



جامعة دمشق
كلية الطب البشري
قسم الجراحة

كفاءة استئصال الثدي الربعي مع تجريف الإبط

في علاج سرطان الثدي القنوي ذي القطر 40 ملم أو أقل

**The efficiency of breast quadrantectomy with axillary dissection in
treatment of ductal breast cancer with 40 mm diameter or less**

بحث علمي أعد لنيل شهادة الدكتوراه (PhD) في الجراحة العامة

إعداد

د. محمد زهير القزاز

برئاسة

أ. د. بسام درويش

بإشراف

أ. د. أحمد أبو قاسم

محتويات البحث

القسم الأول: الدراسة النظرية

2	الفصل الأول: لمحة جنينية وتشريحية
10	الفصل الثاني: الوبائيات وعوامل الخطورة في سرطان الثدي
19	الفصل الثالث: تشخيص سرطان الثدي
39	الفصل الرابع: التصنيف النسيجي والمرحلي لسرطان الثدي
50	الفصل الخامس: استئصال الثدي الرباعي في سرطان الثدي
75	الفصل السادس: المعالجة المساندة لاستئصال الثدي الرباعي
100	الفصل السابع: المتابعة بعد علاج سرطان الثدي وتدبير النكس
113	الفصل الثامن: القضايا التجميلية والنفسية بعد جراحة سرطان الثدي

القسم الثاني: الدراسة العملية

122	ملخص البحث
124	خلفية البحث
125	المرضى والطرائق
128	النتائج
156	المناقشة
168	الخلاصة والتوصيات

ملحقات البحث

170	الملحق (أ): استمارة الدراسة
173	الملحق (ب): فهرس الجداول
177	الملحق (ج): فهرس الصور والأشكال
179	الملحق (د): فهرس المخططات البيانية
180	الملحق (هـ): جدول الاختصارات الأجنبية
181	مراجع البحث

القسم الأول

الدراسة النظرية

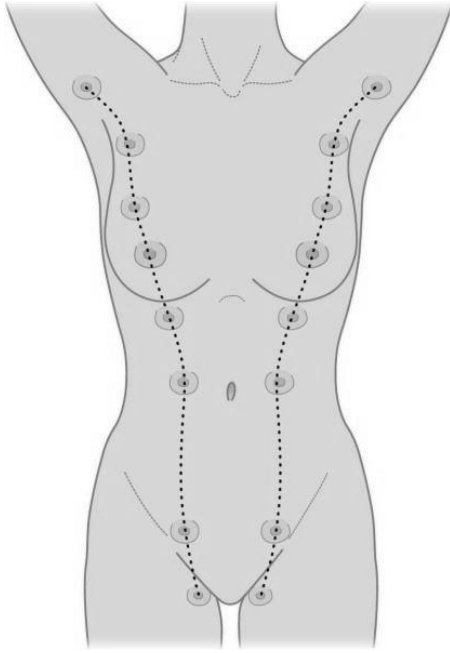
الفصل الأول

لحة جنينية وتشرحية

لمحة جنينية

التطور الجنيني للثدي

الثدي هو تجمع عدد كبير من الغدد التي تشتق من البشرة. وتتوضع هذه الغدد ضمن شبكة من النسيج اللفافي المشتق من الأدمة واللفافة السطحية للصدر. أما الحلمة نفسها فهي عبارة عن تكاثر موضعي للطبقة الشائكة البشروية.^[1] في الشهر الثاني من الحياة الجنينية يحدث



الشكل (1). خط الحليب اللبني والأماكن المحتملة

لحدوث الثدي الإضافي.

[Source: Standring S. Gray's Anatomy, Breast Development. Churchill Livingstone, 2008]

تتمسك ثنائي الجانب في الأديم الظاهر (ectoderm) على الجهة البطنية لجدار البطن بدءاً من منطقة الإبط وحتى أسفل الناحية المغنبية. وهذا التمسك يدعى باسم خط الحليب (milk line) حيث يمثل بداية نسيج الثدي. بعد ذلك يضمّر معظم هذا التمسك ويذول باستثناء منطقة الصدر، حيث يتطور إلى نسيج الثدي.^[2] وفي بعض الأحيان يمكن أن يتبقى جزء من هذا النسيج على طول خط الحليب ليؤدي إلى تشكل أثداء أو حلمات إضافية (الشكل 1).^[3]

يتطور الجزء الغدي للثدي من الأديم الظاهر، حيث ينشأ من تسمك في طبقة البشرة. تتشكل 16-24 برعماً من البشرة تهاجر فيها الخلايا إلى الأدمة المتوضعة تحتها خلال الأسبوع الثاني عشر من الحمل. أما الحلمة فهي تبدأ تطورها بشكل ثلثة صغيرة ضحلة في البشرة، وهي لا تبرز للخارج إلا قرب وقت تمام الحمل. وتشاهد اللعوة بدءاً من الشهر الخامس للحمل.^[4]

يتشكل النسيج الضام الموجود في الثدي من الأديم المتوسط (mesoderm). وتؤدي نفس هذه الطبقة أيضاً لتشكيل الأربطة المعلقة للثدي (أربطة كوبر). ولا يحدث التطور الكامل لهذه البنى، وكذلك ظهور النسيج الشحمي في اللفافة السطحية للثدي، إلا عند البلوغ لدى الأنثى.^[5]

يؤدي اضطراب التطور الجنيني الطبيعي للثدي الذي تحدثنا عنه أعلاه إلى حدوث بعض التشوهات الخلقية في الثدي، والتي تعتبر نادرة الحدوث بشكل عام.^[3,5]

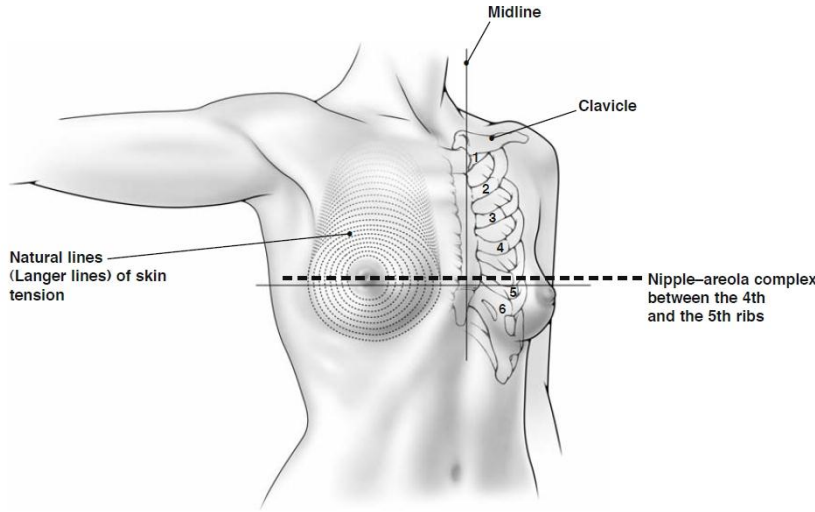
لمحة تشريحية

التشريح السطحي

يتوضع الثدي الطبيعي لدى الأنثى البالغة ضمن اللفافة السطحية على جدار الصدر الأمامي (الشكل 2). تمتد قاعدة الثدي من الضلع الثاني في الأعلى إلى الضلع السادس أو السابع في الأسفل، ومن الحافة الوحشية للقص في الإنسي إلى الخط منتصف الإبط في الوحشي. يتوضع ثلثا قاعدة الثدي أمام العضلة الصدرية الكبرى، في حين أن الجزء المتبقي يتوضع أمام العضلة المنشارية الأمامية. ويتوضع جزء ضئيل على صفاق العضلة المنحرفة البطنية الظاهرة.^[4,5]

ولكن الدراسة المجهرية للجثث قد أظهرت أن نسيج الثدي في الواقع قد يمتد لمسافة أكبر من ذلك بشكل خلايا متفرقة خارج نسيج الثدي، حيث تبين أن نسيج الثدي يمكن أن يمتد في الواقع من مستوى عظم الترقوة في الأعلى وحتى الحافة الضلعية في الأسفل. وقد يمتد في الإنسي نحو الخط الناصف وفي الوحشي حتى الخط الإبطي الخلفي. وإن هذه النقطة يمكن أن تؤخذ بعين الاعتبار عند إجراء استئصال الثدي في حالات السرطان.^[6]

وفي حوالي 95% من النساء يشاهد تطاول في الربع العلوي الوحشي للثدي باتجاه الإبط، ويدعى هذا التطاول بذيل سبنس (tail of Spence)، حيث يعبر من خلال فتحة صغيرة في اللفافة العميقة لجدار الإبط الإنسي. وهو الجزء الوحيد من الثدي الذي يتوضع تحت اللفافة العميقة.^[7]



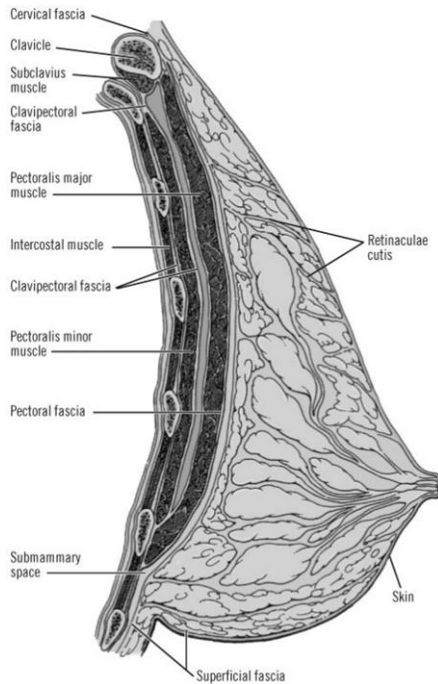
الشكل (2). التشريح السطحي للثدي الطبيعي.

[Source: Jatoi I, Kaufmann M, Petit JY: Atlas of Breast Surgery, Anatomy, page 7. Springer, 2006]

الجلد واللفافة

تختلف البشرة المغطية للحلمة واللوعة عن البشرة المغطية لجلد الثدي المجاور بلونها الوردي القاتم الناجم عن غزارة الأوعية الدموية التي تكون قريبة من سطح الجلد ضمن الأدمة الحليمية. بالإضافة إلى ذلك تشاهد زيادة في محتوى الخلايا القاعدية من الميلانين لدى الإناث قرب سن البلوغ، مما يؤدي إلى زيادة في قتامة لون المنطقة. وتكون الأدمة الخاصة بالجلد المغلف للثدي مندمجة مع اللفافة السطحية التي تغلف برانشيم الثدي بشكل كامل.^[4,7]

تقوم اللفافة السطحية (superficial fascia) بتغليف الثدي بشكل كامل، حيث تكون مستمرة مع اللفافة السطحية للبطن (لفافة كامبر) ومع اللفافة الرقبية السطحية. أما في الأمام فوق نسيج الثدي فإن هذه اللفافة تندمج مع الأدمة.^[5]



الشكل (3). مقطع معترض في الثدي وجدار الصدر

يظهر العناصر التشريحية الرئيسية.

[Source: Skandalakis JE et al: Surgical Anatomy, Surgical anatomy of the breast. McGraw Hill, 2006]

برانشيم الثدي

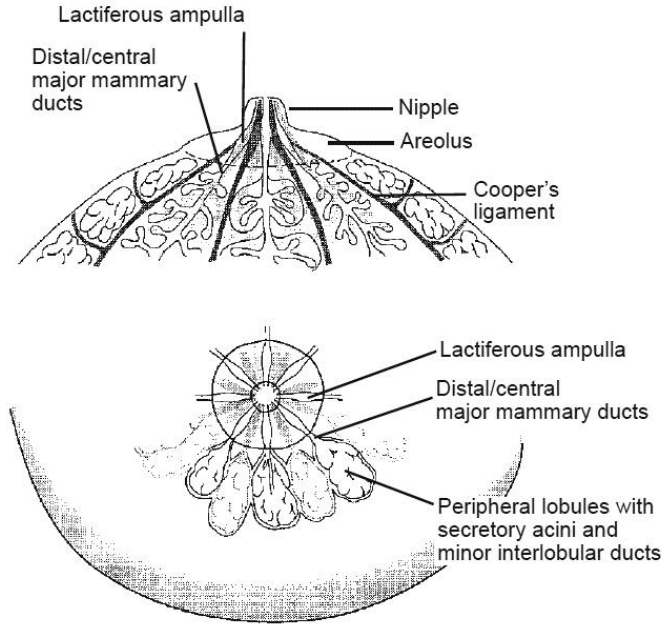
يتألف الثدي من 15-20 فصاً تكون متفاوتة الحجم، ويتألف كل منها من عدة فصيصات (lobule) (الشكل 3).^[4] تتوضع فصوص الثدي ضمن اللفافة السطحية للثدي. تعبر الحزم الليفية من النسيج الضام عبر الثدي مشكلة الأربطة المعلقة لكوبر (suspensory ligaments of Cooper)، حيث ترتكز بشكل متعامد على الأدمة وتؤمن دعم الثدي.^[5] يشاهد الجراب خلف الثدي (retromammary bursa) على الوجه الخلفي للثدي بين اللفافة المغلفة للثدي ولفافة العضلة الصدرية الكبرى. ويحتوي الربع العلوي الخارجي للثدي على حجم أكبر من نسيج الثدي مقارنة بالأرباع الأخرى. وللثدي شكل مخروطي محدب تكون قاعدته دائرية الشكل تقريباً تقاس 10-12 سم قطراً.^[6,7] تكون هناك اختلافات كبيرة في الحجم، الشكل، والكثافة بين النساء. يكون الثدي عند الخروس بشكل نصف كرة مع تسطح واضح في منطقة الحلمة. ومع التحريض الهرموني المرافق للحمل والإرضاع يصبح الثدي أكبر حجماً وتزداد كثافته، في حين أنه يصبح في سن الضهي مسطحاً، رخواً، وذو شكل نواسي مع نقص حجمه.^[2]

الحلمة واللوعة

تكون بشرة معقد الحلمة- اللوعة مصطبغة ومجعدة. يصبح الصباغ أكثر قتامة خلال البلوغ، وترتفع الحلمة عن سطح الجلد. أما خلال الحمل فإن اللوعة (areola) تكبر ويتعزز الصباغ أكثر.^[4] تحتوي اللوعة على غدد زهمية، غدد عرقية، وغدد ملحقة، وتؤدي هذه الغدد إلى ظهور

ارتفاعات صغيرة على سطح اللعوة تدعى بحديبات مونتغومري (Montgomery tubercles). تكون فصوص الثدي والأقنية الخاصة بها مرتبة بشكل شعاعي نسبة لتوضع الحلمة بحيث تعبر الأقنية نحو مركز الثدي وتنتهي في منطقة الحلمة. تكون الأقنية متوسعة مباشرة قبل نقطة مصبها على الحلمة مشكلة الجيوب المفرغة للحليب (lactiferous sinuses) (الشكل 4).^[7]

تمتد حزم الألياف العضلية الملساء، والتي تتوضع بشكل محيطي في النسيج الضام للثدي وبشكل طولاني على طول الأقنية الكبيرة، باتجاه الأعلى نحو الحلمة حيث تكون مسؤولة عن انتصاب الحلمة الذي يحدث مع المنبهات الحسية المختلفة.^[6]



الشكل (4). تشريح منطقة الحلمة واللعوة.

[Source: Sabel MS. Essentials of Breast Surgery, Anatomy and physiology of the breast, page 7. Mosby Elsevier, 2009]

تشريح الإبط

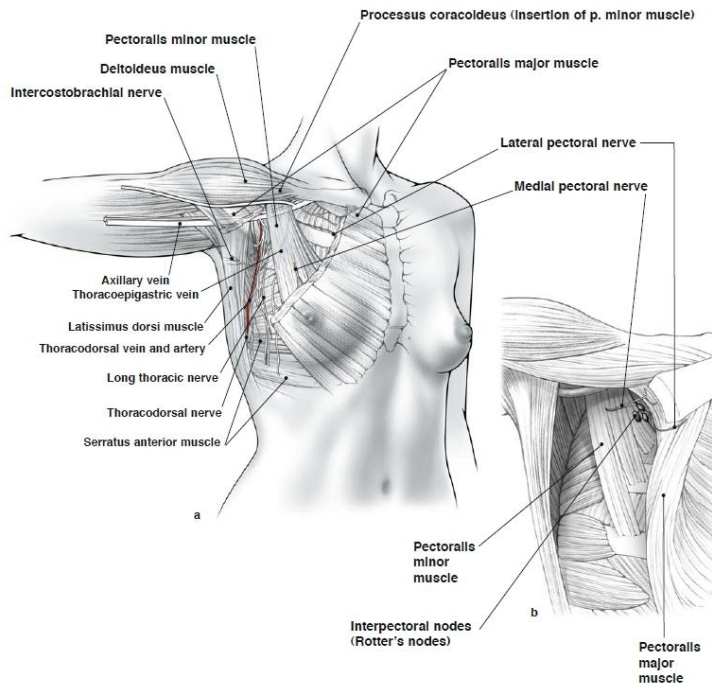
يعرف الإبط (axilla) بأنه حيز هرمي الشكل يتألف من قمة، قاعدة، وأربعة جدران جانبية (الشكل 5). تتحدد قمة الإبط بالترقوة، الحافة العلوية لعظم الكتف، والضلوع الأول، وتدعى هذه المسافة أحياناً بالقناة الرقبية الإبطية. أما القاعدة فهي تتألف من اللفافة الإبطية المتوضعة تحت جلد الحفرة الإبطية. أما جدران الإبط فهي على النحو التالي:^[7,5]

- الجدار الأمامي: يتألف من ثلاث عضلات: الصدرية الكبرى، الصدرية الصغرى، وتحت الترقوة، بالإضافة إلى اللفافة الترقوية الصدرية التي تغلف هذه العضلات وتملأ الفراغ بينها.
- الجدار الخلفي: يتألف من عظم الكتف ومن ثلاث عضلات: تحت الكتف، العريضة الظهرية، والمدورة الكبرى.
- الجدار الإنسي: يتألف من الجهة الوحشية لجدار الصدر، وعلى الأخص الأضلاع 2-6 والعضلة المنشارية الأمامية.
- الجدار الوحشي: وهو أضيق جدران الإبط حيث يتألف من عظم العضد.

أما محتويات الإبط فهي تشمل العقد اللمفاوية (سنتحدث عنها بالتفصيل في فقرة التصريف اللمفاوي للثدي)، الغمد الإبطي (والذي يغطي الأوعية الدموية الإبطية والصفيرة العضدية)، وأوتار الرأسين الطويل والقصير للعضلة ذات الرأسين العضدية والعضلة الغرابية العضدية.^[7]

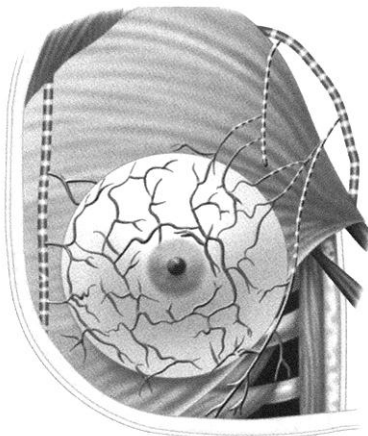
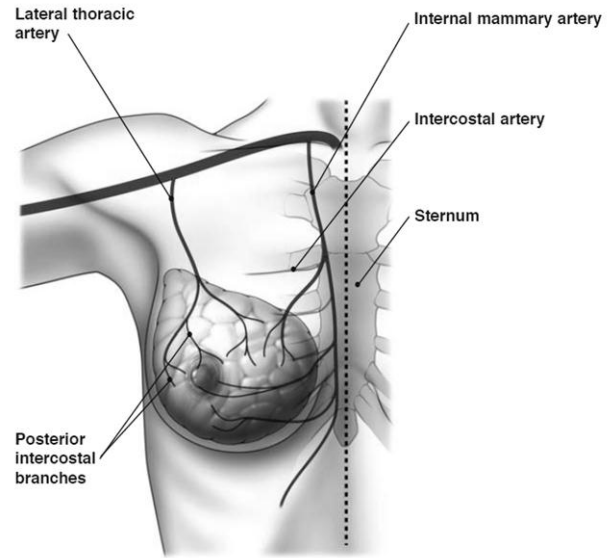
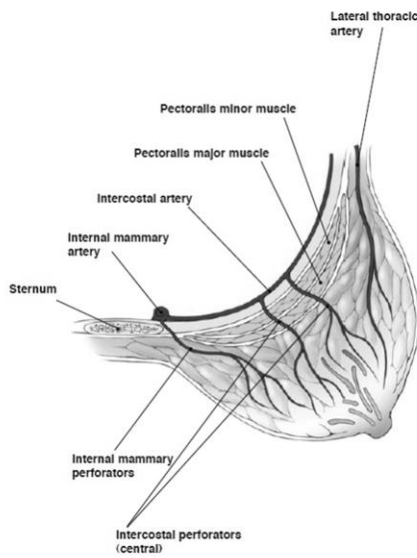
التروية الشريانية

تأتي التروية الشريانية للثدي بشكل رئيسي من الشريان الثديي الباطن، فروع الشريان الإبطي، والشرايين الوريدية. وتعتبر فروع الشريان الثديي الباطن هي الأكثر ثباتاً، أما الفروع الأخرى فهي متبدلة بشدة. وتشكل هذه الفروع المتعددة شبكة تقايرية غنية داخل الثدي (الشكل 6).^[5]



الشكل (5). تشريح الإبط يظهر شكله الهرمي وجدرانه.

[Source: Jatoi I, Kaufmann M, Petit JY: Atlas of Breast Surgery, Anatomy, page 12. Springer, 2006]



الشكل (6). التروية الشريانية للثدي والشبكة التفاضرية الغنية داخل الثدي.

[Source: Jatoi I, Kaufmann M, Petit JY: Atlas of Breast Surgery, Anatomy, page 11. Springer, 2006]

يؤمن الشريان الثديي الباطن معظم التروية الدموية الشريانية للثدي. وهذا الشريان هو أحد فروع الشريان تحت الترقوة، حيث يروي النصف الإنسي من الثدي والجلد المغطي له. وهناك أربعة فروع للشريان الإبطي تساهم في تروية الجزء الوحشي من الثدي، وهذه الفروع هي الشريان الثديي الوحشي، الشريان الثديي الأعلى، الفروع الصدرية للشريان الصدري الأخرمي، والفروع الثديية غير المسماة. ويتلقى النصف الوحشي من الثدي كذلك فروعاً من الشرايين الوريدية الثالث، الرابع، والخامس. وهذه الفروع تؤمن ما لا يزيد عن 20% من التروية الشريانية الإجمالية للثدي.^[8]

النزح الوريدي

إن النزح الوريدي للثدي يتبع عادة التروية الشريانية، حيث يصب الدم الوارد من الثدي على الوريد الإبطي، الوريد الصدري الباطن، والأوردة الوريدية الثالث إلى الخامس. وتسير هذه الأوردة بموازاة الشرايين المروية للثدي.^[4,8] ويعتبر التصريف الدموي للثدي مهماً للغاية عند دراسة الانتقالات الورمية البعيدة لسرطان الثدي، حيث ينتقل سرطان الثدي إلى الرئتين عبر الفروع التي تصب على الوريد الإبطي والوريد الصدري الباطن، أما الانتقالات إلى العمود الفقري والجهاز العصبي المركزي فهي تحدث عبر الفروع التي تصب على الجملة الفقرية. أما الانتقالات الكبدية من سرطان الثدي فيعتقد بأنها تحدث عبر الأوردة الشرسوفية السطحية التي تتواصل مع الأوردة السطحية للثدي على جدار الصدر من جهة ومع الأوردة السرية في منطقة السرة من جهة أخرى، والتي تعبر الرباط المدور باتجاه الدوران البابي ومنه إلى الكبد.^[9,5]

التصريف اللمفاوي

رغم أن العقد اللمفاوية التي تصرف الثدي تقسم عادة إلى مجموعات ومستويات تشريحية مميزة، إلا أننا يجب أن ننوه بأنه لا توجد أية فواصل تشريحية واضحة بين هذه المجموعات، وأن جميع مستويات التصريف اللمفاوي للثدي تتداخل فيما بينها.^[5]

المجموعات التشريحية للعقد اللمفاوية الإبطية

تقسم العقد اللمفاوية من الناحية التشريحية إلى ست مجموعات تشريحية نسبة إلى توضعها في الإبط وعلاقتها بالعناصر التشريحية المهمة. ويظهر الجدول (1) هذه المجموعات مع توضعها وعدد العقد اللمفاوية فيها.^[10]

1. العقد الثديية الظاهرة: وهي تدعى أيضاً بالعقد الصدرية الأمامية حيث تتوضع على الحافة الوحشية للعضلة الصدرية الصغرى إلى العمق من العضلة الصدرية الكبرى وعلى طول الجهة الإنسية للإبط، حيث تتبع مسار الشريان الثديي الوحشي على جدار الصدر من الضلع الثاني إلى الضلع السابع. تتلقى هذه المجموعة التصريف اللمفاوي بجذعين لمفاويين رئيسيين ينزحان اللف من منطقة الحلمة واللعوة ومن النصفين العلوي والسفلي للثدي.
2. العقد الكتفية: وهي تدعى أيضاً بالمجموعة الخلفية أو تحت الكتف حيث تتوضع هذه العقد على طول الأوعية تحت الكتف وفروعها الصدرية الظهرية. وهي تتلقى اللف من الناحية الخلفية السفلية للعنق، الوجه الخلفي للذراع، والناحية الخلفية للكتف بالإضافة إلى الأجزاء الوحشية من الثدي.
3. عقد الوريد الإبطي: وهي تدعى أيضاً بمجموعة العقد الوحشية حيث تتوضع على الجهة السفلية من الوريد الإبطي في جزئه الوحشي. وهي تتلقى معظم النزح اللمفي من الطرف العلوي، وتشكل ثاني أكبر مجموعات العقد اللمفاوية في الإبط.
4. العقد بين الصدريتين: وهي تدعى أيضاً بعقد روتر حيث تتوضع بين العضلتين الصدريتين الكبرى والصغرى، وكثيراً ما تكون هناك عقدة واحدة فقط في هذه المجموعة. وهذه المجموعة هي أصغر المجموعات ولا يمكن الوصول إليها إلا من خلال رفع العضلة الصدرية الكبرى. وهي تتلقى النزح اللمفي من الثدي مباشرة ويخرج منها إلى المجموعة المركزية.
5. العقد المركزية: وهي أهم مجموعة من العقد اللمفاوية وهي تمثل العقد التي يمكن عادة جسها في الإبط بسهولة نظراً لأنها تكون كبيرة الحجم، وهي تكون مطمورة في النسيج الشحمي في مركز الإبط. وتنزح هذه المجموعة اللف من الثدي مباشرة بالإضافة إلى المجموعة الوحشية والمجموعة تحت الكتف. وهذه العقد يمكن أن تضغط على العصب الوري العنقودي حين تتضخم مما يؤدي إلى الألم.
6. العقد تحت الترقوة: وتدعى أيضاً بالعقد القمية حيث تتوضع على الجهة السفلية من الوريد الإبطي في جزئه الإنسي حين يصبح باسم الوريد تحت الترقوة، وهي تتلقى اللف من جميع مجموعات العقد اللمفاوية الأخرى. ولا يمكن الوصول إلى هذه العقد إلا برفع العضلة الصدرية الصغرى.

الجدول (1). المجموعات التشريحية للعقد اللمفاوية الإبطية.^[10]

المجموعة	التوضيح	عدد العقد	تنزح اللمف من
الوحشية (الوريد الإبطي)	إلى الخلف والإنسي من الوريد الإبطي	4-6	الطرف العلوي
الأمامية (التدبية الظاهرة)	على الحافة السفلية للصدرية الصغرى	4-5	الثدي
الخلفية (تحت الكتف)	الحافة الوحشية لعظم الكتف	6-7	الجهة الخلفية للعنق والجذع
المركزية	تحت الصدرية الصغرى	3-4	المجموعات الوحشية، الأمامية، والخلفية
القمية (تحت الترقوة)	قمة الإبط	6-12	جميع المجموعات الأخرى
عقد روتر (بين الصدريتين)	بين الصدريتين الكبرى والصغرى	1-4	الثدي

مستويات العقد اللمفاوية الإبطية

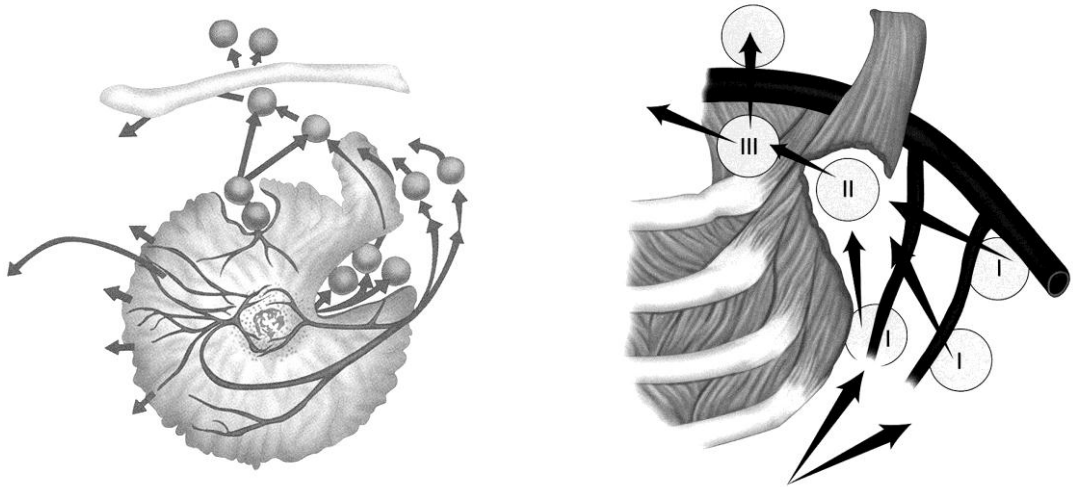
تم تقسيم العقد اللمفاوية الإبطية إلى مستويات جراحية لتسهيل التعامل معها وتحديد موضعها التشريحي من قبل الجراحين، وذلك حسب علاقتها بالعضلة الصدرية الصغيرة في الإبط. وبذلك تقسم العقد اللمفاوية الإبطية إلى ثلاثة مستويات (الشكل 7):^[11]

1. المستوى I (العقد الإبطية السفلية): هي العقد اللمفاوية المتوضعة إلى الوحشي من الحافة الوحشية للعضلة الصدرية الصغرى، وهي تشمل العقد اللمفاوية الخلفية، الأمامية، والوحشية.
2. المستوى II (العقد الإبطية المركزية): هي العقد اللمفاوية المتوضعة بين الحافتين الإنسية والوحشية للعضلة الصدرية الصغرى، وهي تشمل العقد المركزية والعقد بين الصدريتين.
3. المستوى III (العقد الإبطية القمية): هي العقد اللمفاوية المتوضعة إلى الإنسي من الحافة الإنسية للعضلة الصدرية الصغرى، حيث تشمل العقد القمية، تحت الترقوة، وفوق الترقوة.

مسار التصريف اللمفاوي للثدي

رغم أن التصريف اللمفاوي للثدي لا يمتلك نموداً ثابتاً، إلا أن هناك مسارات عامة لتصريف السائل اللمفي من الثدي (الشكل 7). تنشأ الأوعية اللمفاوية للثدي ضمن النسيج الضام بين الفصوص وفي جدران الأوعية الناقلة للحليب، وتتصل مع الأوعية اللمفية تحت اللعوة. تعبر الأوعية اللمفية الصادرة عن الثدي حول الحافة الوحشية للعضلة الصدرية الكبرى وتخترق اللفافة الترقوية الصدرية لتدخل إلى الإبط، حيث تصب على مجموعة العقد اللمفية التدبية الظاهرة (الأمامية، الصدرية). يمكن أن تصل بعض الأوعية اللمفاوية مباشرة إلى المجموعة تحت الكتفية (الخلفية، الكتفية). تعبر أوعية لمفاوية قليلة من الجزء العلوي للثدي بشكل مباشر إلى المجموعة تحت الترقوة (القمية). عادة ما تتلقى العقد اللمفية الإبطية أكثر من 75% من النزح اللمفي للثدي، وهي تنزح اللمف من الثدي، وهي تنزح اللمف عبر أوعية لمفاوية كبيرة إلى القناة الصدرية أو القناة اللمفاوية اليمنى.^[12-10]

أما الـ 25% المتبقية فهي تنشأ بشكل رئيسي من النصف الإنسي للثدي، حيث تمر عبر الأوعية اللمفية التي ترافق الفروع الثاقبة للشريان الثديي الباطن، حيث تخترق العضلة الصدرية الكبرى والعضلات الوريدية ليصل اللمف إلى مجموعة العقد اللمفية جانب القص (التدبية الباطنة).^[13] وتتميز هذه العقد بأنها تتلقى أيضاً الأوعية اللمفاوية القادمة من الثدي الآخر، الكبد، الحجاب الحاجز، والجزء العلوي من العضلة المعترضة البطنية. يخرج اللمف من هذه العقد اللمفاوية ليصب على القناة الصدرية أو القناة اللمفاوية اليمنى دون أن يعبر الإبط.^[5]



الشكل (7). مستويات العقد اللمفاوية الإبطية (الأيمن) ومسار التصريف اللمفاوي العام للثدي (الأيسر).

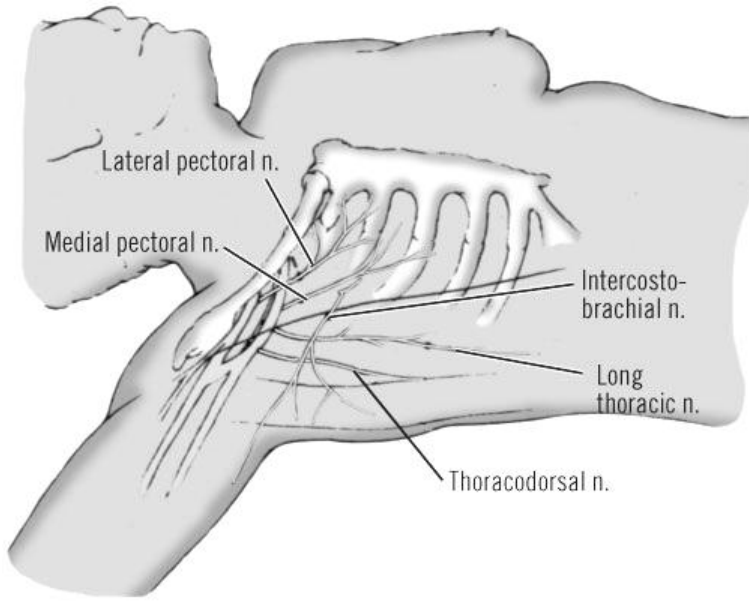
[Source: Brunicaudi FC et al. Schwartz's Principles of Surgery, The Breast, pages 428,429. McGraw Hill, 2010]

تعصيب الثدي والإبط

يتلقى الثدي تعصيبه من فروع الأعصاب الوربية الثاني حتى السادس، والتي تعبر على سطح الغدة وتتداخل مع بعضها البعض. وتشكل هذه الفروع شبكة عصبية غنية في منطقة اللعوة والحلمة.^[5,14]

وبالإضافة إلى الفروع التي تؤمن التعصيب الحسي لمنطقة الثدي، فإن هناك أعصاباً رئيسية تعبر في منطقة الإبط ويجب عزلها والمحافظة عليها عند إجراء تجريف الإبط، وهي العصب الصدري الطويل الذي يعصب العضلة المنشارية الأمامية، والعصب الصدري الظهرية الذي يعصب العضلة العريضة الظهرية. وبالإضافة إلى ذلك فإن هناك العصبين الصدريين الإنسي والوحشي الذين يعصبان العضلتين الصدريتين الكبرى والصغرى.^[15,5]

وأخيراً فإن هناك العصب الوربي العضدي الذي يعبر بشكل معترض في الحفرة الإبطية، حيث يمكن التضحية به عند الضرورة نظراً لأنه قد يعبر من خلال النسيج اللمفاوي في الإبط.^[15]



الشكل (8). الأعصاب الرئيسية في ناحية الإبط.

[Source: Skandalakis JE et al: Surgical Anatomy, Surgical anatomy of the breast. McGraw Hill, 2006]

الفصل الثاني

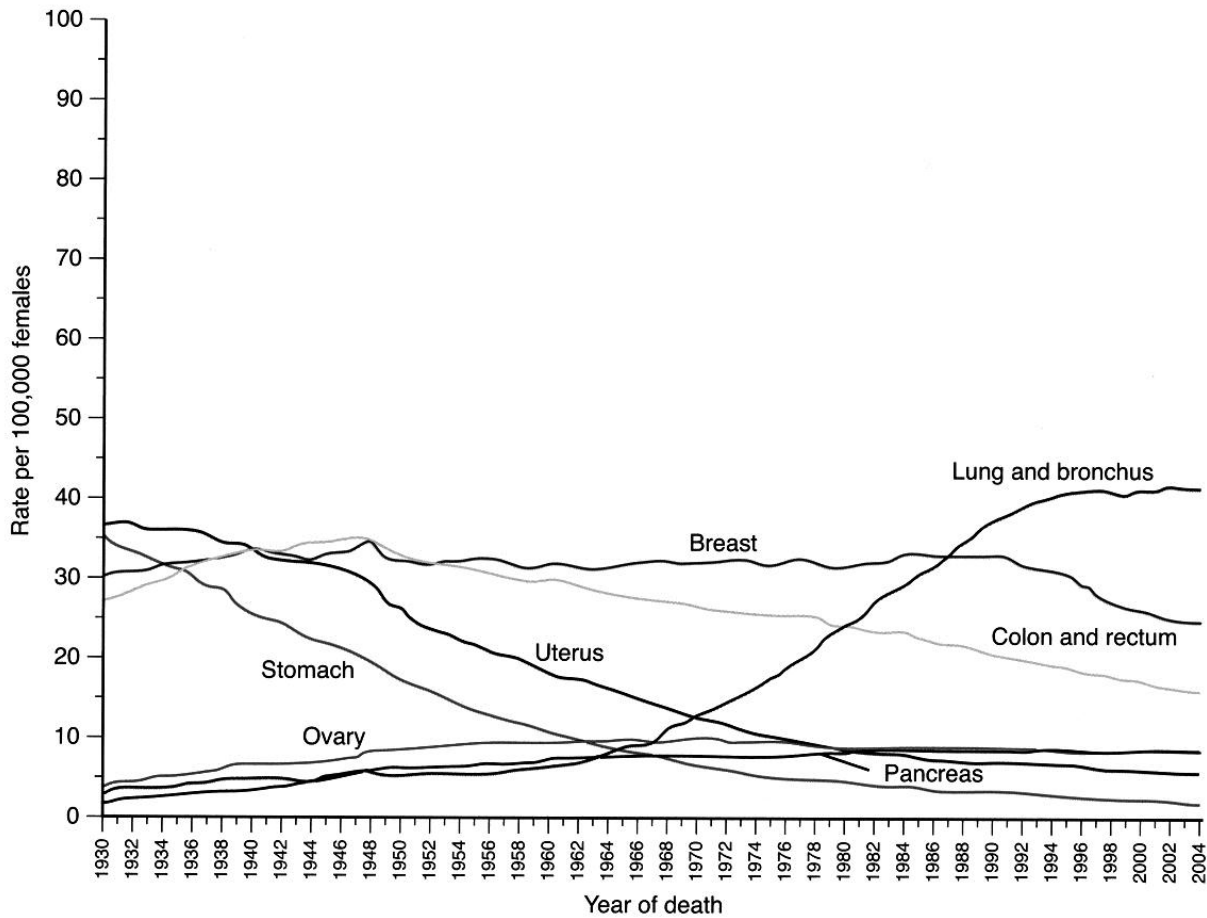
الوبائيات وعوامل الخطورة

في سرطان الثدي

وبائيات سرطان الثدي

الشيوع والتوارد

يعتبر سرطان الثدي الورم الخبيث الأكثر أهمية لدى الإناث، فهو أشيع السرطانات المشاهدة لدى الإناث، ويشكل سرطان الثدي حوالي ثلث السرطانات المشاهدة لدى النساء (33% منها).^[16] ويبلغ العمر الوسطي للإصابة بسرطان الثدي 64 سنة، وهو يعتبر نادراً في الأعمار المبكرة، حيث يكون عمر المريضة أقل من 30 عاماً في 2% من حالات سرطان الثدي فقط.^[17] وتشاهد علاقة واضحة بين العمر وبين سرطان الثدي، حيث يبلغ احتمال الإصابة بسرطان الثدي 200/1 بعمر الأربعين، 50/1 بعمر الخمسين، 25/1 بعمر الستين، 14/1 بعمر السبعين، 10/1 بعمر الثمانين، و8/1 بعمر التسعين.^[17] وقد شوهدت زيادة واضحة في نسبة حدوث سرطان الثدي خلال العقود الأربعة الماضية، حيث قدرت نسبة توارد سرطان الثدي في السبعينيات في نساء الولايات المتحدة بـ 1 لكل 13، وارتفعت في عام 1980 إلى 1 لكل 11، أما في عام 2002 فقد أصبحت النسبة تقدر بـ 1 لكل 8، ويعني ذلك أن حوالي 9-12% من جميع النساء سيصبن بسرطان الثدي خلال الحياة.^[18] وقد شوهدت زيادة في نسبة حدوث سرطان الثدي بشكل أساسي في النساء اللواتي يبلغن 55 عاماً من العمر أو أكثر، وقد كانت هذه الزيادة موازية للزيادة النسبية في النساء المسنات اللواتي أجري لهن تصوير الثدي الاستقصائي. وفي الوقت نفسه انخفضت معدلات حدوث سرطانات الثدي المترافقة مع الانتقالات.^[17,18]



الشكل (9). معدل وفيات السرطانات الشائعة في الجسم خلال القرن الماضي يظهر انخفاض وفيات سرطان الثدي مع ارتفاع وفيات سرطان الرئة خلال العقود الأربعة الأخيرة.

[Source: Jemal A, Siegel R, Ward E, et al: Cancer statistics, 2008. CA Cancer J Clin 58:71, 2008]

الوفيات والبقيا

يعتبر سرطان الثدي السبب الأكثر شيوعاً للوفيات الناجمة عن السرطان بعمر 40-44 عاماً، حيث أنه مسؤول عن 20% من وفيات السرطان لدى الإناث. وبذلك يحتل سرطان الثدي المرتبة الثانية بين السرطانات المسؤولة عن الوفيات لدى الإناث.^[19] ورغم أنه كان يشكل السبب الأول لوفيات الإناث الناجمة عن السرطان، إلا أن سرطان الثدي قد تفوق عليه بدءاً من عام 1985 وذلك بفعل زيادة معدلات التدخين بين الإناث، وتوافق ذلك مع انخفاض معدلات وفيات سرطان الثدي مما أدى إلى زيادة معدل وفيات سرطان الثدي لأكثر من معدل وفيات سرطان الثدي (الشكل 9).^[16,19] وقد كانت معدلات البقيا لـ 5 سنوات في حالات سرطان الثدي في الستينيات من القرن العشرين تبلغ 63% و46% في النساء البيض والإفريقيات، على التوالي، في حين أن هذه المعدلات قد ارتفعت إلى 78% و63% بين عامي 1981 و1987.^[20] ويعني ذلك أن معدلات الوفيات الناجمة عن سرطان الثدي قد تراجعت وأن معدلات البقيا قد تحسنت بشكل مستمر، ويعود ذلك لكل من الكشف المبكر وتحسن الوسائل العلاجية. وقد ساهم استخدام المعالجة الكيميائية والهرمونية بعد الجراحة إلى تحسن واضح وصريح في معدلات البقيا.^[21,20]

التوزع العرقي والجغرافي

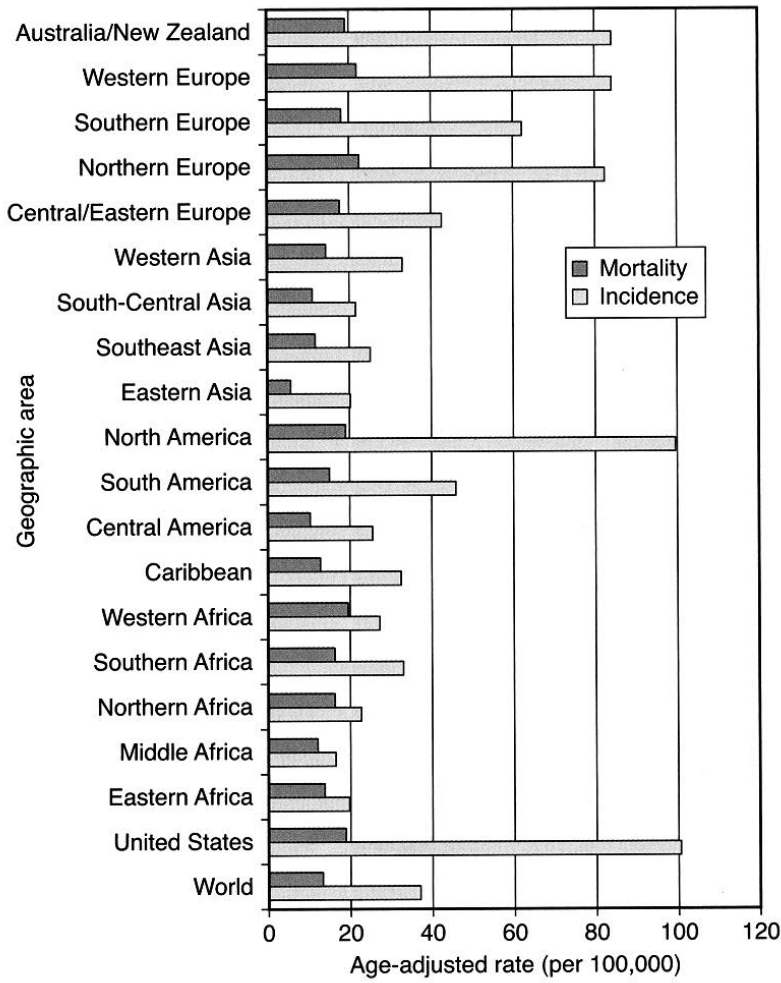
رغم أن سرطان الثدي يشاهد في جميع دول العالم دون استثناء، إلا أن هناك اختلاف بمقدار عشرة أضعاف في نسبة حدوث سرطان الثدي بين البلدان المختلفة حول العالم (الشكل 10).^[17] وتميل نسبة سرطان الثدي في الدول الأقل تطوراً لأن تكون أقل منها في الدول الصناعية، رغم أن اليابان تشكل استثناء لهذه القاعدة حيث تنخفض فيها معدلات الإصابة بسرطان الثدي والوفيات الناجمة عنه رغم أنها تعتبر من الدول الصناعية الكبرى. وقد وجد أيضاً أن خطورة الإصابة تكون في سكان النصف الغربي من الكرة الأرضية أعلى منها في سكان النصف الشرقي من الكرة الأرضية. كما وجد أن تحسن الحالة المادية والمستوى الاجتماعي الاقتصادي يترافق مع زيادة خطورة الإصابة، والتي تصل إلى الضعف في سكان المدن لدى المقارنة مع سكان القرى.^[17,19] وقد وجد أن نسبة الإصابة في العرق الأبيض تكون أكبر من إصابة العرق الأسود بحوالي الضعف تقريباً بعمر أكبر أو يساوي 45 سنة، وبالعكس في الأعمار التي تقل عن 40 سنة.^[22] وأكبر نسبة للوفيات بسبب سرطان الثدي تشاهد حالياً في إنكلترا وويلز (27.7 لكل 100000 من السكان الإناث)، في حين أن أقل نسبة لوفيات سرطان الثدي تشاهد في كوريا الجنوبية (2.6 لكل 100000 من السكان الإناث).^[20]

عوامل الخطورة لتطور سرطان الثدي

يتميز سرطان الثدي بأنه من الأورام التي تترافق مع عوامل خطورة مميزة. فحوالي ربع حالات سرطان الثدي تكون ناجمة عن أسباب وراثية وجينية. وهناك عوامل خطورة هرمونية ترتبط بتبديل الهرمونات في جسم الأنثى خلال مراحل تطورها المختلفة التي تشمل البلوغ، الحمل، الإرضاع، ثم الضهي. وهناك العديد من أمراض الثدي السليمة أو الحدية التي تترافق مع زيادة نسبة التطور إلى سرطان الثدي. وبالإضافة إلى ذلك فهناك عوامل خطورة أخرى مكتسبة ترتبط بالبيئة ونمط الحياة.^[23] وسنتحدث فيما يلي بالتفصيل عن جميع هذه العوامل.

عوامل الخطورة الوراثية

تكون حوالي 5-75% من حالات سرطان الثدي فقط فردية حيث تحدث بدون تاهب مورثي معين. أما بقية حالات سرطان الثدي فهي تكون وراثية. وهذه الحالات منها ما يكون جينياً ناجماً عن طفرة في جينات محددة (5-10% من حالات سرطان الثدي)، ومنها ما يكون وراثياً دون طفرة في جينات محددة حيث يدعى بسرطان الثدي الوراثي (20-30% من حالات سرطان الثدي).^[24]



الشكل (10). تختلف نسبة الإصابة بسرطان الثدي ووفياته بشكل كبير حسب التوزيع الجغرافي.

[Source: Parkin DM, Bray F, Ferlay J, et al: Global cancer statistics, 2002. CA Cancer J Clin 55:74, 2005]

سرطان الثدي الناجم عن طفرات BRCA

تعتبر جينة سرطان الثدي (breast cancer أو BRCA) أشيع الجينات المسؤولة عن الحالات الوراثية من سرطان الثدي، حيث تشاهد في 5-10% من حالات سرطان الثدي. وهناك نوعان لهذه الجينة BRCA1 وBRCA2. وهذه الجينات هي جينات كابحة للأورام، وإذا حدثت طفرة في أي من هاتين الجينتين أدى ذلك إلى التأهب لحدوث سرطان الثدي. وتورث هذه الطفرات بصفة جسمية قاهرة مع نفوذية متفاوتة.^[25] تقع BRCA-1 على الصبغي 17q، حيث تشكل طفرات BRCA-1 عاملاً مورثياً مؤهباً في نسبة تصل إلى 45% من حالات سرطان الثدي الوراثية وفي 80% على الأقل من حالات أورام المبيض الوراثية. يصل احتمال حدوث سرطان الثدي إلى 90% وسرطان المبيض إلى 40% خلال فترة الحياة في النساء الحاملات لهذه المورثة.^[27,26] وبشكل عام فإن سرطانات الثدي المرافقة لـ BRCA-1 هي عبارة عن سرطانية قنوية غازية، ضعيفة التمايز، وسلبية المستقبلات الهرمونية. تبدي سرطانات الثدي المرافقة لـ BRCA-1 عدداً من المظاهر السريرية المميزة، مثل صغر السن عند ظهورها مقارنة بالحالات الفردية، زيادة نسبة الحالات ثنائية الجانب، ووجود السرطانات المرافقة في بعض الأشخاص، وبخاصة سرطان المبيض وربما سرطان الكولون والبروستات.^[28]

أما BRCA2 فهي تقع على الصبغي 13q. وتبلغ نسبة حدوث سرطان الثدي في حملة الطفرات في BRCA-2 حوالي 85%، وتقدر نسبة حدوث سرطان المبيض مدى الحياة بحوالي 20%، وهي أقل منها بالنسبة لـ BRCA-1. وعلى عكس الذكور الحملة لطفرات BRCA-1 فإن الذكور الذين لديهم طفرات في BRCA-2 يبدون زيادة تقديرية في نسبة حدوث سرطان الثدي تبلغ حوالي 6-7%، مما يشكل زيادة بمقدار 100 مرة مقارنة بالذكور عموماً.^[26] يكون سرطان الثدي المرافق لـ BRCA-2 عادة من نوع السرطانية القنوية الغازية، والتي تكون أكثر احتمالاً لأن تكون جيدة التمايز ولأن تعبر عن المستقبلات الهرمونية مقارنة بسرطان الثدي المرافق لطفرات المورثة BRCA-1.^[25,26] يبدى سرطان الثدي المرافق لطفرات BRCA-2 عدداً من المظاهر السريرية المميزة، مثل صغر السن عند التظاهر مقارنة بالحالات الفردية، ارتفاع نسبة السرطانات ثنائية الجانب، ووجود السرطانات المرافقة في بعض المريضات، وبخاصة المبيض، الكولون، البروستات، البنكرياس، المثانة، الطرق الصفراوية، والمعدة، إضافة إلى الميلانوما.^[28]

أهمية القصة العائلية لسرطان الثدي

تعتبر القصة العائلية لسرطان الثدي من أهم عوامل الخطورة لحدوث سرطان الثدي، وخاصة الإصابة بسن مبكرة.^[29] وتؤدي إصابة قريبة واحدة من الدرجة الأولى إلى زيادة خطورة الإصابة بسرطان الثدي لدى المريضة بمقدار ثلاثة أضعاف. وتزداد الخطورة بمقدار خمسة أضعاف إذا كانت الإصابة لدى إحدى القريبات ثنائية الجانب. أما إذا كانت الإصابة ثنائية الجانب وكانت قبل سن الضهي فإن ذلك يعني زيادة الخطورة بمقدار حوالي ثمانية أضعاف.^[30] وكلما ازداد عدد المصابات بسرطان الثدي بالعائلة كلما كانت نسبة الإصابة أكبر، وكلما كان عمر المصابات بسرطان الثدي في العائلة أقل كلما كان احتمال الإصابة أكبر أيضاً. وتتميز هذه الحالات أيضاً بأن الإصابة تكون ثنائية الجانب.^[31]

عوامل الخطورة الهرمونية

يشكل هرمون الإستروجين عامل الخطورة الهرموني الرئيسي لدى السيدات للإصابة بسرطان الثدي. وبذلك فإن أي عامل يؤدي إلى زيادة مستويات الإستروجين وزيادة فترة التعرض للإستروجين خلال حياة السيدة يشكل عامل خطورة لحدوث سرطان الثدي، في حين أن نقص التعرض للإستروجين سواء نقص مستوياته أو نقص فترة وجوده يعتبر من عوامل الحماية لسرطان الثدي.^[32] وبذلك فإن عوامل الخطورة لحدوث سرطان الثدي تشمل البلوغ المبكر، عدم الحمل والولادة أو قلة عدد الحمل والولادات، عدم الإرضاع أو نقص فترة الإرضاع الطبيعي، تأخر العمر عند إنجاب أول مولود حي، وتأخر الضهي. في حين أن البلوغ المتأخر، زيادة عدد الحمل والولادات، تطاول فترة الإرضاع الطبيعي، العمر المبكر عند إنجاب أول مولود حي، والضهي المبكر تشكل عوامل حماية ضد سرطان الثدي.^[29,32]

العمر عند بدء الطمث

كلما كان العمر عند بدء الدورات الطمثية المنتظمة أكبر كلما كانت فترة وجود الإستروجين أقل وكانت فترة تعرض الثدي له أقصر. وبالتالي حين يكون عمر المريضة عند بدء الطمث أكبر فإن خطورة تطور سرطان الثدي تكون أقل. وهناك نقص بحوالي 10% في خطورة الإصابة بسرطان الثدي لكل تأخر بمقدار سنتين في بدء الطمث.^[23,32]

العمر عند الضهي

على عكس العمر عند بدء الطمث، كلما كان العمر عند الضهي أكبر كلما كانت خطورة الإصابة بسرطان الثدي أكبر، والذي يعتقد أنه يعكس التعرض المديد للإستروجين داخلي المنشأ.^[32] إذا خضعت المريضة لاستئصال المبيضين ثنائي الجانب قبل عمر الأربعين فإن ذلك قد يؤدي إلى نقص خطورة الإصابة بسرطان الثدي بحوالي 50%. ولكن يختفي هذا التحسن في الخطورة إذا تناولت المريضة الإغاضة الهرمونية.^[33] وتكون نسبة الإصابة بسرطان الثدي في النساء اللواتي حدث لديهن الضهي بعمر أكبر من 55 سنة أكبر بمقدار الضعف من النساء اللواتي حدث لديهن الضهي بعمر أقل من 45 سنة.^[23] ويبدو أيضاً أن الضهي الجراحي له دور وقائي من حدوث سرطان الثدي، حيث تنقص نسبة الإصابة بمقدار 2-4 مرات.^[29]

الحمل

إن عدد الحمل في القصة الولادية للسيدة والعمر الذي أتمت فيه السيدة أول حملها يمكن أن يؤثر على خطورة سرطان الثدي. ويأتي التأثير الوقائي من حدوث التمايز الخلوي الكامل في الثدي، والذي يحدث خلال الحمل وبعده. تكون الخطورة النسبية أكبر بمقدار حوالي 1.5 في النساء الخروسات، في حين أن الخطورة تنخفض لدى النساء اللواتي لديهن حمل متعددة. من ناحية أخرى فإن العقم وعدم الحمل يترافقان مع نسبة إصابة بسرطان الثدي تصل إلى الضعف تقريباً، وكذلك في النساء غير المتزوجات.^[23,29,32]

العمر عند إنجاب أول طفل حي

بالإضافة إلى ذلك فإن هناك أثراً واضحاً لعمر المريضة عند أول حمل تام على خطورة سرطان الثدي، رغم أن سبب هذا التأثير لا يزال غير واضح بشكل كامل. وكقاعدة عامة حين تحدث الولادة الأولى بعمر متأخرة فإن ذلك يترافق مع نسبة أعلى للإصابة بسرطان الثدي. وإن نسبة الإصابة في النساء اللواتي حملن لأول مرة بعمر يقل عن 18 سنة تعادل ثلث نسبة الإصابة في النساء اللواتي حدث أول حمل تام لديهن بعد عمر 30 سنة.^[23]

وقد أظهرت الكثير من الدراسات أن الإجهاض يزيد من احتمال الإصابة بسرطان الثدي لدى السيدات الشابات نتيجة تعرض السيدة لنسبة مرتفعة من الإستروجين في أشهر الحمل الأولى. وإن الحماية من سرطان الثدي لا تحدث إلا في حالة الحمل الكامل، وبذلك فإن السيدة لا تكتسب الحماية بعد الحمل الناقص حيث أن الإجهاض يؤدي إلى توقف التمايز الخلوي في الثدي.^[32,34]

الإرضاع

إن التأثير المفيد الناجم عن الإرضاع ضئيل نسبياً، حيث يؤدي إلى نقص بنسبة حوالي 4.3% في الخطورة لكل 12 شهراً من الإرضاع. وتضاف هذه الفائدة إلى نقص نسبة الإصابة بسرطان الثدي بمقدار 7% لكل ولادة. ويعتقد أن الآلية المسؤولة عن هذه الفائدة هي نقص التعرض للدورات الإباضية ونقص إنتاج الإستروجين.^[32,29]

البدانة

تصنف البدانة مع أحد عوامل الخطورة الهرمونية، وذلك لأن المصدر الرئيسي للإستروجين في النساء بعد سن الضهي هو تحول الأندروستيستيرون إلى إسترون في النسيج الشحمي، ولذلك فإن البدانة تترافق مع زيادة التعرض للإستروجين على المدى الطويل وبالتالي زيادة نسبة الإصابة بسرطان الثدي.^[35] وتزداد خطورة الإصابة بسرطان الثدي لدى النساء البدينات بأكثر من 1.5-2 ضعفاً مقارنة مع النساء النحيلات من نفس العمر. بالمقابل فقد شوهد نقص كبير في نسبة الإصابة بسرطان الثدي في النحيلات، وخصوصاً في المريضات المصابات بمتلازمة القمه العصبي (anorexia nervosa).^[36]

المعالجة الهرمونية المعیضة

هناك دلائل واضحة تشير إلى وجود علاقة بين استخدام المعالجة الهرمونية المعیضة وبين سرطان الثدي. ورغم ذلك فإن هذه الخطورة هي خطورة متوسطة نسبياً، حيث تقدر الزيادة بمقدار 1.24.^[37,33]

مانعات الحمل الفموية

لا توجد دلائل واضحة حول العلاقة بين مانعات الحمل الفموية وبين سرطان الثدي. لم تتمكن الدراسات المتعددة من إثبات زيادة الخطورة.^[38]

كثافة الثدي

إن الثدي الكثيف يعيق كل من الفحص السريري والتقصي الشعاعي لسرطان الثدي بواسطة الماموغرام. وتتوفر اليوم بعض الأدلة التي تشير إلى أن وجود نسيج كثيف في الثدي يترافق أيضاً مع زيادة نسبة الإصابة بسرطان الثدي، حيث تترافق الخطورة النسبية بين 1.8 و6 أضعاف الإصابة في النساء ذوات الثدي الأقل كثافة.^[29]

عوامل الخطورة البيئية

إن أهم عوامل الخطورة البيئية الأخرى لسرطان الثدي هي التشعيع والتوتر العالي، العوامل الغذائية، والفعالية الجسدية.^[23]

التشعيع والتوتر العالي

تكون نسبة الإصابة بسرطان الثدي لدى النساء الشابات اللواتي يتلقين المعالجة الشعاعية لتدبير لمفوما هودجكن أكبر منها من النساء الأخريات بنفس العمر بمقدار 75 مرة.^[39] من ناحية أخرى يؤدي التقصي الدوري بواسطة الماموغرام إلى زيادة طفيفة في نسبة حدوث سرطان الثدي، وخاصة حين يجرى بشكل سنوي بدءاً من عمر 40 سنة، ولكن الفائدة الناجمة عن الكشف المبكر لسرطان الثدي تفوق خطورة تطور السرطان بسبب التعرض للأشعة.^[40]

من ناحية أخرى فقد أظهرت عدة دراسات أن النساء اللواتي يسكن في منازل قريبة من خطوط التوتر العالي ويتعرضن لحقول كهربائية ومغناطيسية قوية قد يبدن نسبة أعلى للإصابة بسرطان الثدي، وخصوصاً النساء الشابات اللواتي لديهن أورام إيجابية المستقبلات الهرمونية.^[41]

العوامل الغذائية

تظهر بعض الدراسات التطلعية المقارنة نتائج متباينة بالنسبة لدور الحمية الغذائية. ويبدو أن النساء اللواتي لديهن واردة ضئيل من الدسم يبدون نسبة منخفضة للإصابة بسرطان الثدي مقارنة بالنساء اللواتي يتناولن حمية غنية بالدسم. ولا توجد حالياً دلائل قاطعة تشير إلى أن تناول الفيتامينات أو المعادن، مثل فيتامينات A، C، E، أو السيلينيوم، يمكن أن تغير من خطورة الإصابة بسرطان الثدي.^[42]

الفعالية الجسدية

ترتبط الرياضة والفعالية الجسدية مع نقص خطورة الإصابة بسرطان الثدي، وأسباب هذه العلاقة معقدة. ويشاهد نقص في نسبة الإصابة بسرطان الثدي في السيدات اللواتي يمارسن رياضة المشي السريع لمدة 10 ساعات أو أكثر في الأسبوع الواحد. ويشاهد هذا التأثير سواء قبل الضهي أو بعده. ويمكن تفسير هذه التأثيرات بعدة آليات، لعل أوضحها العلاقة بين الرياضة وبين تخفيف الوزن. ويبدو أيضاً أن الفعالية الجسدية تنقص من مستويات الإستروجين في المصل، وخصوصاً في النساء بعد الضهي. وقد يلعب ذلك دوراً في إنقاص الخطورة بين النساء اللواتي لديهن زيادة في الفعالية الجسدية.^[43,32]

أمراض الثدي السابقة

تترافق بعض أمراض الثدي مع زيادة نسبة التأهب للإصابة بسرطان الثدي. ومن أهم هذه الحالات نذكر فرط التصنيع الفصيصي أو القنوي اللانموذجي، والذي يمكن أن يشاهد في نسبة تصل إلى 60% من النساء اللواتي تفوق أعمارهن 70 عاماً ويترافق مع زيادة في نسبة الإصابة بسرطان الثدي بمقدار 4 أضعاف.^[23]

بالإضافة إلى ذلك فإن حالات السرطانة الفصيصية اللابدة (LCIS) والسرطانة القنوية اللابدة (DCIS)، ورغم أنها آفات قبيل سرطانية صريحة وتتألف نسيجياً من خلايا خبيثة غير غازية، إلا أنها تعتبر من الحالات المؤهبة لسرطان الثدي التي تؤدي إلى زيادة خطورة الإصابة بسرطان الثدي بمقدار حوالي 10 أضعاف. وما يؤكد ذلك هو أن سرطان الثدي لا يتطور في جميع المريضات اللواتي يعانين من هذه الحالات، فهو يحدث في 25-70% من المريضات اللواتي يعانين من DCIS، وفي 25-35% فقط من المريضات اللواتي يعانين من LCIS.^[29] ونقدم فيما يلي جدولاً يبين تصنيف آفات الثدي غير السرطانية إلى تكاثرية وغير تكاثرية مع أو بدون اللانموذجية.

الجدول (2). تصنيف آفات الثدي السليمة إلى تكاثرية وغير تكاثرية مع خطورة الإصابة بسرطان الثدي.^[44]

التكاثر	الآفة	خطورة الإصابة بالسرطان
تكاثر خفيف	التبدلات اللبيفية الكيسية توسع الأقنية التغدغ غير المصلب التليف حول الأقنية النخرة الشحمية الورم الحبيبيومي في الثدي	لا زيادة في خطورة الإصابة
تكاثر بدون لا نموذجية	الورم الغدي اللبفي فرط التنسج القنوي التغدغ المصلب الورم الحليمي النذبة الشعاعية التغدغ القنوي	زيادة طفيفة في خطورة الإصابة
تكاثر مع لا نموذجية	فرط التنسج القنوي اللانموذجي فرط التنسج الفصيصي اللانموذجي	زيادة متوسطة في خطورة الإصابة

الكشف المبكر عن سرطان الثدي

يعرف الكشف المبكر عن سرطان الثدي بأنه تشخيص سرطان الثدي في مرحلة مبكرة وقبل ظهور أي أعراض أو علامات لدى المريضة، والهدف من ذلك هو الحصول على أعلى معدلات الشفاء عند تطبيق المعالجة. ويتطلب الكشف المبكر عن سرطان الثدي بشكل فعال تحديد خطورة الإصابة لدى السيدة من خلال نماذج تقييم الخطورة، تطبيق إجراءات الكشف المبكر عن سرطان الثدي، ثم تطبيق المعالجة الوقائية من سرطان الثدي عند الضرورة.^[45]

إجراءات الكشف المبكر عن سرطان الثدي

هل هناك بالفعل فائدة من تقصي سرطان الثدي؟

يشكل سرطان الثدي أشيع أنواع السرطان لدى النساء في الولايات المتحدة وثاني أشيع أسباب وفيات السرطان لدى النساء، وسيشخص سرطان الثدي لدى واحدة من كل 8 نساء، وتتوفى 1 من كل 33 سيدة بسبب هذا المرض.^[16] وقد أظهرت الدراسات أن حساسية ونوعية الماموغرام مقبولة، رغم أن ذلك يعتمد على توصيات إجراء الخزعة حسب موجودات التصوير. إذا كانت عتبة إجراء الخزعة منخفضة للغاية بحيث أن أي آفة مشتبها يتم فيها إجراء الخزعة فإن ذلك يعني أن معظم الأورام سوف تكتشف وستكون الخزعات غير الضرورية المجراة قليلة جداً. أما حين تكون عتبة إجراء الخزعة مرتفعة فهذا يعني أن بعض السرطانات لن تشخص إلا بعد 6 أشهر إلى سنة من خلال المتابعة، ولكن عدد الخزعات غير الضرورية سيكون أقل.^[46,45]

ولا شك أنه كلما عولج سرطان الثدي في وقت أبكر كلما كانت معدلات البقاء أفضل. وهناك علاقة عكسية في جميع المجموعات العمرية بين حجم الورم وبين البقاء على المدى الطويل. إن الفترة المارة بين كشف الورم من خلال وسائل التقصي وبين كشفه من خلال الأعراض فيما لو لم تجرى وسائل التقصي تتفاوت بشكل كبير بين الأشخاص. فعلى سبيل المثال تكون هذه الفترة أقل لدى النساء الشابات نظراً لأن الماموغرام يكون أقل حساسية. ويقدر بأن هذه الفترة تبلغ 4.2 سنة في النساء بعمر 60-69 سنة. ويعني ذلك أن التقصي سيعثر على الورم قبل 4 سنوات مما لو لم تقم المريضة أو طبيبها بإجراء الفحص الدوري واختبارات التقصي بواسطة الماموغرام.^[46]

تختلف هذه الفترة كذلك حسب بنية الجسم لدى المريضة وحسب النمط النسيجي للورم. ومن المهم أن نتذكر أن أثر التقصي على عامة السكان سيختلف مع الزمن مع تحسن اختبارات التقصي ووسائل المعالجة. إذا أصبحت وسائل التقصي أفضل في كشف الأورام في وقت مبكر أكثر فإن هذه الفترة ستصبح أقل. من ناحية أخرى إذا تحسنت المعالجة بحيث أن بقيا المريضات اللواتي لديهن أورام بقطر 3 سم لن تختلف كثيراً عن بقيا المريضات اللواتي لديهن أورام بقطر 1 سم فإن فائدة اختبارات التقصي ستخف. ولهذا السبب ينبغي أن يتم تقييم فائدة اختبارات التقصي بشكل مستمر.^[46]

الفحص الذاتي للثدي

يبدأ الكشف المبكر عن سرطان الثدي بتوعية السيدة حول سرطان الثدي وأهمية اكتشافه في مرحلة مبكرة، وإعلامها بالأعراض والعلامات التي تشير إلى احتمال وجود سرطان الثدي، ومن ثم تدريبها على إجراء الفحص الذاتي للثدي. وتشمل التوصيات الحالية أن تقوم كل أنثى بدءاً من سن العشرين بإجراء الفحص الذاتي للثدي مرة واحدة شهرياً، وذلك بعد انتهاء الدورة الشهرية مباشرة حيث يكون الثدي في وضع ملائم لإجراء الفحص.^[47]

المسح بواسطة الماموغرام

تعتبر الدلائل المتوفرة على تقصي سرطان الثدي بالوسائل الشعاعية قوية، حيث درس تقصي سرطان الثدي في الكثير من الدراسات العشوائية المقارنة. وقد أظهرت هذه الدراسات فائدة في النساء بعمر 50 سنة أو أكثر، مع نقص بمقدار حوالي 34% في خطورة الوفاة بسبب سرطان الثدي بعد 7 سنوات. وقد أظهر تحليل لأربع دراسات تراجعية في السويد مع متابعة وسطية لمدة 15.8 سنة نقص خطورة الوفيات الناجمة عن سرطان الثدي بمقدار 21%.^[45]

لقد أظهرت الدراسات أن تصوير الثدي (الماموغرام) مرة واحدة سنوياً في النساء اللواتي تبلغ أعمارهن 50 عاماً أو أكثر يؤدي إلى نقص نسبة الوفيات الناجمة عن سرطان الثدي بمقدار 33%. وهذه الفائدة قاطعة بالنسبة للنساء في هذه المجموعة العمرية نظراً لأن نسبة الإصابة تكون مرتفعة بما يكفي لتبرر التكاليف والجهود المصروفة على إجراء هذا الاستقصاء بشكل روتيني.^[46,45]

الوقاية من سرطان الثدي

هناك بعض التغييرات العملية والتدخلات العلاجية المختلفة التي يمكن للسيدة أن تقوم بها لإنقاذ خطورة الإصابة بسرطان الثدي.

تعديل نمط الحياة

يؤدي الإرضاع الطبيعي إلى إنخفاض نسبة حدوث سرطان الثدي رغم عدم توفر بيانات قاطعة. ونظراً لفائدة الإرضاع الطبيعي للأم فلا مبرر للامتناع عن الإرضاع الطبيعي بعد الإنجاب، والذي ينصح به في جميع الحالات.^[29] لقد تبين بشكل واضح أن تناول الكحول يؤدي إلى زيادة خطورة الإصابة بسرطان الثدي، وبشكل الحد من الوارد من الكحول أحد الطرق الفعالة في إنخفاض الخطورة (بالإضافة إلى المزايا الصحية العامة الأخرى). إن إضافة حمض الفوليك إلى الحمية لدى النساء اللواتي يتناولن الكحول بشكل وسيلة فعالة لمعاكسة تأثيرات الكحول، وكذلك خيار تناول المعينات الهرمونية.^[48] ورغم أن السيدة قد تكون عاجزة عن التحكم بتوقيت حدوث الضهي، إلا أنها تستطيع أن تتحكم بتناول الإستروجينات المعينة. تشكل المعالجة الهرمونية المعينة وسيلة فعالة للسيطرة على الأعراض بعد الضهي، ولكن هناك العديد من الوسائل المفيدة في السيطرة على هذه الأعراض مثل المعالجات غير الهرمونية (سيتالوبرام، فلوكسيتين، فلافاكسين، أو غابانتين).^[33,23] تؤدي التعديلات الغذائية إلى إنخفاض خطورة الإصابة بسرطان الثدي. ينبغي المحافظة على وزن الجسم في الحدود المثالية من خلال تعديل الحمية وممارسة الرياضة. وتترافق هذه الممارسات مع نقص واضح في نسبة سرطان الثدي. وهناك علاقة ظاهرية بين الحمية الغنية بالألياف (الفواكه والخضار) وبين نقص نسبة سرطان الثدي، رغم أن من الصعب التأكد من هذه العلاقة بشكل مباشر. وقد ربط بين تناول منتجات فول الصويا وبين الوقاية من سرطان الثدي. ولا توجد دلائل قاطعة على أن إضافة المنتجات المعتمدة على فول الصويا إلى الحمية الغربية يمكن أن تؤثر على الخطورة. وقد اقترح أن الحمية منخفضة الدسم تنقص من خطورة الإصابة بسرطان الثدي بالإضافة إلى نقص خطورة النكس بعد المعالجة. ولكن ذلك يشمل إنخفاض مستويات الشحوم لأقل بكثير من المعدل الوسطي لدى السيدة الأمريكية. ويمتلك تناول منتجات الحليب منخفضة الدسم تأثيرات واقية، وخاصة في النساء قبل سن الضهي.^[42-40]

الوقاية الدوائية

لقد شكل إدخال التاموكسيفين في الممارسة السريرية أحد الإجراءات الهامة في مجال سرطان الثدي، ليس فقط في مجال المعالجة الهرمونية المساندة بعد الجراحة وإنما أيضاً في مجال الوقاية من تطور السرطان في المريضات اللواتي لديهن خطورة مرتفعة للإصابة. وهو أول الأدوية التي تبين أنها تؤدي إلى نقص نسبة سرطان الثدي في النساء السليمات.^[49] وبعد ذلك تبين أن الرالوكسيفين ومثبطات الأروماتاز يمكن أيضاً أن تنقص من خطورة حدوث سرطان الثدي في النساء ذوات الخطورة المرتفعة.^[50]

الوقاية الجراحية

تؤخذ الجراحة الوقائية لسرطان الثدي بعين الاعتبار لدى المريضات اللواتي لديهن إيجابية في BRCA1 أو BRCA2.^[51] ويجرى استئصال الثدي الوقائي من خلال استئصال الثدي البسيط مع إزالة معقد الحلمة واللعوة وإزالة نسيج الثدي كاملاً حتى الإبط ولكن دون إزالة العقد اللمفاوية الإبطية.^[52]

الفصل الثالث

تشخيص سرطان الثدي

إن تشخيص سرطان الثدي هو عملية معقدة تحتاج إلى مشاركة المعلومات السريرية، الشعاعية، والنسجية، ويحتاج تشخيص سرطان الثدي بشكل قاطع إلى إجراء الفحص النسيجي (التشريح المرضي) لعينة من الكتلة أو الآفة المشتبهة.

المقاربة السريرية لمريضة سرطان الثدي

أعراض سرطان الثدي

يشكل اكتشاف كتلة في الثدي الشكوى الرئيسية لمريضة سرطان الثدي في 85% من الحالات، وتكتشف حوالي 60% من هذه الكتل من قبل المريضة نفسها أثناء الفحص الذاتي للثدي. وحين تكون هناك أعراض أخرى فهي عادة تكون مرافقة للكتلة. وحين تراجع المريضة بأعراض أخرى في الثدي (مثل الألم) فعادة ما تكون هذه الأعراض مرافقة لوجود كتلة في الثدي لم تنتبه إليها المريضة. أما أن تراجع المريضة بأعراض دون وجود أي كتلة مجسوسة في الثدي فهذه الحالة لا تشاهد إلا في نسبة قليلة من مريضات سرطان الثدي.^[53] يشكل ألم الثدي ثاني أهم الأعراض في سرطان الثدي. ويشير وجود الألم في الثدي إلى آفة سليمة عادة، ولكن يجب تقييم أي مريضة تعاني من ألم الثدي لنفي التشخيصات، ذلك أن الألم قد يشير إلى وجود سرطان الثدي في حوالي 10% من الحالات. ومن الجدير بالذكر أن ألم الثدي يكون في كثير من مريضات سرطان الثدي ناجماً عن مشكلة سابقة سليمة في الثدي نفسه وليس عن السرطان بحد ذاته.^[54] أما ثالث الأعراض من حيث الأهمية فهو النز من الحلمة. يجب سؤال المريضة بشكل مفصل عن النز من الحلمة، وذلك لمعرفة أمد حدوث النز، لون السائل، النز أحادي أم ثنائي الجانب، والأعراض المرافقة. إن احتمال وجود السرطان يبلغ 2-4% إذا كان النز من الحلمة رائقاً أو عكرأ، ولكنه يرتفع إلى 12-16% في حالات النز المدمى. ولذلك يجب دائماً تقييم المريضة التي تعاني من نز من الحلمة لنفي وجود السرطان.^[54]

تشاهد التبدلات العيانية في الثدي في الحالات المتقدمة من سرطان الثدي، ومن هذه التبدلات نذكر انكماش الحلمة الناجم عن غزو الورم للأقنية المفرزة للحليب، تبدلات الجلد مثل علامة قشر البرتقال (peu d'orange) الناجمة عن غزو الأوعية اللمفاوية داخل الثدي، وتبدل شكل الثدي الناجم عن غزو الأربطة المعلقة للثدي. وتشاهد تبدلات أكثر تقدماً في الحالات الشديدة مثل تقرحات الجلد المغطي للكتلة السرطانية. أما الاحمرار والوذمة الشديدة في الثدي فهي تشاهد في سرطان الثدي الالتهابي.^[54]

وفي 2% من حالات سرطان الثدي تراجع المريضة بنقائل خارج الثدي دون أن تكون هناك شكوى واضحة في الثدي. وهذه النقائل تكون في معظم الحالات إلى العقد اللمفاوية الإبطية، حيث تراجع المريضة بضخامة في العقد الإبطية دون كتلة صريحة في الثدي. وفي حالات نادرة جداً تراجع المريضة بأعراض الانتقالات البعيدة قبل تشخيص سرطان الثدي لديها. وأشيع هذه الانتقالات هي الانتقالات الهيكلية حيث تراجع المريضة بالألم عظمية أو كسور مرضية ثم يشخص لها انتقالات عظمية من سرطان الثدي.^[55]

الفحص السريري

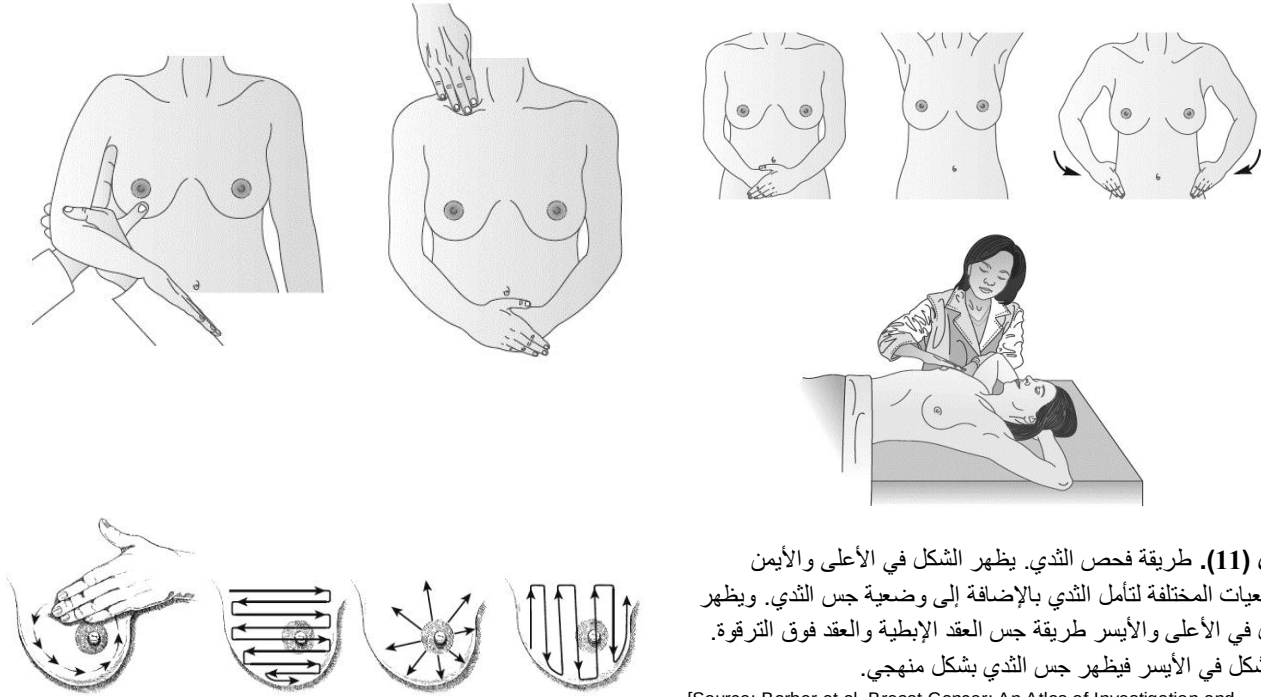
بعد أخذ القصة السريرية من المريضة، فإن الفحص السريري الكامل يشكل الخطوة الأساسية في تقييم أي مريضة تعاني من شكوى في الثدي (الشكل 11). يبدأ الفحص السريري بتأمل الثدي للبحث عن عدم التناظر، تأمل الجلد للبحث عن العلامات الجلدية الهامة مثل الاحمرار أو علامة قشر البرتقال، وتأمل الحلمة للبحث عن انكماش الحلمة. عند الاشتباه بوجود غُور في الجلد يطلب من المريضة الجلوس مع وضع اليدين على الوركين والضغط عليهما حتى تنتقل العضلات الصدرية.^[53]

بعد ذلك يتم الانتقال إلى جس الثدي بشكل دقيق بدءاً من مستوى الترقوة وحتى المستوى الطية تحت الثدي، وبدءاً من القص على الخط الناصف وحتى الخط الإبطي الخلفي، مع الانتباه بشكل خاص على المنطقة تحت اللعوة. يجرى الجس بوضعتي الاستلقاء والجلوس على التوالي، ويجب أن يتم الجس بشكل منهجي حتى لا يتم إغفال أي آفة في الثدي، حيث وصفت عدة طرق لفحص الثدي بشكل منهجي (الشكل 11). عند العثور على أي كتلة يجب تحديد موضعها، حجمها، قوامها، شكلها، حركتها، وجود الإيلام فوقها. ومن المفيد للغاية رسم شكل مبسط للثدي وتحديد مخطط الآفة عليه ووضعها في سجلات المريضة بهدف الرجوع إليه في المستقبل.^[53]

الخطوة التالية في الفحص هي إجراء فحص دقيق للحلمة واللعوة. ويشمل هذا الفحص البحث عن أي تبدلات جلدية إكزيماوية توحى بداء باجيت في الثدي، البحث عن الانكماش الثابت في الحلمة، وعصر الحلمة بلطف للبحث عن أي نز من الحلمة. في حال وجود نز يحدد موضع الأقنية التي يؤدي الضغط عليها إلى خروج النز، كما تحدد طبيعة السائل (حليبي، أخضر، أصفر، رائق، بني، أو مدمى) وقوامه (مائي،

لزوج، أو جيني). وعند العثور على نز من الحلمة في جهة واحدة فيجب البحث بدقة كبيرة عن النز من الحلمة في الجهة الأخرى أيضاً نظراً لأن ذلك يساعد في التوجه للتشخيص الصحيح. ولا يستطع إجراء الفحص الخلوي في جميع حالات النز من الثدي، وذلك لأنه يؤدي إلى زيادة التكلفة ونادراً ما يساهم في اتخاذ القرار حول ضرورة الخزعة.^[53]

بعد ذلك يجرى الفحص الإبطي لتحري منطقة العقد الإبطية، العقد تحت الترقوة، والعقد فوق الترقوة. يتم جس هذه المجموعات العقدية في الجهتين بحثاً عن ضخامة العقد للمفاوية. إذا وجدت أي عقد فيجب تحديد عددها، حجمها، حركتها، وفيما إذا كانت حرة أم مثبتة. يشير وجود الألم عند جس العقد للمفاوية إلى حالة ارتكاسية أو التهابية أكثر منه إلى حالة تنشؤية.^[53]



الشكل (11). طريقة فحص الثدي. يظهر الشكل في الأعلى والأيمن الوضعيات المختلفة لتأمل الثدي بالإضافة إلى وضعية جس الثدي. ويظهر الشكل في الأعلى والأيسر طريقة جس العقد الإبطية والعقد فوق الترقوة. أما الشكل في الأيسر فيظهر جس الثدي بشكل منهجي.

[Source: Barber et al. Breast Cancer: An Atlas of Investigation and Management, Assessment of the Breast, page 9. Oxford Clinical Publishing, 2008]

الاستقصاءات الشعاعية في سرطان الثدي

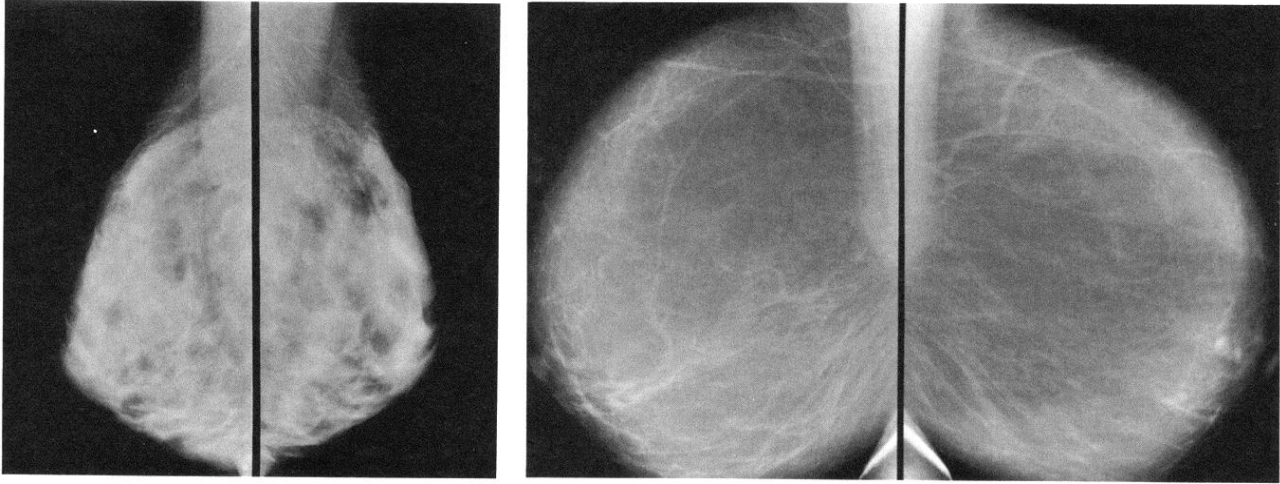
إن الخطوة التالية في تقييم المريضة التي تعاني من كتلة أو شكوى في الثدي هي إجراء الاستقصاءات الشعاعية التشخيصية للثدي. ورغم أن تصوير الثدي الشعاعي (الماموغرام) وتصوير الثدي بالأشعة فوق الصوتية (إيكو الثدي) تشكل الاختبارات الشعاعية الأكثر استخداماً في استقصاء أمراض الثدي، إلا أن هناك بعض الاستقصاءات الشعاعية التي بدأت تأخذ دوراً أكبر فأكثر في تشخيص وتبوير أمراض الثدي، وبخاصة تصوير الثدي بالرنين المغناطيسي (MRI).^[56] وسنتحدث فيما يلي عن دور هذه الاستقصاءات الشعاعية وأهميتها في تشخيص سرطان الثدي.

الماموغرام

يستطع الماموغرام في أي مريضة تبلغ من العمر 35 سنة أو أكثر وتعاني من كتلة في الثدي. ولا يقتصر الهدف من إجراء الماموغرام في هذه الحالة على تقييم الكتلة التي تعاني منها المريضة، وإنما أيضاً البحث عن أي آفات أخرى مرافقة غير ظاهرة سريرياً أو أي اضطرابات أخرى في الثدي يمكن أن توجه التشخيص أو المعالجة.^[57] أما في النساء اللواتي تقل أعمارهن عن 35 عاماً فإن الماموغرام يجب أن لا يجرى إلا بشكل انتقائي، وذلك حسب درجة الشك بخباثة الآفة وحسب كثافة الثدي لدى المريضة. يكون نسيج الثدي في هذه الأعمار عادة

كثيفاً للغاية وبالتالي لا يمكن الحصول على معلومات مفيدة ودقيقة، ولذلك ينبغي تفسير موجودات الصورة بحذر في مثل هذه الحالات (الشكل 12).^[58]

ويجب أن نتذكر دائماً أن موجودات الماموغرام تشكل عادةً واحداً فقط من مصادر المعلومات حول مشكلة المريضة، ولذلك فإن قرار أخذ الخزعة من عدمه يجب أن لا يتخذ فقط بناءً على موجودات التصوير الشعاعي، وإنما يجب دائماً الربط مع الخصائص السريرية لدى المريضة.^[59]



الشكل (12). الماموغرام الطبيعي لدى سيدة بعد الضهي (في الأيمن) وسيدة شابة (في الأيسر). تلاحظ الكثافة العالية للثدي لدى النساء الشابات مما يجعل الماموغرام أقل فائدة نسبياً في تشخيص آفات الثدي.

[Source: Brunicardi FC et al. Schwartz's Principles of Surgery, The Breast, pages 448,449. McGraw Hill, 2010]

نظام BI-RADS لتصنيف آفات الثدي على الماموغرام

يهدف تقييم الثدي بواسطة الماموغرام إلى كشف أي آفة غير طبيعية في الثدي وإلى تصنيف هذه الآفة حسب نظام BI-RADS، والذي يعني نظام البيانات لتقارير تصوير الثدي (Breast Imaging Reporting and Data System) (الجدول 3). إن بعض الآفات السليمة قد تبدو خبيثة على الماموغرام، والعكس صحيح. ولذلك من النادر أن يتمكن الشعاعي من وضع تشخيص أكيد على الصورة لوحدها، وإنما يمكن له أن يقوم بتقدير احتمال الخباثة في آفة معينة. ويساعد نظام BI-RADS في القيام بهذه المهمة، كما يؤمن نظاماً موحداً لتصنيف الطبيعة الشعاعية لهذه الآفات.^[60]

الجدول (3). نظام البيانات لتقارير تصوير الثدي.^[60]

التصنيف	النتيجة	الوصف
BI-RADS 0	التقييم غير كافي	المريضة بحاجة لإجراء المزيد من الصور
BI-RADS 1	طبيعي	الثدي طبيعي المظهر
BI-RADS 2	آفة سليمة	هناك موجودات تشير بشكل نموذجي إلى آفة سليمة في الثدي
BI-RADS 3	آفة مرجحة السلامة	هناك موجودات تشير بنسبة مرتفعة إلى آفة سليمة في الثدي
BI-RADS 4	آفة مشتبهة الخباثة	هناك موجودات تشير بنسبة مرتفعة إلى آفة خبيثة في الثدي
BI-RADS 5	آفة خبيثة	هناك موجودات تشير بشكل نموذجي إلى آفة خبيثة في الثدي

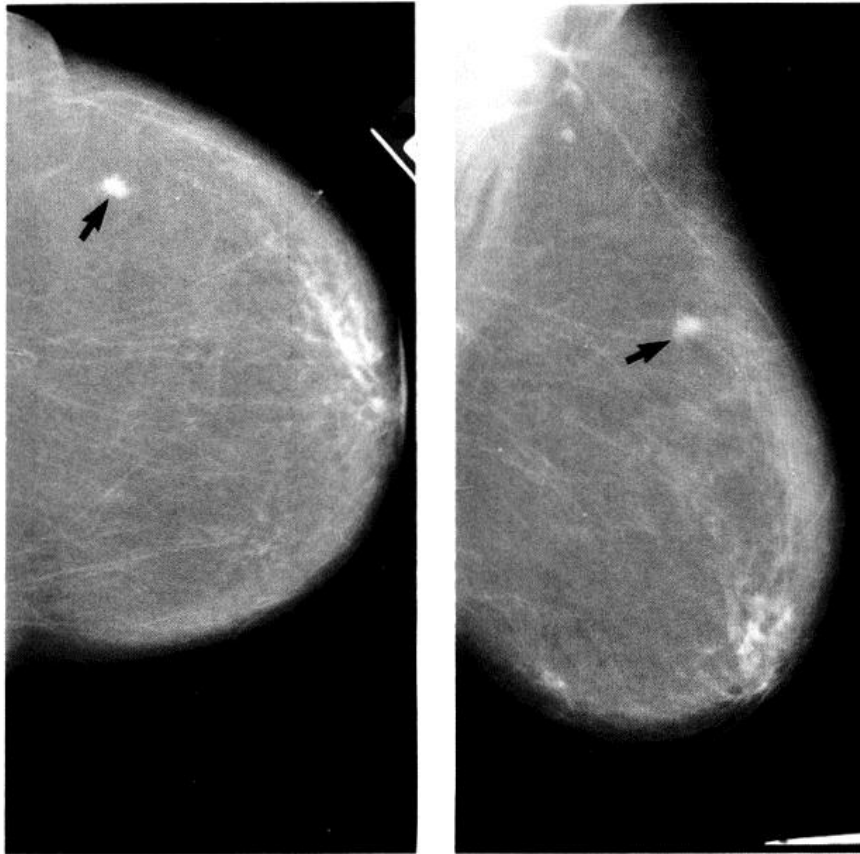
التمييز بين الآفات السليمة والخبيثة على الماموغرام

رغم أن الماموغرام عاجز عن وضع تشخيص أكيد في معظم آفات الثدي، إلا أن هناك بعض المظاهر التي تشير بشكل صريح إلى آفة سليمة أو آفة خبيثة. وتساعد هذه المظاهر على تحديد الخطورة النسبية وعلى توجيه الطبيب والمريضة نحو ضرورة إجراء الخزعة.^[61] تعرف الكتلة على الماموغرام بأنها آفة شاغلة للحيز يمكن رؤيتها على اتجاهين. حين تشاهد الآفة على اتجاه واحد فقط فهي تدعى عادة بالكثافة (density) وليس بالكتلة. توصف الكتلة عادة بشكلها، كثافتها، وحوافها. حين تكون الكتلة غير منتظمة أو مفصصة فيغلب أنها خبيثة، أما حين تكون دائرية أو بيضوية فيغلب أنها سليمة. إذا كانت كثافة الكتلة مشابهة للشحم (أي أنها تبدو سوداء على الماموغرام) فهي عادة سليمة، حيث تمثل ورماً شحمياً أو منطقة من النخر الشحمي مع شكل كيسية زيتية. ولا تكون الخزعة ضرورية في هذه الحالات.^[58]

تكون الحواف محددة بشكل واضح في الحالات السليمة. أما الآفات الخبيثة فحوافها تكون غير منتظمة، مشرشرة، مفصصة، أو غير محددة بشكل جيد. وحين تكون حواف الآفة شائكة وذات مظهر نجمي مماثل للخطوط المتشعبة فهذه الآفة خبيثة في جميع الحالات تقريباً (الشكل 13).^[60]

بالإضافة إلى الكتل والخباثات فإن البنية الهندسية للثدي تعتبر من الخصائص العامة التي يجب البحث عنها في الصورة. في الكثير من الأحيان يشاهد تشوه أو انزياح في البنية الهندسية الطبيعية لبرانشيم الثدي، كما يشاهد مثلاً بعد الأخماج أو التداخلات الجراحية. ولكن إذا لم يكن هناك سبب واضح لتبدل البنية الهندسية فيجب عادة أن تؤخذ الخزعة بعين الاعتبار نظراً لأن هذه الخاصة تترافق عادة مع الخباثة. وتشكل الندبات الشعاعية إحدى الحالات التي قد تؤدي إلى تشوه البنية الهندسية، وتكون الخزعة في مثل هذه الحالات ضرورية لنفي الخباثة. وأخيراً فإن دلائل انكماش الحلمة أو تبدلات الجلد على الماموغرام تشير أيضاً إلى خباثة محتملة في الثدي ويجب تقييمها بواسطة الخزعة.^[62]

[63]



الشكل (13). كثافة نجمية الشكل على الماموغرام تبين لاحقاً أنها بؤرة من السرطانة القنوية الغازية.

[Source: Brunicardi FC et al. Schwartz's Principles of Surgery, The Breast, page 459. McGraw Hill, 2010]

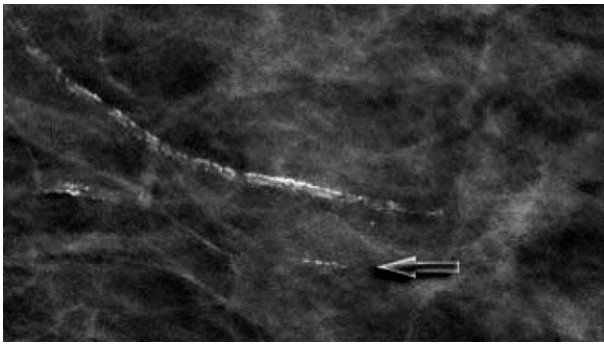
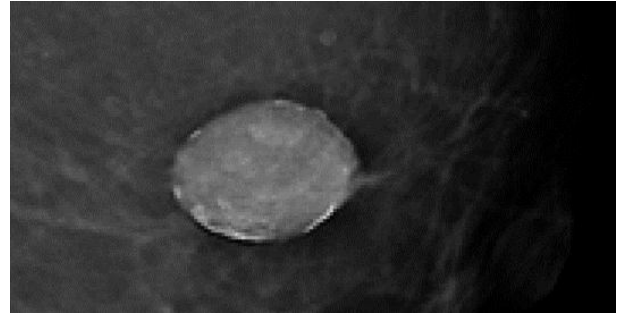
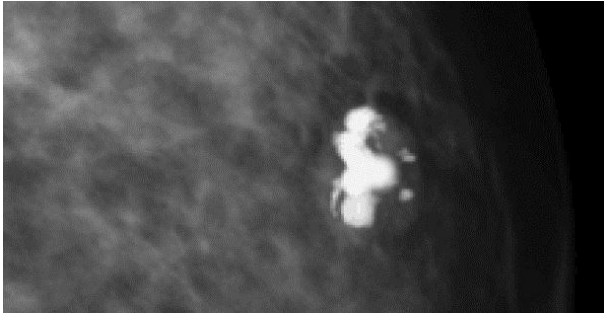
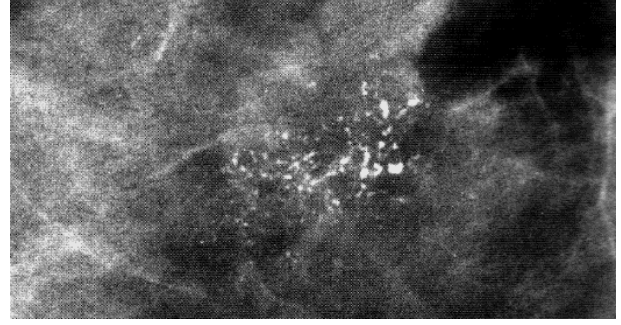
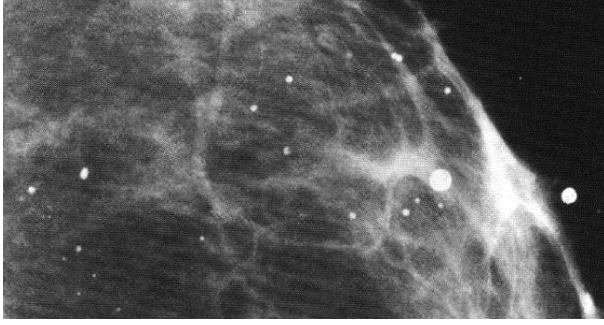
التكلسات على الماموغرام

تعتبر التكلسات (calcifications) من أهم الموجودات التي يمكن العثور عليها على الماموغرام، وخاصة الماموغرام الاستقصائي في غياب كتلة مجسوسة في الثدي. وتنتج التكلسات عن وجود الكالسيوم في الثدي الذي يمتص الأشعة السينية. وبذلك تكتشف التكلسات بسهولة على الصورة، حتى لو كان قطرها 0.2 إلى 0.3 ملم. ويحدث التكلس عادة استجابة للتقلب الخلوي، والذي قد ينجم عن السرطان أو عن التبدلات السليمة في الثدي. وتتميز التكلسات بوجود أنواع مختلفة منها، وبعضها قد يشير بوضوح إلى آفة سليمة في حين أن البعض الآخر يشير بشكل صريح إلى آفة خبيثة.^[64]

وكقاعدة عامة فإن التكلسات الكبيرة ذات الشكل الدائري أو البيضوي تكون سليمة بنسبة مرتفعة، أما التكلسات الصغيرة ذات الأشكال غير المنتظمة والأحجام المختلفة فهي تكون خبيثة بنسبة مرتفعة.^[65]

يتم دراسة التكلسات حسب حجمها، شكلها، عددها، توزيعها في الثدي. يعتبر الحجم من الخصائص المهمة نظراً لأن التكلسات الكبيرة (macrocalcifications) تشير عادة إلى حالة سليمة في حين أن التكلسات المجهرية (microcalcifications) تشير إلى حالة خبيثة.^[64]

وأخيراً فإن أهم التكتلات هي التكتلات المجهرية الناعمة التي تتخذ شكل أقنية الثدي وتكون متفرعة، وهذه التكتلات نموذجية للسرطانة القنوية اللابدة أو الغازية، وهي أهم موجودات الماموغرام الاستقصائي التي تستدعي المتابعة بواسطة خزعة الثدي.^[57-65]



الشكل (14). بعض الأنواع الشائعة للتكتلات المشاهدة على الماموغرام: تكتلات مجهرية تبين لاحقاً أنها DCIS (الأعلى والأيمن)، تكتلات كروية منتشرة سليمة (الأعلى والأيسر)، تكتلات قشر البيض في كيسة سليمة (الوسط والأيمن)، تكتلات الفشار في ورم غدي ليفي (الوسط والأيسر)، تكتلات وعائية سليمة في مريضة مسنة (الأيسر).

[Source: Tabár L. et al. Teaching Atlas of Mammography, Calcifications, pages 150-170. Thieme 2001]

إيكو الثدي

لقد أصبح تصوير الثدي بالأصوات فوق الصوتية (breast ultrasound) يمتلك دوراً هاماً في تشخيص ومعالجة سرطان الثدي، ويقوم العديد من الجراحين بإجراء التصوير في عياداتهم. ورغم أنه يمكن أن يكشف التكتلات المجهرية بشكل موثوق وأن يلعب دوراً في تقصي سرطان الثدي، إلا أنه يستخدم بالدرجة الأولى في دراسة كتل الثدي وتحديد خصائصها، بالإضافة إلى تقييم العقد اللمفاوية الإبطية.^[66]

الاستطببات والاستخدامات

حين تراجع المريضة بكتلة مجسوسة أو آفة مكتشفة على الماموغرام فإن إيكو الثدي يشكل أداة قيمة في تحديد طبيعة الكتلة التي تعاني منها السيدة: هل هي كيسة بسيطة، هل كيسة معقدة، أو هل هي كتلة صلبة. وهو مفيد بشكل خاص في تقييم كتل الثدي لدى السيدات اللواتي تقل أعمارهن عن 35 سنة نظراً لكثافة الثدي في هذا العمر. ويمكن أيضاً أن يستخدم بالمشاركة مع الماموغرام في النساء اللواتي تفوق أعمارهن 35 سنة.^[66]

تكون الآفات الخبيثة على إيكو الثدي ذات شكل غير منتظم وذات صدوية متباينة، وهي تترافق مع ظل صوتي قوي خلفها وحافة مولدة للصدى. وقد تكون هذه الآفات نجمية الشكل ذات حواف شائكة. وباختصار فإن إيكو الثدي مفيد جداً عند مشاركته مع المعلومات السريرية، ولكن أي آفة خبيثة يمكن أن تبدي جميع مظاهر الكتل السليمة، والعكس صحيح.^[67]

الجدول (4). خصائص الآفات السليمة والخبيثة على إيكو الثدي.^[67]

ترجع الخبثة	ترجع السلامة	
غير منتظمة	منتظمة	الحواف
غير متجانسة	متجانسة	الصدوية
غير منتظمة	بيضوية	الشكل
واضحة	غائبة أو رقيقة	المحفظة الصدوية
العرض أصغر من العمق	العرض أكبر من العمق	التوجه

دور إيكو الثدي في التصنيف المرحلي لسرطان الثدي

يتملك إيكو الثدي أهمية كبيرة في وضع التصنيف المرحلي السريري للمرض عند تشخيص سرطان الثدي. يسمح تصوير الكتلة البدينية بقياس حجم الورم وتحري وجود أي بؤر إضافية، مما يسمح بتحديد المرحلة T ويؤثر بشكل مباشر على القرار بإجراء الجراحة المحافظة على الثدي أو إعطاء المعالجة الكيماوية المساندة قبل الجراحة.^[66]

بالإضافة إلى ذلك فإن تصوير الإبط بالأشعة فوق الصوتية يظهر وجود أي ضخامة مشتبهاة في العقد الإبطية لم تكن ظاهرة بالفحص السريري. ويسمح ذلك بإجراء FNA من العقد اللمفاوية المتضخمة تحت التوجيه بالأشعة فوق الصوتية مما يساعد في وضع المرحلة N وربما الاستغناء عن خزعة العقدة اللمفاوية الحارسة أو تجريف الإبط عند إجراء جراحة السرطان.^[68]

مرنان الثدي

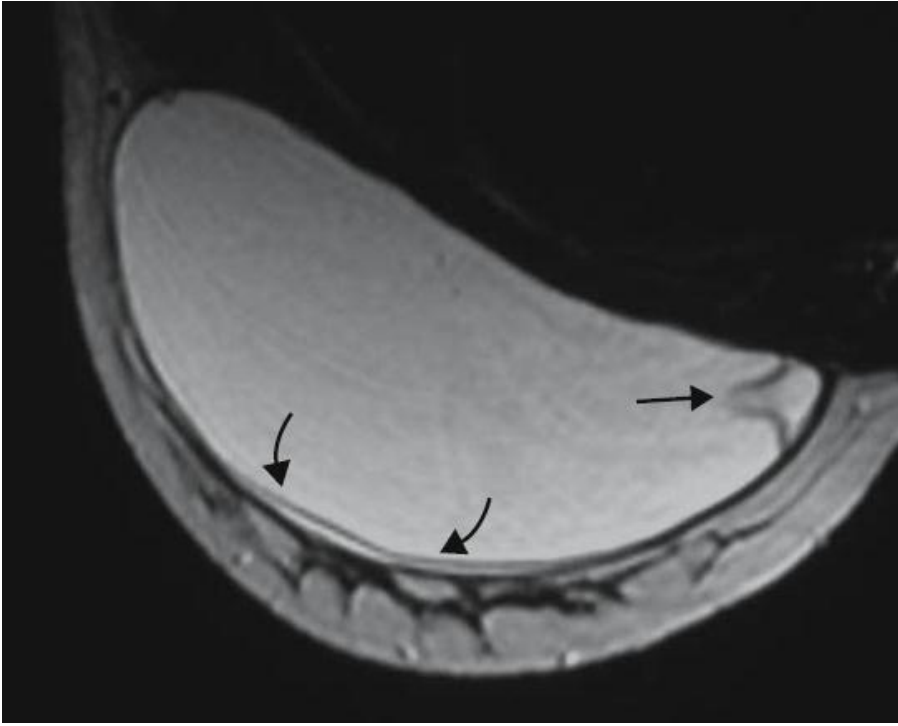
يشكل مرنان الثدي أحدث وسائل تصوير الثدي وأكثرها تكلفة. ولا يجرى هذا الاستقصاء إلا في حالات معينة. لا يزال دور المرنان في تقييم كتل الثدي المجسوسة محدوداً. أما بالنسبة لكشف سرطان الثدي كوسيلة استقصائية فإن مشكلة مرنان الثدي في هذه الحالة هي أن نوعيته منخفضة رغم ارتفاع حساسيته، وبالتالي فهو قد يؤدي إلى اكتشاف آفات أخرى ويوجه نحو إجراء الخزعة التي ربما لا تكون ضرورية. يمكن أيضاً الاستعانة بالمرنان لإجراء الخزعات الموجهة من الثدي، رغم أن هذا الإجراء هو غير ممكن إلا في بعض المراكز المتخصصة بهذه التقنية. وتتلخص أهم استطبابات مرنان الثدي في الوقت الراهن بالحالات التالية:

- استقصاء الأماكن المشتبهة في الثدي بوجود سوابق جراحية على الثدي نفسه.
- تقييم فعالية المعالجة الكيماوية المساندة الحديثة لقياس حجم الكتلة الورمية بعد المعالجة بشكل دقيق بهدف تحديد الخيار الجراحي الأفضل.
- تحديد امتداد سرطان الثدي بعد تشخيصه ونفي وجود السرطان في مكان آخر في نفس الثدي أو في الثدي المقابل بهدف إجراء المعالجة المحافظة على الثدي.
- تقييم كتلة حديثة في الثدي لدى السيدات اللواتي خضعن سابقاً لزراعة بدائل الثدي السيليكونية، سواء بهدف تكبير الثدي أو بعد استئصال سابق محافظ على الثدي.
- البحث عن آفة في الثدي في السيدات اللواتي لديهن انتقالات إبطية من الثدي ولكن دون العثور على آفة بدئية في الثدي على الماموغرام أو الإيكو.
- تقصي سرطان الثدي في النساء الشابات اللواتي لديهن خطورة مرتفعة للإصابة بسرطان الثدي (كما في الحالات الوراثية).

استقصاء الثدي بوجود الزرائع السيليكونية

لقد شكل تحري تمزق الزرائع السيليكونية المزروعة في الثدي أحد أول استخدامات مرنان الثدي في الممارسة السريرية. توضع الزرائع عادة إما تحت غدة الثدي مباشرة أو تحت العضلة الصدرية الكبرى. حين تتمزق الزرائع فإن السيليكون يتسرب منها وينحصر في المحفظة الليفية التي تغلف الزريبة. ويشير ظهور هلال من هذه المادة حول الزريبة إلى تسرب السيليكون، وهي علامة صريحة لتمزق الزريبة. أما إذا تسرب السيليكون نحو خارج المحفظة الليفية فهو يشاهد كمنطقة منتشرة عالية الإشارة في النسيج المحيط.^[69]

قد يشكل وجود الزرائع السيليكونية في الثدي، والتي يتم زرعها بهدف تكبير الثدي في جهة واحدة أو في الجهتين، عقبة أمام استقصاء الثدي بواسطة الماموغرام أو الإيكو. وفي هذه الحالة يشكل المرنان وسيلة أفضل لمسح واستقصاء آفات الثدي المختلفة.^[70]



الشكل (15). صورة MRI محوري للثدي في الزمن الثاني تظهر تقعر محفظة الطعم السيليكوني (السهم المستقيم) مع تسريب المادة السيليكونية أمام الطعم (الأسهم المنحنية).

[Source: Morris EA. et al. Breast MRI: Diagnosis and Intervention, MRI in Women with Breast Implants, page 245. Springer 2005]

البحث عن سرطان الثدي الخفي

حين تراجع المريضة بضخامة في العقد اللمفاوية الإبطية وتظهر الخزعة وجود انتقالات من سرطان الثدي دون إمكانية العثور على آفة بدئية في الثدي من خلال الاستقصاءات الشعاعية الأولية، فإن المرنان يمكن أن يستخدم لكشف الورم البدئي في الثدي عوضاً عن اللجوء مباشرة لاستئصال الثدي الجذري المعدل كما كان يجري في السابق. وقد أظهرت عدة دراسات صغيرة أن استخدام المرنان مع التعزيز بالمادة الظليلة يتيح كشف الورم في أكثر من 70% من الحالات، وبعد ذلك يمكن إجراء الخزعة الموجهة بواسطة المرنان لتأكيد التشخيص نظراً لإمكانية حدوث الإيجابية الكاذبة. وعند العثور على الورم البدئي فإن ذلك يتيح إجراء الاستئصال المحافظ على الثدي عوضاً عن الاستئصال الجذري المعدل.^[73-71]



الشكل (16). صورة MRI محوري للثدي أجريت لدى سيدة لديها انتقالات من سرطانة قنوية غازية إلى العقد اللمفاوية مع ماموغرام طبيعي. أظهرت الصورة بؤرة ورمية صغيرة في الثدي.

[Source: Morris EA. et al. Breast MRI: Diagnosis and Intervention, MRI of Invasive Breast Carcinoma, page 192. Springer 2005]

تقييم قابلية المحافظة على الثدي

يشكل المرنان أحد الطرق المفيدة في تحديد الامتداد الموضعي للورم وتحديد النساء اللواتي قد لا يكن مرشحات للمحافظة على الثدي، وذلك إما بسبب امتداد الآفة البدنية، أو بسبب كثافة الثدي بحيث لا يمكن استقصاؤه بشكل جيد بواسطة الماموغرام، أو بسبب وجود إصابات متعددة في الثدي. وقد تبين في الواقع أن المرنان يمكن أن يتحرى البؤر الإضافية غير المكتشفة في الثدي نفسه والبؤر غير الظاهرة في الثدي المقابل. وتظهر البيانات أن استخدام المرنان بشكل روتيني في مثل هذه الحالات قد أدى إلى زيادة نسبة كشف البؤر الورمية في الثدي نفسه بمقدار 10-30%. ويؤثر ذلك بشكل كبير على القرار الجراحي كما هو واضح.^[74]

وقد ذكر بعض الباحثين أن إجراء المرنان قبل الجراحة المحافظة على الثدي قد أدى إلى تحسين التصنيف المرحلي للورم، مما أدى إلى توسيع حجم القطعة المستأصلة في 3-13% من النساء وأدى إلى التحول من الجراحة المحافظة إلى استئصال الثدي في 7-25% من الحالات. وحسب هذه النتائج فإن العديد من الجراحين والشعاعيين يوصون حالياً باستخدام المرنان بشكل روتيني في وضع التصنيف المرحلي لسرطان الثدي.^[75]

ولكن يجب تفسير هذه البيانات بحذر. لقد أظهرت بعض الدراسات على المريضات اللواتي عولجن بالمحافظة على الثدي دون إجراء المرنان قبل الجراحة أن معدلات التحويل إلى استئصال الثدي ومعدلات النكس الموضعي لم تكن مرتفعة كما كان يوحى إجراء الدراسة بالمرنان قبل الجراحة. ويشير ذلك إجمالاً إلى أن المرنان يكتشف بعض الآفات متعددة المراكز أو متعددة البؤر بالفعل، ولكن هذه الآفات لن تؤدي بالضرورة إلى النكس الموضعي بعد الاستئصال الرباعي، التشعيع، والمعالجة الجهازية.^[74-76]

التقصي في الحالات مرتفعة الخطورة

رغم أن الماموغرام لا يزال يشكل الوسيلة الأساسية لتقصي سرطان الثدي، إلا أنه قد يكون عاجزاً عن ذلك في المريضات الشابات اللواتي لديهن خطورة مرتفعة للإصابة بسرطان الثدي. وهنا تظهر ميزة الحساسية المرتفعة للمرنان حتى إذا كان الثدي كثيفاً. ويعتمد كشف سرطان الثدي بواسطة المرنان على التوعية الزائدة في الورم، والذي يؤدي إلى تعزيز الآفة بعد حقن المادة الظليلة. ولا تعيق الكثافة المرتفعة في الثدي لدى الشابات إجراء المرنان.^[74]

لقد تركزت الدراسات التي أجريت على استخدام المرنان في تقصي سرطان الثدي على النساء اللواتي لديهن خطورة مرتفعة للإصابة بسرطان الثدي. وقد تبين أن استخدام المرنان في المريضات اللواتي لديهن طفرات في BRCA يؤدي إلى نقص المرحلة TN التي يكتشف عندها السرطان.^[77] وقد أظهرت العديد من الدراسات أحادية المركز ومتعددة المراكز أفضلية التقصي بواسطة المرنان على الماموغرام والأمواج فوق الصوتية معاً. وقد أدى ذلك إلى إجراء خمس دراسات عشوائية تطلعية تقارن بين الماموغرام والمرنان في النساء ذوات الخطورة المرتفعة، والتي أظهرت أفضلية المرنان في هذه الحالات. وبذلك يوصى باستخدام المرنان في تقصي سرطان الثدي لدى النساء اللواتي لديهن خطورة مرتفعة لحدوث سرطان الثدي.^[74-76]

وأخيراً من المهم أن نذكر بأن المرنان يشكل وسيلة داعمة للماموغرام وليس بديلاً عنه، فالكثير من الأورام تكتشف على المرنان ولا تظهر على الماموغرام، والعكس صحيح أيضاً، ولذلك يجب أن لا يستخدم أحدهما دون الآخر.^[79] وأخيراً نقدم الجدول (5) الذي يظهر توصيات الجمعية الأمريكية للسرطان حول مسح سرطان الثدي بواسطة المرنان.

