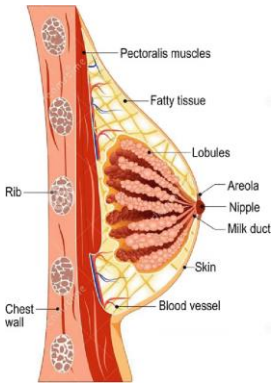
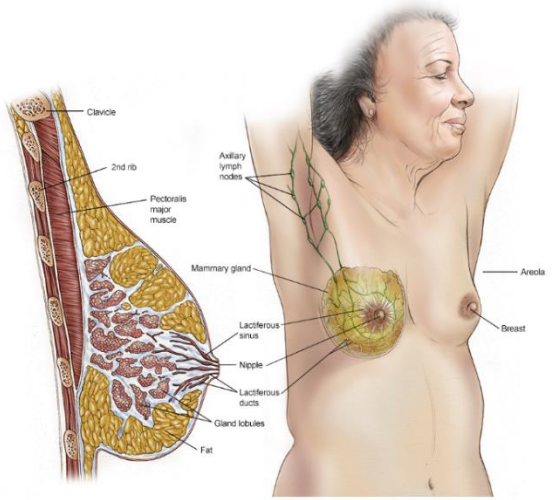
الفصل الخامس

امراض الثدي : Breast diseases

❖ مقدمة تشريحية فيزيولوجية : Physiological introduction:

- الثدي هو عضواً لكلا الجنسين
- يقع جسم الثدي فوق كل من العضلتين الصدروية الكبرى والمنشارية الأمامية .
- يحتوي عند الأنثى البالغة على غدد ثدييه تنتج الحليب
- تتعلق الغدد بالعضلتين بواسطة طبقة من النسيج الضام الكثيف تسمى أربطة كوبر Cooper's ligament
- أما مايحدد حجم الثدي فهو كمية الدهون الواقعة حول غدد الحليب وليس حجم الغدد
- يتنوع حجم الثدي بين النساء البالغات ويقسم من ١٥ إلى ٢٥ فص تنفصل عن بعضها بحجاب ليفي يتشعّع من الحلمة.
- يمتلك كل فص جهاز قنوي خاص به ينتهي بمنطقة متوسعّة تحت الحلمة ثم تفتح بفتحة دقيقة على سطح الحلمة.
- يُقسم كل فص إلى فصيصات تحوي كل منها على ١٠ ـ ١٠٠ عنبة محاطة بنسيج شحمي وأوعية دموية ولمفية.
- يتعرّض نسيج الثدي خلال الدورة الطمثيّة إلى تغيّرات دوريّة محرضة بالاستراديول والبروجسترون، حيث يحرّض الاستراديول نمو عنبات الثدي وبالمشاركة مع البروجسترون في الطور اللوتيئيني تتطور أقنية الثدي ويزداد الاحتقان الوعائي إضافة إلى رشح السوائل ضمن نسيج الثدي لذلك في الطور اللوتيئيني المتأخر يصبح الثدي ممتلئا أكثر وأثقل ومؤلم أحيانا.

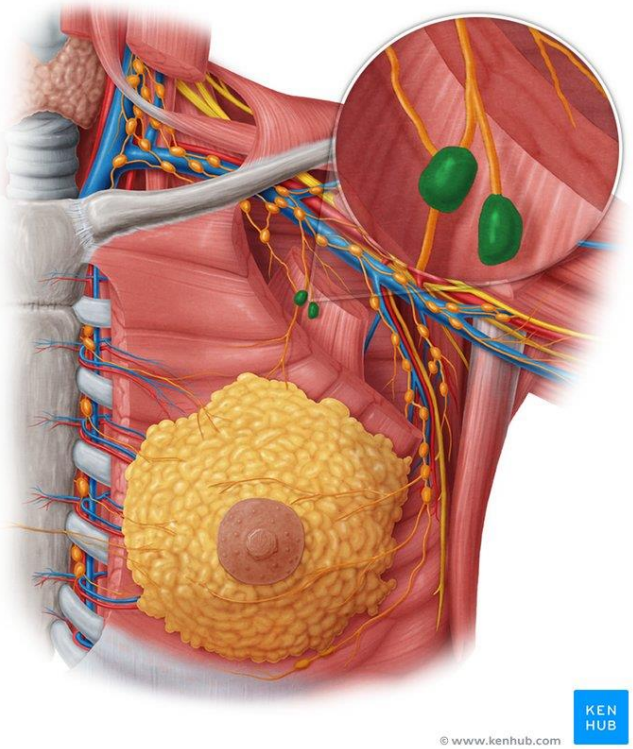


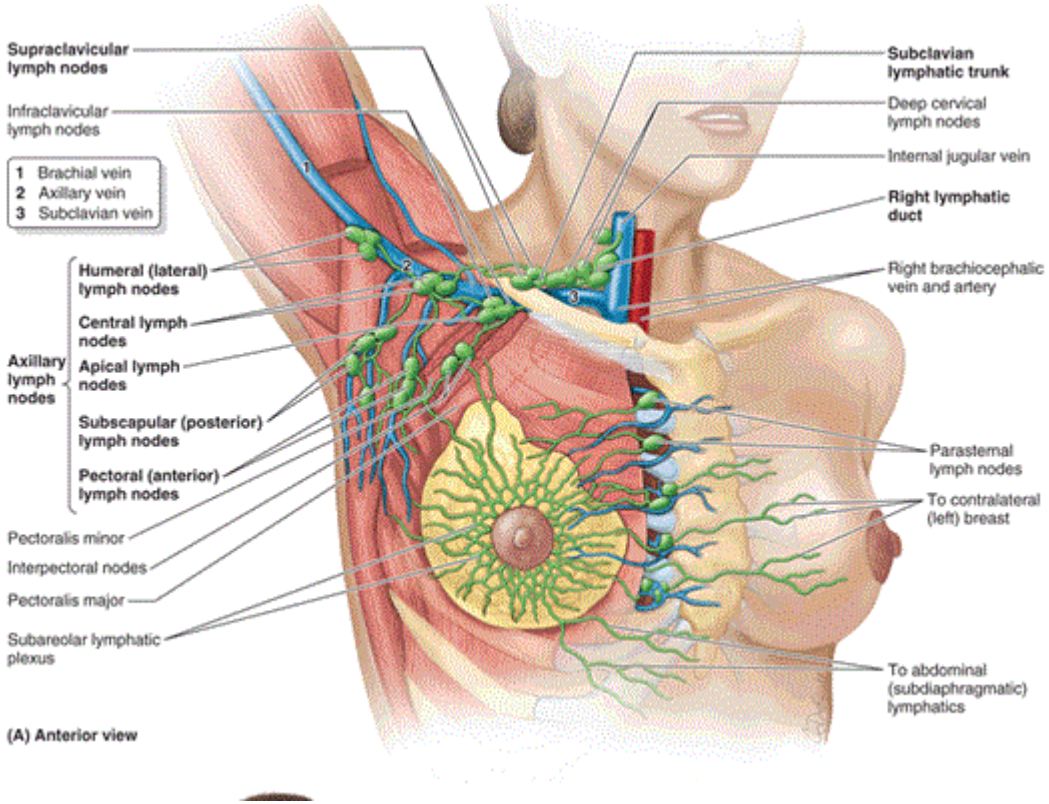


العُقَد والقنوات اللمفية في الثدي : Nodes and lymph ducts in the breast

الجهاز اللمفاوي عبارة عن شبكة من العُقَد والقنوات اللمفية التي تساعد في مكافحة العدوى.

