الجمهورية العربية السورية
وزارة التعليم العالي
جامعة دمشق
كلية الطب البشري
قسم التشريح المرضي

دراسة العوامل الباثولوجية التنبؤية بوجود نقائل إلى العقد اللمفية في سرطان الثدي البدئي عند النساء

Pathological Factors Predicting the Axillary Lymph Node Metastases in Primary Breast Cancer in Women

بحث علمي أعد لنيل شهادة الدراسات العليا التخصصية في التشريح المرضي والخلويات المرضية

إعداد طالبة الدراسات العليا ميس واثق صالح

إشراف
أ.م. ياسر السيد علي
أستاذ في التشريح المرضي
كلية الطب البشري
جامعة دمشق

رئاسة
م.د. أيمن صمون
رئيس قسم التشريح المرضي
كلية الطب البشري
جامعة دمشق

شكر وامتنان

أتوجه بالشكر الجزيل **للأستاذ المدرس الدكتور ياسر السيد علي** المدرس في قسم التشريح المرضي في كلية الطب البشري بجامعة دمشق لتفضله بالإشراف على هذا البحث.

كما أتوجه بالشكر والامتنان لجميع أساتذتي في قسم التشريح المرضي وأخص بالذكر **الأستاذ الدكتور إياد الشطي والأستاذ الدكتور أيمن صمون** لما قدموه لنا من دعم خلال سنوات دراستنا.

والشكر الجزيل لجميع العاملين في قسم التشريح المرضي بجامعة دمشق والمشافي الجامعية التابعة لها من أطباء مشرفين وفنيين ومخبريين ولجميع الزملاء والزميلات من طلاب الدراسات العليا في قسم التشريح المرضي على تعاونهم ومساندتهم.

خالص الشكر والامتنان لمن كانوا بمثابة المعلمين والمرشدين الأوائل **الدكتور مرعي عقيل ، الدكتور سليمان خليل** ، والزميلة العزيزة **الدكتورة هلا شيخ الأرض** اللذين لم يبخلوا يوما" بالنصح وإجزاء العلم.

وأخيرا" خالص شكري ومحبتي لمن كان وجودهن عونا" دائما" وذكريات طيبة لا تنسى رفيقتي الدرب **الدكتورة ريما الأسعد والدكتورة ياسمين رحمة**.

إهداء

إلى الملاك التي تنير أيامي وتهبني الحياة باستمرار نبع العطاء الذي لا ينضب ... أمي

إلى السند الدائم صاحب القلب الطيب مصدر ثقتي وفخري ... أبي

إلى مثلي الأعلى الذي يصغرني سنا" إلى من تستمد الأخوة معانيها من أخلاقك ... أخي سليمان

إلى الإخوة الذين لم تلدهم أمي رفاق الطفولة والشباب ... رهف . نور . رشا . حسن . حنين

إلى صديقات العمر ورفيقات الروح ... هبة . نور . نها

إلى صديقتي الغالية التي أمضيت برفقتها أجمل أيامي في دمشق ... ولاء

وإلى كل من آمن بي ودعمني ووقف إلى جانبي يوما"...

المحتويات:

- **شكر وامتنان..... ٢**
- **إهداء..... ٣**
- **المحتويات..... ٤**
- **أهمية البحث..... ٥**
- **أهداف البحث..... ٦**
- **الدراسة النظرية:..... ٧**
  - ✓ البنية التشريحية الوظيفية للثدي..... ٧
  - ✓ انتشار سرطان الثدي..... ١١
  - ✓ العوامل المؤهبة لسرطان الثدي..... ١٢
  - ✓ تصنيف أورام الثدي..... ١٣
  - ✓ العوامل الإنذارية في سرطان الثدي:..... ١٥
    - o العمر..... ١٥
    - o النقائل البعيدة..... ١٥
    - o حالة العقد اللمفية الإبطية..... ١٥
    - o قياس الورم..... ١٦
    - o النمط النسيجي للورم..... ١٧
    - o الدرجة النسيجية للورم..... ١٨
    - o الصمات الوعائية الورمية..... ١٩
    - o المستقبلات الهدفية..... ٢٠
    - o الرشاحة اللمفاوية المرافقة للورم..... ٢٣
    - o وجود أو غياب المركبة السرطانية داخل القنوية (DCIS)..... ٢٤
    - o النخر الورمي..... ٢٤
  - ✓ استئصال سرطان الثدي جراحيا"..... ٢٥
  - ✓ لمحة توضيحية عن مفهوم العقدة الحارسة..... ٢٥
  - ✓ الاختلاطات السريرية الناجمة عن تجريف القعد اللمفية الإبطية..... ٢٦
- **الدراسة العملية والإحصائية:..... ٢٧**
  - ✓ تصميم الدراسة..... ٢٧
  - ✓ المواد وطرائق العمل..... ٢٧
  - ✓ الدراسة الإحصائية..... ٢٨
  - ✓ النتائج..... ٢٨
- **صور لبعض عينات الدراسة..... ٤٨**
- **المناقشة..... ٥٨**
- **الاستنتاجات..... ٦٢**
- **التوصيات والمقترحات..... ٦٣**
- **المراجع..... ٦٤**

❖ أهمية البحث:

- تم إجراء العديد من الدراسات حول العوامل الباثولوجية التي من الممكن أن تنبئ بوجود نقائل إلى العقد اللمفية الإبطية لدى مريضات كارسينوما الثدي البدئية :

✓ بعض تلك الدراسات أظهرت أن صغر سن المريضات وزيادة حجم الورم ووجود الصمات الوعائية الورمية ترافق مع ارتفاع نسبة وجود نقائل للعقد اللمفية الإبطية المجرفة[1].

✓ بعض الدراسات الأخرى أظهرت ارتفاع نسبة النقائل للعقد مع زيادة الدرجة النسيجية للورم وفي بعض الأنماط النسيجية لكارسينوما الثدي مثل الكارسينوما القنوية الغازية بالمقارنة مع أنماط نسيجية أخرى مثل الكارسينوما الفصيصية الغازية والكارسينوما المخاطية والكارسينوما الأنبوبية [2].

✓ دراسات أخرى أظهرت ترافق إيجابية المستقبلات الهرمونية للأستروجين والبروجسترون ضمن الورم مع ارتفاع نسبة وجود نقائل للعقد اللمفية الإبطية [2 3].

- في دراستنا الحالية قمنا بتقييم علاقة العوامل المدروسة مع وجود أو غياب النقائل للعقد اللمفية الإبطية المجرفة ، بهدف المساعدة في تطوير أسس معينة للتنبأ بخطر نقائل العقد اللمفية والمساعدة في تجنب تعريض المريضات الغير مرجح وجود نقائل للعقد لديهن لتجريف العقد اللمفية الإبطية وبالتالي تجنب الاختلاطات الناجمة عن هذا التجريف والتي تترافق مع ضرر وظيفي للمريضات. [24]

❖ أهداف البحث:

١) دراسة احتمالية وجود علاقة بين عمر المريضة عند تشخيص الإصابة بسرطان الثدي البدئي وبين حالة العقد اللمفية الإبطية.

٢) دراسة احتمالية وجود علاقة بين قياس الورم في سرطانات الثدي البدئية وبين حالة العقد اللمفية الإبطية.

٣) دراسة احتمالية وجود علاقة بين النمط النسيجي للورم في سرطانات الثدي البدئية وبين حالة العقد اللمفية الإبطية.

٤) دراسة احتمالية وجود علاقة بين الدرجة النسيجية للورم في سرطانات الثدي البدئية وبين حالة العقد اللمفية الإبطية.

٥) دراسة احتمالية وجود علاقة بين وجود الصمات الوعائية الورمية في سرطانات الثدي البدئية وبين حالة العقد اللمفية الإبطية.

٦) دراسة احتمالية وجود علاقة بين إيجابية وسلبية المستقبلات الهرمونية للاستروجين والبروجسترون في سرطانات الثدي البدئية وبين حالة العقد اللمفية الإبطية.

٧) دراسة احتمالية وجود علاقة بين حالة مستقبلات عامل النمو البشروي الHer-2 في سرطانات الثدي البدئية وبين حالة العقد اللمفية الإبطية.

٨) دراسة احتمالية وجود علاقة بين الرشاحة اللمفاوية المرافقة للورم في سرطانات الثدي البدئية وبين حالة العقد اللمفية الإبطية.

٩) دراسة احتمالية وجود علاقة بين وجود أو غياب المركبة السرطانية داخل القنوية في سرطانات الثدي البدئية وبين حالة العقد اللمفية الإبطية.

١٠) دراسة احتمالية وجود علاقة بين وجود أو غياب النخر الورمي في سرطانات الثدي البدئية وبين حالة العقد اللمفية الإبطية.

١١) تحديد العوامل الباثولوجية التي تنبئ بوجود أو غياب النقائل الورمية للعقد اللمفية الإبطية في سرطانات الثدي البدئية.

١٢) تحديد فئات المريضات المستفيدات من تجريف العقد اللمفية الإبطية.

١٣) تجنب تجريف العقد اللمفية الإبطية لدى المريضات الغير مرجح وجود نقائل للعقد لديهن وبالتالي تجنب الاختلاطات الناجمة عن هذا التجريف.

❖ الدراسة النظرية:

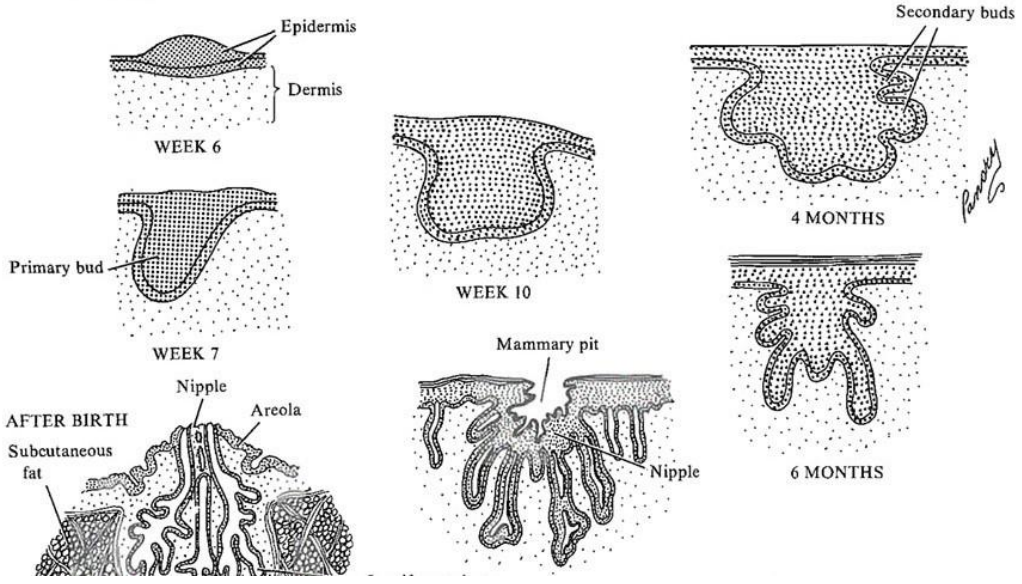
البنية التشريحية الوظيفية للثدي:

- يوجد ثلاثة مظاهر مهمة تميز غدة الثدي عن باقي الأعضاء وتلعب دورا" أساسيا" في تدبير وعلاج أمراض الثدي:[5]
  - ✓ أولا" القيام بوظيفة تغذوية داعمة للرضيع.
  - ✓ ثانيا" التبدلات البنيوية الدورية التي تطرأ على الثدي خلال فترة النضج، وخصوصا" أثناء الحمل.
  - ✓ أخيرا" الثدي كعضو ظاهر عيانيا" يملك خصوصية اجتماعية وشخصية يتفرد بها عن باقي الأعضاء.

ولذلك فإن فهم آفات الثدي يتطلب معرفة دقيقة بالبنية التشريحية والنسيجية لغدة الثدي.

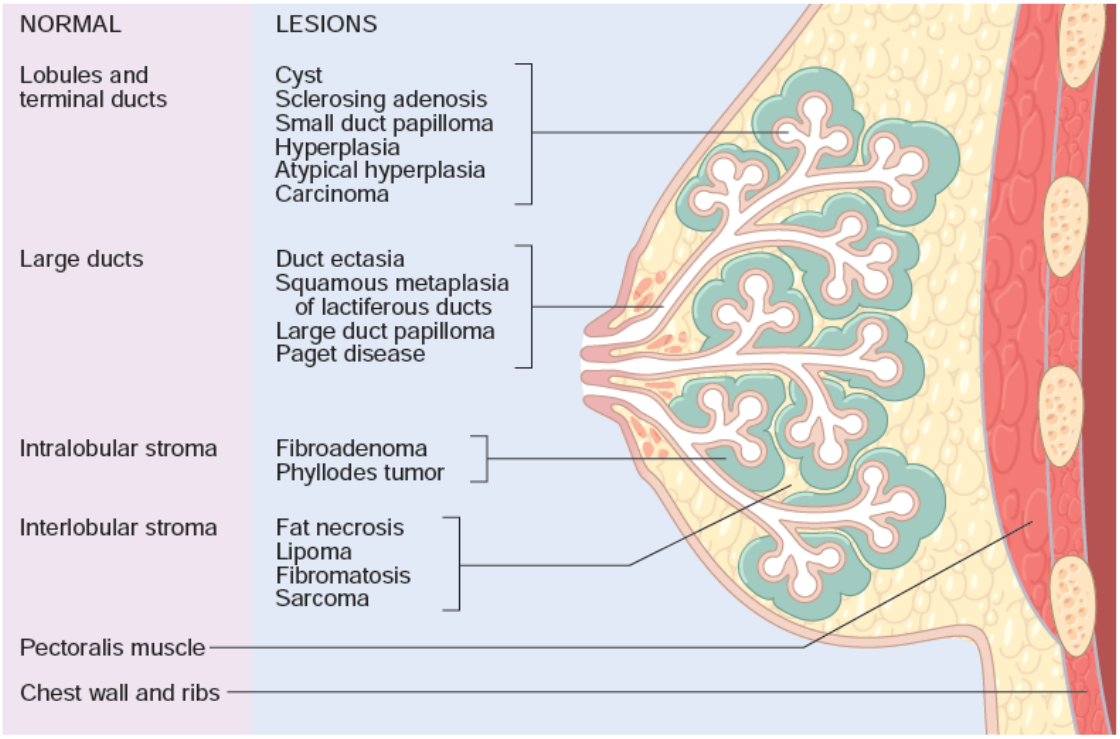
جنينيا":[6]

- يعتبر الثدي غدة بشروية لأنه ينشأ كرتج من البشرة يمتد ضمن الأدمة.
- يبدأ تطور غدة الثدي في الأسبوع الرابع، حيث يبدأ الأديم الظاهر والأديم المتوسط تحته بالتكاثر والتمايز لتشكيل الجلد.
- ينشأ الثدي من النتوءات الثديية (خطوط الحليب milk lines)، وهي عبارة عن تسمك بالأديم الظاهر يظهر على الوجه البطني للجنين في الأسبوع الخامس.
- هذه النتوءات تمتد من الإبط إلى المنطقة المتوسطة العليا من الفخذ. عند الإنسان معظم هذه النتوءات تتوقف عن التطور وتختفي خلال نمو الجنين. بقاء أجزاء من هذه النتوءات (خطوط الحليب) يؤدي إلى ظهور الثدي الهاجر (ectopic mammary tissue) ، والذي يظهر في الغالب في منطقة الإبط أو الفرج.
- التسمك الميزانشيمي يحدث حول السويقة الظهارية (برعم الثدي)، في موقع تطور الثدي ضمن جدار الصدر في الأسبوع الخامس عشر.



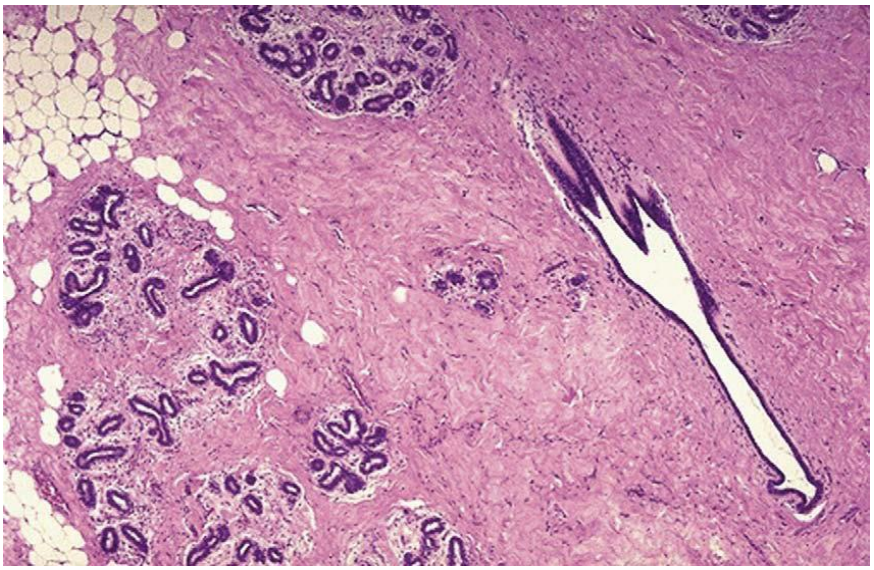
تشريحيا":

- عند النساء البالغات تتوضع غدة الثدي بين الضلع الثاني والضلع السادس وتمتد من الناحية الأنسية حتى الحافة الوحشية لعظم القص ومن الناحية الوحشية حتى الخط الإبطي المتوسط، مع ذيل إبطي يمتد باتجاه الإبط. أماميا" يغطى الثدي بالجلد وخلفيا" يستلقي على العضلة الصدرية الكبرى والعضلة المنشارية الأمامية.[7]
- الثدي الخامل يتألف من الأقنية الصغيرة نسبيا" التي تتفرع من الحلمة باتجاه النسيج البرانشيمي الغدي (الفصيصات) ، ضمن نسيج سدوي ليفي شحمي بنسب مختلفة حسب الأفراد والعمر.[7]
- الوحدة الوظيفية للثدي مؤلفة من بنية متفرعة معقدة منظمة ضمن فصيصات ومؤلفة من مركبتان أساسيتان:[8]
  - ✓ الوحدة القنوية الفصيصية الانتهائية (TDLU): وتتألف من الفصيصات والأقنية الانتهائية وهي تمثل الجزء المفرز من الغدة. وتتصل مع الأقنية تحت المقطعية والتي بدورها تتصل بالأقنية المقطعية ومنها إلى الأقنية الجامعة (الأقنية الناقلة للبن) والتي تنفتح على الحلمة. التوسع المغزلي الشكل الذي يتوضع تحت الحلمة بين الأقنية الجامعة والمقطعية يعرف باسم الجيب اللبني.
  - ✓ منظومة الأقنية الكبيرة large duct system

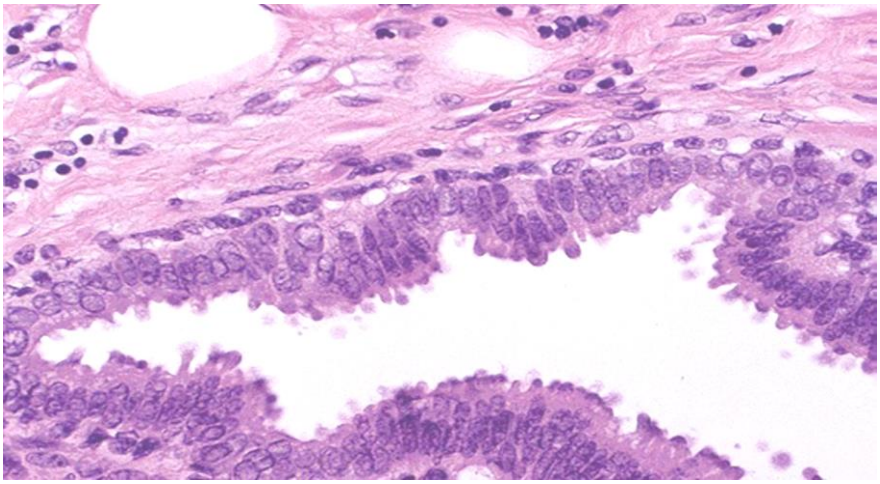


نسيجيا":

- يحتوي نسيج الثدي على نمطين من الخلايا الظهارية:
  - ✓ الخلايا الظهارية اللمعية: وهي الطبقة الداخلية المبطنة للأقنية والعنبات ، مكعبة إلى عمودية الشكل ذات نوى صغيرة مدورة إلى بيضوية وكمية متوسطة من سيتوبلاسما أيوزينية. هذه الخلايا المتواجدة ضمن الوحدة القنوية الفصيصية الانتهائية مسؤولة عن إفراز الحليب بينما الموجودة ضمن الأقنية الكبرى لا تخضع لتبدلات الإرضاع أو إفراز الحليب.[9]
  - ✓ الخلايا العضلية الظهارية: وهي الطبقة الخارجية التي تتوضع بين خلايا اللمعة والغشاء القاعدي وتشكل شبكة قابلة للتقلص لا تغطي الغشاء القاعدي بشكل كامل. مسطحة الشكل ذات نوى صغيرة مدورة ومع تقدم العمر يمكن أن تصبح بارزة مغزلية الشكل.[9]
- كما يحتوي على نمطين من النسيج السدوي:
  - ✓ النسيج السدوي بين الفصيصات: وهو المسؤول عن الجزء الأكبر من حجم الثدي، المكونة الخلوية منه تحتوي على الخلايا الليفية والليفية العضلية والخلايا الشحمية إضافة للأوعية الدموية واللمفية.
  - ✓ النسيج السدوي داخل الفصيصات: يحيط بالعنبات والوحدة القنوية الفصيصة الانتهائية ويدعمها، وهو أكثر خلوية مقارنة بالنسيج السدوي بين الفصيصات ، يحتوي عادة على تجمعات لخلايا لمفاوية وخلايا بلازمية ويمكن أن يتخذ مظهر مخاطيني.[9]
- النسيج المرن يتواجد بشكل طبيعي بكميات متفاوتة حول الاقنية، ويغيب حول الفصيصات.[10]



مظهر النسيج الطبيعي للثدي يظهر وجود قناة كبيرة في الجانب الأيمن والوحدات الفصيصية في الجانب الأيسر. وبينها النسيج السدوي الكولاجيني وكمية متفاوتة من النسيج الشحمي.

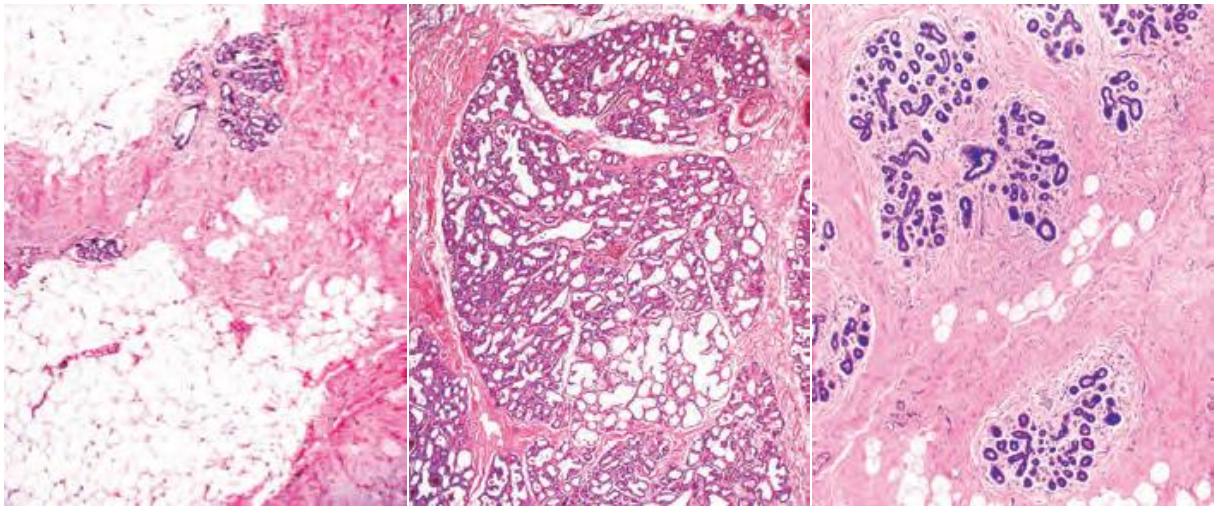


مظهر العنبة الطبيعية ضمن الثدي تظهر طبقتي الخلايا الظهارية اللمعية والخلايا العضلية الظهارية

وظيفيا":

- الثدي هو غدة جلدية بشروية ويعتبر بالأصل غدة عرقية مفترزة متحولة، وبالتالي فإن نمط إفرازه يكون على شكل قطيرات قمية تمثل انفصال قمم الخلايا المفرزة.[5]
- ما يميز الثدي عن بقية الأعضاء أنه يخضع لتبدلات تختلف باختلاف مراحل حياة المرأة ، من البلوغ للحمل للإرضاع وصولا" إلى سن الضهي.[9]
  - ✓ عند الولادة يكون الثدي مكون من الحلمة والأقنية الكبرى فقط.[9]
  - ✓ عند البلوغ تبدأ الأقنية الرئيسية بالتفرع والنمو لتشكل براعم الأقنية الانتهائية (والتي تشكل الأساس في تشكيل الوحدات القنوية الفصيصية الانتهائية TDLU لاحقا"). وتبدأ عناصر النسيج السدوي الداعم بالتكاثر.[9]
  - ✓ عند النساء البالغات: تماما" كما في بطانة الرحم التي تنمو وتتراجع وفقا" للدورة الطمثية ، كذلك الحال بالنسبة للثدي:[5]
    - في الطور التكاثري من الدورة الطمثية تكون الفصيصات هامدة نسبيا". وتنقص كثافة النسيج السدوي ، كما ينقص حجم الثدي.[9]
    - في الطور الإفرازي بعد حدوث الإباضة، وتحت تأثير الاستروجين وزيادة مستوى البروجسترون، يزداد تكاثر الخلايا الظهارية للأقنية ويزداد عدد العنبات. كما تزداد كثافة النسيج السدوي بسبب الوذمة، ويزداد حجم الثدي.[9]
    - مع انتهاء الطمث، هبوط مستويات الاستروجين والبروجسترون يؤدي إلى تراجع تطور الفصيصات وزوال الوذمة.[9]
  - ✓ لا يصل الثدي إلى النضج الشكلي والوظيفي الكامل إلا بحدوث الحمل. حيث يزداد حجم وعدد الفصيصات بشكل تدريجي. ومع نهاية الحمل يصبح الثدي بمجمله تقريبا" مؤلفا"من فصيصات يفصلها عن بعضها القليل جدا" من النسيج السدوي.[5]
  - ✓ التبدلات التراجعية: يبدأ التراجع في ظهارة ولحمة نسيج الثدي ما قبل سن الضهي (حوالي العقد الرابع من العمر) نتيجة لتراجع التحريض الهرموني، حيث تطرأ العديد من التبدلات عل نسيج الثدي:[9]
    - ضمور مترقي وتراجع في عناصر نسيج الثدي وتصبح الخلايا العضلية الظهارية أكثر وضوحا" وتأخذ شكلا" مغزليا".
    - تناقص في حجم وبنية الوحدات القنوية الفصيصية الانتهائية.

- ضياع مترقي للنسيج السدوي داخل الفصيصي المتخصص.
- تبدلات شحمية تطرأ على نسيج الثدي عموما" تؤدي إلى نقص في كثافة نسيج الثدي على التصوير الشعاعي.



