الجمهورية العربية السورية

جامعة دمشق

كلية الطب البشري

قسم طب الأورام

تقييم العلاقة بين كمية الأنتراسايكلين المعطاة والفترة الخالية من المرض عند مريضات سرطان الثدي الباكر في مشفى البيروني الجامعي

Evaluation Of The Relationship Between The Relative Dose Intensity Of Anthracycline And Disease-Free Survival In Early Breast Cancer At Al-Bairuni University Hospital

دراسة مقدمة لنيل درجة الدراسات العليا في طب الأورام

إعداد طالب الدراسات العليا

صلاح مروان سعد الدين

إشراف

أ. د. نسرين خازم

العام الدراسي

2024

التصريح الخطي وقرار لجنة الحكم

تصريحٌ خطيٌّ

أنا المُوقّعُ أدناهُ أُصرّحُ بعلمي الكامل وقبولي:

1. أنَّ كلَ ما ينتج عن البحث والأطروحة هو ملكيَّةٌ فكريَّةٌ وماليَّةٌ بالتشاركِ مع جامعةِ دمشق، وأنَّني التزمُ بأخذِ موافقةِ الجامعةِ في حالِ رغبتي بنشرِ البحثِ أو الأطروحةِ أو جزءٍ منها نصَّاً أو مضموناً خارجَ إطارِ الجامعةِ (من دورِ نشرٍ أو مكتباتٍ أو مواقع الكترونيَّةٍ وغيرها من وسائلِ النَّشرِ).

2. أنَّه لا يوجدُ جزءٌ من هذهِ الأطروحةِ تمَّ اقتباسهُ من عملٍ آخرَ أو أُنجِزَ للحصولِ على شهادةٍ أخرى في جامعةِ دمشق أو أيَّةِ جامعةٍ أو معهدٍ تعليميٍّ داخلَ أو خارجَ الجمهوريَّةِ العربيَّةِ السُّوريَّةِ.

الاسم والتوقيع

شكر وتقدير

الفهرس:

البابُ الأوَّلُ: الإطار العام للبحث :.....1
أولاً: المقدِّمةُ:.....2
ثانياً: أهمية البحث : 2
ثالثاً: الفرضيَّة البحثيَّة:.....2
رابعا: السؤال البحثيّ:.....3
خامساً: هدف البحث:.....3
سادساً: محددات البحث وحدوده:.....3
سابعاً: منهج البحث وأدواته:.....4
ثامناً:هدف البحث ونتيجته:.....4
الباب الثاني: الدراسة النظريَّة:.....6
الفصل الأول: مقدمة عن سرطان الثدي:.....7
الفصل الثاني: التصنيف المرحلي ودرجة الورم وأهميتها:.....14
الفصل الثالث: المقاربات العلاجية لسرطان الثدي:.....20
الفصل الرابع: تدبير سرطان الثدي النقائلي:.....25
الفصل الخامس :خطوط العلاج الكيميائي.....28
الفصل السادس: اعتبارات خاصة في تدبير سرطان الثدي والإنذار 30
الباب الثالث: الدراسة العملية:.....33
المواد والطرائق:.....34
نتائج البحث والتحليل الإحصائي:.....38
الجزء الأول: التحليل الوصفي لمتغيرات الدراسة. 39
الجزء الثاني: الإحصاء الاستدلالي:.....48
الجزء الثالث: المناقشة:.....59
المقارنة مع الدراسات العالمية: 60
الباب الرابع: الخاتمة:.....63
الخلاصة: 66
المقترحات والتوصيات:.....66
خامساً: المراجع:.....69

فهرس الأشكال:

الشكل (1): تشريح مرضي لسرطان الأقنية الموضعي	الصفحة 14
الشكل (2): تشريح مرضي لسرطان الأقنية الغازية2	الصفحة 14
الشكل(3) : تشريح مرضي للسرطان الفصيصي الغازي، درجة 1	الصفحة 14
الشكل (4): التصنيف المرحلي لسرطان الثدي	الصفحة 15
الشكل (5): نظام درجات نوتنغهام (تصنيف درجة الورم)	الصفحة 18
الشكل (6): صورة ماموغرام لورم ثدي	الصفحة 20
الشكل (7): صورة رنين مغناطيسي لورم ثدي يعزز الغادولينيوم	الصفحة 20
الشكل (8): توزع مرضى البحث حسب الفئات العمرية.	الصفحة 40
الشكل (9) : توزع مرضى البحث حسب المستقبلات الهرمونية.	الصفحة 41
الشكل (10) : توزع مرضى البحث حسب مستقبل Her-2	الصفحة 42
الشكل (11): توزع مرضى البحث حسب حالة العقد اللمفية الناحية.	الصفحة 43
الشكل (12) : توزع مرضى البحث حسب مساحة سطح الجسم.	الصفحة 45
الشكل (13) : توزع مرضى البحث حسب RDI	الصفحة 48
الشكل (14) : توزع المرضى حسب حالة النكس وعدم النكس وحسب مجموعات RDI	الصفحة 50
الشكل (15) : مخطط كابلان ماير يوضح البقيا الخالية من المرض حسب مجموعات RDI الثلاث	الصفحة 51
الشكل (16) : الأسباب المؤثرة على انخفاض كمية الانتراسايكلين المعطاة	الصفحة 53
الشكل (17) : العلاقة بين إيجابية العقد اللمفية الناحية وحدوث النكس	الصفحة 54
الشكل (18): العلاقة بين إيجابية المستقبلات الهرمونية وحدوث النكس	الصفحة 56
الشكل (19): العلاقة بين مستقبل Her-2وحدوث النكس	الصفحة 57
الشكل(20): مخطط كابلان ماير يوضح البقيا العامة حسب مجموعتي RDI	الصفحة 58

فهرس الجداول:

الجدول (1): جدول التصنيف المرحلي TNM	الصفحة 16
الجدول(2) : جدول التصنيف المرحلي التشريحي وفقاً ل اللجنة الأمريكية المشتركة لمكافحة السرطان	الصفحة 17
الجدول (3): علاجات سرطان الثدي غير النقائلي	الصفحة 25
الجدول (4) توزع مرضى البحث حسب الفئات العمرية	الصفحة 39
الجدول (5): توزع مرضى البحث حسب مساحة سطح الجسم	الصفحة 44
الجدول (6): توزع مرضى البحث حسب RDI	الصفحة 47
الجدول(7):توزع المرضى حسب حالة النكس وعدم النكس وحسب مجموعات RDI	الصفحة 49
الجدول (8): إيجابية العقد اللمفية الناحية وحدوث النكس	الصفحة 54
الجدول (9): العلاقة بين إيجابية المستقبلات الهرمونية وحدوث النكس	الصفحة 55
الجدول (10): العلاقة بين إيجابية مستقبلHer-2 وحدوث النكس	الصفحة 57
الجدول (11): المقارنة مع الدراسات العالمية	الصفحة 63
الجدول (12): استبيان جمع العينات	الصفحة 67

قائمة المصطلحات	
RDI:	Relative Dose Intensity
DFS:	Disease-Free Survival
HER-2	Human Epidermal growth factor Receptor 2
OS:	overall survival
BRCA	BReast CAncer gene
HRT:	Hormone Replacement Therapy
AJCC	The American Joint Committee on Cancer
ER	estrogen receptor
PR:	progesterone receptor
BCS	Breast cancer surgery
LRR	Locoregional recurrence
TNBC	Triple-negative breast cancer
NAC	NeoAdjuvant Chemotherapy
AC	Adjuvant Chemotherapy
WBI	Whole Breast Radiation

الملخص

المقدمة : سرطان سرطان الثدي هو الورم الخبيث الأكثر شيوعاً الذي تم تشخيصه في أنحاء العالم.

انخفضت معدلات الوفيات بسرطان الثدي منذ السبعينات ويرجع سبب هذا الانخفاض في معدل الوفيات لتحسين فحص الثدي وتحسين العلاج المساعد وهو ما نركز عليه في دراستنا للإضاءه على دور العلاج المساعد في الوقايه من النكس االثانوي للورم.

الأهداف : الأهداف الأولية: دراسة العلاقة بين كمية العلاج بالانتراسايكلين وتأثيرها على البقيا الخالية من المرض وحساب معدل البقيا العامة. الأهداف الثانوية :دراسة العوامل المؤثرة على انخفاض كثافة الجرعة النسبية من الانتراسايكلين, و تقييم دور العوامل الأخرى في التأثير على البقيا الخالية من المرض مثل إصابة العقد اللمفية إيجابية المستقبلات الهرمونية و مستقبل Her−2

الطرائق:تعتبر الدراسه الاولى من نوعها محليا retrospective cohort study

تضم 120 من المرضى المقبولين في مشفى البيروني الجامعي والمشخصين بسرطان الثدي الباكر وخضعوا لعلاج جراحي وعلاج مساعد بالانترا سايكلين حيث تم حساب مساحة سطح الجسم و الجرعة الموصى بها من الانتراسايكلين ثم حساب كثافة الجرعة النسبية RDI لكل المرضى وتسجيل البيانات الخاصة بإصابة العقد إيجابية المستقبلات الهرمونية و Her−2ومتابعتهما على مدى عامين لتقييم البقيا الخاليه من المرض DFS.وحساب معدل البقيا العامة OSخلال 5 سنوات لاحقة.

النتائج:

أظهرت نتائج هذه الدراسة أهمية كثافة الجرعة النسبيةRDI ، وتأثيرها على البقيا الخالية من المرض DFS حيث أن إعطاء أقل من 85% من الجرعة الموصى بها من الأنتراسايكلين أدى إلى ازدياد حالات النكس الورمي، وبالتالي تناقص نسبة البقيا الخالية من المرض، وذلك خلال سنتين فقط من المتابعة، وقد كان هناك علاقة هامة بين الRDI ونسبة البقيا الخالية من المرض P.value=0.013 وهذه العلاقة ذات دلالة إحصائية هامة . وأظهرت علاقة هامة بين انخفاض ال RDIوانخفاض معدل البقيا العامة OS P.value=0.0039 .

أيضاً أظهرت هذه الدراسة الأسباب المؤثرة على انخفاض كمية الأنتراسايكلين، وكان من أهمها عدم الالتزام بإعطاء الجرعة بناء على مساحة سطح الجسم.

وكذلك هناك دور هام لإصابة العقد اللمفاوية في التنبؤ بحدوث النكس حيث بلغت نسبة البقيا الخالية من المرض عند سلبيي العقد اللمفية 88.76%

وبالنسبة لعلاقة الفترة الخالية من المرض مع كل من إيجابيي المستقبلات الهرمونية ومستقبل ال –Her

هناك غلبة عند مرضى إيجابيي المستقبلات مقارنة بسلبيي الهرمونية في البقيا الخالية من المرض. ودور سلبي لإيجابية مستقبل ال2–Her على البقيا الخالية من المرض.

الاستنتاج: أظهرت دراستنا أهميه العلاج المساعد بالانتراسايكلين حيث أن الكثافه النسبية للعلاج تلعب دورا حاسماً في زياده البقيا الخالية من المرض وزيادة البقيا العامة.

من الهام التقييد باستخدام الجرعه الموصى بها حسب مساحة سطح الجسم والتقيد بالجدول الزمني للجرعات، حيث أن الانخفاض بال RDIترافق بنسبة نكس هام.

الكلمات المفتاحية: سرطان الثدي الباكر، الانتراسايكلين، البقيا الخالية من المرض.

أولاً

الإطار العام للبحث

الباب الأول: الإطار العام للبحث

المقدمة:

يعتبر سرطان الثدي أشيع سرطان حدوثاً عند النساء والسبب الثاني للوفيات بالسرطان عند النساء تعتبر الجراحة حجر الأساس في علاج سرطان الثدي. يعتبر العلاج الكيميائي المعتمد على الإنتراسايكلين من الخطوط الأساسية في العلاج المتمم ما بعد الجراحة وذلك حسب العديد من الدراسات العالمية المجراة عند عدد كبير من مرضى سرطان الثدي الباكر ، حيث أثبتت مركبات الأنثراسايكلين دورها في تحسين الفترة الخالية من الورم تعتبر كمية الأنتراسايكلين المعطاة من أهم العوامل التي تؤثر على فعالية هذا الدواء في العلاج الكيميائي المتمم لسرطان الثدي. يعتبر الانتراسايكلين من الأدوية الأساسية المضادة للأورام من زمرة المضادات الحيوية غير النوعية للدارة الخلوية.

لدى العودة لبيانات المرضى في بعض المراكز تبين أنه ولأسباب غير معروفة تحديداً يتم إعطاء جرعة منخفضة من دواء الأنتراسايكلين الغير متوافقة مع الأنظمة العلاجية .

أهمية البحث:

يعتبر سرطان الثدي اشيع سرطان حدوثاً عند النساء. بالسرطان عند النساء عالمياً ويشكل ما نسبته 29% من نسبة الإصابة بالسرطان عالمياً.

أخر إحصائية في الجمهورية العربية السورية للإصابة بسرطان الثدي كانت 3500 حالة جديدة سنويا

يعتبر العلاج الكيميائي المتمم المعتمد على الإنثر اسايكلين في مشفى البيروني الجامعي من الخطوط العلاجية الأساسية ومن الأنظمة العلاجية المتبعة FEC (5-FU, epirubicin 100 mg/m2, cyclophosphamide AC (doxorubicin 60 mg \m2/ cyclophosphamide

هناك العديد من الدراسات العالمية التي أثبتت فائدة حساب كمية الأنتراسايكلين المعطاة و دراسة علاقتها مع الفترة الخالية للمرض DFS في سرطان الثدي و دراسة العوامل المؤثرة على كمية الأنتراسايكلين المعطاة والتي تتضمن التأخر في عدد الأيام بين الجرعات أو انخفاض كمية الجرعة المعطاة أو التأخر عن الدورة العلاجية.

تأتي أهمية هذا البحث في كونه البحث الأول المجرى محلياً والذي يدرس العلاقه بين الكثافة النسبية للدواء الانتراسايكلين و البقيا الخالية من المرض عند مرضى سرطان الثدي الباكر بعد عامين من تلقي العلاج ويدرس أسباب انخفاض كثافة العلاج، وعلاقه كل من إصابة العقد اللمفية إيجابية المستقبلات الهرمونية

ومستقبل 2Her- بالتنبؤ بالنكس الورمي.

نظرا للتكلفة الاقتصادية العالية للعلاجات المقدمة وتأكيداً على أهمية تطبيق الجرعات الموصى بها بفواصل زمنية محددة،

انطلاقا من هذه النقاط كهدف للبحث في هذا الموضوع في بلدنا تقرر تقديم مخطط البحث هذا لتحديد العلاقه بين كميه الانتراسلين المعطاة والفترة الخالية من المرض عند مرضى سرطان الثدي في مشفى البيروني الجامعي.

الفرضية البحثية:

يتوافق انخفاض الكثافه االنسبية للانتراسايكلين مع انخفاض في نسبه البقيا الخالية من المرض وتزيد من النكس الورمي عند مريضات سرطان الثدي الباكر وهناك العديد من العوامل التي تلعب دورا في انخفاض كثافه العلاج.

السؤال البحثي :

هل تؤثر كمية الانتراسايكلين المعطاة على معدل البقيا الخالية من المرض عند مريضات سرطان الثدي الباكر؟

هل تؤثر كمية الانتراسايكلين المعطاة على معدل البقيا العامة عند مريضات سرطان الثدي الباكر؟

ما هي العوامل التي تلعب دورا في انخفاض الكثافة النسبية للانتراسايكلين؟

هدف البحث:

يهدف البحث لدراسة العلاقه بين كمية الانتراسايكلين المعطاة والفترة الخالية من المرض والبقيا العامة.

وكأهداف ثانوية تحديد الأسباب المؤثرة على انخفاض كمية الانتراساكلين عند المرضى

دراسة دور إيجابية إصابة العقد اللمفية و إيجابية المستقبلات الهرمونية و مستقبل Her-2في التنبؤ في النكس الورمي التالي.

محددات البحث وحدوده :

من محددات البحث صعوبة الوصول الى المعلومات في الارشيف ونقص في المعلومات والتحاليل والتصنيف النسيجي للورم والصور الشعاعية التي أدت لخروج العينة من الدراسة في بعض الأحيان

الحدود المكانية: أرشيف مشفى البيروني الجامعي

الحدود الزمانية: 5 سنوات مع إمكانيه تمديدها حسب جمع العينات

الحدود المنهجية: إجراء استبيان للمرضى أثناء جمع العينات وتقييم البقيا الخالية من المرض بعد عامين وخمس أعوام لحساب البقيا العامة.

منهج البحث وأدواته:

نجري الدراسة على مرضى سرطان الثدي الباكر المقبولين في مشفى البيروني الجامعي بطريقه حشدية راجعة retrospective cohort study

تعبئه الاستبيان بالمتغيرات المطلوبة حيث تم أخذ القصة السريرية كاملة والفحوص المخبرية والشعاعية والنسيجية للمرض ثم تطبيق معايير الاشتمال والاستبعاد.

الدراسات المرجعية :

هناك العديد من الدراسات التي أثبتت فائدة حساب كميه الاندراسايكلين المعطات ودراسه علاقتها مع الفتره الخاليه من المرض في سرطان الثدي ودراسه العوامل المؤثره على كميه الانتراسايكلين نذكر من هذه الدراسات:

دراسة SANDY[66] بعنوان:

Relative dose intensity in early stage breast cancer chemotherapy: A retrospective analysis of incidence, risk factors and outcomes at a south-west Sydney cancer clinic

وهي دراسة أسترالية، نشرت في Asia-Pacific Journal of Clinical Oncology عام 2013، وهي دراسة راجعة شملت 308 مريضاً من مرضى سرطان الثدي الباكر، حيث تم حساب الـ RDI لكل مريض، كما تم دراسة أسباب انخفاض الـ RDI وتأثير ذلك على البقيا العامة OS والبقيا الخالية من المرض DFS.

حسب نتائج الدراسة فقد كان متوسط RDI 92%، نسبة المرضى (RDI<85%) = 17%، و 55% من المرضى تلقوا 100% من الـ RDI، وأشيع أسباب انخفاض الـ RDI كانت السمية الدموية، الإنتانات، واختيار المريض.

كان هناك تناقصاً في البقيا العامة OS والبقيا الخالية من المرض DFS عند من تلقوا RDI<50%، كما أن البقيا العامة انخفضت عند من تلقوا RDI<65%.

دراسة Isabel Chirivella[67]:

Optimal delivery of anthracycline–based chemotherapy in the adjuvant setting improves outcome of breast cancer patients

دراسة حشدية راجعة تم إجراؤها في إسبانيا نشرت عام 2008 شملت المرضى المقبولين في المشفى خلال الفترة الزمنية من 1980 ل 2000 حيث تم جمع بيانات و الحفاظ على سرية بيانات المرضى طوال فترة الدراسة.

العينة النهائية التي تم دراستها هي 793 مريضاً

الهدف من الدراسة : تأثير العلاج الكيميائي على البقيا العامةOS وعلى الفترة الخالية من المرضDFS

نتيجة هذه الدراسة : أظهرت النتائج أن المرضى الذين حدث لديهم تأخير في العلاج الكيميائي المقرر أو الذين تلقوا جرعة أقل من المقرر انخفاض RDI احتمالية البقيا لديهم أقل مع أو بدون حدوث نكس للمرض خلال 10 سنوات.

وفي الختام، نتائج هذا التحليل بأثر رجعي تشير إلى أن تأثير الاستجابة للجرعة هو عامل حاسم في إدارة سرطان الثدي الباكر باستخدام العلاج بالانتراسايكلين دون التاكسان . وبالتالي، ينبغي تجنب كل من تأخير أو تخفيض جرعة العلاج الكيميائي كلما كان ذلك ممكنا لتحقيق أقصى فائدة.

ثانياً

الدراسة النظرية

الباب الثاني: الدراسة النظرية

الفصل الأول : مقدمة عن سرطان الثدي

تمهيد:

سرطان الثدي من أكثر الأورام الخبيثة التي يتم تشخيصها عالمياً، حيث يمثل أكثر من مليوني حالة كل عام [1]. ويمثل السبب الرئيسي لوفيات السرطان لدى النساء في جميع أنحاء العالم.

في الولايات المتحدة، يعد سرطان الثدي أكثر أنواع السرطان شيوعًا بين النساء، والسبب الثاني الأكثر شيوعًا لوفيات السرطان لدى النساء وهو أكثر انتشارًا في الدول المتقدمة ذات الدخل المرتفع مثل كندا والولايات المتحدة وبعض الدول الأوروبية. [2]

يعتبر سرطان الثدي في المراحل الباكرة مرضاً قابلاً للعلاج حيث تلعب الجراحة الجذرية أو الربعية دوراً حاسماً في تدبير سرطان الثدي بالإضافة للعلاجات المساعدة الهرمونية والمناعية والكيميائية والتي يتم اختيارها تبعاً لحالة كل مريض وتصنيف المرض لديه، لذا من الهام أن يتم تحديد الانتشار الأولي للمرض وتصنيفه نسيجياً وتبعاً لإيجابية المستقبلات الهرمونية والمناعية لأن هذه المعلومات ستؤثر على توصيات العلاج.