الجدول (5). الخطوط الإرشادية للجمعية الأمريكية للسرطان حول تقصي سرطان الثدي بواسطة الرنين المغناطيسي.^[80]

يوصى بإجراء المسح سنوياً حسب الأدلة المعتمدة على البيئة
• حاملات طفرة BRCA أو أقاربهم من الدرجة الأولى اللواتي لم يجرين الاختبار الجيني
• الخطورة مدى الحياة أكثر من 20-25% حسب نماذج تحديد الخطورة في الحالات العائلية
يوصى بإجراء المسح حسب رأي الخبراء دون أدلة مثبتة
• تطبيق المعالجة الشعاعية على جدار الصدر بعمر 10-30 سنة
• المريضة وأقاربها من الدرجة الأولى في متلازمة لي-فروميني ومتلازمة كاودن
لا توجد دلائل قاطعة توصي بإجراء المسح
• خطورة الإصابة مدى الحياة 15-20%
• وجود مرض سابق مؤهب لسرطان الثدي (ADH، ALH، LCIS)
• كثافة الثدي على الماموغرام
• سوابق الإصابة بسرطان الثدي الغازي أو الموضع

تقييم الاستجابة للمعالجة المساندة الحديثة قبل الجراحة

لقد أصبحت المعالجة الكيماوية المساندة الحديثة قبل الجراحة تشكل وسيلة فعالة لتصغير حجم الورم وإنقااص التصنيف المرحلي للسرطان مما يتيح المحافظة على الثدي. عند إعطاء المعالجة الكيماوية يتم مراقبة الاستجابة للمعالجة من خلال الفحص السريري، الماموغرام، والأمواج فوق الصوتية، وتستخدم نفس هذه الوسائل بعد المعالجة لتحديد فيما إذا كانت الجراحة المحافظة على الثدي ممكنة.^[81-82]

متابعة المريضة بعد استئصال الثدي الرباعي

إن الحساسية المرتفعة للمرنان قد دفعت كذلك إلى التفكير باستخدامه في تقصي الثدي نفسه بعد إجراء الجراحة المحافظة على الثدي. ولكن من غير الواضح فيما إذا كان الكشف الباكر للنكس الموضعي يمكن أن يؤثر على النتائج أو يغير المعالجة. ولا تتوفر الكثير من البيانات حول قدرة المرنان على كشف النكس قبل الماموغرام في الثدي الذي خضع للاستئصال الرباعي ومن ثم التشعيع.^[83]



الشكل (17). منذ خمس سنوات راجعت هذه المريضة ببؤرة من DCIS حيث أمكن استئصالها مع حواف سليمة. لدى إجراء MRI للمتابعة تبين نكس DCIS بشكل واسع، والذي يظهر تكلسات جديدة مع نموذج التكلسات القنوية المتفرعة في أعلى الثدي.

[Source: Morris EA. et al. Breast MRI: Diagnosis and Intervention, Assessment of Residual Disease, page 218. Springer 2005]

التصوير المقطعي بإصدار البوزيترون

التصوير المقطعي بإصدار البوزيترون (positron emission tomography أو PET) هو أحد وسائل التصوير الشعاعي الحديثة التي تختلف عن الوسائل التقليدية في أنها تظهر التبدلات الفيزيولوجية وليس التشريحية في الأنسجة المستهدفة بالتصوير، وذلك من خلال وسم أحد المواد الاستقلابية بنكليودات مصدرة للبوزيترون. عادة ما يستخدم فلوروديوكسي غلوكون الموسوم بالفلور 18 ($^{18}\text{F-FDG}$) حيث يشكل أشيع المواد المستخدمة في التصوير، حيث ينقل عبر الغشاء الخلوي من خلال مسارات نقل الغلوكون. ونظراً لأن معظم الأورام تمتلك معدلاً استقلابياً أعلى من الأنسجة الطبيعية، وخاصة الاستقلاب الهوائي للغلوكون، فإن هذه الأورام تبدي زيادة في قبط $^{18}\text{F-FDG}$. عند قبط الواسم يتحرر البوزيترون ويتفاعل مع إلكترون مصدرين اثنين من الفوتونات، والتي يتحراها جهاز التصوير PET.^[84]



الشكل (18). تصوير PET في مريضة تعاني من سرطان الثدي يظهر وجود بؤر استقلابية متعددة في العقد الإبطية وفوق الترقوة في الأيمن مع بؤر في العقد اللمفاوية حول الأبهري.

[Source: Sabel MS. Essentials of Breast Surgery, Principles of Breast Cancer Screening, page 35. Mosby Elsevier, 2009]

الاستطببات والاستخدامات

لا يساعد PET كثيراً في الوقت الراهن في كشف الأورام البدئية. ورغم أن بعض الدراسات الصغيرة قد أشارت إلى أن PET قد يكون دقيقاً جداً، إلا أن الدراسات الأكبر التي أجريت لاحقاً قد فشلت في تأكيد هذه الموجودات. ويعود ذلك جزئياً إلى أن حساسية PET تنخفض بشكل كبير حين يكون الورم صغيراً، ونقل الحساسية عن 25% حين يكون حجم الورم أقل من 1 سم. وبذلك فإن PET لا يمتلك أي أفضلية على وسائل الاستقصاء الشعاعية الحالية للثدي مثل الماموغرام أو الأمواج فوق الصوتية. وهناك تقنية واعدة في هذا المجال تدعى باسم الماموغرام بواسطة PET، والذي قد يشكل وسيلة مفيدة في كشف سرطانات الثدي البدئية ووضع التصنيف المرحلي لها. ولا تزال هذه التقنية قيد التجربة في الوقت الراهن.^[85]

ربما يشكل تحري الانتقالات الإبطية أو البعيدة الاستخدام الأفضل لـ PET في سرطان الثدي (الشكل 18). يتميز هذا الاستقصاء مقارنة بالتصوير الطبقي المحوري للصدر والبطن والحوض ومقارنة بومضان العظام في أنه يجري على مرحلة واحدة دون التعرض للأشعة. ويبدو أنه يمتلك نفس حساسية ونوعية CT أو MRI في كشف الانتقالات البعيدة. ورغم أنه لا يستخدم بشكل نموذجي كوسيلة أولى لكشف الانتقالات، إلا أنه يستخدم عادة مع CT حين يظهر هذا الأخير آفة مشتبهاً غير مؤكدة الطبيعة، وبخاصة حين تكون الخزعة من الآفة صعبة. ويمكن كذلك أن يستخدم في تمييز النكس الورمي عن النسيج الندبي أو عن التليف الناجم عن المعالجة الشعاعية السابقة على الثدي.^[86]

تقنية التشخيص الثلاثي في كتل الثدي

إن الكثير من الجراحين يخافون من إغفال تشخيص السرطان عند مراجعة أي سيدة بكتلة في الثدي وذلك حتى لا يكون الجراح سبباً في تأخر التشخيص. ولسوء الحظ فإن هذا الخوف (سواء من قبل الطبيب أو من قبل المريضة) يؤدي في كثير من الأحيان إلى إجراء عدد كبير من خزعات الثدي التي لم تكن في الواقع ضرورية. ولذلك فإن السؤال المطروح هنا هو: متى يمكن مراقبة كتلة الثدي ومتى يتوجب إجراء الخزعة منها؟

للإجابة على هذا السؤال فقد وضعت تقنية التشخيص الثلاثي (triple diagnosis) التي تعني دمج معلومات الفحص السريري، الماموغرام، والرشافة بالإبرة الدقيقة (FNA) لتحديد التشخيص الأكثر احتمالاً في أي كتلة مجسوسة في الثدي. إذا كانت جميع الاختبارات تشير إلى حالة سليمة فإن احتمال وجود السرطان سيكون منخفضاً للغاية (0-0.6%).^[59] ويظهر الجدول (6) النسبة المئوية لوجود السرطان حسب موجودات الماموغرام و FNA بوجود فحص سريري سليم أو مشتبّه.

الجدول (6). احتمال وجود السرطان حسب تقنية التشخيص الثلاثي.^[89]

الفحص السريري سليم			
موجودات الماموغرام	FNA سليم	FNA مشتبّه	FNA إيجابي
سليم	0.6%	16%	100%
مشتبّه	4.1%	32.4%	100%
إيجابي	5.7%	55.7%	100%
الفحص السريري مشتبّه			
موجودات الماموغرام	FNA سليم	FNA مشتبّه	FNA إيجابي
سليم	7.1%	43.8%	94.7%
مشتبّه	6.9%	62.5%	99.6%
إيجابي	35.7%	91.4%	99.4%

ومن الواضح أن هذه المقاربة هي أكثر فعالية وأقل تكلفة بكثير من إجراء الخزعة الاستثنائية لدى أي مريضة تعاني من كتلة في الثدي. إذا كانت جميع الاختبارات تشير إلى سلامة الكتلة فإن على السيدة أن تقوم بإجراء الفحص الذاتي للثدي مرة واحدة شهرياً، وأن تعود خلال 4-6 أشهر لإعادة الفحص السريري من قبل الجراح بهدف التأكد من ثبات الموجودات السريرية أو تراجعها، ويجب أن تعود حتى قبل ذلك إذا

لاحظت من خلال الفحص الذاتي وجود أي تبدل غير طبيعي. وإذا كان الفحص من قبل الجراح طبيعياً بعد 4-6 أشهر فيمكن للمريضة أن تراجع مرة واحدة سنوياً بعد ذلك.^[87] إذا كان احتمال الخباثة وارداً على الماموغرام أو على FNA فإن المريضة تحتاج حتماً إلى وسيلة أكثر دقة لتشخيص طبيعة الكتلة. وكذلك إذا كانت خصائص الكتلة مشتبهاً للغاية بالفحص السريري أو على الماموغرام فإن ذلك يستوجب مناقشة الحالة بشكل مفصل مع المريضة وإعطائها الخيارات المختلفة: إجراء الخزعة أم المراقبة.^[88]

التشخيص النسيجي لسرطان الثدي

إجراء خزعة الثدي من الآفات المجسوسة

تشكل خزعة الثدي عادة الكلمة الفاصلة في طبيعة الآفة أو الكتلة التي تعاني منها مريضة الثدي. وهناك عدة وسائل لإجراء خزعة الثدي لكل منها مزايا ومساوئ معينة، وتشمل هذه الوسائل كلاً من الرشافة بالإبرة الدقيقة، الخزعة بالإبرة اللينة، الخزعة الاستئصالية، والخزعة الشقية. ويعتمد اختيار الطريقة المستخدمة في إجراء الخزعة على درجة الاشتباه بخباثة الآفة، حجم الآفة، توضع الآفة، خبرة الطبيب، الإمكانيات المتوفرة (مثل وجود اختصاصي بالدراسة الخلوية)، ورغبة المريضة.^[90] ويبين الجدول (7) مزايا ومساوئ كل واحدة من هذه الطرق.

الجدول (7). مزايا ومساوئ الوسائل المختلفة المستخدمة في أخذ خزعة من آفات الثدي.^[91]

الخزعة الاستئصالية	الخزعة اللينة	FNA	
صعبة	متوسطة	بسيطة	السهولة التقنية
الأكثر كلفة	أكثر كلفة	غير مكلفة	التكلفة
لا	لا	نعم	الإيجابية الكاذبة
نادرة جداً	نادرة	نعم	السلبية الكاذبة
أكثر	أحياناً	قليلة	الاختلاطات
التشريح المرضي الروتيني	التشريح المرضي الروتيني	اختصاصي بالدراسة الخلوية	قراءة الخزعة
سهلة	سهلة	صعبة	التلوينات المناعية

الرشفة بالإبرة الدقيقة

الرشفة بالإبرة الدقيقة (fine-needle aspiration أو FNA) هي وسيلة سريعة وبسيطة لتشخيص آفات كتل الثدي والعقد اللمفاوية الإبطية. وتفيد FNA في تمييز الكتل الصلبة والكتل الكيسية. ويفيد بزل الكيسة في تشخيصها وفي علاجها أيضاً. أما أخذ الرشفة من الكتل الصلبة بواسطة FNA فهو يفيد في إجراء الدراسة الخلوية. ولكن موثوقية الدراسة الخلوية تعتمد على خبرة الفاحص.^[92] وتختلف الحساسية، النوعية، والدقة الخاصة بهذا الاختبار بين التقارير المختلفة، حيث تتراوح الدقة التشخيصية بين 77% و99%. ولكن الحساسية قد تصل إلى 96% والنوعية إلى 99% بيد الاختصاصي بالخبر بالدراسة الخلوية. وبالتالي فإن اختيار الجراح لهذه الوسيلة التشخيصية عوضاً عن الخزعة اللينة يجب أن يعتمد جزئياً على مستوى الخبرة المتوفرة لدى اختصاصي الدراسة الخلوية الذي سيقوم بقراءة الخزعة.^[92,93]

ويجب أن نتذكر بأن FNA يترافق مع نتائج إيجابية كاذبة وسلبية كاذبة بنسبة مرتفعة. إذا كانت الكتلة مشتبهاً على الفحص السريري أو الماموغرام ولكن FNA كان سلبياً فيجب أن تؤخذ الخزعة النسيجية الأوسع بعين الاعتبار. وبشكل مشابه فإن إيجابية FNA يجب أن تشكل مؤشراً قوياً لوجود السرطان ولكن دون أن تكون نتيجة مطلقة.^[93]

ولكن الخطأ الأسوأ في هذه الحالة هو إجراء استئصال الثدي بالاعتماد على نتيجة FNA فقط. إذا كانت المريضة التي أظهرت نتيجة FNA لديها وجود إصابة بالسرطان وكانت ترغب بإجراء استئصال الثدي فيجب إما أن تخضع للخزعة اللينة قبل المتابعة نحو استئصال الثدي أو أن تخضع لإجراء الخزعة الاستئصالية مع الخزعة المجمدة أثناء الجراحة ومن ثم استئصال الثدي.^[94]

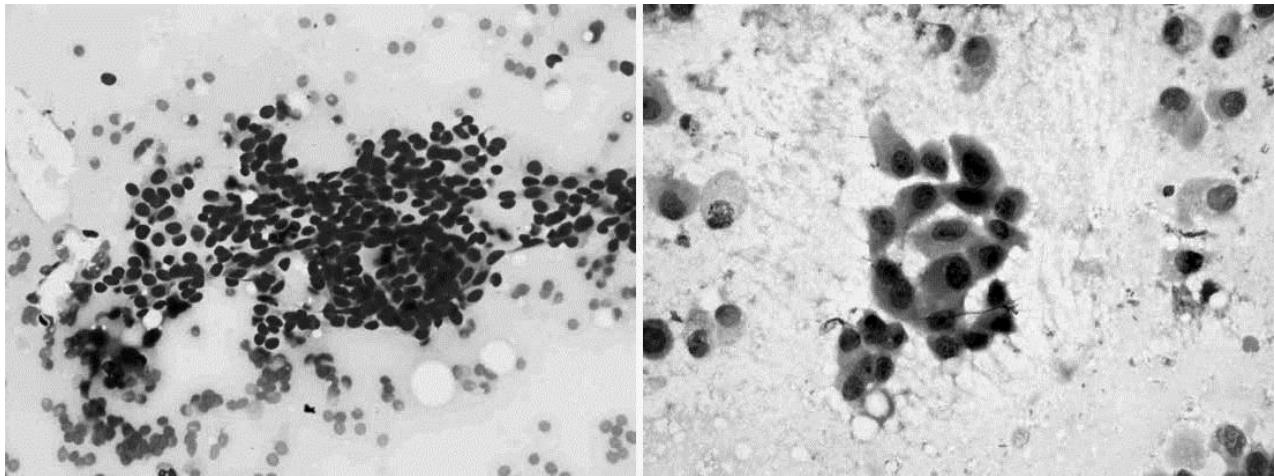
بالإضافة إلى ذلك فإن FNA عاجزة عن التمييز بين السرطانة اللابدة والسرطانة الغازية. ومن جديد إذا كانت هذه المعلومات ستؤثر على القرار الجراحي فيجب إجراء الخزعة اللبية أو الاستئصالية.^[94]

إذا كانت الآفة غير مشتبهاً بالفحص السريري وعلى الماموغرام وكانت نتيجة FNA سلبية فيمكن أخذ هذه النتيجة بعين الاعتبار، رغم أن معظم المناهج الجراحية تقول بأن سلبية FNA هي نتيجة غير موثوقة نظراً لارتفاع معدل السلبية الكاذبة المترافق مع هذا الإجراء.^[94,95] وبذلك نعود إلى تقنية التشخيص الثلاثي التي تعتمد على مشاركة نتائج FNA مع موجودات الفحص السريري والماموغرام. حين تشير نتائج جميع هذه الاختبارات إلى كتلة سليمة فإن نسبة وجود السرطان لا تتعدى في هذه الحالة 0.6%. أما حين تشير نتائج جميع هذه الاختبارات الثلاثة إلى الخباثة فإن نسبة وجود السرطان تصل إلى 99-100%. أما إذا كان هناك اختلاف في النتيجة بين الفحوص الثلاثة فإن احتمال الخباثة يبقى وارداً ويجب الحصول على خزعة نسيجية أوسع لإجراء التشريح المرضي. وينطبق ذلك بشكل خاص على النساء الشابات حيث قد يكون الماموغرام أقل حساسية.^[88]

يجرى الفحص المجهرى من قبل اختصاصي التشريح المرضي الذي يمتلك الخبرة اللازمة بالدراسة الخلوية. وتعطى النتيجة عادة مرقمة من 1 إلى 5 مع حرف C (أي cytology) كما يظهر الجدول (8) والشكل (19).

الجدول (8). الاحتمالات التشخيصية لخزعة الثدي من خلال الرشافة بالإبرة الدقيقة (FNA).^[92]

الرمز	النتيجة	الوصف
C1	غير كافية	لا يمكن وضع التشخيص بشكل مؤكد نظراً لصغر حجم العينة
C2	سليمة	لا دلائل على وجود خلايا خبيثة
C3	غير محددة	الموجودات الخلوية غير مشخصة
C4	مشتبهة	هناك لا نموذجية أو تشوه في البنية الخلوية ولكنها غير مشخصة للخباثة
C5	خبيثة	الموجودات الخلوية مشخصة للخباثة



الشكل (19). الدراسة الخلوية للثدي بعد إجراء FNA تظهر خلايا ظهارية طبيعية في الأيسر (C2) وتجمعات من الخلايا الظهارية متعددة الأشكال ذات الكروماتين الكثيف في الأيمن (C5).

[Source: Barber et al. Breast Cancer: An Atlas of Investigation and Management, Assessment of the Breast, page 15. Oxford Clinical Publishing, 2008]

ويعتمد تفسير نتيجة الرشافة بالإبرة الدقيقة من قبل اختصاصي الدراسة الخلوية على عدة عوامل مثل كمية الخلايا في العينة، حجم النواة، غشاء النواة، النويات، التنخر، والخلايا الظهارية العضلية. وتظهر الخصائص العامة للتمييز بين الحالات السليمة والخبيثة في الجدول (9).

الخزعة بالإبرة اللبية

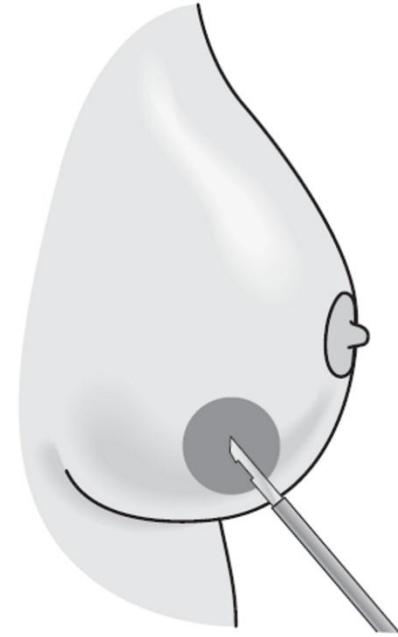
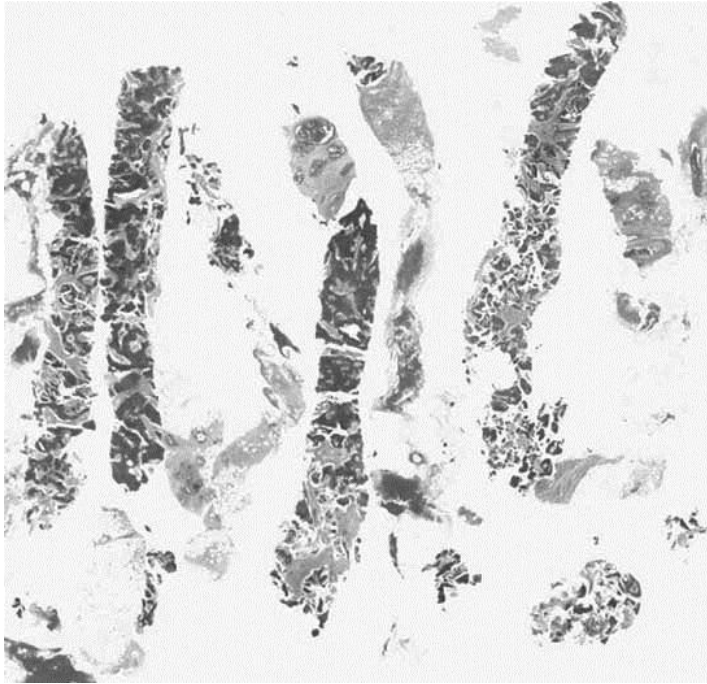
على عكس الرشافة بالإبرة الدقيقة، والتي تحتاج قراءتها إلى اختصاصي الدراسة الخلوية، فإن الخزعة بواسطة الإبرة اللبية (core-needle biopsy) تؤمن مادة نسيجية كافية يمكن قراءتها من قبل اختصاصي التشريح المرضي، وذلك لأن الإبرة اللبية هي أكبر قطراً بحيث تتمكن من الحصول على أسطوانة من نسيج الثدي (الشكل 20). وتعتبر هذه الخزعة ذات دقة عالية، حيث أن معدل الإيجابية الكاذبة منخفض للغاية. ويمكن بالتالي أن توضع قرارات المعالجة، بما في ذلك استئصال الثدي أو حتى المعالجة الكيماوية قبل الجراحة، على نتيجة الخزعة اللبية.

الجدول (9). التفريق بين الآفات السليمة والخبيثة على الرشافة بالإبرة الدقيقة.[92]

الخصائص	الآفات السليمة	الآفات الخبيثة
الخلوية	ناقصة الخلوية	مفرطة الخلوية
الترتيب	خلايا مترابطة مرتبة، الخلايا المنعزلة قليلة	خلايا متباعدة عشوائية، الخلايا المنعزلة كثيرة
نمط الخلايا	متغايرة المنشأ	متماثلة المنشأ
حجم النوى	متماثلة	متغيرة وكبيرة
أغشية النوى	ملساء ومنتظمة	خشنة وغير منتظمة
الكروماتين	متوزع بشكل متجانس	متكدس وغير متجانس
النويات	غائبة	موجودة
التنخر	غائب	موجود
الخلايا الظهارية العضلية	موجودة	غائبة

بالإضافة إلى ذلك فإن هذه الخزعة تسمح بإجراء التلوينات المناعية لتحديد حالة المستقبلات الهرمونية أو Her-2/neu والتي قد تكون مهمة في وضع القرار السريري.[96]

يتراوح معدل السلبية الكاذبة في هذا الاستقصاء بين 1% و20%. ويحدث ذلك في معظم الأحيان بسبب عدم الدخول في الكتلة أو الآفة بشكل صحيح. وتكون نسبة السلبية الكاذبة أقل بكثير في الآفات كبيرة الحجم. بالإضافة إلى ذلك فإن الإبرة قد لا تخترق الآفات القاسية للغاية بشكل جيد مما يؤدي إلى سلبية كاذبة أيضاً. إذا كانت الآفة مشتبهاً سريرياً وشعاعياً وأظهرت الخزعة للبية نسيج ثدي طبيعي أو أي آفة أخرى سليمة فيجب إجراء الخزعة الاستئنافية أو الشقية في هذه الحالة للتأكد من دقة التشخيص.[97]



الشكل (20). إجراء الخزعة بالإبرة اللبية (في الأيمن) والقطع النسيجية المتعددة التي يتم الحصول عليها بهذه الطريقة (في الأيسر).

[Source (right image): Sabel MS. Essentials of Breast Surgery, Breast Biopsies, page 51. Mosby Elsevier, 2009]

[Source (left image): Barber et al. Breast Cancer: An Atlas of Investigation and Management, Assessment of the Breast, page 16. Oxford Clinical Publishing, 2008]

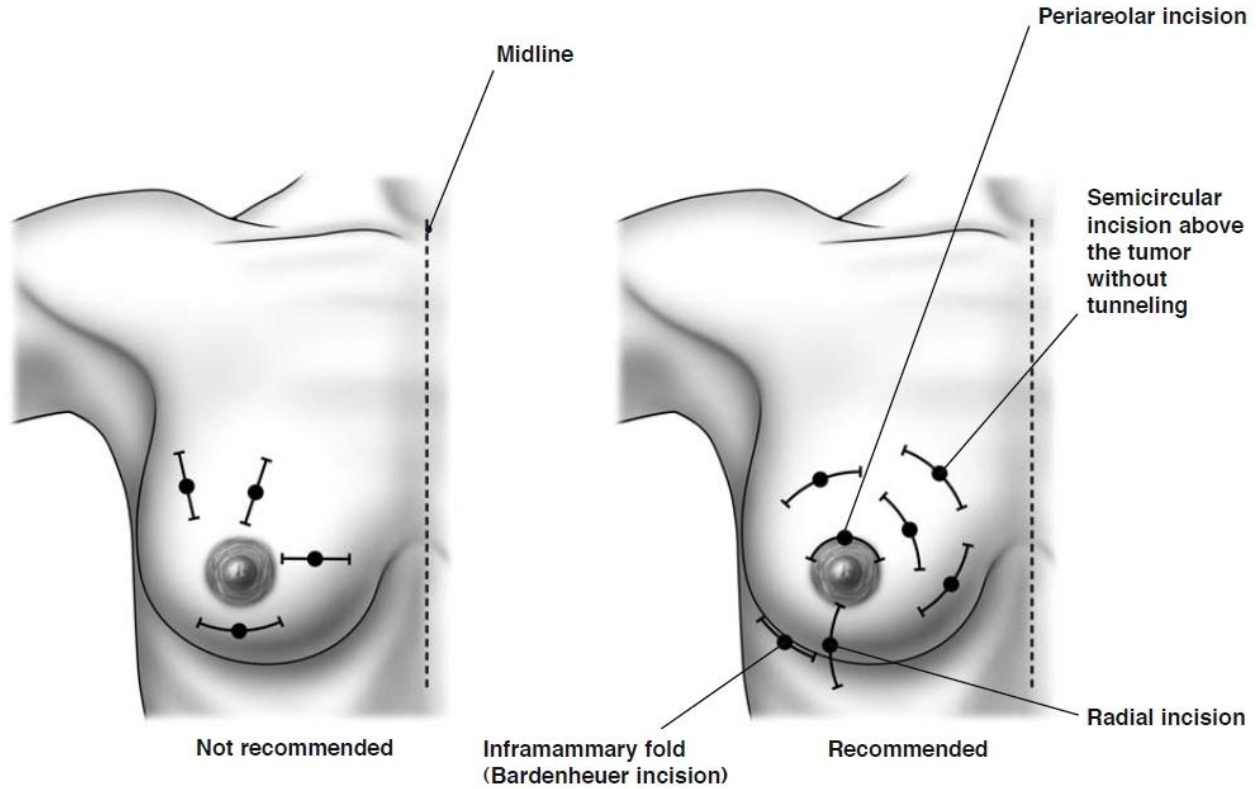
الخزعة الاستئنافية

كثيراً ما تكون الخزعة الاستئنافية (excisional biopsy) ضرورية لتشخيص طبيعة الكتل المكتشفة في الثدي. وفي هذه الحالة يتم استئصال كامل الكتلة، أحياناً مع هامش أمان ضئيل من الأنسجة المحيطة بها. وفي العديد من الحالات يتخذ قرار إجراء الخزعة الاستئنافية من قبل المريضة نفسها، والتي ترغب بالتخلص من الكتلة بشكل كامل.[98]

تستطب الخزعة الاستئصالية أيضاً حين لا تعطي FNA أو الخزعة اللبية نتيجة قاطعة، أو حين لا يكون بالإمكان إجراؤها. إذا كانت الكتلة صغيرة الحجم أو متوضعة في عمق الثدي بحيث لا يمكن التأكد من أخذ عينة منها بشكل دقيق فإن الخزعة الاستئصالية تشكل الخيار الأفضل في هذه الحالة. بالإضافة إلى ذلك إذا كانت نتيجة الخزعات بواسطة الإبرة طبيعية فقد يشير ذلك إلى خطأ في أخذ العينة وبالتالي تصبح الخزعة الاستئصالية مستطبة.^[92,96]

يجب أن يجرى الشق في هذه الحالة في منطقة مناسبة بحيث يتم اشتماله بالاستئصال في حال كانت الكتلة خبيثة واحتاجت المريضة لتوسيع استئصال الكتلة أو إجراء استئصال الثدي لاحقاً (الشكل 21). تعتبر الشقوق الدائرية حول محيط الحلمة جيدة من الناحية التجميلية ويجب استخدامها دائماً عند الإمكان. ولكن يجب تجنب فتح نفق طويل في الثدي للوصول إلى الكتلة، وذلك لأنه إذا كانت الآفة سرطانية فإن تمريرها عبر نفق طويل في نسيج الثدي قد يجعل الجراحة المحافظة على الثدي صعبة لاحقاً وبالتالي يسيء إلى النتيجة التجميلية على المدى الطويل.^[99]

ويفضل العديد من الجراحين إجراء الشقوق الشعاعية عند استئصال الكتل السرطانية المتوضعة في النصف السفلي من الثدي، وبخاصة على الساعة 6. وبترافق ذلك مع نتيجة تجميلية أفضل بعد المعالجة الشعاعية للسرطان. وإذا كانت الكتلة المتوضعة في هذا المكان مشتبهاً بشدة بالسرطان فقد يكون من الحكمة بمكان استخدام الشق الشعاعي في إجراء الخزعة الاستئصالية. ويجب دائماً أخذ هامش أمان من النسيج السليم عند وجود أي اشتباه بالخباثة.^[99]



الشكل (21). الشقوق المستخدمة في الخزعات الاستئصالية من نسيج الثدي. يجب أن يؤدي الشق المستخدم إلى نتيجة تجميلية جيدة وفي الوقت نفسه يحافظ على المبادئ الورمية للاستئصال. تظهر الصورة اليمنى الشقوق المفضلة في الخزعات الاستئصالية، أما الصورة اليسرى فهي تظهر بعض الشقوق الخاطئة التي قد تعطي نتيجة تجميلية سيئة أو تعيق استئصال سرطان الثدي لاحقاً.

[Source: Jatoi I, Kaufmann M, Petit JY: Atlas of Breast Surgery, Biopsy Procedures, page 55. Springer, 2006]

يعتبر توجيه العينة المستأصلة بواسطة الخيوط أمراً أساسياً. يوضع خيط طويل على الجهة الوحشية للعينة، يوضع خيط قصير على الجهة العلوية للعينة، ويوضع خيط مزدوج على الجهة العميقة للعينة. وبهذه الطريقة يمكن للمشرح المرضي تحديد مكان أي حافة قد تكون مصابة بالسرطان أو قريبة جداً من حافة الكتلة السرطانية. وبعد تحقيق الإرقاء الكامل في مسكن العينة يتم إغلاق الجرح دون محاولة تقريب الحواف على بعضها البعض. ويقتصر الإغلاق على تقريب الأدمة والنسيج تحت الجلد ثم إغلاق الجلد بطبقة ثانية داخل الأدمة أو بواسطة اللاصق الجلدي. ولا حاجة لترك مجرى في مسكن العينة المستأصلة.^[99]

الخزعة الشقية

في الخزعة الشقية (incisional biopsy) يتم إزالة جزء صغير من كتلة الثدي. ومن الجدير بالذكر أن الخزعة بالإبرة اللبية هي من حيث المبدأ نوع من الخزعة الشقية، ولذلك فإن استخدام الخزعة الشقية الحقيقية قد تضاعف بشكل كبير مؤخراً. ويشكل الاستطباب الوحيد لإجراء الخزعة الشقية في الوقت الراهن الفشل في إظهار الخبائث بواسطة الخزعة اللبية من كتلة كبيرة في الثدي، أو العثور على سرطانية موضعة رغم أن الموجودات السريرية والشعاعية توحي بوجود السرطان الغازي. وفي هذه الحالات لا يوصى باستئصال الكتلة، وذلك لأنه إذا كانت الآفة هي سرطانية غازية فإن المريضة قد تستفيد من المعالجة الكيماوية المساندة الحديثة مع محاولة المحافظة على الثدي، في حين أن الخزعة الاستئصالية قد تلزم المريضة باستئصال الثدي فيما لو كانت الآفة سرطانية.^[99-97]

ورغم الحاجة للإرقاء إلا أنه من الأفضل أخذ القطعة النسيجية بواسطة المشروط وليس بواسطة المخثر الكهربائي، وذلك لأن هذا الأخير يؤدي إلى تخريب العينة وتشويه البنية النسيجية. وبعد استئصال الآفة وإزالتها يستخدم المخثر الكهربائي لتحقيق الإرقاء، والذي قد يكون صعباً نظراً لأن السطح المفتوح للورم يميل للنزف بشكل كبير.^[98]

وفي النهاية نقدم الجدول (10) الذي يظهر دقة الاستقصاءات المختلفة المستخدمة في آفات الثدي المجسوسة، مع التنويه بأن دقة الخزعة بالإبرة (FNA أو الإبرة اللبية) تكون أفضل من الأرقام المذكورة حين تكون الخزعة موجهة بواسطة الأشعة.^[100]

الجدول (10). دقة الاستقصاءات المستخدمة في دراسة آفات الثدي.^[98-88]

الخزعة اللبية	FNA	إيكو الثدي	الماموغرام	الفحص السريري	
النوعية للسرطان	95%	90%	86%	86%	
النوعية للآفات السليمة	95%	92%	90%	90%	
القيمة التنبؤية الإيجابية للسرطان	99.8%	95%	95%	95%	

إجراء خزعة الثدي من الآفات غير المجسوسة

مع زيادة نسبة النساء اللواتي يخضعن لاختبارات المسح بهدف الكشف المبكر عن سرطان الثدي ومع تحسن نسبة الكشف عن الحالات المبكرة من هذا المرض فقد برزت الحاجة لإجراء خزعة الثدي من الآفات غير المجسوسة من خلال التوجيه الشعاعي. وهناك عدة وسائل لإجراء الخزعات من الآفات غير المجسوسة. ورغم أن هذه الخزعات تجرى عادة بيد الطبيب الشعاعي، إلا أن الكثير من الجراحين يقومون أيضاً بإجراء هذه الخزعات بأنفسهم.^[101-100]

الخزعة الموجهة بالأمواج فوق الصوتية

تستخدم الأمواج فوق الصوتية لتوجيه إدخال إبرة الخزعة في الكتل الظاهرة على الأمواج فوق الصوتية. ولا يفيد ذلك فقط في الآفات غير المجسوسة فقط، وإنما يفيد أيضاً في الحصول على دقة أفضل عند أخذ خزعة من الآفات التي تكون مجسوسة بصعوبة بالفحص السريري أو التي تكون حوافها غير محددة بشكل واضح بحيث لا يمكن للجراح التأكد من إجراء الخزعة من الآفة بشكل دقيق حتى لو كانت مجسوسة سريرياً.^[102] ويتيح التوجيه بالأمواج فوق الصوتية كذلك أخذ خزعة من أي عقد إبطينة مشتبهاة، وذلك للتخطيط بشكل أفضل لتدبير الإبط خلال الجراحة.^[103]

وهناك ميزة أخرى للخزعة الموجهة هي إمكانية تجنب حدوث الريح الصدرية كاختلاط للخزعة بواسطة الإبرة، وذلك من خلال التأكد من الدخول بالإبرة في الكتلة أو الآفة المشتبهة (الشكل 22).^[104]

الخزعة الموجهة بالتصويب المجسم

يستطع إجراء الخزعة الموجهة بالتصويب المجسم (stereotactic core-needle biopsy) في الآفات التي تكتشف على الماموغرام والتي تكون رؤيتها صعبة على إيكو الثدي. وقد أدى استخدام التصويب المجسم في إجراء الخزعة بالإبرة اللبية من الثدي إلى نقص كبير في الحاجة لإجراء الخزعة الجراحية لآفات الثدي المختلفة، كما أدى إلى نقص عدد العمليات الجراحية التي يحتاج إليها مريضات السرطان. وأدت سهولة إجراء هذه الخزعة ونقص المراضة المرافقة لها إلى زيادة عدد الخزعات المجرى في المريضات اللواتي لديهن آفات في التصنيف الشعاعي BI-RADS 3، مما أدى إلى نقص فرصة إغفال التشخيص في الآفات السرطانية.^[105-89-60]

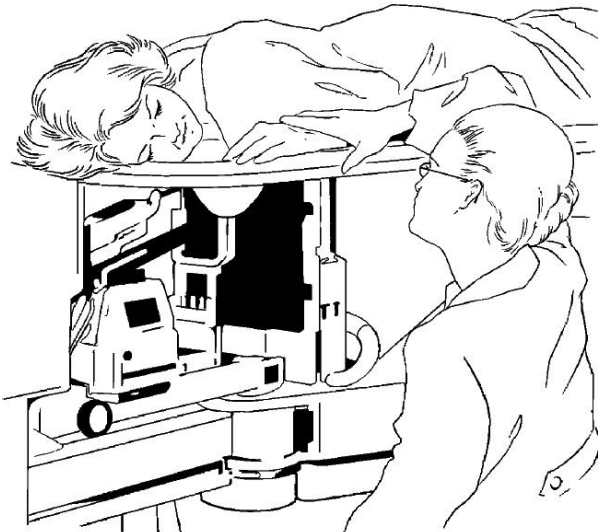


الشكل (22). الخزعة الموجهة بالإيكو لدى سيدة لديها آفة غير مجسوسة في الثدي الأيسر.

[Source: Jatoi I, Kaufmann M, Petit JY: Atlas of Breast Surgery, Diagnostic Procedures, page 20. Springer, 2006]

تفضل وضعية الاستلقاء البطني في هذه التقنية بهدف المحافظة على المريضة ثابتة خلال التداخل (الشكل 23). تستلقي المريضة على الطاولة ويتم تمرير الثدي عبر فتحة خاصة فيها. يعتمد التصوير المجسم على إجراء صورتين شعاعيتين للثدي بفاصل 15 درجة لتحديد موضع الآفة بشكل دقيق. يتم ضغط الثدي على وسادة خاصة ثم تأكيد موضع الآفة بداخله بشكل دقيق من خلال الصورة المزدوجة. بعد ذلك يولد الحاسوب إحداثيات الآفة ثلاثية الأبعاد. يقوم الطبيب بتخدير المسار المفترض للإبرة وإجراء شق صغير على الجلد، ويتم إدخال الإبرة إلى العمق المحدد. تؤخذ صورتان إضافيتان للتأكد من دخول الإبرة في المكان الصحيح ثم يتم إطلاق الإبرة اللبية. وتشمل الاختلاطات الأحماج، الورم الدموي، والنزف.^[106]

تختلف متابعة هؤلاء المريضات حسب نتيجة الخزعة. يوصى عادة بإجراء الخزعة مع التوضيع بواسطة السلك إذا كانت النتيجة هي فرط التنسج القينوي اللانمذجي (ADH)، فرط التنسج الفصيصي اللانمذجي (ALH)، أو السرطانة الفصيصية اللابدة (LCIS)، وذلك لأن هذه الحالات قد تترافق مع وجود سرطانة غازية لم يمكن الحصول على عينة منها بواسطة الإبرة اللبية. وتتراوح نسبة حدوث مثل هذا السيناريو بين 4% و 40% حسب حجم الإبرة وعدد العينات المأخوذة. وكذلك الآفات الحليمية التي قد تشخص على أنها حليمومات سليمة فهي قد تكون في الواقع سرطانة حليمية. وبنفس الطريقة فإن الندبات الشعاعية قد تؤوي فرط تنسج لا نمذجي أو خبيثة صريحة.^[105] ولذلك فإن بعض الشعاعيين يوصون باستئصال هذه الآفات بشكل روتيني حين تشخص على الخزعة بالإبرة اللبية وذلك بعد توضيعها بواسطة السلك، في حين أن البعض الآخر يوصي بعدم إجراء الاستئصال إلا بشكل انتقائي، وذلك حسب درجة الاشتباه. ومن الاستطابات الأخرى لإجراء الاستئصال عدم وجود توافق بين النتيجة السريرية الشعاعية وبين النتيجة النسيجية، وذلك كما تحدثنا سابقاً في تقنية التشخيص الثلاثي.^[78-106]



الشكل (23). إجراء الخزعة من الآفات غير المجسوسة في الثدي بتقنية التصوير المجسم بوضعية الاستلقاء البطني.

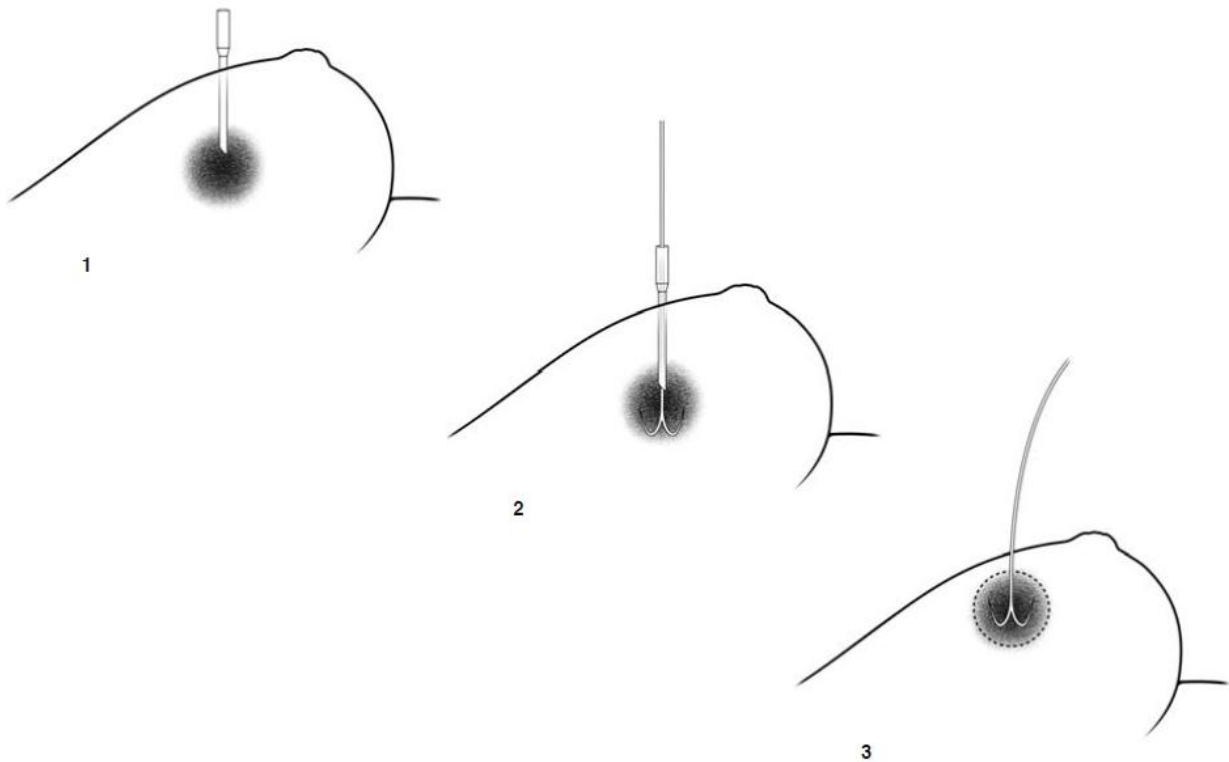
[Source: Sabel MS. Essentials of Breast Surgery, Breast Biopsies, page 55. Mosby Elsevier, 2009]

الخزعة الاستئنصالية من خلال التوضيع بواسطة السلك

لا يمكن إجراء الخزعة الموجهة شعاعياً في جميع الآفات غير المجسوسة في الثدي، كما أن بعض الخزعات المجراة بواسطة الإبرة تحت التوجيه الشعاعي ستحتاج حتماً إلى الخزعة الاستئنصالية لتحديد طبيعتها وتأكيد التشخيص. ويجري ذلك بتقنية الخزعة الاستئنصالية من خلال التوضيع بواسطة السلك (wire localization excisional biopsy) لتوجيه إجراء الخزعة.^[100]

يحتاج هذا الإجراء إلى التنسيق بين الشعاعي والجراح. ويعتمد المبدأ على إدخال إبرة مجوفة قاسية إلى الآفة وبداخلها سلك مرن بحيث يصل إلى مكان الآفة تحت التوجيه بالماموغرام ثنائي المستويات أو الأمواج فوق الصوتية. تعتبر الأمواج الصوتية أسهل وأكثر سهولة للمريض. وبذلك إذا كانت الآفة مرئية بالأمواج فوق الصوتية فإن هذه الطريقة في التوجيه هي المفضلة.^[104]

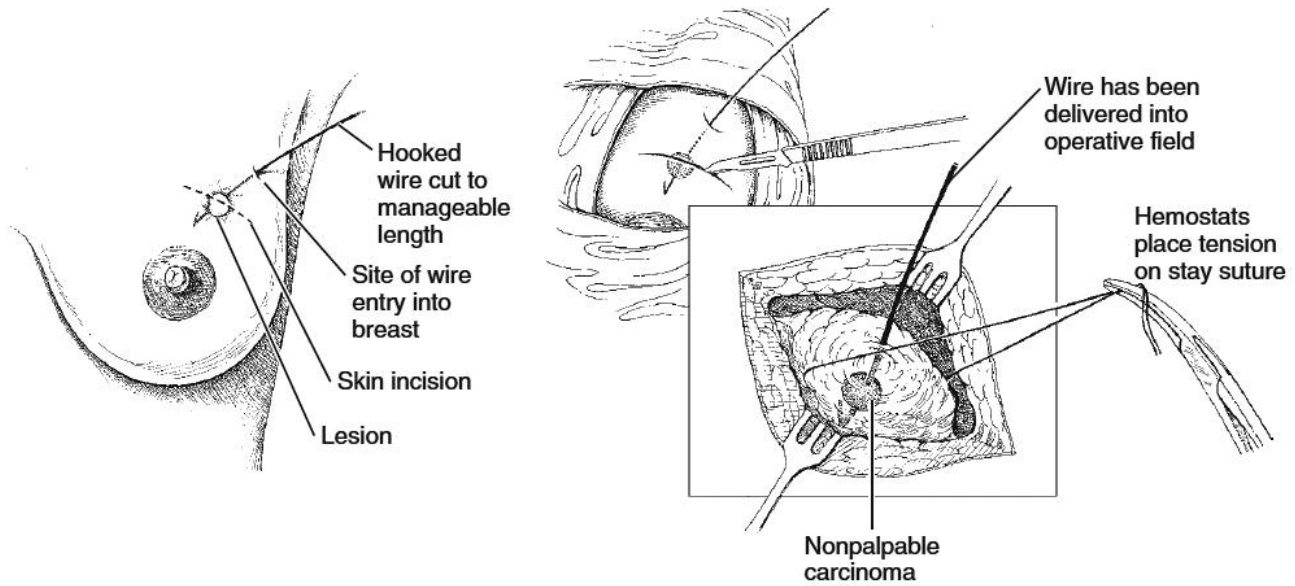
حين تدخل الإبرة المجوفة إلى الآفة يتم سحبها بحيث يترك السلك في الداخل. وتحتوي نهاية السلك على خطاف صغير بحيث يحافظ على السلك في مكانه ويمنع من خروجه بسهولة (الشكل 24). ورغم ذلك يجب تثبيت النهاية الخارجية للسلك على الجلد بحيث لا يخرج من مكانه أثناء انتقال المريضة إلى غرفة العمليات. ويتم التقاط صورتين للثدي (ماموغرام بالوضعيتين الإنسية الوحشية والرأسية الذيلية) بحيث ترافقان المريضة إلى غرفة العمليات.^[107]



الشكل (24). إجراء الخزعة الاستئنصالية من الآفات غير المجسوسة من خلال التوضيع بواسطة السلك. في البداية يتم إدخال الإبرة المجوفة إلى الكتلة تحت التوجيه الشعاعي، ثم يتم إدخال سلك ذي نهاية خطافية عبر الإبرة، وبعد ذلك يتم سحب الإبرة المجوفة وإبقاء السلك.

[Source: Jatoi I, Kaufmann M, Petit JY: Atlas of Breast Surgery, Diagnostic Procedures, page 33. Springer, 2006]

يجب أن يشمل الاستئصال كامل الأنسجة المحيطة بذروة السلك. وتحدد كمية الأنسجة التي يتوجب أخذها في الخزعة بتوضع السلك داخل الآفة. فإذا كان السلك على سبيل المثال قد تم إدخاله بحيث يصل إلى الجزء السفلي من الآفة فهذا يعني أن على الجراح أن يأخذ كمية أكبر من الأنسجة من المنطقة المتوضعة أعلى السلك.^[107]

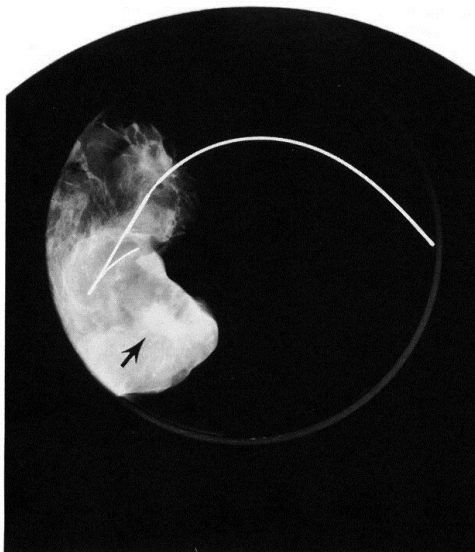


الشكل (25). تقنية استئصال كتل الثدي من خلال التوضيع بواسطة السلك. يجرى الشق الجراحي فوق الكتلة بعيداً عن مكان السلك ثم يتم تسليخ نسيج الثدي وصولاً إلى ذروة السلك.

[Source: Sabel MS. Essentials of Breast Surgery, Surgical Management of Primary Breast Cancer, page 169. Mosby Elsevier, 2009]

بعد استخراج العينة مباشرة يتم المحافظة عليها بالوضعية التشريحية ووضع علامات عليها بواسطة خيط جراحي لتوجيهها بشكل صحيح. ويمكن كذلك تطبيق ملاقط معدنية على الحواف لتوجيهها شعاعياً. وبعد ذلك يتم إرسالها مع السلك إلى التصوير الشعاعي للتأكد من استئصال الآفة المشتبهة (الشكل 26). وخلال هذه الفترة يتم تحقيق الإرقاء وإغلاق الجرح إلى أن تأتي النتيجة. إذا أظهرت الصورة الشعاعية أن الآفة قد استؤصلت بالكامل فإن التداخل ينتهي عند هذه المرحلة. أما إذا لم تظهر الآفة شعاعياً ضمن النسيج المستأصل فهذا يستوجب استئصال المزيد من الأنسجة وإرسالها إلى التصوير الشعاعي.^[107]

إذا فشل التصوير الشعاعي في إظهار الآفة رغم توسيع الاستئصال فهناك عدة احتمالات في هذه الحالة. الاحتمال الأول هو استخدام الأمواج فوق الصوتية خلال الجراحة لتوجيه الاستئصال نحو منطقة الإصابة، وذلك بشرط أن تكون الآفة مرئية على الأمواج فوق الصوتية. والاحتمال الثاني هو إنهاء العمل الجراحي في هذه المرحلة وإعادة المريضة لاحقاً إلى وحدة الأشعة لإعادة التوضيع بواسطة السلك من جديد. أما الاحتمال الثالث فهو إجراء الاستئصال الرباعي لمنطقة الإصابة في حال كانت المظاهر السريرية والشعاعية توحى بشدة بوجود آفة خبيثة أو مؤهبة للخباثة، ويتم تحديد الحاجة للمزيد من التدبير لاحقاً حسب نتيجة التشريح المرضي النهائي.^[108]



الشكل (26). صورة شعاعية للعينة المستأصلة من خلال التوضيع بواسطة السلك وذلك بعد الاستئصال تظهر الكثافة النجمية المشتبهة (السهم).

[Source: Brunicardi FC et al. Schwartz's Principles of Surgery, The Breast, page 460. McGraw Hill, 2010]

الخرعة الموجهة بالرنين المغناطيسي

نظراً لأن الكثير من الآفات تكتشف على المرنان دون أن تكون مرئية على الماموغرام أو إيكو الثدي، فإن هذا يعني أن المرنان سيشكل الوسيلة الوحيدة لتوجيه الخرعة من آفات كهذه. ويوصى بأن لا يجرى مرنان الثدي إلا في المراكز القادرة على إجراء الخرعة الموجهة بالمرنان.^[109]

حين تكتشف آفة مشتبهة على المرنان فإن الخطوة الأولى في هذه الحالة هي إعادة الماموغرام وإيكو الثدي مع التركيز على منطقة الآفة. في كثير من الأحيان تشاهد الآفة عند تركيز الاستقصاء الشعاعي بشكل جيد مما يساعد على إجراء الخرعة تحت التوجيه بالإيكو أو الماموغرام. أما إذا لم تكتشف الآفة فلا بد عندئذ من إجراء الخرعة تحت التوجيه بالمرنان.^[110]

الفصل الرابع

التصنيف النسيجي والمرحلي

لسرطان الثدي

التصنيف النسيجي لسرطان الثدي

رغم أن السرطانة القنوية الغازية والسرطانة الفصيصية الغازية هي أشيع أنماط سرطان الثدي، إلا أن هناك الكثير من الأنماط النسيجية الأخرى لسرطان الثدي، والتي تمتلك خصائص مهمة قد تؤثر على اختيار المعالجة الجراحية أو المعالجة المساندة بعد الجراحة.^[11] يظهر الجدول (11) الأنماط النسيجية المختلفة لسرطان الثدي، والتي سنتحدث عن أهمها بالتفصيل في الفقرات التالية.

الجدول (11). الأنماط النسيجية المختلفة لسرطان الثدي.^[11]

السرطانة اللابدة
السرطانة القنوية اللابدة
السرطانة الفصيصية اللابدة
داء باجيت في الثدي
السرطانة الغازية
السرطانة القنوية الغازية
السرطانة الفصيصية الغازية
السرطانة الأنبوبية
السرطانة المصفوية
السرطانة الحليمية
السرطانة المفترزة
السرطانة الكيسية مفترزة الإفراز
السرطانة المخاطية
السرطانة اللبية
السرطانة المفترزة
سرطانة الخلايا العنابية
السرطانة الكيسية الغدانية
السرطانة الغرقية
أورام أخرى
الأورام الورقية
أغران الثدي
الغرن الوعائي
لمفوما الثدي
الانتقالات الورمية

السرطانة اللابدة

تصنف الخلايا السرطانية إلى لابدة (in situ) أو غازية (invasive) حسب غزوها للغشاء القاعدي. إن الخاصية الرئيسية لسرطان الثدي الموضع هي غياب الغزو الخلوي ضمن اللحمية النسيجية وبقائها ضمن الحدود الطبيعية للأسناخ والأقنية. قبل الانتشار الواسع لتصوير الثدي كان تشخيص سرطان الثدي يوضع بالاعتماد على الفحص السريري. وفي ذلك الوقت كانت السرطانات اللابدة تشكل أقل من 6% من جميع حالات سرطان الثدي، وكانت LCIS أكثر شيوعاً من DCIS بنسبة 1:2. ولكن، حين أصبح تصوير الثدي شائعاً تم تسجيل زيادة بمقدار 14 ضعفاً في نسبة حدوث السرطان الموضع (45%)، وأصبحت DCIS أكثر شيوعاً من LCIS بمعدل 1:2. ويظهر الجدول (12) مقارنة عامة بين السرطانة الفصيصية اللابدة والسرطانة القنوية اللابدة.^[12]

السرطانة الفصيصية اللابدة

تنشأ السرطانة الفصيصية اللابدة (lobular carcinoma in situ) (LCIS) من الوحدات القنوية الفصيصية النهائية، ولا تتطور إلا في ثدي الإناث.^[12] وهي تتميز بتوسع وتشوه الوحدات القنوية الفصيصية النهائية بالخلايا السرطانية المتكاثرة، والتي تكون كبيرة ولكنها تحافظ على نسبة طبيعية بين النواة والهولى. تمثل الكريات المخاطانية (mucoid globules) إحدى المظاهر الخلوية المميزة. يمكن مشاهدة LCIS في

الجدول (12). مقارنة الخصائص المختلفة للسرطانة الفصيصية اللابدة (LCIS) والسرطانة القنوية اللابدة (DCIS).^[112]

DCIS	LCIS	
58-54	47-44	عمر الإصابة بالسنوات
10-5%	5-2%	نسبة الحدوث
كتلة، ألم، نز من الحلمة	لا يوجد	العلامات السريرية
تكلسات مجهرية	لا يوجد	العلامات الشعاعية
3/1	3/2	قبل سن الضهي
46-2%	5%	نسبة السرطانة الغازية المرافقة
80-40%	90-60%	تعدد المراكز
20-10%	70-50%	ثنائية الجانب
2-1%	1%	النقائل الإبطية
تطور السرطانة لاحقاً:		
70-25%	35-25%	نسبة الحدوث
في الجهة نفسها	في الجانبين	الجهة
10-5 سنوات	20-15 سنة	الفترة حتى التشخيص
قنوية	قنوية	الخصائص النسيجية

أنسجة الثدي التي تحتوي على تكلسات مجهرية، ولكن التكلسات المترافقة مع LCIS تحدث في الأنسجة المجاورة في الحالات النموذجية. إن هذا التكلس المجاور هو من المظاهر الفريدة لـ LCIS ويساهم في وضع التشخيص. لا يمكن تحديد تواتر LCIS بشكل قاطع في عامة السكان نظراً لأنه يكتشف عادة بالمصادفة. يبلغ العمر عند وضع التشخيص 47-44 سنة، والذي يقل بمقدار 15-25 سنة عن العمر الذي يشخص به السرطان الغازي. تتميز LCIS بسيطرة عرقية فريدة، حيث يحدث في النساء البيضات بنسبة تفوق 12 مرة حدوثه في النساء الأمريكيات الأفريقيات.^[114-113]

ويطور سرطان الثدي الغازي في 25-35% من النساء اللواتي يعانين من LCIS. يمكن أن يحدث السرطان الفصيصي الغازي في أي من الثديين، بغض النظر عن الثدي الذي يؤوي البؤرة الأولية لـ LCIS، ويكتشف مع LCIS في الوقت نفسه في 5% من الحالات. تكون 65% من السرطانات الغازية التالية في النساء اللواتي لديهن قصة LCIS قنوية، وليس فصيصية المنشأ. ولهذه الأسباب تعتبر LCIS مؤشراً لزيادة نسبة حدوث سرطان الثدي الغازي أكثر منها حالة مؤهبة تشريحية.^[114]

السرطانة القنوية اللابدة

في حين أن السرطانة القنوية اللابدة (ductal carcinoma in situ) (DCIS) تسيطر في ثدي الإناث، فهي تشكل 5% من حالات سرطان الثدي عند الذكور.^[112] ومن الناحية النسيجية فإن DCIS يتميز بتكاثر الظهارة التي تبطن الأقنية الصغيرة مما يؤدي إلى نمو الحليمات ضمن لمعة الأقنية. إن الخلايا السرطانية لا تبدي في وقت باكر من تطورها تعدد الأشكال، الانقسامات، أو اللانموذجية، مما يؤدي إلى صعوبة تمييز DCIS الباكراً عن فرط التصنع السليم. في المراحل اللاحقة تتلاقى النواتي الحليمية (نمط النمو الحليمي) لتملأ لمعة القناة بحيث تبقى فراغات مبعثرة دائرية بين أكداش الخلايا السرطانية غير النموذجية، والتي تبدي زيادة في المادة النووية وفقدان القطبية الطبيعية للخلاية (نمط النمو المصفوي cribriform). وفي النهاية تقوم الخلايا السرطانية متعددة الأشكال الحاوية على أشكال انقسامية كثيرة بسد اللمعة وتوسيع الأقنية (نمط النمو الصلب solid). ومع استمرار نمو هذه الآفات فإن الخلايا تستنفذ التروية الدموية وتصبح منتخرة (نمط النمو الزواني comedo). يترسب الكالسيوم في مناطق التنخر، وهو أحد المظاهر المسيطرة في تصوير الثدي.^[116-115] ويصنف DCIS حالياً بناء على الدرجة النسيجية ووجود التنخر (يظهر التصنيف في الجدول 13).^[117] تزداد خطورة سرطان الثدي الغازي بمقدار خمسة أضعاف تقريباً في النساء اللواتي يعانين من DCIS. وتشاهد السرطانات الغازية في الثدي نفسه، وعادة في نفس الربع الذي تم فيه اكتشاف DCIS لأول مرة، مما يشير إلى أن DCIS تشكل حالة تشريحية مؤهبة للسرطانة القنوية الغازية.^[112]

السرطانة الغازية

رغم وجود أنماط مختلفة للسرطانة الغازية في الثدي، والتي تظهر في الجدول (11) أعلاه ويمتلك كل منها خصائص مميزة ومختلفة، إلا أننا سنقتصر في حديثنا هنا عن السرطانة القنوية الغازية، وهو النمط الذي قمنا بدراسته في هذا البحث.

الجدول (13). التصنيف المعتمد حالياً للسرطانة القنوية اللابدة (DCIS).^[117]

درجة DCIS	الخصائص المحددة		الخصائص النسيجية
	التنخر	الدرجة النووية	
عالية	شديد	عالية	الزواني
متوسطة	موضع أو غائب	متوسطة	المتوسط ¹
منخفضة	غائب	منخفضة	غير الزواني ²

¹ عادة مزيج من الأنماط غير الزواني.

² ورم صلد، مصفوي، حليمي، أو بؤري صغير الحليمات.

السرطانة القنوية الغازية

السرطانة القنوية الغازية (invasive ductal carcinoma) هي أشيع أنماط سرطان الثدي الغازي، حيث تشكل حوالي 80% من جميع حالات سرطان الثدي. وهي تدعى كذلك السرطانة القنوية المرتشحة (infiltrative ductal carcinoma). ونظراً لأن بقية أنواع السرطانة القنوية (مثل السرطانة الفصيصية، الأنبوبية، أو المخاطية وغيرها من الأنماط) تمتلك خصائص نسيجية مميزة، فإن السرطانة القنوية الغازية تدعى أيضاً باسم السرطانة الغازية ذات النوع غير المحدد (not-otherwise-specified type أو NOS). وحين يتحدث السريريون عادة عن سرطان الثدي بشكل عام فهم يتحدثون عادة عن السرطانة القنوية الغازية بالذات نظراً لأنها تشكل النمط النموذجي من سرطان الثدي. وهذه الأورام إما أن تكون قنوية صرفة، أو تكون مختلطة حيث تشاهد فيها مركبة قنوية مع أنماط أخرى.^[118-111]

تتفاوت الخصائص العيانية للورم بشكل كبير. يكون الورم بالفحص العياني قاسياً عادة بسبب وجود كمية كبيرة من النسيج الليفي. وهو يمكن أن يكون واضح الحدود، ولكن الأغلب أن يكون ذو حواف شائكة وغير منتظمة. وعند قطع الورم يظهر المقطع بلون لون رمادي مائل إلى الصفرة. وتشاهد نتوءات تتبارز من الورم في برانشيم الثدي المجاور وترتفع فيه بشكل نجمي. ويمكن أن تشاهد أماكن من النزف، التنخر، أو التنكس الكيسي داخل الورم، وبخاصة في الأورام كبيرة الحجم. ورغم ذلك فإن بعض الأورام قد تكون ذات حدود واضحة ودائرية أو بيضوية الشكل، وبعضها قد يكون مفصصاً. كما أن الورم قد يكون طرياً نسبياً.^[119]

أما نسيجياً فإن الخلايا تكون مرتبة في بنى غدية مصطفة بشكل أعشاش، حبال، ترايبك، أو تجمعات صلبة. وتبدو الخلايا إما مشابهة للخلايا الظهارية الطبيعية في الثدي أو تبدي تعدداً في الأشكال الخلوية والنوعية، وذلك حسب الدرجة النسيجية للورم. ويتفاوت حجم الخلايا وشكلها بشكل كبير.^[119]

تشاهد البؤر المجهرية من التنخر في حوالي 60% من الحالات. كما قد تشاهد بؤر من الحؤول الشائك أو الحؤول المفترز. وتشاهد التكلسات بالدراسة المجهرية في حوالي 60% من الحالات، وهي تكون بشكل تكلسات ناعمة أو أجسام رملية. وتشاهد رشاحة التهابية بوحيدات النوى ذات شدة متفاوتة في الأورام المختلفة. ويشاهد غزو الأعماد العصبية في السرطانة القنوية الغازية في 28% من الحالات. أما بالنسبة للغزو الوعائي فيشاهد غزو الأوعية اللمفاوية في 33% وغزو الأوعية الدموية في 5% من الحالات.^[120] أما كمية المخاط الموجودة داخل الورم فهي تكون معدومة في 47% من الحالات، خفيفة في 34% من الحالات، متوسطة في 12% من الحالات، وشديدة في 7% من الحالات.^[119]

عادة ما يتظاهر هذا النوع من السرطان في النساء حول سن الضهي أو بعد سن الضهي في العقد الخامس حتى السادس من الحياة بشكل كتلة وحيدة قاسية. وتمتلك السرطانة القنوية الغازية الإنذار الأسوأ بين جميع أنماط سرطان الثدي، وهي تتوافق مع انتقالات إلى العقد اللمفاوية الإبطية في حوالي 60% من الحالات.^[118]

السير السريري لسرطان الثدي

يتميز سرطان الثدي بسيره السريري المميز، حيث يبدأ الورم بالتطور موضعياً داخل الثدي، ثم تنتقل الخلايا الورمية لتخرج من الثدي إلى العقد اللمفاوية الإبطية عبر الأوعية اللمفاوية، ومن ثم تنتشر في أجهزة الجسم. ويعتبر سرطان الثدي من أكثر السرطانات التي درس السير السريري لها نظراً لترتيب التشريح المميز لهذا العضو.

التطور المرضي لسرطان الثدي

يبدأ التطور المرضي لسرطان الثدي بتكاثر الخلايا السرطانية لتشكل كتلة صغيرة تتألف من الخلايا واللحمة اللببية المحيطة بها. ومع نمو السرطان وزيادة حجم الكتلة الورمية فإن الخلايا تغزو نسيج الثدي المجاور، وترتفع الاستجابة المرافقة المولدة للنسيج الليفى (desmoplastic) في الأربطة المعلقة للثدي (أربطة كوبر) مؤدية إلى تقاصرها بحيث يشاهد الانكماش المميز في الجلد. تحدث الوذمة الموضعية أو علامة قشر البرتقال (peau d'orange) حين ترتفع الخلايا الورمية في الأوعية اللمفاوية مؤدية إلى انسداد هذه الأوعية، وبالتالي يتأثر النزح اللمفي للجلد. ومع استمرار نمو الورم تقوم الخلايا الورمية بغزو الجلد بحيث تؤدي في النهاية إلى التقرح. ومع إصابة مناطق جديدة من الجلد تظهر العقد التابعة (satellite nodules) صغيرة الحجم قرب النقرح البدني. يرتبط حجم الآفة البدنية بفترة البقاء الخالية من المرض ونسبة البقاء الإجمالية، ولكن هناك ارتباط هام بين حجم السرطان واحتمال إصابة العقد اللمفية.^[121]

الانتقال إلى العقد اللمفاوية الإبطية

مع زيادة حجم الكتلة السرطانية البدنية تنتشر بعض الخلايا السرطانية في الفراغات الخلوية وتنتقل عبر الشبكة اللمفاوية للثدي إلى العقد اللمفية الناحية، وبخاصة العقد الإبطية. تكون العقد اللمفية التي تحتوي على الآفة السرطانية الانتقالية في البداية طرية وصعبة التحديد، ولكنها تصبح قاسية مع استمرار نمو السرطان. وفي النهاية تلتصق العقد اللمفاوية مع بعضها البعض وتشكل كتلة عنقودية. قد تخترق الخلايا السرطانية محفظة العقد اللمفية وتلتصق على البنى المجاورة في الإبط بما في ذلك جدار الصدر. وفي الحالات النموذجية تصاب العقد اللمفية الإبطية بشكل تدريجي بدءاً من مجموعات العقد اللمفية المنخفضة (المستوى I) إلى المركزية (المستوى II) حتى القمية (المستوى III).^[11,10] وفي حين أن أكثر من 95% من النساء اللواتي يتوفين بسبب سرطان الثدي يعانين من نقائل بعيدة، فإن العامل الإنذاري الأكثر أهمية الذي يرتبط بفترة البقاء الخالية من المرض والبقاء الإجمالية هو حالة العقد اللمفية الإبطية. تكون نسبة النكس في النساء سلبية العقد أقل من 30%، مقارنة بـ 75% في النساء إيجابيات العقد.^[122]

الانتقال إلى الأعضاء الأخرى

يحصل سرطان الثدي على ترويته الدموية الخاصة (التروية الجديدة neovascularization) عند التضاعف الخلوي رقم 20 تقريباً. بعد ذلك يمكن للخلايا السرطانية أن تنتشر في الأوعية الدموية الوريدية الجهازية مباشرة لتتوزع في الدوران الرئوي عبر الأوردة الإبطية والوريدية أو إلى العمود الفقري عبر الضفيرة الوريدية لـ Batson، والتي تمتد على كامل طول العمود الفقري.^[9] يحدث الازدراع الناجح للبؤر الانتقالية من سرطان الثدي بعد أن يتجاوز حجم الورم البدني 0.5 سم، والذي ينطبق على الانقسام الخلوي رقم 27. ولمدة 10 سنوات بعد المعالجة الأولية تكون النقائل الجهازية هي السبب الأشيع للوفاة في مريضات سرطان الثدي. ولهذا السبب لا يمكن الحصول على نتائج قاطعة من الدراسات المجراة على مريضات سرطان الثدي إلا بعد أن تمر 5-10 سنوات على الأقل.^[123] ورغم أن معظم حالات سرطان الثدي تنكس خلال أول 10 سنوات بعد المعالجة الأولية وأن النكس يكون نادراً بعد 20 سنة، إلا أنه قد ذكر حدوث نكس لسرطان الثدي بعد فترة وصلت إلى 50 عاماً من معالجة الورم البدني. وتدعى هذه الظاهرة بهجوع الورم (dormancy)، وهي لا تزال تشكل واحداً من أكبر التحديات في بيولوجيا السرطان، وبخاصة سرطان الثدي. وفي حين أن النقائل البعيدة تحدث في 60% من النساء خلال 24 شهراً من المعالجة، فإن النقائل قد لا تظهر إلا بعد 20-30 سنة بعد معالجة السرطان البدني.^[122,123] وسنتحدث عن الانتقالات الجهازية المختلفة لسرطان الثدي بالتفصيل مع طريقة تشخيصها والتعامل معها في فقرة التصنيف المرحلي للانتقالات البعيدة (M).

التصنيف المرحلي لسرطان الثدي

يهدف التصنيف المرحلي لسرطان الثدي، وربما في جميع السرطانات في الجسم، إلى تصنيف جميع المريضات إلى مجموعات بحيث تكون النتائج متماثلة في كل مجموعة. ويعتبر تصنيف المريضات إلى مجموعات هاماً جداً لتحديد خطة المعالجة، ولكن قرارات المعالجة في سرطان الثدي تعتمد أيضاً على عوامل أخرى غير التصنيف المرحلي للورم. وبالتالي يجب دائماً التركيز على العوامل الأخرى التي يمكن أن تؤثر على خطة المعالجة.^[124]

يعتمد نظام التصنيف المرحلي لسرطان الثدي على الورم (T)، العقد (N)، والانتقالات (M)، والذي وضع أصلاً من قبل الاتحاد الدولي ضد السرطان وتم تطويره عدة مرات، كانت آخرها من قبل الهيئة المشتركة الأمريكية للسرطان (AJCC) عام 2002. ويوضع التصنيف المرحلي لسرطان الثدي عادة على مرحلتين. المرحلة الأولى هي المرحلة السريرية التي تعتمد على الفحص السريري والاستقصاءات الشعاعية. أما المرحلة الثانية فهي تتم بعد الجراحة بناءً على معطيات التشريح المرضي. وفي بعض الأحيان يمكن أن تتغير المرحلة إذا أعطيت المعالجة الكيماوية المساندة الحديثة قبل الجراحة مما يؤدي إلى تناقص المرحلة (downstaging)، وبذلك يمكن لقرار المعالجة أن يتغير بشكل كبير.^[125]

حجم الورم (T)

يشكل حجم الورم أول عناصر التصنيف المرحلي لسرطان الثدي، وهو يظهر بالتفصيل في الجدول (14). وهذا الحجم يمثل المركبة الغازية للورم فقط. وبالتالي إذا كانت هناك منطقة من DCIS يبلغ قطرها 3 سم مع بؤرة سرطانية غازية بقطر 4 ملم فإن هذا الورم يصنف في المرحلة T1a. وبالطبع لا يمكن تحديد هذه المرحلة بشكل دقيق إلا بعد استئصال الورم وإجراء التشريح المرضي للعينة المستأصلة. بالإضافة إلى ذلك فإن الحجم يعكس القطر الأعظمي للورم البدني.^[126]

ولكن المرحلة T قد لا تكون واضحة حتى بعد الجراحة. إذا كانت المريضة تعاني من أكثر من ورم في الثدي فإن المرحلة T تحدد حسب حجم الورم الأكبر وليس مجموع قطري الورمين. وبالتالي إذا كانت المريضة تعاني من ورم بقطر 1.3 سم وورم آخر بقطر 1 سم فإن التصنيف المرحلي لها هو T1c (اعتماداً على الورم الذي يبلغ قطره 1.3)، ولا يجوز جمع الرقمين معاً (يصبح التصنيف T2). وحين تعاني المريضة من ورم ثنائي الجانب فيجب وضع التصنيف المرحلي لكل ثدي بشكل منفصل عن الآخر.^[127]

هناك علاقة قوية بين القطر الأعظمي للمركبة الغازية وبين حدوث الانتقالات الإبطية والانتقالات البعيدة، وبالتالي الإنذار. وهذا يعني أن حجم الورم هو من المعلومات الهامة التي يجب معرفتها عند اتخاذ قرارات المعالجة المساندة. ولكن السؤال الأكثر أهمية بالنسبة للجراح عند التخطيط للمعالجة الجراحية هو حجم الورم نسبة إلى حجم الثدي، وخصوصاً فيما إذا كان استئصال الكتلة ممكناً.^[122]

يوضع التصنيف T السريري من خلال الفحص السريري، الماموغرام، إيكو الثدي، وربما مرنان الثدي. ويعتبر الماموغرام إجبارياً لنفي وجود آفات مرافقة أو تكتلات مجهية منتشرة قد تمنع من إجراء الاستئصال المحافظ على الثدي. أما إيكو الثدي فهو ليس إجبارياً، ولكنه قد يعطي معلومات مفيدة حول الورم البدني.^[46] أما دور المرنان فهو مختلف عليه رغم أنه يشكل الوسيلة الأفضل لتحري امتداد المرض ضمن الثدي وقياس حجم الورم. ويبدو أنه أكثر ما يفيد في الثدي الكثيف كما لدى الشابات وفي حالات السرطانة الفصيصية الغازية. وقد تبين أن هذا الاستقصاء يزيد من القدرة على تحري الأورام في الجهة الأخرى، والتي لم يمكن كشفها بواسطة الماموغرام.^[74]

الجدول (14). التصنيف المرحلي لسرطان الثدي حسب حجم الورم (T).^[126]

المرحلة	الوصف
TX	لا يمكن تقييم الورم البدني
T0	لا دلائل على وجود ورم بدني
Tis	سرطانة موضعية
	Tis (DCIS) سرطانة قنوية موضعية
	Tis (LCIS) سرطانة فصيصية موضعية
	Tis (Paget's) داء باجيت في الحلمة دون وجود ورم
T1	ورم أكبر أقطاره 2 سم أو أقل
	T1mic غزو مجهري أكبر أقطاره 0.1 سم أو أقل
	T1a ورم أكبر أقطاره يفوق 0.1 سم ولا يتجاوز 0.5 سم
	T1b ورم أكبر أقطاره يفوق 0.5 سم ولا يتجاوز 1 سم
	T1c ورم أكبر أقطاره يفوق 1 سم ولا يتجاوز 2 سم
T2	ورم أكبر أقطاره يفوق 2 سم ولا يتجاوز 5 سم
T3	ورم أكبر أقطاره يفوق 5 سم
T4	ورم بأي حجم مع امتداد مباشر لجدار الصدر أو الجلد
	T4a امتداد الورم إلى جدار الصدر دون أن يشمل العضلة الصدرية
	T4b وذمة، أو علامة قشر البرتقال، أو تقرح جلد الثدي، أو عقد جلدية تابعة محصورة بالثدي نفسه
	T4c T4a و T4b معاً
	T4d سرطانة التهابية

العقد اللمفاوية (N)

المرحلة N هي وجود أو غياب المرض في العقد اللمفاوية الناحية، حيث خضع هذا التصنيف لتغيرات كثيرة في السنوات الأخيرة. لقد حلت خزعة العقدة اللمفاوية الحارسة على نطاق واسع محل تعريف العقد اللمفاوية الإبطية كوسيلة لتصنيف الإصابة في العقد اللمفاوية الإبطية. ولم يؤد ذلك فقط إلى نقص مراعاة جراحة الثدي، وإنما سمح بتقييم العقد الناحية بشكل مفصل أكثر.^[128]

الجدول (15). التصنيف المرحلي للورم حسب إصابة العقد اللمفاوية سريريا (N).^[126]

المرحلة	الوصف
NX	لا يمكن تقييم العقد اللمفية الناحية (استؤصلت مسبقاً)
N0	لا توجد نقائل إلى العقد اللمفية الناحية
N1	نقائل إلى العقد اللمفية الإبطية في نفس الجهة مع عقد متحركة
N2	نقائل إلى العقد اللمفية الإبطية في نفس الجهة مع عقد مثبتة أو ملتصقة، أو نقائل واضحة سريريا إلى العقد الثديية الباطنة في الجهة نفسها في غياب النقائل إلى العقد الإبطية
N2a	نقائل إلى العقد اللمفية الإبطية في الجهة نفسها مثبتة إلى بعضها البعض أو إلى البنى المجاورة
N2b	نقائل محصورة سريريا بالعقد الثديية الباطنة في الجهة نفسها في غياب النقائل إلى العقد الإبطية
N3	نقائل إلى العقد اللمفية تحت الترقوة في الجهة نفسها مع أو بدون إصابة العقد الإبطية، أو نقائل واضحة سريريا في العقد الثديية الباطنة في الجهة نفسها وبوجود إصابة واضحة سريريا في العقد الإبطية، أو نقائل إلى العقد فوق الترقوة في الجهة نفسها مع أو بدون إصابة العقد الإبطية أو الثديية الباطنة
N3a	نقائل إلى العقد تحت الترقوة في الجهة نفسها
N3b	نقائل إلى العقد الثديية الباطنة والإبطية في الجهة نفسها
N3c	نقائل إلى العقد فوق الترقوة في الجهة نفسها

الجدول (16). التصنيف المرحلي للورم حسب إصابة العقد اللمفاوية نسيجياً (pN).^[126]

المرحلة	الوصف
pNX	لا يمكن تقييم العقد اللمفية الناحية (مستأصلة مسبقاً، لم تؤخذ عينات منها للفحص النسيجي)
pN0 2	لا توجد نقائل عقدية نسيجياً، لم يجر الفحص لتحري الخلايا الورمية المعزولة (ITC) (isolated tumor cells) (ملاحظة: الخلايا الورمية المعزولة هي خلايا ورمية مفردة أو تجمعات صغيرة من الخلايا لا يتجاوز قطرها 0.2 ملم يتم تحريها عادة بالتلوينات المناعية فقط أو بالوسائل الجزيئية ولكن يمكن التحقق من وجودها بتلوين الهيماتوكسيلين إيوزين، وهي لا تبدي عادة دلالات الفعالية الخبيثة، أي التكاثر أو الارتكاس في اللحمية)
pN0(i-)	لا نقائل إلى العقد الناحية نسيجياً، سلبية التلوينات المناعية
pN0(i+)	لا نقائل إلى العقد الناحية نسيجياً، إيجابية التلوينات المناعية، لا يتجاوز قطر التجمع أكثر من 0.2 ملم
pN0(mol-)	لا نقائل إلى العقد الناحية نسيجياً، الموجودات الجزيئية سلبية (RT-PCR)
pN0(mol+)	لا نقائل إلى العقد الناحية نسيجياً، الموجودات الجزيئية إيجابية (RT-PCR)
pN1	نقائل إلى 1-3 عقد إبطية، و/أو العقد الثديية الباطنة مع آفات مجهرية تم تحريها بتجريف العقدة الحارسة، غير ظاهرة سريريا
pN1mic	نقائل مجهرية (أكبر من 0.2 ملم وأصغر من 2 ملم)
pN1a	نقائل إلى 1-3 عقد إبطية
pN1b	نقائل إلى العقد الثديية الباطنة مع تحري الآفات المجهرية بتجريف العقدة الحارسة، غير ظاهرة سريريا
pN1c	نقائل إلى 1-3 عقد إبطية وإلى العقد الثديية الباطنة مع آفة مجهرية بتجريف العقدة الحارسة ولكن غير ظاهرة سريريا (تصنف العقد الثديية الباطنة في المرحلة pN3b إذا ترافقت مع إصابة أكثر من 3 عقد إبطية لتعكس زيادة الحمل الورمي)
pN2	نقائل إلى 4-9 عقد إبطية، أو نقائل ظاهرة سريريا إلى العقد الثديية الباطنة في غياب النقائل إلى العقد اللمفية الإبطية
pN2a	نقائل إلى 4-9 عقد إبطية (هناك نقيلة واحدة على الأقل يتجاوز قطرها 2 ملم)
pN2b	نقائل ظاهرة سريريا إلى العقد الثديية الباطنة في غياب النقائل إلى العقد الإبطية
pN3	نقائل إلى ≤ 10 عقد إبطية، أو إلى العقد تحت الترقوة، أو نقائل ظاهرة سريريا إلى العقد الثديية الباطنة بوجود عقدة إبطية إيجابية أو أكثر، أو في أكثر من 3 عقد إبطية مع نقائل مجهرية سلبية سريريا في العقد الثديية الباطنة، أو إلى العقد فوق الترقوة في الجهة نفسها
pN3a	نقائل في 10 عقد إبطية أو أكثر (إحدى النقائل الورمية على الأقل أكبر من 2 ملم)، أو نقائل إلى العقد تحت الترقوة
pN3b	نقائل ظاهرة سريريا إلى العقد الثديية الباطنة في الجهة نفسها بوجود عقدة إبطية إيجابية أو أكثر، أو نقائل إلى أكثر من 3 عقد إبطية وإلى العقد الثديية الباطنة مع إصابة مجهرية مكتشفة بتجريف العقدة الحارسة، غير ظاهرة سريريا

وكما بالنسبة للمرحلة T فإن المرحلة N تحدد سريريا في البداية، ثم تحدد المرحلة التشريحية المرضية (pN) بعد الجراحة وعند إجراء الدراسة النسيجية النهائية. ولذلك نجد نظامين مختلفين لتصنيف إصابة العقد اللمفاوية.^[127] ولا تعتمد المرحلة على وجود أو غياب الإصابة فقط، وإنما أيضاً على توزيع الإصابة (العقد الإبطية، الثديية الباطنة، فوق الترقوة) وعلى موجودات الفحص السريري (العقد متحركة أم مثبتة). وبالتالي فإن الفحص السريري الدقيق للإبط والعنق يشكل جزءاً أساسياً من التصنيف المرحلي السريري للعقد اللمفاوية.^[54]

ومن الجدير بالذكر أن العقد اللمفاوية المجسوسة بالفحص السريري في مريضات سرطان الثدي ليست دائماً انتقالات ورمية، وفي بعض الأحيان قد تشاهد عقد لمفاوية ارتكاسية. ولذلك فإن FNA للعقد المجسوسة هو اختبار دقيق للغاية ويجب أن يجرى بشكل روتيني لتأكيد وجود الانتقالات الناحية.^[94] ورغم أن وضع التصنيف المرحلي السريري كان يعتمد في الماضي على الفحص السريري فقط، إلا أن تطور الوسائل الاستقصائية الشعاعية قد أدى إلى استخدامها في زيادة دقة هذا التصنيف. يستخدم التصوير بالأمواج فوق الصوتية على نطاق واسع لدراسة العقد الإبطية. وإن كشف مثل هذه الانتقالات وإجراء FNA تحت التوجيه بالإيكو لأي ضخامات عقدية يمكن أن يغني المريض عن إجراء خزعة العقدة الحارسة بحيث يجرى تجريف الإبط بشكل مباشر.^[68] بالإضافة إلى ذلك فإن تحديد إصابة العقد اللمفاوية قبل الجراحة قد يشكل استنباباً لإعطاء المعالجة المساندة الحديثة قبل الجراحة وبالتالي يسمح بتقييم استجابة الورم للمعالجة الكيميائية وبإنقاص مرحلة الورم.^[129]

أما التصنيف المرحلي النسيجي للعقد اللمفاوية فهو أكثر تعقيداً نظراً لأنه يأخذ خزعة العقدة اللمفاوية الحارسة بعين الاعتبار. وفي هذه الحالة يقوم المشرح المرضي بتحليل 1-3 عقد فقط، وبذلك فمن الممكن له أن يجرى عدة مقاطع في العقدة الواحدة وأن يخصص وقتاً أكبر لدراساتها والبحث عن الانتقالات فيها. وقد أصبح استخدام التلوين المناعي ممكناً أيضاً لتحديد وجود الإصابة في العقد اللمفاوية.^[130]

الانتقالات البعيدة (M)

في التصنيف المرحلي للانتقالات البعيدة يتم تحديد وجود الانتقالات من عدمه. وهذا التصنيف بسيط حيث يتألف من ثلاث مراحل فقط كما يظهر الجدول (17). ولكن الأمر ليس بهذه البساطة، فتميز المريضة M0 عن المريضة M1 يعتمد على مدى الجهد الذي يتم بذله للبحث عن الانتقالات في الجسم. يبدأ ذلك من خلال أخذ قصة سريرية كاملة وإجراء فحص سريري كامل مع مراجعة كامل الأجهزة بشكل دقيق، بالإضافة إلى تقييم أي عرض تعاني منه المريضة ربما يشير إلى وجود انتقالات في أي من الأعضاء الأخرى.^[54]

تشاهد أشيع الانتقالات في سرطان الثدي إلى العظام (49-60%)، تتلوها الرئة والجنب (15-20%)، الجهاز العصبي المركزي (20%)، ومن ثم الكبد (5-15%)، وأخيراً النسيج الرخوة (7-15%). وهناك أماكن أقل شيوعاً لحدوث الانتقالات، والتي تشمل الكظر، المعدة، الكولون، الأمعاء الدقيقة، البريتوان، والمسافة خلف البريتوان.^[9]

تشكل العظام أشيع توضعات النقائل البعيدة من سرطان الثدي. وتشاهد النقائل العظمية لدى حوالي 70% من النساء اللواتي يتوفين بسبب سرطان الثدي. ولكن النقائل العظمية لا تشاهد إلا في قلة من النساء عند المراجعة. إذا كانت المريضة تعاني من آلام عظمية، كسور حديثة، ضعف في الطرفين السفليين، أو اضطراب في وظيفة المثانة أو الأمعاء (علامات إصابة النخاع الشوكي) فيجب أن تخضع لدراسة كاملة تشمل ومضان العظام، بالإضافة إلى التصوير الطبقي المحوري أو الصور البسيطة حسب الاستنباب. وأشيع توضعات الانتقالات العظمية من سرطان الثدي هي العمود الفقري، الأضلاع الصدرية، عظام الحوض، الجمجمة، والعظام الطويلة في الأطراف.^[131]

الجدول (17). التصنيف المرحلي للورم حسب الانتقالات البعيدة (M).^[126]

المرحلة	الوصف
MX	لا يمكن تقييم النقائل البعيدة
M0	لا توجد نقائل بعيدة
M1	توجد نقائل بعيدة

الجدول (18). استنباب إجراء الاستقصاءات العامة للبحث عن الانتقالات حسب مرحلة الورم في سرطان الثدي.^[133]

الاستقصاءات المجرة	مرحلة الورم				
	0	I	II	III	IV
تعداد الدم والصفائح		×	×	×	×
اختبارات وظائف الكبد		×	×	×	×
صورة الصدر البسيطة	×	×	×	×	×
ومضان العظام			×	×	×
CT، MRI، أو إيكو البطن				×	×

تشكل الانتقالات الرئوية ثاني أشيع أماكن الانتقالات البعيدة في الجسم، حيث تشاهد في 20% من جميع المريضات اللواتي يعانين من سرطان الثدي في المرحلة الرابعة، رغم أن النقال الرئوي لا تشاهد إلا في قلة من النساء عند المراجعة. ولا تؤدي هذه الانتقالات عادة إلى أي أعراض سريرية، ولكنها قد تؤدي في بعض المريضات إلى الزلة التنفسية، السعال الجاف، الألم الصدري، أو الألم عند الشهيق العميق. وفي هذه الحالة يستوجب وجود هذه الأعراض إجراء التصوير الطبقي المحوري للصدر.^[55]

أما ثالث الأعضاء المصابة بالانتقالات البعيدة فهي الكبد. ومن النادر أن تبدي المريضة أي عرض يشير إلى الانتقالات الكبدية، ولذلك فإن نفي الانتقالات الكبدية يحتاج إلى الاستقصاء، عادة من خلال إيكو البطن أو التصوير الطبقي المحوري للبطن.^[55]

وأخيراً فإن الجهاز العصبي المركزي يصاب في 20% من المريضات اللواتي لديهن انتقالات بعيدة، وتحدث الإصابة إلى الدماغ، السحايا، أو النخاع الشوكي. وإن وجود أي أعراض عصبية يجب أن يستدعي إجراء المرنان الدماغي. وأشيع الأعراض التي تعاني منها المريضة بوجود الانتقالات الدماغية هي الصداع، الاختلاجات، الاضطرابات الحركية، الاضطرابات الاستعرافية، الغثيان والإقياء، تبدلات الساحة البصرية، اضطراب وظيفة الأعصاب القحفية، اضطراب الكلام، أو الأعراض المخيخية.^[55]

دراسة المريضة للبحث عن الانتقالات الورمية

رغم أن استطببات إجراء الدراسة الشعاعية في المريضات العرضيات تكون واضحة، إلا أن معظم مريضات سرطان الثدي لا يعانين من أعراض جهازية، وهنا يطرح السؤال التالي: متى يجب إجراء دراسة عامة للبحث عن الانتقالات؟ من الواضح أن الكثير من المريضات لا يحتجن لإجراء دراسة كاملة، وخاصة حين يكون الورم في مراحله المبكرة. تكون نسبة حدوث الانتقالات منخفضة للغاية في هذه المراحل، وإن إجراء الفحوص العامة في هذه الحالات سيؤدي إلى زيادة التكلفة بشكل كبير، يزيد الضغوط النفسية على المريضة، ويؤدي إلى إجراء خزعات ناجمة عن نتائج إيجابية كاذبة في دراسة الأعضاء العامة، والتي كثيراً ما تكون في النهاية غير ضرورية ولا تؤثر على سير المعالجة. فضلاً عن ذلك فإن الانتقالات – في حال وجودها – تكون في المرحلة المبكرة من سرطان الثدي صغيرة للغاية، وربما لا تكشف بواسطة الوسائل الشعاعية التقليدية. فعلى سبيل المثال لا تشاهد الانتقالات على الصورة الشعاعية للصدر إلا في 0.3% من مريضات سرطان الثدي.^[132]

تشكل الفحوص المخبرية الدموية عادة جزءاً من الدراسة التي تجرى للبحث عن الانتقالات البعيدة قبل الجراحة، والتي تشمل تعداد الدم العام، والدراسة الاستقلابية التي تشمل الفوسفاتاز القلوية، الكالسيوم، واختبارات وظائف الكبد. ويقوم بعض الأطباء بطلب الواسمات الورمية مثل CA 15-3 أو CEA.^[133] إذا كان هناك فقر دم أو اضطراب في أي من هذه الاختبارات فإن ذلك يستوجب إجراء المزيد من الفحوص. ولكن، وكما ذكرنا في الفحوص الشعاعية، فإن إمكانية كشف الانتقالات اعتماداً على الاضطرابات المخبرية منخفضة للغاية، ولا يبدو أن هذه الإجراءات مفيدة من ناحية التكلفة.^[132]

وأخيراً ينصح باتباع مقاربة منهجية للاستقصاءات العامة حسب مرحلة الورم، وذلك كما يظهر الجدول (18). فعلى سبيل المثال إذا أظهر الفحص السريري الأولي أن الورم في المرحلة I فلا ضرورة لأكثر من تعداد الدم العام واختبارات وظائف الكبد بالإضافة إلى الصورة الشعاعية البسيطة للصدر، ولا يجرى ومضان العظام في هذه الحالة إلا إذا كانت هناك أعراض موجهة. أما إذا كان الورم في المرحلة III فيجب أيضاً إجراء ومضان العظام مع استقصاء البطن.^[133]

التصنيف المرحلي النهائي

بعد تحديد مرحلة سرطان الثدي حسب حجم الورم، إصابة العقد اللمفاوية، والانتقالات البعيدة يتم تحديد التصنيف المرحلي النهائي لسرطان الثدي بالاعتماد على هذه المعطيات حسب ما يظهر الجدول (19). إن الغاية الرئيسية من التصنيف المرحلي كما ذكرنا في بداية هذا الموضوع هو الحصول على مجموعات من المريضات بحيث تكون النتائج متماثلة في كل مجموعة ولتحديد خطة المعالجة. ولذلك فإن الجدول (19) يظهر كذلك معدلات البقاء الوسطية لمدة 5 سنوات في كل مجموعة حسب التصنيف المرحلي للورم. ومن الجدير بالذكر أن هذه المعدلات ترتبط أيضاً بالواسمات الإنذارية الأخرى في سرطان الثدي، نظراً لأن الإنذار لا يرتبط فقط بالتصنيف المرحلي للورم وإنما يتعلق أيضاً بهذه الواسمات،^[122] والتي سنتحدث عنها في الفقرات التالية.

الجدول (19). التصنيف المرحلي لسرطان الثدي مع معدلات البقاء لمدة 5 سنوات في كل مرحلة حسب بيانات عام 2010 لقاعدة البيانات الوطنية لسرطان في الولايات المتحدة الأمريكية.^[134-126]

المرحلة	M	N	T	البقاء 5 سنوات
المرحلة 0	M0	N0	Tis	93%
المرحلة I	M0	N0	T1 ¹	88%
المرحلة IIA	M0	N1	T0	81%
	M0	N1	T1 ¹	
	M0	N0	T2	
المرحلة IIB	M0	N1	T2	74%
	M0	N0	T3	
المرحلة IIIA	M0	N2	T0	67%
	M0	N2	T1 ¹	
	M0	N2	T2	
	M0	N1	T3	
	M0	N2	T3	
المرحلة IIIB	M0	N0	T4	41%
	M0	N1	T4	
	M0	N2	T4	
المرحلة IIIC	M0	N3	Any T	49%
المرحلة IV	M1	Any N	Any T	15%

الواسمات الإنذارية في سرطان الثدي

الواسمات الإنذارية (prognostic indicators) هي عدد من العوامل السريرية والنسجية والجزيئية التي تمتلك علاقة مباشرة مع إندار السرطان، وبالتالي فهي تستدعي تطبيق معالجة أكثر هجومية في حال وجودها. وتظهر العوامل الإنذارية الرئيسية لسرطان الثدي في الجدول (20).^[135]

ورغم أن معظم هذه العوامل الإنذارية لا يدخل في أنظمة التصنيف المرحلي لسرطان الثدي (TNM)، إلا أنه يلاحظ أن جميع هذه العوامل الإنذارية تكون مدرجة في تقرير التشريح المرضي النهائي للورم بعد استئصاله، مما يستوجب التأكيد على أهمية أن تكون الدراسة النسيجية كاملة وشاملة لجميع هذه الواسمات بهدف تحديد الإنذار النهائي والمعالجة المساندة الضرورية بشكل دقيق.^[136] وقد تحدثنا سابقاً في فقرة التصنيف المرحلي أعلاه عن حجم الورم وحالة العقد اللمفاوية، وسنتحدث هنا عن الواسمات الإنذارية الأخرى التي لا تدخل في التصنيف المرحلي لسرطان الثدي (العمود الأيسر من الجدول).

الجدول (20). الواسمات الإنذارية الرئيسية في سرطان الثدي الغازي.^[135]

عوامل تدخل في التصنيف المرحلي	عوامل لا تدخل في التصنيف المرحلي
حجم الورم حالة العقد اللمفية	الدرجة النسيجية والنوعية الغزو الوعائي واللمفاوي المركبة الواسعة داخل القنوية حالة المستقبلات الهرمونية حالة مستقبلات Her-2/neu

الدرجة النسيجية

يستخدم مصطلح الدرجة النسيجية (histologic grade) بشكل رئيسي في السرطانة القنوية الغازية، وذلك لأن هذا النوع من الأورام يتميز بتفاوت كبير في طبيعة الخلايا السرطانية. ويسمح ذلك للطبيب بتصنيف مريضات سرطان الثدي ضمن مجموعات مميزة بحيث يكون الإنذار أفضل في مجموعة معينة وأسوأ في مجموعة أخرى. ويعتمد تحديد درجة الورم على درجة تمايز الخلايا، وذلك من خلال مقارنة المظاهر النووية والبنوية للخلية.^[137]

وتقسم هذه الأورام إلى جيدة التمايز، متوسطة التمايز، أو سيئة التمايز بحيث تكون هذه الأخيرة هي الأسوأ إنذاراً.^[138] وترتبط درجة الورم بشكل مباشر مع معدلات النكس والبقاء، طبعاً بالإضافة إلى العوامل الإنذارية الأخرى مثل حجم الورم وحالة العقد اللمفاوية. ورغم أن الدرجة النسيجية لا تدخل في أنظمة التصنيف المرحلي، إلا أنها تستخدم في اتخاذ قرارات المعالجة المساندة بعد الجراحة.^[137]

الغزو الوعائي واللمفاوي

حين تكون الخلايا الورمية موجودة داخل الأوعية الدموية أو اللمفاوية بالفحص النسيجي فإن ذلك يدعى بالغزو الوعائي أو اللمفاوي. إذا شوهدت الخلايا الورمية ضمن أوعية دموية تحتوي على جدار عضلي مع أو بدون كريات الدم الحمراء فإن ذلك يدعى بالغزو الوعائي (vascular invasion)، أما إذا كانت الخلايا الورمية موجودة في فراغات أو مساحات وعائية دون وجود جدار عضلي (أي أوعية لمفاوية) فإن ذلك يدعى بالغزو اللمفاوي (lymphatic invasion). أما كلاهما معاً فيدعى بالغزو الوعائي واللمفاوي (lymphovascular invasion).^[120] يعتبر الغزو الوعائي واللمفاوي من العلامات الإنذارية الهامة، وهو يشير عند وجوده إلى وجود الانتقالات الإبطية و الجهازية بنسبة أكبر. بالإضافة إلى ذلك فإن وجود الغزو الوعائي أو اللمفاوي مع عقد لمفاوية سلبية يشير إلى إنذار أسوأ، حيث يترافق مع نقص البقايا الخالية من المرض وزيادة معدلات النكس الموضعي بعد المعالجة المحافظة على الثدي. ورغم أن الغزو الوعائي واللمفاوي لا يشكل مضاد استنباب للجراحة المحافظة على الثدي، إلا أن وجوده يجب أن يؤثر على اختيار المعالجة الكيماوية والشعاعية المساندة.^[139]

المركبة الواسعة داخل القنوية

يشير مصطلح المركبة الواسعة داخل القنوية (EIC أو extensive intraductal component) إلى سرطان الثدي الذي يؤلف فيه السرطان الغازي داخل القنوي 25% على الأقل من الورم. وتعتبر هذه الحالة مهمة نظراً لأن المريضات اللواتي لديهن إيجابية في EIC يبدن خطورة أعلى لوجود DCIS متبقي في الثدي في حال الاكتفاء باستئصال الكتلة كمعالجة نهائية. وقد توافقت هذه الحالة في بعض الدراسات مع زيادة معدلات النكس الموضعي. ويؤكد ذلك على ضرورة تحقيق هامش أمان سلبي في حالات السرطانة الغازية.^[135-136]

المستقبلات الهرمونية

تتواجد المستقبلات الهرمونية في أكثر من 90% من سرطانات الثدي المتميزة القنوية والفصيصية الغازية. تشمل المستقبلات الهرمونية كلاً من مستقبلات الإستروجين ومستقبلات البروجسترون. ويمكن أن تكون أي من هذه المستقبلات إيجابية أو سلبية. تكون الأورام إيجابية المستقبلات الهرمونية عادة أفضل إنذاراً من الأورام سلبية المستقبلات الهرمونية، ولذلك فإن سلبية المستقبلات الهرمونية يعتبر أحد الواسمات الإنذارية السيئة في سرطان الثدي.^[140]

المستقبل Her-2/neu

يعتبر Her2 أحد أفراد عائلة مستقبلات عامل النمو البشري (EGFR أو epidermal growth factor receptor) المسؤولة عن نقل الإشارات داخل الخلية التي تنظم التكاثر الخلوي. وتؤدي طفرات هذا المستقبل إلى التأهب لحدوث سرطان الثدي بسبب اضطراب التكاثر الخلوي، ويؤدي ذلك إلى إنذار سيء في سرطان الثدي. تترافق طفرات هذا المستقبل مع زيادة التكاثر، زيادة الخصائص العدوانية للانتقالات (الغزو، تولد الأوعية)، ومقاومة المعالجة المساندة (الكيماوية والهرمونية). ونظراً لأن فرط التعبير عن Her2 يتوافق مع الإنذار في سرطان الثدي فهو يشكل أحد الواسمات الإنذارية المهمة، وكذلك أحد الأهداف العلاجية كما سنتحدث لاحقاً.^[141]

الفصل الخامس

استئصال الثدي الرباعي

في سرطان الثدي

تعرف جراحة الثدي المحافظة (breast conservation) بأنها استئصال سرطان الثدي البدئي مع هامش أمان من النسيج الطبيعي، تطبيق المعالجة الشعاعية المساندة، وتقييم حالة العقد الإبطية. وتدعى الجراحة المحافظة على الثدي أيضاً بالاستئصال القطعي (segmental resection)، استئصال الكتلة (lumpectomy)، استئصال الثدي الجزئي (partial lumpectomy)، واستئصال الثدي الربعي (quadrantectomy).^[142]

مقدمة

تهدف المعالجة الجراحية المحافظة على الثدي إلى إجراء جراحة ناجحة من الناحية الورمية ومماثلة تقريباً لاستئصال الثدي بالنسبة للنتائج، الحصول على نتيجة تجميلية مقبولة، وتحقيق معدل منخفض من النكس في الثدي المعالج. وإن الكثير من مريضات سرطان الثدي يخترن إجراء استئصال الثدي أملاً في منع النكس الموضعي. ولكن مريضة سرطان الثدي يجب أن تعرف عند اختيار المعالجة أن استئصال الثدي لا يضمن عدم حدوث النكس، فمعدلات النكس الموضعي بعد استئصال الثدي تتراوح بين 3% و 20% حسب حجم الورم، وجود الإصابة في العقد الإبطية، واستخدام المعالجة الجهازية. وتكون نسبة النكس الموضعي الإجمالية مشابهة تقريباً في الجراحة المحافظة على الثدي. أما احتمال حدوث ورم بدئي جديد في الثدي المتروك فهو مشابه له في الثدي الآخر، ذلك أن المعالجة الشعاعية التي تتلقاها المريضة بعد الجراحة من المفترض أن تقضي على أي خلايا ورمية يمكن أن تكون متبقية في الثدي.^[143]

وبناءً على هذه المعلومات فإن على الجراحين أن يوجهوا مريضاتهم باتجاه الجراحة المحافظة على الثدي حتى لو كان هناك عدد كبير من المريضات يحتجن في النهاية إلى استئصال الثدي، وذلك لأن معدلات البقيا الإجمالية لن تتأثر في حال إجراء العمل الجراحي المناسب في الاستئصال المناسب وبالطريقة المناسبة.^[144]

لمحة تاريخية عن تطور جراحة سرطان الثدي

تعتبر ورقة البردي التي اكتشفها Smith (والتي تعود إلى عام 3000-2500 قبل الميلاد) أقدم الوثائق المعروفة التي أتت على ذكر سرطان الثدي. لقد حدثت حالة السرطان التي ذكرت في هذه الوثيقة لدى رجل، ولكن الوصف كان شاملاً لمعظم المظاهر السريرية الشائعة التي نعرفها اليوم عن سرطان الثدي لدى النساء. وعند وصف هذه الحالة فقد أشار الكاتب إلى أنه «لا توجد معالجة».^[145]

أما الإشارات التاريخية الأخرى لسرطان الثدي فقد كانت قليلة حتى القرن الأول للميلاد. قام Celsus في مجلة *De Medicina* بالتعليق على قيمة الجراحة في سرطان الثدي الباكر: «لا يمكن إزالة هذه الآفات إلا الباكرة منها، أما البقية فهي تتهيج بأي طريقة أخرى من المعالجة. كلما كان العمل الجراحي أكثر عنفاً، كلما تقدمت هذه الآفات بشكل أكثر غضباً».^[146]

وفي القرن الثاني قام Galen بتسجيل مشاهداته السريرية الكلاسيكية: «لقد رأينا في الثدي ورماً يشابه حيوان السرطان تماماً. فكما يمتلك السرطان أرجلاً على جهتي جسمه، فإن الأوردة التي تنتشر من هذا النمو غير الطبيعي تتخذ شكل أرجل السرطان. لقد تمكنا من شفاء هذا المرض في مراحله الباكرة، ولكن لم يتمكن أحد من شفائه عند وصوله إلى حجم كبير. وقد حاولنا في جميع العمليات أن نستأصل الورم مع جزء من النسيج الطبيعي من حوله». وقد عزا نظام غالين السرطان إلى زيادة الصفراء السوداء (black bile) واستنتج أن استئصال الآفة الموضعية لا يشفي اضطراب التوازن الجهازي. وقد سيطرت نظريات غالين على الوسط الطبي حتى عهد النهضة. وقد اعتبر معظم الجراحين ذوي السمعة الحسنة التداخل الجراحي محاولة عديمة النفع ودون جدوى. ولكن، بدءاً من Morgagni، فإن الاستئصال الجراحي أصبح يجرى بشكل أكبر من ذي قبل، بما في ذلك بعض المحاولات الباكرة لإجراء استئصال الثدي وتجريف الإبط.^[146]

وقد أنكر Dran النظرية الخلطية لغالين في القرن الثامن عشر وصرح بأن سرطان الثدي هو مرض موضعي ينتشر عن طريق الأوعية اللمفاوية إلى العقد اللمفية الإبطية. وقد كان يستأصل أي عقد لمفية إبطية متضخمة بشكل روتيني عند التداخل الجراحي على أي سيدة لديها سرطان الثدي.^[147]

وفي القرن التاسع عشر أكد Moore من مستشفى Middlesex في لندن على الاستئصال التام للثدي في حالات السرطان، مبيناً أن العقد اللمفية المجسوسة يجب أن تستأصل كذلك. ودعم Banks مفاهيم Moore في محاضرة أمام الهيئة الطبية البريطانية في عام 1877، وأوصى

باستئصال العقد اللمفية الإبطية حتى في حال غياب العقد المجسوسة، وبذلك فقد أدرك أن الإصابة الخفية في العقد الإبطية كانت موجودة في كثير من الحالات.^[148]

وفي عام 1894 ذكر Halsted و Meyer العمليات التي قاما بإجرائها لمعالجة سرطان الثدي. ومن خلال معدلات السيطرة الموضعية الناحية على المرض التي توصل إليها هذان الجراحان بعد الاستئصال الجراحي فقد أصبح استئصال الثدي الجذري المعالجة المتبعة في تلك الحقبة. وقد أوصى كل من هالستد وماير بإجراء التجريف التام للعقد اللمفية الإبطية في المستويات I حتى III. وكانا يستأصلان العصب الصدري الطويل والحزمة العصبية الوعائية الصدرية الظهرية بشكل روتيني مع محتويات الإبط.^[149]

وفي عام 1943 وصف Stout و Haagensen العلامات الشكلية لسرطان الثدي، والتي تتضمن وذمة جلد الثدي، تفرح الجلد، التثت على جدار الصدر، وجود عقدة لمفية إبطية قطرها يتجاوز 2.5 سم، ووجود عقد لمفية إبطية مثبتة. إذا كانت هناك علامتان أو أكثر فإن احتمال حدوث النكس الموضعي يبلغ 42% مع نسبة بقيا لا تتجاوز 2% لخمس سنوات. وحسب هذه الموجودات فقد صرحا بأن النساء اللواتي يبدن هذه العلامات الشكلية هن غير قابلات للمعالجة بالجراحة الجذرية. وقد تم استبعاد حوالي 25% من النساء من الجراحة بالاعتماد على هذه المعايير. واليوم، ومع المسح الشامل بواسطة تصوير الثدي، فإن 10% من النساء فقط يعانين من حالات متقدمة كهذه من سرطان الثدي.^[150] في عام 1948 أوصى Patey و Dyson من مستشفى Middlesex في لندن بإجراء استئصال الثدي الجذري المعدل لتدبير سرطان الثدي المتقدم القابل للجراحة، حيث فسرا ذلك بأنه «إلى أن يتم العثور على دواء فعال في معالجة سرطانة الثدي، فإن نسبة كبيرة من هذه الحالات ستنتهي بالوفاة». وتضمن التكنيك الذي اتبعه إزالة الثدي والعقد اللمفية الإبطية مع المحافظة على العضلة الصدرية الكبرى. وقد بينا أن استئصال العضلة الصدرية الصغرى قد سمح بالوصول إلى العقد اللمفية الإبطية في المستويات I حتى III وإزالتها. وفيما بعد أوصى Madden بإجراء استئصال الثدي الجذري المعدل مع المحافظة على كل من العضلتين الصدريتين الكبرى والصغرى، رغم أن هذه المقاربة قد منعت من التسليخ الكامل للعقد اللمفية في المستوى العلوي (III) من الإبط.^[151]

وفي السبعينيات من القرن الماضي حدث تحول من الاستئصال الجذري حسب هالستد إلى استئصال الثدي الجذري المعدل، حيث شكلت هذه العملية أكثر الإجراءات اتباعاً من قبل الجراحين الأمريكيين لمعالجة سرطان الثدي. وقد اعترف هذا التحول بأن (1) استئصال العضلة الصدرية الكبرى لم يكن أساسياً للسيطرة على معدل النكس الموضعي الناحي في المرحلتين الأولى والثانية من سرطان الثدي، و(2) لم تتمكن أي من العمليتين، الاستئصال الجذري أو الاستئصال المعدل، من السيطرة على معدل النكس الموضعي الناحي في المرحلة الثالثة من سرطان الثدي.^[151]

لقد قام المشروع الوطني لجراحة الثدي والأمعاء بإدارة Fisher وزملائه بمقارنة المعالجة الموضعية والناحية لسرطان الثدي. تم الحصول على تقديرات الحياة الخاصة بـ 1665 سيدة تمت متابعتها لمدة 120 شهراً. قامت هذه الدراسة بتصنيف النساء اللواتي لديهن عقد سلبية بشكل عشوائي في ثلاث مجموعات: (1) استئصال الثدي الجذري حسب هالستد، (2) استئصال الثدي التام مع المعالجة الشعاعية، و(3) استئصال الثدي التام لوحده. تمت معالجة النساء اللواتي لديهن عقد إيجابية سريريا بالاستئصال الجذري أو الاستئصال التام مع المعالجة الشعاعية. لم تكن هناك اختلافات في البقيا بين المجموعات الثلاث سلبية العقد أو بين المجموعتين إيجابيتي العقد. وبشكل موافق لم تكن هناك اختلافات في البقيا خلال المتابعة لمدة 5 سنوات الأولى والثانية.^[152]

إن التقدم الأبرز في مجال جراحة سرطان الثدي كان الحصول على نظرة جديدة حول طريقة تدبير الثدي نفسه. لقد بدأ ذلك من خلال طرح سؤال مهم للغاية: هل يمكن للأشعة أن تسيطر على الإصابة المجهريّة في الثدي؟ لقد قام عدد من الجراحين بإجراء الجراحة المحافظة على الثدي حتى منذ عام 1965، ومن أبرزهم «فرانسوا بكاليز» في فرنسا و«روث غوتمان» في الولايات المتحدة، رغم عدم وجود أدلة مثبتة على فعالية هذه المعالجة. وأجريت دراسات أولية على هذا الموضوع في مستشفى Guy في لندن مع نتائج غير قاطعة.^[153] ولكن أول الدراسات المقارنة حول الجراحة المحافظة على الثدي أجريت في ميلانو في إيطاليا عام 1973 وذلك من قبل «أومبيرتو فيرونيسي»، ثم من خلال المراحل اللاحقة من المشروع الوطني لجراحة الثدي والأمعاء (NSABP) في الولايات المتحدة عام 1976 بإدارة «برنارد فيشر». وقد أكدت هذه الدراسات أن استئصال الورم البدني فقط ومن ثم تشيع كامل الثدي يشكل معالجة فعالة ومماثلة لاستئصال الثدي في معظم الأورام المبكرة، وهو يتميز بأنه يمنح المريضة فائدة كبيرة من الناحية التجميلية. وبالاعتماد على هذه النتائج فقد أوصت المعاهد الوطنية للصحة في الولايات المتحدة عام 1990 بأن الجراحة المحافظة على الثدي هي المعالجة الجراحية المفضلة لسرطان الثدي في المرحلتين I و II.^[154]

أما خزعة العقدة اللمفاوية الحارسة فقد تم تطبيقها لأول مرة في عام 1997. وبعد أن ظهرت نتائجها وميزاتها في إمكانية تجنب تجريف الإبط في الكثير من المرضى فقد تم تبنيها على نطاق واسع. وبذلك فإن جراحة سرطان الثدي قد أصبحت محدودة للغاية من خلال تطبيق الجراحة المحافظة على الثدي مع خزعة العقدة الحارسة، بعد أن كانت تشمل استئصال الثدي الجذري أيام هالستد.^[156] وقد كانت التطورات التي طرأت على المعالجات المساندة مساهمة للتطورات التي طرأت على المعالجة الجراحية. فمنذ السبعينيات من القرن الماضي تم تحقيق تقدم واضح في المشاركة بين الجراحة، المعالجة الشعاعية، والمعالجة الكيماوية للسيطرة على النكس الموضعي والنكس

الناحي، تعزيز البقاء، وزيادة إمكانية المحافظة على الثدي. كما تطورت معالجة الحالات المتقدمة من سرطان الثدي ليتم تحقيق السيطرة الناحية الموضعية على النكس في حوالي 80% من النساء اللواتي يعانين من سرطان الثدي المتقدم.^[157]

اختيار المريضة المناسبة لاستئصال الثدي الرباعي

يلعب الجراح دوراً أساسياً ومحورياً في تدبير سرطان الثدي، والقرار الأهم في هذا المجال هو تحديد فيما إذا كانت المريضة بحاجة لاستئصال الثدي أو أن من الممكن تدبيرها بنجاح من خلال الجراحة المحافظة على الثدي. هناك عدة استطببات للجراحة المحافظة على الثدي، وهناك مضادات استطببات مطلقة ونسبية للجراحة المحافظة على الثدي، وهناك بعض الحالات الأخرى التي يعتقد بأنها مضادات استطببات رغم أنها لا تمنع من إجراء هذه الجراحة. وعلى الجراح أن يأخذ جميع هذه العوامل بعين الاعتبار لتحديد فيما إذا كانت المريضة مرشحة للمحافظة على الثدي أم لا، والتي نلخصها في الجدول (21).

