

العنوان:	تدبير سرطان الثدي في مركز الطب النووي بين عامي 1995 - 2000
المؤلف الرئيسي:	سيفو، ماهر
مؤلفين آخرين:	السعودي، محيي الدين(مشرف)
التاريخ الميلادي:	2000
موقع:	دمشق
الصفحات:	1 - 62
رقم MD:	575721
نوع المحتوى:	رسائل جامعية
اللغة:	Arabic
الدرجة العلمية:	رسالة ماجستير
الجامعة:	جامعة دمشق
الكلية:	كلية الطب البشري
الدولة:	سوريا
قواعد المعلومات:	Dissertations
مواضيع:	سرطان الثدي، مركز الطب النووي، دمشق
رابط:	http://search.mandumah.com/Record/575721

جامعة دمشق
كلية الطب البشري
قسم الأورام

بحث علمي أعد لنيل شهادة الماجستير
إعداد الدكتور ماهر سيفو

بإشراف الأستاذ الدكتور
محي الدين السعودي

الموضوع

تدبير سرطان الثدي في مركز الطب النووي بين عامي ١٩٩٥ - ٢٠٠٠
Breast Cancer Management
Nuclear Medicine Center
1995-2000

كلمة شكر إلى أساتذتي الأكارم

في زمن صعب كهذا كان لابد لمنارات العلم أن تأخذ دورها في كشف حقيقة أن العلم هو
أقدس مقدسات الحياة
فلكم أساتذتي الأفاضل شكر وامتنان وصلواتنا المتشحة بدعواتنا أن يطيل الله في عمركم
ويعدكم بالصحة والعافية .
نشكر لجنة الحكم :

- الأستاذ الدكتور محي الدين السعودي - رئيس قسم الأورام - الأستاذ المشرف
- الأستاذ الدكتور محمد عدنان سومان - عميد كلية الطب - عضو لجنة الحكم
- الدكتور مجدي الزين - عضو لجنة الحكم

وبخالص الشكر والامتنان اذكر :

- الدكتور زياد عبد الهادي
- الدكتور عامر الشيخ يوسف
- د. مروان بشور
- د. سامية سعد

الذين ما بخلوا علينا بشيء واقول لهم لن انسى افضالكم .

• زميلاتي وزملائي في العيادات والأجنحة وكافة المكاتب في مركز الطب النووي .

الإهداء

- إلى من كنت في قلبه.. والآن أصبح في قلبي.. إلى الروح التي أرشدتني بصمتها السماوي .

أبي

- ست الحبايب يا حبيبة .. يا أغلى من روحي ودمي .. يارب يخليك ..

أمي

- اعلموا.. بان مابكم هوي.. وماي هو بكم .. صليتم لأجلي.. واليوم أصلي لأجلكم .

- أخي وأبي أبو صادق الغالي

- كريم ووسيم

- إلى من حملتها يوماً جزءاً من ألمي .. فحملته كله ..

إلى النور المتردد في ظلامي .. مني

الفهرس:

A- الدراسة النظرية :

- البيولوجيا الجزيئية لسرطان الثدي
Molecular biology

- دراسة نظرية لسرطان الثدي :

- ١_ مقدمة.
- ٢_ عوامل الخطورة.
- ٣_ الوقاية من السرطان وتدبير ذو الخطورة العالية.
- ٤_ التشخيص.
- ٥_ التصنيف السريري والباثولوجي وأهميتهما.
- ٦_ DCIS , LCIS .
- ٧_ العوامل الإنذارية والعوامل المنبئة. Prognostic and Predictive factors
- ٨_ التدبير الموضعي .
- ٩_ النكس الموضعي وتدبيره.
- ١٠_ حالات علاجية خاصة.
- ١١_ العلاج المتمم Adjuvant therapy .
- ١٢_ الداء المتقدم موضعيا ، والسرطان الإلتهابي.
- ١٣_ المتابعة بعد تقديم العلاج البدني. Follow up
- ١٤_ النقائل وتدبيرها والعناية الداعمة.
- ١٥_ الـ Hereceptin .
- ١٦_ سرطان الثدي عند الذكور.
- ١٧_ سرطان الثدي أثناء الحمل.

B- الدراسة العملية .

البيولوجيا الجزيئية لسرطان الثدي Molecular biology

[هذا البحث الجزيئي بأكمله مأخوذ و مترجم من المرجع ١]

١ - وراثيات Genetic :

*الداء العائلي . Familial disease
*الدراسات الحديثة للجينات . Cytogenetic studies
*المورثات الورمية والمورثات الكابحة للورم . Oncogenes and Suppressor genes.

٢ - دور الستيروئيدات وعوامل النمو في التنظيم الخلوي :
Steroid and growth factor pathways of cellular regulation.

* المستقبلات الستيروئيدية .
* عوامل النمو في الغدد الطبيعية والخبثية .
* نقل الإشارة وعوامل الإنتساخ النووية الورمية .
Signal transduction and nuclear Oncogenes

٣ - الدورة الخلوية والموت الخلوي : The cell cycle and cell death:

* المورثات الكابحة للورم .
* السكلين، والكيناز المعتمد عليه . Cyclin , Cyclin-dependent Kinase

٤ - تطور الحدثية التسرطنية . Process of malignant progression.

٥ - تطبيقات البيولوجية الجزيئية .

Implications of Molecular Biology for tumor Prevention ,
Early Detection, Prognosis, and Response to therapy .

GENETICS

الداء العائلي Familial disease:

جدول رقم ١ .
على الرغم من حدوث سرطان الثدي الموروث في متلازمات معروفة ومميزة بنفوذية عالية جداً للعديد من السرطانات الأخرى ، فإن سرطان الثدي العائلي ما زال ذو نفوذية أضعف ، وترافقه بخطورة لتطور سرطانات أخرى ليس واضح تماماً .
معظم الباحثون يركزون على نظرية two-hit بحيث يتم توريث طفرة نقطية في أليل واحد في مورثة معينة أما الطفرة الأخرى فتحدث لاحقاً أثناء الحياة مؤدية إلى السرطان .
يوجد مورثتان هامتان ، الأولى هي الـ BRCA1 وهي مورثة كابحة للورم ، تتوضع على الصبغي ١٧ ، وهي تكثر عند النساء المصابات من العرق اليهود الأشكناز . وقد وجدت طفرات هذه المورثة في الإصابات العائلية لسرطان الثدي والمبيض ، ولكنه ومن المدهش أنها لم تحدد في الإصابات الفردية لسرطان الثدي . ولكن بعض الدراسات لاحظت نقص في التعبير عن بروتين الـ BRCA1 خلال تطور سرطانات الثدي الجسمية .
أما المورثة الثانية فهي الـ BRCA2 وهي أيضاً كابحة للورم ، تترافق مع إصابات عائلية لسرطان الثدي عند الذكور والإناث ، وبشكل أقل في المبيض . علماً أنها تترافق بخطورة لعدة أورام أخرى مثل البروستات ، البنكرياس ، لمفوما ، كارسينوما قاعدية الخلايا وأورام أنبوب فالوب .

