy postmenopausal women: the Women's Health Initiative Randomized Trial. JAMA 2011;289(24):3243.
- 14) Kauff ND, Satagopan JM, Robson ME, et al. Risk-reducing salpingo-oophorectomy in women with a BRCA1 or BRCA2 mutation. N Engl J Med 2012;366(21):1609.
- 15) Hancock SL, Tucker MA, Hoppe RT. Breast cancer after treatment of Hodgkin's disease. J Natl Cancer Inst 2011;85(1):25.
- 16) Bhatia S, Yasui Y, Robison LL et al, high risk of subsequent neoplasms continue with extended follow up childhood Hodgkin's disease from the effects study group. J Clin Oncol 2013;21:4386.
- 17) Hunter DJ, Spiegelman D, Adami HO, et al. Cohort studies of fat intake and the risk of breast cancer: a pooled analysis. N Engl J Med 2011;364(6):356.
- 18) Singletary KW, Gapstur SM. Alcohol and breast cancer: review of epidemiologic and experimental evidence and potential mechanisms. JAMA 2011;286(17):2143.

- 19) Chlebowski RT, Hendrix SL, Langer RD, et al. Influence of estrogen plus progestin on breast cancer and mammography in healthy postmenopausal women: the Women's Health Initiative Randomized Trial. *JAMA* 2013;289(24):3243.
- 20) Boyd NF, Guo H, Martin LJ, et al. Mammographic density and the risk and detection of breast cancer. *N Engl J Med* 2011;356(3):227
- 21) U.S.preventing services Task Force . screening for breast cancer :recommendation and rationale .*Ann intern Med* 2012. 137(5 pt 1):344-346
- 22) Donegan WL ,Introduction to the history of breast cancer . in :Donegan WL , Spratt JS ,eds cancer of breast .4th ed. Philadelphia :WB saunders, 2010:1-15.
- 23) Sikles EA , filly RA ,callen PW, breast cancer detection with sonography and mammography : comparison using state of the art equipment .*AJR Am J Roentgenol*2010;140(5):843-845.
- 24) American college of radiology .breast image reporting and data system (BI-RADS).Reston ,VA:ACR,2013.
- 25) U.S.Department of health and human services .Food and drug administration quality mammography standards .Final rule Fed Register2011;62:208.
- 26) Orel SG ,Schnall MD ,MR imaging of the breast for detection,diagnosis ,and staging of breast cancer.*radiology* 2011;220(1):13-30.
- 27) Carney PA ,Goodrish ME,Mackenzi T, et al. Utilization of screening mammography in new Hampshire . *cancer*2012;104(8):1726-1732.
- 28) Hammond S, Keyhani-Rofagha S, O'Toole RV. Statistical analysis of fine needle aspiration cytology of the breast. A review of 678 cases plus 4,265 cases from the literature. *Acta Cytol* 2010;31(3):276.
- 29) M.Salamoon,M.Bachour,M.Kenj,et al.Her-2/neu status in Syrian women with breast carcinoma.*ESMO*,2013 Amesterdam,Netherlands.2013;(9):113
- 30) Hanahan D, Weinberg RA,the hallmark of cancer.*cell*2010;100:57-70.
- 31) Oh J , Grosshans D ,Wong S ,Slamon D.Identification of differentially expressed genes associated with HER-2 \neu overexpression in human breast cancer cell. *Nucl Acid Res* 2010;27(20):4008-4017.
- 32) Chang J, Hilsenbeck SG. Prognostic and predictive markers. In: Harris LM Jr, Morrow M, Osborne CK, eds. *Diseases of the breast*, 3rd ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2012:675.
- 33) CL , Allen C,Henson DE ,Relation of tumor size,lymph node statue, and survival in 24,740 breast cancer case. *Cancer*2010;63(1):181-187.
- 34) Chen YY, Connolly JL , Harris J,et al .pridictor of axillary lymph node metastases (ALNM) in patient with breast cancer 1 cm or small (T1a,b):implication for axillary dissection (meeting abstract) .*Mod Pathol* 2010;78:17A.