الجدول (21). العوامل التي تحدد اختيار المريضة المناسبة للجراحة المحافظة على الثدي.^[174-158]

الاستطببات

- سرطان الثدي الموضع من النمط القنوي (DCIS) المحدود في ربع واحد فقط من الثدي.
- سرطان الثدي الغازي (المرحلتان I و II وبعض الحالات في المرحلة III).

مضادات الاستطببات المطلقة

- تعدد المراكز: وجود اثنين أو أكثر من الأورام البديئية في أرباع مختلفة من الثدي.
- وجود تكتلات دقيقة منتشرة غير محددة أو مشبوهة على الماموغرام.
- سوابق المعالجة الشعاعية على جدار الصدر في منطقة الثدي المصاب.
- سرطان الثدي في الثلث الأول أو الثاني من الحمل.
- الحصول على حواف إيجابية الخلايا الورمية بعد محاولات جراحية عديدة.
- عدم رغبة المريضة بتلقي المعالجة الشعاعية.
- عدم قدرة المريضة على متابعة المعالجة الشعاعية بعد الجراحة.
- نكس سرطان الثدي بعد الاستئصال المحافظ السابق لسرطان الثدي.

مضادات الاستطببات النسبية

- أمراض الكولاجين الفعالة.
- نسبة حجم الورم إلى حجم الثدي كبيرة.
- الورم قريب للغاية من حواف القطع.
- عدم رغبة المريضة بإجراء الاستئصال المحافظ خوفاً من حدوث النكس.

حالات لا تشكل مضادات استطببات

- تعدد البؤر: وجود عدة بؤر من السرطان الغازي في العينة النسيجية أو وجود تكتلات غير مشتبهة في ربع آخر من الثدي.
- وجود الانتقالات إلى العقد اللمفاوية الإبطية.
- الأعمار المبكرة والأعمار المتقدمة.
- الخصائص الإنذارية السيئة.
- الأورام المتوضعة تحت اللعوة.
- سوابق تكبير الثدي بواسطة الزرائع.
- الحالات الوراثية من سرطان الثدي.

تقييم المريضة لاستئصال الثدي الرباعي

يشمل تقييم المريضة عدة خطوات قبل اتخاذ القرار بالمعالجة المناسبة. في البداية يجب استكمال القصة السريرية والفحص السريري لدى المريضة كما ذكرنا سابقاً. بعد ذلك يتم الاطلاع على نتيجة الماموغرام في الثديين معاً على أن تكون خلال فترة 3 أشهر على الأكثر. وتشمل

دراسة الماموغرام تحديد حجم الورم بشكل دقيق، البحث عن التكتلات المجهرية، وامتداد هذه التكتلات في الكتلة الورمية وخارجها وكذلك في الثدي الآخر.^[63]

بعد ذلك يتم مراجعة تقارير التشريح المرضي التي تشمل النمط النسيجي للورم وحالة المستقبلات الهرمونية. ولذلك فإن الخزعة اللبية أو الخزعة الشقية (وليس FNA) هي الطريقة المثالية للحصول على عينة نسيجية حين تؤخذ الجراحة المحافظة على الثدي بعين الاعتبار لدى المريضة.^[90]

إن المرحلة الأكثر صعوبة هي تقييم رغبة المريضة وتوقعاتها. ويحتاج ذلك إلى مناقشة مزايا ومسئول كل من الطريقتين المطروحتين للجراحة، وذلك بالنسبة لاختلاطات المعالجة، احتمالات النكس الموضعي، التأثير على الناحية التجميلية والنفسية، والبقيا على المدى الطويل.^[158]

استطببات استئصال الثدي الربعي

سرطان الثدي الموضع

كما ذكرنا في فقرة التصنيف التشريحي المرضي لسرطان الثدي فإن سرطان الثدي الموضع يكون قنويًا (DCIS) أو فصيصيًا (LCIS). ونظراً لأن LCIS يعتبر مؤشراً لازدياد الخطورة وليس حالة سابقة حتماً للسرطان الغازي، فإن المعالجة الحالية لـ LCIS هي المراقبة مع أو بدون إعطاء التاموكسيفين. وتهدف المعالجة إلى الوقاية من السرطان الغازي أو تشخيصه باكراً، والذي سيتطور في 25-35% من هؤلاء النسوة. ولا توجد فائدة من استئصال LCIS، حيث يظل المرض كلا الثديين بشكل منتشر، وتكون خطورة تطور السرطان الغازي متشابهة في الجهتين. يجب أخذ استعمال التاموكسيفين بعين الاعتبار كطريقة لتخفيف الخطورة في النساء اللواتي يشخص لديهن LCIS. ولذلك لا يكفي معالجة LCIS بالاستئصال الجراحي المحافظ، ولا يعتبر LCIS أحد استطببات الجراحة المحافظة لسرطان الثدي.^[112]

أما إذا كانت المريضة تعاني من DCIS وكانت هناك علامات على انتشار المرض (في ربعين أو أكثر من الثدي) فإنها ستحتاج إلى استئصال الثدي. ولكن إذا كانت الآفة موضعية فيوصى باستئصال الكتلة فقط مع تطبيق المعالجة الشعاعية. يمكن تدبير الدرجات المنخفضة من DCIS من النمط الصلب، المصفوي، أو الحليمي، والتي تكون الآفة فيها أصغر من 0.5 سم قطراً، من خلال استئصال الكتلة فقط. في حالات DCIS غير المجسوسة تستخدم وسائل تحديد موضع الكتلة بواسطة إبرة لتوجيه الاستئصال الجراحي. ويجرى تصوير الكتلة المستأصلة بهدف التأكد من استئصال الكتلة السرطانية بشكل كامل. وتؤخذ المعالجة الهرمونية بعين الاعتبار في جميع حالات DCIS.^[159]

ورغم ذلك فإن استئصال الثدي يشكل المعيار الذهبي للمعالجة في DCIS، حيث تبلغ نسبة النكس الموضعي ومعدلات الوفيات بعد استئصال الثدي أقل من 2%. وتكون نسبة الوفيات مماثلة في النساء المعالجات باستئصال الكتلة مع المعالجة الشعاعية المساندة، ولكن معدل النكس يرتفع إلى 9%، مع العلم بأن 45% من حالات النكس تكون بشكل سرطان غازي.^[160]

وقد لاحظ بعض الباحثين أن نسبة النكس في حالات DCIS كانت في أعلى قيمها حين كان حجم السرطان أكبر من 2.5 سم، حين لم تُطبق معايير التأكد من سلامة حواف القطع بالتشخيص النسيجي، وحين كانت DCIS من النمط الزواني. وقد لاحظنا أن النكس قد حدث بنسبة مرتفعة في مكان الجراحة السابقة، مما يشير إلى أن السبب المسؤول عن النكس هو عدم استئصال DCIS بشكل جيد، وليس الخصائص البيولوجية للسرطان.^[161-162]

سرطان الثدي الغازي الباكر

يعرف سرطان الثدي الغازي الباكر بأنه سرطان الثدي في المرحلتين I و II. وتكمن فعالية المعالجة الجراحية المحافظة في هذه المرحلة المبكرة من سرطان الثدي في أن نسب البقيا الخالية من المرض، البقيا مع غياب النقائل، والبقيا الإجمالية قد كانت مماثلة لها في استئصال الثدي التام بعد فترة متابعة بلغت 5 و 8 سنوات، سواء طبقت المعالجة الشعاعية أم لم تطبق. ولكن نسبة نكس السرطان في نفس الثدي كانت أعلى في مجموعة استئصال الكتلة التي لم تتلقى المعالجة الشعاعية. وقد دعمت هذه الموجودات تطبيق استئصال الكتلة والمعالجة الشعاعية في المراحل I و II من سرطان الثدي. وقد كانت معدلات النكس في الثدي المصاب أعلى في مجموعة استئصال الكتلة فقط (35%) منها في مجموعة استئصال الكتلة مع تطبيق المعالجة الشعاعية المساندة (10%).^[158,163]

وفي الوقت الحاضر فإن استئصال الثدي مع تقييم حالة العقد الإبطية والمحافظة على الثدي (استئصال الكتلة مع تقييم حالة العقد الإبطية والمعالجة الشعاعية) تعتبر طرقاً متكافئة في معالجة المرحلتين I و II من سرطان الثدي. إن وجود اعتلال عقد لمفية إبطية أو إصابة العقدة الحارسة تستوجب تجريف العقد اللمفية الإبطية. ويؤخذ الحفاظ على الثدي بعين الاعتبار في جميع المريضات نظراً للمزايا التجميلية الهامة.^[164]

مضادات الاستطباب

إن مضادات الاستطباب المطلقة تلغي إمكانية المحافظة على الثدي بشكل كامل، وفي هذه الحالة يتم اللجوء إلى المعالجة المعيارية التي تشمل استئصال الثدي الجذري المعدل مع تدبير الإبط. أما مضادات الاستطباب النسبية فهي حالات لا تشكل مضاد استطباب مطلق ولكن يفضل فيها عدم اللجوء إلى الاستئصال المحافظ على الثدي نظراً لأن نسبة النكس أو حدوث الاختلاطات الناجمة عن المعالجة المساندة (وخاصة الشعاعية) تكون مرتفعة.^[158]

مضادات الاستطباب المطلقة

يشكل تعدد المراكز مضاد استطباب مطلق للجراحة المحافظة على الثدي. ويعني ذلك وجود اثنين أو أكثر من الأورام في أرباع مختلفة من الثدي. إذا كان لدى المريضة ورم مشخص في الثدي مع آفة أخرى مشتبها بالفحص السريري أو الاستقصاء الشعاعي فيجب إجراء الخزعة من الآفة الثانية قبل الجراحة، حتى لو احتاج الأمر إلى الخزعة الاستئصالية. وهذه الحالة هي مضاد استطباب مطلق لأن إجراء استئصال الكتلة الورمية لأكثر من ورم في نفس الثدي يترافق مع معدلات نكس مرتفعة (>30%) فضلاً عن النتيجة التجميلية السيئة.^[158] يجب الانتباه إلى أن تعدد المراكز ليس مكافئاً لتعدد البؤر. تعدد البؤر هو وجود بؤر متعددة من الورم لدى إجراء الفحص النسيجي للعينة المستأصلة، والذي يرتبط بطريقة نمو الورم. وبذلك فإن تعدد البؤر لا يشكل مضاد استطباب للجراحة المحافظة على الثدي طالما أمكن الحصول على حواف قطع سليمة.^[165]

يشكل وجود التكتلات المجهرية المنتشرة على الماموغرام، والتي تمتد خارج الربع المصاب من الثدي، أحد مضادات الاستطباب المطلقة الأخرى للجراحة المحافظة على الثدي. وهذه الحالة تمثل غالباً DCIS ممتدة في عدة أرباع من الثدي وربما خارج حدود السرطان الغازي.^[64,116]

تشكل سوابق المعالجة الشعاعية لمنطقة الثدي مضاد استطباب مطلق أيضاً للجراحة المحافظة على الثدي، وذلك لأن إعطاء الشوط العلاجي المطلوب بعد الجراحة سيؤدي إلى جرعة إجمالية مرتفعة جداً على جدار الصدر. ويشمل ذلك النساء اللواتي تلقين المعالجة الشعاعية لداء هودجكين. كما أن المريضة التي خضعت سابقاً للجراحة المحافظة على الثدي وحدث لديها نكس للورم في نفس الثدي لا يمكن أن تخضع مجدداً للجراحة المحافظة على الثدي، وذلك بسبب عدم إمكانية تطبيق التشعيع مجدداً على الثدي نفسه، ولذلك في هذه الحالات يجري استئصال الثدي مباشرة. أما تلقي المعالجة الشعاعية في أماكن أخرى من الجسم فهو ليس مضاد استطباب مطلق للمعالجة.^[158] يشكل الحمل في الثلثين الأول أو الثاني مضاد استطباب لتشعيع الثدي. وقد يكون من الممكن إجراء الجراحة المحافظة على الثدي في الثلث الأخير من الحمل بحيث يتم تأجيل التشعيع لما بعد الولادة.^[166]

بالإضافة إلى ذلك فلا يمكن إعطاء المعالجة الشعاعية إذا لم تكن المريضة ترغب بتلقي هذه المعالجة، مثلاً حين تريد المريضة أن تتجنب التأثيرات الجانبية لهذه المعالجة. وفي بعض الأحيان لا تكون المريضة قادرة على متابعة المعالجة الشعاعية بعد الجراحة، مثلاً حين لا تكون هناك مراكز مؤهلة لإعطاء هذه المعالجة بالشكل الصحيح أو حين تكون هناك أسباب جغرافية أو اجتماعية تمنع المريضة من الحضور المتكرر إلى مركز المعالجة الشعاعية. وفي جميع هذه الحالات فإن الجراحة المحافظة على الثدي تصبح مضاد استطباب مطلق نظراً لأن من غير الممكن الاستغناء عن المعالجة الشعاعية.^[158]

وأخيراً فإن الحصول على حواف قطع إيجابية بالخزعة المجمدة بشكل مستمر عند إجراء الاستئصال يشكل مضاد استطباب للاستمرار بالجراحة المحافظة على الثدي، ويجب التحول إلى استئصال الثدي في هذه الحالة. ورغم أن المريضة ستلتقى المعالجة الشعاعية بجميع الأحوال بعد الجراحة، إلا أن غاية الجراحة في هذه الحالات هي تنظيف الثدي من الورم بشكل كامل، ولا يتم ذلك إلا من خلال تحقيق الاستئصال مع هامش أمان سلبي.^[167]

مضادات الاستطباب النسبية

يعتبر بعض اختصاصيي معالجة الأورام بأن أمراض النسيج الرخوة تشكل مضاد استطباب مطلق للمحافظة على الثدي نظراً لأن العديد من هؤلاء المريضات لا يتحملن المعالجة الشعاعية بشكل جيد. ولكن هذه الحالات يمكن أن تعتبر مضاد استطباب نسبي، وذلك حسب نوع المرض الذي تعاني منه المريضة والخطورة النسبية للمعالجة. ويشكل تصلب الجلد مثلاً مضاد استطباب مطلق، أما التهاب العضلات المتعدد فهو لا يترافق مع ارتكاس شديد للمعالجة الشعاعية ويمكن تحملها عادة من قبل المريضات.^[168]

يشكل كبير حجم الورم أيضاً مضاد استطباب نسبي للمعالجة. ومن الملفت للنظر أنه لا توجد قواعد ثابتة بالنسبة لحجم الورم المناسب للجراحة المحافظة على الثدي، فإذا كان حجم الثدي كبيراً فيمكن للمريضة أن تخضع للجراحة المحافظة حتى لو كان حجم الورم 4 سم أو 5 سم مع

الحصول على نتيجة تجميلية جيدة. ويمكن حتى أن تؤخذ المعالجة بعين الاعتبار في الأورام الأكبر من ذلك من خلال إعطاء المعالجة الكيماوية المساندة قبل الجراحة لتصغير حجم الورم.^[169,170]

إذا كانت حواف القطع قريبة جداً من الورم فإن ذلك قد يشكل مضاد استطباب نسبي للجراحة المحافظة على الثدي. ومن جديد فهناك خلاف كبير حول المسافة التي يجب أن تتوفر بين حافة الورم الخارجية وحافة القطع، ولا يوجد تعريف ثابت للحواف القريبة. وقد تحدثنا عن هذا الموضوع في فقرة لاحقة حول حواف القطع وهامش الأمان. ولنفس السبب فإن عدم التأكد من سلامة حواف القطع يشكل مضاد استطباب نسبي لإجراء الجراحة المحافظة على الثدي، مثلاً حين لا يذكر المشرح المرضي حالة حواف القطع بعد دراسة العينة المستأصلة، وبالتالي لا يمكن للجراح أن يتأكد من أن العينة المستأصلة قد شملت الورم بشكل كامل.^[167]

وأخيراً فإن عدم رغبة المريضة بإجراء الاستئصال المحافظ على الثدي يشكل أحد مضادات الاستطباب النسبية. وإن ما يدفع المريضة عادة لرفض هذه المعالجة هو الخوف من حدوث النكس في الثدي المتروك، حيث تطلب المريضة إجراء استئصال الثدي بشكل كامل وعدم ترك أي جزء من الثدي (رغم أن ذلك لن يؤدي من الناحية العملية إلى إلغاء النكس الموضعي).^[158]

الحالات التي لا تشكل مضاد استطباب لاستئصال الثدي الربعي

هناك عدة مظاهر قد تترافق مع زيادة نسبة حدوث النكس وتجعل الجراحين لا يميلون لإجراء الجراحة المحافظة على الثدي، ولكن مثل هذه الحالات لا تشكل بالضرورة مضاد استطباب للجراحة، ويمكن إجراء الجراحة المحافظة على الثدي في هذه الحالات بنجاح مع الحصول على نتائج جيدة.^[158]

إن أشيع هذه الحالات التي لا تشكل مضاد استطباب للجراحة المحافظة على الثدي هي وجود الانتقالات إلى العقد اللمفاوية الإبطية، سواء كانت سريرية أم نسيجية. بما أن إصابة العقد الإبطية تترافق بطبيعة الحال مع زيادة احتمال أن يكون المرض قد انتشر جهازياً، فإن معدلات البقيا الإجمالية لن تتأثر بشكل كبير بنوع المعالجة الموضعية المطبقة على الثدي، أي أنها لن تتغير كثيراً سواء خضعت المريضة للاستئصال الجذري المعدل أو الاستئصال المحافظ على الثدي، وذلك لأن الورم قد خرج من الثدي ووصل إلى الإبط. ولذلك فمن الأفضل منح المريضة فرصة الحصول على نتيجة تجميلية جيدة وإجراء الاستئصال المحافظ على الثدي في هذه الحالات حتى لو كانت هناك انتقالات إبطية، طالما كان الورم البدئي يحقق شروط الاستئصال المحافظ.^[130]

لا يشكل العمر المتقدم مضاد استطباب للجراحة المحافظة على الثدي. ويجب أن نعتبر بأن العمر الفيزيولوجي والأمراض المرافقة لدى المريضة هي العوامل التي تحدد إمكانية تطبيق المعالجة الموضعية في سرطان الثدي، وليس العمر الزمني للمريضة. ومن الخطأ للغاية الافتراض بأن المريضة المسنة هي أقل اهتماماً أو تأثراً بمظهرها من المريضة الشابة.^[171]

وفي الوقت نفسه فإن الأعمار المبكرة لا تشكل أيضاً مضاد استطباب للجراحة. وقد ذكرت بعض الدراسات أن النساء الشابات يبدن نسبة أعلى من النكس وبالتالي يفضل إجراء استئصال الثدي لديهن منذ البداية. ولكن يجب أن نتذكر أن الأورام المشاهدة لدى الشابات (35-40 سنة) تبدي أيضاً خصائص إنذارية سيئة (ارتفاع الدرجة النسيجية، الغزو الوعائي، سلبية المستقبلات الهرمونية) وبالتالي فهي تترافق أصلاً مع نسبة مرتفعة من الإصابة الجهازية.^[158]

لا يشكل توضع الورم أي مضاد استطباب للجراحة المحافظة على الثدي. حين يتوضع الورم بشكل سطحي تحت منطقة الحلمة واللوة فسيحتاج إلى استئصالها أيضاً لتحقيق حواف سليمة، ولا يشكل ذلك مضاد استطباب للمعالجة، ولكن يجب مناقشة ذلك مع المريضة قبل الجراحة. وفي هذه الحالات يبقى استئصال منطقة الحلمة واللوة وإجراء المعالجة التجميلية لاحقاً أفضل بكثير من استئصال الثدي كاملاً.^[158] إذا كانت المريضة قد خضعت في السابق لتكبير الثدي باستخدام زرائع صناعية فهذه الحالة لا تشكل كذلك مضاد استطباب للجراحة المحافظة على الثدي. إذا أمكن إجراء الاستئصال الموضعي دون خرق القواعد الأساسية (أي الاستئصال التام للورم مع هامش أمان سلبي وتدمير الإبط ثم التشيع) فإن المحافظة على الثدي هي أمر ممكن، رغم أن النتيجة التجميلية تكون أسوأ عادة نظراً لأن المعالجة الشعاعية قد تؤدي إلى تشوه الطعم المستخدم.^[172]

وأخيراً فإن الحالات الوراثية من سرطان الثدي لا تشكل على الإطلاق مضاد استطباب للجراحة المحافظة على الثدي. كثير من النساء اللواتي يعانين من طفرات في BRCA يطلبن المحافظة على الثدي، وهذا الأمر ممكن بعد توعية المريضة حول زيادة الخطورة لديها. ولا يشكل ذلك مضاد استطباب للجراحة المحافظة على الثدي طالما كانت المريضة ملتزمة بتوصيات المتابعة.^[173]

العوامل التي تحدد اختيار المعالجة: استئصال الثدي أم الاستئصال المحافظ؟

حسب ما ذكرنا في الفقرات السابقة فإن اتخاذ القرار بإجراء الاستئصال المحافظ لسرطان الثدي أو باستئصال الثدي قد لا يكون قراراً سهلاً دائماً، وهو قرار يعتمد على عدد من العوامل ويجب اتخاذه من خلال دراسة حالة كل مريضة على حدة، وذلك بعد شرح المحاسن والمساوئ المختلفة لهذا النوع من الجراحة.^[174]

وسنلخص فيما يلي العوامل التي تحدد اختيار المعالجة لدى هؤلاء المريضات:

- حجم الكتلة نسبة إلى حجم الثدي: ونؤكد على هذه النسبة باعتبارها أكثر أهمية من حجم الكتلة بشكل مطلق. فإذا كانت هناك كتلة سرطانية بحجم 3 سم في ثدي صغير نسبياً فهي قد لا تكون مرشحة للاستئصال المحافظ، ولكن قد تكون كتلة أخرى بحجم 4 سم في ثدي كبير الحجم مرشحة للاستئصال المحافظ.^[158,169]
- توضع الورم: يؤثر توضع الورم على المعالجة المختارة. إذا كان الورم يتوضع خلف الحلمة واللوة فإن ذلك لا يشكل مضاد استئصال لتطبيق المعالجة المحافظة على الثدي، ويمكن أن يعالج بالاستئصال القطعي للثدي. ولكن إزالة معقد الحلمة واللوة سيؤثر بشكل كبير على النتيجة التجميلية، وقد تفضل المريضة في هذه الحالة إجراء الاستئصال الكامل للثدي لتوفر على نفسها مشقة المعالجة الشعاعية والمتابعة الحثيثة بعد المعالجة. بالإضافة إلى ذلك فقد يكون من الصعب الحصول على نتيجة تجميلية جيدة من خلال الجراحة المحافظة على الثدي في الآفات المتوضعة في المنطقة السفلية للثدي، والتي يؤدي استئصالها إلى انزياح الحلمة واللوة إلى الأسفل.^[175,176]
- وجود الإصابات متعددة المراكز أو متعددة البؤر: تعرف الإصابات متعددة المراكز بأنها وجود السرطان في أكثر من ربع من الثدي، وهي تشكل مضاد استئصال للمعالجة المحافظة على الثدي. أما الإصابات متعددة البؤر فهي وجود أكثر من بؤرة سرطانية في نفس الربع من الثدي، وهي لم تعد تشكل مضاد استئصال للمعالجة المحافظة كما كان الأمر في السابق.^[165]
- موجودات الماموغرام: قد تكون لدى المريضة كتلة سرطانية صغيرة الحجم محدودة في ربع واحد من الثدي، وهي مرشحة للاستئصال الموضعي المحافظ على الثدي. ولكن إذا أظهرت صورة الماموغرام وجود تكلسات ناعمة منتشرة في كامل الثدي فهذا يشير إلى احتمال وجود سرطان موضع منتشر وبالتالي يحتاج حتماً إلى استئصال الثدي.^[174]
- ملاءمة المريضة للمعالجة الشعاعية: كما ذكر أعلاه في فقرة مضادات الاستئصال فإن تلقي معالجة شعاعية سابقة على الصدر أو جدار الصدر تشكل مضاد استئصال للمعالجة الجراحية المحافظة. وبذلك فإن قرار اللجوء إلى هذه المعالجة يعتمد على حالة المريضة وحالة جدار الصدر وربما جرعة الأشعة السابقة التي تلقتها المريضة، وذلك بالتنسيق مع أخصائي المعالجة الشعاعية الذي سيعالج المريضة بعد الاستئصال الجراحي. ولذلك من الضروري في مثل هذه الحالات اتخاذ قرار الجراحة بالتنسيق مع أخصائي المعالجة الشعاعية للأورام لوضع القرار الصحيح والمناسب.^[174]
- الرغبة الشخصية للمريضة: تلعب الرغبة الشخصية للمريضة دوراً كبيراً في اختيار المعالجة رغم جميع العوامل المذكورة أعلاه. في بعض الأحيان ترفض المريضة بشكل كامل إجراء استئصال الثدي رغم أنها غير مرشحة للاستئصال المحافظ، ولا يتمكن الجراح أو طبيب الأورام من إقناعها بضرورة إجراء الجراحة. ولكن في بعض هذه الحالات (كأن يكون حجم الورم كبيراً نسبة إلى حجم الثدي) لا يمكن للجراح أن يضيق على المريضة فرصة الجراحة (وهي الفرصة الوحيدة لتحقيق الشفاء للمريضة) فيلجأ إلى المعالجة المحافظة على الثدي رغم أن المريضة ليست مرشحة لهذه المعالجة حسب الاستطببات المعتمدة.^[177]

التقنية الجراحية لاستئصال الثدي الربعي

أنواع الجراحة المحافظة على الثدي

عند الرغبة باستئصال الآفة السرطانية في مريضة تعاني من سرطان الثدي فإن هناك نوعين أساسيين لهذه الجراحة، والذين يختلفان عن بعضهما البعض باتساع الاستئصال الجراحي للآفة السرطانية والأنسجة المحيطة بها:^[142]

- الاستئصال الموضعي الواسع (wide local excision) أو استئصال الكتلة (lumpectomy): في هذه الحالة يتم استئصال الورم مع هامش أمان من النسيج المحيط به، سواء كانت الآفة عبارة عن سرطان موضع أو سرطان غازي. ويسعى الجراح في هذه الحالة لإزالة هامش أمان عياني بعرض 1 سم على الأقل من نسيج الثدي الطبيعي، والغاية الرئيسية هي الحصول على حواف سليمة بشكل كامل في التشريح المرضي النهائي.

- الاستئصال الرباعي (quadrantectomy) أو الاستئصال القطعي (segmental excision): في هذه الحالة يجري الاستئصال كما ذكر أعلاه ولكنه يوسع بحيث يشمل كامل الربع المصاب من الثدي. وتعتبر هذه العملية مفيدة بشكل خاص في الإصابات الواسعة، وخاصة حين تكون هناك سرطانية موضوعة في ربع كامل من الثدي وتحتوي على بؤرة صغيرة من السرطانية الغازية. وكذلك حين تكون حواف القطع مصابة بعد استئصال الكتلة حيث يتم توسيع الاستئصال ليشمل كامل الربع المصاب.

اختيار نوع الجراحة المحافظة

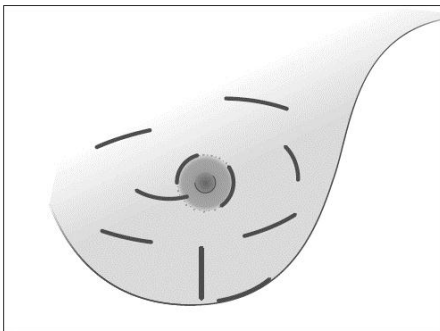
إن أحد الأسئلة الذي يطرح نفسه بقوة في الجراحة المحافظة على الثدي هو: هل نقوم باستئصال الكتلة فقط، أم أن الأمر يحتاج إلى الاستئصال الرباعي؟ تشير نتائج الدراسات بشكل عام إلى أنه كلما كان الاستئصال المحافظ للثدي أوسع كلما كانت النتائج أفضل، وذلك بالنسبة لنقص نسبة النكس الموضعي بعد الاستئصال. لقد كانت نسبة النكس الموضعي في استئصال الكتلة أعلى منها في الاستئصال الرباعي (7% مقابل 2%)، ولكن لم يشاهد فرق بالنسبة للنكس البعيد والبقيا الإجمالية.^[142] ولكن بعض الباحثين أشاروا إلى أن هذه النتائج ناجمة عن عدم كفاية الاستئصال في حال اللجوء إلى استئصال الكتلة، وخاصة بالنسبة لهامش الأمان. ولذلك فهم يؤكدون على عدم وجود فرق بين الطريقتين، طالما أمكن إجراء الاستئصال الكامل، خاصة وأن الاستئصال الرباعي يؤدي إلى نتيجة تجميلية سيئة قد تؤثر بشكل كبير على النتيجة التجميلية المرجوة من الاستئصال المحافظ لسرطان الثدي.^[167] أما المعتدلون في هذا المجال فيعتبرون بأن من المنطقي اتباع سياسة محافظة للاستئصال في الأورام صغيرة الحجم، حيث يكفي الحصول على هامش أمان مناسب حول الكتلة السرطانية، أما إذا كان حجم الكتلة أكبر فعلى الجراح ألا يتردد في إجراء الاستئصال القطعي أو الرباعي، مع استئصال الحلمة واللعوة عند الضرورة.^[163]

التقنية الجراحية

إجراء الشق الجلدي

يفضل أن يكون الشق الجلدي فوق الكتلة مباشرة وليس بعيداً عنها، وذلك لأن فتح نفق في نسيج الثدي قد يجعل الاستئصال صعباً ويعيق أخذ المزيد من الأنسجة في حال إيجابية حواف القطع. من غير الضروري دائماً استئصال جزء من الجلد مع العينة. ولكن إذا كان الورم قريباً من الجلد فيفضل أخذ قطعة مغزلية الشكل من الجلد للتأكد من سلبية الحواف الأمامية. يجب كذلك إجراء الشق بحيث يأخذ بعين الاعتبار احتمال تحويل العمل الجراحي إلى استئصال الثدي، سواء أثناء الجراحة نفسها أو لاحقاً، وذلك في حال فشل الجراحة المحافظة على الثدي.^[178] تؤدي الشقوق على محيط اللعوة إلى نتيجة تجميلية ممتازة وهي مناسبة للآفات المتوضعة قرب اللعوة، ولكنها يجب ألا تجرى إذا كانت الآفة بعيدة عن اللعوة ونحو محيط الثدي. إذا كانت الآفة متوضعة في النصف العلوي من الثدي بعيداً عن اللعوة فإن الشق الأفضل هو الشق الدائري على خطوط الجلد الطبيعية. أما في النصف السفلي من الثدي فيمكن استخدام الشق الدائري أو الشق الشعاعي حسب حجم الورم وحجم الثدي. تؤدي الشقوق الدائرية تحت اللعوة مع استئصال كمية كبيرة من الجلد أو نسيج الثدي إلى تشوه الثدي بحيث ينكمش نحن الأسفل وتصحب الحلمة مائلة للأسفل مما يؤدي إلى نتيجة تجميلية سيئة.^[178]

حين يكون الورم متوضعاً في الربع العلوي الوحشي من الثدي فربما يرغب الجراح بإجراء خزعة العقدة اللمفاوية الحارسة أو تجريف العقد اللمفاوية الإبطية عبر شق واحد طويل، ولكن يفضل تجنب هذه المقاربة لأنها ستؤدي إلى إجراء شق طويل عبر الثنيات الجلدية الإبطية وبالتالي حدوث النقع والتشوه. بالإضافة إلى ذلك فهذا الشق يضلل طبيب المعالجة الشعاعية بالنسبة لمكان تطبيق جرعة الأشعة. ولذلك يفضل إجراء تجريف الإبط عبر شق آخر منفصل حتى لو كان يبعد 2 أو 3 سم عن الشق الذي تستأصل عبره الكتلة الورمية.^[178]



الشكل (27). يجري الشق المستخدم في الجراحة المحافظة على الثدي حسب خطوط الارتخاء الجلدي باستثناء أورام النصف السفلي من الثدي حيث يفضل الشق العمودي على اللعوة.

[Source: Barber et al. Breast Cancer: An Atlas of Investigation and Management, Aesthetic aspects of the treatment of breast cancer, page 97. Oxford Clinical Publishing, 2008]

استئصال الكتلة

بعد إجراء الشق الجلدي يتم تحرير الشرائح الجلدية فوق منطقة الورم. ومن المهم أن لا تكون الشرائح رقيقة جداً لأن ذلك يؤدي إلى التقفع عند تطبيق الأشعة وبالتالي يصبح مكان الاستئصال منخماً نحو داخل الثدي. وحين تكون الشرائح أكثر سماكة فإن الشفاء يكون أفضل بكثير. يساعد النسيج تحت الجلد في دعم الجلد، وتؤدي المحافظة عليه إلى إبقاء الشكل الطبيعي للثدي.^[180]

يفضل المحافظة على جزء من نسيج الثدي السطحي لدعم النتيجة التجميلية، فإذا كان الورم عميقاً في الثدي فيتم قطع نسيج الثدي بعمق 1 سم قبل أن يبدأ التسليخ نحو المحيط، وإذا كان الورم سطحياً للغاية فيجب كما ذكرنا استئصال جزء من الجلد المغطي له لتحقيق سلبية الحواف الأمامية وتجنباً لتسليخ شرائح جلدية رقيقة جداً في حال إبقاء هذا الجزء من الجلد. أما إذا كان التوضع متوسطاً فيتم تسليخ الشرائح الجلدية بزاوية 45 درجة.^[181]

بعد الانتهاء من تسليخ الشرائح الجلدية حول الورم يتم القطع حول الورم وصولاً إلى جدار الصدر. وعلى الجراح أن يتابع الورم طوال العمل الجراحي للتأكد من الحصول على حواف سلبية. ويجب أن يؤخذ هامش أمان من نسيج الثدي الطبيعي بعرض حوالي 1 سم بحيث يكون الورم في المركز. ويحتاج ذلك إلى شق مناسب، فإذا كان الشق صغيراً فقد لا يكون من الممكن إجراء التسليخ الكافي وقد يؤدي ذلك إلى إيجابية الحواف، وقد يستوجب إعادة الاستئصال مما يؤثر سلباً على النتيجة التجميلية.^[180-181]

يجري الاستئصال بواسطة المشروط، المقص، أو المخثر الكهربائي، وذلك حسب تفضيل الجراح. يفضل العديد من الجراحين إجراء القطع بواسطة المخثر الكهربائي للمحافظة على الإرقاء خلال مراحل العمل الجراحي وتحسين الرؤية. ولكن تأثير المخثر الكهربائي على العينة قد يعيق قدرة المشرح المرضي على تحديد حالة الحواف. يؤدي القطع بواسطة المشروط أو المقص إلى تحديد حالة الحواف بشكل أفضل، ويخصص المزيد من الوقت في نهاية العمل الجراحي لتحقيق الإرقاء.^[182]

مع تحرير الكتلة حول كامل محيطها يمكن الإمساك بها وشدها نحو الأعلى بحيث يتم استكمال الحواف الخلفية للقطع. ويمكن كشف المنطقة بواسطة مبدعات صغيرة. إذا كان الورم عميقاً فيجب أن تشتمل لفافة العضلة الصدرية الكبرى بالاستئصال. أما إذا كان الورم عميقاً جداً ومتوضعاً على العضلة فيجب استئصال جزء منها أيضاً، وذلك حتى الوصول إلى حواف عميقة سلبية. وتصبح هذه المرحلة أسهل إذا كان التسليخ حول الكتلة الورمية كاملاً من جميع الجهات.^[181]

يجب المحافظة على توجيه الكتلة كما هي عند استخراجها من الثدي. توضع قطب على العينة بشكل فوري لتوجيهها، والتي تشمل خيطاً قصيراً في الأعلى، خيطاً طويلاً في الوحشي، وخيطاً مزدوجاً على الجهة العميقة. بعد ذلك يتم إرسال العينة إلى الخزعة المجمدة لتحديد حالة الحواف الجراحية.^[183]

إذا كان هناك خوف من كفاية حواف القطع فيجب أن تؤخذ عينة إضافية من جدران الجوف في المنطقة التي يشك بإصابة الحواف فيها. يتم تباعد الجلد ورفعها باتجاه الأمام والإمساك بالجدار المطلوب أخذ خزعة منه بواسطة ملقط، ثم يستأصل جزء واسع من هذا الجدار. ويتم أيضاً توجيه العينة الجديدة بواسطة قطب لإجراء المزيد من الاستئصال في حال إيجابية الحواف.^[167]

إغلاق الجرح

بعد إتمام الاستئصال والتأكد من المشرح المرضي من سلامة الحواف يتم تحقيق الإرقاء بشكل جيد. ولا حاجة لاستخدام المفجرات بعد استئصال الكتلة. وعلى الجراح أن لا يحاول تقريب نسيج الثدي بشكل قسري إلى بعضه البعض. إذا كان الفراغ المتشكل بعد استئصال الكتلة كبيراً فيمكن إغلاقه بواسطة تقنيات الجراحة الورمية التصنيعية، والتي تشمل تحرير شرائح موضعية من نسيج الثدي واستخدامها في الإغلاق. يمتلئ الفراغ مع الزمن بالورم المصلي والفيبرين، والذي يحافظ على شكل الثدي الطبيعي.^[182]

بعد تحقيق الإرقاء توضع ملاقط معدنية في الجوف على الحواف التشريحية الستة له (الأمامية، الخلفية، الإنسية، الوحشية، العلوية، السفلية). يساعد ذلك على إعطاء المعالجة الشعاعية بشكل أفضل على سرير الورم وعلى تجنب أذية الأنسجة المجاورة. بعد ذلك يتم إغلاق الجرح من خلال الخياطة داخل الأدمة بخيط ممتص ومن ثم تطبيق اللاصق الجلدي.^[184]

حواف القطع وهامش الأمان

أهمية الحواف الجراحية في استئصال الثدي الرباعي

تشير الدلائل بشكل واضح إلى أن ترك حواف جراحية مصابة يؤدي بشكل مؤكد إلى معدلات مرتفعة للنكس بشكل غير مقبول. ورغم ذلك فإن سلبية الحواف لا تعني بالضرورة عدم بقاء إصابة ورمية في الثدي. ولكن هناك دائماً علاقة خطية بين احتمال استكمال الاستئصال وبين قرب الورم إلى الحواف، وكذلك حجم الورم المتبقي قرب الحواف. ومن الواضح أن من غير المقبول على الإطلاق أن تكون الحواف إيجابية في حال إجراء الجراحة المحافظة على الثدي، وبالتالي فهي تحتاج دوماً إلى إعادة الاستئصال.^[185]

إذا بقيت خلايا سرطانية حية ضمن نسيج الثدي في محيط منطقة الاستئصال فإنها ستدخل في الندبة عند الشفاء، ستكون أكسجتها ضعيفة، وبالتالي ستكون أقل عرضة للتخريب بالمعالجة الشعاعية. إذا كانت الحواف الجراحية خالية من الخلايا الورمية فإن ذلك سيفتح من فرصة النكس الموضعي وسوف يعزز من نسبة الشفاء. ويتأثر النكس الموضعي لسرطان الثدي بعد الجراحة المحافظة بشكل رئيسي بسلامة حواف القطع. ولا يعتبر حجم الآفة السرطانية ومقدار الجلد المستأصل عوامل هامة في هذا المجال.^[186]

وتشير الخبرات التي أجريت على استئصال الكتلة الورمية فقط دون تطبيق المعالجة الشعاعية أن معدلات النكس الموضعي المبكر تصل إلى 45% في حال إيجابية الحواف و9% في حال سلبية الحواف. ورغم أن المعالجة الشعاعية تحسن معدلات النكس الموضعي، إلا أنها لا يمكن أن تتغلب على إيجابية الحواف. ويتراوح معدل النكس الموضعي من 0% إلى 9% في حال سلبية الحواف عند تطبيق المعالجة الشعاعية، مقارنة بـ 10-20% في حال إيجابية الحواف.^[186]

أما البيانات المتعلقة بهامش الأمان الضروري للاستئصال فلا تزال متعارضة وغير قاطعة، وخاصة في غياب دراسات تطوعية عشوائية مقارنة تجيب على هذا السؤال. وتؤكد الدراسات المتوفرة على الحاجة للحصول على حواف جراحية سليمة، ولكن دون أن تقدم قيمة معينة لهامش الأمان الضروري. ويشير الكثير من الباحثين إلى أنه يكفي الحصول على حواف جراحية نظيفة، أي عدم وجود أي خلية ورمية تلمس حافة القطع، في حين أن البعض الآخر يؤكدون على ضرورة وجود عدة سنتيمترات بين حافة الورم وبين نسيج الثدي الطبيعي المستأصل.^[187]

وبشكل عام فإن الخطوط الإرشادية تعتبر أن قيمة 2 ملم هي أقل هامش أمان مقبول بين حواف الاستئصال وبين الخلايا الورمية الأقرب إلى هذه الحواف، وعلى كامل امتداد الكتلة المستأصلة. أما إذا كانت هذه المسافة أقل من 2 ملم فيجب أن تؤخذ إعادة الاستئصال بعين الاعتبار، وعندها تدعى هذه الحالة بالحواف القريبة (close margin). وحتى هذه الحواف القريبة فهناك بعض الخلاف حولها، حيث تختلف القيمة في الدراسة المختلفة بين 0.1-3 ملم بين الورم وبين حواف القطع. وقد أظهرت الدراسات المختلفة نتائج متباينة فيما يتعلق بنسبة النكس الموضعي في حال كانت الحواف قريبة. ولكن الدراسات تظهر زيادة في نسبة النكس كلما كانت المسافة بين الورم وحافة القطع أقل. ويعني ذلك أن إعادة الاستئصال يجب أن تكون هجومية إذا كان هامش الأمان يبلغ 2-3 ملم، رغم أن ذلك يجب أن يتحدد بعوامل أخرى كذلك مثل عمر المريضة وحجم الثدي.^[187-188]

وبالإضافة إلى زيادة نسبة النكس الموضعي فإن عدم تحقيق هامش الأمان الضروري في الاستئصال المحافظ على الثدي يعرض المريضة لإجراءات جراحية إضافية (بهدف توسيع الاستئصال عند اللزوم أو إجراء استئصال الثدي بشكل كامل) بالإضافة إلى الحاجة لتطبيق جرعات شعاعية أعلى أولاً بتخريب الخلايا الورمية المتبقية. وبذلك فإن على الجراح قدر الإمكان أن يجنب المريضة الدخول في هذه الاحتمالات من خلال بذل كل جهد ممكن للحصول على حواف جراحية نظيفة وبعيدة عن حافة الورم.^[186]

قرار توسيع الاستئصال عند الحصول على هامش أمان غير كاف

لا شك أنه حين تكون حواف القطع مصابة فإن ذلك يستوجب توسيع الاستئصال دون أي تردد، سواء أجري ذلك خلال الجراحة من خلال توسيع الاستئصال المحافظ على الثدي (أي حين يحصل الجراح على نتيجة الخزعة المجمدة أثناء العمل الجراحي)، أو بعد الجراحة من خلال الحصول على حواف مصابة في تقرير التشريح المرضي النهائي.^[167]

ولكن المشكلة تكمن في بعض الحالات التي يظهر فيها تقرير التشريح المرضي النهائي أن هامش الأمان غير كاف، أي حين تكون المسافة بين الخلايا الورمية وبين حافة القطع أقل من 2 ملم. فهل يجب في هذه الحالة تعريض المريضة لعمل جراحي آخر بهدف توسيع الاستئصال وإنقاص نسبة النكس الموضعي؟

في الواقع يعتبر هذا القرار معقداً في الكثير من الحالات، ويجب اتخاذه بالاعتماد على عدة عوامل. وهذه العوامل تشمل ما يلي:^[185-189]

- عمر المريضة: إذا كانت المريضة شابة نسبياً فإن قرار توسيع الاستئصال أو التقدم باتجاه الاستئصال التام للثدي قد يعطي المريضة أفضلية كبيرة بالنسبة للنكس والبقيا، بينما قد لا يمتلك ذلك نفس الأهمية في المريضة المسنة.
- النمط النسيجي للورم: إذا كانت المريضة تعاني من ورم عدواني نسبياً (كأن يكون من النمط القنوي، مرتفع الدرجة، مع غزو وعائي ولمفاوي) فمن الحكمة التفكير بتوسيع الاستئصال. أما إذا كان الورم أخف عدوانية (كأن يكون من النمط اللبي، منخفض الدرجة، أو السرطانة اللابدة) فيمكن الاستغناء عن توسيع الاستئصال.
- توضع الحافة القريبة من الورم: حين تكون الحافة القريبة من الخلايا الورمية هي الحافة العميقة القريبة من العضلة الصدرية فقد لا تكون هناك حاجة لتوسيع الاستئصال.
- امتداد السرطان قرب الحافة: يفضل توسيع الاستئصال حين تكون الخلايا الورمية متوزعة بشكل منتشر قرب حافة الكتلة المستأصلة، ولكن التوسيع قد لا يكون ضرورياً إذا كانت الخلايا الورمية تمتد بشكل شوكية وحيدة نحو الحافة.

التقنية الجراحية لتوسيع الاستئصال الجراحي عند إصابة حواف القطع

في بعض الأحيان تظهر نتيجة التشريح المرضي النهائي إيجابية الحواف بشكل غير متوقع، ويشاهد ذلك في ربع إلى ثلث حالات الاستئصال المحافظ على الثدي. وفي هذه الحالات يجب إعادة الاستئصال الجراحي بشكل أوسع من المرة السابقة، وإلا فإن معدلات النكس الموضعي ستكون مرتفعة بشكل غير مقبول. بالإضافة إلى ذلك فإن هذا الإجراء قد يكون ضرورياً أيضاً في حالة الحواف القريبة، أي إذا كانت المسافة بين حافة القطع وبين الورم تبلغ أقل من 2-3 ملم.^[167-188]

إذا لم تكن الخزعة السابقة موجهة أو كانت الحواف الإيجابية تشمل أكثر من جهة فسيحتاج الجراح إلى استئصال كامل الجوف السابق مع المحافظة عليه مغلقاً. تؤخذ قطعة مغزلية من الجلد بحيث تشمل الندبة الجراحية السابقة وترفع الشرائح الجلدية. يمكن جس الجوف السابق بسهولة عادة. وعلى الجراح أن يبقى إحدى يديه على الجوف المجسوس وأن يقوم بإجراء القطع بعيداً عنه بحيث يأخذ كمية كافية من الأنسجة من حوله. ومن المهم للغاية أن لا يتم الدخول إلى الجوف نظراً لأن ذلك قد يعيق تقييم الحواف الجديدة.^[190]

أما إذا كانت العينة السابقة موجهة وكانت الإصابة تشمل جداراً واحداً فيوصى أن يقتصر الاستئصال على الجهة المصابة فقط بهدف عدم إزالة كمية كبيرة من نسيج الثدي. ويحتاج ذلك إلى الدخول إلى الجوف السابق واستئصال الحافة المصابة من الداخل. وفي هذه الحالة يمكن فتح الشق السابق نفسه أو إعادة استئصاله بشكل كامل وصولاً إلى الجوف القديم، ثم يتم إفراغ الجوف من السوائل المتجمعة. بعد ذلك يتم إمساك الجهة المصابة بواسطة ملقط أليس واستئصالها بشكل كامل وبعمق حوالي 1 سم.^[190]

تدبير الإبط في استئصال الثدي الرباعي

يعتبر تدبير الإبط أساسياً حتى في المراحل المبكرة من سرطان الثدي، وذلك بهدف وضع التصنيف المرحلي الصحيح، إنقاص نسبة النكس الموضعي وتحسين البقاء، ولتطبيق المعالجة المساندة عند اللزوم. ويشكل تدبير الإبط جزءاً أساسياً من جراحة سرطان الثدي، حيث لا يمكن إجراء التداخل على أي سرطان غازي دون تدبير الإبط، إما من خلال تجريف العقد اللمفاوية الإبطية، أو على الأقل من خلال إجراء خزعة العقدة اللمفاوية الحارسة. ويقدم معلومات إنذارية هامة جداً تساعد في تحديد خيارات المعالجة المساندة بعد الجراحة.^[191]

الخيارات الجراحية المتوفرة لتدبير الإبط

تشمل الخيارات العلاجية لتدبير الإبط في الجراحة المحافظة على الثدي ثلاثة إجراءات:^[192]

- الاكتفاء بأخذ عينة من الإبط (axillary sampling): وهو استئصال أربع عقد على الأقل بشكل عشوائي من أسفل الإبط لإجراء الفحص النسيجي، وذلك دون الاستعانة بحقن المواد الملونة أو المشعة حول الورم. وهذه الطريقة قديمة وقد حلت خزعة العقدة اللمفاوية الحارسة محلها.
- خزعة العقدة اللمفاوية الحارسة (sentinel lymph node biopsy): وهو استئصال العقدة أو العقد اللمفاوية الحارسة التي تمثل أول العقد التي يصل النزع اللمفي إليها من الورم. ويتم تحديدها من خلال حقن المواد الملونة أو المشعة حول الورم البديهي.
- تجريف العقد اللمفاوية الإبطية (axillary lymph node dissection): وهو استئصال جميع العقد اللمفاوية في المستويين الأول والثاني (وأحياناً الثالث) من الإبط. ويعتبر الحصول على 10-15 عقدة في المستوى I والمستوى II للإبط كافياً عادة لوضع التصنيف المرحلي.

رغم أن هناك الكثير من الخلاف حول الاستخدام المثالي لخزعة العقدة الحارسة إلا أنها قد أصبحت تشكل الطريقة المعيارية لكشف الانتقالات الناحية في المريضة التي لديها سرطان في الثدي مع سلبية العقد الناحية سريرياً. ويجب أن لا يشكل تجريف الإبط المعالجة المعيارية في هذه الحالات إلا إذا لم تكن خزعة العقدة الحارسة ممكنة. ولذلك يجب أن نعتبر أن تجريف العقد اللمفاوية الإبطية هو إجراء علاجي في حال توثيق إصابة الإبط وليس إجراء وقائياً في حال سلبية الإبط. ويؤكد ذلك على أهمية تقييم الإبط بشكل جيد قبل الجراحة لنفي إصابة العقد اللمفاوية الإبطية، والذي يشمل الفحص السريري، إيكو الثدي والإبط، ثم تقييم أي عقدة مشتبهة بواسطة الخزعة. وإذا ثبت بعد ذلك غياب الإصابة الورمية الصريحة في الإبط فإن خزعة العقدة اللمفاوية الحارسة تصبح مستطبة. أما إذا ثبت وجود الإصابة الورمية فهذا يشكل استطباً للتقدم مباشرة نحو تجريف الإبط.^[156]

خزعة العقدة اللمفاوية الحارسة

رغم أن الاعتماد على خزعة العقدة اللمفاوية الحارسة (sentinal lymph node biopsy أو SLNB) يؤدي إلى مراضة أقل من تجريف الإبط، إلا أنه يترافق - على الأقل من الناحية النظرية - مع احتمال ترك عقد لمفاوية إيجابية في الإبط، والذي قد يؤدي إلى وضع التصنيف المرحلي لإصابة الإبط بأقل مما هو عليه في الواقع، وبالتالي عدم إعطاء المعالجة المساندة التي قد تكون ضرورية للمريضة، مما يؤدي إلى زيادة نسبة النكس الناحي وربما الحصول على نتائج أسوأ.^[156]

ولكن الدراسات العديدة التي قارنت بين خزعة العقدة اللمفاوية الحارسة وبين تجريف العقد اللمفاوية في المراحل الباكرة من سرطان الثدي قد أظهرت أن نسبة النكس الناحي على المدى الطويل تبدو متماثلة بين المجموعتين، مما لا يعطي أفضلية لتجريف الإبط على خزعة العقدة اللمفاوية الحارسة. بالإضافة إلى ذلك فإن خزعة العقدة الحارسة ترافقت مع مراضة أقل بكثير من تجريف الإبط، وذلك بالنسبة لنسبة حدوث الوذمة اللمفاوية، الألم، اضطراب الحركة، واضطراب الحس في الطرف العلوي.^[128, 130, 193]

الاستطببات

تستطب خزعة العقدة اللمفاوية الحارسة في تدبير الإبط السلبي سريرياً، وذلك بعد التأكد بكافة الوسائل السريرية والشعاعية والنسجية من عدم وجود انتقالات صريحة إلى العقد الإبطية. ويوصي معظم الباحثين باللجوء إلى خزعة العقدة اللمفاوية الحارسة بشكل روتيني (سواء عند التخطيط لإجراء استئصال الثدي أو الاستئصال المحافظ على الثدي). وتكون الفائدة من خزعة العقدة اللمفية الحارسة أفضل عند تحقق الشروط التالية، رغم أن عدم توفر هذه الشروط لم يعد يشكل مضاد استطببات مطلق لإجرائها:^[195-197]

- الورم صغير الحجم.
- الورم وحيد البؤرة.
- غياب التداخلات الجراحية السابقة على الإبط.
- عدم تلقي المريضة لمعالجة شعاعية أو كيميائية سابقة.
- توفر الخبرة الكافية بهذه التقنية لدى الجراح.
- توفر الخبرة اللازمة لإعطاء نتيجة قاطعة من قبل المشرح المرضي.
- موافقة المريضة على احتمال السلبية الكاذبة (والذي يمتد بين 0.5% وحتى 16% في بعض الدراسات).

وبذلك نشاهد أن الكثير من مريضات سرطان الثدي المبكر والمرشحات للجراحة المحافظة على الثدي يعتبرن أيضاً مرشحات لخزعة العقدة اللمفاوية الحارسة بتوفر الشروط السابقة. فإذا كانت هذه الخزعة سلبية فلا داعي لأي إجراء إضافي فيما عدا الفحص السريري الدوري للإبط، أما إذا كانت إيجابية فيجب على الجراح التقدم نحو تجريف الإبط بالطريقة النظامية.^[194]

مضادات الاستطببات

يشكل وجود ضخامة سريرية أو شعاعية في العقد اللمفاوية الإبطية مضاد استطببات صريح لإجراء خزعة العقدة اللمفاوية الحارسة، ويجب تقييم مثل هذه العقد بواسطة FNA مع التوجيه الشعاعي عند اللزوم. أما مضاد الاستطببات الآخر فهو سرطان الثدي الالتهابي، حيث يجب في هذه الحالات إجراء استئصال الثدي الجزري المعدل مع تجريف الإبط، طبعاً بعد إعطاء المعالجة اللازمة قبل الجراحة.^[195] أما بالنسبة للشروط الأخرى لإجراء خزعة العقدة اللمفاوية الحارسة فهي جميعها شروط نسبية وليست مطلقة. بالنسبة لحجم الورم فيوصي معظم الجراحين بإجراء SLNB في الأورام T1 و T2 (أي أصغر من 5 سم). ولكن تبين أن SLNB هي إجراء مفيد حتى في المريضات اللواتي لديهن أورام أكبر حجماً. ورغم أن 75% تقريباً من هؤلاء المريضات سيحتجن في النهاية إلى تجريف الإبط، إلا أن SLNB ستغني حوالي 25% من المريضات عن تجريف الإبط ومشاكله.^[169, 198]

أما بالنسبة لتعدد البؤر فيحتج بعض الباحثين بأن وجود عدة أورام في الثدي يترافق مع نموذج لا يمكن التنبؤ به للنزح اللمفاوي من الثدي إلى العقد اللمفاوية، وبالتالي فإن خزعة العقدة اللمفاوية الحارسة قد لا تعطي صورة حقيقية عن طبيعة النزح اللمفاوي لدى المريضة.^[165, 198] وبالنسبة للسوابق الجراحية على الإبط فقد قيل بأن أي جراحة سابقة ستبدل أيضاً من نموذج التصريف اللمفاوي مما يجعل دقة هذه الوسيلة غير مؤكدة. ولكن العديد من الدراسات التي أجريت على مثل هذه الحالات قد أظهرت أن من الممكن إجراء SLNB بوجود سوابق جراحية على الإبط ومع الحصول على نتائج جيدة.^[197, 198]

هناك خلاف حول إجراء SLNB في المريضات اللواتي لديهن سرطان غير غازي. إذا كانت المريضة ستخضع لاستئصال الثدي بسبب وجود DCIS فإن المريضة مرشحة لإجراء SLNB. وتجرى خزعة العقدة الحارسة في هذه الحالة خشية أن تكون هناك مركبة غازية داخل

الثدي غير مكتشفة، والتي قد تترافق مع انتقالات إلى الإبط. أما عند استئصال الكتلة فقط في حالات DCIS فلا ضرورة لإجراء SLNB في هذه الحالة. [160-198]

حقن الواسمات وتحضير المريضة

تجرى خزعة العقدة اللمفاوية الحارسة اليوم من خلال حقن اثنين من الواسمات لزيادة حساسية الاختبار ودقته، وهما الكبريت الغرواني الموسوم بالتكنسيوم (Tc99) وصبغ الإيزوسلفان الأزرق (Lymphazurin). قد لا تتوفر هذه المادة الأخيرة أحياناً مما يدفع ببعض الجراحين لاستعمال زرقة الميتيلين. أما استخدام زرقة الميتيلين لوحدها فهو ذو حساسية أقل، حيث تتراوح معدلات كشف العقدة في هذه الحالة بين 77% و92% [199].

يبدأ التداخل بحقن المادة المشعة. يتم الحقن عادة في صباح الجراحة وقبل ساعتين من إجراء الجراحة. أما مكان الحقن فيعتمد على قابلية الورم للجلس وعلى توضع. إذا كان الورم مجسوساً ففي هذه الحالة يوصى بإجراء الحقن في برانشيم الثدي حول الكتلة الورمية أو حول الجوف المتشكل بعد الخزعة الاستئصالية السابقة، ويمكن أيضاً إجراء الحقن في أدمة الجلد المغطي للكتلة الورمية إذا كان من المقرر استئصال الجلد (نظراً لأن الحقن سيترك فعالية إشعاعية وتصبغاً دائماً). [200]

أما إذا كان الورم غير قابل للجلس (كما في الافات الباكرا المكتشفة على الماموغرام أو حالات التوضيع بواسطة سلك) أو كان الورم متعدد البؤر، فإن الحقن إما أن يتم في برانشيم الثدي في الربع المصاب من الثدي، أو أن يجري الحقن حول اللعوة أو تحت اللعوة، وكلاهما بنفس الفعالية في هذه الحالة. ويجري الحقن في هذه الأماكن أيضاً إذا كان الورم متوضعاً في الربع العلوي الوحشي بعيداً عن اللعوة، وذلك لأن الفعالية الإشعاعية في منطقة الورم قد تؤدي إلى التشويش على الإشارة الملتقطة في الإبط، ولا يوصى في هذه الحالة بإجراء الحقن حول الكتلة الورمية مباشرة. [200-202]

وأخيراً يظهر الجدول (22) المزايا والمساوئ لأماكن الحقن المختلفة للمادة المشعة والملونة في SLNB.

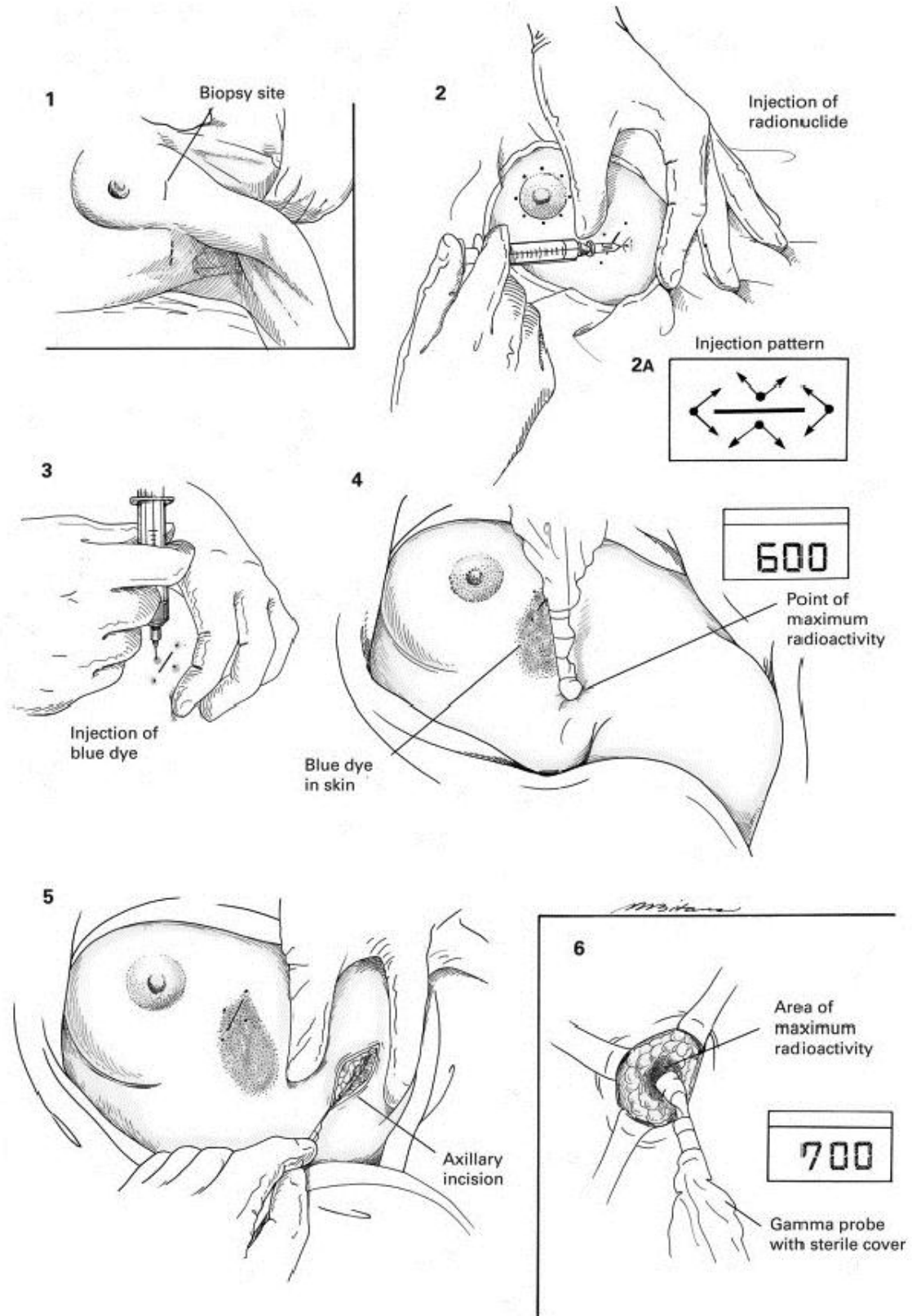
الجدول (22). مزايا ومساوئ الأماكن المختلفة التي تستخدم في حقن المواد الواسمة عند إجراء خزعة العقدة اللمفاوية الحارسة. [199-203]

المزايا	المساوئ
حول الورم	الطريق الأفضل لرسم النزح اللمفاوي لبرانشيم الثدي من منطقة الورم إلى العقدة الحارسة
داخل الأدمة	صعب في الأورام غير المجسوسة قد يتم الحقن في الجوف بعد خزعة استئصالية سابقة لا يمكن تحديد المكان الأفضل للحقن في الأورام المتعددة يشوش النتائج في أورام الربع العلوي الوحشي
تحت اللعوة	لا يمكن تحديد المكان الأفضل للحقن في الأورام المتعددة قد يحتاج إلى وضع علامة على الجلد فوق الأورام غير المجسوسة تصبغ الجلد باللون الأزرق تنخرالجلد عند استعمال زرقة الميتيلين
	القطب اللمفاوي سريع أسهل في الأورام غير المجسوسة التشويش أقل في أورام الربع العلوي الوحشي
	القطب اللمفاوي سريع التشويش أقل في أورام الربع العلوي الوحشي يمكن أن يستخدم في الأورام المتعددة لا يحتاج إلى معرفة مكان الورم ربما فيزيولوجي أكثر بالنسبة للنزح اللمفاوي للثدي
	متلازمة الثدي الأزرق تنخرالجلد عند استعمال زرقة الميتيلين

استئصال العقدة اللمفاوية الحارسة

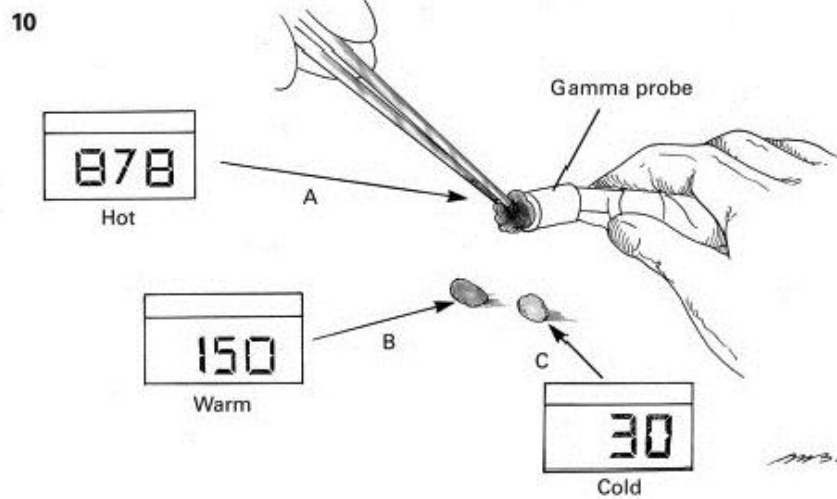
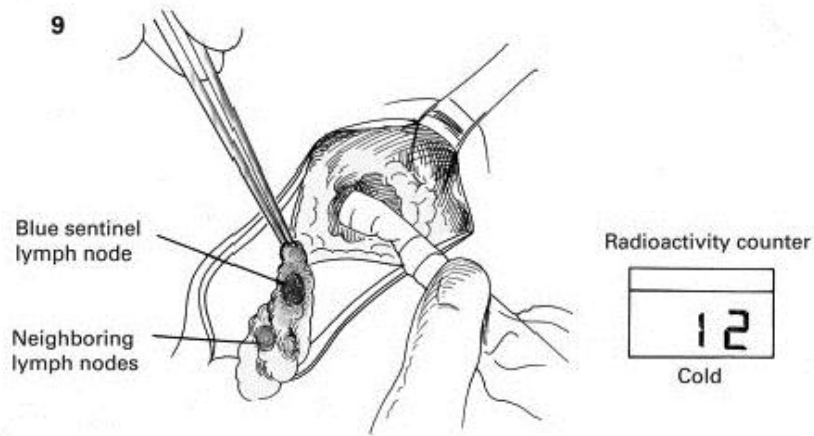
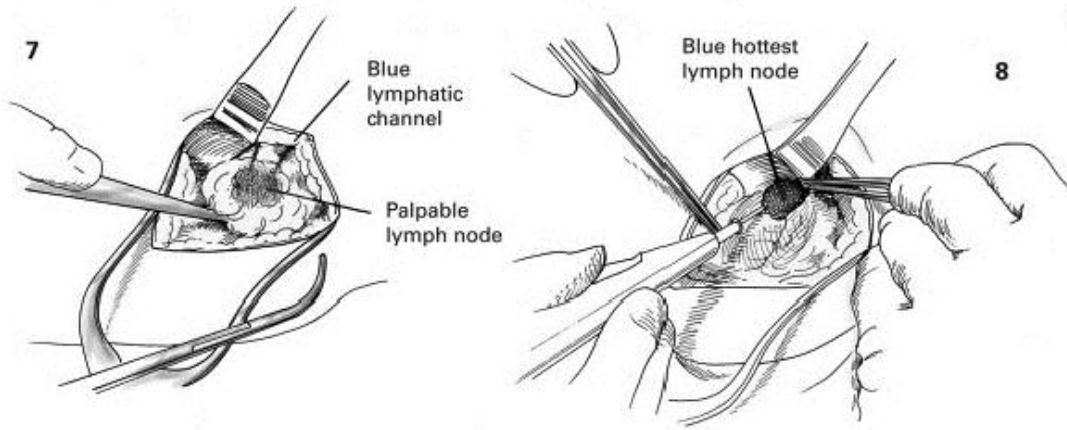
حين تصبح المريضة في غرفة العمليات يمكن حقن الصبغ الأزرق. وتعتبر زرقة الميتيلين بنفس فعالية الليمفوزورين، فضلاً عن أنها أقل تكلفة وأقل إحداثاً للارتكاسات التحسسية. أما زرقة الميتيلين فهي قليلاً ما تؤدي إلى التحسس، ولكن يجب تمديدها في المحلول الملحي نظراً لأن الشكل المكثف قد يؤدي إلى التئخر الجلدي. ويوصى بتمديد 2 مل من زرقة الميتيلين في 3 مل من المحلول الملحي النظامي. يتم الحقن داخل الأدمة إذا كان من المقرر استئصال قطعة من الجلد مع الكتلة نظراً لأنه يعطي أفضل النتائج، أما إذا لم يكن من المقرر استئصال قطعة من الجلد فيوصى بعدم حقن الزرقة في الأدمة وإنما فقط حول الورم أو تحت اللعوة في عمق الثدي. ويجب أن لا يكون الحقن سطحياً لأن ذلك قد يؤدي إلى تصبغ الجلد بشكل دائم، والذي يبقى لعدة أشهر بعد العمل الجراحي. وبعد الحقن يتم تمسيد الثدي لمدة خمس دقائق. [202-203]

يجري استئصال العقدة الحارسة عبر شق صغير في الإبط خلف الحافة الوحشية للعضلة الصدرية. يتم التخطيط لمكان الشق من خلال استقصاء منطقة الإبط بواسطة المسبار. ويجب أن يجري الشق بحيث يمكن توسيعه بسهولة إلى تجريف الإبط في حال إيجابية الخزعة. تستأصل العقد التي تبدو بلون أزرق أو تبدي دلائل الفعالية الشعاعية على مسبار غاما، كما يتم استئصال أي عقد تبدو متضخمة أو قاسية. بعد



الشكل (28). مراحل إجراء خزعة العقدة اللمفاوية الحارسة. (1) مكان الشق الجدي والشق الإبطي. (2) حقن المادة المشعة. (3) حقن زرقة المتيلين. (4) تحديد نقطة الفعالية الإشعاعية الأعظمية. (5) إجراء الشق الإبطي. (6) تحديد العقدة الحارسة.

[Source: Zollinger RM, Ellison EC: Zollinger's Atlas of Surgical Operations, Sentinel Lymph Node Dissection, page 435. McGraw-Hill, 2011]



الشكل (29). مراحل إجراء خزعة العقدة اللمفاوية الحارسة. (7) تسليخ أول عقدة حارسة. (8) متابعة الأوعية اللمفاوية الزرقاء للبحث عن العقد الحارسة الأخرى. (9) التأكد من تراجع الفعالية الإشعاعية في الإبط. (10) قياس الفعالية الإشعاعية للعقد الحارسة خارج الجسم.

[Source: Zollinger RM, Ellison EC: Zollinger's Atlas of Surgical Operations, Sentinel Lymph Node Dissection, page 437. McGraw-Hill, 2011]

استخراج العقد من الجسم يعاد قياس الفعالية الشعاعية في الإبط، فإذا كانت أقل من 10% من الفعالية العظمى المقاسة في بداية الإجراء فهذا يشير إلى أن استخراج العقد كان ناجحاً. وفي هذه الحالة تنتهي خزعة العقدة الحارسة ويتم إرسال العقد إلى التشريح المرضي.^[204] لقد ثبتت فعالية تقييم العقدة الحارسة أثناء الجراحة بالخزعة المجمدة، رغم أن ذلك يؤدي إلى تطاول مدة الإجراء وقد يترافق مع إغفال الانتقالات المجهرية في بعض الأحيان. ولذلك يجري فحص العقد مباشرة أثناء الجراحة، فإذا كانت إيجابية فهذا يعني ضرورة إجراء تعريف الإبط مباشرة. أما إذا كانت سلبية فهذا يعني إنهاء التداخل الإبطي عند هذا الحد. ورغم ذلك فإن نتيجة التشريح المرضي النهائي قد تبدي لاحقاً وجود انتقالات مجهرية في العقد الإبطية. ويستوجب ذلك عودة المريضة إلى غرفة العمليات مجدداً لإجراء تعريف الإبط.^[205]

التشريح المرضي للعقدة الحارسة

في تعريف العقد للمفاوية الإبطية النظامي يتلقى المشرح المرضي حوالي 10-30 عقدة لمفاوية معاً، ويتم فحص هذه العقد من خلال قطع كل عقدة إلى نصفين وتلوينها بالهيماتوكسيلين إيزوزين. ولا يشمل ذلك إلا فحص جزء بسيط من العقدة نظراً لوجود عدد كبير من العقد للمفاوي في العينة. أما في خزعة العقدة للمفاوية الحارسة فإن المشرح المرضي يتلقى 1-4 عقد فقط. ويسمح ذلك بإجراء مقاطع أكثر وإجراء دراسة متأنية للعقدة للمفاوية للبحث عن أي انتقالات وعدم إغفالها. ويتم ذلك من خلال قطع كل عقدة لمفاوية بمقاطع سماكتها 2 ملم مما يسمح بالعثور على الانتقالات الورمية بحساسية عالية. كما يتم دراسة العقدة للمفاوية بواسطة تلوين الهيماتوكسيلين إيزوزين والتلوينات المناعية.^[206]

تعتبر العقدة إيجابية حين يتم العثور على بؤرة من الخلايا السرطانية يفوق قطرها 0.2 ملم. أما إذا كان حجم بؤرة الخلايا أقل من ذلك فإن العقدة للمفاوية تعتبر سلبية، وذلك لأن الدراسات قد أظهرت أن هذه الانتقالات الضئيلة لا تمتلك أهمية ولا تؤثر على البقيا والإنذار.^[207]

الفشل في العثور على العقدة للمفاوية الحارسة

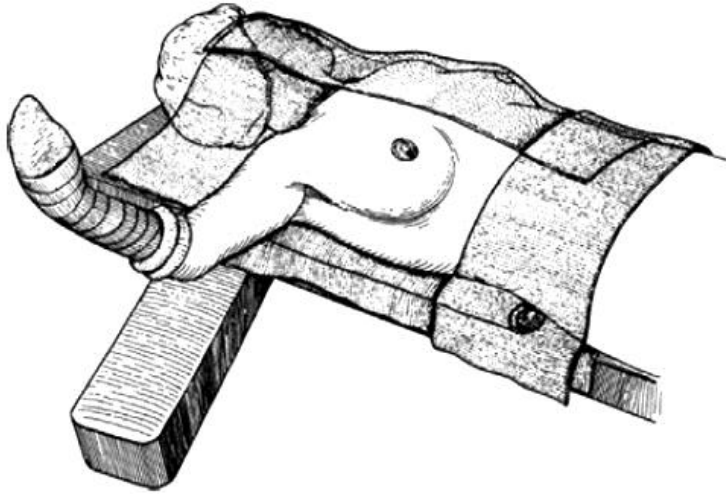
في حالات نادرة لا يتمكن الجراح من العثور على العقدة الحارسة. تشير الدراسات أن نسبة العثور على العقدة الحارسة تبلغ 96%، وتبلغ معدلات السلبية الكاذبة الإجمالية 8.4%. ولكن يغلب أن نسبة العثور على العقدة أعلى من ذلك ومعدلات السلبية الكاذبة أقل من ذلك، والسبب هو أن هذه الدراسات قد شملت عدداً كبيراً من الحالات الأولى التي كان الجراحون فيها يستخدمون مادة واحدة في الحقن وكانت خبرتهم بالإجراء أقل. ومن العوامل التي قد تؤدي إلى الفشل في العثور على العقدة الحارسة أو حدوث السلبية الكاذبة نذكر البدانة وسوابق إجراء خزعة استئصالية للورم. وفي هذه الحالة الأخيرة يؤدي حقن الواسم في الجوف المتشكل بعد الخزعة الاستئصالية إلى عدم وصول هذا الواسم إلى مجموعة العقد للمفاوية. إذا لم يكن بالإمكان العثور على العقدة للمفاوية الحارسة خلال استقصاء الإبط فيوصى عادة بإجراء تعريف الإبط في المستويين I و II.^[208]

تعريف العقد للمفاوية الإبطية

يشكل تعريف العقد للمفاوية الإبطية الوسيلة المعيارية لمعالجة المريضات اللواتي لديهن إصابة في العقد للمفاوية الإبطية، سواء تم تشخيصها سريرياً أو بخزعة العقدة الحارسة. وتشمل هذه العملية إزالة العقد للمفاوية في المستويين I و II للإبط. وهي تجرى عبر نفس الشق المستخدم في استئصال الثدي، أو عبر شق منفصل عند إجراء الجراحة المحافظة على الثدي.^[209]

التحضير والوضعية

ينبغي وضع علامة على الجهة التي سيتم فيها التعريف قبل العمل الجراحي، وذلك بهدف تجنب هذه الجهة من قبل طاقم التخدير عند وضع الخطوط الوريدية، كم قياس الضغط الشرياني، وأجهزة المراقبة الأخرى. ينبغي تجنب المرخيات العضلية مديدة التأثير حتى يتمكن الجراح من التعرف على الأعصاب الهامة بشكل أفضل خلال العمل الجراحي. توضع المريضة بوضعية الاستلقاء الظهرى مع تباعد الذراع بمقدار 90 درجة. يتم تعقيم الذراع من الكتف حتى الرسغ على كامل محيطها، ويصل التعقيم في منطقة الإبط إلى الخلف حتى طاوله العمليات. يتم وضع الرفادات المعقمة تحت الكتف، تحت الذراع، فوق الذراع حتى منتصف العضد، ثم فوق ساحة العمل الجراحي (الشكل 30).



الشكل (30). الوضعية وتحضير المريضة عند إجراء تجريف الإبط.

[Source: Sabel MS. Essentials of Breast Surgery, Surgical Management of Primary Breast Cancer, page 174. Mosby Elsevier, 2009]

التقنية الجراحية

يفضل أن يقف الجراح على جانب المريضة في جهة الإبط وأن يقف المساعد الأول من جهة رأس المريضة. أما المساعد الثاني فيقف على الجهة الأخرى. يجرى تجريف الإبط عبر شق منفصل في حالات الجراحة المحافظة على الثدي. يجرى شق منحني مباشرة تحت خط الشعر، حيث يمتد مباشرة من خلف العضلة الصدرية الكبرى ليصل مباشرة إلى أمام العضلة العريضة الظهرية. بعد ذلك يتم رفع الشرائح الجلدية العلوية والسفلية. ويجب أن لا تكون هذه الشرائح رقيقة للغاية لأن ذلك لن يساهم في زيادة عدد العقد اللمفاوية التي يتم الحصول عليها، فهذه المنطقة لا تحتوي على عقد لمفاوية. ويجب أن تكون الشرائح سمكية كفاية لتحقيق نتيجة تجميلية جيدة.^[210]

بعد رفع الشرائح الجلدية يجب تحديد ثلاث نقاط علام: العضلتين الصدريتين الكبرى والصغرى، الوريد الإبطي، والعضلة العريضة الظهرية. عادة من الأسهل البدء بكشف العضلة الصدرية الكبرى، ثم تكشف الحافة الوحشية للعضلة بواسطة المخثر الكهربائي على كامل طولها. يتم تبعيد العضلة نحو الإنسي لكشف الصدرية الصغرى. وعند كشف هاتين العضلتين يجب تحديد الحزمة العصبية الوعائية الصدرية الإنسية والمحافظة عليها. بعد ذلك تحدد العضلة العريضة الظهرية في المنطقة السفلية من الإبط وتكشف باتجاه الأعلى، ويجب البقاء على الحافة الأمامية للعضلة لتجنب أذية الحزمة الصدرية الظهرية. وتكشف العضلة في الأعلى حتى تصلها مع الوريد الإبطي. وخلال هذا التسليخ تشاهد الأعصاب الوريدية العصبية حيث تؤدي المحافظة عليها إلى تجنب حدوث الخدر في الناحية العلوية الإنسية من العضد، رغم أن الجراح سيضطر إلى قطعها في كثير من الأحيان.^[210]

وفي النهاية يتم كشف الوريد الإبطي من خلال متابعة العضلة الصدرية الصغرى باتجاه الإبط. ويجب تجنب التسليخ فوق مستوى الوريد نظراً لأن ذلك قد يؤدي إلى أذية الضفيرة العصبية، والتي تشكل أحد أسوأ الاختلاطات بعد تجريف الإبط. وبعد تحديد الوريد يبدأ التسليخ على الحافة السفلية له. تزداد نسبة حدوث الوذمة اللمفاوية عند تنظيف السطح الأمامي للوريد بشكل كامل، وهو أمر غير محبذ. يمكن تسهيل التجريف من خلال شد محتويات الإبط نحو الأسفل. ومع تسليخ الشحم عن السطح السفلي للوريد تقطع الفروع السطحية الصغيرة للوريد الإبطي وتربط. يتم تنظيف الوريد الإبطي من الوحشي إلى الإنسي.^[210]

بعد ذلك يجب تحديد الحزمة الصدرية الظهرية وعزلها. يشكل الوريد الصدري الظهرية عادة أول الفروع العميقة التي تصب على الوريد الإبطي عند الاتجاه من الوحشي إلى الإنسي. ويكون الشريان والعصب قريبان عادة، رغم أن العصب سيكون أقرب إلى الإنسي وبعيداً عن الأوعية في الأعلى، ولكنه يقترب من الأوعية بشكل أكبر خلال مساره باتجاه الأسفل. بعد تحديد الحزمة وعزلها يتم تجريف النسيج الشحمي عن هذه البنى إلى أن يشاهد مدخلها إلى العضلة العريضة الظهرية. ويجب ألا يتم قطع أي أنسجة قبل مشاهدة الحزمة، وعوضاً عن ذلك يتم تسليخ البنى بشكل كلي نحو الخلف على سطح العضلة تحت الكتف إلى أن تشاهد الحزمة الوعائية العصبية.^[210]

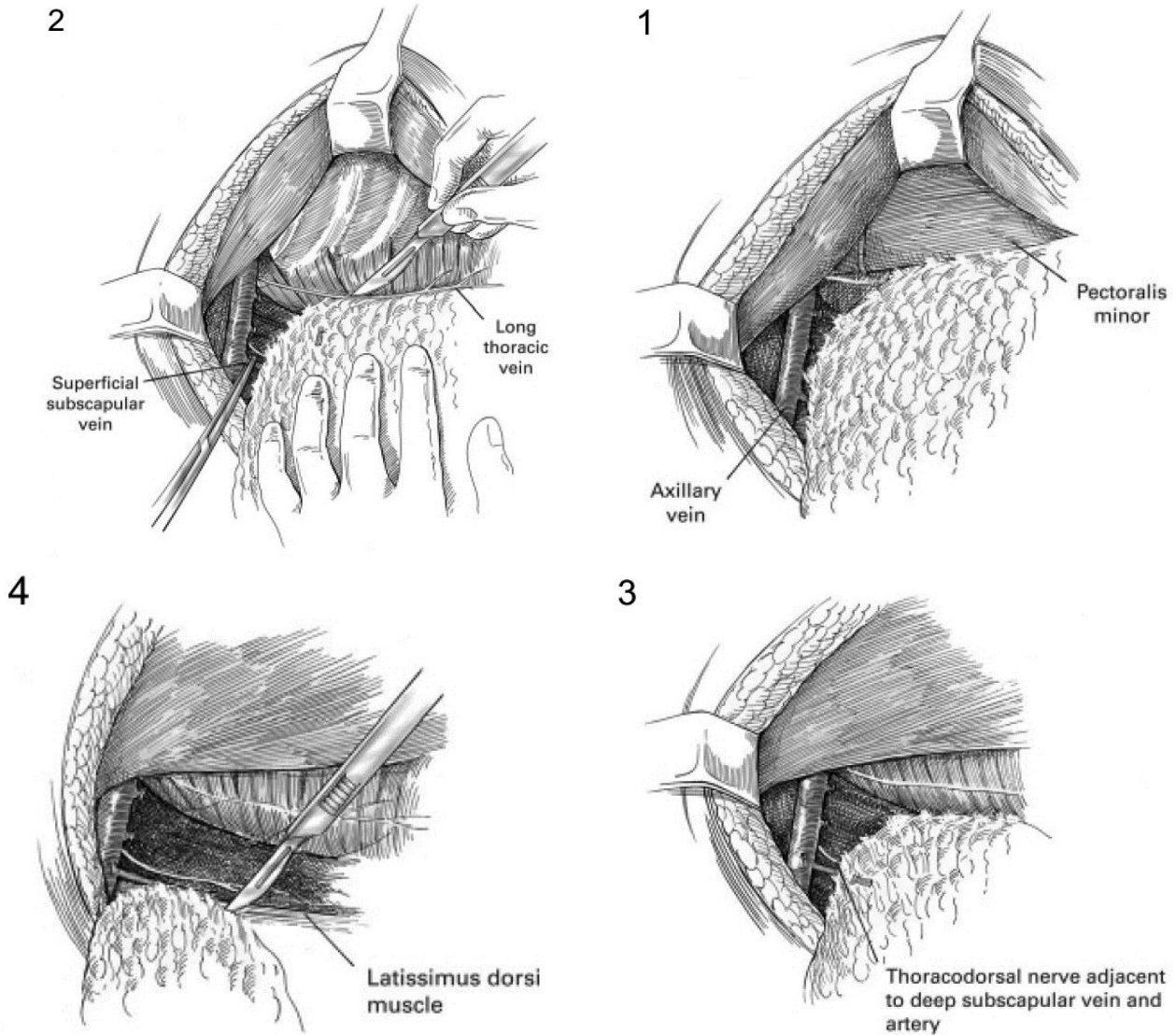
ينبغي رفع العضلة الصدرية الصغرى للسماح بالوصول إلى عقد المستوى الثاني. يسمح قطع اللفافة المغطاة للعضلة وربط الأوعية الثديية الظاهرة التي تتوضع قرب الحافة الوحشية للعضلة بتحريرها بشكل مناسب. وينبغي الانتباه كذلك لتجنب أذية العصب الصدري الإنسي. بعد ذلك يتم تبعيد العضلة نحو الأعلى والإنسي للسماح باستئصال العقد المتوضعة تحتها. ويمكن تسهيل هذه المرحلة بتدوير الذراع نحو الإنسي. ويمكن بعدها متابعة كشف الوريد الإبطي باتجاه الإنسي تحت الصدرية الصغرى لاستكمال التجريف في هذه المنطقة.^[210]

إذا كانت هناك إصابة عيانية واسعة في المستوى الثاني فقد يكون تجريف المستوى الثالث مستطفاً، رغم أن ذلك لا يكون ضرورياً إلا في 2-3% من الحالات. يحتاج ذلك إلى قطع العضلة الصدرية الصغرى قرب منشئها. ويجب أن يتم القطع بعد منطقة عبور العصب الصدري

الإنسي بحيث لا يتأثر تعصيب العضلة. وبهذه الطريقة يمكن بسهولة تجريف النسيج اللمفاوي المتوضع إلى الإنسي من العضلة الصدرية الصغرى، وذلك مع الانتباه للضفيرة العضدية.^[210]

بعد إنهاء هذه المراحل يصبح النسيج اللمفاوي للإبط محرراً من جميع الجهات تقريباً. يتم تسليخ محتويات الإبط من الإنسي إلى الوحشي عن العضلة المنشارية الأمامية. ويتم كشف الجزء الإنسي من العصب الوربي العضدي خلال هذه المرحلة حيث يمكن المحافظة عليه أحياناً. ومع النزول على العضلة المنشارية الأمامية يتم الوصول إلى العصب الصدري الطويل على الجدار الوحشي للصدر. ولا يتوضع العصب في الواقع على العضلة مباشرة، وإنما يسير عادة على بعد بضعة ميليمترات عن جدار الصدر داخل نسيج الإبط. ولذلك من المهم للغاية تجنب قطع أي نسيج لمفاوي في هذه المنطقة قبل رؤية العصب. بعد مشاهدة العصب يتم عزله على كامل مساره. وبعد ذلك يستكمل فصل النسيج الإبطي عن العضلة تحت الكتف في الخلف ثم تستخرج العينة.^[210]

بعد استخراج العينة يتم التأكد من الإرقاء ووضع مفجر ماص مغلق عبر شق منفصل في جدار الصدر على أن لا يكون متوضعاً قرب ظهر المريضة حتى لا يزعجها عند الاستلقاء. يتم تثبيت المفجر ثم إغلاق الجرح بواسطة خياطة ممتصة تحت الجلد، ثم يتم تقريب الجلد بالخياطة داخل الأدمة واللاصق الجلدي.^[210]



الشكل (31). مراحل تجريف الإبط مع عزل العناصر التشريحية الهامة.

[Source: Zollinger RM, Ellison EC: Zollinger's Atlas of Surgical Operations, Modified Radical Mastectomy, page 433. McGraw-Hill, 2011]

الرعاية بعد الجراحة

يتم تخريج المريضة مع المفجر مع إعطائها التعليمات المناسبة للعناية بالمفجر وتسجيل كمية النز الیومی. حين يصبح النز الیومی من المفجر أقل من 30 مل فيمكن سحب المفجر. يطلب من المريضة تحديد حركة تبعيد الكتف خلال الأيام التالية للعملية، وتستأنف هذه الحركة بعد شفاء الجرح بشكل كامل والتصاق الشرائح الجلدية. وينبغي عدم إراحة الطرف بشكل كامل نظراً لأن ذلك قد يؤدي إلى متلازمة الكتف المتجمدة.^[210]

اختلاطات استئصال الثدي الرباعي

اختلاطات جراحة الثدي

تعتبر جراحة الثدي آمنة نسبياً حيث تكون معدلات الاختلاطات الكبرى منخفضة. وتكون اختلاطات الجروح صغرى ويمكن تدبيرها في العيادة الخارجية، ولكنها تحدث في نسبة تصل إلى 30% من الحالات. وهي تشمل الأخماج، الأورام المصلية، والأورام الدموية. وفي حالات نادرة تحدث اختلاطات أكثر خطورة مثل الخثار الوريدي العميق والصمة الرئوية، كما وصفت الريح الصدرية بعد توضيع الكتل بواسطة السلك أو التسليخ العميق.^[211]

أخماج الجروح

تتراوح نسبة الأخماج التالية للجراحة بين 1% وحتى 20% من الحالات، وتبلغ النسبة الوسطية 3.8%. تحدث هذه الأخماج بفعل الفلورا الجلدية، وعادة المكورات العنقودية. وتشمل عوامل الخطورة التي تؤدي إلى زيادة نسبة حدوث هذه الأخماج كلاً من البدانة، التدخين، الأعمار الأكبر، والداء السكري. وتكون الخطورة أكبر عند إجراء عملية ثانية على الثدي. من المختلف عليه فيما إذا كانت الجراحة المحافظة على الثدي تحتاج إلى التغطية بالصادات الوقائية، حيث كانت نتائج الدراسات المختلفة متعارضة. ومن الحكمة أن تقتصر المعالجة الوقائية بالصادات على المريضات ذوات الخطورة المرتفعة لحدوث الإنتان، بالإضافة إلى الحالات التي يستخدم فيها التوضيع بواسطة السلك نظراً لأنه يشكل جسم أجنبي. ويوصى كذلك بإعطاء الصادات عند إجراء عملية جراحية ثانية على الثدي (مثلاً استئصال الثدي بعد خزعة استئصالية سابقة).^[180-211]

إذا حدث الخمج فهو يتظاهر بالتهاب النسيج الخلوي في منطقة الجرح. تعالج الحالات الخفيفة بواسطة الصادات الفموية. أما الحالات الواسعة التي لا تستجيب للعلاج فهي تحتاج إلى القبول في المستشفى مع إعطاء الصادات الوريدية. وتحدث الخراجات في نسبة ضئيلة من هذه الحالات. وأكثر ما تحدث الخراجات بعد أسبوع أو اثنين من الجراحة. تراجع المريضة بكتلة متموجة مؤلمة في منطقة الجراحة. ويمكن الاستعانة بإيكو الثدي للتأكد من وجود القيح والتفريق بين الخراج والورم الدموي. ويتيح البزل بواسطة الإبرة مع التغطية بالصادات معالجة الحالة دون الشق والتفجير. ولكن الخراجات التالية للجراحة تكون عادة معقدة وصعبة البزل بشكل كامل مما يؤدي إلى النكس. وتحتاج المعالجة النوعية إلى فتح الجرح السابق وتفجير الخراج مع ترك الجوف مفتوحاً ليلتئم بالمقصد الثاني.^[181-211]

الورم المصلي

يعتبر الورم المصلي من الاختلاطات الشائعة للغاية بعد جراحة الثدي، وهو يحدث بشكل ثانوي لغزارة التصريف اللمفاوي للثدي. ويعتبر الورم المصلي في حالات الجراحة المحافظة على الثدي مفيداً نظراً لأنه يملأ الجوف المتشكل بعد الاستئصال ثم يتلئف فيعطي نتيجة تجميلية جيدة. وفي حالات نادرة يكون الورم المصلي كبيراً في هذه الحالات مما يؤدي إلى الانزعاج الشديد. وفي هذه الحالات يكفي عادة البزل البسيط للورم المصلي.^[212]

يؤدي تشكل الورم المصلي تحت الشرائح الجلدية في حالات استئصال الثدي إلى اضطراب عملية الالتئام، وهو المبرر من وضع المفجرات بعد استئصال الثدي. تلتصق الشرائح الجلدية إلى جدار الصدر بعد 1-3 أسابيع من الجراحة، ويتظاهر ذلك بنقص نتاج المفجر. أما إذا تطور الورم المصلي مجدداً بعد سحب المفجر فيمكن تدبيره من خلال البزل عبر الجلد. وتحتمل المريضة إجراء البزل بشكل جيد عادة نظراً لأن الشرائح الجلدية تكون عديمة الإحساس عادة. ويعاد البزل حسب الحاجة إلى أن تصبح الشرائح الجلدية ملتصقة بشكل جيد إلى جدار الصدر. إذا استمر الورم المصلي بالنكس بشكل مستمر فقد يحتاج الأمر إلى إعادة إدخال مفجر ماص تحت الشرائح إلى أن يحدث الالتصاق التام.^[212]

النزف والورم الدموي

يمكن أن يحدث النزف والورم الدموي بأيدي أفضل الجراحين رغم الإرقاء التام. تكون الخطورة مرتفعة في المريضات اللواتي يتناولن مضادات الالتهاب غير الستيروئيدية في الفترة قبل وبعد الجراحة نظراً لفعاليتها المضادة للصفائح. وينبغي تجنب تناول هذه الأدوية لمدة 1-2 أسبوعاً قبل الجراحة.^[180]

ترجع بعض المريضات بنكدم واسع أو ورم دموي صغير في مكان استئصال الكتلة. تتحسن هذه الحالات عفوياً عادة. ولكن الورم الدموي المتسع، سواءً في منطقة استئصال الكتلة أو تحت الشرائح الجلدية، يجب أن يشخص سريعاً نظراً لأنه قد يترافق مع نزف غزير. ويحدث النزف الغزير بعد الجراحة عادة بسبب الفروع الناقبة للشرابين الصدرية الأخرمية أو الشرايين الثديية الباطنة. وفي بعض الحالات يمكن تدبيره من خلال فتح قنطرة المفجر المسدودة بالخرثرات وتطبيق ضماد ضاغط. ولكن في العديد من الحالات تحتاج المريضة إلى العودة إلى غرفة العمليات لإفراغ الورم الدموي وتحقيق الإرقاء. وحتى حين تتم السيطرة على الورم الدموي من خلال الضغط فإن ارتشافه يحتاج إلى وقت طويل وقد يترافق مع انزعاج شديد. وبالتالي فإن الإرقاء في غرفة العمليات يبقى أفضل.^[211]

الألم المزمن

تتفاجأ معظم المريضات بأن الألم التالي للجراحة هو أقل بكثير مما كان متوقع سواءً في الجراحة المحافظة على الثدي أو استئصال الثدي، ويزول الألم عادة بشكل سريع. ولكن في نسبة ضئيلة من الحالات تعاني المريضة من الألم المزمن في الشق الجراحي. وقد يكون الألم مزعجاً للغاية حيث يستمر لأشهر أو سنوات ولا يتحسن على المسكنات العادية. ويوصف الألم عادة بأنه حارق أو عاصر مما يشير إلى ألم اعتلائي عصبي، رغم أن السبب الحقيقي لا يزال غير معروف. ويبدو أن هذه المشكلة تحدث بعد استئصال الثدي بنسبة أكبر من استئصال الثدي الرباعي. قد لا تكون المسكنات المعيارية كافية، وتحتاج بعض الحالات إلى استخدام مضادات الاكتئاب.^[211]

الوذمة اللمفاوية في الثدي

يمكن أن تحدث الوذمة اللمفاوية المزمنة في الثدي نتيجة للتليف والضمور بعد جراحة الثدي والمعالجة الشعاعية. وتؤدي هذه الحالة إلى الألم والثقيل في الثدي وتبدل مظهر الثدي. وتعتبر الوذمة اللمفاوية المزمنة في الثدي من الحالات المزمنة للمريضة والطبيب. وهي تتميز بنوب ناكسة من التهاب النسيج الخلوي في الثدي التي تحدث بعد عدة أشهر إلى سنوات من استئصال الكتلة والمعالجة الشعاعية، والتي تتميز باحمرار وإيلام الثدي. ومن المهم نفي الحالات الالتهابية والنكس الالتهابي في الثدي من خلال تصوير الثدي وأحياناً أخذ عينات للفحص النسيجي.^[213]

إذا لم تظهر الاستقصاءات وجود إصابة خبيثة فإن المعالجة تبدأ بشروط من الصادات. إذا لم تستجب المريضة فيجب تغيير الصادات المستخدمة. أما إذا بقيت الوذمة مع الاحمرار رغم المعالجة فإن الحالة قد تكون ناجمة عن الوذمة اللمفاوية المزمنة، وفي هذه الحالة يمكن أن تتحسن الأعراض بالمعالجة الفيزيائية. وتتحسن معظم الحالات في النهاية، إلا أن الألم والالتهاب يستمر في بعض الحالات مما يستوجب استئصال الثدي.^[213]

اختلاطات تجريف الإبط

أذيات الأعصاب

تمر عدة أعصاب في منطقة الإبط وتكون معرضة للأذية عند تجريف الإبط. إن الأذية الأكثر شدة هي اعتلال الضفيرة العضدية، والذي يحدث بسبب الأذية المباشرة للضفيرة بسبب التجريف الجائر أو بسبب التباعد الشديد للذراع خلال ضبط الوضعية. ويؤدي ذلك إلى اضطراب الحس وأحياناً الضعف العضلي في الطرف العلوي. تكون الأعراض مؤقتة في معظم الأحيان حيث تتحسن بالمعالجة الفيزيائية.^[211] أما أشيع الأعصاب التي تصاب بالأذية فهي العصب الوربي العضدي، والذي يقطع عادة بشكل روتيني في تجريف الإبط رغم أن من الممكن المحافظة عليه في كثير من الأحيان. ويؤدي قطع هذا العصب إلى الخدر والنمل في الجهة العلوية الإنسية من العضد. وقد تشكو المريضة من غياب الحس فقط، أو قد تشكو من ألم مشابه للحرق الشمسي. وتنقلص منطقة الضياع الحسي مع الوقت رغم أنها قد لا تزول بشكل كامل.^[5] تعتبر أذية الأعصاب الحركية أقل شيوعاً في تجريف الإبط (أقل من 1%). تؤدي أذية العصب الصدري الإنسي إلى نزاع التعصيب عن النصف الوحشي من العضلة الصدرية الكبرى مما يؤدي إلى ضمورها. وقد لا تلاحظ المريضة ذلك إذا خضعت لتصنيع الثدي، رغم أنه قد ينقص من جودة النتيجة التجميلية في النهاية. تؤدي أذية العصب الصدري الطويل إلى شلل العضلة المنشارية الأمامية وتجنح الكتف، حيث يتبارز عظم الكتف باتجاه الخلف. تعاني المريضة من الانزعاج عند الاستناد على سطح قاس. إذا طلب من المريضة بسط الذراع أمام الجسم فسيؤدي ذلك إلى بروز عظم الكتف. وفي كثير من الأحيان لا يكون هناك انقطاع في العصب ولكن تحدث أذية عابرة بسبب الشد أو

التحريض. وفي هذه الحالة تعود الوظيفة العضلية الطبيعية خلال بضعة أسابيع. أما إذا كان العصب مقطوعاً فستكون الأذية دائمة. وأخيراً فإن العصب الصدري الظهري يعصب العضلة المعترضة الظهرية. إن ضمور هذه العضلة بعد أذية العصب يجعل زاوية عظم الكتف أكثر بروزاً، وهو كذلك يعيق حركة التبعيد والدوران الداخلي للعضد. وقد تلاحظ المريضة أنها قد أصبحت عاجزة عن رفع يدها للأعلى خلف الظهر. [214:211]

متلازمة الحبل الإبطي

تحدث متلازمة الحبل الإبطي (axillary web syndrome) بعد تجريف العقد اللمفاوية الإبطية، حيث تشاهد حزم حبلية الشكل تمتد من جدار الصدر إلى الإبط وقد تمتد إلى أعلى العضد. وربما تصل في بعض الأحيان حتى الإبهام. تؤدي هذه الحزم الحبلية إلى تحدد حركة الطرف العلوية وقد تكون مؤلمة أحياناً. تحدث هذه المتلازمة في 5-10% من الحالات، ونسبتها الحقيقية غير معروفة بشكل دقيق. أما السبب فهو مجهول. وتتحسن هذه الحالة عادة خلال شهرين، وبخاصة مع المعالجة الفيزيائية التي تشمل الشد المنفعل وتحرير النسيج الرخوة. وفي كثير من الحالات تحدث القساوة وتحدد الحركة في مفصل الكتف ولكن دون وجود حبال إبطية صريحة. [211]

الوذمة اللمفاوية

تشكل الوذمة اللمفاوية (lymphedema) في الطرف العلوي الاختلاط الأكثر إزعاجاً لتجريف الإبط. تحدث الوذمة اللمفاوية في حوالي 10-30% من مريضات تجريف الإبط. وتزداد النسبة بشكل كبير في حال إجراء توسيع الإبط الواسع (أي حتى المستوى III) أو عند تطبيق المعالجة الشعاعية على الإبط بعد التجريف. وتزداد نسبة حدوثها كذلك بوجود عدد من العوامل الأخرى مثل البدانة. وقد تحدث الوذمة اللمفاوية لاحقاً بسبب النكس الناحي في الإبط أو بسبب الجروح أو الأخماج في الطرف العلوي. [215]

تعاني بعض المريضات من الوذمة اللمفاوية العابرة خلال أول شهرين بعد الجراحة بحيث تزول بشكل عفوي. وفي حالات أخرى لا تشاهد أي مشكلة خلال السنوات الأولى بعد المعالجة، ولكن تظهر الوذمة اللمفاوية بعد ذلك بسبب أحد العوامل المحرصة. وتكون هذه الحالات أحياناً عكوسة حيث تزول تماماً بالمعالجة. أما في حالات أخرى فيتطور المرض بشكل سريع وغير عكوس. وأكثر ما تشاهد الوذمة اللمفاوية خلال السنوات الثلاث الأولى بعد الجراحة. ولكن الخطورة تبقى مستمرة مدى الحياة، ويمكن أن تحدث بعد سنوات من الجراحة بفعل أي من العوامل المحرصة. وفي كثير من الأحيان لا يمكن العثور على أي عامل محرص. وإن أي وذمة لمفاوية تحدث بعد سنوات من الجراحة يجب أن تدفعنا للبحث عن النكس. [216]

التظاهرات السريرية

قد تظهر أعراض الوذمة اللمفاوية قبل ظهور الانتفاخ في الطرف. وتشمل هذه الأعراض الشعور بالثقل أو الامتلاء في الطرف العلوي. وحين يحدث التورم فهو يمكن أن يشاهد في أي جزء من الطرف، فربما يبدأ في اليد أو المعصم ثم ينتشر إلى الأعلى، وقد يظهر أولاً في الساعد. وأحياناً تبدأ الوذمة من العضد والجذع. ولا تؤدي الوذمة اللمفاوية عادة إلى الألم. [218]

التطور والاختلاطات

تكون الوذمة اللمفاوية عكوسة في بدايتها. ولكن في حال عدم معالجتها فهي تتطور إلى التليف والوذمة غير الانطباعية، حيث تترسب الألياف في المواد البروتينية الموجودة في السائل وتصبح الحالة غير عكوسة. [217]

أشيع عقابيل الوذمة اللمفاوية هي تحدد الحركة في الطرف العلوي. وقد يشمل ذلك أي من المفاصل في الطرف حسب توضع الوذمة. وتؤثر الوذمة اللمفاوية بشكل خاص على مفصل الكتف، وذلك لأنه يتحمل الوزن الزائد للطرف العلوي والشد المطبق على المفصل. وقد يؤدي ذلك إلى التهاب الأوتار أو التهاب الجراب الزليل. وقد يترافق ذلك مع تمطط الضفيرة العضدية وحدوث الخزل العصبي بسبب زيادة وزن الطرف. والنتيجة النهائية هي تحدد الحركة في الطرف العلوي. [218]

تكون نسبة حدوث الأخماج الجرثومية أكبر في الطرف المصاب بالوذمة اللمفاوية، وأشيعها التهاب النسيج الخلوي والحمرة. وتبدأ هذه الحالات ببقع حمراء قليلة تنتشر وتندمج معاً لتتوافق مع الحمى، العرواءات، والالام العضلية. ويحتاج تدبير التهاب النسيج الخلوي إلى الراحة، رفع الطرف، وإعطاء الصادات التي قد تكون وريدية. أشيع العوامل الممرضة المسؤولة عن التهاب النسيج الخلوي في حالات الوذمة اللمفاوية هي المكورات العقدية، ومن بعدها تأتي المكورات العنقودية المذهبية، الإشريكية الكولونية، والزوائف. إذا كانت الحالة خفيفة فتكفي المعالجة بالصادات الفموية، ولكن الأخماج الشديدة أو وجود علامات الإصابة الجهازية تستوجب القبول الفوري مع إعطاء الصادات الوريدية. [218]

تعتبر متلازمة سيتوآرت-تريفز من أسوأ اختلاطات الوذمة اللمفاوية المزمنة على المدى الطويل. وتدعى هذه الحالة بالغرن الوعائي اللمفاوي (lymphangiosarcoma)، رغم أن هذه التسمية غير صحيحة نظراً لأن السرطان يحدث على حساب الخلايا البطانية للأوعية الدموية. تتظاهر هذه الحالة ببقع لخطية وعقيدات زرقاء محمرة على الجلد، وتعتبر معالجتها صعبة حيث تحتاج أحياناً إلى بتر الطرف. ورغم ذلك يتوفى معظم المرضى بسبب الانتقالات البعيدة، وتبلغ معدلات البقاء الوسطية سنتين فقط.^[220-219]

الوقاية من الوذمة اللمفاوية

نظراً لصعوبة معالجة الوذمة اللمفاوية فإن الوقاية والتدخلات العلاجية المبكرة تشكل حجر الأساس في المعالجة، وهذه الوقاية يجب أن تستمر مدى الحياة وليس فقط بعد الجراحة. تبدأ الوقاية الفعالة من الوذمة اللمفاوية بتنقيف المريضة حول العوامل التي قد تعرض الوذمة اللمفاوية والتي يجب تجنبها، مثل الجروح والرضوض، قياس الضغط الشرياني، فتح الأوردة، أو سحب الدم من الطرف المصاب.^[221] وعلى المريضة أن ترتدي الثياب ذات الأكمام الطويلة عند مزاوله الأعمال اليومية لتجنب الجروح أو الخدوش. إن أي خدش صغير أو التهاب بسيط موضع في النسيج الخلوي يمكن أن يحرض الوذمة اللمفاوية، ولذلك يجب اتقاء الحذر. ويجب تطبيق طاردات الحشرات لتجنب اللدغات. وتطبق المطهرات الموضعية مباشرة في حال حدوث أي أذية صغيرة.^[221] تعتبر تبدلات درجات الحرارة من العوامل المحرصة للوذمة اللمفاوية، وأشيعها الحروق الخفيفة خلال الطبخ أو الأعمال المنزلية. كما أن على المريضة أن تطبق المراهم الشمسية عند التعرض للشمس للوقاية من حدوث الحروق في الطرف. يمنع كذلك التعرض للماء معتدل السخونة لفترة طويلة كما في الحمامات والساونا.^[221]

وقد لوحظ أن السفر بالطائرة يمكن أن يؤدي إلى حدوث الوذمة اللمفاوية، ربما بسبب انخفاض الضغط الجوي في المرتفعات والركودة التي تحدث خلال السفر الطويل. وقد شوهدت معظم الحالات خلال الرحلات الطويلة، حيث كان التوذم يبدأ في الطائرة أثناء الرحلة. وبالتالي يوصى بأن تقوم أي مريضة تسافر عبر الجو وخضعت لتجريف الإبط سابقاً بارتداء رباط داعم للطرف بضغط 20-30 ملم زئبق بدءاً من الإقلاع وحتى الهبوط. يجب كذلك المحافظة على حركة الطرف بشكل جيد خلال الرحلة.^[223-222]

وقد أظهرت العديد من الدراسات وجود علاقة بين BMI وبين نسبة حدوث الوذمة اللمفاوية. يجب إبلاغ المريضة البدينة بضرورة تخفيف الوزن، رغم أن ذلك قد يشكل تحدياً لدى مريضة سرطان الثدي. وفي الواقع تشاهد زيادة الوزن في العديد من المريضات خلال المعالجة الكيميائية المساندة. ولكن من الممكن إنقاص الوزن من خلال إنقاص كمية الدسم الواردة مع الغذاء وممارسة الرياضة، ولا تؤدي هذه الإجراءات إلى إنقاص نسبة حدوث الوذمة اللمفاوية فحسب، بل إنها تؤدي أيضاً إلى نقص معدلات نكس سرطان الثدي وتحسن البقاء، ولذلك يجب أن تشجع المريضة بشدة على اتباع هذه التعليمات. فضلاً عن ذلك فإن إنقاص الوزن يشكل أحد الخطوات العلاجية الرئيسية في المريضة التي تعاني من الوذمة اللمفاوية.^[224]

تدبير الوذمة اللمفاوية

يبدأ تدبير الوذمة اللمفاوية بتقييم المريضة للبحث عن النكس الناحي ونفي الخثار الوريدي العميق الذي قد يشكل أحد أسباب الوذمة اللمفاوية المفاجئة. يحتاج ذلك إلى إجراء بعض الفحوص مثل إيكو الإبط، تصوير الطرف بالدوبلر، التصوير الطبقي المحوري، أو الرنين. بعد ذلك يتم قياس درجة الوذمة اللمفاوية وتوثيقها، وهناك عدة طرق لذلك. لا يمكن الاعتماد على شكوى المريضة أو فحص الطبيب. والطريقة الأبسط لقياس الوذمة اللمفاوية هي قياس محيط الطرف. وهناك بعض التفاوت الطبيعي بين الجهتين، ويؤدي ذلك إلى المبالغة في درجة الوذمة اللمفاوية المقاسة لدى النحيلات والإقلال من قيمتها لدى البدينات. ولكن هذا القياس يبقى الوسيلة الأسهل لإجراء التقييم.^[225] يجرى القياس في نقطتين في الطرف العلوي: أعلى المرفق بـ 10 سم وأدنى المرفق بـ 10 سم. ويفضل البدء بإجراء القياس قبل إجراء تجريف الإبط للحصول على قيم قاعدية لمحيط الطرف قبل الجراحة. يمكن كذلك قياس حجم الطرف العلوي كاملاً من خلال طريقة إزاحة الماء. ورغم أن هذه الطريقة أكثر دقة من قياس محيط الطرف (حيث يشير الفرق بمقدار 200 مل أو أكثر بين الطرفين إلى الوذمة اللمفاوية)، إلا أنها صعبة الإجراء بشكل متكرر.^[225]

بعد ذلك تبدأ المعالجة التي يجب أن تجرى من قبل طبيب لديه خبرة في هذا المجال. لا يمكن معاكسة الوذمة اللمفاوية عادة، ولا يمكن تصحيح التبدلات التشريحية. وتهدف المعالجة إلى السيطرة على الحالة ومنع تطورها، حيث يركز ذلك على المعالجة الفيزيائية. تعتمد المقاربات النموذجية على مشاركة التمسيد، التمارين، الضغط الخارجي، والمعالجة الفيزيائية. ويفيد تمسيد الطرف العلوي بواسطة اليد من خلال تطبيق الضغط الخفيف من الأسفل إلى الأعلى بهدف دفع السوائل. ويجب أن يجرى ذلك من قبل معالج فيزيائي متخصص مع تدريب المريضة على إجرائه في المنزل.^[226]

تتركز المعالجة على أربطة الضغط المتسلسل. وهي عبارة عن أربطة مرنة بشكل الكم يصل الضغط في أسفلها حتى 60 ملم زئبق وينخفض الضغط فيها مع الاتجاه للأعلى مما يشجع على عودة السوائل. وحسب أعراض الوذمة ودرجتها يطلب من المريضة أن ترتدي الرباط

الضغوط لمدة 24 ساعة أو فقط في حالات الصحو أو فقط عند استخدام الطرف. يجب استبدال الرباط كل 4-6 أشهر نظراً لأنه يفقد مرونته. وتحتاج الحالات الشديدة من الوذمة اللمفاوية إلى الضغط الهوائي الخارجي أو المعالجة الفيزيائية المعقدة. يمكن تحقيق الضغط الهوائي المتقطع أو المتسلسل بواسطة استخدام كم بلاستيكي يتم نفخه بواسطة مضخة بحيث يطبق الضغط من الأسفل إلى الأعلى.^[227] أما المعالجات الدوائية، مثل الصادات، المدرات، المميعات، المعالجة بالليزر، والجراحة، فلم تثبت فعالية أي منها وبالتالي لا يوصى بتطبيقها إلا في حالات خاصة من الوذمة اللمفاوية.^[225]

اختلاطات خزعة العقدة اللمفاوية الحارسة

تعتبر المراضة المترافقة مع خزعة العقدة الحارسة أقل من المراضة المترافقة مع تجريف الإبط. وتشاهد نفس الاختلاطات ولكن بتواتر أقل، مثل الورم الدموي وخمج الجرح. ويمكن أن يحدث الورم المصلي أيضاً حيث يعالج بسهولة من خلال البزل بواسطة الإبرة. ويمكن أن تشاهد نفس الاختلاطات الأخرى لتجريف الإبط أيضاً. أما الوذمة اللمفاوية فهي يمكن أن تحدث بعد خزعة العقدة اللمفاوية الحارسة حيث تصل نسبتها إلى 1-7%، رغم أنها ترتبط بعوامل الخطورة مثل البدانة وتكون خفيفة في معظم الحالات. أما بالنسبة للأذية العصبية فهي لا تحدث عادة، رغم أن من الشائع حدوث اضطراب عابر في وظيفة العصب الوريبي العضدي، والذي يؤدي إلى خدر عابر في المنطقة العلوية الإنسية من العضد.^[226-228]

النتائج

طرق قياس النتائج في سرطان الثدي

عند تقييم فعالية المعالجات المستخدمة في سرطان الثدي فيجب أخذ عدة متغيرات بعين الاعتبار، وأهمها هي البقيا الخالية من المرض والبقيا الإجمالية. تعرف البقيا الخالية من المرض (disease-free survival) بأنها المدة المارة بين المعالجة وحتى ظهور أول دلائل النكس أو حدوث الوفاة أيهما أقرب. أما البقيا الإجمالية (overall survival) فهي تعرف بأنها الفترة المارة بين المعالجة حتى الوفاة، بغض النظر عن نكس المرض.^[231]

هناك عدة اعتبارات يجب مناقشتها حول هذه المتغيرات. إذا كان النكس مرتبطاً حتماً بالوفاة فإن البقيا الخالية من المرض ستكون موازية للبقيا الإجمالية. ولكن إذا كان النكس الموضعي شائعاً، ولكنه قابل للشفاء بشكل كبير، فإن معدلات البقيا الخالية من المرض ستكون منخفضة ومعدلات البقيا الإجمالية ستكون مرتفعة للغاية. ولهذا السبب فإن بعض الباحثين يؤكد على ضرورة أن تركز الدراسات التي تجرى في المستقبل على معدلات البقيا الخالية من الانتقالات البعيدة (distant disease-free survival)، والتي تعرف بأنها الفترة المارة بين المعالجة وبين ظهور أول الانتقالات البعيدة.^[231]

قد نفترض أيضاً بأن تحسن معدلات البقيا الخالية من النكس سيؤدي إلى تحسن معدلات البقيا الإجمالية، ولكن الوضع ليس كذلك بالضرورة أيضاً. إذا أمكن تطوير معالجة جديدة تنقص من معدلات النكس ولكن تجعل النكس أكثر عدوانية وأقل قابلية للمعالجة فإن تحسن معدلات البقيا الخالية من النكس قد لا يؤثر على البقيا الإجمالية. ولهذا السبب ربما نعتبر بأن البقيا الإجمالية هي النقطة النهائية الأكثر أهمية. من ناحية أخرى فإن تأخير النكس، حتى في غياب أي فائدة بالنسبة للبقيا الإجمالية، قد يكون مفيداً للغاية للمريضة، وهو في هذه الحالة يبرر استخدام المعالجات المساندة التي تؤدي إلى تأخر النكس حتى لو لم تؤثر على البقيا.^[231]

مقارنة استئصال الثدي الرباعي مع استئصال الثدي الجذري المعدل

لقد أجريت العديد من الدراسات التطلعية العشوائية لمقارنة المعالجة الجراحية المحافظة على الثدي بالإضافة إلى المعالجة الشعاعية بعد الجراحة مع استئصال الثدي الجذري المعدل في سرطان الثدي الباكر (المرحلتين I و II من سرطان الثدي). وقد شملت هذه الدراسات إجمالاً أكثر من 3000 مريضة تمت متابعتهم لفترات طويلة تراوحت من 8 سنوات حتى 20 سنة. وكانت النتيجة أن الجراحة المحافظة على الثدي مشابهة من حيث النتائج لاستئصال الثدي الجذري المعدل بالنسبة لمعدلات البقيا الإجمالية، البقيا الخالية من المرض (ومعدل النكس الموضعي الناحي)، والبقيا الخالية من الانتقالات البعيدة. ورغم أن هذه الدراسات تتميز بتفاوت كبير في معايير إدخال المريضات في الدراسة (مثلاً حجم الورم يتراوح من 2 سم إلى 5 سم) والمعالجات المطبقة (مثل بروتوكولات المعالجة الشعاعية والكيميائية المختلفة)، إلا أن

البيانات متوافقة بشكل عام. ويبين الجدول (23) أهم الدراسات العشوائية التي قارنت بين استئصال الثدي وبين الجراحة المحافظة على الثدي مع المعالجة الشعاعية. [238-232]

معدلات النكس الموضعي

حسب نتائج الدراسات العالمية فإن معدلات النكس الموضعي في الثدي بعد الجراحة المحافظة على الثدي مع المعالجة الشعاعية تتراوح بين 2% و20%، أما في استئصال الثدي الجذري المعدل فقد تراوحت معدلات النكس الموضعي في جدار الصدر من 2% إلى 14%. بالإضافة إلى ذلك فقد أدى إعطاء المعالجة الشعاعية إلى نقص معدلات النكس الموضعي بمقدار ثلاثة أضعاف مقارنة باستئصال الثدي الرباعي لوحده. وتظهر دراسة Fisher بشكل واضح أن معدلات النكس الموضعي قد كانت أفضل بكثير في حال تطبيق المعالجة الشعاعية (11%) مقارنة بعدم تطبيق هذه المعالجة (37%)، وذلك خلال فترة متابعة طويلة وصلت إلى 12 سنة، رغم أن معدلات البقيا الإجمالية كانت متشابهة إجمالاً. [241-239]

معدلات البقيا الإجمالية

إن النتيجة الأكثر الأهمية التي يمكن العثور عليها من هذه الموجودات هي تماثل معدلات البقيا الإجمالية بين مجموعتي المعالجة في جميع الدراسات. وإن أبرز الدراسات التي أظهرت تكافؤ معدلات النكس الموضعي بين المجموعتين هي دراسة Fisher التي شملت 1851 مريضة وأجريت في سياق الدراسة الوطنية للمعالجة الجراحية والمساندة لسرطان الثدي (NSABP B-06)، حيث قارنت هذه الدراسة بين ثلاث مجموعات كبيرة: الاستئصال الرباعي فقط، الاستئصال الرباعي مع المعالجة الشعاعية، والاستئصال الجذري المعدل. وتظهر الدراسة من خلال المتابعة على المدى الطويل تكافؤ معدلات البقيا الإجمالية بين المجموعات الثلاثة (58%، 62%، و60% على التوالي). وتظهر الدراسات التحليلية التي تجمع نتائج عدد من الدراسات العشوائية المقارنة بين نوعي المعالجة أن معدلات البقيا الإجمالية متماثلة. [233]

الجدول (23). أهم الدراسات التي قارنت بين النتائج الإجمالية بين الجراحة المحافظة على الثدي وبين استئصال الثدي الجذري المعدل حيث تظهر معدلات البقيا الإجمالية، البقيا الخالية من المرض، والنكس الموضعي (خضعت جميع المريضات في هذه الدراسات لتجريف الإبط). [238-232]

الدراسة	المقارنة	قطر الورم الأعظمي	عدد المريضات	عدد سنوات المتابعة	البقيا الإجمالية	البقيا الخالية من المرض	النكس الموضعي
معهد غوستاف - روسي [232]	استئصال الكتلة + التشعيع	2 سم	88	15	73%	55%	9%
	استئصال الثدي الجذري المعدل		91		65%	44%	14%
	استئصال الكتلة	4 سم	634	12	58%	47%	37%
	استئصال الكتلة + التشعيع		628		62%	49%	11%
دراسة NSABP B-06 [233]	استئصال الثدي التام		589		60%	50%	10%
	استئصال الكتلة + التشعيع	5 سم	121	10	77%	72%	5%
	استئصال الثدي الجذري المعدل		116		75%	69%	10%
	الجراحة المحافظة + التشعيع	5 سم	430	6	79%	70%	2%
دراسة المعهد الوطني للسرطان [234]	استئصال الثدي التام		429		82%	66%	—
	الجراحة المحافظة + التشعيع	5 سم	455	8	71%	64%	11%
	استئصال الثدي الجذري المعدل		424		73%	70%	8%
	الاستئصال الرباعي + التشعيع	2 سم	352	13	71%	—	3%
دراسة ميلانو [237]	استئصال الثدي الجذري المعدل		349		69%	—	2%
	الجراحة المحافظة + التشعيع	2 سم	701	20	58.3%	—	8.8%
	استئصال الثدي الجذري المعدل		489		58.8%	—	20%
	الجراحة المحافظة + التشعيع	5 سم	868	8	54%	—	2.3%
معهد ميلانو للسرطان [238]	استئصال الثدي الجذري المعدل		350		61%	—	12%
	الجراحة المحافظة + التشعيع						
المنظمة الأوروبية لأبحاث ومعالجة السرطان [159]							

الفصل السادس

المعالجة المساندة

لاستئصال الثدي الرباعي

كما بعد استئصال الثدي الجذري المعدل، فإن المعالجة المساندة تمتلك أهمية كبيرة في الجراحة المحافظة على الثدي أيضاً، حيث تهدف إلى إنقاص نسبة النكس الموضعي، الناحي، والجهازي وإطالة مدة البقاء. وسنتحدث فيما يلي عن أهمية المعالجة الشعاعية، الكيماوية، والهرمونية في المعالجة الجراحية المحافظة على الثدي.