الغالبية العظمى من المرضى الذين تم تشخيصهم حديثًا بسرطان الثدي في الولايات المتحدة والبلدان المتقدمة ليس لديهم أي دليل على وجود االنتشار للمرض،يرجع ذلك أساساً إلى الاكتشاف المبكر من خلال الفحص الدوري، بالإضافة إلى زيادة الوعي بسرطان الثدي وتحسين العلاج.[3]

يزيد التشخيص المبكر من احتمال البقاء على قيد الحياة. ينجم عن سوء التشخيص تأخره الانتشار البعيد للورم ويعزى سبب النقائل لميل الورم إلى الانتشار اللمفاوي والدموي لذا من الهام التركيز على الفحص الدوري والكشف الباكر.[4]

سرطان الثدي هو مرض متعدد العوامل له مكونات جينية وبيئية وسلوكية ونمط حياة من العوامل التي تزيد من خطر الإصابة بسرطان الثدي التاريخ العائلي، النظام الغذائي الذي يحوي على نسبة عالية من الدهون والسمنة والتدخين والكحول والتعرض للأشعة المؤينة والهرمونات الخارجية التي يتم تعويضها بعد سن الضهي أو التعرض لها عن طريق مستحضرات التجميل [5]

الوبائيات:

يعد سرطان الثدي الأشيع بين أنواع السرطانات التي يتم تشخيصها في جميع أنحاء العالم، بما في ذلك البلدان المنخفضة والمتوسطة الدخل.[6]

أخر إحصائية في الجمهورية العربية السورية للإصابة بسرطان الثدي كانت 3500 حالة جديدة سنويا

وفي دراسة راجعة حديثة أجريت في مشفى البيروني [7] بين عامي 2019 و 2022 تم دراسة 4500 حالى وبعد تطبيق معايير الاستبعاد (المريضات المعالجات بعلاج كيميائي أو غير مثبت التشخيص بشكل كامل) كان العدد النهائي للعينة 2367 . أكثر من نصف المرضى (58.3%) جاءوا من خارج دمشق. أقل من 5% من السكان اكتشفوا السرطان عن طريق فحص التصوير الشعاعي للثدي. في المقابل، 95% لم يلتحقوا ببرامج الكشف المبكر. بالإضافة لذلك تم تشخيص المرض لدى 1533 مريضا بنسبة(64.8٪) عن طريق الجراحة (استئصال الورم واستئصال الثدي) بدلاً من الخزعة البسيطة الموجهة بالتصوير .عند التشخيص8٪ فقط من المرضى كانوا بالمرحلة الموضعية (المراحل 0 و I)، كان 73٪ لديهم مرض انتقال موضعي (المرحلتان II وIII)، وكان 19% منهن لديهم من نقائل (المرحلة IV).

يحتل سرطان الثدي مؤخرًا السبب الرئيسي الخامس للوفيات والسبب الرئيسي للوفاة بسبب السرطان بين النساء في جميع أنحاء العالم، في عام 2020 تسبب سرطان الثدي بنسبة 6.9% من جميع الوفيات المرتبطة بالسرطان على مستوى العالم. [8] حيث شكل حالة وفاة واحدة من كل 6 وفيات مرتبطة بالسرطان، مما يجعله السبب الرئيسي لوفيات السرطان في 110 دولة.

تم تسجيل أعلى معدل للإصابة في البلدان التي لديها مؤشر تنمية بشرية مرتفع (75.6 حالة لكل 100,000) حيث أعلى معدلات في بلجيكيا وهولندا ولوكسمبورغ وفرنسا.[9]

بينما معدل وفيات النساء بسرطان الثدي أعلى بنسبة 17% في دول العالم النامي، يعزى السبب لعدم وجود معايير محددة للفحص المبكر وضعف أو تأخر الوصول إلى العلاج [3].

نسبة الوفيات المرتبطة بسرطان الثدي في آسيا وإفريقيا تشكل 63% بمعدل 685 ألف حالة في عام 2020، وكانت الصين هي الأعلى حيث بلغت 82100 حالة وفاة [10]

يتناسب الاكتشاف المبكر لسرطان الثدي عكسياً مع معدل الوفيات، وبالتالي فإن الفحص وزيادة الوعي الفردي يؤدي إلى نتائج أفضل.

في السنوات الأخيرة، ساهم التقدم في علاج سرطان الثدي بشكل كبير في زيادة البقاء على قيد الحياة وما تلى ذلك من انخفاض و استقرار معدلات الوفيات في المناطق ذات الموارد العالية [11].

حيث منذ السبعينات حدث انخفاض كبير في الوفيات المرتبطة بسرطان الثدي ويعود السبب لإدخال التصوير الشعاعي للثدي في عام 1976 والمبادئ المنظمة لفحص سرطان الثدي في المناطق ذات مؤشر التنمية البشرية المرتفع[11]

عوامل الخطر لسرطان الثدي:

التاريخ الشخصي للإصابة بسرطان الثدي:

يوجد خطر متزايد لنكس الإصابة بسرطان الثدي لدى النساء اللاتي تعرضن له سابقًا، قد يظهر سرطان الثدي الثاني في نفس الثدي أو في ثدي مختلف.[12]

التاريخ العائلي للإصابة بسرطان الثدي وأنواع أخرى من السرطان:

تحدث حالات سرطان الثدي بشكل عشوائي في بعض العائلات فيكون من الصعب تحديد ما إذا كان تاريخ الإصابة بالسرطان في العائلة هو نتيجة للصدفة، أو نمط حياة شائع، أو جينات تنتقل من الآباء إلى الأبناء، أو مزيج من هذه العوامل.[13]

الطفرات الجينية **BRCA1** أو **BRCA2**

نسبة صغيرة من سرطانات الثدي (حوالي 5% – 10%) تنتج عن طفرات جينية موروثة.

تُعرف هذه الجينات باسم مثبطات الورم، تؤدي الطفرات الجينية BRCA1 المتوضعة على الذراع الطويل للصبغي 17 أو BRCA2 المتوضعة على الذراع الطويل للصبغي 13 إلى فقدان قدرتها على تنظيم تطور السرطان، وهي نادرة الوقوع يختبرها حوالي 1 من كل 500 شخص.

وفقا للدراسات، فإن النساء اللاتي يرثن طفرات الجين BRCA1 أو BRCA2 :

– لديهن خطر الإصابة بسرطان الثدي بنسبة 85٪ على مدى حياتهن.

– هم أكثر عرضة للإصابة بسرطان الثدي في وقت مبكر من الحياة.

– من المرجح أن يصيب سرطان الثدي كلا الثديين.

– هم أكثر عرضة للإصابة بالسرطان في الثدي الآخر إذا كانوا مصابين بالسرطان في ثدي واحد.

– يمكن أن يصيب سرطان المبيض المرأة في أي عمر إذا كانت تحمل طفرة جين BRCA.[14]

انقطاع الطمث المتأخر:

تأخر انقطاع الطمث يؤدي لتعرض خلايا الثدي لهرمون الاستروجين والهرمونات الأخرى لفترة أطول (بعد سن 55). وهذا يزيد احتمالية الإصابة بسرطان الثدي يرتبط انخفاض خطر الإصابة بسرطان الثدي بانقطاع الطمث المبكر.[15]

دور الحمل:

أثناء الحمل يتوقف تعرض خلايا الثدي لهرمون الاستروجين. كما أنه يقلل من إجمالي عدد دورات الحيض التي تمر بها المرأة طوال حياتها.يرتبط انخفاض خطر الإصابة بسرطان الثدي بالحمل المبكر، تزداد حماية المرأة من سرطان الثدي كلما زاد عدد أطفالها. يزداد خطر الإصابة بسرطان الثدي إذا لم تحمل المرأة أبدًا.[16]

العلاج بالبدائل الهرمونية:

هرمون الاستروجين وحده يزيد من خطر الإصابة بسرطان الثدي بنحو 1٪ سنويا، ويزيد العلاج بالهرمونات البديلة (HRT) من خطر الإصابة بنحو 8٪ سنويا.

يعتقد الآن أن المخاطر المرتبطة بالاستخدام طويل الأمد للعلاج التعويضي بالهرمونات المشترك تفوق المزايا.[17]

زيادة الوزن:

تزيد السمنة من خطر الإصابة بسرطان الثدي. وفقًا للدراسات، فإن النساء اللاتي لديهن مؤشر كتلة الجسم 31.1 أو أعلى ولم يستخدمن العلاج التعويضي بالهرمونات أبدًا أكثر عرضة للإصابة بسرطان الثدي بمقدار 2.5 مرة من أولئك اللاتي لديهن مؤشر كتلة الجسم 22.6 أو أقل.

والتفسير أن الأنسجة الدهنية تنتتج كمية صغيرة من الاستروجين زياة النسيج الشحمي تساهم بزيادة إنتاج الاستروجين، مما يزيد من خطر الإصابة بسرطان الثدي. [18]

الاستروجين:

يرتبط خطر الإصابة بسرطان الثدي بهرمون الاستروجين الداخلي والخارجي.

في النساء قبل انقطاع الطمث، ينتج المبيض عادةً هرمون الاستروجين الداخلي، ويمكن أن تؤدي إزالة المبيض إلى تقليل خطر الإصابة بسرطان الثدي.

العلاج التعويضي بالهرمونات ووسائل منع الحمل عن طريق الفم هي المصادر الرئيسية للاستروجين الخارجي.

عوامل الخطر غير القابلة للتعديل و التي تزيد من خطر الإصابة بسرطان الثدي عند الإناث [19]:

- الجنس الأنثوي.
- العمر.
- القصة العائلية للإصابة.
- الطفرات الجينية (BRCA 1/2).
- العمر المبكر للحيض.
- العمر المتأخر لبداية انقطاع الطمث.

عوامل الخطر عند الرجال:

- العمر والعرق.
- الطفرات الجينية (BRCA2 > BCRA 1).
- ارتفاع مستويات هرمون الاستراديول في الدم.
- السمنة، والتثدي.
- تاريخ التعرض للإشعاع.
- السكري، والتهاب الخصية و البربخ.

لمحة تشريحية:

هناك العديد من أنواع سرطانات الثدي، ومن المهم تحديد كل نوع بشكل صحيح لتحديد العلاج المناسب.

يمكن تقسيم سرطانات الثدي إلى مجموعتين رئيسيتين:

1.الأورام السرطانية الكارسينوما هي الأورام التي تنشأ من المكون الظهاري للثدي. يتكون المكون الظهاري من الخلايا التي تبطن الفصيصات والأقنية. في الظروف الطبيعية، تكون هذه الخلايا الظهارية مسؤولة عن إنتاج الحليب. تشكل الأورام السرطانية الغالبية العظمى من جميع أنواع سرطان الثدي،

2. الساركومات هي سرطانات نادرة تنشأ من المكونات اللحمية (النسيج الضام) للثدي. تشمل هذه الخلايا المكونة للحمة الخلايا الليفية العضلية وخلايا الأوعية الدموية، والسرطانات الناشئة عن هذه الخلايا "الداعمة" تشمل الأورام الورقية والساركوما الوعائية. تشكل الأورام اللحمية أقل من 1% من حالات سرطان الثدي الأولية.

وتقسم الأورام السرطانية لمجموعتين :

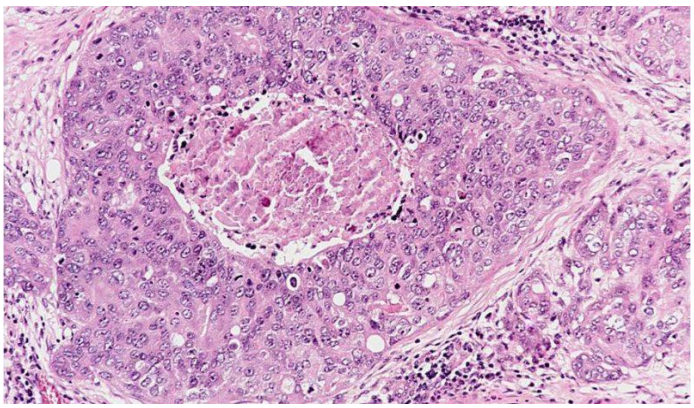
السرطان الموضع(In Situ) هو سرطان "ما قبل الغزو" الذي لم يغزو أنسجة الثدي بعد. تنمو هذه الخلايا السرطانية الموضعية داخل الفصيصات أو القنوات الطبيعية الموجودة مسبقًا. يتمتع السرطان الموضعي بإمكانية كبيرة ليصبح سرطانًا غزويًا، ولهذا السبب يجب معالجته بشكل مناسب لمنع المريض من الإصابة بالسرطان الغازي.

السرطانات الغازية تحتوي على خلايا سرطانية تتسلل خارج فصيصات وقنوات الثدي الطبيعية لتنمو في النسيج الضام للثدي. لدى السرطانات الغازية القدرة على الانتشار إلى مواقع أخرى من الجسم، مثل العقد اللمفاوية أو الأعضاء الأخرى على شكل نقائل.ما يقرب من 80٪ من سرطانات الثدي هي سرطان الأقنية الغازية، تليها سرطانات فصيصية غازية والتي تمثل حوالي 10–15٪ من الحالات.

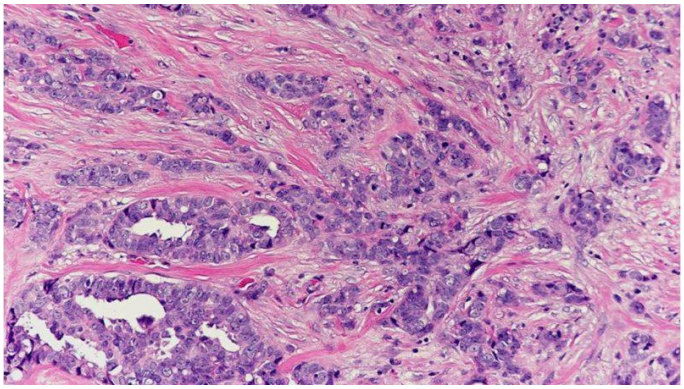
سرطانات الأقنية الغازية والسرطانات الفصيصية الغازية لها سمات مرضية مميزة. على وجه التحديد، تنمو السرطانات الفصيصية كخلايا مفردة مرتبة بشكل فردي، في ملف واحد، أو في صفائح، ولها انحرافات جزيئية وجينية مختلفة تميزها عن سرطانات الأقنية[20].

لسرطان الأقنية والفصيصي تشخيصات وخيارات علاج مختلفة، اعتمادًا على جميع السمات الأخرى.

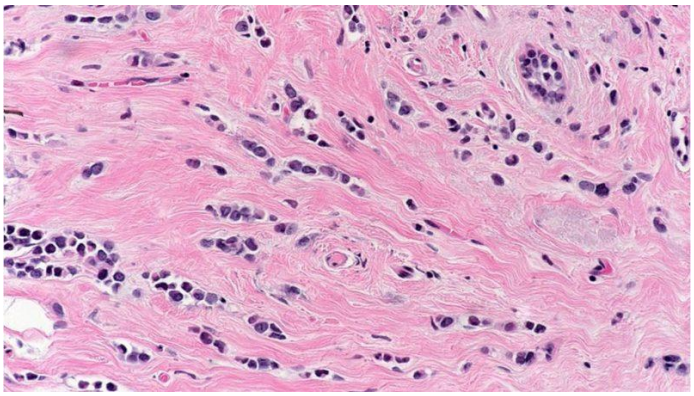
تتألف الحالات المتبقية من السرطان الغازي من أنواع خاصة أخرى من سرطان الثدي تتميز بنتائج مرضية فريدة. وتشمل هذه الأنواع الخاصة الغروانية (المخاطية)، النخاعية، الحليمية الدقيقة، الحليمية، والأنبوبية. ومن المهم التمييز بين هذه الأنواع الفرعية المختلفة، لأنها يمكن أن يكون لها تشخيصات مختلفة وآثار علاجية مختلفة



الشكل(1) : تشريح مرضي لسرطان الأقنية الموضعي



الشكل(2) : تشريح مرضي لسرطان الأقنية الغازية 2



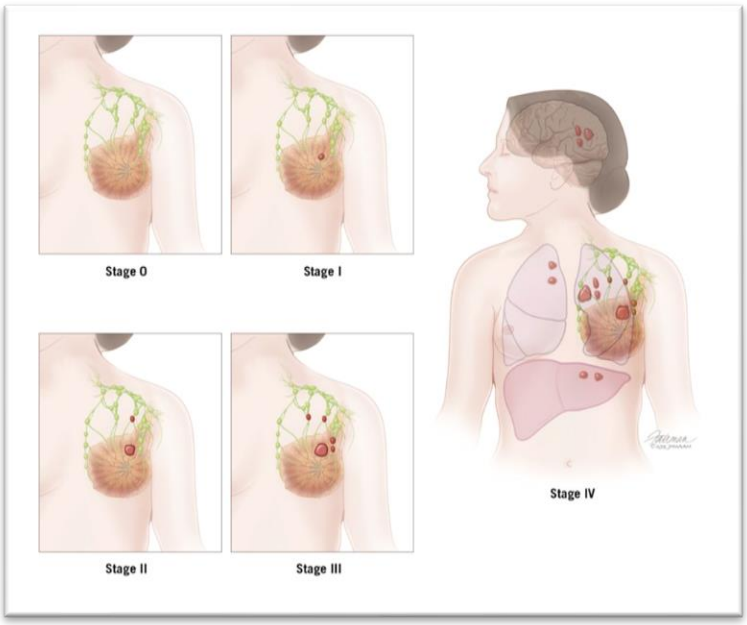
الشكل(3): تشريح مرضي للسرطان الفصيصي الغازي، درجة 1

الفصل الثاني: التصنيف المرحلي ودرجة الورم وأهميتها:

التصنيف المرحلي:

المرحلة المرضية لسرطان الثدي هي مقياس لمدى تقدم ورم المريضة. تتراوح مرحلة سرطان الثدي من المرحلة 0 (مرض ما قبل الغزو) إلى المرحلة الرابعة (المرض النقيلي).

المرحلة هي عامل إنذار، وبشكل عام، تميل السرطانات "المرحلة المنخفضة" (المراحل 0–2) إلى الحصول على نتائج أفضل على المدى الطويل من السرطانات "المرحلة العالية" (المراحل من الثالث إلى الرابع). إن فهم مرحلة المريض يساعد الفريق السريري على تحديد العلاج المناسب.



الشكل(4): التصنيف المرحلي لسرطان الثدي

نشرت اللجنة الأمريكية المشتركة لمكافحة السرطان (AJCC) بروتوكولًا منقحًا لفحص العينات المأخوذة من المرضى الذين يعانون من سرطانات الثدي الغازية في عام 2018، وهو الإصدار الثامن من تصنيف مراحل السرطان[21] يتكون من جدولين مرحليين: الفئتان التشريحية والإنذارية.

تصنف "المرحلة التشريحية المرضية" للسرطان تبعا خصائص الورم البدئي (T) وجود أي نقائل في العقد الليمفاوية (N) أو نقائل في الأعضاء البعيدة (M). يتم تحديد المرحلة المرضية من خلال النتائج التي تم التوصل إليها في وقت الجراحة وتختلف عن "المرحلة السريرية"، وهي المرحلة المقدرة بناءً على نتائج الفحص السريري والأشعة. تم ذكرها بالتفصيل في الجدول (1) وكذلك يتم تحديد الإنذار حسب درجة الورم وحالة العلامات الحيوية (ER، PR، HER2)، واللوحات الجينومية

ورم خبيث بعيد (M)	العقد اللمفاوية اللناحية (pN)	الورم البدئي (pT)
لا يوجد نقائل pM0	لا يمكن تقييم العقد اللمفاوية الناحية pNX	لا يوجد دليل على وجود: ورم أولي pT0
ورم خبيث مثبت تشريحيًا pM1 أكبر من 0.2 ملم	لم يتم تحديد ورم خبيث في العقدة اللمفاوية الناحية تشريحيًا، أو تم عزل الخلايا السرطانية فقط pN0 خلايا سرطانية معزولة (i+) pN0 ITC لا تزيد عن 200 خلية <0.2 مم	سرطان الأقنية الموضعي: pTis أو مرض باجيت
	النقائل الدقيقة pN1mi0 (خلايا خبيثة يبلغ حجمها بين 00.2 مم – 2.0 مم، أو أكثر من 200 خلية)	ورم غازي أصغر من 2 سم: PT1 pT1mi: الورم ≤ 0.1 سم (غزو مجهري) pT1a: الورم أكبر من 0.1 سم ولكن أقل من أو يساوي 0.5 سم pT1b: الورم أكبر من 0.5 سم ولكن أقل من 1.0 سم pT1c: الورم أكبر من 1.0 سم ولكن أقل من 2.0 سم
	نقائل في 1 إلى 3 عقد لمفاوية إبطية (واحدة على الأقل أكبر من 2.0 ملم) pN10a	ورم غازي > 2.0 سم ولكن أقل من 5 سم pT2
	نقائل في 4 إلى 9 عقد لمفاوية إبطية pN2a	ورم غازي أكبر من 5.0: سم pT3
	الانبثاث في 10 أو أكثر من العقد اللمفاوية الإبطية pN3a	ورم غازي من أي حجم مع امتداد مباشر إلى جدار الصدر و/أو إلى الجلد، أو سرطان الثدي الالتهابي pT4 pT4a: امتداد الورم إلى جدار الصدر (لا يشمل الأورام التي تقتصر على العضلة الصدرية) pT4b: امتداد الورم إلى الجلد مع تقرح pT4c: غزو الورم لجدار الصدر والجلد سرطان الثدي الالتهابي (يتطلب أعراضًا سريرية0)

الجدول (1): جدول التصنيف المرحلي TNM

Stage 0	Tis	N0	M0	**Stage IIIA**	T0	N2	M0
					T1	N2	M0
					T2	N2	M0
					T3	N1	M0
					T3	N2	M0
Stage IA	T1	N0	M0	**Stage IIIB**	T4	N0	M0
					T4	N1	M0
					T4	N2	M0
Stage IB	T0	N1mi	M0	**Stage IIIC**	Any T	N3	M0
	T1	N1mi	M0				
Stage IIA	T0	N1	M0				
	T1	N1	M0				
	T2	N0	M0				
Stage IIB	T2	N1	M0	**Stage IV**	Any T	Any N	M1
	T3	N0	M0				

الجدول(2) : جدول التصنيف المرحلي التشريحي وفقاً ل اللجنة الأمريكية المشتركة لمكافحة السرطان

درجة الورم وأهميتها:

تم تحديد درجة الورم من خلال نظام الدرجات النسيجية Scarff–Bloom–Richardson، والذي تم توحيده من قبل مجموعة Nottingham واستخدامه من قبل كلية علماء الأمراض الأمريكية .[22]

يتم إعطاء السمات المورفولوجية لخصائص الغدة وتعدد الأشكال والتعداد الانقسامي نقاطاً ثم يتم جمع هذه النقاط لتحديد الدرجة،

تمثل الدرجة 1 (نقاط بين 3 و5) ورمًا متمايزًا بشكل جيد

الدرجة 2 (نقاط 6 أو 7) ورمًا متباينًا إلى حد ما

الدرجة 3 (النتيجة 8 أو 9) تمثل ورمًا ضعيف التمايز.