- 35) Gilchrist KW ,Kalish L, Gould VE ,et al.Interobserver reproducibility of histopathological features in stage II breast cancer .An ECOG study. *breast cancer Res Treat* 2010;5:3-10.
- 36) Bloom HJG , Richardson WW.Hisological grading and prognosis in breast cancer. *Br J Cancer* 2010;11:359-377.
- 37) NCCN GIUDELINES VERSION 3.2014 BREAST CANCER.
- 38) Fisher B,Land S, Mamounas E,et al.Prevention of invasive breast cancer in women with ductal carcinoma in situ: an update of the National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project experience. *Semin Oncol* 2011;28(4):400.

- 39) Bijker N, Meijnen P, Peterse JL, et al. Breast-conserving treatment with or without radiotherapy in ductal carcinoma- in- situ: ten-year results of European Organisation for Research and Treatment of cancer randomized phase III trial 10853- a study by the EORTC Breast Cancer Cooperative Group and EORTC Radiotherapy Group. *J Clin Oncol* 2010;24(21):3381.
- 40) Morrow M, Harris JR. Practice guideline for breast conservation therapy in the management of ductal carcinoma in situ. 2010 Practice Guidelines and Technical Standards, American College of Radiology World Wide .
- 41) Cuzick J, Sestak I, Pinder SE, et al. Beneficial effect of tamoxifen for women with DCIS: Long-Term Results from the UK/ANZ DCIS Trial in Women with Locally Excised DCIS. *Cancer Res* 2010;69:34.
- 42) Hughes II, Wang M, Page DL, et al. Local excision alone without irradiation for ductal carcinoma in situ of the breast: a trial of the Eastern Cooperative Oncology Group. *J Clin Oncol* 2010;27(32):5319
- 43) Julian TB, Land S, Haile, et al. Is sentinel node biopsy in DCIS necessary? *Ann Surg Oncol* 2011;135:11.
- 44) ATLAS OF CLINICAL ONCOLOGY: BREAST CANCER.
- 45) Fisher B, Anderson S, Bryant J, et al. Twenty-year follow-up of a randomized trial comparing total mastectomy, Lumpectomy, and Lumpectomy plus irradiation for the treatment of invasive breast cancer. *N Engl J Med* 2012;347(16):1233.
- 46) Veronesi U, Cascinelli N, Mariani L, et al. Twenty- year follow-up of a randomized study comparing breast-conserving surgery with radical mastectomy for early breast cancer. *N Engl J Med* 2012;347(16):1227.
- 47) Pierce LJ, Levin AM, Rebbeck TR, et al. Ten-year multi-institutional results of breast-conserving surgery and radiotherapy in BRCA1/2 associated stage I/II breast cancer. *J Clin Oncol* 2011;24(16):2437.
- 48) Early Breast Cancer Trialists Group. Favourable and unfavourable effects on long- term survival of radiotherapy for early breast cancer: an overview of the randomised trials. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group. *Lancet* 2012;355(9217):1757.
- 49) Berry DA, Cronin KA, Plevritis SK, et al. Effect of screening and adjuvant therapy on mortality from breast cancer. *N Engl J Med* 2012;353(17):1784.
- 50) Higgins MJ, Stearns V. Pharmacogenetics of endocrine therapy for breast cancer. *Annu Rev Med* 2011;62:281-293.
- 51) National Institute for Health and Clinical Excellence. Hormonal therapies for the adjuvant treatment of early oestrogen-receptor-positive breast cancer. Technology appraisal TA112. London: NICE; November 2010.
- 52) Coombes RC, Hall E, Gibson LJ, et al. A randomized trial of Exemestane after two to three years of tamoxifen therapy in postmenopausal women with primary breast cancer. *N Engl J Med* 2012;350(11):1081.
- 53) Goss PE, Ingle JN, Martino S, et al. A randomized trial of letrozole in postmenopausal women after five years of tamoxifen therapy for early stage breast cancer. *N Engl J Med* 2013;349(19):1793.
- 54) Fisher B, Costantino JP, Wickerham DL, et al. Tamoxifen for the prevention of breast cancer: current status of National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project P-1 study. *J Natl Cancer Inst* 2010;97:1652-1662.