المعالجة الشعاعية

يعتبر تشعيع كامل الثدي (whole breast irradiation) جزءاً أساسياً من المعالجة الجراحية المحافظة على الثدي، حيث يستخدم بشكل روتيني بعد الاستئصال المحافظ للسرطان الغازي، وذلك لتحقيق السيطرة الموضعية على المرض وتحقيق نتائج مشابهة لاستئصال الثدي. وسنتحدث فيما يلي عن آلية تأثير المعالجة الشعاعية، طريقة إعطائها، فعاليتها بعد الجراحة المحافظة على الثدي، وتأثيراتها الجانبية المحتملة.

مقدمة

اقترحت المعالجة الشعاعية كوسيلة لقتل الخلايا السرطانية في الأورام غير القابلة للاستئصال لأول مرة في عام 1905. وفي عام 1937 اقترح الدكتور الإنكليزي جيوفري كاينس زرع إبرة من الراديوم المشع في سرطان الثدي القابل للجراحة كوسيلة بديلة لاستئصال الثدي، وقد ذكر أن معدلات النكس والبقاء لمدة 5 سنوات كانت مماثلة لها في استئصال الثدي الجذري. وقد أدت هذه النتائج، بالإضافة إلى تحسن الوسائل المستخدمة في تطبيق الأشعة، إلى استخدام التشعيع في اجتثاث الخلايا السرطانية المتبقية بعد الاستئصال الجراحي.^[147،146] ورغم أنه بالإمكان القضاء على التوضعات السريرية المجهرية بتطبيق جرعة أشعة تبلغ 45-50 غراي في 90-95% من الحالات، إلا أن الكتل الورمية الكبيرة تحتاج إلى جرعات أكبر بكثير من الأشعة. فإذا كان قطر الكتلة يبلغ بضعة سنتيمترات فإن الأنسجة الطبيعية المجاورة لن تتحمل الجرعة الشعاعية الضرورية لقتل الخلايا السرطانية في هذه الكتلة. وبذلك فإن المعالجة الشعاعية يجب أن تتركز فقط على الإصابة المجهرية. ومن الضروري أن تكون حواف القطع الجراحية سلبية مجهرياً قبل البدء بإعطاء المعالجة الشعاعية. ولذلك لا مغزى من إعطاء التشعيع طالما كانت الحواف إيجابية. وتستخدم الأشعة في جميع مراحل سرطان الثدي، سواء في السرطانة القنوية اللابدة (DCIS) أو في تطيف الانتقالات.^[242] وسنتحدث في هذه الفقرة بالتفصيل عن المعالجة الشعاعية مع التركيز على دورها في المعالجة بعد الاستئصال الجراحي المحافظ على الثدي.

آلية تأثير المعالجة الشعاعية

الأشعة المؤينة هي أشعة تمتلك ما يكفي من الطاقة لتحرير الإلكترونات من الذرات، وتؤدي هذه الإلكترونات ذات الطاقة العالية إلى تفكك الدنا (DNA)، إما بشكل مباشر أو بشكل غير مباشر من خلال إنتاج الجذور الحرة. وبذلك فإن الخلايا تصبح عاجزة عن الانقسام في الدورة الخلوية وبالتالي يحدث الموت الخلوي. ويؤدي الأوكسجين إلى تطول عمر الجذور الحرة المتفاعلة، وبالتالي فهو يؤدي إلى زيادة فعالية المعالجة الشعاعية. ويفسر ذلك لماذا تشاهد مقاومة للمعالجة الشعاعية بوجود نقص الأكسجة في الورم.^[243] رغم أن المعالجة الشعاعية تؤدي إلى موت الخلايا السرطانية من خلال تأثيرها على الدنا، إلا أن هذا التأثير نفسه يؤثر على الخلايا السليمة. إن حدوث أذية شديدة في الدنا في الخلايا السليمة في الأنسجة المجاورة سيؤدي إلى موتها وبالتالي حدوث الكثير من التأثيرات الجانبية للمعالجة. أما حدوث أذية خفيفة دون أن يؤدي إلى موتها فقد ينجم عنه طفرات في الجينات نظراً لأن الخلية تحاول إصلاح الأذيات الواسعة في الدنا مما يؤدي إلى حدوث بعض الأخطاء عند إصلاح هذه الأذيات. ويفسر ذلك سبب حدوث الخباثات الثانوية في واحدة من كل 500-1000 مريضة تتلقى المعالجة الشعاعية.^[244]

ولذلك عند تقسيم الجرعة الشعاعية إلى دفعتين عوضاً عن إعطائها على دفعة واحدة فإن ذلك يقلل من نسبة الخلايا الطبيعية التي تموت بتأثير الأشعة، كما أن نسبة الخلايا التي تتمكن من إصلاح أنفسها تزداد كلما ازدادت الفترة الزمنية الفاصلة بين الجرعتين. ويعرف ذلك بتجزئة الجرعة الشعاعية (fractionation). ورغم أن الخلايا الورمية يمكن أيضاً أن تقوم بإصلاح أنفسها وأن تتكاثر من جديد، إلا أن تجزئة الجرعات تسمح أيضاً بعودة الأكسجة للمناطق ناقصة الأكسجة ضمن الورم وبالتالي تصبح الخلايا الورمية أكثر حساسية للمعالجة الشعاعية.^[245]

استطبابات المعالجة الشعاعية

تشعيع الثدي وجدار الصدر

تستخدم المعالجة الشعاعية بعد الجراحة في جميع مراحل سرطان الثدي. وسنتحدث في هذه الفقرة عن استطبابات المعالجة الشعاعية بشكل عام، وسنركز على تشعيع الثدي بعد الجراحة المحافظة على الثدي.

السرطانة القنوية اللابدة (المرحلة 0)

حين تعاني المريضة من DCIS وتعالج باستئصال الكتلة مع تحقيق حواف قطع سليمة فإن المعالجة الشعاعية المساندة تعطى لإنقاص نسبة النكس الموضعي. ورغم أن DCIS منخفضة الدرجة من النمط الصلد، المصفوي، أو الحليمي والتي يقل قطر الآفة فيها عن 0.5 سم يمكن أن تعالج بالاستئصال الجراحي لوحده، إلا أن جميع الحالات الأخرى تحتاج إلى المعالجة الشعاعية بعد الجراحة. وتشمل هذه الحالات أي DCIS منخفضة الدرجة قطرها أكبر من 0.5 سم، وأي DCIS من النمط الزواني بغض النظر عن حجمها.^[246]

سرطان الثدي الباكر (المراحل I و II)

إذا كان الورم في المرحلة I، IIa، أو IIb وعولجت المريضة باستئصال الكتلة مع تحقيق حواف سلبية فتعطى المعالجة الشعاعية المساندة لتخفيف نسبة النكس الموضعي، حيث تشكل هذه المعالجة جزءاً أساسياً من المعالجة. ومن الجدير بالذكر أن أي مريضة تعالج باستئصال الكتلة في هذه المرحلة وتكون حواف القطع لديها إيجابية فيجب أن لا تتلقى المعالجة الشعاعية كوسيلة لمعالجة إيجابية الحواف، وإنما ستحتاج حتماً إما إلى توسيع حواف الاستئصال حتى الوصول إلى حواف سلبية أو إلى تحويل العمل الجراحي إلى استئصال الثدي الجذري المعدل.^[247-248]

إذا عولجت المريضة في هذه المراحل باستئصال الثدي الجذري المعدل وكانت الخلايا الورمية لديها إيجابية في حواف القطع (مثلاً حواف القطع العميقة بسبب الارتشاح في العضلة الصدرية الكبرى) فإن ارتفاع نسبة النكس الموضعي تكون كافية لتبرير تشعيع جدار الصدر. ويستطب تطبيق المعالجة الشعاعية أيضاً في هذه الحالات إذا كانت هناك انتقالات تشمل 1-3 عقد لمفاوية، وذلك لأن نسبة النكس الناحي الموضعي تكون مرتفعة بما يبرر تطبيق الأشعة، سواء تلقت المريضة المعالجة المحافظة على الثدي أو استئصال الثدي الجذري المعدل.^[248]

سرطان الثدي المتقدم موضعياً (المرحلة III)

تكون السيدة معرضة للنكس بعد المعالجة الجراحية في سرطان الثدي الناحي الموضعي المتقدم (المرحلة IIIa أو IIIb). وبذلك تطبق المعالجة الشعاعية لتخفيف نسبة النكس في جميع هذه الحالات، سواء عولجت المريضة بالاستئصال المحافظ على الثدي أو باستئصال الثدي الجذري المعدل، وسواء أجري تجريف الإبط أم لم يجر. وتتضمن التوصيات الحالية لمعالجة سرطان الثدي في هذه الحالات تطبيق المعالجة الشعاعية المساندة على الثدي والإبط والعقد اللمفية فوق الترقوة.

تشعيع الإبط

لا يوجد أي استطباب لتشعيع الإبط في حال سلبية العقد اللمفاوية الإبطية بالتشريح المرضي بعد تجريف الإبط. ولا يوجد كذلك استطباب لتشعيع الإبط في حال إجراء تجريف الإبط بشكل كامل حتى لو كانت العقد مصابة، وذلك لأن الدراسات قد أظهرت بأن مشاركة الأشعة والجراحة في الإبط سنودي إلى معدلات مرتفعة من الوذمة اللمفاوية ربما تصل إلى 30%. ولذلك يؤخذ تشعيع الإبط بعين الاعتبار حين لا يعتقد بأن تجريف الإبط كان كاملاً وبوجود إصابة في الإبط، أو كبديل لتجريف الإبط الكامل في حال إيجابية العقدة اللمفاوية الحارسة.^[249]

تشعيع العقد الثديية الباطنة

يعتبر تشعيع العقد الثديية الباطنة من المواضيع المختلف عليها بشكل كبير. يوصي البعض باشمال هذه العقد في ساحة التشعيع بشكل روتيني، ويوصي البعض الآخر بعدم تشعيع هذه العقد إلا عند إصابة العقد الإبطية أو حين يكون الورم متوضّعاً في النصف الإنسي من الثدي.^[250]

ويقول معارضو تشعيع العقد الثديية الباطنة بأن هذه المعالجة تؤدي إلى زيادة السمية القلبية وأنها غير ضرورية أصلاً نظراً لأن نسبة حدوث النكس السريري في هذه المنطقة منخفضة، وبذلك فإن المعالجة لن تؤدي إلى زيادة معدلات البقاء.^[251] أما مؤيدو تشعيع العقد الثديية الباطنة فيعتبرون بأنه من الصعب تحري إصابة هذه العقد وبالتالي فهي قد تكون مصابة في كثير من الحالات دون أن يشعر الطبيب المعالج بذلك.^[250]

ولذلك فإن معظم أطباء معالجة الأورام يقومون حالياً بتشجيع العقد الثديية الباطنة بوجود ورم كبير الحجم في النصف الإنسي من الثدي مع وجود إصابة في العقد اللمفاوية الإبطية، نظراً لأن هذه الحالة تترافق بنسبة مرتفعة مع إصابة العقد الثديية الباطنة.^[252]

طريقة إعطاء المعالجة الشعاعية

توقيت المعالجة

حين تكون المعالجة الكيماوية للمريضة ضرورية فتعطى المعالجة الشعاعية عادة بعد المعالجة الكيماوية. ولا ينصح بإعطاء المعالجة الكيماوية مع المعالجة الشعاعية نظراً لأن الأشعة تحد من جرعة الأدوية الكيماوية التي يمكن إعطاؤها، وذلك بسبب حدوث تثبيط النقي وزيادة التأثيرات الجانبية.^[253]

أما حين لا تكون المعالجة الكيماوية ضرورية فإن الأشعة يجب أن تعطى بعد الجراحة بأسرع وقت ممكن، عادة بعد 4 أسابيع من العمل الجراحي حيث تسمح هذه الفترة بشفاء الأنسجة بشكل جيد.^[247] وفي بعض الأحيان قد يضطر لتأخير المعالجة بسبب تشكل الورم المصلي، حيث يؤدي البزل المتكرر للورم المصلي خلال إعطاء المعالجة الشعاعية إلى تشوه في شكل الجلد والثدي.^[212] يمكن كذلك تأخير الأشعة حين لا تتمكن المريضة من تبعيد الذراع بشكل جيد بسبب التداخل على الإبط، وذلك لأن تطبيق المعالجة الشعاعية يحتاج إلى اتخاذ وضعية تبعيد الذراع. ومن غير الحكمة تأخير المعالجة لأكثر من 12-16 أسبوعاً بعد الجراحة لأن ذلك يترافق مع زيادة معدلات النكس الموضعي للورم، وخاصة في الحالات المتقدمة موضعياً.^[249]

جرعات الأشعة

تطبق الأشعة من خلال المسرع الخطي، والذي يؤمن تركيز جرعة الأشعة على المنطقة المحددة. يتم تحديد خطة المعالجة ووضع علامات على الجلد لتحديد ساحة التشعيع المطلوبة حسب الاستطباب. وتبلغ الجرعة الإجمالية المطبقة على الثدي في الحالات النموذجية 45-50 غراي، حيث تعطى هذه الجرعة مجزأة على جرعات تبلغ كل منها 1.8-2 غراي. يطبق التشعيع لمدة خمسة أيام متتالية في الأسبوع الواحد، وترتاح المريضة لمدة يومين. ويستغرق إتمام الجرعة الشعاعية كاملة حوالي 6 أسابيع.^[254]

بعد إنهاء التشعيع يمكن إعطاء جرعة داعمة إضافية من الأشعة (boost radiation) على مكان الورم بحيث تزداد الجرعة الإجمالية المعطاة إلى 60-66 غراي. ويهدف ذلك للقضاء على أي خلايا ورمية متبقية. وتظهر الدراسات أن إضافة الجرعة الداعمة تؤدي إلى نقص معدلات النكس الموضعي من 7.3% إلى 4.3% ولكن دون أن تؤثر على معدلات البقيا الإجمالية. ولا تتأثر النتيجة التجميلية بهذه المعالجة أيضاً. ويوصى بتطبيق هذه المعالجة بشكل خاص في حالتين.^[255-256]

- حين تكون حواف القطع إيجابية مع رفض المريضة لإجراء استئصال الثدي بشكل قاطع.
- حين تكون حواف القطع سلبية ولكن المريضة لا تزال قبل سن الضهي (أقل من 50 سنة من العمر).

فعالية المعالجة الشعاعية بعد استئصال الثدي الرباعي

تؤدي إضافة المعالجة الشعاعية بعد الجراحة المحافظة على الثدي إلى نقص في معدلات النكس الموضعي وتحسن معدلات البقيا على المدى الطويل. وقد أظهرت العديد من الدراسات أن معدل النكس في الثدي كان أكثر ارتفاعاً في المجموعة التي خضعت لاستئصال الكتلة فقط وبدون الأشعة (26-35%) مقارنة مع المجموعة التي خضعت لاستئصال الكتلة ثم المعالجة الشعاعية (7-10%). ويكافئ ذلك تراجعاً في نسبة النكس الموضعي بمقدار 70%. وتظهر تفاصيل فائدة المعالجة الشعاعية بعد الجراحة المحافظة على الثدي في الجدول (24).^[257] بالإضافة إلى ذلك فإن بعض الدراسات الحديثة تشير إلى أن نسبة وفيات سرطان الثدي لمدة 15 سنة كانت أقل في حال تلقي المعالجة الشعاعية (30.5% مقارنة بـ 35.9%). كما أن البيانات تظهر إنذاراً أسوأ في السيدات اللواتي لم يتلقين المعالجة الشعاعية، حيث كانت نسبة الوفيات أكبر بـ 8.6% في حال عدم إعطاء الأشعة.^[257]

بالإضافة إلى ذلك فإن المعالجة الشعاعية بالجرعات النظامية (50 غراي موزعة على جرعات مجزأة) تمتلك نفس فعالية الجراحة أو المعالجة بالتاموكسيفين في زيادة البقيا وإنقاذ النكس. كما أن استخدام المعالجة الشعاعية لم يترافق مع زيادة معدلات الانتقالات البعيدة أو نسبة الوفيات.^[255]

ويظهر ذلك بوضوح أن تحسن السيطرة الموضعية على المرض يؤثر على البقيا، وبالتالي فإن المعالجة الشعاعية تشكل جزءاً أساسياً من أي معالجة جراحية محافظة على الثدي. ولكنه يقترح نقطة أخرى هامة للغاية، وهي أن أي سيدة لديها خطورة مرتفعة لحدوث النكس الموضعي

بعد المحافظة على الثدي يجب ألا تعالج باستئصال الثدي الرباعي، وذلك لأن حدوث النكس سيؤثر على معدلات البقاء حتماً. ولذلك فإن استئصال الثدي الجذري المعدل سيشكل معالجة أفضل لمثل هذه السيدة.^[249]

الجدول (24). فعالية المعالجة الشعاعية بعد استئصال الثدي الرباعي في عدد من الدراسات المختلفة.^[257]

الدراسة	عدد الحالات	فترة المتابعة (بالسنوات)	حجم الورم الأعظمي (سم)	معدلات النكس الموضعي	
				الجراحة فقط	الجراحة + الأشعة
Milan III	567	4.3	2.5	8.8%	0.3%
NSABP B-06	1262	12	4	35%	10%
Ontario	837	7.6	3	35%	11%
Scottish	585	5.7	4	24.5%	5%
Upsalla-Orebro	381	10	2	24%	8.5%
NSABP B-21	1009	6	1	12%	5.6%

هل يمكن إجراء الاستئصال الرباعي دون تطبيق المعالجة الشعاعية؟

تعتبر مزايا إضافة المعالجة الشعاعية واضحة، ولكن التأثيرات الجانبية لهذه المعالجة لا تخفى على أحد. فضلاً عن أن الكثير من المريضات المعالجات بالاستئصال الرباعي المحافظ على الثدي لن يعانين من النكس في المستقبل حتى لو لم يتلقين المعالجة الشعاعية. وبالتالي فإن هذا السؤال يطرح نفسه بشكل واضح: هل هناك حالات معينة يمكن فيها إجراء الاستئصال المحافظ على الثدي في حالات سرطان الثدي دون الحاجة لإعطاء المعالجة الشعاعية؟^[258]

ربما تكون المجموعة الوحيدة من المرضى التي يمكن اتباع هذه المقاربة فيها هي النساء المسنات اللواتي لديهن أورام إيجابية المستقبلات الهرمونية. لقد أظهرت عدة دراسات أجريت في هذه المجموعة من المرضى اختلاف معدلات النكس الموضعي في هؤلاء النسوة في حال إعطاء المعالجة الشعاعية أو عدم إعطائها، ولكن لم يظهر أن هناك اختلاف في معدلات النكس البعيد ومعدلات البقاء.^[258] شملت الدراسة الأولى النساء فوق الخمسين من العمر اللواتي خضعن للمعالجة الجراحية المحافظة على الثدي مع التاموكسيفين، مع مقارنة مجموعتين من المرضى: مع أو بدون إعطاء المعالجة الشعاعية. لقد تبين أن المعالجة قد أدت إلى نقص كبير في معدلات النكس الموضعي، ولكن لم تؤد المعالجة الشعاعية إلى نقص كبير في معدلات الانتقالات البعيدة، البقاء الإجمالية، وعدد الوفيات.^[259] أما الدراسة الثانية فقد شملت النساء فوق السبعين من العمر اللواتي عولجن بالجراحة المحافظة على الثدي مع التاموكسيفين، وتمت أيضاً المقارنة بين مجموعتين من المرضى: مع أو بدون إعطاء المعالجة الشعاعية. وكانت النتائج مطابقة تماماً، حيث انخفضت معدلات النكس الموضعي من 4% إلى 1%، ولكن لم يشاهد اختلاف هام في معدلات البقاء الإجمالي (86% مقابل 87% بعد خمس سنوات).^[260] ومن خلال نتائج هذه الدراسات يمكن القول بأنه من الممكن الاستغناء عن المعالجة الشعاعية بعد الجراحة المحافظة على الثدي في النساء المسنات اللواتي يعانين من أورام صغيرة الحجم (2 سم أو أقل) على أن تكون حواف الاستئصال سلبية وأن تتلقى المريضة المعالجة الهرمونية بعد الجراحة.^[261]

اختلاطات المعالجة الشعاعية

إن المريضة التي تعاني من سرطان الثدي الباكر كانت تعالج سابقاً باستئصال الثدي دون الحاجة لتطبيق المعالجة الشعاعية، أما اليوم فإن تطبيق المعالجة الجراحية المحافظة على الثدي قد جعل هؤلاء السيدات معرضات لمشاكل المعالجة الشعاعية، والتي تصنف إلى حادة ومزمنة. نظراً لأن الجراح هو أول من يناقش خيارات المعالجة مع مريضة سرطان الثدي فيجب أن يعرف الاختلاطات المحتملة للمعالجة الشعاعية في حال إدخالها في خيارات المعالجة. تعتبر نسبة حدوث الاختلاطات المختلفة منخفضة بشكل عام بعد المعالجة الجراحية المحافظة على الثدي، وهي تتعلق بالمنطقة المعرضة للتشعيع، وتزداد بشكل خاص عند تشعيع العقد اللمفاوية. ولكن هذه التأثيرات قد تكون أقل من خلال استعمال بروتوكولات المعالجة الشعاعية المركزة الحديثة التي تستعمل جرعة أقل من تلك التي كانت مستعملة في الماضي.^[262] وبالإضافة إلى هذه التأثيرات فإن المعالجة الشعاعية تتطلب حضور السيدة إلى قسم المعالجة الشعاعية في المستشفى لعدة أيام في الأسبوع الواحد، وذلك حسب الجرعات المقررة، والتي تبلغ وسطياً خمس جرعات في الأسبوع لمدة خمسة أسابيع. ويشكل هذا الالتزام بحد ذاته ضغطاً كبيراً للمريضة، وبخاصة إذا كانت تعيش بعيداً عن مركز تقديم المعالجة. وفي هذه الحالة الأخيرة قد تتحمل المريضة تكاليف باهظة فيما يتعلق بالسفر والإقامة في مكان بعيد عن المنزل.^[177]

سنحدث فيما يلي عن الاختلاطات الأشيع للمعالجة الشعاعية، والتي تصنف إلى حادة ومزمنة حسب ما يظهر الجدول (25).

الجدول (25). أشيع اختلاطات المعالجة الشعاعية لسرطان الثدي.^[262]

الاختلاطات الحادة	الاختلاطات المزمنة
التعب العام	التبدلات الجلدية
التبدلات الجلدية	الوذمة اللمفاوية
التهاب الرئة	تليف الثدي
اعتلال الضفيرة العضدية	التليف الرئوي
	القصور القلبي
	الخبثات الثانوية

التعب العام

يعتبر التعب أحد أشيع التأثيرات الجانبية للتشعيع، ولا يزال السبب المسؤول عن هذا العرض غير معروف بعد. ويصل التعب إلى قمته عادة مع الاقتراب من نهاية المعالجة. وتبدأ المريضة بالتحسن عادة بعد عشرة أيام وحتى أسبوعين من إتمام الجرعة الشعاعية. وتزول حالة التعب بشكل كامل تقريباً في معظم المريضات في الأسبوع السادس بعد استكمال المعالجة.^[262]

التبدلات الجلدية

تعتبر التبدلات الجلدية أيضاً من الاختلاطات الشائعة للتشعيع الخارجي لسرطان الثدي. وتشمل هذه التبدلات الاحمرار، الوذمة، فرط التصبغ، الحكة، التشققات الجلدية، والتوسع. عند تشعيع الإبط فقد يؤدي ذلك إلى فرط التصبغ، تساقط شعر الإبط، وتوسع الجلد في الطية الإبطية. ويعتبر التوسع الرطب لجلد الإبط من الاختلاطات المزمنة للمريضة، حيث يحدث عادة مع نهاية المعالجة ويستمر لمدة أسبوع أو أسبوعين. وقد يحتاج إلى تطبيق المراهم الموضعية مثل مرهم سلفاديازين.^[263] تحدث التبدلات الجلدية أيضاً على المدى الطويل. يعاني معظم المرضى من تصبغات دائمة بعد المعالجة، وتترافق مع توسع في الشعريات الدموية. وقد يحدث بعض التبدل في شكل وحجم الثدي مقارنة بالثدي الآخر. وقد يصبح الثدي المعالج أصغر أو أكبر من الثدي الآخر، وقد يبدو أكثر قساوة أو وزناً بسبب وجود الوذمة الدائمة فيه، وأحياناً بسبب التليف المزمن في الثدي.^[263]

الوذمة اللمفاوية

تؤدي مشاركة المعالجة الشعاعية مع التداخل الجراحي على الإبط إلى زيادة نسبة الوذمة اللمفاوية، رغم أن حدوث الاختلاط يعتمد على امتداد واتساع المعالجة في الحالتين. أكثر ما تشاهد الوذمة اللمفاوية عند إجراء تجريف الإبط التام مع تطبيق جرعة كاملة من المعالجة الشعاعية على الإبط، ولذلك يجب تجنب هذه الممارسة. وتزداد نسبة حدوث هذه الحالة أيضاً في حال إعطاء المعالجة الكيماوية وإذا كانت المريضة بدينة.^[264]

إذا خضعت المريضة لجراحة الثدي مع تجريف الإبط دون تطبيق الأشعة (سواء على الثدي أو على الإبط) فإن نسبة حدوث الوذمة اللمفاوية المتوسطة إلى الشديدة تبلغ 2-10%. أما إذا أضيفت المعالجة الشعاعية على الثدي فقط دون الإبط فإن نسبة حدوث الوذمة اللمفاوية تصل إلى 4-13%. ويرتفع الرقم إلى 25-30% في حال تشعيع الإبط أيضاً. ومن المهم أن نعرف أيضاً أن خزعة العقدة اللمفاوية الحارسة قد تؤدي إلى الوذمة اللمفاوية أيضاً، وذلك بنسبة 5-7%.^[264]

اعتلال الضفيرة العضدية

يشاهد الاعتلال الدائم في الضفيرة العضدية في النساء اللواتي يتلقين المعالجة الشعاعية على الإبط. تراجع المريضة بالخدر، الألم، أو الضعف في الطرف العلوي المصاب. تتحسن الحالة بشكل كامل في معظم النساء خلال سنة أو اثنتين. ولكن يحدث اعتلال دائم في الضفيرة العضدية في نسبة ضئيلة جداً من المرضى تقدر بـ 0.25% من الحالات.^[265]

التهاب الرئة والتليف الرئوي

يشاهد الالتهاب الرئوي العابر في حوالي 1-5% من النساء اللواتي يخضعن لتشعيع الرئة أو جدار الصدر. وتزداد الخطورة كلما ازداد حجم النسيج الرئوي في ساحة التشعيع، أي حين يشمل التشعيع العقد فوق الترقوة، الإبطية، والثديية الباطنة. بالإضافة إلى ذلك فإن إضافة المعالجة الكيماوية تزيد من خطورة حدوث هذا الاختلاط، حيث تصل النسبة إلى 8-20%.^[266]

تراجع المريضة بالسعال، الحمى الخفيفة، والزلة التنفسية، وذلك بعد 2-3 أشهر من المعالجة. وتبقى الحالة لعدة أسابيع. تكون هذه الأعراض محددة لذاتها في معظم النساء، رغم أن بعض الحالات قد تحتاج إلى المعالجة بواسطة الستيروئيدات. وتظهر الصورة الشعاعية تبدلات محصورة بمنطقة المعالجة الشعاعية. وعادة ما تتطور الحالة إلى التليف الرئوي في المنطقة المصابة.^[266]

كسور الأضلاع

تعتبر كسور الأضلاع نادرة بعد المعالجة الشعاعية المعيارية. تبلغ نسبة حدوث هذا الاختلاط حوالي 1%، وتشاهد معظم الكسور بعد حوالي سنة من التشعيع. والمعالجة بسيطة تتمثل بالمسكنات إلى أن يحدث الشفاء. ولكن من المهم للغاية التمييز بين الكسور الصلعية وبين الانتقالات العظمية.^[267]

السمية القلبية والقصور القلبي

يعتمد حدوث التهاب العضلة القلبية والقصور القلبي بعد المعالجة الشعاعية على توضع الورم، ساحة التشعيع، جرعة الأشعة، والمعالجة الكيماوية المرافقة. وقد كانت المعالجة الشعاعية في الماضي تؤدي أحياناً إلى الوفاة بسبب المشاكل القلبية، ولكن نسبة هذه الاختلاطات قد تراجعت مع تحسن تقنية التشعيع. ومن الجدير بالذكر أن هذا الاختلاط يشاهد بنسبة أكبر في أورام الثدي الأيسر نظراً لاشتغال القلب في ساحة التشعيع.^[268]

الخباثات الثانوية

تعتبر الخباثات الثانوية نادرة الحدوث بعد المعالجة الشعاعية لسرطان الثدي، وهي تشمل الغرن الوعائي، سرطان الرئة، ابيضاض الدم، وسرطان الثدي في الجهة المقابلة.^[269] يحدث الغرن الوعائي في الثدي أو جدار الصدر بعد التشعيع، ويغلب أن يحدث بعد حالات الوذمة اللمفاوية. وقد تحدثنا عنه بالتفصيل في فقرة الأنماط النسيجية لسرطان الثدي.^[270] أما سرطان الرئة فهو يحدث في الساحة الرئوية المعرضة للتشعيع، ويشاهد بنسبة أكبر بين المدخنات، ولذلك يجب نصح المريضة بالتوقف عن التدخين في حال تشعيع جدار الصدر.^[271] ويبدو كذلك أن نسبة ابيضاض الدم تزداد في هؤلاء المريضات، ويعود ذلك إلى وجود كتلة معتبرة من نسيج نقي العظام في ساحة التشعيع حيث يرتبط بجرعة الأشعة المعطاة.^[272] وأخيراً تشير بعض البيانات إلى زيادة طفيفة في نسبة حدوث سرطان الثدي في الجهة المقابلة بعد تشعيع الثدي أو جدار الصدر. وقد تكون هذه النسبة أعلى عند تطبيق المعالجة في عمر مبكر. ورغم أن هذه النسبة منخفضة للغاية إلا أنه يوصى باتخاذ الاحتياطات اللازمة للوقاية من وصول الأشعة إلى الثدي الآخر من خلال الواقيات المناسبة.^[273]

المعالجة الشعاعية خلال الجراحة

تشكل المعالجة الشعاعية خلال الجراحة (intraoperative radiation therapy) الطريقة الأكثر فعالية في تطبيق المعالجة الشعاعية على سرير الورم وإنقاص الفترة اللازمة لتطبيق الجرعة الشعاعية المطلوبة. ويتم ذلك في غرفة العمليات بعد إجراء استئصال الكتلة.^[274] وهناك عدة وسائل لتطبيق الجرعة الشعاعية المطلوبة، منها استخدام مسرع خطي خاص قابل للحمل. بعد الانتهاء من استئصال الكتلة يتم تسليخ الشرائح الجلدية عن برانشيم الثدي المحيط بالجوف المتشكل، ويسمح ذلك بتباعد الجلد بحيث يمكن تطبيق مصدر الأشعة. ويتم أيضاً تسليخ نسيج الثدي عن العضلة الصدرية الكبرى من تحته، ويسمح ذلك بوضع قرص من الألمنيوم والرصاص بين الثدي وجدار الصدر لحماية الأعضاء الصدرية من جرعة الأشعة العالية. بعد ذلك تطبق جرعة من الأشعة تبلغ 21 غراي. وهناك طرق أخرى لتطبيق الجرعة الشعاعية أثناء الجراحة.^[275] وتبدو هذه التقنيات الجديدة واعدة، ولكن الخبرة السريرية لا تزال محدودة، ولا تتوفر متابعة على المدى الطويل لهذه المقاربات. بالإضافة إلى ذلك فإن هذه الطريقة التجريبية لا تجرى حالياً إلا في حالات منتقاة بعناية، وغالباً في مريضات لديهن نتيجة متوقعة ممتازة مع انخفاض نسبة النكس المتوقعة.^[274]

المعالجة الكيماوية

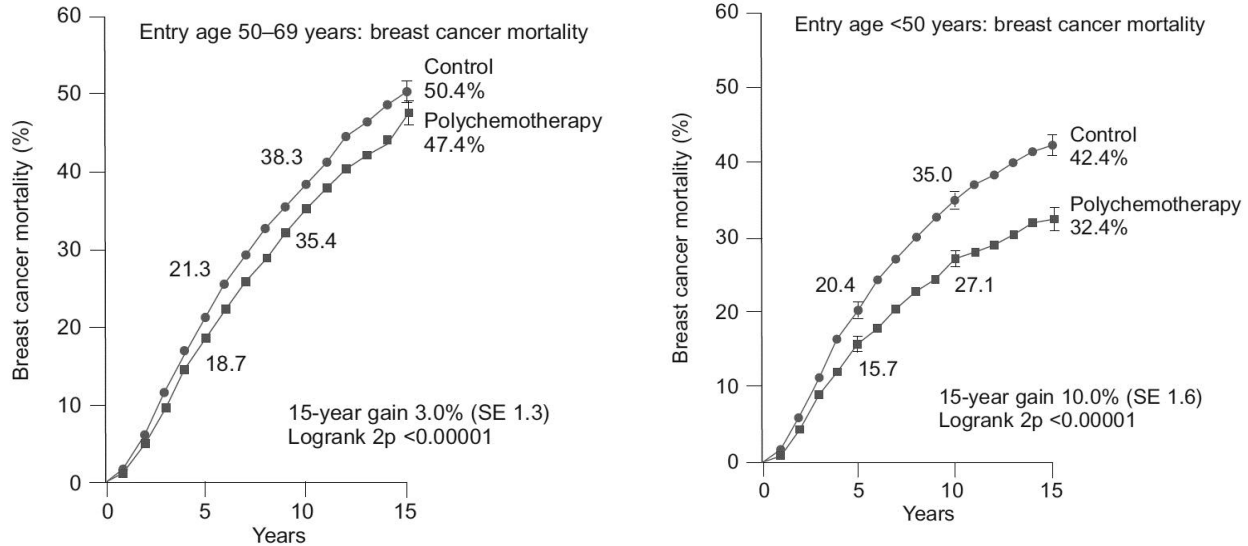
لقد أظهرت الكثير من الدراسات قدرة المعالجة الكيماوية على إنقاص نسبة النكس ومعدلات الوفاة الناجمة عن سرطان الثدي بالتزامن مع المعالجة الجراحية، سواء في المراحل المبكرة أو المتقدمة من السرطان.

مقدمة

يجب اعتبار سرطان الثدي على أنه مشكلتين منفصلتين في الوقت نفسه. المشكلة الأولى هي المرض الناحي الموضعي، والذي يشمل الورم السرطاني ضمن الثدي بالإضافة إلى العقد اللمفاوية الناحية. ويتم التعامل مع هذه المشكلة من خلال الجراحة والمعالجة الشعاعية. أما المشكلة الثانية فهي وجود الانتقالات المجهرية في مكان آخر من الجسم. وهذه الخلايا لن تتأثر بالمعالجة الموضعية، وبذلك فإن الطريقة الوحيدة للقضاء عليها والوقاية من حدوث النكس هي من خلال استخدام المعالجة الجهازية المساندة. ومن الواضح أن كل من هاتين المشكلتين يمكن أن تؤثر على الأخرى، فالمعالجة الجهازية الكيميائية لن تؤثر فقط على النكس البعيد، وإنما أيضاً على النكس الموضعي والناحي. وبشكل مشابه فإن السيطرة الموضعية الجيدة على المرض ستساعد على إنقاص نسبة حدوث انتقالات مجهرية جديدة وحدث النكس البعيد.^[276] لقد تم التفكير بضرورة المعالجة الجهازية لسرطان الثدي حين وجد بأن 20% من المريضات اللواتي كانت العقد اللمفاوية لديهن سلبية كن يعانين من النكس خلال 5 سنوات، أما في حال إيجابية العقد فإن هذه النسبة كانت تصل إلى 70%. بالإضافة إلى ذلك فقد شوهدت الخلايا الورمية المنتقلة عبر الدوران بعد فتح الجثة في ضحايا سرطان الثدي. وبذلك فقد تأكد الباحثون من أن الطريقة الوحيدة لتحسين النتائج في مريضات سرطان الثدي هي السيطرة على الانتقالات البعيدة المجهرية من خلال المعالجة الكيميائية الجهازية.^[276]

فائدة المعالجة الكيميائية المساندة في سرطان الثدي

هناك عدة نقاط يجب التحدث عنها حول فائدة المعالجة الكيميائية المساندة في سرطان الثدي. تؤدي المعالجة الكيميائية المساندة إلى تحسن كبير في معدلات البقاء الإجمالية مقارنة بعدم إعطاء المعالجة على الإطلاق. وتؤدي المعالجة الكيميائية المشاركة إلى نقص نسبة النكس بمقدار 23.5% ونسبة الوفاة بمقدار 15.3%. وينعكس ذلك على زيادة مطلقة بمقدار 7-11% في معدلات البقاء الإجمالية لمدة 10 سنوات في النساء تحت عمر الخمسين، وبمقدار 2-3% في معدلات البقاء الإجمالية في النساء بعمر 50-69 (الشكل 32). ولا توجد اختلافات كبيرة في البقاء أو معدلات النكس لدى النساء اللواتي تبلغ أعمارهن 70 سنة أو أكثر. ويظهر ذلك بالتفصيل في الجدول (26).^[277] بالإضافة إلى ذلك تشاهد الفائدة من المعالجة الكيميائية سواء كانت العقد إيجابية أم سلبية. والفرق بين الحالتين هو اختلاف معدلات النكس والوفاة. ولذلك، ورغم أن الفائدة النسبية تكون متماثلة، إلا أن الفائدة المطلقة تختلف. وبالتالي فإن اختيار المريضات المناسبات لتلقي المعالجة الكيميائية بعد الجراحة في سرطان الثدي الباكر تعتمد على تحديد احتمال حدوث النكس لدى المريضة وليس على حالة العقد.^[278]



الشكل (32). تحسن وفيات سرطان الثدي بعد إعطاء المعالجة الكيميائية الجهازية متعددة الأدوية في النساء قبل الخمسين من العمر (المخطط الأيمن) وبعمر 50-69 سنة (المخطط الأيسر).

[Source: Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (EBCTCG). Effects of chemotherapy and hormonal therapy for early breast cancer on recurrence and 15-year survival: an overview of the randomised trials. Lancet 2005; 365:1687-1717]

الجدول (26). نقص الخطورة النسبي المترافق مع المعالجة الكيماوية المساندة.^[277]

جميع الأعمار	النقص النسبي في النكس الإجمالي	النقص النسبي في الوفيات
40 >	23.8%	15.2%
49-40	37%	27%
59-50	34%	27%
69-60	22%	14%
	18%	8%

استطببات المعالجة الكيماوية المساندة في سرطان الثدي

لقد تم تحديد عدة عوامل يمكن أن تساعد في اختيار المريض الأكثر استفادة من المعالجة الكيماوية (والمعالجة المساندة بشكل عام) بعد الجراحة. وتصنف هذه العوامل إلى عوامل إنذارية وعوامل تنبؤية.^[136]

ترتبط العوامل الإنذارية مع النتائج السريرية عند وضع التشخيص بغض النظر عن المعالجة. وتشمل العوامل الإنذارية حجم الورم وحالة العقد اللمفاوية. وتعتبر العوامل الإنذارية مهمة نظراً لأنها تحدد الفائدة المطلقة من المعالجة الكيماوية. فإذا كان أحد الأدوية يؤدي إلى نقص فرصة الوفاة بسبب سرطان الثدي بمقدار 25% فمن المهم أن نعرف احتمال حدوث الوفاة بسبب السرطان لدى المريضة. إذا كانت هذه النسبة تبلغ 4% فقط فإن الفائدة المطلقة للدواء تبلغ 1% فقط (أي أنه يجب أن تعالج 100 سيدة بهدف منع حدوث الوفاة لدى سيدة واحدة). من ناحية أخرى إذا أشارت العلامات الإنذارية أن فرصة الوفاة تبلغ 40% فإن الفائدة المطلقة تبلغ 10% (أي يجب معالجة 10 سيدات بهدف منع حدوث الوفاة لدى سيدة واحدة). ولكن العوامل الإنذارية لا تعطي لوحدها معلومات حول الفائدة الحقيقية للمعالجة.^[279-280]

أما العوامل التنبؤية فهي تؤمن معلومات حول احتمال حدوث الاستجابة للوسيلة العلاجية. وتكون هذه العوامل عادة مستهدفة بالمعالجة أو متعلقة بطريقة تأثير المعالجة. ومن الأمثلة على ذلك فرط التعبير عن المستقبل Her-2/neu. حين تكون هذه المستقبلات إيجابية في الورم فيغلب أن تستفيد المريضة من المعالجة بواسطة Herceptin، في حين أن الحالات سلبية المستقبلات لن تستفيد غالباً من هذه المعالجة. ورغم أن المقاربة المعيارية للمعالجة الجهازية هي تحديد ضرورة هذه المعالجة حسب العوامل الإنذارية والتنبؤية، إلا أن اتخاذ القرار يجب أن لا يعتمد حتماً على تصنيف TNM المطلق لدى المريضة وإنما يجب أن يأخذ بعين الاعتبار عدة معلومات إضافية حول خصائص الورم.^[135-136] وبشكل عام إذا خضعت المريضة لإجراء استئصال الثدي الجذري المعدل فإن المعالجة الكيماوية بعد الجراحة تعطي في استطببات معينة نلخصها فيما يلي.^[278]

- حجم الكتلة السرطانية أكبر من 2-3 سم.
- إيجابية العقد اللمفاوية الإبطية.
- وجود أي من المظاهر الإنذارية السيئة (سلبية المستقبلات الهرمونية، إيجابية Her-2/neu، غزو الأوعية الدموية أو اللمفاوية، الأورام سيئة التمايز).

ويعني ذلك أن أي ورم يقل قطره عن 2 سم دون وجود مظاهر إنذارية سيئة مع سلبية العقد اللمفاوية الإبطية لن يحتاج إلى المعالجة الكيماوية بعد الجراحة. أما إذا لم تتحقق أي من هذه الشروط فهذا يعني أن المريضة ستكون بحاجة للمعالجة الكيماوية، كأن تعاني المريضة من ورم بقطر 1 سم مع سلبية المستقبلات الهرمونية.^[281]

ولكن الأمر يختلف بالنسبة للجراحة المحافظة على الثدي. تقترح العديد من الخطوط الإرشادية إعطاء المعالجة الكيماوية المساندة بعد الجراحة لجميع المريضات اللواتي يخضعن للجراحة المحافظة على الثدي في حالات السرطان الغازي، وليس فقط بوجود الاستطببات المذكورة أعلاه. ويجب أن تبدأ هذه المعالجة خلال ستة أسابيع على الأكثر من الجراحة. وفائدة هذه المعالجة كما ذكرنا أعلاه هي إنقاص نسبة النكس الموضعي والجهازي وإطالة فترة البقاء الإجمالية.^[278]

إن السبب وراء إعطاء المعالجة الكيماوية لجميع المريضات اللواتي يخضعن للجراحة المحافظة على الثدي واضح. فالمعالجة الكيماوية بعد استئصال الثدي تهدف إلى قتل الخلايا الورمية التي سبق وأن خرجت من الثدي إلى الجملة اللمفاوية أو إلى الأعضاء البعيدة. أما في هذه الحالة فإن نسيج الثدي لا يزال في مكانه، وبالتالي يجب بذل جميع الجهود الممكنة لقتل أي خلايا ورمية لا تزال متبقية في الثدي نفسه، حتى ولو كان السرطان لا يزال في مرحلة باكراً مع احتمال منخفض لوجود انتقالات جهازية. وإن المعالجة الكيماوية المعتمدة على أدوية متعددة هي المعالجة الأفضل التي تحقق هذه الغاية.^[282]

الأدوية الكيميائية المستعملة في سرطان الثدي

لقد كانت المعالجة الكيميائية المعيارية لسرطان الثدي تتركز على CMF (سيكلوفوسفاميد، ميتوتريكسات، وفلورويوراسيل) حتى التسعينات من القرن العشرين. أما اليوم فإن المعالجة الكيميائية المستعملة في سرطان الثدي الباكر فهي تتركز على مركبات الأنتراسيكلين (مثل دوكسوروبيسين وإبيدوروبيسين)، وذلك لأنها أكثر فعالية من المعالجة CMF بالإضافة إلى إمكانية إعطاء الجرعات المطلوبة خلال فترة زمنية أقصر ومع مجموعة أقل من التأثيرات الجانبية والسمية. كما تؤخذ إضافة مركبات التاكسان بعين الاعتبار في بعض الحالات (مثل دوسيتاكسيل وباكليتاكسيل). [283,284]

وتظهر بروتوكولات المعالجة الكيميائية المختلفة المستعملة في سرطان الثدي بالتفصيل في الجدول (27). أما الجدول (28) فهو يظهر معلومات حول الأدوية المستعملة في المعالجة مع أهم تأثيراتها الجانبية.

الجدول (27). بروتوكولات المعالجة الكيميائية المستخدمة في معالجة سرطان الثدي. [286,285]

البروتوكول	التفاصيل
CMF	سيكلوفوسفاميد: 100 ملغ/م ² عن طريق الفم في الأيام 1-14 ميتوتريكسات: 40 ملغ/م ² بالوريد في الأيام 1 و8 5-فلورويوراسيل: 600 ملغ/م ² بالوريد في الأيام 1 و8 تعطى 6 أشواط علاجية إجمالية بحيث يعطى شوط واحد كل 28 يوماً
AC	دوكسوروبيسين: 60 ملغ/م ² بالوريد في اليوم 1 سيكلوفوسفاميد: 600 ملغ/م ² بالوريد في اليوم 1 تعطى 4 أشواط علاجية إجمالية بحيث يعطى شوط واحد كل 21 يوماً
CAF	سيكلوفوسفاميد: 100 ملغ/م ² عن طريق الفم في الأيام 1-14 دوكسوروبيسين: 30 ملغ/م ² بالوريد في الأيام 1 و8 5-فلورويوراسيل 500 ملغ/م ² بالوريد في الأيام 1 و8 تعطى 6 أشواط علاجية إجمالية بحيث يعطى شوط واحد كل 28 يوماً
TC	دوسيتاكسيل: 75 ملغ/م ² بالوريد في اليوم 1 سيكلوفوسفاميد: 600 ملغ/م ² بالوري في اليوم 1 تعطى 4 أشواط علاجية بحيث يعطى شوط واحد كل 21 يوماً
T ← AC	دوكسوروبيسين: 60 ملغ/م ² بالوريد في اليوم 1 سيكلوفوسفاميد: 600 ملغ/م ² بالوريد في اليوم 1 تعطى 4 أشواط علاجية بحيث يعطى شوط واحد كل 21 يوماً ثم يعطى: باكليتاكسيل 175-225 ملغ/م ² بالوريد بالتسريب في اليوم 1 تعطى 4 أشواط علاجية بحيث يعطى شوط واحد كل 21 يوماً أو يعطى: باكليتاكسيل 80 ملغ/م ² بالوريد بالتسريب أسبوعياً لمدة 12 أسبوعاً
H+T ← AC	دوكسوروبيسين 60 ملغ/م ² بالوريد في اليوم 1 سيكلوفوسفاميد 600 ملغ/م ² بالوريد في اليوم 1 تعطى 4 أشواط علاجية بحيث يعطى شوط واحد كل 21 يوماً باكليتاكسيل 175-225 ملغ/م ² بالوريد بالتسريب في اليوم 1 تعطى 4 أشواط علاجية بحيث يعطى شوط واحد كل 21 يوماً أو يعطى: باكليتاكسيل 80 ملغ/م ² بالوريد بالتسريب أسبوعياً لمدة 12 أسبوعاً مع إعطاء: تراستوزوماب 4 ملغ/كغ بالوريد مع الجرعة الأولى من باكليتاكسيل ثم: تراستوزوماب 2 ملغ/كغ بالوريد أسبوعياً لمدة سنة واحدة أو: تراستوزوماب 6 ملغ/كغ بالوريد كل 3 أسابيع بعد إتمام باكليتاكسيل لمدة سنة واحدة

الجدول (28). الأدوية الكيميائية المستعملة في معالجة سرطان الثدي وتأثيراتها الجانبية. [288-286]

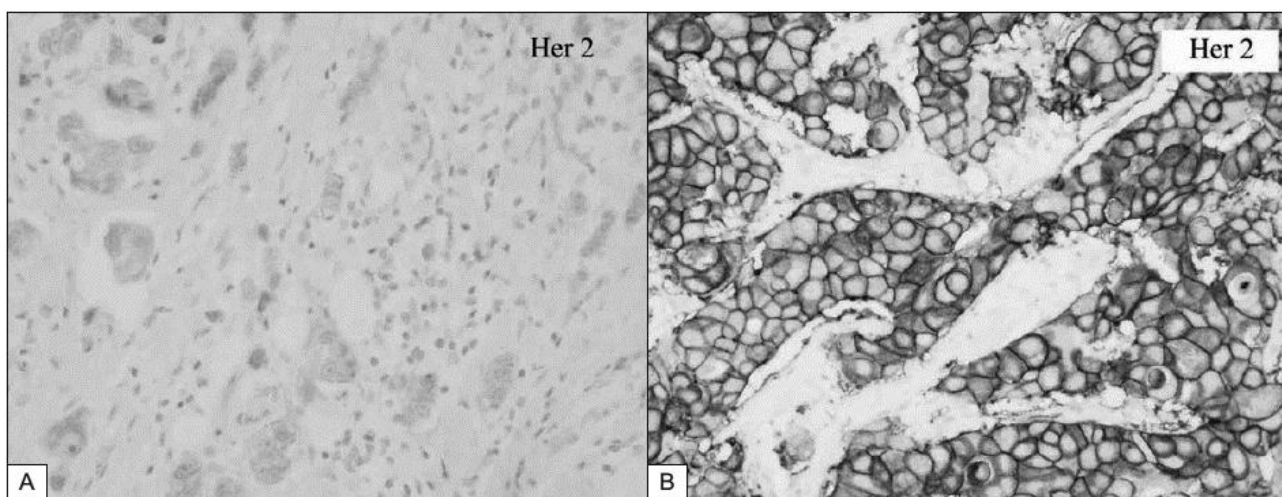
الدواء	المجموعة	التأثيرات الجانبية	التحذيرات
سيكلوفوسفاميد	المواد المؤلكة	تثبيط النقي الغثيان والإقياء الصلع العقم التهاب المثانة النزفي SIADH الخباثات الثانوية	زيادة السوائل الفموية (2-3 ل/يوم للوقاية من التهاب المثانة النزفي قد يؤدي إلى زيادة تأثير المميعات
ثيوتيبا	المواد المؤلكة	تثبيط النقي الغثيان والإقياء التهاب المخاطيات الارتكاسات التحسسية التهاب المثانة النزفي الخباثات الثانوية	يجب توفر مضادات التحسس أثناء الإعطاء لمعالجة أي حالة تحسسية طارئة
باكليتاكسيل	مضادات النيببات الدقيقة	تثبيط النقي الارتكاسات التحسسية السمية العصبية الصلع التهاب المخاطيات الإسهال اضطرابات النظم القلبية السمية الكبدية	يجب إعطاء دكساميثازون ومضادات الهيستامين قبل المعالجة للوقاية من فرط التحسس يجب توفر مضادات التحسس أثناء الإعطاء لمعالجة أي حالة تحسسية طارئة تتناقص الفعالية عند تناول الفينيتوين والكاربامازيبين
دوسيتاكسيل	مضادات النيببات الدقيقة	تثبيط النقي الارتكاسات التحسسية احتباس السوائل السمية العصبية الصلع الآلام العضلية والمفصلية التهاب المخاطيات الإسهال	يجب إعطاء دكساميثازون ومضادات الهيستامين قبل المعالجة للوقاية من فرط التحسس يجب توفر مضادات التحسس أثناء الإعطاء لمعالجة أي حالة تحسسية طارئة تتناقص الفعالية عند تناول الفينيتوين والكاربامازيبين
5-فلورويوراسيل	مضادات الاستقلاب	تثبيط النقي التهاب الأجفان الإفقار القلبي	يؤدي إلى سمية شديدة في المريضات اللواتي لديهن عوز DPD قد يزيد من سمية مضادات الصرع
كابيسيتابين	مضادات الاستقلاب	التهاب المخاطيات متلازمة اليد والقدم الإسهال الغثيان والإقياء السمية الكبدية التهاب الأجفان الإفقار القلبي	يؤدي إلى سمية شديدة في المريضات اللواتي لديهن عوز DPD قد يزيد من تأثيرات مركبات الكومادين
ميثوتركسات	مضادات الاستقلاب	تثبيط النقي التهاب المخاطيات السمية الكبدية القصور الكلوي التهاب الرئة التهاب العنكبوتية	يتراكم في سائل الحيز الثالث ويجب ألا يعطى لمريضات الحبن أو انصباب الجنب قد يزيد من تأثيرات الكومادين غير فعال في حال إعطائه مع الفولات تتناقص الفعالية بتأثير الفينيتوين والكاربامازيبين قد ينقص من فعالية الفينيتوين أو حمض الفاليريوك
جيمسيتابين	مضادات الاستقلاب	تثبيط النقي الغثيان والإقياء المتلازمة الشبيهة بالإنفلونزا السمية الكبدية الطفح الجلدي المتلازمة الانحلالية البوريميائية	

الدواء	المجموعة	التأثيرات الجانبية	التحذيرات
دوكسوروبيسين	الصادات المضادة للأورام	تثبيط النقي الغثيان والإقياء السمية القلبية الصلع التهاب المخاطيات الإسهال الطفح الجلدي	يجب حساب الجزء المقذوف في البطن الأيسر ومراقبة السمية القلبية قد ينقص من فعالية حمض الفالبرويك أو الكاربامازيبين
ميثومايسين-C	الصادات المضادة للأورام	تثبيط النقي الغثيان والإقياء التهاب المخاطيات السمية الرئوية وARDS القصور الكلوي المتلازمة الانحلالية اليوريميائية التهاب المثانة عند الحقن في المثانة	تجنب إعطاء الأوكسجين بتركيز أكثر من 50% والذي قد يزيد السمية الرئوية

ARDS = متلازمة الكرب التنفسي عند البالغين، DPD = نازع هيدروجين ديهيدروبيريميدين، SIADH = متلازمة الإفراز غير الملانم للهرمون المضاد للإدرار.

المعالجة المضادة لـ Her-2/neu

تقوم مستقبلات عامل النمو البشري (epidermal growth factor receptor أو EGFR) بتنظيم نقل الإشارات داخل الخلية التي تنظم التكاثر الخلوي، بقاء الخلية، الالتصاق الخلوي، الهجرة، وتمايز الخلايا. ويخضع هذا السبيل للتنظيم المحكم في الخلايا الطبيعية نظراً لأن اضطراب نقل الإشارة في هذا السبيل سيؤدي إلى اضطراب التكاثر الخلوي وتشكل الأورام. أما Her-2 فهو مستقبل النمو البشري البشري (human epidermal growth receptor)، وهو أحد أفراد هذه العائلة من المستقبلات التي تضم أيضاً ثلاثة أفراد آخرين (ErbB-1، Her-3، و Her-4). وتترافق اضطرابات أي من هذه المستقبلات مع التأهب لحدوث سرطان الثدي بسبب اضطراب التكاثر الخلوي.^[289] يشاهد فرط التعبير عن Her-2 في ثلث حالات سرطان الثدي تقريباً، وهو يترافق مع إنذار سيء في سرطان الثدي. ويترافق ذلك مع زيادة التكاثر، زيادة الخصائص العدوانية للانتقالات (الغزو، تولد الأوعية)، ومقاومة المعالجة المساندة (الكيميائية والهرمونية). ونظراً لأن فرط التعبير عن Her-2 يتوافق مع الإنذار في سرطان الثدي فهو يشكل أحد الواسمات الإنذارية المهمة، وكذلك أحد الأهداف العلاجية.^[141] ويتم كشف هذا المستقبل نسيجياً بواسطة التلوينات المناعية، حيث تقدر النتيجة حسب إيجابية التلوين (الشكل 33). ولكن المعيار الذهبي حالياً لكشف المستقبل هي تضخيم جينة المستقبل المتوضعة على الصبغي 17 بتقنية التهجين التآلقي في الموضع (fluorescence in situ hybridization أو FISH).^[290]



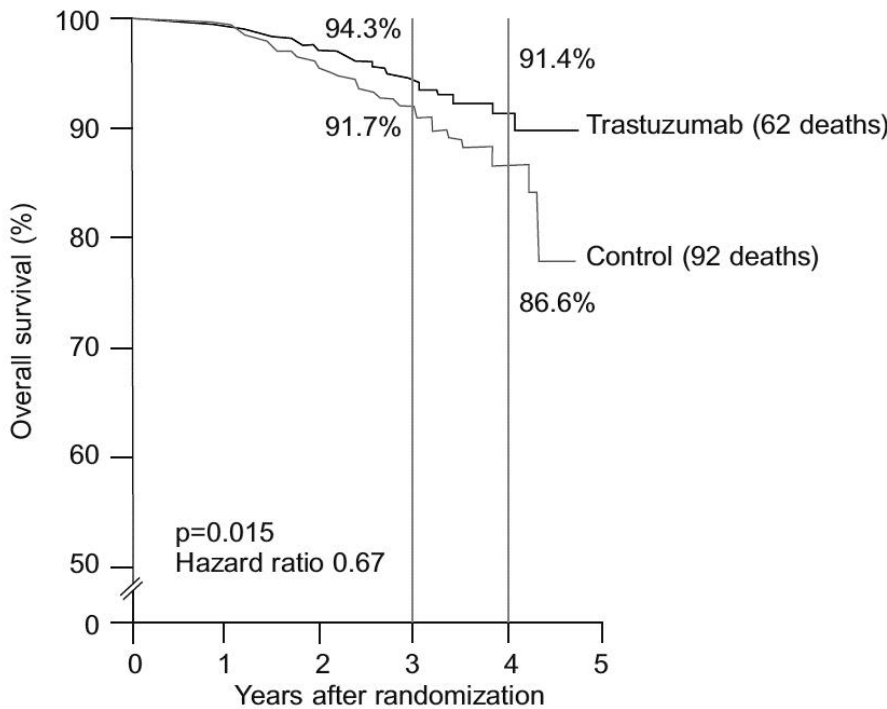
الشكل (33). التلوينات المناعية لكشف المستقبل Her-2 في سرطان الثدي. تظهر الصورة اليسرى نتيجة إيجابية خفيفة للمستقبل (+)، أما الصورة اليمنى فتظهر نتيجة إيجابية بشدة (+++)، حيث يؤدي تلوين المستقبل إلى لون قاتم على أغشية الخلايا السرطانية.

[Source: Barber et al. Breast Cancer: An Atlas of Investigation and Management, Systemic Treatment of Breast Cancer, page 82. Oxford Clinical Publishing, 2008]

إن المعالجة الأولى التي صممت لتستهدف Her-2 هي الهيرسبتين (Herceptin أو Trastuzumab)، وهو أضداد بشرية مأشوبة وحيدة النسيلة تستهدف الجزء خارج الخلوي من المستقبل. يرتبط هذا الدواء بالمستقبل ويمنع نقل الإشارة إلى داخل الخلايا، أي أنه بمثابة أضداد IgG موجبة ضد المستقبل الخلوي. ويؤدي ذلك إلى تأثيرين: التأثير الأول هو المعالجة الموجهة ضد الخلايا الورمية بشكل مباشر، والتأثير الثاني هو المعالجة المناعية ضد هذه الخلايا، حيث يؤدي ارتباط الدواء إلى تحريض الارتكاس المناعي في الجسم نظراً لأنه يعمل بألية تشبه عمل الأضداد. ويؤكد ذلك العثور على دلائل المناعة المتواسطة بالأضداد مثل ارتشاح الخلايا اللمفاوية في الورم.^[291]

ينبغي أن تؤخذ هذه المعالجة بعين الاعتبار في أي سيدة لديها إيجابية في مستقبلات Her-2 بوجود إيجابية في العقد اللمفاوية أو مظاهر إنذارية سيئة مع سلبية في العقد اللمفاوية. أما فائدة المعالجة في المريضات اللواتي لديهن أورام صغيرة مستجيبة للهرمونات وسلبية العقد فهي تبدو معتدلة، وبذلك فمن غير الواضح فيما إذا كان الهيرسبتين مفيداً في هذه الحالة، وحتى لو كان مستقبل Her-2 إيجابياً. وتؤدي المعالجة بواسطة الهيرسبتين قبل أو بعد الجراحة إلى فائدة كبيرة في سرطان الثدي. وقد ترافق استعمال هذه المعالجة في هذه الأورام أيضاً مع نقص كبير في معدل النكس البعيد وتحسن البقاء لمدة سنتين أو ثلاث سنوات من 75-78% إلى 86-89% في سرطان الثدي المبكر. كما أكدت الدراسة الهامة التي أجريت من قبل Romond وزملائه أن هذه المعالجة تنقص من نسبة نكس السرطان على المدى الطويل (الشكل 34).^[292]

ويعتبر هذا الدواء آمناً نسبياً. تشاهد الارتكاسات التحسسية في حوالي 10% من المريضات، ولكن يمكن الوقاية منها بواسطة مضادات الهيستامين والستيروئيدات القشرية. نادراً ما يشاهد تثبيط النقي أو الغثيان والإقياء، ولا يحدث الصلع. وإن التأثير الجانبي الأكثر أهمية للهيرسبتين هو قصور القلب الاحتقاني، والذي يشاهد بشكل خاص في حال مشاركة هذا الدواء مع مركبات الأنتراسيكلين. ومن غير المفهوم بشكل كامل سبب حدوث هذه السمية القلبية، ولكن يبدو أنها تكون أقل شدة وأكثر قابلية للتحسن بعد إيقاف المعالجة مقارنة بمركبات الأنتراسيكلين.^[293]



الشكل (34). فائدة الهيرسبتين في تحسين البقاء الإجمالية لمدة سنة واحدة في سرطان الثدي إيجابي Her-2 مقارنة مع المعالجة الكيماوية في 3351 مريضة ضمن إحدى الدراسات. وقد أدت إضافة الهيرسبتين إلى نقص معدلات الوفيات إلى الثلث.

[Source: Romond EH, Perez EA, Bryant J, et al. Trastuzumab plus adjuvant chemotherapy for operable HER2-positive breast cancer. N Engl J Med 2005; 353:1673]

المعالجة المساندة الحديثة قبل الجراحة

تعرف المعالجة المساندة الحديثة (neoadjuvant therapy) بأنها إعطاء المعالجة الكيماوية بعد وضع تشخيص سرطان الثدي ولكن قبل تطبيق المعالجة الجراحية النوعية. إن الهدف الرئيسي من هذه المعالجة هو تصغير حجم الورم. يسمح ذلك بتحويل السرطان غير القابل للاستئصال الجراحي إلى سرطان قابل للجراحة، أو بتحويل العمل الجراحي المقترح من استئصال الثدي إلى الجراحة المحافظة على الثدي. ونلخص مزايا المعالجة المساندة الحديثة حسب ما وردت في الدراسات المختلفة بالنقاط التالية:^[298-294]

- تسمح بالمحافظة على الثدي في المريضة المرشحة لاستئصال الثدي الجذري المعدل.
- قد تحسن من النتيجة التجميلية في المريضة المرشحة للجراحة المحافظة على الثدي من خلال إنقاص حجم الكتلة النسيجية التي يتوجب استئصالها.
- تسمح بتقييم استجابة الورم للمعالجة الكيماوية مما يسمح بتعديل المعالجة لاحقاً حسب الاستجابة. كما أن الاستجابة قد تمتلك تأثيراً إيجابياً على التزام المريضة بالمعالجة اللاحقة وبقبولها بالتأثيرات الجانبية للمعالجة.
- تسمح للمريضة بتأخير الجراحة بحيث يتوفر لها الوقت الكافي لاتخاذ قرارات معينة حول إجراء استئصال الثدي أو التصنيع الفوري.
- تسمح للسيدة في الثلث الثاني أو الثالث من الحمل بتأخير الجراحة والمعالجة الشعاعية لما بعد الولادة مما يسمح بالمحافظة على الثدي.
- قد تنقص من نسبة حدوث الانتقالات البعيدة مقارنة بالمعالجة الكيماوية الجهازية التقليدية بعد الجراحة.

استطبابات المعالجة الكيماوية قبل الجراحة

تشمل المعالجة المساندة الحديثة إعطاء المعالجة الكيماوية أو الهرمونية قبل الجراحة، والتي يجب أن تؤخذ بعين الاعتبار في أي مريضة لديها ورم غير قابل للاستئصال. ويشمل ذلك جميع المريضات اللواتي لديهن ورم متقدم موضعياً (T4)، سرطان الثدي الالتهابي، والمريضات اللواتي لديهن إصابة في العقد فوق الترقوة (N3).^[294] لقد اعتقد الباحثون في البداية أن إعطاء المعالجة الكيماوية قبل الجراحة لمعالجة الانتقالات المجهرية في وقت مبكر قد يؤدي إلى زيادة معدلات البقاء. ولكن الدراسات العشوائية الكبيرة التي أجريت حول المعالجة الكيماوية قبل الجراحة قد أظهرت عدم تبدل معدلات البقاء الإجمالية والبقاء الخالية من المرض. إلا أن الفائدة الأساسية لهذه المعالجة هي زيادة معدلات المحافظة على الثدي. واليوم أصبح الاستطباب الرئيسي لإعطاء المعالجة الكيماوية المساندة الحديثة هو سرطان الثدي القابل للجراحة (استئصال الثدي) ولكن مع رغبة المريضة بالمحافظة على الثدي. ويمكن كذلك أن يؤخذ بعين الاعتبار في المريضات المرشحات للاستئصال المحافظ على الثدي، وذلك من خلال تصغير الحجم الورم مما يؤدي إلى نتيجة تجميلية أفضل.^[295]

فاذاً أصبح الاستطباب الرئيسي للمعالجة الكيماوية قبل الجراحة في الوقت الراهن هو إنقاص التصنيف المرحلي للورم البدئي بهدف زيادة إمكانية المحافظة على الثدي. وغالباً ما يشاهد ذلك في المريضات اللواتي لديهن سرطان في المرحلة T3 (كتلة بحجم أكبر من 5 سم)، والتي لا تعتبر بحالتها البدئية مرشحة للمعالجة الجراحية المحافظة على الثدي نظراً لصعوبة استئصال الكتلة مع هامش أمان كاف. بالإضافة إلى ذلك فإن هذه المعالجة تستطب في بعض الأورام T2 التي يفوق حجمها 3 سم وخاصة حين يكون حجم الثدي صغيراً بحيث لا يسمح باستئصال الكتلة فقط.^[129]

ويجب أن نتذكر أن المعالجة الكيماوية قبل الجراحة هي ليست بديلاً للمعالجة الكيماوية بعد الجراحة. والعامل الذي يحدد استخدام المعالجة الكيماوية هو خطورة حدوث النقائل البعيدة. وبالتالي فإن المعالجة المساندة الحديثة يجب أن لا تعطى إلا للمريضات المرشحات للمعالجة الكيماوية حسب التصنيف المرحلي (حجم الورم، الدرجة، مستقبلات الإستروجين والبروجسترون، حالة العقد اللمفاوية سريرياً). ويجب أن لا تستخدم لتصغير حجم الورم في مريضة ليست مرشحة للمعالجة الجهازية.^[294+295]

الحالات التي لا تفيد فيها المعالجة الكيماوية قبل استئصال الثدي الرباعي

إذا كانت المريضة ستحتاج إلى استئصال الثدي بغض النظر عن الاستجابة أو عدمها، كما في الحالات متعددة المراكز، وجود التكتلات المنتشرة، أو وجود مضاد استطباب للمعالجة الشعاعية، فهي لن تستفيد من المعالجة الكيماوية قبل الجراحة، باستثناء الحصول على معلومات إنذارية حول استجابة الورم للمعالجة الكيماوية.^[296]

فعلى سبيل المثال إذا كانت المريضة تعاني من ورم بحجم 1.5 سم متوسط التمايز مع سلبية العقد اللمفاوية وإيجابية مستقبلات الإستروجين والبروجسترون فيمكن أن تستفيد من تصغير حجم الورم من خلال المعالجة قبل الجراحة، ولكنها لن تحتاج إلى المعالجة الكيماوية بعد الجراحة نظراً لانخفاض خطورة النكس. ولكن تحسين النتيجة التجميلية قد لا يبرر سمية وعقاييل المعالجة الكيماوية. بالإضافة إلى ذلك فإن الهدف الرئيسي للمعالجة المساندة الحديثة هو السماح بالمحافظة على الثدي. وإذا كانت المريضة ستبقى بحاجة لاستئصال الثدي بعد المعالجة الكيماوية فلن تكون مرشحة مثالية لهذه المعالجة.^[296]

وبشكل مشابه إذا كانت المريضة لا تحتاج إلى المعالجة الكيماوية بعد الجراحة (حسب خطورة وجود الانتقالات البعيدة) فيجب أن لا تتلقى المعالجة المساندة الحديثة لمجرد إنقاص التصنيف المرحلي. ويجب أن تكون استطبابات المعالجة الكيماوية واضحاً. على سبيل المثال فإن المريضة التي تعاني من آفة DCIS مجسوسة ومنتشرة في الثدي (والتي يتم تأكيدها من خلال إجراء الخزعات اللبية المتعددة أو الخزعة الشقية من الثدي) ستحتاج استئصال الثدي على جميع الأحوال، ولكنها لن تحتاج قطعاً إلى المعالجة الكيماوية بعد الجراحة، وبالتالي يجب ألا تعطى المعالجة الكيماوية قبل الجراحة.^[297]

تعتمد توصيات المعالجة الكيماوية قبل الجراحة كذلك على إمكانية تراجع التصنيف المرحلي. تعتبر حالة المستقبلات الهرمونية، مستقبل Her-2، درجة الورم، النمط النسيجي للورم، وعمر المريضة من العوامل التي قد تؤثر على ذلك. ويبدو أن الأورام إيجابية المستقبلات الهرمونية ومنخفضة الدرجة لا تنكشف بشكل كبير كما في الأورام سلبية المستقبلات الهرمونية أو عالية الدرجة. بالإضافة إلى ذلك فإن السرطانة الفصيصية تتظاهر في مرحلة متقدمة أكثر وبالتالي فهي تستجيب بنسبة أقل للمعالجة المساندة الحديثة. وتكون معدلات المحافظة على الثدي لدى هؤلاء السيدات أقل بعد المعالجة المساندة الحديثة مقارنة بالسيدات اللواتي يعانين من السرطانة القنوية. ورغم أن هذه الحالة لا تشكل مضاد استطباب قطعي للمعالجة المساندة الحديثة إلا أنه يجب مناقشة هذه المعلومات مع المريضة.^[294]

وتلخص النقاط التالية الحالات التي لا تفيد فيها المعالجة الكيماوية قبل الجراحة في المحافظة على الثدي:^[298-294]

- عدم وجود استطباب واضح لتلقي المعالجة الكيماوية حسب التصنيف المرحلي وخصائص الورم.
- وجود تكلسات مجهرية منتشرة في الثدي.
- سرطان الثدي متعدد المراكز.
- وجود مضاد استطباب لتلقي المعالجة الشعاعية مما يجعل المريضة غير مرشحة للجراحة المحافظة على الثدي.

الأدوية الكيماوية المستخدمة في المعالجة المساندة الحديثة

تشكل مركبات الأنتراسيكلين أشيع الأدوية المستخدمة في المعالجة المساندة الحديثة، وغالباً ما تعطى 4-6 أسواط من الأديرياميسين والسيكلوفوسفاميد. وتشير البيانات الحديثة إلى الحصول على معدلات أعلى للاستجابة السريرية والنسجية لدى إضافة مركبات التاكسان، وبذلك فقد تم تعديل هذه المعالجة إلى إعطاء أربعة أسواط من الأديرياميسين مع سيكلوفوسفاميد ثم أربعة أسواط من التاكسول. وفي حال إيجابية مستقبلات Her-2/neu تتحقق معدلات استجابة أفضل بإضافة الهيرسبتين.^[299-300]

نتائج المعالجة الكيماوية المساندة الحديثة

تفيد هذه المقاربة في تقليص حجم الأورام الكبيرة بحيث يصبح من الممكن معالجتها من خلال المعالجة المحافظة على الثدي عوضاً عن استئصال الثدي الكامل، وقد يساعد ذلك أيضاً في تحديد استجابة الورم للمعالجة سواءً سريرياً أو شعاعياً أو من خلال التشريح المرضي.^[296]

ورغم أن الدراسات لم تظهر الحصول على فائدة إضافية بالنسبة للبقاء الإجمالية من هذه المعالجة مقارنة مع المعالجة الكيماوية بعد الجراحة لوحدها، إلا أن بعض البيانات تشير إلى فائدة هذه المعالجة في المريضات الشابات بشكل خاص. ولا يخفى على أحد المزايا التجميلية والنفسية التي يمكن الحصول عليها من خلال المحافظة على الثدي في المريضة الشابة التي كان من المقرر أن تخضع لاستئصال الثدي الكامل.^[295]

ولكن يجب أن نعرف أن هذه المعالجة قد أدت في كثير من الأحيان إلى تعديل المعالجة المقترحة من استئصال الثدي إلى المعالجة المحافظة على الثدي حيث يشاهد بأن الأورام الكبيرة استجابت بشكل جيد للمعالجة الكيماوية. وبالتالي فقد شوهدت زيادة خفيفة في نسبة النكس المرضي في الثدي نفسه بعد تطبيق هذه المعالجة مقارنة بالمريضات اللواتي كانت لديهن أورام صغيرة أصلاً وولجن بالاستئصال المحافظ على الثدي منذ البداية دون الحاجة لتطبيق المعالجة الكيماوية قبل الجراحة.^[301]

بالإضافة إلى ذلك فإن هذه المعالجة تؤدي إلى تراجع التصنيف المرحلي للمرض وفقدان بعض المعلومات الإنذارية الهامة بسبب تخرب الخلايا الورمية والبنية النسيجية للورم بفعل المعالجة، والتي قد تؤدي في بعض الأحيان إلى اختفاء الورم بشكل كامل، الأمر الذي قد يعيق إمكانية تحديد الإنذار الحقيقي للورم والحاجة للمعالجة الكيماوية والهرمونية بعد الجراحة.^[302]

معدلات المحافظة على الثدي

لقد كانت الدراسة الوطنية للمعالجة الجراحية والمساندة لسرطان الثدي (NSABP) أول وأكبر دراسة قارنت بين إعطاء المعالجة الكيماوية قبل الجراحة وبعد الجراحة. وقد وجدت الدراسة أنه رغم أن إعطاء أربعة أسواط قبل الجراحة من دوكسوروبيسين وسيكلوفوسفاميد لم يحسن من معدلات البقاء، إلا أن معدل المحافظة على الثدي قد ارتفع بمقدار 7%. وتم تأكيد هذه النتائج في دراسات أخرى.^[303-301]

ويبدو أن من الممكن زيادة معدلات المحافظة على الثدي من خلال إعطاء أسواط علاجية مختلفة. حيث أظهرت مشاركة دوكسوروبيسين مع باكليتاكسيل ومن ثم إعطاء أربعة أسواط من CMF أن معدل المحافظة على الثدي قد ارتفع من 34% إلى 65%. أما بالنسبة لمعدلات تحقيق الاستجابة النسيجية الكاملة فقد بلغت 9.8% في الدراسات الأولى، ثم ارتفعت لدى استعمال التاكسانات في الدراسات المختلفة إلى 18-26%.^[304-301]

وأخيراً يظهر الجدول (29) مقارنة معدلات إجراء الجراحة المحافظة على الثدي في أهم الدراسات المقارنة التي أجريت حول المعالجة المساندة الحديثة، وذلك كما لخصها Guarneri وزملاؤه في مراجعتهم للدراسات السريرية التي قارنت بين المعالجة الكيماوية قبل وبعد الجراحة في سرطان الثدي القابل للاستئصال الجراحي.^[301]

الجدول (29). مقارنة معدلات الجراحة المحافظة على الثدي عند إعطاء العلاج الكيماوي قبل الجراحة أو بعد الجراحة.^[301]

الدراسة	عدد المرضى	معدل المحافظة على الثدي	
		قبل الجراحة	بعد الجراحة
Institut Bergonie	272	63.1%	0%
Institut Curie	414	82%	77%
Royal Mardson	309	89%	78%
NSAPB B-18	1523	68%	60%
EORTC	689	37%	21%
ECTO	892	71%	35%
ABCSG	423	67%	60%

معدلات النكس الموضعي بعد المعالجة الكيماوية المساندة الحديثة

إن الاستطباب الرئيسي للمعالجة الكيماوية المساندة الحديثة هو إنقاص التصنيف المرحلي للورم البدئي في الثدي مما يسهل إجراء استئصال الكتلة الورمية بحجم صغير مع سلبية الحواف. ومن الناحية النسيجية يصغر الورم بطريقتين. في الطريقة الأولى يصغر الورم من المحيط نحو المركز بحيث يتحول إلى كتلة مركزية صغيرة دون أن يترك شيئاً في المحيط. ويؤدي ذلك كما هو واضح إلى إمكانية إجراء استئصال الكتلة الورمية مع حجم أقل من نسيج الثدي. ولكن في الطريقة الثانية يصغر الورم بشكل غير مركزي، مما يؤدي إلى ترك آفات تابعة مجهرية حول الورم. وبهذه الطريقة يتقلص الورم بشكل منتشر أكثر، وقد يؤثر ذلك على إمكانية المحافظة على الثدي. ويؤدي ذلك إلى نسبة مرتفعة من النكس الموضعي عند حواف القطع بعد الجراحة.^[305-296]

لقد كانت معدلات النكس الموضعي بعد الجراحة في الدراسات التي أجريت على المعالجة الكيماوية المساندة الحديثة إما مماثلة أو أعلى لما هي عليه في المعالجة بعد الجراحة، ولكنها كانت ضمن الحدود المقبولة (انظر الجدول 31). وقد تفاوتت معدلات النكس الموضعي من 3% إلى 27% وذلك حسب فترة المتابعة، نوع الجراحة، وهامش الأمان الذي أمكن الحصول عليه.^[306]

أما لدى دراسة المريضات اللواتي كن بحاجة لاستئصال الثدي ولكن أمكن إجراء الاستئصال المحافظ على الثدي لديهن بعد المعالجة المساندة الحديثة، فقد كانت معدلات النكس الموضعي أعلى. وقد بلغ معدل النكس الموضعي 16% في هذه المجموعة مقارنة بـ 10% في المريضات اللواتي كن مرشحات أصلاً للمعالجة المحافظة على الثدي ودون تلقي المعالجة المساندة الحديثة. ولكن لا يمكن الحكم على أهمية هذا الفرق، نظراً لأن الكثير من تلك الأورام كانت في المرحلة T3، وبالتالي كان من الممكن لها أن تترافق مع زيادة معدلات النكس الموضعي في جدار الصدر في حال لم تغط المعالجة الكيماوية قبل الجراحة.^[307]

الجدول (30). مقارنة معدلات النكس الموضعي والبقيا الإجمالية بين مجموعة المعالجة الكيماوية قبل الجراحة وبعد الجراحة في بعض الدراسات، وذلك كما لخصها Guarneri وزملاؤه في مراجعتهم للدراسات السريرية التي قارنت بين المعالجة الكيماوية قبل وبعد الجراحة في سرطان الثدي القابل للاستئصال الجراحي.^[301]

الدراسة	عدد المرضى	المتابعة الوسطية (بالأشهر)	البقيا الإجمالية		النكس الموضعي	
			قبل الجراحة	بعد الجراحة	قبل الجراحة	بعد الجراحة
Institut Bergonie	272	124	55%	55%	23%	-
Institut Curie	414	66	86%	78%	24%	18%
Royal Mardson	309	48	80%	80%	3%	4%
NSAPB B-18	1523	108	69%	70%	10.7%	7.6%

تحديد حساسية الورم للمعالجة الكيماوية

تعرف الاستجابة النسيجية للمعالجة الكيماوية المساندة الحديثة بأنها عدم وجود أي مركبة غازية للسرطان بعد المعالجة الكيماوية المساندة الحديثة، والتي تظهر من خلال الجراحة والتشريح المرضي النهائي. وحتى لو بقيت بؤر من السرطان الموضع فإن ذلك لا يزال يتوافق مع الاستجابة النسيجية للمعالجة. وقد أظهرت الدراسات توافقاً بين استجابة الورم للمعالجة الكيماوية وبين النتائج. فعلى سبيل المثال بلغت

معدلات البقاء الإجمالية 78% في المريضات اللواتي حدثت لديهن استجابة سريرية كاملة في دراسة NSABP B-18. وانخفضت هذه النسبة إلى 67% في المريضات اللواتي حدثت لديهن استجابة سريرية جزئية و65% في المريضات اللواتي لم تحدث لديهن استجابة سريرية.^[308] إن العلاقة بين الاستجابة والنتائج مستقلة عن حجم الورم، حالة العقد اللمفاوية، أو العمر. وتشكل الاستجابة النسيجية عاملاً أفضل للتنبؤ بالنتائج. لقد بلغت معدلات البقاء الإجمالية في المريضات اللواتي تحققت لديهن الاستجابة النسيجية التامة 85% لمدة 9 سنوات، وذلك مقارنة بـ 73% في المريضات اللواتي لديهن سرطان متبقي.^[309]

وبالإضافة إلى إنقاص قطر الورم فإن هذه المعالجة تؤدي إلى نقص مرحلة العقد اللمفاوية. حين تحدث الاستجابة النسيجية في الثدي فيغلب أيضاً أن تحدث الاستجابة النسيجية في العقد اللمفاوية الإبطية، رغم أن ذلك لا يشاهد دائماً. وقد وجد أن الاستجابة النسيجية في الإبط تحدث في 75% من المريضات اللواتي لديهن استجابة نسيجية في الثدي. كما أن حدوث الاستجابة النسيجية في الإبط يترافق مع تحسن في معدلات البقاء الخالية من المرض لمدة 5 سنوات. وقد يكون تأثير المعالجة على العقد اللمفاوية واسماً أفضل للنتائج مقارنة بتأثيره على الورم البدئي. وحين تحدث الاستجابة النسيجية في الثدي مع بقاء إصابة ورمية في العقد اللمفاوية فإن النتائج تكون مشابهة لها في المريضات اللواتي لم تحدث لديهن استجابة نسيجية في الثدي. ويشير ذلك إلى أن حدوث الاستجابة النسيجية في العقد قد يشكل اسماً إنذارياً أفضل. ولذلك فإن من الممكن لدى بعض هؤلاء المريضات تقييم الإبط بواسطة خزعة العقدة اللمفاوية الحارسة بعد المعالجة الكيماوية المساندة الحديثة وقبل إجراء الجراحة لتحديد ضرورة تجريف الإبط أثناء استئصال الورم البدئي.^[310-312]

اعتبارات جراحية بعد المعالجة الكيماوية المساندة الحديثة

حين تم البدء بتطبيق المعالجة الكيماوية المساندة الحديثة فقد كان هناك خوف من احتمال زيادة معدل الاختلاطات الجراحية أو التأثيرات الجانبية للمعالجة الشعاعية. وبعد 30 سنة من الخبرة لم تشاهد هذه المشاكل كما هو متوقع وبالتالي يجب عدم الخوف من حدوثها. ولكن يجب عدم إجراء الجراحة إلا بعد عودة الكريات البيض والخضاب والهيماتوكريت إلى الطبيعي، والذي يحدث عادة بعد 3-4 أسابيع من آخر جرعة من المعالجة (رغم أنه قد يحتاج إلى ستة أسابيع في بعض المرضى).^[294,297]

على الجراح أن يأخذ بعين الاعتبار أن الورم يمكن أن يختفي تماماً بعد المعالجة المساندة الحديثة. وفي هذه الحالة ربما لا تكون هناك طريقة لتحديد موضع الورم البدئي. وبالتالي يجب على الجراح أن يتأكد قبل بدء المعالجة من اتباع طريقة معينة لمعرفة مكان الاستئصال المفترض. تشمل إحدى الطرق وضع علامة على جلد الثدي بحيث تكون مماثلة تماماً لحجم الورم ومكانه مع تحديد الشق المفترض ثم إجراء صورة فوتوغرافية للجلد. يمكن كذلك رسم حدود الورم على سطح الجلد بواسطة الوشم. ولكن الطريقة الأفضل هي وضع ملقط معدني في مركز الآفة.^[300]

مع تحسن الأدوية الكيماوية المستخدمة فقد تتسائل بعض المريضات حول ضرورة إجراء الجراحة طالما أن الكتلة قد اختفت. من الضروري أن تعرف المريضة أنه حتى لو اختفى الورم تماماً بالفحص السريري، الماموغرام، أو الأمواج فوق الصوتية، فلن يكون من الممكن التأكد من بقاء الإصابة المجهرية أو شفافها. وبالتالي فإن الاستئصال الجراحي هو أمر أساسي لتقييم الاستجابة النسيجية. ورغم أن بعض الدراسات قد تحرت دور المرنان في تقييم الإصابة المتبقية، إلا أنه لا يمكن الاعتماد عليه بما يكفي لتجنب الجراحة. وبشكل مشابه حتى لو بقيت هناك كتلة فهذا لا يعني بالضرورة أن هذه الكتلة تحتوي على ورم وأن الاستجابة النسيجية الكاملة لم تحدث لدى المريضة، وذلك لعدم إمكانية تمييز التليف التالي للمعالجة الكيماوية عن الورم.^[82,311]

بعد إنهاء المعالجة الكيماوية يجرى الفحص السريري بدقة لتحديد امتداد المرض في الثدي والعقد اللمفاوية الناحية. ويتوافق ذلك مع إعادة الاستقصاءات الشعاعية (الماموغرام والإيكو). ويجب ألا يجرى المرنان إلا إذا كان قد أجري قبل الجراحة بحيث يمكن المقارنة. بعد ذلك يقرر الجراح فيما إذا كان بالإمكان استئصال الكتلة المتبقية مع حواف قطع سليمة وتحقيق نتيجة تجميلية جيدة. قد لا تزول التكتلات ذات المظهر الخبيث بعد المعالجة الكيماوية، وإذا بقيت مساحات كبيرة من التكتلات على الماموغرام فيجب أن تشتمل بالاستئصال الجراحي. إذا كان لدى المريضة سرطان متقدماً موضعياً فيجب أن تزول العلامات الجلدية بعد المعالجة. أما في مريضات سرطان الثدي الانتهابي فيجب أن يجرى استئصال الثدي بغض النظر عن الاستجابة السريرية وحجم الورم.^[302]

يشكل اتساع الاستئصال أحد القضايا الأخرى التي يتوجب على الجراح التفكير بها. قد لا تكون هناك حدود عيانية واضحة للآفة توجه الجراح إلى حجم الأنسجة التي يتوجب استئصالها. ومن الأفضل دائماً أن يؤخذ هامش أمان كبير، ويجب عدم محاولة تصغير حجم الأنسجة المستأصلة حفاظاً على النتيجة التجميلية، وإلا فإن هناك احتمالاً كبيراً للحاجة لإعادة الاستئصال.^[302]

التأثيرات الجانبية للمعالجة الكيماوية

التأثيرات الجانبية الحادة

تساقط الشعر (الصلع)

يشكل تساقط الشعر أشيع التأثيرات الجانبية للمعالجة الكيماوية المستعملة في سرطان الثدي، كما أنه يشكل أكثر الأعراض إزعاجاً للمريضة. ويحدث هذا العرض بنسبة 100% تقريباً في المعالجات التي تحتوي على مركبات الأنتراسيكلين أو التاكسان. ولا يحدث هذا العرض دائماً عند استعمال CMF، حيث تبلغ نسبة حدوثه 40-65% حسب طريقة وبرنامج الإعطاء. ورغم أن الشعور يعود للنمو في الغالبية العظمى من الحالات بعد إيقاف المعالجة، إلا أنه في حالات نادرة يكون تاماً وغير عكوس.^[313]

الغثيان والإقياء

ينجم الغثيان والإقياء خلال المعالجة الكيماوية عن تحرير السيروتونين من مخاطية الأنبوب الهضمي، والذي يؤدي إلى تحرير مركز الإقياء في البصلة. ورغم أن هذه التأثيرات كانت مزعجة للغاية في الماضي، إلا أن توفر مضادات الإقياء الحديثة قد أدى إلى نقص شدتها. ويؤدي الاستخدام الوقائي لمضادات الإقياء المحتوية على معاكسات مستقبلات السيروتونين من النمط الثالث (5HT₃) إلى تحسن كبير في تحمل هذه الأدوية. ويؤدي الدكساميثازون إلى تحسن إضافي في الاستجابة لهذه الأدوية. ورغم أن معظم السيدات يعانين من الغثيان، إلا أن الإقياء الشديد لا يشاهد إلا في أقل من 5% من الحالات.^[314]

تنشيط النقي

يشكل تنشيط النقي أحد التأثيرات الجانبية الشائعة للمعالجة الكيماوية، وبالتالي يجب مراقبة المريض عن كثب بحثاً عن حدوث نقص العدلات، فقر الدم، أو نقص الصفائح. ويحدث هذا الاختلاط بشكل نموذجي خلال 5-15 يوماً من المعالجة. ويعتمد تدبير نقص العدلات على شدة الحالة. يعرف نقص العدلات الخفيف بنقص تعداد العدلات المطلق إلى أقل من 1500/ملم³، ولكنه لا يحتاج معالجة طالما لم ينخفض لأقل من 1000/ملم³. وقد يكون من الحكمة إنقاص جرعة المعالجة الكيماوية.^[287] إذا كان هناك نقص معتدل (500-1000) أو شديد (> 500) في المعتدلات فإن المريضة ستكون معرضة لزيادة خطورة الخمج، وينبغي أن تبلغ الطبيب لدى حدوث أي ارتفاع في درجة الحرارة. إذا تطورت أي حمى لدى المريضة فيجب إجراء دراسة كاملة للبحث عن مصدر الحمى وإعطاء المضادات، حتى لو لم يتم العثور على مصدر معين. وتؤخذ العوامل المحرصة لنقي العظام بعين الاعتبار في حال حدوث حمى بنقص العدلات.^[315] أما فقر الدم فهو يعالج بواسطة الإريثروبويتين أو نادراً بواسطة نقل الدم. ويستفيد من هذه المعالجات المريضات العرضيات اللواتي لديهن نقص في مستويات الخضاب لأقل من 10 غ/دل. أما نقص الصفائح فيحتاج إلى نقل الصفائح في الحالات العرضية.^[288]

السمية العصبية

تؤدي إضافة مركبات التاكسان (باكليتاكسيل، دوسيتاكسيل) إلى المعالجة الكيماوية المساندة إلى حدوث الكثير من الأعراض الجانبية العصبية. وتكون هذه الأعراض حسية أو حركية. تعتمد شدة الأعراض على الجرعة وعلى فترة المعالجة، ويمكن تحسين الأعراض من خلال كشفها باكراً وإنقاص الجرعة. وتتطور الألام العصبية والمفصلية خلال 72 ساعة من إعطاء الباكليتاكسيل عادة. وهي يمكن أن تتحسن بواسطة مضادات الالتهاب غير الستيروئيدية، أو من خلال إعطاء شوط قصير من الستيروئيدات القشرية.^[287-316]

زيادة الوزن والتعب

تتفاجأ معظم المريضات عند حدوث زيادة الوزن بعد المعالجة الكيماوية. حيث تكتسب المريضة وسطياً 2-6 كغ من الوزن حسب المعالجة المستخدمة.^[317] بالإضافة إلى ذلك فإن معظم المريضات يعانين من التعب. ويجب حين تعاني المريضة من التعب أن يتم نفي الأسباب الأخرى القابلة للمعالجة مثل فقر الدم، الاكتئاب، أو سوء التغذية. ولكن في معظم الحالات لا يكون هناك سبب واضح. ويزول التعب بعد توقف المعالجة. ويمكن تحسين هذا العرض من خلال ممارسة الرياضة، تغيير الغذاء، أو استخدام مضادات الاكتئاب.^[318]

التأثيرات الجانبية المزمنة

الاضطرابات الاستعرافية

يشاهد نوع من الاضطراب في الذاكرة أو القدرة على التركيز في نسبة تصل إلى ثلث المريضات اللواتي يتلقين المعالجة الكيماوية المساندة، رغم أن هذا الاضطراب يزول تلقائياً في العديد منهن. وقد تشاهد علاقة بين قوة المعالجة المساندة المعطاة وبين توارد الاضطراب الاستعرافي.^[319]

قصور المبيض

يشكل تخرب المبيض أحد المشاكل المزجة في النساء الشابات اللواتي يتلقين المعالجة المساندة الحديثة لسرطان الثدي. من ناحية أخرى فإن هذا التأثير قد يكون مفيداً، ذلك أن التخلص من الإستروجين في الجسم يؤدي إلى تحسين البقيا الخالية من المرض والبقيا الإجمالية في المريضات اللواتي لديهن سرطان إيجابي المستقبلات الهرمونية. ولكن العديد من النساء الشابات المعالجات يرغبن بالمحافظة على الوظيفة التناسلية. وحتى إذا لم تكن المريضة ترغب بالإنجاب فإن قصور المبيض الباكر يمكن أن يؤثر على نوعية الحياة من خلال إحداث أعراض الضهي (الهبات الساخنة، جفاف المهبل، عسرة الجماع، الاكتئاب، اضطرابات النوم) وأن يؤدي إلى نقص كبير في الكثافة العظمية.^[320] يمكن أن يشاهد قصور المبيض في أي سيدة، ولكن المخاطر تكون أعلى في النساء الأكبر عمراً، عند تلقي المعالجة لمدة أطول، وحين تتلقى المريضة CMF. وتكون نسبة حدوث هذه المشكلة أقل في المريضات اللواتي يتلقين التاكسانات. وقد يكون من الممكن إنقاص نسبة حدوث القصور المبيضي من خلال استخدام مشابهات GnRH خلال المعالجة أو إعطاء مانعات الحمل الفموية، والذي يؤدي إلى إراحة المبيض.^[321] أما إذا تطور القصور المبيضي لدى المريضة فيجب الوقاية من فقدان الكثافة العظمية من خلال إعطاء الكالسيوم، فيتامين D، وممارسة الرياضة بشكل منتظم. أما في الحالات بعد الضهي فتعطى مركبات البيفوسفونات.^[322]

السمية القلبية

تزداد نسبة حدوث السمية القلبية في المريضات المعالجات بواسطة مركبات الأنتراسيكلين أو الهيرسيتين. وتكون النسبة أعلى في المريضات اللواتي يتلقين المعالجة الشعاعية على الثدي الأيسر. تؤدي مركبات الأنتراسيكلينات إلى أذية العضلة القلبية بشكل مباشر، ويمكن أن تؤدي إلى اعتلال العضلة القلبية. وتزداد نسبة القصور القلبي بشكل كبير بعد إعطاء جرعات تراكمية من الدوكسوروبيسين أكبر من 450 ملغ/م². وتكون هذه النسبة أعلى أيضاً في المريضات المسنات والمريضات اللواتي لديهن سوابق قلبية.^[293-323-324]

ابيضاض الدم والمتلازمات النقوية

رغم أن المعالجة الكيماوية قد تؤدي إلى تطور ابيضاض النقي والمتلازمات النقوية الأخرى، إلا أن النسبة تبدو منخفضة عند معالجة سرطان الثدي، حيث تشاهد في أقل من 1% من الحالات. وقد تكون هذه النسبة أعلى بقليل في المريضات اللواتي يتلقين المعالجة الشعاعية أو عند إعطاء الشوط G-CSF، رغم أن البيانات لا تزال غير واضحة. ويشاهد نمطان مميزان من ابيضاض الدم في هؤلاء المرضى. النمط الأول يترافق مع المواد المؤلكلة ويحدث بعد 3-7 سنوات، والنمط الثاني يترافق مع مثبطات توبوإيزوميراز II ويحدث بشكل أسرع، عادة بعد 2-3 سنوات من المعالجة. ولسوء الحظ فإن هذه الحالات تكون سيئة الإنذار ومعددة على المعالجة أكثر من حالات الابيضاض التقليدية.^[325-326]

المعالجة الهرمونية

مقدمة

لقد لوحظت تأثيرات المعالجة الهرمونية على سرطان الثدي قبل حوالي 100 سنة حين وصف تراجع سرطان الثدي بعد إجراء استئصال المبيض. بعد ذلك أصبح تخريب المبيضين (عادة بواسطة الأشعة) يشكل أحد المعالجات الواردة لسرطان الثدي، والذي أصبح بعد ذلك أحد المعالجات المساندة.^[147]

وفي ستينيات القرن العشرين انتقلت المعالجة الهرمونية من الجراحة والأشعة إلى الوسائل الدوائية، والتي شملت كل من مثبطات تركيب الإستروجين (مشابهات الهرمون المحرر للهرمون الملوتن LHRH) وإحصار ارتباط الإستروجين بمستقبلاته (بواسطة التاموكسيفين). وقد ظهرت فعالية المعالجة الدوائية في إنقاص معدلات النكس والوفيات منذ سبعينات القرن العشرين وحتى الآن.^[147] ويظهر الجدول (31) قائمة بأهم المعالجات الهرمونية المستخدمة حالياً في سرطان الثدي.

الجدول (31). أهم الأدوية الهرمونية المستخدمة في معالجة سرطان الثدي وتأثيراتها الجانبية. [327-329]

المخاطر	التأثيرات الجانبية	الاستعمال	الدواء	المجموعة
الحوادث الصمية الخثرية، سرطان الرحم، الساد	التعب، الهبات الساخنة، الضائعات المهبليّة، تبدل المزاج، الصداع، الطفح الجلدي، الغثيان، احتباس السوائل، زيادة الوزن	بعد الجراحة، الانتقالات	تاموكسيفين توريميدين	SERM
تخلخل العظام	القساوة المفصليّة، الآلام العضليّة، الغثيان، الصداع، احتباس السوائل، زيادة الوزن	بعد الجراحة، الانتقالات	أناسترازول ليتروزول إكزيمستان	مثبطات الأروماتاز
تخلخل العظام	الهبات الساخنة وأعراض الضهي	بعد الجراحة، الانتقالات	غوزرلين ليوبروليد	مشابهات LHRH
الحوادث الصمية الخثرية، الارتكاسات التحسسية	الصداع، الغثيان، الدوار، الهبات الساخنة، النسيان، زيادة الوزن	الانتقالات	ميجيسترول	مشابهات البروجسترون

SERM = معدلات مستقبلات الإستروجين الانتقائية، LHRH = الهرمون المحرر للهرمون الملوتن.

الإستروجين وسرطان الثدي

يشكل الإستروجين أحد العوامل الأساسية التي تحدد خطورة سرطان الثدي. تحتوي العصارّة الخلوية لخلايا سرطان الثدي على مستقبلات ترتبط بجزيئات الستيروئيدات وتنقلها إلى نواة الخلية بحيث تقوم بتأثيرات هرمونية نوعية. وإن أكثر أنواع المستقبلات الهرمونية المدروسة في خلايا سرطان الثدي هي مستقبلات الإستروجين والبروجسترون. يمكن العثور على المستقبلات الهرمونية في أكثر من 90% من سرطانات الثدي المتميزة القنوية والفصيصية الغازية. تكون الأورام إيجابية المستقبلات الهرمونية عادة أفضل إنذاراً من الأورام سلبية المستقبلات الهرمونية.^[230-140]

ويمكن أن يشاهد أي نموذج من إيجابية وسلبية المستقبلات الهرمونية لدى المريضة بالنسبة لمستقبلات الإستروجين والبروجسترون، أي أن الورم قد يكون إيجابي مستقبلات الإستروجين وسلبى مستقبلات البروجسترون وقد يكون العكس، وقد يكون كلاهما إيجابي أو كلاهما سلبى. وإن العديد من العوامل المرتبطة مع ارتفاع مستويات الإستروجين في الدم ترتبط مع زيادة خطورة الإصابة بسرطان الثدي، والتي تشمل العمر المبكر عند بدء الطمث، تأخر العمر عند انقطاع الطمث، تناول المعالجة الهرمونية المعيّنة، ووجود البدانة. ويشير ذلك إلى أن التعرض التراكمي للإستروجين في حياة المرأة يساهم في تطور سرطان الثدي.^[37-140]

ولكن كيف يساهم الإستروجين في حدوث سرطان الثدي؟ هناك آليتان يمكن أن تفسرا هذه العلاقة. يحتاج استقلاب الإستروجين إلى عدة أنزيمات من نمط السيتوكروم P-450 التي تتواسط تحول الإسترون إلى إستراديول ومن ثم إلى هيدروكسي كاتيكول. وتشير الكثير من الدراسات إلى أن هذه المستقبلات الأكسدية للإستروجين تمتلك خصائص سامة للجينات، محرضة للطفرات، ومسرطنة. أما الآلية الثانية التي قد تساهم في حدوث سرطان الثدي فهي زيادة تكاثر الخلايا وتثبيط عملية الاستماتة، وذلك بتواسط الإشارة التي ينقلها مستقبل الإستروجين على سطح الخلايا.^[330]

معدلات مستقبلات الإستروجين الانتقائية

معدلات مستقبلات الإستروجين الانتقائية (selective estrogen receptor modulators أو SERMs) هي مثبطات تنافسية للإستروجين ترتبط بمستقبلاته. وتشمل هذه الأدوية كلاً من التاموكسيفين والرالوكسيفين. وقد كانت هذه الأدوية تدعى في الماضي بمضادات الإستروجين، إلا أن هذه التسمية خاطئة نظراً لأن هذه المواد يمكن أن تعمل كمعاكسات للإستروجين في أنسجة معينة وكمشابهات له في أنسجة أخرى. وهذه الخصائص المشتركة هي المسؤولة عن التأثيرات العلاجية والتأثيرات الجانبية لهذه الأدوية. تكون التأثيرات المعاكسة مفيدة (تثبيط نمو خلايا سرطان الثدي) ومضرة (حدوث أعراض الضهي). وكذلك فإن التأثيرات المشابهة يمكن أن تكون مفيدة (تمنع نقص تمعدن العظام) ومضرة (تزيد خطورة سرطان الرحم والصمة الخثرية).^[331]

يؤدي ارتباط SERM بمستقبل الإستروجين إلى تبدلات شكلية معينة في هذا المستقبل مما يؤدي إلى تفاعلات مختلفة مع عوامل متممة تحدد طريقة التنظيم الجيني الناتجة. وتعتبر هذه العوامل المساندة حساسة للاختلافات الطفيفة بين الإستروجين نفسه وبين معدلات مستقبلات الإستروجين. فعلى سبيل المثال حين يرتبط الإستروجين بالمستقبل فإن العوامل المساندة تقلع تفاعلاً بين المستقبل وجهاز النسخ البروتيني بحيث يحدث التفعيل الجيني للتكاثر. أما حين يرتبط أحد SERM بهذا المستقبل فإن ذلك سيؤدي إلى تشوه شكل المستقبل مما يؤدي إلى ارتباط نوع آخر من العوامل المساندة يؤدي إلى التثبيط الجيني للتكاثر الخلوي.^[331]

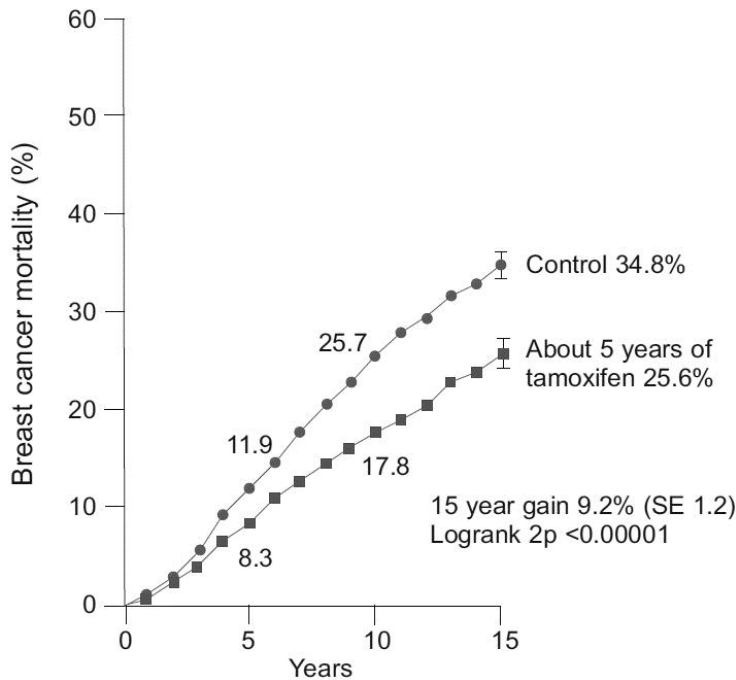
التاموكسيفين

التاموكسيفين هو أكثر الأدوية الهرمونية دراسة على الإطلاق، وهو أشيع الأدوية المضادة للسرطان استعمالاً في جميع أنحاء العالم. ويعطى التاموكسيفين بجرعة 20 ملغ/يوم لمدة 5 سنوات. ولم تظهر الدراسات التي أجريت على جرعات أعلى (30 أو 40 ملغ/يوم) أي فائدة إضافية من هذه الجرعة. وقد تمت دراسة إعطاء الدواء لفترات أطول أيضاً، حيث تبين أن إعطاء لمدة 5 سنوات تؤدي إلى تحسن كبير مقارنة بإعطائه لمدة سنتين فقط. ولكن تناول الدواء لأطول من هذه الفترة لا يؤدي إلى أي فائدة إضافية، بل إنه قد ترافق مع نتائج أسوأ في بعض الدراسات.^[332]

نتائج استعمال التاموكسيفين

يؤدي التاموكسيفين إلى تراجع في معدلات النكس بمقدار 47% وتحسن معدلات الوفيات بمقدار 27% خلال عشر سنوات (الشكل 35). وقد كانت الفائدة من التاموكسيفين متماثلة في الحالات إيجابية العقد والحالات سلبية العقد، وهي غير مرتبطة بالعمر، الضهي، أو إضافة المعالجة الكيماوية. ومن الواضح أن التاموكسيفين لا يستطب في المريضات اللواتي لديهن سلبية في مستقبلات الإستروجين والبروجسترون. ولكن ربما يمكن الحصول على فائدة منه في الحالات سلبية مستقبلات الإستروجين مع إيجابية مستقبلات البروجسترون.^[333,277] و يترافق إعطاء التاموكسيفين مع تحسن في الكثافة المعدنية للعظم في النساء بعد سن الضهي، وقد يؤدي إلى نقص نسبة حدوث الكسور. وهو يترافق كذلك مع نقص مستويات الكولسترول منخفض الكثافة. وتقتصر بعض الدراسات نقص نسبة الحوادث القلبية الإكليلية لدى المريضات المعالجات.^[331]

وأخيراً فإن إعطاء التاموكسيفين قد أدى إلى نقص نسبة حدوث سرطان الثدي في الثدي المقابل بمقدار 46%، والذي يمثل آلية وفائية في الوقاية من حدوث سرطان الثدي.^[334]



الشكل (35). مخطط بياني يظهر تأثير المعالجة بالتاموكسيفين لمدة 5 سنوات على وفيات سرطان الثدي إيجابي المستقبلات الهرمونية في دراسة شملت 10386 سيدة. تناقصت وفيات سرطان الثدي بتأثير المعالجة من حوالي 35% إلى حوالي 26% خلال فترة المتابعة التي امتدت 15 سنة.

