الجمهورية العربية السورية

وزارة التعليم العالي

جامعة دمشق

كلية الطب البشري

قسم الجراحة

دراسة مقارنة عند المريضات المصابات بالسّرطانة القنويّة الغازية بين حالتي العقد اللمفيّة الإبطيّة المجرّفة السّليمة و الخبيثة .

A comparative study in women with invasive ductal carcinoma

between cases of benign dissected axillary lymph nodes

and malignant ones .

بحث علمي أعدّ لنيل شهادة الدّراسات العليا (الماجستير) في الجراحة العامّة

إعداد: د. أنصار نجدت نزيهة

بإشراف: أ.د.أحمد أبو قاسم **برئاسة: أ.د.محمّد الأحمد**

الإهداء

إلى من كانوا النّور الذي أضاء طريقي .. إلى أساتذتي الأكارم الّذين أخذوا بيدي إلى طريق الجراحة ، و لم يبخلوا يوماً علينا ليقدّموا لنا خلاصة علمهم و ممارستهم الجراحيّة ..

و أخصّ بالذّكر الأستاذ الدّكتور أحمد أبو قاسم الّذي تفضّل مشكوراً بالإشراف على هذا البحث .. لما قدّمه من خبرته الواسعة و من وقته الثّمين لإنجاز هذا العمل .

كما أتوجّه بالشّكر للأستاذ الدّكتور محمّد الأحمد رئيس قسم الجراحة .. لتفضّله بالمشاركة في لجنة الحكم ليمدّها بخبرته الواسعة بكلّ عطف و حبّ .

و أشكر الأستاذ الدّكتور محمّد القربي الّذي لطالما كان قدوةً و مثلاً في العلم و الأخلاق .. لتفضّله بالمشاركة في لجنة الحكم .

أستسمح الزّمن ليسمح لي برؤية بسمتك الجميلة ولو للحظة .. و أنا أسير في طريقي للحصول إلى شهادة الماجستير .. سيّما و أنّي جعلت آخر خطواتي في هذا الطّريق لدراسة المرض الّذي أدّى إلى رحيلك عنّا ... رحمك اللّه والدتي .

إلى من عوّضني حنان الأمّ ... لتصبح والدتي الثّانية .

إلى من كلّله اللّه بالهيبة و الوقار ..إلى من حصد الأشواك من دربي ليمهّد لي طريق العلم .. أمدّ اللّه في عمرك والدي العزيز .

إلى توءم روحي .. إلى من رافقتني منذ أن حملنا حقائب صغيرة .. أختي لورا.

إلى الصّغيرة الذّكيّة الّتي لطالما كانت مبدعةً بكلّ هدوء .. أختي هند .

فهرس المحتويات	رقم الصفحة
الدراسة النظرية	
المقدمة	**4**
لمحة جنينية	**4**
لمحة تشريحية و نسيجية	**5**
لمحة فيزيولوجية	**10**
عوامل الخطورة لحدوث سرطان الثدي	**11**
التطور الطبيعي للمرض	**14**
تشخيص سرطان الثدي	**15**
الأعراض السريرية	**19**
مخططات مقاربة كتل الثدي	**21**
التشريح المرضي	**26**
المستضد الورمي CA15-3	**27**
التصنيف المرحلي لسرطان الثدي	**27**
التصنيف النسيجي لسرطان الثدي	**29**
العوامل الإنذارية لسرطان الثدي	**33**
معالجة سرطان الثدي الجراحية	**36**
العلاج المتمم	**41**
سرطان الثدي في حالة الحمل و الإرضاع	**46**
سرطان الثدي عند الرجال	**47**
الدراسة العملية	**48**
المقدمة و المنهج و الطرائق	**48**
النتائج	**50**
المناقشة	**61**
الخلاصة و التوصيات	**64**
المراجع	**65**

1. المقدمة :

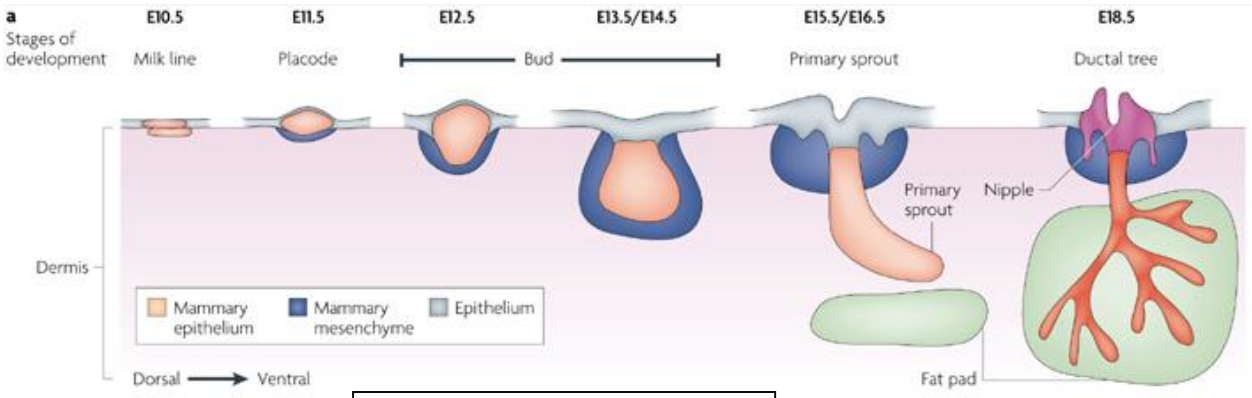
يعدّ سرطان الثدي من السّرطانات الشّائعة عند النّساء حول العالم ، حيث يعتبر السرطان الأشيع من ناحية الوقوع عند الإناث و تبلغ نسبته 33% من سرطانات الإناث [1] ، فبحسب الإحصائيّات في الولايات المتّحدة الأمريكيّة هناك امرأة واحدة من كلّ 8 نساء سوف تصاب بسرطان الثّدي خلال حياتها ، و هو يشكّل 29% من جميع السّرطانات المشخّصة عند النّساء، و هو مسؤول عن 14% من وفيّات النّساء الّتي تحدث بسبب السّرطان . إنّ نسبة البقيا الإجماليّة لمدّة 5 سنوات هي 92% عند النّساء الأمريكيّات البيض و 78% عند السّوداوات [3،5] .

يختلف معدل حدوث سرطان الثدي باختلاف البلدان، فأعلى نسبة لحدوثه هي في انكلترا (29.3 مريضة لكل 100 ألف امرأة) ثم الولايات المتحدة الأمريكية (22.4 مريضة لكل 100 ألف امرأة) ، وإن أقل نسبة لحدوث سرطان الثدي في كوريا (2.6 مريضة لكل 100 ألف امرأة) [4] . رغم الازدياد في نسبة الحدوث خلال الأعوام السابقة ، والذي عزي إلى العديد من عوامل الخطورة ، إلا أن نسبة الوفيات بقيت ثابتة ، ويعود هذا لازدياد الكشف المبكر عن السرطان وتطوير طرق المعالجة [7] .

إنّ معظم الوفيّات تكون في البلدان منحفضة و متوسّطة الدّخل ، حيث لا يكتشف المرض إلّا في المراحل المتقدّمة من المرض .

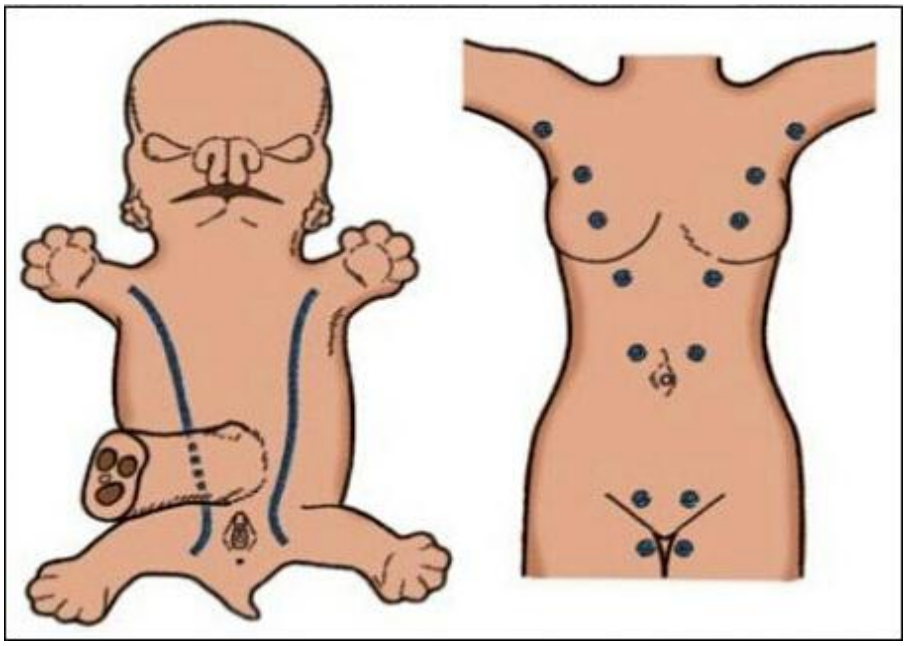
2. لمحة جنينيّة :

يشتق النسيج الضام الوعائي للثدي من الوريقة الجنينية المتوسطة ، بينما تتشكل الأقنية و الأسناخ من الوريقة الجنينية الظاهرة .



الشكل (1) : التطور الجنيني

في الأسبوع الخامس أو السادس من الحياة الجنينية يظهر شريطان بطنيان من تسمك الوريقة الظاهرة يمتدان من الناحية الإبطية حتى المنطقة الإربية. يختفي الخطان سريعاً عند الإنسان ويبقى جزء صغير منهما في الناحية الصدرية ليشكل لاحقاً غدة الثدي، أما بقاء أجزاء من الخط الحليبي فيؤدي إلى نشوء الأثداء الإضافية [6] .



الشكل (2): الخط الحليبي .

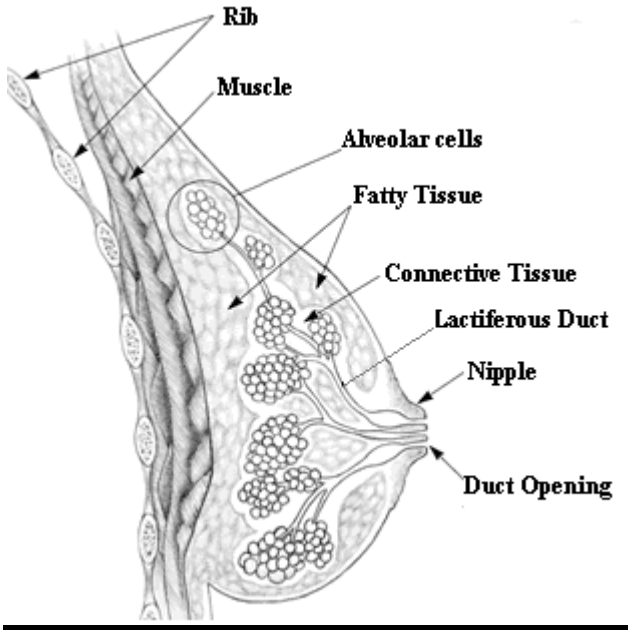
تبدأ غدة الثدي بشكل برعم أساسي بدئي في النسيج البرانشيمي للثدي ، ويطور كل برعم 15-20 برعماً ثانوياً. تتطور الحبال الظاهرية في الجنين من البراعم الثانوية، وهي تمتد لداخل النسيج الداعم المحيطي لجدار الصدر، ومن هذه البراعم تتطور الأقنية اللبنية الرئيسية لتنفتح في انخفاضات ضحلة يشار إليها باسم النقرة أو الحفيرة الثديية، وتصبح هذه الحفيرة مرتفعة عند الرضع نتيجة لتكاثر الميزانشيم لتشكل الحلمة [6] .

3.لمحة تشريحية و نسيجية :

يمتد الثدي عند المرأة البالغة من الضلع الثاني أو الثالث إلى الضلع السادس أو السابع ومن الحافة الوحشية للقص إلى الخط الإبطي الأمامي أو المتوسط [8] . يتوضع الثدي ضمن اللفافة السطحية لجدار الصدر الأمامي ، تفصل الطبقة العميقة للفافة السطحية لجدار الصدر بين الوجه الخلفي لغدة الثدي وبين اللفافة الصدرية العميقة ، يقع الوجه الخلفي للثدي بتماس اللفافة الصدرية العميقة المغطية للعضلات الصدرية الكبرى، المنشارية الأمامية، المنحرفة البطنية

الظاهرة، والقسم العلوي لغمد المستقيمة البطنية، ويمتد الذيل الإبطي نحو الأعلى والوحشي ضمن الطية الإبطية الأمامية [8] .

يتألف الثدي من 15-20 فصاً من النسيج الغدي الأنبوبي السنخي (tubuloalveolar) المتوضعة بشكل شعاعي، ولكل منها قناة تصل حتى الحلمة ، ويحيط بالغدة نسيج ضام مع امتدادات حاجزية بين الفصوص، كما تمتد حزم ليفية بين الأدمة الجلدية والطبقة العميقة للفافة السطحية تسمى أربطة كوبر، والتي تعمل كأربطة داعمة للثدي . وتوجد أكبر كمية من النسيج الغدي للثدي في الربع العلوي الوحشي، مما يفسر وجود الأورام في هذا الربع أكثر من غيره [6] .

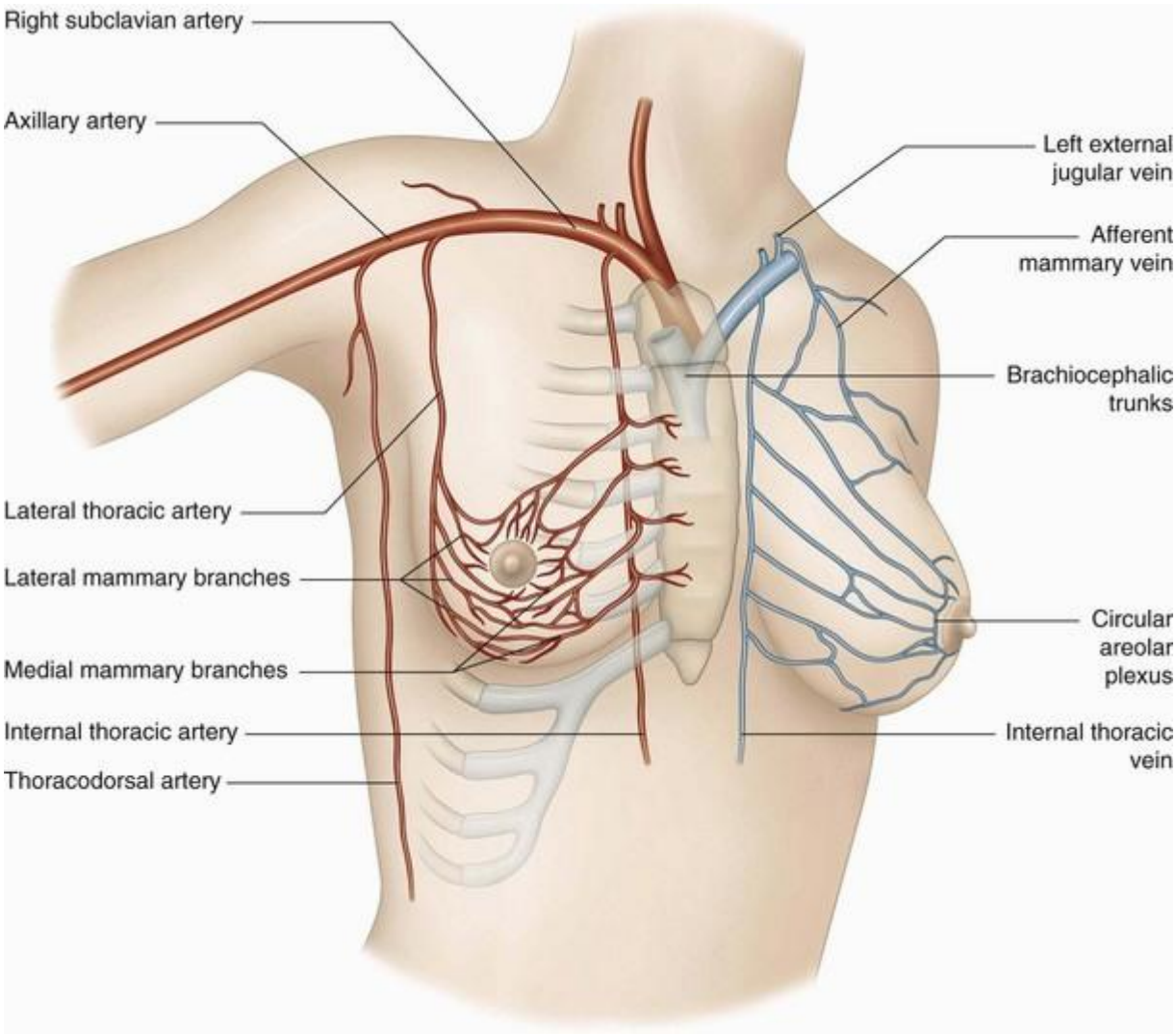


الشكل(3): تشريح الثدي .

- ***التروية الدموية للثدي :***

يتلقى الثدي التروية الدموية من :

1. الفروع الوحشية للشرايين الوربية الخلفية.
2. الفروع الثاقبة للشـــريان الثديي الباطن: وهي الفروع الأمامية الثاقبة الثاني والثالث والرابع حيث تتوزع كشرايين ثديية إنسية.
3. فروع متعددة من الشريان الإبطي: وهي الشريان الصدري العلوي، الشريان الصدري الوحشي، والفرع الصدري من الشريان الصدري الأخرمي.



الشكل (4) : التروية الدموية للثدي .

العود الوريدي للثدي يساير الشرايين المغذية له ، ولكن تجدر الإشارة إلى ضفيرة Batson، وهي ضفيرة وريدية تحيط بالفقرات وتمتد من قاعدة القحف إلى العجز، حيث توجد اتصالات بين هذه الضفيرة وأوردة الصدر والبطن والحوض، وبالتالي فهي تفسر نقائل سرطان الثدي إلى الفقرات، الجمجمة، والعظام في حال غياب النقائل الرئوية [6] .

- ***التعصيب :***

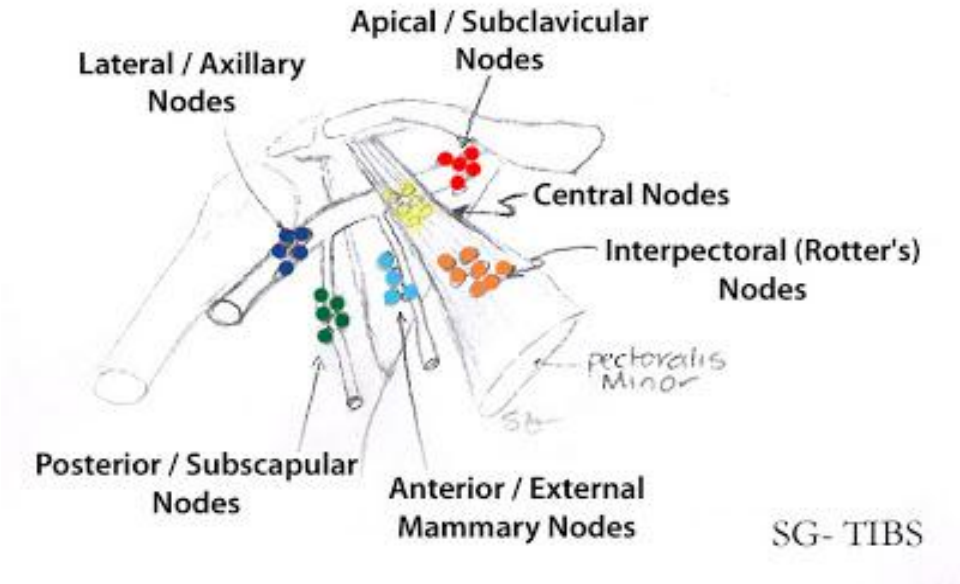
يأتي التعصيب الحسي للثدي من الفروع الجلدية الأمامية والوحشية للأعصاب الوربية من العصب الوربي الثاني حتى العصب الوربي السادس . أما أعصاب الثدي فتأتي بشكل رئيسي

من الأعصاب الوربية الرابع والخامس والسادس، بالإضافة إلى أن القسم العلوي للثدي يتعصب بفروع من الضفيرة الرقبية ، وبخاصة العصب فوق الترقوة.