- 55) BIG 1-98 Collaborative Group, Mouridsen H, Giobbie-Hurder A, et al. letrozole therapy alone or in sequence with tamoxifen in women with breast cancer. *N Engl J Med* 2010;361(8):766.

- 56) E. A. Musgrove and R. L. Sutherland, "Biological determinants of endocrine resistance in breast cancer," *Nature Reviews Cancer*, vol. 9, no. 9, pp. 631–643, 2010. View at Publisher · View at Google Scholar · View at Scopus.
- 57) Sotiriou C, Pusztai L: Gene-expression signatures in breast cancer. *N Engl J Med* 360:790,2010.
- 58) Toledano A, Garaud P, Serin D, et al. Concurrent administration of adjuvant chemotherapy and radiotherapy after breast-conserving surgery enhances late toxicities: long-term results of the ARCOSEIN multicenter randomized study.*Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2013;65(3):324.
- 59) Bellon JR, Come SE, Gelman RS, et al. Sequencing of chemotherapy and radiation therapy in early- stage breast cancer: updated results of a prospective randomized trial.*J Clin Oncol* 2013;23(9):2934.
- 60) Sartor CI, Peterson BL, Woolf S, et al. Effect of addition of adjuvant paclitaxel on radiotherapy delivery and locoregional control of node- positive breast cancer: cancer and leukemia group B9344. *J Clin Oncol* 2012;23(2):30.
- 61) Henderson I, Berry D, Demetri G, et al. Improved outcomes from adding sequential Paclitaxel but not from escalating Doxorubicin dose in an adjuvant chemotherapy regimen for patients with node-positive primary breast cancer. *J Clin Oncol* 2013;21:976-983.
- 62) Mamounas E, Bryant J, Lembersky B, et al. Paclitaxel after doxorubicin plus cyclophosphamide as adjuvant chemotherapy for node-positive breast cancer: results from NSABP B-28. *J Clin Oncol* 2012;23:3686-3696.
- 63) Citron ML, Berry DA, Cirincione C, et al. Randomized trial of dose-dense versus conventionally scheduled and sequential versus concurrent combination chemotherapy as postoperative adjuvant treatment of node-positive primary breast cancer: first report of Intergroup Trial C9741/Cancer and Leukemia Group B Trial 9741. *J Clin Oncol* 2011;21:1431-1439.
- 64) Sparano JA, Wang M, Martino S, et al. Phase III study of doxorubicin-cyclophosphamide followed by paclitaxel or docetaxel given every 3 weeks or weekly in operable breast cancer. Results of Intergroup Trial E1199. *J Clin Oncol* 2011;25:500-518.
- 65) Jones S, Holmes FA, O'Shaughnessy J, et al. Docetaxel with cyclophosphamide is associated with an overall survival benefit compared with doxorubicin and cyclophosphamide: 7-year follow-up of US Oncology Research trial. *J Clin Oncol* 2010;27:1177-1183.
- 66) Bang SM, Heo DS, Lee KH, et al. Adjuvant doxorubicin and cyclophosphamide, methotrexate, and 5-fluorouracil chemotherapy in premenopausal women with axillary lymph node positive breast carcinoma. *Cancer* 2011;89:2521-2526.
- 67) Sparano J, Wang M, Martino S, et al. Weekly paclitaxel in the adjuvant treatment of breast cancer. *N Engl J Med* 2011;358: 1663-1671.
- 68) LoRusso PM, Weiss D, Guardino E, Girish S, Sliwkowski MX (October 2011). "Trastuzumab emtansine: a unique antibody-drug conjugate in development for human epidermal growth factor receptor 2-positive cancer". *Clin. Cancer Res.* 17 (20): 6437–47. (accessed 7 June 2013).
- 69) Piccart-Gebhart MJ, Procter M, Leyland-Jones B, et al. Trastuzumab after adjuvant chemotherapy in HER2-positive breast cancer. *N Engl J Med* 2013; 353: 2659–72.