تقدّم كلا البروتينان دور هام في تنظيم الـ :

- آليات التحكم بالدورة الخلوية Check point control mechanisms .
- توقف الدورة الخلوية Cell cycle arrest .
- الموت الخلوي Apoptosis .
- إصلاح الـ DNA .

كما أظهر الـ BRCA1 تداخل مباشر بـ :

- بروتين الـ P53 (وبالتالي تحريض بروتين الـ P21 وهو مثبط للدورة الخلوية) .
- RNA polymerase holoenzyme
- عامل الإنتساخ CREB .
- بروتينان جديان هما : BARD1-BAP1

* عند تأذي الـ DNA يتم فسفرة الـ BRCA1 بواسطة ATM kinase ، علماً أن كلا البروتينين BRCA's وجد بشكل معقد مع الـ RDA 51 وهو بروتين هام يستجيب عند تأذي الـ DNA .

إذا :

بروتينات الـ BRCA تعتبر حالياً كحاميات مركزية للاستقرار المورثي Genomic Stability . وربما الملاحظة الأكثر أهمية هي أن بروتين الـ BRCA1 الطبيعي يعمل على كبح التحريض الهرموني : Signal mammary epithelial cells by the estrogen receptor . وهذا قد يضع الـ BRCA كآساس للتحكم بالطرق المنظمة للهرمونات المحرصة لسرطان الثدي .

Established Familial Breast Genes (All Tumor Suppressors)

Gene	Chromosomal Location	Disease	Function
TP53 (p53)	17p13 (mutated, LOH)	Li-Fraumeni syndrome of multiple hereditary cancers	
PTEN	10q23 (mutated, LOH)	Cowden's syndrome of multiple hereditary cancers	
BRCA-1	17q21 (mutated, LOH)	Familial female breast and ovarian cancers	
BRCA-2	13q14 (mutated, LOH)	Familial female and male breast cancers	
Established Breast Cancer Progression Genes			
Gene	Chromosomal Location	Class	Function
C-EKBB2	17q12	Oncogene (amplified)	Growth factor receptor subunit
C-MYC	8q24	Oncogene (amplified)	Cell-cycle/cell death regulator; protein synthesis
CCND1 (cyclin D1)	12q13	Oncogene (amplified)	Cell-cycle G(1) regulator
CDKN2 (p16)	9p21	Suppressor gene (methylated, LOH)	Cell-cycle G(1) regulator
RB-1	13q14	Suppressor gene (mutated, LOH)	Cell-cycle G(1) and G(1)/S regulator
TF53 (p53)	17p13	Suppressor gene (mutated, LOH)	Cell-cycle/cell death/DNA repair regulator
CDH1 (E-cadherin)	16q22-23	Suppressor gene (methylated, LOH)	Cell-cell adhesion protein

LOH, loss of heterozygosity.

- وأخيراً : يحوي الجدول ١ على أهم المتلازمات بالإضافة لذلك يوجد متلازمات أخرى لم يتم ذكرها وهي :
- _ متلازمة بوتز جيكوز STK11/LKB1gene الصبغي ١٩ ، بوليبيات عجانبية، سرطان ثدي ، سرطان هضمي معدي ، سرطانات تناسلية .
- _ MLH1: Muir-torre syndrome أورام هضمية معدية – أورام بولية تناسلية
- MLH2 سرطان ثدي
- _ ATM (ataxia telangiectasia gene) : مساهمتها في الخطورة لإحداث سرطان ثدي غير واضحة تماماً

الدراسات الحديثة للجينات :Cytogenetic study:

يعتقد أن سرطان الثدي ، مثله مثل الخباثات الأخرى ، يتطور بسلسلة تراكمية من التغييرات الجينية وتظاهراتها في الطرق المنظمة للتكاثر الخلوي ، التمايز ، الموت الخلوي ، إصلاح الـ DNA ، تحاوز الأنسجة Tissue compartmentalization ، والإستجابة للعلاج . أظهرت الدراسات ، المعتمدة على الطرق الحديثة ، المواقع الجينية والتي عرفت كـ (عدم انتظام ، تضاعف ، حذف . .) وحددت على الصبغيات التالية :

٢٠،١٨،١٧،١٦،١٥،١٣،١١،٩،٨،٧،٦،٣،١

من هذه الطرق الحديثة: التهجين الجيني والتميط الطيفي.

Genomic hybridization _

Spectral karyotyping _

المورثات الورمية والمورثات الكابحة للورم في سرطان الثدي **Oncogenes and suppressor genes**

_ المورثات الكابحة : CDH1 ,CDKN2 ,RB1 ,PTEN ,BRCAs ,P53

إن الخلل الأكثر شيوعاً في P53 ,PR هو حدوث الطفرة النقطية . أما الـ gene methylation فهو أكثر حدوثاً في CDH1 ,CDKN2 علماً أن الـ CDKN2 تشفر البروتين P16 ، أما الـ CDH1 فهي تشفر بروتين E-cadherin وهي كذلك تنظم التمايز ، والتحاويز الخلوي compartmentalization . هناك مورثات أخرى كابحة للورم تتوضع على الصبغيات التالية :

22,20,17q,15q,11q,11p,7q,6q

وسنعود على ذكر المورثات الكابحة في فقرة لاحقة لأهميتها البالغة بإعتقادي .

_ المورثات الورمية : c-erb2 (مستقبل عامل نمو) أو الـ HER-2 (سننكلم عنها في آخر البحث)

cMyc (عامل انتساخ)

CCND1 (منظم كيناز للدورة الخلوية).

هناك مورثات أخرى على: 20q,13q,12q,11q,8q,8p,6q .

دور الستيروئيدات وعوامل النمو في التنظيم الخلوي :

المستقبلات الستيروئيدية :

يعمل الستيروئيد والبروجسترون معا على نمو وتمايز البطانة اللبنية. ويعتبران المسبب الأهم لارتفاع نسبة الأورام في مرحلة النشاط التناسلي (بين سن البلوغ وسن اليأس) .
ويجب أن لا ننسى دور الستيروئيدات الجنسية ما بعد سن اليأس ، والتي تفرز من الكظر.
يعمل كلا الهرمونان من خلال المستقبلات النووية وذلك لتعديل انتساخ المورثات الهدف .
تتألف مستقبلات الستيروئيد من مستقبلات a و b وهي (homodimeric, heterodimeric)
أي مركب ثنائي (متغاير، متشابه) . أما مستقبلات البروجسترون فهي (heterodimeric) فقط .
ويتم التفاعل بين الـ DNA والمستقبلات الستيروئيدية من خلال الـ zinc finger الموجود
ضمن المستقبلات المذكورة . وبذلك يتم التحكم بإحداث معقد بدني ثابت ليتم تسهيل انتساخ
المورثات المستجيبة . وقد لوحظ أن cyclin D1 (وهو منظم للدورة الخلوية حيث ينتج بواسطة
المورثة CCND1) هو أيضا يتفاعل مع الـ ER ليتحكم بفاعليته الانتساخية .