شكل يوضح التبدلات التي تطرأ على نسيج الثدي بمختلف المراحل العمرية بدءا" بثدي بالغ قبل الحمل(على اليمين) ، وأثناء الحمل(في الوسط) ، وقبيل الضهي(على اليسار).

انتشار سرطان الثدي:

- سرطان الثدي هو السرطان الأشيع لدى النساء في جميع أنحاء العالم وثاني أشيع سرطان في العالم بعد سرطان الرئة.[11]
- النساء اللواتي يعشن حتى سن التسعين معرضات للإصابة بسرطان الثدي بنسبة ٨/١ (١٢%)[5]
- في عام ٢٠١٢ شخصت في أميركا حوالي ٢٢٦٠٠٠ إصابة بسرطانات الثدي الغازية لدي النساء، وحوالي ٦٣٠٠٠ إصابة بالسرطانات غير الغازية (in situ)، وكان هناك ما يقارب ٤٠٠٠٠ حالة وفاة بين النساء المصابات.[5]
- حسب إحصائيات منظمة الصحة العالمية لعام ٢٠١٨ :[12]
  - ✓ بلغ معدل انتشار سرطان الثدي لدى النساء في غرب آسيا ٤٦,٢ (لكل ١٠٠,٠٠٠ نسمة) وبنسبة وفيات بلغت ١٥,٦ (لكل ١٠٠,٠٠٠ نسمة)
  - ✓ بلغ معدل الإصابات الحديثة لدى النساء في غرب آسيا ٦,٩٥% وبنسبة وفيات بلغت ٣,٠٧%
- بحسب إحصائيات وزارة الصحة في سوريا لعام ٢٠١٨ فإن سرطان الثدي هو السرطان الأكثر شيوعا" لدى النساء بنسبة ٣٠% من مجمل سرطانات النساء[13].
- وبالرغم من أنه في البدء كان يعتبر أكثرانتشارا" في الدول المتطورة إلا أن أكثر من نصف الإصابات المشخصة حديثا" والوفيات المسببة بسرطان الثدي تحدث في الدول النامية ، وذلك بسبب الكشف المبكر لسرطان الثدي في الدول المتطورة مما يجعل الإنذار أفضل ، بينما في الدول النامية غالبا" ما يتم الكشف عن سرطان الثدي لدى النساء في مراحل متأخرة مما يجعل الإنذار أسوأ.[14]

العوامل المؤهبة لسرطانات الثدي:

بعد جنس المرضى (٩٩% من الإصابات بسرطانات الثدي تحدث لدى النساء) ، تعتبر العوامل الوراثية والتعرض للاستروجين هي عوامل الخطورة الكبرى للإصابة بسرطانات الثدي، وتأتي بعدها العوامل البيئية والعوامل المتعلقة بنمط الحياة. وسنورد فيما يلي بعض عوامل اللخطورة المعرفة جيدا":[5]

- طفرات الgermline: حوالي ٥-١٠% من سرطانات الثدي تحدث لدى الأشخاص الحاملين لتلك الطفرة في الجينات الكابحة للورم، ويمكن أن يتجاوز خطر الإصابة بسرطانات الثدي لدى هؤلاء الأشخاص نسبة ال٩٠% [5]
- وجود أقرباء من الدرجة الأولى مصابين بسرطان الثدي: حوالي ١٥-٢٠% من النساء المصابات بسرطان الثدي يملكن قريبات من الدرجة الأولى مصابات أيضا"، ولا يحملن طفرات جينية معروفة لسرطانات الثدي.[5]
- العرق: حيث ترتبط الخلفية العرقية مع خطر الإصابة بسرطان الثدي، ففي الولايات المتحدة الأميركية تعتبر النساء البيض صاحبات الأصول غير الإسبانية هن الأكثر إصابة بسرطانات الثدي.[5]
- العمر: يزداد احتمال الإصابة بسرطانات الثدي مع التقدم في العمر ليبلغ ذروته في سن ٧٠-٨٠عاما" ثم يتناقص تدريجيا" بعد ذلك.[5]
- العمر عند حدوث أول طمث: حدوث الطمث في عمر أصغر من ١١عاما" يزيد احتمال الإصابة بنسبة ٢٠% مقارنة مع حدوثه بعد سن ال١٤عاما" ، كما أن سن الضهي المتأخر يزيد أيضا" من خطر الإصابة.[5]
- العمر عند حدوث أول ولادة: النساء اللواتي يحظين بأول حمل تام قبل سن العشرين يملكن نصف خطر الإصابة الذي يملكنه النساء غير الولودات أو اللواتي أنجبن بعد سن الخامسة والثلاثين.[5]
- آفات الثدي الحميدة: ترفع الآفات التكاثرية بدون لانمطية خلوية (Proliferative disease without atypia) من خطر الإصابة بسرطانات الثدي بمقدار ضعف ونصف إلى ضعفين مقارنة بالنساء اللواتي لايملكن أي عوامل خطورة ، بينما يرتفع خطر الإصابة إلى ٤-٥ أضعاف في حال الآفات التكاثرية مع لانمطية خلوية (Proliferative disease with atypia).[9]
- التعرض للاستروجين: المعالجة الهرمونية المعيضة بعد سن الضهي تزيد خطر الإصابة بسرطانات الثدي. بالمقابل لا يبدو أن مانعات الحمل الفموية تزيد من خطر الإصابة. كما أن إنقاص الاستروجين داخلي المنشأ من خلال استئصال المبيض ينقص من خطر الإصابة بنسبة تزيد عن ٧٥% ، وأخيرا" فإن الأدوية التي تحصر تأثير الاستروجين (مثل التاموكسفين) أو التي تحصر تصنيع الاستروجين (مثل مثبطات الأروماتاز) تنقص أيضا" من خطر الإصابة بسرطانات الثدي الإيجابية للاستروجين.[5]
- كثافة الثدي: المظهر الشعاعي للثدي يعتمد على مكونات نسيج الثدي حيث أن المكونة السدوية والغدية الظهارية تزيد من كثافة الثدي على التصوير الشعاعي مقارنة بالمكونة الشحمية، وتعتبر الكثافة على الصور الشعاعية عامل خطورة قوي لسرطانات الثدي ، حيث يزيد خطر الإصابة بمقدار ٤-٥ أضعاف في حال كانت أكثر من ٧٥% من كتلة الثدي ذات مظهر كثيف بالتصوير الشعاعي. علما" أن هذه الكثافة تتأثر بالعمر والولادات ومؤشر كتلة الجسم والضهي.[9]

- التعرض للأشعة: تعرض الصدر للأشعة سواء أكان في سياق علاجي أو نتيجة التعرض لقنبلة ذرية أو حادث نووي يترافق مع معدل عالي للإصابة بسرطانات الثدي. يزداد هذا الخطر كلما كان العمر عند التعرض أصغر وكلما زادت جرعة التعرض. على سبيل المثال النساء في أواخر العقد الثاني وبدايات العقد الثالث من العمر واللواتي تعرضن لتشعيع الصدر في سياق علاج لمفوما هودجكن يبلغ خطر إصابتهن بسرطان الثدي ٢٠-٣٠% خلال ١٠-٣٠عاما". بينما النساء الأكبر سنا" واللواتي تعرضن للتشعيع لا يحملن هذا الخطر.[5]
- وجود سرطان في الثدي المقابل أو في بطانة الرحم: من بين النساء المصابات بسرطان الثدي حوالي ١% يتعرضن لسرطان في الثدي المقابل كل سنة٠ كما أن سرطانات الثدي وسرطانات بطانة الرحم تملك العديد من عوامل الخطورة المشتركة أهمها التعرض المستمر للاستروجين.[5]
- الحمية الغذائية والرياضة: إن نمط الحياة والحمية الغذائية يملك تأثيرا" بسيطا" على خطر الإصابة بسرطان الثدي. تناول الكحول يرفع خطر الإصابة بسرطانات الثدي السلبية للاستروجين لدى جميع الفئات العمرية. والتدخين يترافق مع ارتفاع بسيط في خطر الإصابة. بينما ممارسة الرياضة تملك تأثيرا" بسيطا" في الوقاية من خطر الإصابة بسرطانات الثدي.[9]
- البدانة: النساء البدينات تحت سن الأربعين عاما" يملكن خطرا" منخفضا" للإصابة وذلك بسبب الدورات اللاإباضية وانخفاض مستويات البروجسترون. بالمقابل النساء البدينات بعد سن الضهي يرتفع لديهن خطر الإصابة والسبب في ذلك يعود إلى تصنيع الاستروجين ضمن النسيج الشحمي.[5]
- الإرضاع: كلما طالت فترة الإرضاع لدى النساء كلما انخفض معدل الخطر لديهن، حيث أن الإرضاع يكبح الإباضة ويمكن أن يؤدي للتمايز النهائي للخلايا اللمعية.[5]

تصنيف سرطانات الثدي:

- يبقى النمط النسيجي هو المعيار الذهبي في تصنيف سرطانات الثدي وتوفير معلومات إنذارية قيمة.[15]
- غالبية سرطانات الثدي الغازية (حوالي ٧٥%) تتبع نمط السرطان القنوي الغازي (بدون نمط خاص).[15]
- النسبة الباقية تتوزع بين عدة أنماط خاصة أشيعها: السرطان الفصيصي الغازي، السرطان الأنبوبي، السرطان المخاطي، والسرطان اللبي.[15]

تصنيف منظمة الصحة العالمية للأنماط النسيجية لسرطانات الثدي الغازية الصادر في عام ٢٠١٢:[16]

- كارسينوما غازية مجهريا"
- كارسينوما غازية ذات نمط غير مميز (NST)
  - كارسينوما متعددة الأشكال
  - كارسينوما مع خلايا لحمية عرطلة مشابهة للخلايا الكاسرة للعظم
  - كارسينوما مع خاصيات الكوريوكارسينوما
  - كارسينوما مع خاصيات الميلانوما
- كارسينوما فصيصية غازية

- الكارسينوما الفصيصية النموذجية
- كارسينوما فصيصية صلدة
- كارسينوما فصيصية سنخية
- كارسينوما فصيصية متعددة الأشكال
- كارسينوما فصيصية انبوبية
- كارسينوما فصيصية مختلطة

- كارسينوما انبوبية
- كارسينوما ذات شكل غربالي
- كارسينوما مخاطية
- كارسينوما تبدي صفات الورم اللبي
  - كارسينوما لبية
  - كارسينوما لبية لا نموذجية
  - كارسينوما غازية ذات نمط غير مميز و صفات الورم اللبي
- كارسينوما مع تمايز مفترز
- كارسينوما ذو خلايا فص خاتم
- كارسينوما غازية دقيقة الحليمات
- كارسينوما حؤولية ذات نمط غير مميز
  - كارسينوما غدية شائكة ذات درجة منخفضة
  - كارسينوما حؤولية مشابهة للتليف
  - كارسينوما شائكة الخلايا
  - كارسينوما مغزلية الخلايا
  - كارسينوما حؤولية مع تمايز ميزانشيمي (غضروفينية ، عظمية ،....)
  - كارسينوما حؤولية مختلطة
  - كارسينوما الخلايا العضلية الظهارية
- كارسينوما حليمية
  - كارسينوما حليمية ممحفظة مع غزو
  - كارسينوما حليمية صلدة غازية
- أورام ظهارية-عضلية ظهارية
- الورم الغدي العضلي الظهاري مع كارسينوما
- كارسينوما غدية كيسية
- أنماط نادرة
  - كارسينوما مع صفات عصبية صماوية
  - كارسينوما مفرزة
  - كارسينوما حليمية غازية
  - كارسينوما عنبية
  - كارسينوما شائكة مخاطية
  - كارسينوما متعددة الاشكال
  - كارسينوما الخلايا المنتبجة
  - كارسينوما غنية بالدسم

- كارسينوما الخلايا الرائقة الغنية بالغليكوجين
- كارسينوما زهمية
- كارسينوما نمط ملحقات الجلد و الغدد اللعابية

العوامل الإنذارية في سرطان الثدي:

- تقسم العوامل الإنذارية في سرطان الثدي إلى:

✓ العوامل المتعلقة بالمريضة مثل العمر والضهي والحالة المرضية العامة.

✓ والعوامل المتعلقة بالورم مثل حالة العقد اللمفية وحجم الورم والدرجة النسيجية والنمط النسيجي للورم ووجود الصمات الوعائية الورمية.[9]

العمر:

- النساء المشخص لديهن الإصابة بسرطان الثدي بعمر أصغر من خمسين عاما" هن الأفضل إنذارا"، حيث ينحدر معدل البقيا النسبي بعد عمر الخمسين عاما" ويكون منخفضا" بشكل أوضح لدى النساء الأكبر سنا".[8]
- بعض الدراسات أظهرت أن النساء الشابات (أصغر من ٣٥ عاما") يملكن إنذارا" مشابها" للمريضات الأكبر سنا"، بينما بعضها الآخر أظهر ارتفاعا" واضحا" في خطر النكس والنقائل البعيدة، وذلك بناءا" على أن هؤلاء المريضات يملن لامتلاك سرطانات ذات درجة نسيجية أعلى.[8]

النقائل البعيدة:

- بشكل عام تكتشف سريريا" أو شعاعيا". وأشيع أماكن حدوثها هي العظم والرئة والدماغ والكبد:[9]
  - ✓ العظم هو الأشيع، وفي السرطانات الإيجابية للاستروجين يمكن أن تحدث النقائل العظمية بعد سنوات من تشخيص الورم.
  - ✓ النقائل الدماغية أكثر شيوعا" في السرطانات الإيجابية للHer-2 ، وفي السرطانات السلبية لكل من الاستروجين والبروجسترون والHer-2.
- متى وجدت النقائل البعيدة أصبح الشفاء التام غير محتملا"، لكن يبقى الوصول لفترة هجوع طويلة ممكنا" وخاصة في المريضات الإيجابيات للاستروجين.[5]
- المرضى الذين يملكون نقائل بعيدة (في المرحلة الرابعة) يملكون إنذارا" سيئا" بمعدل بقيا أقل من ١٠% لعشر سنوات، على أن المرضى الذين تظهر لديهم نقائل بعيدة بعد فترة طويلة من التشخيص يملكون إنذارا" أفضلا".[9]

حالة العقد اللمفية الإبطية:

- حالة العقد اللمفية الإبطية هي العامل الإنذاري الأهم في سرطانات الثدي الغازية، في حال غياب النقائل البعيدة. ففي حال غياب نقائل العقد اللمفية يصل معدل البقيا لعشر سنوات بدون إصابة إلى ٧٠-٨٠% ، بينما ينخفض هذا المعدل إلى ٣٥-٤٠% في حال وجود ١-٣ عقد مصابة، ويصل إلى ١٠-١٥% في حال وجود أكثر من ١٠ عقد مصابة.[5]
- هناك اختلاف حاد في معدل البقيا بين المرضى الذين يبدون وجود نقائل للعقد اللمفية الإبطية والمرضى السلبيين لتلك النقائل، على أن معدل البقيا يعتمد أيضا" على مستوى

العقد اللمفية المصابة وعددها، حجم النقائل ضمن العقد، وجود أو غياب الامتداد الورمي للنقائل خارج حدود العقد المصابة، ووجود أوغياب الخلايا الورمية ضمن الأوعية الصادرة.[6]

- كما أنها من أهم العوامل الإنذارية في سرطان الثدي من جهة تحديد مرحلة الورم والتنبؤ بالبقيا وتحديد الحاجة لتلقي علاج كيميائي بعد الجراحة .[2]
- حيث أظهرت الدراسات أن التجريف التام للعقد اللمفية الإبطية قد لا يحسن البقيا في كثير من الحالات لكن التقييم الدقيق لحالة العقد اللمفية الإبطية ضروري من أجل تحديد مرحلة الورم.[17]

قياس الورم:

- قياس الورم هو واحد من أهم العوامل الإنذارية للحصيلة السريرية للورم.[15]
- هناك ارتباط جيد بين قياس الورم البدئي في الثدي من جهة واحتمالية وجود نقائل للعقد اللمفية ومعدل البقيا من جهة أخرى. ويعتبر عامل سهل وسريع ورخيص وذو قيمة تنبؤية عالية لمدى انتشار الإصابة واحتمالية حصول النكس في الكارسينومات التي لا تبدي وجود نقائل للعقد اللمفية.[8]
- يشار إلى أنه في الأورام التي تمتلك مركبة غير غازية ومركبة غازية، فإن قياس الأخيرة هو ذو قيمة تنبؤية أعلى من قياس الورم ككل (المركبتين معا"). كما أن تحديد قياس الورم مجهريا" هو ذو قيمة إنذارية أفضل من تحديده عيانيا".[8]
- العديد من الدراسات أظهرت أن معدل البقيا ينقص بازدياد حجم الورم وأنه تصادف أحيانا" ازدياد احتمالية وجود نقائل للعقد اللمفية الإبطية بازدياد حجم الورم، على سبيل المثال في سرطان الثدي الذي يقيس ٢٠مم أو أقل (T1) وجد أن هناك علاقة مهمة بين قياس الورم واحتمالية وجود نقائل للعقد اللمفية الإبطية والإنذار بشكل عام.[6]
- هناك ارتباط مباشر بين قياس الورم من جهة وعدد العقد اللمفية المصابة وزيادة خطر النكس من جهة أخرى. [9]
  - ✓ بالنسبة للإصابات السلبية لنقائل العقد اللمفية يستخدم قياس الورم روتينيا" لتحديد قرارات الخطة العلاجية.
  - ✓ المرضى الذين يعانون من كارسينوما غازية تقيس ١سم أو أقل يملكون إنذارا" ممتازا".
- تزداد خطورة النقائل للعقد اللمفية الإبطية بازدياد قياس الورم البدئي، ولكن كل من نقائل العقد اللمفية وقياس الورم يعتبر عاملا" إنذاريا" مستقلا".[5]
- في مريضات سرطان الثدي سلبي العقد اللمفية والذي يقيس أقل من ١سم يبلغ معدل البقيا لعشر سنوات ٩٠%، بينما ينخفض هذا المعدل ليبلغ ٧٧% في السرطانات الأكبر من ٢سم.[5]
- قياس الورم يكون ذو أهمية أقل في الكارسينومات الإيجابية للHer-2 والسلبية للاستروجين، على اعتبار أن هذه الأورام يمكن أن تعطي نقائل بعيدة حتى في القياسات الصغيرة منها.[5]
- بشكل عام السرطانات التي تقيس أقل من ١٥مم تملك إنذارا" جيدا"، وتبلغ احتمالية نقائل العقد اللمفية الإبطية في مثل هذه الأورام الصغيرة حوالي ١٥-٢٠%، بالمقابل تزداد هذه النسبة إلى أكثر من ٤٠% في السرطانات التي تقيس أكثر من ١٥مم.[7]

- يشار إلى أن الأورام المجسوسة تملك إنذارا" أسوأ مقارنة بالأورام الغير مجسوسة والمماثلة لها بالحجم.[9]
- أثناء قياس حجم الورم لا بد من مراعاة المعايير التالية:
  - ✓ معظم سرطانات الثدي تملك أشكالا" غير متناظرة لذلك فإن قياس حجم الورم يعتمد على قياس البعد الأعظمي للورم مقربا" إلى أقرب رقم بالميليمترات.[6]
  - ✓ القياس يجب أن يؤخذ قبل أخذ عينة للدراسة المجمدة وقبل أي إجراء آخر.[6]
  - ✓ فرط التصنع الحميد أو التبدلات الارتكاسية يمكن أن تتداخل مع الآفة المجسوسة، وعلى العكس في بعض الحالات يمكن أن يمتد الغزو المجهري للورم الخبيث أبعد من حدود الآفة المقاسة عيانيا".[6]
  - ✓ في حال كان الورم متعدد البؤر فإن قياس الورم يعتمد على قياس البعد الأعظمي لأكبر البؤر وليس على الجمع بين قياسات البؤر.[16]
  - ✓ قياس الورم لا يشمل الآفات الخبيثة ضمن الموضع(DCIS/LCIS) المجاورة للورم.[16]

النمط النسيجي للورم:

- يجب اعتماد معايير دقيقة عند تشخيص الأنماط النسيجية الخاصة من سرطانات الثدي وذلك حفاظا" على قيمتها الإنذارية، حيث يجب أن تنطبق هذه المعايير على أكثر من ٩٠% من إجمالي الورم[9]. أما إذا كان أكثر من ٥٠% من الورم يفتقد للمظاهر النسيجية الخاصة المميزة يمكن تصنيفه ككارسينوما غازية دون نمط مميز (no special type). الأورام التي تبدي تمايز خاص ضمن ٥٠-٩٠% من إجمالي الورم يمكن اعتبارها أنماط مختلطة والتي يمكن أن تحمل إنذارا" متوسطا" بين الكارسينومات ذات الأنماط الخاصة والكارسينومات التي لا تبدي نمطا" خاصا".[15]
- اعتمادا" على توصيات الجمعية الأميركية للمشرحين المرضيين Collage of American Pathologists لابد من مراعاة المعايير التالية أثناء تحديد النمط النسيجي لسرطان الثدي:[16]
  - ✓ اعتبار النمط النسيجي الذي يشغل أكثر من ٩٠% من كتلة الورم هو النمط المعتمد للعينة.
  - ✓ في حال تواجد كتلتين ورميتين ضمن نفس الثدي وكل منهما تتبع نمط نسيجي معين، يتم اعتماد النمط النسيجي للكتلة الأكبرحجما".
- الأنماط النسيجية لسرطانات الثدي ذات الإنذار الجيد عادة ما تكون جيدة إلى متوسطة التمايز نسيجيا"، إيجابية لمستقبلات الاستروجين والبروجسترون وسلبية لمستقبلات الHer-2 وهي: الكارسينوما الأنبوبية، الكارسينوما الأنبوبية الفصيصية، الكارسينوما المخاطية، الكارسينوما الحليمية، الكارسينوما الغربالية، وقسم كبير من الكارسينومات الفصيصية الغازية.[9]
- بعض أنماط سرطانات الثدي السلبية للاستروجين ولل Her-2 تملك أيضا" إنذارا" جيدا" نسبيا" وهي: الكارسينوما الكيسية الغدية، الكارسينوما الغدية الشائكة منخفضة الدرجة، والكارسينوما المفرزة.[9]
- الكارسينوما التي تبدي صفات الورم اللبي تملك إنذارا" أفضل مقارنة بالكارسينومات سيئة التمايز المماثلة لها بالحجم والتي تفتقر لوجود الرشاحة اللمفاوية البلازمية.[9]

- بعض الأنماط النسيجية لسرطانات الثدي تملك إنذارا" غير جيد وهي: الكارسينوما الحؤولية والكارسينوما الغازية دقيقة الحليمات.[9]
- هناك أنماط خاصة من كارسينومات الثدي تبدي ميلا" أقل لإعطاء نقائل للعقد اللمفية الإبطية ومعدل بقيا أفضل مقارنة بالكارسينوما القنوية الغازية:[17]
  - ✓ الكارسينوما الأنبوبية تبدي نقائل للعقد اللمفية الإبطية بمعدل ٨-٢٠% ، وتملك معدل بقيا ممتاز يبلغ أكثر من ٩٠% لمدة عشر سنوات (وذلك في النمط الأنبوبي الصرف).
  - ✓ الكارسينوما المخاطية تبدي نقائل للعقد اللمفية الإبطية بمعدل ٣-١٥% ، وتملك معدل بقيا ممتاز يبلغ أكثر من ٨٠% لمدة عشر سنوات (وذلك في النمط المخاطي الصرف).
- إن معدل البقيا لبعض الأنماط النسيجية الخاصة لكارسينوما الثدي (مثل الأنبوبية، المخاطية، اللبية، الحليمية) أفضل من معدل البقيا لكارسينوما الثدي التي لا تحوي نمط خاص (of no special type)، وبالمقابل فإن أنماط خاصة أخرى (مثل الحؤولية، صغيرة الحليمات) أسوأ إنذارا" من الكارسينوما التي لا تحوي نمطا" خاصا".[5]
- تحديد نمط نسيجي خاص لسرطانات الثدي اعتمادا" على الشكل المجهري يسمح بالتنبؤ بالسلوك السريري للورم والاستجابة للعلاج وذلك بالترافق مع بقية العوامل الإنذارية الكبرى مثل نقائل العقد اللمفية وقياس الورم والدرجة النسيجية والصمات الوعائية الورمية.[7]

الدرجة النسيجية للورم:

- تستخدم لتحديد درجة تمايز الورم نسيجيا".[15] حيث تصنف سرطانات الثدي إلى:
  - ✓ الدرجة الأولى (جيدة التمايز) ذات إنذار جيد.
  - ✓ الدرجة الثانية (متوسطة التمايز) ذات إنذار متوسط.
  - ✓ الدرجة الثالثة (سيئة التمايز) ذات إنذار ضعيف.[9]
- الدرجة النسيجية هي ذات أهمية خاصة بالنسبة للكارسينوما القنوية الغازية ذات النمط غير المميز، على الرغم من ذلك ونظرا" لأهمية الدرجة النسيجية كعامل إنذاري لا بد من تقييمها ضمن جميع أنماط سرطانات الثدي.[15]
- تم التأكيد على القيمة الإنذارية للدرجة النسيجية لسرطانات الثدي ضمن العديد من الدراسات المستقلة والعديد من التحليلات الإحصائية المتعددة المتغيرات.[7]
- كما أظهرت الدراسات وجود ارتباط بين الدرجة النسيجية العالية والعديد من العوامل الإنذارية السيئة الأخرى مثل:[7]
  - ✓ إيجابية النقائل للعقد اللمفية.
  - ✓ زيادة قياس الورم.
  - ✓ وجود الصمات الوعائية الورمية.
  - ✓ سلبية مستقبلات الاستروجين وايجابية مستقبلات الHer-2.
- ويبقى الجمع بين تقييم أكثر من عامل إنذاري (مثل النمط النسيجي والدرجة النسيجية أو قياس الورم والدرجة النسيجية وحالة العقد) هو الطريقة الأمثل في تقييم الإنذار.[15]

- يعتبر نظام نوتينغهام Elston-Ellis modification of)(MSPR) Nottingham Scarff-Bloom-Richardson grading) لتقييم الدرجة النسيجية هو النظام الموصى به من قبل الجمعية الأميركية للمشرحين المرضيين (Collage of American Pathologists)[9] حيث يعتمد على تقييم ثلاثة معايير ومنح كل منها رقم ثم يتم جمع الأرقام الثلاثة لتحديد الدرجة النهائية كما يلي:[16]
  - ✓ التمايز الغدي/الأنبوبي:
    - o نقطة واحدة: إذا كان أكثر من ٧٥% من الورم مؤلف من تشكلات غدية.
    - o نقطتان: إذا كان ١٠-٧٥% من الورم مؤلف من تشكلات غدية٠
    - o ثلاث نقاط: إذا كان أقل من ١٠% من الورم مؤلف من تشكلات غدية.
  - ✓ التفاوت في أشكال النوى:
    - o نقطة واحدة: تفاوت أصغري في أشكال وأحجام النوى، خلايا متشابهة صغيرة.
    - o نقطتان: تفاوت متوسط في أشكال وأحجام النوى.
    - o ثلاث نقاط: تفاوت واضح في أشكال وأحجام النوى.
  - ✓ المعدل الانقسامي(ضمن أكثر مناطق الورم فعالية انقسامية):
    - o نقطة واحدة: ٣ انقسامات أو أقل ضمن مم٢.
    - o نقطتان: ٤-٧ انقسامات ضمن مم٢.
    - o ثلاث نقاط: ٨ انقسامات أو أكثر ضمن مم٢.
  - ✓ الدرجة النهائية:
    - o يمنح الورم الدرجة الأولى إذا كان مجموع النقاط ٣-٤-٥.
    - o يمنح الورم الدرجة الثانية إذا كان مجموع النقاط ٦-٧.
    - o يمنح الورم الدرجة الثالثة إذا كان مجموع النقاط ٨-٩.