- 70) Van der Hage JA, Van de Velde CJ, Julien JP, et al. Preoperative chemotherapy in primary operable breast cancer: results from the European organization for research and treatment of cancer trial 10902. *J Clin Oncol* 2011;19(22):4224.
- 71) Fisher B, Bryant J, Wolmark N, et al. Effect of preoperative chemotherapy on the outcome of women with operable breast cancer. *J Clin Oncol* 2011;16(8):2672.

- 72) Bear HD, Anderson S, Smith RE, et al. Sequential preoperative or postoperative docetaxel add to preoperative doxorubicin plus cyclophosphamide for operable breast cancer; national surgical adjuvant breast and bowel project protocol B-27. *J Clin Oncol* 2012;24(13):2029.
- 73) Buzdar AU, Valero V, Ibrahim NK, et al. Neoadjuvant therapy with paclitaxel followed by 5-fluorouracil, epirubicin, and cyclophosphamide chemotherapy and concurrent trastuzumab in human epidermal growth factor receptor-2-positive operable breast cancer: an update of the initial randomized study population and data of additional patients treated with the same regimen. *Clin Cancer Res* 2010;13(1):228.
- 74) Mauri D, Pavlidis N, Ioannidis JP. Neoadjuvant versus adjuvant systemic treatment in breast cancer: a meta-analysis. *J Natl Cancer Inst* 2013;97(3):188.
- 75) Gianni L, Pienkowski T, Im YH, et al. Efficacy and safety of neoadjuvant pertuzumab and trastuzumab in women with locally advanced, inflammatory, or early HER2-positive breast cancer (NeoSphere): a randomised multicentre, open-label, phase 2 trial. *Lancet Oncol* 2012;13:25-32.
- 76) Doyle T, Schultz DJ, Peters C, et al. Recurrent Breast Cancer Long-term results of local recurrence after breast conservation treatment for invasive breast cancer. *International Journal of Radiation Oncology, Biology and Physics*. 2011;51:74-80.
- 77) Telli ML, Carlson RW. chemotherapy for metastatic breast cancer.. *Clin Breast Cancer*. 2010 Jun;9 Suppl 2:S66-72.
- 78) Gianni L, Pienkowski T, Im YH, et al: Efficacy and safety of neoadjuvant pertuzumab and trastuzumab in women with locally advanced, inflammatory, or early HER2-positive breast cancer (NeoSphere): A randomised multicentre, open-label, phase 2 trial. *Lancet Oncol* 13:25-32, 2012.
- 79) National Institute for Health and Clinical Excellence. Breast cancer (early & locally advanced): diagnosis and treatment. Clinical guideline CG80. London: NICE; February 2011.
- 80) Clarke M, Collins R, Darby S, et al. Effects of radiotherapy and of differences in the extent of surgery for early breast cancer on local recurrence and 15-year survival: an overview of the randomised trials *Lancet* 2012;366(9503):2087.
- 81) Mayer EL, Burstein HJ. Chemotherapy for metastatic breast cancer. *Hematol Oncol Clin North Am* 2011;21:257.
- 82) Stebbing J, Slater S and Slevin M. Breast cancer (metastatic). Clinical Evidence Handbook. BMJ Publishing Group Limited. London; June 2011.
- 83) Stopeck AT, Lipton A, Body JJ, et al. Denosumab compared with zoledronic acid for the treatment of bone metastases in patients with advanced breast cancer: A randomized, double-blind study. *J Clin Oncol* 2010;28:5132-5139.
- 84) Cobleigh MA, Vogel CL, Tripathy D, et al. Multinational study of the efficacy and safety of humanized anti-HER2 monoclonal antibody in women who have HER2-overexpressing metastatic breast cancer that has progressed after chemotherapy for metastatic disease. *J Clin Oncol* 2011;17:2639-2648
- 85) Geyer C, Forster J, Lindquist D, et al. Lapatinib plus Capecitabine for HER2-positive advanced breast cancer. *N Engl J Med* 2011;355:2733-2743
- 86) Swain S, Kim S-B, Cortes J, et al. Confirmatory overall survival(OS) analysis of CLEOPATRA: a randomized, double-blind, placebo controlled Phase III study with pertuzumab (P), trastuzumab (T), and docetaxel (D) in patients (pts) with HER2-positive first-line (1L) metastatic breast cancer (MBC). *Cancer Research* 2012;72:P5-18-26.