- **النّزح اللّمفاوي للثّدي :**

لا توجد حدود واضحة للتصريف اللمفاوي للإبط و هناك اختلافات كبيرة في توضّع العقد اللّمفاويّة الإبطيّة ، يميّز الجرّاحون ستّ مجموعات من العقد اللّمفيّة الإبطيّة[9] :

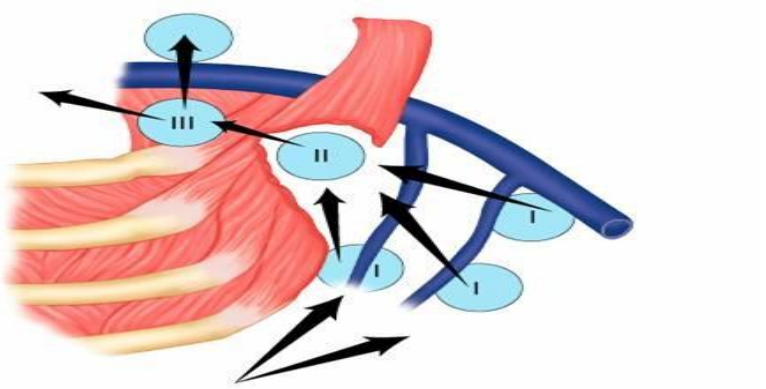
a) مجموعة الوريد الإبطي (المجموعة الوحشيّة) : تتوضّع أنسي أو خلف الوريد ، و تتألّف من 4-6 عقد لمفيّة .
b) المجموعة الثّديّية الظّاهرة (الأماميّة أو الصّدريّة) : تتوضّع على طول الحافّة السّفليّة للعضلة الصّدريّة الصّغيرة بجوار الأوعية الصّدريّة الوحشيّة ، و هي تتألّف من 5-6 عقد لمفيّة ، و تتلقّى معظم التّصريف اللّمفي من الجهة الوحشيّة للثّدي .
c) المجموعة الكتفيّة (الخلفيّة أو تحت الكتف) : تتوضّع على طول الجدار الخلفي للإبط عند الحافّة الوحشيّة لعظم الكتف مجاورةً للأوعية تحت الكتف ، و هي تتألّف من 5-7 عقد لمفيّة .
d) المجموعة المركزيّة : تتوضّع مباشرةً خلف العضلة الصّدريّة الصّغيرة ، و تتألّف من 3-4 مجموعات من العقد المطمورة في شحم الإبط ، و هي أكبر المجموعات العقديّة في الإبط .
e) مجموعة تحت التّرقوة (المجموعة القميّة) : و تتوضّع خلف و أعلى الحافّة العلويّة للعضلة الصّدريّة الصّغيرة ، و تتألّف من 6-12 مجموعة عقديّة .
f) المجموعة بين الصّدريّتين (عقد روتر) : و تتألّف من 1-4 عقد لمفيّة محصورة بين العضلتين الصّدريتّين الكبيرة و الصّغيرة .



الشكل رقم (5): المجموعات العقدية الإبطية .

تنتظم هذه المجموعات ضمن ثلاثة مستويات ، و ذلك بحسب علاقتها بالعضلة الصّدريّة الصّغيرة . وهي :

- ✓ المستوى الأوّل : و هو يتوضّع إلى الوحشي من الحافّة السّفليّة للعضلة الصّدريّة الصّغيرة ، و يضمّ عقد مجموعة الوريد الإبطي و المجموعة الثّديّية الظاهرة و المجموعة الكتفيّة .
- ✓ المستوى الثّاني : و هو يتوضّع سطحيّاً أو عميقاً من العضلة الصّدريّة الصّغيرة ، و هو يتألّف من المجموعة المركزيّة و المجموعة بين الصّدريّتين .
- ✓ المستوى الثّالث : و هو يتوضّع إلى الأنسي أو إلى الأعلى من الحافّة العلويّة للعضلة الصّدريّة الصّغيرة ، و هو يضمّ مجموعة العقد تحت التّرقوة .



Source: Brunicardi FC, Andersen DK, Billiar TR, Dunn DL, Hunter JG, Matthews JB, Pollock RE: *Schwartz's Principles of Surgery, 9th Edition:* http://www.accessmedicine.com
Copyright © The McGraw-Hill Companies, Inc. All rights reserved.

الشكل رقم (6): مستويات العقد الإبطية .

كما يوجد عقد ثديّية باطنة و هي عبارة عن 4-5 عقد تتوضّع في الشّحم و النّسيج الضّام في المسافات الوربيّة ، و ينزح إليها اللّمف من الأقسام الأنسيّة للثّدي ، و هي تصبّ على العقد تحت التّرقوة .

العقد اللّمفيّة الإبطيّة تتلقّى عموماً أكثر من 75% من التّصريف اللّمفي للثّدي ، و على الرّغم من أنّه من المعروف أنّ العقد جانب القصّ تنزح اللّمف بشكل أساسي من الوجه الأنسي للثّدي ، إلّا أنّ الدّراسات أظهرت أنّ العقد الإبطيّة و العقد جانب القصّ تستقبل اللّمف من جميع أرباع الثّدي .

4.لمحة فيزيولوجيّة :

يتطوّر الثّدي وتتكامل وظيفته بتأثير العديد من الهرمونات أهمّها الإستروجين، البروجسترون، البرولاكتين، الأوكسيتوسين، وغيرها. يحرّض الإستروجين النمو القنوي، والبروجسترون هو المسؤول عن التطور الفصيصي، أما البرولاكتين فهو يحرّض على إنتاج الحليب في نهاية الحمل وبعد الولادة . إنّ إفراز الهرمونات المنشّطة للأقناد من منطقة النّخامى، وهي الهرمون الملوتن (LH) والهرمون الحاثّ لتشكّل الجريبات (FSH)، ينظّم الإفراز المبيضي ويحرّر الإستروجين والبروجسترون .

يتناقص الإستروجين والبروجسترون بعد الولادة، وخلال فترة الطفولة تبقى هذه القيم منخفضة بسبب التلقيم الراجع السّلبي، وتحدث عند البلوغ زيادة في الحثّ المركزي (الوطاء) مع نقص الحساسية للتلقيم الراجع السّلبي بواسطة الإستروجين والبروجسترون، وبالتالي تضخّم الثدي .

وفي النهاية فإنّ زيادة إفراز الإستروجين والبروجسترون من المبيض تؤدّي مع تطوّر التلقيم الراجع الإيجابي بواسطة الإستروجين إلى بدء الطمث .

5. عوامل الخطورة لحدوث سرطان الثّدي :

➢ الوراثة :

يشكل سرطان الثدي الوراثي 5-10% من حالات سرطان الثدي ، ولمورثة سرطان الثدي BRCA نوعان :

- **BRCA1 :** و هي تتوضّع على الصّبغي 17 ، و يتّصف سرطان الثّدي المترافق معها بأنّها من نمط السّرطانة القنويّة الغازية سيّئة التّمايز و سلبيّة المستقبلات الهرمونيّة ، ومع حدوث للإصابة بأعمار مبكّرة[9] .
- **BRCA2 :** و هي تتوضّع على الصّبغي 13 ، و يتّصف سرطان الثّدي المترافق معها بأنّه يغلب أن يكون جيّد التّمايز و إيجابي المستقبلات الهرمونيّة[9] .

➢ القصّة العائليّة لسرطان الثّدي :

إن وجود سوابق سرطان ثدي لدى مريضة ذات قرابة من الدرجة الأولى (الأم، الأخت، الابنة) يزيد من نسبة الإصابة إلى ثلاثة أضعاف، وتزداد تلك النسبة كلما ازداد عدد المصابات و/أو كلما كانت الإصابات قبل سن اليأس و/أو إذا كانت الإصابات في كل من الثديين[1] . وفي هذا المجال نجد أن:

- إصابة قريبة واحدة من الدرجة الأولى تؤدي إلى زيادة الخطورة إلى ثلاثة أضعاف[1] .
- الإصابة ثنائية الجانب تزيد الخطورة إلى 5 أضعاف[11] .
- الإصابة ثنائية الجانب وقبل سن اليأس تزيد الخطورة إلى 8 أضعاف[11] .

➢ العمر :

و هو يعتبر عامل خطورة مستقلّ ، و تزداد نسبة حدوث سرطان الثّدي مع التّقدّم بالعمر .

➢ العمر عند بدء الطّمث :

إذا كان العمر عند بدء الطمث مبكراً فإن الخطورة تزداد بمقدار الضعف تقريباً[12] .

➢ العمر عند الضّهي :

تكون خطورة الإصابة بسرطان الثّدي في النّساء اللّواتي حدث لديهنّ الضّهي بعمر أكبر من 55 سنة أكبر بمقدار الضّعف من النّساء اللّواتي حدث لديهنّ الضّهي بعمر أقلّ من 45 سنة[12] . كما يبدو أنّ الضّهي الجراحي له دور وقائي من حدوث سرطان الثّدي حيث تنقص النّسبة إلى 2-4 أضعاف[11] .

➢ الحمل و الإخصاب :

إن العقم وعدم الحمل يترافقان مع نسبة أعلى للإصابة بسرطان الثدي (الضعف تقريباً)، وكذلك قلة الحمول والنّساء غير المتزوّجات .

➢ العمر عند إنجاب أوّل طفل حيّ :

يزداد خطر الإصابة بشكل متناسب مع زيادة عمر الأم عند إنجاب أول طفل حي ، إن نسبة الإصابة في النساء اللواتي حملن لأول مرة بعمر يقل عن 18 سنة تعادل ثلث نسبة الإصابة في النساء اللواتي حدث لديهن أول حمل تام بعد عمر 30 سنة[12] ، وقد أظهرت الكثير من الدّراسات أن الإجهاض يزيد من احتمال الإصابة بسرطان الثّدي نتيجة تعرّض المرأة لنسبة عالية من الإستروجين في أشهر الحمل الأولى [9] .

➢ مانعات الحمل الفمويّة :

أظهرت بعض الدّراسات أنّ مانعات الحمل الفمويّة ليس لها تأثير على حدوث سرطان الثّدي حتى لو أخذت لفترة طويلة ، في حين أن بعض الدّراسات الأخرى أظهرت أنّ لها تأثيراً هامّاً فيما لو أخذت بأعمار مبكّرة ولفترة طويلة أكثر من 5 سنوات .

➢ الحمية الغذائيّة :

تزيد الأطعمة عالية الدسم والأغذية المقلية والكحول من احتمال الإصابة بسرطان الثدي للضعف[9] .

➢ البدانة :

تزداد الخطورة عند النّساء البدينات مقارنةً مع النّحيلات و يعزى السّبب إلى النّسيج الشّحمي الّذي يقوم بتركيب الإستروجين[9] .

➢ الحالة المادية الجيدة :

حيث تزداد الخطورة عند سكّان المدن للضّعف تقريباً .

➢ الاختلافات الجغرافيّة :

يخفض التعرض لأشعة الشمس من نسبة الإصابة، مما يشير إلى أهمية فيتامين D في تخفيض نسبة الخطورة[9] .

➢ فرط التّنسّج مع لا نموذجيّة :

تزداد الخطورة بوجوده إلى 4 أضعاف[9] .

➢ التّعرّض للأشعّة :

تزداد نسبة الإصابة بسرطان الثّدي لدى المتعرّضات للأشعّة ، وكذلك فإنّ المعالجة الشّعاعيّة لسرطان الثّدي تزيد من نسبة حدوث السّرطان في الثّدي الآخر ، ويزيد التّعرّض للإشعاعات الكهرطيسيّة من خطورة الإصابة أيضاً .

6. التّطوّر الطّبيعي للمرض :

في أغلب الحالات هناك فترة طويلة ما قبل سريريّة. وباعتبار أنّ الورم يتضاعف بالحجم كلّ مئة يوم فهو يحتاج إلى أكثر من ثمانية أعوام لتصل الخلية الواحدة إلى كتلة بحجم 1 سم مكعب (10^9 خلية = 1 بليون خلية).[1] إلّا أنّ سرعة النمو ليست ثابتة طوال فترة النمو. قد تحدث النقائل في أي فترة من فترات نمو الورم، ويختلف نمو الخلايا المنتقلة بشدته عن نمو الورم الأصلي مما يفسر ظهور بعض النقائل بعد عدّة أعوام من علاج الورم البدئي.

بعد الانقسام رقم 20 تبدأ الكتلة بالحصول على ترويتها عبر شبكة وعائية خاصة، وهنا يمكن لها أن تنتقل إلى الدوران الدموي واللمفاوي. ويتم القضاء عليها من قبل الخلايا اللمفاوية القاتلة الطبيعية والبالعات الكبيرة. ونادراً ما يحدث انزراع للنقائل الورمية قبل أن يصل حجم الورم إلى 0.5 سم أي قبل الانقسام رقم 27.

إن نمو الورم وغزو اللحمة المحيطة مع حدوث التليف يؤدّي لشدّ أربطة كوبر، وبالتالي انكماش الجلد فوق منطقة الورم. كما أنّ إصابة الجلد وجهازه اللمفاوي تحدث انسداداً في الأوعية اللمفية وبالتالي توذّماً في الجلد فوق الورم وظهور علامة قشر البرتقال. يؤدي نمو الخلايا الورمية في الأدمة إلى تقرح الجلد وانتشار الإصابة لمناطق أبعد في الجلد مما يؤدي لظهور العقد التابعة (satellite nodules). وبإصابة الأوردة تنتقل الخلايا الورمية عبر الدم إلى الدوران الرئوي أو عبر الضفيرة الفقرية (ضفيرة Batson).

مع ازدياد حجم الكتلة السّرطانيّة البدئيّة في الثّدي تتناثر بعض الخلايا الورميّة ضمن المسافات الخلاليّة ، ليتمّ نقلها عبر الشّبكة اللّمفاويّة للثّدي إلى العقد اللّمفاويّة الناحيّة ، و خصوصاً العقد اللّمفيّة الإبطيّة .

إنّ العقد اللّمفيّة الإبطيّة الّتي تحتوي على الخلايا الورميّة تكون في البداية طريّة غير محدّدة المعالم ، ثمّ تصبح قاسية مع نمو الخلايا الورميّة ، و في النّهاية تلتصق العقد اللّمفيّة المصابة مع بعضها لتشكّل كتلة واحدة ، و قد تنمو هذه الخلايا الورميّة خارج محفظة العقد اللّمفيّة لتلتصق بالبنى النّشريحيّة المجاورة لها في الإبط بما فيها جدار الصّدر [9] . تصاب العقد اللّمفيّة الإبطيّة بشكل تسلسلي متعاقب ابتداءً من العقد اللّمفيّة السّفليّة (المستوى I) ، انتقالاً إلى العقد المركزيّة (المستوى II) ، ثمّ إلى العقد اللّمفيّة القمّيّة (المستوى III) .

تعتبر العقد اللّمفيّة الإبطيّة هي العامل الإنذاري الأكثرأهميّة من حيث نسبة البقيا الخالية من المرض و نسبة البقيا الإجماليّة [13] ، فالنّساء اللّواتي لديهنّ عقد لمفيّة إبطيّة سلبيّة تكون نسبة النّكس لديهنّ أقلّ من 30% ، مقارنةً مع نسبة نكس أكثر من 75% عند النّساء اللّواتي لديهنّ عقد إبطيّة إيجابيّة الخلايا الورميّة .

وجد الباحثون أنّه كلّما ازداد عدد العقد الإبطيّة المصابة كلّما كان الإنذار أسوأ و معدّل البقيا عند المريضة أقلّ [15] ، كما وجدوا أنّه كلّما كان عمر المريضة أصغر عند حدوث الورم تحت عمر 40 سنة كلّما ساء الإنذار عندهن [14] .

تشكل العظام أشيع أماكن الانتقالات البعيدة (49-60%)، ومن بعدها الرئة (15-20%)، الجنب (10-15%)، النسج الرخوة (7-15%) والكبد (5-15%) ، و تعتبر الانتقالات البعيدة هي أشيع سبب لوفاة عند مريضات سرطان الثّدي .

7.تشخيص سرطان الثّدي :

➢ الاستجواب و الفحص السّريري :

يتم التشخيص الدّقيق لسرطان الثدي من خلال القّصة المرضيّة الجيّدة والفحص السّريري مع إجراء الفحوص المتمّمة المناسبة. يجب التفصيل في الشكاية الرئيسية (الألم، الكتل، النز من

الحلمة،...) والسؤال عن الأعراض المرافقة وعن القصة الطمثية وعوامل الخطورة الأخرى. ثمّ يتمّ الانتقال إلى الفحص السريري حيث يشمل التأمل والجس لمجمل الثديين والعقد اللمفية المنطقية. [1]

- **الاستقصاءات الشعاعية :**

تصوير الثّدي الشّعاعي (Mammography) :

وهو يفيد بشكل رئيسي في :

1. دراسة الكتل غير الواضحة.
2. دراسة عقدة بين عدة عقد أو كيسات عند عدم وجود استطباب صريح للخزعة.
3. متابعة الثدي المعالج بالاستئصال المحافظ بعد سرطان الثدي.
4. متابعة الثدي الثاني بعد استئصال أحد الثديين بسبب السرطان.
5. دراسة الثدي الكبير المتشحم عند المريضة العرضية دون إمكانية جس كتل.

وللماموغرافي دور كبير في المسح والكشف المبكّر عن سرطان الثّدي قبل وصول السّرطان لحجم 5 ملم، أي أنه يمتلك القدرة على كشف الآفة المرضية قبل كشفها سريرياً بـ 1-2 سنة. إن العلامة الأهمّ التي تشير للخباثة هي التكلسات الدقيقة الناعمة (microcalcifications)، وهي تشاهد في ثلث إلى نصف الحالات في السرطان غير المجسوس[1]. أما العلامة الأكثر شيوعاً فهي ظهور كتلة نجمية مشوكة[1] حيث تصل نسبة الخباثة عند ظهورها إلى 75% مقارنة مع 20% عند ظهور كتلة مفصصة بحواف منتظمة، و5% عند ظهور كتلة ذات محيط دائري أو بيضوي واضح.[7] قد يشاهد انكماش جلدي مع أو بدون تسمك الجلد مقابل الورم[1]. تبلغ الإيجابية الكاذبة للماموغرافي 10% تقريباً، وتبلغ السلبية الكاذبة 8%[7]. تنخفض حساسية الماموغرافي كلما تناقص عمر المرأة، أي أن السلبية الكاذبة تزداد وتصل إلى 40-50% في الأعمار الأصغر من 45 سنة[7].
يمكن تصنيف موجودات الماموغرافي حسب نظام BI-RADS (وهو Breast Imaging Reporting And Data System) إلى خمس مجموعات وهي [16] :

التصنيف	السمة
BI-RADS1	ماموغرام طبيعي.
BI-RADS2	مؤشرات حميدة.
BI-RADS3	مؤشرات تبدو حميدة ولكن يستطب الماموغرام للمراقبة كل 6 أشهر ولمدة سنتين.
BI-RADS4	موجودات غير طبيعية غير محددة جيداً ويجب أخذ الخزعة بعين الاعتبار.
BI-RADS5	الموجودات تشير إلى خطورة خباثة عالية وتستطب الخزعة .

الجدول رقم (1): تصنيف موجودات الماموغرافي حسب نظام BI-RADS

التصوير بالأمواج فوق الصوتية (Ultrasonography):

يتم بواسطة التصوير بالأمواج فوق الصوتية تمييز الكتل عن الكيسات، كما يمكن استخدامه لإجراء الخزعة الموجهة[1] . وتظهر أهمية الإيكو عند النساء صغيرات السن (أصغر من 30 سنة) وذلك لشدّة كثافة الأثداء في هذه الأعمار، كما يفضّل استخدامه عند مريضات الداء الليفي الكيسي [1] ، الآفات الخبيثة تظهر عادةً ناقصة الصّدى غير متجانسة و غير واضحة الحواف ، كما يستخدم الإيكو من أجل تحرّي حالة العقد اللمفية الإبطية ، و من الموجودات التي تدلّ على الخباثة ضمن العقد : زيادة سماكة القشر ، تبدّل شكل العقدة لتصبح دائريّة أكثر ، حجم العقدة أكبر من 1 سم ، غياب السرة الشحمية للعقدة .