تعد درجة الورم عاملاً إنذارياً مهمًا، بغض النظر عن حجم الورم وعدد العقد الليمفاوية الإيجابية [23]

التشكيل الأنبوبي النسبة المئوية للخلايا ذات شكل أقنية الحليب	حجم النواة وشكلها ما إذا كانت النواة تبدو طبيعية أم لا	العدد الانقسامي كم عدد انقسامات الخلايا السرطانية
الدرجة الأولى: ورم منخفض الدرجة. تبدو الخلايا "متمايزة" أو "جيدة التمايز". وهذا يعني أن لديهم السمات المميزة التي تتطورها الخلايا الطبيعية عندما تنضج.		
الدرجة الثانية: ورم متوسط الدرجة. الخلايا "متمايزة إلى حد ما".		
الدرجة الثالثة : ورم عالي الدرجة. الخلايا "غير متمايزة" أو "سيئة التمايز". وهذا يعني أنها لا تبدو مثل الخلايا الطبيعية.		

الشكل (5): نظام درجات نوتنغهام (تصنيف درجة الورم)

التعبير عن مستقبلات ER وPR و HER2

من المعروف أن العلاجات الهرمونية مثل عقار تاموكسيفين تعمل على إبطاء تطور الأورام الإيجابية للإستروجين والبروجسترون [22] علاوة على ذلك، فإن التقدم في علم جينوم سرطان الثدي سمح بتحديد الإنذار بناءً على التعبير عن مجموعة من آلاف الجينات في الخلايا السرطانية.

تمت دراسة العوامل الإنذارية للوصول للمتغيرات الواجب دراستها عند كل مريض للحصول على أفضل تنبؤ لسير المرض

قامت دراسة أندرسون في أميركا بتقييم 3327 مريضًا تم علاجهم بين عامي 2007 و2013، ووجدت أن البقاء على قيد الحياة الخاص بالمرض كان أكثر دقة باستخدام نظام التصنيف الذي يتضمن درجة الورم وحالة مستقبلات الاستروجين والبروجسترون وحالة HER2 مقارنة بدرجة التشريح وحده [24].

وتم التحقق من صحتها بدراسة مجموعة مكونة من 67.944 مريضًا من سجل السرطان في كاليفورنيا [25]

إذن القيمة الإنذارية أدق عندما يتم دمج العوامل السابقة معاً ودراستها.

الكشف المبكر والتشخيص :

الهدف من اختبارات الفحص هو اكتشاف السرطان في مرحلة مبكرة قبل ظهور الأعراض حيث يمكن علاجه والشفاء منه.

تكشف أورام الثدي بمراحل باكرة شعاعيا في البلدان التي لديها برنامج كشف السرطان . ومع ذلك، يتم تشخيص إصابة ما يصل إلى 15% من النساء بسرطان الثدي بسبب وجود كتلة في الثدي لم يتم اكتشافها في تصوير الثدي بالماموغرام (مرض خفي من خلال التصوير الشعاعي للثدي)، و30% أخرى تظهر لديهن كتلة في الثدي في الفترة الفاصلة بين تصوير الثدي (سرطانات فاصلة).) [26]

سريرياً: تشمل الخصائص "الكلاسيكية" للآفة السرطانية وجود آفة سائدة صلبة وغير متحركة ذات حدود غير منتظمة. ومع ذلك، لا يمكن لهذه الميزات التمييز بشكل موثوق بين الورم الحميد والورم الخبيث.

تشمل علامات المرض الموضعي الأكثر تقدمًا اعتلال العقد اللمفية الإبطية (مما يشير إلى غزو موضعي) أو تظاهرات جلدية مثل الحمامي، أو سماكة، أو تقرح الجلد المغطي (peau d'orange)، مما يشير إلى سرطان الثدي الالتهابي.

تعتمد أعراض سرطان الثدي النقيلي على الأعضاء المصابة، وتكون المواقع الأكثر شيوعًا للإصابة هي العظام (مثل آلام الظهر أو الساق)، والكبد (ألم البطن، والغثيان، واليرقان)، والرئتين (مثل صعوبة التنفس أو السعال).

شعاعياً:

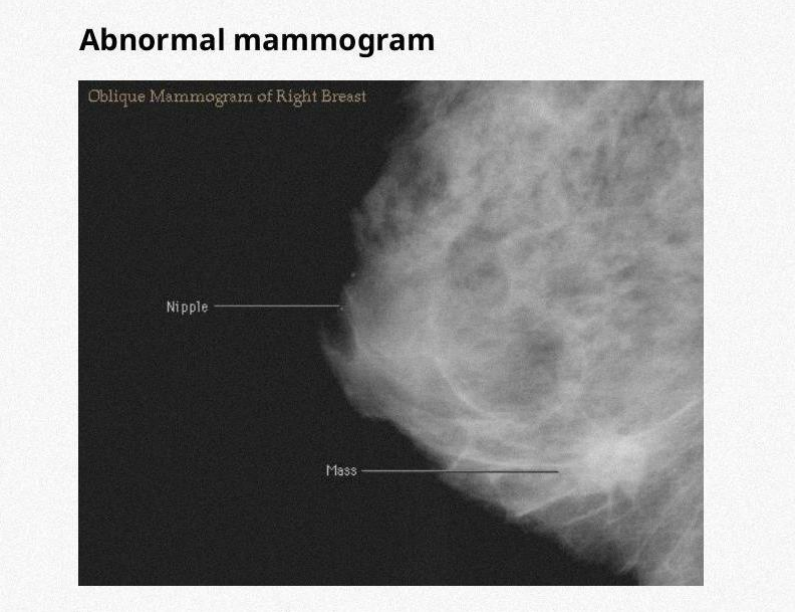
الماموغرام الأشعة السينية من نتائج التصوير الشعاعي الكلاسيكية لسرطان الثدي أن نجد كتلة أو كثافة من الأنسجة الرخوة (الصورة 6) بالإضافة للتكلسات الدقيقة المشبوهة. تمثل الكتلة المسطحة عالية الكثافة، في 90 بالمائة منها سرطانًا غازيًا.

الموجات فوق الصوتية الثدي: تستخدم للتمييز بين الآفة الحميدة والخبيثة. تشمل السمات الصدوية للأورام الخبيثة نقص في الصدوية ، التكلسات الداخلية ، طول الكتلة أكثر من عرضها ،حدود غير واضحة الآفة.

التصوير بالرنين المغناطيسي (MRI):على الرغم من أن جميع سرطانات الثدي الغازية تقريبًا معززة الحقن بالجادولينيوم، إلا أن التصوير بالرنين المغناطيسي ليس كافياً للتشخيص دون الحاجة للخزعة النسيجية.

تشتمل ميزات التصوير بالرنين المغناطيسي لسرطان الثدي كتلة غير منتظمة ، وتعزيز داخلي غير متجانس، (الصورة 7) [27] والتشخيص الحاسم للخزعة النسيجية لتحديد النوع النسيجي لسرطان الثدي

الشكل(7) : صورة رنين مغناطيسي لورم ثدي يعزز الغادولينيوم



الشكل (6): صورة ماموغرام لورم ثدي

الفصل الثالث : المقاربات العلاجية لسرطان الثدي :

المقاربة العلاجية :

تشمل علاجات سرطان الثدي الجراحة والعلاج الكيميائي والعلاج الإشعاعي (RT) والعلاج الهرموني والعلاج الموجه والعلاج المناعي، وتتطلب الجداول العلاجية تعاون التخصصات الفرعية المتعددة.

بالنسبة لسرطان الثدي غير النقيلي، فإن العلاج القائم على الجراحة هو العلاج القياسي، ويمكن للعلاج الجهازي قبل الجراحة القائم على العلاج الكيميائي أن يقلل من حجم الورم في الثدي، مما يجعل الحفاظ على الثدي ممكنًا، ويقلل من الحاجة إلى تشريح العقدة اللمفاوية الإبطية.[28]

العلاج الجهازي هو الخيار المفضل لسرطان الثدي النقيلي، وتستخدم الجراحة فقط للعلاج الملطف في مرضى نقيليين محددين. [29]

يوفر التقدم في علاج الغدد الصماء والعلاج الموجه والعلاج المناعي علاجات إضافية للمرضى الذين يعانون من سرطان الثدي النقيلي وغير النقيلي. يتم أيضًا دراسة بعض العلاجات المبتكرة، مثل العلاج الجيني واللقاحات.

الجراحة :

تعد جراحة المحافظة على الثدي Breast-conserving surgery (BCS) حجر الأساس في تدبير سرطان الثدي الغازي بالمرحلة الباكرة .[30]

أدى الاستخدام الواسع النطاق للعلاجات المنهجية في العقود الماضية إلى انخفاض معدلات النكس الموضعي (LRR) ومعدلات النقائل البعيدة، وكان معدل LRR لمدة 10 سنوات لـ BCS متبوعًا بالعلاج الشعاعي ٪3-2 عند مرضى إيجابيي لمستقبلات هرمون الاستروجين (ER) وإيجابيي مستقبل عامل نمو البشرة البشري 2- (HER-2) وبنسبة 5% لسرطان الثدي الثلاثي السلبي (TNBC)، وهذه النسب مشابهة للنتائج بعد استئصال الثدي التام في السرطان الغازي المبكر.[31]

الجراحة الجزئية المحافظة على الثدي المتبوعة بالعلاج الشعاعي هي المعيار الجراحي للرعاية لمعظم سرطانات الثدي. ومع ذلك، يجب أن يظل اختيار BCS حذرًا بالنسبة للمرضى الذين يعانون من تكلسات صغيرة مشبوهة منتشرة، وسرطان متعدد المراكز، وغير قادرين على الحصول على هوامش سلبية، ولديهم مضاد استطباب للأشعة

كل من العمر الصغير، والسرطان الفصيصي، الأنواع الفرعية العدوانية، مثل السرطان الثلاثي السلبي HER2 الإيجابي ليست موانع لـ BCS. [32]

بالنسبة للمرضى الذين يعانون من أورام كبيرة، يمكن اختيار العلاج الكيميائي المساعد قبل الجراحة (NAC) لتقليل حجم الورم .

لتحديد إصابة العقد اللمفية الناحية دور أساسي في اختيار العلاج التالي للجراحة.

أظهرت الدراسات السابقة أن الاستئصال المحدود كان مرتبطًا بنكس موضعي أعلى بنسبة 60–70٪ لذلك، فإن التدبير الموصى به بشكل روتيني للمرضى الذين عولجوا في البداية باستئصال الثدي الجزئي وحدث لديهم نكس هي الاستئصال الواسع للآفات الناكسة .[33]

العلاج الكيميائي :

تشمل طرائق العلاج الكيميائي في سرطان الثدي: العلاج المساعد قبل الجراحة (NAC)، والعلاج الكيميائي المساعد بعد الجراحة (AC)، والعلاج الكيميائي الإنقاذي.

يؤدي تطبيق العلاج الكيميائي إلى تقليل خطر النكس بنسبة 30٪ تقريبًا في سرطان الثدي المبكر. [34]

يمكن لـ NAC أن يخفض درجة إصابة الثدي وعقد الإبط للسماح بتطبيق الجراحة المحافظة على الثدي و تساعد بتحويل سرطان الثدي غير القابل للجراحة إلى قابل للاستئصال، بالإضافة للقضاء على البقايا الدقيقة.

يوصى باستخدام NAC للمرضى الذين يعانون من ورم كبير، وتورط العقد اللمفاوية المتعدد، والأنواع الفرعية العدوانية، خاصة بالنسبة لسرطان الثدي السلبي الثلاثي والإيجابي .HER2 [35]

نظام العلاج الكيميائي الأمثل الحالي هو التاكسان مع أو بدون أنثراسيكلين، يُعطى بالتسلسل أو الجمع، في كل من نظام المعالجة قبل أو بعد الجراحة . [35]

يظل تطبيق الأنثراسيكلين مثاراً للجدل، ولكن يبدو أنه ضروري في المرضى المعرضين لمخاطر عالية للنكس، مثل المرضى السرطان الثلاثي السلبي. والأنواع الفرعية إيجابية2 –HER

يوصى بتطبيق العلاج الكيماوي بعد الجراحة خلال 3–4 أسابيع. أن التأخير بعد 91 يومًا من الجراحة إلى يرتبط بسوء البقاء على قيد الحياة خاصة بحال إيجابية إصابة العقد .[36]

الفاصل الزمني الأمثل للعلاج الكيميائي: ارتبط نظام الجرعة الكثيفة (كل 14 يومًا) بمعدلات بقيا خالية من المرض أفضل من الفاصل الزمني التقليدي (كل 21 يومًا) في سرطان الثدي المبكر.

العلاج الشعاعي :

العلاج الشعاعي المساعد RT هو معيار الرعاية للمرضى الذين خضعوا لجراحة محافظة على الثدي . يعد تشعيع الثدي الكامل (WBI) خيارًا مناسبًا مستخدمًا بعد BCS.

تم دراسة تأثير حذف العلاج الإشعاعي في المرضى ذوي الخطورة المنخفضة الذين يتلقون BCS من خلال دراستين عشوائيتين واسعتي النطاق فكانت النتائج سلبية [37,38]

بالنسبة للمرضى الذين خضعوا لعملية استئصال تام للثدي ، يتم تحديد ما إذا كانوا سيحتاجون للأشعة من خلال عدد العقد اللمفية الناحية المصابة . يُستخدم العلاج الشعاعي بعد استئصال الثدي بشكل روتيني في المرضى الذين لديهم أربعة عقد لمفية إيجابية أو أكثر. أما تطبيق الأشعة عند مرضى لديهم إصابة من 1–3 عقد لا يزال غير واضح.

العلاج الهرموني:

يعتبر العلاج الهرموني معيارًا كعلاج مساعد تالي للجراحة للمرضى الذين لديهم إيجابية المستقبلات الهرمونية HR (ER أو PR أكبر أو يساوي 1٪) على مدار 5–10 سنوات.[39]

في المرضى قبل انقطاع الطمث، يمكن أن يقلل عقار تاموكسيفين 20 ملغ يوميًا لمدة 5 سنوات حوالي 50٪ من خطر نكس المرض في السنوات الأربع الأولى، وأكثر من 30٪ خلال 5–9 سنوات.[39]

أظهرت دراسة من تجربة ATLAS أن تناول عقار تاموكسيفين لمدة 10 سنوات يمكن أن يقلل من وفيات سرطان الثدي بنسبة 2٪ (9.6٪ مقابل 11.6٪) مقارنة مع عقار تاموكسيفين لمدة 5 سنوات.[40]

لذلك، يجب أن تستمر مدة تناول عقار تاموكسيفين 10 سنوات. بالنسبة للمرضى الذين يعانون من مخاطر عالية للنكس، مثل أولئك الذين تتراوح أعمارهم أقل من 35 عامًا أو بعد العلاج الكيميائي، فإن أدوية تثبيط المبيض جنبًا إلى جنب مع مثبط الأروماتيز (AI) أو عقار تاموكسيفين قد حسنت من معدلات البقيا الخالية من المرض، ولكن ترافقت مع سمية أعلى مقارنة مع عقار تاموكسيفين وحده.55،5

العلاج الموجه:

أدى ظهور العلاج الموجه المضاد لـ مستقبل HER2 إلى تغيير كبير في نموذج العلاج والتشخيص لسرطان الثدي الإيجابي HER2. تم استخدام تراستوزوماب، وهو أول عقار مستهدف مضاد لـ HER2، على نطاق واسع في الحالات إيجابية المستقبل. حقق تراستوزوماب جنبا إلى جنب مع أنظمة العلاج الكيميائي الأخرى (أدرياميسين / سيكلوفوسفاميد–باكليتاكسيل، ودوسيتاكسيل، وكاربوبلاتين) بقيا عامة خالية من المرض مطلقة.[41] يُنصح باستخدام تراستوزوماب لمدة (عام واحد) مترافق مع العلاج الكيميائي (أدرياميسين/سيكلوفوسفاميد–باكليتاكسيل، ودوسيتاكسيل، وكاربوبلاتين) قبل أو بعد العلاج الجراحي . عند مرضى إيجابيي HER2

بالنسبة لسرطان الثدي النقيلي الإيجابي HER2، يجب استخدام العلاج المضاد لـ HER2 في أقرب وقت ممكن، يوصى باستخدام دوسيتاكسيل بالإضافة إلى تراستوزوماب وبيرتوزوماب كخط أول للعلاج بناءً على تجربة كليوباترا[42]

على الرغم من التقدم في العلاج الموجه في سرطان الثدي الإيجابي HER2، فإن مقاومة الأدوية المضادة لـ HER2 لا تزال مشكلة خطيرة وهناك حاجة لاستكشاف طرق لتخفيف هذه المقاومة

العلاج المناعي :

قلل سرطان الثدي من قدرة الخلايا التائية النشطة على قتل الخلايا السرطانية بسبب وجود عوامل مثبطة مثل التفاعل بين PD−1 وTIM−3 وLAG3 وTIGIT وCTLA4 وروابطها على الخلايا السرطانية وهذا يعزز استنفاد الخلايا التائية ويمنع الاستجابة للعلاج.

لذلك، فإن استخدام immune checkpoint inhibitors كعلاج مضاد للورم أظهر دوراً في تدبير سرطان الثدي المتقدم.[43]

كما تم استكشاف فعالية ICI بالإضافة إلى العلاج الكيميائي في تدبير المراحل الباكرة من سرطان الثدي .

إن إضافة بيمبروليزوماب إلى العلاج الكيميائي (باكليتاكسيل، دوكسوروبيسين، سيكلوفوسفاميد) في نظام المعالجة قبل الجراحة عند مرضى سرطان الثدي في المرحلة الثانية والثالثة له تأثير إيجابي كبير.

تمت الموافقة من قبل إدارة الغذاء والدواء الأمريكية (FDA)على atezolizumab و pembrolizumab كعلاجات الخط الأول لمرضى إيجابيي PD−L1 ولديهم نقائل للعقجد اللمفاوية.[44] بالإضافة إلى ذلك، في المرضى الذين يعانون من سرطان الثدي النقيلي إيجابي HER2، أظهر البيمبروليزوماب و تراستوزوماب معدلات استجابة بنسبة 15٪ في الأورام الإيجابية PD−L1

العلاج الجيني:

يعد العلاج الجيني أيضًا نهجًا واعدًا في علاج السرطانات، والذي يُعرف بأنه إرسال مادة وراثية عبر ناقل إلى الخلايا المستهدفة لتحرير الجين وتغيير التعبير عن منتج الجين، وتحقيق هدف علاج السرطان.[45]

تشمل استراتيجيات العلاج الجيني تحرير الجينات، واستهداف عوامل النسخ، الحمض النووي الريبي الميكروي (microRNA)، وخلايا سرطان الثدي، وتطعيم (DNA) أو (RNA).

اختبرت التجارب السريرية للمرحلة الأولى سلامة وفعالية العلاج الجيني الذي يستهدف جينات HER−2.

شملت الدراسة 12 مريضة بسرطان الثدي، وأظهرت النتائج أن النهج كان آمنًا وتم اكتشاف التعبير الجيني المستهدف في ما يصل إلى 90٪ من المرضى [46]

ويعتقد أنه سيكون للعلاج الجيني دور حيوي في علاج سرطان الثدي في المستقبل. حاليًا، تم نشر القليل من الدراسات حول العلاج الجيني، لكن الكثير من الاستراتيجيات دخلت مرحلة التجارب السريرية.

	HR positive /Her-2 negative	HR positive or HR negative /Her-2 positive	HR negative /Her-2 negative
جراحة؟	نعم	نعم	نعم
علاج كيميائي؟	خطورة عالية	نعم	نعم
علاج مناعي؟	لا	لا	خطورة عالية
علاج هرموني؟	نعم	بحال HRإيجابية	لا
علاجAnti Her-2؟	لا	نعم	لا
تشعيع؟	عادة بعد الجراحة الكاملة أو المحافظة	عادة بعد الجراحة الكاملة أو المحافظة	عادة بعد الجراحة الكاملة أو المحافظة

الجدول(3): جدول لعلاج سرطان الثدي غير النقائلي

الفصل الرابع : تدبير سرطان الثدي النقائلي :

تقييم المرض النقائلي

عادةً ما تكون النقائل الناتجة عن سرطان الثدي متعددة وغالبًا ما تصيب أكثر من عضو واحد. وبالتالي لايُنصح بالاستئصال الجراحي للنقائل علاجيا لدى مرضى سرطان الثدي.

حالات خاصة منصوح فيها بالعمل الجراحي ألا وهي نكس الورم على جدار الصدر القابل للاستئصال، أو نقيلة مفردة في الدماغ لدى المريض يتمتع ببقيا خالية من المرض طويلة، أو عند الحاجة لإجراء تأكيد نسيجي للنقيلة.