- 87) Badwe R, Parmar V, Hawaldar R, et al. Surgical removal of primary breast tumor and axillary lymph nodes in women with metastatic breast cancer at first presentation: a randomized controlled trial. Presented at: 2013 . San Antonio Breast Cancer Symposium 2013:Abstract S2-02
- 88) Hortobagyi GN, Theriault RL, Lipton A, et al. Long-term prevention of skeletal complications of metastatic breast cancer with pamidronate Protocol 19 Aredia Breast Cancer Study Group. *J Clin Oncol* 2012;16:2038-2044
- 89) Hortobagyi GN, Theriault RL, Porter L, et al. Efficacy of pamidronate in reducing skeletal complications in patients with breast cancer and lytic bone metastases. Protocol 19 Aredia Breast Cancer Study Group. *N Engl J Med* 2013;335:1785-1791.
- 90) Pecherstorfer M, Rivkin S, Body J-J, et al. Long-term safety of intravenous ibandronic acid for up to 4 years in metastatic breast cancer: an open-label trial. *Clin Drug Investig* 2012;26:315-322.
- 91) Vergote I, Bonnetterre J, Thurlimann B, et al. Randomised study of anastrozole versus tamoxifen as first-line therapy for advanced breast cancer in postmenopausal women. *Eur J Cancer* 2010;36 Suppl 4:S84 -85.
- 92) Gibson L, Lawrence D, Dawson C, Bliss J. Aromatase inhibitors for treatment of advanced breast cancer in postmenopausal women *Cochrane Database Syst Rev* 2011
- 93) Nabholz JM, Buzdar A, Pollak M, et al. Anastrozole is superior to tamoxifen as first-line therapy for advanced breast cancer in postmenopausal women: results of a North American multicenter randomized trial. Arimidex Study Group. *J Clin Oncol* 2010;18:3758-3767
- 94) PHYSICAINS,CANCER CHEMOTHERAPY DRUG MANUAL 20\ .
- 95) A. U. Buzdar, "Fulvestrant—a novel estrogen receptor antagonist for the treatment of advanced breast cancer," *Drugs of Today*, vol. 44, no. 9, pp. 679–692, 2013. View at Publisher · View at Google Scholar · View at Scopus.
- 96) Ingle JN, Suman VJ, Rowland KM, et al. Fulvestrant in women with advanced breast cancer after progression on prior aromatase inhibitor therapy: North Central Cancer Treatment Group Trial N0032. *J Clin Oncol* 2011;24:1052-1056.
- 97) Carrick S, Parker S, Wilcken N, et al. Single agent versus combination chemotherapy for metastatic breast cancer. *Cochrane Database Syst Rev* 2010.
- 98) Perou CM, Sørli T, Eisen MB, et al.(2010) Molecular portraits of human breast tumours. *Nature* 406:747–752.
- 99) Sørli T, Perou CM, Tibshirani R, et al.(2011) Gene expression patterns of breast carcinomas distinguish tumor subclasses with clinical implications. *Proc Natl Acad Sci U S A* 98:10869–10874.
- 100) Tapia C, Savic S, Wagner U, et al. HER2 gene status in primary breast cancers and matched distant metastases. *Breast Cancer Res* 2011;9
- 101) Dybdal N, Leiberman G, Anderson S, et al. Determination of HER2 gene amplification by fluorescence in situ hybridization and concordance with the clinical trials immunohistochemical assay in women with metastatic breast cancer evaluated for treatment with trastuzumab. *Breast Cancer Res Treat* 2012;93:3-11
- 102) Wang S, Saboorian MH, Frenkel E, et al. Laboratory assessment of the status of Her2/neu protein and oncogene in breast cancer specimens: comparison of immunohistochemistry assay with fluorescence in situ hybridisation assays. *J Clin Pathol* 2010;53:374-381
- 103) National Institute for Health and Clinical Excellence. The clinical effectiveness and cost effectiveness of trastuzumab for breast cancer. Technology appraisal TA34. London: NICE; March 2012.

