

# The Efficacy of Dose-Dense Neoadjuvant Chemotherapy for Patients with Non-Metastatic Breast Cancer and Clinicopathological Factors Affecting Pathological Response

Haya Alreem Mowafak Saied\* 

Dr. Nader Abdulla\*\*

Dr. Michael Georgeos\*\*\*

(Received 26 / 8 / 2025. Accepted 1 / 10 / 2025)

## □ ABSTRACT □

Many therapeutic approaches have emerged to improve pathological complete response, which has a prognostic value for breast cancer patients. The most important approach was dose-dense neoadjuvant chemotherapy and we aim to study its efficacy in this study.

The study included 115 patients who attended the Chemotherapy and Radiotherapy Center in Latakia University Hospital between 2021 and 2024 with non metastatic breast cancer eligible for neoadjuvant therapy. All patients received dose-dense neoadjuvant chemotherapy with G-SCF then they underwent surgery with total or conservative mastectomy with axillary lymph node dissection.

The rate of patients achieving pathological complete response (pCR) was 45.21% , the rate of non-pCR was 54.75% .The highest response rate was in HR- , HER2+ patients, with a pathological complete response of 77.7%. A better response was observed in patients who did not have lymphadenopathy at diagnosis and who had grade III tumors.

Dose-dense neoadjuvant chemotherapy is an important treatment approach for breast cancer, especially for TNBC, HER2+ patients.

**Keywords:** dose-dense neoadjuvant chemotherapy, pathology complete response, predictive clinical and histological factors.



Copyright : Latakia University Journal (formerly Tishreen) - Syria, The authors retain the copyright under a CC BY-NC-SA 04

\* MsC Student – Department of Oncology, Faculty of Medicine, Latakia University (formerly Tishreen), Latakia, Syria. [haya.saied@tishreen.edu.sy](mailto:haya.saied@tishreen.edu.sy)

\*\* Professor – Department of Oncology, Faculty of Medicine, Latakia University (formerly Tishreen), Latakia, Syria. [nader.abdullah@tishreen.edu.sy](mailto:nader.abdullah@tishreen.edu.sy)

\*\*\* Professor - Department of Oncology, Faculty of Medicine, Latakia University (formerly Tishreen), Latakia, Syria. [michael.georgeos@tishreen.edu.sy](mailto:michael.georgeos@tishreen.edu.sy)

## فعالية العلاج الكيميائي المكثف قبل العمل الجراحي عند مريضات سرطان الثدي غير النقائلي والعوامل النسيجية والسرييرية المؤثرة على الاستجابة النسيجية

هيا الريم موفق سعيد\* 

د. نادر عبدالله\*\*

د. ميخائيل جرجس\*\*\*

(تاريخ الإيداع 26 / 8 / 2025. قبل للنشر في 1 / 10 / 2025)

### □ ملخص □

برزت الكثير من المقاربات العلاجية لتحسين نسبة الاستجابة النسيجية لما لها أهمية إدارية عند مريضات سرطان الثدي وكان من أهمها العلاج الكيميائي المكثف قبل العمل الجراحي وهو ما نهدف لدراسة تأثيره في هذا البحث. شملت الدراسة 115 مريضة من مراجعات مركز المعالجة الشعاعية والكيميائية في مشفى اللاذقية الجامعي في الفترة الزمنية الممتدة بين 2021 و 2024 ممن لديهن سرطان ثدي غير نقائلي والمرشحات للعلاج الكيميائي قبل العمل الجراحي. عولجت جميع المريضات قبل العمل الجراحي علاجاً كيميائياً مكثفاً مع مراعاة إعطاء محرضات ذراري الكريات البيض، ثم أجري العمل الجراحي باستئصال الثدي التام أو المحافظ مع تجريف العقد اللمفية الإبطية. بلغ معدل الاستجابة النسيجية التامة 45.21%، ومعدل الاستجابة غير التامة 54.78%. كان أكثر معدل استجابة عند مريضات سرطان الثدي (HR -, HER2 +) حيث بلغت الاستجابة التامة 77.7%، لوحظت استجابة أفضل عند المريضات بدون ضخامة عقد إبطية مشتبهة في البدء و في الأورام سيئة التمايز. يعتبر العلاج الكيميائي المكثف من المقاربات العلاجية الهامة عند مريضات سرطان الثدي اللاتي يتلقين معالجة كيميائية قبل العمل الجراحي وخاصة في مريضات سرطان الثدي TNBC، +HER2.