يتم توجيه الاختبارات التشخيصية وإجراءات تحديد المراحل من خلال الأعضاء الأكثر تورطًا في سرطان الثدي النقيلي ومن خلال علامات المريض و أعراض.

يعد توثيق المواقع النقيلية الأولية مفيدًا في تخطيط العلاج وفي التقييم اللاحق للاستجابة للعلاج.

التقييم السريري بالتركيز على اكتشاف النقائل على جدار الصدر، والجلد، والثدي المتبقي، والغدد اللمفاوية الناحية والبعيدة، والهيكل العظمي المحوري، والرئتين، والكبد، والجهاز العصبي المركزي.

التقييم المخبري بإجراء تعداد الدم الكامل والصفائح الدموية تعداد الكالسيوم في الدم ودراسات وظائف الكبد والكلى.

التقييم الشعاعي يتم إجراء تصوير بالأشعة السينية للصدر ومسح للعظام روتينياً لدى معظم المرضى لأن هذه المواقع عادة ما تكون متورطة في سرطان الثدي النقيلي.

على الرغم من أن فحوصات العظام حساسة للغاية، إلا أنها محدودة الاستخدام في تقييم الاستجابة للعلاج في أول شهرين إلى أربعة أشهر بعد بدء العلاج الجديد ويجب أن يتم دعم تغييرات مسح العظام بمعلومات أخرى. يجب أن تشمل المراقبة المثلى لآفات العظام أثناء العلاج الأعراض وعلامات الورم (CA27-29، CA15-3، CEA)، والصور الشعاعية (الأشعة السينية، التصوير المقطعي المحوسب) أو التصوير بالرنين المغناطيسي للمناطق المعنية.

تعتبر إجراءات تصوير الدماغ والكبد الروتينية باهظة الثمن ولا يتم الإشارة إليها في غياب الأعراض أو النتائج الجسدية أو القيم المخبرية التي تشير إلى الإصابة المشاركة. من غير المرجح بشكل خاص أن يعاني المرضى الذين يعانون من أورام إيجابية المستقبلات الهرمونية من نكس الإصابة في البداية في الدماغ أو الكبد.[47]

يوصي بعض الأطباء باستخدام واسمات الأورام الدموية كوسيلة مساعدة لمراقبة حالة المرض.

العلامات الأكثر استخدامًا هي CA 15-3، CA 27-29، وCA 15-3. CEA

يعد CA 27–29 أكثر حساسية من CEA وترتفع عند أكثر من 70% من مرضى سرطان الثدي النقيلي، مقارنة بـ 55% لدى CEA. يمكن ارتفاع الواسمات الثلاثة في بعض الأمراض الحميدة، وخاصة أمراض الكبد، ومع الأورام الأخرى، بما في ذلك سرطان الرئة والجهاز الهضمي والجهاز البولي التناسلي.

وترتبط مستويات الواسمات الثلاثة بشكل كبير، وإن لم يكن بشكل مطلق، بتغير حالة المرض. قد تشير المستويات المتزايدة إلى الحاجة إلى إجراء اختبارات تشخيصية أكثر موضوعية للتأكد من تفاقم المرض.

يوفر انخفاض المستويات ثقة أكبر في نجاح العلاج. ومع ذلك، فإن تعديل العلاج بناءً على تغيير مستويات العلامات فقط، غالبًا ما يكون خطيرًا ويجب تجنبه بشكل عام.

التدبير

على مدى العقود الأربعة الماضية، أصبح العلاج الجهازي باستخدام العلاج الهرموني أو العلاج الكيميائي هو النهج العلاجي الأساسي لتدبير سرطان الثدي النقيلي.[48]

عند تشخيص المرض النقيلي، تتمثل المهمة الأولى في تقييم مدى انتشار الورم الخبيث وتحديد احتمالية التطور السريع.[48]

يتم تقسيم المرضى إلى مجموعات منخفضة المخاطر وعالية المخاطر.

مرضى ذوي الخطورة المنخفضة: المرضى الذين مروا بفترة طويلة خالية من المرض ولديهم مرض منتشر محدود، وغالبًا ما يوجد في الأنسجة الرخوة أو المواقع العظمية . بعض المرضى الذين يعانون من مرض حشوي محدود مؤهلين أيضًا. في أغلب الأحيان، يكون المرضى منخفضي الخطورة أكبر سنًا وبعد انقطاع الطمث، وتكون أورامهم إيجابية لمستقبلات الهرمون. وبخلاف آلام العظام، تكون الأعراض المنسوبة للمرض ضئيلة.

كل من عمر المريض، ووجود حالات مرضية مصاحبة، وتوزيع الأعضاء ومدى انتشار المرض النقيلي، والخلل في وظائف الأعضاء الحيوية، واحتمال الاستجابة الهرمونية، كلها عوامل تؤثر على اختيار العلاجات.

المرضى بخطورة منخفضة هم مرشحون ممتازون للعلاج الهرموني كتدخل أول لسرطان الثدي النقيلي.

بعد اتخاذ قرار استخدام العلاج الهرموني، يصبح عقار تاموكسيفين هو العلاج الهرموني الأول المفضل.

مرضى الخطورة المرتفعة هم مرضى يعانون من أعراض المرض المنتشر مع نقائل حشوية عدوانية، وتكون فترة البقيا الخالية من المرض لديهم قصيرة (أقل من عامين) وغالبًا ما يكون الورم سلبيًا للاستروجين. يشير ارتشاح السحايا السرطاني، أو النقائل الكبدية واسعة النطاق، أو النقائل الرئوية اللمفاوية، أو النقائل الدماغية دائمًا إلى مرض عدواني لا يستجيب للعلاج الهرموني.

تشمل الأعراض الشائعة آلام العظام، فقدان الشهية وفقدان الوزن وانخفاض الحالة العامة.

يجب علاج المرضى الذين تم تشخيص إصابتهم بمرض عدواني باستخدام العلاج الكيميائي المركب، حتى لو كان الورم يحتوي على إيجابية المستقبلات الهرمونية. من غير المرجح أن يؤدي العلاج الهرموني إلى شفاء تام في هذه الحالة، وتكون الاستجابة الأكثر سرعة التي تظهر عادة مع العلاج الكيميائي مرغوبة أكثر.[49]

يجب أن يتلقى المرضى الذين يعانون من نقائل دماغية علاجًا موضعياً، وعادةً ما يكون تشعيع الدماغ فعال جدًا في تخفيف أعراض إصابة الجهاز العصبي المركزي.

بحال كان المرض أكثر تباطؤًا منذ البداية يوصى باستخدام العلاج الهرموني، حتى لو كان الورم سلبيًا للمستقبلات.[50] على الرغم من أن احتمال الحصول على استجابة في هذا الإعداد أقل من 10٪، إلا أن فحوصات المستقبلات السلبية الكاذبة تحدث، خاصة إذا تم إجراء الفحص على عينة خزعة من ورم صغير.

في المرضى الذين يعانون من مرض بطيء النمو وخصائص سريرية أخرى توحي بوجود ورم مستجيب للهرمونات (الأنسجة الرخوة أو النقائل العظمية، مريضة أكبر سنًا بعد انقطاع الطمث) ، فإن تجربة علاجية مدتها 6 إلى 8 أسابيع من العلاج الهرموني جديرة بالاهتمام ومناسبة.

يستفيد ما بين 50 إلى 60٪ من المرضى الذين يعانون من مرض خامل وأورام إيجابية المستقبلات الهرمونية من العلاج الهرموني.[50]

لا ينبغي الخلط بين "توهج الورم" مع زيادة آلام العظام أو التورم أو حمامي الآفات السطحية أو فرط كالسيوم الدم خلال الأسبوع الأول أو الثاني من العلاج وبين تطور المرض. يتم ملاحظة توهج الورم أحيانًا مع العلاجات الهرمونية مثل جرعات عالية من هرمون الاستروجين، وتاموكسيفين، والأندروجينات، والبروجستينات، وكثيرًا ما يعكس أن السرطان حساس للهرمونات.

إذا حدث توهج الورم مبكر، خلال الأسابيع القليلة الأولى من بدء العلاج، فيجب أن يستمر علاج الغدد الصماء تحت المراقبة الدقيقة والدعم المناسب للأعراض ما لم تكن هناك ظروف تهدد الحياة.

الانبثاث العظمي تمثل النقائل العظمية النوع الأكثر شيوعًا من انتشار النقيلي في سرطان الثدي: ما يصل إلى 80٪ من المرضى الذين يعانون من سرطان الثدي النقيلي سوف يصابون بنقائل عظمية خلال المسار السريري للمرض.[51]

النقائل العظمية هي المصدر الأكثر شيوعًا للمراضة والعجز المتعلق بسرطان الثدي. يُستخدم العلاج الشعاعي للمواقع المؤلمة من النقائل العظمية أو مواقع الكسر الوشيكة في العظام الحاملة للوزن بشكل شائع بالاشتراك مع العلاجات الجهازية. تعتبر البايفوسفونيت مثبطات فعالة لتنشيط ناقضات العظم، وبالتالي ارتشاف العظم وتطور نقائل العظام العظمية.[51] تبين أن العلاج باستخدام الباميدرونات أو الكلودرونيت وحدهما يؤدي إلى تخفيف الألم ودليل شعاعي على الشفاء في 20 إلى 25٪ من المرضى.

الفصل الخامس : خطوط العلاج الكيميائي :

يشكل الانثراسيكلين (دوكسوروبيسين، داونوروبيسين، إيبيروبيسين، إيداروبيسين) العمود الفقري لأنظمة العلاج الكيميائي المستخدمة لعلاج سرطان الدم اللمفاوي الحاد، وسرطان الدم النخاعي الحاد، وسرطان الغدد اللمفاوية هودجكين، وساركوما إيوينغ، والساركوما العظمية، والورم الأرومي العصبي، وسرطان الثدي. يتلقى ما يصل إلى 60% من مرضى السرطان أنظمة علاجية تعتمد على عقار أنثراسيكلين.[52]

في الواقع، تدرج منظمة الصحة العالمية دوكسوروبيسين كدواء أساسي سام للخلايا [53]

تشمل الآليات التي تمارس بها الأنثراسيكلين تأثيرات مضادة للأورام ما يلي:

1) تثبيط تخليق الحمض النووي الريبي (DNA) والتعبير الجيني.

2) ربط الحمض النووي، والألكلة، والربط المتبادل

3) التدخل في فصل حبلي الحمض النووي.

4) تكوين الجذور الحرة وتحلل تأكسدي للبيدات.

تتعرض الفائدة السريرية للأنثراسيكلين للخطر بسبب تأدي وظيفة القلب، والتي يتم تحديدها بالتصوير بالأمواج فوق الصوتية، وقد تتطور إلى فشل القلب.

البالغين المصابين بالسرطان، يقترب معدل انتشار اختلال وظائف القلب من 10٪. بمجرد تشخيص الإصابة بقصور القلب، تشير البيانات التاريخية إلى أن البقاء على قيد الحياة لمدة 5 سنوات قد يكون أقل من 50%[54] .يزداد خطر اختلال وظائف القلب مع زيادة جرعة الأنثراسيكلين.

تشمل عوامل الخطر الأخرى الحدود القصوى للعمر عند التعرض لعقار الأنثراسيكلين (أقل من 4 سنوات بحال العمر ≤65 سنة)؛ الجنس الأنثوي, إشعاع الصدر وجود عوامل الخطر القلبية الوعائية (مرض السكري وارتفاع ضغط الدم). والاستخدام المتزامن للسيكلوفوسفاميد والباكليتاكسيل والتراستوزوماب.

القلب معرض بشكل فريد للإصابة بالأنثراسيكلين بسبب الكثافة العالية للميتوكوندريا في الخلايا العضلية القلبية، والتي تشكل 35٪ من إجمالي حجم الخلية [55]. تشمل التغيرات الخلوية الأخرى في الخلايا العضلية القلبية المعرضة للأنثراسيكلين استنزاف الخلايا الجذعية القلبية، واختلال تخليق الحمض النووي، وضعف إشارات الخلية التي تؤدي إلى موت الخلايا، وتغيير التعبير الجيني، وتثبيط إطلاق الكالسيوم من الشبكة الساركوبلازمية، وضعف تكوين بروتين التيتين في القسيمات العضلية، وضعف نشاط الميتوكوندريا ووظيفة الكرياتين كيناز.

دوكسوروبيسين:

(المعروف أيضًا باسم أدرياميسين) هو مُقحم الحمض النووي و مانع توبويزوميراز II .

يعد دوكسوروبيسين أحد أكثر الأدوية المفيدة في العلاج الكيميائي للسرطان، ولكنه من مساوئه السمية، وخاصة للقلب، مما يحد من الكمية التراكمية للدواء التي يمكن تدبيرها بأمان. كان يعتقد أن النشاط المضاد للسرطان للدوكسوروبيسين ربما يرجع ذلك بشكل أساسي إلى قدرته على احتجاز تجمعات DNA–topoisomerase II جنبا إلى جنب مع ميلها إلى توليد الجذور الحرة في الميتوكوندريا، مما يؤدي إلى موت الخلايا المبرمج "موت الخلايا المبرمج". تم العثور على عمل الجذور الحرة ليكون سبب السمية للقلب، ولكن الوقاية من هذه السمية لم تتحقق بشكل كامل.[56]

تم تعزيز فائدة دوكسوروبيسين المضادة للسرطان من خلال دمج الدواء في الجسيمات الشحمية، التي توصل الدواء بشكل انتقائي إلى الخلايا السرطانية. كان ذلك الفعل تم تعزيزه بشكل أكبر عن طريق طلاء الجسيمات الشحمية بمادة بولي إيثيلين جلايكول (PEG). تم أيضًا تعزيز انتقائية التوصيل لبعض الأورام عن طريق ربط حمض الفوليك بها سطح جزيئات الجسيمات الشحمية المغلفة بـ PEG، من أجل تفضيلها بشكل انتقائي امتصاص الخلايا السرطانية التي تحتوي على كميات كبيرة من مستقبلات حمض الفوليك.

حوالي 40% من الجرعة تظهر في الصفراء خلال 5 أيام، في حين أن 5% إلى 12% فقط من الدواء ومستقلباته تظهر في البول خلال نفس الفترة الزمنية. في البول، تم استرداد أقل من 3% من الجرعة على شكل دوكسوروبيسينول على مدى 7 أيام

داونوروبوسين :

داونوروبيسين هو مضاد حيوي من أنثراسيكلين وعامل مضاد للأورام. وهو يعمل عن طريق تثبيط التكاثر الخلوي من خلال التداخل مع نكس الحمض النووي و يساهم في تحريض موت الخلايا عن طريق زيادة الإجهاد التأكسدي من خلال توليد أنواع الأكسجين التفاعلية والجذور الحرة. كعامل مضاد للأورام، يحمل داونوروبيسين سميات كبيرة بما في ذلك قلة الكريات، والتسمم الكبدي، وتفاعلات التسرب. كما هو الحال مع أنواع الأنثراسيكلين الأخرى، يُظهر داونوروبيسين أيضًا تسممًا قلبيًا بما يتناسب مع الجرعة التراكمية التي يتم تلقيها مع مرور الوقت. آلية العمل يمتلك داونوروبيسين نشاطًا مضادًا للانقسام وسامًا للخلايا من خلال عدد من آليات العمل المقترحة: يشكل داونوروبيسين تجمعات مع الحمض النووي عن طريق الإقحام بين أزواج الحمض النووي، كما أنه يثبط نشاط توبويسوميراز II عن طريق تثبيت مركب DNA–topoisomerase II، مما يمنع جزء الارتباط من الارتباط–الارتباط. التفاعل الذي يحفزه التوبويزوميراز II.

يتم التخلص من الداونوروبيسين عن طريق الكبد. يتم إخراج 40% من داونوروبيسين في الصفراء بينما يتم إخراج 25% في شكل نشط (داونوروبيسين أو داونوروبيسينول) في البول

الفصل السادس: اعتبارات خاصة في تدبير سرطان الثدي والإنذار:

الأنسجة النادرة : بعض الأنواع الفرعية النادرة جدًا من السرطان الحؤولي (على سبيل المثال، السرطان الغدي الحرشفي منخفض الدرجة والسرطان الشبيه بالورم الليفي منخفض الدرجة) لها إنذار جيد دون علاجات جهازية مساعدة [57] يمكن تقديم المراقبة للمرضى الذين يعانون من أورام من هذه الأنسجة بدلاً من العلاجات 0الجهازية المساعدة، (يتم تصنيفه بالاستئصال الجراحي، وليس الخزعة وحدها). الخطوة الحاسمة في تقييم مثل هذه الأورام، بسبب ندرتها، هي المراجعة المرضية من قبل طبيب التشريح المرضي ذو الخبرة العالية لتأكيد التشخيص.

الحفاظ على الخصوبة : يجب أن تتم المناقشة مع المرضى حول خطر العقم والتدخلات الممكنة للحفاظ على الخصوبة قبل بدء العلاج المحتمل لأذية الغدد التناسلية السمية التالية للعلاج. [58]

النساء الأكبر سنًا : بالنسبة لبعض المرضى الذين يعانون من سرطان الثدي الإيجابي لمستقبلات هرمون الاستروجين، والذين لا تكون الجراحة خيارًا لهم أو يكون متوسط العمر المتوقع لديهم محدودًا، يتم استخدام العلاج باستخدام عقار تاموكسيفين أو مثبط الأروماتاز بدون جراحة أو علاج إشعاعي [59]

سرطان الثدي لدى الذكور : يعد سرطان الثدي تشخيصًا نادرًا لدى الرجال، لكن القرارات المتعلقة بالعلاج الكيميائي المساعد لا تختلف حسب الجنس. بالإضافة إلى ذلك، فإن تشخيص سرطان الثدي لدى الرجال والنساء متشابه.

سرطان الثدي أثناء الحمل : تحمل معظم المعالجات الكيميائية لسرطان الثدي خطر مسخي لدى أجنة البشر. يمكن إعطاء العلاج الكيميائي بعد الأشهر الثلاثة الأولى من الحمل.

النساء البدينات : ترتبط السمنة بتدهور فرص البقاء على قيد الحياة بين المرضى الذين يعانون من سرطان الثدي الإيجابي لمستقبلات الهرمونات، وسرطان الثدي السلبي HER2 السمنة في حد ذاتها ليست مؤشرًا للعلاج الكيميائي في حالة عدم وجود مؤشرات أخرى.

إذا تم استطباب العلاج الكيميائي، يقترح إعطاء جرعات دوائية قياسية تعتمد على الوزن لجميع المرضى بغض النظر عن مؤشر كتلة الجسم (BMI)، على الرغم من الجرعات العالية المتوقعة المطلوبة[60]

النساء البدينات (يتم تعريفهن عادةً على أن مؤشر كتلة الجسم أكبر من 30 كجم/م2) المصابات بسرطان الثدي الإيجابي الهرموني لديهن تشخيص أسوأ مقارنة مع النساء ذوات مؤشر كتلة الجسم الطبيعي، على الرغم من العلاج المساعد المناسب [61]

الإنذار:

هناك عدة عوامل في سرطان الثدي تكون إنذارية وتنبؤية على حد سواء (على سبيل المثال، وجود فرط التعبير عن مستقبل عامل نمو البشرة البشري 2 [HER2].

العوامل التنبؤية : يجب على جميع النساء المصابات بسرطان الثدي غير النقيلي الذي تم تشخيصه حديثًا الخضوع لاختبار الورم للكشف عن مستقبلات الهرمونات والتعبير الزائد عن HER2. بالإضافة إلى كونها إنذارية، يمكن استخدام هذه المعلومات لتصميم خطط فردية للعلاج المساعد.[62]

العوامل الإنذارية: يرتبط كل من العمر الأصغر والأكبر عند التشخيص بتشخيص أسوأ.

العرق إن النساء الأمريكيات من أصل أفريقي تشخيص أسوأ مقارنة بالنساء البيض

من بين العوامل المرضية، تعتبر مرحلة الورم (حجم الورم، الحالة العقدية، وما إذا كان هناك مرض منتشر أم لا) هي المؤشر النذير الأكثر أهمية. [63]

حددت دراسات التعبير الجيني العديد من الأنواع الفرعية لسرطان الثدي والتي تختلف بشكل كبير في التشخيص. المجموعات الرئيسية هي تلك المتعلقة بتعبير مستقبلات هرمون الاستروجين وتعبير مستقبل HER2، ومجموعة فريدة من الجينات تسمى المجموعة القاعدية.

يتم تحديد هويات أخرى بينما يواصل الباحثون دراسة البيانات الجينومية المستمدة من عينات سرطان الثدي.

النكس :تحدث غالبية حالات نكس سرطان الثدي خلال السنوات الخمس الأولى من التشخيص [64]، خاصة مع مرض سلبي لمستقبلات الهرمون. في دراسة أجريت على أكثر من 4000 امرأة مصابة بسرطان الثدي القابل للجراحة تم علاجهن في التجارب السريرية للمجموعة الدولية لدراسة سرطان الثدي تبين أن الخطر السنوي للنكس أعلى خلال السنوات الخمس الأولى بنسبة (10.4 %) مع الذروة بين السنتين 1 و 2 (15.2 %) [65]

أعلى معدل للنكس يكون خلال السنوات القليلة الأولى من العلاج، وتحدث بعض النكسات في كثير من الأحيان لاحقاً. خطر نكس المرض على المدى الطويل يختلف وفقًا لحالة مستقبلات الهرمون.

الباب الثالث:

الدراسة العملية:

الباب الثالث : الدراسة العملية

المواد والطرائق:

تصميم البحث:

دراسة تحليلية راجعة Retrospective cohort Study.