دراسات أخرى اقترحت أن الطرق الناقلة للإشارة Signal transduction pathways
المحرّضة بواسطة عوامل النمو والهرمونات يمكن أن تنظم عمل المستقبلات الستيروئيدية، حيث
أظهرت قدرة على تعديل فاعلية مستقبلات الستيروئيد من خلال فسفرتها . مثل :

CAMP (adenosine monophosphate), EGF (epidermal growth factor) ,
Heregulin (an EGF family member), IGF1 (insuline-like growth factor).

إن تحديد نسبة المستقبلات الهرمونية في الورم يستخدم كعامل إنذار جيد في حال كانت ايجابية .
في أكثر من ٦٠% من الحالات كانت الـ ER ايجابية ولكن ليس أكثر من ثلثي هذه الحالات
الإيجابية أظهر استجابة للعلاج الهرموني . أما الحالات السلبية (ER-) فقد ظهرت الإستجابة
للعلاج الهرموني في ١٠-٥% من الحالات .

حاليا : هناك دراسات أظهرت وجود علاقة بين ER و BRCA1 (كما ذكرنا سابقا) .
*بالنسبة لترافق الـ PR+ مع الـ ER+ فقد أظهرت دراسات سابقة أن عند ٧٠% من ذوي الـ
ER+ يكون الـ PR+ . وفي ٢٥-٣٠% يكون الـ PR- والسبب غير واضح ولكن يجب أن لا ننسى
الخطأ المخبري .

*PKC (protein kinase c) : يتم تنظيم فاعليته بواسطة الهرمونات وعوامل النمو ، وهو
يتطور عند ذوي المستقبلات الستيروئيدية السلبية والمعددين . إن العلاج بمفعل (activator)
الـ PKC مثل : (phorbol ester 12-0-tetradecanoyl phorbol -13-acetate) وذلك
عند المصابين ذواب الـ ER+ ، يؤدي إلى Rapid down-regulation الـ ER .
في النهاية : على الرغم من تدخل الـ ER في هجوم وتطور المرض ، فإنه لا يمكن تصنيفه
وبشكل واضح ضمن الـ oncoprotein ولا ضمن الـ suppressor protein .

عوامل النمو في الغدد الطبيعية والخبيثة:

إن الوظيفة الطبيعية للخلايا البشرية اللبنية هو إفراز اللبأ والحليب (colostrum , milk) وهذه المنتجات المفروزة تكون غنية بعوامل النمو التي تؤدي أدوار متعددة في تطور الوليد ، في التطور اللبني ، وفي الـ mammary carcinogenesis .
إن الاستروجين والبروجسترون ومضاداتهما تقوم بتنظيم قوي لعوامل نمو معينة ولمستقبلاتها وأهمها EGF , TGF-B , IGF . جدول ٢ ، وسنتكلم عن الـ HER-2(C-erb-B2) لاحقاً نظراً لأهميتها.

نقل الإشارة وعوامل الإنتساح النووية الورمية:

Signal transduction and nuclear oncogenes

تتوسط البروتينات المنظمة للإنتساح طرق التحريض المنظم وبشكل مباشر من خلال الفعل المستيروثيدي ، من خلال MAPkinase وغيرها من التيروسين كيناز البلاسمي مثل (Fak,Src) أو الفوسفوليبياز C-PKC ، ومن خلال طرق JAK-stat المحرض بالستوكين ، وأخيراً من خلال طرق الـ Fak/Src المحرض بالانتغرين .
بالنسبة للـ nuclear protooncogenes فهناك ثلاثة على الأقل يتم تحريضهم بالاستروجين والبروجسترون وهم C-JUN , C-FOS , C-MYC في سرطان الثدي طبعاً .
كذلك جزئية الـ cyclin D1 فهي تشبه الـ central nuclear protooncogenes وهي ليست تنظم الطور G1 من الدورة الخلوية فقط وإنما تشبه بروتين AIB-1 (وهو بروتين يتضاعف بسرطان الثدي) ، بالإضافة إلى أنها تظهر توسط إيجابي ومباشر بالقدرة التفعيلية للمستقبلات الاستروجينية .

الدورة الخلوية والموت الخلوي

The cell cycle and cell death

المورثات الكابحة للورم: Tumor suppressor genes:

إن نسبة سرطان الثدي ذو النموذج العائلي هو ٥-١٠% من الحالات ، وقد تم اكتشاف العديد من المورثات الكابحة للورم المتورطة بسرطان الثدي ، بعضها ينظم الدورة الخلوية والموت الخلوي وبعضها الآخر ينظم مراحل مختلفة من تطور المرض .
المورثة الأولى والتي تسبب متلازمة موروثية هي TP53 .

وكذلك PTEN ، BRCA1 ، CDKN2 (P16) - RB1 - CDH1 (E-CADHERIN)

نسب الحدوث : TP53 ٣٠ - ٤٠%

RB1 ١٥ - ٢٠%

CDKN2 ٢٠ - ٣٠%

CDH1 ٢٠ - ٣٠%

Table -2 Sex Hormone Regulation of Growth Factor
Systems in Breast Cancer

EGF family

Growth factors: EGF, TGF-alpha, amphiregulin

Receptors: EGFR, c-erbB(2)

IGF family

Growth factors: IGF-2

Receptors: IGF-1R, IGF-2R, insulin receptor

Binding proteins: BP-2, BP-3, BP-4, BP-5

TGF-beta family

Growth factors: TGF-beta(1), TGF-beta(2), TGF-beta(3)

PDGF family

Growth factors: PDGF-1, PDGF-2

BP, binding protein; EGF(R), epidermal growth factor
(receptor); IGF, insulin-like growth factor; PDGF, platelet
derived growth factor; TGF, transforming growth factor.