**الكلمات المفتاحية:** العلاج الكيميائي المكثف قبل العمل الجراحي، استجابة نسيجية، عوامل تنبؤية سريرية و نسيجية.



حقوق النشر: مجلة جامعة اللاذقية (تشرين سابقاً) - سورية، يحتفظ المؤلفون بحقوق النشر بموجب الترخيص CC

BY-NC-SA 04

\* طالبة ماجستير - قسم الأورام، كلية الطب البشري، جامعة اللاذقية (تشرين سابقاً)، اللاذقية، سوريا.

[haya.said@tishreen.edu.sy](mailto:haya.said@tishreen.edu.sy)

\*\* أستاذ - قسم الأورام، كلية الطب البشري، جامعة اللاذقية (تشرين سابقاً)، اللاذقية، سوريا.

[nader.abdullah@tishreen.edu.sy](mailto:nader.abdullah@tishreen.edu.sy)

\*\*\* أستاذ - قسم الأورام، كلية الطب البشري، جامعة اللاذقية (تشرين سابقاً)، اللاذقية، سوريا.

[michael.georgeos@tishreen.edu.sy](mailto:michael.georgeos@tishreen.edu.sy)

## مقدمة:

يُعتبر سرطان الثدي السرطان الأكثر شيوعاً بين النساء، والثاني أكثر شيوعاً بين الجنسين، حيث يُقارب 25% من حالات السرطان بالمجمل و15% من الوفيات بين مرضى الأورام. [1]

صنّف سرطان الثدي لعدّة سنوات بناءً على عدّة معايير (النمط النسيجي، حجم الورم ودرجة الانقسام، إصابة العقد اللمفية والغزو الوعائي)، لاحقاً وفي حقبة تطور مفاهيمنا عن بيولوجيا السرطان ودراسة مستقبلات الاستروجين والبروجيستيرون ومستقبلات Her 2، واكتشاف الطفرات الجينية أدّى ذلك لثورة في فهمنا لسرطان الثدي والاختلاف بين مجموعاته مما حسّن من طرق العلاج والقدرة على تحديد الإنذار بشكل أدق والقدرة على تحسين معدل البقاء العام ومعدل البقاء بدون نكس. [2-3]

يعتبر العلاج الكيميائي قبل العمل الجراحي التدبير الأساسي لكل من: سرطان الثدي الالتهابي/ ضخامة عقد إبطية مجسوسة سريريّاً / حجم ورم < 2 سم في كل الأنماط الفرعية لسرطان الثدي عدا الثلاثي السلبي/ حجم ورم < 1 سم في سرطان الثدي الثلاثي السلبي، وترافق تطبيقه بتوفير نموذج للتحقق من فعالية العلاج ضمن الجسم وتوجيه العلاج بعد العمل الجراحي تبعاً للاستجابة النسيجية ما يزيد من معدل البقاء العام ومعدل البقاء بدون نكس بالإضافة لتحسين القدرة على الجراحة المحافظة التي تفضلها العديد من المريضات وتقديم معلومات إنذارية خاصة بكل مريضة. [4-5-6]

تناولت العديد من الدراسات أهمية تحقيق الاستجابة النسيجية التامة وتم اعتباره عاملاً تنبؤياً هاماً حيث تترافق الاستجابة النسيجية التامة بمعدل بقاء عام ومعدل بقاء بدون نكس أفضل فيما لو لم تتحقق هذه الاستجابة. [6-7-8]

تقترح نظرية نورتن سيمون أن تقصير الفترات الفاصلة بين الجرعات الكيميائية المقررة والحفاظ على نفس الجرعة في كل شوط قد يؤدي الى زيادة التأثير القاتل للخلايا السرطانية وتقليل فرصتها بإعادة التشكل. وتناولت العديد من الدراسات أفضلية تطبيق العلاج الكيميائي المكثف بتحقيق معدل استجابة نسيجية عن العلاج الكيميائي التقليدي دون وجود دراسة حاسمة. [9-10-11-12].

## أهمية البحث وأهدافه:

يمكننا هذا البحث من دراسة فعالية العلاج الكيميائي المكثف قبل العمل الجراحي عند مريضات سرطان الثدي في بلدنا مما قد يوصلنا لمقاربة علاجية أمثل لتحقيق نوعية حياة أفضل وإطالة معدل البقاء.