تقوم العُقَد اللمفية، الموجودة تحت الإبط، فوق عظم التُرْقُوَة وخلف عظم القص وفي أجزاء أخرى من الجسم، بحجز المواد الضارة التي قد تكون في الجهاز اللمفاوي والتخلص منها بأمان من الجسم.





اضطرابات الحجم والشكل : Disorders of size and shape:

- وفقاً لمقاييس الجمال الحالية فإن ثدي المرأة يجب ان يكون كبيراً (ولكن ليس كبيراً جداً)، ممتلئا وغير مترهل، العديد من النساء لديهن أثداء صغيرة والبعض لديهن أثداء كبيرة ومتدلية ولذلك فإن السيدة التي تدرك ان أثدائها صغيرة جداً او كبيرة جداً قد تبحث عن المشورة الطبية.
- وفي معظم هذه الحالات فإن هؤلاء النساء يمتلكن مستويات طبيعية من الأستروجين،
- لذلك فإن المراهم والكريمات الأستروجينيّة لن تزيد حجم الثدي وبالمقابل لايوجد أي علاج هرموني مفيد لتصغير حجم الثدي.

❖ الأثداء الصغيرة: small breasts:

- قد يبدو حجم الأثداء أكبر في حال اتخذت السيدة وضعية جيدة مع تقليص العضلات الصدريّة لديها.
- من الممكن أيضاً تكبير الثدي بغرس حشوات صنعيّة يتم وضعها خلف نسيج الثدي وأمام العضلة الصدريّة، وذلك عبر شق جراحي عند الحافة السفليّة للثدي وهذه يفضل اجراؤها فقط بيد اختصاصي جراحة تجميلية خبير.

❖ الأثداء الكبيرة : big boobs

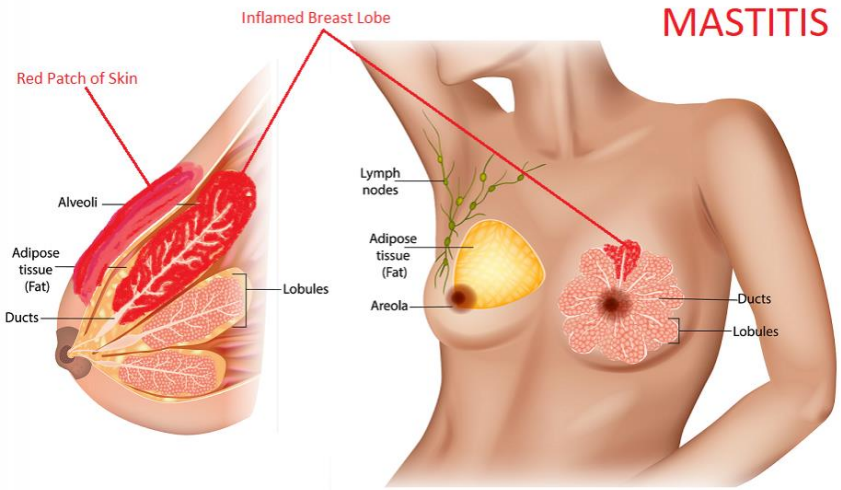
- تكمن مشكلة الأثداء الكبيرةالمترهلة في كونها تسبّب آلام في الكتفين، عدا عن كونها مشكلة جماليّة بالنسبة للمرأة.
- أما العلاج فيكون بارتداء حمّالات الثدي المشدودة او باللجوء إلى الجراحة التصنيعيّة التجميليّة لإنقاص حجم الثدي.

أمراض الثدي Breast disease

التهاب الثدي mastitis	الغدوم الليفي في الثدي : Fibrous adenoma of the breast:
داء الثدي الموضّع : Localized breast disease:	تناذر تايتز: Tietze's syndrome:
داء الثدي المنتشر: Diffuse breast disease:	سرطان الثدي:breast cancer
التوسع القنوي : Channel expansion:	

التهاب الثدي mastitis

- هو التهاب يصيب أنسجة الثدي، والذي ينطوي أحيانًا على الإصابة بعدوى. يَنتج عن هذا الالتهاب ألم في الثدي وتورُّمه ودفؤه واحمراره. قد يتظاهر أيضًا بالحُمّى والقُشَعْريرة.
- في أغلب الأحيان، يصيب التهابُ الثدي السيداتِ المرضعات (التهاب الثدي الإرضاعي). ولكن،
- يمكن أن يصيب التهابُ الثدي السيداتِ غير المرضعات وكذلكَ الرجال.
- يمكن أن يتسبب التهاب الثدي الإرضاعي في الشعور بالإنهاك؛ الأمر الذي يتسبب في صعوبة الاعتناء بالرضيع.
- في بعض الأحيان، يتسبب التهاب الثدي في فَطْم الأم لرضيعها قبل أن تنوي ذلك فعليًا. ولكن الاستمرار في الرضاعة، حتى أثناء تناوُل المضاد الحيوي لعلاج هذا الالتهاب، أفضل لكِ ولطفلكِ.



❖ الأعراض: Symptoms

قد تظهر علامات وأعراض التهاب الثدي بشكلٍ مُفاجئ. وقد تتضمن:

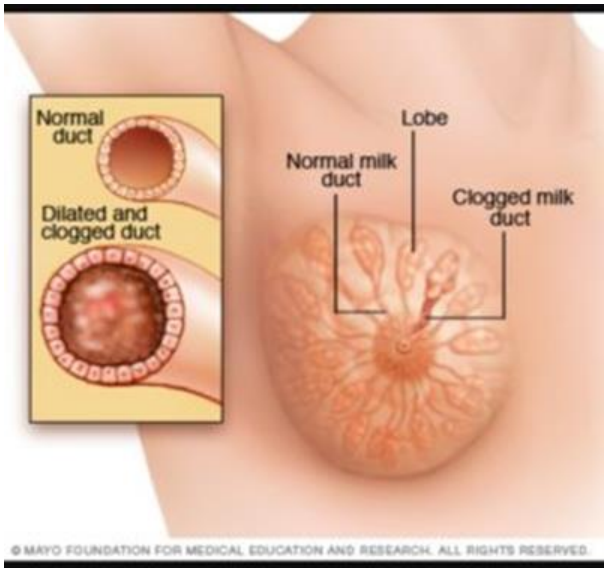
- إيلام الثدي أو السخونة أثناء اللَّمْس Breast tenderness or warmth to touch
- تورُّم الثدي breast swelling
- زيادة سُمك نسيج الثدي، أو كتلة بالثدي Thickening of breast tissue, or a lump in the breast
- إحساس بالألَم أو الحُرقة باستمرار أو أثناء الرَّضاعة Constant pain or burning or while breastfeeding
- احمرار الجلد عادة بنمطٍ على شكلٍ إسفيني Skin redness, usually with a wedge-shaped pattern
- الشعور بالمرَض بصورةٍ عامة Feeling sick in general
- حُمَّى بدرجة حرارة ٣٨,٣ درجة مئوية (١٠١ درجة فهرنهايت) أو أكثر A fever of 38.3°C (101°F) or higher