الصمات الوعائية الورمية:

- الصمات الوعائية الورمية تعتبر عاملا" إنذاريا" مهما" مستقلا"، ويمكن أن تتواجد في أكثر من ٥٠% من كارسينومات الثدي الغازية[7].
- الصمات الوعائية في محيط الورم تملك قيمة إنذارية هامة في احتمالية حدوث النكس الموضعي والنقائل البعيدة، على سبيل المثال معدل النكس لسرطانات الثدي من المرحلة الأولى التي تحتوي على صمات وعائية هو ٣٨% مقارنة مع ٢٢% للأورام التي لا تبدي وجود صمات وعائية. كما أن هناك ارتباط وثيق بين الصمات الوعائية ونقائل العقد اللمفية بالرغم من كونها عاملا" إنذاريا" مستقلا"، حيث يضعف إنذار الورم بشدة في حال وجود كل من الصمات ونقائل العقد اللمفية.[9]
- وفي حال غياب نقائل العقد اللمفية فإن الصمات الوعائية تعتبر عاملا" إنذاريا" سيئا" لمعدل البقيا وعامل خطر للنكس الموضعي.[5]
- مؤخرا" أصبح من غير الضروري استعمال التلوينات الخاصة والمناعية للتمييز بين صمات الأوعية الدموية الشعرية وصمات الأوعية اللمفاوية حيث أنها تملك نفس القيمة الإنذارية.[9]

- نسبة الصمات الوعائية حول الورم باستخدام تلوين الهيماتوكسلين أيوزين الروتيني بلغت تقريبا" ١٥% في كارسينومات الثدي القنوية الغازية، وغالبية هؤلاء المرضى وجد لديهم نقائل للعقد اللمفية الإبطية.[6]
- وبالمقابل وجدت الصمات الوعائية حول كارسينوما الثدي القنوية الغازية في حوالي ٥-١٠% من الحالات التي أبدت سلبية النقائل للعقد اللمفية الإبطية[6].
- يشار إلى أن التواجد الواسع للصمات الوعائية الورمية ضمن أدمة الجلد والذي يشكل ما يسمى بالكارسينوما الالتهابية(inflammatory carcinoma) يشير إلى إنذار سيء جدا".[5]
- هناك درجة عالية من الاختلاف بين الفاحصين في تقييم وجود الصمات الوعائية الورمية لذلك كان لا بد من الالتزام بمعايير دقيقة أثناء التقييم لتجنب حدوث تفاوت كبير بين الفاحصين:[15]
  - ✓ الصمات الوعائية يجب أن تتواجد خارج حدود الغزو الورمي فقط (ولا تحتسب الصمات المتواجدة ضمن حدود الغزو الورمي).
  - ✓ التأكد من وجود الخلايا البطانية المبطنة للوعاء الحاوي على الصمة الورمية باستخدام التلوينات الروتينية H&E (سواء أكان وعاء دمويا" أو لمفاويا").
  - ✓ أن لا تكون الصمات الورمية متماهية شكليا" مع حدود الوعاء الدموي أو اللمفاوي، وذلك لتمييز الأوعية الدموية واللمفاوية عن الفراغات المتشكلة ضمن اللحمة نتيجة الشتر والانكماش.

المستقبلات الهدفية:

- تم تطوير العديد من الطرق العلاجية لسرطانات الثدي لتصبح موجهة بشكل هدفي نوعي، وأهمها الأدوية التي تحصر المستقبلات الهرمونية للاستروجين والبروجسترون ومستقبلات عامل النمو البشروي Her-2.[17]
- حيث أن تطوير الأدوية الهدفية التي تستهدف مستقبلات الاستروجين إما بشكل مباشر (مثل التاموكسفين) أو بشكل غير مباشر (مثل مثبطات الأروماتاز) أدى إلى تحسين الإنذار عند مريضات سرطان الثدي وتعزيز الرعاية الصحية بشكل ملحوظ.[7]
- إن تأثيرحالة مستقبلات الاستروجين والبروجسترون على الإنذار يعتمد على المرحلة السريرية ووقت تشخيص الورم:[9]
  - ✓ حيث أنها تملك تأثيرا" ضعيفا" إلى معدوم على السرطانات من المرحلة صفر أو المرحلة الأولى (stage I – stage 0) على اعتبار أن العديد من هذه الأورام قابلة للشفاء بالاستئصال الجراحي فقط.
  - ✓ بينما تملك تأثيرا" متوسطا" على الإنذار بالنسبة للسرطانات من المرحلة الثانية (stage II)
  - ✓ وتأثيرا" إنذاريا" ملحوظا" على السرطانات من المرحلة الثالثة والرابعة (stage III – stage IV)
- تعبيرية مستقبلات الاستروجين والبروجسترون ذات قيمة إنذارية ضعيفة ولكنها تملك قيمة تنبؤية قوية لاستجابة المرضى للمعالجة الهرمونية.[9]
- حوالي ٧٥% من جميع كارسينومات الثدي الغازية تبدي إيجابية للمستقبلات الهرمونية.[6]

- ٨٠% من كارسينوما الثدي الايجابية لكل من مستقبلات الاستروجين والبروجسترون تستجيب للمعالجة الهرمونية، بينما الكارسينومات الايجابية لواحد من المستقبلات (إما الاستروجين أو البروجسترون) ٤٠% منها فقط تستجيب للمعالجة الهرمونية. و الكارسينوما الايجابية بشدة لمستقبلات الاستروجين تقل احتمالية استجابتها للمعالجة الكيميائية.[5]
- وعلى العكس، الكارسينومات التي تبدي سلبية لكل من الاستروجين والبروجسترون تملك احتمال أقل من ١٠% للاستجابة للمعالجة الهرمونية ، بينما تملك احتمالا" أكبر للاستجابة للمعالجة الكيميائية.[5]
- الكارسينومات الإيجابية لمستقبلات الاستروجين تبدي معدل نكس منخفض لفترة طويلة من الزمن، بينما الكارسينومات السلبية لمستقبلات الاستروجين يحدث فيها النكس خلال العشر سنوات الأولى.[9]
- الدقة في تحري حالة المستقبلات الهدفية ضمن الورم ضرورية جدا" لنتمكن من التنبؤ بالاستجابة للمعالجة الهدفية في الحالات الإيجابية لهذه المستقبلات ولتجنب التأثيرات الجانبية والتكلفة المادية الغير مفيدة في الحالات السلبية لهذه المستقبلات.[17]
- تم استخدام نظام الAllred في تقييم حالة مستقبلات الاستروجين والبروجسترون والذي يعتمد على تقييم معيارين أساسيين:[7]
  - ✓ نسبة النوى الملونة ضمن الورم:
    - عدم وجود تلون لا يعطى أي نقاط
    - أقل من ١% من النوى الورمية يعطى نقطة واحدة
    - ١-١٠% من النوى الورمية يعطى نقطتان
    - ١١-٣٣% من النوى الورمية يعطى ثلاث نقاط
    - ٣٤-٦٦% من النوى الورمية يعطى أربع نقاط
    - أكثر من ٦٦% من النوى الورمية يعطى خمس نقاط
  - ✓ شدة تلون النوى الورمية:
    - تلون خفيف يعطى نقطة واحدة
    - تلون متوسط يعطى نقطتان
    - تلون شديد يعطى ثلاث نقاط
  - ✓ ثم يتم جمع النقاط للمعيارين السابقين وإذا كان الناتج ثلاثة أو أكثر تعتبر النتيجة إيجابية.

“Allred” Scoring System for Hormone Receptors	
Proportion of Tumor Nuclei Staining	**Intensity**
0 = No staining	0 = No staining
1 = <1%	1 = Weak
2 = 1–10%	2 = Moderate
3 = 11–33%	3 = Strong
4 = 34–66%	
5 = >66%	
Scores for proportion and intensity are added to give a range of 0 to 8.	
Scores of 0 and 2 are regarded as negative and 3 or more as positive.	

- إن زيادة تعبيرية الجين الورمي Her-2 ضمن الخلايا السرطانية ذات قيمة تنبؤية ممتازة من ناحية الاستجابة للمعالجة الهدفية ، ولكنها ذات قيمة تنبؤية سيئة من ناحية الاستجابة للمعالجة الكيميائية.[8] كما أنها تترافق مع إنذار أسوأ وسير مرضي أشد عدائية.[9]
- حيث تتوفر المعالجة الهدفية لمستقبلات عامل النمو البشروي ال2-Her على عدة أشكال:[9]
  - الأضداد التي تحصر وظيفة ال2-Her
  - الأضداد المسؤولة عن إيصال وسائط المعالجة الكيميائية
  - مثبطات التيروزين كيناز
  - لقاح بروتين ال2-Her
- كما يعتبر ال2-Her عاملا" تنبؤيا" مستقلا" لنقص معدل البقيا سواء في حال إيجابية أو سلبية نقائل العقد اللمفية.[7]
- وبالرغم من أن زيادة التعبير لل Her-2 تعطي قيمة إنذارية سيئة للمرضى وخصوصا" في حال إيجابية نقائل العقد اللمفية، إلا أنها ترتبط بشكل وثيق بالدرجة النسيجية للورم مما يفقدها الكثير من قيمتها كعامل إنذاري مستقل.[8]
- إن ايجابية مستقبلات ال2-Her ذات قيمة إنذارية سيئة، ولكن قيمتها الأساسية تكمن في التنبؤ بالاستجابة للمعالجة بأضداد هذه المستقبلات.[5]
- وبحسب توصيات الجمعية الأميركية للمشرحين المرضيين (Collage of American Pathologists) يجب تقييم حالة مستقبلات ال2-Her تبعا" للنظام التالي:[18]

✓ عدم وجود تلون، أو وجود تلون غشائي غير تام وباهت/بالكاد ملاحظ في ١٠% أو أقل من الخلايا الورمية لا يعطى أي نقاط (score 0) وتعتبر النتيجة سلبية.

✓ وجود تلون غشائي غير تام وباهت/بالكاد ملاحظ في أكثر من ١٠% من الخلايا الورمية يعطى نقطة واحدة (score +1) وتعتبر النتيجة سلبية.

✓ وجود تلون غشائي تام ضعيف إلى متوسط الشدة في أكثر من ١٠% من الخلايا الورمية، أو وجود تلون غشائي واضح وشديد لكن ضمن ١٠% أو أقل من الخلايا الورمية يعطى نقطتان (score +2) وتعتبر النتيجة غير حاسمة (Equivocal).

✓ وجود تلون غشائي واضح وتام ضمن أكثر من ١٠% من الخلايا الورمية يعطى ثلاث نقاط (score +3) وتعتبر النتيجة إيجابية.

Criteria	Result
No staining observed *or* Membrane stating that is incomplete and is faint/barely perceptible and within ≤10% of tumor cells	Negative (Score 0)
Incomplete membrane staining that is faint/barely perceptible and within >10% of tumor cells*	Negative (Score 1+)
Weak to moderate complete membrane staining in >10% of tumor cells *or* Circumferential membrane staining that is intense but within ≤10% of tumor cells*	Equivocal (Score 2+)†
Circumferential membrane staining that is complete and >10% of tumor cells*	Positive (Score 3+)

الرشاحة اللمفاوية المرافقة للورم:

- الرشاحة اللمفاوية ضمن الورم تلعب دورا" أساسيا" في مستوى الاستجابة للمعالجة الكيميائية والإنذار في جميع أنماط سرطان الثدي.[19]
- زيادة نسية الرشاحة اللمفاوية ضمن الورم تترافق مع إنذار أفضل، حيث كل زيادة بنسبة ١٠% للرشاحة اللمفاوية ضمن الورم تترافق مع:[20]
  - ✓ تراجع بنسبة ٥% لخطر النكس
  - ✓ تراجع بنسبة ٥% لخطر حدوث النقائل البعيدة
  - ✓ وتراجع بنسبة ٤% لخطر حدوث الموت
- الأورام التي تبدي رشاحة بلازمية واضحة هي غالبا" من نمط الكارسينوما اللبية أو كارسينوما ذات مظاهر لبية. كما أن الارتشاح اللمفاوي البلازمي الواضح الملاحظ في الكارسينوما اللبية يتواجد أيضا" ضمن بعض الكارسينومات غير اللبية من نمط القنوية الغازية. قسم من هذه الأورام والتي تصنف باسم الكارسينوما القنوية الغازية ذات مظاهر لبية يمكن أن تمتلك إنذارا" أفضل من الكارسينوما القنوية الغازية التقليدية.[6]
- معظم الكارسينومات القنوية غير اللبية التي تبدي ارتكاسا" لمفاويا" واضحا" تميل لأن تكون سيئة التمايز وتملك حواف محددة أكثر من كونها مرتشحة.[6]
- على الرغم من أن الإنذار الجيد للكارسينوما اللبية عادة ما يرجع إلى الارتكاس اللمفاوي البلازمي المميز لهذه الأورام ، لكنه لا يزال من غير الواضح ما إذا كان نفس الاستنتاج يمكن أن ينسحب على الكارسينومات غير اللبية. بعض الباحثين وجدوا أن الكارسينومات التي تبدي استجابة من قبل المضيف (host response) تملك إنذارا" أفضل نسبيا"، بينما البعض الآخرين لم يجدوا اختلافا" واضحا" أو سجلوا إنذارا" أقل جودة للحالات المترافقة مع رشاحة لمفاوية بلازمية واضحة.[6]
- إن كمية الخلايا الالتهابية في سرطانات الثدي الغازية لا يبدو أنها ذات تأثير على معدل الوفيات في المرضى السلبيين لنقائل العقد اللمفية. إحدى الدراسات اقترحت أن تأثير الارتكاس اللمفاوي البلازمي على الإنذار كان متعلقا" بحالة العقد اللمفية وحجم الورم وفرط تعبيرية الHer-2.[6]

وجود أو غياب المركبة السرطانية داخل القنوية (DCIS):[21]

- إن القيمة الإنذارية للمركبة السرطانية داخل القنوية المترافقة مع السرطانات الغازية تبقى موضع جدل.
- اعتمادا" على المسح الشعاعي بالماموغرافي فإن ٣٠-٦٠% من سرطانات الثدي القنوية الغازية تترافق مع مركبة سرطانية داخل قنوية. مما يجعل من هذه السرطانات أقل عدائية من السرطانات الغازية التي لا تترافق مع مركبة داخل قنوية.
- المرضى الذين يعانون من سرطان الثدي القنوي الغازي المترافق مع وجود مركبة سرطانية داخل قنوية غالبا" ما يكونون بأعمار أصغر ويملكون أوراما" صغيرة الحجم مع احتمالية أقل لوجود نقائل للعقد اللمفية.
- معدل البقيا لدى المرضى الذين يعانون من سرطان الثدي القنوي الغازي المترافق مع وجود مركبة سرطانية داخل القنوية يبقى غير محدد.
- العديد من الدراسات وجدت أن وجود المركبة السرطانية داخل القنوية عند مريضات سرطان الثدي الغازي غالبا" مايترافق مع مظاهر باثولوجية سريرية مفضلة، ولكنه لا يعتبر عاملا" إنذاريا" مستقلا" فيما يتعلق بمعدل البقيا والنكس الموضعي والنقائل البعيدة.
- بالمقابل دراسات أخرى وجدت أن وجود المركبة السرطانية داخل القنوية عند مريضات سرطان الثدي الغازي يترافق مع ارتفاع معدل النكس الموضعي والسبب في ذلك هو ارتفاع احتمالية وجود حواف جراحية مصابة.

النخر الورمي:

- النخر الورمي قد يعبر عن إنذار سيء سريريا" وهو شائع نسبيا" وخصوصا" في الكارسينوما القنوية الغازية عالية الدرجة.[7]
- النخر الورمي قد يكون مرئيا" عيانيا" ضمن مركز العينة بشكل منطقة لينة محددة جيدا". وغالبا" ما يكون مؤشرا" على معدل نمو ورمي سريع فاق قدرة التغذية الوعائية.[7]
- العقبة الأساسية في تحديد القيمة الإنذارية للنخر الورمي هي غياب المعايير الواضحة القابلة للتكرار فيما يتعلق بتحديد النخر الورمي وامتداده ضمن الورم.[7]
- كما أن هناك جدل حول تعريف وتصنيف النخر الورمي من حيث تحديد كمية النخر التي تعتبر ذات أهمية وكذلك توزع النخر ضمن المركبة الموضعية والمركبة الغازية للورم.[6]
- بالرغم من أن النخر الواسع (HPF 1>) يعتبر من الدرجة الثالثة نسيجيا" وذو إنذار سيء إلا أنه ينبئ باستجابة جيدة للمعالجة الكيميائية.[9]
- الكارسينوما ذات النخر المركزي تميل لأن تبدي مظهرا" شكليا" مميزا" مجهريا" وتميل لتبدي النمط المناعي الشبيه بالقاعدي (basal-like) وتترافق مع إنذار سيء.[6]

استئصال سرطان الثدي جراحيا":

- الأنماط الجراحية المتبعة في استئصال سرطان الثدي الغازي:[9]
  - ✓ استئصال الثدي البسيط: استئصال غدة الثدي مع الجلد والحلمة، من دون تجريف العقد اللمفية الإبطية.

- ✓ استئصال الثدي الجذري: استئصال غدة الثدي مع الجلد والحلمة والعضلتان الصدريتان الكبرى والصغرى، مع تجريف العقد اللمفية الإبطية.
- ✓ استئصال الثدي الجذري المعدل: استئصال غدة الثدي مع الجلد والحلمة مع المحافظة على العضلات الصدرية، ومع تجريف العقد اللمفية الإبطية.
- ✓ استئصال الثدي مع المحافظة على الجلد: استئصال غدة الثدي والحلمة مع جزء بسيط من الجلد حول الحلمة.
- ✓ استئصال الثدي مع المحافظة على الحلمة: استئصال غدة الثدي مع المحافظة على الجلد والحلمة دون استئصال.
- ✓ استئصال الثدي تحت الجلد: استئصال ٨٥-٩٠% من غدة الثدي مع المحافظة على الحلمة والجلد دون استئصال.

- الأنماط الجراحية المتبعة لمعاينة العقد اللمفية الإبطية في استئصالات الثدي:[9]
  - ✓ العقدة الحارسة: المحددة بواسطة الأصبغة أو بواسطة الواسم الشعاعي.
  - ✓ تجريف العقد اللمفية الإبطية:
    - o قد يشمل عقد المستوى الأول ، الثاني ، و/أو الثالث.
    - o يجب على الجراح أن يحدد مستويات التجريف.
    - o من الناحية المثالية يجب تجريف ما لا يقل عن عشرة عقد لمفية.

لمحة توضيحية عن مفهوم العقدة الحارسة:

- التعريف:
  - ✓ يطلق تعبير العقدة الحارسة على العقدة (أو مجموعة العقد) اللمفية التي تتلقى الرشح اللمفاوي أولا" من موقع تشريحي معين.
  - ✓ العقدة الحارسة يمكن أن تحدد عيانيا" باستخدام الأصبغة أو شعاعيا" عن طريق الاستعانة بكاشف جسيم غاما.
  - ✓ حيث يتم حقن تلك الأصبغة أو الأضداد المشعة ضمن الثدي قبل العمل الجراحي.[7]
- الموقع:
  - ✓ في الثدي غالبا" ما تتواجد العقدة الحارسة في أسفل الإبط ، ولكنها يمكن أن تتواجد أيضا" في: القسم العلوي من الإبط ، في الجزء الوحشي من جدار الصدر ، ضمن نسيج الثدي ، ضمن السلسلة الثديية الباطنة ، أو ضمن العقد فوق الترقوة.
  - ✓ العدد النموذجي للعقد الحارسة يتراوح من عقدة واحدة إلى ثلاثة عقد.[7]
- الإمراضية:
  - ✓ إن الإمراضية الناجمة عن استخدام إجراء العقدة الحارسة أقل من تلك الناجمة عن التجريف الإبطي الكامل والسبب في ذلك يعود إلى استئصال عدد أقل من العقد وكونه أقل رضا" للأقنية اللمفية.[7]
- الإنذار والمعالجة:
  - ✓ إن خزعة العقدة الحارسة توفر معلومات عن الإنذار والتصنيف تعادل تقريبا" المعلومات التي يوفرها التجريف الإبطي.
  - ✓ على أن الفائدة التصنيفية التي توفرها خزعة العقدة الحارسة وحدها يمكن أن تكون أقل دقة من المعلومات التي يوفرها التجريف الإبطي وذلك يعتمد على معدل السلبية الكاذبة.
  - ✓ إن العلاج الكيميائي والشعاعي المطبق على معظم مريضات سرطان الثدي اللواتي خضعن لخزعة العقدة الحارسة يمكن أن يترافق مع معدل نكس ضمن العقد الإبطية

مقبول سريريا" ولا يختلف بشكل ملحوظ عن معدل النكس الحاصل عند المريضات اللواتي خضعن للتجريف الإبطي الكامل.

- ✓ إن تطبيق إجراء العقدة الحارسة أدى إلى ارتفاع معدل اكتشاف النقائل المجهرية ضمن العقد اللمفية مما استوجب إدخال تغييرات على نظام التصنيف المرحلي لسرطانات الثدي(TNM).[7]
- ✓ حوالي ٦٥-٧٠% من خزعات العقد الحارسة كانت سلبية، واستئصال تلك العقد لم يظهر تحسنا" ملحوظا" في معدل البقيا. وأكثر من ذلك فإن تأثير المعلومات الإنذارية المتعلقة بحالة العقد اللمفية الإبطية على اتخاذ القرارات المتعلقة بعلاج سرطان الثدي أصبحت أقل أهمية في الآونة الأخيرة مما كانت عليه سابقا". بالإضافة إلى ذلك فإن هناك توصيات متزايدة بتطبيق المعالجة الداعمة لمريضات سرطان الثدي سلبيات العقد اللمفية ، وهكذا فإن المعالجة تتجه للاعتماد على المظاهر البيولوجية لكل إصابة.[22]

الاختلاطات السريرية الناجمة عن تجريف القعد اللمفية الإبطية:

- بالرغم من أن تجريف العقد اللمفية الإبطية يعتبر الأسلوب المعياري لتقييم وجود أو غياب النقائل لتلك العقد ، إلا أن ٤٠-٧٠ % من حالات تجريف العقد اللمفية الإبطية تبدي عدم وجود نقائل لتلك العقد[1] ، مما يؤكد على ضرورة تجنب تجريف العقد اللمفية الإبطية لدى المريضات الغير مرجح وجود نقائل للعقد لديهن وتجنب تعريضهن للاختلاطات الناجمة عن هذا التجريف مثل الانتان وتشكل ورم دموي أو مصلي أو تعرض الطرف العلوي لوذمة أو شلل. [2]
- أظهرت إحدى الدراسات لعام ٢٠١٨ أن ٤٢% من مريضات سرطان الثدي اللواتي خضعن لتجريف العقد اللمفية الإبطية تعرضن للاختلاطات التالية:[23]
  - ✓ ٢١,٩% تعرضن للخدر ضمن الذراع
  - ✓ ١٥,٦% تعرضن لورم مصلي ضمن الذراع
  - ✓ ٩,٤% تعرضن لوذمة لمفية
  - ✓ ٩% عانين من الانتان أو الالتهاب ضمن موقع العمل الجراجي

❖ الدراسة العملية والاحصائية:

تصميم الدراسة:

- **مكان الدراسة:** مستشفى الأسد الجامعي في دمشق.
- **نمط الدراسة:** مقطعية مستعرضة رجعية.
- **عينة الدراسة:** تم جمع ١٠٠ عينة لمريضات مشخص لديهن كارسينوما ثدي بدئية خضعن لاستئصال ثدي جذري مع تجريف للعقد اللمفية الإبطية من أرشيف مستشفى الأسد الجامعي في المدة ما بين بداية عام ٢٠١٦ ونهاية عام ٢٠١٧ مع استبعاد العينات المستأصلة من مريضات تلقين علاجا" كيميائيا" سابقا" والعينات التي تبدي غزوا" مباشرا" لجدار الصدر و/أو جلد الثدي (T4).
- **حجم العينة:** ١٠٠ عينة (استئصال ثدي جذري مع تجريف للعقد اللمفية الإبطية).
- **معايير الاشتمال:**
  - ✓ استئصالات الثدي الجذرية الحاوية على كارسينوما بدئية في الثدي مع تجريف العقد اللمفية الإبطية.
- **معايير الاستبعاد:**
  - ✓ التعرض السابق لعلاج كيميائي.
  - ✓ الكارسينوما الغازية لجلد الثدي و/أو جدار الصدر (T4).

المواد وطرائق العمل:

- بالرجوع إلى أرشيف قسم التشريح المرضي في مستشفى الأسد الجامعي تم جمع ١٠٠ عينة استئصال ثدي جذري مع تجريف عقد لمفية إبطية (بعد تطبيق معايير الاشتمال ومعايير الاستبعاد على العينات المدروسة).
- تم تقييم العوامل المدروسة في كل عينة من العينات التي تم جمعها وهي :

١) عمر المريضة.

٢) البعد الأعظمي للورم ضمن الثدي: حيث تم تصنيف العينات المدروسة وفقا" لقياس البعد الأعظمي للورم إلى ستة مجموعات وذلك اعتمادا" على نظام ال CAP(College of American Pathology):
   - ✓ T1mi (١مم أو أقل)
   - ✓ T1a (أكثر من ١مم وأقل أو يساوي ٥مم)
   - ✓ T1b (أكثر من ٥مم وأقل أو يساوي ١٠مم)
   - ✓ T1c (أكثر من ١٠مم وأقل أو يساوي ٢٠مم)
   - ✓ T2 (أكثر من ٢٠مم وأقل أو يساوي ٥٠مم)
   - ✓ T3 (أكثر من ٥٠مم)

٣) النمط النسيجي للورم: تم تقييمه وفقا" لتصنيف منظمة الصحة العالمية WHO

٤) الدرجة النسيجية للورم: تم تصنيف العينات المدروسة من جميع الأنماط النسيجية وفق درجة الخباثة النسيجية باستخدام نظام نوتينغهام

٥) الصمات الوعائية الورمية.

٦) إيجابية أو سلبية المستقبلات الهرمونية للاستروجين والبروجسترون ضمن الورم: تم تقييم حالة مستقبلات الاستروجين والبروجسترون ضمن الخلايا الورمية باستخدام التلوينات المناعية الكيميائية المطبقة على المقاطع النسيجية المثبتة بالفورمالين

والمعالجة بالبارافين. وبالاعتماد على نظام ال Allred لتقييم إيجابية وسلبية هذه المستقبلات.

٧) حالة مستقبلات ال2-Her: تم تقييم حالة مستقبلات عامل النمو البشروي ال2-Her ضمن الخلايا الورمية باستخدام التلوينات المناعية الكيميائية المطبقة على المقاطع النسيجية المثبتة بالفورمالين والمعالجة بالبرافين.

٨) الرشاحة اللمفاوية المرافقة للورم.

٩) وجود أو غياب المركبة السرطانية داخل القنوية (DCIS).

١٠) النخر الورمي.