مكان الدراسة وزمانها:

مشفى البيروني الجامعي

الزمان : أجريت هذه الدراسة في الفترة الزمنية بين نيسان 2015 ولغاية شهر نيسان 2020

وذلك بعد صدور الموافقة على مخطط البحث من جامعة دمشق بتاريخ (آذار 2017)

حيث تم جمع العينات بطريقة راجعة للمرضى المقبولين في مشفى البيروني الجامعي للفترة الزمنية بين 2015-2017 (لمدة سنتين) لحساب معدل البقيا الخالية من المرض وحتى عام 2020 لحساب معدل البقيا العام بعد خمس سنوات.

عينة الدراسة النهائية :

المجتمع المستهدف وطريقة أخذ العينة:

العينة المدروسة هي مرضى سرطان الثدي المشخصين في مشفى البيروني الجامعي والذين تلقوا علاجاً كيميائياً معتمداً على الأنتراسايكلين بين عامي (2015-2017)

شملت عينة الدراسة النهائية 120 مريضةً

معايير الاشتمال:

جميع المرضى المشخص لهم سرطان ثدي الذين يحققون المعايير التالية:

1. السرطان مثبت نسيجياً
2. التصنيف المرحلي:Stage I,II,IIIA,IIIB
3. المرضى الذين خضعوا للجراحة الجذرية أو الربعية
4. المرضى الذين تلقوا الأنتراسايكلين كعلاج متمم بعد الجراحة

معايير الاستبعاد:

1. المرضى الذين تلقوا معالجة قبل الجراحة
2. المرضى الموضوعين على علاج متمم بعد الجراحة لا يتضمن الأنتراسايكلين
3. المرض النقائلي
4. عدم موافقة المريض

جمع البيانات:

اعتمدت المصادر الآتية لجمع البيانات المطلوبة لإنجاز البحث.

مراجعة أدبيات البحث : اعتمدت المعلومات المتاحة، التي تتعلق بموضوع البحث من دراسات وأبحاث وتقارير ومراجعات منشورة في المجالات العلمية المتخصصة، إضافة إلى النصوص الطبية الواردة في الكتب المنشورة محلياً وعالمياً لتحضير الجزء النظري المتعلق بالبحث ولمقارنة نتائج البحث بالأبحاث الأخرى المشابهة له.

أخذت موافقة المرضى قبل الإدخال في البحث وفق نموذج الموافقة المستنيرة المرفق لاحقاً.

جمع بيانات البحث: تم جمع البيانات من سجلات المرضى المقبولين في مشفى البيروني الجامعي في الفترة الزمنية بين 2015–2017 والمدخلين ضمن الدراسة بعد تطبيق معايير الاشتمال والاستبعاد.

تدوين التحاليل المخبرية والشعاعية المهمة في تشخيص المرض ووضع التصنيف المرحلي للورم.

طريقة الدراسة:

بعد صدور الموافقة على مخطط البحث وبعد أخذ موافقة مدير المشفى تم الاستعانة بقسم الإحصاء الطبي لاستخراج بيانات المرضى, وبعد البحث في قاعدة بيانات المشفى تم الوصول إلى عددنهائي 170 مريضاً قبلوا في المشفى خلال فترة الدراسة بتشخيص سرطان الثدي، وبعد تطبيق معايير الاشتمال والاستبعاد على المرضى تم الوصول إلى عدد نهائي 120 مريضاً دخلوا في الدراسة الإحصائية النهائية واستبعاد 50 للأسباب التالية:

- مرضى تلقوا معالجة قبل الجراحة (عددهم 15مرضى).
- مرض نقائلي عند(15مريضة).
- علاج لايحوي الانثراسايكلين(5مرضى).
- عدم إمكانية المتابعة بعد عامين(15 مريضة).

تم أخذ بيانات كل حالة والتحقق من استيفائها معايير الاشتمال ثم تعبئة الاستمارة الخاصة بالبحث وجمع نتائج تحاليل المرضى.

تم تدوين البيانات التي جرى الحصول عليها وفق استمارة خاصة.

التحليل الإحصائي:

.Excel V2010 تم جمع البيانات على نظام

تم حساب المتوسط الحسابي والانحراف المعياري للمتغيرات الكمية وحساب النسبة المئوية للمتغيرات

SPSS25 الكيفية ومعالجة البيانات ببرنامج الحزمة الإحصائية للعلوم الاجتماعية

للمتغيرات الكمية. test Tوتم استخدام العديد من الأساليب الإحصائية كاي مربع للمتغيرات الكيفية

أقل من 0.05 ذات دلالة هامة إحصائيا.P عدت القيمة

5.3.الاعتبارات الأخلاقية:

تقتضي أخلاقيات البحث العلمي احترام حقوق الآخرين وآرائهم وكرامتهم سواء أكانوا من الزملاء الباحثين أو من المشاركين في البحث أو من المستهدفين من البحث وتتبنى مبادئ أخلاقيات البحث العلمي قيمتي العمل الإيجابي وتجنب الضرر، وهاتان القيمتان يجب أن تكونا ركيزتا الاعتبارات الأخلاقية خلال عملية البحث.

أخذت الموافقات اللازمة إلجراء البحث من المجالس المختصة ومن مدير مشفى البيروني الجامعي..

وفيما يخص الموافقة المستنيرة فإن الدراسة حشدية راجعة يتم فيها مراجعة بيانات لمرضى مقبولين سابقاً والموافقين على جميع الإجراءات والبحوث التي قد تجرى لهم.وفي هذا البحث سيتم الالتزام بالاعتبارات الأخلاقية من المصداقية، والثقة، وسرية المعلومات وإدراج نص الموافقة المستنيرة.

نتائج البحث والتحليل الإحصائي :

الإحصاء الوصفي :

توزع مرضى البحث حسب العمر

تراوحت أعمار المرضى بين 27 سنة و 74 سنة، بمتوسط مقداره 66.4 سنة، وانحراف معياري مقداره 12.9 سنة.

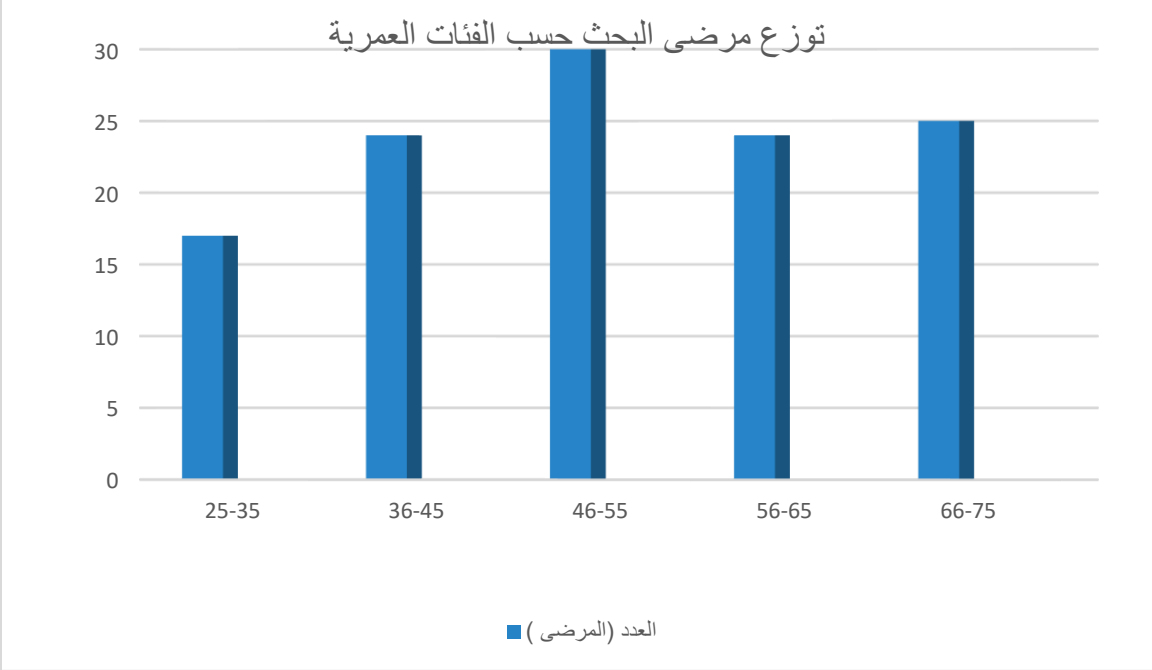
توزع مرضى البحث حسب المجموعات العمرية:

تم تقسيم مرضى البحث إلى مجموعات عمرية، يوضح الجدول (4) والشكل (8) توزع المرضى حسب الفئات العمرية:

توزع مرضى البحث حسب الفئات العمرية		
	العدد (مرضى)	النسبة المئوية
35-25	17	%14.2
45-36	24	%20
55-46	30	%25
65-56	24	%20
75-66	25	%20.8

الجدول(4): توزع مرضى البحث حسب الفئات العمرية

نلاحظ أن الفئة العمرية الأشيع في الدراسة هي الواقعة بين 46–55 سنة بواقع 30 مريضاً (25%)



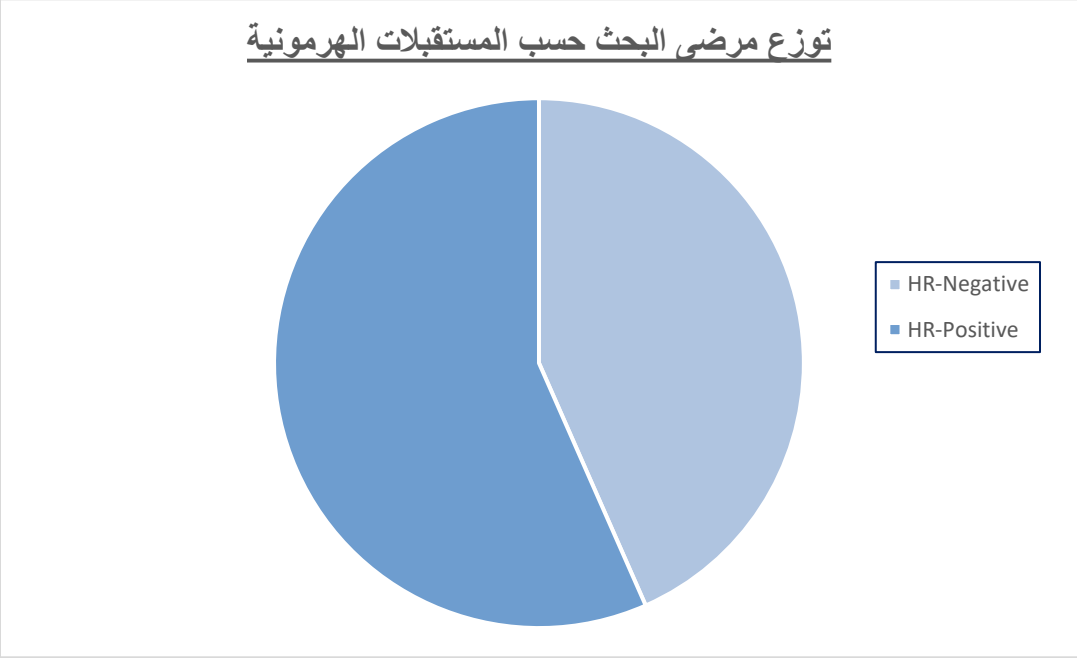
الشكل : (8) توزع مرضى البحث حسب الفئات العمرية.

توزع مرضى البحث حسب المستقبلات الهرمونية:

تم تقسيم المرضى حسب حالة المستقبلات الهرمونية (مستقبلات الأستروجين والبروجسترون) إلى مجوعتين،

بلغ عدد المرضى إيجابيي المستقبلات الهرمونية 68 مريضاً (56.6%).

بينما بلغ عدد المرضى سلبيي المستقبلات الهرمونية 52 مريضاً (43.4%).



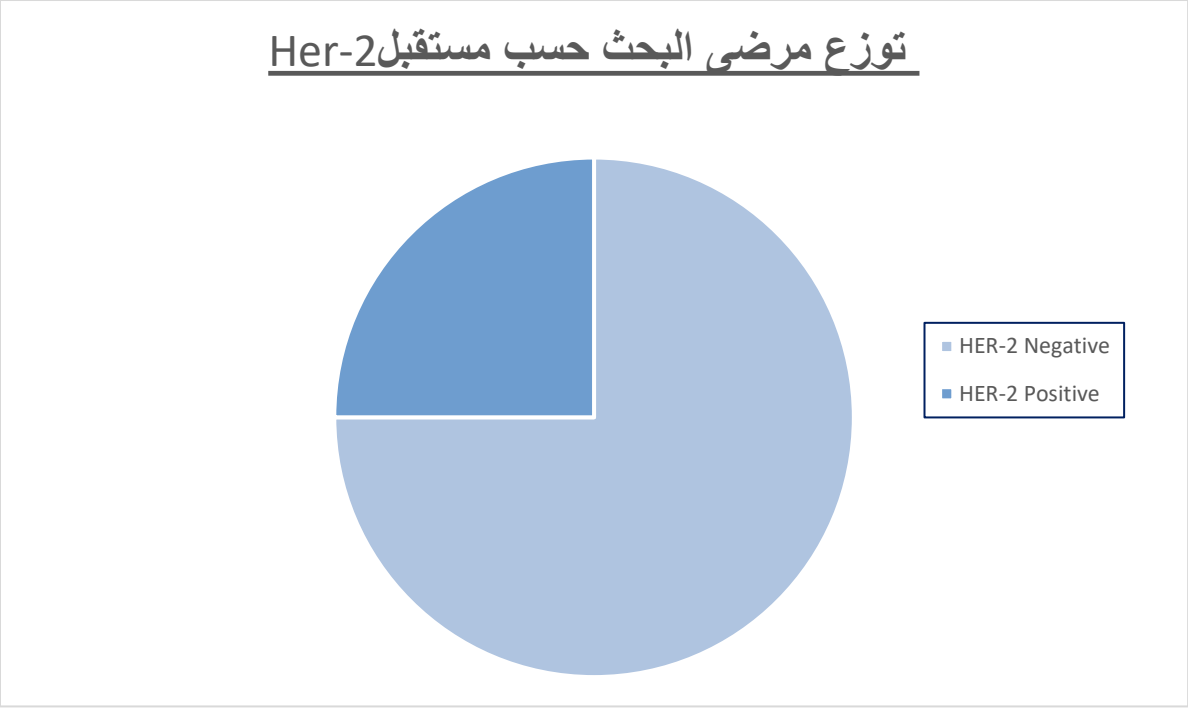
الشكل(9): توزع مرضى البحث حسب المستقبلات الهرمونية.

Her-2 توزع مرضى البحث حسب مستقبل

Her-2 تم تقسيم المرضى حسب حالة مستقبل إلى مجموعتين، حسب إيجابية وسلبية مستقبل

30 مريضاً (25%). Her-2 بلغ عدد المرضى إيجابيي المستقبل

90 مريضاً (75%). Her-2: بينما بلغ عدد المرضى سلبيي مستقبل



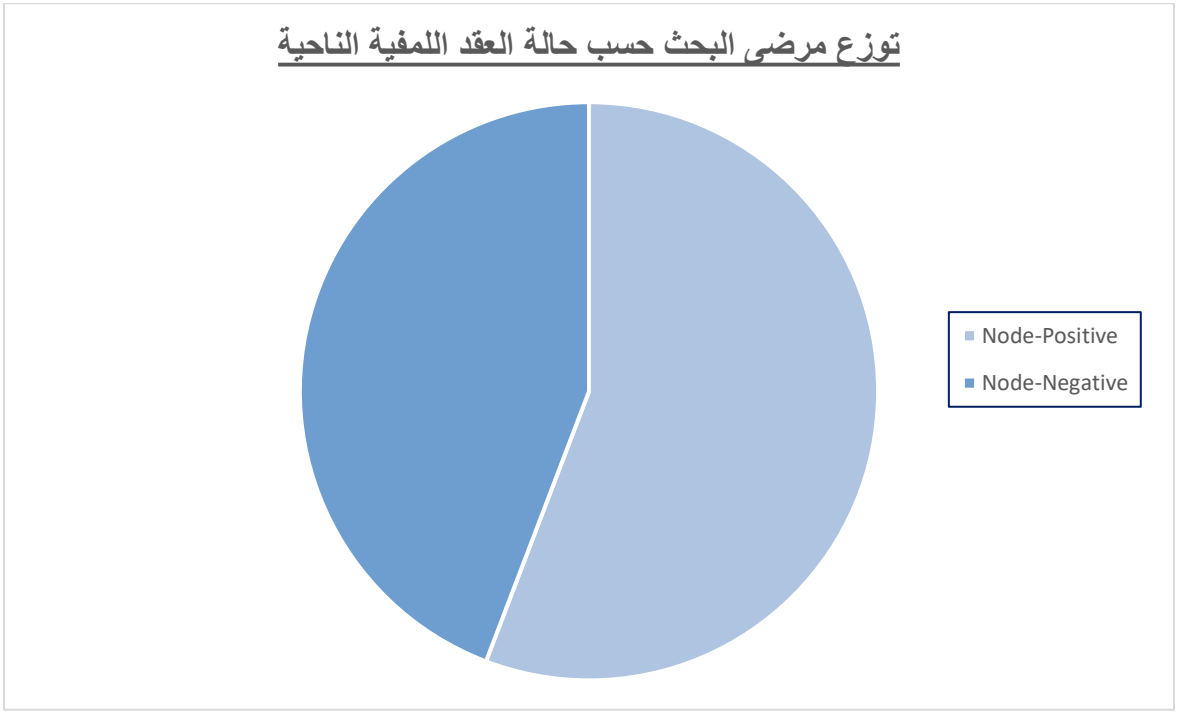
الشكل(10): توزع مرضى البحث حسب مستقبل Her-2

توزع مرضى البحث حسب حالة العقد اللمفية الناحية:

تم تقسيم المرضى إلى مجموعتين:

العقد السلبية: 53 مريضاً بنسبة 44.2%.

العقد الإيجابية: 67 مريضاً بنسبة 55.8%.



الشكل(11): توزع مرضى البحث حسب حالة العقد اللمفية الناحية.

توزع مرضى البحث حسب مساحة سطح الجسم BSA:

حساب مساحة سطح الجسم Body Surface Area

مساحة سطح الجسم :هي ثابتة من ثوابت المريض ، تتعلق بوزنه ب (كغ) وطوله ب (سم) وواحدتها m2 يتم الحصول على قيمتها إما عن طريق جداول عيارية تحتوي قيم ثابتة لمساحة سطح الجسم اعتماداً على وزن المريض وطوله. أو في حال عدم وجود هذه الجداول يتم حسابها رياضيا من القانون التالي:

مساحة سطح الجسم m^2 = الجذر التربيعي ل (طول المريض cm x وزن المريض kg مقسمة على 3600)

تم تقسيم مرضى البحث إلى 3 مجموعات حسب مساحة سطح الجسم BSA:

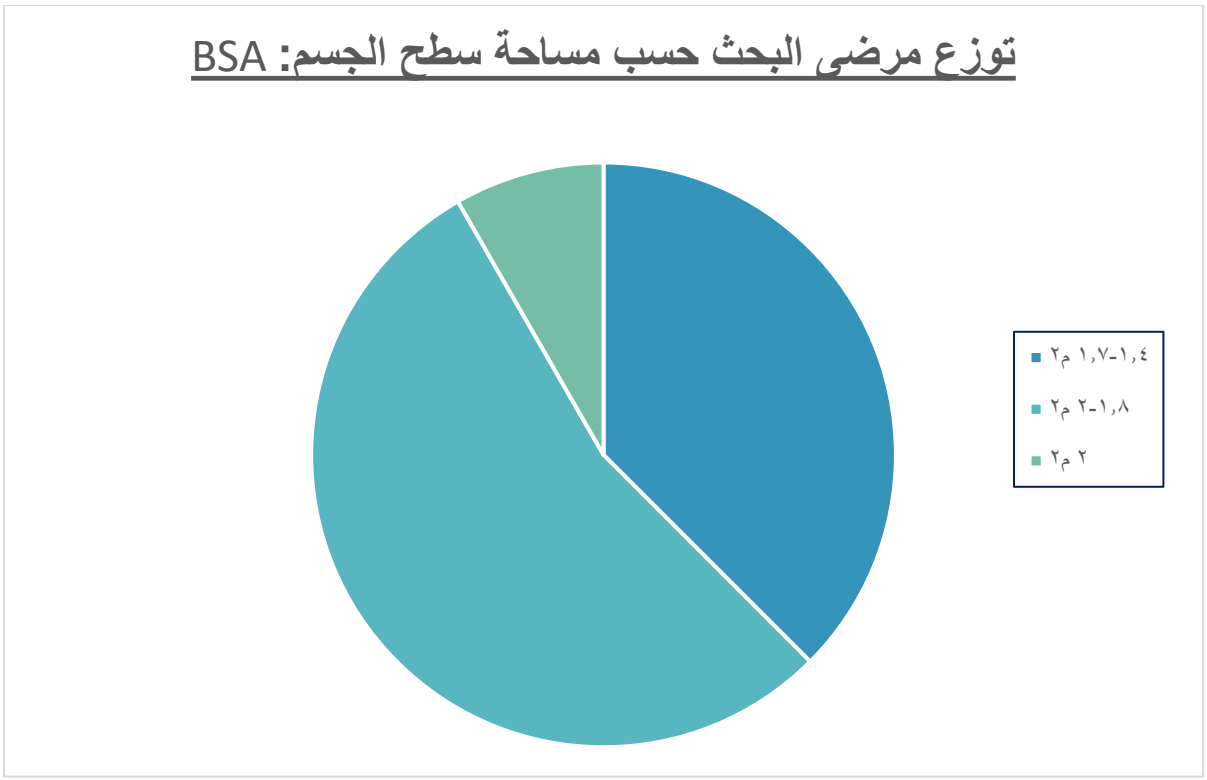
1.4-1.7 $م^2$: 45 مريضاً بنسبة 37.5%.