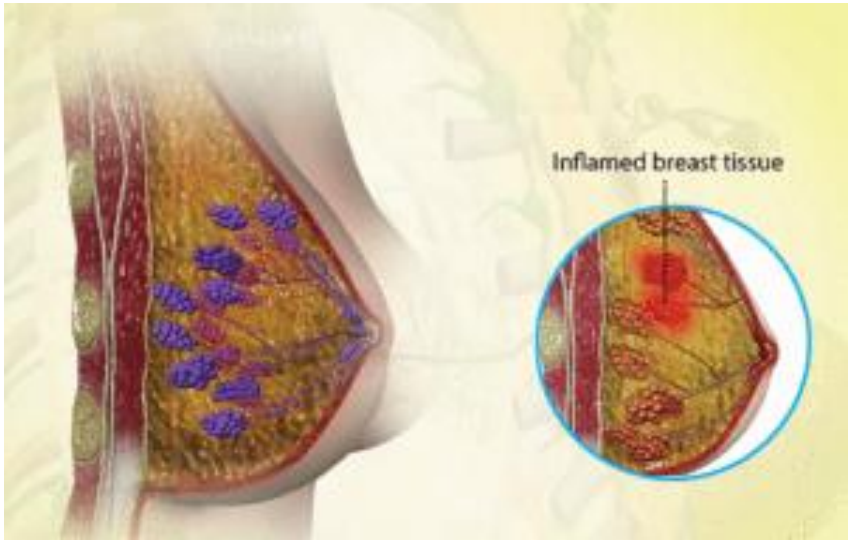
© MAYO FOUNDATION FOR MEDICAL EDUCATION AND RESEARCH. ALL RIGHTS RESERVED.

❖ الأسباب: THE REASONS:

الحليب المحتبَس في الثدي هو السبب الرئيس لالتهاب الثدي . وتشمل الأسباب الأخرى ما يلي:

- **انسداد إحدى القنوات اللبنية. Obstruction of one of the milk ducts . إذا لم يُفرَّغ الثدي بالكامل في الرضاعة، فإن اللبن يتجلط في القناة اللبنية. يتسبب الانسداد في تدفُّق الحليب لأعلى، ويؤدي إلى عدوى الثدي.**
- **دخول البكتيريا إلى الثدي Bacterial entry into the breast . يمكن أن تدخل البكتيريا من سطح الجلد وفم الطفل إلى قنوات الحليب من خلال صَدْعٍ في جلد الحلمة أو من خلال فتحة قناة الحليب.**
- **الحليب الراكد في الثدي الذي لا يُفرغ يمكن أن يكون تربة خصبة للبكتيريا.**





❖ **عوامل الخطر في التهاب الثدي Risk factors for mastitis :**

- نوبة سابقة من التهاب الثدي أثناء الرضاعة الطبيعية Previous bout of mastitis while breastfeeding
- قرحة أو حلمات متشققة - رغم أن التهاب الثدي يمكن أن يتطور دون كسر الجلد Sore or cracked nipples - although mastitis can develop without breaking the skin
- ارتداء حمالة ضيِّقة أو الضغط على صدرك عند استخدام حزام الأمان أو حمل حقيبة ثقيلة، مما قد يقيِّد تدفُّق الحليب Wearing a tight bra or applying pressure to your chest when using a seat belt or carrying a heavy bag, which may restrict milk flow
- أسلوب الرعاية غير السليم Improper care method
- سوء التغذية Malnutrition
- التدخين smoking

❖ المضاعفات: Complications:

- يمكن أن يتسبب التهاب الثدي غير المُعالَج بشكل مناسب أو بسبب قناة مسدودة في ظهور تجمع صديدي (خراج) فى ثدييك (abscess) in your breasts. وعادةً ما يستلزم الخراج تصريفًا جراحيًا.
- ولتجنب هذه المضاعفات، يجب اخبار الطبيب بمجرد ظهور علامات أو أعراض التهاب الثدي.

❖ **الوقاية: protection::**

❖ **لتقليل فرص الإصابة بالتهاب الثدي، اتبعي الخطوات التالية: To reduce your chances of developing mastitis, take these steps:**

- إخراج الحليب بالكامل من ثدييك أثناء الرضاعة الطبيعية.
- السماح لطفلك بإفراغ ثدي واحد بالكامل قبل الانتقال إلى الثدي الآخر أثناء الرضاعة.
- غيري الموضع المستخدم أثناء الرضاعة من مرة إلى أخرى.
- تأكدي من تشبث طفلك وصحة وضعه.
- إذا كنت تدخنين، فاطلبي من طبيبك مساعدتك في الإقلاع عن التدخين.
- القيام بالرضاعة الطبيعية بشكل متكرر
- القيام بالرضاعة الطبيعية من كلا الثديين وبشكل متساوي
- ارتداء الملابس الفضفاضة
- التقليل من الرطوبة في المنطقة
- الحفاظ على النظافة الشخصية

من الآمن الاستمرار في الرضاعة الطبيعية Breastfeeding إذا كنتِ مصابةً بالتهاب الثدي. تُساعِد الرضاعة الطبيعية في الواقع على العلاج من العدوى. فِطام الطفل المفاجئ يؤدي إلى تَفاقُم العلامات والأعراض. وقد يحيلكِ الطبيب إلى استشاري رضاعة للمساعدة وتقديم الدعم.

قد تتضمَّن مقترحات تعديل طرق الرضاعة الطبيعية ما يلي:

- تجنُّب إطالة مدة امتلاء الثدي بالحليب قبل الرضاعة الطبيعية.
- محاولة التأكُّد من إمساك الرضيع للثدي بطريقة صحيحة، ويصعب ذلك عند امتلاء الثدي. وربما يُفيد شفط كمية قليلة من الحليب باليد قبل الرضاعة الطبيعية.
- تدليك الثدي أثناء الرضاعة الطبيعية أو الشفط، من الجزء الملتهب وصولًا للحلمة بالأسفل.
- التأكُّد من تفريغ الثدي التام أثناء الرضاعة الطبيعية. وإذا كنتِ تواجهين مشكلة في تفريغ جزء من الثدي، فضعي كمادة دافئة على الثدي قبل الرضاعة الطبيعية أو الشفط بالمضخة.
- عليكِ بالرضاعة الطبيعية من الثدي الملتهب أولًا عند جوع الرضيع الشديد، حيث تكون عملية المَصِّ أكثر قوة.
- جَرِّبي أوضاعًا مختلفة للرضاعة الطبيعية.