التصوير بالرنين المغناطيسي (MRI):

و هو يفيد عند النّساء الشابات حيث أن زيادة كثافة الثدي عندهنّ يجعل استخدام الماموغرافي محدود الفائدة ، كما أنّه يفيد في حال وجود عقد لمفيّة إبطيّة إيجابيّة بالفحص السّريري مع عدم كشف أي آفة في الثّدي بالفحوص الشعاعية الأخرى .

تصوير الأقنية اللبنية:

إن الاستطباب الأهم لهذا الإجراء هو النز الدموي أو المصلي المدمى [1] .

➢ طرق التشخيص التداخلية و الجراحية :

I. في الآفات المجسوسة :

- **الرشافة بالابرة الرفيعة (FNA) :**

تجرى الرشافة بالإبرة الدقيقة (fine needle aspiration أو FNA) لكتل الثدي المجسوسة، وهي تفيد في تمييز الكتل الصلبة عن الكيسات. إن مشاركة الفحص السريري مع الشعاعي مع FNA تعطي التشخيص الأكيد بنسبة 95% تقريباً.[1] ولكن سلبية FNA مع وجود كتلة لا تنفي السرطان. تبلغ حساسية FNA 80-90% مع سلبية كاذبة تبلغ 10-20%، وتبلغ نوعيتها 100% تقريباً أي أن الإيجابية الكاذبة نادرة جداً.[6] وبالإضافة إلى سلبيتها الكاذبة فهي لا تستطيع التمييز بين السرطان الغازي والموضع، كما أنها لا تميز بين الورم الورقي والورم الغدي الليفي[17] ، وبالتالي عدم دقتها في وضع الخطة العلاجية المناسبة أحياناً .

- **الخزعة بالابرة اللبية (core needle biopsy) :**

و هي تسمح بتحليل البنية الهندسيّة لنسيج الثدي ، و بالتالي فهي قادرة على معرفة إذا كان هناط سرطان غازي .

- **الخزعة الشقية (incisional biopsy) :**

و هي تجرى لأخذ عينة من الآفات كبيرة الحجم ، حيث يكون من المفضل استخدام العلاج الكيماوي أو الشعاعي قبل الجراحة ، حيث يتمّ أخذ خزعة من أجل إجراء الفحص النسيجي مع تحري المستقبلات الهرمونية للآفة .

- **الخزعة الاستئصالية (excisional biopsy) :**

و يتم فيها إزالة كامل الآفة مع هامش أمان من النسيج الثديي الطبيعي المحيط بها ، و يجب عدم قطع الآفة أو تهشيمها خوفاً من انزراع الخلايا الورمية في النسيج المحيط .

II. في الآفات غير المجسوسة :

عند وجود كثافة مشبوهة أو تكلسات دقيقة بالماموغرافي مع عدم القدرة على جس كتلة يجب إجراء ما يلي:

- **الخزعة الموجهة بسلك دليل:**

يتم استئصال المنطقة المشبوهة بعد أن يقوم الطبيب الشعاعي بوضع سلك دليل ذي خطاف بمساعدة الماموغرافي في منطقة الآفة المشبوهة، ومن الهام بعد الحصول على الخزعة الموجهة إجراء التصوير الشعاعي لها للتأكد من الاستئصال التام لهذه المنطقة [7] .

- **الخزعة بواسطة التصويب المجسم (stereotaxy):**

تؤخذ الرشافة الخلوية بواسطة الإبرة الرفيعة (FNA) تحت التوجيه بجهاز التصويب المجسم. وقد ازدادت دقة هذه الطريقة باستعمال الخزعة بالإبرة اللبية[7] .

8.<u>الأعراض السريرية :</u>

- **الكتل :**

تشكل الكتل الشكوى الرئيسية في 85% من مرضى السرطان، وتكتشف حوالي 60% من هذه الكتل من قبل المرضى أثناء الفحص الذاتي للثدي [18] .

- **الألم :**

عادة ما يشـير الألم إلى آفة سـليمة [1] ، ولكن يجب تقييمه بشـكل جيد لنفي التنشـؤات، حيث أن 10% من مريضات السرطان تعانين من الألم دون وجود كتلة [18] .

- **تبدّلات الثّدي :**

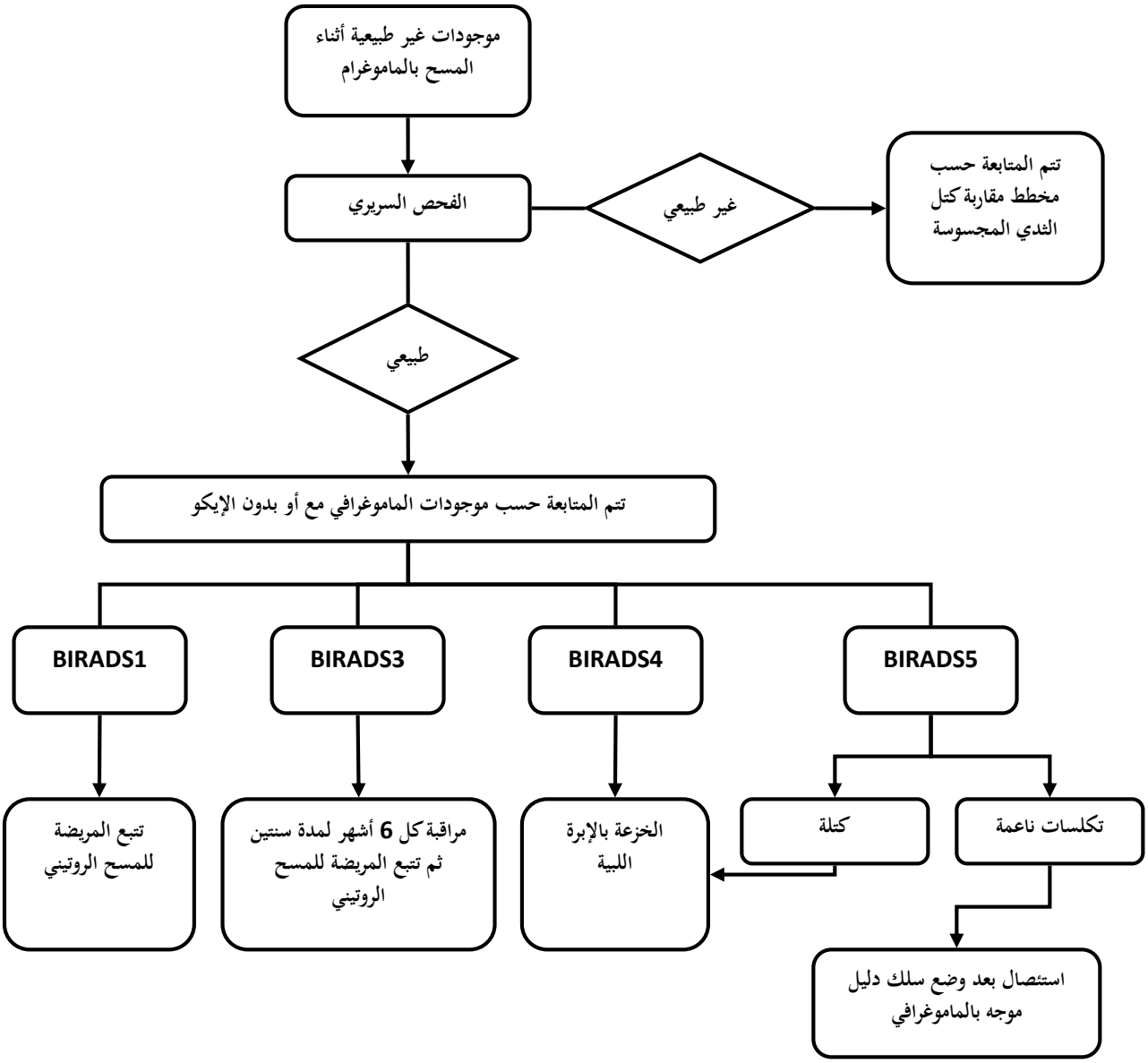
مثل التسـمك، التورم، تبدلات الجلد، الانكماشـات، النز من الحلمة، التقرحات الجلدية، وتبدلات الحلمة، وهي من الأعراض الأقل تواتراً [1] .

- **الأعراض الناجمة عن وجود النقائل :**

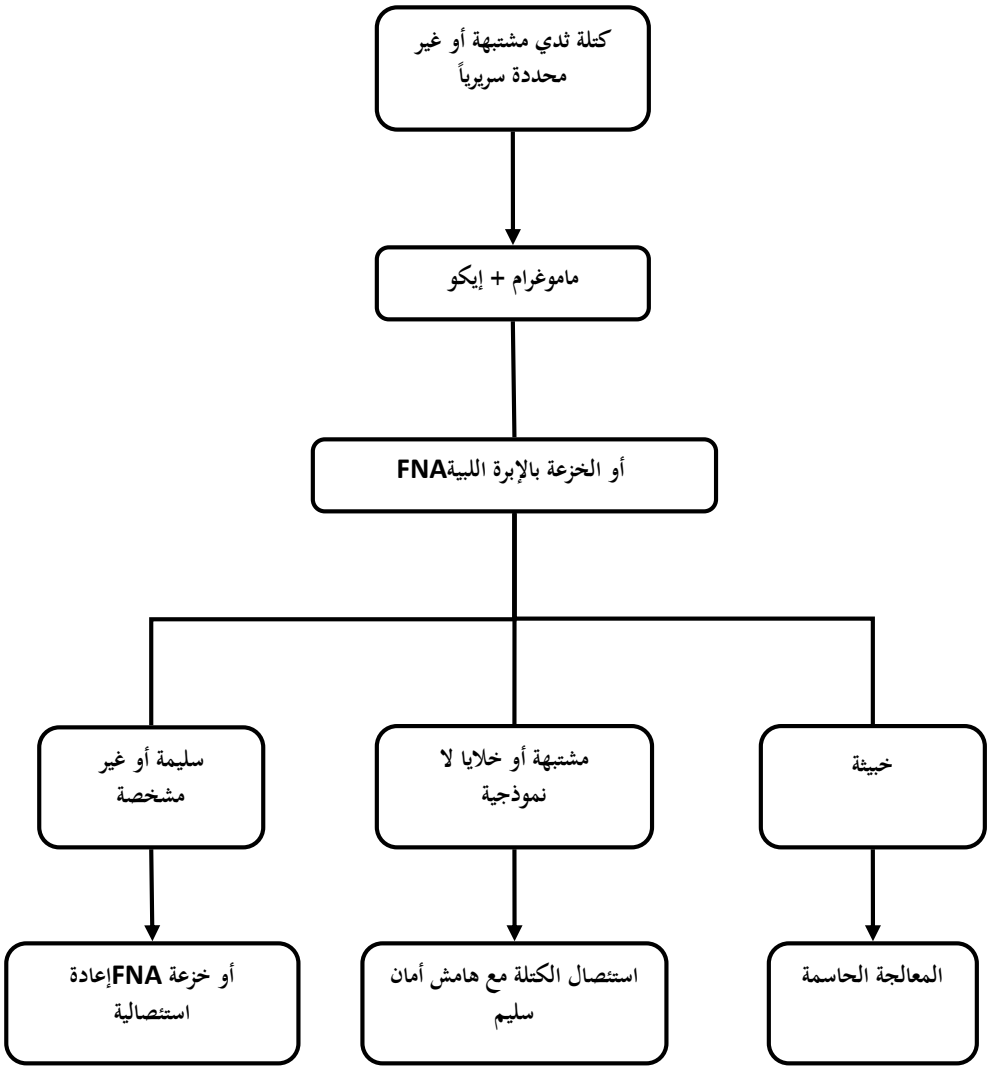
قد تكون العرض الأول، تراجع 2% من مريضـــات الســـرطان بنقائل إلى العقد الإبطية دون وجود كتلة بدئية في الثدي أو تبدلات مرافقة في الثدي، وهنا يجب معرفة السبب سواء كان آفة سليمة أو خبيثة [18] .

9.مخطّطات مقاربة كتل الثّدي :

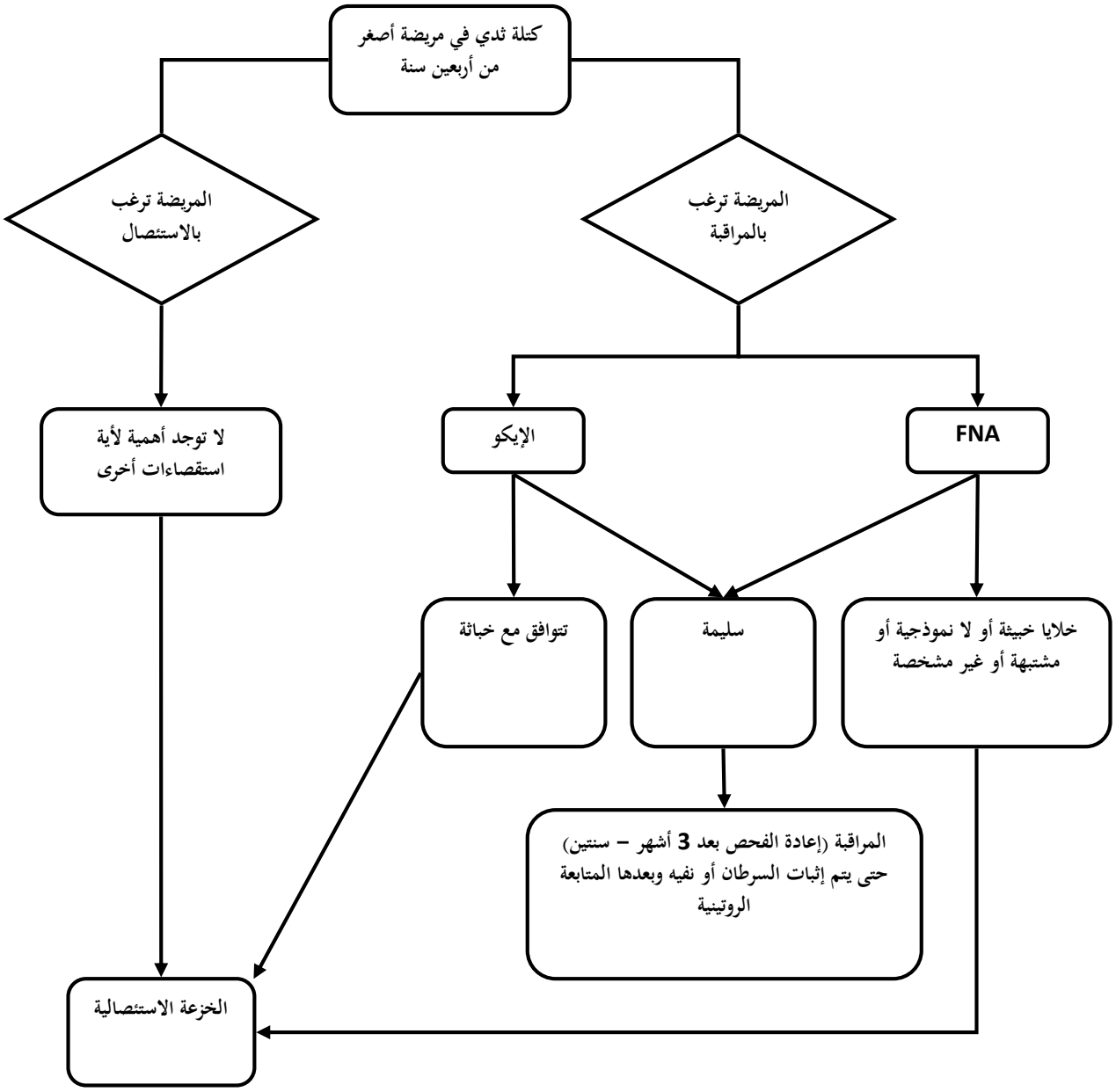
المخطط (1): مقاربة آفات الثدي المكتشفة أثناء المسح بالماموغرافي[7] :



المخطط (2): مقاربة كتل الثدي المشتبهة أو غير المحددة سريرياً [7]

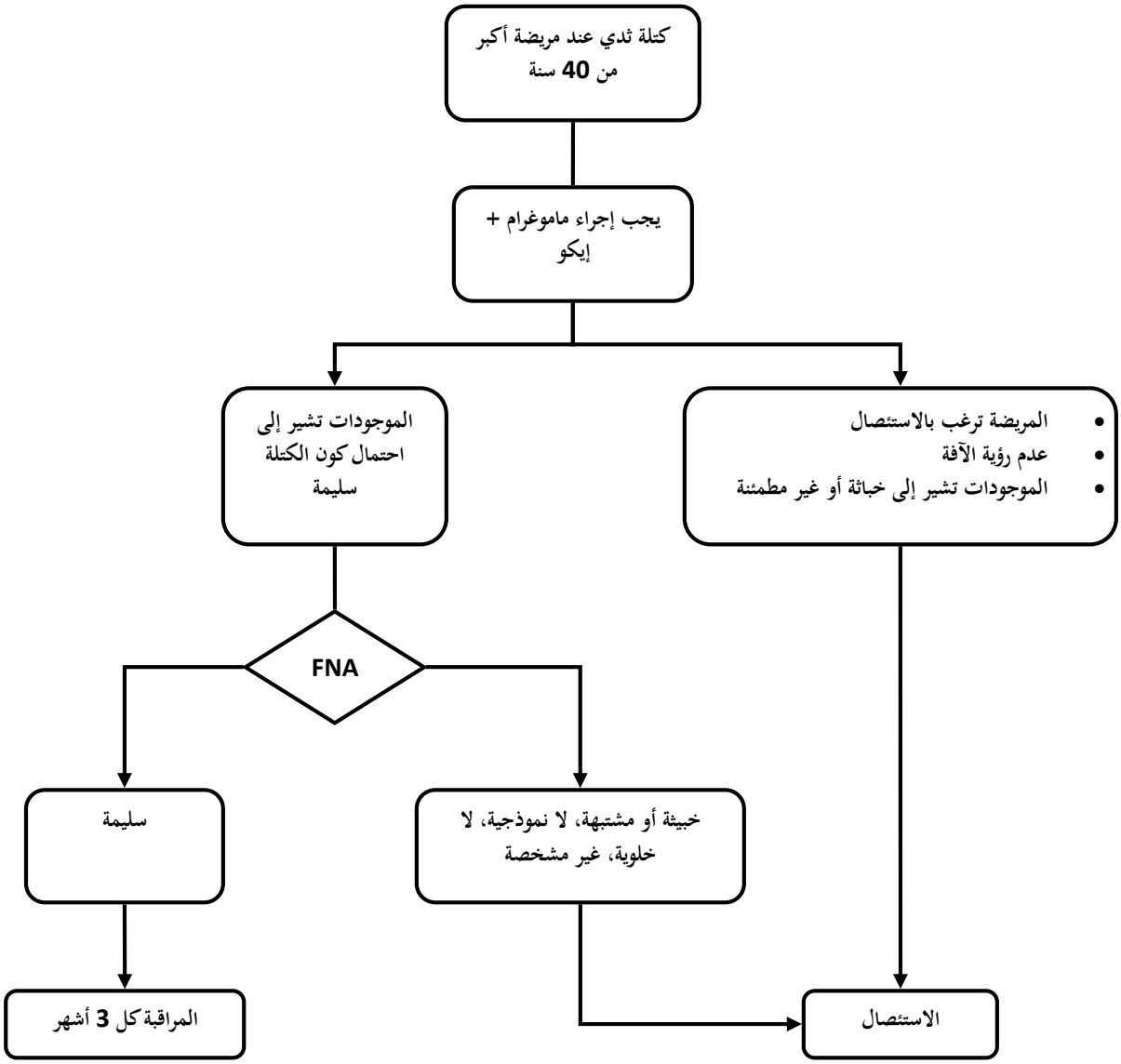


المخطط (3): مقاربة كتل الثدي السليمة سريرياً عند المريضات ذوات الأعمار الأصغر من 40 سنة [7] .