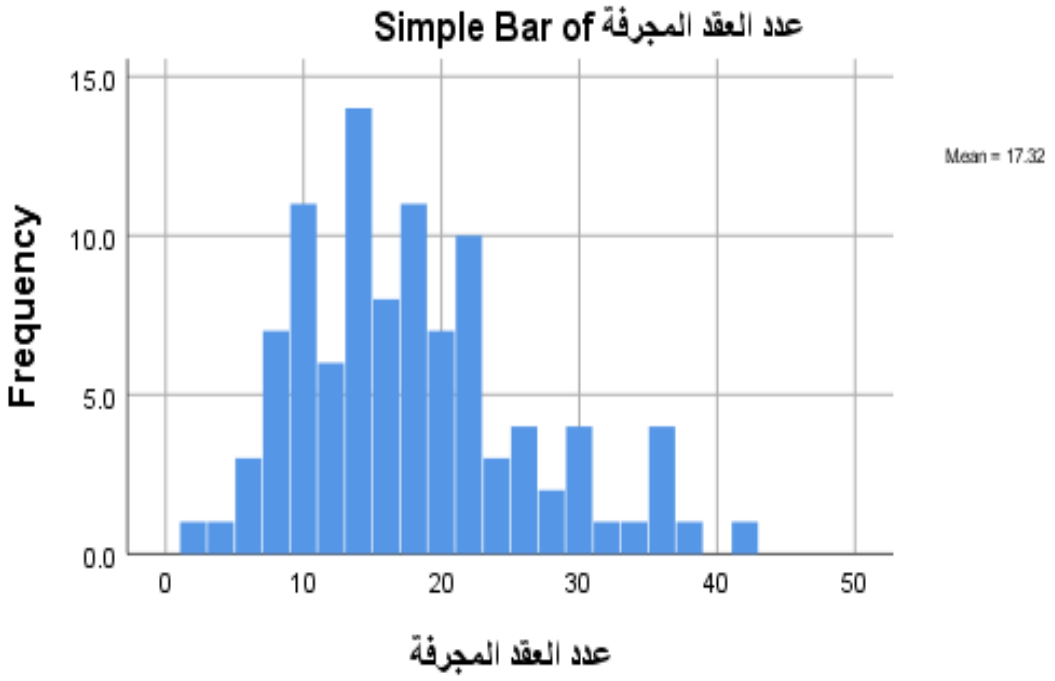
- تم تقييم وجود نقائل للعقد اللمفية الإبطية المجرفة في كل عينة.
- ثم قمنا بعرض النتائج ضمن جداول ورسوم بيانية لإظهار علاقة كل عامل من العوامل المدروسة مع حالة العقد اللمفية الإبطية المجرفة.

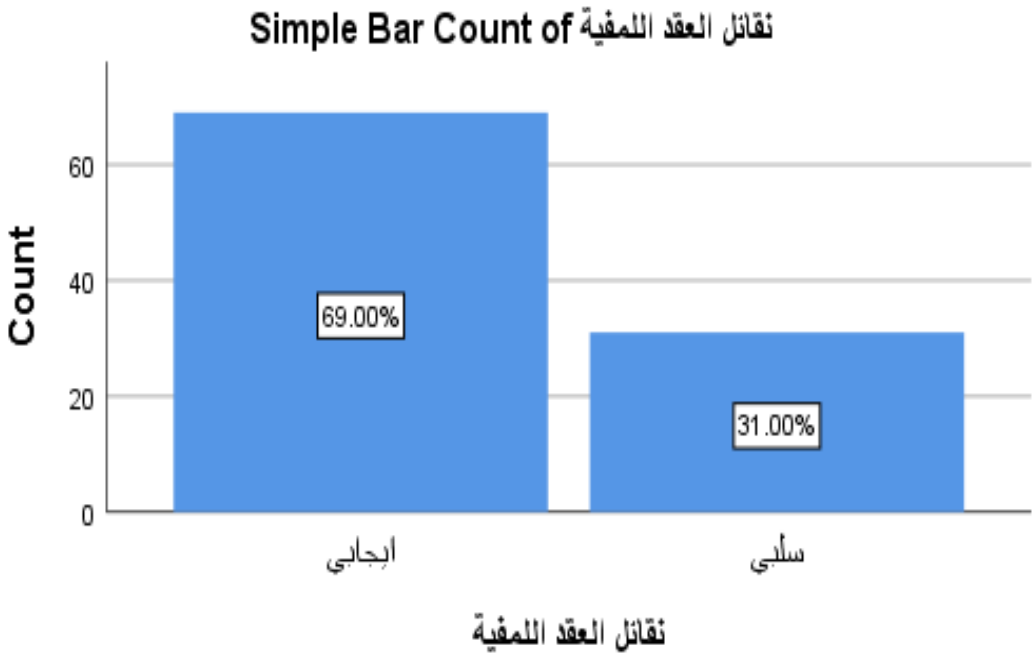
الدراسة الاحصائية:

تم إجراء الدراسات الاحصائية باستخدام برنامج SPSS وبتطبيق اختبار chi-square

النتائج:

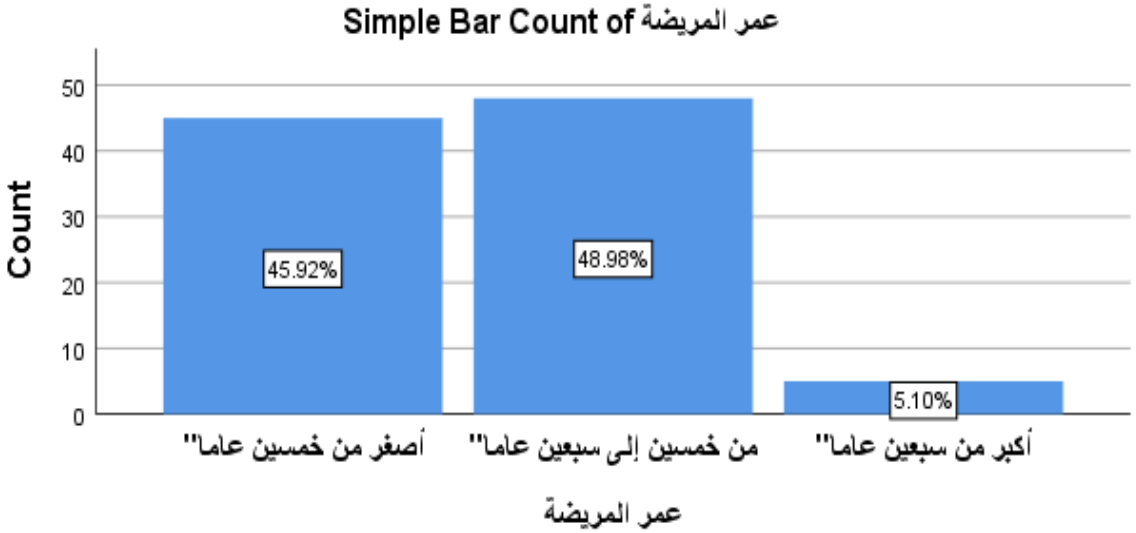
- عدد العينات المدروسة ١٠٠ عينة، ٦٩ عينة منها أبدت وجود نقائل للعقد اللمفية، حيث تراوح عدد العقد المجرفة بين ٢-٤١ عقدة بمعدل وسطي قدره ١٧,٣٢





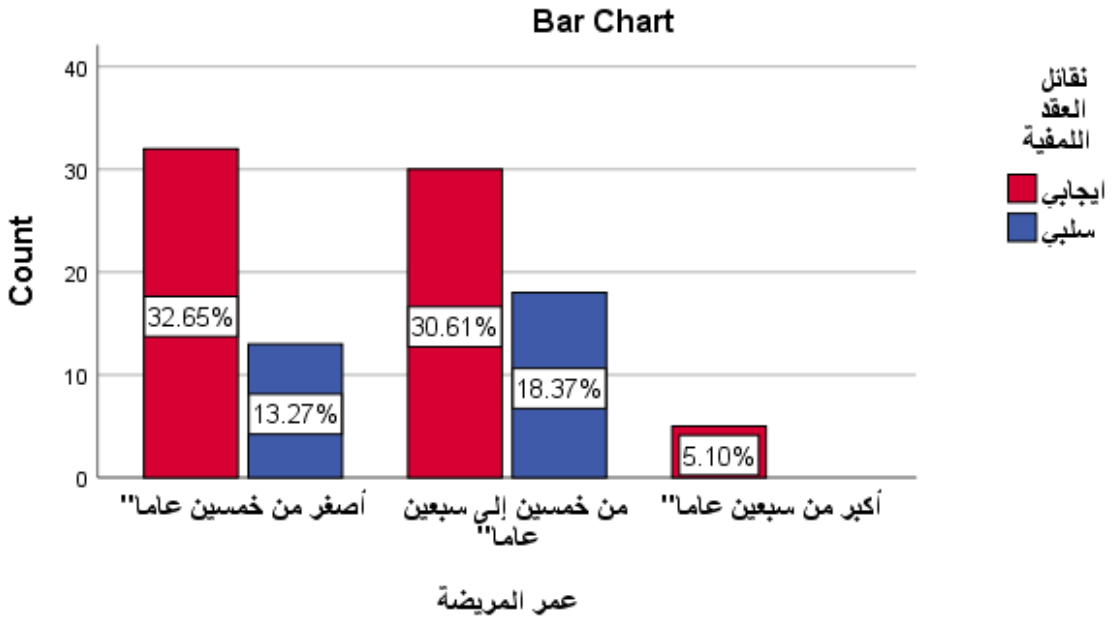
١) تراوحت أعمار المريضات في الدراسة بين ٢٨-٧٦ عاما" بمعدل وسطي قدره ٥١,٨١ ، وتم توزيع المريضات تبعا" للعمر عند التشخيص ضمن ثلاث مجموعات:

- ✓ أصغر من خمسين عاما" (٤٥مرضة)
- ✓ من خمسين إلى سبعين عاما" (٤٨مريضة)
- ✓ أكبر من سبعين عاما" (خمس مريضات)



- وكانت حالة العقد اللمفية ضمن المجموعات العمرية الثلاث كما يلي:

عمر المريضة * نقائل العقد اللمفية					
			نقائل العقد اللمفية		Total
			ايجابي	سلبي	
عمر المريضة	أصغر من خمسين عاما"	Count	32	13	45
		% within عمر المريضة	71.1%	28.9%	100.0%
		% within نقائل العقد اللمفية	47.8%	41.9%	45.9%
		% of Total	32.7%	13.3%	45.9%
	من خمسين إلى سبعين عاما"	Count	30	18	48
		% within عمر المريضة	62.5%	37.5%	100.0%
		% within نقائل العقد اللمفية	44.8%	58.1%	49.0%
		% of Total	30.6%	18.4%	49.0%
	أكبر من سبعين عاما"	Count	5	0	5
		% within عمر المريضة	100.0%	0.0%	100.0%
		% within نقائل العقد اللمفية	7.5%	0.0%	5.1%
		% of Total	5.1%	0.0%	5.1%
Total		Count	67	31	98
		% within عمر المريضة	68.4%	31.6%	100.0%
		% within نقائل العقد اللمفية	100.0%	100.0%	100.0%
		% of Total	68.4%	31.6%	100.0%



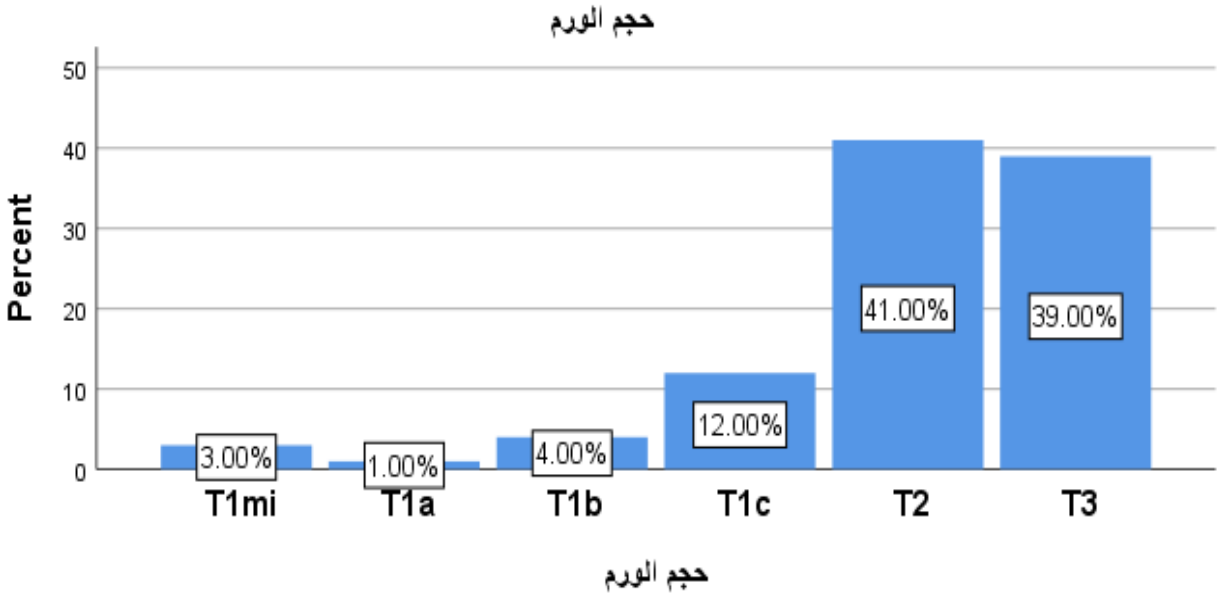
- بالتحليل الاحصائي وباستخدام اختبار chi-square وجدنا أن قيمة P كانت أكبر من 0.05 (P=0.198) مما يدل على عدم وجود ارتباط بين عمر المريضة ووجود نقائل للعقد اللمفية الإبطية.

Chi-Square Tests

	Value	df	Asymptotic Significance (2-sided)
Pearson Chi-Square	3.234[a]	2	.198
Likelihood Ratio	4.704	2	.095
Linear-by-Linear Association	.016	1	.898
N of Valid Cases	98		

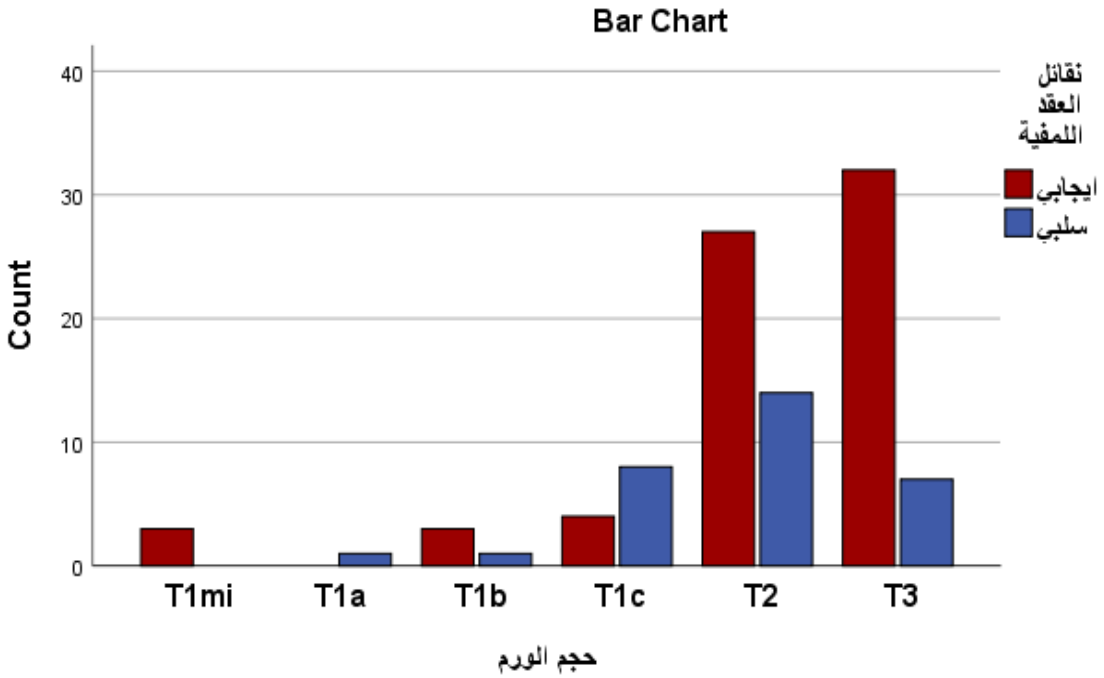
٢) كان توزع قياسات الأورام ضمن العينات المدروسة كما يلي:

- ✓ T1mi ٣عينات ، جميعها أبدت وجود نقائل للعقد اللمفية الإبطية.
- ✓ T1a عينة واحدة ، كانت سلبية لنقائل العقد اللمفية الإبطية.
- ✓ T1b ٤عينات ، منها ٣عينات (٧٥%) أبدت وجود نقائل للعقد اللمفية الإبطية.
- ✓ T1c ١٢عينة ، منها ٤عينات (٣٣,٣%) أبدت وجود نقائل للعقد اللمفية الإبطية.
- ✓ T2 ٤١عينة ، منها ٢٧عينة (٦٥,٩%) أبدت وجود نقائل للعقد اللمفية الإبطية.
- ✓ T3 ٣٩عينة ، منها ٣٢عينة (٨٢,١%) أبدت وجود نقائل للعقد اللمفية الإبطية.



- والجدول التالي يوضح توزع نقائل العقد اللمفية بالنسبة لحجم الورم:

حجم الورم * نقائل العقد اللمفية					
			نقائل العقد اللمفية		Total
			ايجابي	سلبي	
حجم الورم	T1mi	Count	3	0	3
		% within حجم الورم	100.0%	0.0%	100.0%
		% within نقائل العقد اللمفية	4.3%	0.0%	3.0%
		% of Total	3.0%	0.0%	3.0%
	T1a	Count	0	1	1
		% within حجم الورم	0.0%	100.0%	100.0%
		% within نقائل العقد اللمفية	0.0%	3.2%	1.0%
		% of Total	0.0%	1.0%	1.0%
	T1b	Count	3	1	4
		% within حجم الورم	75.0%	25.0%	100.0%
		% within نقائل العقد اللمفية	4.3%	3.2%	4.0%
		% of Total	3.0%	1.0%	4.0%
	T1c	Count	4	8	12
		% within حجم الورم	33.3%	66.7%	100.0%
		% within نقائل العقد اللمفية	5.8%	25.8%	12.0%
		% of Total	4.0%	8.0%	12.0%
	T2	Count	27	14	41
		% within حجم الورم	65.9%	34.1%	100.0%
		% within نقائل العقد اللمفية	39.1%	45.2%	41.0%
		% of Total	27.0%	14.0%	41.0%
	T3	Count	32	7	39
		% within حجم الورم	82.1%	17.9%	100.0%
		% within نقائل العقد اللمفية	46.4%	22.6%	39.0%
		% of Total	32.0%	7.0%	39.0%
Total		Count	69	31	100
		% within حجم الورم	69.0%	31.0%	100.0%
		% within نقائل العقد اللمفية	100.0%	100.0%	100.0%
		% of Total	69.0%	31.0%	100.0%



- بالتحليل الاحصائي وباستخدام اختبار chi-square وجدنا أن قيمة P كانت أقل من 0.05 (P=0.015) مما يدل على وجود علاقة قوية بين زيادة حجم الورم ووجود نقائل للعقد اللمفية الإبطية.

Chi-Square Tests

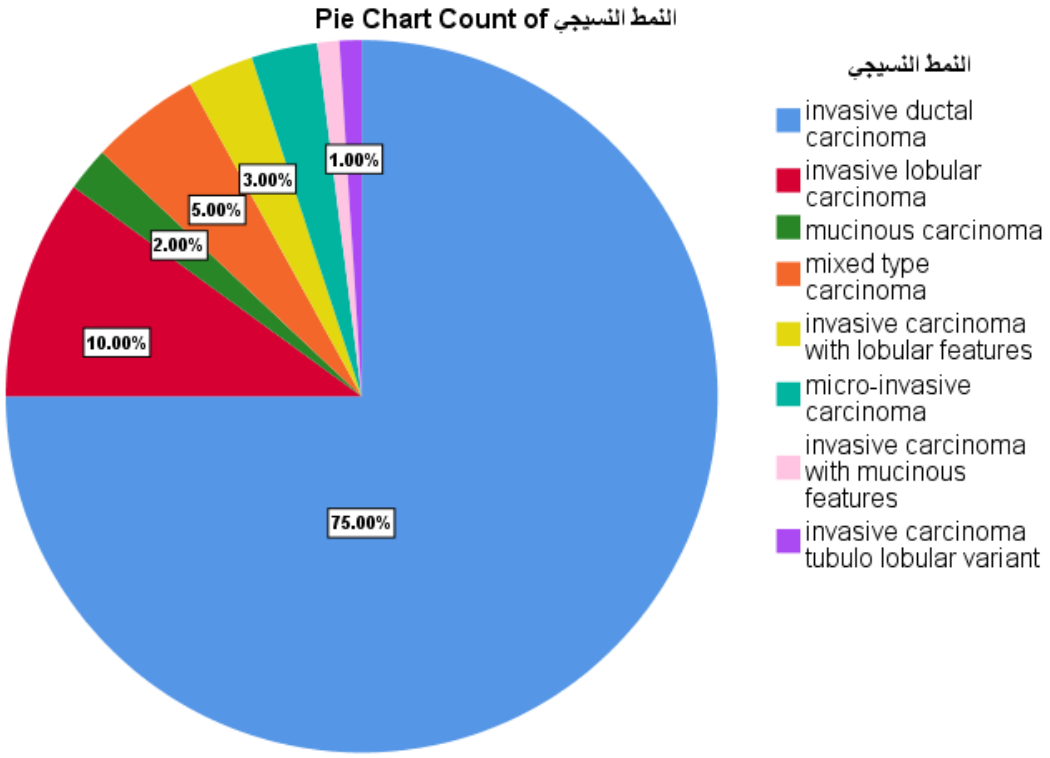
	Value	df	Asymptotic Significance (2-sided)
Pearson Chi-Square	14.073[a]	5	.015
Likelihood Ratio	14.693	5	.012
Linear-by-Linear Association	1.959	1	.162
N of Valid Cases	100		

.

٣) وفقا" لتصنيف منظمة الصحة العالمية كان توزع الأنماط النسيجية في الدراسة الحالية كما يلي:

- ✓ كارسينوما قنوية غازية: ٧٥ عينة ، منها ٥٣عينة (٧٠,٧%) أبدت وجود نقائل للعقد اللمفية الإبطية.
- ✓ كارسينوما فصيصية غازية: ١٠ عينات ، منها ٦عينات (٦%) أبدت وجود نقائل للعقد اللمفية الإبطية.
- ✓ كارسينوما مخاطية: عينتان ولم تبديا وجود نقائل للعقد اللمفية الإبطية.
- ✓ كارسينوما غازية ذات مظاهر قنوية وفصيصية (مختلطة): ٥ عينات ، منها ٤عينات (٨٠%) أبدت وجود نقائل للعقد اللمفية الإبطية٠

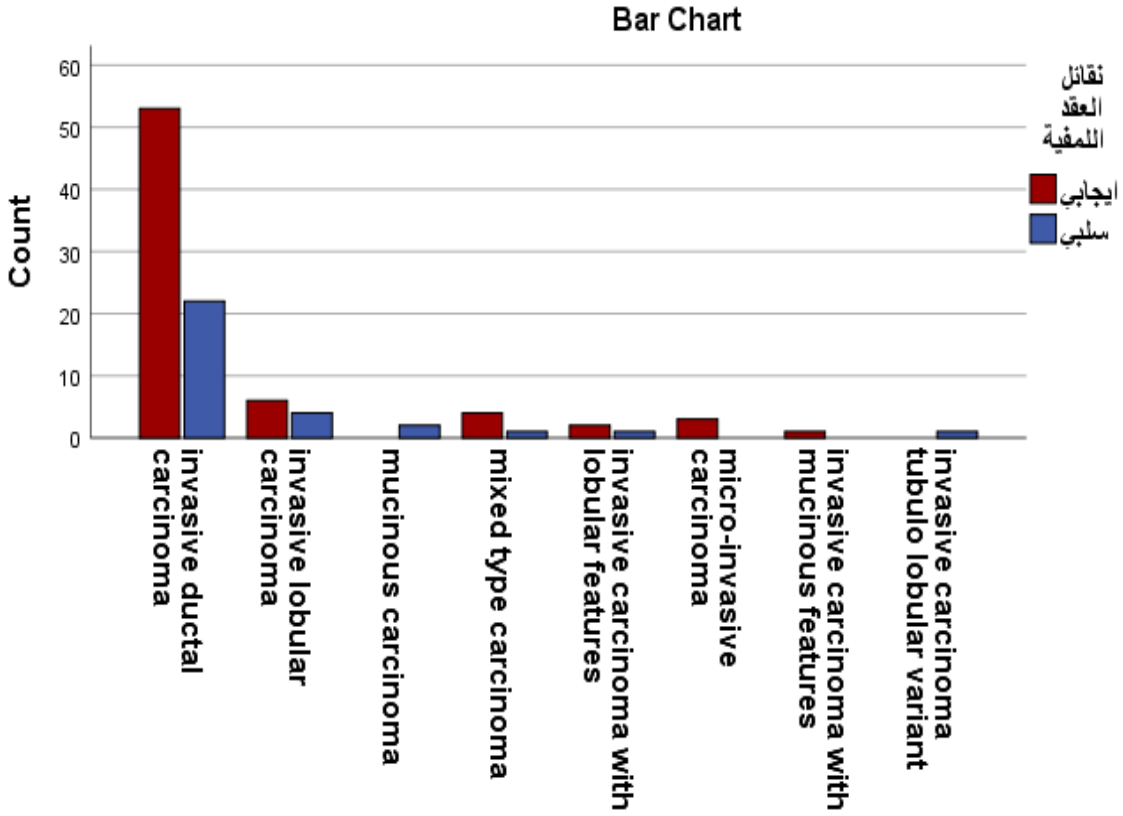
- ✓ كارسينوما غازية ذات مظاهر فصيصية: ٣ عينات ، عينتان منها (٦٦,٧%) أبدتا وجود نقائل للعقد اللمفية الإبطية.
- ✓ كارسينوما غازية مجهريا" (micro-invasive carcinoma): ٣ عينات ، جميعها أبدت وجود نقائل للعقد اللمفية الإبطية.
- ✓ كارسينوما غازية ذات مظاهر مخاطية: عينة واحدة وقد أبدت وجود نقائل للعقد اللمفية الإبطية.
- ✓ كارسينوما غازية ذات نمط أنبوبي فصيصي (tubulo-lobular variant): عينة واحدة ولم تبد وجود نقائل للعقد اللمفية الإبطية.