1.8-2 $م^2$: 65 مريضاً بنسبة 54.2%.

2 $م^2$: 10 مرضى بنسبة 8.3%.

مساحة سطح الجسم	عدد المرضى	النسبة المئوية
1.4-1.7 $م^2$	45	%37.5
1.8-2 $م^2$	65	%54.2
2 $م^2$	10	%8.3

الجدول(5): توزع مرضى البحث حسب مساحة سطح الجسم



الشكل(12): توزع مرضى البحث حسب مساحة سطح الجسم.

توزع مرضى البحث حسبRDI

سنستعرض في هذه الفقرة كيف تم حساب الكثافة النسبية للعلاج عند جميع مرضى العينة :

الخطوة الأولى قمنا بها تحديد مساحة سطح الجسم للمرضى ثم حساب الجرعة الكلية التي سيتم تطبيقها في كل دورة علاجية كمثال تم إعطاء(60 ملغ لكل م ^{2} من مساحة سطح الجسم من دوكسوربوسين).

الخطوة الثانية حساب جرعة الانتراسايكلين الموصى بها وحساب كثافة الجرعة المعطاة وفق المعادلات التالية:

- كثافة الجرعة(DI) = كامل الجرعة (mg)/ فترة العلاج (wks)
- كثافة الجرعة المخططة P.DI = كامل الجرعة المخططة (mg)/ فترة العلاج المخططة(wks)
- كثافة الجرعة المعطاة = كامل الجرعة المعطاة (mg) / فترة العلاج المخططة(wks)

مثال: مريضة سرطان ثدي مساحة سطح الجسم 1.6م^2

كل 3 أسابيع ل 4 دورات علاجية.Doxorubicin 60mg/m2

كامل الجرعة بالدورة العلاجية = 60 X 1.6 =100 ملغ

الجرعة المخططة كاملة = 100 X 4 =400 ملغ.

فترة المعالجة المخططة =3 X 4 = 12 أسبوعاً.

- Planned DI (PDI) = 400 / 1 Planned DI (PDI) = 400 / 12 = 33.3 mg/w

الكثافة النسبية للعلاج تمثل نسبة مئوية للجرعة المقدمة من العلاج إلى الجرعة المخطط إعطائها

- Relative DI (RDI) (%) = (100 X Delivered DI) / Planned DI

كيفية تعويض النقص بالجرعة العلاجية:

جرعة دوكسوروبيسين المقدمة فعلياُ

• الدورة 1: 100 ملغ.

• الدورة الثانية: 75 ملغ. (بسبب سمية الجهاز الهضمي)

• الدورة 3: 75 ملغ. (بسبب سمية الجهاز الهضمي)

• الدورة الرابعة : ؟؟؟؟؟؟؟ لحساب الكمية اللازمة لتعويض النقص الحاصل في الدورتين السابقتين

بحساب RDI > 85%

DI النسبي (RDI)% = (100 × DI المقدم) / DI المخطط = [100X (100+75+75+؟؟/ 13)] / 33.3

المجهول قيمة الدورة الرابعة بحساب قيمة الكثافة النسبية للعلاج 86%

يجب أن تكون الدورة الرابعة حوالي 122.294 مجم

الخطوة الثالثة تم تقسيم مرضى البحث إلى 3 مجموعات حسب كثافة الجرعة النسبية:

64 مريضاً بنسبة 53.33%. :RDI>85% المجموعة الأولى

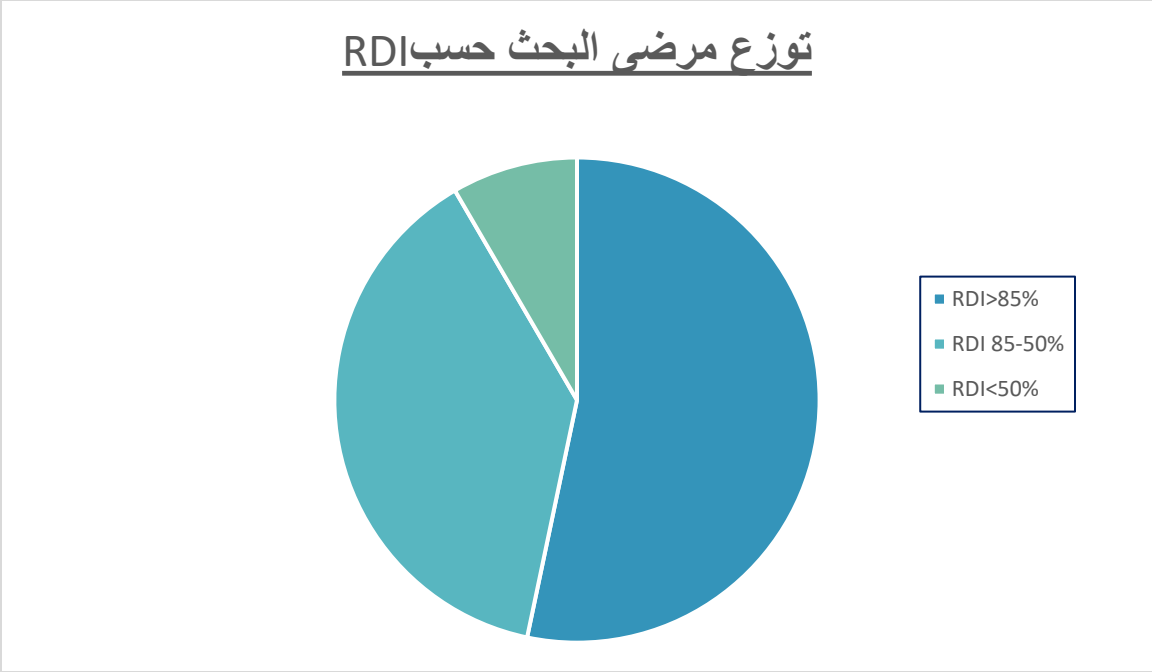
: 46 مريضاً بنسبة 38.33%.RDI=50-85% المجموعة الثانية

: 10 مرضى بنسبة 8.4%.RDI<50% المجموعة الثالثة

توزع مرضى البحث حسبRDI

كثافة الجرعة النسبية	عدد المرضى	النسبة
>85%	64	**53.33%**
50-85	46	**38.33%**
<50%	10	**8.4%**

الجدول(6):توزع مرضى البحث حسب RDI



الشكل(13): توزع مرضى البحث حسب RDI

ثانياً: دراسة البقيا الخالية من المرض DFS وعلاقتها بكثافة الجرعة النسبيةRDI

تم حساب نسبة البقيا الخالية من المرض لجميع مرضى البحث لمدة سنتين بعد الانتهاء من العلاج الكيميائي، وذلك كالتالي:RDI بناء على مجموعات

1. مجموعة مرضى RDI>85%(64 مريضاً): كانت نسبة DFS في هذه المجموعة 68.75%، حيث حدث النكس عند 20 مريضاً فقط (31.25%) خلال سنتين من المتابعة.

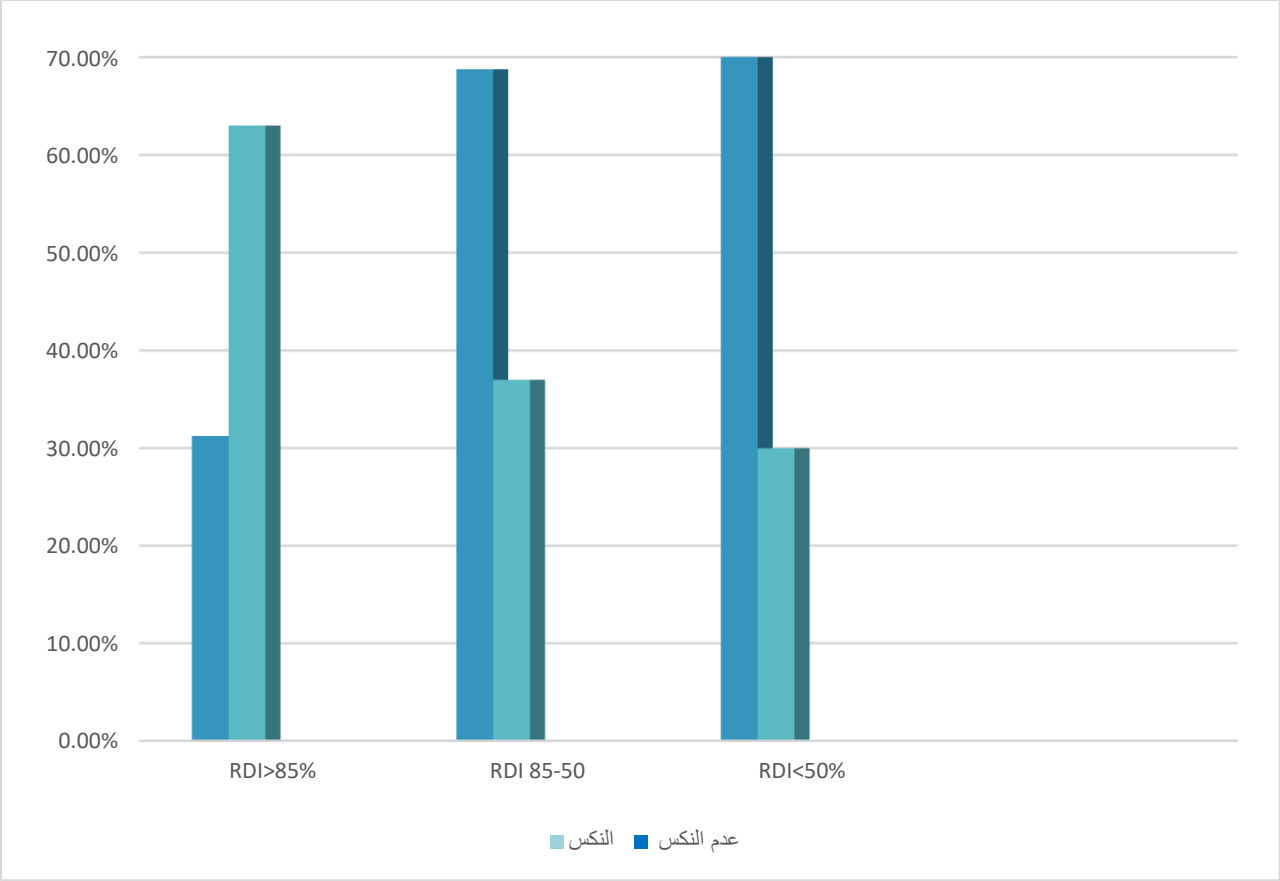
2. مجموعة مرضى RDI=50–85% (46 مريضاً): كانت نسبة DFS في هذه المجموعة 37%، حيث حدث النكس عند 29 مريضاً (63%) خلال سنتين من المتابعة

3. مجموعة مرضى RDI<50% (10 مرضى): كانت نسبة DFS في هذه المجموعة 33.3%، حيث حدث النكس عند 7 مرضى (.70%) خلال سنتين من المتابعة.

وقد كانت العلاقة بين RDI و DFS ذو دلالة إحصائية هامة (P.value=0.013)

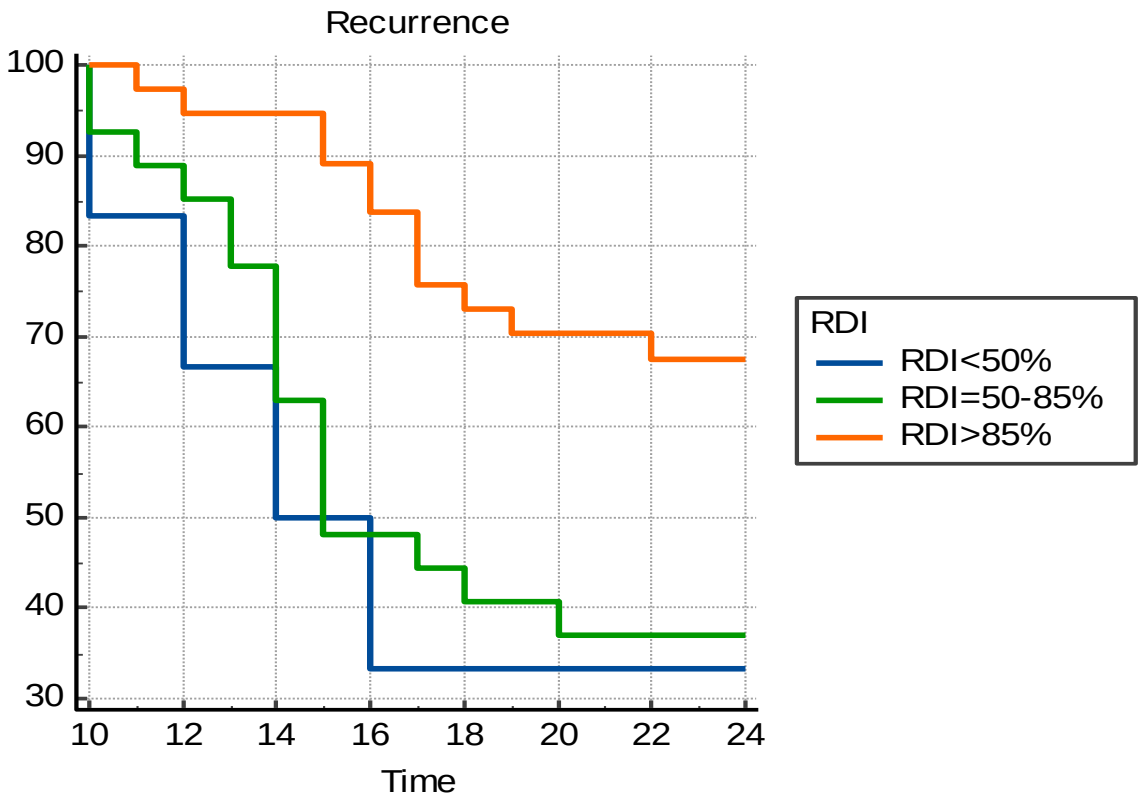
	RDI>85%	RDI=50-85%	RDI<50%	P.value
النكس	**(%31.25) 20**	**(%63) 29**	**(%70) 7**	**0.013**
	(%68.75) 44	**(%37) 17**	**(%30) 3**	
المجموع	64	**46**	**10**	

الجدول(7): توزع المرضى حسب حالة النكس وعدم النكس وحسب مجموعات RDI



الشكل (14): توزع المرضى حسب حالة النكس وعدم النكس وحسب مجموعاتRDI

مخطط كابلان ماير الذي يوضح البقيا الخالية من المرض حسب مجموعاتRDI الثلاث



الشكل(15): مخطط كابلان ماير يوضح البقيا الخالية من المرض حسب مجموعات RDI الثلاث

ثالثاً: دراسة الأسباب المؤثرة على انخفاض كمية الأنتراسايكلين المعطاة:

تمت دراسة الأسباب المؤثرة على انخفاض كمية الأنتراسايكلين عند جميع مرضى الدراسة، حيث تبين ما يلي:

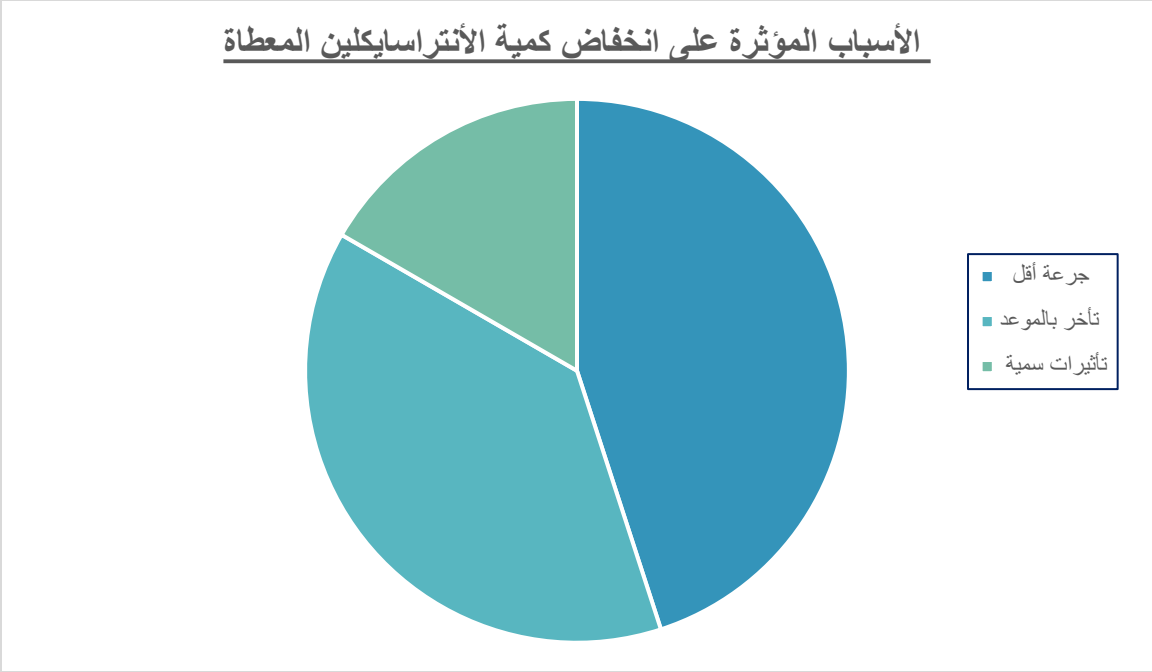
* عدم الالتزام بإعطاء الجرعة بناء على مساحة سطح الجسم BSA،
فمعظم المرضى الذين لديهم BSA≤ 1.9 م2 (54 مريضاً من أصل 75 بنسبة 72%) كانوا قد تلقوا جرعات أقل من الجرعة الموصى بها. النسبة 45%

* عدم تعويض النقص في كمية الأنتراسايكلين في الجرعات التالية، وهذا مشاهد عند 100% من المرضى الذين تلقوا كمية مخفضة من الأنتراسايكلين (54 مريضاً) كانت لديهم جرعات أقل من الموصى بها حسب الوزن وكذلك بالنسبة للمرضى الذين تأخروا عن موعد الجرعة أو تم تأجيلها بسبب السمية.

* عدم التزام المرضى بالمراجعة في موعد تلقي الجرعة، وخاصة مرضى المحافظات البعيدة، مما يؤدي إلى تأخر المعالجة، وبالتالي تلقي كميات مخفضة من الأنتراسايكلين عن الكمية الموصى بها.(العدد 46 مريضاً) النسبة 38.33%

* التأثيرات السمية للمعالجة من غثيان وإقياء، تعب ووهن عام، حمى نقص عدلات، حيث يتم تخفيض الجرعة في حال كان تحمل المريض للعلاج سيئاً.(عند 20 مريضا) النسبة 16.66%

والجدير بالذكر أنه قد يجتمع أكثر من سبب عند نفس المريض، كأن يتم تخفيض الجرعة بسبب التأثيرات السمية، وبسبب عدم التزام المريض بالموعد المحدد للجرعة.



الشكل(16): الأسباب المؤثرة على انخفاض كمية الانتراسايكلين المعطاة

رابعا: دراسة البقيا الخالية من المرض DFS وعلاقتها بإيجابية إصابة العقد اللمفية:

تم حساب نسبة البقيا الخالية من المرض لجميع مرضى البحث لمدة سنتين بعد الانتهاء من العلاج الكيميائي

وتقسيم المرضى لمجموعتين تبعا لإصابة العقد اللمفاوية

مجموعة المرضى إيجابيي العقد اللمفية كانت نسبة البقيا الخالية من المرض (25.3%) حيث حدث النكس عند 50مريضا

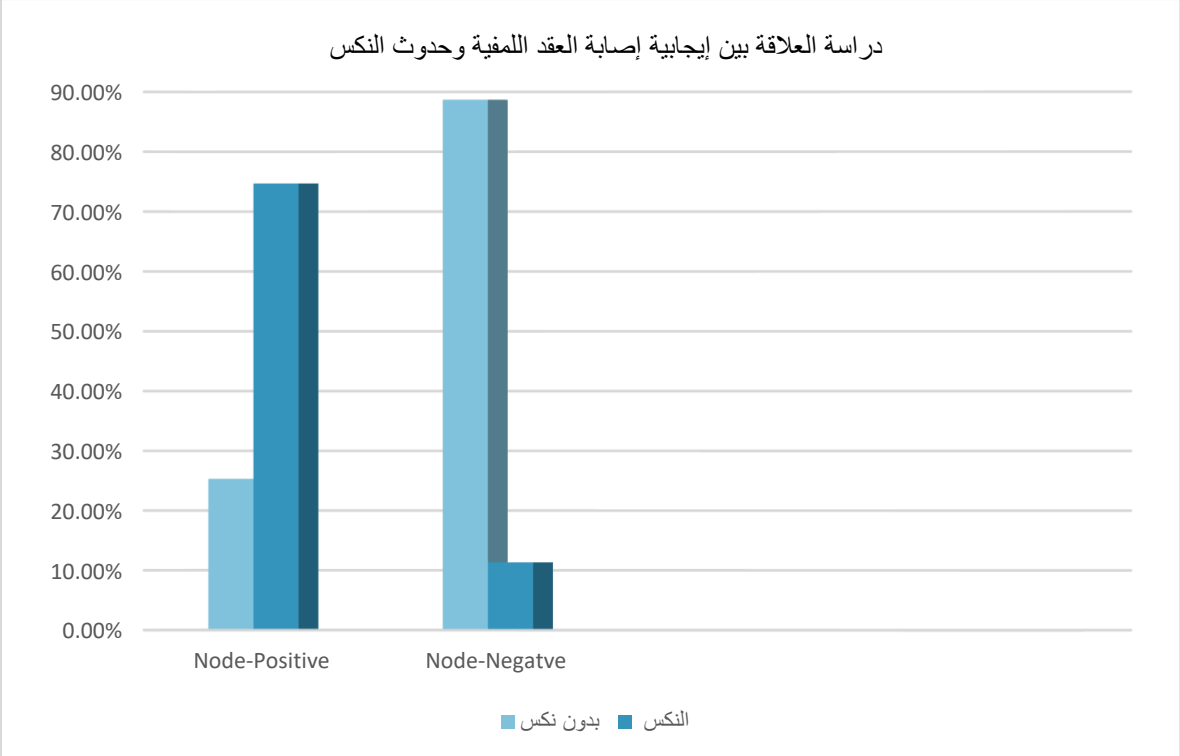
مجموعة المرضى سلبيي العقد اللمفية كانت نسبة البقيا الخالية من المرض (88.67%) حيث حدث النكس عند 6مرضى

	النكس	بدون نكس
إيجابية العقد	50	17
سلبيي العقد	6	47
المجموع	56	64

الجدول(8):إيجابية العقد اللمفية الناحية وحدوث النكس.