- عند إجراء FNA مع الإيكو بالإضـــافة للفحص الســـريري فإن الدقة تصـــل إلى 95% في تمييز الآفات السليمة عن الخبيثة [7] .

المخطط (4): تدبير كتل الثدي السليمة سريرياً عند المريضات بعمر أكبر من 40 سنة [7] .

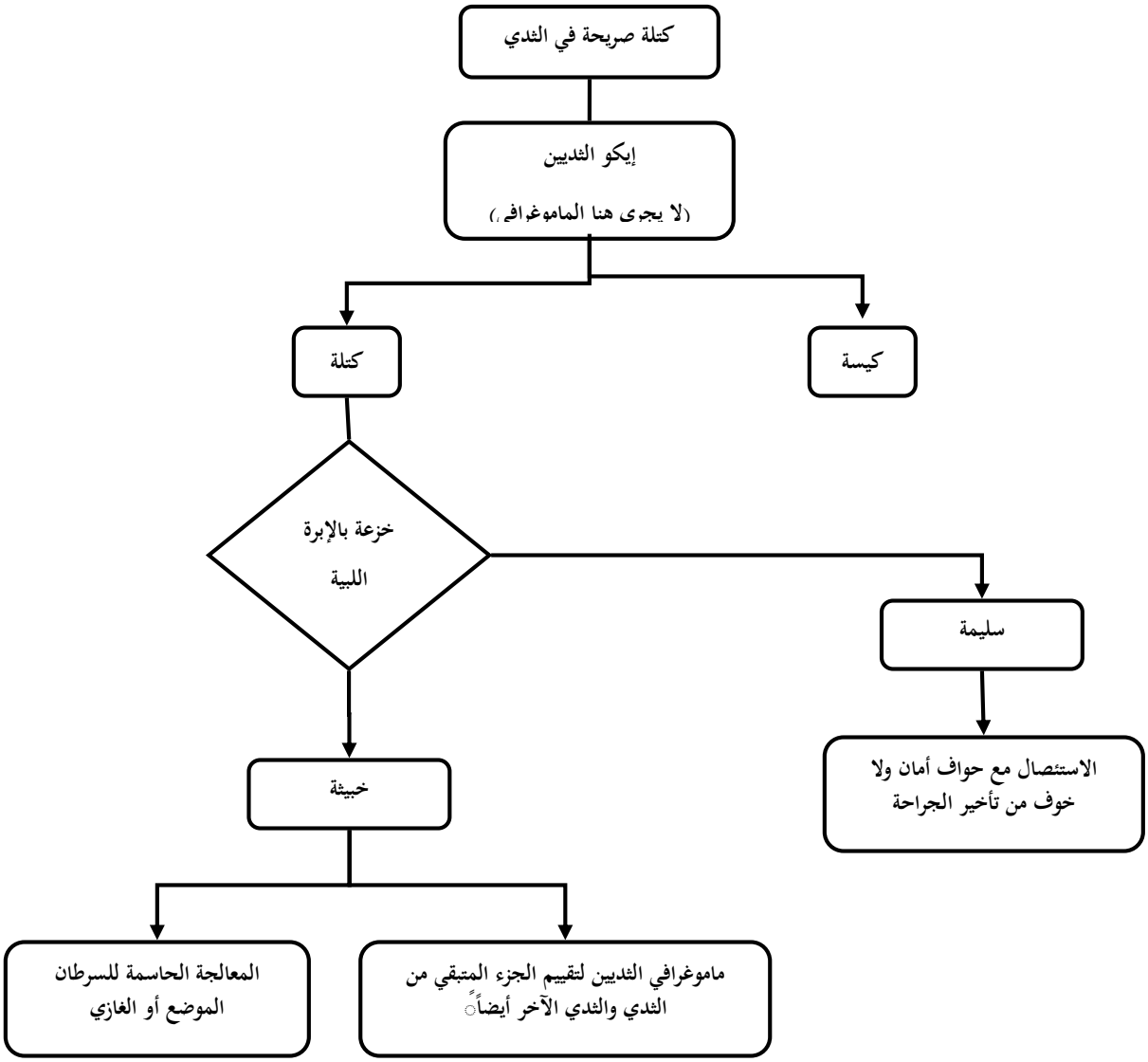


- إذا كانت FNA سليمة فيجب المراقبة بسبب خطورة التسرطن التي تبلغ 0.6% حتى 3.4%.[7]
- هناك خلاف حول إجراء الماموغرام أولاً في حال وجود كتلة ثدي مجسوسة أو تأخيره إلى أن يتم إثبات الخباثة [7] .

ملاحظة: يفضل John L. Cameron عدم إجراء الماموغرافي كخطوة تشخيصية أولى عند المريضات المصابات بكتل في الثدي، حيث أن إجراؤه في هذه الحالة قد يؤخر التشخيص بالإضافة إلى السلبية الكاذبة

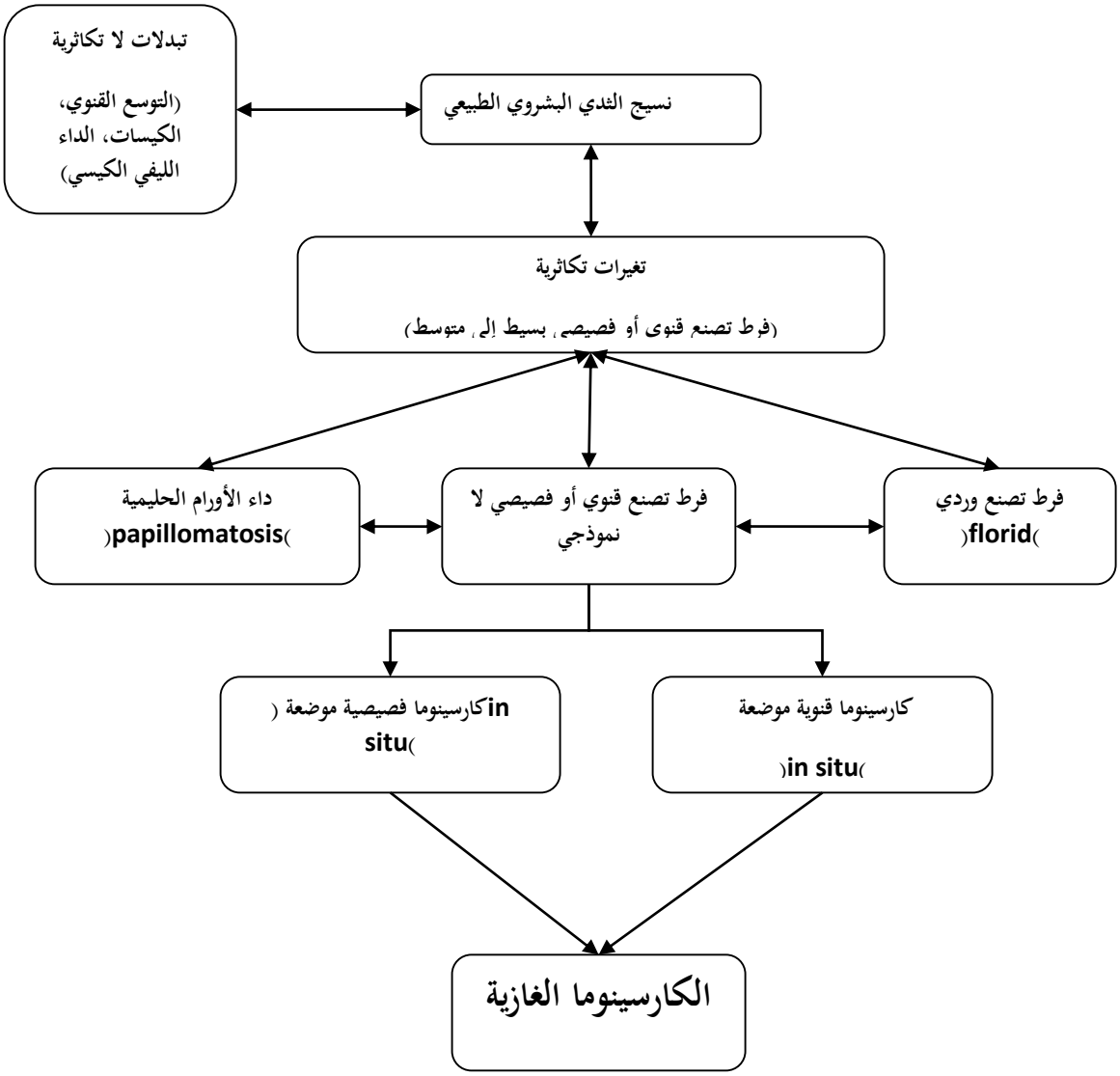
التي تصل إلى 40-50% في النساء الأصغر من 45 سنة بسبب كثافة الأثداء لديهن.[19] وقد أظهرت إحدى الدراسات أن السلبية الكاذبة للماموغرافي قد تصل إلى 74% عند النساء بكتل الثدي بعمر أصغر من 30 سنة. [19] وبالتالي يجب تأخير إجراء الماموغرافي حتى يتم تشخيص الخباثة بواسطة الخزعة بالإبرة اللبية، وهي أفضل من FNA نظراً لوجود السلبية الكاذبة مع عدم قدرتها على تمييز السرطان الموضع عن السرطان الغازي والورم الغدي الليفي عن الورم الورقي، وبالتالي يجرى الماموغرافي لتقييم الجزء المتبقي من الثدي والثدي الآخر أيضاً، ويسمى الماموغرافي في هذه الحالة بالماموغرافي الثانوي تمييزاً له عن الماموغرافي التشخيصي الذي يجرى لتقييم آفات الثدي العرضية[19] .

المخطط (5): مقاربة كتلة صريحة في الثدي حسب John L. Cameron [19] .



10. التشريح المرضي :

يظهر الشــكل التالي تتالي الأطوار النســيجية المقترح في نســيج الثدي الطبيعي إلى ســرطان غازي [6] :



المخطط رقم (6): تتالي الأطوار النسيجية من نسيج الثدي الطبيعي إلى سرطان الثدي .

11. المستضد الورمي CA15-3 :

يرتفع هذا الواسم الورمي في 10-46% من مريضات سرطان الثدي الباكر، ولذلك فهو غير ملائم في مسح النساء للكشف المبكر عن سرطان الثدي [20] .
بناءً على إحدى الدراسات فإن CA15-3 يرتفع في 9% من مريضات المرحلة I ، و19% من مريضات المرحلة II [21] .

ولهذا الواسم دور هام في متابعة المريضات اللواتي يعانين من سرطان الثدي المتقدم والداء النقيلي، فهو يرتفع في 55-100% من هؤلاء المريضات،[20] وبالتالي فإن الإنذار يزداد سوءاً كلما ازداد ارتفاعه [12] .
مع الأخذ بعين الاعتبار أن CA15-3 قد يرتفع في بعض الحالات السليمة (مثل السل، الساركوئيد، التهاب الكبد المزمن، الداء الحوضي الالتهابي، الانتباذ البطاني الرحمي، الذئبة الحمامية الجهازية، الحمل والإرضاع)، كما أنه قد يرتفع في بعض الحالات الخبيثة الأخرى مثل سرطان الرئة، سرطان المبيض، سرطان بطانة الرحم، والسرطانات المعدية المعوية [6] .

إن حساسية CA15-3 مرتفعة جداً في الداء النقيلي تصل حتى 87%، بالإضافة إلى نوعيته العالية التي تبلغ 96%،[6] ولذلك يفضل البعض معايرته لدى مريضات سرطان الثدي المتقدم قبل المعالجة، حيث أن ارتفاعه بعد المعالجة يشير إلى النكس وسوء الإنذار [6] .

وقد أظهرت إحدى الدراسات ارتفاعاً في مستوى CA15-3 قبل اكتشاف النكس السريري بالاستقصاءات الأخرى بأربعة أشهر في 54% من المريضات [22] .

تبقى مستويات CA15-3 مرتفعة في 6-8% من المريضات بعد المعالجة الحاسمة على الرغم من عدم وجود نكس ورمي .

12. التصنيف المرحلي لسرطان الثدي :

إن التصنيف الأشيع لسرطان الثدي هو تصنيف TNM حسب منظمة الصحة العالمية ويظهره الجدول التالي[6] :

التصنيف المرحلي لسرطان الثدي حسب TNM

الورم البدئي	
T1	الورم لا يتجاوز 2 سم بأكبر أبعاده.

T2	الورم أكبر من 2 سم ، ولكن دون أن يتجاوز 5 سم بأكبر أبعاده.
T3	الورم يتجاوز 5 سم بأكبر أبعاده.
T4	الورم بأي حجم مع امتداد مباشر لجدار الصدر (ولكن ليس الصدرية الكبيرة) أو الجلد.

العقد اللمفية الناحية

N0	لا عقد لمفية مجسوسة في الإبط.
N1	نقائل إلى العقد الإبطية متحركة.
N2	نقائل إلى العقد الإبطية متثبتة.
N3	نقائل إلى العقد الثديية الباطنة في الجانب الموافق.

الانتقالات البعيدة

M0	لا انتقالات بعيدة.
M1	هناك انتقالات بعيدة، وتشمل العقد اللمفاوية فوق الترقوة في الجهة نفسها.

الجدول رقم (2): تصنيف سرطان الثدي حسب تصنيف TNM .

تحديد مرحلة سرطان الثدي حسب تصنيف TNM

المرحلة 0	M0	N0	Tis
المرحلة I	M0	N0	T1
المرحلة IIA	M0	N1	T0
	M0	N1	T1
	M0	N0	T2

المرحلة IIB	M0	N1	T2
	M0	N0	T3
المرحلة IIIA	M0	N2	T0
	M0	N2	T1
	M0	N2	T2
	M0	N1	T3
	M0	N2	T3
المرحلة IIIB	M0	N0	T4
	M0	N1	T4
	M0	N2	T4
المرحلة IIIC	M0	N3	Any T
المرحلة IV	M1	Any N	Any T

الجدول رقم(3): التصنيف المرحلي لسرطان الثدي حسب نظام TNM .

13. التّصنيف النّسيجي لسرطان الثّدي :

يمكن تصنيف سرطان الثدي حسب المنشأ النسيجي (قنوي، فصيصي، سنخي) أو حسب الصفات النسيجية (كارسينوما غدية، كارسينوما بشرانية، ساركوما) أو حسب الصفات العيانية (صلد، غرواني) أو حسب الغزو (موضع، غازي).

إن حوالي ثلاثة أرباع السرطانات المرتشحة في الثدي هي سرطانات قنوية غازية [6] ، تتوضع 40-50% من السرطانات في الربع العلوي الوحشي من الثدي نظراً لوجود قسم كبير من النسيج الغدي فيه [6] .

يمكن تقسيم سرطانات الثدي حسب Stewart وFoot إلى ما يلي: [6]

أولاً: داء باجيت في الحلمة.

ثانياً: السرطان قنوي المنشأ.

أ. غير مرتشح (موضع).
ب. مرتشح:
1. السرطانة الغدية المنتجة لليف (تصلبي بسيط).
2. اللبي.
3. الزؤاني (comedo).
4. الغرواني (colloid).
5. الحليمي.
6. الأنبوبي.

ثالثاً: السرطان فصيصي المنشأ:

أ. غير مرتشح (موضع).
ب. مرتشح.

رابعاً: السرطانات النادرة: الميلانوما، اللمفوما، السرطان الالتهابي، السرطان شائك الخلايا، سرطان الغدد المفترزة، السرطانات الغدانية الكيسية.

خامساً: ساركوما الثدي.

✓ سرطان الثدي الموضّع (غير الغازي) :

إن غزو الغشاء القاعدي هو الذي يفرّق سرطان الثدي الغازي عن الموضع [1] ، ولذلك فإن تشخيصه يتطلب إجراء عدّة مقاطع لنفي وجود أي غزو للغشاء القاعدي .

في 87% من الحالات نشاهد السرطانة القنوية الموضعة ، و في 13% من الحالات نشتهد السرطانة الفصيصة الموضعة .

✓ داء باجيت في الحلمة :

داء باجيت في حلمة الثدي هو تبدلات إكزيمائية مزمنة في الحلمة قد تصيب اللعوة حولها [23] تترافق الشكاية مع حمامى، حكة، وتقشرات في الحلمة [23] ،ويشكل هذا النوع 2% من الأنماط النسيجية لخباثات الثدي، وهو يترافق دائماً تقريباً مع سرطان غازي أو داخل قنوي يصل إلى الحلمة بالانتشار [1] .

تكون هناك كتلة مجسوسة عند التشخيص في 50% من مرضى داء باجيت.[63] وتوجد نقائل إلى العقد الإبطية في ربع إلى ثلث الحالات.[3] يحمل هذا الداء إنذاراً أفضل من معظم الآفات الخبيثة الأخرى بسبب الكشف المبكر.[1]

✓ السرطانات القنوية والفصيصية الغازية:

يظهر الجدول التالي موجزاً عن أنماط السرطانات الغازية (القنوية والفصيصية) وتواتر الإصابة بها مع إصابة العقد اللمفية ونسب البقيا [6] :

النوع	التواتر	نسبة إصابة العقد	احتمال البقيا	
			خمس سنوات	عشر سنوات
قنوي منتج لليف	%78	%60	%54	%38
فصيصي *	%9	%60	%50	%32
لبي	%4	%44	%63	%50
زؤاني	%5	%32	%73	%58
غرواني	%3	%32	%73	%59
حليمي **	%1	%17	%83	%56

الجدول رقم (4): أنواع السرطانات الغازية في الثدي .

* في السرطان الفصيصي توجد نسبة عالية للإصابات ثنائية الجانب وتعدد المراكز وتعدد البؤر.[3]

** يشكل السرطان الحليمي أقل الأشكال النسيجية التي تعطي نقائل للعقد الإبطية، وهي ذات أعلى نسبة بقيا.[3]

✓ الأغران (Sarcomas) :

تتظاهر الأغران سـريرياً بكتلة كبيرة غير مؤلمة سـريعة النمو.[6] وهي تشـمل أغراناً مختلفة مثـل الغرن الليفي، الشـــحمي، العظمي، والوعـائي. [6] لا يفيـد المـاموغرافي الروتيني في التشـخيص، ونسـبة السـلبية الكاذبة له مرتفعة.[6] والمعالجة الجراحية هي الأسـاس حيث تعتمد على حجم الورم [6] .

✓ اللمفوما البدئية في الثدي :

اللفموما البدئية في الثدي حالة نادرة تتظاهر بكتلة ثدي وتترافق بنسـبة عالية مع إصـابة العقد اللمفية، والتي قد تشخص قبل الآفة البدئية في الثدي.[6]

تعالج الأورام الكبيرة باسـتئصـال الثدي وتجريف الإبط، ويتم علاج النكس أو البؤر الأخرى بالأشـعة والأدوية الكيميائية التي تعطى في لمفوما لا هودجكن [24] . والإنذار جيد حيث تبلغ نسبة البقيا 74% لمدة خمس سنوات [6] .

✓ السرطان الالتهابي في الثدي :

يشكل السرطان الالتهابي 1.5-3% من سرطانات الثدي، ولا يوجد نمط نسيجي مسيطر.[6] يكون الجلد دافئاً، متقشـراً، متصـلباً، ومشـابهاً لالتهاب النسـيج الخلوي. ولذلك فإن من الشـائع حدوث الخطأ في التشـخيص، والمعالجة بالصـادات في البداية [6] . يكون هذا السـرطان سـريع التطور حيث تشـاهد إصـابة في العقد اللمفية عند التشـخيص في 75% من المريضـات تقريباً، بالإضافة إلى النسبة المرتفعة لوجود نقائل بعيدة، والتي تصل حتى 25-35% [6] .

14. العوامل الإنذارية لسرطان الثدي :

➢ العوامل الشخصية :

وهي تشمل الحالة العامة للمريضة، سن الضهي، مضادات الاستطباب، المعالجة [1] .