تعمل المورثات الكابحة للورم بأربع طرق رئيسية هي :

- * تثبيط التكاثر anti proliferation .
 - * تثبيط عوامل البقاء anti survival factors
 - * إصلاح الـ DNA DNA-repair inducers
 - * التمايز differentiation - promoting agents
- علماً أن مورثات الـ *BRCAs* تلعبان دوراً مباشراً في إصلاح الـ DNA المتأذي .
أما بروتين الـ *ATM* (وهو signal transduction protein) فهو يحدد الأذى ليتم إصلاحه من قبل الـ *BRCAs*. أما بالنسبة للـ *RAD51* ، *P53* فهي تعمل كـ downstream لـ *BRCA* .
أما الـ *E-cadherin* فهو كايح يعمل من خلال an unrelated pathway .
P53 : يثبط التكاثر بتحريض بروتين P21 .
بروتين *P16* : يثبط الدورة الخلوية .
إن *P53* و *P16* يتحكمان بمنع تفعيل الـ RB عن طريق فسفرته وبالتالي حدوث :
block G1 و G1/S transit .
إن الـ *RB (P107)* : هو بروتين مثبط مركزي لأورام الثدي .
PTEN : يكبح التكاثر والبقاء بواسطة ephosphorylating phosphoinositides وبالتالي يمنع تفعيل ثلاث طرق كينازية لنقل الإشارة AKT .
تظهر وظيفة الـ *P53* جلية في نقاط التحكم G1/S , G2/M Ckeckpoint وذلك لتبطين النمو الخلوي ولتحريض إصلاح الـ DNA المتأذي .
ATM gene : بروتين كينازي لنقل الإشارة ، وكذلك له دور بإصلاح الـ DNA .
ERCC (excision repair cross-complementing) : له دور بإصلاح الـ DNA .
GADD45 (growth arrest DNA damage proteins) : له دور بإصلاح الـ DNA .

أما بالنسبة للموت الخلوي : جدول ٣

Bcl-2 بروتين يمنع حدوث الموت الخلوي ، وهو يتوضع في الميتوكوندريا، الغشاء النووي ، و الشبكة البلاسمية الباطنية. وظيفتها هي كبح عمل الـ *BAX* وهو بروتين محرض للموت الخلوي .

إن الاستروجين ، البروجسترون ، *TGF* ، *EGF* ، *Insulin* : كلها تظهر فعل كايح للموت الخلوي ، فالاستروجين يحرض الـ *Bcl-2* وبالنتيجة تزيد المقاومة للعلاج الكيماوي .

السكلين والكيناز المعتمد عليه: Cyclins, cyclins-Dependent kinase

إن عوامل النمو (growth factors) والمثبطات (inhibitors) ، بالإضافة للمورثات الورمية (oncogenes) والمورثات الكابحة (suppressors) تعمل على مدى واسع في الطور G1 . يتم التحكم بالدورة الخلوية وبشكل مباشر من قبل *CDKs* (السيكنيات ومثبطاتها) ، جدول ٤ . ويتم قيادة الطور المبكر من G1 بواسطة Cyclin D المعتمد على *CDK4* ، *CDK6* .

إذا : G1 باكراً يقاد بواسطة cyclinD-4,6

G1/S transit يقاد بـ cyclin E_ CDK2

S phase يقاد بـ cyclin A_ CDK2

G2/M transit يقاد بـ cyclin B/A_ CDK1

able -3 Cell Death (Apoptosis) Regulatory
actors in Breast Cancer

Survival factors

Extracellular signals

Estrogen, progesterone

EGF, TGF-alpha

Insulin, IGF-1, IGF-2

Extracellular matrix

Signal transduction pathways

P13K, AKT, ERK1/2 MAPKs, PDK1, RSKs,

CREB

Mitochondrial protectors

Bcl-2, Bcl-X(L)

Caspase activation protectors

Flip

ADED family

Protectors of effector caspases

IAPs

Death factors

Extracellular signals

Chemotherapy, radiation therapy

Antiestrogens, antiprogestins

Cytotoxic cytokines: FasL, TNF, TGF-beta

Oxidative stress, hypoxia

Growth factor deprivation

Cell detachment

Signal transduction pathways

p53, JNK, p38 MAPK

Mitochondrial activators

BAD, Bax

Caspase activators

Cytochrome C, APAF1

Fadd

Caspase cascades

Caspase 8, 10; effector caspases 3, 6, 7

Caspase 9; effector caspases 3, 6, 7

DED, antideath domain; AKT, protein kinase B;
PAF1, apoptotic protease activating factor-1;
CREB, cyclic adenosine monophosphate-responsive
element binding protein; EGF, epidermal growth
factor; ERK1/2 MAPKs, extracellular signaling
regulated kinases 1/2 mitogen-activated protein
kinases; IGF, insulin-like growth factor; IAP,
inhibitor of apoptotic proteases; JNK, Jun
terminal kinase; PDK1, phosphoinositide-
dependent kinase 1; RSK, ribosomal S6 kinase;
EGF, transforming growth factor; TNF, tumor
necrosis factor.

Table -4 The Cell Cycle

Phase	Cellular Regulator	Cell-Cycle Kinase	Cyclin	Cell-Cycle Kinase Inhibitors**	Cell-Cycle Phosphatase	Cell Cycle
S(1)	Estrogen, progesterone, growth factors, c-Myc/Max, p53	CDK4, CDK6	D1, D2, D3	p15, **a p18, p16, p19, p21, p27, p57	CDC25A	Rf
G(1)/S	c-Myc/Max, extracellular matrix, cell-cell junctions	CDK2	E	p21, p57, p27	CDC25B	Rb/E(2)
S	--	CDK2	A	p21, p27, p57	--	--
G(2)/M	p53/MDM-2	CDK1	B/A	p21, p27, p57	CDC25C	--

a, cell division cycle; CDK, cyclin-dependent kinase; DP, DNA-binding partner of E(2)F; MDM-2, murine double-minute gene-2; Rb, the gene encoding this inhibitor also encodes, in an alternate reading frame, p19ARF an inhibitor of MDM-2, the protein that inactivation of p53.

في سرطان الثدي: إن عوامل النمو والتي تعمل على مستقبلات تيروزين كيناز ، والستيرويدات الجنسية ، تقوم بتعرض C-MYC و cyclin D1 .
باختصار : يمكن اعتبار السكاينات كمورثات ورمية ، أما مثبطاتها (CDK inhibitors) فيمكن اعتبارها كابحة للورم tumor suppressors . جدول ١ .
إن التضخم Amplification في CyclinD (CCND1 gene) يشاهد في ٣٠% من الإصابات .
إن مثبطا الـ Cyclin وهما P27 و P16: يعتبران مثبطان رئيسيان للأورام، علماً أن CDKN2 gene (وهي التي تشفر الـ P16) يتم منع تفعيلها بواسطة الـ Methylation .