**الهدف الرئيسي:** دراسة العلاقة بين العلاج الكيميائي المكثف ومعدل الاستجابة النسيجية.

**الأهداف الثانوية:** دراسة العلاقة بين الاستجابة النسيجية بعد تطبيق العلاج الكيميائي المكثف و:

- النمط الفرعي للورم
- بعد / قبل سن اليأس
- درجة الانقسام
- المرحلة السريرية للورم قبل بدء العلاج
- البروتوكول العلاجي المستخدم.

## طرائق البحث ومواده:

1. **عينة المرضى:** شملت الدراسة 115 مريضة سرطان الثدي غير نقائلي من مراجعات مركز المعالجة الشعاعية والكيميائية في مشفى اللاذقية الجامعي بين كانون الثاني 2021 وكانون الأول 2024 والمرشحات لتلقي العلاج الكيميائي قبل الجراحة (سرطان الثدي الالتهابي/ ضخامة عقد إبطينة مجسوسة سريريًا/ حجم ورم < 2 سم في كل الأنماط الفرعية لسرطان الثدي عدا الثلاثي السلبي/ حجم ورم < 1 سم في سرطان الثدي الثلاثي السلبي) وممن تلقين العلاج الكيميائي المكثف قبل العمل الجراحي.

## 2. معايير الاشتمال:

- أ- المريضات المرشحات للعلاج الكيميائي قبل العمل الجراحي: سرطان الثدي الالتهابي/ ضخامة عقد إبطينة مجسوسة سريريًا / حجم ورم < 2 سم في كل الأنماط الفرعية لسرطان الثدي عدا الثلاثي السلبي/ حجم ورم < 1 سم في سرطان الثدي الثلاثي السلبي.
- ب- تلقين العلاج الكيميائي المكثف قبل الجراحة.
- ت- أجري العمل الجراحي في نهاية المعالجة الكيميائية باستئصال ثدي تام أو محافظ مع تجريف عقد لمفية إبطينة.

## 3. معايير الاستبعاد:

- أ- مريضات سرطان الثدي النقائلي.
  - ب- مريضات سرطان الثدي المعالج جراحياً منذ بداية التشخيص.
  - ت- المعالجة الكيميائية NAC المطبقة بفواصل تقليدية بين الجرعات.
  - ث- المريضات اللاتي لم يجرين العمل الجراحي بعد انتهاء المعالجة الكيميائية.
  - ج- المريضات اللاتي ظهر لديهن نقائل أثناء المعالجة الكيميائية قبل العمل الجراحي.
  - ح- المريضات اللاتي لم يتمكن العلاج الكيميائي قبل الجراحة بسياق الآثار الجانبية اللاحقة للعلاج.
- تم جمع بيانات المرضى من العمر، الحالة الطمثية، النمط النسيجي، درجة الورم، حالة العقد اللمفية سريريًا، النمط الفرعي لسرطان الثدي والبروتوكول العلاجي المستخدم بكل نمط وحالة الاستجابة للمعالجة من خلال مراجعة أخصائير المريضات.

## 4. المرضى والطرائق المستخدمة:

تم اختيار المرضى وفق معايير الاشتمال مع أخذ قصة مرضية وتقييم سريري كامل لتحري ضخامة العقد اللمفية الإبطينة على وجه الخصوص.

تم دراسة المستقبلات الهرمونية ومستقبل HER2 عند جميع المريضات بطريقة IHC، واللجوء لإجراء HER2 بطريقة FISH \ CISH عند المريضات اللاتي كان لديهن +2: HER2.

تم إعطاء المعالجة الكيميائية المكثفة بفواصل زمنية أقل من الفواصل التقليدية (كل 3 أسابيع) مع مراعاة إضافة المعالجات الهدافية في سرطان الثدي إيجابي HER2 وإعطاء G-CSF 300mcg للوقاية من التثبيط النقوي اعتباراً من اليوم التالي للجرعة و لثلاثة أيام.