➢ الدرجة النسيجية :

كلما ارتفعت الدرجة النسيجية كلما ازداد الإنذار سوءاً. وتوجد ثلاث درجات حسب تصنيف Scarffet Bloom تعتمد على درجة تمايز الورم وشكل النواة وعدد الانقسامات الخلوية، ولا يطبق هذا التصنيف على الورم الموضع ولا على الورم اللبي [1] .

➢ المشعرات الورمية :

وأهمها CA15-3، حيث أن ارتفاعه قبل المعالجة يشير إلى سوء الإنذار.[1]

➢ مستقبلات الإستروجين :

تشير سلبيتها إلى سوء الإنذار.[1]

➢ القدرة على التكاثر:

وتتحدد بنسبة الطور S، فكلما ارتفعت هذه النسبة كلما ازداد الإنذار سوءاً.[6]

➢ حجم الورم:

يعتبر تصنيف حجم الورم حسب T عاملاً إنذارياً هاماً.[6] ومن علامات سوء الإنذار: [6]

- الحجم الكبير.
- تثبت الورم على جدار الصدر والجلد.
- انكماش وغؤور الجلد.
- العقيدات الجلدية.
- وذمة وتقرح الجلد المحيط.
- الغزو اللمفاوي للجلد وعلامة قشر البرتقال.

- أورام القسم الإذسي من الربع السفلي الإذسي، وهو المكان الأسوأ من ناحية التوضع.

➢ العقد اللمفية :

حالة العقد اللمفية هي أهم عامل لتوقع البقيا والعواقب [1] .وتبلغ نسب البقيا لخمس سنوات حسب حالة العقد اللمفية كالتالي [6] :

حالة العقد اللمفية	نسبة البقيا
عقد لمفية سلبية	%78
عقد لمفية إيجابية	%46.5
1 -3 عقد إيجابية	%62
4 عقد إيجابية أو أكثر	%32

الجدول رقم (5): نسبة البقيا لمدة 5 سنوات حسب حالة العقد اللمفية .

ومن الملاحظ أن غزو 4 عقد أو أكثر يشير إلى سوء الإنذار. ومن علامات سوء الإنذار أيضاً [6] :

- غزو المحفظة.
- الانتشار لخارج العقدة.
- وذمة الذراع.

تختلف نسبة الانتقالات إلى العقد الإبطية حسب حجم الآفة البدئية،[6] ويوضح الجدول التالي هذه العلاقة حسب نتائج SEER Program [25] :

حجم الآفة البدئية	نسبة إصابة العقد الإبطية
1-0.5 سم	%20
2-1 سم	%39
3-2 سم	%41
4-3 سم	%49

4-5 سم	%58
5-10 سم	%66
> 10 سم	%71

الجدول رقم (6): نسبة الانتقال إلى العقد اللمفية حسب حجم الآفة البدئية .

أما نسبة إصابة العقد الثديية الباطنة فهي كالتالي [25] :

موقع الآفة	العقد الإبطية	العقد الثديية الباطنة
وحشية	سلبية	سلبية
وحشية	إيجابية	إيجابية 15%
أنسية أو مركزية	سلبية	إيجابية 30%
أنسية أو مركزية	إيجابية	إيجابية 60%

الجدول رقم (7): نسبة إصابة العقد الثديية الباطنة .

➢ الانتقالات البعيدة :

تشاهد النقائل البعيدة في 8% من مريضات سرطان الثدي عند التشخيص ، وعند وجودها تصبح المعالجة تلطيفية وليست شافية [19] ، ويبلغ متوسط نسبة البقيا عند وجود النقائل البعيدة سنتين مع وجود نسبة قليلة جداً من المريضات اللواتي يبقين على قيد الحياة بعد 5-10 سنوات [19] . وأشيع أماكن النقائل البعيدة هي [11] :

- العظام: 49-60%.
- الرئة: 15-20%.
- الجنب: 10-15%.
- النسج الرخوة: 7-15%.
- الكبد : 5-15%.

➢ المرحلة النسيجية :

يشير الجدول التالي إلى متوسط نسبة البقيا لخمس سنوات حسب المراحل النسيجية (حسب الجمعية الأمريكية لسرطان الثدي) [6] :

المرحلة النسيجية	نسبة البقيا لخمس سنوات
I	%94
II	%70
III	%48
IV	%18

الجدول رقم (8): متوسط نسبة البقيا لخمس سنوات حسب المراحل النسيجية .

15. معالجة سرطان الثدي الجراحيّة :

أقدم الوثائق التاريخية التي أتت على ذكر سـرطان الثدي كانت ورقة البردي التي اكتشـفها Smith (تعود للعام 3000-2500 قبل الميلاد) حيث كانت حالة السـرطان المذكورة عند رجل و أشار الكاتب إلى أنه "لا توجد معالجة" ، في القرن الأول للميلاد قام Celsus بالتعليق على قيمة الجراحة في سـرطان الثدي الباكر ، في القرن الثاني للميلاد قام Galen بتسـجيل مشاهداته السريرية الكلاسيكية حيث شبه هذا الورم بحيوان السرطان ، في القرن الثامن عشر صرح Dran بأنّ سرطان الثدي ينتشر عن طريق الاوعية اللمفية إلى العقد اللمفية الإبطية ، و قد كان يستأصل أي عقد لمفية متضخمة بشكل روتيني عند التداخل الجراحي على أي سيدة لديها سرطان ثدي ، في القرن التاسع عشر أكد Moore على الاستئصال التام للثدي مبيناً أن العقد اللمفية المجسوسة يجب أن تستأصل كذلك ، في العام 1877م دعم Banks مفاهيم Moore في محاضرة أمام الهيئة الطبية البريطانية و أوصى باستئصال العقد اللمفية الإبطية حتى في حال غياب العقد الإبطية المجسوسة و بذلك فقد أدرك أنّ الإصابة الخفيّة في العقد الإبطية كانت موجودة في كثير من الحالات .

في العام 1894م أوصى Halsted و Meyer بالتجريف التام للعقد اللمفية الإبطية في المستويات I وحتى III و كانا يستأصلان العصب الصدري الطويل و الحزمة العصبية الوعائية الصدرية الظهرية بشكل روتيني مع محتويات الإبط .

في العام 1948م أوصى Patey و Dyson بإجراء استئصال الثدي الجذري المعدّل و قد تضمّن التكنيك الذي اتبعاه استئصال الثدي مع تجريف الإبط و المحافظة على العضلة الصدرية الكبيرة و قد بينا أن استئصال العضلة الصدرية الصغيرة يسمح بالوصول إلى مستويات الإبط حتى المستوى III و إزالتها .

و فيما بعد أوصـــى Madden بإجراء اســـتئصـــال الثدي الجذري المعدل مع المحافظة على العضلية الصدرية الكبيرة و الصغيرة [6].

✓ معالجة سرطان الثدي الفصيصي الموضع (LCIS):

يعتبر السـرطان الفصـيصـي الموضـع مؤشـراً لزيادة خطورة الإصـابة بسـرطان الثدي، وليس هناك فائدة من استئصاله لوحده فقط حيث أن هذه الآفات متعددة المراكز غالباً [7].

إن التدبير الأمثل لهذه الآفات هو المراقبة (الإيكو، الماموغرام، FNA) كل 3-6 أشهر،[6] وإن استئصال الثدي ثنائي الجانب قد يبدو إجراءً قاسياً لآفة ذات احتمال ضعيف لأن تتطور إلى سرطان غازي، ولكنه يستطب في بعض الأحيان.[6]

تبلغ نسبة إصابة العقد اللمفية 1%، ولا ينصح بالتجريف الروتيني مع الأخذ بعين الاعتبار أن تجريف المستوى الأول لن يزيد من الإمراضية [23] .

✓ معالجة سرطان الثدي القنوي الموضع (DCIS):

لعدة عقود مضت كان التدبير الوحيد هو استئصال الثدي المصاب، وهو ما يزال التدبير الأمثل مع نسـبة نكس تبلغ 0.75% فقط.[6] وتشـير الدراسـات أن نسـبة النكس بعد الاسـتئصـال الموضعي فقط 10-63%. وتكون هذه النسبة أعلى في الأورام المجسوسة التي يفوق قطرها 25 ملم وفي حال عدم التأكد من سـلامة حواف الاسـتئصـال، وعندما يكون الورم من النمط الزؤاني (comedo)، كما يظهر النكس غالباً في مكان الخزعة مما يدل على عدم الاستئصال الجراحي الكافي.[6]

لقد أظهرت عدة دراسات أن نسبة النكس في حالات الاستئصال المحافظ مع العلاج الشعاعي اللاحق تصل إلى 9% تقريباً.[27] ومن الحكمة إجراء استئصال ثدي جذري معدل للآفات ذات الخطورة العالية للنكس الموضـــعي (ورم أكبر من 25 ملم، ورم زؤاني، تعدد البؤر، تعدد المراكز، ســلبية المســتقبلات الهرمونية، ارتفاع الدرجة النووية، اختلال الصــيغة الصــبغية

بجزيئات DNA) مع إمكانية إجراء الاستئصال المحافظ مع العلاج الشعاعي بعد مناقشة المريضة بالاحتمالات والمخاطر المحتملة.[6]

لا توجد أدلة تشير إلى فائدة العلاج الكيميائي.[26] ومن غير المستطب تجريف الإبط لمستوى أعلى من المستوى الأول نظراً لانخفاض نسبة النقائل العقدية (أقل من 2%).[23]

✓ معالجة سرطان الثدي في المرحلتين I وII:

يتم في هاتين المرحلتين استئصال الورم بقصد الشفاء، أما بعد هاتين المرحلتين فتكون الجراحة بقصد التلطيف.[7] لقد تراجع استئصال الثدي لهالستد (استئصال كامل غدة الثدي مع العضلتين الصدريتين وتجريف الإبط بمستوياته الثلاثة) من 45.3% في عام 1972 إلى 0.4% في عام 1990، وبشكل عام فإن هذا العمل الجراحي لم يعد يطبق إذ أنه مشوه بشدة ويشكل مصدراً لوذمة الطرف العلوي، بالإضافة إلى الندبة السيئة الناجمة عنه.[6] وبالمقابل فقد ازداد اللجوء إلى المعالجة المحافظة من 3.4% في عام 1972 إلى 25.4% في عام 1990.[6]

وبالرغم من تراجع استئصال الثدي الجذري وازدياد الجراحة المحافظة باضطراد، إلا أن استئصال الثدي الجذري المعدل مع تجريف العقد اللمفية الإبطية تحت الوريد مع المحافظة على الصدريتين أو على الصدرية الكبيرة فقط هو الإجراء الجراحي الأكثر تطبيقاً من أجل سرطانات الثدي، وذلك في جميع الأورام التي يبلغ قطرها الأعظمي 3 سم أو أكثر والأورام متعددة البؤر أيضا. [23] وتتم هنا المحافظة على العصبين الصدريين الإنسي والوحشي اللذين يعصبان العضلة الصدرية الكبيرة،و العصب الصدري الظهري المسؤول عن تعصيب العضلة العريضة الظهرية، والعصب الصدري الطويل (عصب Bell) المسؤول عن تعصيب العضلة المنشارية الأمامية والذي تؤدي أذيته إلى حدوث ما يسمى بالكتف المجنحة.[23]

✓ العلاج المحافظ في سرطان الثدي:

العلاج المحافظ لسرطان الثدي هو استئصال أقل حجم ممكن من الثدي المصاب للحصول على نتائج مكافئة لتلك التي نحصل عليها باستئصال الثدي كاملاً.[2] وهو يتضمن استئصال الثدي الربعي أو استئصال الورم مع هامش أمان. [2]

تشمل الشروط اللازمة لتطبيق هذه المعالجة كلاً من:[2]

1. سرطان الثدي الوحيد بقطر أعظمي أقل من 3 سم.
2. حجم الثدي كبير نسبياً.
3. وجود معالج شعاعي خبير موثوق بالتعامل مع هذه التقنية.

وتشمل مضادات الاستطباب المطلقة:[7]

1. وجود اثنين أو أكثر من الأورام البدئية في أرباع مختلفة من الثدي.
2. حواف إيجابية الخلايا الورمية بعد محاولات جراحية عديدة.
3. تكلسات دقيقة منتشرة غير محددة أو مشبوهة على الماموغرام.
4. قصة تشعيع سابق على الثدي حيث أن المعالجة المحافظة ثانية تتطلب جرعات شعاعية عالية جداً.
5. ســـرطان الثدي في الثلث الأول أو الثاني من الحمل نظراً لعدم إمكانية تطبيق المعالجة الشعاعية.

أما مضادات الاستطباب النسبية فهي:[7]

1. وجود مرض كولاجيني فعال، وبخاصة تصلب الجلد والذأب الحمامي الجهازي.
2. نسبة حجم الورم إلى حجم الثدي كبيرة.
3. المرض متعدد البؤر وشديد في نفس الربع من الثدي (الدراسات غير واضحة حول هذا الأمر).

يعتبر التشعيع لكامل الثدي السليم جزءاً أساسياً من هذه الطريقة في المعالجة، حيث أن معدل النكس في الثدي الموافق كان أكثر ارتفاعاً في المجموعة التي خضعت لاستئصال الكتلة فقط

(35%) مقارنة مع المجموعة التي خضعت لاستئصال الكتلة ثم المعالجة الشعاعية (10%)[4] حيث يتم إعطاء جرعة قدرها 50 غراي عبر حقلين متعاكسين مماسين مع طاقة عالية الفوتونات، بالإضافة إلى جرعة داعمة تبلغ 10 غراي كجرعة تعزيزية للجلد المحيط بالندبة.[1]

✓ معالجة سرطان الثدي المتقدم موضعياً (III-A، III-B، السرطان الالتهابي):

يمتلك السرطان الالتهابي إنذاراً مشؤوماً للغاية وتبلغ نسبة البقيا 3-5% لخمس سنوات.[6] وحالياً يؤدي تطبيق المعالجة الكيماوية CAF (سايكلوفوسفاميد، أدريامايسين، 5-FU) إلى تراجع حجم الكتلة والنقائل وأماكن الإصابة الجلدية، ثم يجرى استئصال الثدي البسيط مع تجريف المستوى I من العقد الإبطية، وبعدها تشعع الشرائح الجلدية والعقد اللمفية الإبطية. لقد أدى هذا التدبير إلى زيادة نسبة البقيا لمدة 5 سنوات إلى 30%. [18]

يتم تطبيق هذا الإجراء أيضا على جميع سرطانات المرحلة الثالثة، وبخاصة السرطانات كبيرة الحجم وذات العلامات المتقدمة (قشر البرتقال أو التثبت على جدار الصدر وغيرها)، حيث تنخفض نسبة النكس الموضعي إلى 4-10%، وتزداد نسبة البقيا لخمس سنوات حتى 45%.[11]

✓ معالجة النقائل الورمية:

تعتبر المعالجة الكيماوية المشاركة أكثر الطرق العلاجية المستخدمة في هذا المجال، حيث تتم مشاركة 5-FU، سايكلوفوسفاميد، وميتوتركسات. وأحياناً يعطى الفينكريستين والدوكسوروبيسين. [1]

تبلغ نسبة الاستجابة لدواء وحيد 25%، أما عند تطبيق المشاركة الدوائية فإن هذه النسبة ترتفع إلى 50-60%.[1] ويكون وسطي البقيا 32 شهراً في الحصول على استجابة تامة.[3] إذا فشلت المعالجة الكيماوية أو حدث النكس بعد تطبيقها فيتم تطبيق المعالجة الهرمونية، وبخاصة في الأورام إيجابية المستقبلات الهرمونية.[1]

يشكل تثبيط النقي أهم التأثيرات الجانبية للمعالجة الكيماوية.[1]

16. العلاج المتمّم :

وهي تتضمن كلاً من المعالجات التالية:

1. المعالجة الشعاعية.
2. المعالجة الكيميائية.
3. المعالجة الهرمونية.

✓ المعالجة الشعاعية :

إن فائدة المعالجة الشعاعية في تخفيض نسبة النكس الموضعي مثبتة منذ زمن طويل، كما ثبت حالياً أنها تحسن من نسبة البقيا، حيث أنها تقضي على الخلايا الورمية المتبقية بعد الاستئصال الجزئي، والتي يمكن أن تكون مقاومة للعلاج الكيماوي.[6]

وقد تبين من خلال تجربة مركز Danish للأبحاث السرطانية على 1708 مريضة أن المعالجة الشعاعية بعد استئصال الثدي تترافق مع تراجع نسبة النكس الموضعي من 39% إلى 13% (أي الثلث)، وكذلك تحسن فترة البقيا الخالية من المرض من 34% إلى 48%، بالإضافة إلى زيادة نسبة البقيا الكلية من 45% إلى 54%.[28]تعطى المعالجة الشعاعية في حالات الجراحة المحافظة على الثدي بغض النظر عن حالة العقد الإبطية.[11] وهنا يتم تشعيع كامل الثدي بجرعة 45-50 غراي، ويضاف 15-20 غراي على سرير الورم. ويجرى ذلك أحياناً بواسطة خيوط Iridium أو Curie therapy. [1]

تعطى المعالجة الشعاعية بعد استئصال الثدي الجذري للمريضات عاليات الخطورة للنكس الموضعي (عقد إبطية إيجابية، آفة مركزية أو إنسية، حجم الورم أكبر من 5 سم، حواف مصابة، درجة نسيجية عالية، وجود الغزو الوعائي واللمفاوي)،[11] حيث يتم تشعيع جدار الصدر والعقد الثديية الباطنة والمنطقة فوق الترقوة بعد عملية باتي وحسب الدرجة النسيجية يعطى 45-50 غراي.[1]

إن تشعيع الإبط يعتمد على نمط ونتائج التجريف الإبطي. فإذا أجري التجريف وكانت العقد الإبطية سلبية (4 عقد على الأقل) فلا فائدة من تشعيع الإبط. أما إذا كانت العقد الإبطية إيجابية في المستويين I وII فيجب أن يجرى تجريف الإبط في المستوى III أو تشعيع الإبط. وكذلك إذا كانت هناك بقايا ورمية في الإبط (تجريف ناقص) أو وجد انتشار ورمي خارج العقد اللمفية فيجب أن يجرى تشعيع الإبط.[11]تستعمل المعالجة الشعاعية أيضاً كمعالجة ملطفة في الأورام البدئية الكبيرة غير القابلة للاستئصال الجراحي بهدف تصغير حجم الورم.[11] ومن اختلاطات

هذه المعالجة التهاب الجلد الشـــعاعي بالإضـــافة إلى وذمة الطرف العلوي في حالة التجريف الإبطي الشديد خاصة.[1]

✓ المعالجة الكيميائية :

أظهرت الدراسـات أن المعالجة الكيميائية تخفض من نسـبة النكس بزيادة فترة البقيا الخالية من المريض (disease-free survival) وتزيد فترة البقيا الإجمالية (overall survival) كما وتخفض نسـبة النقائل حين يتم اسـتخدامها في حالات سـرطان الثدي مع عقد إبطية إيجابية دون وجود نقائل بعيدة في 100% من الحالات تقريباً.[1] أما في حال وجود نقائل بعيدة (stage IV) فتؤدي المعالجة الكيميائية المتعددة إلى نسب استجابة تبلغ 50% تقريباً.[1]

تتراوح نسبة الاسـتجابة للمشـاركة الكيميائية من 20 إلى 70%،[1] وتشـاهد الاسـتجابة الكاملة (عدم وجود أي دليل على المرض) في أقل من 20%، وذلك بســـبب اختلاف أطوار الخلايا الورمية وعدم تأثر الخلايا في طور الراحة (G_0) بهذه الأدوية،[6] وهذا ما يفسر أيضاً استجابة الورم للمشاركات الدوائية أكثر من استعمال دواء مفرد بسبب تعدد آليات وأماكن التأثير.[6]