[Source: Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (EBCTCG). Effects of chemotherapy and hormonal therapy for early breast cancer on recurrence and 15-year survival: an overview of the randomised trials. Lancet 2005; 365:1687-1717]

التأثيرات الجانبية للتاموكسيفين

يترافق التاموكسيفين مع عدد من التأثيرات الجانبية التي قد تكون مزعجة. يؤدي التاموكسيفين إلى زيادة نسبة حدوث الهبات الساخنة، جفاف المهبل، والتعرق الليلي. وقد يشاهد اضطراب الوظيفة الجنسية في بعض الحالات. قد يحرض التاموكسيفين حدوث الضهي في بعض

المريضات قبل الضهي، رغم أن ذلك لا يشاهد إلا في المريضات اللواتي تفوق أعمارهن 45 سنة عند استعماله.^[335] وقد أظهرت العديد من الدراسات أن نوعية الحياة في النساء اللواتي خضعن للمعالجة بالتاموكسيفين ليست أسوأ بكثير منها في المريضات اللواتي تناولن المعالجة الموهمة.^[336] وقد ترافق التاموكسيفين أيضاً مع حدوث تبدلات في القرنية واعتلال الشبكية. ولهذا السبب يوصى بأن يجرى فحص العين خلال السنة الأولى من استخدام الدواء مع إجراء المتابعة المناسبة.^[329]

تشكل الحوادث الصمية الخطرية أحد المخاطر الهامة في المريضات المعالجات بالتاموكسيفين نظراً لأنه يمكن أن يؤدي إلى عقابيل قاتلة. وتحدث هذه الحالات في أقل من 1% من المرضى، وهي أكثر شيوعاً في المريضات اللواتي تفوق أعمارهن الخمسين من العمر.^[337]

يشكل سرطان الرحم أخطر مضاعفات المعالجة بالتاموكسيفين. تشكل السرطانة الغدية أشيع الأورام، رغم أن غرن الرحم قد يشاهد في نسبة مئوية ضئيلة من هذه الحالات. تبلغ نسبة حدوث سرطان الرحم 2.2 لكل 1000 سيدة سنوياً معاملة بالتاموكسيفين (ولديها رحم غير مستأصلة) مقارنة بـ 0.71 لكل 1000 سيدة سنوياً في المريضات غير المعالجات. إن التصوير عبر المهبل بالأمواج فوق الصوتية أو إجراء خزعة باطن الرحم بشكل روتيني هي إجراءات غير مفيدة ولا يوصى بإجرائها. ولكن يطلب من المريضة استشارة الطبيب لدى حدوث أي نزف مهلي غير طبيعي.^[338]

الرالوكسيفين

الرالوكسيفين (Evista) هو نتيجة بحوث علمية طويلة كان الهدف منها الحصول على تأثير إستروجيني في العظام والنسيج القلبي الوعائي ولكن دون الأنسجة التناسلية، وذلك بهدف إنقاص نسبة حدوث الكسور الناجمة عن ترقق العظام. وقد وجد أن هذا الدواء يمتلك نفس تأثير التاموكسيفين في الوقاية الكيميائية من سرطان الثدي. وقد ترافق مع نقص نسبة تطور سرطان الثدي إيجابي المستقبلات الإستروجينية بمقدار 84% خلال 4 سنوات من المتابعة. أما بالنسبة للمعالجة بهذا الدواء بعد الجراحة فهي لم تدرس بشكل جيد حتى الآن.^[339]

مثبطات الأروماتاز

رغم أن التاموكسيفين قد نجح بشكل كبير في معالجة سرطان الثدي إيجابي المستقبلات الهرمونية إلا أن مشكلته هي التأثيرات الجانبية المزعجة له. بالإضافة إلى ذلك فهو يمتلك فعالية إستروجينية جزئية مما يؤدي إلى احتمال حدوث مقاومة ورمية له. ولذلك فقد أدى تطبيق مثبطات الأروماتاز (aromatase inhibitors) إلى تغيير الإمكانيات المتوفرة في مجال المعالجة الهرمونية بعد سن الضهي.^[328]

تؤثر مثبطات الأروماتاز من خلال تثبيط أنزيم الأروماتاز المسؤول عن استقلاب الأندروجينات محيطياً وتحويلها إلى إستروجينات. يتوضع الأروماتاز في النساء بعد سن الضهي بشكل رئيسي في العضلات الهيكلية والنسيج الشحمي، وهو يشكل المصدر الرئيسي للإستروجين في الجسم بعد الضهي. ولا تستخدم هذه المجموعة من الأدوية إلا في حال إيجابية المستقبلات الهرمونية، أي مثلها مثل التاموكسيفين.^[328]

تقسم مثبطات الأروماتاز إلى نوعين:^[328]

- المثبطات الستيروئيدية: وهي مثبطات غير عكوسة مثل فورميستان أو إكزيمستان.
- المثبطات غير الستيروئيدية: وهي عكوسة مثل أناسترازول وليتروزول.

فعالية مثبطات الأروماتاز

لقد وجدت الدراسات العالمية بأن الأناسترازول (Arimidex) يؤدي إلى تطول ملحوظ في معدلات البقاء الخالية من المرض، مع تحسن معدلات النكس والنقائل البعيدة وتطاول فترة حدوث النكس. بالإضافة إلى ذلك فقد أظهرت الدراسات فائدة التحول من التاموكسيفين إلى الأناسترازول بعد 2-3 سنوات من المعالجة بالتاموكسيفين.^[340]

بالإضافة إلى ذلك فقد تمت مقارنة التاموكسيفين مع الأناسترازول بالنسبة للمعالجة الهرمونية المساندة الحديثة، أي قبل الجراحة. وقد وجد أن إعطاء الأناسترازول لمدة 3 أشهر قبل الجراحة أدى إلى المحافظة على الثدي بنسبة أكبر (43% مقابل 31% بالنسبة للتاموكسيفين).^[340]

التأثيرات الجانبية لمثبطات الأروماتاز

يعتبر طيف التأثيرات الجانبية لمثبطات الأروماتاز مختلفاً بشكل كبير عن ذلك المشاهد مع معدلات مستقبلات الإستروجين الانتقائية. لا يبدو أن هذه المركبات تؤدي إلى مشاكل نسائية صريحة فيما يتعلق بأعراض الضهي، حيث تكون الهبات الساخنة، النزف المهلي، والضاغطات المهبلية أقل بكثير مقارنة بالتاموكسيفين. ويؤدي الأناسترازول إلى تأثيرات أقل بكثير على بطانة الرحم، مع نسبة أقل لحدوث سرطان الرحم. ويبدو أن مثبطات الأروماتاز تترافق مع خطورة أقل بكثير من التاموكسيفين بالنسبة للحوادث الصمية الخطرية.^[328]

على النقيض من ذلك فإن مثبطات الأروماتاز لا تؤدي إلى التأثيرات الإيجابية التي يمنحها التاموكسيفين. وينطبق ذلك بشكل خاص على موضوع حماية العظام. وبالتالي فإن مثبطات الأروماتاز تترافق مع معدلات أعلى لحدوث الاضطرابات العظمية والمفصلية. ويمكن تخفيف

هذه المشاكل من خلال مراقبة الكثافة العظمية واستخدام مركبات البيفوسفونات. بالإضافة إلى ذلك فإن التاموكسيفين يحمي من الأمراض القلبية بتأثيره على الكوليسترول في الدم، وهذا التأثير لا يشاهد مع مثبطات الأروماتاز، بل إن الخطورة القلبية المرافقة قد تكون أكبر.^[329]

تنشيط المبيضين

لقد بدأت المعالجة الهرمونية تاريخياً بتنشيط المبيضين، سواءً تم ذلك بالاستئصال الجراحي، التشعيع، أو التخریب الدوائي. ولا يزال هذا الخيار وارداً في النساء قبل سن الضهي اللواتي يعانين من سرطان الثدي إيجابي المستقبلات الهرمونية. وهناك عدة طرق لهذا الإجراء. الطريقة الأولى هي استئصال المبيضين الجراحي. وقد تحسنت سلامة هذه العملية بشكل كبير من خلال الجراحة التنظيرية، حيث تفيد أيضاً في الوقاية من سرطان المبيض في المريضات ذوات الخطورة المرتفعة، وخصوصاً بوجود طفرة في BRCA أو بوجود قصة عائلية لسرطان المبيض في العائلة. والطريقة الثانية هي تشعيع المبيضين. ولكن مشكلة الطريقتين هي أنهما غير عكستين، مما قد يمثل مشكلة بالنسبة للمريضات الشابات. الطريقة الثالثة هي مثابهاة LHRH، ومنها غوزرلين الذي يثبط الوظيفة المبيضية مؤقتاً ويسمح باستعادة الوظيفة بعد إتمام المعالجة.^[342-341]

ويترافق تنشيط الوظيفة المبيضية مع تحسن البقيا الإجمالية في النساء اللواتي لم يتلقين المعالجة الكيماوية، ولكنه لا يؤثر على البقيا في المريضات اللواتي يتلقين المعالجة الكيماوية. وقد كان تحسن البقيا بالنسبة لتخريب المبيضين لوحده مثابهاً له في المعالجة الكيماوية لوحدها. ولكن إعطاء المعالجة الكيماوية المساندة يؤدي بطبيعة الحال إلى تخريب المبيضين كأحد التأثيرات الجانبية للمعالجة، فهل هناك حاجة لإعطاء المعالجة المثبطة للمبيضين في هذه الحالة؟ يبدو أن إعطاء مثابهاة LHRH في هؤلاء المريضات يمكن أن ينقص من خطورة النكس رغم عدم حدوث تحسن في البقيا الإجمالية.^[343]

المعالجة الهرمونية المساندة الحديثة قبل الجراحة

لقد تركزت معظم الدراسات حول المعالجة المساندة الحديثة قبل الجراحة على المعالجة الكيماوية، ولكن يبدو أن هناك دوراً للمعالجة الهرمونية قبل الجراحة أيضاً، حيث تلعب دوراً كبيراً في تدبير سرطان الثدي خصوصاً بين النساء بعد الضهي مع إيجابية المستقبلات الهرمونية. وإن هؤلاء المريضات لا يحتجن عادة إلى المعالجة الكيماوية الجهازية. وبذلك فقد يبدو من المنطقي الاعتقاد بأن هؤلاء المريضات يجب أن يستفدن من المعالجة قبل الجراحة دون الحاجة للأدوية الكيماوية. وتشكل المعالجة الهرمونية أحد الخيارات الجذابة في المريضات إيجابيات المستقبلات الهرمونية.^[344]

وقد أظهرت الدراسات نتائج متشابهة تقريباً بين المعالجة الكيماوية والهرمونية قبل الجراحة، سواء بالنسبة للاستجابة للمعالجة أو المحافظة على الثدي. وتشير البيانات أن المعالجة الهرمونية في هذه الحالات قد تشكل الخيار الأول في المريضات بعد الضهي اللواتي لديهن إيجابية في المستقبلات الهرمونية ويرغبن بالمحافظة على الثدي ولكن مع عدم وجود استئطباب صريح للمعالجة الكيماوية. وتشير البيانات إلى أن مثبطات الأروماتاز تؤدي إلى استجابة سريرية أفضل من التاموكسيفين بالنسبة للمحافظة على الثدي. وربما تكون هذه الأدوية أفضل في إنقاص التصنيف المرحلي للورم.^[345]

وحتى تتحقق الاستجابة السريرية المطلوبة فإن المريضة ستحتاج على الأقل إلى 3-4 أشهر من المعالجة الهرمونية المساندة الحديثة، وقد تحتاج المريضة إلى إتمام المعالجة لمدة 6 أشهر لحدوث تراجع كبير. ولا تشاهد الاستجابة السريرية إلا بعد شهرين من المعالجة عادة، وهذه النقطة الزمنية هامة للعناية للجراح والمريضة حتى لا يتم إيقاف المعالجة وإجراء الجراحة بشكل سريع.^[295]

اختيار المعالجة المساندة في سرطان الثدي

رغم قرار اختيار المعالجة المساندة في سرطان الثدي قد يكون واضحاً في حالات معينة، إلا أنه قد يكون معقداً في الكثير من الحالات الأخرى. وبشكل عام يعتمد اختيار المعالجة على موازنة مزايا المعالجة المقترحة مع مساوئها وتأثيراتها الجانبية. وعند دراسة الخيارات المتوفرة فيجب أن يؤخذ بعين الاعتبار الفائدة المطلقة من المعالجة، الاختلاطات المحتملة على المدى القصير والبعيد، الأمراض المرافقة الموجودة لدى المريضة، بالإضافة إلى فترة الحياة المتوقعة. ولهذا السبب فإن وضع قواعد ثابتة للمعالجة المساندة في سرطان الثدي هو مشكلة صعبة للغاية. وسنستعرض عدداً من القواعد العالمية المتبعة في هذا المجال.^[346]

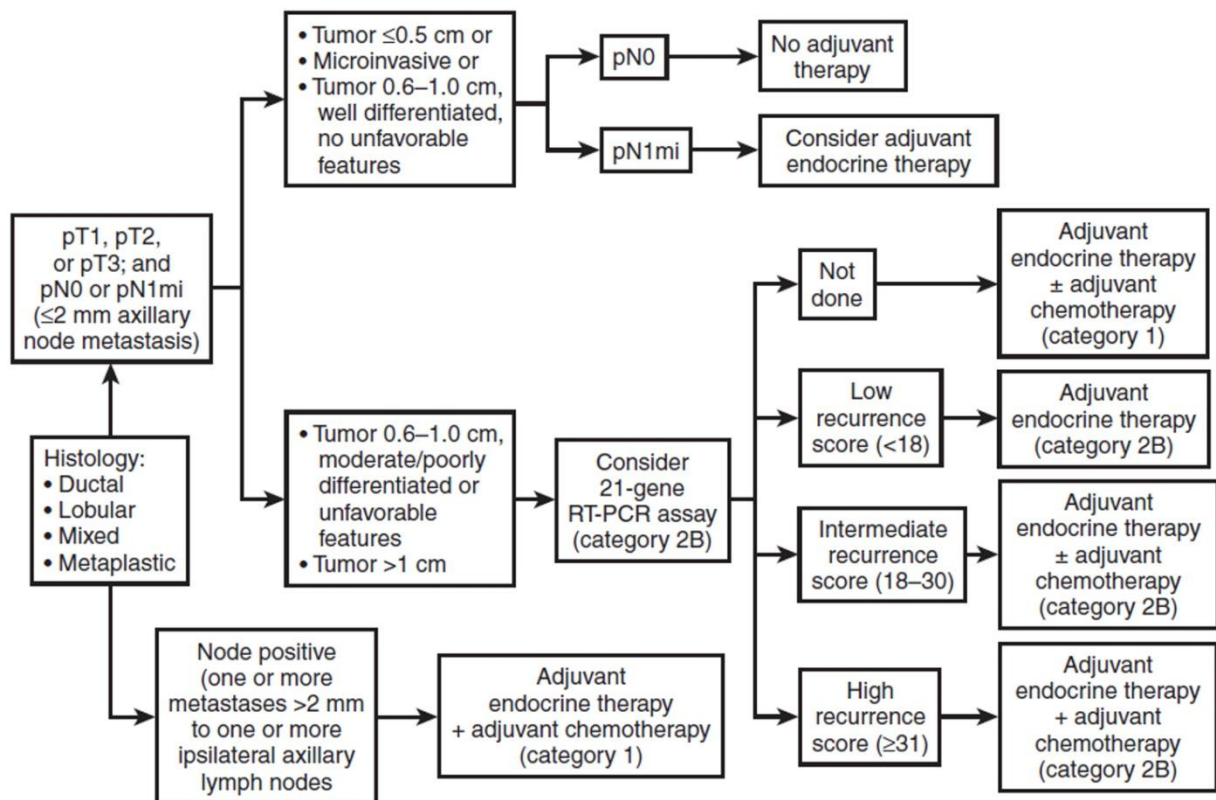
المعاهد الوطنية للصحة

تشير إرشادات المعاهد الوطنية للصحة (National Institutes of Health) إلى أن إعطاء المعالجة الكيماوية لعدة أشهر بعد الجراحة يفيد في إنقاص نسبة النكس والوفاة، وأن الأشواط المعتمدة على مركبات الأنتراسيكلين تؤدي إلى تحسن مهم في البقاء مقارنة بالأشواط العلاجية الأخرى.^[347]

أما عند اختيار المريضات الأكثر ملاءمة للمعالجة فمن الصعب تحديد المجموعات التي قد لا تحتاج إلى المعالجة الكيماوية المساندة. وإذا كان قطر الورم يقل عن 1 سم وكانت العقد اللمفاوية سلبية فينبغي تحديد حاجة المريضة للمعالجة الكيماوية حسب كل حالة على حدى، وغالباً لا يكون استخدام المعالجة الكيماوية ضرورياً في هذه المجموعة. وكذلك في المريضات اللواتي تفوق أعمارهن السبعين من العمر، واللواتي لا توجد دلائل قاطعة على فائدة المعالجة الكيماوية لديهن.^[347]

الشبكة الوطنية الشاملة للسرطان

تقدم الشبكة الوطنية الشاملة للسرطان (National Comprehensive Cancer Network) توصيات خاصة لمعالجة الأورام بشكل خوارزميات على موقعها على الإنترنت. ويظهر الشكل 36 الخوارزمية المتبعة في تدبير أورام الثدي. وتوصي هذه القواعد بإعطاء المعالجة الكيماوية المساندة للمريضات اللواتي لديهن أورام أكبر من 1 سم مع سلبية المستقبلات الهرمونية وإصابة العقد اللمفاوية، وكذلك في حال إيجابية Her-2neu مع ورم أكبر من 1 سم. كما توصي بأن تؤخذ المعالجة الكيماوية بعين الاعتبار في أي ورم يبلغ حجمه 1-0.6 سم بوجود مظاهر إنذارية سيئة.^[285]



الشكل (36). خوارزمية تدبير سرطان الثدي وتحديد المعالجة المساندة الضرورية حسب الشبكة الوطنية الشاملة للسرطان (NCCN).

[Source: National Comprehensive Cancer Network (NCCN) guidelines www.nccn.org (Accessed on February 23, 2012)]

مجموعة سانت غالين الدولية

تقوم مجموعة سانت غالين الدولية (St. Gallen International Consensus) بجمع خبراء سرطان الثدي بشكل منتظم لمناقشة الأبحاث الأخيرة في هذا المجال ووضع توصيات مناسبة للمعالجة المساندة حسب الخطورة. وهي تحدد الخصائص الضرورية لتقييم فائدة المعالجة حسب حجم

الورم البدئي، حالة العقد للمفاوية، مستقبلات الإستروجين والبروجسترون، وفرط التعبير عن المستقبل Her-2/neu. وهناك خصائص أخرى تؤثر على القرار مثل الدرجة النسيجية، الغزو للمفاوي الوعائي، والنمط النسيجي.^[348] وتوصي المجموعة بإعطاء المعالجة الكيماوية للمريضات اللواتي لديهن أورام إيجابية المستقبلات الهرمونية مع خطورة مرتفعة، أو للمريضات اللواتي لديهن أورام سلبية المستقبلات الهرمونية مع خطورة متوسطة. كما توصي بأن تؤخذ المعالجة الكيماوية بعين الاعتبار في الحالات إيجابية المستقبلات الهرمونية مع خطورة متوسطة. وتظهر بعض تفاصيل هذه التوصيات في الجدول (32). وحسب هذا النموذج تعرف الخطورة المرتفعة بأنها وجود الإصابة في أربع عقد لمفاوية أو أكثر، أو وجود الإصابة في 1-3 عقد لمفاوية مع إيجابية Her-2. أما الخطورة المتوسطة فهي عمر المريضة أكبر من 35، حجم الورم 2 أو أقل، الورم جيد التمايز، غياب الغزو الوعائي للمفاوي، وسلبية Her-2.^[348]

وتختلف هذه المعايير عن معايير NCCN في أنها محافظة أكثر. فعلى سبيل المثال إذا كان هناك ورم بقطر 1.5 سم، سلبية العقد للمفاوية، جيد التمايز، إيجابي المستقبلات الهرمونية، مع سلبية Her-2 فإن خطورة النكس السنوي دون معالجة كيماوية تبلغ تقريباً 15% لمدة 10 سنوات. وتوصي معايير NCCN في هذه الحالة أن تؤخذ المعالجة الكيماوية المساندة بعين الاعتبار بالإضافة إلى المعالجة الهرمونية، في حين أن معايير سانت غالين توصي في هذه الحالة بإعطاء المعالجة الهرمونية فقط.^[285,348]

الجدول (32). توصيات المعالجة المساندة في سرطان الثدي حسب مجموعة سانت غالين.^[348]

المجموعة	المظاهر	خيارات المعالجة المساندة
منخفضة الخطورة	العمر 35 سنة أو أكثر العقد للمفاوية سلبية المستقبلات الهرمونية إيجابية حجم الورم 1 سم أو أقل الدرجة النسيجية 1 لا يوجد غزو لمفاوي وعائي Her-2/neu سلبية	لا شيء المعالجة الهرمونية فقط تؤخذ المعالجة الكيماوية بعين الاعتبار
متوسطة الخطورة	العقد للمفاوية سلبية مع واحد على الأقل مما يلي: حجم الورم أكبر من 2 سم الدرجة النسيجية < 1 هناك غزو لمفاوي وعائي العمر أقل من 35 سنة Her-2/neu إيجابية أو: العقد للمفاوية إيجابية (1-3 عقد) مع سلبية Her-2/neu	المعالجة الهرمونية فقط المعالجة الكيماوية ثم الهرمونية المعالجة الكيماوية فقط (في حال سلبية المستقبلات الهرمونية)
مرتفعة الخطورة	العقد للمفاوية إيجابية (1-3 عقد) مع إيجابية Her-2/neu أو: العقد للمفاوية إيجابية (4 عقد أو أكثر)	المعالجة الكيماوية ثم الهرمونية المعالجة الكيماوية فقط (في حال سلبية المستقبلات الهرمونية)

برنامج Adjuvant! Online

لقد وضعت العديد من البرامج الحاسوبية لتسهيل مهمة اختيار المعالجة المساندة المناسبة لكل مريضة ومساعدة المريضة على فهم القرارات التي تتخذها. وتقوم هذه البرامج بتقييم خطورة النكس والوفاة بسبب سرطان الثدي بالإضافة إلى الفائدة النسبية والمطلقة من المعالجة المساندة. وأشيع هذه البرامج هو Adjuvant! Online المتوفر على الإنترنت.^[280] في هذا البرنامج يتم إدخال معلومات متعددة حول المريضة تشمل العمر، الأمراض المرافقة، حالة الضهي، حجم الورم، حالة العقد، الدرجة النسيجية، وحالة المستقبلات الهرمونية. بعد ذلك يتم حساب العوامل الإنذارية الرئيسية لدى المريضة. بالإضافة إلى ذلك فإن البرنامج يعطي فعالية المعالجة الكيماوية، المعالجة الهرمونية، والانتئين معاً (بالنسبة لكل من النكس والوفاة). ويمكن بهذه الطريقة تحري فائدة المعالجات المقترحة وطباعة النتائج بشكل مخططات بيانية تساعد المريضة على فهم المعلومات بشكل أفضل.^[280]

الفصل السابع

المتابعة بعد علاج سرطان

الثدي وتدمير النكس

مقدمة

بعد شفائها من المرض فإن مريضة سرطان الثدي تبقى معرضة للنكس في أي وقت مدى الحياة. بعد إتمام المعالجة اللازمة فإن على المريضة أن تخضع لبرنامج المتابعة بهدف تشخيص ومعالجة أي نكس محتمل، بالإضافة إلى البحث عن أي سرطان جديد في الثدي نفسه أو الثدي المقابل. إن فهم نماذج نكس سرطان الثدي وفائدة اختبارات المتابعة المختلفة هو أمر ضروري لتحقيق المتابعة الفعالة بعد الجراحة.^[349] ويمكن لسرطان الثدي أن ينكس بعد عدة سنوات من المعالجة. أكثر ما يشاهد النكس خلال السنوات الثلاثة الأولى بعد الجراحة، وتنخفض نسبة النكس بعد ذلك. وتحدث الكثير من حالات النكس خلال أول 5 سنوات من المعالجة. وبالتالي فإن المتابعة يجب أن تكون حذرة خلال هذه الفترة بالذات. ونظراً لأن الكثير من المريضات يتناولن المعالجة الهرمونية لفترة خمس سنوات ثم يتوقفن عن المعالجة نهائياً، فإن الكثير من الأورام تبقى هاجعة خلال هذه الفترة، ولا يحدث النكس إلا بعد إيقاف المعالجة. ولذلك فإن نسب متزايدة من حالات النكس تشاهد بعد خمس سنوات من الجراحة. ويشير ذلك إلى أهمية متابعة المريضة مدى الحياة.^[350]

أنواع النكس

سنحدث هنا عن الأنواع المختلفة للنكس في سرطان الثدي، وهي النكس الموضعي، النكس الناحي، والنكس البعيد، بالإضافة إلى ظهور سرطان جديد في الثدي أو في الأعضاء الأخرى. وبشكل عام فإن نسبة تصل إلى 20% من حالات النكس تكون موضعية ناحية، 60% تكون بعيدة، و20% تكون موضعية وبعيدة معاً.^[350]

النكس الموضعي

يحدث النكس الموضعي (local recurrence) إما في الثدي نفسه لدى المريضة التي خضعت للجراحة المحافظة على الثدي، أو في جدار الصدر لدى المريضة التي خضعت لاستئصال الثدي الجذري. يتظاهر النكس الموضعي بعد المعالجة المحافظة على الثدي بشكل مشابه لسرطان الثدي البدئي، حيث يشمل ظهور كتلة مجسوسة أو حدوث الأعراض الأخرى المميزة لسرطان الثدي، وبترافق مع تبدلات على الماموغرام. أما بعد استئصال الثدي فإن النكس يتظاهر غالباً بعقد في الجلد أو تحته على جدار الصدر. وغالباً ما تظهر العقد قرب ندبة استئصال الثدي. ويظهر الجدول (33) مقارنة الخصائص العامة للنكس الموضعي بين استئصال الثدي الجذري المعدل والاستئصال الرباعي.^[351]

تتفاوت خطورة النكس الموضعي حسب مرحلة المرض والمعالجة التي خضعت لها المريضة. ترتبط خطورة النكس الموضعي بعد استئصال الثدي بحجم الورم الأصلي، وجود الانتقالات في العقد اللمفاوية، استخدام المعالجة المساندة، وتشيع جدار الصدر. أما العوامل الأخرى التي تساهم بحدوث النكس الموضعي بعد الجراحة المحافظة على الثدي فهي إيجابية الحواف، الحالات متعددة البؤر، الغزو الوعائي اللمفاوي مرتفع الدرجة، والأعمار الصغيرة. ولكن معدلات النكس الموضعي تكون منخفضة إجمالاً بعد جراحة سرطان الثدي، حيث تبلغ حوالي 10-15% خلال 10 سنوات.^[352-351]

رغم أن معظم حالات النكس في جدار الصدر تكتشف خلال أول 2-3 سنوات بعد الجراحة، إلا أن النكس الموضعي يحدث عادة بعد 3-4 سنوات من الجراحة المحافظة على الثدي، وأحياناً أكثر. قد يكون من الصعب في بعض الأحيان التمييز بين النكس الموضعي الحقيقي وبين حدوث ورم جديد في نفس الثدي بعد الجراحة المحافظة على الثدي. وفي الحالتين ستحتاج المريضة إلى استئصال الثدي نظراً لأنه من غير الممكن اللجوء إلى التشعيع مجدداً، ولكن الفرق سيكون في المعالجة الكيماوية.^[353-351]

رغم أن الإنذار يكون أسوأ عند حدوث النكس الموضعي بعد الجراحة المحافظة على الثدي، إلا أنه من الممكن إنقاذ معظم المريضات بإجراء استئصال الثدي. وتكون النتيجة أقل جودة حين ينكس الورم في جدار الصدر بعد استئصال الثدي، وبترافق ذلك مع إنذار أسوأ بكثير نظراً لأن حوالي ثلث هذه الحالات تترافق مع انتقالات بعيدة عند ظهور النكس الموضعي. وبذلك يجب أن نعتبر بأن النكس الموضعي يشير إلى نكس بعيد حتى يثبت العكس، ويجب إجراء الدراسة العامة لكامل الجسم بحثاً عن الانتقالات قبل إجراء أي تدخل جراحي.^[354]

الجدول (33). مقارنة الخصائص العامة للنكس الموضعي بعد استئصال الثدي الجذري المعدل واستئصال الثدي الربيعي.^[351]

النكس في جدار الصدر بعد استئصال الثدي الجذري المعدل	النكس داخل نسيج الثدي بعد استئصال الثدي الربيعي	نوع النكس
نادرًا ما يكون ورمًا جديدًا	قد يكون ورمًا بدنيًا جديدًا	الفترة الوسطية حتى حدوث النكس
2-3 سنوات	3-4 سنوات	طريقة الكشف
الفحص السريري	الفحص السريري أو الماموغرام	المقاربة الجراحية
الاستئصال مع التشعيع	استئصال الثدي	الإنذار العام
يرتبط مع وجود إصابة جهازية	أفضل بكثير	

تظاهرات النكس الموضعي

بشكل عام حين يحدث ورم بدني جديد فإنه يظهر عادة في ربع آخر من الثدي، وقد يكون النمط النسيجي مختلفاً عن النمط الأولي. ويمكن عادة التفريق بين الورم الناكس والورم البدني الجديد من خلال مراجعة حالة مستقبلات الإستروجين والبروجسترون ومستقبلات Her-2/neu بين الورمين القديم والجديد. ولكن لا توجد قاعدة في هذا المجال، ففي بعض الحالات يكون الورم البدني إيجابياً مستقبلات الإستروجين وينكس لاحقاً بحيث يكون سلبي مستقبلات الإستروجين. وفي الواقع فإن العكس قد يحدث أيضاً، أي أن الورم يكون في البداية سلبي مستقبلات الإستروجين ثم ينكس بشكل إيجابي مستقبلات الإستروجين. ويظهر الجدول (34) الخصائص العامة التي تميز نكس الورم القديم عن حدوث ورم جديد.^[353,355]

إذا كانت المريضة قد خضعت لتصنيع الثدي بواسطة الزرائع الصناعية فإن وجود الزرائع تحت العضلة الصدرية الكبرى لا يعيق كشف النكس، والذي يحدث بطبيعة الحال أمام العضلة الصدرية. وإذا خضعت المريضة لتصنيع بواسطة TRAM فإن النكس يحدث في الجلد أو النسيج تحت الجلد المتروك في الجسم، أي على الخط الفاصل بين الشريحة والجلد المتروك. ويعتبر النكس داخل الشريحة نادراً للغاية، كما أن معظم الكتل التي تظهر ضمن الشريحة تكون ناجمة عن النخرة الشحمية، ولذلك فهي يمكن أن تقلد السرطان الناكس. ويمكن استخدام الماموغرام لاستقصاء هذه الكتل أيضاً، وقد يكشف الماموغرام النكس غير الظاهر بالفحص السريري من خلال ظهور التكلسات المجهرية في الشريحة.^[356,357]

يشكل النكس الالتهابي أحد الأشكال النادرة للنكس الموضعي بعد المحافظة على الثدي. يتظاهر النكس الالتهابي بوذمة واحمرار في كامل الثدي مع مشاهدة التبدلات الجلدية النموذجية مثل علامة قشر البرتقال. وقد يكون من الصعب تمييز الحالة عن أخماج الثدي الحادة، الوذمة اللمفاوية في الثدي، أو التبدلات الناجمة عن المعالجة الشعاعية. يمكن كذلك أن تشاهد التبدلات الالتهابية في جدار الصدر بعد استئصال الثدي.^[358]

الجدول (34). الخصائص العامة التي تميز نكس الورم القديم عن ظهور ورم بدني جديد.^[355]

النكس الورمي الحقيقي في الثدي	حدوث ورم بدني جديد ثاني	الفترة الزمنية
أقصر	أطول	النمط النسيجي
مشابه للورم الأول	يختلف في عدة خصائص	التوضع
نفس مكان الورم البدني	عادة في ربع آخر	الإنذار العام
أسوأ	أفضل	

النكس الناحي

يشمل النكس الناحي (regional recurrence) حدوث النكس في العقد الإبطية، فوق الترقوة، تحت الترقوة، أو الثديية الباطنة. يحدث النكس الناحي في 1-3% من الحالات. يتظاهر النكس في هذه المناطق بضخامة مجسوسة في العقد اللمفاوية. وفي بعض الحالات يتظاهر النكس في الإبط بوذمة لمفاوية حديثة البدء. ورغم أن الوذمة اللمفاوية يمكن أن تحدث بعد سنوات من المعالجة، إلا أن حدوثها يجب أن يستدعي البحث عن النكس الناحي، وبخاصة إذا لم يشاهد تفسير واضح لحدوث الوذمة اللمفاوية.^[213,359]

وفي حالات أخرى قد يتظاهر النكس في الإبط أو فوق الترقوة بالألم في الطرف العلوي والكشف أو بتراجع متواصل في الوظيفة الحسية أو الحركية في الطرف العلوي. وتنتج هذه الأعراض عادة عن إصابة الضفيرة العصبية (رغم أنها قد تنجم عن الانتقالات إلى العمود الرقبي). وتساعد الاستقصاءات الشعاعية (CT، MRI) على وضع التشخيص حيث يجب أن تؤخذ بعين الاعتبار في أي مريضة تعاني من ألم حديث البدء، شلل، خدر، أو وذمة لمفاوية، وحتى لو لم تكن هناك عقد مجسوسة.^[360,361]

أما النكس في العقد الثديية الباطنة فهو يؤدي عادة إلى كتلة عميقة وثابتة في المسافة الوريبة على مستوى حافة القص. ويؤدي ذلك عادة إلى الألم والإيلام في المنطقة دون كتلة واضحة. وقد يكون من الصعب تمييزها عن النكس في جدار الصدر وعن الانتقالات إلى القص. وإن

وجود أي ألم في هذه المنطقة يستدعي إجراء الاستقصاءات الشعاعية اللازمة، وقد يحتاج وضع التشخيص إلى التصوير المقطعي المصدر للبوزيترون.^[362]

النكس البعيد

يشكل النكس البعيد (distal recurrence) الخوف الأكبر لدى مريضات سرطان الثدي، وذلك لأنه يشير إلى تحول المرض من حالة قابلة للشفاء إلى حالة غير قابلة للشفاء وقاتلة على المدى الطويل. تشهد النقائل البعيدة كعرض أول لسرطان الثدي في 6-7% من الحالات فقط، وبذلك فإن معظم حالات الانتقالات البعيدة تشاهد بعد فترة من المعالجة. ويمكن أن يحدث النكس البعيد في أي مكان في الجسم، ولكن الأماكن الأكثر شيوعاً لحدوث النكس البعيد هي العظام، الكبد، الرئة، والدماع.^[350]

ترتبط خطورة حدوث النكس مباشرة مع حجم الورم البدئي ودرجته ووجود الإصابة في العقد اللمفاوية. ورغم أن معدلات البقاء تقدر لمدة 5 سنوات، وأن عدم حدوث أي نكس بعد خمس سنوات يشير إلى شفاء المريض في معظم السرطانات الأخرى، إلا أن الوضع مختلف قليلاً في سرطان الثدي. تشاهد أكثر من 25% من حالات النكس البعيد بعد أكثر من 5 سنوات من وضع التشخيص. ويعتقد بأن السبب في ذلك هو تحسن بروتوكولات المعالجة الكيميائية وتناول المعالجة الهرمونية لمدة 5 سنوات.^[363]

السرطان البدئي الجديد

تشكل سوابق الإصابة بسرطان الثدي أحد أهم عوامل الخطورة للإصابة مجدداً بسرطان الثدي. وبالتالي فإن المريضات الناجيات من سرطان الثدي يكن معرضات بنسبة عالية للإصابة بسرطان بدئي جديد، وبخاصة إذا كانت هناك قصة عائلية قوية أو كان هناك تأهب وراثي للإصابة.^[353]

ويقدر بأن نسبة حدوث إصابة جديدة بسرطان الثدي تبلغ وسطياً 0.8% في السنة الواحدة. وبالتالي فإن 4% من النساء سيعانين من سرطان ثاني جديد خلال 5 سنوات بعد المعالجة. أما بعد 20 سنة فهذا الرقم سوف يرتفع إلى 16%. ولكن لوحظ بأن هذه النسبة تعتمد أيضاً على العمر، فالمعدل السنوي يبلغ 1% في المريضات اللواتي تقل أعمارهن عن 45 سنة، في حين أنه يبلغ 0.5% في النساء اللواتي تفوق أعمارهن الخمسين.^[355]

وإذا كانت السيدة إيجابية لمستقبلات الإستروجين وتلقت المعالجة الهرمونية المساندة لمدة 5 سنوات فإن نسبة حدوث سرطان بدئي جديد تنخفض بمقدار 50%. ولكن في هذه الحالة يحدث السرطان الجديد في وقت متأخر نسبياً، أي بعد خمس سنوات من المعالجة مما يستوجب المتابعة الجيدة على المدى الطويل.^[334]

سرطانات الأعضاء الأخرى

الكثير من النساء اللواتي يعانين من سرطان الثدي يشفين نهائياً من المرض ويتابعن حياتهن بشكل مشابه لأي سيدة أخرى وكأن شيئاً لم يكن. وبذلك فإن المريضة يجب أن تخضع – مثلها مثل أي سيدة أخرى في عامة السكان – إلى الفحوص العامة لتقصي الأورام الأخرى التي يمكن أن تصيبها. والكثير من الأطباء يركزون على متابعة سرطان الثدي مع نسيان ضرورة متابعة الأورام الأخرى التي قد تحدث مثل سرطان الرئة، سرطان الكولون، وسرطان عنق الرحم.^[349]

بالإضافة إلى ذلك فإن المريضة التي شفيت من سرطان الثدي ستكون معرضة بشكل خاص لزيادة في نسبة الإصابة بأورام معينة. فعلى سبيل المثال تؤدي المعالجة الشعاعية إلى زيادة نسبة حدوث الأورام، وتؤدي المعالجة الكيميائية إلى زيادة نسبة ابيضاض الدم، أما التاموكسيفين فهو يزيد نسبة سرطان بطانة الرحم. وأخيراً فإن النساء اللواتي يعانين من سرطان الثدي يبدن نسبة أعلى للإصابة بسرطان المبيض، وخصوصاً بوجود طفرة مشتبهة في BRCA. وقد اقترحت أيضاً زيادة في نسبة الإصابة بالميلانوما بين مريضات سرطان الثدي، رغم أن هذه المعلومات لا تزال غير قاطعة.^[26+267+272+338]

متابعة مريضة سرطان الثدي

فعالية المتابعة في سرطان الثدي

ينبغي أن تبقى متابعة مريضة سرطان الثدي ضمن القواعد الإرشادية المتبعة، وإن إجراء اختبارات المتابعة بشكل مكثف أكثر من المطلوب قد يؤدي إلى العديد من المساوئ. لا توجد دراسات تظهر تحسن البقاء عند اتباع برنامج المتابعة المكثف باستثناء البرنامج المعتاد الذي يشمل القصة السريرية، الفحص السريري، والماموغرام. وقد فشلت الدراسات العشوائية في إظهار أي أثر لهذه المتابعة المكثفة على معدلات الوفيات الإجمالية، والسبب في ذلك هو أن المعالجات المتوفرة لمعالجة الحالات الناكسة في المرحلة IV لا تؤثر بشكل كبير على البقاء. وإن الكشف الباكر لحالات النكس من خلال المتابعة يؤدي إلى تطاول الفترة الزمنية التي تعيش خلالها المريضة مع معرفتها بأنها تعاني من إصابة في المرحلة الرابعة، ويمتلك ذلك أثراً كبيراً على نوعية الحياة لدى المريضة.^[364]

بالإضافة إلى ذلك فهناك نقطة سلبية أخرى بالنسبة لإجراء الصور والتحليلات الدموية خلال المتابعة. رغم أن سلامة هذه الفحوص قد يؤدي إلى ارتياح المريضة والطبيب، إلا أن الأسابيع القليلة التي تقضيها المريضة قبل الاختبار والفترة المارة بين إجراء الاختبارات وبين ظهور النتائج تمثل فترة صعبة للغاية لدى المريضة. والأهم من ذلك هو أن جميع هذه الاختبارات تترافق مع معدلات سلبية كاذبة مرتفعة، مما يؤثر على مصداقيتها.^[365]

ورغم ذلك فإن العديد من الأطباء يقومون بطلب الفحوص الدموية (تعداد الدم العام، الاختبارات الكيميائية، الواسمات الورمية) والصورة الشعاعية للصدر بشكل سنوي لدى جميع مريضات سرطان الثدي بهدف إرضاء المريضة وتأمين الراحة لها. ويؤثر ذلك بشكل كبير على تكاليف الرعاية الصحية، حيث يقدر بأنه يؤدي إلى زيادة التكاليف بمقدار خمسة أضعاف مقارنة بإجراء التقييم السريري والماموغرام السنوي.^[349]

توصيات المتابعة في سرطان الموضع

تعتبر خطورة حدوث النكس الموضعي أو الناحي منخفضة للغاية في حالات السرطان الموضع (DCIS) بعد الاستئصال الجراحي والمعالجة الشعاعية. وتهدف المتابعة في هؤلاء المريضات بالتالي إلى كشف النكس الموضعي في الثدي أو كشف السرطان الجديد في الثدي الآخر. وتقتصر المتابعة لدى هؤلاء المريضات على القصة السريرية، الفحص السريري، والماموغرام. ويجب أن تجرى هذه الاستقصاءات مرة كل ستة أشهر خلال أول 5 سنوات ثم مرة واحدة سنوياً.^[366]

إذا عولجت المريضة باستئصال الكتلة ثم التشعيع فيجب إجراء الماموغرام بعد الجراحة مباشرة للتأكد من عدم بقاء أي تكتلات مجهرية في الثدي وللحصول على صورة قاعدية للمقارنة لاحقاً. وتجري الصورة التالية بعد ستة أشهر. وبعد سنة واحدة من الجراحة تجرى صورة الماموغرام للتدوين معاً. ولا توجد أي بيانات تشير إلى فائدة إجراء الماموغرام بتواتر أعلى من ذلك. أما إذا عولجت المريضة باستئصال الثدي فلا حاجة لأكثر من إجراء الماموغرام للثدي الآخر مرة واحدة سنوياً.^[367]

توصيات المتابعة في سرطان الغائي

بعد معالجة السرطان الغائي تؤخذ القصة السريرية ويجري الفحص السريري مرة كل 3-6 أشهر بعد إتمام المعالجة. إذا كانت لدى المريضة خطورة عالية للنكس فيجري التقييم مرة كل 3 أشهر، أما المريضات ذوات الخطورة المنخفضة فيتم تقييمهن مرة كل 6 أشهر. ويجري التقييم من قبل طبيب واحد، إما الجراح أو طبيب معالجة الأورام أو حتى الطبيب العام. ولا فائدة من إجراء التقييم من قبل أكثر من طبيب في الوقت نفسه. تستمر المريضة على هذا البرنامج (أي مرة واحدة كل 3-6 أشهر) خلال أو ثلاث سنوات بعد المعالجة. وخلال السنتين التاليتين تتابع المريضة مرة واحدة كل 6-12 شهراً (حسب درجة الخطورة)، ثم تتابع مرة واحدة سنوياً بعد خمس سنوات.^[368]

القصة السريرية

تبدأ متابعة المريضة التي شفيّت من سرطان الثدي بسؤالها عن الأعراض والعلامات المتعلقة بالنكس الموضعي أو الناحي. على المريضة أن تقوم بإجراء الفحص الذاتي للثدي مرة شهرياً وأن يتم سؤالها عن ذلك خلال المتابعة، وذلك لأن معظم حالات النكس الموضعي تكتشف من قبل المريضة وليس الطبيب.^[369]

يتم سؤال المريضة عن ملاحظة أي كتل جديدة أو تبدلات في منطقة الكتلة المستأصلة، أو على جدار الصدر في حالات استئصال الثدي. من المتوقع حدوث بعض التبدلات الطبيعية خلال الأشهر التالية للجراحة أو المعالجة الشعاعية. ولكن بعد ذلك تتناقص الوذمة ويزول الورم المصلي وتصبح الندبة طرية. وفي هذه المرحلة يمكن للمريضة أن تلاحظ أي تبدلات في المنطقة بسهولة. وبعد ذلك يجب السؤال عن أي تبدلات أو كتل في الثدي الآخر، وعن الضخامات العقدية تحت الإبط أو في العنق. وفي المرحلة التالية يتم سؤال المريضة عن الأعراض الناجمة عن الانتقالات، والتي تبدأ بالأعراض الجهازية مثل نقص الوزن، تبدل الشهية، الضعف العام، أو التعب. يجب مراجعة جميع الأجهزة بشكل منظم مع السؤال عن الأعراض التي يمكن أن تحدث في الانتقالات الجهازية (تحدثنا عنها سابقاً في فقرة الانتقالات البعيدة).^[370]

إذا كان لدى المريضة أي أعراض فيجب سؤالها عن فترة وجود هذه الأعراض. فعلى سبيل المثال ربما تذكر المريضة قصة وجود الصداع، ولكن هذا الصداع قد لا يشير بالضرورة إلى انتقالات دماغية، فقد تكون المريضة تعاني من الصداع قبل إصابتها بسرطان الثدي بسنوات. بالإضافة إلى ذلك فقد يكون من الصعب تمييز الآلام الهيكلية الخفيفة التي تشاهد في معظم السيدات المسنات عن الآلام الهيكلية الناجمة عن الانتقالات العظمية.^[371]

من المهم كذلك السؤال عن الاختلاطات التي قد تنجم عن المعالجة الهرمونية التي ستتناولها المريضة خلال السنوات الخمس الأولى بعد الجراحة. تزداد نسبة سرطان بطانة الرحم في المريضات اللواتي يتناولن التاموكسيفين، وبخاصة بعد سن الخمسين. ويتظاهر هذا السرطان عادة بنزف مهبطي شاذ. ويجب سؤال المريضة عن هذا العرض، وأي اضطراب سيكون مبرراً لإجراء الدراسة اللازمة نظراً لأن معظم أورام الرحم تكون قابلة للشفاء بنسبة كبيرة في المراحل المبكرة. ولا ضرورة لإجراء خزعة الرحم بشكل روتيني في غياب الأعراض. بالإضافة إلى ذلك فإن التاموكسيفين يؤدي إلى زيادة نسبة الإصابة بالخشار الوريدي العميق، وبذلك يجب سؤال المريضة عن أي ألم أو تورم في الطرف السفلي أو أي أعراض أخرى تشير إلى الإصابات الخثرية. ويبدو أن مثبطات الأروماتاز لا تؤدي إلى سرطان الرحم أو الاختلاطات الخثرية بنسبة مرتفعة كما هو الحال في التاموكسيفين، ولكنها تترافق بنسبة أعلى مع الألم العظمي وتخلخل العظام.^[338:287]

الفحص السريري

كما بالنسبة للقصة السريرية فإن الفحص السريري يجب أن يتركز على كشف النكس الناحي والموضعي والانتقالات البعيدة. يشمل الفحص السريري الثديي المعالج (أو جدار الصدر في حالة استئصال الثدي) بالإضافة إلى الثدي الآخر. يجب وصف نتائج الفحص في السجلات الطبية بشكل دقيق مع توثيق التبدلات المشاهدة بعد الجراحة وبعد المعالجة الشعاعية. ويساعد ذلك على معرفة هذه التبدلات مع الزمن وتحديد التبدلات الحديثة منها. يشمل الفحص بعد ذلك البحث عن ضخامة العقد اللمفاوية الإبطية، فوق الترقوة، والرقبية، بالإضافة إلى البحث عن الوذمة اللمفاوية في جهة الجراحة.^[372]

أما بقية الفحص فيتركز على البحث عن النقائل البعيدة. يبدأ الفحص بجس العمود الفقري، القص، والحوض للبحث عن الإيلام العظمي الذي قد يكشف الانتقالات العظمية. يجرى فحص القلب والساحة الرئوية. ويشير الإيلام في الربع العلوي الأيمن من البطن أو ضخامة الكبد إلى الانتقالات الكبدية. ويجري الفحص العصبي لنفي الانتقالات إلى الجهاز العصبي المركزي. ويوصى كذلك بإجراء الفحص النسائي السنوي لدى النساء اللواتي يتناولن التاموكسيفين بوجود الرحم.^[55:287-370]

الماموغرام

يساعد الماموغرام على كشف النكس الموضعي، وكذلك على كشف أي سرطان جديد يظهر في الثدي نفسه أو الثدي الآخر. يجب إجراء الماموغرام بعد ستة أشهر من الجراحة المحافظة على الثدي للحصول على صورة قاعدية للمقارنة. بعد ذلك يجرى الماموغرام ثنائي الجانب مرة واحدة سنوياً. ولا يبدو أن إجراء الماموغرام بتواتر أكثر من ذلك يحسن النتائج، وهو يجب أن لا يجرى خارج الأوقات الروتينية إلا إذا أظهر التقييم السريري وجود مشكلة معينة.^[373]

الاستقصاءات الأخرى

هناك الكثير من الاستقصاءات المخبرية والشعاعية التي تجرى أحياناً بشكل روتيني في المريضة اللاعرضية دون أن تكون ضرورية بناءً على التوصيات العالمية. قد تصل معدلات الإيجابية الكاذبة لهذه الاختبارات إلى 50%. وتؤدي الإيجابية الكاذبة إلى زيادة القلق لدى المريضة وتؤدي إلى فحوصات إضافية وربما خزعات مزعجة للمريضة دون أن يكون لها ضرورة. وقد تم في عدة دراسات عشوائية، وأهمها دراستي Roselli و Palli، مقارنة التقييم السريري الروتيني مع المتابعة الهجومية بواسطة هذه الاستقصاءات، ولم تجد أي منهما اختلافاً في البقاء، بل إن إحداها قد وجدت نقصاً في نوعية الحياة لدى المريضات اللواتي تعرضن للمتابعة المكثفة.^[375:374]

الفحوص الدموية

قد ترتفع اختبارات وظائف الكبد في المريضة التي تعاني من الانتقالات الكبدية، ولكنها ترتفع أيضاً في المريضات اللواتي ليس لديهن انتقالات، ونادراً ما تؤدي إلى اكتشاف المرض قبل بدء الأعراض بفترة طويلة. وقد ترتفع اختبارات أخرى أيضاً في حالات الانتقالات (مثل CRP أو ESR)، ولكنها أيضاً غير نوعية ولا يوصى بإجرائها بشكل روتيني.^[376]

بالإضافة إلى ذلك فهناك عدة واسمات ورمية تعبر في سرطان الثدي مثل CA 15-3 و CEA. إن وجود هذه الواسمات قد يشير إلى نكس سرطان الثدي، ولكنها لا تمتلك حساسية أو نوعية. وتتموج مستوياتها بشكل كبير بين الاختبارات المختلفة مما يجعل تفسيرها صعباً. ولا تفيد هذه الواسمات إلا في مراقبة المريضات اللواتي لديهن إصابة متقدمة لتحديد الاستجابة للمعالجة، ولا يوصى بإجرائها في مراقبة فعالية المعالجة ولا في المتابعة الروتينية بعد المعالجة. وسنتحدث عن هذه الواسمات بالتفصيل في فقرة لاحقة.^[377]

الصورة الشعاعية للصدر

تشكل الصورة الشعاعية البسيطة للصدر أحد أشيع الاختبارات التي تجرى في متابعة مريضات سرطان الثدي. نادراً ما تكون صورة الصدر مفيدة في كشف حالات النكس اللاعراضي في الصدر (الرئة أو الجنب) وهي غير ضرورية في المتابعة الروتينية للمريضة. وتظهر أقل من 5% من الحالات بنكس لا عرضي في الصدر يمكن كشفه على الصورة الشعاعية البسيطة. وبالتالي فإن العثور على حالة واحدة من النكس في الصدر بواسطة هذه الصورة سيحتاج إلى إجراء عدد كبير من صور الصدر سنوياً، والذي يعتبر بالطبع غير عملي ومكلف للغاية، فضلاً عن أن كشف هذه الحالة لن يفيد المريضة تقريباً نظراً لأن المعالجة لن تؤثر على البقيا المتوقعة ولن تؤثر إيجاباً على نوعية الحياة لدى المريضة.^[378]

ومضان العظام

نظراً لأن الجهاز الهيكلي يشكل أشيع أماكن النكس البعيد في سرطان الثدي فقد يكون من المنطقي أن ومضان العظام يمكن أن يتحرى أعداداً أكبر من حالات النكس اللاعراضي. ولكن الدراسات تظهر أن إجراء ومضان العظام بشكل روتيني لا يمتلك فائدة كبيرة، حيث لم يكشف النكس اللاعراضي إلا في 0.6% من الحالات. وبذلك لا يوجد مبرر لإجراء ومضان العظام بشكل روتيني.^[379]

تصوير الثدي بالرنين المغناطيسي

لقد اقترح استخدام الرنان في متابعة المريضات بعد استئصال سرطان الثدي. ورغم أن هذا الاختبار يتميز بحساسيته المرتفعة التي تتيح اكتشاف الكثير من الآفات المبكرة، إلا أنه أيضاً يبيد معدلات إيجابية كاذبة مرتفعة، وبالتالي لا يوصى باستخدامه كوسيلة للمتابعة في مريضة سرطان الثدي. ولكن هذا الاستقصاء قد يكون مناسباً في بعض الحالات، مثل المريضات اللواتي لديهن طفرة في BRCA ويرغبن بالمحافظة على الثدي عوضاً عن استئصال الثدي ثنائي الجانب.^[380]

دور الواسمات الورمية في المتابعة وكشف النكس

قد تعطي معايرة الواسمات الورمية معلومات عامة حول حالة الورم في مريضات سرطان الثدي، ولكن هذه المعلومات ليست نهائية ولا يمكن على الإطلاق الاعتماد عليها في كشف النكس، وضع خطة التدبير، أو تحديد الإنذار. ولذلك فهي لا تعتبر من التوصيات العالمية المستخدمة في متابعة مريضات سرطان الثدي بعد المعالجة.^[381] وسنتحدث باختصار عن الواسمين الورميين الأكثر استعمالاً في سرطان الثدي.

المستضد السرطاني 15-3 (CA 15-3)

الواسم الورمي CA 15-3 هو أحد البروتينات السكرية التي تطرحها الخلايا السرطانية في الدوران، وهو أكثر الواسمات الورمية استخداماً في سرطان الثدي. ولا يرتفع هذا الواسم في الدم إلا في الحالات المتقدمة، وبذلك فإن حساسيته منخفضة، حيث تقدر بـ 30-38% من حالات سرطان الثدي فقط. وأعلى ما تكون مستوياته في حال وجود انتقالات كبدية أو عظمية. وينصح البعض بمعايرة مستويات هذا الواسم قبل الجراحة بهدف الحصول على قيمة قاعدية يمكن المقارنة معها بعد الجراحة.^[382]

وتشير الدراسات المختلفة التي بحثت قيمة هذا الواسم في كشف سرطان الثدي الناكس في المريضات اللاعرضيات أنه يمكن أن يكشف النكس قبل تشخيصه سريرياً بحوالي ستة أشهر وسطياً. ولكن حساسية هذا الاختبار تبلغ حوالي 57-79%. ولم يظهر كذلك أن الكشف الباكر قد أدى إلى تحسن معدلات البقيا، نظراً لأنه لا يرتفع عادة إلا عند انتشار المرض حيث لا تعود المعالجة فعالة.^[383-381]

وقد أجريت عدة دراسات لإثبات قدرة CA 15-3 على التنبؤ بفترة البقاء الخالية من المرض وفترة البقاء الإجمالية، ولكن النتائج كانت متضاربة ولا تمتلك قيمة إحصائية. وبالتالي فإن هذا الواسم لا يشكل أحد العوامل الإنذارية التي تتنبأ بخطر النكس، وهو كذلك لا يمتلك قيمة سريرية في الكشف الباكر للنكس أو حدوث ورم جديد نظراً لنقص حساسيته في حال وجود إصابة موضعية.^[385-386]

المستضد السرطاني الجنيني (CEA)

المستضد السرطاني الجنيني (carciembryonic antigen أو CEA) هو بروتين سكري يبلغ وزنه الجزيئي 200 كيلودالتون. وقد اكتشف لأول مرة في سرطانة الكولون لدى الإنسان عام 1965. وهو أكثر الواسمات دراسة في سرطان الثدي والكثير من الخبايا الأخرى مثل سرطان الرئة، المبيض، الكبد، البنكرياس، والبروستات. وتبلغ القيمة الحرجة بالنسبة لـ CEA في المختبرات 5 نانوغرام/مل، ويعتبر مرتفعاً حين تكون قيمته أكبر من ذلك. ولكن هذه القيمة تختلف بين المختبرات.^[387]

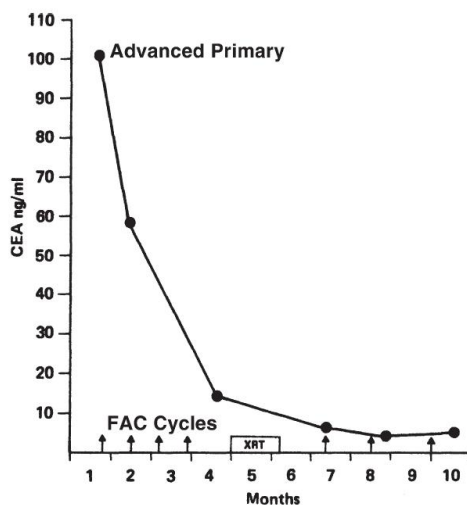
لقد أظهرت الدراسات انخفاض حساسية CEA في سرطان الثدي الباكر بحيث لا يمكن استخدامه في تقصي السكان بشكل عام ولا في التوجه للتشخيص. أما في الحالات المتقدمة من سرطان الثدي فهو لا يرتفع إلا في المراحل المتقدمة جداً. ولا توجد أي علاقة هامة بين مستويات CEA قبل الجراحة وبين حجم النسيج الورمي في الجسم أو نوع النكس.^[381]

ويعتبر هذا الواسم عادة من العوامل السيئة للتنبؤ بنكس السرطان. لقد شوهد في بعض المريضات ارتفاع مستويات CEA كعلامة أولى على حدوث النكس، ولكن لسوء الحظ فإن حساسيته تتفاوت بشكل كبير، وتشاهد الكثير من حالات الإيجابية الكاذبة. وتبلغ حساسيته حوالي 30-70% في الانتقالات العظمية والحشوية، مما يشير إلى أنه يبقى طبيعياً في كثير من الحالات المترافقة مع انتقالات جهازية واسعة.^[383]

وقد بدأ استخدام معايير CEA في المصل لدى مريضات سرطان الثدي في مركز M.D.Anderson للسرطان عام 1983. وقد أظهرت الدراسات الأولى أن انخفاض قيم CEA في المصل يرتبط مع استجابة جيدة للمعالجة الكيميائية في المريضات اللواتي لديهن انتقالات، أما ارتفاع قيم CEA في المصل فهو يترافق مع الحالات المتقدمة. كما لوحظ أن تبدلات CEA في المصل تسبق عادة الدلائل السريرية على الاستجابة للمعالجة أو تطور المرض. ويظهر الشكل (37) التبدلات النموذجية في مستويات CEA في المصل في مريضة سرطان الثدي التي تستجيب للمعالجة الكيميائية.^[388]

ولاستخدام CEA في متابعة المريضات بعد معالجة سرطان الثدي فيجب اتباع قواعد معينة. أولاً، يجب معايرة CEA قبل إجراء أي معالجة لتحديد القيم القاعدية لهذا الواسم. ثانياً، يتم معايرة CEA بعد ذلك بشكل متكرر وبفواصل منتظمة، ويمكن أن تبدأ هذه المعايرة حتى قبل انتهاء جرعات المعالجة المساندة لتحديد استجابة المريضة للمعالجة كما يشاهد في الشكل. ثالثاً، يجب عدم اعتماد قيمة واحدة لـ CEA على أنها مؤشر على حدوث الاستجابة أو النكس، وإنما تبدلات CEA مع الزمن. فعلى سبيل المثال إذا كانت قيمة CEA على الحدود العليا للطبيعي في معيارتين متتاليتين لدى مريضة استجابت للمعالجة بشكل كامل في الماضي، فإن ذلك قد يشير إلى حدوث النكس الورمي رغم أن قيمة CEA ضمن الطبيعي. وحتى نقول بأن قيمة هذا الواسم ترتفع بالفعل، فهي يجب أن ترتفع بمقدار 20% فوق المعايرة الأخيرة. ورغم ذلك فإن حساسية هذا الارتفاع – كما ذكرنا أعلاه – تبقى محدودة وغير نوعية.^[386-387]

وبالخلاصة فإن CEA هو أحد الواسمات الورمية التي ترتفع في المراحل المتقدمة من سرطان الثدي، ولكن ارتفاعه غير ثابت وحساسيته ونوعيته منخفضتين، وبالتالي فلا يوجد حالياً أي دور لاستخدامه بشكل روتيني في متابعة مريضات سرطان الثدي على المدى الطويل.^[381]



الشكل (37). التبدلات النموذجية في CEA لدى المريضة التي تستجيب للمعالجة الكيميائية.

[Source: Mughal AW, Hortobagyi GN, Fritsche HA, et al. Serial plasma carcinoembryonic antigen measurements during treatment of metastatic breast cancer. JAMA 1983;249:1881-1886]

تدبير سرطان الثدي الناكس

تدبير النكس الموضعي

تشكل الخزعة الخطوة الأولى للدراسة في حالات النكس الموضعي. تجرى FNA من الآفات المجسوسة للتمييز بين النسيج النديبي أو النخرة الشحمية وبين النكس. وفي بعض الأحيان نحتاج للخزعة بالإبرة اللبية أو الخزعة الاستئصالية في حالات السلبية الكاذبة وبعد وضع التشخيص تجرى الدراسة الكاملة لنفي الانتقالات البعيدة، وخاصة حين يحدث النكس في جدار الصدر بعد استئصال الثدي.^[389,90]

تدبير النكس الموضعي بعد استئصال الثدي الرباعي

بعد إجراء الدراسة العامة والتأكد من عدم وجود انتقالات جهازية فإن المعالجة المختارة للنكس الموضعي بعد الجراحة المحافظة على الثدي هو استئصال الثدي مع أو بدون التصنيع الفوري. ولا يكفي استئصال الكتلة الورمية لوحدها في هذه الحالة، حيث يترافق بنسبة مرتفعة مع تكرار النكس. ولا يوصى بتطبيق المعالجة الشعاعية مجدداً نظراً لحدوث التأثيرات الجانبية التراكمية. ويمكن إجراء استئصال الثدي مع التصنيع بسهولة، وقد يكون من الأفضل تأخير التصنيع في حال ارتفاع خطورة تكرار النكس مرة أخرى كما عند إصابة الجلد.^[390] يكون النكس الموضعي في الثدي قابلاً للمعالجة في 80-90% من المريضات، أما في 10-20% من الحالات فإن النكس يكون التهابياً أو متقدماً موضعياً بحيث يحتاج أولاً إلى المعالجة الكيماوية الجهازية. وتستجيب الكثير من هذه الحالات للمعالجة الجهازية بحيث تسمح بإجراء الجراحة.^[391]

ولكن في بعض الحالات تكتشف النقائل لدى المريضة، وبالتالي فإن استئصال الثدي لن يحقق الشفاء. ولكن يؤخذ استئصال الثدي الملطف بعين الاعتبار في هذه الحالات بهدف السيطرة على الإصابة الموضعية. ويجب في هذه الحالات أن تؤخذ فترة الحياة المتوقعة بعين الاعتبار في ضوء اتساع النقائل الجهازية والتعبير عن المستقبلات الهرمونية في الورم، بالإضافة إلى درجة استجابة الورم للمعالجة الكيماوية.^[391] يكون الإنذار في المريضات اللواتي يحدث لديهن النكس بعد الجراحة المحافظة على الثدي ويعالجن باستئصال الثدي الجذري المعدل أسوأ من المريضات اللواتي لا يحدث لديهن النكس بعد الاستئصال الرباعي. تتراوح نسبة حدوث الانتقالات البعيدة من 20% إلى 40% خلال 5 سنوات.^[392] وإجمالاً تترافق العوامل التالية مع نتائج سيئة عند حدوث النكس في الثدي بعد استئصال الثدي الرباعي.^[393]

- قصر الفترة الفاصلة بين معالجة الورم البدئي وحدث النكس (البقايا الخالية من المرض).
- حدوث النكس بشكل سرطان غازي.
- حدوث النكس بشكل سرطان التهابي.
- الورم الناكس كبير الحجم أو يغزو موضعياً (العضلات أو الجلد).
- النكس الورمي متعدد المراكز.
- سلبية المستقبلات الهرمونية.

تدبير النكس الموضعي بعد استئصال الثدي الجذري المعدل

حين يحدث النكس في جدار الصدر ولا تكون هناك دلائل على النكس البعيد فإن المعالجة المشاركة تؤمن السيطرة على المرض على المدى الطويل. وحتى لو كانت هناك انتقالات بعيدة فإن المعالجة الموضعية للنكس تؤدي إلى نقص كبير في المراضة الناجمة عن هذا النكس. وإذا كان الاستئصال الجراحي ممكناً فيجب إجراء الاستئصال الواسع لجميع الآفات العيانية. وفي بعض الحالات يكون ذلك بسيطاً للغاية من خلال استئصال العقد الجلدية مع هامش أمان من الجلد السليم. وفي حالات أخرى قد يكون من الضروري إجراء التطعيم الجليدي أو نقل شريحة جلدية. وفي حالات نادرة قد يستوجب الاستئصال مع هامش أمان إزالة جزء من العضلات أو جدار الصدر. ويجب التخطيط للجراحة بهدف استئصال جميع الآفات العيانية وعدم ترك أي منها. وتحسن قدرة المعالجة الشعاعية بشكل كبير على قتل الخلايا الورمية المتبقية في جدار الصدر في حال إجراء الاستئصال الكامل في هذه الحالات.^[394,390]

إذا كانت المريضة قد خضعت للتصنيع بواسطة الزرائع أو بواسطة شريحة TRAM وحدث لديها النكس فقد لا تكون إزالة الثدي المصنع ضرورية، ويمكن عند الضرورة تطبيق المعالجة الشعاعية على منطقة النكس بوجود الثدي المصنع. ولكن إذا كان الاستئصال الجراحي التام ضرورياً لاجتثاث الورم فيجب أن يجرى.^[357]

بعد تنظيف المنطقة جراحياً تخضع المريضة للمعالجة الشعاعية إذا لم تكن قد تلقت الأشعة في وقت استئصال الثدي. في الحالات المثالية يجب تشجيع كامل جدار الصدر والعقد اللمفاوية. ويجرى ذلك حتى لو كان النكس محدوداً في منطقة محدودة بجدار الصدر. أما إذا كانت المريضة قد تلقت المعالجة الشعاعية سابقاً بعد استئصال الثدي وراجعت بالنكس في جدار الصدر فإن تطبيق الأشعة في هذه الحالة قد يؤدي إلى أذية نسيجية كبيرة. ويمكن في الحالات المختارة إعادة إعطاء جرعات ملطفة من الأشعة، ولكن ذلك قد لا يساعد على تحقيق الشفاء.^[395]

تدبير الإبط بعد معالجة النكس الموضعي

لقد أصبحت الكثير من النساء اليوم يخضعن لخزعة العقدة اللمفاوية الحارسة مع الجراحة المحافظة على الثدي. ولذلك فإن الكثير من النساء يراجعن بالنكس الموضعي في الثدي دون أن يكن قد خضعن سابقاً لتجريف الإبط نظراً لسلبية العقدة الحارسة. وفي هذه الحالة فإن على الجراح أن يحدد كيفية مقارنة العقد اللمفاوية الإبطية. تعتمد المقاربة على المعالجة الأولية التي تلقتها المريضة وعلى المعالجة المساندة المخطط لها بعد الجراحة.^[354]

إذا كانت المريضة قد خضعت لتجريف العقد الإبطية بعد الجراحة المحافظة على الثدي وحدث لديها النكس في الثدي دون وجود دلائل سريرية على الإصابة في الإبط فإن استئصال الثدي يكفي لوحده. ويمكن تجربة خزعة العقدة اللمفاوية الحارسة في هذه الحالات، لأنه قد يتبقى بعض النزح اللمفاوي إلى بعض العقد اللمفاوية المتبقية في الإبط، فإذا كانت مصابة فيمكن استئصالها أيضاً. وتتميز هذه الحالات بأن النزح اللمفاوي يكون لا نموذجي، حيث قد يحدث إلى العقد فوق الترقوة، العقد الثديية الباطنة، أو حتى العقد الإبطية في الجهة الأخرى.^[397-396]

إذا كانت السيدة قد خضعت للجراحة المحافظة على الثدي دون تجريف العقد الإبطية (كما في حالات DCIS أو سلبية العقدة اللمفاوية الحارسة) وحدث لديها النكس الموضعي في الثدي مع سلامة الإبط سريرياً فيوصى بإجراء استئصال الثدي مع خزعة العقدة الحارسة مع استئصال الثدي. ويجرى تجريف الإبط في حال إيجابية العقدة الحارسة. ولا تشكل خزعة العقدة اللمفاوية الحارسة مضاد استئصال في هذه الحالات رغم أن المريضة قد خضعت لجراحة سابقة على الثدي.^[398-396]

أما إذا كانت السيدة قد خضعت لاستئصال الثدي بدون تجريف الإبط (كما في حالات DCIS المنتشرة أو سلبية العقدة اللمفاوية الحارسة) وحدث لديها النكس في جدار الصدر دون علامات سريرية على النكس في الإبط فهذه الحالة أكثر صعوبة. لا يمكن في هذه الحالة إجراء خزعة العقدة الحارسة لعدم وجود الثدي أصلاً. وبالتالي فإن لدى هؤلاء المريضات خيارين: إما استئصال النكس في جدار الصدر مع تجاهل مشكلة الإبط، أو إجراء تجريف العقد اللمفاوية الإبطية مع استئصال العقد الناكسة في جدار الصدر على أمل إزالة آخر الخلايا المتبقية من سرطان الثدي. وربما لا يكون تجريف الإبط ضرورياً في هذه الحالات التي يكون فيها الإبط سليماً سريرياً نظراً لأن المريضة ستلقى المعالجة الشعاعية على جدار الصدر بعد الجراحة.^[394]

تدبير النكس الناحي

تهدف معالجة النكس الناحي في غياب الانتقالات الجهازية إلى شفاء المرض. يعتبر النكس المعزول في الإبط هو الأكثر قابلية للمعالجة الشافية، وهو يترافق مع البقاء الأفضل على المدى الطويل. أما في حال النكس في مجموعات العقد اللمفاوية الأخرى فمن المحتمل كثيراً أن تتطور انتقالات جهازية، ويكون الإنذار أسوأ في هذه الحالات.^[394]

تدبير النكس في الإبط

تعتمد معالجة النكس في الإبط على السوابق الجراحية لدى المريضة. إذا كانت المريضة قد خضعت لخزعة العقدة اللمفاوية الحارسة وكانت سلبية وحدث لديها النكس في الإبط فيجب إجراء تجريف الإبط. أما إذا كانت المريضة قد خضعت سابقاً لتجريف الإبط فيوصى باستئصال العقد اللمفاوية الناكسة في الإبط، رغم أن ذلك قد يكون صعباً من الناحية الجراحية. وعلى الجراح أن يبذل كل ما بوسعه لاستئصال كامل منطقة النكس. وقد يحتاج ذلك إلى التضحية ببعض البنى الإبطية مثل العصب الصدري الطويل أو العصب الصدري الظهرى.^[397]

ومن الجدير بالذكر أنه في الكثير من مريضات سرطان الثدي اللواتي خضعن لتجريف الإبط تكون العملية السابقة قد شملت تجريف المستوى I فقط وخاصة إذا لم تكن لدى المريضة إصابة إبطية واسعة. ولذلك في هذه الحالات يمكن إجراء تجريف الإبط بشكل واسع في حال حدوث النكس الناحي في الإبط.^[398]

إذا كانت المريضة تراجع بنكس غير قابل للاستئصال في الإبط، كأن تكون هناك كتلة إبطية كبيرة أو متنبئة على البنى العميقة، ففي هذه الحالات يوصى بتقييم المريضة بواسطة MRI. وإذا أظهر التصوير بالفعل أن الكتلة غير قابلة للاستئصال أو مرتشحة في الضفيرة العضدية أو الأوعية الإبطية ففي هذه الحالة يتم الاستغناء عن الجراحة واللجوء إلى تشجيع الإبط للسيطرة على الإصابة الناحية، وهذه المعالجة ملطفة وليست شافية.^[399]

تدبير النكس في العقد فوق الترقوة

حين يحدث النكس في العقد فوق الترقوة فإن النتائج تكون أسوأ من النكس في الإبط، وذلك لأنها تترافق بنسبة مرتفعة مع حدوث النقائل البعيدة. ونسبة الشفاء منخفضة جداً في هذه الحالات. وعادة لا دور للجراحة في تدبير النكس في هذه المنطقة، ويتم اللجوء عادة إلى المعالجات المساندة الأخرى لتدبير الإصابة لدى المريضة.^[400]

المعالجة الجهازية بعد النكس الموضعي والناحي

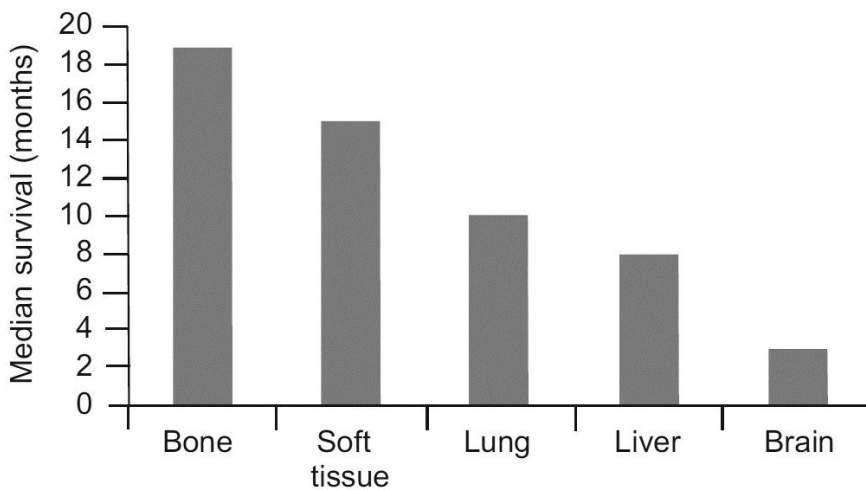
يوصى عادة باستئناف المعالجة الجهازية لدى مريضة سرطان الثدي بعد حدوث النكس الموضعي أو الناحي حتى لو تلقت المريضة المعالجة الجراحية المناسبة. ولكن البيانات التي تدعم فائدة هذه المعالجة بالنسبة لتحسن البقاء لا تزال محدودة. ومن المهم للغاية في هذه الحالات أن يتم الحصول على عينة نسيجية لتحديد حالة المستقبلات الهرمونية ومستقبلات Her-2/neu في الورم الناكس، وذلك لأنها قد تكون مختلفة عن الورم البدئي. ويساعد ذلك بشكل كبير في توجيه خيارات المعالجة.^[401]

يوصى بإعطاء شوط جديد من المعالجة الهرمونية في أي مريضة لديها إيجابية في المستقبلات الهرمونية، وتستخدم مثبطات الأروماتاز عادة في النساء بعد سن الضهي، وخصوصاً إذا كانت المريضة قد تلقت المعالجة بالتاموكسيفين في المرة الماضية. أما في النساء قبل سن الضهي أو النساء اللواتي حدث لديهن النكس أثناء المعالجة بمثبطات الأروماتاز فيجب في هذه الحالة إعطاء التاموكسيفين. أما دور المعالجة الكيماوية بالإضافة إلى المعالجة الهرمونية في حال إيجابية المستقبلات الهرمونية فهو غير واضح وفائدته لا تزال غير مؤكدة. ولكن هذه المعالجة تفيد بشكل كبير في حال إيجابية Her-2/neu من خلال إضافة تراستوزوماب.^[354]

أما إذا كانت المستقبلات الهرمونية سلبية في السرطان الناكس فلا دور للمعالجة الهرمونية في هذه الحالة. ويرتكز التدبير على المعالجة الكيماوية. ومن الجدير بالذكر أن المعالجة الكيماوية يمكن أن تعطى أيضاً في هذه الحالات قبل التداخل الجراحي على الورم الناكس، وخاصة إذا كان لدى المريضة نكس غير قابل للاستئصال الجراحي في جدار الصدر أو في الإبط، وفي هذه الحالة تساعد المعالجة الكيماوية قبل الجراحة في تسهيل الاستئصال الجراحي.^[402]

تدبير النكس الجهازية

لسوء الحظ فإن النكس يحدث في كثير من مريضات سرطان الثدي بشكل انتقالات ورمية جهازية، وتتراجع فترة البقاء المتوقعة بشكل كبير عند كشف النكس الجهازية (الشكل 38). وفي هذه الحالة فإن هدف المعالجة يتحول مباشرة إلى تلطيف الحالة حيث لا مكان للمعالجة الشافية عادة. ويشمل ذلك تلطيف الأعراض، تحسين نوعية الحياة، وإطالة مدة البقاء. ويتركز التدبير على المعالجة الجهازية في هذه الحالات. ولكن أصبحت الجراحة تستخدم بشكل متزايد في تدبير حالات النكس الجهازية كما سنتحدث في الفقرة التالية.^[403]



الشكل (38). معدلات البقاء المتوقعة عند تشخيص الانتقالات الجهازية المختلفة من سرطان الثدي.

[Source: Barber et al. Breast Cancer: An Atlas of Investigation and Management, Treatment of locally-advanced, metastatic, and recurrent breast cancer, page 89. Oxford Clinical Publishing, 2008]

دور الجراحة في تدبير النكس الجهازي

تشير بعض الدلائل إلى دور محتمل للجراحة في حالات النكس الجهازي لسرطان الثدي، والتي قد أدت في بعض التقارير إلى شفاء المرض تماماً من خلال معالجة الانتقالات جراحياً في حالات نادرة. عند تقييم المريضة للجراحة في حال وجود الانتقالات فيجب أن تؤخذ عدة عوامل بعين الاعتبار، ومن أهمها عمر المريضة، الحالة الطبية العامة للمريضة، وتوضع النقائل الجهازية مع المخاطر المترتبة على الاستئصال. وهذه الحالات تحتاج إلى تقييم المريضة بواسطة PET Scan بحثاً عن انتقالات أخرى بحيث تجعل استئصال النقائل مضاد استطباب. ويبدو أن هذه الوسيلة الاستقصائية هي الأكثر حساسية بين جميع الوسائل الشعاعية لتحري الانتقالات البعيدة.^[403]

إن المريضة الأفضل المرشحة لاستئصال النقائل في سرطان الثدي من المرحلة الرابعة هي المريضة الشابة التي لا تعاني من أمراض مرافقة ولديها انتقالات من سرطان الثدي إلى عضو واحد، بل والأفضل أن تكون هناك نقيلة وحيدة إلى هذا العضو. فعلى سبيل المثال وجد بأن المريضة التي تخضع للجراحة بوجود نقيلة رئوية واحدة تبدي إنذاراً أفضل من المريضة التي تخضع للجراحة بوجود نقيلتين رئويتين أو أكثر. ويعتبر معظم الباحثين بأن وجود الانتقالات في أكثر من عضو واحد هو مضاد استطباب للجراحة في انتقالات سرطان الثدي.^[404]

الانتقالات الرئوية

في معظم حالات الانتقالات الرئوية تكون الإصابة ثنائية الجانب مما يمنع الاستئصال. ولكن إذا كان لدى المريضة عقيدة رئوية واحدة فيجب أن يؤخذ الاستئصال بعين الاعتبار. ويحتاج استئصال الانتقالات الرئوية إلى تقييم الوظيفة الرئوية بشكل جيد قبل الجراحة وغياب الأمراض الصدرية السابقة للتأكد من أن المريضة يمكن أن تتحمل الاستئصال الرئوي دون حدوث اختلاطات.^[405] ويتيح استئصال النقائل الرئوية فرصة تحسين البقاء على المدى الطويل في مريضات المرحلة IV من سرطان الثدي. وفي إحدى الدراسات التراجعية تراوحت معدلات البقاء لمدة 5 سنوات بين 31% و80%، وبلغت مدة البقاء الوسيطة 42-79 شهراً. وفي دراسة أخرى وصلت معدلات البقاء إلى 38% بعد 5 سنوات و20% بعد 15 سنة.^[406]

الانتقالات الكبدية

رغم أن الكبد يصاب في أكثر من نصف المريضات اللواتي يعانين من انتقالات سرطان الثدي، إلا أن هذه الانتقالات نادراً ما تكون معزولة في الكبد (5-12% من الحالات فقط)، فضلاً عن أن الانتقالات الكبدية تشكل علامة إنذارية سيئة. ورغم أن استئصال النقائل الكبدية من سرطان الكولون هو من العمليات الشائعة، إلا أنه ليس بنفس الشيوع في انتقالات سرطان الثدي. تبلغ معدلات البقاء بوجود النقائل الكبدية من سرطان الثدي 22-27 شهراً ووسطياً. وإذا تم اختيار المريضة للجراحة بشكل مناسب فإن هذه المعدلات تقفز بشكل كبير، حيث تبقى 18-59% من المريضات على قيد الحياة لمدة 5 سنوات.^[407]

إن الحالات المثالية المرشحة لاستئصال الانتقالات الكبدية هي وجود نقيلة كبدية وحيدة، غياب الانتقالات الأخرى خارج الكبدية، الوظائف الكبدية طبيعية، حالة المريضة جيدة، ومرور فترة طويلة خالية من المرض بين معالجة الورم البدني وظهور النقيلة الكبدية. ويمكن إجراء الاستئصال بوجود نقائل متعددة إلى فص كبدي واحد، أما وجود الانتقالات إلى فصين كبديين فيعتبر مضاد استطباب للجراحة. ومن المفيد في هذه الحالات بدء العمل الجراحي بتنظير البطن نظراً لأن التنظير قد يظهر لدى بعض المريضات وجود إصابة منتشرة داخل البريتوان رغم وجود نقيلة كبدية واحدة فقط.^[408]

الانتقالات الدماغية

تحدث الانتقالات الدماغية عادة في وقت متأخر من المرض، ونادراً جداً ما تكون معزولة. تترافق الانتقالات الدماغية مع إنذار سيء، وتبلغ معدلات البقاء الوسيطة في حال عدم المعالجة شهر واحد إلى اثنين. ويمكن تلطيف الأعراض بواسطة المعالجة الشعاعية لكامل الدماغ، ولكن الأعراض تعود خلال أشهر عادة ولا تزداد مدة البقاء المتوقعة إلا بمقدار 4-6 أشهر.^[409]

إذا لم تكن هناك انتقالات أخرى باستثناء الانتقالات الدماغية فإن بعض هؤلاء المريضات ستكون لديهن نقيلة وحيدة، وبالتالي ستكون مرشحة للجراحة. ويترافق الاستئصال الجراحي للنقيلة الدماغية مع نتائج أفضل من المعالجة الشعاعية حيث يؤمن تلطيفاً أفضل للأعراض. ويمكن تحقيق معدلات بقاء تصل إلى 16-37 شهراً في الحالات المختارة بعناية. وبالتالي يجب أن يؤخذ الاستئصال الجراحي في هذه الحالات بعين الاعتبار. أما بوجود أكثر من نقيلة دماغية فتعتبر الجراحة مضاد استطباب، ويتم تلطيف الأعراض من خلال المعالجة الشعاعية.^[410]

الانتقالات العظمية

تشكل العظام أشيع أماكن الانتقالات في سرطان الثدي، وتتميز الانتقالات العظمية بأنها بطيئة السير وجيدة الاستجابة للمعالجة الهرمونية. وتكون الانتقالات العظمية معزولة في 20% من الحالات تقريباً، وفي هذه الحالات تؤمن المعالجة الشعاعية تلطيف الألم والوقاية من الكسور

بشكل فعال. ولذلك فإن الجراحة لا تمتلك دوراً في معالجة الانتقالات العظمية إلا في حالات خاصة، مثل انضغاط النخاع الشوكي أو الأعصاب بوجود الانتقالات الفقرية، والكسور الناجمة عن الانتقالات العظمية.^[412,411] والاستثناء الوحيد لهذه القاعدة هو الانتقالات إلى عظم القص، حيث يستطع الاستئصال الشافي لهذه الانتقالات إذا كانت معزولة في القص، رغم أن ذلك نادر. ويؤمن استئصال القص في هذه الحالات سيطرة موضعية ممتازة على المرض مع تلطيف الألم الصدري والوقاية من الاختلاطات الناجمة عن ترقى الإصابة في عظم القص. وقد تؤدي هذه المعالجة إلى تحسن معدلات البقاء على المدى الطويل.^[413]

دور المعالجة الكيماوية والهرمونية في تدبير النكس الجهازي

إن نسبة المريضات اللواتي سيستفدن من المعالجة الجراحية في حالات النكس الجهازي متدنية للغاية، ولذلك فإن المعالجة الكيماوية والهرمونية تشكل أساس التدبير في المريضات اللواتي لديهن انتقالات من سرطان الثدي، وهذه المعالجة ليست شافية وإنما ملطفة فقط. وتبلغ معدلات البقاء الوسطية في المرحلة الرابعة لسرطان الثدي 2-3 سنوات ووسطياً، ولكنها تتفاوت بشكل كبير ويمكن أن تعيش حوالي 20% من المريضات لأكثر من 5 سنوات. وتهدف المعالجة في هؤلاء المريضات إلى إطالة مدة البقاء، وبخاصة البقاء الخالية من الأعراض، وتحسين نوعية الحياة. ويجب الموازنة بين الأعراض التي تعاني منها المريضة أصلاً والأعراض الناجمة عن المعالجات المساندة في هذه الحالات. وهذا الأمر معقد نظراً لأن سرطان الثدي يتميز بسير سريري طويل، حيث ذكر بأن البقاء قد تصل في حالات سرطان الثدي الانتقالي إلى أكثر من عشرين سنة.^[414]

إذا كانت المستقبلات الهرمونية سلبية أو كان الورم معنداً على المعالجة الهرمونية فلا حل إلا المعالجة الكيماوية. ورغم ذلك فإن هذه المعالجة ليست إجبارية لأنه من الممكن الاستغناء عنها في حال عدم وجود أعراض هامة لدى المريضة. وتؤخذ المعالجة الكيماوية بعين الاعتبار بوجود أعراض ناجمة عن الورم أو وجود انتقالات كثيرة (وبخاصة الانتقالات الحشوية). وتؤخذ المعالجة بواسطة تراسنوزوماب بعين الاعتبار في حال إيجابية مستقبلات Her-2/neu.^[403]

إذا استمر تطور المرض رغم استمرار المعالجة فإن ذلك قد يستوجب تغيير بروتوكول المعالجة الكيماوية المستخدم. وفي بعض الأحيان تستجيب المريضة ويستقر المرض بحيث يمكن إيقاف المعالجة الكيماوية. وتكون هذه الاستجابة أفضل في الأشواط الأولى حيث تميل للتناقص تدريجياً مع الأشواط اللاحقة. وبعد ذلك لا يعود الورم يستجيب للمعالجة وتصبح التأثيرات الجانبية للأدوية الكيماوية أكثر إزعاجاً من أعراض السرطان نفسه. وفي هذه الحالات يتم اللجوء إلى الرعاية الداعمة العامة المقدمة لمريضات السرطان.^[415]

الفصل الثامن

القضايا التجميلية والنفسية

بعد جراحة سرطان الثدي

مقدمة

إن الهدف من المعالجة الجراحية لسرطان الثدي لا يقتصر على السيطرة الموضعية على الورم، وإنما أيضاً على تحقيق نتيجة تجميلية مقبولة. ورغم أن الجراحة المحافظة على الثدي قد أدت إلى تحسن كبير في النتيجة التجميلية، إلا أن العديد من المريضات لا يزلن بحاجة لإجراء استئصال الثدي. وبذلك فإن العمليات التصنيعية ستكون ضرورية في نسبة كبيرة من المريضات، والتي إما أن تشمل الثدي نفسه أو أن تشمل الثدي الآخر لتحقيق التناظر. وقد تبين مراراً أن المحافظة على الثدي والعمليات التصنيعية بعد استئصال الثدي تؤدي إلى تحسين الحالة النفسية ونوعية الحياة.^[416]

هناك عدة خيارات لإجراء التصنيع، وينبغي موازنة التوقيت المناسب للتصنيع والخيار الجراحي مع حاجة المريضة للمعالجة الكيماوية أو الشعاعية بعد الجراحة. ويجب دائماً أن لا تعطى الأولوية للقضايا التجميلية وإنما للسيطرة على الورم. ويحتاج ذلك عادة إلى التنسيق مع اختصاصيي الجراحة التجميلية، المعالجة الشعاعية والكيماوية، والتشريح المرضي.^[417]

الحالة النفسية ونوعية الحياة بعد جراحة سرطان الثدي

يشكل سرطان الثدي أشيع الأورام المشاهدة لدى النساء وثاني أشيع أسباب الوفيات الناجمة عن السرطان. ويلاحظ أن معدلات الوفيات الناجمة عن السرطان في تناقص تدريجي بسبب التشخيص الباكر وتحسن وسائل المعالجة. وقد أدت التطورات التي طرأت على العلوم الجراحية بشكل عام وعلى علم الأورام بشكل خاص إلى تراجع تدريجي في اتساع العمل الجراحي المجري لمريضات سرطان الثدي مع الحصول تقريباً على نفس النتائج بغض النظر عن اتساع العمل الجراحي. ونظراً لأن سرطان الثدي أصبح أحد الأمراض القابلة للشفاء، ولأن المرأة المصابة بسرطان الثدي قد تعيش لفترة طويلة بعد شفاؤها من المرض، فقد أصبح مفهوم نوعية الحياة يشكل أحد النقاط المهمة عند دراسة المعالجة المتبعة في سرطان الثدي بقصد الشفاء.^[418]

ورغم أن نتائج المعالجة الجراحية بالنسبة للاختلاطات الجراحية الباكرا والمتأخرة ومعدلات النكس الموضعي والبعيد وفترة البقاء على قيد الحياة تشكل الأهداف الأولية التي يتم تحديدها في معظم الدراسات المتعلقة بسرطان الثدي، إلا أن تقييم نوعية الحياة يشكل وجهة نظر مختلفة كلياً في تقييم نتائج المعالجة. ويشمل هذا التقييم تحديد الحالة الصحية العامة، تحدد الفعاليات الجسدية، مشاكل اللياقة الجسدية، الفعاليات الاجتماعية، تأثير الألم، الطاقة والحالة النفسية، وتأثير الحالة النفسية على الأداء كما تراها المريضة من وجهة نظرها الشخصية. وقد أكدت الدراسات أن 25-35% على الأقل من مريضات السرطان يعانين من اضطرابات نفسية تتفاوت من القلق البسيط وحتى اضطراب الوظيفة الجنسية والاكتئاب الكبير، والتي تستمر لمدة سنتين على الأقل رغم المعالجة الشافية.^[419]

وتؤثر الكثير من العوامل على نوعية الحياة لدى مريضة سرطان الثدي بعد المعالجة. إن مريضة سرطان الثدي تتعرض للكثير من الضغط النفسي قبل أن تتلقى أي معالجة لمجرد معرفتها أنها مصابة بالسرطان. أما بعد المعالجة فإن عليها أن تتحمل المشاكل والاضطرابات الناجمة عن هذه المعالجة (سواء كانت جراحية، شعاعية، أو كيماوية)، بالإضافة إلى المشاكل النفسية والاجتماعية التي قد تترتب على إجراء تدخل جراحي على الثدي، وبخاصة استئصال الثدي. وتعاني 80% من المريضات من الخوف والقلق لمجرد أنهن مصابات بسرطان الثدي. ويبقى التفكير باحتمال النكس الذي قد يؤدي إلى الوفاة موجوداً لدى المريضة خلال فترة المتابعة. ويقول بعض الباحثين بأن الشدة النفسية الهائلة تستمر لمدة سنتين على الأقل في نسبة تصل إلى 20-30% من المريضات. وتكون نوعية الحياة متدنية بشكل خاص خلال السنة الأولى بعد الجراحة، ولكنها تميل للتحسن مع الزمن.^[416]

وقد ذكر بروكل أن 20-25% من المريضات يعانين من مشاكل جسدية، 30% من مشاكل جنسية، وجميع المريضات يعانين من نظرة سلبية تجاه شكل الثدي بعد العمل الجراحي. ورغم أن كيبيرت وزملاءه لم يعثروا خلال استعراضهم لـ 16 دراسة سابقة على اختلاف بين مجموعتي الاستئصال الرباعي والاستئصال الجذري المعدل بالنسبة للتكيف النفسي أو نوعية الحياة بعد سنة واحدة من الجراحة، إلا أن بعض الباحثين الآخرين قد وجدوا أن الاستئصال الرباعي ترافق مع نتائج أفضل لنوعية الحياة بشكل واضح.^[420-423]

ومن البديهي أن تلقي المعالجة المساندة (وبخاصة المعالجة الكيماوية) لفترة طويلة بعد الجراحة سيؤدي إلى إعاقة اجتماعية وعائلية كبيرة لدى المريضة، بالإضافة إلى تأثيرها على أداء المريضة وعملها إن كانت من النساء العاملات. وتذكر الكثير من المريضات بعد جراحة سرطان الثدي أنهن يشعرن بفقدان الأهمية، اليأس، العزلة الاجتماعية، وأخيراً الاكتئاب. وتعاني حوالي نصف مريضات الاستئصال الجذري المعدل

من الاكتئاب بعد الجراحة، فمن الصعب على هؤلاء المريضات تحمل الاضطرابات الجسدية والنفسية الكبيرة الناجمة عن استئصال الثدي، بالإضافة إلى الاكتئاب، القلق، الإحباط، العصبية، والشعور بالإرهاك.^[424,425]

ويبدو أن الكثير من هذه التأثيرات على نوعية الحياة لدى المريضات اللواتي يخضعن لاستئصال الثدي الجذري المعدل، وبخاصة التأثيرات النفسية والاجتماعية، تنجم عن فقدان الثدي بشكل كامل. وقد أظهرت دراسة مقارنة أجريت في الصين على السيدات اللواتي خضعن لجراحة الثدي التصنيعية مباشرة بعد استئصال الثدي حدوث تحسن كبير في نوعية الحياة مقارنة بالنساء اللواتي لم يخضعن لهذه الجراحة. وربما يشكل هذا الخيار أحد الحلول المطروحة لمعالجة مشكلة تدهور نوعية الحياة عند الحاجة لاستئصال الثدي الجذري المعدل وحين لا يكون استئصال الثدي الرباعي مستتباً من الناحية الورمية.^[426]

المبادئ التجميلية لاستئصال الثدي الرباعي

رغم أن الناحية التجميلية تعتبر الهم الأخير عند معالجة أي سرطان في الجسم نظراً لأن المعالجة تهدف أولاً وأخيراً إلى المحافظة على حياة المريض، إلا أننا يجب أن لا ننسى بأن الهدف من الجراحة المحافظة على الثدي هو في النهاية الناحية التجميلية. ورغم ذلك فإن الغالبية العظمى من المريضات يعتبرن أن النتيجة التجميلية النهائية جيدة إلى ممتازة.^[416]

اعتبارات جراحية في استئصال الثدي الرباعي

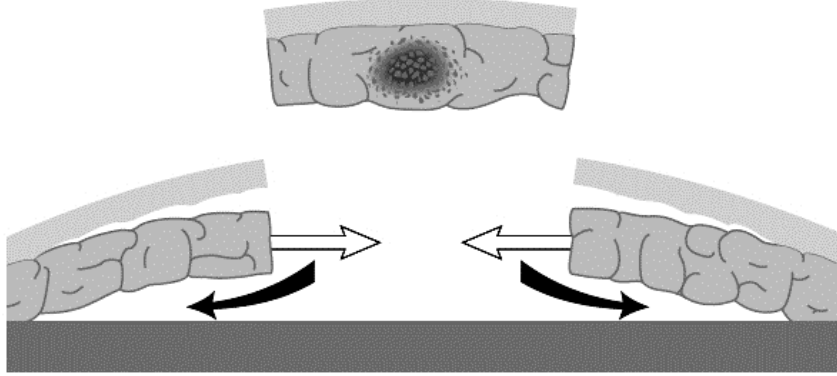
عند إجراء الجراحة المحافظة على الثدي فهناك عدة عوامل تؤثر على النتيجة التجميلية، ومعظم هذه العوامل محددة مسبقاً ولا يمكن التحكم بها مثل حجم الورم، وتوضع الورم، وحجم الثدي أصلاً. إذا كان الورم متوضعاً في الربع العلوي الإنسي فسيترك فراغاً أكثر من الأورام المتوضعة في الربع العلوي الوحشي حيث هناك كمية أكبر من الأنسجة. تتأثر النتيجة أيضاً باستخدام المعالجة الكيماوية وبخطة المعالجة الشعاعية المستخدمة، ولكن هذه الجراحات تتحدد حسب مبادئ المعالجة الورمية ولا تأخذ الناحية التجميلية بعين الاعتبار نظراً لأنها آخر الأولويات.^[427]

وهناك عوامل أخرى تتعلق بالجراح مثل كمية النسيج الذي يجب أن يستأصل لتحقيق حواف قطع سليمة، حجم الثدي، وتوضع الثدي، ولكن يجب أن لا يتم تغيير العوامل على حساب الجراحة الورمية الكافية. ويعتقد بأن أعلى معدلات النكس الموضعي المشاهدة بين النساء الشابات ليست ناجمة عن طبيعة الورم وإنما عن محاولة الجراح منح المريضة أفضل نتيجة تجميلية، ولكن على حساب النتيجة الورمية.^[427] وعلى كل حال فلا يزال الجراح قادراً على إجراء بعض المناورات لتحقيق نتيجة جيدة، مثل مكان إجراء الشق. ومن القضايا الهامة استعمال الشق الشعاعي في أورام النصف السفلي من الثدي، وذلك لأن الشقوق الدائرية تؤدي إلى اختلاف كبير في الشكل بين الثديين وتؤدي إلى انزياح الحلمة نحو الأسفل في جهة الجراحة، أما الشق الشعاعي فيترافق مع نتيجة تجميلية أفضل بكثير. وفي معظم الأورام لا داعي لإجراء استئصال ربع كامل من الثدي وكفي استئصال الكتلة مع هامش الأمان المطلوب مع تأكيد سلبية الحواف بالخرعة المجمدة. ومن المفيد للغاية أن يقوم الجراح بوضع ملاقط معدنية في سرير الورم بعد استئصاله، وذلك لتوجيه طبيب معالجة الأورام إلى المكان الأفضل لتطبيق المعالجة الشعاعية، وبالتالي تجنب الأذية الشعاعية في حال تطبيق الأشعة على مساحة واسعة. وأخيراً فإن هناك عدد من التقنيات الجراحية التصنيعية التي تقيد في تحسين مظهر الثدي بعد شفاء السيدة من السرطان، سواء على الثدي نفسه أو على الثدي المقابل.^[429,428]

الجراحة الورمية التصنيعية للثدي

تهدف المعالجة المحافظة على الثدي إلى استئصال الورم مع هامش أمان كاف والمحافظة على شكل الثدي ومظهره. قد يكون ذلك صعباً حسب حجم الورم وتوضعه. حين يكون الورم كبيراً جداً بحيث لا يمكن تحقيق هذا الهدف فإن الجراح يمتلك خيارين. الخيار الأول هو إجراء استئصال الثدي ومن ثم التصنيع، والخيار الثاني هو إعطاء المعالجة الكيماوية المساندة الحديثة على أمل إنقاص التصنيف المرحلي للورم للسماح باستئصال الورم والمحافظة على الثدي. إذا لم ترغب المريضة بأي من الخيارين فإن الاحتمال الثالث هو إجراء الاستئصال الرباعي بحيث يستخدم نسيج الثدي نفسه لتحسين النتيجة التجميلية، وهي تقنية جديدة تدعى بالجراحة الورمية التصنيعية (oncoplastic surgery).^[430] حين يجري الاستئصال الرباعي فإن الفراغ المتشكل مكان الاستئصال يكون كروي أو بيضوي الشكل، وعادة ما يمتلئ بعد الجراحة بسائل الورم المصلي ثم يرتشف عند تطبيق المعالجة الشعاعية وحدث التليف في الثدي. إذا كان الفراغ كبيراً مع ترك جلد زائد فوق المنطقة فقد ينجذب الجلد إلى الداخل مما يؤدي إلى التصاق الجلد بجدار الصدر وانزياح الحلمة باتجاه منطقة الاستئصال الرباعي. وقد يكون التشوه

المتشكل في الثدي كبيراً بعد هذه العمليات. ويشير مصطلح الجراحة الورمية التصنيعية إلى تقنية جراحية يتم فيها ملء الفراغ الناجم عن الاستئصال الربيعي بواسطة شريحة من نسيج الثدي نفسه. يؤدي تقديم شريحة من نسيج الثدي مع جدار الصدر إلى المساعدة على إغلاق هذا الفراغ بواسطة قطعة كاملة السماكة من نسيج غدة الثدي. كما تسمح هذه الجراحة في حالات خاصة (مثل الأورام المتوضعة تحت اللعوة) باستخدام نسيج الثدي نفسه في تصنيع منطقة الضياع المادي الكبير.^[431]



الشكل (39). تعتمد الجراحة الورمية التصنيعية على استعمال نسيج الثدي في تصنيع الضياع المادي المتشكل بعد استئصال جزء كبير من الثدي.

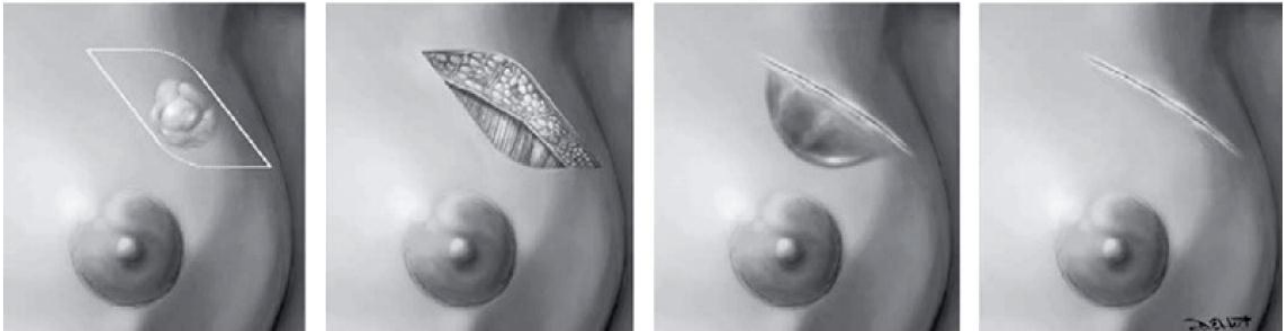
[Source: Jatoi I, Kaufmann M, Petit JY: Atlas of Breast Surgery, Breast-Conserving Cancer Surgery, page 68. Springer, 2006]

طرق إجراء الجراحة الورمية التصنيعية للثدي

في الجراحة الورمية التصنيعية للثدي يجرى الاستئصال الربيعي كامل السماكة، حيث يتم استئصال الكتلة مع هامش أمان مع جزء من الجلد المغطي لها، ويتم استئصال هذه القطعة بشكل كامل السماكة حتى جدار الصدر. بعد استخراج الكتلة يتم تسليخ جزء من نسيج الثدي عن العضلة الصدرية الكبرى مع إبقاء لفافة العضلة (الشكل 39). ورغم أن هذا التسليخ قد يحتاج إلى الأوعية الناقبة بين العضلة الصدرية والثدي، إلا أن الدوران الجانبي الواسع للثدي يسمح بمرونة كبيرة في إجراء هذه التقنية. وبعد ذلك يتم تقريب الشريحة على جدار الصدر وإغلاق الفراغ المتشكل. ويمكن تجنب انزياح معقد الحلمة واللعوة في حال حدوث أي تبدل من خلال التسليخ تحت معقد الحلمة واللعوة بحيث يسمح للأنسجة بالانزياح إلى مكان طبيعي تشريحياً. تخاط الحافة العميقة للشريحة المؤلفة من نسيج الثدي على العمق ويعاد تقريب الجلد. يؤدي ذلك إلى تصغير حجم الورم المصلي المتجمع مكان الكتلة ويمنع من التصاق الجلد إلى جدار الصدر، مما يؤدي إلى الحصول على نتيجة تجميلية أفضل.^[431]

قد يؤدي استئصال جزء من الجلد مع الكتلة إلى تشوه الثدي. وفي بعض الحالات يؤدي استئصال جزء كبير من الجلد إلى انزياح معقد الحلمة واللعوة إلى الأعلى، والذي قد يشوه الثدي بشكل كبير. عند الحاجة لاستئصال جزء من الجلد يجب أن يكون طول الحواف العلوية والحواف السفلية متماثلاً، ويجب أن يكون الشق مغزلي الشكل مع زوايا حادة بحيث يمكن إغلاقه بسهولة ولا تتشكل زوائد جلدية في الزوايا. ومن المفيد كثيراً في مثل هذه الحالات إجراء الشق الجلدي بشكل متوازي المستطيلات (الشكل 40).^[432]

إذا كان الورم يتوضع تحت معقد الحلمة واللعوة فإن التقنية الجراحية المختارة في هذه الحالة هي تصنيع الثدي بشكل جناح الخفاش (batwing mastopexy). يجرى شقان متناظران بشكل نصف دائرة على جهتي اللعوة، ويجرى الاستئصال كامل السماكة مع تسليخ شريحة من نسيج الثدي وتقديمها. يقلل ذلك من حجم الضياع المادي ويحافظ على الشكل الطبيعي للثدي. ولكنه قد يؤدي إلى ارتفاع الحلمة للأعلى مما يؤدي إلى عدم التناظر. ويحتاج ذلك إلى رفع الثدي الآخر لتخفيف هذا التأثير.^[431]



الشكل (40). الجراحة الورمية التصنيعية من خلال إجراء الشق الجلدي بشكل متوازي المستطيلات وإزالة قطعة من الجلد مع الكتلة ثم تسليخ شرائح من نسيج الثدي عن العضلة الصدرية الكبرى وتقرئها إلى بعضها للحصول على نتيجة تجميلية جيدة.

[Source: Sabel MS. Essentials of Breast Surgery, Principles of Breast Reconstruction, page 227. Mosby Elsevier, 2009]

يستخدم تصنيع الثدي بشكل الكعكة (donut mastoplasty) في الأورام الكبيرة المتوضعة في النصف الوحشي أو العلوي من الثدي. تستأصل حلقة من نسيج الثدي لتسمح بالوصول إلى نسيج الثدي. وتستأصل الكتلة بشكل كامل حتى جدار الصدر، ثم يتم تقديم نسيج الثدي وخطاطته. يعاد تقريب الجلد بواسطة قطبة فم الكيس (purse-string). أما الأورام المتوضعة في النصف السفلي من الثدي فتدبيرها صعب نظراً لأن استئصالها يؤدي إلى انزياح الحلمة نحو الأسفل. حين تكون هناك آفة كبيرة في النصف السفلي من الثدي فيمكن اتباع نفس المقاربة المستخدمة في تصغير الثدي لإجراء استئصال الكتلة.^[431]

اعتبارات هامة في الجراحة الورمية التصنيعية للثدي

عادة ما يكون من الصعب التعامل مع إيجابية الحواف بعد جراحة الثدي الورمية التصنيعية. يفيد تحديد امتداد السرطان بشكل دقيق قبل الجراحة بواسطة المرنان وربما التصوير بالأمواج فوق الصوتية أثناء الجراحة، وذلك للحصول على حواف قطع سلبية منذ الاستئصال الأول. ويؤدي استئصال المزيد من نسيج الثدي من جميع الاتجاهات بعد استخراج الكتلة الورمية إلى إنقاص فرصة بقاء أي نسيج ورمي في الثدي. ويجب بالطبع تأكيد سلامة الحواف من خلال الخزعة المجمدة أثناء الجراحة مع إعادة الاستئصال عند اللزوم. والهدف من كل ذلك هو التأكد من سلامة الحواف قبل إنهاء العمل الجراحي، وذلك لأن إعادة الاستئصال قد تكون مستحيلة في حالات تصنيع الثدي بشكل الكعكة أو تصغير الثدي في الأورام المتوضعة في النصف السفلي، وبذلك يستطع استئصال الثدي مباشرة في حال إيجابية الحواف.^[431-187]

هناك قضية أخرى في هذا النوع من الاستئصال، وهي التخطيط للمعالجة المساندة بعد الجراحة. إن الشقوق المستعملة في إجراء الاستئصال قد لا تكون متوضعة مباشرة فوق مكان سرير الورم المستأصل، وبذلك لا يمكن توجيه حزمة الأشعة بشكل دقيق في هذه الحالة. ولذلك يجب أن توضع عدة ملاقط معدنية حول جوف الاستئصال بعد استخراج العينة بهدف توجيه طبيب المعالجة الشعاعية بشكل دقيق إلى مكان السرطان السابق وامتداده، وذلك قبل أن يتم تسليخ الشريحة من نسيج الثدي وتثبيتها.^[431-179]

وأخيراً فإن هذه التقنيات تؤدي إلى تصغير حجم الثدي رغم أنها تحافظ على شكله وتتجنب الانخماصات الواضحة فيه. ولذلك فإن العديد من المريضات يحتجن إلى تصغير الثدي الآخر. ومن المفيد في هذه الحالات تأخير تصغير الثدي المقابل حتى يتم التأكد من شفاء المريضة بشكل كامل، بحيث لا يجرى التصغير إلا بعد التأكد من الشفاء ومن أن المريضة لن تحتاج لتوسيع العمل الجراحي إلى استئصال الثدي.^[433]

تصنيع الثدي بعد استئصال الثدي

تتوفر عدة طرق لإعاضة الثدي المستأصل وإعادة مظهر المريضة إلى ما كان عليه قبل الجراحة. وتتفاوت هذه الطرق بشكل كبير في اختلاطاتها ونتائجها. ويعتمد تحديد الطريقة المستعملة في التصنيع على حالة كل مريضة، ويجب أن يشارك كل من الجراح والمريضة في اتخاذ القرار حول الطريقة المختارة، وكذلك حول التوقيت المناسب لإجراء تصنيع الثدي.^[434]

أنواع تصنيع الثدي

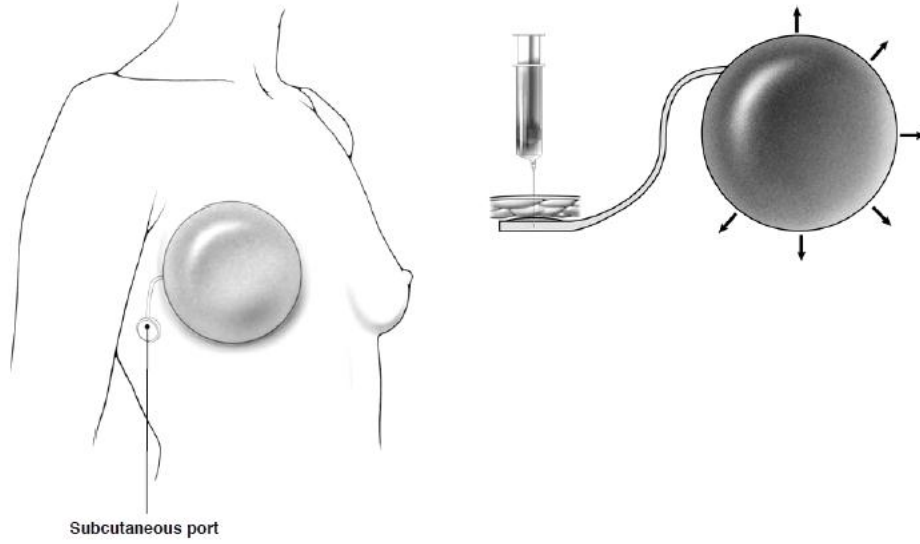
يقسم تصنيع الثدي إلى نوعين رئيسيين حسب المواد المستخدمة في التصنيع: تصنيع الثدي بواسطة الأنسجة الذاتية، أو تصنيع الثدي بواسطة الزرائع. ويظهر الجدول (35) مزايا ومساوئ الطرق المستخدمة في تصنيع الثدي.^[434]

الجدول (35). مزايا ومساوئ تصنيع الثدي بواسطة الزرائع أو الأنسجة الذاتية.^[434]

الزرائع الصناعية	الأنسجة الذاتية	
أكثر سهولة ولا تحتاج خبرة كبيرة	أكثر صعوبة وتحتاج لخبرة	سهولة العمل الجراحي
أكثر وتحتاج لأكثر من مرحلة واحدة	أقل ويمكن إنهاؤها بمرحلة واحدة	عدد العمليات اللازمة
هناك مادة أجنبية	لا توجد مادة أجنبية	وجود المادة الأجنبية
أقل جودة وشكل الثدي أبعد عن الطبيعي	أفضل وشكل الثدي أقرب إلى الطبيعي	النتيجة التجميلية
أفضل	أسوأ	التطابق اللوني
غائب	سليم	الإحساس الجلدي للثدي
أقل	أكثر مع وجود ندبات في مكان أخذ الطعم	التندب
لا يتبدل مع الوقت	يتبدل مع تبدل جسم المريضة	تبدل الثدي مع الوقت
أكثر	أقل	الحاجة لعمليات لاحقة

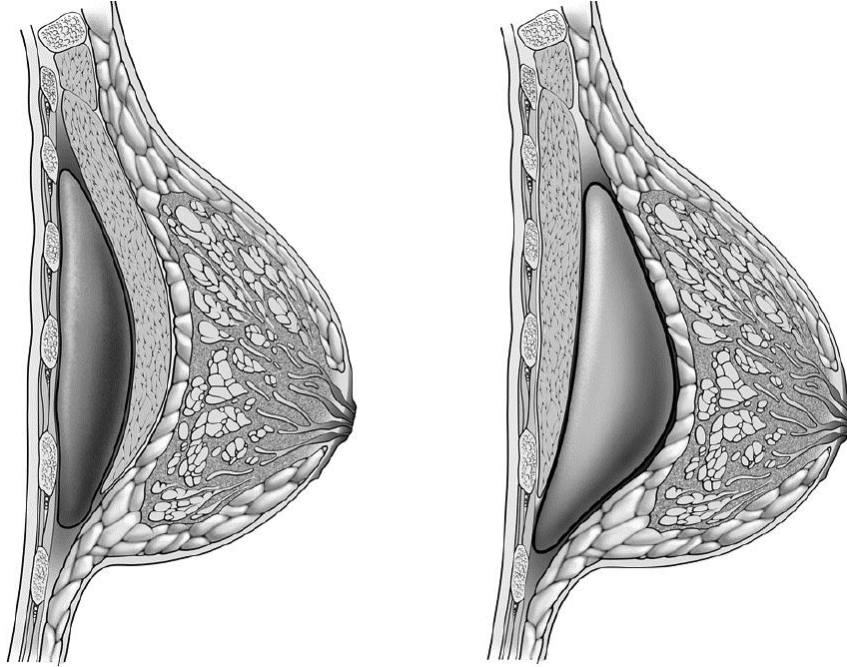
الموسعات النسيجية والزرائع

يجرى تصنيع الثدي في هذه الحالة بواسطة زرائع خاصة مملوءة بهلام السيليكون أو بالمحلول الملحي. ويمكن أن توضع الزرائع إما مباشرة بعد استئصال الثدي دون استخدام الموسعات النسيجية، أو أن تزرع لاحقاً مع استخدام الموسعات النسيجية (الشكل 41). كما أن الزرع إما أن يتم تحت الجلد وأمام العضلة الصدرية أو أن يتم خلف العضلة الصدرية وأمام الأضلاع (الشكل 42).^[436,435]



الشكل (41). يوصل الموسع النسيجي إلى مدخل تحت الجلد بحيث يتم حقن المحلول الملحي من خلاله بهدف توسيع الأنسجة والحصول على حيز مناسب لزرع البديل الصناعي المناسب.