واستُخدمت البروتوكولات الآتية:

- **AC→T** : Doxorubicin 60 mg/m<sup>2</sup> + Cyclophosphamide 600 mg/m<sup>2</sup> لأربعة أشواط متبوعاً بـ Paclitaxel 175 mg /m<sup>2</sup> لأربعة أشواط بمعدل جرعة كل أسبوعين ، وفي سرطان الثدي الثلاثي السلبي يشارك معه (AUC:5) Carboplatin .
- **ddACT** : Doxorubicin 60 mg/m<sup>2</sup> + Cyclophosphamide 600 mg/m<sup>2</sup> لأربعة أشواط بمعدل جرعة كل أسبوعين ويتبعه إعطاء Paclitaxel أسبوعياً بجرعة 80mg/m<sup>2</sup> أسبوعياً لـ 12 أسبوع.
- **TCHP** : Trastuzumab + Pertuzumab + Carboplatin (AUC:5) + Paclitaxel ، حيث يعطى Paclitaxel أسبوعياً بجرعة 80mg/m<sup>2</sup> أسبوعياً لـ 18 أسبوع ، ويعطى Trastuzumab بجرعة تحميل 8 ملغ /كغ ثم يصبح 6ملغ/كغ في الجرعات اللاحقة ، و Pertuzumab بجرعة تحميل 840 ملغ ثم يصبح 420 ملغ في الجرعات اللاحقة .

جميع المريضات خضعن لفحص سريري دوري بين الجرعات لمراقبة التحسن السريري وتم استبعاد المريضات اللاتي ظهر لديهن تقدم في المرض بين الجرعات.

بعد نهاية العلاج الكيميائي تم إجراء العمل الجراحي باستئصال ثدي تام أو محافظ مع تجريف عقد لمفية إبطية وصنفت الاستجابة النسيجية إلى تامة: غياب الخلايا الغازية بشكل تام على مستوى الثدي والعقد المستأصلة، وغير تامة: وجود بقايا ورمية في الثدي أو العقد الإبطية.

تم مراجعة حالات سريرية ، وإجراء تحليل إحصائي لمقاربة علاجية جديدة لمجموعة خاصة من مريضات مصابات بسرطان الثدي غير النقائلي.

#### البرنامج الإحصائي:

الدراسة الإحصائية المعتمدة cross-sectional prospective study.

تم إجراء الاختبارات السابقة باستخدام برنامج IBM SPSS Statistic 20 لمعالجة البيانات وتحليلها واعتبرت النتائج هامة احصائياً من أجل  $P\text{-value} < 5\%$ .

الاختبارات المستخدمة: Binary Logistic Regression ، Chi-square tests ، Kolmogorov-Smirnov.

#### النتائج والمناقشة:

شملت هذه الدراسة 134 مريضة في الفترة الزمنية الممتدة بين كانون الثاني 2021 وحتى كانون الأول 2024، تم استبعاد 19 مريضة خلال الدراسة ممن تقدم لديهن المرض أو لم يخضعن للعلاج الجراحي بعد إنهاء المعالجة الكيميائية.

شملت العينة النهائية 115 مريضة ممن تلقين العلاج الكيميائي المكثف قبل العمل الجراحي وأجرين استئصال ثدي تام أو جزئي مع تجريف العقد اللمفية الإبطية في نهاية المعالجة.

متوسط العمر 49.4 (بين 26-69عام)، 56.52% من المريضات في سن النشاط التناسلي و73.04% لديهن ضخامة عقد لمفية إبطية عند بدء التشخيص.

النمط النسيجي الأكثر شيوعاً: IDC بنسبة 87.82 %، والدرجة النسيجية الأكثر شيوعاً كانت الدرجة الثانية والثالثة بنسبة 49.56% و 44.3% على التوالي.

النمط الفرعي الأكثر شيوعاً ضمن العينة هو سرطان الثدي HR-Positive، HER2-Negative بنسبة 48.69% والأقل تواتراً سرطان الثدي Triple-negative بنسبة 13.04%.

تم تلخيص خصائص المرضى وفق الجدول الآتي:

الجدول رقم (1): الخصائص النسيجية و السريرية لعينة المرضى الكلية :

| النسبة المئوية %    | العدد | العامل                                     |
|---------------------|-------|--|
| العمر               |       |  |
| 10.4                | 12    | 35 ≥                                       |
| 89.56               | 103   | 35 <                                       |
| حالة انقطاع الطمث   |       |  |
| 56.52               | 65    | قبل انقطاع الطمث                           |
| 43.47               | 50    | بعد انقطاع الطمث                           |
| الفحص السريري للورم |       |  |
| 19.13               | 22    | عدم وجود ضخامة عقدية إبطية عند بدء التشخيص |
| 73.04               | 84    | وجود ضخامة عقدية إبطية عند بدء التشخيص     |
| 7.82                | 9     | IBC  |
| النمط النسيجي للورم |       |  |
| 87.82               | 101   | IDC  |
| 5.21                | 6     | ILC  |
| 5.21                | 6     | IDC+ILC                                    |
| 1.73                | 2     | Other                                      |
| درجة تمايز الورم    |       |  |
| 6.08                | 7     | 1  |
| 49.56               | 57    | 2  |
| 44.34               | 51    | 3  |
| Ki67 (مريضة 35)     |       |  |
| 48.5                | 17    | أقل أو يساوي 20%                           |
| 51.4                | 18    | أكبر من 20%                                |
| النمط الفرعي        |       |  |
| 48.69               | 56    | HR-Positive , HER2-Negative                |
| 14.78               | 17    | HR-Positive , HER2-positive                |
| 23.47               | 27    | HR-Negative , HER2-positive                |
| 13.04               | 15    | Triple-negative                            |

العلاقة بين العلاج الكيميائي المكثف والاستجابة النسيجية التامة عند مجموعة المرضى الكلية:

بلغ معدل الاستجابة النسيجية التامة 45.21% (52 مريضة)، بينما بلغ معدل الاستجابة غير التامة 54.78% (63 مريضة).

دراسة تأثير بعض خصائص الورم والخصائص السريرية للمريضة على معدل الاستجابة لدى مجموعة المرضى الكلية:

📊 حالة الضهي عند المريضة:

كانت الاستجابة أعلى بمقدار 1.259 مرة عند المريضات قبل سن الضهي مقارنة بالمريضات بعد سن الضهي لكن دون وجود دلالة إحصائية هامة حيث كانت قيمة  $P \text{ Value} > 0.05$ . كما نلاحظ في الجدول رقم (2):

الجدول رقم (2): معدل الاستجابة حسب حالة الضهي لدى مجموعة المرضى

| p-value | عدم الاستجابة | الاستجابة  | حالة الأياس |
|---------|---------------|------------|-------------|
|         | العدد (%)     | العدد (%)  |             |
| 0.543   | 34(52.3%)     | 31 (47.7%) | قبل         |
|         | 29 (58%)      | 21 (42%)   | بعد         |

📊 درجة تمايز الورم :

كانت فرصة الاستجابة لدى المريضات Grade 3 أعلى بمقدار 2.95 مقارنة مع Grade 1-2 مع وجود دلالة إحصائية للفرق بين المجموعتين حيث كانت  $P \text{ value} < 0.05$  (0.002). كما يظهر في الجدول (3):

الجدول (3): معدل الاستجابة حسب درجة الانقسام لدى مجموعة المرضى

| p-value | عدم الاستجابة | الاستجابة  | درجة الانقسام |
|---------|---------------|------------|---------------|
|         | العدد (%)     | العدد (%)  |               |
| 0.002   | 43(67.18%)    | 21(32.81%) | 2 & 1         |
|         | 20(39.2%)     | 31(60.7%)  | 3             |

📊 الفحص السريري عند بدء التشخيص (وجود /عدم وجود ضخامة عقد إبطينة لمفية عند بدء التشخيص،

سرطان ثدي التهابي):

كانت فرصة الاستجابة لدى المريضات اللواتي ليس لديهن ضخامة عقدية أعلى بمقدار 3.92 مرة مقارنة مع المريضات اللاتي لديهن ضخامة عقد إبطينة عند بدء التشخيص مع وجود دلالة إحصائية هامة للفرق بين المجموعتين حيث كانت  $P \text{ value}$  أقل من 0.05 بينما لم يلاحظ وجود فرق جوهري في فرصة الاستجابة لدى المريضات اللاتي لديهن IBC مقارنة مع المريضات اللاتي لديهن ضخامة عقد إبطينة حيث كانت OR أقرب ل 1 (0.971) دون وجود دلالة إحصائية هامة  $P \text{ value} > 0.05$ . كما يظهر في الجدول (4):

الجدول(4): معدل الاستجابة حسب النمط النسيجي للورم لدى مجموعة المرضى

| p-value | عدم الاستجابة | الاستجابة | الفحص السريري |
|---------|---------------|-----------|---------------|
|         | العدد (%)     | العدد (%) |               |
| 0.015   | 39(46.4%)     | 45(53.5%) | cN -          |
|         | 5(22.7%)      | 17(77%)   | cN +          |
|         | 7(77.7%)      | 2(22.2%)  | IBC           |