إن كل المريضـات إيجابيات العقد مرشـحات للمعالجة الكيميائية،[1] بالإضـافة إلى المريضـات سـلبيات العقد عاليات الخطورة (السـرطان سـيء التمايز، الحجم الكبير، سـلبيات مسـتقبلات الإسـتروجين، صـغيرات السـن، الارتشـاح اللمفاوي حول الآفة، التشـوه الشـديد في DNA، ارتفاع نسبة الطور S).[6]

ومن العلاجات المتممة الحديثة إعطاء العلاج الكيميائي قبل الجراحة:

- السرطان الالتهابي: يحتاج إلى المعالجة الكيميائية مباشرة. [1]
- مريضـات المرحلة III: يتم إعطاء 2-6 أشـواط كيميائية بهدف إنقاص حجم الآفة ثم يتم إجراء العمل الجراحي، ويليه العلاج الكيميائي وأحياناً الشعاعي.[11]

إن المعالجة الكيميائية الثلاثية الأشيع هي CMF وCAF. تعطى ستة أشواط (شوط كل 21 يوماً) ويتم أحياناً إضافة Taxol والبردنيزولون وcisplatine.[1]

هناك تأثيرات جانبية كثيرة للمعالجة الكيماوية من أهمها:

- تثبيط نقي العظم. [1]
- أدريامايسين: قد يؤدي لاعتلال العضلة القلبية الضخامي.[1]
- سايكلوفوسفاميد: قد يؤهب لسرطان المثانة وابيضاض الدم.[11]

تؤدي المعالجة الكيميائية المشتركة إلى إنقاص نسبة النكس السنوي بمقدار 28% مع إنقاص معدل الوفيات بمقدار 16%.[6]

✓ المعالجة الهرمونية :

المستقبلات الهرمونية هي مستقبلات الإستروجين (ER) ومستقبلات البروجسترون (PR).[6] إن هذه المستقبلات حساسة للحرارة ولنقص الأكسجة، ولذلك يفضل عدم استخدام التخثير الكهربائي عند استئصال الأورام، كما يجب تجميدها مباشرة لدرجة -70 نظراً لتراجع فعاليتها بعد 20-30 دقيقة.[6]

ترتبط درجة إيجابية المستقبلات بتمايز الخلايا ونوعها النسيجي.[6] وتكون 90% من السرطانات القنوية والفصيصية جيدة التمايز إيجابية المستقبلات.[6] إن فعالية المعالجة الهرمونية تعادل فعالية المعالجة الكيماوية في المريضات بعد سن اليأس،[6] ولذلك يعتبر هذا العلاج خياراً جيداً للمريضات الكبيرات في السن اللواتي لا يتحملن المعالجة الكيميائية. [1] عادة ما تكون نسبة النقائل العقدية وسلبية المستقبلات الإستروجينية أعلى في المريضات الشابات.[6]

تستطب المعالجة الهرمونية في جميع النساء إيجابيات العقد اللمفية وفي جميع النساء بعد سن اليأس، سواء كانت المستقبلات الهرمونية إيجابية أم سلبية، حيث تبلغ نسبة الاستجابة 5-10% كحد أدنى في حال سلبية المستقبلات الهرمونية.[19] أما في النساء قبل سن اليأس مع سلبية العقد اللمفية فيجب معايرة المستقبلات الهرمونية مع إعطاء المعالجة الهرمونية فقط في حال إيجابية هذه المستقبلات.[19]

يمكن توقع نتائج الاســـتجابة للمعالجة الهرموذية من خلال معايرة المســـتقبلات الهرموذية كالتالي:[1]

- المستقبلات ER^{+} PR^{+} ← استجابة 70% من المريضات.
- المستقبلات ER^{+} PR^{-} ← استجابة 30% من المريضات.
- المستقبلات ER^{-} PR^{-} ← استجابة 5-10% من المريضات.

✓ معالجة النساء قبل سن اليأس:

يجب خفض الإســتروجين بالضــهي الجراحي (يفضــل لأنه يتم اســتقصــاء البطن ونفي النقائل الكبدية أو إثباتها بهذا الإجراء وهي عملية آمنة بالأيدي الخبيرة) أو الضهي الشعاعي أو نظائر LHRH.[1]

يمكن اســـتخـدام مضـــــادات الإســـتروجين (antiestrogens) مثـل التـاموكســـيفين (tamoxifene) أو النولفـادكس (nolvadex) حيـث أنهـا تثبط تثبـت الإســـتروجين على مســـتقبلات الإســـتروجين.[1] ويمكن اســـتخدام مركبات البروجســـترون بعيارات عالية مثل medroxy progesterone.[1]

لقد أثبتت الدراسات أن استئصال المبيضين قبل سن اليأس ترافق مع تطاول فترة البقيا الخالية من المرض و التي وصلت حتى 18 شهراً.[1]

✓ معالجة النساء بعد سن اليأس:

يشكل التاموكسيفن العلاج الداعم والأساسي عند المرأة بعد سن اليأس، وتكون فعاليته أكبر إذا كانت مستقبلات الإستروجين إيجابية. [1] تمتاز هذه المعالجة بتحمل جيد من قبل المريضات مع نسبة استجابة مماثلة لها في النساء قبل سن اليأس.[1]

ويشكل التاموكسيفن أول العقاقير المستخدمة كمضاد إستروجيني على مستوى الثدي وكمقلد إستروجيني على مستوى باطن الرحم، ولذلك فإن الخطر الأساسي الذي ظهر على المدى البعيد مع استخدامه هو زيادة نسبة سرطان باطن الرحم بمقدار 3-4 أضعاف. ولذلك يجب عدم استخدامه لفترة تفوق 5 سنوات.[3]

يمتاز التاموكسيفن بغياب السمية والتأثيرات الجانبية الشديدة للعلاج الكيميائي.[6] قد تحدث هجمة آلام عضلية عابرة مع نقص الكالسيوم في بداية العلاج بالتاموكسيفن، وتحدث الحوادث الخثرية بنسبة 1-3% من المريضات.[6]

✓ الرالوكسيفن (raloxifen):

وهو الجيل الثاني الذي يعمل كمماثل للإستروجين، ويمتاز عن التاموكسيفن بأنه يقلل خطر الإصابة بسرطان الثدي دون زيادة خطورة الإصابة بسرطان باطن الرحم.[47]

وقد أظهرت دراسة Early Breast Cancer Trialists Collaborative Group أن العلاج بالتاموكسيفن يؤدي إلى انخفاض هام في النكس السنوي والوفيات (انخفاض بمقدار 25% في خطر النكس السنوي و17% في نسبة الوفيات السنوية)، كما أظهرت هذه الدراسة انخفاضاً في خطورة حدوث سرطان الثدي في الجهة المقابلة بنسبة 39%.[48]

وفي بعض الأحيان يتم استعمال الكورتيزون مع aminoglutethimide لتثبيط تصنيع الإستروجين في قشر الكظر.[1] كما يمكن استعمال المثبطات غير الستيروئيدية مثل Arimidex (Anastrazole) عندما تكون مضادات الإستروجين والبروجسترون غير فعالية أو في حال حصول حساسية عند تناولها.[1]

17. سرطان الثدي في حالة الحمل و الإرضاع :

يعرف بأنه السرطان المشخص أثناء الحمل أو خلال سنة من الوضع أو في أي وقت من الإرضاع.[11] ويعتبر سرطان الثدي أكثر السرطانات شيوعاً عند المرأة الحامل بمعدل 1 لكل 3000 امرأة حامل مع عمر وسطي يتراوح بين 32 و38 سنة.[6]

ولا يختلف إنذار سرطان الثدي عند الحامل عنه عند غير الحامل، ولكن ترتفع نسبة السرطانات المتقدمة (المرحلتين II وIII) وإصابة العقد اللمفية عند الحامل، والسبب هو فرط الهرمونات أثناء الحمل أو التأخر في التشخيص بسبب التبدلات الفيزيولوجية التي تصيب الثدي أثناء الحمل.[6]

إن الإجراءات التشخيصية التي تجرى عند الحامل والمرضع هي نفسها التي تجرى عند غير الحامل مع الأخذ بعين الاعتبار أن الماموغرام أقل دقة عند الحامل بسبب التبدلات الميزانشيمية الكثيفة في نسيج الثدي أثناء الحمل.[1] كما أن تأثير الأشعة على الجنين يمكن إهماله باستخدام وسائل الوقاية الحديثة.[12] ويجب تقييم أي كتلة واضحة عند الحامل أو المرضع بشكل فوري بواسطة FNA أو الخزعة الاستئصالية.[6]

أما بالنسبة لمعالجة سرطان الثدي أثناء الحمل فهي مماثلة لها في الحالات العادية. ففي الآفات المتقدمة يجب تطبيق المعالجة الشعاعية والكيميائية معاً.[6] ويشكل استئصال الثدي الجذري المعدل الخيار الأمثل للمريضات في المراحل الباكرة I وII.[12]

يمكن إجراء استئصال الثدي المحافظ إذا وضع التشخيص في الثلث الأخير من الحمل حيث يمكن تأخير المعالجة الشعاعية لأربعة أو ستة أسابيع إلى أن يتم الحمل وتحصل الولادة.[6] وفي حال إيجابية العقد الإبطية أو سلبيتها مع وجود عوامل خطورة فيجب تأجيل المعالجة الكيميائية حتى الثلث الثاني لإنقاص التأثيرات السمية والتشوهات الجنينية المرافقة.[6] يمنع إعطاء المعالجة الكيميائية في الثلث الأول من الحمل، كما أن استعمالها في الثلثين الأخيرين يحمل نسبة خفيفة من التشوهات الجنينية.[6]

يجب إيقاف الإرضاع مباشرة حتى لو كانت الخزعة سليمة، حيث أن الحليب قد يخرج من مكان الخزعة إذا استمر الإرضاع.[6] وفي حال حدوث سرطان الثدي الالتهابي أثناء الحمل فيجب إنهاء الحمل مباشرة لما يحمله من سوء الإنذار.[6]

إذا اكتشف السرطان في الثلثين الثاني أو الثالث وكانت الأم ما تزال تأمل في ولادة جنين حي فيجب إعطاء المعالجة الكيميائية الأقل ضرراً على الجنين مع تجنب المعالجة الشعاعية أثناء الحمل نهائياً.[6]

وتُنصح المريضات اللواتي يحملهن أثناء العلاج الشعاعي أو الكيماوي بعد استئصال الثدي بالإجهاض مباشرة في حال حدوث الحمل، وذلك بسبب التأثير المشوه الكبير للعلاج الكيميائي والشعاعي في الثلث الأول من الحمل.[6]

18. سرطان الثدي عند الرجال :

يشكل سرطان الثدي عند الرجال 0.7% من جميع سرطانات الثدي وأقل من 1% من السرطانات عند الرجال.[6] ويكون هذا السرطان من النوع القنوي عادة ويحدث في الأعمار بين 60 و69 سنة، ويكون إيجابي مستقبلات الإستروجين عادة.[12] ولهذا الورم علاقة بالتشعيع، الرضوض، متلازمة كلاينلفتر، المعالجة بالإستروجين، وارتفاع الإستروجين داخلي المنشأ في متلازمة التأنيث الخصيوي.[17]

يكون الإنذار أسوأ عادة بسبب التأخر في التشخيص.[6] والعلاج مشابه تماماً للمعالجة عند النساء، حيث يفضل استئصال الثدي الجذري المعدل مع المعالجة الشعاعية لتقليل النكس الموضعي.[30] أما الاستجابة للمعالجة الكيميائية والشعاعية فهي مماثلة لما هي عليه عند النساء.[30]

الدّراسة العمليّة

❖المقدّمة و المنهج و الطّرائق :

يعدّ سرطان الثدي من السرطانات شائعة الحدوث عند النساء ، و يعتبر تجريف الإبط من الإجراءات الأساسيّة و الهامّة التي نقوم بها خلال العمل الجراحي .

تعتبر العقد اللّمفيّة الإبطيّة هي العامل الإنذاري الأكثرأهميّة من حيث نسبة البقيا الخالية من المرض و نسبة البقيا الإجماليّة .

تهدف الدّراسة العمليّة إلى الحصول على قاعدة بيانات محلّيّة دقيقة ، تستند إلى المقارنة بين معدّل البقيا عند المريضات و ذلك بعد إجراء تجريف الإبط في السّرطانة القنويّة الغازية في حالتي العقد الإبطيّة السّليمة و الخبيثة ، مع الأخذ بعين الاعتبار عدد العقد الإبطيّة المصابة في حالة العقد الإبطيّة الخبيثة ، و ذلك استناداً إلى معايير محدّدة .

نمط الدّراسة حشديّة تراجعيّة تمّ إجراؤها على المريضات اللّواتي تمّ إجراء العمل الجراحي لهنّ في مشافي دمشق الجامعيّة (مشفى الأسد الجامعي ، مشفى المواساة الجامعي ، مشفى البيروني الجامعي) و ذلك بين تاريخ 2013\1\1 و تاريخ 2015\12\31 ، و تمّ وضع تشخيص سرطانة قنويّة غازية لديهنّ ، و ذلك بعد أخذ القصّة المرضيّة من المريضات و إجراء الفحص السّريري لديهنّ و الاطّلاع على نتائج الاستقصاءات الشعاعيّة (إيكو الثدي ، الماموغرافي ، صورة الصدر البسيطة ، نتائج الطبقي المحوري عند اللزوم) ، و الاطّلاع على نتائج الفحوص المخبريّة .

تمّ استكمال العلاج المتمّم للمريضات بحسب البروتوكولات المتّبعة في مشفى البيروني الجامعي .

❖ **معايير الاستبعاد من الدّراسة :**

- ✓ المريضة الّتي لديها سوابق إصابة قديمة بسرطان الثّدي في الجهة المصابة نفسها أو في الجهة المقابلة .
- ✓ المريضة لديها إصابة ورميّة أخرى .
- ✓ المريضة الحامل أو المرضع .
- ✓ عدم الالتزام بالعلاج الكيماوي و الشّعاعي و الهرموني بعد الاستئصال و ذلك وفقاً للبروتوكولات المتّبعة في مشفى البيروني الجامعي ، سواء كان السّبب إهمال المريضة نفسها ، أو عدم توافر الدّواء ، أو حدوث آثار جانبيّة هامّة استدعت إيقاف العلاج .
- ✓ المريضات اللّواتي لم يراجعن بعد العمل الجراحي و لم نتمكّن من التّواصل معهنّ .
- ✓ الجنس الذّكري .
- ✓ وفاة المريضة لسبب معروف آخر لا يتعلّق بسرطان الثّدي .
- ✓ المريضات اللّواتي رفضن الدّخول في الدّراسة بعد اطّلاعهم عليها .

عند اختيار المريضة المناسبة للدّخول في الدّراسة و موافقة المريضة على المشاركة ، قمنا بالحصول على جميع المعلومات الضّروريّة لإجراء الدّراسة عن طريق اللّجوء إلى الملفّ الطّبّي الخاص بالمريضة و أرشيف المشافي المذكورة (قسم العمليّات ، العيادات ، التّشريح المرضي) بعد أخذ الموافقة من إدارة المشفى بحيث تمّ ملء استمارة خاصّة لكلّ مريضة تتضمّن المعلومات السّريريّة و التّشخيصيّة و العلاجيّة الخاصّة بها ، و تمّ الاتّصال مع المريضات اللّواتي توفّرت لدينا طرق الاتّصال بهنّ عن طريق الهاتف أو التّواصل مع الطّبيب المشرف المعالج للحصول على متابعات وضعهنّ الصّحي .

❖ تمّ تقسيم المريضات إلى أربع مجموعات بحسب نتيجة التّشريح المرضي :

- **المجموعة الأولى (N_0) :** تضمّ المريضات اللّواتي لديهنّ جميع العقد اللّمفيّة الإبطيّة المجرّفة هي عقد سليمة .
- **المجموعة الثّانية (N_1) :** تضمّ المريضات اللّواتي لديهنّ عقد لمفيّة إبطيّة خبيثة عددها أقلّ أو يساوي 3 عقد خبيثة .
- **المجموعة الثّالثة(N_2) :** تضمّ المريضات اللّواتي لديهنّ عقد لمفيّة إبطيّة خبيثة عددها 4 و حتّى 9 عقد خبيثة ضمناً .

- **المجموعة الرّابعة(N_3) :** تضمّ المريضات اللّواتي لديهنّ عقد لمفيّة إبطيّة خبيثة عددها أكبر أو يساوي 10 عقد خبيثة .

تمّت متابعة المريضات لمدّة عامين كاملين اعتباراً من تاريخ إجراء العمل الجراحي ، و تمّ اعتبار المريضة على قيد الحياة عند إتمام العامين و هي باقية على قيد الحياة .

❖النّتائج :

بعد انتهاء متابعة جميع الحالات تمّ جمع البيانات من الاستمارات و إدراجها في جداول إحصائيّة مفصّلة بالنسبة لكلّ من المعلومات الّتي تمّ جمعها في الدّراسة ، وذلك بهدف دراسة توزّع المريضات بشكل مفصّل ، كما تمّ حساب النّسب المئويّة لتوزّع الحالات بواسطة برنامج Microsoft Excel .

و لتحقيق الهدف من الدّراسة (وهو مقارنة نسبة البقيا بين مجموعات الدّراسة الأربعة) فقد استخدم التّحليل الإحصائي باستخدام اختبار كاي مربع لإيجاد الارتباط بين البقيا او الوفاة مع المجموعات الأربعة ، كانت النتائج (القيم الاحتمالية) تقارن بمستوى المعنوية /0.05/ حتّى نستنتج وجود العلاقة أو عدم وجودها أم وجود الفروق أو عدم وجودها، فعندما تكون القيمة الاحتمالية أكبر من /0.05/ فلا يوجد علاقة (لا يوجد فروق إحصائيّة معنويّة هامّة)، وفي حال كانت أصغر عندها تكون العلاقة موجودة والفروق الإحصائيّة واضحة وذات دلالة معنويّة.

تم تحليل بيانات الحالة باستخدام الاختبارات التالية:

1. Chi Square

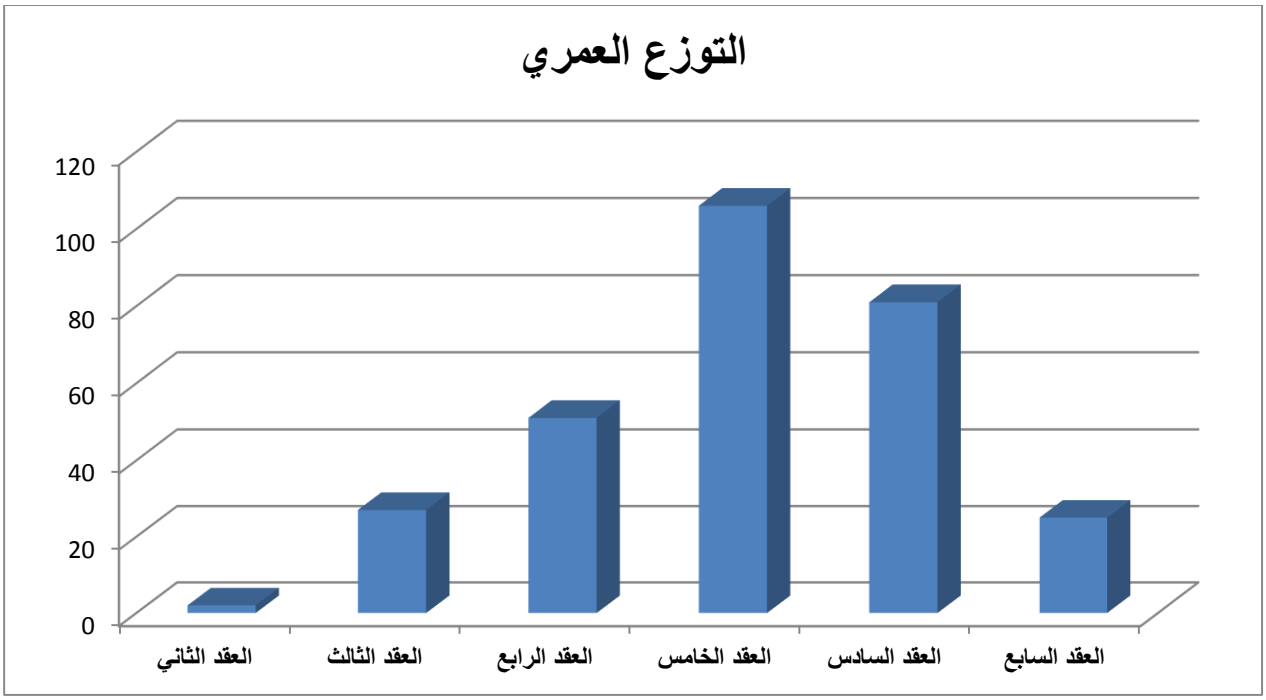
إحصائيّات عامّة :

1.توزيع مريضات الدّراسة بحسب العمر :

في البداية قمنا بدراسة التوزع العمري للمريضات في الدراسة ، و ذلك بحسب العقد من العمر الّذي تمّ فيه تشخيص الإصابة بسرطان الثّدي عند المريضات . و قد امتدّت أعمار المريضات في الدّراسة بين 27 سنة كحدّ أدنى و 76 سنة كحدّ أعلى .