[Source: Jatoi I, Kaufmann M, Petit JY: Atlas of Breast Surgery, Plastic and Reconstructive Breast Surgery, page 91. Springer, 2006]



الشكل (42). توضع الزرائع الصناعية إما أمام العضلة الصدرية الكبرى (في الأيمن) أو خلف العضلة وأمام جدار الصدر (في الأيسر).

[Source: Jatoi I, Kaufmann M, Petit JY: Atlas of Breast Surgery, Plastic and Reconstructive Breast Surgery, page 127. Springer, 2006]

التصنيع بواسطة الأنسجة الذاتية

يساعد تصنيع الثدي بواسطة الأنسجة الذاتية (autologous tissue mastoplasty) على تجنب الكثير من المشاكل التي تشاهد في حال تصنيع الثدي بواسطة الزرائع الصناعية. وفي هذه الحالة يكون الثدي طرياً ومظهره طبيعياً أكثر من الثدي الذي يتم تصنيعه بواسطة الزرائع، وعادة ما يتحسن مظهره مع الزمن. ويتميز التصنيع بواسطة الأنسجة الذاتية بأنه يؤدي إلى ثدي مشابه كثيراً للثدي الطبيعي من حيث المظهر، الحركة، والملمس. [437]

ولكن سيئة التصنيع بواسطة الأنسجة الذاتية هي أنها تحتاج إلى عملية جراحية معقدة وطويلة نسبياً مقارنة بالتصنيع بواسطة الزرائع، إلا أنها تتميز بعدم الحاجة لإجراء عمل جراحي ثاني. ويعتمد التصنيع بواسطة الأنسجة الذاتية على نقل شرائح جلدية شحمية عضلية من مكان آخر إلى منطقة الثدي. وهذه الشرائح قد تكون معنقة (pedicled flaps) بحيث تبقى موصولة إلى أوعيتها الدموية، وقد تكون حرة (free flaps) بحيث تحتاج إلى المفاغرة المجهرية لإعادة وصل الأوعية الدموية في مكان الزرع. [437]

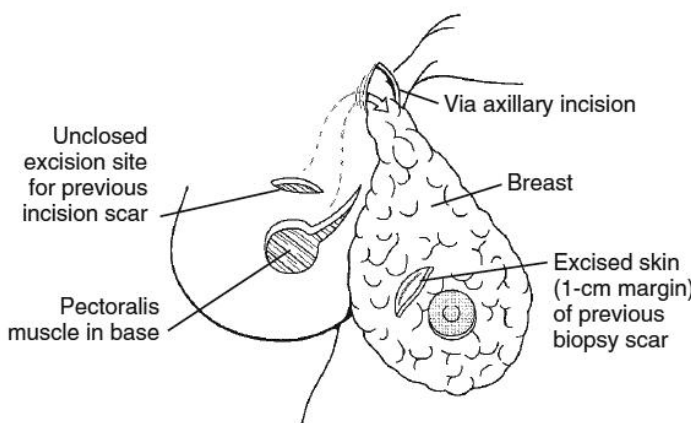
وأشيع الشرائح المستخدمة في تصنيع الثدي بواسطة الأنسجة الذاتية هي: [441-438]

1. الشريحة العضلية الجلدية المعترضة من العضلة المستقيمة البطنية (transverse rectus abdominis myocutaneous flaps أو TRAM).
2. شريحة العضلة العريضة الظهرية (latissimus dorsi flap أو LD).
3. شريحة الشريان الثاقب الشرسوفي السفلي العميق (deep inferior epigastric perforator أو DIEP).
4. شريحة الشريان الأليوي الثاقب (gluteal artery perforator flap أو GAP).

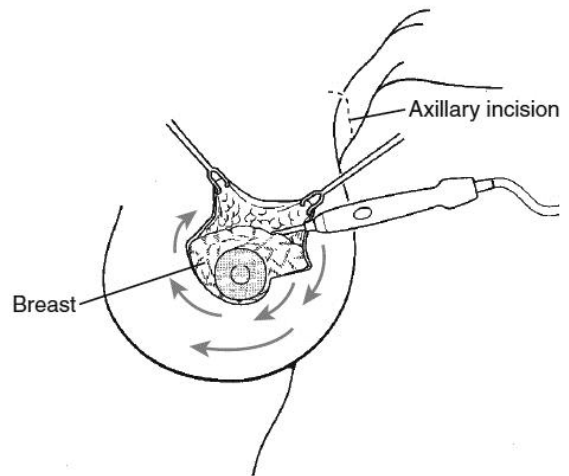
استئصال الثدي المحافظ على الجلد

يشكل اختلاف اللون بين جلد الشريحة وجلد جدار الصدر أحد السلبات التجميلية للشرائح المستخدمة في تصنيع الثدي من أنسجة ذاتية. ولذلك فقد تم اقتراح استئصال الثدي المحافظ على الجلد (skin-sparing mastectomy) لتحقيق نتيجة تجميلية أفضل وتسهيل التصنيع. وقد كان هناك خوف من النتائج الورمية لهذه العملية بالنسبة لاستئصال الاستئصال، خاصة وأن الدراسات الأولى قد أظهرت زيادة معدلات النكس الموضعي. ولكن الدراسات التي أجريت لاحقاً لم تظهر زيادة في معدلات النكس الموضعي حين يجري العمل الجراحي بالطريقة الصحيحة. وتسمح هذه الطريقة بالمحافظة على أكبر كمية ممكنة من الجلد غير المصاب، والذي يؤمن تحسين التناظر (لون الجلد وشكله) وتخفيف الندبات الجراحية إلى الحد الأدنى. وتعتبر هذه العملية مناسبة في أي مريضة ليست بحاجة لاستئصال كمية كبيرة من الجلد. [443,442]

ويجرى استئصال الثدي المحافظ على الجلد من خلال تسليخ الشرائح الجلدية بشكل واسع بحيث يتم رفعها عن كامل نسيج الثدي (الشكل 43). وبالنسبة لتدبير الإبط فمن الممكن إجراء خزعة العقدة اللمفاوية الحارسة عبر نفس الشق، أما تجريف الإبط فهو عادة بحاجة لإجراء شق منفصل في الناحية الإبطية. ويمكن في بعض الأحيان أن يستأصل الثدي مع العقد الإبطية كتلة واحدة، حيث يجري تسليخ الثدي عبر الشق حول اللعوة، ويجري تسليخ النسيج الإبطي عبر الشق تحت الإبط. وبعد انتهاء التسليخ في المنطقتين يتم استخراج العينة قطعة واحدة (الشكل 44). [444]



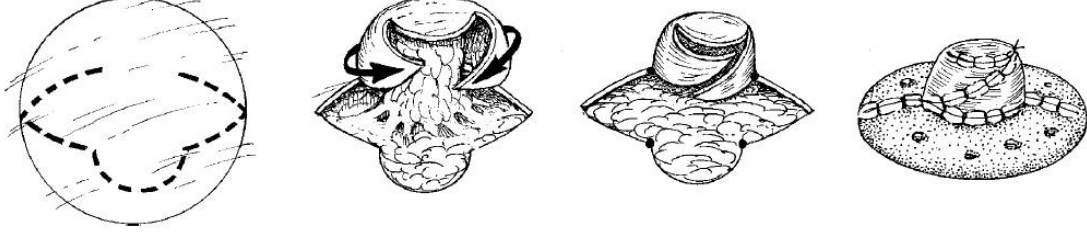
الشكل (44). استئصال الثدي المحافظ على الجلد عبر شقين مركزي وإبطي وطريقة استخراج العينة.



الشكل (43). في استئصال الثدي المحافظ على الجلد يتم تسليخ الشرائح الجلدية من المركز نحو المحيط.

تصنيع الحلمة واللوة

يجرى تصنيع الحلمة واللوة عادة بعد تصنيع الثدي وحين يتخذ الثدي شكله النهائي، عادة بعد 6-8 أسابيع على الأقل بعد التصنيع. وتستخدم شريحة صغيرة موضعية من الجلد والشحم لتصنيع تبارز الحلمة (الشكل 45). أما اللوة فيمكن الحصول على نتيجة ممتازة باستعمال الوشم الطبي. ويمكن كذلك استخدام شرائح جلدية كاملة السماكة من الثدي الآخر لتصنيع اللوة.^[445]



الشكل (45). تصنيع حلمة الثدي من خلال شريحة موضعية. من الأيسر إلى الأيمن: رسم خطوط القطع على الجلد، رفع الشرائح، تدوير الشرائح وخطاؤها، المظهر النهائي.

[Source: Sabel MS. Essentials of Breast Surgery, Principles of Breast Reconstruction, page 224. Mosby Elsevier, 2009]

اختيار التوقيت المناسب لتصنيع الثدي

لقد كان سابقاً يتم تأخير عملية تصنيع الثدي في جميع الحالات بحيث لا يتعارض ذلك مع معالجة النكس في حال حدوثه، ولم يكن يجري التصنيع إلا في المريضات اللواتي لديهن أورام مبكرة وبعد سنتين من المعالجة نظراً لأن معظم حالات النكس كانت تحدث خلال سنتين. ولكن تم حالياً تغيير هذا المفهوم بحيث يمكن إجراء التصنيع مباشرة مع استئصال الثدي (التصنيع الفوري)، أو بعد إتمام المعالجة المساندة (التصنيع المتأخر). وهناك عدة مزايا ومساوئ لكل من التصنيع الباكر والتصنيع المتأخر، والتي تظهر في الجدول (36).^[434]

الجدول (36). مزايا كل من التصنيع الفوري والتصنيع المتأخر للثدي بعد استئصال الثدي.^[434]

التصنيع المتأخر	التصنيع الفوري
مدة الجراحة أقصر	تجنب إجراء عملية جراحية ثانية
لا يتأخر إعطاء المعالجة المساندة	التكاليف المترتبة أقل
الحاجة أقل لتطبيق الأشعة بوجود الثدي المصنع	النتيجة التجميلية أفضل
يسمح للمريضة ببعض الوقت لاختيار طريقة وتوقيت التصنيع	لا تفتقد المريضة لوجود الثدي
الرضا عن النتيجة أفضل	الرضا عن النتيجة أسوأ

القسم الثاني

الدراسة العملية

كفاءة استئصال الثدي الرباعي مع تجريف الإبط

في علاج سرطان الثدي القنوي ذي القطر 40 ملم أو أقل

ملخص الدراسة

الهدف: إظهار فيما إذا كان استئصال الثدي الرباعي مع تجريف الإبط يشكل علاجاً كافياً ومماثلاً لاستئصال الثدي الجذري المعدل مع تجريف الإبط بعد تطبيق المعالجة المساندة المناسبة، وذلك من حيث معدلات النكس (الموضعي، الناحي، البعيد، والإجمالي) وفترة البقاء (الإجمالية، الخالية من المرض، والخالية من الانتقالات البعيدة) عند المريضات المصابات بسرطانة الثدي قنوية غازية يبلغ قطرها 40 ملم أو أقل.

المواد والطرائق: أجريت الدراسة بالطريقة الاستباقية (prospective) من خلال متابعة جميع مريضات سرطانة الثدي القنوية الغازية التي يصل قطرها إلى 40 ملم أو أقل، واللواتي خضعن للمعالجة الكاملة لسرطان الثدي (بدءاً من المعالجة الجراحية وحتى المعالجة المساندة) في مستشفيات وزارة التعليم العالي في جامعة دمشق خلال فترة الدراسة الممتدة بين 2009/8/9 و 2010/8/9. وقد تم الحصول على موافقة جميع المريضات للدخول في الدراسة وتم جمع المعلومات من المريضات مباشرة ومن الملفات والتقارير الطبية. تمت متابعة جميع المريضات في الدراسة لمدة 18 شهراً لحساب معدلات النكس والبقاء. تم تحليل البيانات بواسطة الجداول التقاطعية مع إجراء اختبار Mann-Whitney U لتحديد فيما إذا كانت هناك فروق هامة إحصائياً بين مجموعتي الدراسة، واعتمدت الدلالة الإحصائية $\alpha=0.05$.

النتائج: شملت الدراسة 172 مريضة لديهن سرطانة قنوية غازية في الثدي يبلغ قطرها 40 ملم أو أقل. بلغ العمر الوسطي للمريضات في الدراسة 63.5 سنة. خضعت 110 مريضات (64%) لاستئصال الثدي الجذري المعدل مع تجريف الإبط و62 مريضة (36%) لاستئصال الثدي الرباعي مع تجريف الإبط. تلقت جميع المريضات المعالجة الكيماوية والشعاعية المساندة بعد الجراحة، كما تمت إضافة المعالجة الهرمونية في 89% من المريضات اللواتي كانت المستقبلات الهرمونية إيجابية لديهن. تمت متابعة جميع المريضات لمدة 18 شهراً. شوهد النكس الموضعي في المجموعة الأولى في 8 مريضات (7.3%) وفي المجموعة الثانية في 7 مريضات (11.3%) دون أن يكون هذا الاختلاف هام إحصائياً ($P = 0.371$). شوهد النكس الناحي في المجموعة الأولى في 4 مريضات (3.6%) وفي المجموعة الثانية في 3 مريضات (4.8%) دون أن يكون هذا الاختلاف هام إحصائياً ($P = 0.702$). شوهد النكس البعيد في المجموعة الأولى في 10 مريضات (9.1%) وفي المجموعة الثانية في 8 مريضات (12.9%) دون أن يكون هذا الاختلاف هام إحصائياً ($P = 0.434$). لم تشاهد اختلافات هامة إحصائياً في معدلات البقاء الخالية من الانتقالات البعيدة ($P = 0.434$) أو معدلات البقاء الخالية من المرض ($P = 0.372$). ولكن شوهد اختلاف هام إحصائياً في معدلات النكس الموضعي والبعيد والإجمالي في المجموعة الفرعية من المريضات التي لديها أورام كبيرة نسبياً يبلغ قطرها 31-40 ملم، حيث كانت هذه المعدلات أعلى في مجموعة استئصال الثدي الرباعي ($P > 0.05$).

الخلاصة: إن استئصال الثدي الرباعي مع تجريف الإبط هي عملية ملائمة ومماثلة من حيث النتائج لاستئصال الثدي الجذري المعدل مع تجريف الإبط في سرطانة الثدي القنوية الغازية التي يبلغ قطرها 30 ملم أو أقل، وذلك بالنسبة لمعدلات النكس (الموضعي، الناحي، البعيد، والإجمالي) والبقاء (الإجمالية، الخالية من الانتقالات البعيدة، والخالية من المرض) خلال فترة متابعة تبلغ 18 شهراً. ولذلك فإن استئصال الثدي الرباعي مع تجريف الإبط يشكل تدبيراً جراحياً مناسباً لجميع سرطانات الثدي القنوية الغازية التي لا يتجاوز قطرها 30 ملم.

الكلمات المفتاحية: سرطان الثدي، استئصال الثدي الرباعي، الاستئصال الموضعي الواسع، الجراحة المحافظة على الثدي.

The efficiency of breast quadrantectomy with axillary dissection in treatment of ductal breast cancer with 40 mm diameter or less

Abstract

Objective: To verify that breast quadrantectomy with axillary dissection is an appropriate treatment with results similar to modified radical mastectomy with axillary dissection after giving the appropriate adjuvant treatment concerning relapse rates (local, regional, distant, and overall) and survival rates (overall, disease-free, and metastasis-free) for breast invasive ductal carcinoma measuring 40 mm or less.

Methods and Materials: The study was done prospectively by following all patients with breast invasive ductal carcinoma measuring 40 mm or less who received treatment for breast cancer (including surgical and adjuvant) in the hospitals of Ministry of Higher Education in Damascus University between 9/8/2009 and 9/8/2010. All patients were enrolled after appropriate consent, and data was collected from the files and reports as well as from the patients directly. All patients were followed for 18 months to determine relapse and survival rates. Data was analyzed using Mann-Whitney U test with a significance level of 0.05 ($\alpha = 0.05$) to determine if the differences are statistically-significant.

Results: The study involved 172 patients with breast invasive ductal carcinoma measuring 40 mm or less. Median age of patients was 63.5 years. Modified radical mastectomy with axillary dissection was performed in 110 patients (64%), and 62 patients (36%) underwent quadrantectomy with axillary dissection. All patients received appropriate chemotherapy and radiotherapy in the adjuvant setting, and hormonal therapy was given to 89% of patients in whom the hormone receptors analysis was positive. All patients were followed for 18 months. Local recurrence was seen in 8 patients (7.3%) in the first group and in 7 patients (11.3%) in the second group without a statistically-significant difference ($P=0.371$). Regional recurrence was seen in 4 patients (3.6%) in the first group and in 3 patients (9.1%) in the second group without statistically-significant difference ($P=0.702$). Distant recurrence was seen in 10 patients (9.1%) in the first group and in 8 patients (12.9%) in the second group, without statistically-significant difference ($P=0.434$). There were no statistically-significant differences between the two groups in metastasis-free survival ($P=0.434$) or disease-free survival ($P=0.372$). However, a statistically-significant difference in local, distance, and overall survival was seen in the subgroup of patients with tumors measuring 31-40 mm, being higher in the quadrantectomy group ($P < 0.05$).

Conclusion: Breast quadrantectomy with axillary dissection is an appropriate treatment with outcomes similar to modified radical mastectomy with axillary dissection for breast invasive ductal carcinoma measuring 30 mm or less concerning relapse rates (local, regional, distant, and overall) and survival rates (overall, metastasis-free, and disease-free) during a follow-up period of 18 months. We conclude that breast-conserving surgery is an appropriate surgical treatment for all invasive ductal carcinomas measuring 30 mm or less.

Key words: breast cancer, breast quadrantectomy, wide local excision, conservative breast surgery.

خلفية البحث (Background)

يعتبر سرطان الثدي أشيع الأورام الخبيثة المشاهدة لدى الإناث، حيث تبلغ نسبته 33% من السرطانات عند النساء، ويشكل سرطان الثدي السبب الأساسي لوفيات الإناث بسبب السرطان بعمر 40-44 عاماً. ورغم الاختلاف الكبير في نسبة حدوث سرطان الثدي بين البلدان المختلفة، إلا أن سرطان الثدي يعتبر مسؤولاً عن 20% من الوفيات الناجمة عن السرطان في النساء.^[16] ويبلغ احتمال إصابة أي سيدة بسرطان الثدي 8/1 خلال الحياة.^[17] وتستشير 50% من النساء الأمريكيات جراحتهن في أمور تتعلق بأمراض الثدي، كما تخضع 25% منهن لخزعة الثدي، وتعاني 12% منهن من أحد أشكال سرطان الثدي.^[18]

ونظراً للأهداف التجميلية والوظيفية للمحافظة على الثدي فقد ظهرت فكرة استئصال الثدي الرباعي (المعالجة الجراحية المحافظة على الثدي) والتي تتضمن استئصال أقل حجم ممكن من الثدي المصاب بالسرطان مع الحصول على نتائج مقاربة لتلك التي نحصل عليها باستئصال الثدي الجذري المعدل. وقد وضعت التوصيات الأساسية لاستئصال الثدي الرباعي (المعالجة الجراحية المحافظة على الثدي) عند مريضات سرطانات الثدي في عام 1992، كما تم تطويرها في عام 1997 وذلك بالتعاون بين الجمعيات الأمريكية لكل من الأطباء الجراحين وأطباء التشريح المرضي وأطباء المعالجة الشعاعية.^[162]

وقد أصبح استئصال الثدي الرباعي (breast quadrantectomy)، والذي يدعى أحياناً بالجراحة المحافظة على الثدي (breast conserving surgery) أو الاستئصال الموضعي الواسع (wide local excision) يشكل المعالجة المتبعة في الكثير من حالات سرطانات الثدي التي تحقق الاستجابات المحددة، حيث يكفي الجراح باستئصال الكتلة الورمية مع هامش أمان كافٍ من نسيج الثدي الطبيعي بالإضافة إلى تعريف الإبط.^[232]

وتظهر الدراسات المختلفة أن نتائج استئصال الثدي الرباعي مماثلة من حيث البقاء الخالية من الانتقالات البعيدة والبقاء الخالية من المرض والبقاء الإجمالية لاستئصال الثدي الجذري المعدل، رغم أن نسبة النكس الموضعي قد تكون أعلى بقليل في المريضات المجرى لهن استئصال ثدي رباعي، حيث تبلغ نسبة النكس الموضعي بعد استئصال الثدي الرباعي والمعالجة الشعاعية حوالي 11%، في حين أنها تبلغ حوالي 9% في استئصال الثدي الجذري المعدل وذلك في سرطانات الثدي التي تحقق الاستجابات المحددة.^[241-239]

مبررات البحث

لقد أصبح استئصال الثدي الرباعي (المعالجة الجراحية المحافظة في سرطان الثدي) يجرى على نطاق واسع في الوقت الراهن مقارنة بما كان الحال عليه في بداية التسعينيات من القرن العشرين، ويعود ذلك إلى عدة عوامل أهمها الاكتشاف الباكر لسرطان الثدي من خلال زيادة الوعي لدى النساء عموماً، حيث أصبح الفحص الذاتي للثدي يطبق من قبل الكثير من النساء بدءاً من سن البلوغ وحتى ما بعد سن الضمهي، وأصبحت المريضة تراجع الطبيب بمجرد اكتشاف أي كتلة أو تبدل غير طبيعي في الثدي، كما أن تطبيق التقصي بواسطة الماموغرافي على نطاق واسع أدى إلى اكتشاف الأفات الورمية قبل فترة طويلة مقارنة بالحالات المكتشفة سريرياً.^[45:57-276]

وقد أظهرت الدراسات المختلفة أن استئصال الثدي الرباعي (المعالجة الجراحية المحافظة في سرطان الثدي) في المراحل المبكرة من سرطان الثدي تزيد من تقبل المريضات للمعالجة الجراحية وتدفع بالمريضات للالتزام بالمعالجات المساندة بشكل أفضل بكثير من استئصال الثدي الجذري المعدل، مع الحصول على نتائج مشابهة بالنسبة لمعدلات البقاء.^[174]

والمشكلة أن استجابات هذه المعالجة لا تزال نسبية ومختلف عليها بين المراكز المختلفة وبين الجراحين، فصغر حجم الثدي يعتبر مضاد استئصال لهذه المعالجة. ولكن لا يوجد حجم معين يجعل هذه المعالجة غير ممكنة وإنما يعتمد ذلك على تقدير الجراح، فقد ذكرت بعض الدراسات اتباع الجراحة المحافظة على الثدي حتى في الأورام التي يفوق قطرها 40 ملم.^[169] كما أن الأورام ذات التوضع المركزي - والتي كانت أيضاً تعتبر مضاد استئصال للمعالجة الجراحية المحافظة - أصبحت قابلة للجراحة المحافظة على الثدي، وذلك من خلال استئصال الكتلة مع هامش أمان كافٍ من نسيج الثدي الطبيعي بالإضافة إلى الحلمة واللوة وترك بقية نسيج الثدي.^[158-174]

وربما يشكل حجم الورم البدئي أهم العوامل التي تؤثر على القرار الجراحي في هذه الحالات. فجميع الأبحاث تشير إلى أن الأورام التي لا يتجاوز قطرها 30 ملم هي المرشح الأفضل لهذه المعالجة، وأن الأورام التي يفوق قطرها 40 ملم غير مناسبة للمعالجة الجراحية المحافظة، أما الأورام التي يتراوح قطرها بين 30-40 ملم فهي موضع للخلاف بين الدراسات المختلفة ولا يوجد اتفاق حول المعالجة الجراحية المختارة في هذه الحالات.^[174] ويوصي بعض الباحثين بإجراء استئصال الثدي الرباعي للأورام الوحيدة ذات القطر 25 ملم أو أقل والمتوسطة في أي مكان من الثدي، وكذلك للأورام ذات القطر الأكبر من ذلك في الأثداء المناسبة كبقية الحجم.^[163]

ومن هنا تأتي أهمية تقييم استئصال الثدي الرباعي (المعالجة الجراحية المحافظة على الثدي) في سرطانات الثدي في المراحل الباكرة. فمن الضروري معرفة حجم الأفات التي نقوم بتطبيق هذه الطريقة فيها، كما أنه من الضروري أيضاً معرفة فيما إذا كانت فائدة المعالجة الجراحية المحافظة على الثدي لهذه الأورام الكبيرة نسبياً (أي حتى 40 ملم) هي بنفس فعالية استئصال الثدي الجذري المعدل من حيث نسب النكس الموضعي والناحي والبعيد، وفترة البقاء الخالية من الانتقالات البعيدة والبقاء الخالية من المرض والبقاء الإجمالية خلال مدة الدراسة. كما أن من الهام للغاية معرفة نتائج المعالجة الجراحية لهذه الأورام في ضوء الممارسة الطبية المتبعة في مستشفياتنا، خاصة وأن هذه النتائج تعتمد بشكل كبير على دقة المعالجة المساندة المطبقة بعد الجراحة. وإن هذا الموضوع لم يتم تناوله سابقاً ضمن الأبحاث التي أجريت لدينا وتطرقنا إلى المعالجة الجراحية المحافظة في سرطانات الثدي.

الهدف من البحث (Objective)

إن الهدف من هذا البحث هو إظهار فيما إذا كان استئصال الثدي الرباعي مع تعريف الإبط يشكل علاجاً كافياً ومماثلاً لاستئصال الثدي الجذري المعدل مع تعريف الإبط بعد تطبيق المعالجة المساندة المناسبة، وذلك من حيث معدلات النكس (الموضعي، الناحي، البعيد، والإجمالي) وفترة البقاء (الخالية من الانتقالات البعيدة، الخالية من المرض، والإجمالية) عند المريضات المصابات بسرطانات ثدي قنوية غازية يبلغ قطرها 40 ملم أو أقل.

ونظراً لأن الكثير من الجراحين في بلادنا يترددون في إجراء استئصال الثدي الرباعي إذا كان حجم الورم أكبر من 2 أو 3 سم خوفاً من زيادة معدلات النكس الموضعي أو البعيد، فإن هذه الدراسة تسعى إلى إثبات أو نفي هذه الفكرة، وبالتالي تحديد فيما إذا كان توسيع استئصابات المعالجة الجراحية المحافظة ليشمل الأورام التي يصل قطرها إلى 40 ملم هو إجراء مبرر أم لا، وبالتالي إمكانية المحافظة على الثدي في نسبة أكبر من المريضات ووضع بروتوكول معين لتطبيق هذا الإجراء في سوريا في ضوء الممارسة الطبية المتبعة محلياً.

المريض والطرائق (Patients & Methods)

أجريت هذه الدراسة بالطريقة الاستباقية (prospective) وذلك من خلال متابعة جميع مريضات سرطانة الثدي القنوية الغازية التي يصل قطرها إلى 40 ملم أو أقل، واللواتي خضعن للمعالجة الكاملة لسرطان الثدي (بدءاً من المعالجة الجراحية وحتى المعالجة المساندة) في مستشفيات وزارة التعليم العالي في جامعة دمشق خلال فترة الدراسة الممتدة بين 2009/8/9 و 2010/8/9. وسنذكر فيما يلي بالتفصيل خطوات إجراء هذه الدراسة.

مكان البحث

شملت الدراسة المريضات اللواتي خضعن للتدخل الجراحي النوعي لسرطان الثدي في مستشفيات وزارة التعليم العالي (مستشفى المواساة الجامعي، مستشفى الأسد الجامعي، أو مستشفى البيروني الجامعي) واللواتي راجعن مستشفى البيروني الجامعي لمتابعة المعالجة المساندة لسرطان الثدي.

مدة البحث

شملت الدراسة المريضات اللواتي راجعن مستشفى البيروني الجامعي خلال فترة سنة كاملة بين 2009/8/9 و 2010/8/9. وقد بلغت فترة المتابعة لجميع مريضات الدراسة 18 شهراً، وبالتالي فإن متابعة آخر المريضات قد انتهت بتاريخ 2012/2/9. وبذلك فقد امتدت فترة إجراء هذا البحث لسنتين ونصف: سنة لاختيار الحالات وجمع البيانات، وسنة ونصف بعدها لمتابعة هؤلاء المريضات بعد المعالجة.

أسس اختيار المريضات

شملت الدراسة جميع المريضات اللواتي راجعن مستشفى البيروني الجامعي خلال فترة الدراسة لمعالجة سرطان الثدي، واللواتي تحققت لديهن الشروط التالية:

1. المريضة تعاني من سرطانة الثدي القنوية الغازية.
2. المريضة خضعت لاستئصال الثدي الجذري المعدل مع تجريف الإبط أو استئصال الثدي الرباعي مع تجريف الإبط (مع سلامة حواف القطع بالضرورة).
3. المريضة خضعت للعمل الجراحي في مستشفى البيروني الجامعي نفسه أو في المستشفيات الجامعية الأخرى (مستشفى المواساة الجامعي أو مستشفى الأسد الجامعي) بحيث تم بعد ذلك تحويلها إلى مستشفى البيروني الجامعي لاستكمال المعالجة.
4. القطر الأعظمي للورم يبلغ 40 ملم أو أقل، وذلك حسب الدراسة النهائية بالتشريح المرضي (وليس حسب التقدير السريري أو الشعاعي).
5. المريضة ليست لديها سوابق إصابة قديمة بسرطان الثدي في الجهة نفسها أو الجهة الأخرى.
6. الإصابة محصورة في الثدي والإبط والمريضة لا تعاني من وجود أي انتقالات ورمية بعيدة من سرطان الثدي، وذلك من خلال الدراسة المفصلة التي أجريت قبل الجراحة.
7. المريضة تلقت المعالجة المساندة (الكيميائية والشعاعية والهرمونية) بعد الاستئصال الجراحي حسب البروتوكولات المتبعة في مستشفى البيروني الجامعي بشكل كامل (والتي سنتحدث عنها بالتفصيل لاحقاً).
8. متابعة المريضة لمدة 18 شهراً لتحديد معدلات النكس والبقيا.
9. موافقة المريضة على المشاركة في الدراسة.

وقد راجعت مستشفى البيروني الجامعي خلال فترة الدراسة 195 مريضة تعاني من سرطان ثدي قنوي غازي يبلغ قطره 40 ملم أو أقل. وقد تم استبعاد 23 مريضة من مجموعة الدراسة واللواتي لديهن إحدى الحالات التالية:

1. سرطان الثدي القنوي الموضع.
2. وجود الانتقالات الجهازية حتى لو خضعت المريضة لاستئصال الثدي الملطف بهدف السيطرة على الأعراض المرضية.
3. سوابق الإصابة بسرطان الثدي في الثدي نفسه.
4. المرحلة T4: امتداد الورم إلى الجلد، علامة قشر البرتقال.
5. تصنيع الثدي بواسطة الزرائع الصناعية بهدف تكبير الثدي قبل تشخيص سرطان الثدي.
6. عدم تلقي المعالجة المساندة حسب البروتوكولات المحددة من قبل أطباء معالجة الأورام.
7. تلقي المعالجة الكيميائية المساندة الحديثة قبل الجراحة (لأنها تؤدي إلى نقص حجم الورم البدئي).
8. عدم التزام المريضة بالمتابعة.
9. رفض المريضة للمشاركة في الدراسة (انظر الفقرة التالية حول موافقة المريضات).

الاعتبارات الأخلاقية لموافقة المريضات على الدخول في الدراسة

بعد تحديد المريضات اللواتي تنطبق عليهن شروط الدخول في هذه الدراسة تم إجراء مقابلات شخصية مع هؤلاء المريضات للحصول على موافقة المريضة للدخول في هذه الدراسة. وقد أعطيت المعلومات التالية لكل مريضة قبل أخذ الموافقة منها على المشاركة:

1. إن هذه الدراسة هي دراسة علمية تهدف إلى تحسين الممارسة الطبية في بلادنا وتطوير الوسائل العلاجية المتوفرة للمريضات.
2. إن هذه الدراسة تهدف فقط إلى جمع المعلومات، وهي لن تغير من المعالجة التي ستتلقاها المريضة ولن تؤدي إلى تأخيرها، وبالتالي فإن المريضة ستحصل على أفضل المعالجات المتوفرة والمناسبة للحالة المرضية التي تعاني منها.
3. إن جميع المعلومات التي سيتم الحصول عليها حول المريضة وحول حالتها الصحية تدخل تحت إطار خصوصية المريضة ولن يتم الإفشاء عنها لأي جهة مهما كانت الأسباب، ولن ينشر اسم المريضة أو معلوماتها الشخصية ضمن نتائج الدراسة.

بعد الحصول على موافقة كل مريضة قمنا بأخذ الأرقام الهاتفية الخاصة بها بهدف مراقبة حالتها السريرية خلال فترة المتابعة بعد انتهاء العلاج، وللمحافظة على التواصل معها خلال فترة المتابعة.

جمع المعلومات

عند اختيار المريضة المناسبة للدخول في الدراسة وموافقة المريضة على المشاركة فقد قمنا بالحصول على جميع المعلومات الضرورية لإجراء الدراسة من ثلاثة مصادر:

1. الملف الطبي الخاص بالمريضة في مستشفى البيروني الجامعي.
2. تقارير الصور الشعاعية، الفحوص المخبرية، العمل الجراحي، والتشريح المرضي الخاصة بالمريضة.
3. المريضة نفسها لاستكمال بعض المعلومات غير المتوفرة أعلاه، وخاصة فيما يتعلق بالقصة السريرية وعوامل الخطورة الشخصية.

وبعد ذلك تمت متابعة المريضة خلال فترة الدراسة وعند كل زيارة للمتابعة، وتم خلال المتابعة تسجيل المعلومات التالية:

1. الاستقصاءات التي أجريت خلال فترة المتابعة.
 2. حدوث النكس الموضعي، النكس الناحي، أو النكس البعيد بالإضافة إلى الأعراض أو طريقة التشخيص في حال حدوث النكس.
 3. المعالجة المطبقة لتدبير النكس بأنواعه المختلفة.
- تم تدوين جميع المعلومات بواسطة استمارة خاصة (انظر الملحق «أ» في نهاية الأطروحة). وقد شملت المعلومات التي تم الحصول عليها من المصادر المذكورة أعلاه كلاً مما يلي:
1. المعلومات الشخصية: رقم الملف الطبي، الاسم، العمر، الحالة العائلية، المنطقة التي تقيم فيها المريضة، رقم الهاتف.
 2. عوامل الخطورة: السوابق العائلية، عدد القريبات المصابات بسرطان الثدي، صلة القرابة، العمر عند بدء الطمث، عدد الحمل، التامة، العمر عند إنجاب أول طفل حي، الضهي عند التشخيص، قصة تناول موانع الحمل الفموية.
 3. الأعراض السريرية: الأعراض التي راجعت بها المريضة، حالة العقد اللمفاوية بالفحص السريري.
 4. نتائج الاستقصاءات: تقرير الإيكو، تقرير الماموغرام، تصنيف الآفة حسب Bi-RADS، الواسمات الورمية.
 5. التشخيص النسيجي: طريقة التشخيص المستخدمة ونتائجها.
 6. المعالجة الجراحية: نوع الجراحة، إجراء الخزعة المجمدة، إجراء خزعة العقدة الحارسة.
 7. التشريح المرضي النهائي: توضع الورم، حجم الورم، عدد العقد اللمفاوية المصابة، درجة التمايز النسيجي للورم، مستقبلات الإستروجين والبروجسترون، مستقبلات Her2، التصنيف المرحلي النهائي.
 8. المعالجة المساندة: بروتوكولات المعالجة المساندة التي تلقتها مريضات الدراسة.
 9. المتابعة: الوسائل الشعاعية والمخبرية المستخدمة في المتابعة، النكس الموضعي أو الناحي أو البعيد، توقيت حدوث النكس، طريقة تشخيص النكس، طريقة معالجة النكس.
 10. سبب استبعاد المريضة من الدراسة (في حال تم استبعادها).

تصميم ونوع الدراسة

إن هذه الدراسة هي دراسة استباقية (prospective) لجميع مريضات سرطان الثدي القنوية الغازية التي يبلغ قطرها 40 ملم أو أقل، واللواتي تلقين المعالجة الجراحية والمساندة خلال فترة الدراسة. شملت عينة المريضات التي دخلت في الدراسة جميع مريضات سرطان الثدي اللواتي تنطبق عليهن الشروط المذكورة أعلاه، واللواتي راجعن مستشفى البيروني الجامعي خلال فترة سنة كاملة بين 2009/8/9 و 2010/8/9، وقد بلغ عددهن الإجمالي 172 مريضة. وبلغت فترة المتابعة لجميع مريضات الدراسة 18 شهراً.

طريقة إجراء الدراسة

تم تقسيم جميع المريضات في الدراسة إلى مجموعتين:

1. المريضات اللواتي خضعن لاستئصال الثدي الجذري المعدل مع تجريف الإبط (المجموعة الأولى): وشملت 110 مريضات.
2. المريضات اللواتي خضعن لاستئصال الثدي الرباعي مع تجريف الإبط (المجموعة الثانية): وشملت 62 مريضة.

تم حساب معدلات النكس (النكس الموضعي، النكس الناحي، النكس البعيد، والنكس الإجمالي) ومعدلات البقيا (البقيا الخالية من المرض، البقيا الخالية من الانتقالات، والبقيا الإجمالية) في كل من المجموعتين ثم مقارنتها بين مجموعتي الدراسة.

التحليل الإحصائي للنتائج

بعد انتهاء متابعة جميع الحالات تم جمع البيانات من الاستثمارات وإدراجها في جداول إحصائية مفصلة بالنسبة لكل من المعلومات التي تم جمعها في الدراسة (والتي ذكرت أعلاه) بهدف دراسة توزيع المريضات بشكل مفصل، كما تم حساب النسب المئوية لتوزيع الحالات بواسطة برنامج Microsoft Excel.

ولتحقيق الهدف من هذا البحث (وهو مقارنة معدلات النكس والبقيا بين مجموعتي الدراسة) فقد استخدم التحليل الإحصائي باستخدام:

- الجداول التقاطعية (cross tables): وهي جداول تكرارية لمتغيرين معاً.
- اختبار مان-ويتني U (Mann-Whitney U test) لدراسة دلالة الفروق بين متغيرين إذا كان المتغيران من النوع الاسمي (أي دراسة الفروق بين معدلات النكس والبقيا حسب نوع العمل الجراحي المجرى)، ولتحديد فيما إذا كانت هذه النتائج تمتلك قيمة ذات مغزى من الناحية الإحصائية. وإن هذا الاختبار هو أحد الاختبارات اللاوسيطية، والذي يستخدم لمقارنة عينتين عشوائيتين مستقلتين، ولا يشترط في هذا الاختبار التوزيع الطبيعي للعينتين، كما لا يشترط تساوي حجم العينتين وإنما يعتمد هذا الاختبار على رتب البيانات. ويعتمد هذا الاختبار على قيمة P-Value بالنسبة إلى مستوى الدلالة الإحصائية، حيث اعتبرت قيمة الدلالة الإحصائية $\alpha = 0.05$ ، وتم حساب القيمة P بالنسبة لكل مقارنة لتحديد النتيجة الإحصائية على النحو التالي:
 - إذا كانت القيمة P أصغر من القيمة α (أي $P < 0.05$) فهذا يدل على وجود فروق ذات دلالة إحصائية بين المجموعتين.
 - إذا كانت القيمة P أكبر من القيمة α (أي $P > 0.05$) فهذا يدل على عدم وجود فروق ذات دلالة إحصائية بين المجموعتين، وأن الاختلاف الظاهري بين المجموعتين لا يمتلك قيمة إحصائية مهمة.

وقد تم تقديم جميع هذه المعلومات بالإضافة إلى التحليل الإحصائي في جداول مفصلة ضمن فقرة النتائج. وتم بعد ذلك مناقشة هذه النتائج في الإطار النظري لموضوع البحث مع تقديم المعلومات بشكل مخططات بيانية لتوضيح نتائج الدراسة، بالإضافة إلى المقارنة مع الدراسات العالمية المجرأة حول نفس الموضوع. وأخيراً قمنا بتقديم الخلاصة والتوصيات حول تحديد الاستطبانات السريرية الأفضل لاستئصال الثدي الرباعي حسب ما تظهر هذه الدراسة.

النتائج (Results)

سنقدم فيما يلي نتائج الدراسة بشكل مفصل في كل مجال من مجالات الدراسة. وسنضيف دراسة التحليل الإحصائي في النتائج المتعلقة بمعدلات النكس والبقيا للمقارنة بين مجموعتي الدراسة وتحديد الفروق الإحصائية بين المجموعتين.

النتائج: الخصائص السكانية للمريضات

في البداية قمنا بدراسة التوزيع العمري للمريضات في هذه الدراسة، وذلك حسب العقد من العمر الذي تم فيه تشخيص الإصابة بسرطان الثدي لدى المريضات. وقد امتدت أعمار المريضات في الدراسة بين 26 سنة كحد أدنى و 76 سنة كحد أعلى، وكان العمر الوسطي للمريضات في الدراسة 63.5 سنة.

ويظهر الجدول (1) توزيع جميع مريضات الدراسة حسب المجموعة العمرية. ويلاحظ بأن أعلى نسبة من الإصابة هي في العقد السادس (47 مريضة، 27.3%)، ومن ثم العقد الخامس (45 مريضة، 26.2%)، وبذلك فإن عدد المصابات بسرطان الثدي في العدين الخامس والسادس هو أكثر من نصف عدد مريضات الدراسة (92 مريضة، 53.5%).

الجدول (1): توزيع جميع مريضات الدراسة حسب المجموعة العمرية.

المجموعة العمرية	العدد	النسبة المئوية
العقد الثالث	6	3.5%
العقد الرابع	39	22.7%
العقد الخامس	45	26.2%
العقد السادس	47	27.3%
العقد السابع	27	15.6%
العقد الثامن	8	4.7%
المجموع	172	100.0%

النتائج: عوامل الخطورة

تشكل القصة العائلية عامل خطورة هام لحدوث سرطان الثدي، وقد قمنا بدراسة القصة العائلية لدى جميع مريضات الدراسة البالغ عددهن 172 مريضة. وقد كانت القصة العائلية إيجابية في 9.9% من المريضات (17 مريضة) (الجدول 2).

الجدول (2): توزيع جميع مريضات الدراسة حسب القصة العائلية لسرطان الثدي.

القصة العائلية	العدد	النسبة المئوية
إيجابية	17	9.9%
سلبية	155	90.1%
المجموع	172	100.0%

ومن بين 17 مريضة كانت القصة العائلية لديهن إيجابية، فقد تمت دراسة عدد الأقارب المصابات لكل مريضة، حيث ذكرت 13 مريضة إصابة واحدة فقط من قريباتها، في حين أن 4 مريضات ذكرن قصة وجود إصابتين في العائلة. وتظهر هذه المعلومات في الجدول (3).

الجدول (3): توزيع مريضات الدراسة اللواتي لديهن قصة عائلية إيجابية حسب عدد القريبات المصابات بسرطان الثدي.

عدد القريبات المصابات	العدد	النسبة المئوية
1	13	76.5%
2	4	23.5%
المجموع	17	100.0%

وبذلك فإن المريضات الـ 17 اللواتي لديهن قصة عائلية إيجابية ذكرن وجود إصابة عائلية لدى 21 سيدة من أقربائهن إجمالاً (وهو حاصل مجموع 13 بالنسبة للسيدات اللواتي لديهن قصة عائلية لإصابة قريبة واحدة مع 8 بالنسبة للسيدات الأربعة اللواتي لديهن قصة عائلية لإصابة قريبتين كما يبين الجدول السابق). وقد قمنا بدراسة صلة القرابة بين المريضة وبين السيدة المصابة في هذه الحالات الـ 21، والتي تظهر في الجدول (4). ويبين الجدول أن إصابة الأم هي أشيع عوامل الخطورة العائلية في هذه الدراسة، حيث شوهدت إصابة الأم لدى حوالي نصف المريضات (47.5%) اللواتي لديهن قصة عائلية إيجابية. وبالدرجة الثانية تأتي إصابة الخالة (28.5%)، وأخيراً إصابة الأخت التي شوهدت لدى أربع مريضات (19%). وفي حالة واحدة كانت الإصابة موجودة لدى جدة المريضة فقط (4% من الحالات).

الجدول (4): توزيع مريضات الدراسة اللواتي لديهن قصة عائلية إيجابية حسب صلة القرابة.

صلة القرابة	العدد	النسبة المئوية
إصابة الأم	10	47.5%
إصابة الأخت	4	19.0%
إصابة الخالة	6	28.5%
إصابة أقرباء آخرين	1	4.0%
مجموع القريبات المصابات	21	100.0%

أما عامل الخطورة الثاني الذي قمنا بدراسته فهو العمر عند بدء الطمث، حيث تم تصنيف المريضات إلى ثلاث مجموعات حسب ما يبين الجدول (5) أدناه. وقد بلغ العمر الوسطي للمريضات عند بدء الطمث 12.3 سنة. ويلاحظ أن بدء الطمث كان مبكراً (قبل 12 سنة من العمر) لدى 67 مريضة (39% من مريضات الدراسة).

الجدول (5): توزيع جميع مريضات الدراسة حسب العمر عند بدء الطمث.

العمر عند بدء الطمث	العدد	النسبة المئوية
> 12 سنة	67	39.0%
12-13 سنة	61	35.5%
14 سنة أو أكثر	44	25.5%
المجموع	172	100.0%

بعد ذلك قمنا بدراسة عدد الحمل التامة لدى كل مريضة من مريضات الدراسة. وقد تراوح عدد الحمل التامة لدى المريضات من 0 إلى 9 حمل تامة، وبلغ العدد الوسطي للحمل التامة لدى المريضات حوالي 4.5. وننوه أن 30 مريضة من مريضات الدراسة لم يكن لديهن قصة إنجاب أو حمل تامة (بعد إهمال الإسقاطات)، حيث كانت 22 مريضة منهن غير متزوجة و8 مريضات لم ينجبن رغم أنهن متزوجات. وبذلك فإن عدد المريضات اللواتي لديهن قصة إنجابية بلغ 142 مريضة فقط. وكانت معظم مريضات الدراسة (52.9% أو 91 مريضة) لديهن 4-7 حمل تامة كما يظهر الجدول (6).

الجدول (6): توزيع جميع مريضات الدراسة حسب عدد الحمل التامة.

عدد الحمل التامة	العدد	النسبة المئوية
لا حمل تامة	30	17.4%
1-3	45	26.2%
4-7	91	52.9%
8 أو أكثر	6	3.5%
المجموع	172	100.0%

في المرحلة التالية قمنا بدراسة مريضات الدراسة حسب العمر عند إنجاب أول طفل حي، والذي يشكل أحد أهم عوامل الخطورة الإنجابية لحدوث سرطان الثدي. وكما ذكرنا أعلاه فإن المريضات اللواتي لديهن حمل تامة قد بلغ عددهن 142 مريضة. ويظهر الجدول (7) توزيع هؤلاء المريضات الـ 142 حسب العمر عند إنجاب أول طفل حي. وتم تقسيم العمر حسب معايير Gale لتصنيف الخطورة، والتي تعتمد على خمس مجموعات للخطورة حسب ما يبين الجدول.

وقد تراوح العمر عند إنجاب أول طفل حي بين 13.5 سنة و33 سنة. وبلغ العمر الوسطي عند إنجاب أول طفل حي في هذه الحالات 21 سنة. ويلاحظ بأن 35.2% من مريضات الدراسة (50 مريضة) قد أنجبن أول طفل حي بعمر 15-19 سنة، ولكن هناك أيضاً نسبة مهمة من المريضات (22.5%، 32 مريضة) اللواتي أنجبن أول طفل حي بعمر متأخر نسبياً (25-29 سنة).

الجدول (7): توزيع جميع مريضات الدراسة حسب العمر عند إنجاب أول طفل حي.

العمر عند إنجاب أول طفل حي	العدد	النسبة المئوية
> 15 سنة	6	4.2%
15-19 سنة	50	35.2%
20-24 سنة	41	28.9%
25-29 سنة	32	22.5%
< 29 سنة	13	9.2%
المجموع	142	100.0%

تم أيضاً دراسة توزيع مريضات الدراسة حسب الضهي عند تشخيص السرطان. وقد وجد أن سرطان الثدي قد شخص قبل حدوث الضهي في 43% من المريضات، وكانت معظم المريضات في الدراسة بعد سن الضهي (57%). كما تمت دراسة توزيع المريضات حسب العمر عند حدوث الضهي، حيث تبين أن الضهي كان بعمر 50-55 سنة في حوالي نصف المريضات، وكان الضهي قد حدث باكراً وقبل 45 سنة في 7.2% من المريضات. ويبين الجدولان 8 و9 توزيع مريضات الدراسة حسب الضهي.

الجدول (8): توزيع جميع مريضات الدراسة بالنسبة للضهي عند تشخيص سرطان الثدي.

حالة الضهي	العدد	النسبة المئوية
قبل سن الضهي	74	43.0%
بعد سن الضهي	98	57.0%
المجموع	172	100.0%

الجدول (9): توزيع مريضات الدراسة اللواتي حدث لديهن الضهي قبل تشخيص سرطان الثدي حسب المجموعة العمرية.

العمر عند حدوث الضهي	العدد	النسبة المئوية
> 45 سنة	7	7.2%
45-49 سنة	30	30.6%
50-55 سنة	49	50.0%
< 55 سنة	12	12.2%
المجموع	98	100.0%

النتائج: الأعراض السريرية والفحص السريري

تفاوتت الأسباب التي دعت المريضة إلى مراجعة الطبيب أو المستشفى في مريضات الدراسة كما يظهر الجدول (10). ونلاحظ أن الغالبية العظمى من مريضات الدراسة قد راجعن بسبب وجود أعراض في الثدي (90.1% من الحالات). في حين أن 17 مريضة (9.9%) لم يكن لديهن أي أعراض في الثدي، ولكن الآفة الورمية اكتشفت في هذه الحالات لدى إجراء صورة ماموغرام استقصائية بهدف المسح الروتيني.

(10): توزيع جميع مريضات الدراسة حسب سبب الشك بتشخيص السرطان.

الشك بالتشخيص بناءً على	العدد	النسبة المئوية
المسح بالماموغرام لدى مريضة لا عرضية	17	9.9%
مراجعة المريضة بسبب أعراض في الثدي	155	90.1%
المجموع	172	100.0%

أما الجدول (11) فهو يظهر الأعراض المشاهدة لدى المريضات اللواتي راجعن بسبب وجود أعراض في الثدي (أي من أصل 155 مريضة)، حيث يلاحظ أن ظهور كتلة في الثدي يشكل أشيع الأعراض المشاهدة في هذه المجموعة من المريضات (92.3%). ومن الجدير بالذكر أن بعض المريضات كانت لديهن عدة أعراض معاً، كل يكون هناك كتلة في الثدي مع ألم في الثدي، أو انقلاب في الحلمة مع نز من الحلمة. وقد تم استبعاد جميع المريضات اللواتي لديهن علامات سريرية تشير إلى المرحلة T4 بغض النظر عن حجم الورم (علامة قشر البرتقال، غزو الجلد، سرطان الثدي الالتهابي).

الجدول (11): توزيع المريضات العرضيات حسب الأعراض السريرية المشاهدة.

الأعراض	العدد	النسبة المئوية
كتلة في الثدي	143	92.3%
نز من الحلمة	8	5.2%
انقلاب الحلمة	24	15.5%
ألم في الثدي	12	7.7%

بعد ذلك قمنا بتوزيع مريضات الدراسة حسب التصنيف المرحلي السريري للعقد اللمفاوية (N). كانت العقد اللمفاوية غير مجسوسة في معظم المريضات (57%) كما يظهر الجدول (12). أما في بقية المريضات اللواتي كانت العقد مجسوسة لديهن (74 مريضة، 43% من جميع المريضات)، فإن هذه العقد كانت غير مثبتة في معظم الحالات. ويظهر الجدول (12) التصنيف المرحلي للعقد اللمفاوية الإبطية بالفحص السريري.

الجدول (12): توزيع جميع مريضات الدراسة حسب التصنيف المرحلي للعقد اللمفاوية الإبطية بالفحص السريري (N).

حالة العقد اللمفاوية	العدد	النسبة المئوية
N0 (لا توجد عقد مجسوسة)	98	57.0%
N1 (عقد مجسوسة غير مثبتة)	45	26.1%
N2 (عقد مجسوسة مثبتة)	29	16.9%
المجموع	172	100.0%

النتائج: الاستقصاءات الشعاعية قبل الجراحة

خضعت جميع المريضات في الدراسة لإجراء إيكو الثدي ثنائي الجانب (التصوير بالأصوات فوق الصوتية). وفي معظم الحالات أظهر التصوير وجود كتلة مصمتة غير كيسية ناقصة الصدى مع حواف غير واضحة، وهو ما شوهد في 83.7% من الحالات. وفي 11.7% شوهدت كتلة مختلطة مع مركبة كيسية ومركبة مصمتة. وفي 8 حالات فقط (4.7%) شوهدت كيسية عديمة الصدى في منطقة الورم. ويظهر الجدول (13) توزيع هذه النتائج في جميع مريضات الدراسة.

الجدول (13): توزيع جميع مريضات الدراسة حسب نتيجة إيكو الثدي.

نتائج التصوير بالإيكو	العدد	النسبة المئوية
كتلة مصمتة	144	83.7%
كتلة كيسية	20	11.6%
كيسية	8	4.7%
المجموع	172	100.0%

بالإضافة إلى ذلك فقد خضعت جميع مريضات الدراسة لإجراء الماموغرام ثنائي الجانب. وكان الهدف من إجرائه هو دراسة الكتلة المشتبهة وتحديد خصائصها، البحث عن تعدد المراكز (وجود آفات غير مجسوسة في أرباع أخرى من الثدي)، ودراسة الثدي الآخر. وقد أظهرت الصورة في معظم الحالات وجود كثافة شعاعية مترافقة مع وجود تكلسات (66.3% من مريضات الدراسة). وفي 31.4% من الحالات كانت هناك كثافة فقط دون وجود تكلسات مرافقة. أما التكلسات لوحدها فقد شوهدت في 2.3% فقط من الحالات. ويظهر الجدول (14) توزيع هذه النتائج في جميع مريضات الدراسة. أما الجدول (15) فهو يظهر توزيع نتائج الماموغرام حسب تصنيف Bi-RADS للماموغرام، حيث كانت 8.1% من الحالات مرجحة السلامة (ومعظمها من الكثافات التي لم تكن مترافقة مع تكلسات)، 32.6% منها مشتبهة بالخبائث، و59.3% منها تبدي خصائص نموذجية للخبائث.

الجدول (14): توزيع المريضات حسب نتيجة الماموغرام.

نتيجة الماموغرام	العدد	النسبة المئوية
كثافة بدون تكلسات	54	31.4%
كثافة مع تكلسات	114	66.3%
تكلسات فقط	4	2.3%
المجموع	172	100.0%

الجدول (15): توزيع المريض حسب تصنيف الآفة Bi-RADS على الماموغرام.

المجموعة	العدد	النسبة المئوية
Bi-RADS III	14	8.1%
Bi-RADS IV	56	32.6%
Bi-RADS V	102	59.3%
المجموع	172	100.0%

وبالإضافة إلى إيكو الثدي والماموغرام فقد خضعت جميع المريضات لإجراء الدراسة الشعاعية العامة للجسم لنفي وجود الانتقالات الجهازية، وقد شملت هذه الدراسة كلاً من الصورة الشعاعية البسيطة للصدر، إيكو البطن، وومضان العظام. وقد كانت جميع هذه الاستقصاءات سليمة في جميع مريضات الدراسة (172 مريضة). وللأسف فإن تصوير الثدي بالرنين المغناطيسي لم يجر لأي مريضة في هذه الدراسة، سواء كاستقصاء قبل الجراحة أو لمتابعة المريضات بعد الجراحة.

النتائج: الاستقصاءات المخبرية قبل الجراحة

يظهر الجدول (16) نتائج معايرة الواسم الورمي CA 15-3 قبل الجراحة في جميع مريضات الدراسة، والذي كان مرتفعاً في 27.9% فقط من الحالات وكان طبيعياً في معظم المريضات. أما الواسم الورمي CEA فلم يجر لجميع المريضات قبل الجراحة، ولذلك لم نقدم إحصائيات متعلقة به. ولكن كل من هذين الواسمين قد أجريا بشكل روتيني بعد الجراحة وخلال المتابعة بعد إتمام بروتوكولات المعالجة المساندة، وسنتحدث عن هذه النتائج في فقرة المتابعة لاحقاً.

الجدول (16): توزيع جميع مريضات الدراسة حسب نتيجة معايرة CA 15-3 قبل الجراحة.

المجموعة	العدد	النسبة المئوية
CA 15-3 طبيعي	124	72.1%
CA 15-3 مرتفع	48	27.9%
المجموع	172	100.0%

النتائج: التشخيص النسيجي قبل أو خلال الجراحة

اعتمد تأكيد التشخيص النسيجي لدى مريضات الدراسة على إجراءات مختلفة من مريضة لأخرى. لقد تم وضع التشخيص في معظم الحالات (60.5%) من خلال إجراء الخزعة الاستئصالية. وفي 16.9% من الحالات فقط تم وضع التشخيص من خلال الرشفة بالإبرة الدقيقة (FNA) أو الخزعة بالإبرة اللينة. وقد اعتمد التشخيص كلياً على الخزعة المجمدة أثناء الجراحة في 22.6% من المريضات. وقد أجريت الخزعة المجمدة أثناء الجراحة لتشخيص السرطان إما في المريضات اللواتي لديهن FNA إيجابية أو في المريضات اللواتي لديهن علامات شعاعية نموذجية لسرطان الثدي (Bi-RADS V على الماموغرام). ويظهر الجدول (17) الطريقة التي استخدمت في تأكيد التشخيص النسيجي، والتي اتخذ قرار المعالجة على أساسها. وسنتحدث فيما يلي عن بعض هذه النتائج بشيء من التفصيل.

الجدول (17): توزيع جميع مريضات الدراسة حسب الطريقة التي استخدمت في تأكيد التشخيص.

المجموعة	العدد	النسبة المئوية
الحالات المشخصة بواسطة FNA أو الخزعة اللينة	29	16.9%
الحالات المشخصة بواسطة الخزعة الاستئصالية	104	60.5%
الحالات المشخصة فقط بواسطة الخزعة المجمدة أثناء الجراحة	39	22.6%
المجموع	172	100.0%

في البداية أجريت الرشفة بالإبرة الدقيقة (FNA) في 18 مريضة فقط في هذه الدراسة، أي حوالي 10.5% من جميع المريضات. وقد أجريت جميع هذه الخزعات من الكتلة من خلال الجس المباشر، وجميعها كانت غير موجهة. وقد كانت الخزعة غير مشخصة في حالتين، وفي الحالتين تم اللجوء لاحقاً إلى الخزعة المجمدة أثناء الجراحة لتأكيد التشخيص. وقد كانت النتيجة مشخصة للخبثاءة في 16 مريضة (88.9%)، حيث تظهر هذه النتائج في الجدول (18). ومن الجدير بالذكر أن قرار الاستئصال (سواء استئصال الثدي أو الاستئصال الرباعي) مع تعريف الإبط لم يتخذ بناءً على نتائج FNA لوحدها، وفي حال كانت نتيجة FNA إيجابية فإن تأكيد التشخيص تم من خلال إجراء الخزعة المجمدة أثناء الجراحة.

وبالتالي فإن هذه النتائج تشير إلى أن حساسية FNA في تشخيص سرطان الثدي تبلغ 88.9%، وأن معدلات السلبية الكاذبة تبلغ 11.1%، رغم أن حجم العينة هو من الصغر بحيث لا يمكن اعتبار هذه الأرقام دقيقة.

الجدول (18): توزيع المريضات اللواتي أجري لهن FNA حسب النتيجة بالنسبة لتشخيص السرطان.

المجموعة	العدد	النسبة المئوية
FNA إيجابي للسرطان	16	88.9%
FNA سلبي للسرطان	2	11.1%
المجموع	18	100.0%

ويظهر الجدول (19) توزيع مريضات الدراسة حسب إجراء الخزعة بالإبرة اللبية، حيث أجريت في 7.6% من المريضات فقط (13 مريضة) وكانت تجرى بالجس المباشر (غير موجهة شعاعياً). وكانت الخزعة بالإبرة اللبية مشخصة في جميع الحالات، مما يشير إلى حساسية تبلغ 100%. وبذلك فقد تم تأكيد التشخيص في 29 مريضة من خلال الخزعة بواسطة الإبرة (FNA) في 16 مريضة والإبرة اللبية في 13 مريضة)، كما ذكرنا في الجدول (17) أعلاه.

الجدول (19): توزيع جميع مريضات الدراسة حسب إجراء الخزعة بالإبرة اللبية.

المجموعة	العدد	النسبة المئوية
أجريت الخزعة اللبية	13	7.6%
لم تجر الخزعة اللبية	159	92.4%
المجموع	172	100.0%

وأخيراً فقد استخدمت الخزعة المجمدة لوضع التشخيص في 32% من مريضات الدراسة كما يظهر الجدول (20). وهناك ملاحظتان هامتان بالنسبة لهذه النقطة يجب التنويه إليهما. لقد ذكرنا أعلاه في الجدول (17) أن الخزعة المجمدة قد استخدمت في وضع التشخيص لدى 39 مريضة (22.6%)، ولكن هؤلاء المريضات لم يخضعن لأي وسيلة استقصائية أخرى لوضع التشخيص النسيجي. وهناك 16 مريضة إضافية خضعن لإجراء FNA حيث أظهرت وجود خلايا خبيثة بشكل صريح كما يبين الجدول (18) أعلاه. ولم يتم الاعتماد على هذه النتيجة في وضع القرار الجراحي، وإنما تم اللجوء إلى تأكيد التشخيص من خلال الخزعة المجمدة أثناء الجراحة. وبذلك أصبح مجموع المريضات اللواتي خضعن للخزعة المجمدة أثناء الجراحة هو 55 مريضة أي 32% من الحالات.

أما النقطة الثانية فإن هذه الإحصائيات تشمل الحالات التي خضعت للخزعة المجمدة بهدف وضع التشخيص النسيجي للخبثاءة أو تأكيده، وهي لا تتضمن الحالات التي خضعت للخزعة المجمدة لدراسة حواف القطع في حالات الاستئصال الرباعي (المحافظ على الثدي)، والتي سنتحدث عنها لاحقاً في فقرة الجراحة.

الجدول (20): توزيع جميع مريضات الدراسة حسب إجراء الخزعة المجمدة بهدف وضع أو تأكيد التشخيص (وليس لدراسة الحواف).

المجموعة	العدد	النسبة المئوية
أجريت الخزعة المجمدة	55	32.0%
لم تجر الخزعة المجمدة	117	68.0%
المجموع	172	100.0%

النتائج: الجراحة

بعد تأكيد التشخيص النسيجي لسرطانة الثدي القنوية الغازية، سواءً بالاستقصاءات النسيجية قبل الجراحة أو أثناء الجراحة كما ذكرنا في الفقرة أعلاه، فقد خضعت مريضات الدراسة للجراحة النهائية لسرطان الثدي، والتي شملت استئصال الثدي الرباعي مع تجريف الإبط في 62 مريضة (36%)، واستئصال الثدي الجذري المعدل مع تجريف الإبط في 110 مريضات (64%) وكما يبين الجدول (21). ولم نتدخل في هذه الدراسة بقرار اختيار نوع العمل الجراحي الذي ستخضع له المريضة، وإنما تم اتخاذ القرار بالعملية التي ستخضع لها المريضة وإجراء العمل الجراحي من قبل الأطباء المشرفين في المستشفيات الجامعية التابعة لجامعة دمشق. وجميع هذه الأورام كان قطرها يبلغ 40 ملم أو أقل.

الجدول (21): توزيع جميع مريضات الدراسة حسب نوع العمل الجراحي المجرى.

نوع العمل الجراحي	العدد	النسبة المئوية
استئصال الثدي الرباعي مع تجريف الإبط	62	36.0%
استئصال الثدي الجذري المعدل مع تجريف الإبط	110	64.0%
المجموع	172	100.0%

وقد أجريت 55.2% من العمليات على الثدي الأيسر، أما البقية فقد أجريت على الثدي الأيمن كما يظهر الجدول (22). ويظهر الجدول أيضاً توزيع جهة الإصابة حسب نوع العمل الجراحي الذي خضعت له المريضة.

الجدول (22): توزيع جميع مريضات الدراسة حسب جهة الإصابة بسرطان الثدي ونوع العمل الجراحي المجرى.

نوع العمل الجراحي	جهة الإصابة	العدد	النسبة المئوية
استئصال الثدي الرباعي مع تجريف الإبط	الثدي الأيمن	27	15.7%
	الثدي الأيسر	35	20.3%
استئصال الثدي الجذري المعدل مع تجريف الإبط	الثدي الأيمن	50	29.1%
	الثدي الأيسر	60	34.9%
المجموع		172	100.0%

وقد ذكرنا سابقاً أن الخزعة المجمدة أثناء الجراحة قد أجريت لوضع أو تأكيد التشخيص لدى 55 مريضة. وقد خضعت بعض هؤلاء المريضات لاستئصال الثدي الجذري المعدل وبعضهن لاستئصال الثدي الرباعي. ولكن لدى 28 مريضة (45.2%) من المريضات اللواتي خضعن لاستئصال الثدي الرباعي (أي من أصل 62 مريضة) فقد تم أيضاً دراسة حواف القطع أثناء الجراحة بواسطة الفحص بالخزعة المجمدة، وذلك لتأكيد سلامة الحواف وعدم الحاجة لاستئصال المزيد من نسيج الثدي في محيط سرير الورم. أما في 54.8% من المريضات اللواتي خضعن لاستئصال الثدي الرباعي فلم تجر الخزعة المجمدة لحواف القطع، حيث تم تأكيد سلامة حواف القطع من خلال التشريح المرضي النهائي بعد إنهاء الجراحة. ومن الجدير بالذكر أن حواف القطع قد كانت سليمة في جميع المريضات اللواتي خضعن لاستئصال الثدي الرباعي في هذه الدراسة (62 مريضة). ويظهر الجدول (23) هذه النتائج.

الجدول (23): توزيع المريضات اللواتي خضعن لاستئصال الثدي الرباعي حسب إجراء الخزعة المجمدة لحواف القطع أثناء الجراحة.

إجراء الخزعة المجمدة	العدد	النسبة المئوية
أجريت الخزعة المجمدة	28	45.2%
لم تجر الخزعة المجمدة	34	54.8%
المجموع	62	100.0%

أما بالنسبة لإجراء الخزعة الحارسة في دراسة الإبط فقد كان محدوداً للغاية، حيث أجري لدى 3 مريضات فقط من أصل 98 مريضة لديها عقد غير مجسوسة سريراً (انظر الجدول 16 أعلاه). وبالتالي فإن نسبة إجراء الخزعة الحارسة لدى المريضات اللواتي لديهن استئصال لإجراء هذا الاختبار (أي سلبية العقد المفاوية بالتقييم السريري) قد بلغت 3.1% فقط. وقد كانت نتيجة خزعة العقدة الحارسة إيجابية في جميع هذه الحالات، مما استدعى إجراء تجريف الإبط.

النتائج: التشريح المرضي النهائي

الخطوة التالية في الدراسة كانت تحليل نتائج التشريح المرضي لجميع المريضات. ونبدأ بتحديد توضع الورم الذي يظهر في الجدول (24). ونشاهد بوضوح أن الربع العلوي الوحشي يشكل أشيع التوضع على الإطلاق (66.9%)، أما أقل هذه التوضعات شيوعاً فهو الربع السفلي الإنسي (7 حالات فقط ونسبة 4%).

ويظهر نفس الجدول توضع الورم حسب نوع العمل الجراحي المجرى لدى المريضة. والملاحظة الأبرز في هذا الجدول هي عدم إجراء استئصال الثدي الرباعي في أي ورم مركزي التوضع، رغم أن التوضع المركزي للورم لم يعد يشكل مضاد استئصال لاستئصال الثدي الرباعي.

الجدول (24): توزيع جميع مريضات الدراسة حسب توضع الورم مع إظهار توزيع الحالات بين مجموعتي الدراسة.

توضع الورم		جميع الحالات		الاستئصال الرباعي		الاستئصال الجذري المعدل	
العدد	النسبة المئوية	العدد	النسبة المئوية	العدد	النسبة المئوية	العدد	النسبة المئوية
115	66.9%	53	85.5%	62	56.4%		
15	8.7%	4	6.5%	11	10.0%		
8	4.7%	3	4.8%	5	4.5%		
7	4.0%	2	3.2%	5	4.5%		
27	15.7%	0	0.0%	27	24.6%		
172	100.0%	62	100.0%	110	100.0%		

إن الهدف من هذا البحث هو مقارنة مجموعتي الدراسة حسب حجم الورم، ولذلك فإننا سنقدم تفصيلات كبيرة حول النتائج في جميع الجداول التي تظهر حجم الورم. ونبدأ بالجدولين (25) و(26) اللذين يظهران توزيع جميع مريضات الدراسة حسب حجم الورم مع توزيع المريضات بين مجموعتي الدراسة. ويبين الأول منهما توزيع حجم الورم حسب التصنيف المرحلي T. ورغم أن المرحلة T2 تشمل الأورام التي يفوق قطرها 2 سم ويصل حتى 5 سم كحد أعظمي، إلا أن هذه الدراسة شملت الأورام التي يبلغ قطرها 40 ملم أو أقل. وبالتالي فإن المرحلة T2 في دراستنا تقتصر على الأورام التي يبلغ قطرها 40 ملم كحد أعظمي. ومن الجدير بالذكر أيضاً أن جميع الحالات التي يمتد فيها الورم إلى الجلد أو جدار الصدر أو بيدي علامة قشر البرتقال (المرحلة T4) قد استبعدت من الدراسة.

ويلاحظ أن معظم أورام الدراسة كانت ضمن المرحلة T2 (115 حالة أو 66.9% من المريضات)، أما الأورام الصغيرة فقد شكلت حوالي ثلث الحالات. ويفصل الجدول (26) أكثر في حجم الأورام المدروسة في هذا البحث. ونلاحظ مجدداً قلة عدد الأورام الصغيرة (الورم أقل من 1 سم في 22 حالة فقط أي حوالي 12.8% من المريضات)، ومعظم الأورام كانت كبيرة الحجم في المجموعة 3.1-4 سم (وذلك في 60 حالة أي حوالي 34.9% من المريضات).

أما بالنسبة لتوزيع الحالات بين مجموعتي الدراسة حسب حجم الورم فإن الجداول (25) و(26) تظهر أن الجراحين يميلون بشكل واضح لإجراء استئصال الثدي الجذري المعدل في الأورام الأكبر حجماً. فقد شكلت الأورام التي يبلغ قطرها 3.1-4 سم 27.4% من عمليات استئصال الثدي الرباعي، مقابل 39.1% من عمليات استئصال الثدي الجذري المعدل. وقد شوهد العكس عند النظر إلى الأورام الصغيرة، حيث شكلت الأورام التي يقل قطرها عن 1 سم حوالي 14.5% من عمليات الاستئصال الرباعي مقابل 11.8% من عمليات الاستئصال الجذري المعدل.

الجدول (25): توزيع جميع مريضات الدراسة حسب التصنيف المرحلي لحجم الورم (T) مع إظهار توزيع الحالات بين مجموعتي الدراسة.

حجم الورم	جميع الحالات		الاستئصال الرباعي		الاستئصال الجذري المعدل	
	العدد	النسبة المئوية	العدد	النسبة المئوية	العدد	النسبة المئوية
T1 (≥ 2 سم)	57	33.1%	22	35.5%	35	31.8%
T2 (2.1-4 سم)	115	66.9%	40	64.5%	75	68.2%
المجموع	172	100.0%	62	100.0%	110	100.0%

الجدول (26): توزيع جميع مريضات الدراسة حسب حجم الورم مع إظهار توزيع الحالات بين مجموعتي الدراسة.

حجم الورم	جميع الحالات		الاستئصال الرباعي		الاستئصال الجذري المعدل	
	العدد	النسبة المئوية	العدد	النسبة المئوية	العدد	النسبة المئوية
≥ 1 سم	22	12.8%	9	14.5%	13	11.8%
1.1-2 سم	35	20.3%	13	21.0%	22	20.0%
2.1-3 سم	55	32.0%	23	37.1%	32	29.1%
3.1-4 سم	60	34.9%	17	27.4%	43	39.1%
المجموع	172	100.0%	62	100.0%	110	100.0%

بعد دراسة حجم الورم بالتفصيل تم دراسة توزيع الحالات حسب التصنيف المرحلي النهائي للعقد اللمفاوية بالتشريح المرضي. يظهر الجدول (27) هذا التوزيع حسب pN مع توزيع الحالات على مجموعتي الدراسة. ويتضمن الجدول عدد العقد اللمفاوية الإبطية المصابة من بين جميع العقد اللمفاوية المجرفة حسب تقرير التشريح المرضي النهائي. وقد تراوح عدد العقد اللمفاوية المجرفة من الإبط بين 10 عقد و 22 عقدة لمفاوية.

أما عدد العقد المصابة من بين هذه العقد فقد تراوح من الصفر وحتى 9 عقد. ومن الجدير بالذكر أنه لم تشاهد في الدراسة أي حالة في المرحلة pN3 (أي لم يصل عدد العقد اللمفاوية المصابة في أي حالة إلى 10 عقد أو أكثر). ولذلك فإن جميع الحالات قد توزعت في المراحل الثلاثة الأولى من التصنيف pN حسب تصنيف الهيئة المشتركة الأمريكية للسرطان (AJCC).

الجدول (27): توزيع جميع مريضات الدراسة حسب التصنيف المرحلي للعقد اللمفاوية (pN) مع إظهار توزيع الحالات بين مجموعتي الدراسة.

حجم الورم	جميع الحالات		الاستئصال الرباعي		الاستئصال الجذري المعدل	
	العدد	النسبة المئوية	العدد	النسبة المئوية	العدد	النسبة المئوية
pN0 (لا توجد عقد مصابة)	38	22.1%	17	27.4%	21	19.1%
pN1 (1-3 عقد)	69	40.1%	23	37.1%	46	41.8%
pN2 (4-9 عقد)	65	37.8%	22	35.5%	43	39.1%
المجموع	172	100.0%	62	100.0%	110	100.0%

ورغم أن هذا الموضوع لا يدخل في صلب الدراسة إلا أننا قد قمنا بدراسة درجة التمايز النسيجي للورم، حيث يظهر الجدول (28) توزيع الحالات حسب الدرجة النسيجية. ويلاحظ سيطرة الحالات متوسطة التمايز وبنسبة 59.3% من الحالات، في حين تشكل الحالات جيدة التمايز النسبة الدنيا من الحالات وبنسبة 12.8%.

الجدول (28): توزيع جميع مريضات الدراسة حسب درجة التمايز النسيجي للورم (G).

النسبة المئوية	العدد	درجة التمايز النسيجي
12.8%	22	G1 (جيد التمايز)
59.3%	102	G2 (متوسط التمايز)
27.9%	48	G3 (سيء التمايز)
100.0%	172	المجموع

بالإضافة إلى ذلك فقد لاحظنا أن دراسة المستقبلات الهرمونية للورم قد أصبحت تجرى بشكل روتيني، حيث خضعت جميع مريضات الدراسة لدراسة مستقبلات الإستروجين والبروجسترون، وتظهر النتائج بالتفصيل في الجداول (29) حتى (31). أما مستقبلات Her-2 فلم يتم إجراؤها في جميع مريضات الدراسة.

يتم دراسة المستقبلات الهرمونية من خلال تطبيق التلوينات المناعية وتحديد نسبة الخلايا التي تأخذ التلوينات وكذلك شدة التلون في الخلايا. وقد اعتبرت المستقبلات الهرمونية إيجابية بشكل صريح حين تكون نسبة التلون أكثر من 50%، وتعتبر إيجابية بشكل خفيف حين تبلغ نسبة التلون 10-50%، أما حين تكون نسبة التلون أقل من 10% فهي تعتبر سلبية. وتتم دراسة نسبة الإيجابية في كل من مستقبلات الإستروجين والبروجسترون على حدى.

ويظهر الجدولان (29) و (30) أن حوالي ثلث الأورام كانت سلبية مستقبلات الإستروجين أو سلبية مستقبلات البروجسترون. أما الجدول (31) فهو يظهر بوضوح أن سلبية مستقبلات الإستروجين والبروجسترون معاً قد شوهدت في 11% فقط من الحالات، وأن هذه المستقبلات قد كانت إيجابية معاً في أقل بقليل من نصف المريضات (حوالي 43.6% من الحالات). وسنذكر لاحقاً في فقرة المعالجة المساندة أن المعالجة الهرمونية قد أعطيت في حوالي 89% من المريضات اللواتي اعتبرت المستقبلات الهرمونية لديهن إيجابية، وهذا الرقم يمثل إجمالي المجموعات الثلاث الأولى في الجدول (31)، في حين أن المجموعة الرابعة (سلبية مستقبلات الإستروجين والبروجسترون معاً) لم تتلقى هذه المعالجة.

الجدول (29): توزيع مريضات الدراسة حسب نتيجة المستقبلات الهرمونية ER.

النسبة المئوية	العدد	المستقبلات الهرمونية
30.2%	52	سلبية (> 10%)
32.0%	55	إيجابية خفيفة (10-50%)
37.8%	65	إيجابية صريحة (< 50%)
100.0%	172	المجموع

الجدول (30): توزيع مريضات الدراسة حسب نتيجة المستقبلات الهرمونية PR.

النسبة المئوية	العدد	المستقبلات الهرمونية
37.2%	64	سلبية (> 10%)
37.8%	65	إيجابية خفيفة (10-50%)
25.0%	43	إيجابية صريحة (< 50%)
100.0%	172	المجموع

الجدول (31): توزع مريضات الدراسة حسب نتيجة المستقبلات الهرمونية PR و ER معاً.

النسبة المئوية	العدد	المستقبلات الهرمونية
43.6%	75	P(+) E(+)
26.2%	45	P(-) E(+)
19.2%	33	P(+) E(-)
11.0%	19	P(-) E(-)
100.0%	172	المجموع

وأخيراً فقد تم توزيع المريضات في الدراسة حسب التصنيف المرحلي النهائي للورم. ويجب أن نذكر أن جميع الحالات في المرحلة III (وعدها 65 حالة) كانت ضمن المرحلة IIIa حصرياً. أما المرحلة IIIb فهي تشمل الأورام T4 (امتداد الورم إلى الجلد أو جدار الصدر، علامة قشر البرتقال، أو سرطان الثدي الالتهابي) والتي لم تدخل في الدراسة. وكذلك المرحلة IIIc التي تشمل الأورام pN3 (إصابة 10 عقد لمفاوية أو أكثر)، والتي لم تشاهد أي حالة منها أيضاً. ويظهر الجدول (32) أن معظم مريضات الدراسة في المرحلة II وبنسبة 44.8%، وكانت النسبة الدنيا من المريضات في المرحلة I وبنسبة 17.4% فقط.

ولدى دراسة توزيع الحالات حسب التصنيف المرحلي للورم وحسب العمل الجراحي المجرى حسب التصنيف المرحلي للورم كما يظهر الجدول (32) فيلاحظ من جديد سيطرة الحالات المبكرة على مجموعة استئصال الثدي الرباعي، حيث أجريت 21% من العمليات الجراحية في مجموعة استئصال الثدي الرباعي على الأورام المبكرة في المرحلة I، وذلك مقارنة بـ 15.5% من العمليات في مجموعة الاستئصال الجذري المعدل. أما في المراحل المتقدمة فيشاهد العكس، حيث أجريت 35.5% من عمليات استئصال الثدي الرباعي على أورام في المرحلة III، في حين أن هذه المرحلة قد شكلت 39.1% من الأورام التي أجري فيها الاستئصال الجذري المعدل.

الجدول (32): توزيع جميع مريضات الدراسة حسب التصنيف المرحلي النهائي للورم موزعة على مجموعتي الدراسة.

التصنيف المرحلي	جميع الحالات		الاستئصال الرباعي		الاستئصال الجذري المعدل	
	النسبة المئوية	العدد	النسبة المئوية	العدد	النسبة المئوية	العدد
I	17.4%	30	21.0%	13	15.5%	17
II	44.8%	77	43.5%	27	45.4%	50
III	37.8%	65	35.5%	22	39.1%	43
المجموع	100.0%	172	100.0%	62	100.0%	110

النتائج: المعالجة المساندة

بعد إجراء الجراحة وصنوبر نتيجة التشريح المرضي مع وضع التصنيف المرحلي النهائي للورم وتحديد حالة المستقبلات الهرمونية، فإن جميع المريضات في الدراسة قد خضعن للمعالجة المساندة التالية للجراحة. وقد شملت هذه المعالجة كلاً من المعالجة الكيماوية والشعاعية لدى جميع المريضات، وقد تم استبعاد أي مريضة لم تتلق المعالجة الكيماوية أو الشعاعية. كما تمت إضافة المعالجة الهرمونية في معظم المريضات.

المعالجة الكيماوية

أعطيت المعالجة الكيماوية لجميع المريضات في هذه الدراسة، وذلك حسب البروتوكولات المستخدمة في مستشفى البيروني الجامعي. ويتم اختيار البروتوكول المناسب حسب عدة عوامل مثل عمر المريضة، الأمراض السابقة، الحالة العامة، الوظيفة القلبية، العوامل الإنذارية، وحالة مستقبلات Her-2.

وتشمل البروتوكولات التي استخدمت لدى مريضات الدراسة كلاً من الخيارات التالية:

1. FEC (5-فلورويوراسيل، إبيروبيسين، سيكلوفوسفاميد): ويعطى على 6 جرعات.
 2. CMF (سيكلوفوسفاميد، ميتوتريكسات، 5-فلورويوراسيل): ويعطى على 6 جرعات.
 3. FAC (5-فلورويوراسيل، أدرياميسين، سيكلوفوسفاميد): ويعطى على 6 جرعات.
 4. EC (إبيروبيسين، سيكلوفوسفاميد): ويعطى على 6 جرعات.
 5. AC (أدرياميسين، سيكلوفوسفاميد): ويعطى على 4 أو 6 جرعات.
 6. T ← AC (بإضافة التاكسانات): تعطى 4 جرعات من البروتوكول الأول ثم تضاف 4 جرعات من الباكلينيتاكسيل.
 7. T ← FEC (بإضافة التاكسانات): تعطى 3 جرعات من البروتوكول الأول ثم تضاف 3 جرعات من الدوسيتاكسيل.
- وقد تحدثنا عن البروتوكولات العالمية المستخدمة في المعالجة الكيماوية لسرطان الثدي سابقاً، حيث تظهر بالتفصيل في الجدول (21) من الدراسة النظرية (الصفحة 84). ويلاحظ أن بعض البروتوكولات المتبعة في مستشفى البيروني الجامعي مختلفة قليلاً عن البروتوكولات العالمية. وعلى سبيل المثال فإن التاكسانات (مثل الباكلينيتاكسيل) تعطى عادة بعد الأدرياميسين والسيكلوفوسفاميد (T ← AC). ورغم أن هذه المشاركة مستخدمة لدينا، إلا أن التاكسانات قد استخدمت أيضاً بعد 5-فلورويوراسيل، إبيروبيسين، سيكلوفوسفاميد (T ← FEC).

وننوه أن مستقبلات Her-2 لم تجر لجميع المريضات في الدراسة كما ذكرنا أعلاه في فقرة المستقبلات الهرمونية. وحتى حين كانت هذه المستقبلات إيجابية فإن الدواء النوعي لها – وهو ترستوزوماب (Herceptin) – لم يستخدم إلا في حالات قليلة. رغم أن التوصيات العالمية تقول بضرورة استعماله لمدة سنة واحدة بعد انتهاء البروتوكول الأساسي المتبع من المعالجة الكيماوية.^[285]

المعالجة الشعاعية

استخدمت المعالجة الشعاعية في جميع مريضات الدراسة. تلقت مريضات استئصال الثدي الجذري المعدل جرعة إجمالية تبلغ 50 غراي موزعة على جلسات بحيث يطبق في الجلسة الواحدة 1.8-2 غراي. وتعطى الجلسات يومياً لمدة 5 أيام في الأسبوع مع استراحة لمدة يومين، ويتم الاستمرار بها لمدة 5 أسابيع تقريباً حتى إتمام الجرعة المقررة. وهذا البروتوكول مشابه للبروتوكولات العالمية المستخدمة في المعالجة الشعاعية، والتي تحدثنا عنها سابقاً في الدراسة النظرية (انظر الصفحة 78).

أما في مريضات استئصال الثدي الرباعي (واللواتي تشكل المعالجة الشعاعية لديهن جزءاً أساسياً من المعالجة) فقد أعطيت نفس الجرعة المذكورة أعلاه، ولكن مع إضافة جرعة داعمة على الندبة الجراحية بحيث تشمل سرير الورم بالإضافة إلى 3 سم حول سرير الورم. وبذلك تصل الجرعة الشعاعية الإجمالية إلى 60-66 غراي تجزأ بنفس الطريقة المستخدمة في استئصال الثدي الجذري المعدل، وبذلك فإن إتمام الجرعة الكاملة يحتاج إلى حوالي 6 أسابيع من المعالجة.

المعالجة الهرمونية إشارة إلى البروتوكولات

تمت إضافة المعالجة الهرمونية في معظم المريضات في هذه الدراسة، وذلك في حال كانت المستقبلات الهرمونية إيجابية، أي في 89% من المريضات حسب الجدول (31). وقد شكل التاموكسيفين أشيع الأدوية المستخدمة في المعالجة الهرمونية، حيث أعطي بجرعة 20 ملغ مرة واحدة يومياً على أن تتناوله المريضة لمدة 5 سنوات (بما يتجاوز فترة المتابعة في دراستنا). وقد أعطيت بعض المريضات مثبطات الأروماتاز مثل أناسترازول وليتروزول.

النتائج: استقصاءات المتابعة

بعد إجراء المعالجة الجراحية والانتهاؤ من جرعات المعالجة الشعاعية والكيماوية فإن جميع المريضات قد خضعن للمتابعة الدورية. تضمن بروتوكول المتابعة في مستشفى البيروني الجامعي مراجعة المريضة كل ثلاثة أشهر حتى انتهاء فترة المتابعة التي بلغت 18 شهراً. وفي كل مراجعة كانت المريضة تخضع للتقييم السريري والمخبري والشعاعي الذي يشمل الاختبارات التالية:

1. القصة السريرية والفحص السريري.
2. صورة الصدر وإيكو البطن.
3. معايرة الواسمات الورمية (CA15-3 و CEA).
4. يضاف الماموغرام إلى هذه الاستقصاءات إذا كانت المريضة قد خضعت لاستئصال الثدي الرباعي.

وقد اعتبر أن المريضة لا تعاني النكس إذا كانت نتائج هذه الاختبارات طبيعية لتراجع بعد ثلاثة أشهر لإعادة التقييم. أما إذا كانت هناك أي موجودات إيجابية في هذا التقييم فيتم الانتقال إلى المرحلة الثانية في التقييم، وذلك على النحو التالي:

- إذا كانت هناك أي دلائل على النكس الموضعي أو الناحي بالفحص السريري يتم إجراء الخزعة من الآفات الجديدة (إما الخزعة بالإبرة أو الخزعة الاستئصالية).
- إذا كانت هناك أي أعراض جديدة لدى المريضة يتم إجراء الاستقصاءات الموجهة حسب طبيعة هذه الأعراض، كأن يجرى تصوير الدماغ بالرنين المغناطيسي في حال وجود صداع حديث لدى المريضة، أو إجراء ومضان العظام في حال حدوث آلام عظمية حديثة العهد.
- إذا كانت نتائج أي من الاختبارات إيجابية فيتم تركيز الاستقصاء على العضو المصاب، حيث يجرى التصوير الطبقي المحوري للصدر في حال إيجابية صورة الصدر البسيطة، ويجري التصوير الطبقي المحوري للبطن في حال إيجابية إيكو البطن.

وننوه إلى قيمة الواسمات الورمية في كشف بعض حالات النكس من خلال بعض الملاحظات في مرضى الدراسة، والتي كانت تجرى في كل زيارة للمتابعة ولدى جميع المريضات. رغم أن بعض الحالات قد أبدت ارتفاعاً في مستوى الواسمات الورمية (وخصوصاً CA 15-3)، إلا أن الكثير من حالات النكس الموضعي والبعيد لم تترافق مع ارتفاع في أي من الواسمات الورمية، حيث كانت الواسمات طبيعية رغم النكس الواضح.

ويظهر الجدول (33) أن CA15-3 قد ارتفع خلال فترة المتابعة في 11 من أصل 25 مريضة حدث لديها النكس (44.0%)، وقد حدث هذا الارتفاع قبل 3-5 أشهر من كشف النكس، وبالتالي فإن الارتفاع يمكن أن يفيد في كشف النكس قبل ظهوره سريرياً أو شعاعياً. ولكن رغم ذلك فإن هذا الواسم الورمي قد كان طبيعياً في 56% من الحالات رغم وجود النكس لدى المريضة.

الجدول (33): توزيع مريضات الدراسة اللواتي حدث لديهن النكس حسب ارتفاع CA 15-3 خلال فترة المتابعة.

حالة CA15-3	العدد	النسبة المئوية
ارتفاع CA15-3	11	44.0%
عدم ارتفاع CA15-3	14	56.0%
المجموع	25	100.0%

وسنتحدث عن نتائج استقصاءات المتابعة وطريقة كشف الحالات الناكسة وتبديرها بشكل مفصل عند مناقشة النتائج المتعلقة بالنكس الموضعي، الناحي، والبعيد في الفقرات التالية.

النتائج: معدلات النكس

لقد شوهد النكس الورمي في هذه الدراسة لدى 25 مريضة من أصل 172 مريضة (14.5%). وتوزعت هذه الحالات على النكس الموضعي، النكس الناحي، والنكس البعيد، وحدث النكس لدى بعض المريضات في أكثر من مكان في الوقت نفسه. وقد تمت دراسة معدلات النكس خلال فترة المتابعة التي بلغت 18 شهراً في هذه الدراسة. ومن الجدير بالذكر أن جميع حالات النكس التي حدثت في هذه الدراسة قد حدثت خلال 12-18 شهراً من إجراء العمل الجراحي، ولم تشاهد أي حالة نكس خلال السنة الأولى بعد الجراحة.

وسنتحدث في الفقرات التالية عن معدل حدوث كل نمط من أنماط النكس مع إجراء التحليل الإحصائي لمقارنة هذه المعدلات بين مجموعتي الدراسة. وفي النهاية سنقارن معدلات النكس الإجمالي بين مجموعتي الدراسة.

دراسة النكس الموضعي

يعرف النكس الموضعي بأنه حدوث النكس في جدار الصدر إذا كانت المريضة قد خضعت لاستئصال الثدي الجذري المعدل، أو حدوث النكس في نسيج الثدي المتبقي إذا كانت المريضة قد خضعت لاستئصال الثدي الربيعي، حتى لو حدث النكس في ربع آخر من الثدي مختلف عن موضع الورم البدئي. ويظهر الجدول (34) توزيع جميع مريضات الدراسة حسب نسب النكس الموضعي. وقد قمنا باستخدام اختبار مان-وتني (Mann-Whitney U) للمقارنة بين حدوث النكس وفقاً لنوع الجراحة لمقارنة عينتين مستقلتين.

وقد حدث النكس الموضعي في 15 مريضة من أصل 172 مريضة في الدراسة خلال فترة الدراسة، أي بنسبة 8.7%. ويظهر الجدول أن النكس الموضعي قد حدث في 7.3% من المريضات اللاتي خضعن لاستئصال الثدي الجذري المعدل، وذلك مقارنة بـ 11.3% من المريضات اللاتي أجري لهن جراحة استئصال الثدي الربيعي.

ومن أجل المقارنة بين عدد حالات حدوث النكس الموضعي في مجموعتي الجراحة والبحث عن أي فرق هام إحصائياً بين المجموعتين تم إجراء اختبار مان-وتني وفقاً لهذا الاختبار، حيث بلغت قيمة المعنوية (p-Value) 0.371، وهي أكبر من مستوى الدلالة الإحصائية المعتمدة في البحث ($\alpha=0.05$). مما يشير إلى عدم وجود فرق ذو دلالة إحصائية بين عدد حالات حدوث النكس الموضعي وفقاً لنوع الجراحة التي أجريت لمجموعتي المريضات. وبالتالي لا يوجد فرق واضح في معدلات النكس الموضعي بين استئصال الثدي الربيعي واستئصال الثدي الجذري المعدل في الكارسينوما القنوية الغازية التي يصل قطرها إلى 40 ملم.

الجدول (34): توزيع جميع مريضات الدراسة حسب نسبة النكس الموضعي.

المجموعة الجراحية	عدد جميع المريضات في المجموعة	عدد المريضات اللواتي حدث لديهن النكس الموضعي	النسبة المئوية	Mann-Whitney U	P-value
استئصال الثدي الجذري المعدل	110	8	7.3%	3273	0.371
استئصال الثدي الربيعي	62	7	11.3%		
المجموع	172	15	8.7%		

الخطوة الثانية في دراسة النكس الموضعي تمثلت بدراسة معدلات حدوث هذا النوع من النكس حسب التصنيف المرحلي لحجم الورم (T)، والذي يظهر في الجدول (35). يظهر الجدول أن النكس الموضعي قد حدث في 8 حالات في مجموعة استئصال الثدي الجذري المعدل، وكانت حالة واحدة منهن فقط من أصل 35 حالة في المرحلة T1 (2.9%) و 7 حالات من أصل 75 حالة في المرحلة T2 (9%). أما في مجموعة استئصال الثدي الرباعي فقد حدث النكس في حالة واحدة من أصل 22 مريضة في المرحلة T1 (5%) وفي 6 حالات من أصل 40 مريضة في المرحلة T2 (15%).

ونقدم فيما يلي التحليل الإحصائي للنتائج السابقة بالتفصيل لتحديد أي اختلاف هام إحصائياً بين مجموعتي الدراسة كما يظهر في الجدول (35)، وذلك على النحو التالي:

- بالنسبة للتصنيف المرحلي لحجم الورم (T1): تم إجراء التحليل الإحصائي للمقارنة بين نسبة النكس الموضعي في مجموعة استئصال الثدي الجذري المعدل (2.9%) وفي مجموعة استئصال الثدي الرباعي (4.5%). أجريت المقارنة باستخدام اختبار مان-وتني حيث بلغت قيمة المعنوية (P-value) 0.738، وهي أكبر من مستوى الدلالة الإحصائية ($\alpha=0.05$). وبالتالي لا يوجد فرق هام إحصائياً بين عدد حالات حدوث النكس الموضعي بين مجموعتي الجراحة بالنسبة للتصنيف المرحلي لحجم الورم T1.
- بالنسبة للتصنيف المرحلي لحجم الورم (T2): تم إجراء التحليل الإحصائي للمقارنة بين نسبة النكس الموضعي في مجموعة استئصال الثدي الجذري المعدل (9.3%) وفي مجموعة استئصال الثدي الرباعي (15%). أجريت المقارنة باستخدام اختبار مان-وتني حيث بلغت قيمة المعنوية (P-value) 0.362، وهي أكبر من مستوى الدلالة الإحصائية ($\alpha=0.05$). وبالتالي لا يوجد فرق هام إحصائياً بين عدد حالات حدوث النكس الموضعي بين مجموعتي الجراحة بالنسبة للتصنيف المرحلي للورم T2.

الجدول (35): التحليل الإحصائي لمعدلات النكس الموضعي موزعة بالنسبة للتصنيف المرحلي لحجم الورم (T).

P-Value	Mann-Whitney U	نوع الجراحة								التصنيف المرحلي حجم الورم
		استئصال الثدي الرباعي				استئصال الثدي الجذري المعدل				
		عدم حدوث النكس الموضعي		حدوث النكس الموضعي		عدم حدوث النكس الموضعي		حدوث النكس الموضعي		
		النسبة المئوية	العدد	النسبة المئوية	العدد	النسبة المئوية	العدد	النسبة المئوية	العدد	
0.738	378.5	%95.5	21	%4.5	1	%97.1	34	%2.9	1	T1
0.362	1415	%85.0	34	%15.0	6	%90.7	68	%9.3	7	T2
—	—	%88.7	55	%11.3	7	%92.7	102	%7.3	8	المجموع

بعد ذلك تمت مقارنة معدلات النكس الموضعي بين مجموعتي الدراسة بالنسبة لحجم الورم المفصل، كما يظهر الجدول (36). ويظهر الجدول أن معدلات النكس الموضعي المرافقة لاستئصال الثدي الجذري المعدل تراوحت بين 0% في الأورام التي يبلغ حجمها 1 سم أو أقل وحتى 11.6% في الأورام التي يبلغ حجمها 3.1-4 سم. أما في استئصال الثدي الرباعي فقد تراوحت معدلات النكس الموضعي من 0% في الأورام الأصغر حجماً وحتى 23.5% في الأورام التي يبلغ حجمها 3.1-4 سم. وقد أجري التحليل الإحصائي للنتائج السابقة بالتفصيل لتحديد أي اختلاف هام إحصائياً بين مجموعتي الدراسة كما يظهر بالتفصيل في الجدول (36)، وذلك على النحو التالي:

- الأورام التي يبلغ قطرها ≥ 1 سم: نلاحظ عدم حدوث أي حالة نكس موضعي في مجموعتي الدراسة. وبالتالي لا يوجد فرق هام إحصائياً في معدلات النكس الموضعي بين مجموعتي الجراحة بالنسبة لهذه الأورام الصغيرة.
- الأورام التي يبلغ قطرها 1.1-2 سم: حدث النكس الموضعي في 2.5% من المريضات اللاتي خضعن لاستئصال الثدي الجذري المعدل، وذلك مقابل 7.7% من المريضات اللاتي خضعن لاستئصال الثدي الرباعي. وأظهر تحليل النتائج حسب اختبار مان-وتني وفقاً لهذا الاختبار أن قيمة المعنوية (P-value) قد بلغت 0.88، وهي أكبر من مستوى الدلالة الإحصائية ($\alpha=0.05$). وبالتالي لا يوجد فروق ذات دلالة إحصائية بين عدد حالات حدوث النكس الموضعي بين مجموعتي الجراحة بالنسبة للأورام التي يبلغ قطرها 1.1-2 سم.
- الأورام التي يبلغ قطرها 2.1-3 سم: حدث النكس الموضعي لدى 6.3% من المريضات اللاتي خضعن لاستئصال الثدي الجذري المعدل، وذلك مقارنة بـ 8.7% من المريضات اللاتي خضعن لاستئصال الثدي الرباعي. وقد أظهرت المقارنة باستخدام اختبار مان-وتني وفقاً لهذا الاختبار أن قيمة المعنوية (P-value) قد بلغت 0.732، وهي أكبر من مستوى الدلالة الإحصائية ($\alpha=0.05$). وبالتالي لا يوجد فروق هامة إحصائياً في عدد حالات حدوث النكس الموضعي بين مجموعتي الجراحة بالنسبة للأورام 2.1-3 سم.

- الأورام التي يبلغ قطرها 4-3.1 سم: حدث النكس الموضعي لدى 11.6% من المريضات اللاتي خضعن لاستئصال الثدي الجذري المعدل، وذلك مقارنة بـ 23.5% من المريضات اللاتي خضعن لاستئصال الثدي الرباعي. وقد أظهرت المقارنة باستخدام اختبار مان-ويتني أن قيمة المعنوية (p-value) قد بلغت 0.0224، وهي أصغر من مستوى الدلالة الإحصائية ($\alpha=0.05$). وبالتالي يوجد فرق ذو دلالة إحصائية في عدد حالات حدوث النكس الموضعي بين مجموعتي الجراحة بالنسبة للأورام 4-3.1 سم.

الجدول (36): التحليل الإحصائي لمعدلات النكس الموضعي موزعة بالنسبة لحجم الورم بشكل مفصل.

P-Value	Mann-Whitney U	نوع الجراحة								حجم الورم بشكل مفصل
		استئصال الثدي الرباعي				استئصال الثدي الجذري المعدل				
		عدم حدوث النكس الموضعي		حدوث النكس الموضعي		عدم حدوث النكس الموضعي		حدوث النكس الموضعي		
		النسبة المئوية	العدد	النسبة المئوية	العدد	النسبة المئوية	العدد	النسبة المئوية	العدد	
1	58.5	%100	9	%0.0	0	%100	13	%0.0	0	1 ≥ سم
0.88	138.5	%92.3	12	%7.7	1	%95.5	21	%4.5	1	1-1.2 سم
0.732	359.0	%91.3	21	%8.7	2	%93.8	30	%6.3	2	1.3-2 سم
0.0224	243.0	%76.5	13	%23.5	4	%88.4	38	%11.6	5	2.1-4 سم
–		%88.7	55	%11.3	7	%92.7	102	%7.3	8	المجموع

بعد ذلك قمنا بمقارنة معدلات النكس الموضعي بين مجموعتي الدراسة بالنسبة للتصنيف المرحلي للورم (staging)، وذلك كما يظهر الجدول (37). ويظهر الجدول أن معدلات النكس الموضعي المرافقة لاستئصال الثدي الجذري المعدل تراوحت بين 0% في المرحلة I وحتى 14% في المرحلة III. أما في استئصال الثدي الرباعي فقد تراوحت معدلات النكس الموضعي من 0% في المرحلة I وحتى 22.7% في المرحلة III. ومن الواضح أن معدلات النكس الموضعي تزداد مع زيادة مرحلة الورم الإجمالية حسب TNM. وقد أجري التحليل الإحصائي للنتائج السابقة بالتفصيل لتحديد أي اختلاف هام إحصائياً بين مجموعتي الدراسة كما يظهر الجدول (37) بالتفصيل، وذلك على النحو التالي:

- الأورام في المرحلة I: نلاحظ عدم وجود أي حالة نكس موضعي في مجموعتي المرض، وبالتالي لا يوجد فرق هام إحصائياً في نسبة حدوث النكس الموضعي بين مجموعتي الجراحة للأورام في المرحلة I.
- الأورام في المرحلة II: حدث النكس الموضعي في 4% من المريضات اللاتي خضعن لاستئصال الثدي الجذري المعدل، وذلك مقابل 7.4% من المريضات اللاتي خضعن لاستئصال الثدي الرباعي. وقد أظهر تحليل هذه النتيجة الإحصائية باستخدام اختبار مان-ويتني أن قيمة المعنوية (p-value) قد بلغت 0.523، وهي أكبر من مستوى الدلالة الإحصائية ($\alpha=0.05$). وبالتالي لا يوجد فرق هام إحصائياً في نسبة حدوث النكس الموضعي بين مجموعتي الجراحة بالنسبة للأورام في المرحلة II.
- الأورام في المرحلة III: حدث النكس الموضعي في 14% من المريضات اللاتي خضعن لاستئصال الثدي الجذري المعدل، وذلك مقابل 22.7% من المريضات اللاتي خضعن لاستئصال الثدي الرباعي. وقد أظهر تحليل هذه النتيجة الإحصائية باستخدام اختبار مان-ويتني أن قيمة المعنوية (p-value) قد بلغت 0.375، وهي أكبر من مستوى الدلالة الإحصائية ($\alpha=0.05$). وبالتالي لا يوجد فرق هام إحصائياً في نسبة حدوث النكس الموضعي بين مجموعتي الجراحة بالنسبة للأورام في المرحلة III.

الجدول (37): التحليل الإحصائي لمعدلات النكس الموضعي موزعة بالنسبة للتصنيف المرحلي للورم.

P-Value	Mann-Whitney U	نوع الجراحة								التصنيف المرحلي للورم
		استئصال الثدي الرباعي				استئصال الثدي الجذري المعدل				
		عدم حدوث النكس الموضعي		حدوث النكس الموضعي		عدم حدوث النكس الموضعي		حدوث النكس الموضعي		
		النسبة المئوية	العدد	النسبة المئوية	العدد	النسبة المئوية	العدد	النسبة المئوية	العدد	
1	110.5	%100	13	%0.0	0	%100	17	%0.0	0	I
0.523	652.0	%92.6	25	%7.4	2	%96.0	48	%4.0	2	II
0.375	431.5	%77.3	17	%22.7	5	%86.0	37	%14.0	6	III
		%88.7	55	%11.3	7	%92.7	102	%7.3	8	المجموع

وباختصار فإن التحليل الإحصائي لنتائج الدراسة قد أظهر عدم وجود أي فرق هام من الناحية الإحصائية في نسب حدوث النكس الموضعي بين استئصال الثدي الجذري المعدل مع تجريف الإبط وبين استئصال الثدي الرباعي مع تجريف الإبط في سرطان الثدي القنوي الغازي الذي يبلغ قطره 40 ملم أو أقل، وذلك عند المقارنة بالنسبة لحجم الورم والتصنيف المرحلي الإجمالي للورم، إلا في الأورام التي يبلغ قطرها 4-3.1 سم، حيث وجد أن نسبة النكس الموضعي في استئصال الثدي الرباعي مع تجريف الإبط تكون أكبر من نسبة النكس الموضعي في استئصال الثدي الجذري المعدل مع تجريف الإبط، وأن هذا الفرق هام من الناحية الإحصائية.

طريقة تشخيص وتدبير النكس الموضعي في هذه الدراسة

حدث النكس الموضعي في 8 من المريضات اللواتي خضعن لاستئصال الثدي الجذري المعدل. وفي جميع هذه الحالات تظاهر النكس الموضعي بظهور عقيدات أو كتل جديدة في ندبة الجرح أو حولها بحيث أمكن جس هذه العقيدات خلال زيارات المتابعة. ولتأكيد تشخيص النكس الموضعي فقد تم إجراء الرشفة بواسطة الإبرة الدقيقة (FNA) في 3 حالات، وفي 5 حالات أجريت الخزعة الاستئصالية مباشرة لوضع التشخيص النسيجي. وقد عولجت جميع هذه الحالات باستئصال الكتل الجلدية مع هامش أمان من الجلد المحيط وإعطاء المعالجة الكيماوية.

أما في المريضات اللواتي خضعن لاستئصال الثدي الرباعي فقد حدث النكس الموضعي في 7 مريضات. وقد اكتشف النكس بظهور كتلة مجسوسة في الثدي في حالتين، أما في الحالات الخمسة المتبقية فقد ظهرت تكلسات أو كثافات جديدة على الماموغرام خلال صور المتابعة مما أدى إلى تشخيص النكس من خلال إجراء الرشفة بواسطة الإبرة الدقيقة (FNA). وقد عولجت جميع هذه الحالات باستئصال الثدي الجذري المعدل ثم إعطاء المعالجة الكيماوية. ولم يستخدم المرنان لتشخيص النكس في أي حالة من مريضات الدراسة.

دراسة النكس الناحي

يعرف النكس الناحي بأنه حدوث النكس في الإبط بغض النظر عن العملية الجراحية التي خضعت لها المريضة (استئصال الثدي الجذري المعدل أو استئصال الثدي الرباعي، مع إجراء تجريف الإبط في الحالتين). ويظهر الجدول (38) توزيع جميع مريضات الدراسة حسب نسبة حدوث النكس الناحي. وقد قمنا باستخدام اختبار مان-ويتني (Mann-Whitney U) للمقارنة بين حدوث النكس وفقاً لنوع الجراحة لمقارنة عينتين مستقلتين.

وقد حدث النكس الناحي في 7 مريضات من أصل 172 مريضة في الدراسة خلال فترة الدراسة، أي بنسبة 4.1%. ويظهر الجدول أن النكس الناحي قد حدث في 3.6% من المريضات اللاتي خضعن لاستئصال الثدي الجذري المعدل، وذلك مقارنة بـ 4.8% من المريضات اللاتي أجري لهن جراحة استئصال الثدي الرباعي.

ومن أجل المقارنة بين عدد حالات حدوث النكس الناحي في مجموعتي الجراحة والبحث عن أي فرق هام إحصائياً بين المجموعتين تم إجراء اختبار مان-ويتني وفقاً لهذا الاختبار، حيث بلغت قيمة المعنوية (P-Value) 0.371، وهي أكبر من مستوى الدلالة الإحصائية المعتمدة في البحث ($\alpha=0.05$). ويشير ذلك إلى عدم وجود فروق ذات دلالة إحصائية بين عدد حالات حدوث النكس الناحي وفقاً لنوع الجراحة التي أجريت لمجموعتي المريضات. وبالتالي لا يوجد فرق واضح في معدلات النكس الناحي بين استئصال الثدي الرباعي واستئصال الثدي الجذري المعدل في الكارسينوما القنوي الغازية التي يصل قطرها إلى 40 ملم.

الجدول (38): توزيع جميع مريضات الدراسة حسب نسبة النكس الناحي مع إجراء التحليل الإحصائي.

المجموعة الجراحية	عدد جميع المريضات في المجموعة	عدد المريضات اللواتي حدث لديهن النكس الناحي	النسبة المئوية	Mann-Whitney U	P-Value
استئصال الثدي الجذري المعدل	110	4	3.6%	3369	0.702
استئصال الثدي الرباعي	62	3	4.8%		
المجموع	172	7	4.1%		

بعد ذلك قمنا بدراسة العلاقة بين معدل حدوث النكس الناحي وبين التصنيف المرحلي للعقد اللمفاوية بالتشريح المرضي (pN) كما يظهر الجدول (39) أدناه. إن ما يظهره هذا الجدول هو عدم حدوث النكس الناحي في المرحلتين pN0 و pN1، وجميع حالات النكس الناحي قد حدثت في المرحلة pN2 (أي إصابة 4-9 عقد لمفاوية). وبلغت نسبة النكس الناحي 9.3% من الأورام pN2 التي خضعت لاستئصال الثدي الجذري المعدل مع تجريف الإبط و 13.6% من الأورام pN2 التي خضعت لاستئصال الثدي الرباعي مع تجريف الإبط. وقد ذكرنا سابقاً في فقرة نتائج التصنيف المرحلي عدم وجود أي حالة في الدراسة ضمن المرحلة pN3.

- ولتحديد فيما إذا كان هذا الاختلاف يمتلك قيمة إحصائية أم لا قمنا بإجراء الدراسة الإحصائية حسب اختبار مان-ويتني وفقاً لهذا الاختبار، وذلك بالنسبة لكل مجموعة من هذه المجموعات على حدى. وتظهر النتائج الإحصائية المفصلة في الجدول (39). وحسب هذا الجدول نجد:
- الأورام في المرحلة pN0: نلاحظ عدم وجود أي حالة من النكس الناحي في مجموعتي الجراحة، وبالتالي لا يوجد فروق ذات دلالة إحصائية بين عدد حالات حدوث النكس الناحي بين مجموعتي الجراحة بالنسبة للمرحلة pN0.
 - الأورام في المرحلة pN1: نلاحظ عدم وجود أي حالة من النكس الناحي في مجموعتي الجراحة، وبالتالي لا يوجد فروق ذات دلالة إحصائية بين عدد حالات حدوث النكس الناحي بين مجموعتي الجراحة بالنسبة للمرحلة pN1.
 - الأورام في المرحلة pN2: حدث النكس الناحي في 9.3% من المريضات اللاتي خضعن لاستئصال الثدي الجذري المعدل، وذلك مقارنة بـ 13.6% من المريضات اللاتي خضعن لاستئصال الثدي الرباعي. وقد بلغت قيمة المعنوية (P-Value) 0.596، وهي أكبر من مستوى الدلالة الإحصائية ($\alpha=0.05$). وبالتالي لا يوجد فروق ذات دلالة إحصائية بين عدد حالات حدوث النكس الناحي بين مجموعتي الجراحة بالنسبة للمرحلة pN2.

الجدول (39): توزيع جميع مريضات الدراسة حسب نسبة النكس الناحي موزعة بالنسبة للتصنيف المرحلي لحالة العقد اللمفاوية بالتشريح المرضي النهائي (pN) مع إجراء التحليل الإحصائي المقارن.