بدراسة العلاقة بين إيجابية إصابة العقد اللمفية وحدوث النكس كانت قيمة P. Value 0.001

ذات دلالة إحصائية هامة



الشكل(17): العلاقة بين إيجابية إصابة العقد اللمفية وحدوث النكس

خامسا: دراسة البقيا الخالية من المرض DFS وعلاقتها بإيجابية المستقبلات الهرمونية:

تم حساب نسبة البقيا الخالية من المرض لجميع مرضى البحث لمدة سنتين بعد الانتهاء من العلاج الكيميائي

وتقسيم المرضى لمجموعتين تبعا لإيجابية المستقبلات الهرمونية

مجموعة المرضى إيجابيي المستقبلات الهرمونية كانت نسبة البقيا الخالية من المرض (70.5%) حيث حدث النكس عند 20 مريضا من أصل 68

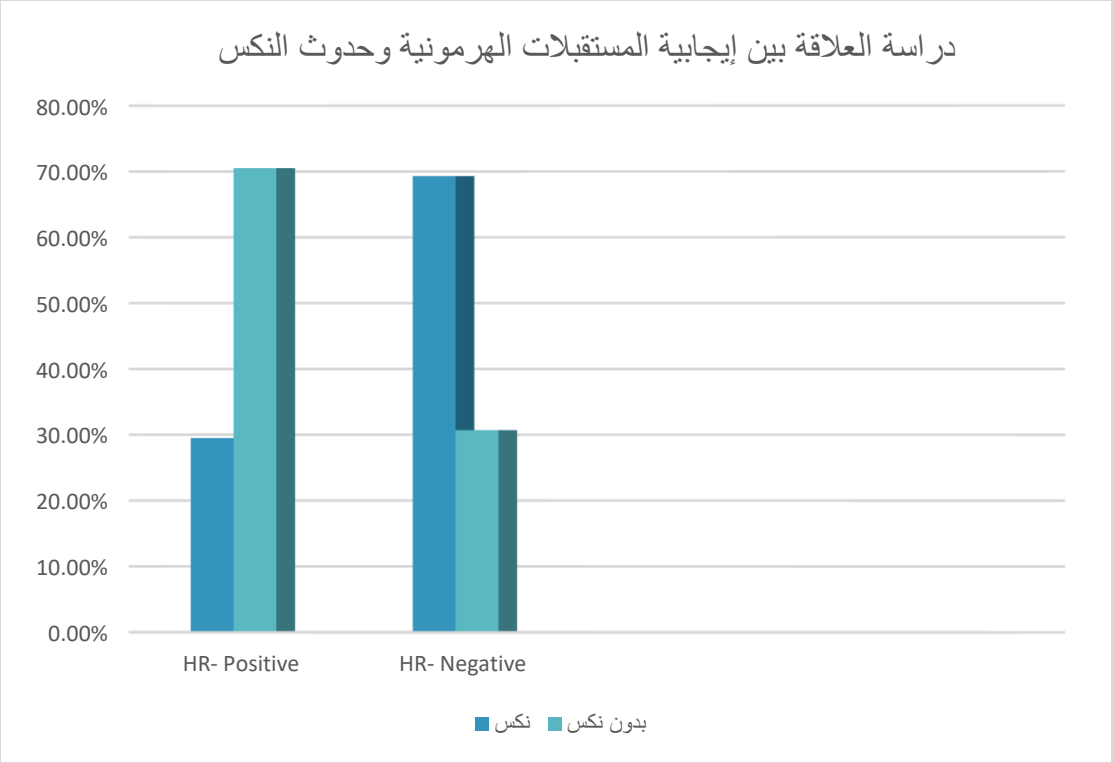
مجموعة المرضى سلبيي المستقبلات الهرمونية كانت نسبة البقيا الخالية من المرض (30.7%) حيث حدث النكس عند 36مريضا من أصل 52

	نكس	بدون نكس
إيجابية المستقبلات الهرمونية	20	48
سلبية المستقبلات الهرمونية	36	16
المجموع	56	64

الجدول(9): علاقة إيجابية المستقبلات الهرمونية وحدوث النكس

بدراسة العلاقة بين إيجابية المستقبلات الهرمونية وحدوث النكس كانت قيمة P. Value 0.015

ذات دلالة إحصائية هامة



الشكل(18): العلاقة بين إيجابية المستقبلات الهرمونية وحدوث النكس

سادساً: دراسة البقيا الخالية من المرض DFS وعلاقتها بإيجابية ال Her-2:

تم حساب نسبة البقيا الخالية من المرض لجميع مرضى البحث لمدة سنتين بعد الانتهاء من العلاج الكيميائي

وتقسيم المرضى لمجموعتين تبعا لإيجابية مستقبل Her-2

في مجموعة المرضى إيجابيي مستقبل ال Her-2كانت نسبة البقيا الخالية من المرض (13.33%) حيث حدث النكس عند 26 مرضى من أصل 30

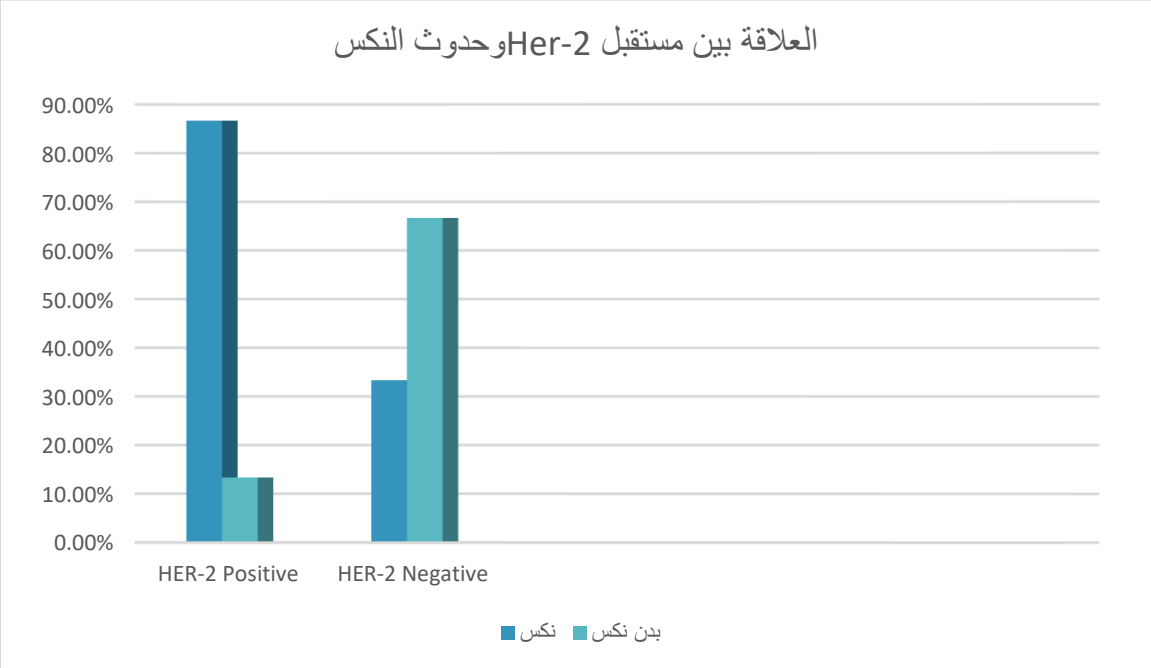
مجموعة المرضى سلبيي مستقبل ال Her-2كانت نسبة البقيا الخالية من المرض (66.66%) حيث حدث النكس عند 30مريضا من أصل 90

	النكس	لانكس
إيجابية مستقبل Her-2	26	4
سلبية مستقبل Her-2	30	60
المجموع	56	64

الجدول(10): العلاقة بين إيجابية مستقبلHer-2 وحدوث النكس

بدراسة العلاقة بين مستقبل Her -2وحدوث النكس كانت قيمة P. Value< 0.0001

ذات دلالة إحصائية هامة



الشكل(19): العلاقة بين مستقبل Her-2وحدوث النكس

سابعاً : دراسة البقيا العامة OS وعلاقتها بكثافة الجرعة النسبيةRDI

تم متابعة المرضى خلال الأعوام الخمسة التالية لحساب نسبة البقيا العامة (عدد المرضى الذين تمكنا من متابعتهم بعد خمس سنوات كان 80 من أصل العينة المدروسة) حيث تم تقسيم المرضى لمجموعتين

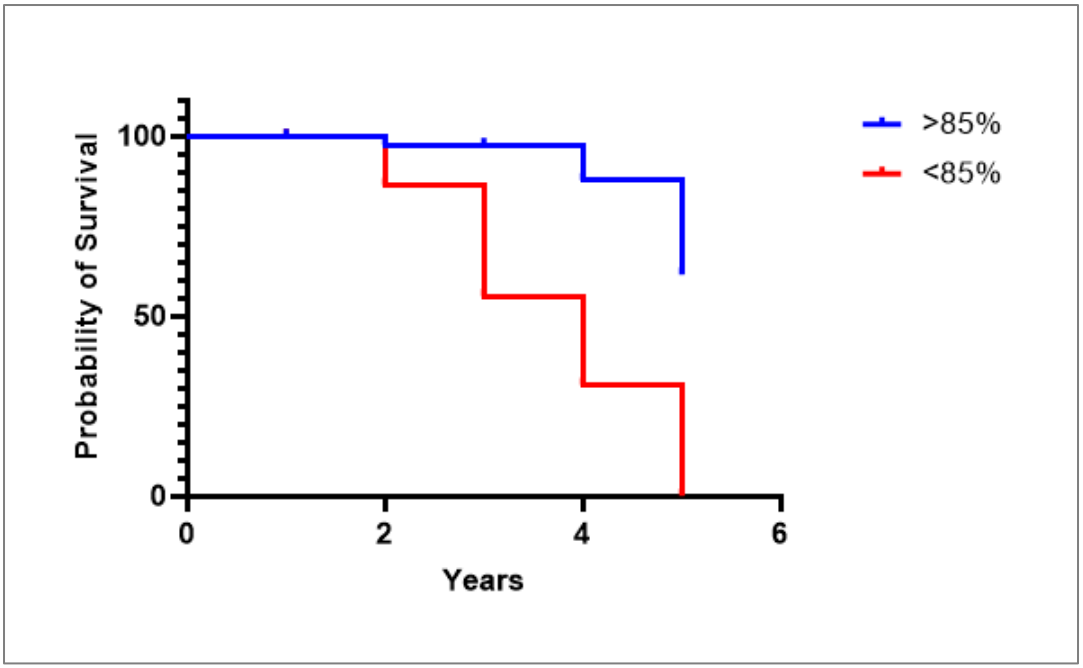
المجموعة الأولى الكثافة النسبية للانثرايكلين > 85% : كانت نسبة البقيا العامة فيها 82%

المجموعة الثانية الكثافة النسبية للانثرايكلين < 85% : كانت نسبة البقيا العامة فيها 36%

بتطبيق الدراسة الإحصائية تبين وجود فرق هام إحصائيا بين الكثافة النسبية للعلاج والبقيا العامة.

P.value = 0.00039

مخطط كابلان ماير الذي يوضح البقيا العامة حسب مجموعتي RDI



الشكل(20): مخطط كابلان ماير يوضح البقيا العامة حسب مجموعتي RDI

المناقشة

أظهرت نتائج هذه الدراسة أهمية كثافة الجرعة النسبية RDI ، وتأثيرها على البقيا الخالية من المرض DFS

حيث أن إعطاء أقل من 85% من الجرعة الموصى بها من الأنتراسايكلين أدى إلى ازدياد حالات النكس الورمي، وبالتالي تناقص نسبة البقيا الخالية من المرض، وذلك خلال سنتين فقط من المتابعة، وقد كان هناك علاقة بين .

الRDI ونسبة البقيا الخالية من المرض وهذه العلاقة ذات دلالة إحصائية هامة (P.value=0.013).

كما أظهرت نتائج هذه الدراسة انخفاض معدل البقيا العامة بانخفاض كثافة الجرعة النسبية RDI <%85

حيث بلغت نسبة البقيا العامة 36 % في مجموعة ذات الكثافة النسبية للانثراسايكلين أقل من 85% وهذه العلاقة ذات دلالة إحصائية هامة (P.value=0.0039)

أيضاً أظهرت هذه الدراسة الأسباب المؤثرة على انخفاض كمية الأنتراسايكلين، وكان من أهمها عدم الالتزام بإعطاء الجرعة بناء على مساحة سطح الجسم وتأخر المرضى في العلاج أو عدم توافره بالوقت المطلوب بسبب ظروف الحرب التي كانت سائدة خلال تلك الفترة وكذلك عدم تعويض النقص بالجرعة وشمل كل المرضى الحاصل لديهم نقص لم يحدث تعويض عند أي مريض.

وكذلك هناك دور هام لإصابة العقد اللمفاوية في التنبؤ بحدوث النكس حيث بلغت نسبة البقيا الخالية من المرض عند مرضى سلبيي العقد 88.76%

وبالنسبة لعلاقة الفنرة الخالية من المرض مع كل من إيجابيي المستقبلات الهرمونية هناك غلبة للبقيا الخالية من المرض عند مرضى إيجابيي المستقبلات مقارنة بسلبيي المستقبلات الهرمونية.

وكانت نسبة النكس غالبة عند مرضى إيجابيي مستقبل Her−2 .

المقارنة مع الدراسات العالمية

- **دراسة SANDY[67]:**

- هي دراسة أسترالية نشرت عام 2013 Asia–Pacific Journal of Clinical Oncologyفي

دراسة راجعة شملت 308 مريضاً من مرضى سرطان الثدي الباكر حيث تم حساب RDI لكل مريض كما تم دراسة أسباب انخفاض RDI وتأثير ذلك على البقيا العامة OS والبقيا الخالية من المرض DFS.

حسب نتائج الدراسة فقد كان متوسط RDI 92%،

نسبة المرضى (RDI<85%) = 17%، و 55% من المرضى تلقوا 100% من الـ RDI،

وأشيع أسباب انخفاض الـ RDI نسبة المرضى كانت السمية الدموية، الإنتانات، واختيار المريض.

- كان هناك تناقصاً في البقيا العامة OS والبقيا الخالية من المرض DFS عند من تلقوا RDI<50%، كما أن البقيا العامة انخفضت عند من تلقوا RDI<65%.

توافقت هذه الدراسة مع دراستنا

الدراسة الثانية :

بعنوان :Isabel Chirivella[66]

Optimal delivery of anthracycline–based chemotherapy in the adjuvant setting improves outcome of breast cancer patients

دراسة حشدية راجعة تم إجراؤها في إسبانيا نشرت عام 2008 شملت المرضى المقبولين في المشفى خلال الفترة الزمنية من 1980 ل 2000 حيث تم جمع بيانات و الحفاظ على سرية بيانات المرضى طوال فترة الدراسة.

معايير الاشتمال مرضى تم تشخيص سرطان الثدي المبكر (مراحل I–IIIA) من يناير 1980 حتى ديسمبر 2000، العلاج الأساسي للمرض هو إجراء جراحي والعلاج الكيميائي بالأنثراسيكلين بدون تاكسان.

شملت قاعدة البيانات معلومات حول جدول العلاج الكيميائي مع جرعة الدواء والكمية و وصف نوعي لتأخير العلاج أو إجراء التخفيضات للجرعات.

المرضى الذين اضطروا إلى مقاطعة العلاج الكيميائي بسبب للسمية أو لأي سبب آخر تم استبعادها من هذا تحليل. لتجنب البيانات ذات الجودة الرديئة، المرضى المشخصين في مشفى آخر تم استبعادهم أيضاً أيضا.

العينة النهائية التي تم دراستها هي 793 مريضاً 50% من المرضى كانوا بالمرحلة النسيجية الثانية، 74% لإصابة لديهم في العقد اللمفاوية،32 % كان لديهم 1–3 عقد و 17% كان لديهم 4– 10 عقد لمفية مصابة و4% لديهم أكثر من 10 عقد. نسبة المرضى قبل انقطاع الطمث 48% وبعد انقطاع الطمث 52%.

الهدف من الدراسة : تأثير العلاج الكيميائي على البقيا العامةOS وعلى الفترة الخالية من المرضDFS .

نتيجة هذه الدراسة : أظهرت النتائج أن المرضى الذين حدث لديهم تأخير في العلاج الكيميائي المقرر أو الذين تلقوا جرعة أقل من المقرر انخفاض RDI احتمالية البقيا لديهم أقل مع أو بدون حدوث نكس للمرض خلال 10 سنوات.

البقيا الخالية من المرض DFS نتيجة مختلفة إحصائيًا بالنسبة لمتغيرات الدراسة الثلاثة لدى جميع م]موعات المرضى الفرعية (يتم تحديدها بواسطة عدد العقد المتأثرة و حالة المستقبلات الهرمونية). بينما الدورات العلاجية المتأخرة كان لها تأثير كبير على البقيا داخل جميع مجموعات المرضى الفرعية.

يبقى عدد الغدد اللمفاوية أقوى عامل تنبؤي بنكس سرطان الثدي والبقاء على قيد الحياة .

وفي الختام، نتائج هذا التحليل بأثر رجعي تشير إلى أن تأثير الاستجابة للجرعة هو عامل حاسم في إدارة سرطان الثدي الباكر باستخدام العلاج بالانتراسايكلين دون التاكسان . وبالتالي، ينبغي تجنب كل من تأخير أو تخفيض جرعة العلاج الكيميائي كلما كان ذلك ممكنا لتحقيق أقصى فائدة.

	دراستنا	دراسة Isabel	دراسة Sandy
نوع الدراسة	حشدية راجعة	حشدية راجعة	حشدية راجعة
عدد المرضى	120 مريضاً	793 مريضاً	308 مريضاً
العمر الوسطي	66.4	51	50.7
الفترة الزمنية	سنتين	10 سنوات	5 سنوات
المكان	دمشق	إسبانيا	استراليا
العقد اللمفية	علاقة هامة لإيجابية العقد بحدوث النكس	توافقت بأهمية دور العقد بالتنبؤ بحدوث النكس	توافقت بأهمية دور العقد
المستقبلات الهرمونية	لها دور في التنبؤ بالنكس	لها دور في التنبؤ بالنكس	لم يدرس دورها
Her-2	لها دور في التنبؤ بالنكس	لم تدرس	لم يدرس دورها
مسببات انخفاض RDI	الغلبة لإعطاء كمية أقل من الموصى بها	التأثيرات الجانبية	الغلبة للتأثيرات الجانبية
البقيا الخالية من المرض	جرعة أقل من 85% من الأنتراسايكلين ترافقت مع زيادة النكس	< 85% من الأنتراسايكلين ترافقت مع زيادة النكس	< 85% من الأنتراسايكلين ترافقت مع زيادة النكس
P.value	0.013	0.005	0.032
البقيا العامة	RDI أقل من 85% ترافق مع انخفاض هام في البقيا العامة خلال خمس سنوات	انخفاض البقيا العامة بانخفاض ال RDI <85% خلال عشر سنوات	انخفاض البقيا العامة بانخفاض ال RDI <65% خلال خمس سنوات
P.value	0.0039	0.0055	0.002

جدول (11): المقارنة مع الدراسات العالمية

رابعاً

الخاتمة

النتائج :

* تلعب كثافة الجرعة النسبية RDI للأنتراسايكلين دوراً مهماً في البقيا الخالية من المرض عند مرضى سرطان الثدي الباكر المعالجين بالأنتراسايكلين ما بعد الجراحة، حيث أن تأخير المعالجة أو تخفيض جرعة الأنتراسايكلين الموصى بها يزيد من حالات النكس ويقلل من الفترة الخالية من المرض ويقلل من البقيا العامة.

* هناك دور هام لكل من إيجابية العقد اللمفية وسلبية المستقبلات الهرمونية وإيجابية مستقبل Her-2 بالتنبؤ بحدوث النكس الورمي خلال عامين من متابعة المرضى.

محددات الدراسة :

* قلة عدد المرضى المشمولين في الدراسة مقارنة بعدد المرضى الكلي المراجعين لمشفى البيروني الجامعي.
* الفترة التي تمت الدراسة فيها هي فترة الحرب حيث شكلت عبئا إضافيا في تأمين العلاج اللازم ووصول المرضى في جدولهم الزمني المحدد لتلقي الجرعات.
* لم يتم دراسة العوامل الأخرى المؤثرة على DFS مثل التصنيف النسيجي للورم.