تطور الحدتية التسرطنية

Process of malignant progression

هي عملية تراكمية تصيب عوامل التكاثر، حيث يتم تفعيل المورثات الورمية وتثبيت الوظيفة الجينية الكابحة للأورام ، ويمكن تشبيه ذلك بشلال ناجم عن عدم الاستقرار الجيني الصبغي instability. ومن الهام جداً معرفة أن هذه التغيرات الجزيئية هي التي تحد من فعالية العلاجات بأنواعها (هرمونية ، كيميائية ، شعاعية) وتؤدي إلى فشلها والمقاومة عليها . علماً أن المقاومة على العلاجات الكيميائية والشعاعية لم يتم فهمها بشكل كافٍ حتى الآن ، ولكن من المحتمل حدوث خلل في ATM pathway (بما فيها BRCA و P53) .
إذا الجواب على حدوث المقاومة على كافة الأشكال العلاجية يمكن أن يوجد في الآليات التالية :

- ١- عدم الإستقرار الجيني (genetic instability)
- ٢- التكاثر الشاذ (aberrant proliferation)
- ٣- الموت المعطل (Defective death)

تطبيقات البيولوجية الجزيئية

Implications of molecular biology for tumor preventions Early detection , prognosis , and response to therapy

إن الأمل الرئيسي من دراسة التغيرات الجينية في سرطان الثدي هو تطوير استراتيجيات جديدة للوقاية والكشف المبكر والعلاجات والعوامل الإنذارية ومن ثم إيجاد علاجات جزيئية جديدة مثل الـ Trastuzumab وهو Anti-HER-2 والذي سنتكلم عنه لاحقاً .

HER-2

(c-erbB2_EGFR)

185-kD transmembrane glycoprotein receptor .

طبعا هي مستقبل عامل النمو EGF، ووجودها هو عامل إنذاري سي . يحدث فيها تضخم amplification وفرط تعبير overexpression في ٢٥% من حالات سرطان الثدي ، أما فرط التعبير لوحده فهو موجود بنسبة ٤٠% . في دراسة أجريت لمعرفة تأثير العلاج الكيميائي على الـHER-2 وعلى وجودها في النقايل ، كانت النتائج كمايلي: وجد فرط تعبير في ٢٥% من الحالات وقد لوحظ عند معظمهم عدم تأثر فرط تعبير الـHER-2 (وفي مواقع الإنتقالات) بالعلاج الكيميائي. وكانت الإستجابة تامة عند ٢ من أصل ١٥ كان لديهم HER-2+ ، مقابل ١٥ من أصل ٤٤ كانت لديهم HER-2-.

BRCA1

مورثة كابحة للأورام، تتوضع على الصبغي ١٧، وهي مورثة كبيرة تتكون من ٢٤ منطقة تشفير و ١٨٦٢ حمض أميني ، لذلك يمكن للمئات من الطفرات أن تحدث ، وهذه الطفرات تترافق مع خطورة خلال الحياة بنسبة ٥٠-٨٥% ، وخاصة لأورام الثدي مبكرة ، وكذلك لأورام في المبيض ولكن بنسبة ١٥-٤٥% . طفراتها تورث بشكل autosomal-dominant .

BRCA2

مورثة كابحة للأورام ، تتوضع على الصبغي ١٣، وهي أكبر من سابقتها. إن حدوث طفرات بها يسبب خطورة لحدوث سرطان الثدي بنسبة مشابهة لسابقتها، وكذلك خطورة لأورام المبيض ولكن بنسبة أقل من سابقتها. إن طفرات هذه المورثة تزيد الخطورة لإحداث سرطان الثدي عند الرجال. زيادة خطورة لأورام البنكرياس والميلانوما.

- ١_ مقدمة.
- ٢_ عوامل الخطورة.
- ٣_ الوقاية من السرطان وتدابير ذو الخطورة العالية.
- ٤_ التشخيص.
- ٥_ التصنيف السريري والبيولوجي وأهميتهما.
- ٦_ DCIS , LCIS.
- ٧_ العوامل الإذارية والعوامل المنبئة. Prognostic and Predictive factors
- ٨_ التدبير الموضعي .
- ٩_ النكس الموضعي وتدابيره.
- ١٠_ حالات علاجية خاصة.
- ١١_ العلاج المتمم Adjuvant therapy .
- ١٢_ الداء المتقدم موضعيا ، والسرطان الإتهابي.
- ١٣_ المتابعة بعد تقديم العلاج البدني. Follow up.
- ١٤_ النقائل وتدابيرها والعناية الداعمة.
- ١٥_ الـ Hereceptin.
- ١٦_ سرطان الثدي عند الذكور.
- ١٧_ سرطان الثدي أثناء الحمل.

مقدمة:

يعتبر سرطان الثدي الخطر الأساسي على صحة المرأة، وهي أشيع خباثة عند النساء ٢٢% . حوالي ٨٣٠٠٠ حالة جديدة سنويا ، وحوالي ٤١٠٠٠ حالة وفاة بسببه . في أمريكا، أكثر السرطانات تشخيصا عند المرأة ويعتبر ثاني مسبب للوفاة بسبب السرطان . أما عند النساء من سن ٤٠ حتى ٥٥ سنة فهو المسبب الأول لوفيات السرطان . إن الخطورة مدى الحياة (lifetime risk) لتطور سرطان الثدي عند النساء البيض تعادل ١٣,١% ، أما عند النساء السود فهي ٦,٩% . إن الخطورة مدى الحياة للوفاة من السرطان متساوية عند البيض والسود وهي ٣,٤% . لعدة عقود مضت ، وجد زيادة بسيطة في معدل حدوث سرطان الثدي الغازي، ولكن حاليا ثابت . أما بالنسبة للسرطان في الموقع (In situ) وخاصة القنوي (Ductal)، فقد لوحظت زيادة بنسبة ١٣٠% عند النساء البيض، و ١٩٠% عند السود، في الفترة بين ١٩٨٣ و ١٩٩٦ . وقد شخصت في أمريكا ٤٠٠٠٠ حالة In situ عام ١٩٩٩ . إن سبب الزيادة بالتشخيص هو استخدام الماموغرام . إن إصابة الثدي الأيسر هي أشيع . وخاصة للربع العلوي الوحشي وخلف اللعوة .

عوامل الخطورة Risk factors :

- ١ تقدم العمر .
- ٢ القصة العائلية .
- ٣ الاستعداد الوراثي .
- ٤ التعرض للهرمونات (الداخلية والخارجية) .
- ٥ عوامل التغذية .
- ٦ أدواء الثدي السليمة .
- ٧ العوامل البيئية .

إن ٥٠% من الحالات المشخصة لم يعرف لها عامل خطورة (باستثناء العمر والجنس) . وطبعاً لا يمكن اعتبار الجنس عامل خطورة، لأن سرطان الثدي هو بالأساس داء يخص الإناث . أما العمر فهو يعتبر الخطر الأساسي بالنسبة لسرطان الثدي . جدول ٢-١ .