P-Value	Mann-Whitney U	نوع الجراحة								للتصنيف pN
		استئصال الثدي الرباعي				استئصال الثدي الجذري المعدل				
		عدم حدوث النكس الناحي		حدوث النكس الناحي		عدم حدوث النكس الناحي		حدوث النكس الناحي		
		النسبة المئوية	العدد	النسبة المئوية	العدد	النسبة المئوية	العدد	النسبة المئوية	العدد	
1.000	178.5	%100	17	%0.0	0	%100	21	%0.0	0	pN0
1.000	529	%100	23	%0.0	0	%100	46	%0.0	0	pN1
0.596	452.5	%86.4	19	%13.6	3	%90.7	39	%9.3	4	pN2
—		%95.2	59	%4.8	3	%96.4	106	%3.63	4	للمجموع

بعد ذلك تمت مقارنة جميع مريضات الدراسة بالنسبة لحدوث النكس الناحي حسب التصنيف المرحلي النهائي للورم، وتم إجراء التحليل الإحصائي للبحث عن أي اختلافات هامة إحصائياً بين مجموعتي الدراسة، وتظهر النتائج في الجدول (40). وكما هو الحال في التصنيف pN، فقد شوهدت 4 حالات من النكس الناحي في مجموعة استئصال الثدي الجذري المعدل (بنسبة 9.3%) و3 حالات من النكس الناحي في مجموعة استئصال الثدي الرباعي (13.6%). ونقدم فيما يلي التحليل الإحصائي لهذه البيانات:

- الأورام في المرحلة I: نلاحظ عدم وجود أي حالة نكس ناحي في مجموعتي المريضات، وبالتالي لا يوجد فروق ذات دلالة إحصائية بين عدد حالات حدوث النكس الناحي بين مجموعتي الجراحة للأورام في المرحلة I.
- الأورام في المرحلة II: نلاحظ عدم وجود أي حالة نكس ناحي في مجموعتي المريضات، وبالتالي لا يوجد فروق ذات دلالة إحصائية بين عدد حالات حدوث النكس الناحي بين مجموعتي الجراحة للأورام في المرحلة II.
- الأورام في المرحلة III: حدث النكس الناحي في 9.3% من المريضات اللواتي خضعن لاستئصال الثدي الجذري المعدل، وذلك مقارنة بـ 13.6% من المريضات اللواتي خضعن لاستئصال الثدي الرباعي. وقد أظهر اختبار مان-ويتني أن قيمة المعنوية (P-Value) قد بلغت 0.596، وهي أكبر من مستوى الدلالة الإحصائية ($\alpha=0.05$). وبالتالي لا يوجد فروق ذات دلالة إحصائية بين عدد حالات حدوث النكس الناحي بين مجموعتي الجراحة في المرحلة III.

الجدول (40): توزيع جميع مريضات الدراسة حسب نسبة النكس الناحي موزعة بالنسبة للتصنيف المرحلي للورم.

P-Value	Mann-Whitney U	نوع الجراحة								التصنيف المرحلي للورم
		استئصال الثدي الرباعي				استئصال الثدي الجذري المعدل				
		عدم حدوث نكس الناحي		حدوث النكس الناحي		عدم حدوث نكس الناحي		حدوث النكس الناحي		
		النسبة المئوية	العدد	النسبة المئوية	العدد	النسبة المئوية	العدد	النسبة المئوية	العدد	
1.000	178.5	%100.0	13	%0.0	0	%100.0	17	%0.0	0	I
1.000	529	%100.0	27	%0.0	0	%100.0	50	%0.0	0	II
0.596	452.5	%86.4	19	%13.6	3	%90.7	39	%9.3	4	III
-	-	%95.2	59	%4.8	3	%96.4	106	%3.6	4	المجموع

وبالتالي فإن هذه النتائج تظهر بوضوح عدم وجود أي اختلاف هام من الناحية الإحصائية بين استئصال الثدي الجذري المعدل مع تجريف الإبط وبين استئصال الثدي الرباعي مع تجريف الإبط بالنسبة لمعدلات النكس الناحي في سرطان الثدي القنوي الغازي الذي يبلغ حجمه 40 ملم أو أقل، وذلك عند المقارنة بالنسبة لتصنيف العقد النهائي بالتشريح المرضي (pN) وبالنسبة للتصنيف المرحلي الإجمالي.

طريقة تشخيص وتدبير النكس الناحي في هذه الدراسة

حدث النكس الناحي في 7 مريضات في هذه الدراسة. وفي جميع هذه الحالات حدث النكس الناحي في الإبط، وتظاهر النكس بضخامة جديدة في العقد اللمفاوية الإبطية تم تشخيصها خلال زيارات المتابعة بالفحص السريري والتصوير بالأشعة فوق الصوتية. وتم تأكيد التشخيص في جميع هذه الحالات السبعة بإجراء FNA أو الخزعة الاستئصالية للعقد المتضخمة. أما بالنسبة للعلاج فقد تم إجراء الجراحة في 5 مريضات حيث تم استئصال العقد اللمفاوية المتضخمة وتجريف أي نسيج شحمي أو لمفاوي متبقي في الإبط. وفي الحالتين المتبقيتين لم يتم استئصال النكس الإبطي نظراً لأن العقد الناكسة كانت مثبتة بشدة. وتم استكمال المعالجة بتشعيع الإبط وإعطاء المعالجة الكيماوية.

النكس البعيد

يعرف النكس البعيد بعد علاج سرطان الثدي بأنه تشخيص النقائل البعيدة لدى المريضة المعالجة من سرطان الثدي بقصد الشفاء، والتي لم يكن لديها نقائل بعيدة عند تشخيص المرض وعلاجه، سواء ترافق ذلك مع النكس الموضعي أو الناحي أو لم يترافق معه. لقد حدث النكس البعيد لدى 18 مريضة من أصل 172 في هذه الدراسة وبنسبة 10.5% من جميع المريضات خلال فترة المتابعة التي بلغت 18 شهراً. وبالنسبة لمجموعتي الدراسة فقد حدث النكس البعيد في 10 مريضات من أصل 110 مريضات في المجموعة التي خضعت لاستئصال الثدي الجذري المعدل (9.1%)، وفي 8 مريضات من أصل 62 مريضة في المجموعة التي خضعت لاستئصال الثدي الرباعي (12.9%)، وتظهر هذه النتائج في الجدول (41). ويظهر التحليل الإحصائي من خلال اختبار مان-ويتني أن قيمة المعنوية (P-Value) قد بلغت 0.434، وهي أكبر من مستوى الدلالة الإحصائية (α=0.05). وبالتالي لا يوجد فروق ذات دلالة إحصائية بين عدد حالات حدوث النكس البعيد وفقاً لنوع الجراحة التي أجريت لمجموعتي المريضات.

الجدول (41): توزيع جميع مريضات الدراسة حسب نسبة النكس البعيد.

P-Value	Mann-Whitney U	المجموع	حدوث النكس البعيد		نوع الجراحة	
			عدم حدوث نكس بعيد	حدوث النكس البعيد	استئصال الثدي الجذري المعدل	استئصال الثدي الرباعي
0.434	3280	110	100	10	العدد	استئصال الثدي الجذري المعدل
		%100.0	%90.9	%9.1	النسبة المئوية	
		62	54	8	العدد	استئصال الثدي الرباعي
		%100.0	%87.1	%12.9	النسبة المئوية	
		172	154	18	العدد	المجموع
		%100.0	%89.5	%10.5	النسبة المئوية	

في البداية سنقوم بتحليل معدلات النكس البعيد حسب التصنيف المرحلي لحجم الورم (T) كما يظهر الجدول (42). كما يشاهد في الجدول فلم تشاهد أي حالة نكس بعيد في المرحلة T1 في مجموعتي الدراسة، وجميع الحالات شوهدت في المرحلة T2 بمجموع 10 حالات في مجموعة استئصال الثدي الجذري المعدل (13.3% من المريضات في المرحلة T2 ضمن هذه المجموعة) و 8 حالات في مجموعة استئصال الثدي الرباعي (20% من المريضات في المرحلة T2 ضمن هذه المجموعة). أما التحليل الإحصائي لمجموعتي الدراسة فهو على النحو التالي:

- الأورام في المرحلة T1: نلاحظ عدم وجود أي حالة نكس بعيد في مجموعتي الجراحة، وبالتالي لا يوجد فروق ذات دلالة إحصائية بين عدد حالات حدوث النكس الناحي بين مجموعتي الجراحة بالنسبة للأورام في المرحلة T1.
- الأورام في المرحلة T2: حدث النكس البعيد في 13.3% من المريضات اللواتي خضعن لاستئصال الثدي المعدل مقابل 20% من المريضات في مجموعة استئصال الثدي الرباعي. ويظهر اختبار مان-ويتني أن قيمة المعنوية (P-Value) قد بلغت 0.350، وهي أكبر من مستوى الدلالة الإحصائية ($\alpha=0.05$). وبالتالي لا يوجد فروق ذات دلالة إحصائية في عدد حالات حدوث النكس البعيد بين مجموعتي الجراحة بالنسبة للأورام في المرحلة T2.

الجدول (42): توزيع جميع مريضات الدراسة حسب نسبة النكس البعيد (ظهور الانتقالات بعد الجراحة) موزعة بالنسبة للتصنيف المرحلي لحجم الورم (T) مع التحليل الإحصائي للبيانات.

P-Value	Mann-Whitney U	نوع الجراحة								التصنيف المرحلي لحجم الورم
		استئصال الثدي الرباعي				استئصال الثدي الجذري المعدل				
		عدم حدوث نكس البعيد		حدوث النكس البعيد		عدم حدوث نكس البعيد		حدوث النكس البعيد		
		النسبة المئوية	العدد	النسبة المئوية	العدد	النسبة المئوية	العدد	النسبة المئوية	العدد	
1.0	385	%100.0	22	%0.0	0	%100.0	35	%0.0	0	T1
0.350	1400	%80.0	32	%20.0	8	%86.7	65	%13.3	10	T2
—		%87.1	54	%12.9	8	%90.9	100	%9.1	10	مجموع

ويقدم الجدول (43) تفصيل الحالات الواردة في الجدول السابق، حيث يظهر توزيع حالات النكس البعيد حسب حجم الورم المفصل في مجموعتي الدراسة. وحسب هذا الجدول السابق نجد:

- حجم الورم ≥ 1 سم: نلاحظ عدم وجود أي حالة نكس بعيد في مجموعتي الجراحة، وبالتالي لا يوجد فروق ذات دلالة إحصائية في عدد حالات حدوث النكس البعيد بين مجموعتي الجراحة في الأورام التي يبلغ حجمها 1 سم أو أقل.
- حجم الورم 1.1-2 سم: نلاحظ عدم وجود أي حالة نكس بعيد في مجموعتي الجراحة، وبالتالي لا يوجد فروق ذات دلالة إحصائية في عدد حالات حدوث النكس البعيد بين مجموعتي الجراحة في الأورام التي يبلغ حجمها 1.1-2 سم.
- حجم الورم 2.1-3 سم: حدث النكس البعيد في 9.4% من المريضات اللاتي خضعن لاستئصال الثدي الجذري المعدل مقابل 13% من المريضات اللاتي خضعن لاستئصال الثدي الرباعي. وأظهر اختبار مان-ويتني أن قيمة المعنوية (P-Value) قد بلغت 0.670، وهي أكبر من مستوى الدلالة الإحصائية ($\alpha=0.05$). وبالتالي لا يوجد فروق ذات دلالة إحصائية في عدد حالات حدوث النكس البعيد بين مجموعتي الجراحة بالنسبة للأورام التي يبلغ حجمها 2.1-3 سم.
- حجم الورم 3.1-4 سم: حدث النكس البعيد في 16.3% من المريضات اللاتي خضعن لاستئصال الثدي الجذري المعدل مقابل 29.4% من المريضات اللاتي خضعن لاستئصال الثدي الرباعي. وأظهر اختبار مان-ويتني أن قيمة المعنوية (P-Value) قد بلغت 0.0075، وهي أصغر من مستوى الدلالة الإحصائية ($\alpha=0.05$). وبالتالي هناك فروق ذات دلالة إحصائية في عدد حالات حدوث النكس البعيد بين مجموعتي الجراحة بالنسبة للأورام التي يبلغ حجمها 3.1-4 سم.

الجدول (43): توزيع جميع مريضات الدراسة حسب نسبة النكس البعيد (ظهور الانتقالات بعد الجراحة) موزعة بالنسبة لحجم الورم بشكل مفصل.

P-Value	Mann-Whitney U	نوع الجراحة								حجم الورم بشكل مفصل
		استئصال الثدي الربيعي				استئصال الثدي الجذري المعدل				
		عدم حدوث النكس البعيد		حدوث النكس البعيد		عدم حدوث النكس البعيد		حدوث النكس البعيد		
		النسبة المئوية	العدد	النسبة المئوية	العدد	النسبة المئوية	العدد	النسبة المئوية	العدد	
1	58.5	%100.0	9	%0.0	0	%100.0	13	%0.0	0	≥ 1 سم
1	143	%100.0	13	%0.0	0	%100.0	22	%0.0	0	1.1-2 سم
0.670	354.5	%87.0	20	%13.0	3	%90.6	29	%9.4	3	2.1-3 سم
0.0075	218.5	%70.6	12	%29.4	5	%83.7	36	%16.3	7	3.1-4 سم
-		%87.1	45	%12.9	8	%90.9	100	%9.1	10	المجموع

وأخيراً قمنا بدراسة توزيع حالات النكس البعيد حسب التصنيف المرحلي النهائي للورم كما يظهر الجدول (44). ويظهر الجدول عدم حدوث أي حالة نكس بعيد لدى المريضات اللواتي لديهن أورام في المرحلة I في مجموعتي الدراسة. وننوه أيضاً أن جميع حالات النكس في المرحلة II قد شوهدت في المرحلة IIb، ولم تشاهد أي حالة نكس في المرحلة IIa في مجموعتي الدراسة. ونقدم التحليل الإحصائي لهذه المعلومات حسب ما يبين الجدول:

- الأورام في المرحلة I: نلاحظ عدم وجود أي حالة نكس بعيد في مجموعتي الجراحة، وبالتالي لا يوجد فروق ذات دلالة إحصائية في عدد حالات حدوث النكس البعيد بين مجموعتي الجراحة بالنسبة للأورام في المرحلة I.
- الأورام في المرحلة II: حدث النكس البعيد في 4% من المريضات اللاتي خضعن لاستئصال الثدي الجذري المعدل مقابل 7.4% من المريضات في مجموعة استئصال الثدي الربيعي. وأظهر اختبار مان-وتني أن قيمة المعنوية (P-Value) قد بلغت 0.523، وهي أكبر من مستوى الدلالة الإحصائية ($\alpha=0.05$). وبالتالي لا يوجد فروق ذات دلالة إحصائية في عدد حالات حدوث النكس البعيد بين مجموعتي الجراحة في الأورام ضمن المرحلة II.
- الأورام في المرحلة III: حدث النكس البعيد في 18.6% من المريضات اللاتي خضعن لاستئصال الثدي الجذري المعدل مقابل 27.3% من المريضات في مجموعة استئصال الثدي الربيعي. وأظهر اختبار مان-وتني أن قيمة المعنوية (P-Value) قد بلغت 0.424، وهي أكبر من مستوى الدلالة الإحصائية ($\alpha=0.05$). وبالتالي لا يوجد فروق ذات دلالة إحصائية في عدد حالات حدوث النكس البعيد بين مجموعتي الجراحة في الأورام ضمن المرحلة III.

الجدول (44): توزيع جميع مريضات الدراسة حسب نسبة النكس البعيد (ظهور الانتقالات بعد الجراحة) موزعة بالنسبة للتصنيف المرحلي للورم مع التحليل الإحصائي للبيانات.

P-Value	Mann-Whitney U	نوع الجراحة								التصنيف المرحلي للورم
		استئصال الثدي الربيعي				استئصال الثدي الجذري المعدل				
		عدم حدوث النكس البعيد		حدوث النكس البعيد		عدم حدوث النكس البعيد		حدوث النكس البعيد		
		النسبة المئوية	العدد	النسبة المئوية	العدد	النسبة المئوية	العدد	النسبة المئوية	العدد	
1	110.5	%100.0	13	%0.0	0	%100.0	17	%0.0	0	I
0.523	652	%92.6	25	%7.4	2	%96.0	48	%4.0	2	II
0.424	432	%72.7	16	%27.3	6	%81.4	35	%18.6	8	III
		%87.1	54	%12.9	8	%90.9	100	%9.1	10	المجموع

وبالخلاصة فإن هذه النتائج تظهر عدم وجود أي اختلاف هام من الناحية الإحصائية بين استئصال الثدي الجذري المعدل مع تجريف الإبط وبين استئصال الثدي الربيعي مع تجريف الإبط بالنسبة لمعدلات النكس البعيد في سرطان الثدي القتوي الغازي الذي يبلغ حجمه 40 ملم أو أقل، وذلك عند المقارنة بالنسبة لحجم الورم والتصنيف المرحلي للورم، إلا في الأورام التي يبلغ قطرها 3.1-4 سم، حيث وجد أن نسبة النكس البعيد في استئصال الثدي الربيعي مع تجريف الإبط تكون أكبر من نسبة النكس البعيد في استئصال الثدي الجذري المعدل مع تجريف الإبط، وأن هذا الفرق هام من الناحية الإحصائية.

وبعد التحليل الإحصائي المقارن لمعدلات النكس البعيد بين مجموعتي الدراسة لا بد من الحديث عن أماكن حدوث النكس البعيد في مرضى الدراسة، الطرق المستخدمة في كشف وتشخيص هذه الحالات، والوسائل العلاجية المتبعة في حالات النكس.

توزيع حالات النكس البعيد على الأعضاء المختلفة

يظهر الجدول (45) توزيع المريضات اللواتي حدث لديهن النكس (18 مريضة) حسب الأعضاء التي حدث فيها النكس. ويظهر الجدول أن عدد الأعضاء الإجمالي يبلغ 22 عضواً، أي أن الانتقالات قد حدثت إلى 22 عضو من أعضاء الجسم لدى 18 مريضة، وذلك لأن النكس حدث في أكثر من عضو لدى ثلاثة مريضات من هؤلاء (العظام والرئة في المريضة الأولى، العظام والكبد في المريضة الثانية، العظام والرئة والدماغ في المريضة الثالثة).

ونلاحظ من هذا الجدول أن العظام قد شكلت أشيع الأعضاء التي حدث النكس البعيد فيها، وذلك في 68% من جميع الانتقالات الورمية وفي 83% من المريضات اللواتي حدث لديهن النكس البعيد. أما الانتقالات الرئوية والكبدية فقد كانت أقل شيوعاً. ولم تشاهد النقاثل الدماغية إلا في مريضة واحدة من أصل 18 مريضة في الدراسة، وهذه المريضة كانت لديها أيضاً انتقالات إلى العظام والرئة في الوقت نفسه عند تشخيص النقيلة الدماغية.

الجدول (45): توزيع مريضات الدراسة اللواتي حدث لديهن النكس البعيد (18 مريضة) حسب مكان حدوث النكس البعيد.

مكان الانتقالات	العدد	النسبة المئوية من جميع الانتقالات (عدد الحالات/22)	النسبة المئوية من المريضات اللواتي حدث لديهن النكس البعيد (عدد الحالات/18)
العظام	15	68%	83%
الرئة	4	18%	22%
الكبد	2	9%	11%
الدماغ	1	5%	6%
المجموع	22	100%	-

أما بالنسبة لطريقة التشخيص فإن معظم حالات النكس البعيد قد شخّصت بسبب ظهور أعراض جديدة لدى المريضة، والقليل من الحالات شخّصت بفعل استقصاءات المتابعة الدورية. وسنتحدث عن طريقة التشخيص حسب مكان النكس البعيد بالتفصيل في الفقرات التالية. وقد شوهدت الانتقالات العظمية في الدراسة لدى 15 من أصل 18 مريضة. وقد شكّت جميع هؤلاء المريضات من آلام عظمية غير مفسرة خلال فترة المتابعة مما استدعى إجراء المزيد من الاختبارات لكشف النقاثل. ورغم أن بعض المريضات قد خضعن لإجراء الصورة البسيطة عند الشك بوجود الانتقالات العظمية، إلا أن تأكيد التشخيص قد احتاج إلى إجراء ومضان العظام في جميع هذه الحالات، أما الانتقالات إلى عظم القص (والتي شوهدت في 3 حالات) فقد شخّصت بواسطة التصوير بالرنين المغناطيسي. وفيما يلي أماكن حدوث الانتقالات العظمية بالتفصيل:

- القص والفقرات الصدرية T1، T2، وT9.
- القص والفقرات T10 وL3.
- القص والضلعيين الرابع والثامن.
- الأضلاع الثالث والتاسع.
- عظم الجمجمة وعظم الورك الأيمن والفقرات T5، T9، وL5.
- الفقرات القطنية L4 وL5.
- الفقرات الصدرية T4 وT5.
- الفقرات الصدرية T8 وT9.
- الفقرة الصدرية T5 مع إصابة الضلع السادس.
- الفقرات T7، L2، وL3.
- الفقرة الرقبية السابعة.
- الفقرة الصدرية التاسعة.
- المفصل الحرقفي العجزي الأيسر مع الفقرات القطنية L2 وL4.
- المفصل الحرقفي العجزي الأيسر والضلعي الرابع الأيمن.
- عظم الفخذ الأيسر.

أما الانتقالات الرئوية فقد شوهدت في 4 مريضات من أصل 18 مريضة حدث لديهن النكس البعيد. ومن الملفت للنظر أن جميع حالات الانتقالات الرئوية كانت لا عرضية (بعكس الانتقالات العظمية تماماً). وقد شخّصت هذه الحالات على الصورة البسيطة للصدر خلال فترة المتابعة، وتم تأكيد التشخيص من خلال إجراء التصوير الطبقي المحوري للصدر. وقد كانت هذه النقاثل متعددة ومنشرة في الرئتين في 3 مريضات، أما في المريضة الرابعة فقد كانت هناك نقيلة واحدة فقط أسفل قاعدة الرئة اليمنى.

أما الانتقالات الكبدية فقد شوهدت في مريضتين فقط من أصل 18 مريضة حدث لديهن النكس البعيد. وكانت هذه الانتقالات – مثلها مثل الانتقالات الرئوية – لا عرضية. وتم تشخيصها من خلال المسح الروتيني خلال متابعة المريضة، وذلك من خلال إيكو البطن ثم التأكيد بواسطة التصوير الطبقي المحوري للبطن. وقد كانت النقائل الكبدية متعددة في الحالتين. أما الحالة الوحيدة التي شككت من انتقالات دماغية فقد كانت المريضة تعاني من الصداع حديث العهد، حيث أجري لها MRI للدماغ وأظهر وجود عدة انتقالات دماغية.

طريقة تدبير النكس البعيد في هذه الدراسة

لقد وجدنا في هذه الدراسة أنه حين يحدث النكس الموضعي أو الناحي أو البعيد فيتم تعديل بروتوكول المعالجة الكيماوية المستخدمة إلى فينوريلبين (Navelbin) مع كاربوبلاتين على 8 جرعات، ثم بعدها يعطى كابيسيتابين (Xeloda). ولم يتم تطبيق أي وسيلة علاجية أخرى في الانتقالات الكبدية والرئوية.

أما في الانتقالات العظمية فقد تم استخدام المعالجة الشعاعية أيضاً من خلال تطبيق جرعة شعاعية مقدارها 30 غراي على العظام المصابة بالنقائل مباشرة. وقد استخدمت المعالجة الشعاعية في الانتقالات إلى الفقرات، الأضلاع، القص، المفصل العجزي الحرقفي، وعظم الفخذ. وبالإضافة إلى المعالجة الشعاعية، فقد عولجت الانتقالات العظمية بواسطة حمض الزوليدرونيك (Zometa) الذي يثبط عمل الخلايا الهادمة للعظم وبالتالي يمنع من تآكل العظام وينقص من نسبة حدوث الآلام العظمية والكسور المرضية.

النكس الإجمالي

ذكرنا أن النكس قد حدث لدى 25 مريضة من أصل 172 مريضة في هذه الدراسة (نسبة النكس الإجمالي 14.5%)، وقد توزعت نسبة النكس الإجمالي هذه على النكس الموضعي، الناحي، والبعيد. وقد تم التشخيص النكس في أكثر من مكان واحد لدى العديد من المريضات في الدراسة، وذلك على النحو التالي:

• المريضات اللواتي خضعن لاستئصال الثدي الجذري المعدل مع تعريف الإبط (14 مريضة):

- النكس الموضعي والناحي والبعيد: مريضتان.
- النكس الموضعي والبعيد: مريضتان.
- النكس الناحي والبعيد: مريضتان.
- النكس الموضعي: 4 مريضات.
- النكس البعيد: 4 مريضات.

• المريضات اللواتي خضعن لاستئصال الثدي الربعي مع تعريف الإبط (11 مريضة):

- النكس الموضعي والناحي والبعيد: مريضتان.
- النكس الموضعي والبعيد: مريضتان.
- النكس الناحي والبعيد: مريضة واحدة.
- النكس الموضعي: 3 مريضات.
- النكس البعيد: 3 مريضات.

وسنقدم فيما يلي دراسة التحليل الإحصائي لمقارنة معدلات النكس الإجمالي بين مجموعتي الدراسة. يظهر الجدول (46) مقارنة معدلات النكس الإجمالي بين مجموعتي الدراسة مع التحليل الإحصائي. ونلاحظ أن نسبة النكس الإجمالي بلغ 12.7% في مجموعة استئصال الثدي الجذري المعدل، في حين أنها بلغت 17.7% في مجموعة استئصال الثدي الربعي. وحسب اختبار مان-ويتني بلغت قيمة المعنوية (P-Value) 0.371، وهي أكبر من مستوى الدلالة الإحصائية ($\alpha=0.05$). وبالتالي لا يوجد فروق ذات دلالة إحصائية في عدد حالات حدوث النكس الإجمالي بين مجموعتي الجراحة في مريضات الدراسة.

الجدول (46): توزيع جميع المريضات في مجموعتي الدراسة حسب نسبة حدوث النكس الإجمالي (مجموع النكس الناحي الموضعي والنكس البعيد معاً) مع التحليل الإحصائي المقارن.

P-Value	Mann-Whitney U	المجموع	حدوث النكس		نوع الجراحة	
			عدم حدوث النكس	حدوث النكس		
0.371	3239	110	96	14	العدد	استئصال الثدي الجذري المعدل
		%100.0	%87.3	%12.7	النسبة المئوية	
		62	51	11	العدد	استئصال الثدي الرباعي
		%100.0	%82.3	%17.7	النسبة المئوية	
		172	147	25	العدد	المجموع
		%100.0	%85.5	%14.5	النسبة المئوية	

بعد ذلك تمت مقارنة معدلات النكس البعيد بين مجموعتي الدراسة مع توزيعها حسب التصنيف المرحلي لحجم الورم (T) كما يظهر الجدول (47). ويلاحظ أن النكس قد حدث في مريضة واحدة في المرحلة T1 في كل من مجموعتي الدراسة، وحدثت جميع الحالات المتبقية في المرحلة T2. ونقدم فيما يلي التحليل الإحصائي لمعدلات النكس الإجمالي لهذه الحالات:

- النكس الإجمالي في الأورام T1: حدث النكس في 2.9% من المريضات اللاتي خضعن لاستئصال الثدي الجذري المعدل مقارنة 4.5% من المريضات في مجموعة استئصال الثدي الرباعي في المرحلة T1. ويظهر اختبار مان-ويتني أن قيمة المعنوية (P-Value) قد بلغت 0.207، وهي أكبر من مستوى الدلالة الإحصائية ($\alpha=0.05$). وبالتالي لا يوجد فروق ذات دلالة إحصائية في عدد حالات حدوث النكس الإجمالي بين مجموعتي الجراحة في المرحلة T1.
- النكس الإجمالي في الأورام T2: حدث النكس في 17.3% من المريضات اللاتي خضعن لاستئصال الثدي الجذري المعدل مقارنة 25% من المريضات في مجموعة استئصال الثدي الرباعي في المرحلة T2. ويظهر اختبار مان-ويتني أن قيمة المعنوية (P-Value) قد بلغت 0.551، وهي أكبر من مستوى الدلالة الإحصائية ($\alpha=0.05$). وبالتالي لا يوجد فروق ذات دلالة إحصائية في عدد حالات حدوث النكس الإجمالي بين مجموعتي الجراحة في المرحلة T2.

الجدول (47): توزيع جميع مريضات الدراسة حسب نسبة النكس الإجمالي (مجموع النكس الناحي الموضعي والنكس البعيد معاً) موزعة بالنسبة للتصنيف المرحلي لحجم الورم (T) مع التحليل الإحصائي.

P-Value	Mann-Whitney U	نوع الجراحة								التصنيف المرحلي لحجم الورم
		استئصال الثدي الرباعي				استئصال الثدي الجذري المعدل				
		عدم حدوث النكس		حدوث النكس		عدم حدوث النكس		حدوث النكس		
		النسبة المئوية	العدد	النسبة المئوية	العدد	النسبة المئوية	العدد	النسبة المئوية	العدد	
0.207	367.5	%95.5	21	%4.5	1	%97.1	34	%2.9	1	T1
0.551	1437	%75.0	30	%25.0	10	%82.6	62	%17.3	13	T2
-		%82.3	51	%17.7	11	%87.3	96	%12.7	14	المجموع

قمنا أيضاً بمقارنة معدلات النكس الإجمالي بين مجموعتي الدراسة بالنسبة لحجم الورم بشكل مفصل كما يظهر الجدول (48). ونلاحظ عدم حدوث أي حالة نكس في الأورام التي يبلغ قطرها 1 سم أو أقل، وأن معظم حالات النكس الإجمالي قد حدثت في الأورام التي يبلغ قطرها 3.1-4 سم (21% من هذه الأورام في مجموعة الاستئصال الجذري المعدل و41% من هذه الأورام في مجموعة الاستئصال الرباعي). ونقدم فيما يلي التحليل الإحصائي لهذه النتائج:

- نسبة النكس الإجمالي في الأورام التي يبلغ حجمها ≥ 1 سم: نلاحظ عدم وجود أي حالة نكس إجمالي في مجموعتي الدراسة، وبالتالي لا يوجد فروق ذات دلالة إحصائية في عدد حالات حدوث النكس الإجمالي بين مجموعتي الجراحة بالنسبة للأورام التي يبلغ حجمها 1 سم أو أقل.
- نسبة النكس الإجمالي في الأورام التي يبلغ حجمها 1.1-2 سم: حدث النكس الإجمالي في 4.5% من المريضات اللاتي خضعن لاستئصال الثدي الجذري المعدل مقابل 7.7% من المريضات اللاتي خضعن لاستئصال الثدي الرباعي. وأظهر اختبار مان-ويتني

- أن قيمة المعنوية (P-Value) قد بلغت 0.88، وهي أكبر من مستوى الدلالة الإحصائية ($\alpha=0.05$). وبالتالي لا توجد فروق ذات دلالة إحصائية في عدد حالات حدوث النكس الإجمالي بين مجموعتي الجراحة بالنسبة للأورام التي يبلغ حجمها 2-1.1 سم.
- نسبة النكس الإجمالي في الأورام التي يبلغ حجمها 3-2.1 سم: حدث النكس الإجمالي في 12.5% من المريضات اللاتي خضعن لاستئصال الثدي الجذري المعدل مقابل 13% من المريضات اللاتي خضعن لاستئصال الثدي الرباعي. وأظهر اختبار مان-وتني أن قيمة المعنوية (P-Value) قد بلغت 0.952، وهي أكبر من مستوى الدلالة الإحصائية ($\alpha=0.05$). وبالتالي لا توجد فروق ذات دلالة إحصائية في عدد حالات حدوث النكس الإجمالي بين مجموعتي الجراحة بالنسبة للأورام التي يبلغ حجمها 3-2.1 سم.
 - نسبة النكس الإجمالي في الأورام التي يبلغ حجمها 4-3.1 سم: حدث النكس الإجمالي في 20.9% من المريضات اللاتي خضعن لاستئصال الثدي الجذري المعدل مقابل 41.2% من المريضات اللاتي خضعن لاستئصال الثدي الرباعي. وأظهر اختبار مان-وتني أن قيمة المعنوية (P-Value) قد بلغت 0.0081، وهي أصغر من مستوى الدلالة الإحصائية ($\alpha=0.05$). وبالتالي هناك فروق ذات دلالة إحصائية هامة في عدد حالات حدوث النكس الإجمالي بين مجموعتي الجراحة بالنسبة للأورام التي يبلغ حجمها 4-3.1 سم.

الجدول (48): توزيع جميع مريضات الدراسة حسب نسبة النكس الإجمالي (مجموع النكس الناحي الموضعي والنكس البعيد معاً) موزعة بالنسبة لحجم الورم بشكل مفصل مع التحليل الإحصائي.

P-Value	Mann-Whitney U	نوع الجراحة								حجم الورم بشكل مفصل
		استئصال الثدي الرباعي				استئصال الثدي الجذري المعدل				
		عدم حدوث النكس		حدوث النكس		عدم حدوث النكس		حدوث النكس		
		النسبة المئوية	العدد	النسبة المئوية	العدد	النسبة المئوية	العدد	النسبة المئوية	العدد	
1	58.5	%100.0	9	%0.0	0	%100	13	%0.0	0	≥ 1 سم
0.88	138.5	%92.3	12	%7.7	1	%95.5	21	%4.5	1	2-1.1 سم
0.952	366	%87.0	20	%13.0	3	%87.5	28	%12.5	4	3-2.1 سم
0.0081	220.5	%58.8	10	%41.2	7	%79.1	34	%20.9	9	4-3.1 سم
		%82.3	51	%17.7	11	%87.3	96	%12.7	14	المجموع

- قمنا كذلك بمقارنة معدلات النكس الإجمالي حسب التصنيف المرحلي النهائي للورم كما يظهر الجدول (49). ونلاحظ عدم حدوث أي حالة نكس في المرحلة I، وأن معظم حالات النكس كانت في المرحلة III. وفيما يلي نقدم التحليل الإحصائي لهذه النتائج:
- الأورام في المرحلة I: نلاحظ عدم وجود أي حالة نكس في مجموعتي المريضات، وبالتالي لا يوجد فروق ذات دلالة إحصائية بين عدد حالات حدوث النكس الإجمالي بين مجموعتي الجراحة بالنسبة للأورام في المرحلة I.
 - الأورام في المرحلة II: حدث النكس الإجمالي في 8% من المريضات اللاتي خضعن لاستئصال الثدي الجذري المعدل مقابل 11.1% من المريضات اللاتي خضعن لاستئصال الثدي الرباعي. وأظهر اختبار مان-وتني أن قيمة المعنوية (P-Value) قد بلغت 0.953، وهي أكبر من مستوى الدلالة الإحصائية ($\alpha=0.05$). وبالتالي لا توجد فروق ذات دلالة إحصائية في عدد حالات حدوث النكس الإجمالي بين مجموعتي الجراحة بالنسبة للأورام في المرحلة I.
 - الأورام في المرحلة III: حدث النكس الإجمالي في 23.3% من المريضات اللاتي خضعن لاستئصال الثدي الجذري المعدل مقابل 36.4% من المريضات اللاتي خضعن لاستئصال الثدي الرباعي. وأظهر اختبار مان-وتني أن قيمة المعنوية (P-Value) قد بلغت 0.267، وهي أكبر من مستوى الدلالة الإحصائية ($\alpha=0.05$). وبالتالي لا توجد فروق ذات دلالة إحصائية في عدد حالات حدوث النكس الإجمالي بين مجموعتي الجراحة بالنسبة للأورام في المرحلة III.

الجدول (49): توزيع جميع مريضات الدراسة حسب نسبة النكس الإجمالي (مجموع النكس الناحي الموضعي والنكس البعيد معاً) موزعة بالنسبة للتصنيف المرحلي للورم مع التحليل الإحصائي.

P-Value	Mann-Whitney U	استئصال الثدي الربعي				استئصال الثدي الجذري المعدل				التصنيف المرحلي للورم
		عدم حدوث النكس		حدوث النكس		عدم حدوث النكس		حدوث النكس		
		النسبة المئوية	العدد	النسبة المئوية	العدد	النسبة المئوية	العدد	النسبة المئوية	العدد	
1	110	%100	13	%0.0	0	%100	17	%0.0	0	I
0.953	654	%88.9	24	%11.1	3	%92.0	46	%8.0	4	II
0.267	411	%63.6	14	%36.4	8	%76.7	33	%23.3	10	III
-		%82.3	51	%17.7	11	%87.3	96	%12.7	14	المجموع

وأخيراً تم دراسة نسبة النكس الإجمالي حسب الدرجة النسيجية للورم كما يظهر الجدول (50). ويلاحظ حدوث حالة واحدة فقط من النكس في الدرجة النسيجية الأولى (G I)، وذلك في مجموعة استئصال الثدي الرباعي. وشهدت معظم حالات النكس في الدرجة النسيجية الثالثة (G III). وفيما يلي نقدم التحليل الإحصائي لهذه الحالات:

- الأورام من الدرجة G I: نلاحظ عدم وجود أي حالة نكس في مجموعة استئصال الثدي الجذري المعدل، أما نسبة النكس في مجموعة استئصال الثدي الرباعي فتبلغ 7.1%. ويظهر اختبار مان-ويتني أن قيمة المعنوية (P-Value) قد بلغت 0.815، وهي أكبر من مستوى الدلالة الإحصائية ($\alpha=0.05$). وبالتالي لا يوجد فروق ذات دلالة إحصائية في عدد حالات حدوث النكس الإجمالي بين مجموعتي الجراحة في الأورام ذات الدرجة النسيجية G I.
- الأورام من الدرجة G II: حدث النكس في 7.1% من المريضات اللاتي خضعن لاستئصال الثدي الجذري المعدل مقابل 12.5% من المريضات اللاتي خضعن لاستئصال الثدي الرباعي. وأظهر اختبار مان-ويتني أن قيمة المعنوية (P-Value) قد بلغت 0.378، وهي أكبر من مستوى الدلالة الإحصائية ($\alpha=0.05$). وبالتالي لا توجد فروق ذات دلالة إحصائية في عدد حالات حدوث النكس الإجمالي بين مجموعتي الجراحة بالنسبة للأورام ذات الدرجة النسيجية G II.
- الأورام من الدرجة G III: حدث النكس في 28.1% من المريضات اللاتي خضعن لاستئصال الثدي الجذري المعدل مقابل 36.4% من المريضات اللاتي خضعن لاستئصال الثدي الرباعي. وأظهر اختبار مان-ويتني أن قيمة المعنوية (P-Value) قد بلغت 0.513، وهي أكبر من مستوى الدلالة الإحصائية ($\alpha=0.05$). وبالتالي لا توجد فروق ذات دلالة إحصائية في عدد حالات حدوث النكس الإجمالي بين مجموعتي الجراحة بالنسبة للأورام ذات الدرجة النسيجية G III.

الجدول (50): توزيع جميع مريضات الدراسة حسب نسبة النكس الإجمالي (مجموع النكس الناحي الموضعي والنكس البعيد معاً) موزعة بالنسبة للدرجة النسيجية للورم مع التحليل الإحصائي.

P-Value	Mann-Whitney U	نوع الجراحة								الدرجة النسيجية للورم
		استئصال الثدي الرباعي				استئصال الثدي الجذري المعدل				
		عدم حدوث النكس		حدوث النكس		عدم حدوث النكس		حدوث النكس		
		النسبة المئوية	العدد	النسبة المئوية	العدد	النسبة المئوية	العدد	النسبة المئوية	العدد	
0.815	52	%93	13	%7.1	1	%100.1	8	%0.0	0	G I
0.378	1060	%87.5	28	%12.5	4	%92.9	65	%7.1	5	G II
0.513	232	%63.6	10	%36.4	6	%71.9	23	%28.1	9	G III
-		%82.3	51	%17.7	11	%87.3	96	%12.7	14	المجموع

وبالخلاصة فإن هذه النتائج تظهر عدم وجود أي اختلاف هام من الناحية الإحصائية بين استئصال الثدي الجذري المعدل مع تعريف الإبط وبين استئصال الثدي الرباعي مع تعريف الإبط بالنسبة لمعدلات النكس الإجمالي في سرطان الثدي القنوي الغازي الذي يبلغ حجمه 40 ملم أو أقل، وذلك عند المقارنة بالنسبة لحجم الورم، التصنيف المرحلي للورم، والدرجة النسيجية للورم، إلا في الأورام التي يبلغ قطرها 3.1-4 سم، حيث وجد أن نسبة النكس الإجمالي في استئصال الثدي الرباعي مع تعريف الإبط تكون أكبر من نسبة النكس الإجمالي في استئصال الثدي الجذري المعدل مع تعريف الإبط، وأن هذا الفرق هام من الناحية الإحصائية.

النتائج: معدلات البقيا

بعد حساب معدلات النكس بجميع أنواعه فقد قمنا في هذه الدراسة بحساب معدلات البقيا لدى المريضات، والتي تشمل معدلات البقيا الإجمالية، البقيا الخالية من الانتقالات البعيدة، والبقيا الخالية من المرض. وقد تم حساب هذه المعدلات بالنسبة لفترة المتابعة في هذه الدراسة، والتي بلغت 18 شهراً.

تعرف البقيا الإجمالية (overall survival) بأنها الفترة المارة بين المعالجة حتى الوفاة، بغض النظر عن نكس المرض.^[231] ونظراً لقصر فترة المتابعة في هذه الدراسة (والتي بلغت 18 شهراً)، فلم نشاهد أي حالة وفاة في مريضات الدراسة خلال هذه الفترة. وبذلك فإن معدلات البقيا الإجمالية لدى جميع مريضات الدراسة – وفي المجموعتين – قد بلغت 100%. ويحتاج التقييم الحقيقي لمعدلات البقيا الإجمالية إلى متابعة المريضات لمدة 5 سنوات على الأقل، والذي يحتاج إلى إجراء دراسات مع فترة متابعة طويلة. ولذلك سنناقش في الفقرات التالية كلاً من معدلات البقيا الخالية من الانتقالات البعيدة والبقيا الخالية من المرض، مع مقارنة النتائج بين مجموعتي الدراسة بشكل مفصل.

معدلات البقيا الخالية من الانتقالات البعيدة (النكس البعيد)

تعرف البقيا الخالية من الانتقالات البعيدة (distant disease-free survival) بأنها الفترة المارة بين تطبيق المعالجة وبين ظهور أول الانتقالات البعيدة.^[231] لقد حدثت الانتقالات البعيدة في 18 مريضة من أصل 172 مريضة، وبلغت معدلات البقيا الخالية من الانتقالات البعيدة في جميع مريضات الدراسة 89.5%.

ويظهر الجدول (51) معدلات البقيا الخالية من الانتقالات البعيدة في مجموعتي الدراسة مع إجراء التحليل الإحصائي لمقارنة النتائج. ويبين هذا الجدول أن معدلات البقيا الخالية من الانتقالات البعيدة قد بلغت 90.9% في مجموعة استئصال الثدي الجذري المعدل و87.1% في مجموعة استئصال الثدي الرباعي. وحسب اختبار مان-وتني فقد بلغت قيمة المعنوية (P-Value) 0.434، وهي أكبر من مستوى الدلالة الإحصائية ($\alpha=0.05$). وبالتالي لا يوجد فروق ذات دلالة إحصائية في معدلات البقيا الخالية من الانتقالات البعيدة بين مجموعتي الدراسة.

الجدول (51): توزيع جميع مريضات الدراسة حسب معدلات البقيا الخالية من الانتقالات البعيدة مع إجراء التحليل الإحصائي.

P-Value	Mann-Whitney U	المجموع	معدلات البقيا الخالية من الانتقالات البعيدة		نوع الجراحة	
			لم تحدث الانتقالات البعيدة	حدثت انتقالات بعيدة	العدد	استئصال الثدي الجذري المعدل
0.434	3280	110	100	10	العدد	استئصال الثدي الجذري المعدل
		%100.0	%90.9	%9.1	النسبة المئوية	
		62	54	8	العدد	استئصال الثدي الرباعي
		%100.0	%87.1	%12.9	النسبة المئوية	
		172	154	18	العدد	المجموع
		%100.0	%89.5	%10.5	النسبة المئوية	

أما الجدول (52) فهو يظهر معدلات البقيا الخالية من الانتقالات البعيدة حسب التصنيف المرحلي للورم. ويظهر الجدول أن معدلات البقيا الخالية من الانتقالات البعيدة في المرحلة II قد بلغت 96% في استئصال الثدي الجذري المعدل و92.4% في استئصال الثدي الرباعي، أما في المرحلة III فقد بلغت 81.4% في استئصال الثدي الجذري المعدل و72.7% في استئصال الثدي الرباعي. ولتحديد الفرق الإحصائي بين المجموعتين فقد أجري اختبار مان-وتني وكانت النتائج على النحو التالي:

- الأورام في المرحلة I: نلاحظ عدم حدوث حالات انتقالات بعيدة، وبالتالي لا يوجد فروق ذات دلالة إحصائية في معدلات البقيا الخالية من الانتقالات البعيدة بين مجموعتي الجراحة في الأورام في المرحلة I.
- الأورام في المرحلة II: بلغت قيمة المعنوية (P-Value) 0.523، وهي أكبر من مستوى الدلالة الإحصائية ($\alpha=0.05$). وبالتالي لا يوجد فروق ذات دلالة إحصائية في معدلات البقيا الخالية من الانتقالات البعيدة بين مجموعتي الجراحة في الأورام في المرحلة II.
- الأورام في المرحلة III: بلغت قيمة المعنوية (P-Value) 0.425، وهي أكبر من مستوى الدلالة الإحصائية ($\alpha=0.05$). وبالتالي لا يوجد فروق ذات دلالة إحصائية في معدلات البقيا الخالية من الانتقالات البعيدة بين مجموعتي الجراحة في الأورام في المرحلة III.

الجدول (52): توزيع جميع مريضات الدراسة حسب معدلات البقيا الخالية من الانتقالات البعيدة بالنسبة للتصنيف المرحلي للورم مع إجراء التحليل الإحصائي.

P-Value	Mann-Whitney U	نوع الجراحة								التصنيف المرحلي للورم
		استئصال الثدي الربيعي				استئصال الثدي الجذري المعدل				
		لم تحدث انتقالات بعيدة		حدثت انتقالات بعيدة		لم تحدث انتقالات بعيدة		حدثت انتقالات بعيدة		
		النسبة المئوية	العدد	النسبة المئوية	العدد	النسبة المئوية	العدد	النسبة المئوية	العدد	
1	110.5	%100.0	13	%0.0	0	%100.0	17	%0.0	0	I
0.523	652	%92.4	25	%7.6	2	%96	48	%4.0	2	II
0.425	432	%72.7	16	%27.3	6	%81.4	35	%18.6	8	III
-	-	%87.1	54	%12.9	8	%90.9	100	%9.1	10	المجموع

معدلات البقيا الخالية من المرض

تعرف البقيا الخالية من المرض (disease-free survival) بأنها المدة المارة بين المعالجة وحتى ظهور أول دلائل النكس أو حدوث الوفاة أيهما أقرب.^[231] ونظراً لعدم حدوث أي حالة وفاة خلال فترة المتابعة في هذه الدراسة، فقد اعتبر بأن فترة البقيا الخالية من المرض هي الفترة المارة حتى ظهور النكس. وقد حدث النكس في 25 مريضة من أصل 172 مريضة في هذه الدراسة. وبالتالي فإن معدلات البقيا الخالية من النكس قد بلغت 85.5% خلال 18 شهراً.

ويظهر الجدول (53) معدلات البقيا الخالية من المرض في مجموعتي الدراسة مع إجراء التحليل الإحصائي لمقارنة النتائج. ويبين هذا الجدول أن معدلات البقيا الخالية من المرض قد بلغت 87.3% في مجموعة استئصال الثدي الجذري المعدل و82.3% في مجموعة استئصال الثدي الرباعي. وحسب اختبار مان-وتني فقد بلغت قيمة المعنوية (P-Value) 0.372، وهي أكبر من مستوى الدلالة الإحصائية ($\alpha=0.05$). وبالتالي لا يوجد فروق ذات دلالة إحصائية في معدلات البقيا الخالية من المرض بين مجموعتي الدراسة.

الجدول (53): توزيع جميع مريضات الدراسة حسب معدلات البقيا الخالية من المرض.

P-Value	Mann-Whitney U	المجموع	النكس		نوع الجراحة	
			عدم حدوث النكس	حدوث النكس	استئصال الثدي الجذري المعدل	استئصال الثدي الرباعي
0.372	3239	110	96	14	العدد	استئصال الثدي الجذري المعدل
		%100.0	%87.3	%12.7	النسبة المئوية	
		62	51	11	العدد	استئصال الثدي الرباعي
		%100.0	%82.3	%17.7	النسبة المئوية	
		172	147	25	العدد	المجموع
		%100.0	%85.5	%14.5	النسبة المئوية	

وأخيراً فإن الجدول (54) يظهر معدلات البقيا الخالية من المرض حسب التصنيف المرحلي للورم. ويظهر الجدول أن معدلات البقيا الخالية من المرض في المرحلة II قد بلغت 92% في استئصال الثدي الجذري المعدل و88.9% في استئصال الثدي الرباعي، أما في المرحلة III فقد بلغت 76.7% في استئصال الثدي الجذري المعدل و63.6% في استئصال الثدي الرباعي. ولتحديد الفرق الإحصائي بين المجموعتين فقد أجري اختبار مان-وتني وكانت النتائج على النحو التالي:

- الأورام في المرحلة I: نلاحظ عدم حدوث حالات انتقالات بعيدة، وبالتالي لا يوجد فروق ذات دلالة إحصائية في معدلات البقيا الخالية من المرض بين مجموعتي الجراحة في الأورام في المرحلة I.
- الأورام في المرحلة II: بلغت قيمة المعنوية (P-Value) 0.653، وهي أكبر من مستوى الدلالة الإحصائية ($\alpha=0.05$). وبالتالي لا يوجد فروق ذات دلالة إحصائية في معدلات البقيا الخالية من المرض بين مجموعتي الجراحة في الأورام في المرحلة II.
- الأورام في المرحلة III: بلغت قيمة المعنوية (P-Value) 0.267، وهي أكبر من مستوى الدلالة الإحصائية ($\alpha=0.05$). وبالتالي لا يوجد فروق ذات دلالة إحصائية في معدلات البقيا الخالية من المرض بين مجموعتي الجراحة في الأورام في المرحلة III.

الجدول (54): توزيع جميع مريضات الدراسة حسب معدلات البقيا الخالية من المرض بالنسبة للتصنيف المرحلي للورم مع إجراء التحليل الإحصائي.

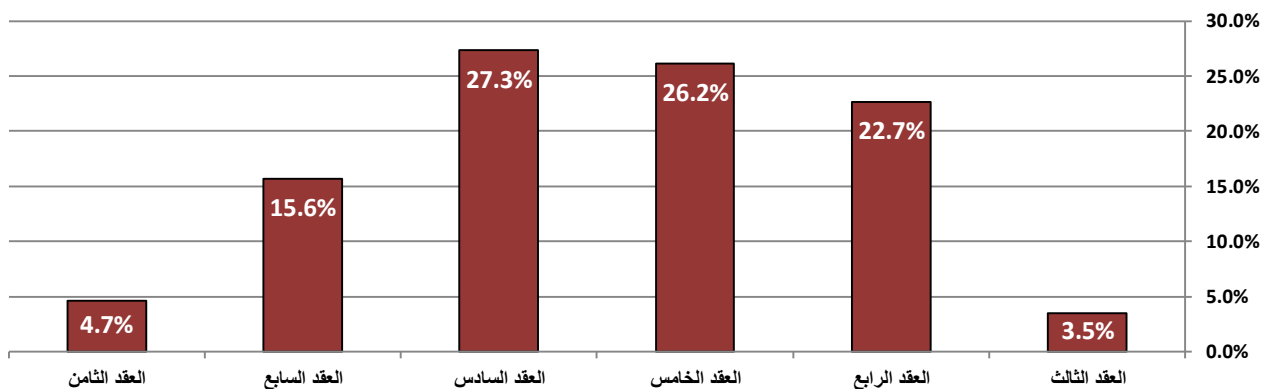
P-Value	Mann-Whitney U	نوع الجراحة								التصنيف المرحلي للورم
		استئصال الثدي الرباعي				استئصال الثدي الجذري المعدل				
		عدم حدوث النكس		حدوث النكس		عدم حدوث النكس		حدوث النكس		
		النسبة المئوية	العدد	النسبة المئوية	العدد	النسبة المئوية	العدد	النسبة المئوية	العدد	
1	110.5	%100	13	%0.0	0	%100.0	17	%0.0	0	I
0.653	654	%88.9	24	%11.1	3	%92.0	46	%8.0	4	II
0.267	411	%63.6	14	%36.4	8	%76.7	33	%33.3	10	III
		%82.3	51	%17.7	11	%87.3	96	%12.7	14	المجموع

وبالخلاصة فإن هذه النتائج تظهر عدم وجود أي اختلاف هام من الناحية الإحصائية بين استئصال الثدي الجذري المعدل مع تجريف الإبط وبين استئصال الثدي الرباعي مع تجريف الإبط بالنسبة لمعدلات البقيا الإجمالية، البقيا الخالية من الانتقالات البعيدة، والبقيا الخالية من المرض في سرطان الثدي القنوي الغازي الذي يبلغ حجمه 40 ملم أو أقل، وذلك خلال مدة الدراسة.

المناقشة

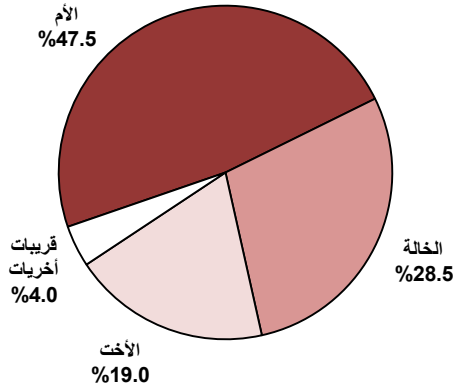
الوبائيات وعوامل الخطورة

امتدت أعمار المريضات في هذه الدراسة بين 26 سنة و76 سنة، وكان العمر الوسطي للمريضات في الدراسة 63.5 سنة. وقد ذكر Hulka في دراسته الوبائية الكبيرة لسرطان الثدي أن العمر الوسطي للإصابة بهذا المرض يبلغ 64 سنة مما يتوافق مع نتائج هذه الدراسة. كما ذكر أن هذا المرض يعتبر نادراً في الأعمار الباكرة، حيث يكون عمر المريضة أقل من 30 عاماً في 2% من حالات سرطان الثدي فقط.^[17] ويظهر المخطط (1) توزيع جميع مريضات الدراسة حسب المجموعة العمرية. ويلاحظ بأن أعلى نسبة من الإصابة هي في العقد السادس (27.3%)، ومن ثم العقد الخامس (26.2%)، وبذلك فإن عدد المصابات بسرطان الثدي في العقد الخامس والسادس هو أكثر من نصف عدد مريضات الدراسة (53.5%).



المخطط (1). توزيع جميع مريضات الدراسة حسب المجموعات العمرية.

القصة العائلية



المخطط (2). توزيع مريضات الدراسة اللواتي لديهن قصة عائلية إيجابية حسب القريبات المصابات بسرطان الثدي.

أظهرت دراسة عوامل الخطورة في هذه الدراسة الكثير من النتائج الهامة. كانت القصة العائلية إيجابية في 9.9% من المريضات في الدراسة. وحين كانت القصة العائلية إيجابية فإن الإصابة بسرطان الثدي كانت موجودة لدى الأم في 47.5% من الحالات، لدى الأخت في 19% من الحالات، ولدى الخالة في 28.5% من الحالات. وتظهر هذه النتائج في المخطط (2).

ونظراً لأن القصة العائلية تشكل أحد أهم عوامل الخطورة للإصابة بسرطان الثدي، ولأنه كلما ازداد عدد المصابات بسرطان الثدي في العائلة كلما كانت نسبة الإصابة أكبر، وكلما كان عمر المصابات بسرطان الثدي في العائلة أقل كلما كان احتمال الإصابة أكبر أيضاً،^[31] فإن هذه النتائج تؤكد بشكل كبير على عدة نقاط هامة حول القصة العائلية للإصابة بسرطان الثدي:

- ينبغي دائماً سؤال أي مريضة تعاني من شكوى في الثدي عن القصة العائلية، والتي تشكل أحد أهم عوامل الخطورة لسرطان الثدي.
- ينبغي سؤال المريضة بشكل مباشر عن وجود الإصابة لدى الخالة أو حتى القريبات الأبعد من ذلك، وذلك لأن بعض المريضات قد يعتقدن بأن الإصابة العائلية تقتصر على الأم أو الأخت.
- حين تراجع المريضة بشكوى في الثدي وتكون القصة العائلية إيجابية فينبغي أن تكون الاستقصاءات المجرة لدراسة المريضة أكثر هجومية.
- عند تشخيص أي إصابة بسرطان الثدي فيجب إعلام قريبات المريضة بزيادة احتمال إصابتهن بسرطان الثدي في المستقبل، ولذلك ينبغي عليهن إجراء الفحوص اللازمة للتقصي حسب القواعد المتبعة، وينبغي أيضاً عدم إهمال أي شكوى في الثدي ومتابعتها بشكل جيد.

القصة الطمئية والولادية

هناك الكثير من العوامل في القصة الطمئية والولادية والهرمونية تمثل عوامل خطورة لحدوث سرطان الثدي، والتي تشمل البلوغ المبكر، عدم الحمل والولادة أو قلة عدد الحمل والولادات، عدم الإرضاع أو نقص فترة الإرضاع الطبيعي، تأخر العمر عند إنجاب أول مولود حي، وتأخر الضهي. في حين أن البلوغ المتأخر، زيادة عدد الحمل والولادات، تطول فترة الإرضاع الطبيعي، العمر المبكر عند إنجاب أول مولود حي، والضهي المبكر تشكل عوامل حماية ضد سرطان الثدي.^[29,32]

لقد قمنا في هذا البحث بدراسة العديد من عوامل الخطورة لسرطان الثدي التي ترتبط بالقصة الطمئية والولادية، وقد شملت هذه العوامل العمر عند بدء الطمث، عدد الحمل التامة، العمر عند إنجاب أول طفل حي، ووجود الضهي عند تشخيص سرطان الثدي.

وقد أظهرت الدراسة سيطرة بعض عوامل الخطورة هذه في مريضات الدراسة. وقد كان العمر عند بدء الطمث أقل من 12 سنة في حوالي 39% من المريضات، كما أن العمر الوسطي لبدء الطمث كان 12.3 سنة، مما يشير إلى ترافق البدء المبكر للطمث مع زيادة في نسبة الإصابة بسرطان الثدي. بالإضافة إلى ذلك فإن الضهي قد حدث بعد الخمسين من العمر لدى حوالي 62.2% من المريضات اللواتي شخص لديهن السرطان بعد سن الضهي، مما يشير إلى ترافق تأخر حدوث الضهي مع زيادة نسبة الإصابة أيضاً.

ولكن بعض عوامل الخطورة الأخرى لم تكن مسيطرة في مريضات الدراسة. وعلى سبيل المثال نذكر بأن معظم مريضات الدراسة (52.9%) لديهن 4-7 حمل تامة، وكانت الحمل التامة معدومة في 17.4% فقط من المريضات. ويعكس ذلك النزعة السكانية في المجتمع، حيث أن معظم العائلات في المجتمع تنجب عدداً كبيراً من الأولاد، ومن الطبيعي أن تنعكس هذه السيطرة لتعدد الولادات على زيادة نسبة المريضات اللواتي لديهن ولادات متعددة في هذه الدراسة.

كما أن العمر عند إنجاب أول مولود حي يشكل أحد أهم عوامل الخطورة الولادية لحدوث سرطان الثدي، حيث ذكر Weir أن نسبة الإصابة في النساء اللواتي حملن لأول مرة بعمر يقل عن 18 سنة تعادل ثلث نسبة الإصابة في النساء اللواتي حدث أول حمل تام لديهن بعد عمر 30 سنة.^[23] ولكن الدراسة تظهر أن العمر عند إنجاب أول مولود حي قد كان أقل من 24 سنة في حوالي 68.3% من الحالات، وكان أكثر من 29 سنة في 9.2% فقط من الحالات. ونقول مجدداً بأن هذه النتائج لا تعكس نزعة الإصابة بسرطان الثدي بقدر ما تعكس البنية العمرية والسكانية للمجتمع، حيث يسود الزواج المبكر في مجتمعاتنا وبالتالي فمن الطبيعي أن تكون معظم مريضات الدراسة قد أنجبن طفلهن الأول في عمر مبكر.

الأعراض والتشخيص

التقييم السريري والشعاعي

من الجدير بالذكر أن سرطان الثدي قد اكتشف على الماموغرام ودون وجود أي شكوى في الثدي لدى 9.9% من مريضات الدراسة. وتشير هذه النتائج إلى وجود نسبة قليلة من النساء اللواتي يقمن بإجراء الماموغرام بشكل استقصائي بهدف الكشف المبكر لسرطان الثدي، وذلك لأن هذه الدراسة قد شملت الأورام الصغيرة نسبياً (حتى 40 ملم)، ويفترض أن تكتشف نسبة كبيرة من هذه الأورام بواسطة الماموغرام. ويشير ذلك إلى ضرورة تفعيل دور الماموغرام الاستقصائي لدى النساء، نظراً لأن النقص سيكثر على الورم قبل 4 سنوات وسطياً من تشخيصه في حال انتظرت المريضة حتى ظهور الأعراض،^[46] فضلاً عن أن الدراسة البعدية (meta-analysis) التي قام بها Kerlikowske وزملاؤه قد أظهرت أن إجراء الماموغرام مرة واحدة سنوياً في النساء اللواتي تبلغ أعمارهن 50 عاماً أو أكثر يؤدي إلى نقص نسبة الوفيات الناجمة عن سرطان الثدي بمقدار 33%.^[45]

النقطة الأخرى التي نود الإشارة لها هي دقة الفحص السريري في تحديد حالة العقد اللمفاوية. لقد ذكرنا في الجدول (12) أن العقد اللمفاوية الإبطية لم تكن مجسوسة على الإطلاق في 98 مريضة (57% من الحالات). ونظراً لأن جميع المريضات قد خضعن لتجريف الإبط فقد أتاح ذلك لنا تحديد دقة الفحص السريري في كشف العقد اللمفاوية الإبطية، حيث يظهر التشريح المرضي النهائي أن عدد الحالات التي كانت العقد الإبطية فيها سليمة قد بلغ في الواقع 38 حالة وليس 98 حالة، مما أدى إلى انخفاض كبير في نسبة سلبية العقد من 57% من الحالات بالنسبة للتصنيف N0 السريري إلى 22.1% من الحالات بالنسبة للتصنيف pN0 النسيجي، وهو بالطبع الأكثر دقة. ولم يكشف الفحص السريري وجود إصابة في العقد اللمفاوية إلا في 74 حالة، في حين أن العقد كانت مصابة في الواقع في 134 حالة، والذي يعني أن حساسية الفحص السريري في كشف إصابة العقد اللمفاوية قد بلغت 55% فقط، وكانت نتيجة الفحص السريري سلبية بشكل كاذب في حوالي 45% من الحالات في دراستنا.

وأخيراً فإن الاستقصاءات الشعاعية كانت مفيدة للغاية في التوجه للتشخيص في مرضى الدراسة، حيث أظهر التصوير بالأشعة فوق الصوتية وجود كتلة نسيجية ناقصة الكثافة غير منتظمة الحواف في 83.7% من الحالات، وأظهر الماموغرام وجود كثافة شعاعية غير منتظمة الحواف في 97.7% من الحالات (66.3% مع تكلسات مرافقة و31.4% بدون تكلسات). وكان تصنيف الآفة على الماموغرام من النمطين IV أو V حسب Bi-RADS في 91.9% من الحالات. ورغم ذلك نؤكد بأن بعض الآفات السليمة قد تبدو خبيثة على الماموغرام، والعكس صحيح. ولذلك لا يمكن وضع التشخيص الأكيد من خلال التصوير لوحده، وإنما يمكن تقدير احتمال الخباثة في آفة معينة. ولا بد من الاعتماد على التحليل النسيجي لوضع التشخيص في سرطان الثدي.^[60]

التشخيص النسيجي

استخدمت الخزعة الاستئنافية في وضع التشخيص النسيجي في 60.5% من المريضات، وهذا الرقم برأينا مرتفع للغاية نظراً لأن التوصيات الحالية تؤكد على كفاية اختبار التشخيص الثلاثي في تشخيص سرطان الثدي. فقد أكد Morris أن تقنية التشخيص الثلاثي (والتي تعني دمج معلومات الفحص السريري، الفحص الشعاعي، والفحص النسيجي) هي أكثر فعالية وأقل تكلفة بكثير من إجراء الخزعة الاستئنافية لدى أي مريضة تعاني من كتلة في الثدي،^[59] وإذا كانت جميع الاختبارات تشير إلى سرطان الثدي فإن احتمال وجود السرطان سيكون مرتفعاً للغاية (99.4%).^[89] ولذلك يتوجب عند مقاربة كتل الثدي أن نحاول تجنب الخزعة الاستئنافية قدر الإمكان (إلا عند الضرورة) نظراً لوجود بدائل مناسبة لوضع التشخيص، وأهمها اختبار التشخيص الثلاثي.

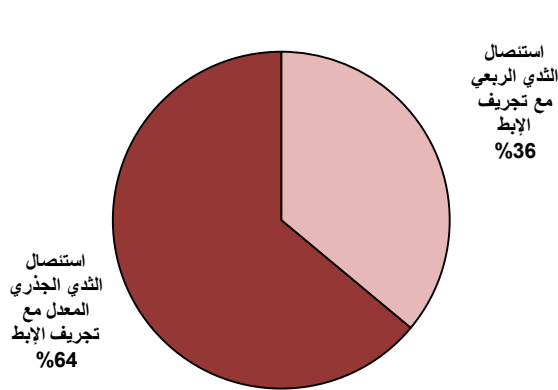
وقد تم الاعتماد على FNA لوضع التشخيص النسيجي في حوالي 10.5% من الحالات. ولكن قرار الاستئصال (سواء استئصال الثدي أو الاستئصال الرباعي) مع تجريف الإبط لم يتخذ بناءً على نتائج FNA لوحدها، وحين كانت نتائج FNA إيجابية لسرطان فقد كان يتم تأكيد التشخيص من خلال إجراء الخزعة المجمدة أثناء الجراحة. وهذه الممارسة المتبعة لدينا صحيحة تماماً وتتوافق مع ما تؤكد الأبحاث العالمية. وقد أكد Jatoi في دراسته حول معدلات الإيجابية الكاذبة في FNA أن إيجابية FNA يجب أن تشكل مؤشراً قوياً لوجود السرطان ولكن دون أن تكون نتيجة مطلقة.^[93] ويؤكد Stanley أنه إذا كانت المريضة التي أظهرت نتيجة FNA لديها وجود إصابة بالسرطان وكانت ترغب بإجراء استئصال الثدي فيجب إما أن تخضع للخزعة اللبية قبل المتابعة نحو استئصال الثدي أو أن تخضع لإجراء الخزعة المجمدة أثناء الجراحة ومن ثم استئصال الثدي.^[94]

بالإضافة إلى ذلك فإن دراستنا قد أظهرت بأن حساسية FNA في تشخيص سرطان الثدي بلغت 88.9%، وأن معدلات السلبية الكاذبة قد بلغت 11.1%. ولذلك فمن الجدير بالذكر أن الخزعة اللبية يجب أن تحل على نطاق واسع محل FNA في تشخيص سرطان الثدي، ويجب أن تشكل المعيار المستخدم في وضع التشخيص النسيجي قبل الجراحة كما يؤكد McMahon وزملاؤه، وذلك لأنها مشابهة لـ FNA من حيث سهولة الإجراء، ولكن قراءة النتيجة من قبل المشرح المرضي لا تحتاج إلى خبرة كبيرة في الدراسة الخلوية كما هو الحال في FNA، كما

أنها تعطي نتيجة أكثر موثوقية تتيج اتخاذ القرار العلاجي المناسب (سواءً العلاج الجراحي أو المعالجة المساندة) حسب حالة كل مريضة.^[96] وقد بلغت نسبة الإيجابية الحقيقية للخزعة اللبية في دراستنا 100 %، أي أن هذه الوسيلة كانت قادرة على وضع التشخيص في جميع الحالات.

العمل الجراحي

لقد خضعت 36% من مريضات الدراسة لاستئصال الثدي الرباعي مع تجريف الإبط، وأجري استئصال الثدي الجذري المعدل مع تجريف الإبط في 64% من مريضات الدراسة، ويظهر ذلك في المخطط (3). يجب أن لا ننسى بأن هذه الدراسة قد شملت أورام الثدي صغيرة الحجم نسبياً (حتى 40 ملم)، والتي يفترض أن يعالج معظمها بالجراحة المحافظة على الثدي نظراً لأن المعاهد الوطنية للصحة في الولايات المتحدة توصي بأن تشكل الجراحة المحافظة على الثدي العلاج الجراحي المفضل لسرطان الثدي في المرحلتين I و II.^[347] ويؤكد Jatou في تحليله لعدد كبير من الدراسات المعشاة التي أجريت على استئصال الثدي الرباعي أن على الجراحين أن يوجهوا مريضاتهم باتجاه الجراحة المحافظة على الثدي حتى لو كان هناك عدد كبير من المريضات يحتجن في النهاية إلى استئصال الثدي، وذلك لأن معدلات البقيا الإجمالية لن تتأثر في حال إجراء العمل الجراحي المناسب في الاستطباب الصحيح.^[144]



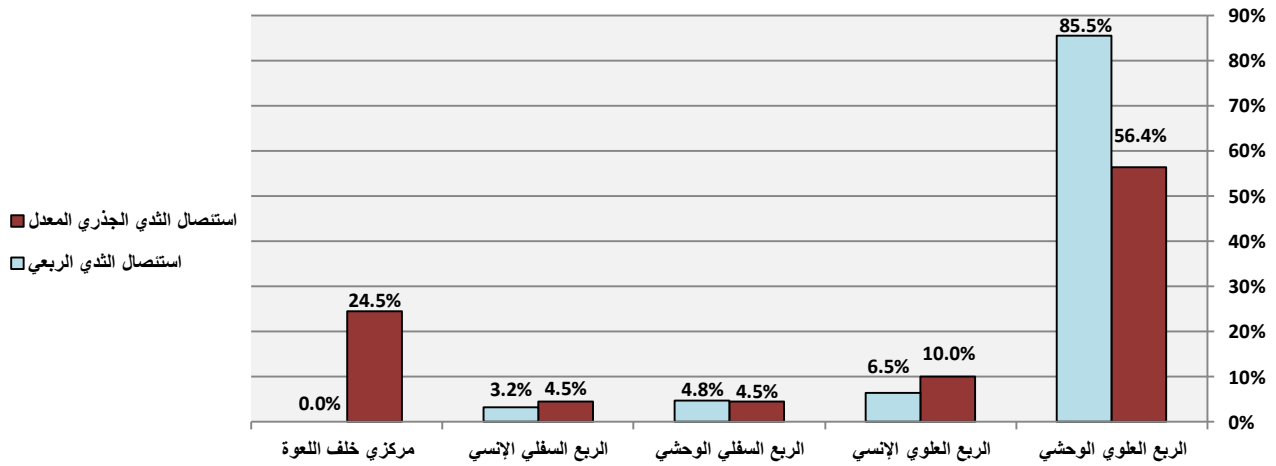
المخطط (3). توزيع جميع مريضات الدراسة حسب العمل الجراحي الذي خضعت له المريضة.

النقطة الثانية التي يتوجب الإشارة إليها هي حواف القطع وهامش الأمان في المريضات اللواتي خضعن لاستئصال الثدي الرباعي. لقد تمت دراسة حواف القطع أثناء الجراحة بواسطة الفحص بالخزعة المجمدة في 45.2% من المريضات اللواتي خضعن لاستئصال الثدي الرباعي، وذلك لتأكيد سلامة الحواف وعدم الحاجة لاستئصال المزيد من نسيج الثدي في محيط سرير الورم. أما في 54.8% من المريضات اللواتي خضعن لاستئصال الثدي الرباعي فلم تجر خزعة المجمدة لحواف القطع، ولكن تم تأكيد سلامة حواف القطع من خلال التشريح المرضي النهائي بعد إنهاء الجراحة. وبذلك فقد كانت حواف القطع سليمة في جميع المريضات اللواتي خضعن لاستئصال الثدي الرباعي في هذه الدراسة. وقد كانت هذه النقطة هامة للغاية في دراستنا، نظراً لأن معرفة معدلات النكس (وخاصة النكس الموضعي) ومقارنتها مع استئصال الثدي الجذري المعدل تتطلب كفاية الاستئصال الجراحي. ويؤكد Taghian أن ترك حواف جراحية مصابة يؤدي إلى ارتفاع معدلات النكس. ومن غير المقبول على الإطلاق أن تكون الحواف إيجابية في حال إجراء الجراحة المحافظة على الثدي، وبالتالي فهي تحتاج دوماً إلى إعادة الاستئصال.^[185]

أما الملاحظة الثالثة هي إجراء خزعة العقدة الحارسة، والتي استخدمت في 1.7% من مريضات الدراسة فقط، وفي 3.1% من المريضات المرشحات لهذا الإجراء (سلبية العقد اللمفاوية بالتقييم السريري). وكانت النتيجة إيجابية في جميع الحالات، مما استدعى إجراء تجريف الإبط لدى هؤلاء المريضات أيضاً. ومن الواضح أن هذه النسبة متدنية للغاية، خاصة وأن العقد اللمفاوية الإبطية كانت سليمة سريرياً في 98 مريضة، وجميع هؤلاء المريضات كن مرشحات لإجراء خزعة العقدة الحارسة. وقد توافقت خزعة العقدة الحارسة مع مراضة أقل بكثير من تجريف الإبط، وذلك فيما يتعلق بنسبة حدوث الوذمة اللمفاوية، الألم، اضطراب الحركة، واضطراب الحس في الطرف العلوي.^[130، 193] ولذلك يفضل اتباع هذا الإجراء في التدبير الجراحي لسرطان الثدي.

توضع الورم ونوع العمل الجراحي

يظهر المخطط (4) توزيع جميع المريضات في الدراسة حسب توضع الورم في الأجزاء الخمسة الرئيسية من الثدي (الأرباع الأربعة بالإضافة إلى التوضع المركزي) ونوع العمل الجراحي الذي خضعت له المريضة. وهناك عدة نقاط هامة للغاية يجب مناقشتها حول هذا المخطط.



المخطط (4). توزع جميع المريضات في الدراسة حسب توضع الورم ونوع العمل الجراحي الذي خضعت له المريضة.

الملاحظة الأولى هي أن جميع المريضات اللواتي لديهن أورام مركزية متوضعة خلف اللعوة قد خضعن لاستئصال الثدي الجذري المعدل ولم يخضعن للاستئصال الربعي، وقد شوهد التوضع المركزي في 24.5% من الحالات التي خضعت لاستئصال الثدي الجذري المعدل. وهذا يدل على عدم رغبة الجراحين بإجراء الجراحة المحافظة على الثدي في الأورام المركزية، والتي لم تعد مضاد استئصال لإجراء هذا النوع من الجراحة. ويؤكد Recht أن التوضع المركزي للورم خلف الحلمة واللعوة يجب أن لا يشكل على الإطلاق مضاد استئصال لاستئصال الثدي الربعي، وأن استئصال الكتلة الورمية مع معقد الحلمة واللعوة مع هامش أمان كاف من نسيج الثدي الطبيعي هي عملية كافية ومماثلة لاستئصال الثدي الجذري المعدل في هذه الحالات.^[158]

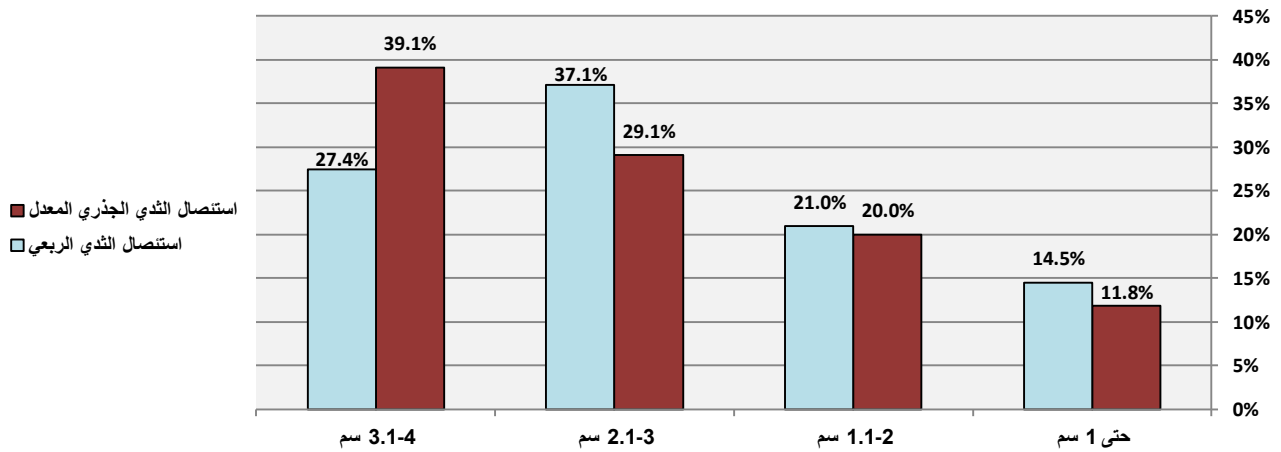
والملاحظة الثانية هي أن الربع العلوي الوحشي يشكل أشيع توضع الورم في المريضات اللواتي خضعن لاستئصال الثدي الربعي (85.5% من المريضات مقارنة بـ 56.4% فقط من المريضات اللواتي خضعن لاستئصال الثدي المعدل)، مما يشير إلى أن هذا التوضع للأورام الصغيرة ربما يشجع الجراحين على إجراء الجراحة المحافظة على الثدي نظراً للسهولة النسبية في إجراء استئصال الكتلة الورمية مع هامش أمان كاف في هذه المنطقة من الثدي، بالإضافة إلى إمكانية التداخل على الإبط باستعمال شق واحد في الكثير من الأحيان. أما الملاحظة الأخيرة فهي عدم وجود اختلافات هامة في نوع العملية الجراحية المجراة حين يتوضع الورم في المناطق الأخرى من الثدي، والتي تشمل النصف الإنسي من الثدي بالإضافة إلى الربع السفلي الوحشي. ونؤكد مجدداً أن توضع الورم لم يعد يشكل مضاد استئصال للجراحة المحافظة على الثدي طالما كان يحقق الشروط الأخرى لاستئصال الثدي الربعي.^[158]

التصنيف المرحلي لحجم الورم

يظهر المخطط (5) توزع حالات الدراسة حسب التصنيف المرحلي لحجم الورم بين مجموعتي الدراسة. لقد شكلت الأورام التي يبلغ قطرها 3-4 سم 27.4% من عمليات استئصال الثدي الربعي، مقابل 39.1% من عمليات استئصال الثدي الجذري المعدل. وبالتالي فإن الجراحين لا يميلون للمحافظة على الثدي في الأورام بقطر 3-4 سم.

أما عند النظر إلى الأورام الصغيرة فقد شوهد العكس، حيث شكلت الأورام التي يقل قطرها عن 1 سم حوالي 14.5% من عمليات الاستئصال الربعي مقابل 11.8% من عمليات الاستئصال الجذري المعدل. ورغم أن حجم هذه الأورام لا يتجاوز 1 سم إلا أن 13 مريضة في هذه المجموعة قد خضعن لاستئصال الثدي الجذري المعدل دون وجود مضاد استئصال واضح للمحافظة على الثدي.

إن هذه النتائج تشير إلى أن استئصال الثدي الربعي لا يزال يشكل عملية غير مستخدمة على نطاق واسع في الممارسة الجراحية، ربما بسبب نقص الخبرة بإجراء هذه العملية، أو بسبب عدم قناعة الجراحين بأن نتائج هذه العملية مماثلة لاستئصال الثدي الجذري المعدل. ومن الجدير بالذكر أنه لا توجد قواعد ثابتة بالنسبة لحجم الورم المناسب للجراحة المحافظة على الثدي، فإذا كان حجم الثدي كبيراً فيمكن للمريضة أن تخضع للجراحة المحافظة حتى لو كان حجم الورم 4 سم أو 5 سم مع الحصول على نتيجة تجميلية جيدة ونتيجة مشابهة لاستئصال الثدي الجذري المعدل بالنسبة لمعدلات النكس. وقد شوهدت نفس هذه النتائج في دراسة Khanna وزملائه التي كان حجم الورم فيها أكبر من 4 سم.^[169]

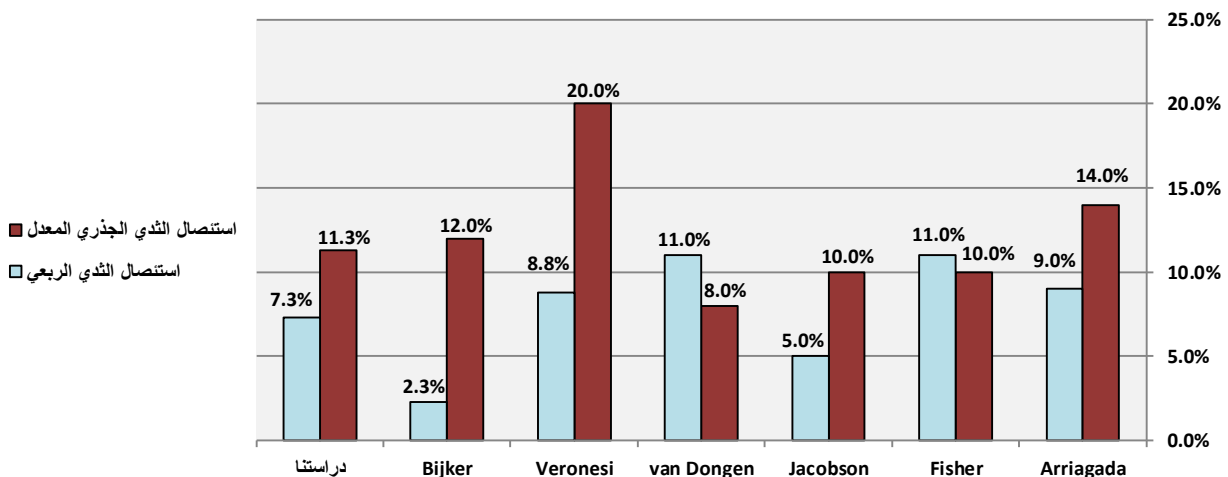


المخطط (5). توزع جميع المريضات في الدراسة حسب حجم الورم المفصل ونوع العمل الجراحي الذي خضعت له المريضة.

النكس الموضعي

رغم أن فترة المتابعة في هذه الدراسة قد بلغت 18 شهراً فقط، إلا أن معظم حالات النكس الموضعي تكتشف خلال أول 2-3 سنوات بعد الجراحة،^[351] ولذلك سنناقش معدلات النكس الموضعي التي شوهدت في هذه الدراسة، كما سنقارن هذه المعدلات مع بعض الدراسات العالمية في إطار فترة المتابعة القصيرة نسبياً في هذه الدراسة.

لقد حدث النكس الموضعي في هذه الدراسة لدى 8.7% من جميع المريضات خلال فترة المتابعة، وبلغت هذه النسبة 7.3% في مجموعة استئصال الثدي الجذري المعدل، و11.3% في مجموعة استئصال الثدي الربيعي. وهذا الاختلاف لا يمتلك قيمة إحصائية مهمة مما يشير إلى تماثل معدلات النكس الموضعي بين مجموعتي الدراسة. وهذه النتيجة تتوافق مع معظم الدراسات العالمية التي أجريت لمقارنة النكس الموضعي بين هاتين الطريقتين الجراحتين في سرطان الثدي، والتي تظهر المقارنة معها في المخطط (6).



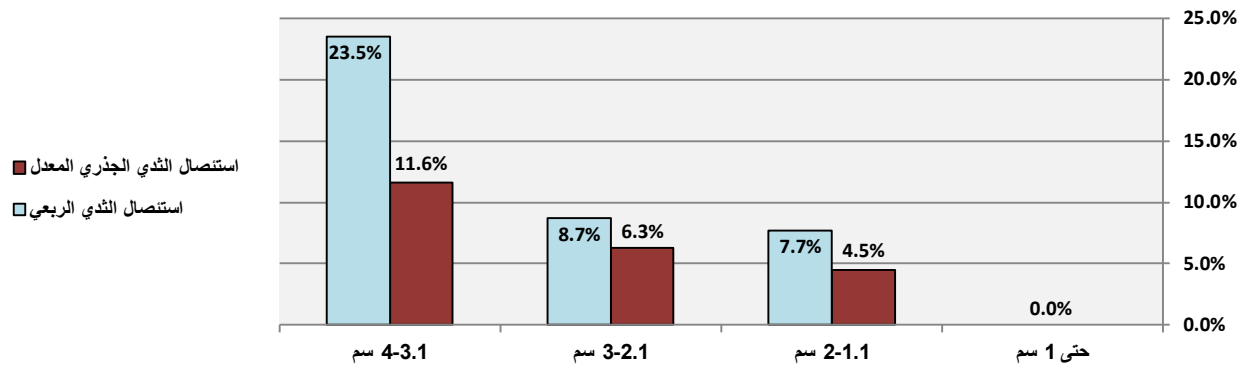
المخطط (6). مقارنة النسبة المئوية لمعدلات النكس الموضعي بين استئصال الثدي الجذري المعدل واستئصال الثدي الربيعي في الدراسات المختلفة.

وحسب نتائج الدراسات العالمية المختلفة فإن معدلات النكس الموضعي بعد الجراحة المحافظة على الثدي مع المعالجة الشعاعية تتراوح بين 2% و20%، أما في استئصال الثدي الجذري المعدل فقد تراوحت معدلات النكس الموضعي في جدار الصدر من 2% إلى 14%.^[240] وقد بلغت معدلات النكس الموضعي في استئصال الثدي الجذري المعدل وفي استئصال الثدي الربيعي، على التوالي، 14% و9% في دراسة

Arriagada في معهد غوستاف-روسي،^[232] 10% و 11% في دراسة Fisher،^[233] 10% و 5% في دراسة Jacobson،^[234] 8% و 11% في دراسة van Dongen،^[236] 20% و 8.8% في دراسة Veronesi،^[238] وأخيراً 12% و 2.3% في دراسة Bijker،^[159] وجميع هذه الاختلافات لم تكن هامة من الناحية الإحصائية، مما يشير إلى تماثل معدلات النكس الموضعي بين العمليتين.^[240]

إن أبرز الدراسات التي أظهرت تكافؤ معدلات النكس الموضعي بين المجموعتين هي دراسة Fisher (NSABP B-06) التي شملت 1851 مريضة، حيث قارنت بين ثلاث مجموعات كبيرة: الاستئصال الرباعي فقط، الاستئصال الرباعي مع المعالجة الشعاعية، والاستئصال الجذري المعدل. تكمن أهمية هذه الدراسة في أنها قد شملت أورام يصل قطرها إلى 40 ملم، أي أن مجموعة البحث كانت مشابهة لدراستنا هذه. وتظهر نتائج الدراسة أن معدلات النكس الموضعي قد بلغت 37% في الاستئصال الرباعي بدون تطبيق المعالجة الشعاعية، 11% في الاستئصال الرباعي مع تطبيق المعالجة الشعاعية، و 10% في استئصال الثدي الجذري المعدل.^[233]

إن الملاحظة الأبرز بالنسبة لمعدلات النكس الموضعي في هذه الدراسة هي زيادة معدلات النكس الموضعي مع زيادة حجم الورم، سواءً في مجموعة استئصال الثدي الجذري المعدل أو في مجموعة استئصال الثدي الرباعي، والذي يظهر في المخطط (7). ويلاحظ أن معدلات النكس قد ازدادت بشكل تدريجي من 0% إلى 11.6% في مجموعة استئصال الثدي الجذري المعدل، ومن 0% إلى 23.5% في مجموعة استئصال الثدي الرباعي. وقد ذكر McGready أن معدلات النكس الموضعي ترتبط بشكل مباشر بحجم الورم واستخدام المعالجة الجهازية المساندة.^[143] ونظراً لأن المعالجة المساندة قد استخدمت في جميع المريضات في دراستنا، فإن حجم الورم يشكل العامل الرئيسي الذي يرتبط بحدوث النكس الموضعي.



المخطط (7). مقارنة النسبة المئوية لمعدلات النكس الموضعي بين استئصال الثدي الجذري المعدل واستئصال الثدي الرباعي في هذه الدراسة موزعة حسب حجم الورم. لم تشاهد أي حالة نكس موضعي في الأورام التي يبلغ قطرها 1 سم أو أقل.

ولكن النتيجة الأهم في هذا البحث هي أن الدراسة الإحصائية قد أظهرت وجود اختلاف هام من الناحية الإحصائية بين مجموعتي الدراسة في معدلات النكس الموضعي في السرطانة القنوية الغازية كبيرة الحجم نسبياً (4-3.1 سم)، حيث بلغت 11.6% في استئصال الثدي الجذري المعدل و 23.5% في استئصال الثدي الرباعي. ويشير ذلك إلى أن النكس الموضعي يجب أن يشكل مبرراً لتجنب الجراحة المحافظة على الثدي في الأورام الكبيرة نسبياً التي يتجاوز قطرها 30 ملم، وذلك لأن معدلات النكس الموضعي ستكون أعلى في هذه الحالات إذا خضعت المريضة لاستئصال الثدي الرباعي. ورغم ذلك فإن بعض الباحثين قد أشاروا إلى عكس ذلك، حيث ذكر Almeldin في دراسته إمكانية إجراء استئصال الثدي الرباعي حتى في سرطان الثدي المتقدم موضعياً، وذلك مع الحصول على معدلات نكس مشابهة لاستئصال الثدي الجذري المعدل.^[170]

هناك عاملان علاجيان مهمان يؤثران على نسبة النكس الموضعي بعد استئصال الثدي الرباعي: سلامة حواف القطع، وإعطاء المعالجة الشعاعية بعد الجراحة. بالنسبة للعامل الأول فمن الملاحظ أن جميع المريضات اللواتي خضعن لاستئصال الثدي الرباعي في هذه الدراسة قد تأكدت سلامة حواف القطع لديهن، وذلك إما من خلال الخزعة المجمدة أثناء الجراحة (وهو الأفضل)، أو من خلال التشريح المرضي النهائي. وقد قمنا باستبعاد أي مريضة تبين إصابة حواف القطع لديها. وهذا العامل هام للغاية في تحديد معدلات النكس الموضعي، وذلك لأن Smitt قد ذكر بأن معدلات النكس الموضعي المبكر في استئصال الثدي الرباعي مع تطبيق المعالجة الشعاعية يتراوح من 0% إلى 9% في حال سلبية الحواف مقارنة بـ 10-20% في حال إيجابية الحواف.^[186]

أما بالنسبة للعامل الثاني فإن المعالجة الشعاعية قد أعطيت كذلك لجميع المريضات اللواتي خضعن لاستئصال الثدي الرباعي، والتي شملت تشجيع كامل الثدي بالإضافة إلى إعطاء جرعة داعمة على سرير الورم. وتظهر دراسة Fisher أن معدلات النكس الموضعي قد كانت أفضل بكثير في حال تطبيق المعالجة الشعاعية (11%) مقارنة بعدم تطبيق هذه المعالجة (37%)، وذلك خلال فترة متابعة طويلة وصلت إلى 12 سنة، رغم أن معدلات البقيا الإجمالية كانت متشابهة إجمالاً^[233] ويلاحظ أن معدل النكس الموضعي بعد استئصال الثدي الرباعي في دراستنا مقبول تماماً أمام هذه الأرقام (11.3%)، مما يشير إلى أن بروتوكولات المعالجة المتبعة لدينا تأخذ هذين العاملين (أي سلامة الحواف والمعالجة الشعاعية) بعين الاعتبار في معالجة استئصال الثدي الرباعي.

يشكل العلاج الجراحي أساس المعالجة في حال حدوث النكس الموضعي بعد جراحة سرطان الثدي، والذي يشمل استئصال الثدي الجذري المعدل إذا كانت الجراحة الأولى هي استئصال الثدي الرباعي، واستئصال العقيدات الناكسة في مسكن الثدي إذا كانت الجراحة الأولى هي استئصال الثدي الجذري المعدل.^[391] وقد تم اتباع العلاج الجراحي في جميع الحالات التي حدث فيها النكس الموضعي في هذه الدراسة، مع استكمال التدبير بالمعالجة الكيماوية المناسبة.

ويتيح استئصال الثدي الجذري المعدل في حال حدوث النكس الموضعي بعد الجراحة المحافظة على الثدي إنقاذ حياة المريضة كما يؤكد Clemons، وهو يؤدي إلى الشفاء في كثير من الحالات إذا تم كشف النكس الموضعي باكراً من خلال استقصاءات المتابعة اللازمة، وأهمها الماموغرام.^[354] وقد أتاح الماموغرام كشف 5 حالات من النكس الموضعي من أصل 7 حالات نكس حدثت بعد استئصال الثدي الرباعي في هذه الدراسة، وتم بعدها إجراء استئصال الثدي الرباعي.

النكس الناحي

النكس الناحي هو حدوث النكس في المجموعات للمفاوية خارج الثدي، والتي تشمل الإبط، العقد فوق الترقوة، أو العقد الثديية الباطنة. وقد شوهد النكس الناحي في 4.1% من المريضات في هذه الدراسة، وتوضع في الإبط في جميع الحالات. وبلغت نسبة النكس الناحي 3.6% في مجموعة استئصال الثدي الجذري المعدل مقابل 4.8% في مجموعة استئصال الثدي الرباعي. ولا يمتلك هذا الاختلاف أهمية إحصائية. وبالتالي فإن نسبة النكس الناحي كانت متماثلة بين المجموعتين.

وهذه النتيجة متوقعة نظراً لأن جميع المريضات في مجموعتي الدراسة قد خضعن لتجريف الإبط بالإضافة إلى التداخل الجراحي على الورم البديهي، ولم يتم الاستغناء عن تجريف الإبط في أي مريضة. ورغم أن خزعة العقدة للمفاوية الحارسة قد استخدمت في 2% من مريضات الدراسة فقط، إلا أن النتيجة كانت إيجابية في جميع الحالات، مما استدعى إجراء تجريف الإبط لدى هؤلاء المريضات أيضاً. وبالتالي فإن تدبير الإبط كان متشابهاً في جميع مريضات الدراسة، مما يبرر التقارب الكبير في معدلات النكس الناحي بين مجموعتي الدراسة.

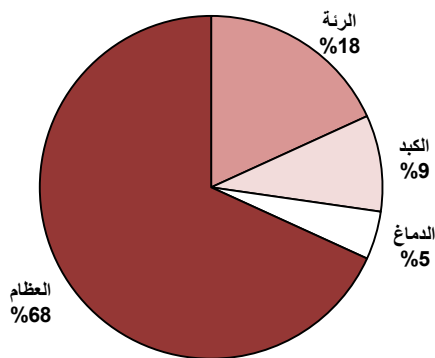
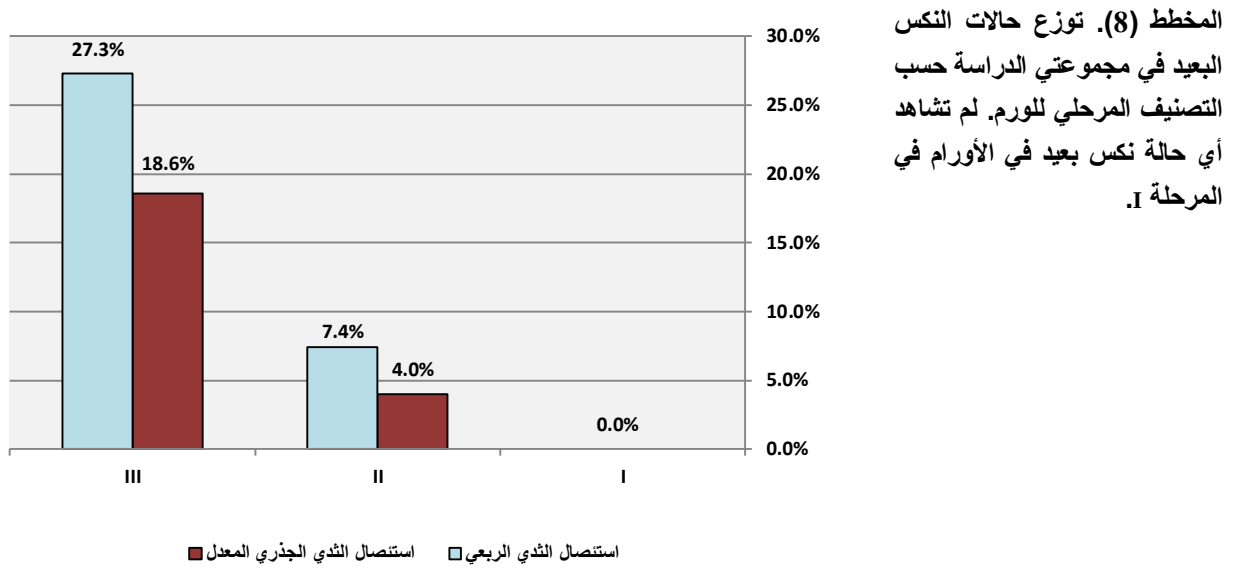
النكس البعيد والبقيا الخالية من الانتقالات البعيدة

لقد شوهدت الانتقالات البعيدة في 10.5% من جميع المريضات في هذه الدراسة خلال فترة المتابعة التي بلغت 18 شهراً، أي أن معدلات البقيا الخالية من الانتقالات البعيدة قد بلغت 89.5%. وبالنسبة لمجموعتي الدراسة فقد بلغت معدلات البقيا الخالية من الانتقالات البعيدة 90.9% وحدث النكس البعيد في 9.1% من الحالات في مجموعة استئصال الثدي الجذري المعدل. أما في مجموعة استئصال الثدي الرباعي فقد بلغت معدلات البقيا الخالية من الانتقالات البعيدة 87.1% وحدث النكس البعيد في 12.9% من الحالات. ولم يشاهد فرق هام إحصائياً بين هاتين المجموعتين إلا في الأورام الكبيرة التي يبلغ قطرها 3.1-4 سم، حيث ارتفعت معدلات النكس البعيد من 16.3% في استئصال الثدي الجذري المعدل إلى 29.4% في استئصال الثدي الجذري، وانخفضت معدلات البقيا الخالية من النكس البعيد من 83.7% في استئصال الثدي الجذري المعدل إلى 70.6% في استئصال الثدي الجذري، وكان هذا الاختلاف هاماً من الناحية الإحصائية.

وقد أكد Hanrahan من مركز أندرسون لمعالجة السرطان في جامعة تكساس أن خطورة حدوث النكس البعيد ترتبط مباشرة مع التصنيف المرحلي للورم البديهي (حجم الورم وحالة العقد للمفاوية) بالإضافة إلى الدرجة النسيجية للورم.^[363] وقد أظهرت دراستنا نفس هذه النتيجة حيث تبين أن معدل النكس البعيد يزداد مع زيادة التصنيف المرحلي للورم بشكل مطرد كما يظهر المخطط (8). ويلاحظ بشكل خاص عدم وجود أي حالة نكس بعيد في الأورام في المرحلة I، مما يشير إلى أهمية كشف هذه الأورام ومعالجتها باكراً.

ويشكل النكس البعيد المشكلة الأكبر لدى مريضات سرطان الثدي، لأنه يشير إلى تحول المرض من حالة قابلة للشفاء إلى حالة غير قابلة للشفاء وقاتلة على المدى الطويل. ولا تشاهد النقائل البعيدة كعرض أول لسرطان الثدي إلا في 6-7% من الحالات فقط، وبذلك فإن معظم الانتقالات البعيدة تشاهد بسبب النكس البعيد بعد فترة من المعالجة. ويمكن أن يحدث النكس البعيد في أي مكان في الجسم، ولكن الأماكن الأكثر شيوعاً لحدوث النكس البعيد هي العظام، الرئة، الكبد، والدماغ حسب ما ذكر Jatoi في دراسته.^[350] وهذه النتائج مطابقة تماماً لما

شاهد في دراستنا كما يبين المخطط (9)، حيث شكلت الانتقالات إلى العظام حوالي 68% من الانتقالات الورمية، أما الانتقالات الدماغية فكانت الأكثر ندرة، حيث شوهدت في 5% من الحالات فقط.

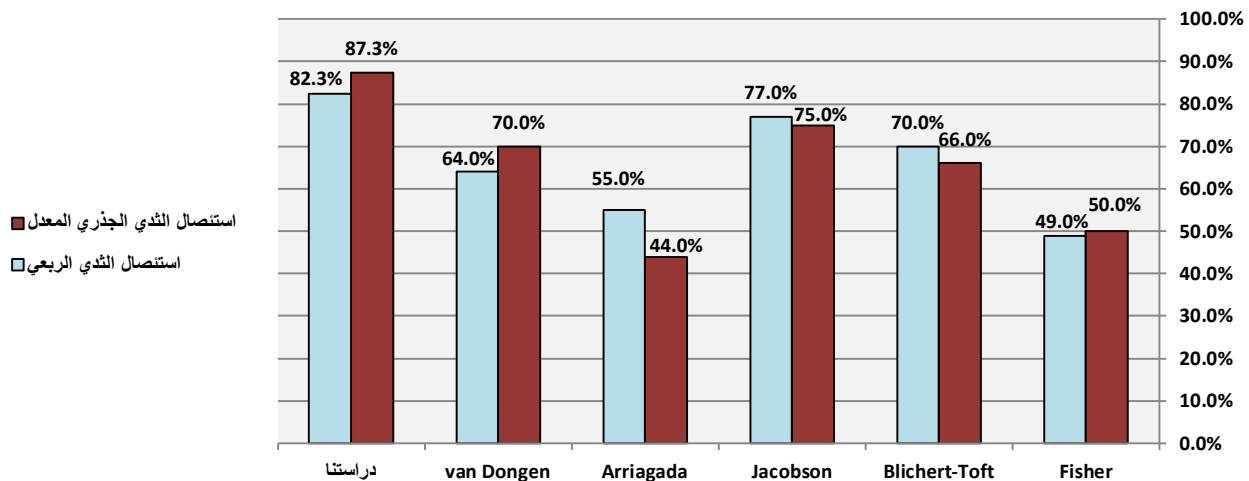


المخطط (9). توزع الانتقالات البعيدة في مريضات الدراسة اللواتي حدث لديهن النكس البعيد خلال فترة المتابعة (تم توزيع الحالات نسبة إلى عدد الأعضاء التي حدثت إليها الانتقالات، والتي بلغ عددها الإجمالي 22 عضواً لدى 18 مريضة).

النكس الإجمالي والبقيا الخالية من المرض

تعرف البقيا الخالية من المرض (disease-free survival) بأنها المدة المارة بين المعالجة وحتى ظهور أول دلائل النكس أو حدوث الوفاة أيهما أقرب.^[231] ونظراً لعدم حدوث أي حالة وفاة خلال فترة المتابعة في هذه الدراسة، فقد اعتبرنا بأن فترة البقيا الخالية من المرض هي الفترة المارة بدءاً من المعالجة وحتى حدوث النكس. وقد بلغت نسبة النكس الإجمالي في هذه الدراسة 14.5%، وبالتالي فإن معدلات البقيا الخالية من النكس قد بلغت 85.5% خلال 18 شهراً.

ولدى المقارنة بين مجموعتي البحث فإن نسبة النكس الإجمالي بلغت 12.7% في مجموعة استئصال الثدي الجذري المعدل، في حين أنها بلغت 17.7% في مجموعة استئصال الثدي الرباعي. وبلغت معدلات البقيا الخالية من المرض 87.3% في مجموعة استئصال الثدي الجذري المعدل مقابل 82.3% في مجموعة استئصال الثدي الرباعي. وقد أظهر التحليل الإحصائي أن هذه الاختلافات لا تمتلك أهمية من الناحية الإحصائية ولا تشير إلى وجود فروق بين المجموعتين بالنسبة لمعدلات النكس الإجمالي والبقيا الخالية من المرض. ويستثنى من ذلك الأورام التي يبلغ قطرها 3.1-4 سم، حيث ارتفعت نسبة النكس الإجمالي من 20.9% في استئصال الثدي الجذري المعدل إلى 41.2% في استئصال الثدي الرباعي، وانخفضت نسبة البقيا الخالية من النكس من 79.1% في استئصال الثدي الجذري المعدل إلى 58.8% في استئصال الثدي الرباعي، وهذه الفروق هامة من الناحية الإحصائية.

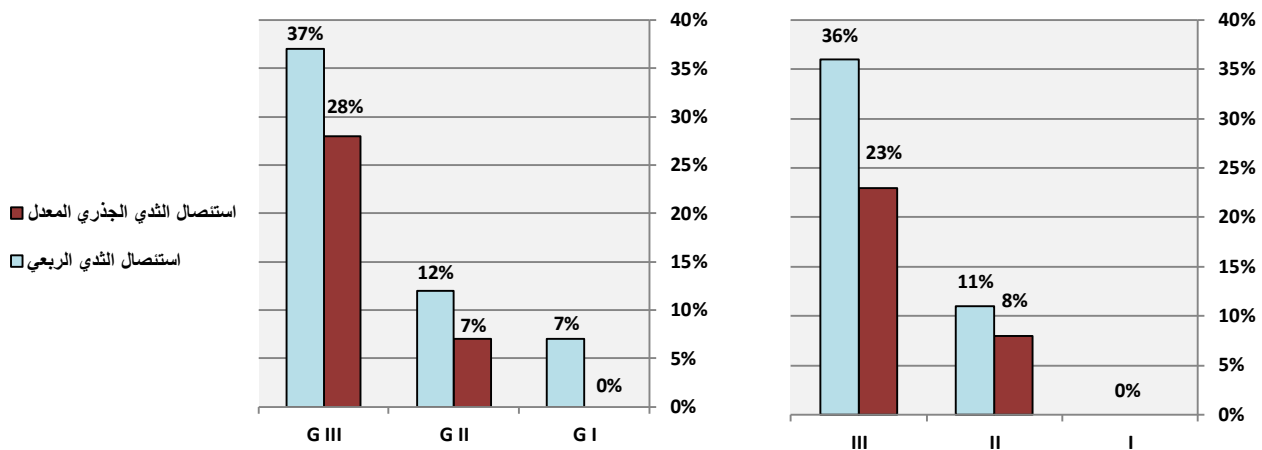


المخطط (10). مقارنة معدلات البقيا الخالية من المرض بين استئصال الثدي المعدل واستئصال الثدي الربيعي في عدد من الدراسات العالمية بالإضافة إلى دراستنا.

ورغم قصر فترة المتابعة في هذه الدراسة إلا أننا قمنا بمقارنة معدلات البقيا الخالية من المرض مع عدد من الدراسات العالمية كما يظهر المخطط (10). وحسب هذا المخطط فإن معدلات البقيا الخالية من المرض في مجموعة استئصال الثدي المعدل وفي مجموعة استئصال الثدي الربيعي، على التوالي، قد بلغت في دراسة Fisher 50% و 49%^[233] في دراسة Blichert-Toft 66% و 70%^[235] في دراسة Jacobson 75% و 77%^[234] في دراسة Arriagada 44% و 55%^[232] وفي دراسة van Dongen 70% و 64%^[236] وتعود هذه الزيادة الظاهرية في معدلات البقيا الخالية من المرض في دراستنا مقارنة مع الدراسات الأخرى إلى قصر فترة المتابعة (18 شهراً)، أما في بقية الدراسات فقد تراوحت فترة المتابعة بين 5 سنوات و 15 سنة. وتظهر جميع هذه الدراسات – بالإضافة إلى دراستنا – أن معدلات البقيا الخالية من المرض متشابهة بين مجموعتي الدراسة.

ترتبط البقيا الخالية من المرض، وبالتالي معدلات النكس الإجمالي، مع التصنيف المرحلي للورم البدئي ودرجته.^[363] وقد أظهرت دراستنا وجود علاقة واضحة بين معدلات النكس الإجمالي وبين التصنيف المرحلي (أي T و N نظراً لأن جميع الحالات كانت M0) وكذلك الدرجة النسيجية للورم، ويظهر ذلك في المخطط (11). لقد ارتفعت معدلات النكس الإجمالي بين المرحلتين II و III من 8% إلى 23% في مجموعة استئصال الثدي المعدل ومن 11% إلى 36% في مجموعة استئصال الثدي الربيعي. كما ارتفعت بين الدرجتين النسيجيتين II و III من 7% إلى 28% في مجموعة استئصال الثدي المعدل ومن 12% إلى 37% في مجموعة استئصال الثدي الربيعي.

ونكرر من جديد أن هذه الاختلافات بين استئصال الثدي المعدل واستئصال الثدي الربيعي لا تمتلك أهمية إحصائية طالما كان حجم الورم يبلغ 30 ملم أو أقل، وبالتالي فإن أي من العمليتين ستؤدي إلى الحصول على نفس النتيجة بالنسبة للنكس الإجمالي للمرض. ولذلك نعود ونؤكد بأنه حتى لو كان حجم الورم يصل إلى 30 ملم وكان التمايز النسيجي للورم سيئاً (أي من الدرجة الثالثة) فإن اللجوء إلى استئصال الثدي المعدل عوضاً عن استئصال الثدي الربيعي لن يؤدي إلى تحسن معدلات البقيا الخالية من المرض أو إلى إنقاص معدل النكس الإجمالي، ويبقى استئصال الثدي الربيعي علاجاً كافياً في الأورام التي يصل قطرها إلى 30 ملم طالما تم اتباع أسس هذه المعالجة بشكل كامل مثل سلامة حواف القطع، إعطاء المعالجة الشعاعية، واستكمال المعالجة المساندة (الكيميائية والهرمونية). أما حين يتجاوز حجم الورم 30 ملم فإن استئصال الثدي المعدل سيؤدي إلى تحسن معدلات البقيا الخالية من المرض وإنقاص معدل النكس الإجمالي، وهذه هي النقطة الأساسية في دراستنا.



المخطط (11). مقارنة معدلات النكس الإجمالي بين استئصال الثدي الجذري المعدل واستئصال الثدي الربيعي حسب التصنيف المرحلي والدرجة النسيجية للورم. لم تشاهد أي حالة نكس في الأورام في المرحلة I، كذلك لم تشاهد أي حالة نكس في الأورام من الدرجة الأولى في مجموعة استئصال الثدي الجذري المعدل.

ارتفاع معدلات النكس في الأورام الكبيرة نسبياً (3.1-4 ملم)

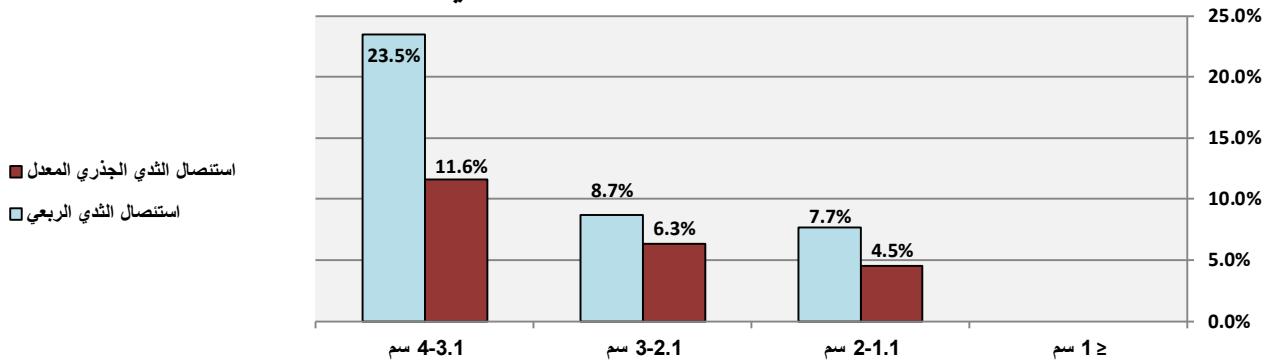
في ختام المناقشة لا بد أن نتحدث عن النزعة العامة لمعدلات النكس في هذه الدراسة حسب حجم الورم المفصل. لقد أظهر التحليل الإحصائي المقارن بشكل واضح وجود اختلافات هامة إحصائياً بين مجموعتي الدراسة بالنسبة لمعدلات النكس في الأورام بحجم 3.1-4 سم، وذلك كما يظهر في المخطط (12)، مع أفضلية استئصال الثدي الجذري المعدل في هذه الحالات.

وتظهر المخططات بشكل واضح تقارب معدلات النكس بين استئصال الثدي الجذري المعدل واستئصال الثدي الربيعي في الأورام التي يبلغ قطرها 3.1-2 سم، حيث بلغت معدلات النكس الموضعي 6.3% و 8.7%، معدلات النكس البعيد 9.4% و 13%، ومعدلات النكس الإجمالي 12.5% و 13%، على التوالي. أما في الأورام التي يبلغ قطرها 4-3.1 سم فيشاهد اختلاف كبير في معدلات النكس، حيث ارتفعت معدلات النكس الموضعي من 11.6% في استئصال الثدي الجذري المعدل إلى 23.5% في حال المحافظة على الثدي. وارتفعت معدلات النكس البعيد من 16.3% في استئصال الثدي الجذري المعدل إلى 29.4% في حال المحافظة على الثدي. أما معدلات النكس الإجمالي فقد ارتفعت من 20.9% في استئصال الثدي الجذري المعدل إلى 41.2% في حال المحافظة على الثدي.

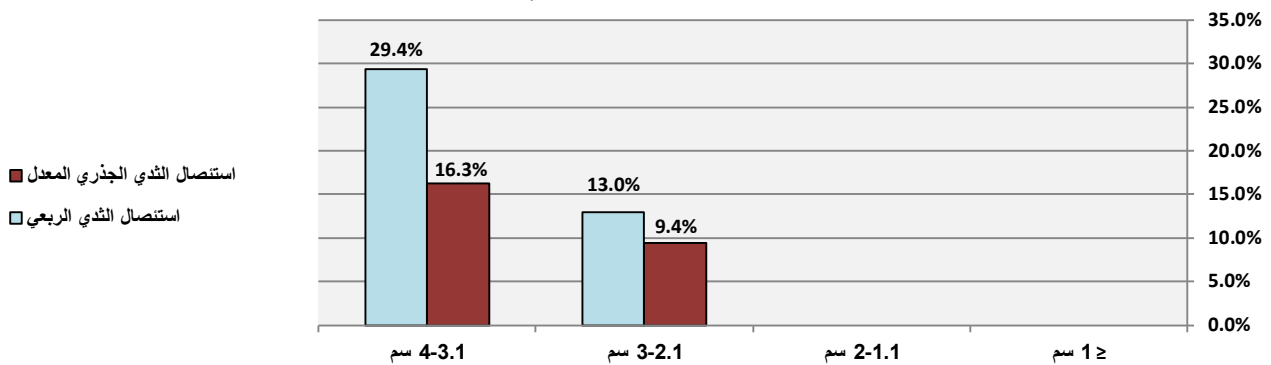
وقد أظهر التحليل الإحصائي بشكل واضح وجود فرق هام من الناحية الإحصائية بين مجموعتي الدراسة بالنسبة لمعدلات النكس في الأورام التي يبلغ قطرها 4-3.1 سم، والذي يشير إلى أن هذه الأورام ليست مرشحة لاستئصال الثدي الربيعي، وخاصة في ظل زيادة نسبة النكس الإجمالي إلى أكثر من 40% في مثل هذه الحالات.

وبالتالي فإن استئصال الثدي الربيعي يجب أن يشكل المعالجة المختارة في سرطانة الثدي القنوية الغازية التي يصل قطرها إلى 3 سم عند تحقق استطببات هذا النوع من الجراحة. أما في الأورام التي يفوق قطرها 3 سم فيجب أن لا يعتبر استئصال الثدي الربيعي معالجة كافية ويجب اللجوء إلى استئصال الثدي الجذري المعدل باعتباره بشكل المعالجة المناسبة لهذه الأورام.