#### النمط النسيجي للورم :

كانت فرصة الاستجابة لدى المريضات اللواتي لديهن النمط النسيجي ILC متقاربة مع المريضات اللواتي لديهن النمط النسيجي IDC دون وجود دلالة احصائية للفرق بين المجموعتين حيث كانت قيمة p-value أقل من 0.05، بينما كانت فرصة الاستجابة لدى المريضات اللواتي لديهن النمط النسيجي IDC+ILC أقل بـ 40% تقريباً (OR=0.59≈0.6) مقارنة مع المريضات اللواتي لديهن النمط النسيجي IDC دون وجود دلالة احصائية للفرق بين المجموعتين حيث كانت قيمة p-value أكبر من 0.05. فيما يتعلق بالأنماط النسيجية الأخرى، كانت فرصة الاستجابة لديهن متقاربة مع المريضات اللواتي لديهن النمط النسيجي IDC دون وجود دلالة احصائية للفرق بين المجموعتين حيث كانت قيمة p-value أكبر من 0.05. كما يظهر في الجدول (5):

الجدول(5): الاستجابة النسيجية حسب النمط النسيجي للورم

| p-value | عدم الاستجابة | الاستجابة  | النمط النسيجي |
|---------|---------------|------------|---------------|
|         | العدد (%)     | العدد (%)  |               |
| 0.904   | 55 (54.5%)    | 46 (45.5%) | IDC           |
|         | 3 (50%)       | 3 (50%)    | ILC           |
|         | 4 (76.7%)     | 2 (33.3%)  | ILC+ IDC      |
|         | 1(50%)        | 1(50%)     | OTHERS        |

#### مشعر الانقسام KI67 (35 مريضة) :

نلاحظ في عينتنا عدم وجود دلالة إحصائية هامة حيث بلغت P-Value = 0.052 أكبر من 0.05 ، كما يظهر في الجدول (6):



الجدول(6): الاستجابة النسيجية حسب مشعر الانقسام للورم

| p-value | عدم الاستجابة | الاستجابة  | KI67       |
|---------|---------------|------------|------------|
|         | العدد (%)     | العدد (%)  |            |
| 0.058   | 9 (45%)       | 11 (55%)   | KI67 ≤ 20% |
|         | 7 (46.6%)     | 8 (53.3 %) | KI67 > 20% |

#### النمط الفرعي لسرطان الثدي:

نلاحظ من الجدول (7) أكثر معدل استجابة عند مريضات سرطان الثدي (-HR, +HER2) حيث بلغت الاستجابة التامة 77.7% يليها سرطان الثدي (+HR, +HER2) (64.7%)، أما سرطان الثدي (-HR, -HER2) كان الأقل استجابة بين الأنماط الفرعية لسرطان الثدي حيث بلغت الاستجابة التامة (19.6%). وكان الفرق بين هذه المجموعات ذو دلالة إحصائية هامة حيث كانت قيمة P-value = 0.001.

الجدول(7): الاستجابة النسيجية حسب النمط الفرعي للورم

| p-value | الاستجابة النسيجية |            | النمط الفرعي للورم |
|---------|--------------------|------------|--------------------|
|         | غير تامة (%)       | تامة (%)   |                    |
| 0.001   | 6 (40%)            | 9 (60%)    | Triple negative    |
|         | 6 (35.29%)         | 11 (64.7%) | HR+<br>HER2 +      |
|         | 6 (22.25)          | 21 (77.7%) | HR -<br>HER2 +     |
|         | 45 (80.3%)         | 11 (19.6%) | HR+<br>HER2-       |

#### تأثير البروتوكول العلاجي المستخدم ضمن كل نمط فرعي:

تم تقسيم المريضات تبعاً للبروتوكول العلاجي المستخدم ضمن كل نمط فرعي ودراسة تأثير هذا البروتوكول على الاستجابة النسيجية.

نلاحظ من الجدول (8) عدم وجود علاقة بين البروتوكول العلاجي المطبق ضمن كل نمط فرعي والاستجابة العلاجية حيث كانت قيمة p-value أكبر من 0.05 في الحالات الثلاث.