التوصيات :

* الالتزام بجرعة الأنتراسايكلين الموصى بها، والتأكيد على ضرورة إعطاء الجرعة حسب مساحة سطح الجسم، والتأكيد على المرضى الالتزام بموعد الجرعة وعدم تأخيرها وضرورة تعويض النقص الحاصل بالجرعة المعطاة.

الملاحق:

الموافقة المستنيرة :

نحن بصدد إجراء بحث علمي بعنوان :تقييم العلاقة بين كمية الأنتراسايكلين المعطاة والفترة الخالية من المرض عند مريضات سرطان الثدي الباكر في مشفى البيروني الجامعي

وبناءً على ذلك ندعوكم للمشاركة في هذا البحث، وإن موافقتكم على الاشتراك في بحثنا هذا يعني تزويدنا بالمعلومات المتعلقة بمرضكم لملء استبيان خاص بالبحث، وأود أن أؤكد أن هذه المعلومات ستبقى سرية و لا يمكن لأحد الاطلاع عليها كما سيتم ترميز المشاركين والمشاركات (إعطاؤهم أرقام دون ذكر أسماء). كما أود أن أشير إلى أن المشارك لن يحصل على أية تعويضات أو مقابل مادي، كما أن رفض المشاركة ليس له أية تبعات وسينال حقه من العناية الطبية اللازمة.

عليه المشاركة ليست إلزامية ولكم الحرية الكاملة في اختيار المشاركة من عدمها، وله حق الانسحاب متى شاء، فمن يرغب المشاركة فليسجل اسمه مع التوقيع أسفل الاستمارة.

لقد قرأت الاستمارة الخاصة بالموافقة المستنيرة وأوافق طوعاً على الاشتراك في هذا البحث كمشارك ، و أدرك أنني أملك فرصة الاستفسار عن أي أمر مع ضرورة الإجابة ، كما و أملك الحق في الانسحاب في أي وقت أشاء وأن ذلك لن يعرضني لأي ضرر وعليه أوقع:

الرقم المتسلسل للمشارك:

استمارة الدراسة

عنوان البحث: **تقييم العلاقة بين كمية الأنتراسايكلين المعطاة والفترة الخالية من المرض عند مريضات سرطان الثدي الباكر في مشفى البيروني الجامعي**

تنظيم استبيان سريري خاص بالدراسة يجمع المعلومات السابقة تمهيداً لتحليلها:

القصة الشخصية :		
اسم المريض	**رقم الإضبارة**	**الرقم**
العمر	**المحافظة**	**الحالة الاجتماعية**
القصة المرضية:		
المرحلة عند التشخيص	**BSA**	**كمية الانتراسايكلين في كل دورة علاجية**
التقييم المبدئي عند بدء العلاج		
الفحص السريري	**الواسم الورمي CA15-3**	**الطبقي المحوري الماسح**
إيكو القلب	**ومضان العظام**	**استقصاءات أخرى**
التقييم عند حدوث النكس		
الواسم الورمي CA15-3	**صورة صدر بسيطة**	**إيكو بطن**
ومضان عظام	**الطبقي المحوري الماسح**	**رنين مغناطيسي للدماغ**

الجدول (12): استبيان جمع العينات

إعداد طالب الدراسات العليا: صلاح مروان سعد الدين. **الإشراف:** الأستاذة الدكتورة نسرين خازم

المراجع

1.GLOBOCAN 2020: New global cancer data. https://www.uicc.org/news/globocan-2020-new-global-cancer-data (Accessed on November 24, 2021).

2. Siegel RL, Miller KD, Wagle NS, Jemal A. Cancer statistics, 2023. CA Cancer J Clin 2023; 73:17.

3. American Cancer Society. Cancer Facts and Figured. 2022. [Available from: https://www.cancer.org/content/dam/cancer-org/research/cancer-facts-and-statistics/annual-cancer-facts-and-figures/2022/2022-cancer-facts-and-figures.pdf [Accessed on 10 Jun 2022].

4. Van Ourti T, O'Donnell O, et al. Effect of screening mammography on breast cancer mortality: Quasi-experimental evidence from the rollout of the Dutch population-based program with 17-year follow-up of a cohort. Int J Cancer. 2020;146:2201–8.[PubMed],[Google Scholar].

5. Liu H, Shi S, Gao J, et al. Analysis of risk factors associated with breast cancer in women: a systematic review and meta-analysis. Transl Cancer Res. 2022;11:1344–53. [Google Scholar]

6. GLOBOCAN 2020: New Global Cancer Data. Available at: https://www.uicc.org/news/globocan-2020-new-global-cancer-data (Accessed on June 08, 2022).

7. Sung H, Ferlay J, Siegel RL, Laversanne M , et al. Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. CA Cancer J Clin. 2021;71(3):209–49.[PubMed]

8.Fouad Nahhat, Modar Doyya et al, Breast cancer quality of care in Syria: screening, diagnosis, and staging BMC Cancer volume 23, Article number: 1234 (2023)

9.Lukasiewicz S, Czeczelewski M, Forma A, et al. Breast Cancer-Epidemiology, Risk Factors, Classification, Prognostic Markers, and Current Treatment Strategies-An Updated Review. Cancers. 2021;13(17):4287 [PubMed]

10.Ferlay J, Ervik M, Lam F, Colombet M, Mery L, Piñeros M, et al. Global cancer observatory: cancer today. Lyon, France: international agency for research on cancer. 2018:1–6.

11. Bray F, McCarron P, Parkin DM. The changing global patterns of female breast cancer incidence and mortality. Breast Cancer Res. 2004;6(6):229–39 [PMC free article] [PubMed]

12. Buist DSM, Abraham L, Lee CI, et al. Breast biopsy intensity and findings following breast cancer screening in women with and without a personal history of breast cancer. JAMA Intern Med. 2018;178:458–68. [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar]

13 . Maio F, Tari DU, Granata V, et al. Breast cancer screening during COVID-19 emergency: patients and department management in a local experience. J Pers Med. 2021;11:380. [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar]

14.Hu X, Zhang Q, Xing W, et al.. Role of microRNA/lncRNA intertwined with the Wnt/β-Catenin axis in regulating the pathogenesis of triple-negative breast cancer. Front Pharmacol. 2022;13:814971. [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar]

15. Vatankhah H, Khalili P, Vatanparast M, et al. Prevalence of early and late menopause and its determinants in Rafsanjan cohort study. Sci Rep. 2023;13:1847. [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar]

16. Garnæs KK, Elvebakk T, Salvesen O, et al.. Dietary intake in early pregnancy and glycemia in late pregnancy among women with obesity. Nutrients. 2022;14:105. [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar]

17. Mills ZB, Faull RLM, Kwakowsky A. Is hormone replacement therapy a risk factor or a therapeutic option for Alzheimer's disease? Int J Mol Sci. 2023;24:3205. [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar]

18. Kunyahamu MS, Daud A, Jusoh N. Obesity among health-care workers: which occupations are at higher risk of being obese? Int J Environ Res Public Health. 2021;18:4381. [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar]

19.Momenimovahed Z, Salehiniya H. Epidemiological characteristics of and risk factors for breast cancer in the world. Breast Cancer (Dove Med Press). 2019;11:151–64 [PubMed]

20. 2024 Johns Hopkins University.Department of Pathology. https://pathology.jhu.edu/breast/types-of-breast-cancer/

21.Giuliano AE, Connolly JL, Edge SB, et al. Breast cancer: major changes in the American Joint Committee on Cancer eighth edition cancer staging manual. CA Cancer J Clin 2017; 67:290–303 [Crossref] [PubMed] [Google Scholar]

22.Kalli S, Semine A, Cohen S, Naber SP, et al. American Joint Committee on Cancer's staging system for breast cancer, eighth edition: what the radiologist needs to know. RadioGraphics 2018; 38:1921–1933[Crossref] [PubMed] [Google Scholar]

23.Schwartz AM, Henson DE, Chen D, Rajamarthandan S. Histologic grade remains a prognostic factor for breast cancer regardless of the number of positive lymph nodes and tumor size: a study of 161,708 cases of breast cancer from the SEER Program. Arch Pathol Lab Med 2014; 138:1048–1052 [Crossref] [PubMed] [Google Scholar]

24.Yi M, Mittendorf EA, Cormier JN, et al. Novel staging system for predicting disease-specific survival in patients with breast cancer treated with surgery as the first intervention: time to modify the current American Joint Committee on Cancer staging system. J Clin Oncol 2011; 29:4654–4661 [Crossref] [PubMed] [Google Scholar]

25.Weiss A, Chavez-MacGregor M, Lichtensztajn DY, et al. Validation study of the American Joint Committee on Cancer eighth edition prognostic stage compared with the

anatomic stage in breast cancer. JAMA Oncol 2018; 4:203–209 [Crossref] [PubMed] [Google Scholar]

26. Esserman LJ, Shieh Y, Rutgers EJ, et al. Impact of mammographic screening on the detection of good and poor prognosis breast cancers. Breast Cancer Res Treat 2011; 130:725.

27. Macura KJ, Ouwerkerk R, Jacobs MA, Bluemke DA. Patterns of enhancement on breast MR images: interpretation and imaging pitfalls. Radiographics 2006; 26:1719.

28. Cardoso F, Kyriakides S, Ohno S, et al. Early breast cancer: ESMO clinical practice guidelines for diagnosis, treatment and follow-up†. Ann Oncol. 2019;30(8):1194–1220. doi: 10.1093/annonc/mdz173 [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]

29. Senkus E, Łacko A. Over-treatment in metastatic breast cancer. Breast. 2017;31:309–317. doi: 10.1016/j.breast.2016.06.024 [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]

30. Zumsteg ZS, Morrow M, Arnold B, et al. Breast-conserving therapy achieves locoregional outcomes comparable to mastectomy in women with T1–2N0 triple-negative breast cancer. Ann Surg Oncol. 2013;20(11):3469–3476. doi: 10.1245/s10434-013-3011-9 [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]

31. van Maaren MC, de Munck L, Strobbe LJA, et al. Ten-year recurrence rates for breast cancer subtypes in the Netherlands: a large population-based study. Int J Cancer. 2019;144(2):263–272. doi: 10.1002/ijc.31914 [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]

32. Waks AG, Winer EP. Breast cancer treatment: a review. JAMA. 2019;321(3):288–300. doi: 10.1001/jama.2018.19323 [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]

33. Halverson KJ, Perez CA, Kuske RR, et al. Isolated local-regional recurrence of breast cancer following mastectomy: radiotherapeutic management. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 1990;19(4):851–858. doi: 10.1016/0360-3016(90)90004-4 [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]

34. Mano MS, Awada A. Primary chemotherapy for breast cancer: the evidence and the future. Ann Oncol. 2004;15(8):1161–1171. doi: 10.1093/annonc/mdh302 [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]

35. Moo TA, Sanford R, Dang C, et al. Overview of breast cancer therapy. PET Clin. 2018;13(3):339–354. doi: 10.1016/j.cpet.2018.02.006 [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]

36. Chavez-MacGregor M, Clarke CA, Lichtensztajn DY, et al. Delayed initiation of adjuvant chemotherapy among patients with breast cancer. JAMA Oncol. 2016;2(3):322–329. doi: 10.1001/jamaoncol.2015.3856 [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]

37. Hughes KS, Schnaper LA, Bellon JR, et al. Lumpectomy plus tamoxifen with or without irradiation in women age 70 years or older with early breast cancer: long-term follow-up of CALGB 9343. J Clin Oncol. 2013;31(19):2382–2387. doi: 10.1200/JCO.2012.45.2615 [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]

38. Kunkler IH, Williams LJ, Jack WJ, et al. Breast-conserving surgery with or without irradiation in women aged 65 years or older with early breast cancer (PRIME II): a randomised controlled trial. Lancet Oncol. 2015;16(3):266–273. doi: 10.1016/S1470-2045(14)71221-5 [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]

39. Du L, Yau C, Brown-Swigart L, et al. Predicted sensitivity to endocrine therapy for stage II–III hormone receptor–positive and HER2–negative (HR+/HER2−) breast cancer before chemo–endocrine therapy. Ann Oncol. 2021;32(5):642–651. doi: 10.1016/j.annonc.2021.02.011 [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]

40. Davies C, Pan H, Godwin J, et al. Long-term effects of continuing adjuvant tamoxifen to 10 years versus stopping at 5 years after diagnosis of oestrogen receptor–positive breast cancer: a TLAS, a randomised trial. Lancet. 2013;381(9869):805–816. doi: 10.1016/S0140-6736(12)61963-1 [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]

41. Swain SM, Ewer MS, Viale G, et al. Pertuzumab, trastuzumab, and standard anthracycline- and taxane-based chemotherapy for the neoadjuvant treatment of patients with HER2-positive localized breast cancer (BERENICE): a Phase II, open-label, multicenter, multinational cardiac safety study. Ann Oncol. 2018;29(3):646–653. doi: 10.1093/annonc/mdx773 [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]

42. Swain SM, Baselga J, Kim SB, et al. Pertuzumab, trastuzumab, and docetaxel in HER2-positive metastatic breast cancer. N Engl J Med. 2015;372(8):724–734. doi: 10.1056/NEJMoa1413513 [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]

43. Warwas KM, Meyer M, Gonçalves M, et al. Co-stimulatory bispecific antibodies induce enhanced T cell activation and tumor cell killing in breast cancer models. Front Immunol. 2021;12:719116. doi: 10.3389/fimmu.2021.719116 [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]

44. Emens LA, Esteva FJ, Beresford M, et al. Trastuzumab emtansine plus atezolizumab versus trastuzumab emtansine plus placebo in previously treated, HER2-positive advanced breast cancer (KATE2): a phase 2, multicentre, randomised, double-blind trial. Lancet Oncol. 2020;21(10):1283–1295. doi: 10.1016/S1470-2045(20)30465-4 [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]

45. Dastjerd NT, Valibeik A, Rahimi Monfared S, et al. Gene therapy: a promising approach for breast cancer treatment. Cell Biochem Funct. 2022;40(1):28–48. [PubMed] [Google Scholar]

46. Pandha HS, Martin LA, Rigg A, et al. Genetic prodrug activation therapy for breast cancer: a phase I clinical trial of erbB-2-directed suicide gene expression. J Clin Oncol. 1999;17(7):2180–2189. [PubMed] [Google Scholar]

47. Osborne CK . Steroid hormone receptors in breast cancer management. Breast Cancer Res Treat. 1998;51:227–38. [PubMed] [Reference list]

48. Hortobagyi GN . Treatment of breast cancer [review] N Engl J Med. 1998;339:974–84. [PubMed] [Reference list]

49.Rivera E , Holmes FA , Buzdar AU . et al. Fluorouracil, doxorubicin, and cyclophosphamide followed by tamoxifen as adjuvant treatment for patients with stage IV breast cancer who have no evidence of disease. Breast J. 2002;8:29. [PubMed] [Reference list]

50. Buzdar AU , Hortobagyi G . Update on endocrine therapy for breast cancer [review] Clin Cancer Res. 1998;4:527–34. [PubMed] [Reference list]

51. Theriault RL. Medical treatment of bone metastases. In: Harris JR, Lippman ME, Morrow M, Hellman S, editors. Diseases of the breast. 1st ed. Philadelphia: Lippincott-Raven; 1996. p 819–26. [Reference list]

52. Smith LA, Cornelius VR, Plummer CJ, et al.Cardiotoxicity of anthracycline agents for the treatment of cancer: systematic review and metaanalysis of randomised controlled trials. BMC Cancer 2010;10:337.

53. World Health Organization Model List of Essential Medicines, 21st List, 2019. Geneva: World Health Organization; 2019. Licence: CC BYNC-SA 3.0 IGO.

54. Felker GM, Thompson RE, Hare JM, et al. Underlying causes and long-term survival in patients with initially unexplained cardiomyopathy. N Engl J Med 2000;342:1077–84.

55. Kim HD, Kim CH, Rah BJ, et al ,Quantitative study on the relation between structural and functional properties of the hearts from three different mammals. Anat Rec 1994;238:199–206.

56. Mordente A, Meucci E, Silvestrini A, Martorana GE, Giardina B: New developments in anthracycline-induced cardiotoxicity. Curr Med Chem. 2009;16(13):1656-72

57. National Comprehensive Cancer Network (NCCN). NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. Breast cancer. https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/breast.pdf (Accessed on April 14, 2020).

58. Lee SJ, Schover LR, Partridge AH, et al. American Society of Clinical Oncology recommendations on fertility preservation in cancer patients. J Clin Oncol 2006; 24:2917.

59. Hamaker ME, Bastiaannet E, Evers D, et al. Omission of surgery in elderly patients with early stage breast cancer. Eur J Cancer 2013; 49:545.

60. Griggs JJ, Bohlke K, Balaban EP, et al. Appropriate Systemic Therapy Dosing for Obese Adult Patients With Cancer: ASCO Guideline Update. J Clin Oncol 2021; 39:2037.

61. Sestak I, Distler W, Forbes JF, et al. Effect of body mass index on recurrences in tamoxifen and anastrozole treated women: an exploratory analysis from the ATAC trial. J Clin Oncol 2010; 28:3411.

62. Sargent DJ, Conley BA, Allegra C, Collette L. Clinical trial designs for predictive marker validation in cancer treatment trials. J Clin Oncol 2005; 23:2020.

63. Simon RM, Paik S, Hayes DF. Use of archived specimens in evaluation of prognostic and predictive biomarkers. J Natl Cancer Inst 2009; 101:1446.

64. Taylor C, McGale P, Probert J, et al. Breast cancer mortality in 500 000 women with early invasive breast cancer diagnosed in England, 1993-2015: population based observational cohort study. BMJ 2023; 381:e074684.

65. Colleoni M, Sun Z, Price KN, et al. Annual Hazard Rates of Recurrence for Breast Cancer During 24 Years of Follow-Up: Results From the International Breast Cancer Study Group Trials I to V. J Clin Oncol 2016; 34:927.

66. Sandy, J. and S. Della-Fiorentina, Relative dose intensity in early stage breast cancer chemotherapy: A retrospective analysis of incidence, risk factors and outcomes at a south-.west Sydney cancer clinic. Asia Pac J Clin Oncol, 2013. 9(4): p. 365-72

67. Isabel Chirivella Æ Begon˜a Be rmejo et al, Optimal delivery of anthracycline-based chemotherapy in the adjuvant setting improves outcome of breast cancer patients. Breast Cancer Res Treat (2009) 114:479–484
DOI 10.1007/s10549-008-0018-1

Abstract

Introduction: Breast cancer is the most common malignant tumor diagnosed worldwide. Breast cancer mortality rates have decreased since the 1970s. The reason for this decrease in mortality rates is due to improved breast screening and improved adjuvant treatment, which is what we focus on in our study to shed light on the role of adjuvant treatment in preventing secondary tumor recurrence.

Objectives: Primary objectives: To study the relationship between the amount of anthracycline therapy and its effect on disease-free survival. Secondary objectives: Study the factors affecting the decrease in the relative dose intensity of anthracyclines And to evaluate the role of other factors in influencing disease-free survival, such as the involvement of hormone receptor-positive and Her-2 receptor-positive lymph nodes.

Methods: It is considered the first study of its kind locally, a retrospective cohort study It includes 120 patients admitted to Al-Biruni University Hospital who were diagnosed with early breast cancer and underwent surgical treatment and adjuvant treatment with anthracycline. The body surface area and the recommended dose of anthracycline were calculated, then the relative dose density (RDI) was calculated for all patients, and data on the involvement of nodes positive for hormonal receptors and Her were recorded. -2 They were followed up over a period of two years to evaluate disease-free survival (DFS).

Results: (RDI), and its effect on disease-free survival The results of this study demonstrated the importance of relative dose intensity Giving less than 85% of the recommended dose of anthracycline led to an increase in the incidence of tumor recurrence, and thus a decrease in the disease-free survival rate, during only two years of follow-up. There was an important relationship between the RDI and the disease-free survival rate P.value = 0.013, and this relationship is statistically significant. And It showed a significant relationship between lower RDI and lower overall survival (OS) rate, P value = 0.0039. This study also showed the reasons affecting the decrease in the amount of anthracyclines, the most important of which was the lack of adherence to giving the dose based on the body's

surface area There is also an important role for lymph node involvement in predicting the occurrence of recurrence, as the disease-free survival rate for those with negative lymph nodes reached 88.76%. Regarding the relationship of the disease-free period with both hormonal receptor and Her-receptor positivity, There is a predominance of receptor-positive patients compared to hormonal-negative patients in disease-free survival. A negative role of Her-2 receptor positivity on disease-free survival. Conclusion: Our study demonstrated the importance of adjuvant treatment with anthracyclines, as the relative intensity of treatment plays a decisive role in increasing disease-free survival. It is important to use the recommended dose based on body surface area and adhere to the dosing schedule, as a decrease in the RDI is accompanied by a significant recurrence rate.

Conclusion: Our study demonstrated the importance of adjuvant treatment with anthracyclines, as the relative intensity of treatment plays a decisive role in increasing disease-free survival. It is important to use the recommended dose based on body surface area and adhere to the dosing schedule, as a decrease in the RDI is accompanied by a significant recurrence rate.

Keywords: early breast cancer, anthracyclines, disease-free survival.

Syrian Arab Republic
Ministry of Higher Education and Scientific Research
Damascus University
Faculty of Medicine
Oncology Medicine Department

Comparison of IVIG and PLEX in patients with myasthenia gravis

Scientific research prepared to obtain a post-graduate certificate subspecialized in Internal Medicine

Graduate student preparation

Salah Marwan Saadeldine

Supervisor

Prof. Dr. Nissren Rezek Khazem

2024