- 104) LoRusso PM, Weiss D, Guardino E, Girish S, Sliwkowski MX (October 2011).
"Trastuzumab emtansine: a unique antibody-drug conjugate in development for human epidermal growth factor receptor 2-positive cancer". *Clin. Cancer Res.* 17 (20): 6437–47..
(accessed 7 June 2013).
- 105) Baselga J, Albanell J, Molina MA, et al. Mechanism of Action of Trastuzumab and Scientific Update, *Semin Oncol*, 2010, 28 (5 suppl 16): 4-11.
- 106) Vogel CL, Cobleigh MA, Tripathy D, et al. Efficacy and safety of trastuzumab as a single agent in first-line treatment of HER2-overexpressing metastatic breast cancer. *J Clin Oncol* 2011;20:719–26.
- 107) Verma S, Engl J, Molin J, et al. Trastuzumab for HER2-positive Advanced Breast Cancer. *Med* 2012; 367:1783-1791.
- 108) Swain S, Kim S-B, Cortes J, et al. Confirmatory overall survival(OS) analysis of CLEOPATRA: a randomized, double-blind, placebo- controlled Phase III study with pertuzumab (P), trastuzumab (T), and docetaxel (D) in patients (pts) with HER2-positive first-line (1L) metastatic breast cancer (MBC). *Cancer Research* 2012;72:P5-18-26
- 109) Geyer C, Forster J, Lindquist D, et al. Lapatinib plus Capecitabine for HER2-positive advanced breast cancer. *N Engl J Med* 2006;355:2733-2743.
- 110) Baselga J, Bradbury I, Eidtmann H, et al. Lapatinib with trastuzumab for HER2-positive early breast cancer (NeoALTTO): a randomised, open-label, multicentre, phase 3 trial. *Lancet* 2012;379:633-640
- 111) Piccart-Gebhart M, Procter M, Leyland-Jones B, et al Trastuzumab after adjuvant chemotherapy in HER2-positive breast cancer. *N Engl J Med* 2011;353:1659-1672.
- 112) Romond E, Perez E, Bryant J, et al. Trastuzumab plus adjuvant chemotherapy for operable HER2-positive breast cancer. *N Engl J Med* 2011;353:1673-1684
- 113) Slamon D, Eiermann W, Robert N, et al. Adjuvant trastuzumab in HER2-positive breast cancer. *N Engl J Med* 2011;365:1273-1283
- 114) Perez EA, Romond EH, Suman VJ, et al. Four-year follow-up of trastuzumab plus adjuvant chemotherapy for operable human epidermal growth factor receptor 2-positive breast cancer: joint analysis of data from NCCTG N9831 and NSABP B-31. *J Clin Oncol* 2011;29:3366-3373.
- 115) Roche H, Fumoleau P, Spielmann M, et al. Sequential adjuvant epirubicin-based and docetaxel chemotherapy for node-positive breast cancer patients: the FNCLCC PACS 01 Trial. *J Clin Oncol* 2010;24:5664-5671
- 116) Joensuu H, Kellokumpu-Lehtinen P, Bono P, et al. Adjuvant docetaxel or vinorelbine with or without trastuzumab for breast cancer *N Engl J Med* 2010;354:809-820.
- 117) Spielmann M, Roché H, Delozier T, et al. Trastuzumab for patients with axillary-node-positive breast cancer: results of the FNCLCC-PACS04 trial. *J Clin Oncol* 2010;27:6129-6134
- 118) Hurley J, Doliny P, Reis I, et al. Docetaxel, cisplatin, and trastuzumab as primary systemic therapy for human epidermal growth factor receptor 2-positive locally advanced breast cancer.