الجدول (8) : الاستجابة النسيجية حسب البروتوكول المتبع في كل نمط فرعي

| P-value | الاستجابة العلاجية |    |      |     | العدد الكلي | البروتوكول العلاجي                      | نمط الورم                     |
|---------|--------------------|----|------|-----|-------------|---|-------------------------------|
|         | %                  | لا | %    | نعم |             |   |                               |
| 0.153   | 75                 | 3  | 25   | 1   | 4           | AC - Carboplatin + paclitaxel weekly    | Triple negative breast cancer |
|         | 16.7               | 1  | 83.3 | 5   | 6           | AC - Carboplatin + paclitaxel q 2 weeks |                               |
|         | 100                | 1  | 0    | 0   | 1           | AC - Paclitaxel weekly                  |                               |
|         | 25                 | 1  | 75   | 3   | 4           | AC - paclitaxel q 2 weeks               |                               |
| 0.770   | 79.5               | 35 | 20.5 | 9   | 44          | AC - Paclitaxel q 2 weeks               | HER2-negative breast cancer   |
|         | 83.3               | 10 | 16.7 | 2   | 12          | AC - (paclitaxel weekly )               |                               |
| 0.567   | 42.9               | 3  | 57.1 | 4   | 7           | AC – THP (paclitaxel weekly)            | HER2-positive breast cancer   |
|         | 14.3               | 1  | 85.7 | 6   | 7           | AC - THP q 2 weeks                      |                               |
|         | 42.9               | 3  | 57.1 | 4   | 7           | AC - THP q 3 weeks                      |                               |
|         | 25                 | 4  | 75   | 12  | 16          | AC - HT paclitaxel weekly               |                               |
|         | 14.3               | 1  | 85.7 | 6   | 7           | TCHP paclitaxel weekly                  |                               |

#### المناقشة:

يعتبر العلاج الكيميائي قبل العمل الجراحي التوصية العالمية الرئيسية في كل من مريضات سرطان الثدي الالتهابي/ ضخامة عقد إبطية مجسوسة سريريا / حجم ورم < 2 سم في كل الأنماط الفرعية لسرطان الثدي عدا الثلاثي السلبي/ حجم ورم < 1 سم في سرطان الثدي الثلاثي السلبي.

برزت أهمية الاستجابة النسيجية التامة التالية للمعالجة الكيميائية قبل العمل الجراحي كمشعر إنذاري ما قاد للعديد من الأبحاث لإيجاد مقاربات علاجية لزيادة نسبة الاستجابة النسيجية التامة ومن هذه المقاربات برز مفهوم العلاج الكيميائي المكثف بإعطاء الجرعة بالكمية التقليدية لكن مع تقصير الفواصل بين الجرعات وهذا ما تم دراسته في هذا البحث.

بلغ معدل الاستجابة النسيجية التامة 45.21 %، بينما معدل الاستجابة غير التامة 54.78 %.

كان العامل التنبؤي الأكثر أهمية هو النمط الفرعي للورم حيث كان أكثر معدل استجابة عند مريضات سرطان الثدي (HR - ، HER2 +) حيث بلغت الاستجابة التامة 77.7% يليها سرطان الثدي (HR + ، HER2+) (64.7%)، أما سرطان الثدي (HR + ، HER2-) كان الأقل استجابة بين الأنماط الفرعية لسرطان الثدي حيث بلغت الاستجابة

التامة (19.6%) ، مع عدم وجود تأثير للبروتوكول العلاجي المطبق ضمن كل مجموعة على تحسين معدل الاستجابة العلاجية ( $P\text{-value} > 0.05$ ).

عند دراسة المتغيرات الأخرى وتأثيرها على الاستجابة النسيجية التامة (Univariate Analysis) ازداد معدل الاستجابة بوجود:

- GRADE 3 حيث ازداد معدل الاستجابة بمقدار 2.95 مرة عن GRADE 1-2.
- عدم وجود ضخامة عقد إبطية مشتبها سريريا عند بدء التشخيص حيث ازداد معدل الاستجابة بمقدار 3.92 عن المريضات اللاتي لديهن ضخامة عقد إبطية في البدء.