❖ التشخيص التفريقي لالتهاب الثدي differential diagnosis

- سرطان الثدي الالتهابي inflammatory Breast cancer

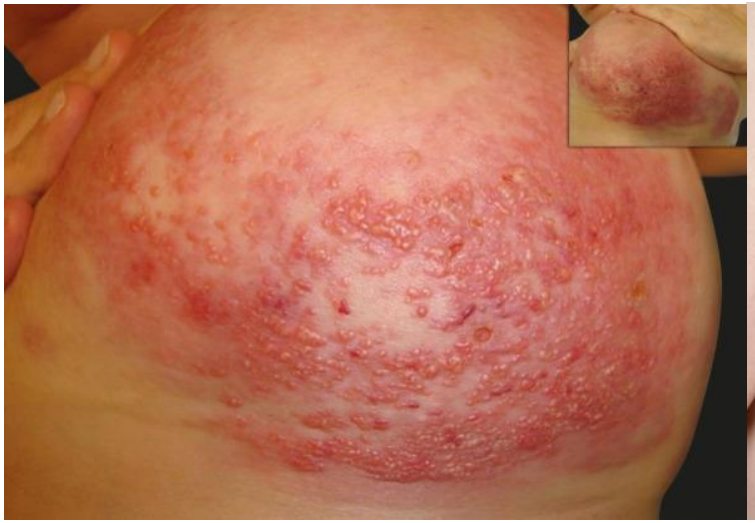
- أحد أنواع سرطان الثدي النادرة
- يسبب احمرارًا وتورمًا يمكن تشخيصه بالخطأ في البداية على أنه التهاب في الثدي.
- يجب اجراء اختبار تصوير الثدي إشعاعيًا، أو التصوير بالموجات فوق الصوتية، أو كليهما.
- إذا استمرت الأعراض بعد الانتهاء من المعالجة بالمضاد الحيوي، فيجب أخذ خزعة للتأكد من عدم الاصابة بسرطان الثدي.
- في سرطان الثدي الالتهابي تسبب الخلايا السرطانية تورماً في كامل الثدي أو تكبر الخلايا وتسد الأوعية اللمفاوية في الثدي والبشرة ونتيجة لذلك يبدو الثدي متورماً ومحمراً ومشعلاً .

❖ علاج سرطان الثدي الالتهابي Treatment inflammatory Breast cancer

- عادة تحتاج المريضات المصابات بهذا المرض إلى مزيج من العلاجات تشمل العلاج الكيماوي والشعاعي والعلاج بالهرمونات والجراحة
- وبالنسبة لمعظم أنواع سرطان الثدي تكون الجراحة هي الخيار الأول ولكن في سرطان الثدي الالتهابي يلجأ الأطباء عادة في الدرجة الأولى إلى العلاج الكيماوي والعلاج بالأشعة وأحياناً يمزج العلاج الكيماوي مع عقار تراستوزوماب في حال كان السرطان إيجابي HER2
- في معظم الحالات تخضع المريضة إلى مابين من ٤ – ٨ جلسات من العلاج الكيماوي .

❖ تشخيص التهاب الثدي Diagnosis of mastitis

- ويتم باجراء فحصًا جسديًا دقيقًا والسؤال عن الأعراض والعلامات. They do a thorough physical exam and ask about symptoms and signs.
- سيساعد زرع حليب الثدي Breast milk implantation will help الطبيب على تحديد المضاد الحيوي الأنسب، خاصةً إذا كانت العدوى شديدة.
- إجراء صورة بالامواج فوق الصوتية Performing an ultrasound للتأكد من أن الكتل المتواجدة في منطقة الصدر هي ناتجة عن وجود الخراج وليست أورام
- قد يقوم الطبيب بطلب تصوير ماموغرام The doctor may order a mammogram mammogram
- أو نأخذ خزعة من الثدي We take a biopsy of the breast وذلك لاستثناء الإصابة بأحد سرطانات الثدي النادرة والذي يسمى بسرطان الثدي الالتهابي inflammatory Breast cancer لأن أعراضه تشابه أعراض التهاب الثدي .



❖ علاج التهاب الثدي mastitis treatment :

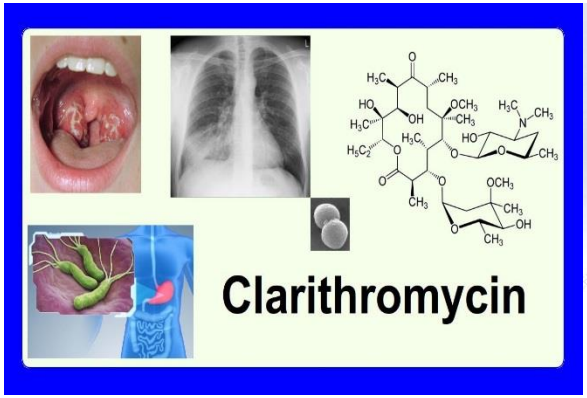
❖ وغالبًا تُعالج معظم حالات التهاب الثدي بما يأتي:

- القيام بشرب الكثير من السوائل
- القيام بالرضاعة بشكل متكرر
- القيام بإخراج الحليب من الثدي باستخدام مضخة الثدي Breast pumpوذلك من أجل زيادة تدفق الحليب .
- القيام بتدفئة الثدي قبل الرضاعة باستخدام كمادات ساخنة لتسهيل إخراج الحليب للطفل .
- ارتداء ملابس فضفاضة

١. العلاج بالمضادات الحيوية Antibiotic treatment: يحتاج علاج التهاب قنوات الثّدي النّاتج من الإصابة بعدوى بكتيرية إلى استخدام أنواع معينة من المُضادات الحيّوية، ومع ذلك، لا تحتاج بعض النساء إلى أي علاج، ويجرى التخلص من الالتهاب من تلقاء نفسه، لكن تجب مراجعة الطبيب الاختصاصي إذا عادت العوارض أو ظهرت عوارض جديدة.