العوامل العائلية:

١٠-٥% فقط لديهم تاهب وراثي للإصابة بسرطان الثدي . تزداد الخطورة ٢-٣ أضعاف بوجود أم أو أخت مصابة . كلما كان عدد الإصابات العائلية أكبر، وكان سن الهجوم أبكر كانت الخطورة أعلى . حتى في حال غياب تاهب وراثي واضح، فإن النساء نوات القصة العائلية يولجهن مستويات خطورة أعلى ، والسبب غالباً عوامل بيئية أو جينية غير مفسرة، أو كلاهما .

الإستعداد الوراثي:

أهم مورثتان في هذه الفقرة هما BRCA1,2. وهما مورثتان كابحتان للأورام يحدث بهما طفرات وخاصة في الأعمار المبكرة (أقل من ٤٠-٥٠ سنة).

تترافق الـ BRCA1 بخطرورة خلال الحياة بنسبة ٨٥-٥٠%، وخاصة لأورام مبكرة في الثدي. إن حدوث سرطان الثدي مبكر وسرطان مبيض يقترح بشدة حدوث طفرة بها. أما بالنسبة للرجال فهي لا تزيد من خطورة حدوث سرطان الثدي لديهم، ولكن ربما تزيد من خطورة حدوث سرطان بروسينات، وربما كولون.

أما BRCA2 فهي تحدث خطورة لسرطان الثدي بنسبة مشابهة لمباقتها وكذلك تزيد من خطورة حدوث سرطان مبيض، ولكن بنسبة أقل من مباقتها.

أما عند الرجال فهي تسبب حدوث لسرطان الثدي على مدى الحياة بمعدل ٦%.

هناك العديد من السرطانات التي تترافق مع إصابة هذه المورثة وهي قيد الدراسة.

عند العوام، فإن حاملي طفرة BRCA1 هي بنسبة ١/٥٠٠ - ١/٨٠٠، أما الـ BRCA2 فهي أقل. أما عند اليهود الأشكناز فإن نسبة حاملي طفرات BRCA1 أو الـ BRCA2 هي ١/٤٠. وعندما يكون التشخيص عند هؤلاء بمن الـ ٤٠ أو أبكر فهذا يقترح حدوث طفرة بنسبة ٢٠% على الأقل. إن النساء المصابات بسرطان الثدي مترافق مع BRCA1 يكون لديهن نسبة عالية من الـ High grade، ومن سلبية المستقبلات الهرمونية، على الرغم من ذلك لم يلاحظ فرق في الحساسية الخلوية بالمقارنة مع سرطان الثدي الجسيمي (sporadic).

لوحظ سرطان الثدي كجزء من المتلازمات العائلية Li-Fraumeni syndrome ، Ataxia-telangiectasia ، muir sy ، cowden sy

متلازمة Li-Fraumeni :

نادرة، تصاب مورثة الـ P53، على الصبغي ١٧، بـ Germline mutations. تورث بسيطرة صبغية ذاتية (autosomal dominant)، مع نفوذ ٥٠% على الأقل بعمر الـ ٥٠. تتميز بسرطان الثدي قبل سن الضهي، بالإضافة إلى ساركوما في الطفولة، أورام دماغ، إبيضاض ولمفوما، و كارسينوما قشر الكظر.

متلازمة Cowden :

غير شائعة، تصاب مورثة PTEN، وهي على الصبغي ١٠، بـ Germline mutation. تورث بـ autosomal dominant. الخطورة مدى الحياة لحدوث سرطان الثدي هي ٥٠-٢٥% . تتظاهر بأفات جلدية مخاطية، بوليبيات هضمية، اضطرابات بالدرق .

التعرض للهرمونات:

أظهرت سرطانات الثدي في العديد من النساء علاقتها بالهرمونات التناسلية الأنثوية، من البلوغ المبكر، عدم الإنجاب أو من أول حمل متأخر كلها زادت الخطورة. في النساء بعد سن اليأس: البدانة والعلاج الهرموني كلاهما يزيد من الخطورة. إن استئصال المبيض قبل سن الـ ٥٠ قلل من خطورة حدوث سرطان الثدي، خاصة عند حاملات طفرات بـ BRCA1 .

إذا كان سن أول حمل بعد الـ ٣٠ سنة ، فإن الخطورة أكبر بمرتين منها إذا كان سن أول حمل أقل من ١٨ سنة . النساء عديمات الإنجاب أكثر خطورة بنسبة ١,٤ . ويمكن تفسير ذلك أنه خلال الحمل ، تمتاز الخلايا اللبينية وتتعرض للإرضاع ، وبالتالي تصبح الدورة الخلوية أطول مما يفسح المجال لوقت أطول لإصلاح الـ DNA المتأذي في الـ GI . بعد انتهاء الحمل ، تزداد الخطورة تدريجياً .

هناك دراسات اقترحت أن الإرضاع الطويل يقلل من خطورة الحدوث . أما بالنسبة للإجهاض (عقوي أو محرض) ، فتأثيره أقل وضوحاً . بعض الدراسات اقترحت أنه يزيد الخطورة بسبب التعرض العالي للإستروجين في أول شهور الحمل . يجب أن لا ننسى فوائد المعالجة المعبضة بعد سن اليأس ، من منع تخلخل العظام والكسور المحتملة ، وتخفيض نسب تضيق الشرايين الإكليلية .

لا يوجد دليل قاطع على زيادة الخطورة عند النساء اللواتي يتناولن موانع الحمل الفموية . ولكن بعض الدراسات اقترحت زيادة خفيفة بالخطورة عند تناولها بسن > ٣٠ سنة .

٥٨٢٨٥٦

عوامل التغذية ونمط الحياة : Lifestyle and Dietary factors

أظهرت النساء اليابانيات المهاجرات إلى الولايات المتحدة وبناتهن معدل وقوع مساو للنساء البيض في نفس المنطقة ، وهذا يعتبر أعلى من معدل الوقوع في اليابان . أما بالنسبة للوزن الزائد فقد أظهر زيادة خطورة في سن متأخر (later adult life) . وهذا يمكن شرحه بسبب زيادة مستوى الأستروجين بسبب إنتاجه في النسيج الشحمي . بالنسبة للنشاط الجسدي فهو يخفض من نسب الخطورة وخاصة عند اليافعات . حيث يؤثر على مخازن الدسم ، والتي تعتبر المصدر الرئيسي للإستروجين بعد سن اليأس . أظهرت حمية غنية بالخضراوات والفواكه إنخفاض في الخطورة .