### الاستنتاجات والتوصيات:

- تقديم المعالجة الكيميائية المكثفة قبل العمل الجراحي (Dose-dense Neoadjuvant chemotherapy) عند مريضات سرطان الثدي المبكر وخاصة سرطان الثدي  $HER2+$ , TNBC.
- اجراء Oncotype -DX عند جميع مريضات سرطان الثدي ( $HR +$ ,  $HER2-$ ) حيث تعطى المعالجة الكيميائية قبل العمل الجراحي للمريضات عاليات الخطورة أما المريضات منخفضات الحساسية للعلاج الكيميائي تقترح بعض الدراسات العلاج الهرموني ك Neoadjuvant عند بعض مريضات سرطان الثدي.
- اجراء دراسة ممتدة عن دراستنا الحالية لدراسة معدل البقيا العام ومعدل البقيا بدون نكس ومقارنة النتائج مع من تلقين المعالجة الكيميائية التقليدية قبل العمل الجراحي.

### References:

- [1] R. L. Siegel, K. D. Miller, H. E. Fuchs, et al., "Cancer statistics, 2021," CA Cancer J. Clin., vol. 71, no. 1, pp. 7–33, 2021. doi: 10.3322/caac.21654.
- [2] American Cancer Society, "Breast cancer facts & figures 2019–2020," 2019. [Online]. Available: [https://www.cancer.org/content/dam/cancer-org\\_research/cancer-facts-and-statistics/breast-cancer-facts-and-figures/breast-cancer-facts-and-figures-2019-2020.pdf](https://www.cancer.org/content/dam/cancer-org_research/cancer-facts-and-statistics/breast-cancer-facts-and-figures/breast-cancer-facts-and-figures-2019-2020.pdf). [Accessed: date].
- [3] C. M. Perou, T. Sørli, M. B. Eisen, et al., "Molecular portraits of human breast tumours," Nature, vol. 406, pp. 747–752, 2000.
- [4] D. Mauri, N. Pavlidis, and J. P. Ioannidis, "Neoadjuvant versus adjuvant systemic treatment in breast cancer: a meta-analysis," J. Natl. Cancer Inst., vol. 97, no. 3, pp. 188–194, 2005.
- [5] P. Rastogi, S. J. Rastogi, H. Bear, et al., "Preoperative chemotherapy: Updates of National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project Protocols B-18 and B-27," Clin. Oncol., vol. 26, no. 6, pp. 778–785, 2008.
- [6] "Definition and Impact of Pathologic Complete Response on Prognosis After Neoadjuvant Chemotherapy in Various Intrinsic Breast Cancer Subtypes," J. Clin. Oncol., vol. 30, no. 15, pp. 2012.

- [7] P. Rastogi, S. J. Rastogi, H. Bear, et al., "Preoperative chemotherapy: Updates of National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project Protocols B-18 and B-27," *Clin. Oncol.*, vol. 26, no. 6, pp. 778–785, 2008.
- [8] C. Yau, M. Osdoit, M. van der Noorda, et al., "Residual cancer burden after neoadjuvant chemotherapy and long-term survival outcomes in breast cancer: a multicentre pooled analysis of 5161 patients," *Lancet Oncol.*, vol. 23, pp. 149–160, 2022.
- [9] "Is it Possible to Increase pCR in the Neoadjuvant Treatment With a Dose-Dense/Sequential Combination? Results From a Phase II Trial Combining Epirubicin and Cyclophosphamide Followed by Paclitaxel and Gemcitabine–Trastuzumab in Stage II and III Breast Cancer Patients," *Am. J. Clin. Oncol.*, vol. 33, pp. 432–437, 2010.
- [10] S. Bayraktar and B. Arun, "Dose-Dense Chemotherapy for Breast Cancer," in D. Bayraktar and B. Arun, Eds., *Dose-Dense Chemotherapy for Breast Cancer*, Division of Cancer Medicine, The University of Texas MD Anderson Cancer Center, Houston, TX.
- [11] "Intense dose-dense epirubicin, paclitaxel, cyclophosphamide versus weekly paclitaxel, liposomal doxorubicin (plus carboplatin in triple-negative breast cancer) for neoadjuvant treatment of high-risk early breast cancer (GeparOctoGBG 84): A randomised phase III trial," [Journal/Source details], year.
- [12] G. Somlo, P. Frankel, W. Chow, et al., "Prognostic indicators and survival in patients with stage IIIB inflammatory breast carcinoma after dose-intense chemotherapy," *J. Clin. Oncol.*, vol. 22, pp. 1839–1848, 2004.