❑ في حالات التهاب الثدي البسيطة والتي لا يصاحبها خراج : In cases of simple mastitis that are not accompanied by an abscess:

- السيفالكسين cephalexin
- الاموكسسللين amoxicillin
- الاريترومايسين erythromycin
- الكلاريترومايسين clarithromycin
- فلوكلوكساسلين flucloxacillin



- في حال كان هناك احتمالية أن البكتريا المسببة للمرض هي المكورات العنقودية الذهبية المقاومة للميثيسيلين عندها يتم وصف أحد المضادات الحيوية التالية :
  - الكليندااميسين clindamycin
  - السلفاميتوكسازول - تريميتوبريم sulfamethoxazole - trimethoprim
  - الديكلوكساسيلين dicloxacillin
  - السيبروفلوكساسين ciprofloxacin
- في حال عدم الاستجابة لهذه العلاجات الدوائية او في حالة التهاب الثدي المزمن أم في حالة وجود خراج عندما يتم ادخال المريض الى المشفى
- وذلك من أجل :
  - تعطى المضادات الحيوية عبر الوريد ومنها
    - النافسيلين nafcillin
    - الكليندميسين clindamycin
    - الفانكومايسين vancomycin
  - اجراء عملية جراحية من اجل ازالة الخراج
  - مسكنات الألم وخافضات الحرارة مثل : الاسيتامينوفين
  - او مضادات التهاب غير الستيروئيدية
  - وضع قطعة من الشاش مبللة بالماء الدافئ على منطقة الثدي

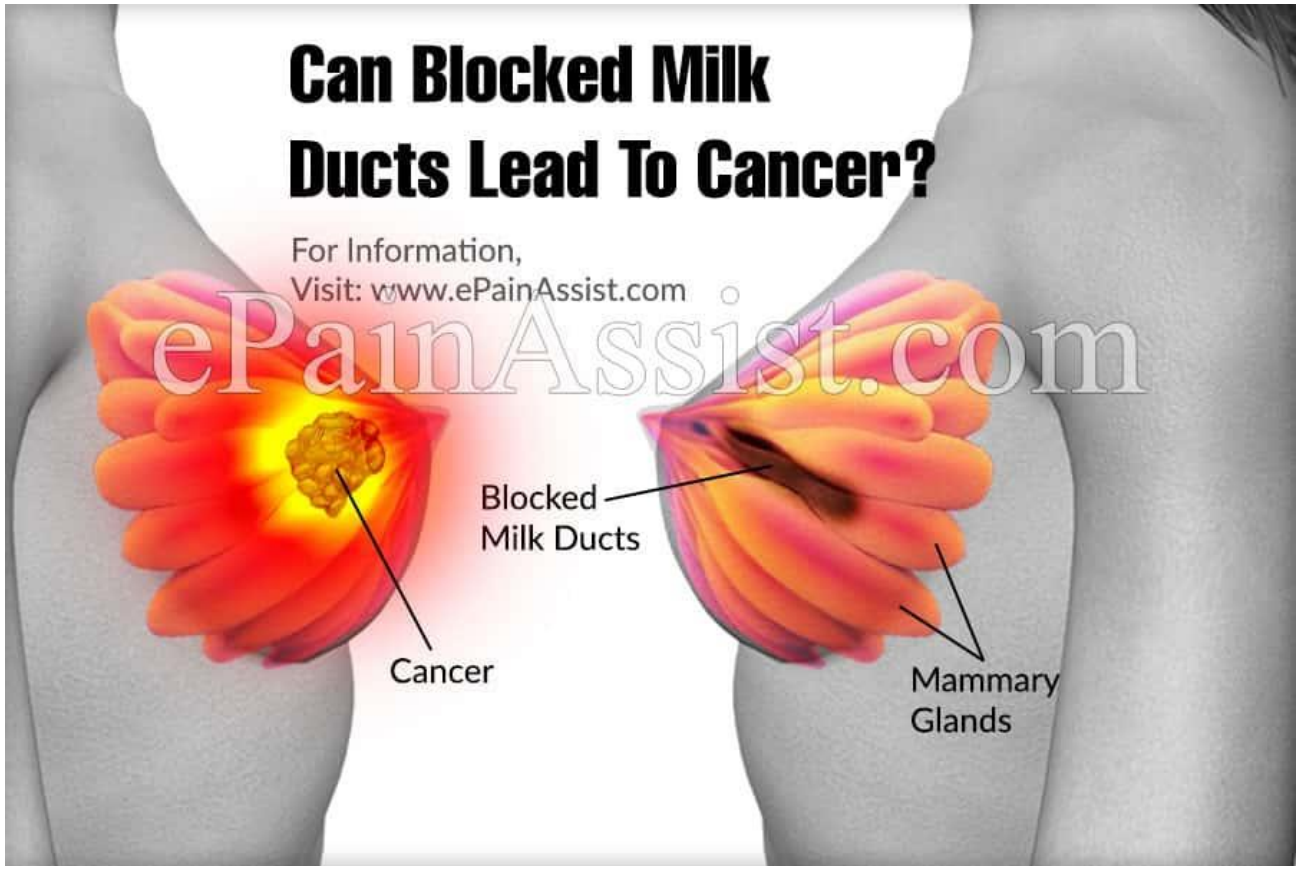
٢. علاج الألم Pain treatment: إذا أصبحت الثدي مؤلمة تحتاج المصابة إلى مسكن الألم؛ مثل: الباراسيتامول .(Paracetamol)

٣. علاج الخُرّاج Abscess treatment: إذا تطوّر خراج في منطقة القناة المسدودة يقرّر الطبيب أفضل طريقة لمعالجته، وقد يتضمن ذلك :

- استخدام إبرة دقيقة وحقنة لسحب القيح المُجمّع، ذلك بعد استخدام فحص بالموجات فوق الصوتية، ويلزم تكرار هذا الإجراء على مدار مدة زمنية حتى تجرى إزالة القيح كله،
- وفي بعض الأحيان تجرى فتحة في الجلد للسماح بخروج القيح، ويُنفّذ ذلك تحت التخدير الموضعي أو العام.

Does ductitis turn to non-breastfeeding cancer? هل يتحول التهاب القنوات لغير المرضع لسرطان؟

- لا، ولا يوجد صحة لكونه يجعل المُصابة به أكثر عرضةً للإصابة بسرطان الثّدي، وكما ذكرنا سابقًا هو التهاب لا يتعدى كونه ناتجًا عن توسع في قنوات الحليب وزيادة في سماكة جدرانها، ممّا يجعلها عرضة للانسداد واحتباس السوائل، ويجدر التّنويه أنّ احتمالية الإصابة به كحالة صحية حميدة (Benign) ، عند النّساء المقبلات على سن انقطاع الدّورة الشّهرية.



داء الثدي الموضّع : Localized breast disease:

- تتفاقم الضخامة الدورية الطبيعية للثديين عند بعض النساء نتيجة لازدياد حجم الجهاز القنوي،وبالنتيجة يصبح الثدي ممضاً وعُقَيدياً.
- قد يصيب هذا التغير جزء من الثدي وغالباً مايكون الربع العلوي الوحشي وقد يصيب كامل الثدي.ويطلق على هذه الحالة مصطلح (الداء الليفي الكيسي للثدي fibrocystic disease of the breast) أو (مرض الثدي الحميد)، هذه التغيرات قد تكون موضّعة أو منتشرة وأسبابها غير معروفة.
- يُشاهد عند النساء بأعمار ٢٥ – ٤٥ سنة والنساء حول سن الإياس على شكل كيسات مفردة كبيرة وتسبب عند السيدة غالباً أعراض خفيفة،
- ولكن اكتشاف كتلة في الثدي قد يسبب عند السيدة خوف من السرطان وعندها يجب استبعاد الخباثة وذلك :
  - بفحص الثديين بعناية
  - إضافة لإجراء إيكو للثديين
  - وتحديد موعد لإجراء الماموغرافي،
  - وبعد نفي الخباثة يقتصر العلاج على طمأنة المريضة.