أنواع الثدي السليمة: Benign Breast disease

تقسم آفات الثدي السليمة إلى تكاثرية أو غير تكاثرية . الغير تكاثرية لا تترافق بزيادة في الخطورة ، أما التكاثرية (بدون اللانمطية Atypia) فهي تترافق مع زيادة بسيطة في الخطورة (١,٥-٢) . أما فرط التنسج اللانمطي atypical hyperplasia فهي تترافق مع خطورة أعلى لتطور السرطان (٤-٥) أضعاف . إن وجود atypia مع قصة عائلية لقرابة درجة أولى فإن الخطورة النسبية تزيد ١١ ضعف ، أما الخطورة المطلقة عند تلك الفئة خلال ١٥ سنة هي ٢٠% مقارنة بـ ٨% عند نساء لديهن atypia بدون قصة عائلية لم تلاحظ زيادة بالخطورة عند نساء لديهن داء تكاثري واستخدمن الأستروجين .

العوامل البيئية:

الأشعة المؤينة (العلاجية ، النووية ، التشخيصية) زادت من خطورة سرطان الثدي. وكلما كان العمر أصغر (قبل سن الـ ٤٠) كلما كانت الخطورة أكبر، وذلك بسبب طول فترة الكمون بالإضافة إلى الحساسية الزائدة للأذى الطفري في تطور الثدي .
لوحظ عند النساء اللواتي تلقين علاج شعاعي (mantle) في داء هودجكن قبل سن الـ ١٥ زيادة في خطورة حدوث سرطان الثدي . هناك عوامل محيطية أخرى تزيد الخطورة مثل الحصول المغناطيسية والمبيدات الحشرية العضوية .

الوقاية من السرطان وتدابير ذو الخطورة العالية :

إن النساء اللواتي يحملن طفرة BRCAS ، أو اللواتي لهن قصة عائلية يعتبرن الأكثر خطورة . المجموعة الثانية وهي أقل شيوعاً وهن النساء اللواتي عولجن بـ Mantle في سياق علاج داء هودجكن .

النساء اللواتي لديهن Lobular carcinoma in situ (LCIS) أو لديهن Atypical hyperplasia يعتبرن نوات خطورة عالية .

العوامل الهرمونية المختلفة تسبب خطورة بسيطة نسبياً .

إن خضوع النساء لمعيار دقيق من أجل تحديد الخطورة له عدة فوائد . جدول ٣-١ .

إن أول خطوة في تحديد الخطورة لحدوث سرطان الثدي هو أخذ قصة كاملة ، تقييم وجود عوامل خطورة معروفة ومنها : القصة العائلية ، العمر ، وجود آفات قبل خبيثة .

يجب معرفة الخلفية العرقية، فاليهوديات الأشكنازيات حاملات الـ BRCAS نوات خطورة أعلى .

تم تطبيق التاموكسيفين لمدة خمسة سنوات مقارنة بتطبيق دواء وهمي ، وقد ظهرت الفائدة منه في

كل المراحل العمرية . جدول ٣-٢. ولكن حتى الآن لم تشاهد فائدة من ذلك في الوقاية من

السرطان إلا عند النساء إيجابيات المستقبلات الاستروجينية، حيث لم تلاحظ فائدة من ذلك في

الوقاية من سرطانات سلبية المستقبلات .

لوحظ عند النساء اللواتي يتناولن التاموكسيفين زيادة في سرطان الرحم ، وكذلك الحوادث

الصمية الخثرية ، وخاصة النساء بعد سن الـ ٥٠ .

إن استئصال الثدي الوقائي يمكن اعتباره كخيار عند النساء عليات الخطورة ، مثل اللواتي لديهن

الاستعداد الوراثي .

التشخيص:

*الفحص الشخصي السريري :

إن ١٤-٢١% من سرطانات الثدي تحدد بالفحص السريري . يتميز عادة بكتلة قاسية أو

غضروفية القوام ، حوافها إما محدودة أو مشرشرة أو غير واضحة. إن هذا الوصف صحيح في

٨٠% أما في ٢٠% فيكون هناك تليف مرافق .

يمكن مشاهدة علامة قشر البرتقال ، ولكن يجب أن لا ننتظر حتى الوصول إلى هذه العلامة

الصريحة أو غيرها من غزور حلمة، أو وذمة جلد أو تقرحه ، أو ظهور عقد منطقية. فعند الاشتباه

بكتلة ، يجب إجراء خزعة للإثبات .

TABLE 2-1. Surveillance, Epidemiology, and End Results Incidence and Mortality Age-Specific Rates by Race from 1992 to 1996*

Age at Diagnosis (y)	Incidence Rates		
	All Races	Whites	African Americans
25-29	7.8	7.4	10.3
30-34	24.4	23.4	31.5
35-39	59.0	58.2	62.3
40-44	117.0	117.6	120.3
45-49	195.7	198.2	199.1
50-54	257.5	264.6	241.4
55-59	296.3	304.0	280.2
60-64	347.3	364.2	294.2
65-69	404.4	423.2	341.9
70-74	455.5	473.9	390.7
75-79	483.3	500.7	424.1
80-84	468.1	487.1	372.8
85+	405.0	416.5	353.0

Age at Death (y)	Mortality		
	All Races	Whites	African Americans
25-29	1.1	0.9	2.2
30-34	4.1	3.6	7.8
35-39	10.5	9.6	17.8
40-44	20.2	18.9	32.6
45-49	34.3	32.7	51.9
50-54	50.1	48.3	71.0
55-59	63.0	62.1	80.5
60-64	78.5	78.5	93.1
65-69	95.7	96.7	103.4
70-74	114.7	115.5	127.3
75-79	133.2	134.5	138.7
80-84	157.0	158.1	164.4
85+	200.5	202.6	200.4

*Rates are per 100,000.
(Adapted from ref. 2.)

TABLE 3-1 Potential Benefits of Breast Cancer Risk Assessment

- Enhanced understanding of actual risk
- Improved medical decision-making regarding:
 - Hormone replacement therapy after menopause
 - Mammography in women aged 40-49
 - Tamoxifen therapy to lower breast cancer risk
 - Prophylactic mastectomy
- Possible psychological benefit of accurate risk perception

(Adapted from ref. 100.)

TABLE 3-2 Incidence of Invasive Breast Cancer in Women Participating in P-1

	Placebo		Tamoxifen		Risk Ratio (95% Confidence Interval)
	No. of Cases	Annual Rate per 1000 Women	No. of Cases	Annual Rate per 1000 Women	
All women (n = 13,388)	175	6.76	89	3.43	0.51 (0.39-0.66)
Women younger than 50 y (n = 5177)	68	6.70	38	3.77	0.56 (0.37-0.85)
Women 50 to 59 y (n = 4048)	50	6.28	25	3.10	0.49 (0.29-0.81)
Women 60 y or older (n = 3950)	57	7.73	26	3.33	0.45 (0.27-0.74)
Women with history of lobular carcinoma <i>in situ</i> (n = 826)	18	12.99	8	5.69	0.44 (0.16-1.06)
Women with history of atypical hyperplasia (n = 1193)	23	10.11	3	1.43	0.14 (0.03-0.47)

(Adapted from ref. 113.)