- والجدول التالي يوضح توزع نقائل العقد اللمفية ضمن الأنماط النسيجية :

النمط النسيجي * نقائل العقد اللمفية					
			نقائل العقد اللمفية		Total
			ايجابي	سلبي	
النمط النسيجي	invasive ductal carcinoma	Count	53	22	75
		% within النمط النسيجي	70.7%	29.3%	100.0%
		% within نقائل العقد اللمفية	76.8%	71.0%	75.0%
		% of Total	53.0%	22.0%	75.0%
	invasive lobular carcinoma	Count	6	4	10
		% within النمط النسيجي	60.0%	40.0%	100.0%
		% within نقائل العقد اللمفية	8.7%	12.9%	10.0%
		% of Total	6.0%	4.0%	10.0%
	mucinous carcinoma	Count	0	2	2

		% within النمط النسيجي	0.0%	100.0%	100.0%
		% within نقائل العقد اللمفية	0.0%	6.5%	2.0%
		% of Total	0.0%	2.0%	2.0%
	mixed type carcinoma	Count	4	1	5
		% within النمط النسيجي	80.0%	20.0%	100.0%
		% within نقائل العقد اللمفية	5.8%	3.2%	5.0%
		% of Total	4.0%	1.0%	5.0%
	invasive carcinoma with lobular features	Count	2	1	3
		% within النمط النسيجي	66.7%	33.3%	100.0%
		% within نقائل العقد اللمفية	2.9%	3.2%	3.0%
		% of Total	2.0%	1.0%	3.0%
	micro-invasive carcinoma	Count	3	0	3
		% within النمط النسيجي	100.0%	0.0%	100.0%
		% within نقائل العقد اللمفية	4.3%	0.0%	3.0%
		% of Total	3.0%	0.0%	3.0%
	invasive carcinoma with mucinous features	Count	1	0	1
		% within النمط النسيجي	100.0%	0.0%	100.0%
		% within نقائل العقد اللمفية	1.4%	0.0%	1.0%
		% of Total	1.0%	0.0%	1.0%
	invasive carcinoma tubulo lobular variant	Count	0	1	1
		% within النمط النسيجي	0.0%	100.0%	100.0%
		% within نقائل العقد اللمفية	0.0%	3.2%	1.0%
		% of Total	0.0%	1.0%	1.0%
Total		Count	69	31	100
		% within النمط النسيجي	69.0%	31.0%	100.0%
		% within نقائل العقد اللمفية	100.0%	100.0%	100.0%
		% of Total	69.0%	31.0%	100.0%



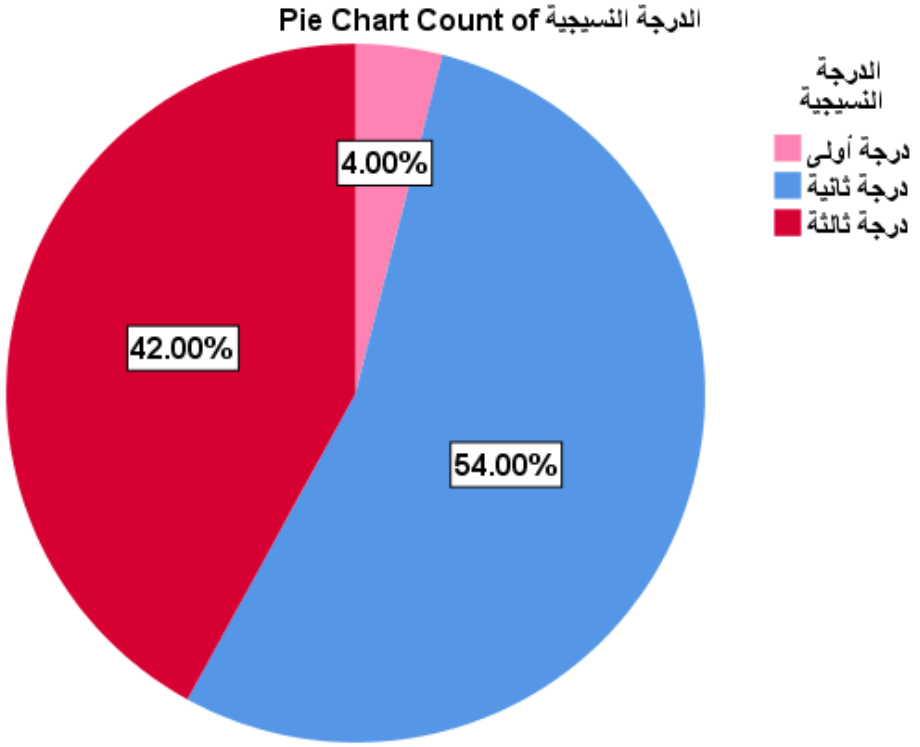
- بالتحليل الاحصائي وباستخدام اختبار chi-square وجدنا أن قيمة P كانت أكبر من 0.05 (P=0.236) مما يدل على عدم وجود ارتباط بين النمط النسيجي للورم ووجود نقائل للعقد اللمفية الإبطية.

Chi-Square Tests

	Value	df	Asymptotic Significance (2-sided)
Pearson Chi-Square	9.241[a]	7	.236
Likelihood Ratio	10.770	7	.149
Linear-by-Linear Association	.008	1	.930
N of Valid Cases	100		

٤) بالنسبة للدرجة النسيجية للورم:

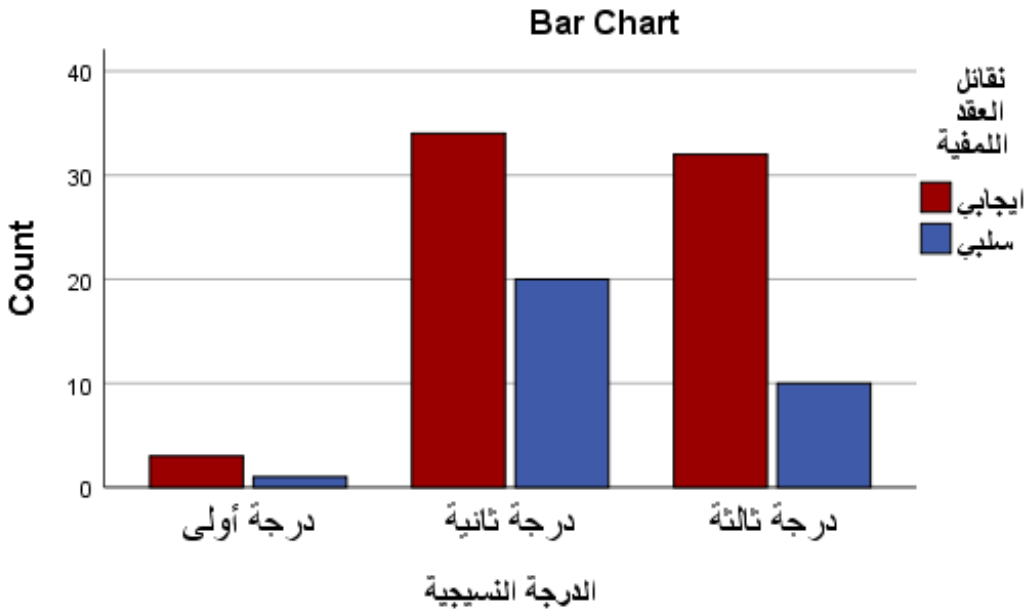
- ✓ النسبة الأكبر كانت من الدرجة الثانية (٥٤عينة) ، منها ٣٤عينة (٦٣%) أبدت وجود نقائل للعقد اللمفية الإبطية.
- ✓ ثم الدرجة الثالثة (٤٢عينة) ، منها ٣٢عينة (٧٦,٢%) أبدت وجود نقائل للعقد اللمفية الإبطية.
- ✓ والدرجة الأولى كانت الأقل بأربع عينات فقط ، ثلاثة منها (٧٥%) أبدت وجود نقائل للعقد اللمفية الإبطية.



- والجدول التالي يوضح حالة العقد اللمفية بالنسبة للدرجة النسيجية :

الدرجة النسيجية * نقائل العقد اللمفية					
			نقائل العقد اللمفية		Total
			ايجابي	سلبي	
الدرجة النسيجية	درجة أولى	Count	3	1	4
		% within الدرجة النسيجية	75.0%	25.0%	100.0%
		% within نقائل العقد اللمفية	4.3%	3.2%	4.0%
		% of Total	3.0%	1.0%	4.0%
	درجة ثانية	Count	34	20	54
		% within الدرجة النسيجية	63.0%	37.0%	100.0%
		% within نقائل العقد اللمفية	49.3%	64.5%	54.0%
		% of Total	34.0%	20.0%	54.0%
	درجة ثالثة	Count	32	10	42
		% within الدرجة النسيجية	76.2%	23.8%	100.0%

		% within نقائل العقد اللمفية	46.4%	32.3%	42.0%
		% of Total	32.0%	10.0%	42.0%
Total		Count	69	31	100
		% within الدرجة النسيجية	69.0%	31.0%	100.0%
		% within نقائل العقد اللمفية	100.0%	100.0%	100.0%
		% of Total	69.0%	31.0%	100.0%



- بالتحليل الاحصائي وباستخدام اختبار chi-square وجدنا أن قيمة P كانت أكبر من 0.05 (P=0.367) مما يدل على عدم وجود ارتباط بين الدرجة النسيجية للورم ووجود نقائل للعقد اللمفية الإبطية.

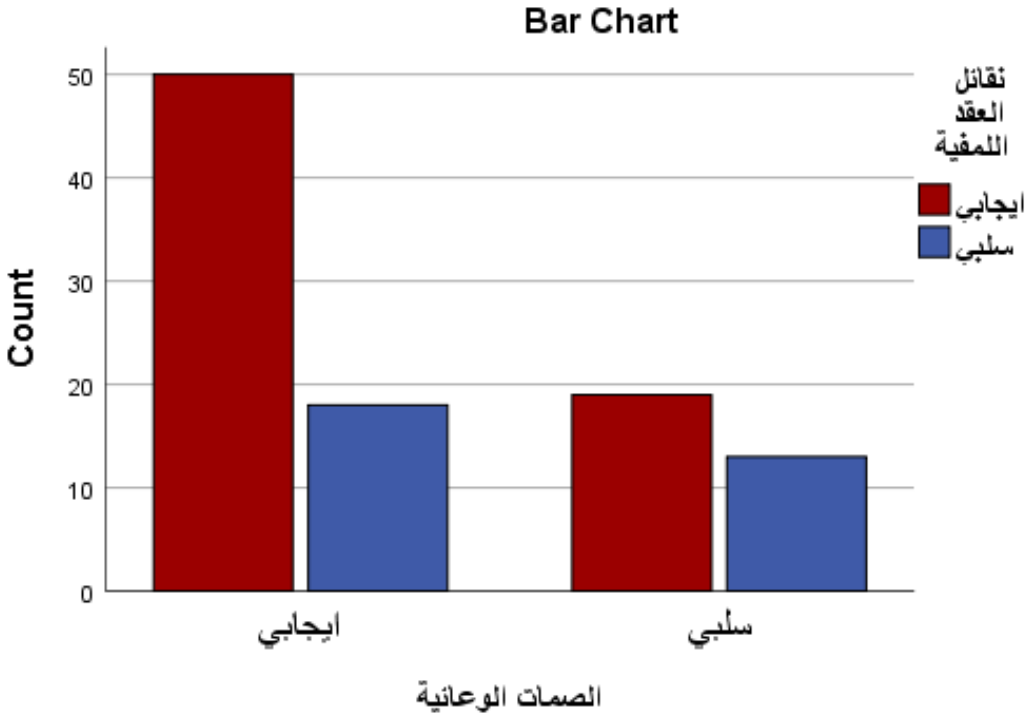
Chi-Square Tests

	Value	Df	Asymptotic Significance (2-sided)
Pearson Chi-Square	2.003[a]	2	.367
Likelihood Ratio	2.028	2	.363
Linear-by-Linear Association	1.133	1	.287
N of Valid Cases	100		

٥) من بين العينات المدروسة ٦٨عينة (٦٨%) عثر ضمنها على صمات وعائية ورمية، منها ٥٠عينة (٧٣,٥%) أبدت نقائل للعقد اللمفية الإبطية و١٨عينة (٢٦,٥%) لم تبد نقائل للعقد اللمفية الإبطية.

- باقي العينات وعددها ٣٢عينة (٣٢%) كانت خالية من الصمات الوعائية الورمية، منها ١٩عينة (٥٩,٤%) أبدت نقائل للعقد اللمفية الإبطية و١٣عينة (٤٠,٦%) لم تبد نقائل للعقد اللمفية الإبطية.

الصمات الوعائية * نقائل العقد اللمفية					
			نقائل العقد اللمفية		Total
			ايجابي	سلبي	
الصمات الوعائية	ايجابي	Count	50	18	68
		% within الصمات الوعائية	73.5%	26.5%	100.0%
		% within نقائل العقد اللمفية	72.5%	58.1%	68.0%
		% of Total	50.0%	18.0%	68.0%
	سلبي	Count	19	13	32
		% within الصمات الوعائية	59.4%	40.6%	100.0%
		% within نقائل العقد اللمفية	27.5%	41.9%	32.0%
		% of Total	19.0%	13.0%	32.0%
Total		Count	69	31	100
		% within الصمات الوعائية	69.0%	31.0%	100.0%
		% within نقائل العقد اللمفية	100.0%	100.0%	100.0%
		% of Total	69.0%	31.0%	100.0%



- بالتحليل الاحصائي وباستخدام اختبار chi-square وجدنا أن قيمة P كانت أكبر من 0.05 (P=0.153) مما يدل على عدم وجود ارتباط بين وجود الصمات الوعائية الورمية ووجود نقائل للعقد اللمفية الإبطية.

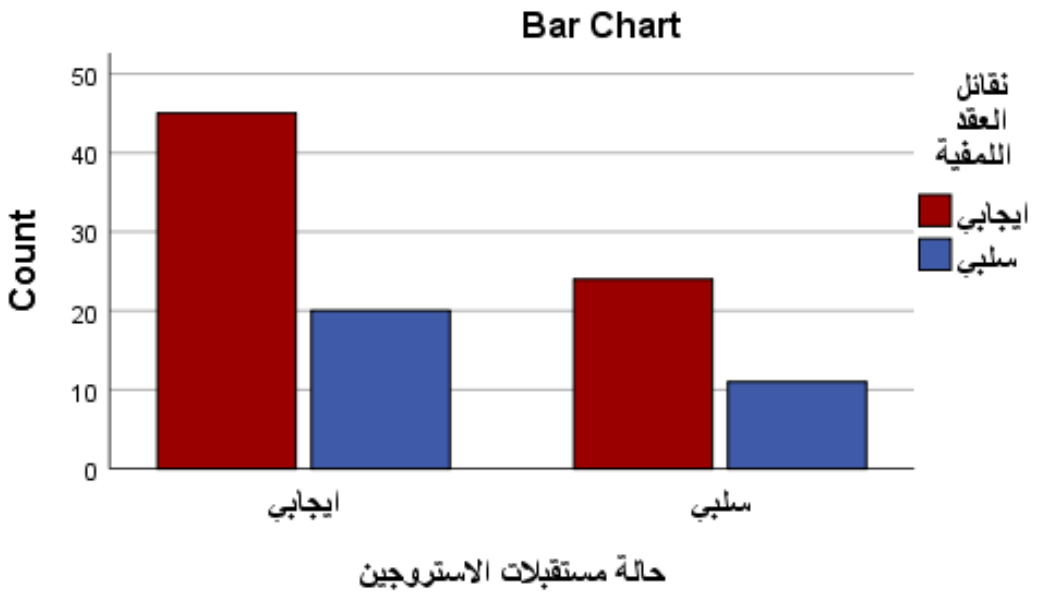
Chi-Square Tests

	Value	df	Asymptotic Significance (2-sided)	Exact Sig. (2-sided)	Exact Sig. (1-sided)
Pearson Chi-Square	2.038[a]	1	.153		
Continuity Correction[b]	1.430	1	.232		
Likelihood Ratio	1.993	1	.158		
Fisher's Exact Test				.171	.117
Linear-by-Linear Association	2.018	1	.155		
N of Valid Cases	100				

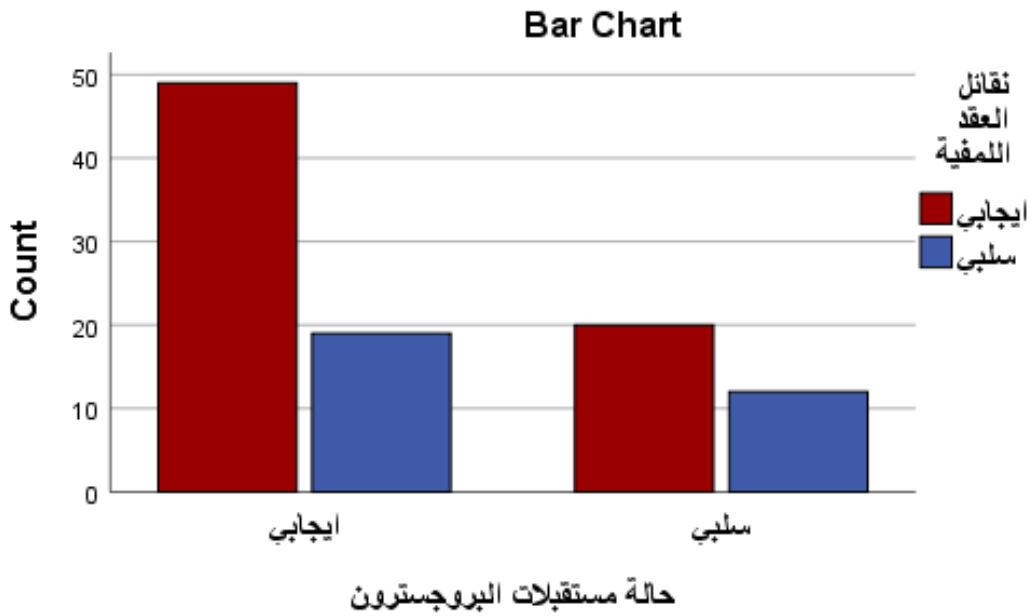
٦) كما لم نعثر على ارتباط بين حالة مستقبلات الاستروجين والبروجسترون ووجود نقائل للعقد المفية الإبطية، حيث كانت حالة المستقبلات ونقائل العقد ضمن العينات المدروسة كما يلي:

حالة مستقبلات الاستروجين * نقائل العقد اللمفية

			نقائل العقد اللمفية		
			ايجابي	سلبي	Total
حالة مستقبلات الاستروجين	ايجابي	Count	45	20	65
		% within حالة مستقبلات الاستروجين	69.2%	30.8%	100.0%
		% within نقائل العقد اللمفية	65.2%	64.5%	65.0%
		% of Total	45.0%	20.0%	65.0%
	سلبي	Count	24	11	35
		% within حالة مستقبلات الاستروجين	68.6%	31.4%	100.0%
		% within نقائل العقد اللمفية	34.8%	35.5%	35.0%
		% of Total	24.0%	11.0%	35.0%
Total		Count	69	31	100
		% within حالة مستقبلات الاستروجين	69.0%	31.0%	100.0%
		% within نقائل العقد اللمفية	100.0%	100.0%	100.0%
		% of Total	69.0%	31.0%	100.0%



حالة مستقبلات البروجسترون * نقائل العقد اللمفية					
			نقائل العقد اللمفية		Total
			ايجابي	سلبي	
حالة مستقبلات البروجسترون	ايجابي	Count	49	19	68
		% within حالة مستقبلات البروجسترون	72.1%	27.9%	100.0%
		% within نقائل العقد اللمفية	71.0%	61.3%	68.0%
		% of Total	49.0%	19.0%	68.0%
	سلبي	Count	20	12	32
		% within حالة مستقبلات البروجسترون	62.5%	37.5%	100.0%
		% within نقائل العقد اللمفية	29.0%	38.7%	32.0%
		% of Total	20.0%	12.0%	32.0%
Total		Count	69	31	100
		% within حالة مستقبلات البروجسترون	69.0%	31.0%	100.0%
		% within نقائل العقد اللمفية	100.0%	100.0%	100.0%
		% of Total	69.0%	31.0%	100.0%



- وبالتحليل الاحصائي وباستخدام اختبار chi-square وجدنا أن قيمة P كانت أكبر من 0.05 بالنسبة لكل من مستقبلات الاستروجين (P=0.946) ومستقبلات البروجسترون (P=0.335) ، مما يدل على عدم وجود ارتباط بين حالة مستقبلات الاستروجين والبروجسترون ووجود نقائل للعقد اللمفية الإبطية.

Chi-Square Tests

	Value	df	Asymptotic Significance (2-sided)	Exact Sig. (2-sided)	Exact Sig. (1-sided)
Pearson Chi-Square	.005[a]	1	.946		
Continuity Correction[b]	.000	1	1.000		
Likelihood Ratio	.005	1	.946		
Fisher's Exact Test				1.000	.560
Linear-by-Linear Association	.005	1	.946		
N of Valid Cases	100				

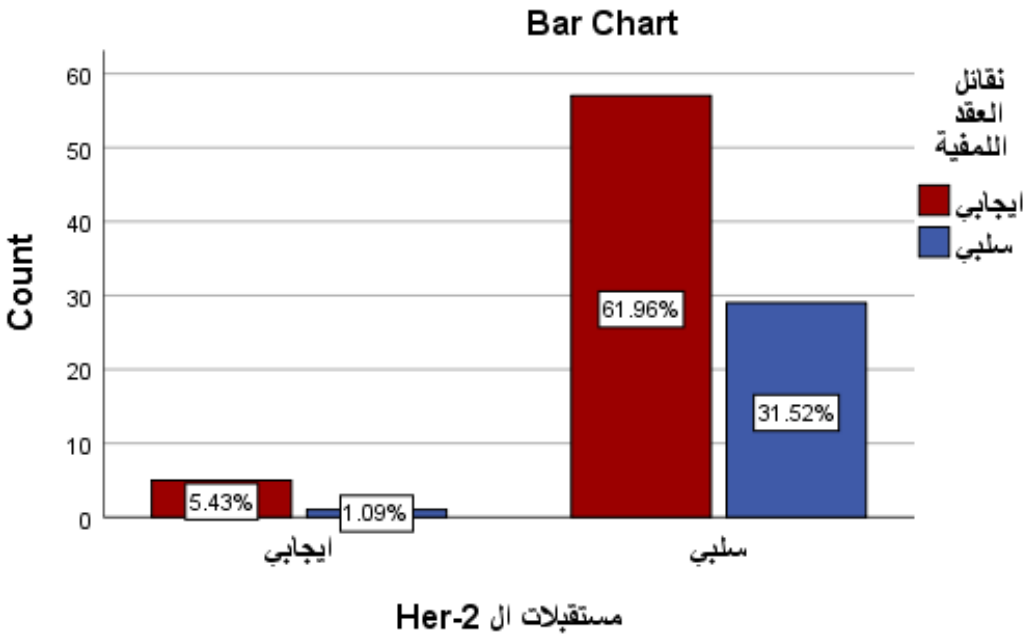
Chi-Square Tests

	Value	df	Asymptotic Significance (2-sided)	Exact Sig. (2-sided)	Exact Sig. (1-sided)
Pearson Chi-Square	.930[a]	1	.335		
Continuity Correction[b]	.536	1	.464		
Likelihood Ratio	.914	1	.339		
Fisher's Exact Test				.361	.231
Linear-by-Linear Association	.920	1	.337		
N of Valid Cases	100				

٧) باستخدام التلوينات المناعية النسيجية معظم العينات المدروسة (٨٦عينة) أبدت سلبية لل Her-2 ، ٥٧عينة منها (٦٦,٣%) أبدت نقائل للعقد اللمفية الإبطية.

- ٦عينات فقط كانت إيجابية للHer-2 باستخدام التلوينات المناعية النسيجية ، خمس عينات منها (٨٣,٣%) أبدت نقائل للعقد اللمفية الإبطية.
- في حين أن ٨عينات كانت نتيجتها غير حاسمة (Equivocal) باستخدام التلوينات المناعية النسيجية.

مستقبلات ال * Her-2 نقائل العقد اللمفية					
			نقائل العقد اللمفية		Total
			ايجابي	سلبي	
مستقبلات الHer-2	ايجابي	Count	5	1	6
		مستقبلات الHer-2% within	83.3%	16.7%	100.0%
		نقائل العقد اللمفية% within	8.1%	3.3%	6.5%
		% of Total	5.4%	1.1%	6.5%
	سلبي	Count	57	29	86
		مستقبلات الHer-2% within	66.3%	33.7%	100.0%
		نقائل العقد اللمفية% within	91.9%	96.7%	93.5%
		% of Total	62.0%	31.5%	93.5%
Total		Count	62	30	92
		مستقبلات الHer-2% within	67.4%	32.6%	100.0%
		نقائل العقد اللمفية% within	100.0%	100.0%	100.0%
		% of Total	67.4%	32.6%	100.0%



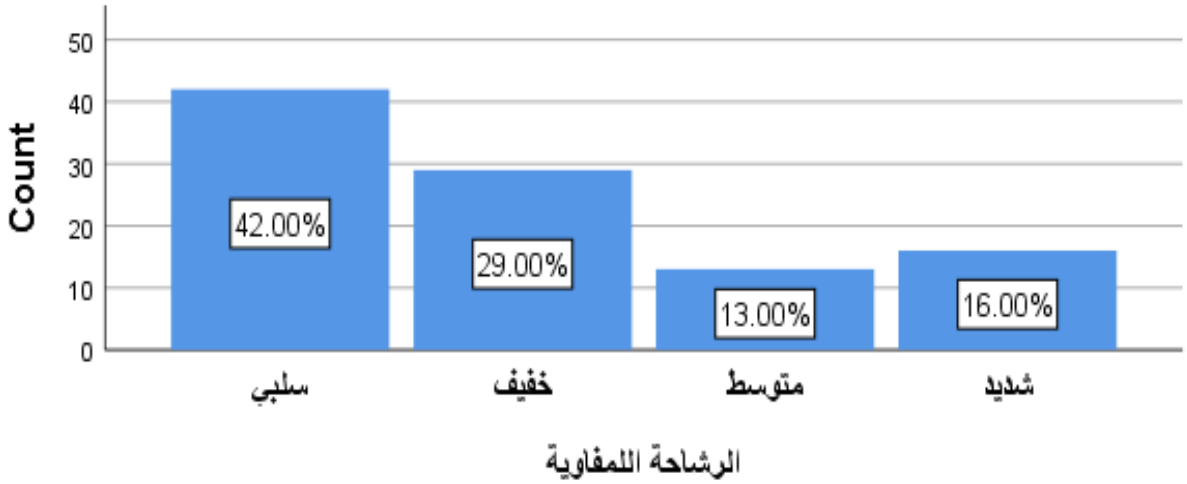
- وبالتحليل الاحصائي وباستخدام اختبار chi-square وجدنا أن قيمة P كانت أكبر من 0.05 (P=0.389) مما يدل على عدم وجود ارتباط بين حالة مستقبلات الHer-2 ووجود نقائل للعقد اللمفية الإبطية.

Chi-Square Tests

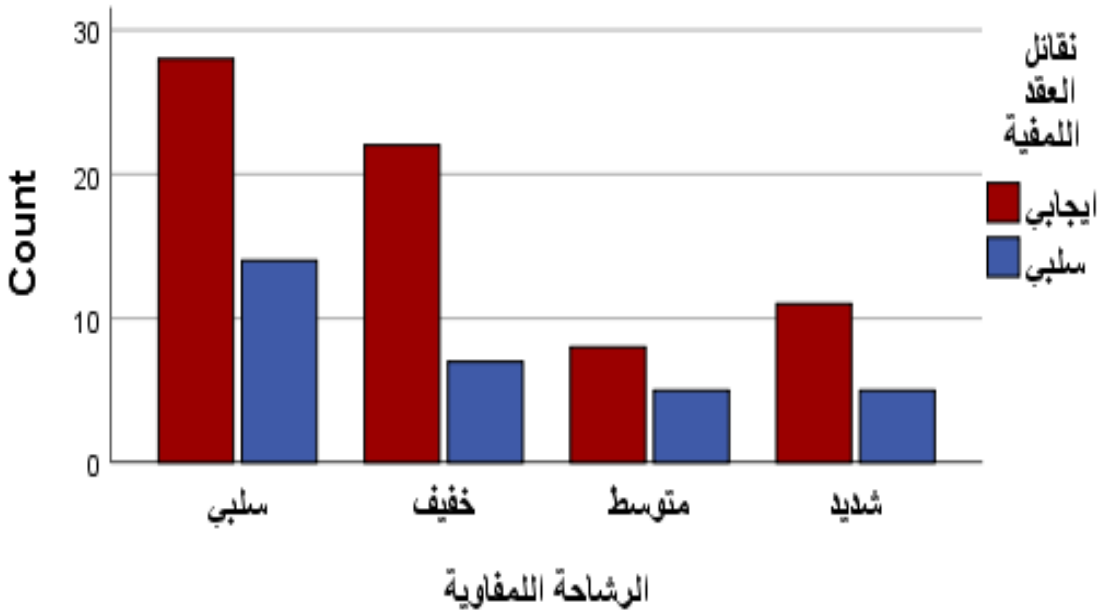
	Value	df	Asymptotic Significance (2-sided)	Exact Sig. (2-sided)	Exact Sig. (1-sided)
Pearson Chi-Square	.742[a]	1	.389		
Continuity Correction[b]	.169	1	.681		
Likelihood Ratio	.829	1	.363		
Fisher's Exact Test				.660	.358
Linear-by-Linear Association	.734	1	.392		
N of Valid Cases	92				

٨) تم تصنيف العينات بالنسبة للرشاحة اللمفاوية المتواجدة ضمن الورم في أربع مجموعات:

- ✓ سلبية الرشاحة اللمفاوية (٤٢عينة)، منها ٢٨عينة (٦٦,٧%) أبدت نقائل للعقد اللمفية الإبطية.
- ✓ رشاحة لمفاوية خفيفة (٢٩عينة)، منها ٢٢عينة (٧٥,٩%) أبدت نقائل للعقد اللمفية الإبطية.
- ✓ رشاحة لمفاوية متوسطة (١٣عينة)، منها ٨عينات (٦١,٥%) أبدت نقائل للعقد اللمفية الإبطية.
- ✓ رشاحة لمفاوية شديدة (١٦عينة)، منها ١١عينة (٦٨,٨%) أبدت نقائل للعقد اللمفية الإبطية.