المجموعة العمريّة	العدد	النسبة المئوية
العقد الثاني	**2**	**%0.7**
العقد الثالث	**27**	**%9.2**
العقد الرابع	**51**	**%17.5**
العقد الخامس	**106**	**%36.3**
العقد السادس	**81**	**%27.7**
العقد السابع	**25**	**%8.6**
المجموع	**292**	**%100**

الجدول رقم(9): توزع مريضات الدراسة حسب العمر وفقاً للعقد .



الشكل رقم(7): توزع مريضات الدراسة حسب العمر وفقاً للعقد .

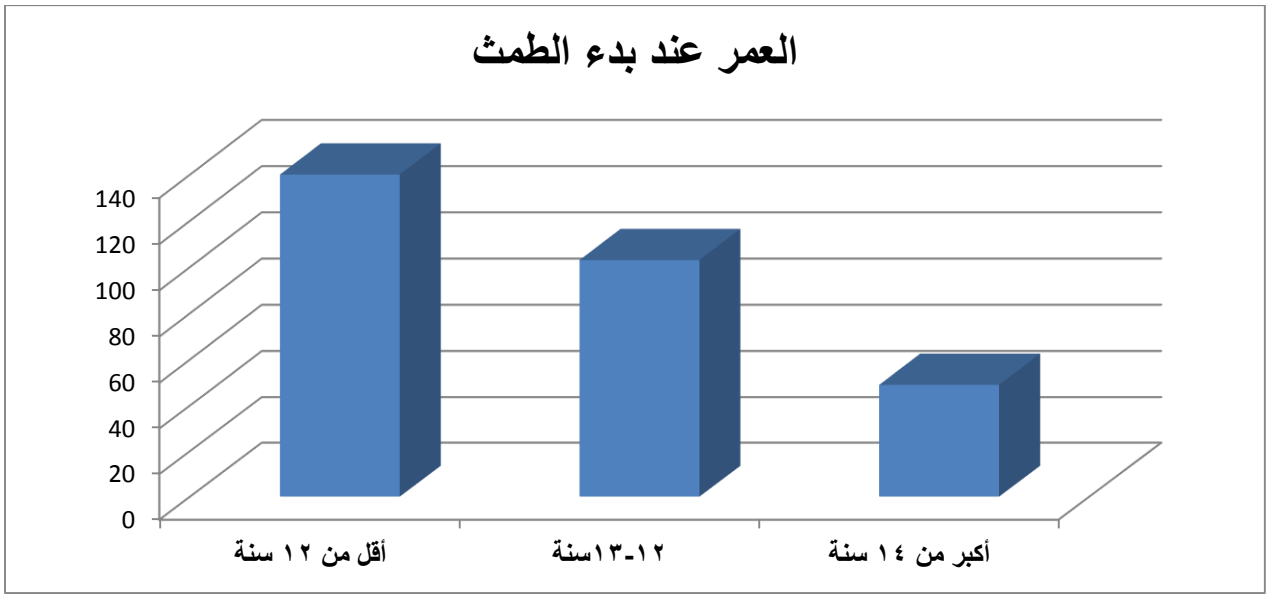
و يظهر في الجدول سيطرة الإصابة في العقدين الخامس و السّادس من الحياة بشكل واضح .

2.العمر عند بدء الطّمث :

تمّ دراسة عامل الخطورة المتمثل بالعمر عند بدء الطمث ، حيث تمّ تقسيم المريضات إلى ثلاث مجموعات .

العمر عند بدء الطّمث	عدد المريضات	النسبة المئوية
12> سنة	140	%48
13-12 سنة	103	%35.2
14< سنة	49	%16.8
المجموع	292	%100

الجدول رقم(10): العمر عند بدء الطمث .



الشكل رقم (8): العمر عند بدء الطمث .

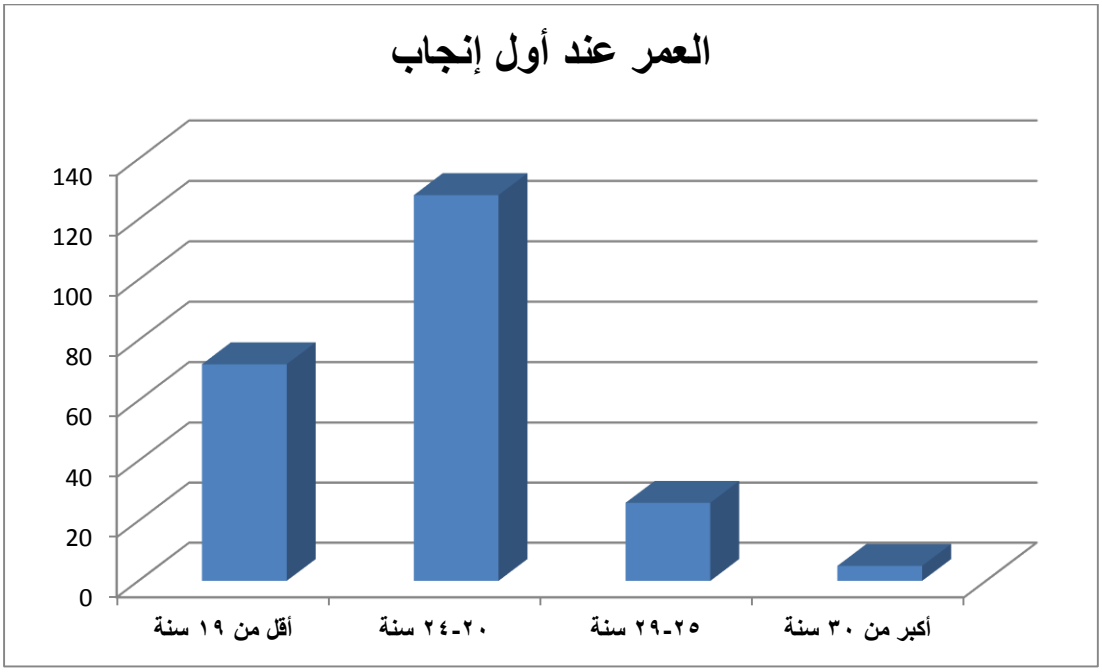
و يظهر في الجدول سيطرة الإصابة عند المريضات اللّواتي بدأت لديهنّ الدّورة الطّمثيّة بأعمار مبكّرة .

3.العمر عند أول إنجاب :

قمنا بدراسة عمر المريضة عند إنجاب أول طفل حي ، و الذي يعدّ من عوامل الخطورة للإصابة بسرطان الثدي ، و كان عدد النّساء الولودات في دراستنا هو 231 مريضة (من أصل 292 مريضة) ، أما بالنسبة للمريضات ال 61 الباقيات فهنّ إمّا غير متزوّجات أو لم يحظين بأولاد .

العمر عند أول إنجاب	عدد المريضات	النسبة المئوية
19> سنة	72	%31.2
24-20 سنة	128	%55.4
29-25 سنة	26	%11.2
30< سنة	5	%2.2
المجموع	231	%100

الجدول رقم(11): عمر المريضات عند إنجاب أول طفل حي .



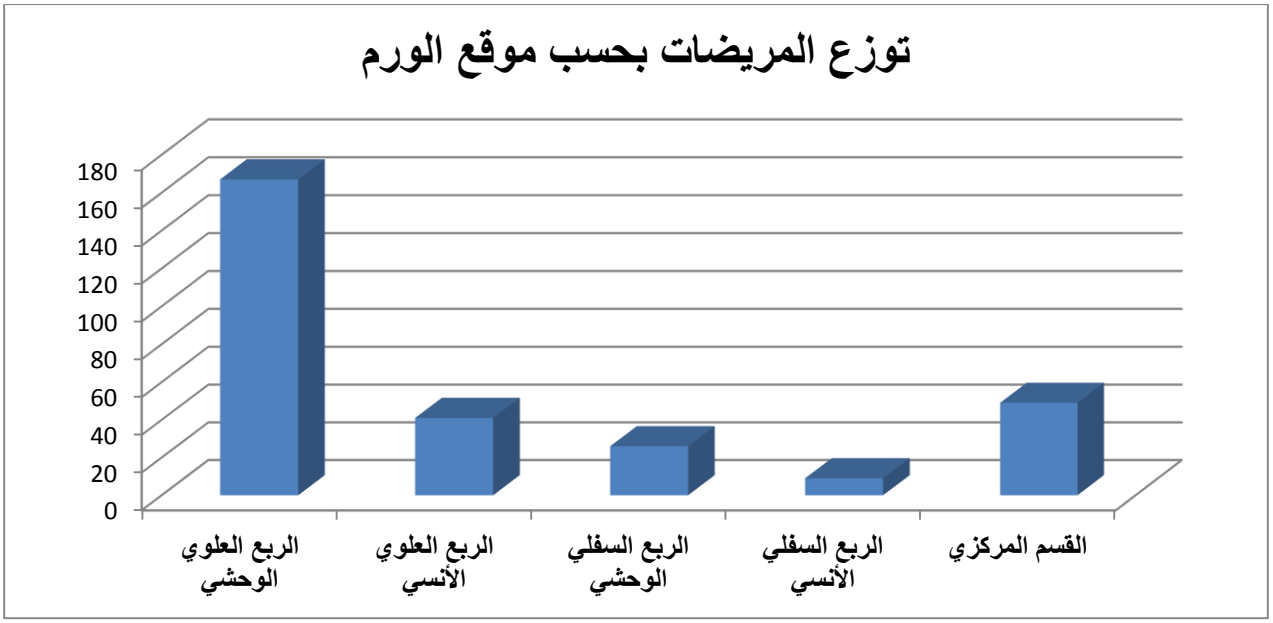
الشكل رقم(9): عمر المريضات عند إنجاب أول طفل حي .

4.توزيع مريضات الدراسة بحسب موقع الورم :

قمنا بدراسة توزع المريضات بحسب موقع الورم بالنسبة للثدي .

موقع الورم	عدد المريضات	النسبة المئوية
الربع العلوي الوحشي	167	%57.2
الربع العلوي الأنسي	41	%14
الربع السفلي الوحشي	26	%9
الربع السفلي الأنسي	9	%3.1
القسم المركزي	49	%16.7
المجموع	292	%100

الجدول رقم (12): توزع المريضات بحسب موقع الورم .



الشكل رقم (10): توزع المريضات بحسب موقع الورم .

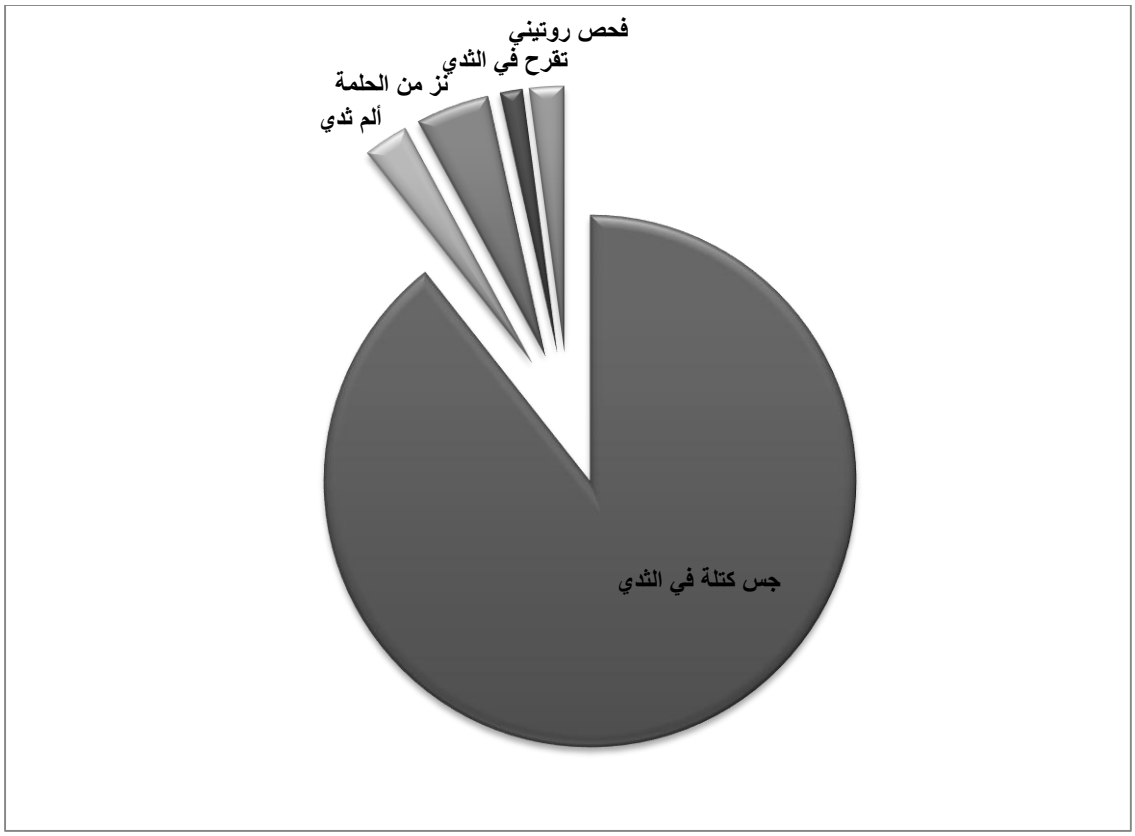
تم ملاحظة أن أشيع التوضعات على الإطلاق هو الربع العلوي الوحشي للثدي ، و أقلها شيوعاً هو الربع السفلي الأنسي .

5.توزع المريضات حسب سبب طلب الاستشارة الطبية :

تم سؤال المريضات عن سبب طلب الاستشارة الطبية و فحص الثدي .

سبب طلب الاستشارة	عدد المريضات	النسبة المئوية
جس كتلة في الثدي	261	%89.4
ألم ثدي	8	%2.7
نز من الحلمة	13	%4.4
تقرح في الثدي	4	%1.4
فحص روتيني	6	%2.1

الجدول رقم (13): توزع المريضات بحسب سبب طلب الاستشارة الطبية .



الشكل رقم (11): توزع المريضات حسب سبب طلب الاستشارة الطبية .

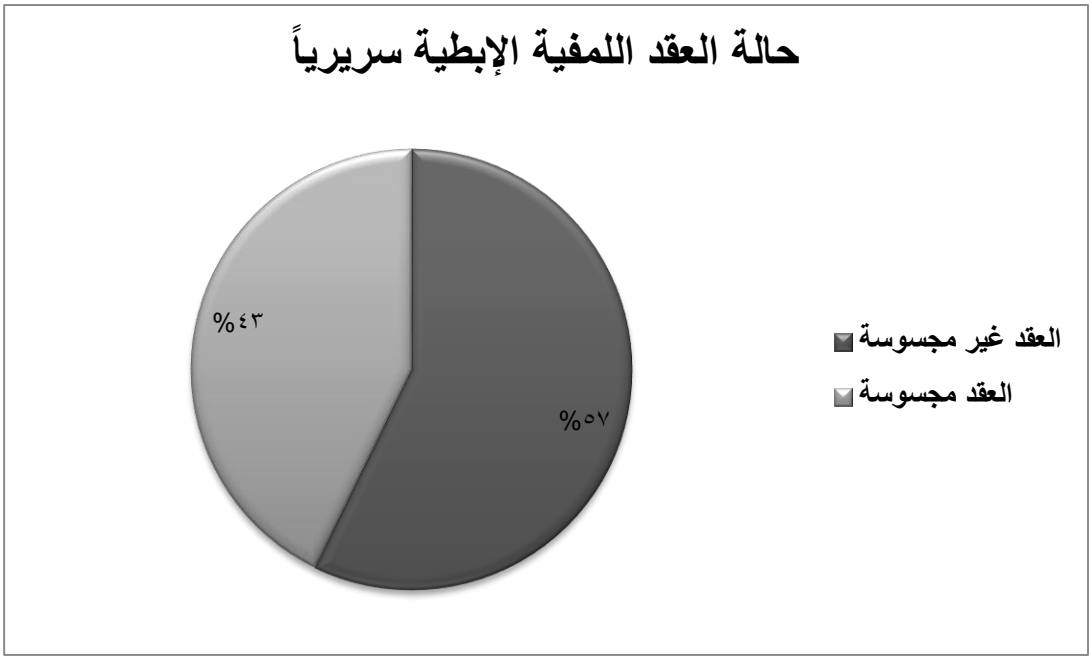
كان السبب الأشيع على الإطلاق هو جسّ كتلة في الثّدي من قبل المريضة .

6.حالة العقد اللمفية سريرياً :

قمنا بتوزيع المريضات بحسب الفحص السريري للإبط عند القبول من أجل إجراء العمل الجراحي .

حالة العقد الإبطية سريرياً	عدد المريضات	النسبة المئوية
العقد مجسوسة	167	%57.2
العقد غير مجسوسة	125	%42.8
المجموع	292	%100

الجدول رقم (14): حالة العقد اللمفية الإبطية بالفحص السريري .



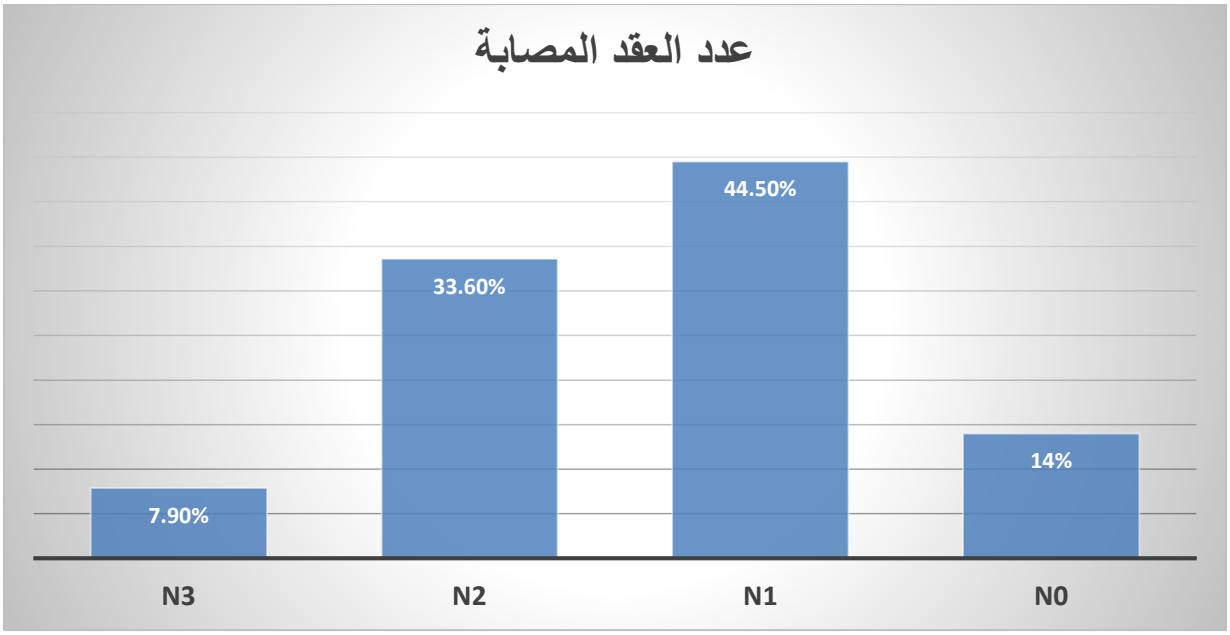
الشكل رقم (12): حالة العقد اللمفية الإبطية بالفحص السريري .