داء الثدي المنتشر: Diffuse breast disease:

- يشاهد هذا النمط غالباً عند النساء بأعمار ٣٠- ٥٠ سنة. تتراوح الأعراض من انزعاج خفيف إلى مضض شديد وألم وتسوء في الطور اللوتيئيني من الدورة الطمثية وقد تستمر طيلة أيام الشهر.
- يظهر جس الثدي مناطق عقيدية خشنة وكأن عقيدات من حبل موجودة ضمن الثدي.
- تترافق هذه الحالة عند العديد من النساء مع الألم الحوضي ومتلازمة ماقبل الطمث (PMS).
- وكما في تدبير متلازمة ماقبل الطمث، فإن من المهم للمرأة أن تسجل نوع وشدة ومدة الأعراض في مفكرة يومية قبل البدء بالعلاج.
- قد تستفيد بعض النساء من ارتداء حمالات الثدي المشدودة ليلاً ونهاراً،
- لايوجد دليل واضح عن فعالية الحمية قليلة الدسم أو الإقلال من الكافئين في تحسن الأعراض.
- كما فشلت العديد من الدراسات التي أجريت في إثبات فائدة الفيتامينات والعلاجات الأخرى الطبيعية.
- في حال بقي الألم والمضض شديدان رغم العلاجات السابقة فمن الممكن اللجوء إلى العلاج الهرموني، والأدوية الثلاث التالية أثبتت فعاليتها في التقليل من ألم الثدي المزمن.
  - الدانازول ٢٠٠ ملغ يومياً،
  - التاموكسيفين ١٠ملغ يومياً
  - والبروموكريبتين ٢,٥ – ٥ ملغ يومياً.

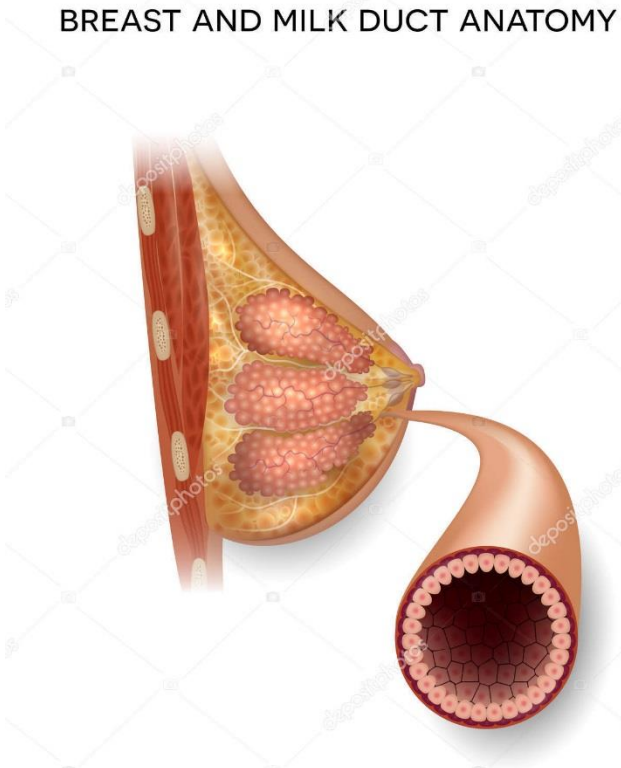
ومن بين الأدوية السابقة يعتبر التاموكسيفين الخيار الأفضل كون تأثيراته الجانبية هي الأقل.

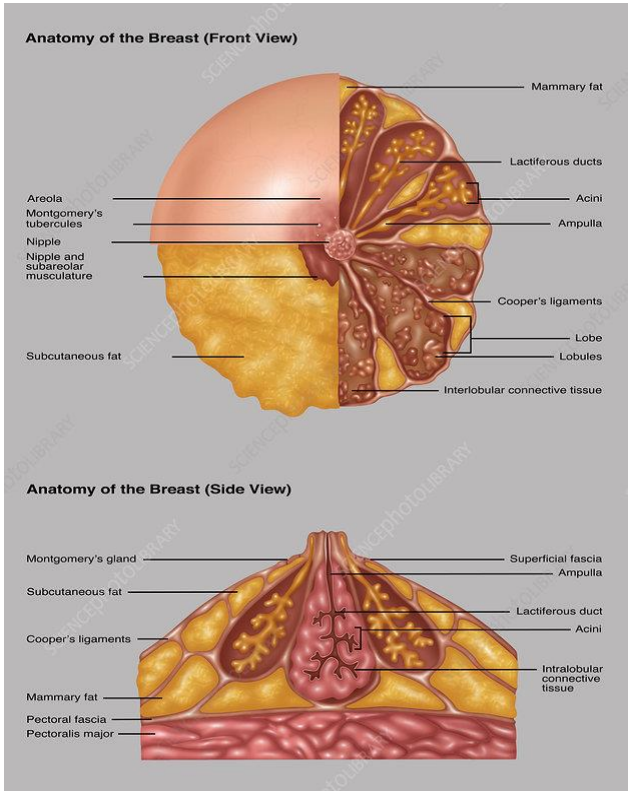
تفشل عند ثلث المرضى جميع العلاجات السابقة في التخفيف من عدم الارتياح وألم الثدي وعندما يكون الألم شديداً ومرهقاً للمريضة فإن استئصال الثدي قد يؤخذ بعين الاعتبار.

وجدت دراسة حديثة أن النساء المصابات بداء الثدي السليم لديهنّ خطورة مرتفعة بشكل خفيف للإصابة بسرطان الثدي قبل سن الإياس، ولذلك يجب تشجيع هؤلاء النسوة على إجراء الماموغرافي بشكل دوري ابتداء من سن الـ ٤٠ سنة.