الرشاحة اللمفاوية * نقائل العقد اللمفية					
			نقائل العقد اللمفية		Total
			ايجابي	سلبي	
الرشاحة اللمفاوية	سلبي	Count	28	14	42
		% within الرشاحة اللمفاوية	66.7%	33.3%	100.0%
		% within نقائل العقد اللمفية	40.6%	45.2%	42.0%
		% of Total	28.0%	14.0%	42.0%
	خفيف	Count	22	7	29
		% within الرشاحة اللمفاوية	75.9%	24.1%	100.0%
		% within نقائل العقد اللمفية	31.9%	22.6%	29.0%
		% of Total	22.0%	7.0%	29.0%
	متوسط	Count	8	5	13
		% within الرشاحة اللمفاوية	61.5%	38.5%	100.0%
		% within نقائل العقد اللمفية	11.6%	16.1%	13.0%
		% of Total	8.0%	5.0%	13.0%
	شديد	Count	11	5	16
		% within الرشاحة اللمفاوية	68.8%	31.3%	100.0%
		% within نقائل العقد اللمفية	15.9%	16.1%	16.0%
		% of Total	11.0%	5.0%	16.0%
Total		Count	69	31	100
		% within الرشاحة اللمفاوية	69.0%	31.0%	100.0%
		% within نقائل العقد اللمفية	100.0%	100.0%	100.0%
		% of Total	69.0%	31.0%	100.0%



- وبالتحليل الاحصائي وباستخدام اختبار chi-square وجدنا أن قيمة P كانت أكبر من 0.05 (P=0.781) مما يدل على عدم وجود ارتباط بين الرشاحة اللمفاوية ضمن الورم ووجود نقائل للعقد اللمفية الإبطية.

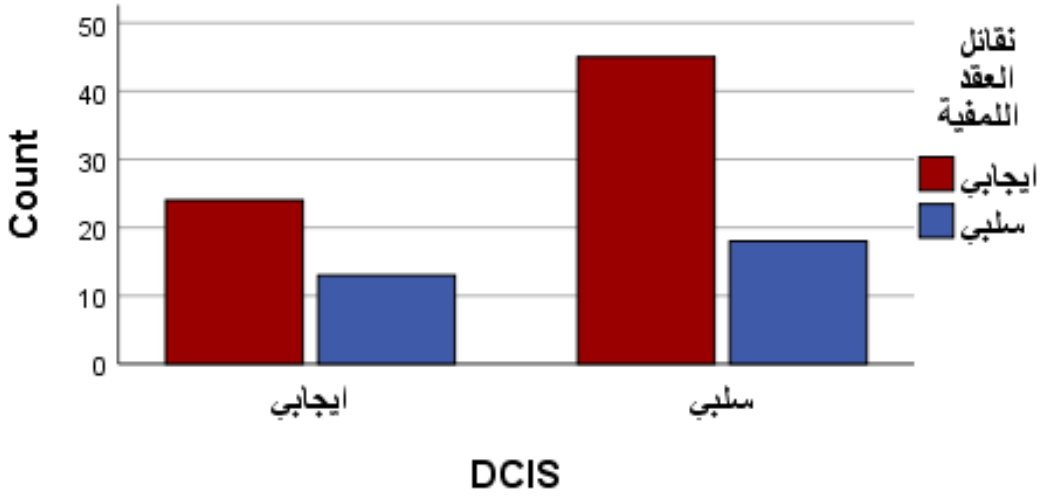
Chi-Square Tests

	Value	df	Asymptotic Significance (2-sided)
Pearson Chi-Square	1.084[a]	3	.781
Likelihood Ratio	1.100	3	.777
Linear-by-Linear Association	.000	1	.989
N of Valid Cases	100		

٩) بالنسبة لتواجد المركبة الخبيثة داخل القنوية DCIS ضمن العينات المدروسة كان على الشكل التالي:

- ✓ ٣٧عينة أبدت تواجد مركبة خبيثة داخل قنوية (بالترافق مع الورم الغازي) ، منها ٢٤عينة (٦٤,٩%) أبدت تواجد نقائل للعقد اللمفية الإبطية.
- ✓ ٦٣عينة لم تبد تواجد مركبة خبيثة داخل قنوية ، منها ٤٥عينة (٧١,٤%) أبدت تواجد نقائل للعقد اللمفية الإبطية.

DCIS * نقائل العقد اللمفية					
			نقائل العقد اللمفية		Total
			ايجابي	سلبي	
DCIS	ايجابي	Count	24	13	37
		% within DCIS	64.9%	35.1%	100.0%
		% within نقائل العقد اللمفية	34.8%	41.9%	37.0%
		% of Total	24.0%	13.0%	37.0%
	سلبي	Count	45	18	63
		% within DCIS	71.4%	28.6%	100.0%
		% within نقائل العقد اللمفية	65.2%	58.1%	63.0%
		% of Total	45.0%	18.0%	63.0%
Total		Count	69	31	100
		% within DCIS	69.0%	31.0%	100.0%
		% within نقائل العقد اللمفية	100.0%	100.0%	100.0%
		% of Total	69.0%	31.0%	100.0%



- وبالتحليل الاحصائي وباستخدام اختبار chi-square وجدنا أن قيمة P كانت أكبر من 0.05 (P=0.493) مما يدل على عدم وجود ارتباط بين تواجد المركبة الخبيثة داخل القنوية ووجود نقائل للعقد اللمفية الإبطية

Chi-Square Tests

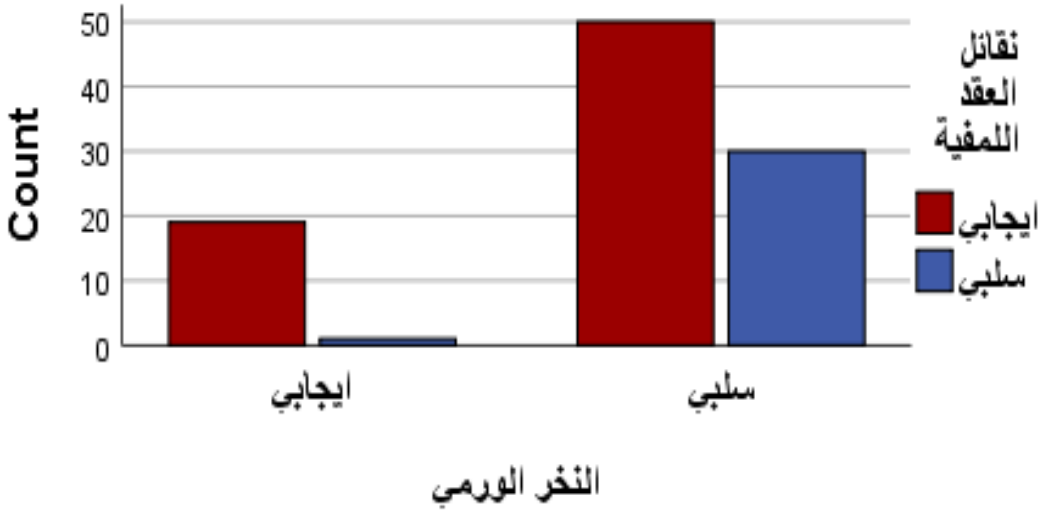
	Value	df	Asymptotic Significance (2-sided)	Exact Sig. (2-sided)	Exact Sig. (1-sided)
Pearson Chi-Square	.469[a]	1	.493		
Continuity Correction[b]	.213	1	.645		
Likelihood Ratio	.466	1	.495		
Fisher's Exact Test				.510	.320
Linear-by-Linear Association	.465	1	.495		
N of Valid Cases	100				

١٠) ٢٠ عينة من بين عينات الدراسة كانت إيجابية للنخر الورمي ، منها ١٩عينة (٩٠%) أبدت وجود نقائل للعقد اللمفية الإبطية.

- بينما باقي العينات وعددها ٨٠ لم تبد تواجد نخر ورمي ، ومنها ٥٠عينة (٦٢,٥%) أبدت وجود نقائل للعقد اللمفية الإبطية.

النخر الورمي * نقائل العقد اللمفية					
			نقائل العقد اللمفية		Total
			ايجابي	سلبي	
النخر الورمي	ايجابي	Count	19	1	20
		% within النخر الورمي	95.0%	5.0%	100.0%
		% within نقائل العقد اللمفية	27.5%	3.2%	20.0%

		% of Total	19.0%	1.0%	20.0%
	سلبي	Count	50	30	80
		%النخر الورمي within	62.5%	37.5%	100.0%
		%نقائل العقد اللمفية within	72.5%	96.8%	80.0%
		% of Total	50.0%	30.0%	80.0%
Total		Count	69	31	100
		%النخر الورمي within	69.0%	31.0%	100.0%
		%نقائل العقد اللمفية within	100.0%	100.0%	100.0%
		% of Total	69.0%	31.0%	100.0%

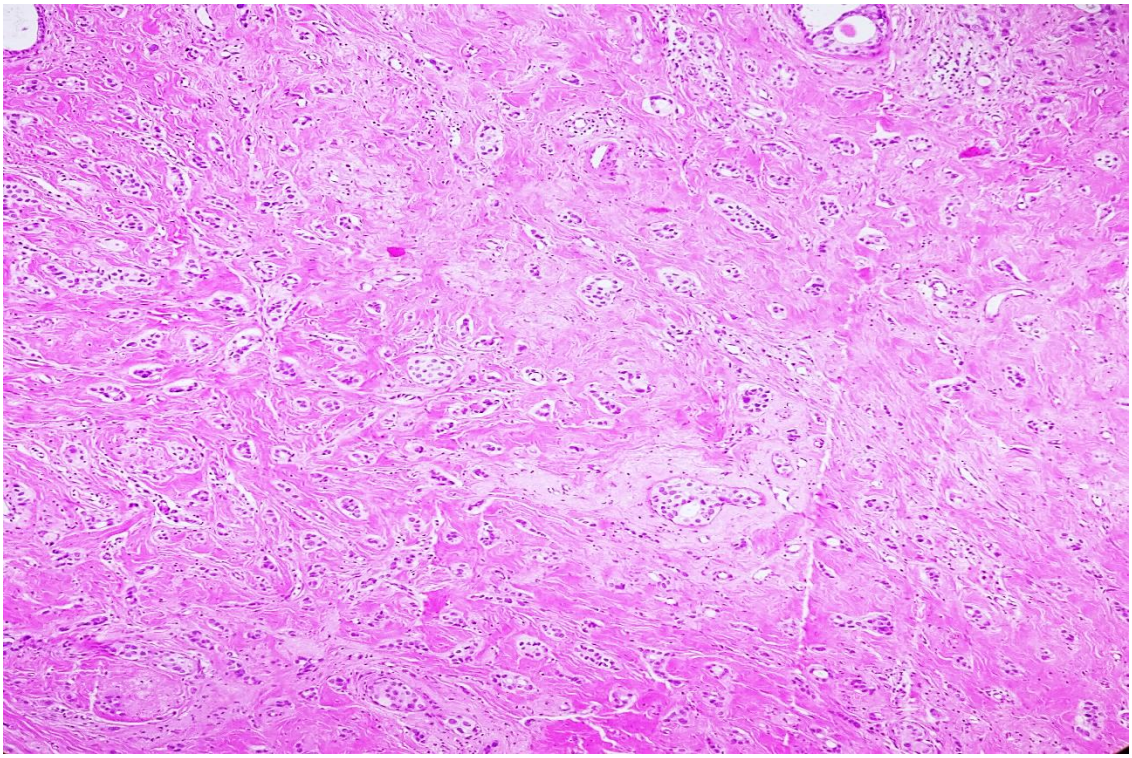


- بالتحليل الاحصائي وباستخدام اختبار chi-square وجدنا أن قيمة P كانت أقل من 0.05 (P=0.005) مما يدل على وجود علاقة قوية بين وجود النخر الورمي ووجود نقائل للعقد اللمفية الإبطية.

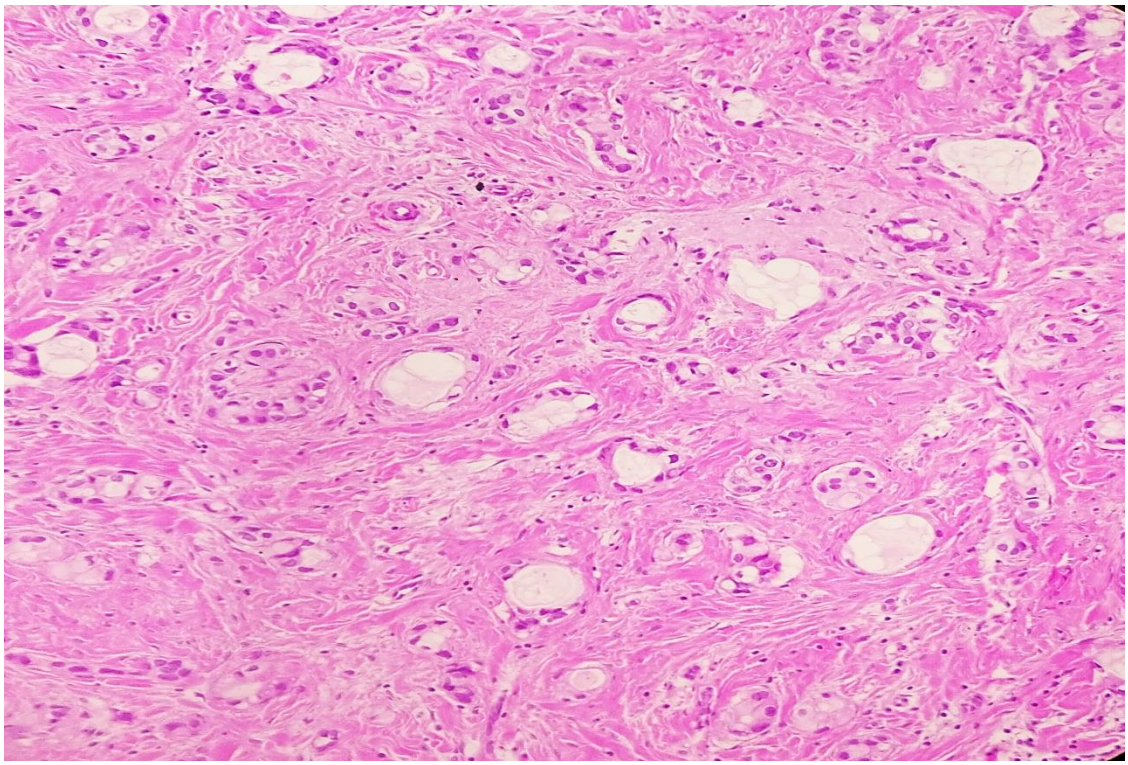
Chi-Square Tests

	Value	df	Asymptotic Significance (2-sided)	Exact Sig. (2-sided)	Exact Sig. (1-sided)
Pearson Chi-Square	7.901[a]	1	.005		
Continuity Correction[b]	6.455	1	.011		
Likelihood Ratio	10.029	1	.002		
Fisher's Exact Test				.006	.003
Linear-by-Linear Association	7.822	1	.005		
N of Valid Cases	100				

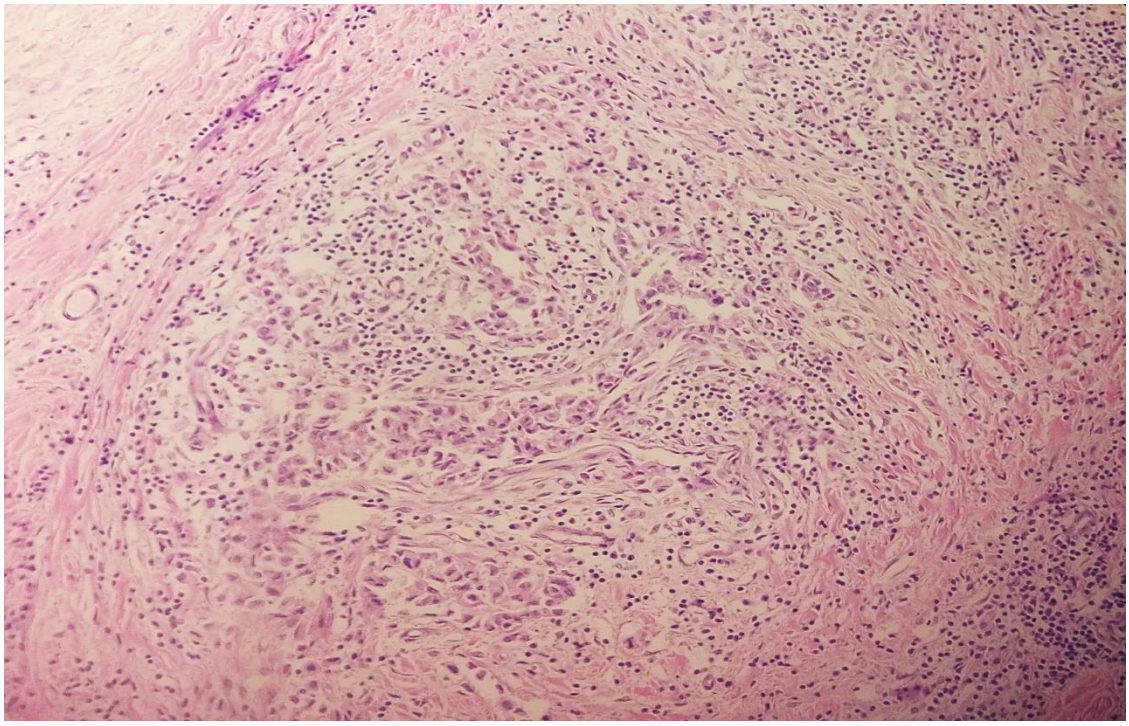
❖ صور لبعض عينات الدراسة:



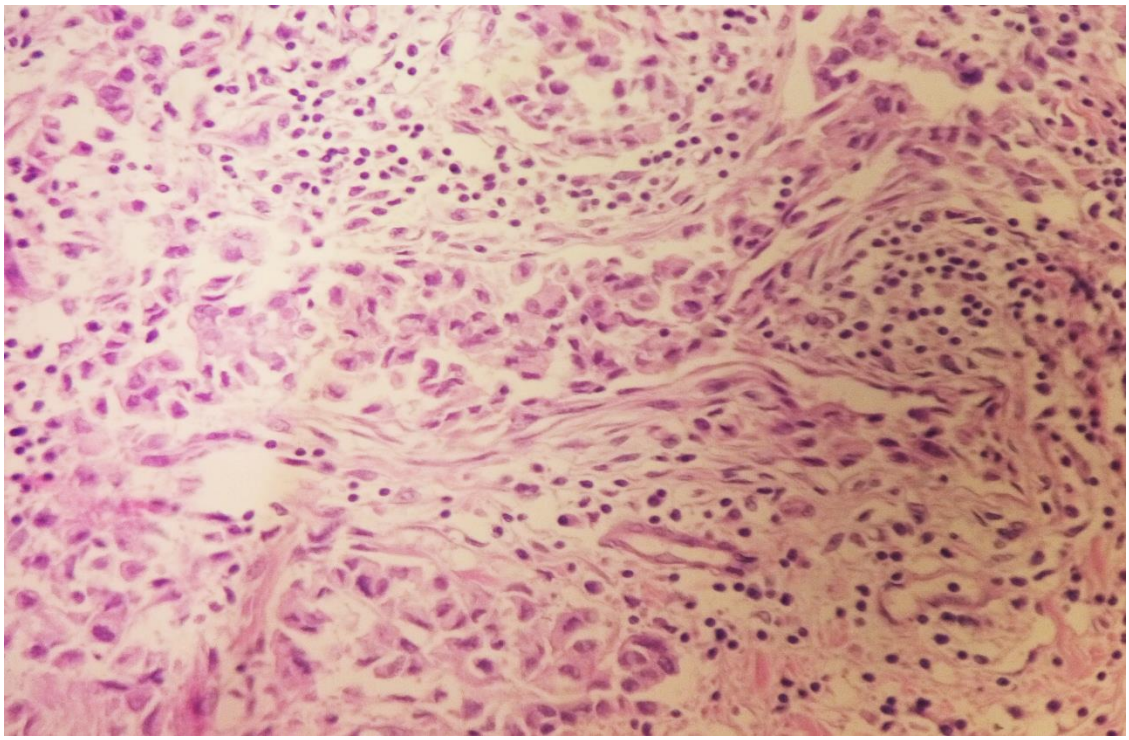
كارسينوما قنيوية غازية درجة أولى (H&E , X10)



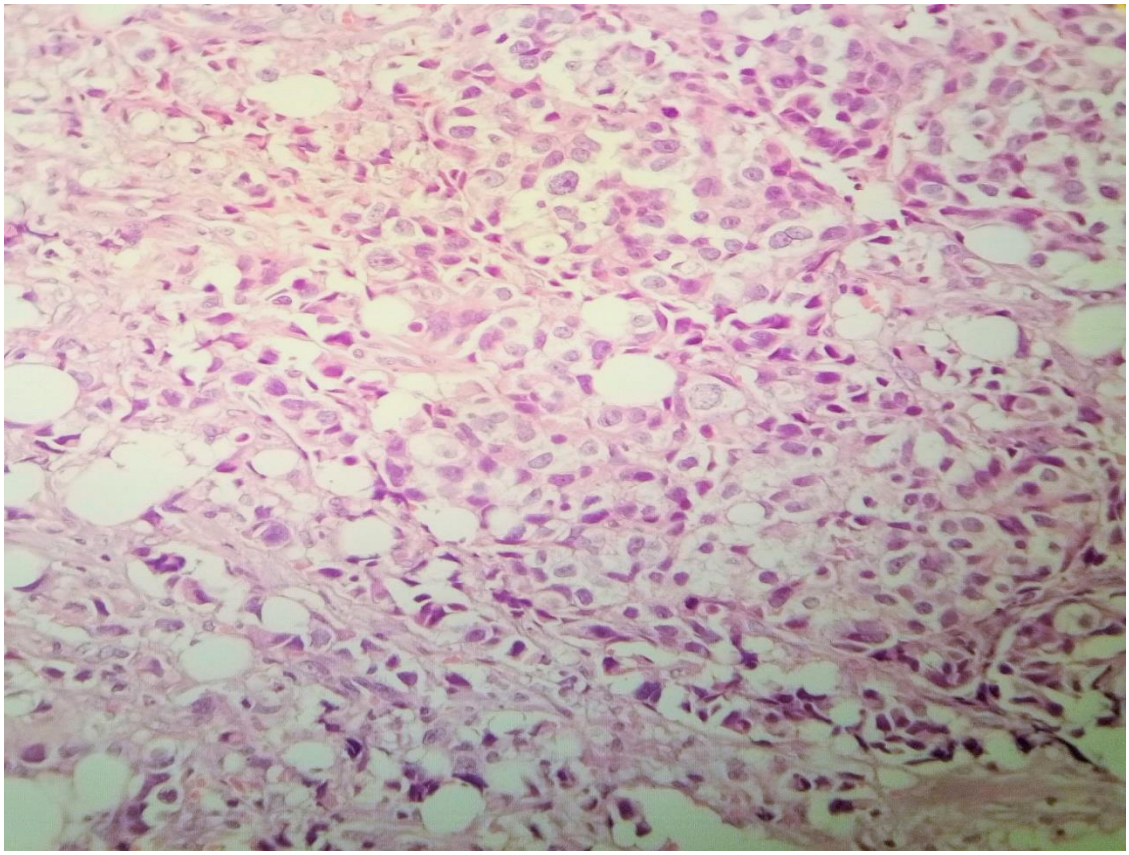
كارسينوما قنيوية غازية درجة أولى (H&E , X20)



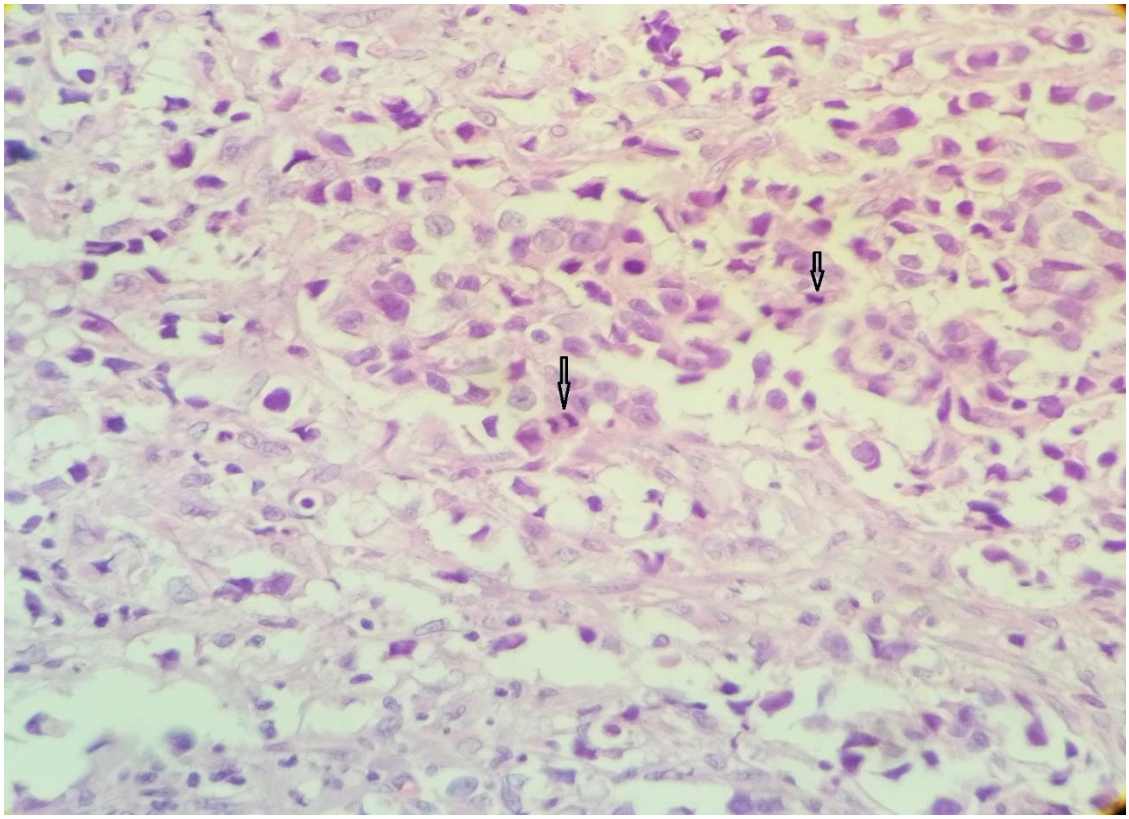
كارسينوما قنيوية غازية درجة ثانية (H&E , X20)