7.حالة العقد اللمفية الإبطية بالتشريح المرضي :

تمّ الاعتماد على نتيجة التشريح المرضي النهائية في تصنيف المريضات إلى أربع مجموعات بحسب عدد العقد اللمفية الإبطية المجرّفة المصابة .

	العدد	النسبة المئوية
N0 (جميع العقد سليمة)	41	%14
N1 (1–3 عقد مصابة)	130	%44.5
N2 (4–9 عقد مصابة)	98	%33.6
N3 (10 عقد مصابة أو أكثر)	23	%7.9
المجموع	292	%100

الجدول رقم (15): توزيع المريضات بحسب حالة العقد الإبطية المجرّفة بالتشريح المرضي .



الشكل رقم (12): توزيع المريضات بحسب حالة العقد الإبطية المجرّفة بالتشريح المرضي .

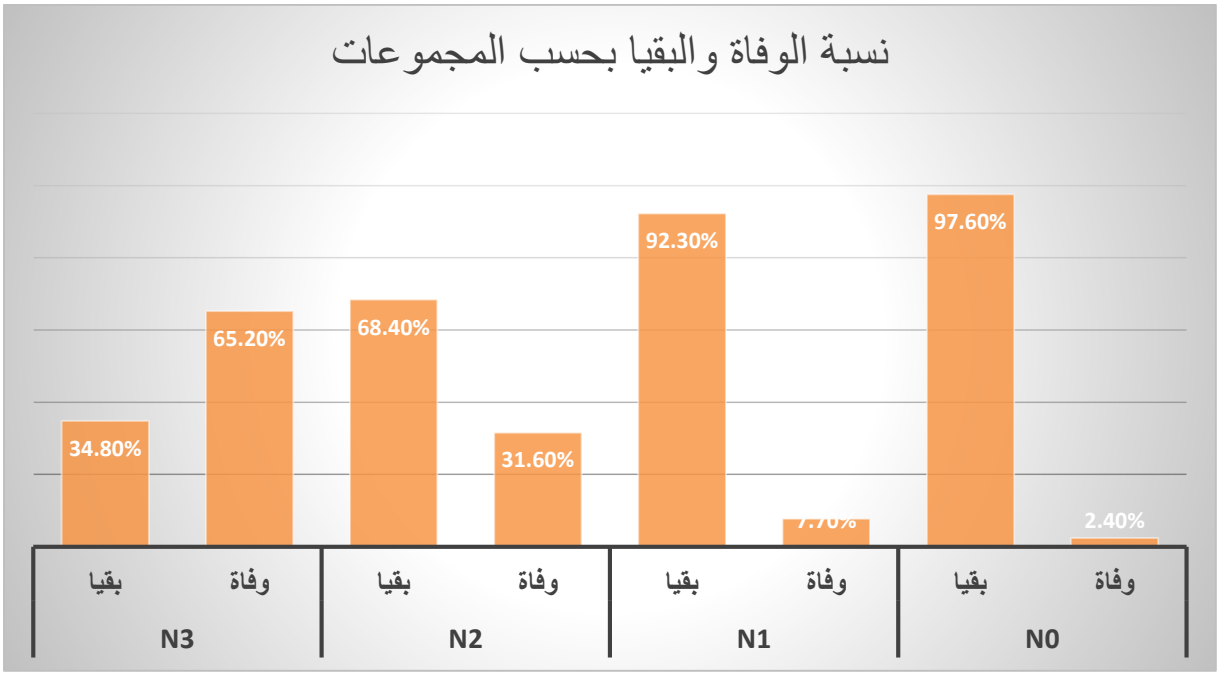
نلاحظ أنّ العدد الأكبر من المريضات اللّواتي طلبن الاستشارة الطبية كان لديهنّ عقد لمفيّة إبطيّة إيجابيّة بالتّشريح المرضي ، حيث كانت النّسبة الأعلى (44.5%) هي للمريضات اللّواتي لديهنّ 1-3 عقد مصابة (المجموعة N1) ، بينما كانت المرتبة الثّانية للمريضات اللّواتي لديهنّ 4-9 عقد مصابة (المجموعة N2) حيث كانت نسبتهم (33.6%) ، أمّا المرتبة الثّالثة فكانت للمريضات سلبيّات العقد الإبطيّة (المجموعةN0) بنسبة (14%)، و كانت النّسبة الأقلّ هي للمريضات اللّواتي لديهنّ أكثر من 10 عقد مصابة (المجموعة N3) بنسبة (7.9%) .

8.نسبة البقيا بحسب عدد العقد اللمفية الإبطية المجرفة بالتشريح المرضي :

تمّ حساب نسبة البقيا لكلّ مجموعة من مجموعات الدّراسة ،و كانت النّتائج على الشّكل التّالي :

		العدد	النسبة المئوية
N0	وفاة	1	%2.4
	بقيا	40	%97.6
N1	وفاة	10	%7.7
	بقيا	120	%92.3
N2	وفاة	31	%31.6
	بقيا	67	%68.4
N3	وفاة	15	%65.2
	بقيا	8	%34.8
المجموع		292	%100

الجدول رقم (16): نسبة البقيا بحسب عدد العقد الإبطية المجرفة بالتشريح المرضي .



الشكل رقم (13): نسبة البقيا بحسب عدد العقد الإبطية المجرفة بالتشريح المرضي .

استخدمنا اختبار كاي مربع لإيجاد الارتباط بين البقيا أو الوفاة مع المجموعات الأربعة وكانت النتيجة هي قيمة احتمالية بلغت (P-Value=0.000) وهي أصغر من مستوى الدلالة (0.05)

وبالتالي القيمة معنوية وإيجابية وذلك بنسبة ثقة 95% وتدلّ على وجود العلاقة بين نسبة الوفاة وبين مجموعات الدراسة، أي كلما زادت عدد العقد المصابة ازدادت نسبة الوفيات وكلما كانت العقد سليمة أو عدد العقد المصابة أقلّ كانت نسبة الوفاة قليلة.

لمحة إحصائيّة:

كانت النتائج (القيم الاحتمالية) تقارن بمستوى المعنوية /0.05/ حتّى نستنتج وجود العلاقة أو عدم وجودها أم وجود الفروق أو عدم وجودها، فعندما تكون القيمة الاحتمالية أكبر من /0.05/ فلا يوجد علاقة (لا يوجد فروق إحصائيّة معنويّة هامّة)، وفي حال كانت أصغر عندها تكون العلاقة موجودة والفروق الإحصائيّة واضحة وذات دلالة معنويّة.

تم تحليل بيانات الحالة باستخدام الاختبارات التالية:

1. Chi Square

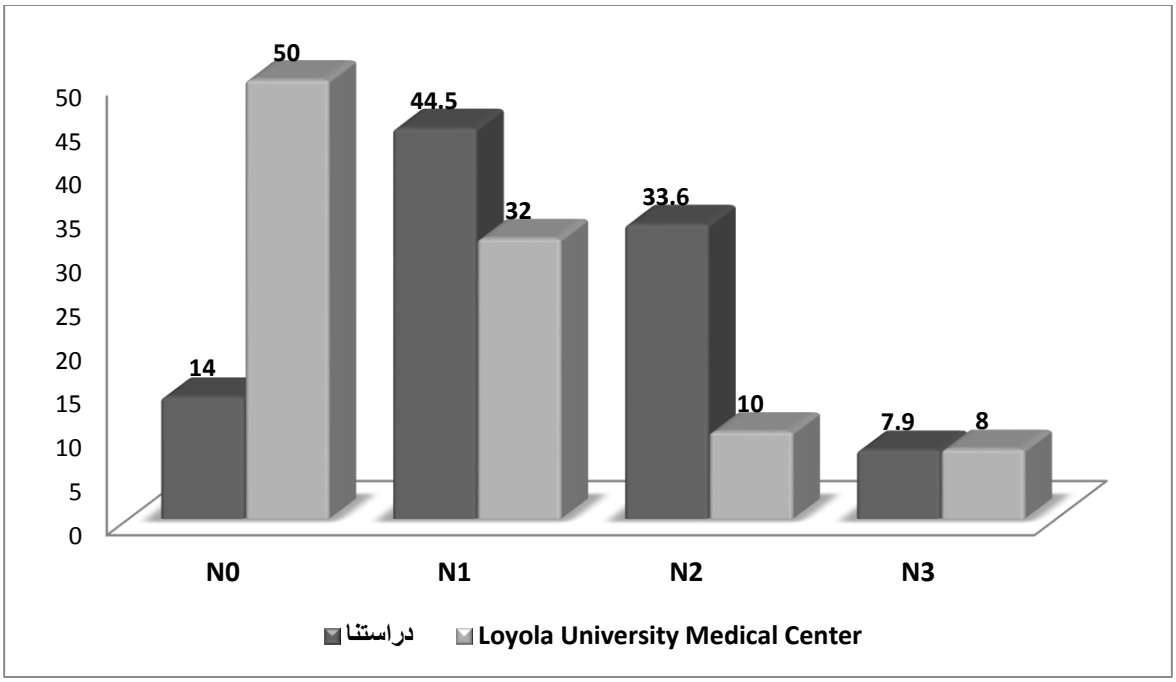
المناقشة :

- تمّت مقارنة دراستنا مع دراسة مشابهة تمّ إجراؤها في قسم الجراحة و قسم التشريح المرضي في جامعة لويولا في مدينة شيكاغو في الولايات المتحدة الأمريكية .

في البداية تمّت مقارنة عدد العقد الإبطيّة المجرّفة المصابة، و كانت النتائج على الشكل التالي:

	دراستنا	Loyola University Medical Center
N0 (جميع العقد سليمة)	%14	%50
N1 (1-3 عقد مصابة)	%44.5	%32
N2 (4-9 عقد مصابة)	%33.6	%10
N3 (10عقد مصابة أو أكثر)	%7.9	%8
المجموع	%100	%100

الجدول رقم(17): مقارنة عدد العقد الإبطية المصابة مع الدراسات العالميّة .



الشكل رقم (14):مقارنة عدد العقد الإبطية المصابة مع الدراسات العالميّة .

نلاحظ أنّه في الدراسة التي تم إجراؤها في جامعة لويولا أنّ 50% من المريضات كانت جميع العقد الإبطيّة المجرّفة سليمة لديهنّ ، أي أنهنّ طلبن الاستشارة في مرحلة مبكّرة من الإصابة و هذا يعود إلى ارتفاع مستوى الوعي الصحي و الالتزام بالفحوص الروتينية الدّوريّة و الفحص الذّاتي و الكشف المبكر عن سرطان الثدي لديهنّ ، في حين أنّه في دراستنا قد راجع فقط 14% من المريضات في المرحلة N0 (جميع العقد المجرّفة سليمة) ، و هذا يعود إلى تدنّي مستوى الوعي الصّحّي لدى مريضاتنا و عدم الالتزام بالفحوص الروتينية الدّوريّة و الفحص الذّاتي و فحوص الكشف المبكّر عن سرطان الثّدي.

- كمّا تمّت مقارنة نسبة البقيا عند المريضات بين دراستنا و بين الدّراسة التي تمّ إجراؤها في جامعة لويولا في كلّ مجموعة من مجموعات الدّراسة ، مع الأخذ بعين الاعتبار أنّ مدّة المتابعة في دراستنا هي سنتين بينما مدّة المتابعة في دراسة جامعة لويولا كانت 5 سنوات . و كانت النتائج على الشكل التالي :

	نسبة البقيا في دراستنا لمدة سنتين	نسبة البقيا في دراسة جامعة Loyola لمدّة 5 سنوات
N0 (جميع العقد سليمة)	%97.6	%94
N1 (1-3 عقد مصابة)	%92.3	%86
N2 (4-9 عقد مصابة)	%68.4	%53
N3 (10عقد مصابة أو أكثر)	%34.8	%46

الجدول رقم (18): مقارنة نسبة البقيا مع الدّراسات العالميّة .

نلاحظ أنّ نسبة البقيا لمريضات سرطان الثّدي المعالجات في مشافي دمشق الجامعيّة هي نسبة جيّدة و تقارب النّسب العالميّة و خصوصاً في المراحل الباكرة من الإصابة ، و هذا يعكس الخبرة الجراحيّة الجيّدة في مشافينا الجامعيّة و فعاليّة البروتوكولات العلاجيّة المتّبعة في مشفى البيروني الجامعي عند التزام المريضات بالعلاج . مع الأخذ بعين الاعتبار أنّ متابعة المريضات في دراستنا كانت لمدّة سنتين فقط ، و حجم العيّنة الّتي تمّت دراستها (292 مريضة) ، بالإضافة لظروف بلدنا الحبيب الرّاهنة و صعوبة التّواصل مع المريضات أثناء متابعتهم .

الخلاصة و التّوصيات :

بعد درسة النّتائج الّتي توصّلنا إليها في دراستنا تبيّن أنّ غالبيّة المريضات قد طلبن الاستشارة الطبية عندما كان لديهنّ عقد إبطيّة إيجابيّة بالتّشريح المرضي ، أي في مرحلة متأخرة من الإصابة ، كما تمّ إثبات ارتفاع نسبة الوفيّات مع زيادة عدد العقد الإبطيّة المصابة و هذا ما يعكس الإنذار السّيّئ لهنّ ، و يزيد من تكاليف العلاج على المشافي .

كما ظهرت بشكل واضح الخبرة الجراحيّة و العلاجيّة الجيّدة المتّبعة في مشافينا الجامعيّة .

في نهاية هذا البحث و انطلاقاً من هذه المعطيات لا بدّ من طرح عدد من التّوصيات من أجل تحسين الواقع الصّحّي في بلدنا . لعلّ من أهمّها :

1) ضرورة إجراء محاضرات تثقيفيّة في المراكز الصّحيّة على اختلاف مستوياتها ، بغية نشر التّوعية الصّحيّة بين النّساء و تعليمهم كيفيّة الفحص الذّاتي للثّدي و توقيت إجرائه ، و التأكيد على ضرورة طلب الاستشارة الطّبية عند وجود أي شكّ بآفة مشتبهة .
2) إقامة برامج و حملات للمسح الدّوري للثّدي بالماموغرام أو الإيكوغرافي لما له من دور كبير في التشخيص الباكر لسرطان الثدي و كشف الآفات الصّغيرة غير المجسوسة في الثدي ، و بالتّالي تحسين الإنذار و إنقاص نسبة الوفيّات .
3) إجراء الفحص السريري و الفحوص الشعاعية المناسبة بشكل دوري و مبكر لقريبات المريضة و خصوصاً من الدّرجة الأولى .
4) ضرورة إجراء الواسمات الورمية والمستقبلات الهرمونية في المشافي العامة لما لها من دور في المتابعة والمعالجة .

5) إلزام الأطبّاء المقيمين في المشـافي التابعة لوزارة التعليم العالي بأخذ القصـة المرضـية الكاملة مما يزيد من دقّة الدراسات الإحصائية في المستقبل.
6) التأكيد على مكاتب القبول في المسـتشـفيات من أجل أخذ أرقام هواتف المرضـى على الأقلّ بسبب ضرورة الوصول إليهم أحياناً .
7) ضرورة أتمتة كامل أضابير المرضى لتسهيل العودة إليها في الأبحاث العلمية.

المراجع :

المراجع باللغة العربية:

1. أبو قاسم، أحمد. 2005 – جراحة الثدي والعنق والكولون والأورام – الطبعة الأولى، منشورات جامعة دمشق، دمشق.
2. أبو قاسم، أحمد. 2008 – الجراحة العامة – الطبعة الثالثة، منشورات جامعة دمشق، دمشق.

المراجع باللغة الإنكليزية:

3. BRUNICARDI. F.C. 2015 – *Schwartz's Principles of Surgery*. 10th edition. McGraw Hill. USA.
4. BAKER. RJ. 2007- *Mastery of Surgery*. 5th edition. Lippincott. Williams and Wilkins. USA.
5. Hulka BS. Epidemiologic analysis of breast and gynecologic cancers. *Prog Clin Biol Res*. 1997;396:17-29.
6. BRUNICARDI, F.C. 2005 – *Schwartz's Principles of Surgery*, 8th edition, McGraw Hill, USA.
7. GREENFIELD, L. J. 2001 – *Surgery, Scientific Principles & Practice*, 3rd edition, Lippincott, Williams and Wilkins, USA.
8. SNELL, R.S. 2000 – *Clinical Anatomy*. 6th edition, Lippincott, Williams and Wilkins, USA.
9. BRUNICARDI. F.C. 2015 – *Schwartz's Principles of Surgery*. 10th edition. McGraw Hill. USA.
10. SACRE, R. 1989 – Modern Thoughts on Lymph Nodes in Breast Cancer. Semin Oncol: 118-125.
11. CUSCHIERI, S. A. 2002 – *Essential Surgical Practice*. 4th edition, Arnold, London.
12. DOHERTY, G.M, 2002 – The Washington Manual of Surgery. 3rd edition, Lippincott, Williams and Wilkins, USA.
13. VERONESI. U. 1993 – *Prognostic Significance of Number and Level of Axillary Node Metastasis in Breast Cancer*. Breast 2:224-8.
14. *Bharart A, Aft RL, Gao F, et al. Patient and tumor characteristics associated with increased mortality in young women (< or =40 years) with breast cancer. J Surg Oncol 2009;100:248-51. Doi;10.1002/jso.21268 [PubMed].*

15. VALENTINI. S. 2005 – *Predicting the Risk for Additional Axillary Metastasis in Patients with Breast Carcinoma & Positive Sentinel Lymph Node Biopsy*. Ann Surg. 241:2. 319-325.
16. American College of Radiology, 1995 – *Breast Imaging Reporting & Data System (BI-RADS)*, 2nd edition, VA: American College of Radiology.
17. ANDREW, T.J. 1986 – *Fine-Needle Aspiration of Breast Cancer*. Cancer, 58:1493-1498.
18. JARRELL, B.E. 2000 – *National Medical Series (NMS)*, 4th edition. Lippincott, Williams and Wilkins, USA.
19. CAMERON, JL. 2005 – *Current Surgical Therapy*. 8th edition, Elsevier Mosby, USA.
20. ANDREWS, S. 2002 – *Essential Revision Notes*. 2nd edition. Pastest, London.
21. RAVDIN, P. 2001 – *Recommendations for the Use of Tumor Markers in Breast. Clinical Practice guidelines of American Society of Clinical Oncology*. J Clin Oncol, 19:1865.
22. MOLINA, R. 1995 – *Use of CA15-3 Assays in Detecting Relapses in Breast Cancer*. Breast Cancer Res Treat, 36:41.
23. BAKER, RJ. 2001- *Mastery of Surgery*. 4th edition, Lippincott, Williams and Wilkins, USA.
24. MIES, C. 1998 – *Mammary Sarcoma and Lymphoma: Comprehensive Management of Benign & Malignant Diseases*. WB Saunders, p 307.
25. CARISON, RW. 2001 – *Locally-Advanced Breast Cancer: Is Surgery Necessary?* Breast, 7:131.
26. ADAMOVICH, TL. 2003 – *Ductal Carcinoma in Situ with Microinvasion*. J Am Surg 186:112.
27. LAGIOS, M. 1998 – *In-Situ Carcinomas of the Breast*. Philadelphia, WB Saunders, p 261.
28. HANSEN, PS. 1997 – *Postoperative Radiotherapy in High-Risk Pre-menopausal Women with Breast Cancer who Receive Adjuvant Chemotherapy*. N Engl J Med, 337:949-955.
29. CHLEBOWSKI, RT, 2002 – *American Society of Clinical Oncology Technology Assessment of Pharmacologic Intervention for Breast Cancer Risk Reduction Including Tamoxifen, Raloxifen, and Aromatase Inhibition*. J Clin Oncol, 20:3328.
30. BUZDAR, AU. 2002 – *Breast Cancer in Men*. Ann Intern Med, 137:163.