*الماموغرافي أو تصوير الثدي الشعاعي:

وهو يستخدم لهدفان ، الأول للتشخيص وذلك عند المرضى العرضيين . أما الثاني فهو للمسح . تعتبر العلامتان الأكثر شيوعا على الماموغرام هما : أولا الكتلة النجمية ، ثم التكلس المجهرى . يفيد الماموغرام للمسح ويكشف كتل غير مجسوسة ، حيث ١٥-٣٠% من التغيرات الشعاعية على الماموغرام يمكن أن يكون سببها السرطان . علما أن الـ MRI و CT لم يظهرهما قيمة تشخيصية أكثر من الماموغرام .

يعتبر الفحص السريري و الماموغرام متكاملان ، حيث تعتبر حساسية الماموغرام ٩٠% ، وهي تكشف الآفة قبل سنتان من اكتشافها سريريا . يمكن دعم الماموغرام بالإيكو . ينصح البدء بإجرائه عند النساء بدون عوامل خطورة (screening) بسن الـ ٤٠ كل سنة أو سنتان . أما بوجود عوامل خطورة ، مثل إصابة (أم، بنت، أخت) ، فهنا البدء بالماموغرام يكون قبل بـ ١٠ سنوات من سن تشخيص السرطان لدى القرينة . أما بوجود عامل خطورة جيني فهنا ينصح بالبدء بالمسح بسن الـ ٢٥ سنة .

* الـ FNA :

سريعة ، نسبيا غير مؤلمة ، غير مكلفة ، سهلة . سلبية كاذبة ٣-٩% (بيد خبيثة) وتكون أكثرها في الأورام المتليفة أو السرطان الفصيصي أو بسبب عينات غير كافية . إيجابية كاذبة ٧% (بيد خبيثة) . يمكن بواسطتها أخذ رشاقة من كتلة كيسية وفحصها فيما إذا كانت مدماة أو غير مدماة . يمكن اللجوء إليها بشكل موجه بالاستيريو تاكسي أو الإيكو .

* الإيكو: يحدد نوع الكتلة ، صلابة أم كيسية . إذا كانت الحواف حادة فهي أقرب للسلامة .
* الخزعة: تفيد في تحديد الخصائص الخلوية والتركيبية للكتلة . وهي إما شقية أو استئصالية .
إن أكثر الحالات الغير مجسوسة والمشخصة بالماموغرام ، مرشحة لخزعة مخروطية موجهة بالاستيريو تاكسي .

* البحث عن النقائل: فحص سريري ، صورة صدر ، طبقي محوري للكبد ، ومضان عظام .
* مشعرات ورمية CEA\CA15-3\CA27-29: تأخذ دورها الأساسي بعد التشخيص للتقييم والمراقبة .
* اختبارات دموية إجمالية .

التصنيف السريري Staging وبالباثولوجي

أهميته :

- * تحديد التدبير العلاجي المناسب لكل فئة .
- * وضع الإنذار .
- * مقارنة العلاجات المختلفة ونتائجها .

يعتمد التصنيف على الموجودات السريرية أو الباثولوجية .
نظام الـ AJCC الأمريكي ، وهو تصنيف سريري وپاثولوجي ويعتمد على نظام الـ TNM حيث تشير T للورم ، و N للعقد ، و M للنقائل .

التصنيف السريري : وهو يتضمن الفحص السريري مع الانتباه لفحص الجلد ، والغدد اللبنية ، والعقد اللمفية (الإبطية ، فوق الترقوة ، والعنقية) ، حجم الورم البطني ، وأخيراً وجود أو عدم وجود نقائل موضعية أو بعيدة .

التصنيف الباثولوجي : ويتضمن كل المعلومات المستخدمة لتصنيف السريري ، التداخل الجراحي والقطع ، بالإضافة للفحص النسجي للكارسينوما البدئية .

في حال عدم وجود دليل سريري على إصابة العقد ، فهنا يجب إجراء قطع للعقد اللمفية ٦ عقد على الأقل (أو على الأقل للمستوى الأول والثاني) .

المستوى الأول Low axilla : وحشي الحافة الوحشية للعضلة الصدرية الصغرى .

المستوى الثاني Mid axilla : بين الحافتين الوحشية والوسطى للعضلة الصدرية الصغرى .

المستوى الثالث Apical axilla .

أما إصابة العقد فوق الترقوة ، والعنقية ، وعقد الجهة المقابلة فهي M1 أي تصنف كـ نقائل بعيدة ، علماً أن أكثر المواقع إصابة هي : العظم ، الرئة ، الدماغ ، والكبد . جدول ١-٥ . جدول ٢-٥ .

الكارسينوما القنوية في الموقع DCIS Ductal Carcinoma In Situ or Intraductal Carcinoma

تشكل ٣٠% من سرطان الثدي . لها شكل زواني Comedo شديد (Aggressive) . زاد تشخيصها بعد استخدام الـ الماموغرام حيث ٨٠% تشخص بالماموغرام . حالات قليلة تحضر بكثرة مجسوسة . **الأعراض والعلامات** : كتلة ، ألم بالثدي ، مفرزات دموية من الحلمة .

الوبائيات : تشبه الكارسينوما القنوية الغازية .

أكثر إصابة للنساء ، ويشكل ٥% من سرطان الثدي عند الرجال .

متوسط العمر عند التشخيص ٥٤ - ٥٦ سنة أي تتأخر ١٠ سنوات عن LCIS .

على الماموغرام : غالباً ما يظهر تكلسات مجهرية .

الخطورة : ٢٥ - ٥٠% خلال عشر سنوات ، وهو أكثر خطورة من الـ LCIS .

الباثولوجي : - زواني (Comedo) : معدل تكثري أعلى ، فرط تعبير عن الـ HER-2 ، نسبة أعلى للنكس الموضعي وترافق أعلى مع غزو مجهري .

Noncomedo-

الـ DCIS : أقل احتمال لأن يكون ثنائي الجانب . حوالي ٣٠% multicentricity .

خيارات العلاج : ١- جراحة محافظة + علاج شعاعي مع أو بدون تاموكسيفين .

٢- استئصال كامل (بدون تجريف عقد) مع أو بدون تاموكسيفين .

٣- جراحة محافظة بدون أشعة .

وحالياً قيد التجارب السريرية : جراحة محافظة مع تاموكسيفين مع أو بدون أشعة .

يعتبر استخدام التاموكسيفين هنا كـ Adjuvant therapy أي كعلاج مكمّل .

إن نسبة النكس الموضعي بعد الإستئصال الواسع لوحده هي ١٠-٢٣% .

أما نسبة النكس الموضعي بعد الإستئصال الواسع + الأشعة هي ٧-٢١% .