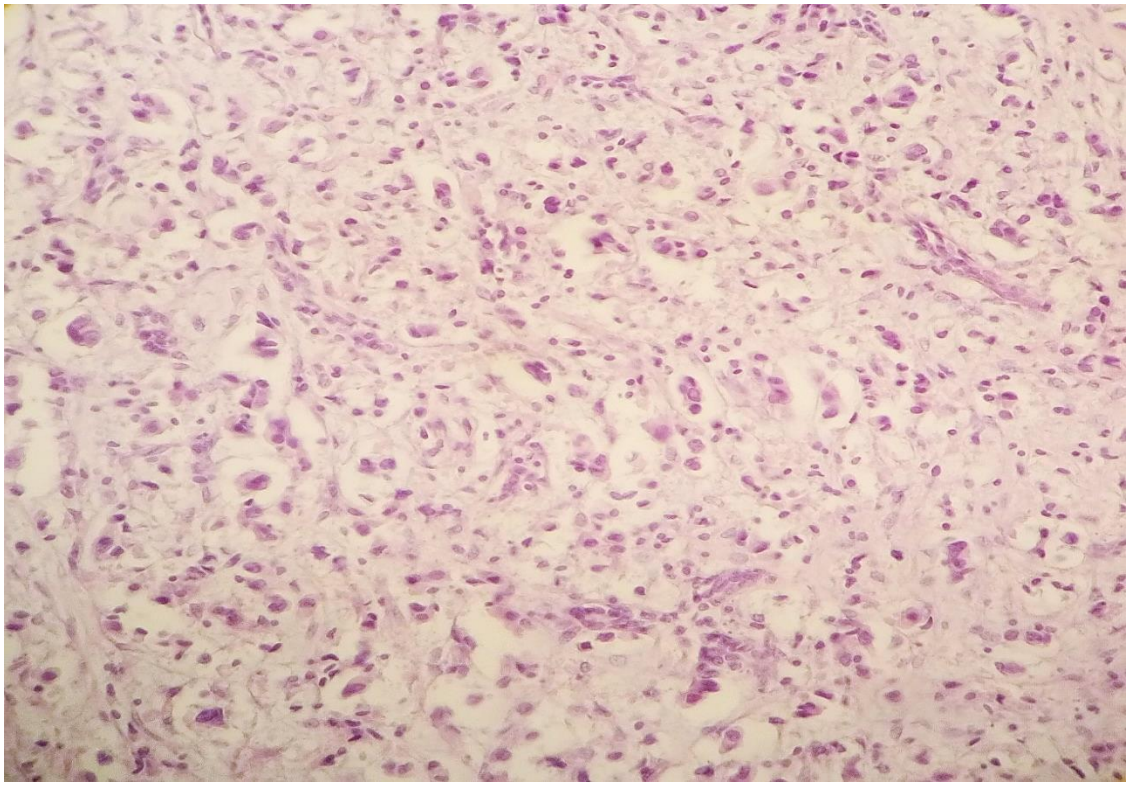
كارسينوما قنيوية غازية درجة ثانية (H&E , X40)



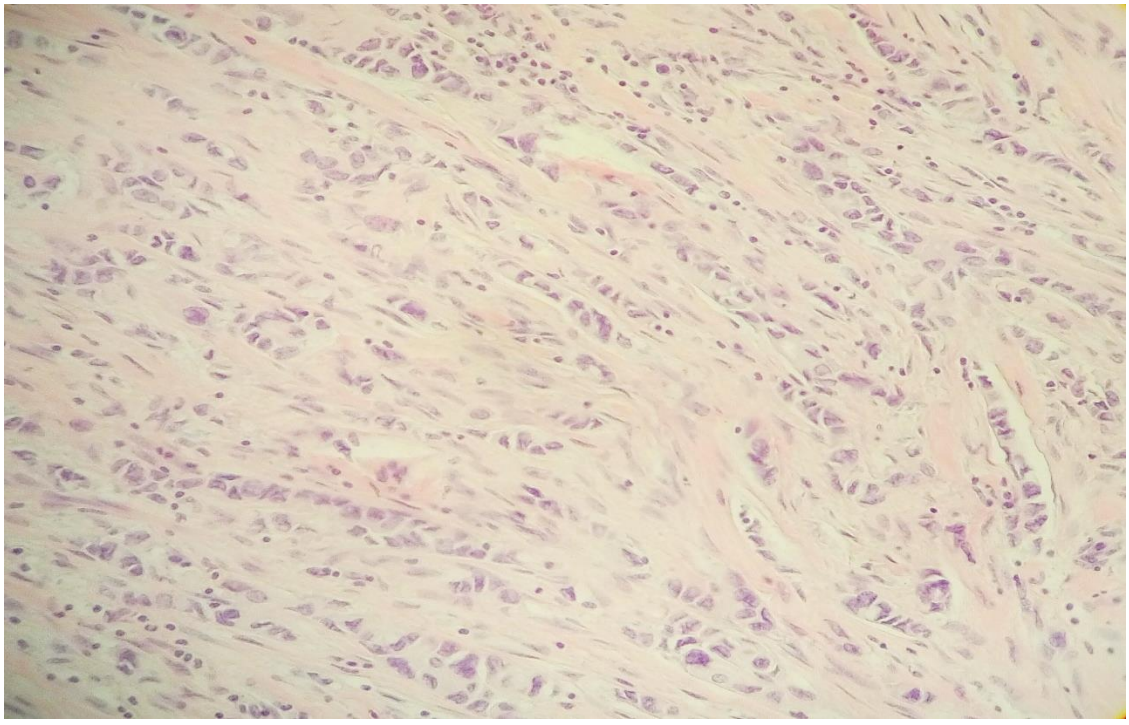
كارسينومل قنيوية غازية درجة ثالثة تظهر الاختلاف الكبير في أشكال وأحجام النوى (H&E , X20)



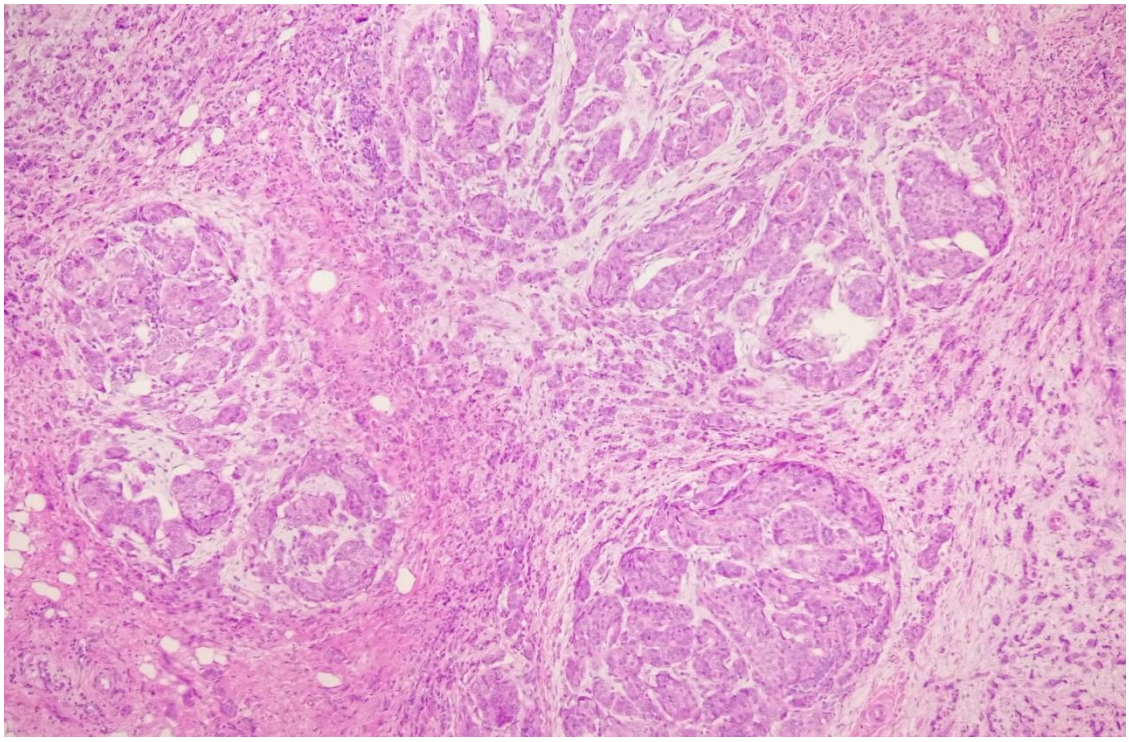
كارسينوما قنيوية غازية درجة ثالثة الأسهم تشير إلى الانقسامات (H&E , X40)



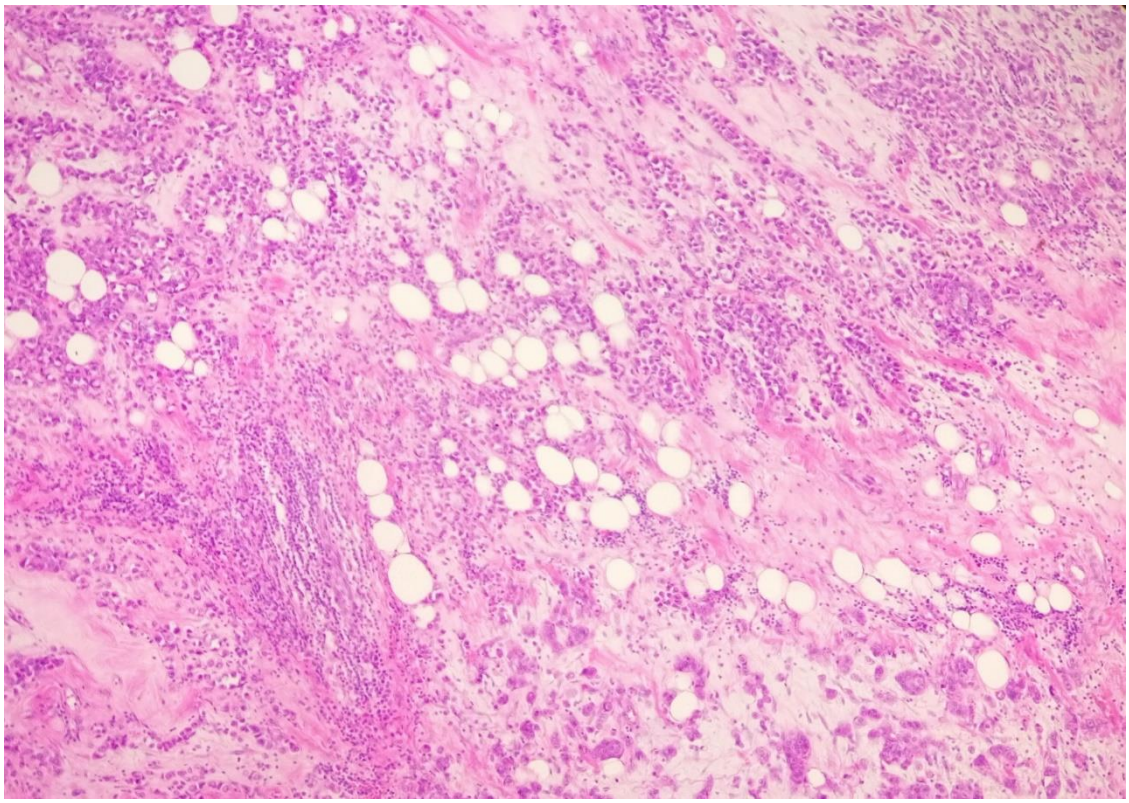
كارسينوما فصيصية غازية درجة ثانية (H&E , X20)



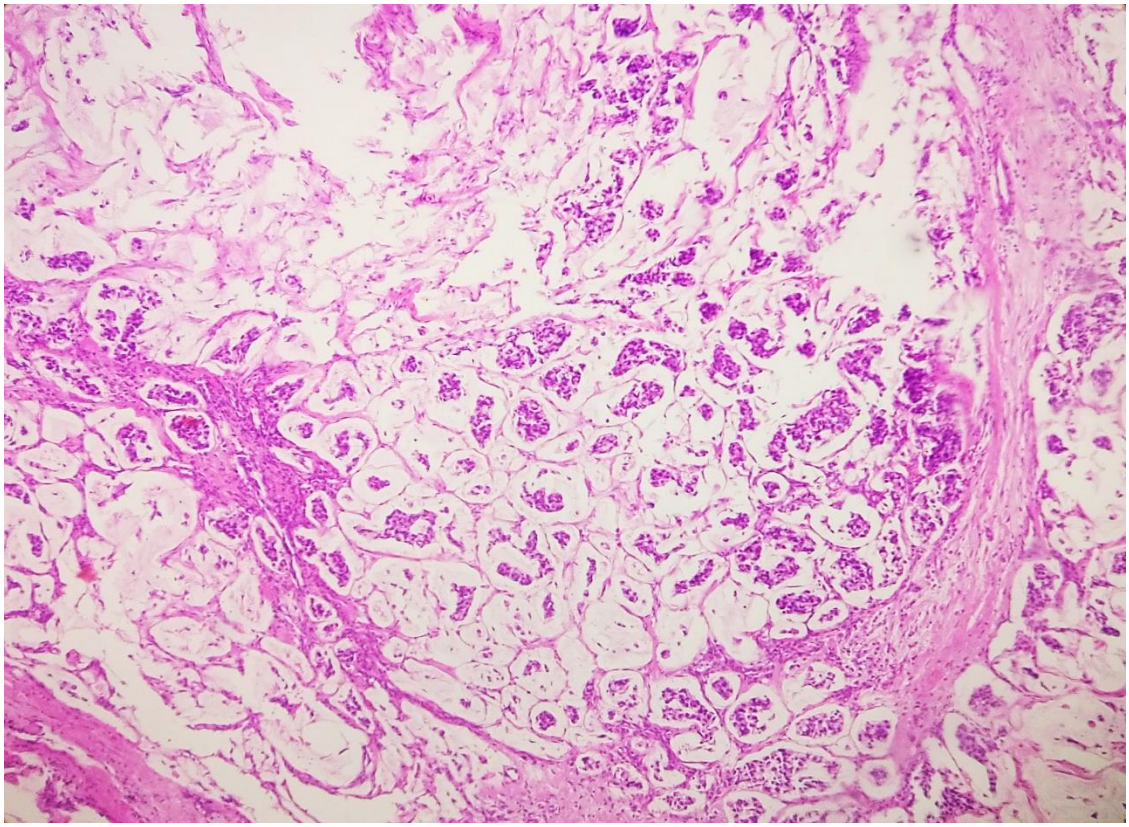
كارسينوما فصيصية غازية درجة ثالثة (H&E , X20)



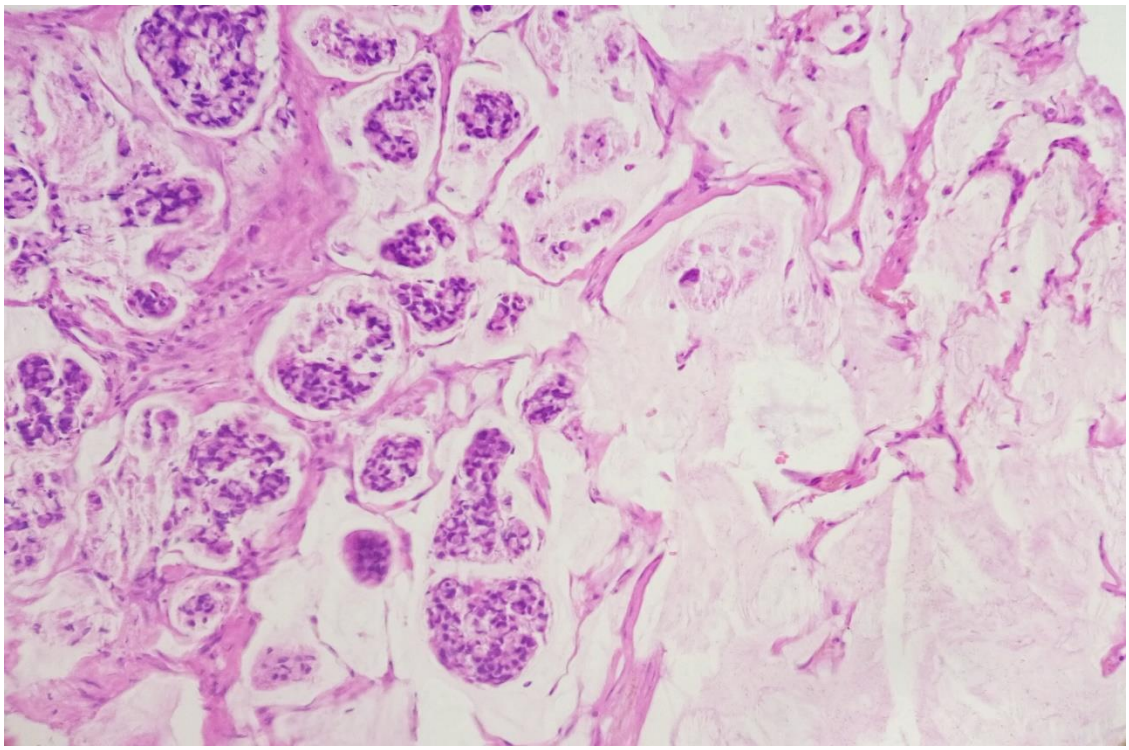
كارسينوما مختلطة من الدرجة الثانية (H&E , X10)



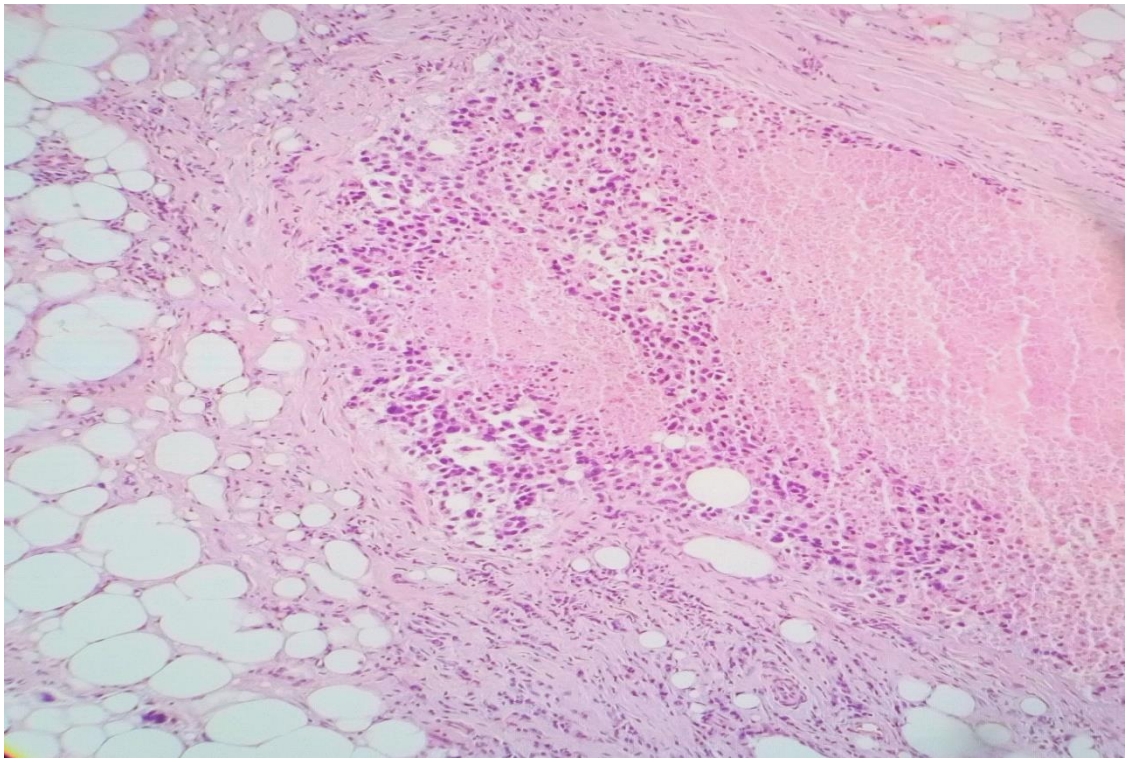
كارسينوما مختلطة من الدرجة الثانية (H&E , X10)



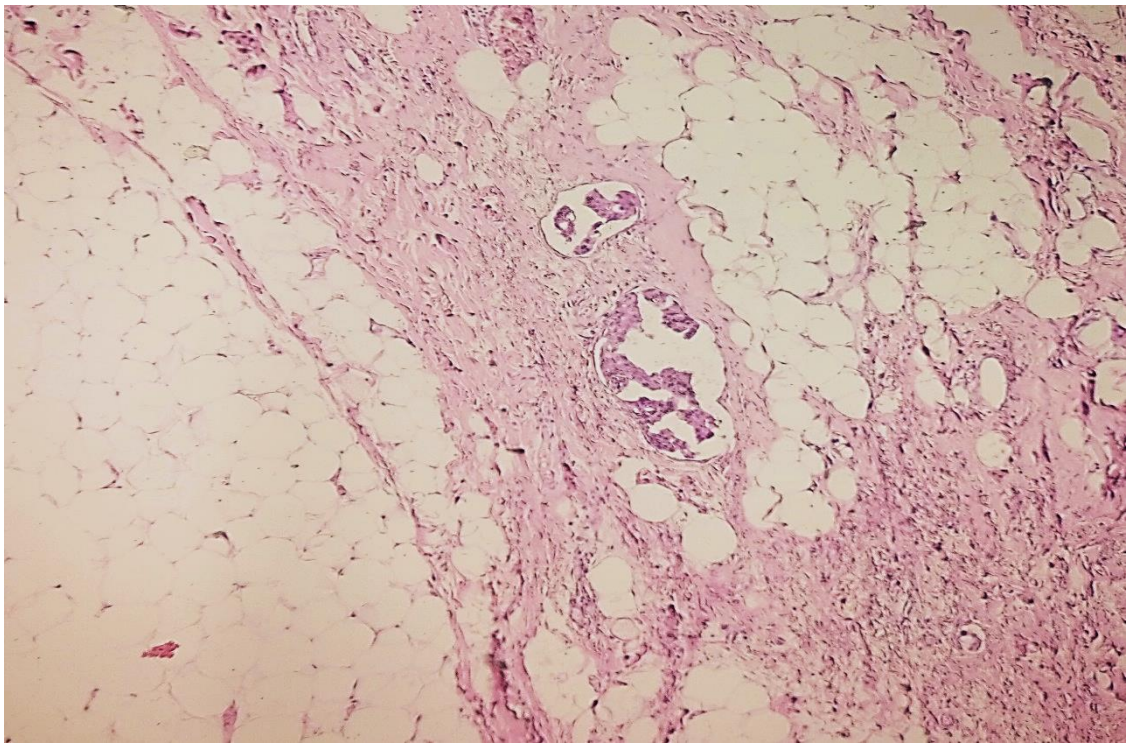
كارسينوما مخاطية (H&E , X10)



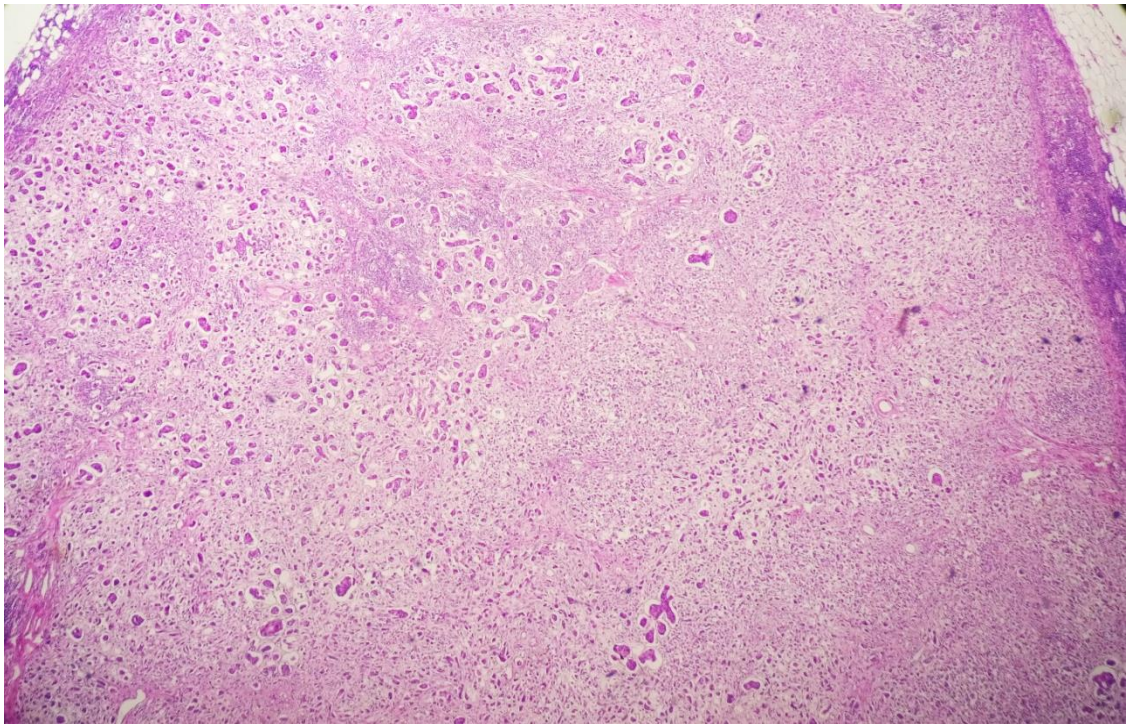
كارسينوما مخاطية (H&E , X20)



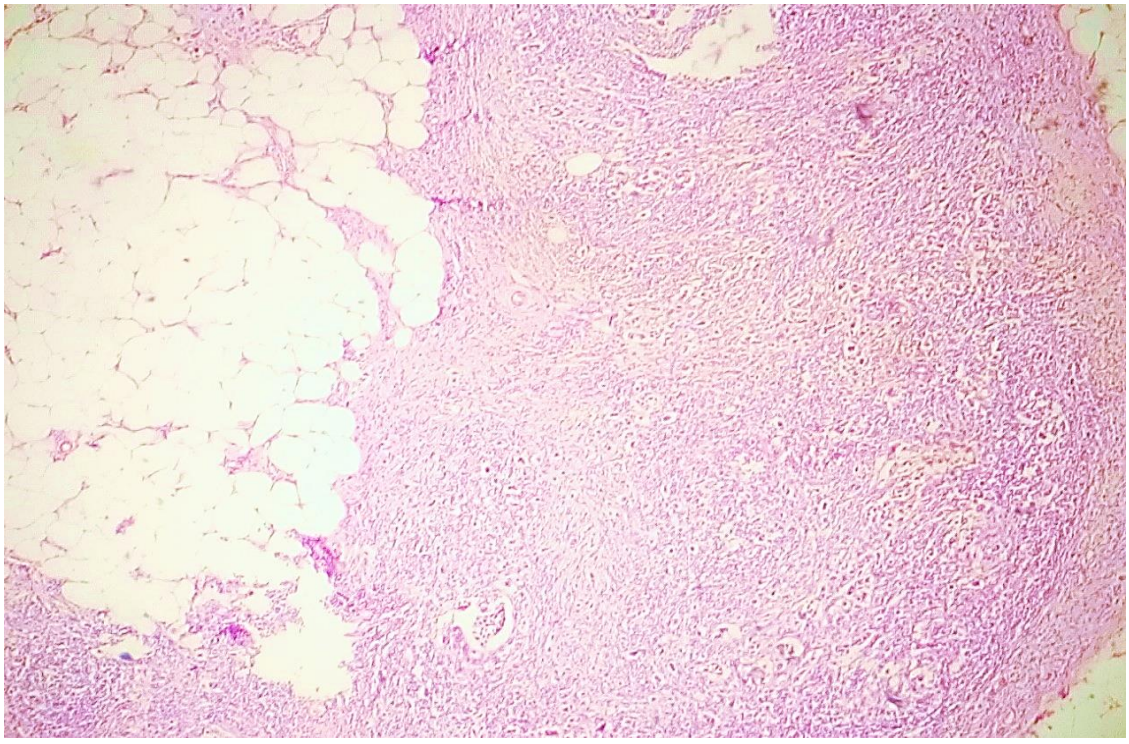
كارسينوما قنيوية غازية من الدرجة الثالثة تظهر وجود النخر الورمي (H&E , X10)