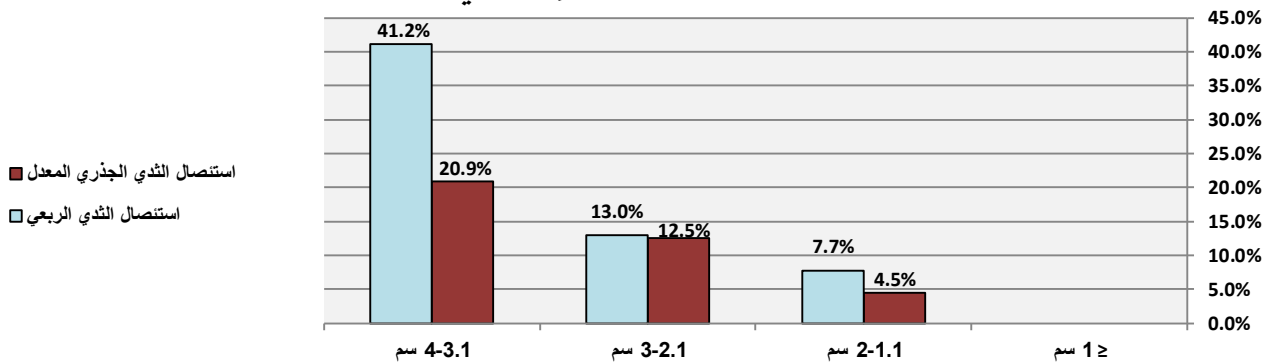
معدلات النكس الموضعي



معدلات النكس البعيد



معدلات النكس الإجمالي



المخطط (12). مقارنة معدلات النكس الموضعي، البعيد، والإجمالي بين مجموعتي الدراسة لإظهار النزعة العامة لمعدلات النكس حسب حجم الورم في مجموعتي الدراسة.

الخلاصة والتوصيات

إن استئصال الثدي الرباعي مع تجريف الإبط هي عملية ملائمة ومماثلة من حيث النتائج لاستئصال الثدي الجذري المعدل مع تجريف الإبط في سرطانة الثدي القنوية الغازية التي يبلغ قطرها 30 ملم أو أقل، وذلك بالنسبة لمعدلات النكس (الموضعي، الناحي، البعيد، والإجمالي) والبقيا (الإجمالية، الخالية من الانتقالات البعيدة، والخالية من المرض). ولذلك فإن استئصال الثدي الرباعي مع تجريف الإبط يشكل تدبيراً جراحياً مناسباً لجميع سرطانات الثدي القنوية الغازية التي لا يتجاوز قطرها 30 ملم. أما الأورام التي يتجاوز قطرها 30 ملم فيجب أن تعالج باستئصال الثدي الجذري المعدل مع تجريف الإبط.

وبذلك نقدم التوصيات التالية:

1. يجب أن يشكل استئصال الثدي الرباعي مع تجريف الإبط الخط الأول للمعالجة في مريضات سرطان الثدي اللواتي لديهن سرطان قنوية غازية يبلغ قطرها 30 ملم أو أقل، وذلك بشرط عدم وجود مضادات استطباب مع أخذ بعض الحالات الخاصة بعين الاعتبار (القصة الشخصية للمريضة، القصة العائلية، توضع الورم).
2. إن استئصال الثدي الجذري المعدل مع تجريف الإبط هو المعالجة المختارة في الأورام التي يتجاوز قطرها 30 ملم، ويجب عدم إجراء استئصال الثدي الرباعي مع تجريف الإبط في هذه الأورام.
3. يجب أن لا يشكل كبر حجم الورم (حتى 30 ملم) أو توضع الورم (وبخاصة التوضع المركزي) أو الخوف من النكس الموضعي أو الناحي أو البعيد سبباً لتجنب المحافظة على الثدي نظراً لأن النتائج مماثلة لاستئصال الثدي الجذري المعدل في هذه الحالات.
4. يجب التأكد دائماً من سلامة حواف القطع عند إجراء استئصال الثدي الرباعي وذلك لتجنب حدوث النكس الموضعي والحصول على نتائج مماثلة لاستئصال الثدي الجذري المعدل.
5. يجب التأكيد على أهمية المعالجة الشعاعية بعد استئصال الثدي الرباعي لأنها تشكل جزءاً أساسياً من المعالجة للحصول على معدلات نكس مشابهة لاستئصال الثدي الجذري المعدل.
6. يجب متابعة مريضات استئصال الثدي الرباعي عن كثب بعد استكمال المعالجة لأن استئصال الثدي الجذري المعدل يشكل الفرصة الأخيرة لشفاء المريضة في حال حدوث النكس في هذه الحالات طالما اكتشف النكس باكراً.
7. يجب الاستعاضة عن الرشافة بالإبرة الدقيقة (FNA) بإجراء الخزعة بالإبرة اللينة نظراً لانخفاض معدلات السلبية الكاذبة عند إجراء الخزعة بشكل صحيح وإمكانية التخطيط للمعالجة بشكل أفضل.
8. يجب إجراء الخزعة المجمدة أثناء الجراحة لتأكيد تشخيص الخباثة في كل مريضة يوضع التشخيص لديها بواسطة FNA قبل الجراحة.
9. يفضل إجراء خزعة العقدة اللمفاوية الحارسة عوضاً عن تجريف الإبط في حال سلبية العقد اللمفاوية الإبطية سريرياً نظراً لأن استخدام هذا الإجراء لا يزال محدوداً للغاية في مستشفياتنا.
10. يجب توعية جميع النساء عموماً وقريبات المريضات المصابات بسرطان الثدي خصوصاً حول ضرورة تقصي الثدي بواسطة الماموغرام بشكل روتيني لزيادة نسبة الحالات المبكرة المكتشفة باكراً.

ملحقات البحث

الملحق (أ): استمارة الدراسة

معلومات شخصية

الاسم: _____ العمر: _____
مكان الولادة: _____ العنوان الحالي: _____
تاريخ دخول مشفى البيروني: _____ رقم الملف الطبي: _____
الحالة العائلية: _____ الهاتف: _____
رقم المريضة في الدراسة: _____

عوامل الخطورة

العمر عند بدء الطمث: _____
العمر عند إنجاب أول طفل حي: _____
عدد الحمل: _____
الحالة الطمثية: _____
العمر عند انقطاع الطمث: _____
القصة العائلية: ☐ سلبية ☐ إيجابية
درجة أولى ☐ درجة ثانية ☐ درجة ثالثة ☐

الخصائص السريرية لسرطان الثدي

العرض الذي راجعت به المريضة: _____
كتلة في الثدي _____ نز من الحلمة _____
مكان الورم: _____
القطر الأعظمي للورم: _____
انقلاب الحلمة _____ ألم في الثدي _____ لا عرضية _____
حالة العقد اللمفاوية: ☐ غير مجسوسة ☐ مجسوسة
متحركة ☐ مثبتة ☐

الوسائل الاستقصائية المستخدمة

الإيكو: _____
الثدي الأيمن: _____
الثدي الأيسر: _____

الماموغرافي: _____
الثدي الأيمن: _____
الثدي الأيسر: _____

الرشافة بالإبرة الدقيقة:

الخرعة بالإبرة اللبية:

خرعة العقدة اللمفية الحارسة:

الخرعة الأستئصالية:

الخرعة المجمدة:

CA15-3:

:CEA

إيكو البطن والحوض:

التصوير الطبقي المحوري:

صورة الصدر:

ومضان العظام:

الخصائص السريرية لسرطان الثدي

مكان الورم: ☐ حالة العقد اللمفاوية: ☐ غير مجسوسة
القطر الأعظمي للورم: ☐ مجسوسة ☐ متحركة ☐ مثبتة ☐

المعالجة الجراحية

نوع العمل الجراحي المجرى: ☐ استئصال ثدي ربعي مع تجريف إبط.
☐ استئصال ثدي جزري معدل مع تجريف إبط.

التشريح المرضي

نمط السرطان: ☐ القطر الأعظمي للورم
درجة التمايز الخلوي: ☐ العقد اللمفاوية المجرفة: ☐ عدد العقد:
المستقبلات الهرمونية: ☐ العقد المصابة: ☐ العقد السليمة: ☐
التصنيف المرحلي: ☐ HER2/neu ☐
T N M

المتابعة

هل أعطي العلاج الكيماوي للمريضة: ☐ نعم ☐ لا

هل أعطي العلاج الشعاعي للمريضة: ☐ نعم ☐ لا

هل أعطي العلاج الهرموني للمريضة: ☐ نعم ☐ لا

هل تم استبعاد المريضة من الدراسة؟ ☐ نعم ☐ لا

هل حدثت الوفاة لدى المريضة؟ ☐ لا ☐ نعم
السبب المباشرة للوفاة هو:

فترة البقاء على قيد الحياة بعد الجراحة (خلال مدة الدراسة):

الفترة المارة بعد العمل الجراحي	النكس الموضعي	طريقة كشف النكس الموضعي	تدبير النكس الموضعي
3 أشهر			
6 أشهر			
12 شهراً			
18 شهراً			

الفترة المارة بعد العمل الجراحي	النكس الموضعي	طريقة كشف النكس الناحي	تدبير النكس الناحي
3 أشهر			
6 أشهر			
12 شهراً			
18 شهراً			

الفترة المارة بعد العمل الجراحي	النفاثل البعيدة	طريقة كشف النفاثل البعيدة	تدبير النفاثل البعيدة
3 أشهر			
6 أشهر			
12 شهراً			
18 شهراً			

الملحق (ب): فهرس الجداول

القسم الأول: الدراسة النظرية

- الجدول (1): المجموعات التشريحية للعقد اللمفاوية الإبطية. 8
- الجدول (2): تصنيف آفات الثدي السليمة إلى تكاثرية وغير تكاثرية مع خطورة الإصابة بسرطان الثدي. 16
- الجدول (3): نظام البيانات لتقارير تصوير الثدي (BI-RADS). 22
- الجدول (4): خصائص الآفات السليمة والخبيثة على إيكو الثدي. 25
- الجدول (5): الخطوط الإرشادية للجمعية الأمريكية لسرطان حول تقصي سرطان الثدي بواسطة الرنين المغناطيسي. 27
- الجدول (6): احتمال وجود سرطان حسب تقنية التشخيص الثلاثي. 29
- الجدول (7): مزايا ومساوئ الوسائل المختلفة المستخدمة في أخذ خزعة من آفات الثدي. 30
- الجدول (8): الاحتمالات التشخيصية لخزعة الثدي من خلال الرشافة بالإبرة الدقيقة (FNA). 31
- الجدول (9): التفريق بين الآفات السليمة والخبيثة على الرشافة بالإبرة الدقيقة. 32
- الجدول (10): دقة الاستقصاءات المستخدمة في دراسة آفات الثدي. 34
- الجدول (11): الأنماط النسيجية المختلفة لسرطان الثدي. 40
- الجدول (12): مقارنة الخصائص المختلفة للسرطانة الفصيصية اللابدة (LCIS) والسرطانة القنوية اللابدة (DCIS). 41
- الجدول (13): التصنيف المعتمد حالياً للسرطانة القنوية اللابدة (DCIS). 42
- الجدول (14): التصنيف المرحلي لسرطان الثدي حسب حجم الورم (T). 44
- الجدول (15): التصنيف المرحلي للورم حسب إصابة العقد اللمفاوية سريرياً (N). 45
- الجدول (16): التصنيف المرحلي للورم حسب إصابة العقد اللمفاوية نسيجياً (pN). 45
- الجدول (17): التصنيف المرحلي للورم حسب الانتقالات البعيدة (M). 46
- الجدول (18): استقطاب إجراء الاستقصاءات العامة للبحث عن الانتقالات حسب مرحلة الورم في سرطان الثدي. 46
- الجدول (19): التصنيف المرحلي لسرطان الثدي مع معدلات البقاء لمدة 5 سنوات في كل مرحلة حسب بيانات عام 2010 لقاعدة البيانات الوطنية لسرطان في الولايات المتحدة الأمريكية. 48
- الجدول (20): الواسمات الإنذارية الرئيسية في سرطان الثدي الغازي. 48
- الجدول (21): العوامل التي تحدد اختيار المريضة المناسبة للجراحة المحافظة على الثدي. 53
- الجدول (22): مزايا ومساوئ الأماكن المختلفة التي تستخدم في حقن المواد الواسمة عند إجراء خزعة العقدة الحارسة. 63
- الجدول (23): أهم الدراسات التي قارنت بين النتائج الإجمالية بين الجراحة المحافظة على الثدي وبين استئصال الثدي الجذري المعدل حيث تظهر معدلات البقاء الإجمالية، البقاء الخالية من المرض، والنكس الموضعي. 74

79	الجدول (24): فعالية المعالجة الشعاعية بعد استئصال الثدي الرباعي في عدد من الدراسات المختلفة.
80	الجدول (25): أشيع اختلاطات المعالجة الشعاعية لسرطان الثدي.
83	الجدول (26): نقص الخطورة النسبي المترافق مع المعالجة الكيماوية المساندة.
84	الجدول (27): بروتوكولات المعالجة الكيماوية المستخدمة في معالجة سرطان الثدي.
85	الجدول (28): الأدوية الكيماوية المستعملة في معالجة سرطان الثدي وتأثيراتها الجانبية.
90	الجدول (29): مقارنة معدلات الجراحة المحافظة على الثدي عند إعطاء العلاج الكيماوي قبل الجراحة أو بعد الجراحة.
90	الجدول (30): مقارنة معدلات النكس الموضعي والبقيا الإجمالية بين مجموعة المعالجة الكيماوية قبل الجراحة وبعد الجراحة.
94	الجدول (31): أهم الأدوية الهرمونية المستخدمة في معالجة سرطان الثدي وتأثيراتها الجانبية.
99	الجدول (32): توصيات المعالجة المساندة في سرطان الثدي حسب مجموعة سانت غالين.
102	الجدول (33): مقارنة الخصائص العامة للنكس الموضعي بعد استئصال الثدي الجذري المعدل واستئصال الثدي الرباعي.
102	الجدول (34): الخصائص العامة التي تميز نكس الورم القديم عن ظهور ورم بدني جديد.
117	الجدول (35): مزايا ومساوئ تصنيع الثدي بواسطة الزرائع أو الأنسجة الذاتية.
120	الجدول (36): مزايا كل من التصنيع الفوري والتصنيع المتأخر للثدي بعد استئصال الثدي.

القسم الثاني: الدراسة العملية

129	الجدول (1): توزيع جميع مريضات الدراسة حسب المجموعة العمرية.
129	الجدول (2): توزيع جميع مريضات الدراسة حسب القصة العائلية لسرطان الثدي.
129	الجدول (3): توزيع مريضات الدراسة اللواتي لديهن قصة عائلية إيجابية حسب عدد القريبات المصابات بسرطان الثدي.
129	الجدول (4): توزيع مريضات الدراسة اللواتي لديهن قصة عائلية إيجابية حسب صلة القرابة.
130	الجدول (5): توزيع جميع مريضات الدراسة حسب العمر عند بدء الطمث.
130	الجدول (6): توزيع جميع مريضات الدراسة حسب عدد الحمل التامة.
130	الجدول (7): توزيع جميع مريضات الدراسة حسب العمر عند إنجاب أول طفل حي.
131	الجدول (8): توزيع جميع مريضات الدراسة بالنسبة للضهي عند تشخيص سرطان الثدي.
131	الجدول (9): توزيع مريضات الدراسة اللواتي حدث لديهن الضهي قبل تشخيص سرطان الثدي حسب المجموعة العمرية.
131	الجدول (10): توزيع جميع مريضات الدراسة حسب سبب الشك بتشخيص السرطان.
131	الجدول (11): توزيع المريضات العرضيات حسب الأعراض السريرية المشاهدة.
132	الجدول (12): توزيع جميع مريضات الدراسة حسب التصنيف المرحلي للعقد اللمفاوية الإبطية بالفحص السريري (N).
132	الجدول (13): توزيع جميع مريضات الدراسة حسب نتيجة إيكو الثدي.

- الجدول (14): توزيع المريضات حسب نتيجة الماموغرام. 132
- الجدول (15): توزيع المريضات حسب تصنيف الآفة Bi-RADS على الماموغرام. 133
- الجدول (16): توزيع جميع مريضات الدراسة حسب نتيجة معايرة CA 15-3 قبل الجراحة. 133
- الجدول (17): توزيع جميع مريضات الدراسة حسب الطريقة التي استخدمت في تأكيد التشخيص. 133
- الجدول (18): توزيع المريضات اللواتي أجري لهن FNA حسب النتيجة بالنسبة لتشخيص السرطان. 134
- الجدول (19): توزيع جميع مريضات الدراسة حسب إجراء الخزعة بالإبرة اللبية. 134
- الجدول (20): توزيع مريضات الدراسة حسب إجراء الخزعة المجمدة لوضع أو تأكيد التشخيص (وليس لدراسة الحواف). 134
- الجدول (21): توزيع جميع مريضات الدراسة حسب نوع العمل الجراحي المجرى. 135
- الجدول (22): توزيع جميع مريضات الدراسة حسب جهة الإصابة بسرطان الثدي ونوع العمل الجراحي المجرى. 135
- الجدول (23): توزيع المريضات اللواتي خضعن لاستئصال الثدي الرباعي حسب إجراء الخزعة المجمدة للحواف أثناء الجراحة. 135
- الجدول (24): توزيع جميع مريضات الدراسة حسب توزيع الورم مع إظهار توزيع الحالات بين مجموعتي الدراسة. 136
- الجدول (25): توزيع جميع مريضات الدراسة حسب التصنيف المرحلي لحجم الورم (T) مع إظهار توزيع الحالات بين مجموعتي الدراسة. 137
- الجدول (26): توزيع جميع مريضات الدراسة حسب حجم الورم مع إظهار توزيع الحالات بين مجموعتي الدراسة. 137
- الجدول (27): توزيع جميع مريضات الدراسة حسب التصنيف المرحلي للعقد اللمفاوية (pN) مع إظهار توزيع الحالات بين مجموعتي الدراسة. 137
- الجدول (28): توزيع جميع مريضات الدراسة حسب درجة التمايز النسيجي للورم (G). 138
- الجدول (29): توزيع مريضات الدراسة حسب نتيجة المستقبلات الهرمونية ER. 138
- الجدول (30): توزيع مريضات الدراسة حسب نتيجة المستقبلات الهرمونية PR. 138
- الجدول (31): توزيع مريضات الدراسة حسب نتيجة المستقبلات الهرمونية ER و PR معاً. 138
- الجدول (32): توزيع جميع مريضات الدراسة حسب التصنيف المرحلي النهائي للورم موزعة على مجموعتي الدراسة. 139
- الجدول (33): توزيع مريضات الدراسة اللواتي حدث لديهن النكس حسب ارتفاع CA 15-3 خلال فترة المتابعة. 141
- الجدول (34): توزيع جميع مريضات الدراسة حسب نسبة النكس الموضعي. 141
- الجدول (35): التحليل الإحصائي لمعدلات النكس الموضعي موزعة بالنسبة للتصنيف المرحلي لحجم الورم (T). 142
- الجدول (36): التحليل الإحصائي لمعدلات النكس الموضعي موزعة بالنسبة لحجم الورم بشكل مفصل. 143
- الجدول (37): التحليل الإحصائي لمعدلات النكس الموضعي موزعة بالنسبة للتصنيف المرحلي للورم. 143
- الجدول (38): توزيع جميع مريضات الدراسة حسب نسبة النكس الناحي مع إجراء التحليل الإحصائي. 144
- الجدول (39): توزيع جميع مريضات الدراسة حسب نسبة النكس الناحي موزعة بالنسبة للتصنيف المرحلي لحالة العقد اللمفاوية بالتشريح المرضي النهائي (pN) مع إجراء التحليل الإحصائي المقارن. 145

- الجدول (40): توزيع جميع مريضات الدراسة حسب نسبة النكس الناحي موزعة بالنسبة للتصنيف المرحلي للورم. 146
- الجدول (41): توزيع جميع مريضات الدراسة حسب نسبة النكس البعيد. 146
- الجدول (42): توزيع جميع مريضات الدراسة حسب نسبة النكس البعيد (ظهور الانتقالات بعد الجراحة) موزعة بالنسبة للتصنيف المرحلي لحجم الورم (T) مع التحليل الإحصائي للبيانات. 147
- الجدول (43): توزيع جميع مريضات الدراسة حسب نسبة النكس البعيد (ظهور الانتقالات بعد الجراحة) موزعة بالنسبة لحجم الورم بشكل مفصل. 148
- الجدول (44): توزيع جميع مريضات الدراسة حسب نسبة النكس البعيد (ظهور الانتقالات بعد الجراحة) موزعة بالنسبة للتصنيف المرحلي للورم مع التحليل الإحصائي للبيانات. 148
- الجدول (45): توزيع مريضات الدراسة اللواتي حدث لديهن النكس البعيد (18 مريضة) حسب مكان حدوث النكس البعيد. 149
- الجدول (46): توزيع جميع المريضات في مجموعتي الدراسة حسب نسبة حدوث النكس الإجمالي (مجموع النكس الناحي الموضعي والنكس البعيد معاً) مع التحليل الإحصائي المقارن. 151
- الجدول (47): توزيع جميع مريضات الدراسة حسب نسبة النكس الإجمالي (مجموع النكس الناحي الموضعي والنكس البعيد معاً) موزعة بالنسبة للتصنيف المرحلي لحجم الورم (T) مع التحليل الإحصائي. 151
- الجدول (48): توزيع جميع مريضات الدراسة حسب نسبة النكس الإجمالي (مجموع النكس الناحي الموضعي والنكس البعيد معاً) موزعة بالنسبة لحجم الورم بشكل مفصل مع التحليل الإحصائي. 152
- الجدول (49): توزيع جميع مريضات الدراسة حسب نسبة النكس الإجمالي (مجموع النكس الناحي الموضعي والنكس البعيد معاً) موزعة بالنسبة للتصنيف المرحلي للورم مع التحليل الإحصائي. 153
- الجدول (50): توزيع جميع مريضات الدراسة حسب نسبة النكس الإجمالي (مجموع النكس الناحي الموضعي والنكس البعيد معاً) موزعة بالنسبة للدرجة النسيجية للورم مع التحليل الإحصائي. 153
- الجدول (51): توزيع جميع مريضات الدراسة حسب معدلات البقايا الخالية من الانتقالات البعيدة مع إجراء التحليل الإحصائي. 154
- الجدول (52): توزيع جميع مريضات الدراسة حسب معدلات البقايا الخالية من الانتقالات البعيدة بالنسبة للتصنيف المرحلي للورم مع إجراء التحليل الإحصائي. 155
- الجدول (53): توزيع جميع مريضات الدراسة حسب معدلات البقايا الخالية من المرض. 155
- الجدول (54): توزيع جميع مريضات الدراسة حسب معدلات البقايا الخالية من المرض بالنسبة للتصنيف المرحلي للورم مع إجراء التحليل الإحصائي. 156

الملحق (ج): فهرس الصور والأشكال

- الشكل (1): خط الحليب اللبني والأماكن المحتملة لحدوث الثدي الإضافي. 3
- الشكل (2): التشريح السطحي للثدي الطبيعي. 4
- الشكل (3): مقطع معترض في الثدي وجدار الصدر يظهر العناصر التشريحية الرئيسية. 4
- الشكل (4): تشريح منطقة الحلمة واللعوة. 5
- الشكل (5): تشريح الإبط يظهر شكله الهرمي وجدرانه. 6
- الشكل (6): التروية الشريانية للثدي والشبكة التفاضلية الغنية داخل الثدي. 6
- الشكل (7): مستويات العقد اللمفاوية الإبطية ومسار التصريف اللمفاوي العام للثدي. 8
- الشكل (8): الأعصاب الرئيسية في ناحية الإبط. 9
- الشكل (9): معدل وفيات السرطانات الشائعة في الجسم خلال القرن الماضي. 9
- الشكل (10): تختلف نسبة الإصابة بسرطان الثدي ووفياته بشكل كبير حسب التوزيع الجغرافي. 13
- الشكل (11): طريقة فحص الثدي. 21
- الشكل (12): الماموغرام الطبيعي لدى سيدة بعد الضهي وسيدة شابة. 22
- الشكل (13): كثافة نجمية الشكل على الماموغرام تبين لاحقاً أنها بؤرة من السرطانة القنوية الغازية. 23
- الشكل (14): بعض الأنواع الشائعة. 24
- الشكل (15): صورة MRI محوري للثدي في الزمن الثاني تظهر تقفح محفظة الطعم السيليكوني. 26
- الشكل (16): صورة MRI محوري للثدي تظهر بؤرة ورمية صغيرة في الثدي بوجود انتقالات إلى العقد الإبطية. 26
- الشكل (17): صورة MRI للثدي تظهر تكس DCIS بشكل واسع بعد الاستئصال الجراحي. 28
- الشكل (18): تصوير PET في مريضة تعاني من سرطان الثدي يظهر وجود بؤر متعددة في العقد اللمفاوية. 28
- الشكل (19): الدراسة الخلوية للثدي بعد إجراء FNA تظهر الدراسة الطبيعية (C2) والخبيثة (C5). 31
- الشكل (20): إجراء الخزعة بالإبرة اللبية والقطع النسيجية المتعددة التي يتم الحصول عليها بهذه الطريقة. 32
- الشكل (21): الشقوق المستخدمة في الخزعات الاستئصالية من نسيج الثدي. 33
- الشكل (22): الخزعة الموجهة بالإيكو لدى سيدة لديها آفة غير مجسوسة في الثدي. 35

- الشكل (23): إجراء الخزعة من الآفات غير المجسوسة في الثدي بتقنية التصوير المجسم بوضعية الاستلقاء البطني. 35
- الشكل (24): إجراء الخزعة الاستتصالية من الآفات غير المجسوسة من خلال التوضيع بواسطة السلك. 36
- الشكل (25): تقنية استئصال كتل الثدي من خلال التوضيع بواسطة السلك. 37
- الشكل (26): صورة شعاعية للعينة المستأصلة من خلال التوضيع بواسطة السلك. 37
- الشكل (27): يجرى الشق المستخدم في الجراحة المحافظة على الثدي حسب خطوط الارتخاء الجلدي. 58
- الشكل (28): مراحل إجراء خزعة العقدة اللمفاوية الحارسة. 64
- الشكل (29): مراحل إجراء خزعة العقدة اللمفاوية الحارسة (تتمة). 65
- الشكل (30): الوضعية وتحضير المريضة عند إجراء تجريف الإبط. 67
- الشكل (31): مراحل تجريف الإبط مع عزل العناصر التشريحية الهامة. 68
- الشكل (32): تحسن وفيات سرطان الثدي بعد إعطاء المعالجة الكيماوية الجهازية متعددة الأدوية. 82
- الشكل (33): التلويحات المناعية لكشف المستقبل Her-2 في سرطان الثدي. 86
- الشكل (34): فائدة الهرمستين في تحسين البقاء الإجمالية لمدة سنة واحدة في سرطان الثدي إيجابي Her-2. 87
- الشكل (35): مخطط بياني يظهر تأثير المعالجة بالتاموكسيفين على وفيات سرطان الثدي إيجابي المستقبلات الهرمونية.. 95
- الشكل (36): خوارزمية تدبير سرطان الثدي وتحديد المعالجة المساندة الضرورية حسب الشبكة الوطنية الشاملة للسرطان. 98
- الشكل (37): التبدلات النموذجية في CEA لدى المريضة التي تستجيب للمعالجة الكيماوية. 107
- الشكل (38): معدلات البقاء المتوقعة عند تشخيص الانتقالات الجهازية المختلفة من سرطان الثدي. 110
- الشكل (39): تعتمد الجراحة الورمية التصنيعية على استعمال نسيج الثدي في تصنيع الضياع المادي المتشكل. 116
- الشكل (40): الجراحة الورمية التصنيعية من خلال إجراء الشق الجلدي بشكل متوازي المستطيلات. 116
- الشكل (41): يوصل الموسع النسيجي إلى مدخل تحت الجلد بحيث يتم حقن المحلول الملحي من خلاله. 118
- الشكل (42): توضع الزرائع الصناعية إما أمام العضلة الصدرية الكبرى أو خلف العضلة وأمام جدار الصدر. 118
- الشكل (43): في استئصال الثدي المحافظ على الجلد يتم تسليخ الشرائح الجلدية من المركز نحو المحيط. 119
- الشكل (44): استئصال الثدي المحافظ على الجلد عبر شقين مركزي وإبطي وطريقة استخراج العينة. 119
- الشكل (45): تصنيع حلقة الثدي من خلال شريحة موضعية. 120

الملحق (د): فهرس المخططات البيانية

- المخطط (1). توزيع جميع مريضات الدراسة حسب المجموعات العمرية. 156
- المخطط (2). توزيع مريضات الدراسة اللواتي لديهن قصة عائلية إيجابية حسب القربيات المصابات بسرطان الثدي. 157
- المخطط (3). توزيع جميع مريضات الدراسة حسب العمل الجراحي الذي خضعت له المريضة. 159
- المخطط (4). توزع جميع المريضات في الدراسة حسب توضع الورم ونوع العمل الجراحي الذي خضعت له المريضة. 160
- المخطط (5). توزع جميع المريضات في الدراسة حسب حجم الورم المفصل ونوع العمل الجراحي الذي خضعت له المريضة. 161
- المخطط (6). مقارنة النسبة المئوية لمعدلات النكس الموضعي بين استئصال الثدي الجذري المعدل واستئصال الثدي الرباعي في الدراسات المختلفة. 161
- المخطط (7). مقارنة النسبة المئوية لمعدلات النكس الموضعي بين استئصال الثدي الجذري المعدل واستئصال الثدي الرباعي في هذه الدراسة موزعة حسب حجم الورم. 162
- المخطط (8). توزع حالات النكس البعيد في مجموعتي الدراسة حسب التصنيف المرحلي للورم. لم تشاهد أي حالة نكس بعيد في الأورام في المرحلة I. 164
- المخطط (9). توزع الانتقالات البعيدة في مريضات الدراسة اللواتي حدث لديهن النكس البعيد خلال فترة المتابعة. 164
- المخطط (10). مقارنة معدلات البقيا الخالية من المرض بين استئصال الثدي الجذري المعدل واستئصال الثدي الرباعي في عدد من الدراسات العالمية بالإضافة إلى دراستنا. 165
- المخطط (11). مقارنة معدلات النكس الإجمالي بين استئصال الثدي الجذري المعدل واستئصال الثدي الرباعي حسب التصنيف المرحلي والدرجة النسيجية للورم. 166
- المخطط (12). مقارنة معدلات النكس الموضعي، البعيد، والإجمالي بين مجموعتي الدراسة لإظهار النزعة العامة لمعدلات النكس حسب حجم الورم في مجموعتي الدراسة. 167

الملحق (هـ): جدول الاختصارات الأجنبية

الاختصار	اللغة الإنكليزية	اللغة العربية
ADH	Atypical ductal hyperplasia	فرط التنسج القنوي اللانموذجي
AI	Aromatase inhibitors	مثبطات الأروماتاز
AJCC	American Joint Committee on Cancer	الهيئة الأمريكية المشتركة للسرطان
ALH	Atypical lobular hyperplasia	فرط التنسج الفصيصي اللانموذجي
ALND	Axillary lymph node dissection	تجريف العقد اللمفاوية الإبطية
ARDS	Acute respiratory distress syndrome	متلازمة الكرب التنفسي عند البالغين
BCS	Breast-conserving surgery	الجراحة المحافظة على الثدي
BI-RADS	Breast Imaging Reporting and Data System	نظام البيانات لتقارير تصوير الثدي
BRCA	Breast cancer gene	جينة سرطان الثدي
CA 15-3	Cancer antigen 15-3	المستضد السرطاني 15-3
CEA	Cancer embryonic antigen	المستضد السرطاني الجنيني
CRP	C-reactive protein	البروتين الارتكاسي C
CT	Computed tomography	التصوير المقطعي المحوسب
DCIS	Ductal carcinoma in-situ	السرطانة القنوية اللايدة
DIEP	deep inferior epigastric perforator	شريحة الشريان الثاقب الشرسوفي السفلي العميق
DPD	Dehydropyrimidine dehydrogenase	نازاع هيدروجين ديهيدرو بيريميدين
EGFR	Epidermal growth factor receptor	مستقبل عامل النمو البشري
EIC	Extensive intraductal component	المركبة الواسعة داخل القنوية
ER	Estrogen receptors	مستقبلات الإستروجين
ESR	Erythrocyte sedimentation rate	سرعة تنفل كريات الدم الحمراء
FISH	Fluorescence in situ hybridization	التهجين التآلفي في الموضع
FNA	Fine-needle aspiration	الرشافة بالإبرة الدقيقة
GAP	gluteal artery perforator flap	شريحة الشريان الأليوي الثاقب
GnRH	Gonadotropins-releasing hormone	الهرمون المحرر للموجّهات القنوية
HER-2	human epidermal growth receptor-2	مستقبل عامل النمو البشري-2
LCIS	Lobular carcinoma in-situ	السرطانة الفصيصية اللايدة
LD	latissimus dorsi flap	شريحة العضلة العريضة الظهرية
LHRH	Luteinizing hormone-releasing hormone	الهرمون المحرر للهرمون الملوتن
MRI	Magnetic resonance imaging	التصوير بالرنين المغناطيسي
NCCN	National Comprehensive Cancer Network	الشبكة الوطنية الشاملة للسرطان
NOS	Not-otherwise specified type	النمط من النوع غير المحدد
PET	Potistron emission tomography	التصوير المقطعي بإصدار البوزيترون
PR	Progesteron receptors	مستقبلات البروجسترون
SERM	Selective estrogen receptros modulators	معدلات مستقبلات الإستروجين الانتقائية
SIADH	Syndrome of inapropriate secretion of antidiuretic hormone	متلازمة الإفراز غير الملائم للهرمون المضاد للإدرار
SLNB	Sentinel lymph node biopsy	خزعة العقدة اللمفاوية الحارسية
TNM	Tumor, node, metastasis	تصنيف الورم، العقد، الانتقالات
TRAM	transverse rectus abdominis myocutaneous flap	الشريحة العضلية الجلدية المعترضة من المستقيمة البطنية
US	Ultrasonogrphy imaging	التصوير بالأصوات فوق الصوتية

مراجع البحث

1. Skandalakis JE, Gray SW. Embryology for Surgeons. 2nd ed. Baltimore: Williams & Wilkins, 1994.
2. Russo J, Russo IH. Development of the human breast. *Maturitas* 2004;49(1):2–15.
3. Velanovich V. Ectopic breast tissue, supernumerary breasts, and supernumerary nipples. *South Med J* 1995;88:903-906.
4. Morehead JR. Anatomy and embryology of the breast. *Clin Obstet Gynecol* 1982;25:353.
5. Ellis H, Colborn GL, Skandalakis JE: Surgical embryology and anatomy of the breast and its related anatomic structures. *Surg Clin North Am* 1993; 73:611-632.
6. Osborne MP. Breast anatomy and development. In Harris JR, Lippman ME, Morrow M, Osborne CK, eds. *Diseases of the breast*, 3rd ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2004.
7. Romrell LJ, Bland KI. Anatomy of the breast, axilla, chest wall and related metastatic sites. In Bland KI, Copeland EM, eds. *The Breast: Comprehensive Management of Benign and Malignant Disorders*. St. Louis: Elsevier, 2004.
8. Maliniac JW. Arterial blood supply of the breast: Revised anatomic data relating to reconstructive surgery. *Arch Surg* 1943;47:329.
9. Engela J, Eckela R, Kerra J, et al. The process of metastasis for breast cancer. *Eur J Can.* 2003; 1794–1806.
10. Haagensen CD. Lymphatics of the breast. In: Haagensen CD, Feind CR, Herter FP, Slanetz CA Jr, Weinberg JA (eds). *The Lymphatics in Cancer*. Philadelphia: WB Saunders, 1972.
11. Veronesi U, Rilke F, Luini A, Sacchini V, Galimberti V, Campa T, Dei Bei E, Greco M, Magni A, Merson M, Quagliuolo V. Distribution of axillary node metastases by level of invasion. *Cancer* 1987;59:682.
12. Robinson DS, Senofsky GM, Ketcham AS. Role and extent of lymphadenectomy for early breast cancer. *Sem Surg Oncol* 1992;8:78.
13. Whelan T. Treatment of the internal mammary nodes in early breast cancer: back to the future. *Clin Oncol.* 2003;15(1):14–16.
14. Sarhadi NS, Shaw-Dunn J, Soutar DS. Nerve supply of the breast with special reference to the nipple and areola: Sir Astley Cooper revisited. *Clin Anat* 10:283-288, 1997.
15. Moosman DA. Anatomy of the pectoral nerves and their preservation in modified mastectomy. *Am J Surg* 1980;139:883.
16. Jemal A, Siegel R, Ward E, et al: Cancer statistics, 2008. *CA Cancer J Clin* 58:71, 2008.
17. Hulka BS: Epidemiologic analysis of breast and gynecologic cancers. *Prog Clin Biol Res* 396:17, 1997.
18. Edwards BK, et al: Annual report to the nation on the status of cancer, 1975–2002. *J Natl Cancer Inst* 97:1407, 2005.
19. Parkin DM, Bray F, Ferlay J, et al: Global cancer statistics, 2002. *CA Cancer J Clin* 55:74, 2005.
20. Althuis MD, Dozier JM, Anderson WF, et al. Global trends in breast cancer incidence and mortality 1973–1997. *Int J Epidemiol.* 2005;34(2):405–412.
21. Cuzick J, et al., Overview of the main outcomes in breast-cancer prevention trials. *Lancet.* 2003;361(9354):296–300.
22. Gail MH, et al: Projecting individualized absolute invasive breast cancer risk in African American women. *J Natl Cancer Inst* 99:1782, 2007.
23. Weir R, Day P, Ali W. Risk factors for breast cancer in women. *NZHTA Report* 2007;10(2).
24. Weber B. Breast cancer susceptibility genes: current challenges and future promises. *Ann Intern Med* 1996; 124: 1088-90.
25. Ford D, Easton DF, Stratton M, et al. The Breast Cancer Linkage Consortium: Genetic heterogeneity and penetrance analysis of the BRCA1 and BRCA2 genes in breast cancer families. *Am J Hum Genet* 1998;62:676–689.

26. Antoniou A, Pharoah PDP, Narod S, et al. Average risks of breast and ovarian cancer associated with mutations in BRCA1 or BRCA2 detected in case series unselected for family history: A combined analysis of 22 studies. *Am J Hum Genet* 2003; 72(5):1117–1130.
27. Ford D, Easton DF, Bishop DT, Narod SA, Goldgar DE. Risk of cancer in BRCA-1 mutation carriers. *Lancet* 1994;343:692–695.
28. Frank TS, Deffenbaugh AM, Reid JE, et al. Clinical characteristics of individuals with germline mutations in BRCA1 and BRCA2: Analysis of 10,000 individuals. *JCO* 2002;20:1480–1490.
29. Singletary SE: Rating the risk factors for breast cancer. *Ann Surg* 237:474, 2003.
30. Claus EB, Risch N, Thompson WD: Autosomal dominant inheritance of early-onset breast cancer. Implications for risk prediction. *Cancer* 73:643, 1994.
31. Claus EB, et al: The calculation of breast cancer risk for women with a first degree family history of ovarian cancer. *Breast Cancer Res Treat* 28:115, 1993.
32. Clemons M, Goss P. Estrogen and the risk of breast cancer. *N Engl J Med* 2001;344:276.
33. Grodstein F, et al: Postmenopausal hormone therapy and mortality. *N Engl J Med* 336:1769, 1997.
34. Michels K, Xue F, Colditz G, et al. Induced and Spontaneous Abortion and Incidence of Breast Cancer Among Young Women. *Arch Int Med* 2007;167:814-820.
35. Pujol P, Galtier-Dereure F, Bringer J: Obesity and breast cancer risk. *Hum Reprod* 12 Suppl 1:116, 1997.
36. Calle EE, Rodriguez C, Walker-Thurmond K, Thun, MJ. Overweight, obesity, and mortality from cancer in a prospectively studied cohort of U.S. adults. *N Engl J Med* 2003;348:1625.
37. Chlebowski RT, Hendrix SL, Langer RD, et al. Influence of Estrogen Plus Progestin on Breast Cancer in Healthy Postmenopausal Women: The Women's Health Initiative Randomized Trial. *JAMA* 2003;289:3243.
38. Breast cancer and hormonal contraceptives: Collaborative reanalysis of individual data on 53, 297 women with breast cancer and 100,239 women without breast cancer from 54 epidemiological studies. Collaborative Group on Hormonal Factors in Breast Cancer. *Lancet* 1996;347:1713.
39. Goss PE, Sierra S: Current perspectives on radiation-induced breast cancer. *J Clin Oncol* 16:338, 1998.
40. Gelder R, Draisma G, et al: Population-based mammography screening below age 50: balancing radiation-induced vs prevented breast cancer deaths. *Br J Cancer*. 2011; 104:1214–1220.
41. Feychting M, Forssen U, Rutquist LE, et al. Magnetic fields and breast cancer in Swedish adults residing near high-voltage power lines. *Epidemiology*. 1992; 9:392-397.
42. Blackburn GL, et al: Diet and breast cancer. *J Womens Health (Larchmt)* 12:183, 2003.
43. Bernstein L, et al: Physical exercise and reduced risk of breast cancer in young women. *J Natl Cancer Inst* 86:1403, 1994.
44. Dupont WD, et al: Risk factors for breast cancer in women with proliferative breast disease. *N Engl J Med* 312:146, 1985.
45. Bevers TB, Anderson BO, Bonaccio E, et al. National Comprehensive Cancer Network. Breast cancer screening and diagnosis. *J NCCN* 2006;4(5): 480–508.
46. Humphrey L, Helfand M, Chan B, et al. Breast cancer screening: A summary of the evidence. In U.S. Preventive Services Task Force, 2002, Vol 2003.
47. Thomas DB, Gao DL, Ray RM, et al. Randomized trial of breast self-examination in Shanghai: Final results. *J NCI* 2002;94:1445–1457.
48. Singletary KW, Gapstur SM. Alcohol and breast cancer: Review of epidemiologic and experimental evidence and potential mechanisms. *JAMA* 2001; 286:2143.
49. Fisher B, et al: Tamoxifen for prevention of breast cancer: Report of the National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project P-1 Study. *J Natl Cancer Inst* 90:1371, 1998.

50. Chlebowski RT, Col N, Winer EP, et al. American Society of Clinical Oncology technology assessment of pharmacologic interventions for breast cancer risk reduction including tamoxifen, raloxifene, and aromatase inhibition. *J Clin Oncol* 2002;20:3328.
51. Hartmann LC, et al: Efficacy of bilateral prophylactic mastectomy in women with a family history of breast cancer. *N Engl J Med* 340:77, 1999.
52. Lostumbo L, Carbine N, Wallace J, et al. Prophylactic mastectomy for the prevention of breast cancer. *Cochrane Database Syst Rev.* 2004(4):CD002748.
53. National Breast Cancer Centre. The investigation of a new breast symptom: a guide for general practitioners. Camperdown, NSW: National Breast Cancer Centre 2006.
54. Rosato FE, Rosato EL: Examination techniques: Roles of the physician and patient in evaluating breast diseases, in Bland KI, Copeland EM III (eds): *The Breast: Comprehensive Management of Benign and Malignant Diseases*. Philadelphia: WB Saunders, 1998, p 615.
55. Solomayer EF, Diel IJ, Meyberg GC, et al. Metastatic breast cancer: clinical course, prognosis and therapy related to the first site of metastasis. *Breast Cancer Res Treat* 2000;59: 271-8.
56. Bartella L, Smith CS, Dershaw DD, et al. Imaging breast cancer. *Radiol Clin North Am* 2007;45(1): 45–67.
57. Olsen O, Gotzsche PC. Cochrane review on screening for breast cancer with mammography. *Lancet* 2001;358:1340–1342.
58. Kerlikowske K, et al: Longitudinal measurement of clinical mammographic breast density to improve estimation of breast cancer risk. *J Natl Cancer Inst* 99:386, 2007.
59. Morris KT, et al. (2001). Usefulness of the triple test score for palpable breast masses. *Arch Surg* 136:1008–13.
60. Orel SG, Kay N, Reynolds C, Sullivan DC. BI-RADS categorization as a predictor of malignancy. *Radiology* 1999;211:845–850.
61. Kolb T, Lichy J, Newhouse J. Comparison of the performance of screening mammography, physical examination, and breast ultrasound and evaluation of factors that influence them: an analysis of 27,825 patient evaluations. *Radiology* 2002; 225:165–75.
62. Berg WA, D'Orsi CJ, Jackson VP, et al. Does training in the breast imaging reporting and data system improve biopsy recommendation or feature analysis agreement with experienced breast imagers at mammography? *Radiology* 2002;224:871–80.
63. Liberman L, Abrams AF, Squires FB, et al. The breast imaging reporting and data system: positive predictive value of mammography features and final assessment categories. *AJR Am J Roentgenol* 1998;171:35–40.
64. Sickles EA. Breast calcifications: mammographic evaluation—state of the art. *Radiology* 1986; 160(2):289–93.
65. Berg WA, Arnoldus CL, Teferra E, et al. Biopsy of amorphous breast calcifications: pathologic outcome and yield at stereotactic biopsy. *Radiology* 2001;221(2):495–503.
66. Thompson M, Klimberg VS. Use of ultrasound in breast surgery. *Surg Clin N Am* 2007;87(2): 469–484.
67. Costantini M, Belli P, Lombardi R, et al. Characterization of solid breast masses: use of the sonographic breast imaging reporting and data system lexicon. *J Ultrasound Med* 2006;25(5):649–59.
68. Damera A, et al. Diagnosis of axillary nodal metastases by ultrasound-guided core biopsy in primary operable breast cancer. *Br J Cancer* 2003; 89:1310–13.
69. Brown SL, Silverman BG, Berg WA. Rupture of silicone-gel breast implants: causes, sequelae, and diagnosis. *Lancet* 1997; 350:1531–1537.
70. Silverstein MJ, Handel N, Gamagami P, et al. Breast cancer diagnosis and prognosis in women following augmentation with silicone gel-filled prostheses. *Eur J Cancer.* 1992;28:635–640.
71. Saslow D, et al: American Cancer Society guidelines for breast screening with MRI as an adjunct to mammography. *CA Cancer J Clin* 57:75, 2007.
72. Morris EA, Schwartz LH, Dershaw DD, et al. MR imaging of the breast in patients with occult primary breast cancer. *Radiology* 1997;205:437–40.

73. Orel SG, Weinstein SP, Schnall MD, et al. Breast imaging in patients with axillary node metastases and unknown primary malignancy. *Radiology* 1999;212:543–9.
74. Van Goethem, Shelfout K, Dijckmans, et al. MR mammography in the pre-operative staging of breast cancer in patients with dense breast tissue: comparison with mammography and ultrasound. *Eur Radiol* 2004;14(5):809–16.
75. Esserman L, Hylton N, Yassa L, et al. Utility of magnetic resonance imaging in the management of breast cancer: evidence for improved preoperative staging. *J Clin Oncol* 1999;17:110–9.
76. Ikeda DM, Baker DR, Daniel BL. Magnetic resonance imaging of breast cancer: clinical indications and breast MRI reporting system. *J Magn Reson Imaging*. 2000;12: 975–983.
77. Kriege M, Brekelmans CT, Boetes C, et al. Efficacy of MRI and mammography for breast-cancer screening in women with a familial or genetic predisposition. *N Engl J Med* 2004;351:427–437.
78. Liberman L. Breast cancer screening with MRI— what are the data for patients at high risk? *N Engl J Med* 2004;351:497–500.
79. Warner E, Plewes DB, Shumak RS, et al. Comparison of breast magnetic resonance imaging, mammography, and ultrasound for surveillance of women at high risk for hereditary breast cancer. *J Clin Oncol* 2001;19:3524–3531.
80. Smith RA, Saslow D, Sawyer KA, et al. American Cancer Society guidelines for breast cancer screening: update 2003. *CA Cancer J Clin*. 2003;53:141–169.
81. Hylton N. MR imaging for assessment of breast cancer response to neoadjuvant chemotherapy. *Magn Reson Imaging N Am* 2006;14:383–9.
82. Partridge SC, Gibbs JE, Lu Y, et al. MRI measurements of breast tumor volume predict response to neoadjuvant chemotherapy and recurrence-free survival. *AJR Am J Roentgenol* 2005;184: 1774–81.
83. Preda L, Villa G, Rizzo S, et al. Magnetic resonance mammography in the evaluation of recurrence at the prior lumpectomy site after conservative surgery and radiotherapy. *Breast Cancer Res* 2006;8:R53.
84. Kapoor V, McCook BM, Torok FS. An introduction to PET-CT imaging. *Radiographics* 2004; 24:523–43.
85. Rieber A, Schirrmeister H, Gabelmann A, et al. Preoperative staging of invasive breast cancer with MR mammography and/or PET: boon or bunk? *Br J Radiol*. 2002;75:789–798.
86. Adler LP, Faulhaber PF, Schnur KC, et al. Axillary lymph node metastases: screening with (F-18) 2-deoxy-2-fluoro-DGlucose (FDG) PET. *Radiology* 1997;203:323–327.
87. Schmidt WA, Wachtel MS, Jones MK et al. The triple test: a cost effective diagnostic tool. *Laboratory Medicine* 1994; 25: 715–719.
88. Vetto J, Pommier R, Schmidt W et al. Use of the triple test for palpable breast lesions yields high diagnostic accuracy and cost savings. *American Journal of Surgery* 1995; 169: 519–522.
89. Donegan WL. Evaluation of a palpable breast mass. *N Engl J Med* 1992;327(13):937–42.
90. Urist MM, Bland KI: Indications and techniques for biopsy. *The Breast: Comprehensive Management of Benign and Malignant Diseases*. Bland KI, Copeland EM III, Eds. WB Saunders Co, Philadelphia, 2004, p 791.
91. Gadd MA, Souba WW: Evaluation and treatment of benign breast disorders, in Bland KI, Copeland EM III (eds): *The Breast: Comprehensive Management of Benign and Malignant Diseases*. Philadelphia: WB Saunders, 1998, p 233.
92. Layfield LJ, Glasgow BJ & Cramer H. Fine needle aspiration in the management of breast masses. *Pathology Annual* 1989; 24: 23.
93. Jatoi I & Trott PA. False positive reporting in breast fineneedle aspiration cytology: incidence and causes. *Breast* 1996; 5: 270–273.
94. Stanley MW, Sidawy MK, Sanchez MA, et al: Current issues in breast cytopathology. *Am J Clin Pathol* 113(5 suppl 1):S49, 2000.
95. Wilkinson EJ, Masood S: Cytologic needle samplings of the breast: Techniques and end results, in Bland KI, Copeland EM III (eds): *The Breast: Comprehensive Management of Benign and Malignant Diseases*. Philadelphia: WB Saunders, 1998, p 705.

96. McMahon AJ, Lutfy AM, Matthew A et al. Needle core biopsy of the breast with a spring-loaded device. *British Journal of Surgery* 1992; 79: 1042.
97. Liberman L: Percutaneous image-guided core breast biopsy. *Radiol Clin North Am* 40:483, 2002.
98. Johnson AT, Henry-Tillman RS, Smith LF, et al: Percutaneous excisional breast biopsy. *Am J Surg* 184:550, 2002.
99. Fisher B: Lumpectomy, in Bland KI, Copeland EM III (eds): *The Breast: Comprehensive Management of Benign and Malignant Diseases*. Philadelphia: WB Saunders, 1998, p 917.
100. King TA, Fuhrman GM: Image-guided breast biopsy. *Semin Surg Oncol* 20:197, 2001.
101. Hall FM, Storella JM, Silverstone DZ, et al: Nonpalpable breast lesions: recommendations for biopsy based on suspicion of carcinoma at mammography. *Radiology* 167:353, 1988.
102. Parker SH, Jobe WE, Dennis MA, et al. US-guided automated large-core breast biopsy. *Radiology* 1993;187(2):507–11.
103. Somasundar P, Gass J, Steinhoff M, et al. Role of ultrasound-guided axillary fine-needle aspiration in the management of invasive breast cancer. *Am J Surg* 2006;192(4):458–61.
104. Harvey JA, Moran RE. US-guided core needle biopsy of the breast: technique and pitfalls. *Radiographics* 1998;18(4):867–77.
105. Robinson DS, Sundaram M: Stereotactic imaging and breast biopsy, in Bland KI, Copeland EM III (eds): *The Breast: Comprehensive Management of Benign and Malignant Diseases*. Philadelphia: WB Saunders, 1998, p 698.
106. Bassett L, Winchester DP, Caplan RB, et al. Stereotactic core-needle biopsy of the breast: a report of the Joint Task Force of the American College of Radiology, American College of Surgeons, and College of American Pathologists. *CA Cancer J Clin* 1997;47(3):171.
107. Sabel MS. Wire-localized excisional biopsy, in Sabel MS: *Essentials of Breast Surgery*. Mosby Elsevier, 2009.
108. Kass R, Lind DS, Souba WW. Wire-localization breast biopsy, in Wiley SW, Mitchel FP, et al.: *ACS Surgery: Principle and Practice*. American College of Surgeons, 2007.
109. Eby PR, Lehman C. MRI-guided breast interventions. *Semin Ultrasound CT MR* 2006;27(4): 339–50.
110. Obdeijn IM, Brouwers-Kuyper EM, Tilanus- Linthorst MM, et al. MR imaging-guided sonography followed by fine-needle aspiration cytology in occult carcinoma of the breast. *AJR Am J Roentgen* 2000;174(4):1079–84.
111. Consensus conference on the classification of carcinoma of the breast. *Hum Pathol* 28:1221, 1997.
112. Carter D, Smith RRL. Carcinoma in situ of the breast. *Cancer* 1977;40 :1189-1193.
113. Andersen JA. Frequency and location of lobular carcinoma in situ of the breast. *Acta Pathol Microbiol Scand (A)* 1974, 82: 719-729.
114. Schnitt SJ, Morrow M. Lobular carcinoma in situ: current concepts and controversies. *Semin Diagn Pathol* 1999;16: 209-223.
115. Bellamy CD, McDonald C, Salter DM, Chetty U, Anderson TJ. Noninvasive ductal carcinoma of the breast. The relevance of histologic categorization. *Hum Pathol* 1993, 24 :16-23.
116. Holland R, Hendriks JH. Microcalcifications associated with ductal carcinoma in situ. Mammographic-pathologic correlation. *Semin Diagn Pathol* 1994, 11: 181-192.
117. Hoker BS, Sloane JP. DCIS grading schemes and clinical implications. *Histopathology* 1999, 35:393-400.
118. Gregorio RM, Fisher B, et al. The pathology of invasive breast cancer. A syllabus derived from findings of the National Surgical Adjuvant Breast Project (Protocol No. 4). *Cancer* 1975, 36: 1-85.

119. Simpson JF, Wilkinson EJ: Malignant neoplasia of the breast: Infiltrating carcinomas, in Bland KI, Copeland EM III (eds): *The Breast: Comprehensive Management of Benign and Malignant Diseases*. Philadelphia: WB Saunders, 1998, p 285.
120. Rosen PP. Tumor emboli in intramammary lymphatics in breast carcinoma. Pathologic criteria for diagnosis and clinical significance. *Pathol Annu* 1983, 18(Pt 2): 215-232.
121. Bloom HJ, Richardson WW, Harries EJ: Natural history of untreated breast cancer (1805–1933). Comparison of untreated and treated cases according to histological grade of malignancy. *Br Med J* 2:213, 1962.
122. Iderson MR, Hamlin 1, Staunton MD. The relative significance of prognostic factors in breast carcinoma. *Br J Cancer* 1971, 25: 646-655.
123. Weidner N, Semple JP, Welch WR, Folkman J. Tumor angiogenesis and metastasis-correlation in invasive breast carcinoma. *N Engl J Med* 1991, 324: 1-8.
124. Kinne DW. Staging and follow-up of breast cancer patients. *Cancer* 1991, 67:1196-1198.
125. Singletary SE, Connolly JL. Breast cancer staging: Working with the 6th edition of the AJCC Cancer Staging Manual. *CA Cancer J Clin* 2006;56:37–47.
126. American Joint Committee in Cancer. *AJCC cancer staging handbook: from the AJCC cancer staging manual*. 6th ed. New York: Springer 2002.
127. Association of Directors of Anatomic and Surgical Pathology. Recommendations for the reporting of breast carcinoma. *Hum Pathol*. 1996;27:220–224.
128. Lyman GH, Giuliano AE, Somerfield MR, et al. American Society of Clinical Oncology guideline recommendations for sentinel lymph node biopsy in early-stage breast cancer. *J Clin Oncol*. 2005;23(30):7703–7720.
129. Mauriac L, MacGrogan G, Avril A. Neoadjuvant chemotherapy for operable breast carcinoma larger than 3 cm: A unicentre randomized trial with a 124-month median follow-up. *Annals of Oncology*. 2009; 10(1):47-52.
130. Jani AB, Basu A, Heimann R, Hellman S. Sentinel lymph node versus axillary lymph node dissection for early-stage breast carcinoma: a comparison using a utility-adjusted number needed to treat analysis. *Cancer* 2003, 97: 359-366.
131. James JJ, Evans AJ, Pinder SE, et al. Bone metastases from breast carcinoma: histopathological-radiological correlations and prognostic features. *British Journal of Cancer*. 2003;89: 660–665.
132. Puglisi F, Follador A, Minisini A, et al. Baseline staging tests after a new diagnosis of breast cancer: further evidence of their limited indications. *Ann Oncol*. 2005;16(2):263–266.
133. Myers RE, Johnston M, Pritchard K, et al. Baseline staging tests in primary breast cancer: a practice guideline. *CMAJ*. 2001;164(10):1439–1444.
134. American Cancer Society. *Breast Cancer Facts & Figures 2009-2010*. Atlanta: American Cancer Society, Inc.
135. Kapoor A, Vogel VG. Prognostic factors for breast cancer and their use in the clinical setting. *Expert Review in Anticancer Therapy* 2005;5(2):269–281.
136. Hayes DF. Prognostic and predictive factors revisited. *Breast*. 2005;14(6):493–499.
137. Rakha EA, El-Sayed ME, Lee AH, et al. Prognostic significance of histologic grade in invasive breast carcinoma. *J Clin Oncol* 2008; 26:3153.
138. Elston CW, Ellis IO. Pathological prognostic factors in breast cancer. I. The value of histological grade in breast cancer: experience from a large study with long-term follow-up. *Histopathology* 1991; 19:403.
139. Colleoni M, Rotmensz N, Maisonneuve P, et al. Prognostic role of the extent of peritumoral vascular invasion in operable breast cancer. *Ann Oncol* 2007;18(10):1632–1640.

140. Grann VR, Troxel AB, Zojwalla NJ, et al. Hormone receptor status and survival in a population-based cohort of patients with breast carcinoma. *Cancer* 2005; 103:2241.
141. Gusterson BA, Gelber RD, Goldhirsch A, et al. Prognostic importance of Her-2 expression in breast cancer. International (Ludwig) Breast Cancer Study Group. *J Clin Oncol* 1992; 10:1049.
142. Fisher B. Lumpectomy versus quadrantectomy for breast conservation: a critical appraisal. *Eur J Cancer*. 1995;31A(10):1567–1569.
143. McCready D, Holloway C, Shelley W, et al. Surgical management of early stage invasive breast cancer: a practice guideline. *Can J Surg*. 2005;48(3):185–194.
144. Jatoi I, Proschan MA. Randomized trials of breast-conserving therapy versus mastectomy for primary breast cancer: a pooled analysis of updated results. *Am J Clin Oncol*. 2005;28(3):289–294.
145. Breasted JH, editor. *The Edwin Smith Surgical Papyrus*. Chicago, IL: The University of Chicago Press; 1930, Special Edition. 1984. *The Classics of Surgery Library*. Division of Gryphon Editions, Ltd. Birmingham (AB). Frontispiece.
146. De Moulin D. A short history of breast cancer. Boston: Martinus Nijhoff; 1983. p. 1–107.
147. Yalom M. A history of the breast. New York: Alfred A. Knopf; 1997. p. 211.
148. Moore C. On the influence of inadequate operations on the theory of cancer. Royal Medical and Chirurgical Society. London. *Med Chir Trans* 1867;32:245–80.
149. Halsted WS. The results of operations for the cure of cancer of the breast performed at the Johns Hopkins Hospital from June 1889 to January 1894. *Johns Hopkins Hospital Reports*. Baltimore 1894–95;4:297–350.
150. Haagensen CD. *Diseases of the breast*, 2nd ed. Philadelphia: W. B. Saunders Co; 1971. p. 394–5.
151. Special Report: Treatment of primary breast cancer. *N Engl J Med* 1979;301:340.
152. Fisher B, Montague E, Redmond C, et al. Comparison of radical mastectomy with alternative treatments for primary breast cancer. *Cancer* 1977;39:2827–39.
153. McWhirter R. Simple mastectomy and radiotherapy in the treatment of breast cancer. *Br J Radiol* 1975;28:128.
154. Veronesi U, Volterrani F, Luini A, et al. Quadrantectomy versus lumpectomy for small size breast cancer. *Eur J Cancer* 1990;26:671–3.
155. Fisher B, Redmond D, Poisson R, et al. Eight-year results of a randomized clinical trial comparing total mastectomy and lumpectomy with or without irradiation in the treatment of breast cancer. *N Engl J Med* 1989;320:822–8.
156. Guillianio AE, Jones RC, Brennan M, Statman R. Sentinel lymphadenectomy in breast cancer. *J Clin Oncol* 1997; 15:2245–50.
157. American Cancer Society 2004 statistics. At: <http://www.cancer.org/downloads/MED/Page4.pdf> [accessed on Jan 15, 2012].
158. Recht A. Selecting patients for breast-conserving therapy. *Semin Breast Dis*. 2001;4(4):198–206.
159. 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*. 2006;24(21):3381–3387.
160. Shelley W, McCready D, Holloway C. Management of ductal carcinoma in situ of the breast: a clinical practice guideline. Toronto, ON: Cancer Care Ontario; 2006.
161. FNCLCC. Standards, options and recommendations for the management of ductal carcinoma in situ of the breast (DCIS): update 2004. Paris: Federation of French Cancer Centres (FNCLCC) 2004.

162. Viani GA, Stefano EJ, Afonso SL, et al. Breast-conserving surgery with or without radiotherapy in women with ductal carcinoma in situ: a meta-analysis of randomized trials. *Radiat Oncol.* 2007;2:28.
163. National Breast Cancer Centre. Clinical practice guidelines for the management of early breast cancer. 2nd ed. Camperdown, NSW: National Health and Medical Research Council (NHMRC) 2001.
164. Kim KJ, Huh SJ, Yang JH, et al. Treatment results and prognostic factors of early breast cancer treated with a breast conserving operation and radiotherapy. *Jpn J Clin Oncol.* 2005;35(3):126–133.
165. Woosung L, Park EH, Choi SL, et al. Breast Conserving Surgery for Multifocal Breast Cancer. *Annals of Surgery.* 2009; 249(1): 87-90.
166. Woo JC, Yu T, Hurd TC. Breast cancer in pregnancy: a literature review. *Arch Surg* 2003; 138:91.
167. Bleicher RJ, Morrow M. Management of close margins in invasive breast cancer. *Breast Cancer Online.* 2007;10(2)(e4).
168. Wo J, Taghian A. Radiotherapy in setting of collagen vascular disease. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2007; 69:1347.
169. Khanna MM, Mark RJ, Silverstein MJ, et al. Breast Conservation Management of Breast Tumors 4 cm or Larger. *Arch Surg.* 1992;127(9):1038-1043.
170. Alm El-Din MA, Taghian AG. Breast conservation therapy for patients with locally advanced breast cancer. *Semin Radiat Oncol* 2009; 19:229.
171. Bergman L, Kluck HM, van Leeuwen FE, et al. The influence of age on treatment choice and survival of elderly breast cancer patients in south-eastern Netherlands: a population-based study. *Eur J Cancer* 1992; 28A:1475.
172. Morrow M, Mujahid M, Lantz PM, et al. Correlates of breast reconstruction: results from a population-based study. *Cancer* 2005; 104:2340.
173. Robson M, Svahn T, McCormick B, et al. Appropriateness of breast-conserving treatment of breast carcinoma in women with germline mutations in BRCA1 or BRCA2: a clinic-based series. *Cancer* 2005; 103:44.
174. Scarth H, Cantin J, Levine M. Clinical practice guidelines for the care and treatment of breast cancer: mastectomy or lumpectomy? The choice of operation for clinical stages I and II breast cancer (summary of the 2002 update). *CMAJ* 2002; 167:154.
175. Nahabedian MY. Nipple reconstructon. *Clin Plast Surg* 2007;34(1):131–137.
176. Rainsbury RM. Surgery insight: Oncoplastic breast-conserving reconstruction—indications, benefits, choices and outcomes. *Nat Clin Pract Oncol* 2007; 4(11):657–664.
177. Pusic A, Thompson TA, Kerrigan CL, et al. Surgical options for the early-stage breast cancer: factors associated with patient choice and postoperative quality of life. *Plast Reconstr Surg* 1999; 104:1325.
178. Zollinger RM, Ellison EC. Breast anatomy and incisions. In Zollinger RM, Ellison EC: *Zollinger's Atlas of Surgical Operations*, 9th edition. McGraw-Hill, 2011.
179. Kaufmann M. Variants of incisions and extent of breast cancer surgery. In Jatoi I, Kaufmann M, Petit JY: *Atlas of Breast Surgery*. Springer, 2006.
180. Sabel MS. Lumpectomy, in Sabel MS: *Essentials of Breast Surgery*. Mosby Elsevier, 2009.
181. Kaufmann M. Lumpectomy (Wide excision). In Jatoi I, Kaufmann M, Petit JY: *Atlas of Breast Surgery*. Springer, 2006.
182. Vallasiadou K, Young OE, Dixon JM. Current practices in breast conservation surgery: results of a questionnaire. *Br J Surg* 2003;90(suppl 1):44.

183. Kaufmann M. Specimen management for the pathologist. In Jatoi I, Kaufmann M, Petit JY: Atlas of Breast Surgery. Springer, 2006.
184. Kass R, Lind DS, Souba WW. Partial Mastectomy, in Wiley SW, Mitchel FP, et al.: ACS Surgery: Principle and Practice. American College of Surgeons, 2007.
185. Taghian A, Mohiuddin M, Jagsi R, et al. Current perceptions regarding surgical margin status after breast-conserving therapy: results of a survey. *Ann Surg.* 2005;241(4):629–639.
186. Smitt MC, Nowels KW, Zdeblick MJ, et al. The importance of the lumpectomy surgical margin status in long-term results of breast conservation. *Cancer.* 1995;76(2):259–267.
187. McKenzie-Johnson T, Grover A, Bear HD. Appropriate Margin Width in Breast-Conserving Surgery. *Current Breast Cancer Reports.* 2008; 2(2): 67-74.
188. Kunos C, Latson L, Overmoyer B, et al: Breast conservation surgery achieving ≥ 2 mm tumor-free margins results in decreased local-regional recurrence rates. *Breast J* 12:28, 2006.
189. Silverstein M, Lagios M, Groshen S. The influence of margin width on local control of ductal carcinoma in situ of the breast. *N Engl J Med.* 1999;340(19):1455–1461.
190. Sabel MS. Reexcision lumpectomy, in Sabel MS: Essentials of Breast Surgery. Mosby Elsevier, 2009.
191. Chetty U, Jack W, Prescott RJ, et al. Management of the axilla in operable breast cancer treated by breast conservation: a randomized clinical trial. Edinburgh Breast Unit. *Br J Surg.* 2000;87(2):163–169.
192. Kaufmann M. Axillary lymph node dissection. In Jatoi I, Kaufmann M, Petit JY: Atlas of Breast Surgery. Springer, 2006.
193. National Breast and Ovarian Cancer Centre. Recommendations for the use of sentinel node biopsy in early (operable) breast cancer. Surrey Hills, NSW: National Breast and Ovarian Cancer Centre 2008.
194. Kim T, et al. (2006). Lymphatic mapping and sentinel lymph node biopsy in early-stage breast carcinoma. *Cancer* 106:4–16.
195. National Breast and Ovarian Cancer Centre. Recommendations for the use of sentinel node biopsy in early (operable) breast cancer. Surrey Hills, NSW: National Breast and Ovarian Cancer Centre 2008.
196. Kim T, et al. (2006). Lymphatic mapping and sentinel lymph node biopsy in early-stage breast carcinoma. *Cancer* 106:4–16.
197. Tanis PJ, Nieweg OE, Valdes Olmos RA, et al. Anatomy and physiology of lymphatic drainage of the breast from the perspective of sentinel node biopsy. *J Am Coll Surg* 2001;192:399.
198. Ozmen V, Cabioglu N: Sentinel lymph node biopsy for breast cancer: current controversies. *Breast J* 12(5 suppl 2):S134, 2006.
199. Sabel MS. Sentinel lymph node biopsy: Surgical technique, in Sabel MS: Essentials of Breast Surgery. Mosby Elsevier, 2009.
200. Kass R, Lind DS, Souba WW. Lymphatic mapping and SLN biopsy, in Wiley SW, Mitchel FP, et al.: ACS Surgery: Principle and Practice. American College of Surgeons, 2007.
201. Layeeque R, Henry-Tillman R, Korourian S, et al: Subareolar sentinel node biopsy for multiple breast cancers. *Am J Surg* 186:730, 2003.
202. Layeeque R, Kepple J, Henry-Tillman RS, et al: Intraoperative subareolar radioisotope injection for immediate sentinel lymph node biopsy. *Ann Surg* 239:841, 2004.
203. Kaufmann M. Sentinel lymph node biopsy. In Jatoi I, Kaufmann M, Petit JY: Atlas of Breast Surgery. Springer, 2006.

204. Zollinger RM, Ellison EC. Sentinel lymph node dissection. In Zollinger RM, Ellison EC: Zollinger's Atlas of Surgical Operations, 9th edition. McGraw-Hill, 2011.
205. Viale G, Bosari S, Mazzorol G, Galimberti V, Luini A, Veronesi P, Paganelli G, Bedoni M, Orvieto E. Intraoperative examination of axillary sentinel lymph nodes in breast carcinoma patients. *Cancer* 1999, 85: 2433-2438.
206. Silverberg SG. Sentinel node processing: recommendations for pathologists. *Am J Surg Pathol* 2002, 26: 383-385.
207. Allred DC, Elledge RM. Caution concerning micrometastatic breast carcinoma in sentinel lymph nodes. *Cancer* 1999, 86: 905-907.
208. Rubio IT, Klimberg VS: Techniques of sentinel lymph node biopsy. *Semin Surg Oncol* 20:214, 2001.
209. Louis-Sylvestre C, Clough K, Asselain B, et al. Axillary treatment in conservative management of operable breast cancer. Results of a randomized study with 15 years of follow-up. *J Clin Oncol.* 2004;22(1):97–101.
210. Kass R, Lind DS, Souba WW. Axillary dissection, in Wiley SW, Mitchel FP, et al.: *ACS Surgery: Principle and Practice*. American College of Surgeons, 2007.
211. Sabel MS. Complications of breast surgery, in Sabel MS: *Essentials of Breast Surgery*. Mosby Elsevier, 2009.
212. Pogson CJ, Adwani A, Ebbs SR. Seroma following breast cancer surgery. *Eur J Surg Oncol* 2003;29:711.
213. Rönkä RH, Pamiö MS, von Smitten KA, Leidenius MH. Breast lymphedema after breast conserving treatment. *Acta Oncol* 2004; 43:551.
214. Carlson GW, Wood WC. Management of axillary lymph node metastasis in breast cancer: making progress. *JAMA* 2011; 305:606.
215. Liljegren G, Holmberg L. Arm morbidity after sector resection and axillary dissection with or without postoperative radiotherapy in breast cancer stage I. Results from a randomised trial. Uppsala-Orebro Breast Cancer Study Group. *Eur J Cancer* 1997; 33:193.
216. Bar Ad V, Cheville A, Solin LJ, et al. Time course of mild arm lymphedema after breast conservation treatment for early-stage breast cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2010; 76:85.
217. Erickson VS, Pearson ML, Ganz PA, et al. Arm edema in breast cancer patients. *J Natl Cancer Inst* 2001; 93:96.
218. Purushotham AD, Upponi S, Klevesath MB, et al. Morbidity after sentinel lymph node biopsy in primary breast cancer: results from a randomized controlled trial. *J Clin Oncol* 2005; 23:4312.
219. Stewart FW, Treves N. Lymphangiosarcoma in postmastectomy lymphedema; a report of six cases. *Cancer* 1948; 1:64.
220. Cozen W, Bernstein L, Wang F, et al. The risk of angiosarcoma following primary breast cancer. *Br J Cancer* 1999; 81:532.
221. National Lymphedema Network position paper: Lymphedema Risk Reduction Practices. (Available online at <http://www.lymphnet.org/pdfDocs/nlnairtravel.pdf>, accessed February 20, 2011).
222. Casley-Smith JR, Casley-Smith JR. Lymphedema initiated by aircraft flights. *Aviat Space Environ Med* 1996; 67:52.
223. Kilbreath SL, Ward LC, Lane K, et al. Effect of air travel on lymphedema risk in women with history of breast cancer. *Breast Cancer Res Treat* 2010; 120:649.
224. Shaw C, Mortimer P, Judd PA. A randomized controlled trial of weight reduction as a treatment for breast cancer-related lymphedema. *Cancer* 2007; 110:1868.
225. Tunkel RS, Lachmann E. Lymphedema of the limb. An overview of treatment options. *Postgrad Med* 1998; 104:131.

226. Torres Lacomba M, Yuste Sánchez MJ, Zapico Goñi A, et al. Effectiveness of early physiotherapy to prevent lymphoedema after surgery for breast cancer: randomised, single blinded, clinical trial. *BMJ* 2010; 340:b5396.
227. Brennan MJ, Miller LT. Overview of treatment options and review of the current role and use of compression garments, intermittent pumps, and exercise in the management of lymphedema. *Cancer* 1998; 83:2821.
228. Sabel MS. Complications associated with sentinel lymph node biopsy, in Sabel MS: *Essentials of Breast Surgery*. Mosby Elsevier, 2009.
229. Wilke LG, et al: Surgical complications associated with sentinel lymph node biopsy: Results from a prospective international cooperative group trial. *Ann Surg Oncol* 13:491, 2006.
230. Lucci A, et al: Surgical complications associated with sentinel lymph node dissection (SLND) plus axillary lymph node dissection compared with SLND alone in the American College of Surgeons Oncology Group Trial 20011. *J Clin Oncol* 25:3657, 2007.
231. Jemal A, Siegel R, Xu J, Ward E. Cancer statistics, 2010. *CA Cancer J Clin* 2010; 60:277.
232. Arriagada R, Lê MG, Rochard F, et al. Conservative treatment versus mastectomy in early breast cancer: patterns of failure with 15 years of follow-up data. Institut Gustave-Roussy Breast Cancer Group. *J Clin Oncol*. 1996;14(5):1558–1564.
233. 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*. 2002;347(16):1233–1241.
234. Jacobson JA, Danforth DN, Cowan KH, et al. Ten-year results of a comparison of conservation with mastectomy in the treatment of stage I and II breast cancer. *N Engl J Med*. 1995;332(14):907–911.
235. Blichert-Toft M, Rose C, Andersen JA, et al. Danish randomized trial comparing breast conservation therapy with mastectomy: six years of life-table analysis. Danish Breast Cancer Cooperative Group. *J Natl Cancer Inst Monogr*. 1992(11):19–25.
236. van Dongen JA, Voogd AC, Fentiman IS, et al. Long-term results of a randomized trial comparing breast-conserving therapy with mastectomy: European Organization for Research and Treatment of Cancer 10801 trial. *J Natl Cancer Inst*. 2000;92(14):1143–1150.
237. Veronesi U, Banfi A, Salvadori B, et al. Breast conservation is the treatment of choice in small breast cancer: long-term results of a randomized trial. *Eur J Cancer*. 1990;26(6):668–670.
238. Veronesi U, Luini A, Galimberti V, Zurrada S. Conservation approaches for the management of stage I/II carcinoma of the breast: Milan Cancer Institute trials. *World J Surg* 1994; 18:70.
239. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group, Clarke M, Collins R. 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* 2005;366 (9503):2087–2106.
240. Freedman GM, Fowble BL. Local Recurrence After Mastectomy or Breast-Conserving Surgery and Radiation. *Oncology*. 2008; Vol. 14 No. 11.
241. Asgiersson KS, McCulley, SJ, Pinder SE, et al. Size of invasive breast cancer and risk of local recurrence after breast-conservation therapy. *Eur J Cancer* 2003;39:2462.
242. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group. Effects of radiotherapy and surgery in early breast cancer: an overview of the randomized trials. *N Engl J Med*. 1995;333(22):1444–1455.
243. McMillan TJ, Steel GG. Molecular aspects of radiation biology. In: Steel GG, ed. *Basic Clinical Radiobiology*. London: Edward Arnold Publishers, 1993: 211-24.
244. West CM, Davidson SE, Elyan SA et al. The intrinsic radiosensitivity of normal and tumour cells. *Int J Radiat Biol* 1998 ; 73 :09-13.
245. Turesson I, Carlsson J, Brahme A et al. Biological response to radiation therapy. *Acta Oncol* 2003 ; 42: 92-106.

246. Julien JP, Bijker N, Fentiman IS, et al. Radiotherapy in breast-conserving treatment for ductal carcinoma in situ: first results of the EORTC randomised phase III trial 10853. EORTC Breast Cancer Cooperative Group and EORTC Radiotherapy Group. *Lancet*. 2000;355(9203):528–533.
247. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group. Favourable and unfavourable effects on long-term survival of radiotherapy for early breast cancer: an overview of the randomised trials. *Lancet*. 2000;355(9217):1757–1770.
248. Rutqvist LE, Pettersson D, Johansson H. Adjuvant radiation therapy versus surgery alone in operable breast cancer: long-term follow-up of a randomized clinical trial. *Radiother Oncol* 1993; 26:104.
249. Olson JE, Neuberg D, Pandya KJ, et al. The role of radiotherapy in the management of operable locally advanced breast carcinoma: results of a randomized trial by the Eastern Cooperative Oncology Group. *Cancer* 1997; 79:1138.
250. Stemmer SM, Rizel S, Hardan I, et al. The role of irradiation of the internal mammary lymph nodes in high-risk stage II to IIIA breast cancer patients after high-dose chemotherapy: a prospective sequential nonrandomized study. *J Clin Oncol* 2003; 21:2713.
251. Fowble B, Hanlon A, Freedman G, et al. Internal mammary node irradiation neither decreases distant metastases nor improves survival in stage I and II breast cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2000; 47:883.
252. Marks LB, Hebert ME, Bentel G, et al. To treat or not to treat the internal mammary nodes: a possible compromise. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1994; 29:903.
253. McArdle CS, Crawford D, Dykes EH, et al. Adjuvant radiotherapy and chemotherapy in breast cancer. *Br J Surg*. 1986;73(4):264–266.
254. Lichter AS, Fraass BA, Yanke B. Treatment Techniques in the Conservative Management of Breast Cancer. *Semin Radiat Oncol* 1992; 2:94.
255. Owen JR, Ashton A, Bliss JM, et al. Effect of radiotherapy fraction size on tumour control in patients with early-stage breast cancer after local tumour excision: long-term results of a randomised trial. *Lancet Oncol* 2006; 7:467.
256. Yarnold J, Ashton A, Bliss J, et al. Fractionation sensitivity and dose response of late adverse effects in the breast after radiotherapy for early breast cancer: long-term results of a randomised trial. *Radiother Oncol* 2005; 75:9.
257. 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* 2005; 366:2087.
258. Skandarajah AR, Mann GB. Do All Patients Require Radiotherapy after Breast-Conserving Surgery? *Cancers*. 2010; 2:740-751.
259. Fyles AW, Manchul L, McCready D, et al. Long-term results of a randomized trial of tamoxifen with or without radiation in women over 50 years of age with T1/2 breast cancer (abstract). *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2006; 66:S4.
260. Hughes KS, Schnaper LA, Berry D, et al. Lumpectomy plus tamoxifen with or without irradiation in women 70 years of age or older with early breast cancer. *N Engl J Med* 2004; 351:971.
261. Liljegren G. Is Postoperative radiotherapy after breast conserving surgery always mandatory?. *Scandinavian Journal of Surgery* 91: 251–254, 2002.
262. Pierce SM, Recht A, Lingos TI, et al. Long-term radiation complications following conservative surgery and radiation therapy in patients with early stage breast cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1992; 23:915.
263. Turesson I, Nyman J, Holmberg E, Oden A. Prognostic factors for acute and late skin reactions in radiotherapy patients. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1996; 36: 1065 – 75.
264. Powell S, Taghian A, Kachnic L, et al. Risk of lymphoedema after regional node irradiation with breast conservation therapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2003;55(5):1209–1215.

265. Olsen NK, Pfeiffer P, Johannsen L, et al. Radiation-induced brachial plexopathy: neurological follow-up in 161 recurrence-free breast cancer patients. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1993; 26:43.
266. Lingos TI, Recht A, Vicini F, et al. Radiation pneumonitis in breast cancer patients treated with conservative surgery and radiation therapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1991; 21:355.
267. Meric F, Buchholz TA, Mirza NQ, et al. Long-term complications associated with breast-conservation surgery and radiotherapy. *Ann Surg Oncol* 2002; 9:543.
268. Kuske RR. Adjuvant chest wall and nodal irradiation: maximize cure, minimize late cardiac toxicity. *J Clin Oncol* 1998; 16:2579.
269. Galper S, Gelman R, Recht A, et al. Second nonbreast malignancies after conservative surgery and radiation therapy for early-stage breast cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2002; 52:406.
270. Yap J, Chuba PJ, Thomas R, et al. Sarcoma as a second malignancy after treatment for breast cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2002; 52:1231.
271. Inskip PD, Stovall M, Flannery JT. Lung cancer risk and radiation dose among women treated for breast cancer. *J Natl Cancer Inst* 1994; 86:983.
272. Cole M, Strair R. Acute myelogenous leukemia and myelodysplasia secondary to breast cancer treatment: case studies and literature review. *Am J Med Sci* 2010; 339:36.
273. Stovall M, Smith SA, Langholz BM, et al. Dose to the contralateral breast from radiotherapy and risk of second primary breast cancer in the WECARE study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2008; 72:1021.
274. Vaidya JS, Joseph DJ, Tobias JS, et al. Targeted intraoperative radiotherapy versus whole breast radiotherapy for breast cancer (TARGIT-A trial): an international, prospective, randomised, non-inferiority phase 3 trial. *Lancet* 2010; 376:91.
275. Vaidya JS, Tobias JS, Baum M, et al. Intraoperative radiotherapy for breast cancer. *Lancet Oncol* 2004; 5:165.
276. Berry DA, Cronin KA, Plevritis SK, et al. Effect of screening and adjuvant therapy on mortality from breast cancer. *N Engl J Med* 2005; 353:1784.
277. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (EBCTCG). Effects of chemotherapy and hormonal therapy for early breast cancer on recurrence and 15-year survival: an overview of the randomised trials. *Lancet* 2005; 365:1687-1717.
278. Newman LA, Singletary SE. Overview of adjuvant systemic therapy in early stage breast cancer. *Surg Clin North Am* 2007;87(2):499–509.
279. Chen LL, Nolan ME, Silverstein MJ, et al. The impact of primary tumor size, lymph node status, and other prognostic factors on the risk of cancer death. *Cancer* 2009; 115:5071.
280. Adjuvant! Breast Cancer Help Files. (Available online at <http://www.adjuvantonline.com/>, accessed on February 20, 2012).
281. Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN). Management of breast cancer in women: a national clinical guideline. Edinburgh: Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN); 2005.
282. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group. Multi-agent chemotherapy for early breast cancer. *Cochrane Database Syst Rev* 2002;1:CD000487.
283. Mamounas EP, 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* 2005;23(16):3686–3696.
284. Martin M, Pienkowski T, Mackey J, et al. Adjuvant docetaxel for node-positive breast cancer. *N Engl J Med* 2004;352(22):2302–2313.
285. National Comprehensive Cancer Network (NCCN) guidelines www.nccn.org (Accessed on February 23, 2012).

286. British Columbia (BC) Cancer Agency Cancer Management Guidelines available online at <http://www.bccancer.bc.ca/HPI/CancerManagementGuidelines/Breast/Management/AdjuvantSystemicTherapy.htm> (accessed February 23, 2012).
287. Shapiro CL, Recht A. Side effects of adjuvant treatment of breast cancer. *N Engl J Med* 2001; 344:1997.
288. Hassett MJ, O'Malley AJ, Pakes JR, et al. Frequency and cost of chemotherapy-related serious adverse effects in a population sample of women with breast cancer. *J Natl Cancer Inst* 2006; 98:1108.
289. Burstein HJ. The distinctive nature of HER2-positive breast cancers. *N Engl J Med* 2005;353:1652–1654.
290. Wolff AC, Hammond ME, Schwartz JN, et al. American Society of Clinical Oncology/College of American Pathologists guideline recommendations for human epidermal growth factor receptor 2 testing in breast cancer. *J Clin Oncol* 2007; 25:118.
291. Hudis CA. Trastuzumab—mechanism of action and use in clinical practice. *N Engl J Med* 2007; 357:39–51.
292. Romond EH, Perez EA, Bryant J, et al. Trastuzumab plus adjuvant chemotherapy for operable HER2-positive breast cancer. *N Engl J Med* 2005; 353:1673.
293. Ewer SM, Ewer MS. Cardiotoxicity profile of trastuzumab. *Drug Saf* 2008; 31:459.
294. von Minckwitz G. Preoperative therapy: what, when and for whom? *Ann Oncol* 2008; 19 Suppl 5:v113.
295. Kaufmann M, Hortobagyi GN, Goldhirsch A, et al. Recommendations from an international expert panel on the use of neoadjuvant (primary) systemic treatment of operable breast cancer: an update. *J Clin Oncol* 2006; 24:1940.
296. Davidson NE, Morrow M. Sometimes a great notion--an assessment of neoadjuvant systemic therapy for breast cancer. *J Natl Cancer Inst* 2005; 97:159.
297. Sachelarie I, Grossbard ML, Chadha M, et al. Primary systemic therapy of breast cancer. *Oncologist* 2006; 11:574.
298. Shenkier T, Weir L, Levine M, et al. Clinical practice guidelines for the care and treatment of breast cancer: 15. Treatment for women with stage III or locally advanced breast cancer. *CMAJ* 2004; 170:9.
299. von Minckwitz G, Costa SD, Raab G, et al. Dose-dense doxorubicin, docetaxel, and granulocyte colonystimulating factor support with or without tamoxifen as preoperative therapy in patients with operable carcinoma of the breast: a randomized, controlled, open phase IIb Study. *J Clin Oncol* 2001;19:3506–3515.
300. Buzdar AU, Ibrahim NK, Francis D, et al. Significantly higher pathologic complete remission rate after neoadjuvant therapy with trastuzumab, paclitaxel, and epirubicin chemotherapy: results of a randomized trial in human epidermal growth factor receptor 2-positive operable breast cancer. *J Clin Oncol* 2005; 23:36.
301. Guarneri V, Frassoldati A, Giovannelli S, et al. Primary systemic therapy for operable breast cancer: a review of clinical trials and perspectives. *Cancer Lett* 2007; 248:175.
302. Kuerer HM, Sahin AA, Hunt KK, et al. Incidence and impact of documented eradication of breast cancer axillary lymph node metastases before surgery in patients treated with neoadjuvant chemotherapy. *Ann Surg* 1999;230:72–78.
303. Bear HD, Anderson S, Smith RE, et al. Sequential preoperative or postoperative docetaxel added to preoperative doxorubicin plus cyclophosphamide for operable breast cancer: National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project Protocol B-27. *J Clin Oncol* 2006; 24:2019.
304. Chen AM, Meric-Bernstam F, Hunt KK, et al. Breast conservation after neoadjuvant chemotherapy: the MD Anderson cancer center experience. *J Clin Oncol* 2004; 22:2303 .
305. Scholl SM, Fourquet A, Asselain B, et al. Neoadjuvant versus adjuvant chemotherapy in premenopausal patients with tumours considered too large for breast conserving surgery: preliminary results of a randomised trial: S6. *Eur J Cancer* 1994; 30A:645.
306. Fisher B, Bryant J, Wolmark N, et al. Effect of preoperative chemotherapy on the outcome of women with operable breast cancer. *J Clin Oncol* 1998; 16:2672.

307. 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* 2001; 19:4224.
308. Wolmark N, Wang J, Mamounas E, et al. Preoperative chemotherapy in patients with operable breast cancer: nine-year results from National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project B-18. *J Natl Cancer Inst Monogr* 2001;30:96–102.
309. Jones RL, Smith IE. Neoadjuvant treatment for early-stage breast cancer: opportunities to assess tumour response. *Lancet Oncol* 2006; 7:869.
310. Khan A, Sabel MS, Nees A, et al. Comprehensive axillary evaluation in neoadjuvant chemotherapy patients with ultrasonography and sentinel lymph node biopsy. *Ann Surg Oncol* 2005;12(9):697–704.
311. Kuerer HM, Newman LA, Smith TL, et al. Clinical course of breast cancer patients with complete pathologic primary tumor and axillary lymph node response to doxorubicin-based neoadjuvant chemotherapy. *J Clin Oncol* 1999; 17:460.
312. Cohen LF, Breslin TM, Kuerer HM, et al. Identification and evaluation of axillary sentinel lymph nodes in patients with breast carcinoma treated with neoadjuvant chemotherapy. *Am J Surg Pathol* 2000; 24:1266.
313. Prevezas C, Matard B, Pinquier L, Reygagne P. Irreversible and severe alopecia following docetaxel or paclitaxel cytotoxic therapy for breast cancer. *Br J Dermatol* 2009; 160:88.
314. American Society of Clinical Oncology, Kris MG, Hesketh PJ, et al. American Society of Clinical Oncology guideline for antiemetics in oncology: update 2006. *J Clin Oncol* 2006; 24:2932.
315. Smith TJ, Khatcheressian J, Lyman GH, et al. 2006 update of recommendations for the use of white blood cell growth factors: an evidence-based clinical practice guideline. *J Clin Oncol* 2006; 24:3187.
316. Garrison JA, McCune JS, Livingston RB, et al. Myalgias and arthralgias associated with paclitaxel. *Oncology (Williston Park)* 2003; 17:271.
317. Demark-Wahnefried W, Winer EP, Rimer BK. Why women gain weight with adjuvant chemotherapy for breast cancer. *J Clin Oncol* 1993; 11:1418.
318. Bower JE, Ganz PA, Desmond KA, et al. Fatigue in breast cancer survivors: occurrence, correlates, and impact on quality of life. *J Clin Oncol* 2000; 18:743.
319. Vardy J, Rourke S, Tannock IF. Evaluation of cognitive function associated with chemotherapy: a review of published studies and recommendations for future research. *J Clin Oncol* 2007; 25:2455.
320. Stearns V, Schneider B, Henry NL, et al. Breast cancer treatment and ovarian failure: risk factors and emerging genetic determinants. *Nat Rev Cancer* 2006; 6:886.
321. Walshe JM, Denduluri N, Swain SM. Amenorrhea in premenopausal women after adjuvant chemotherapy for breast cancer. *J Clin Oncol* 2006; 24:5769.
322. Ganz PA, Greendale GA, Petersen L, et al. Managing menopausal symptoms in breast cancer survivors: results of a randomized controlled trial. *J Natl Cancer Inst* 2000; 92:1054.
323. Valagussa P, Zambetti M, Biasi S, et al. Cardiac effects following adjuvant chemotherapy and breast irradiation in operable breast cancer. *Ann Oncol* 1994; 5:209.
324. Shapiro CL, Hardenbergh PH, Gelman R, et al. Cardiac effects of adjuvant doxorubicin and radiation therapy in breast cancer patients. *J Clin Oncol* 1998; 16:3493.
325. Howard RA, Gilbert ES, Chen BE, et al. Leukemia following breast cancer: an international population-based study of 376,825 women. *Breast Cancer Res Treat* 2007; 105:359.

326. Smith RE, Bryant J, DeCillis A, et al. Acute myeloid leukemia and myelodysplastic syndrome after doxorubicin-cyclophosphamide adjuvant therapy for operable breast cancer: the National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project Experience. *J Clin Oncol* 2003; 21:1195.
327. Dellapasqua S, Colleoni M, Gelber RD, Goldhirsch A. Adjuvant endocrine therapy for premenopausal women with early breast cancer. *J Clin Oncol* 2005; 23:1736.
328. Smith IE, Dowsett M. Aromatase inhibitors in breast cancer. *N Engl J Med* 2003; 348:2431.
329. Nystedt M, Berglund G, Bolund C, et al. Side effects of adjuvant endocrine treatment in premenopausal breast cancer patients: a prospective randomized study. *J Clin Oncol* 2003; 21:1836.
330. Bezwoda WR, Esser JD, Dansey R, et al. The value of estrogen and progesterone receptor determinations in advanced breast cancer. Estrogen receptor level but not progesterone receptor level correlates with response to tamoxifen. *Cancer* 1991; 68:867.
331. Riggs BL, Hartmann LC. Selective estrogen-receptor modulators - mechanisms of action and application to clinical practice. *N Engl J Med* 2003; 348:618.
332. Osborne CK. Tamoxifen in the treatment of breast cancer. *N Engl J Med* 1998; 339:1609.
333. Hutchins LF, Green SJ, Ravdin PM, et al. Randomized, controlled trial of cyclophosphamide, methotrexate, and fluorouracil versus cyclophosphamide, doxorubicin, and fluorouracil with and without tamoxifen for high-risk, node-negative breast cancer: treatment results of Intergroup Protocol INT-0102. *J Clin Oncol* 2005; 23:831.
334. Fisher B, Costantino JP, Wickerham DL, et al. Tamoxifen for the prevention of breast cancer: current status of the National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project P-1 study. *J Natl Cancer Inst* 2005; 97:1652.
335. Crandall C, Petersen L, Ganz PA, Greendale GA. Association of breast cancer and its therapy with menopause-related symptoms. *Menopause* 2004; 11:519.
336. Day R, National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project P-1 study (NSABP-1). Quality of life and tamoxifen in a breast cancer prevention trial: a summary of findings from the NSABP P-1 study. *National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project. Ann N Y Acad Sci* 2001; 949:143.
337. Braithwaite RS, Chlebowski RT, Lau J, et al. Meta-analysis of vascular and neoplastic events associated with tamoxifen. *J Gen Intern Med* 2003; 18:937.
338. Swerdlow AJ, Jones ME, British Tamoxifen Second Cancer Study Group. Tamoxifen treatment for breast cancer and risk of endometrial cancer: a case-control study. *J Natl Cancer Inst* 2005; 97:375.
339. Land SR, Wickerham DL, Costantino JP, et al, "Patient-Reported Symptoms and Quality of Life During Treatment With Tamoxifen or Raloxifene for Breast Cancer Prevention: The NSABP Study of Tamoxifen and Raloxifene (STAR) P-2 Trial," *JAMA*, 2006, 295(23):2742-51.
340. Dowsett M, Cuzick J, Ingle J, et al. Meta-analysis of breast cancer outcomes in adjuvant trials of aromatase inhibitors versus tamoxifen. *J Clin Oncol* 2010; 28:509.
341. Davidson NE. Ovarian ablation as adjuvant therapy for breast cancer. *J Natl Cancer Inst Monogr* 2001; :67.
342. Hughes LL, Gray RJ, Solin LJ, et al. Efficacy of radiotherapy for ovarian ablation: results of a breast intergroup study. *Cancer* 2004; 101:969.
343. Ejlertsen B, Mouridsen HT, Jensen MB, et al. Similar efficacy for ovarian ablation compared with cyclophosphamide, methotrexate, and fluorouracil: from a randomized comparison of premenopausal patients with node-positive, hormone receptor-positive breast cancer. *J Clin Oncol* 2006; 24:4956.
344. Gralow JR, Burstein HJ, Wood W, et al. Preoperative therapy in invasive breast cancer: pathologic assessment and systemic therapy issues in operable disease. *J Clin Oncol* 2008; 26:814.
345. Smith IE, Dowsett M, Ebbs SR, et al. Neoadjuvant treatment of postmenopausal breast cancer with anastrozole, tamoxifen, or both in combination: the Immediate Preoperative Anastrozole, Tamoxifen, or Combined with Tamoxifen (IMPACT) multicenter double-blind randomized trial. *J Clin Oncol* 2005; 23:5108.

346. Khatcheressian J, Wolff A, Smith T, et al. American Society of Clinical Oncology 2006: update of the breast cancer follow-up and management in the adjuvant setting. *J Clin Oncol.* 2006;24(31):5091–5097.
347. National Institutes of Health Consensus Panel. Adjuvant therapy for breast cancer 2000, available online on <http://consensus.nih.gov/2000/2000AdjuvantTherapyBreastCancer114html.htm> (accessed on 25 February 2012).
348. St. Gallen International Oncology Group. Twelvth St. Gallen Breast Cancer Treatment Consensus 2011. available online on <http://www.oncoconferences.ch/dynasite.cfm?dsmid=98911> (accessed on 25 February 2012).
349. Hayes DF. Follow-up of patients with early breast cancer. *N Engl J Med* 2007;356(24):2505–2513.
350. Jatoi I, Tsimelzon A, Weiss H, et al. Hazard rates of recurrence following diagnosis of primary breast cancer. *Breast Cancer Res Treat* 2005; 89:173.
351. Freedman GM, Fowble BL. Local recurrence after mastectomy or breast-conserving surgery and radiation. *Oncology (Williston Park)* 2000; 14:1561.
352. Kurtz JM, Amalric R, Brandone H, et al. Local recurrence after breast-conserving surgery and radiotherapy. Frequency, time course, and prognosis. *Cancer* 1989; 63:1912 .
353. Haffty BG, Carter D, Flynn SD, et al. Local recurrence versus new primary: clinical analysis of 82 breast relapses and potential applications for genetic fingerprinting. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1993; 27:575.
354. Clemons M, Hamilton T, Mansi J, et al. Management of recurrent locoregional breast cancer: oncologist survey. *Breast* 2003; 12:328.
355. Huang E, Buchholz TA, Meric F, et al. Classifying local disease recurrences after breast conservation therapy based on location and histology: new primary tumors have more favorable outcomes than true local disease recurrences. *Cancer* 2002; 95:2059.
356. Medina-Franco H, Vasconez LO, Fix RJ, et al. Factors associated with local recurrence after skin-sparing mastectomy and immediate breast reconstruction for invasive breast cancer. *Ann Surg* 2002; 235:814.
357. Huang CJ, Hou MF, Lin SD, et al. Comparison of local recurrence and distant metastases between breast cancer patients after postmastectomy radiotherapy with and without immediate TRAM flap reconstruction. *Plast Reconstr Surg* 2006; 118:1079.
358. Huston TL, Simmons RM. Inflammatory local recurrence after breast-conservation therapy for noninflammatory breast cancer. *Am J Clin Oncol* 2005; 28:431.
359. Clemons M, Danson S, Hamilton T, et al. Locoregionally recurrent breast cancer: incidence, risk factors and survival. *Cancer Treat Rev* 2001;27:67–82.
360. Lindfors KK, Meyer JE, Busse PM, et al. CT evaluation of local and regional breast cancer recurrence. *AJR Am J Roentgenol* 1985; 145:833.
361. Lingawi SS, Bilbey JH, Munk PL, et al. MR imaging of brachial plexopathy in breast cancer patients without palpable recurrence. *Skeletal Radiol* 1999; 28:318.
362. Eubank WB, Mankoff DA, Takasugi J, et al. 18fluorodeoxyglucose positron emission tomography to detect mediastinal or internal mammary metastases in breast cancer. *J Clin Oncol* 2001; 19:3516.
363. Hanrahan EO, Broglio KR, Buzdar AU, et al. Combined-modality treatment for isolated recurrences of breast carcinoma: update on 30 years of experience at the University of Texas M.D. Anderson Cancer Center and assessment of prognostic factors. *Cancer* 2005; 104:1158.
364. Berry DA, Cronin KA, Plevritis SK, et al. Effect of screening and adjuvant therapy on mortality from breast cancer. *N Engl J Med* 2005; 353:1784.
365. The GIVIO Investigators. Impact of follow-up testing on survival and health-related quality of life in breast cancer patients. A multicenter randomized controlled trial. *JAMA* 1994; 271:1587.

366. Eusebi V, Feudale E, Foschini MP, et al. Long-term follow-up of in situ carcinoma of the breast. *Semin Diagn Pathol* 1994; 11:223.
367. Van Zee KJ, Liberman L, Samli B, et al. Long term follow-up of women with ductal carcinoma in situ treated with breast-conserving surgery: the effect of age. *Cancer* 1999; 86:1757.
368. Rojas M, Telaro E, Russo A, et al. Follow-up strategies for women treated for early breast cancer. *Cochrane Database Syst Rev*. 2000(4):CD001768.
369. Khatcheressian JL, Wolff AC, Smith TJ, et al. American Society of Clinical Oncology 2006 update of the breast cancer follow-up and management guidelines in the adjuvant setting. *J Clin Oncol* 2006; 24:5091.
370. Pandya KJ, McFadden ET, Kalish LA, et al. A retrospective study of earliest indicators of recurrence in patients on Eastern Cooperative Oncology Group adjuvant chemotherapy trials for breast cancer. A preliminary report. *Cancer* 1985; 55:202.
371. de Bock GH, Bonnema J, van der Hage J, et al. Effectiveness of routine visits and routine tests in detecting isolated locoregional recurrences after treatment for early-stage invasive breast cancer: a meta-analysis and systematic review. *J Clin Oncol* 2004; 22:4010.
372. Montgomery DA, Krupa K, Cooke TG. Follow-up in breast cancer: does routine clinical examination improve outcome? A systematic review of the literature. *Br J Cancer* 2007; 97:1632.
373. Grunfeld E, Noorani H, McGahan L, et al. Surveillance mammography after treatment of primary breast cancer: a systematic review. *Breast* 2002; 11:228.
374. Rosselli DM, Palli D, Cariddi A, et al. Intensive diagnostic follow-up after treatment of primary breast cancer. A randomized trial. National Research Council Project on Breast Cancer follow-up. *JAMA* 1994; 271:1593.
375. Palli D, Russo A, Saieva C, et al. Intensive vs clinical follow-up after treatment of primary breast cancer: 10-year update of a randomized trial. National Research Council Project on Breast Cancer Follow-up. *JAMA* 1999; 281:1586.
376. Schreve RH, Terpstra OT, Ausema L, et al. Detection of liver metastases. A prospective study comparing liver enzymes, scintigraphy, ultrasonography and computed tomography. *Br J Surg* 1984; 71:947.
377. Kemeny MM, Sugarbaker PH, Smith TJ, et al. A prospective analysis of laboratory tests and imaging studies to detect hepatic lesions. *Ann Surg* 1982; 195:163.
378. Kokko R, Hakama M, Holli K. Role of chest X-ray in diagnosis of the first breast cancer relapse: a randomized trial. *Breast Cancer Res Treat* 2003; 81:33.
379. Wickerham L, Fisher B, Cronin W. The efficacy of bone scanning in the follow-up of patients with operable breast cancer. *Breast Cancer Res Treat* 1984; 4:303.
380. Saslow D, Boetes C, Burke W, et al. American Cancer Society guidelines for breast screening with MRI as an adjunct to mammography. *CA Cancer J Clin* 2007; 57:75.
381. Jäger W, Krämer S, Palapelas V, Norbert L. Breast cancer and clinical utility of CA 15-3 and CEA. *Scand J Clin Lab Invest Suppl* 1995; 221:87.
382. Kokko R, Holli K, Hakama M. Ca 15-3 in the follow-up of localised breast cancer: a prospective study. *Eur J Cancer* 2002; 38:1189.
383. Nicolini A, Tartarelli G, Carpi A, et al. Intensive post-operative follow-up of breast cancer patients with tumour markers: CEA, TPA or CA15.3 vs MCA and MCA-CA15.3 vs CEA-TPA-CA15.3 panel in the early detection of distant metastases. *BMC Cancer* 2006; 6:269.
384. Valenzuela P, Mateos S, Tello E, et al. The contribution of the CEA marker to CA 15.3 in the follow-up of breast cancer. *Eur J Gynaecol Oncol* 2003; 24:60.
385. Duffy MJ. Serum tumor markers in breast cancer: are they of clinical value? *Clin Chem* 2006;52:345–351.

386. Harris L, Fritsche, Mennel R, et al. American Society of Clinical Oncology. American Society of Clinical Oncology 2007 update of recommendations for the use of tumor markers in breast cancer. *J Clin Oncol* 2007;25(33):5287–5312.
387. Guadagni F, Ferroni P, Carlini S, et al. A re-evaluation of carcinoembryonic antigen (CEA) as a serum marker for breast cancer: a prospective longitudinal study. *Clin Cancer Res* 2001; 7:2357.
388. Mughal AW, Hortobagyi GN, Fritsche HA, et al. Serial plasma carcinoembryonic antigen measurements during treatment of metastatic breast cancer. *JAMA* 1983;249:1881–1886.
389. Voogd AC, van Tienhoven G, Peterse HL, et al. Local recurrence after breast conservation therapy for early stage breast carcinoma: detection, treatment, and outcome in 266 patients. Dutch Study Group on Local Recurrence after Breast Conservation (BORST). *Cancer* 1999; 85:437.
390. Easson AM, McCready DR. Management of local recurrence of breast cancer. *Expert Rev Anticancer Ther* 2004;4(2):219–226.
391. Kurtz JM, Jacquemier J, Brandone H, et al. Inoperable recurrence after breast-conserving surgical treatment and radiotherapy. *Surg Gynecol Obstet* 1991; 172:357.
392. Voogd AC, van Oost FJ, Rutgers EJ, et al. Long-term prognosis of patients with local recurrence after conservative surgery and radiotherapy for early breast cancer. *Eur J Cancer* 2005; 41:2637.
393. Fredriksson I, Liljegren G, Arnesson LG, et al. Local recurrence in the breast after conservative surgery--a study of prognosis and prognostic factors in 391 women. *Eur J Cancer* 2002; 38:1860.
394. Willner J, Kiricuta IC, Kölbl O. Locoregional recurrence of breast cancer following mastectomy: always a fatal event? Results of univariate and multivariate analysis. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1997; 37:853.
395. Schwaibold F, Fowble BL, Solin LJ, et al. The results of radiation therapy for isolated local regional recurrence after mastectomy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1991; 21:299.
396. Newman EA, Cimmino VM, Sabel MS, et al. Lymphatic mapping and sentinel lymph node biopsy for patients with local recurrence after breast-conservation therapy. *Ann Surg Oncol* 2006;13(1):52–57.
397. Recht A, Pierce SM, Abner A, et al. Regional nodal failure after conservative surgery and radiotherapy for early-stage breast carcinoma. *J Clin Oncol* 1991; 9:988.
398. Fowble B, Solin LJ, Schultz DJ, Goodman RL. Frequency, sites of relapse, and outcome of regional node failures following conservative surgery and radiation for early breast cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1989; 17:703.
399. Ragaz J, Olivotto IA, Spinelli JJ, et al. Locoregional radiation therapy in patients with high-risk breast cancer receiving adjuvant chemotherapy: 20-year results of the British Columbia randomized trial. *J Natl Cancer Inst* 2005; 97:116.
400. Wapnir IL, Aebi S, Gelber S, et al. Progress on BIG 1-02/IBCSG 27-02/NSABP B-37, a prospective randomized trial evaluating chemotherapy after local therapy for isolated locoregional recurrences of breast cancer. *Ann Surg Oncol* 2008; 15:3227.
401. Haylock BJ, Coppin CM, Jackson J, et al. Locoregional first recurrence after mastectomy: prospective cohort studies with and without immediate chemotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2000; 46:355.
402. Anderson, EDC. Treatment of breast recurrence after breast conservation. In: Dixon JM, Sacchini V. Dixon, eds. *Breast cancer: diagnosis and management*. London: Elsevier, 2000:43:1.
403. Hanrahan EO, Broglio KR, Buzdar AU, et al. Combined-modality treatment for isolated recurrences of breast carcinoma: update on 30 years of experience at the University of Texas M.D. Anderson Cancer Center and assessment of prognostic factors. *Cancer* 2005; 104:1158.
404. Pagani O, Senkus E, Wood W, et al. International guidelines for management of metastatic breast cancer: can metastatic breast cancer be cured? *J Natl Cancer Inst* 2010; 102:456.

405. Casey JJ, Stempel BG, Scanlon EF, Fry WA. The solitary pulmonary nodule in the patient with breast cancer. *Surgery* 1984; 96:801.
406. Friedel G, Pastorino U, Ginsberg RJ, et al. Results of lung metastasectomy from breast cancer: prognostic criteria on the basis of 467 cases of the International Registry of Lung Metastases. *Eur J Cardiothorac Surg* 2002; 22:335.
407. Hoe AL, Royle GT, Taylor I. Breast liver metastases--incidence, diagnosis and outcome. *J R Soc Med* 1991; 84:714.
408. Maksan SM, Lehnert T, Bastert G, Herfarth C. Curative liver resection for metastatic breast cancer. *Eur J Surg Oncol* 2000; 26:209.
409. Evans AJ, James JJ, Cornford EJ, et al. Brain metastases from breast cancer. *Clin Oncol (R Coll Radiol)* 2004; 16:345.
410. O'Neill BP, Iturria NJ, Link MJ, et al. A comparison of surgical resection and stereotactic radiosurgery in the treatment of solitary brain metastases. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2003; 55:1169.
411. van der Linden YM, Dijkstra SP, Vonk EJ, et al. Prediction of survival in patients with metastases in the spinal column: results based on a randomized trial of radiotherapy. *Cancer* 2005; 103:320.
412. Dürr HR, Müller PE, Lenz T, et al. Surgical treatment of bone metastases in patients with breast cancer. *Clin Orthop Relat Res* 2002; :191.
413. Noble J, Sirohi B, Ashley S, et al. Sternal/para-sternal resection for parasternal local recurrence in breast cancer. *Breast* 2010; 19:350.
414. Gennari A, Conte P, Rosso R, et al. Survival of metastatic breast carcinoma patients over a 20-year period: a retrospective analysis based on individual patient data from six consecutive studies. *Cancer* 2005; 104:1742.
415. Aisner J, Cirincione C, Perloff M, et al. Combination chemotherapy for metastatic or recurrent carcinoma of the breast--a randomized phase III trial comparing CAF versus VATH versus VATH alternating with CMFVP: Cancer and Leukemia Group B Study 8281. *J Clin Oncol* 1995; 13:1443.
416. Harcourt DM, Rumsey NJ, Ambler NR, et al. The psychological effect of mastectomy with or without breast reconstruction: a prospective, multicenter study. *Plast Reconstr Surg* 2003; 111:1060.
417. Anderson SG, Rodin J, Ariyan S. Treatment considerations in postmastectomy reconstruction: their relative importance and relationship to patient satisfaction. *Ann Plast Surg* 1994; 33:263.
418. Sacchini V, Luini A, Tana S, et al. Quantitative and qualitative cosmetic evaluation after conservative treatment for breast cancer. *Eur J Cancer*. 1991;27(11):1395–1400.
419. Fallowfield LJ, Hall A, Maguire GP, et al. Psychological outcomes of different treatment policies in women with early breast cancer outside a clinical trial. *Br Med J*. 1990;301:575–580.
420. Broeckel JA, Jacobsen PB, Balducci L, et al. Quality of life after adjuvant chemotherapy for breast cancer. *Breast Cancer Res Treat*. 2000;62:141–150.
421. Kiebert GM, De Haes JCJM, Van de Velde CJH. The impact of breast conserving treatment and mastectomy on the quality of life early stage breast cancer patients: A review *J Clin Oncol* 1991; 9:1059-1070.
422. Vacek PM, Winstead-Fry P, Secker-Walker RH, et al. Factors influencing quality of life in breast cancer survivors. *Qual Life Res*. 2003;12:527–537.
423. Casso D, Buist DSM, Taplin S. Quality of life of 5–10 year breast cancer survivors diagnosed between age 40 and 49. *Health Qual Life Outcomes*. 2004;2:25–34.
424. Lasry JC, Margoless RG, Poisson R, et al: Depression and body image following mastectomy and lumpectomy .*J Chron Dis* 1987; 40:529-534.
425. Ganz PA, Rowland JH, Desmond K, et al. Life after breast cancer: Understanding women's health related quality of life and sexual functioning. *Journal of Clinical Oncology* 1998; 16(2); 501-514.

426. Fung KW, Lau Y, Fielding R, et al. The impact of mastectomy, breast conserving treatment and immediate breast reconstruction on the quality of life of Chinese women. *ANZ J Surg* 2001; 71:202-206.
427. Wazer DE, Dipetrillo T, Schmidt-Ullrich R, et al. Factors influencing cosmetic outcome and complication risk after conservative surgery and radiotherapy for early-stage breast carcinoma. *J Clin Oncol* 1992; 10:356.
428. de la Rochefordière A, Abner AL, Silver B, et al. Are cosmetic results following conservative surgery and radiation therapy for early breast cancer dependent on technique? *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1992; 23:925.
429. Mills JM, Schultz DJ, Solin LJ. Preservation of cosmesis with low complication risk after conservative surgery and radiotherapy for ductal carcinoma in situ of the breast. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1997; 39:637.
430. Choi JY, Alderman AK, Newman LA: Aesthetic and reconstruction considerations in oncologic breast surgery. *J Am Coll Surg* 202:943, 2006.
431. Sabel MS. Oncoplastic approached to lumpectomy, in Sabel MS: *Essentials of Breast Surgery*. Mosby Elsevier, 2009.
432. Kass R, Lind DS, Souba WW. Breast reconstruction after mastectomy, in Wiley SW, Mitchel FP, et al.: *ACS Surgery: Principle and Practice*. American College of Surgeons, 2007.
433. Namnoun, JD. Options for the contralateral breast in breast reconstruction.. In: *Surgery of the Breast: Principles and Art*, Spear, SL (Eds), Lippincott, Williams and Wilkins, Philadelphia 2006.
434. Shons AR, Mosiello G: Postmastectomy breast reconstruction: current techniques. *Cancer Control* 8:419, 2001.
435. Spear SL, Onyewu C. Staged breast reconstruction with saline-filled implants in the irradiated breast: recent trends and therapeutic implications. *Plast Reconstr Surg* 2000; 105:930.
436. Spear SL, Majidian A. Immediate breast reconstruction in two stages using textured, integrated-valve tissue expanders and breast implants: a retrospective review of 171 consecutive breast reconstructions from 1989 to 1996. *Plast Reconstr Surg* 1998; 101:53.
437. Hartrampf CR Jr, Bennett GK. Autogenous tissue reconstruction in the mastectomy patient. A critical review of 300 patients. *Ann Surg* 1987; 205:508.
438. Shestak, KC. Bipedicl TRAM flap reconstruction. In: *Surgery of the Breast: Principles and Art*, Spear, SL (Eds), Lippincott, Williams and Wilkins, Philadelphia 2006. p.719.
439. Spear SL, Boehmler JH, Taylor NS, Prada C. The role of the latissimus dorsi flap in reconstruction of the irradiated breast. *Plast Reconstr Surg* 2007; 119:1.
440. Granzow JW, Levine JL, Chiu ES, Allen RJ. Breast reconstruction using perforator flaps. *J Surg Oncol* 2006; 94:441.
441. Gill PS, Hunt JP, Guerra AB, et al. A 10-year retrospective review of 758 DIEP flaps for breast reconstruction. *Plast Reconstr Surg* 2004; 113:1153.
442. Cunnick GH, Mokbel K. Skin-sparing mastectomy. *Am J Surg* 2004;188(1):78–84.
443. Carlson G: Invasive carcinoma skin sparing mastectomy. *Surgery of the Breast*. Spear S, Ed. Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia, 2006, p 140.
444. Rainsbury RM. Skin-sparing mastectomy. *Br J Surg* 2006;93(3):276–281.
445. Nahabedian MY. Nipple reconstructon. *Clin Plast Surg* 2007;34(1):131–137.