التوسع القنوي : Channel expansion:

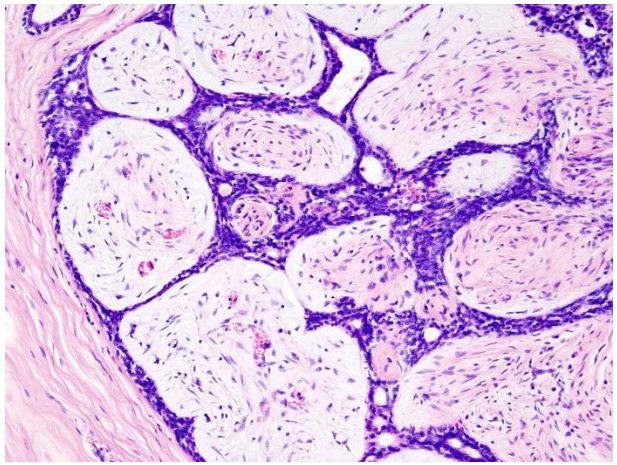
- يكون الألم متوضعاً في المنطقة أسفل لعوة الثدي او في الربع الداخلي للثدي وقد يحدث في أي وقت من الدورة الطمثيّة ويزداد في الطقس البارد.
- صورة الماموغرافي قد تظهر ظلال بشكل اللهب،
- أما العلاج فيستوجب الاستئصال الاسفيني للمنطقة المصابة.

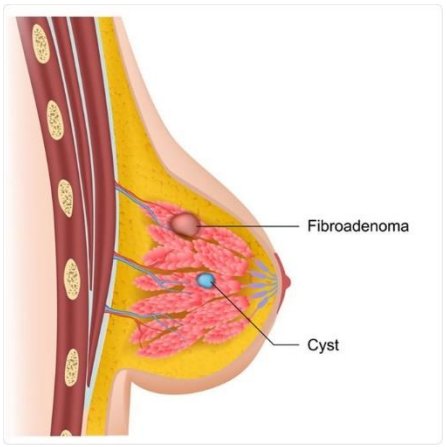


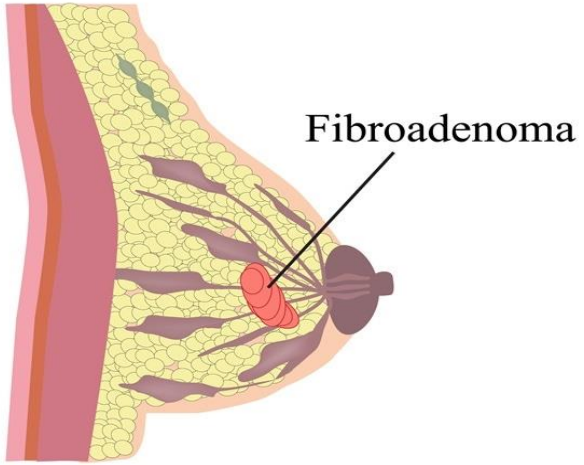


الغدوم الليفي في الثدي : Fibrous adenoma of the breast:

- قد تظهر الأورام الحميدة الممحفظة في الثدي عند النساء بأعمار أقل من ٣٠ سنة.
- تكون هذه الأورام لاعرضية وتكتشف صدفة أو أثناء فحص الثدي الذاتي، حيث تكون على شكل كتلة لينة ومتحركة بشدة لذلك تسمى (فأرة الثدي). ويكون العلاج بالاستئصال.

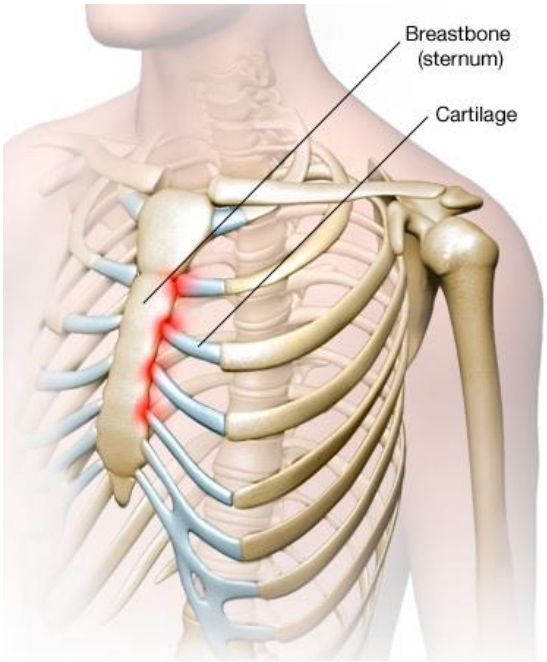


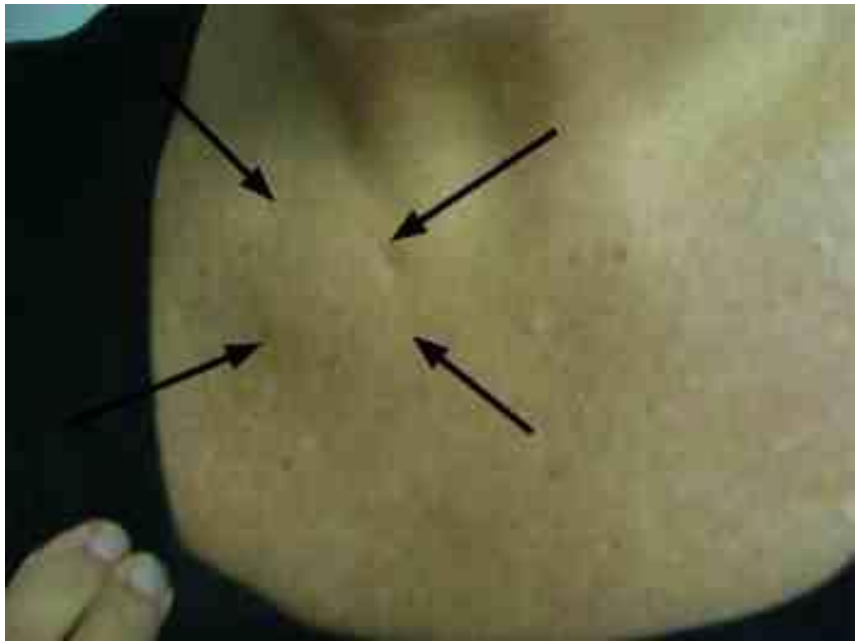




تناذر تايتز: Tietze's syndrome:

- تعاني بعض النساء من ألم في الثدي والذي هو في الحقيقة نتيجة تضخم الاتصال الضلعي الغضروفي لأحد الأضلاع يكون الألم مزمناً وموضعاً ولا علاقة له بالفترة قبل الطمث ولا توجد معالجة فعالة.