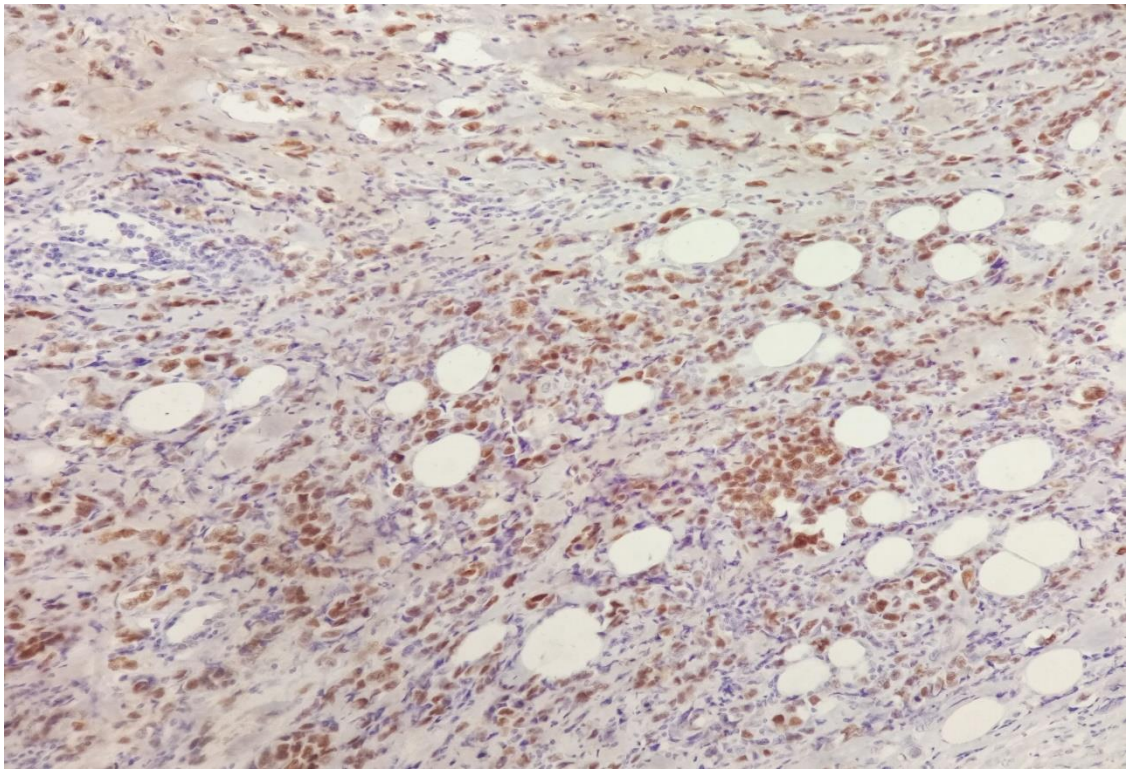
كارسينوما قنيوية غازية من الدرجة الثالثة تظهر وجود الصمات الورمية ضمن الأوعية (H&E , X10)



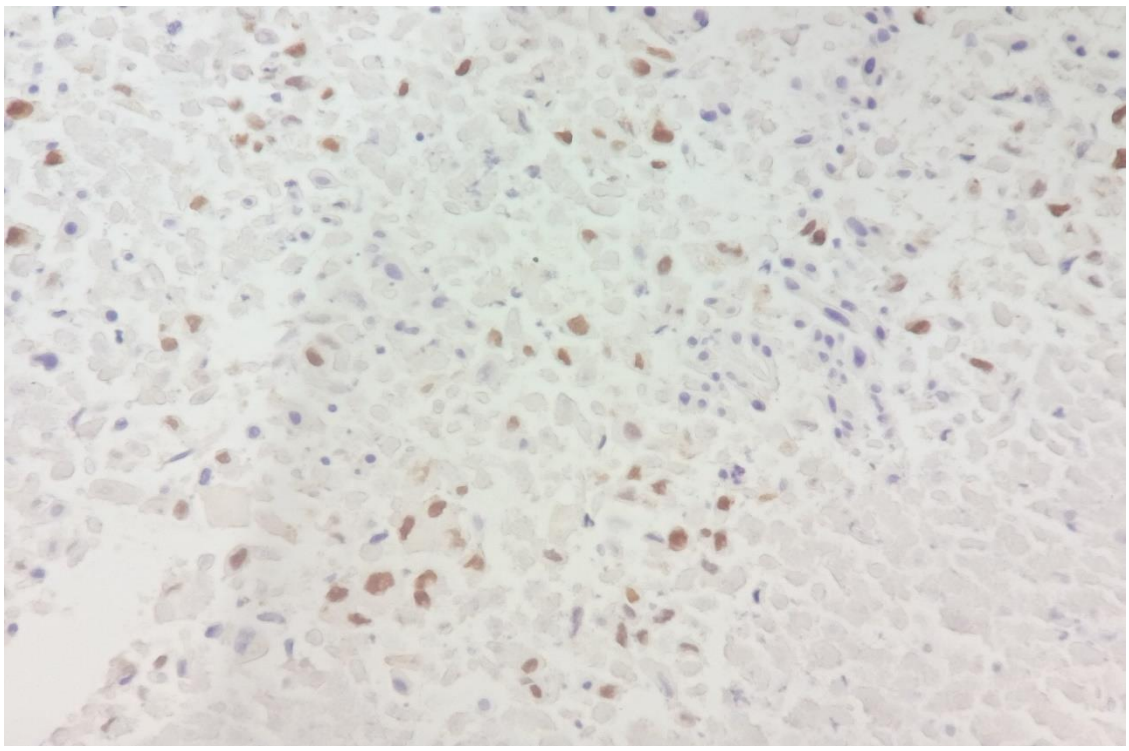
نقائل لعقدة لمفية إبطية من كارسينوما مختلطة من الدرجة الثانية (H&E , X4)



نقائل لعقدة لمفية إبطية من كارسينوما قنيوية غازية من الدرجة الثالثة (H&E , X4)



صورة لكارسينوما مختلطة من الدرجة الثانية تظهر إيجابية مستقبلات الاستروجين بالتلوينات المناعية
(ER , X20)



صورة لكارسينوما قنيوية غازية من الدرجة الثانية تظهر إيجابية مستقبلات البروجسترون بالتلوينات المناعية
(PR , X40)

❖ المناقشة:

- إن العلاج المعياري لسرطان الثدي هو استئصال الثدي الجذري مع تجريف العقد اللمفية الإبطية، حيث يوفر هذا التجريف معلومات إنذارية دقيقة كما يؤمن السيطرة موضعيا" على الورم وتحسين معدل البقيا في المرضى الإيجابيين لنقائل العقد اللمفية. بالإضافة إلى أن حالة العقد اللمفية هي أحد أهم العوامل التنبؤية في تحديد الحاجة للمعالجة المتممة في سرطانات الثدي.[2]
- تجريف العقد اللمفية الإبطية يمكن أن يؤدي إلى العديد من الاختلاطات الباكرة مثل الانتان والوذمة المصلية والورم الدموي أو المتأخرة مثل الوذمة، الخدر، الصلابة، الألم، والضعف في الطرف العلوي.[2]
- المشاكل في الطرف العلوي متواترة الحدوث بعد العمل الجراحي لسرطان الثدي وهذه المشاكل من الممكن أن تزيد من العبء النفسي عند المريضات.[2]
- إن ازدياد الاعتماد على المسح الشعاعي والكشف المبكر لسرطان الثدي أدى إلى الانخفاض في معدل نقائل العقد اللمفية الإبطية. حيث تجدر الإشارة إلى أن الأبحاث في الدول الغربية أظهرت أن ٣٠-٤٠% من سرطانات الثدي الغازية أبدت نقائل للعقد اللمفية، مما يعني أن ثلثي المرضى كانوا سلبيين لنقائل العقد اللمفية بالفحص النسيجي.[2]
- بينما في دراستنا الحالية فإن ٦٩% من الحالات كانت إيجابية لنقائل العقد اللمفية الإبطية و باقي الحالات والتي تشكل تقريب الثلث (٣١%) كانت سلبية لنقائل العقد اللمفية وهذه الفئة هي المستهدفة في الدراسة الحالية، حيث لم تستفد من تجريف العقد اللمفية بل على العكس ربما عانين هؤلاء المريضات من اختلاطات هذا التجريف.

☒ من المتعارف عليه أن مريضات سرطان الثدي الأكبر سنا" يزداد لديهن احتمال وجود نقائل للعقد اللمفية. إحدى الدراسات أظهرت أن سرطانات الثدي عند المريضات الأكبر سنا" تتظاهر بشكل أفضل وتبدي ميلا" أقل لنقائل العقد اللمفية.[24]

- في دراستنا الحالية ٤٥,٩٢% من المريضات كن تحت سن الخمسين، و٤٨,٩٨% كانت أعمارهن بين الخمسين والسبعين عاما"، بينما ٥,١% فقط كن فوق سن السبعين، ولم يكن هناك أي ارتباط بين أعمار المريضات وحالة العقد اللمفية الإبطية. وهذه النتيجة تتوافق مع العديد من الدراسات المشابهة :
  - ✓ ففي دراسة هندية أجريت في عام ٢٠١٧ لم يكن هناك ارتباط بين اختلاف أعمار المريضات عند التشخيص وبين نقائل العقد اللمفية. [24]
  - ✓ بينما بعض الدراسات الأخرى حملت نتائج مختلفة حيث أظهرت دراسة عراقية أجريت في عام ٢٠١٢ أن معدل نقائل العقد اللمفية يزداد بازدياد سن المريضة.[1]

☒ تم نشر معلومات متغايرة عن ارتباط قياس الورم مع نقائل العقد اللمفية الإبطية، إجمالا" يبلغ معدل نقائل العقد اللمفية الإبطية في الأورام ذات القياسات الأقل من ٢٠مم(T1) ١٨-٣٨,٥%[2]

- في دراستنا الحالية ٢٠% فقط من الأورام كانت ذات قياسات أقل من ٢٠مم(T1)، بينما الغالبية العظمى من الأورام كانت ذات قياسات أكبر (٤١% بين ٢٠-٥٠ممT2 و ٣٩% أكبر من ٥٠ممT3). قد يكون السبب وراء قياسات الأورام الكبيرة هو أن هذه الدراسة أجريت ضمن مستشفى عام حيث معظم المرضى يراجعون المستشفى في المراحل المتأخرة من الإصابة.
- وقد وجدنا في هذه الدراسة أن هناك ارتباطا" قويا"(P=0.015) بين قياس الورم البدئي في الثدي وحالة العقد اللمفية الإبطية ، حيث يزداد احتمال النقائل للعقد اللمفية كلما

ازداد حجم الورم الغازي ضمن الثدي. وهذه النتيجة تتوافق مع معظم الدراسات المشابهة:

- ✓ حيث بينت كل من الدراستان الهندية ٢٠١٧، والعراقية ٢٠١٢ أن معدل نقائل العقد اللمفية الإبطية يزداد بازدياد قياس الورم ضمن الثدي.[241]

☒ ما تم توثيقه أن الأنماط النسيجية لسرطان الثدي ذات الإنذار الجيد مثل الكارسينومات اللبية والمخاطية والأنبوبية والغربالية، تترافق مع سلبية النقائل للعقد اللمفية في معظم الحالات.[2]

- في دراستنا الحالية غالبية العينات ٧٥% كانت من نمط الكارسينوما القنيوية الغازية بدون نمط خاص، و١٠% من العينات كانت من نمط الكارسينوما الفصيصية الغازية، في حين أن نسبة قليلة من العينات كانت من الأنماط النسيجية الأفضل إنذارا" (المخاطية ٢%، ذات مظاهر مخاطية ١%، أنبوبية فصيصية ١%، ذات مظاهر فصيصية ٣%) ولم نجد أي ارتباط بين النمط النسيجي للورم وحالة العقد اللمفية الإبطية. وهذه النتيجة تتوافق مع العديد من الدراسات المشابهة:
  - ✓ حيث بينت الدراسة العراقية لعام ٢٠١٢ عدم وجود علاقة بين النمط النسيجي لسرطان الثدي وحالة العقد اللمفية الإبطية.[1]
  - ✓ في حين أظهرت الدراسة الهندية لعام ٢٠١٧ نتائج مغايرة لدراستنا الحالية من حيث وجود رابط قوي بين النمط النسيجي للورم وحالة العقد اللمفية.[24]

☒ هناك دراسات متنوعة عنيت بتحليل أهمية الدرجة النسيجية كعامل إنذاري في سرطانات الثدي. وقد تم ملاحظة أن المرضى ذوو السرطانات عالية الدرجة المعالجين باستئصال الثدي الجذري يملكون ميلا" واضحا" لنقائل العقد اللمفية بوجود أربعة أو أكثر من العقد المصابة لديهم، كما يملكون ميلا" أكبر للنكس الجهازي ، وأخيرا" فإن عددا" أكبر من هؤلاء المرضى يموتون بسبب النقائل مقارنة بالمرضى ذوو الدرجة النسيجية المنخفضة.[2]

- في دراستنا الحالية لم يكن هناك أي ارتباط بين الدرجة النسيجية للورم وحالة العقد اللمفية الإبطية. حيث كانت معظم العينات من الدرجتين الثانية والثالثة (٥٤% من الدرجة الثانية و٤٢% من الدرجة الثالثة) في حين أن نسبة قليلة ٤% فقط كانت من الدرجة الأولى.
- ومقارنة بالدراسات الأخرى المشابهة كانت نتائج دراستنا مغايرة لكل من الدراسة الهندية لعام ٢٠١٧ والدراسة العراقية لعام ٢٠١٢ واللتين أظهرتا ازدياد معدل نقائل العقد اللمفية كلما ساءت الدرجة النسيجية للورم.[241]

☒ بالنسبة للصمات الوعائية الورمية لم تثبت دراستنا الحالية وجود أي علاقة بين وجود هذه الصمات وحالة العقد اللمفية الإبطية. وهذه النتيجة تختلف مع الدراسات الأخرى المشابهة التي أثبتت أن وجود الصمات الوعائية هو عامل تنبؤي قوي بوجود نقائل للعقد اللمفية.[241] ومن الملاحظ وجود اختلاف واضح في نسبة وجود الصمات الوعائية ضمن العينات بين دراستنا وتلك الدراسات المشابهة ، والذي من الممكن أن يكون أحد أسباب اختلاف النتائج بين هذه الدراسات حيث في دراستنا الحالية ٦٨% من العينات كانت إيجابية للصمات الوعائية ، مقابل ٢٨% فقط من العينات كانت ايجابية للصمات الوعائية في الدراسة الهندية[24]، و١٥% فقط في الدراسة العراقية[1].

☒ إن القيمة التنبؤية لحالة المستقبلات الهرمونية في الدراسات السابقة كانت موضع جدل. بوجود بعض الدراسات التي لم تظهر أي قيمة لحالة مستقبلات الاستروجين والبروجسترون ، ودراسات أخرى أظهرت انخفاض خطر نقائل العقد اللمفية في الأورام السلبية للاستروجين والبروجسترون أو السلبية للبروجسترون فقط.[24]

- في دراستنا الحالية لم نجد أي ارتباط بين حالة مستقبلات الاستروجين والبروجسترون وحالة العقد اللمفية ، وهو ما يتوافق مع نتائج دراسات المقارنة الهندية والعراقية والتي لم تجد أيضا" ارتباطا" بين حالة المستقبلات الهرمونية ونقائل العقد اللمفية.[241]

☒ وكذلك الأمر بالنسبة لمستقبلات عامل النمو البشروي Her-2 حيث لم تتمكن دراستنا الحالية ولا الدراستين الهندية والعراقية من إيجاد علاقة تربط حالة مستقبلات الHer-2 مع وجود نقائل للعقد اللمفية.[241]

☒ من المعتقد أن الرشاحة اللمفاوية ضمن الورم في سرطانات الثدي والتي تعتبر جزءا" من البيئة المجهرية للورم (microenvironment) تعكس فاعلية المعالجة المناعية وتتنبأ بالإنذار.[20]

- في دراستنا الحالية ٤٢% من العينات كانت سلبية الرشاحة اللمفاوية و٥٨% من العينات كانت ايجابية بدرجات متفاوتة(٢٩% رشاحة خفيفة، ١٣% رشاحة متوسطة، ١٦% رشاحة شديدة). وبالرغم من أننا لم نعثر على دراسات تدرس العلاقة بين الرشاحة اللمفاوية ضمن الورم ونقائل العقد اللمفية، إلا أننا قمنا بدراسة هذه العلاقة في دراستنا ولم نجد أي رابط بين كمية الرشاحة اللمفاوية ضمن الورم وحالة العقد اللمفية الإبطية.

☒ في سرطانات الثدي القنيوية التي تملك مركبة غازية ومركبة موضعية غير غازية، وجد أن هنالك علاقة بين نسبة المركبة الغازية ونقائل العقد اللمفية.[8]

- في دراستنا الحالية قمنا بدراسة احتمالية وجود علاقة بين المركبة السرطانية داخل القنوية غير الغازية ونقائل العقد اللمفية، حيث أظهرت ٣٧% من العينات المدروسة وجود مركبة سرطانية داخل قنوية بالإضافة للمركبة الغازية(بمختلف الأنماط النسيجية)، ولم نعثر على أي علاقة تربط بين وجود هذه المركبة وبين نقائل العقد اللمفية الإبطية.

☒ النخر الورمي العفوي يترافق مع زيادة احتمالية حدوث النقائل للعقد اللمفية وتراجع معدل البقيا، وخاصة في حالة النخر الواسع جدا". وهو عادة ما يترافق مع السرطانات ذات الدرجة النسيجية العالية.[8]

- وبالرغم من أننا لم نعثر على دراسات تحلل بشكل واضح العلاقة بين وجود أو غياب النخر الورمي وبين نقائل العقد اللمفية الإبطية، إلا أننا قمنا بدراسة هذه العلاقة في دراستنا الحالة ووجدنا أن هناك ارتباطا" قويا"(P=0.005) بين وجود النخر الورمي ووجود نقائل العقد اللمفية حيث تزداد احتمالية وجود هذه النقائل في حال وجود النخر الورمي ضمن سرطان الثدي. وبالتالي يمكن اعتبار النخر الورمي عاملا" تنبؤيا" مستقلا" لحالة العقد اللمفية الإبطية في سرطانات الثدي الغازية.

الجدول التالي يظهر المقارنة بين نتائج دراستنا الحالية ونتائج الدراسات المشابهة:

العوامل المدروسة	تأثيرها على حالة العقد اللمفية ضمن الدراسات المختلفة		
	الدراسة الحالية	الدراسة العراقية	الدراسة الهندية
العمر	غير مؤثر	مؤثر	غير مؤثر
حجم الورم	**مؤثر**	مؤثر	مؤثر
النمط النسيجي	غير مؤثر	غير مؤثر	مؤثر
الدرجة النسيجية	غير مؤثر	مؤثر	مؤثر
الصمات الوعائية	غير مؤثر	مؤثر	مؤثر
ER/PR	غير مؤثر	غير مؤثر	غير مؤثر
Her-2	غير مؤثر	غير مؤثر	غير مؤثر
الرشاحة اللمفاوية	غير مؤثر	_	_
DCIS	غير مؤثر	_	_
النخر الورمي	**مؤثر**	_	_

❖ الاستنتاجات:

- من خلال دراستنا وجدنا أن قياس الورم البدئي ضمن الثدي يعتبر عاملا" إنذاريا" مستقلا" للتنبؤ بحالة العقد اللمفية الإبطية، وكلما ازداد قياس الورم ازدادت احتمالية وجود النقائل للعقد اللمفية الإبطية.
- وجدنا أيضا" أن وجود النخر الورمي ضمن سرطانات الثدي الغازية يعتبر عاملا" إنذاريا" مستقلا" ينبئ بازدياد احتمالية وجود نقائل للعقد اللمفية الإبطية.
- في حين لم نعثر على علاقة ذات قيمة إحصائية تربط بين عمر المريضة عند التشخيص وبين حالة العقد اللمفية الإبطية.
- لم نعثر على علاقة ذات قيمة إحصائية تربط بين النمط النسيجي لسرطان الثدي وحالة العقد اللمفية الإبطية.
- وبخلاف معظم الدراسات العالمية المشابهة، فشلت دراستنا الحالية في إيجاد علاقة هامة إحصائيا" بين الدرجة النسيجية لسرطان الثدي وحالة العقد اللمفية الإبطية.
- وأيضا" بخلاف معظم الدراسات العالمية المشابهة، فشلت دراستنا الحالية في إيجاد علاقة هامة إحصائيا" بين وجود الصمات الوعائية الورمية وحالة العقد اللمفية الإبطية.
- لم تثبت دراستنا الحالية وجود أي ارتباط بين حالة المستقبلات الهرمونية لكل من الاستروجين والبروجسترون وعامل النمو البشرويHer-2 وبين حالة العقد اللمفية الإبطية.
- لم نجد في دراستنا الحالية وجود أي ارتباط بين الرشاحة اللمفاوية ضمن الورم وحالة العقد اللمفية الإبطية.
- وأخيرا" لم نجد في دراستنا الحالية رابطا" بين وجود المركبة السرطانية داخل القنوية في سرطانات الثدي الغازية وبين حالة العقد اللمفية الإبطية.

❖ التوصيات والمقترحات:

١. إجراء المزيد من الأبحاث حول العوامل التنبؤية بنقائل العقد اللمفية الإبطية في سرطان الثدي مع زيادة عدد العينات المدروسة وزيادة تنوع العوامل المدروسة ضمن هذه الأبحاث.
٢. السعي إلى تضمين بعض العوامل السريرية والشعاعية المساعدة ضمن مثل هذه الأبحاث.
٣. السعي إلى تضمين العوامل البيولوجية الجزيئية والعوامل الجينية ضمن مثل هذه الأبحاث.
٤. إجراء أبحاث مماثلة على أورام الثدي ذات القياسات الصغيرة والمراحل السريرية الباكرة ، حيث أن تأثير القياسات الكبيرة لسرطانات الثدي موضوع البحث على نقائل العقد اللمفية الإبطية يمكن أن يحجب أثر العوامل الأخرى المدروسة.
٥. العمل على إيجاد بروتوكولات معينة ذات أسس واضحة تساعد في التنبؤ بنقائل العقد اللمفية وتحدد مجموعات المريضات اللواتي يجب أن يخضعن للتجريف الإبطي والمريضات اللواتي يمكن تجنب هذا التجريف لديهن.
٦. العمل على متابعة المريضات اللواتي خضعن للاستئصال لجراحي لسرطان الثدي مع تجريف العقد الإبطية للوقوف على الاختلاطات التي من الممكن أن يتعرضن لها.

❖ المراجع:

1. Al-qaisy JK. Factors Predicting Positive Axillary Lymph Nodes Metastasis in Primary Breast Cancer in Women. 2012;10(2):62-68.
2. Article O. Factors Predicting the Axillary Lymph Node Metastasis in Breast Cancer : Is Axillary Node Clearance Indicated in Every Breast Cancer Patient ? 2011;73(October):331-335. doi:10.1007/s12262-011-0315-5.
3. Tan LGL, Tan YY, Heng D, Chan MY. Predictors of axillary lymph node metastases in women with early breast cancer in Singapore. 2005;46(12):693-697.
4. Kuru B, Sullu Y, Yuruker S, Bayrak IK, Ozen N. Factors predicting non-sentinel lymph node metastasis in T1-2 invasive breast cancer with 1-2 axillary sentinel lymph node metastases : Presentation of Ondokuz Mayis scoring system. 2016;21(5):1129-1136.
5. *Robbins and Cotran Pathologic Basis of Disease 9e - Kumar, Abbas, Aster (Elsevier 2015)*.
6. Pathologist A, Pathologist A, Hospital MG, Breast EL, Pathologist A. *Rosen;s Breast Pathology 2014*.
7. Foundations in Breast Pathology, O'Malley, 2nd ed, 2011.
8. Rosai_and_Ackerman__039_s_Surgical_Pathology__Expert_Consult.
9. Edition S 2016. *Diagnostic Pathology - Breast*.; 2016.
10. *Sternberg's Diagnostic Surgical Pathology, 5E (2010) [PDF] [UnitedVRG}*.
11. Article O. Predictive factors of axillary metastasis in patients with breast cancer and positive sentinel lymph node biopsy. 2017;44(4):391-396. doi:10.1590/0100-69912017004014.
12. Asia S, Asia S, Hdi H. 20-Breast-fact-sheet. 2019;876:2018-2019.
13. وزارة الصحة_ نسبة الإصابة بالسرطان في سوريا ١ بالألف.
14. Edition F. Global Cancer. 2012;(800).
15. Lauren T, Barnes-jewish SP, Children L, St M. *The Washington Manual of Surgical Pathology-LWW (2012)*.
16. Mastectomy T, Type T, Type T, et al. Protocol for the Examination of Resection Specimens From Patients With Invasive Carcinoma of the

Breast. 2019;(February).

17. Cheng L, Bostwick DG, Edition F. *Essentials of Anatomic Pathology*.; 2016.

18. Fitzgibbons PL, Bartley AN, Connolly JL. Template for Reporting Results of Biomarker Testing of Specimens From Patients With Carcinoma of the Breast CAP Breast Biomarker Template Summary of Changes. 2018;(January):1-15.

19. Stanton SE, Disis ML. Clinical significance of tumor-infiltrating lymphocytes in breast cancer. *J Immunother Cancer*. 2016:1-7. doi:10.1186/s40425-016-0165-6.

20. Oncotarget _ Evaluation of the prognostic value of tumor-infiltrating lymphocytes in triple-negative breast cancers.

21. Prognostic value of ductal carcinoma in situ component in invasive ductal carcinoma of the breast_ a Surveillance, Epidemiology, and End Results database analysis.

22. Article O. Criteria for prediction of metastatic axillary lymph nodes in early-stage breast cancer. 2015. doi:10.1590/SO100-720320150005343.

23. (PDF) Axillary Lymph Node Dissection for Breast Cancer_ Efficacy and Complication in Developing Countries _ Academic Article.

24. Chakraborty A, Bose CK, Basak J, Sen AN, Mishra R. Determinants of lymph node status in women with breast cancer : A hospital based study from eastern India. 2017;(October). doi:10.1093/annonc/mdv519.