- 119) Schneeweiss A, Chia S, Hickish T, et al. Pertuzumab plus trastuzumab in combination with standard neoadjuvant anthracycline containing and anthracycline-free chemotherapy regimens in patients containing and anthracycline-free chemotherapy regimens in patients with HER2-positive early breast cancer: a randomized phase II cardiac safety study (TRYPHAENA). *Ann Oncol* 2013;24:2278-2284
- 120) Berry DA, Muss HB, Thor AD, et al. HER-2/neu and p53 expression versus tamoxifen resistance in estrogen receptor-positive node-positive breast cancer. *J Clin Oncol* 2010;18:3471-3479.

- 121) De Laurentiis M, Arpino G, Massarelli E, et al. A meta-analysis on the interaction between HER-2 expression and response to endocrine treatment in advanced breast cancer. *Clin Cancer Res* 2012;11:4741-4748
- 122) Kaufman B, Mackey JR, Clemens MR, et al. Trastuzumab plus anastrozole versus anastrozole alone for the treatment of postmenopausal women with human epidermal growth factor receptor 2-positive, hormone receptor-positive metastatic breast cancer: results from the randomized phase III TAnDEM study. *J Clin Oncol* 2011;27:5529-5537.
- 123) Lipton A, Mouridsen H, Ali S et al. Serum HER-2/neu and response to the aromatase inhibitor letrozole versus tamoxifen. *Breast Cancer Res Treat* 2011;69:210.
- 124) Slamon DJ, Leyland-Jones B, Shak S, et al. Use of chemotherapy plus a monoclonal antibody against HER-2 for metastatic breast cancer that overexpresses HER-2. *N Engl J Med* 2011;344(11):783.
- 125) Goldhirsch A, Piccart-Gebhart M, Procter M, et al. HERA TRIAL: 2 years versus 1 year of trastuzumab after adjuvant chemotherapy in women with HER2-positive early breast cancer at 8 years of median follow up. *Cancer Research* 2012;72:S5-2.
- 126) Baselga J, Albanell J, Molina MA, et al. Mechanism of Action of Trastuzumab and Scientific Update, *Semin Oncol*, 2011, 28(5 suppl 16):4-11.
- 127) Carbonell X, Baselga J, Castaneda-Soto NJ, et al. Phase II study of Efficacy, safety, and pharmacokinetics of Trastuzumab Monotherapy administered on a 3-weekly schedule, *J Clin Oncol*, 2012, 23(10):2162-71.
- 128) Pant S, Landon MB, Blumenfeld M, et al. Treatment of breast cancer with trastuzumab during pregnancy. *J Clin Oncol* 2010;26:1567-1569.
- 129) Waterston AM, Graham J. Effect of Adjuvant Trastuzumab on Pregnancy. *J Clin Oncol* 2011;24:321-322
- 130) Seidman A, Hudis C, Pierri MK, et al. Cardiac dysfunction in the trastuzumab clinical trials experience. *J Clin Oncol* 2012;20(5):1215.
- 131) Telli ML, Hunt SA, Carlson RW, Guardino AE. Trastuzumab- related cardiotoxicity: calling into question the concept of reversibility. *J Clin Oncol* 2012;25:3525-3533.
- 132) Gianni L, Dafni U, Gelber RD, et al. Treatment with trastuzumab for 1 year after adjuvant chemotherapy in patients with HER2-positive early breast cancer: a 4-year follow-up of a randomised controlled trial. *Lancet Oncol* 2011; 12: 236–44.
- 133) Verma S, Miles D, Gianni L, et al. Trastuzumab Emtansine for HER2-positive Advanced Breast Cancer. *N Engl J Med* 2012; 367:1783-1791.
- 134) Romond E, Suman V, Jeong J-H, et al. Trastuzumab plus adjuvant chemotherapy for HER2-positive breast cancer: Final planned joint analysis of overall survival (OS) from NSABP B-31 and NCCTG N9831 *Cancer Research* 2012;72:S5-5
- 135) Joensuu H, Bono P, Kataja V, et al. Fluorouracil, epirubicin, and cyclophosphamide with either docetaxel or vinorelbine, with or without trastuzumab, as adjuvant treatments of breast cancer: final results of the FinHer Trial. *J Clin Oncol* 2010;27:5685-5692