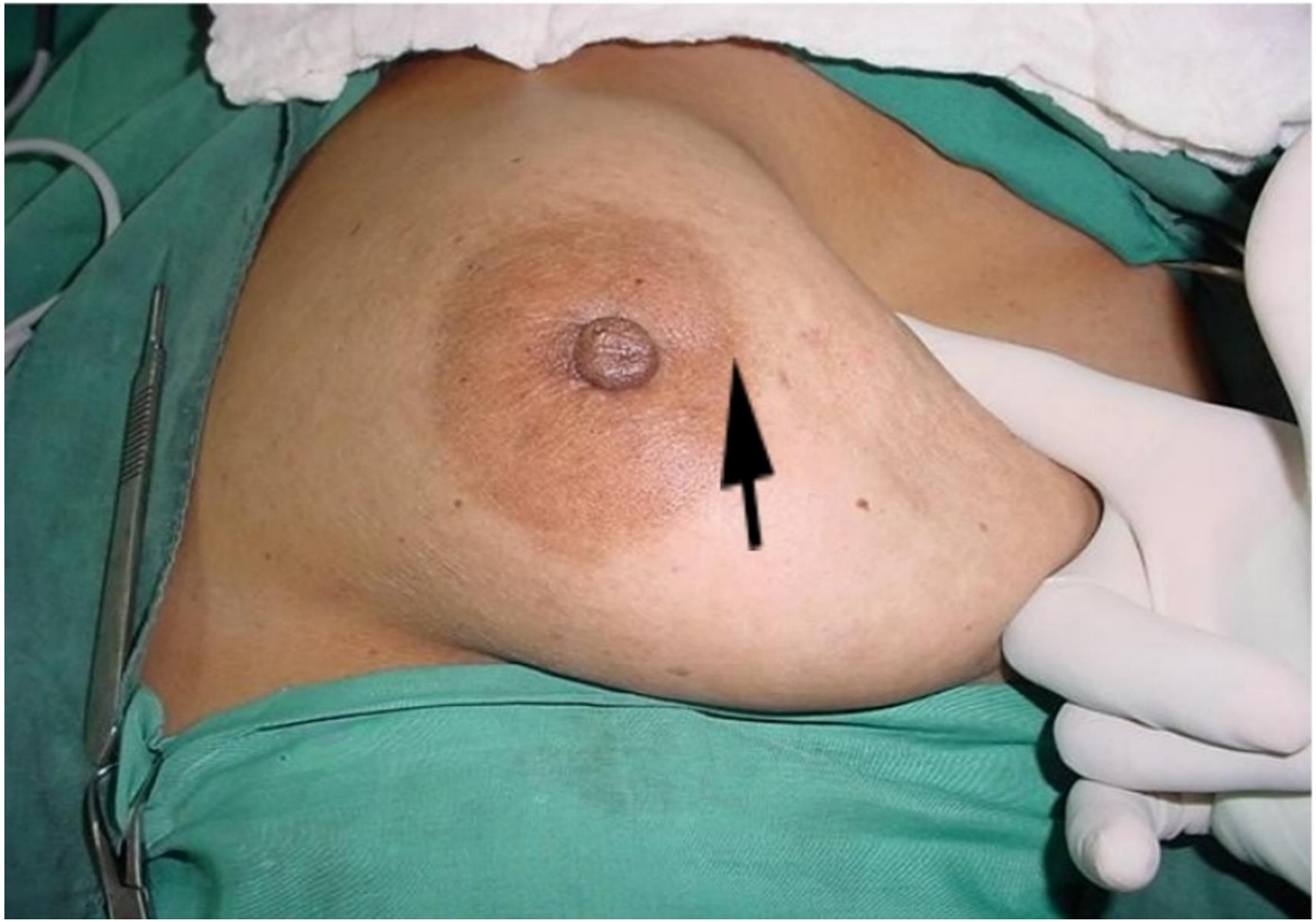


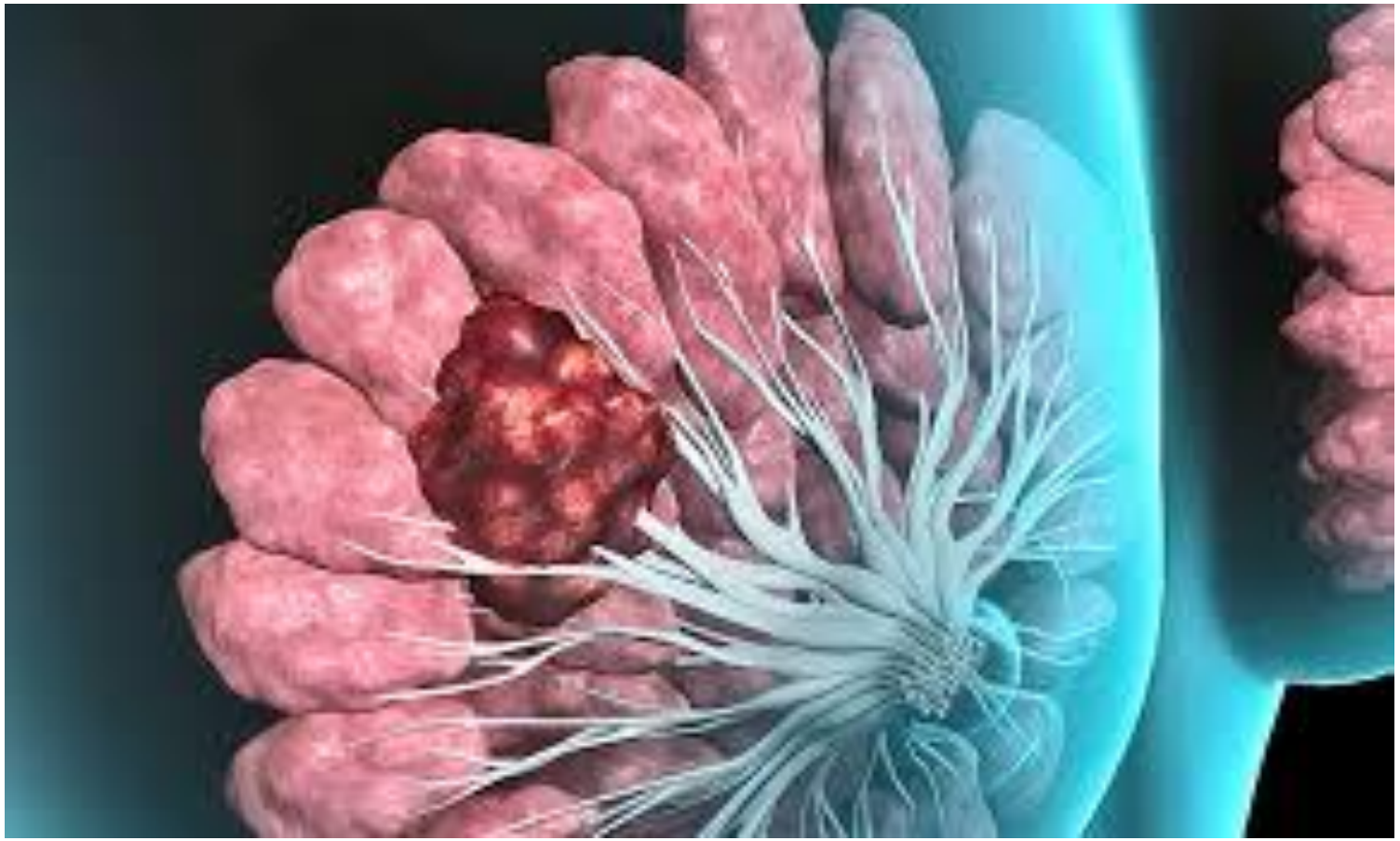


سرطان الثدي:breast cancer

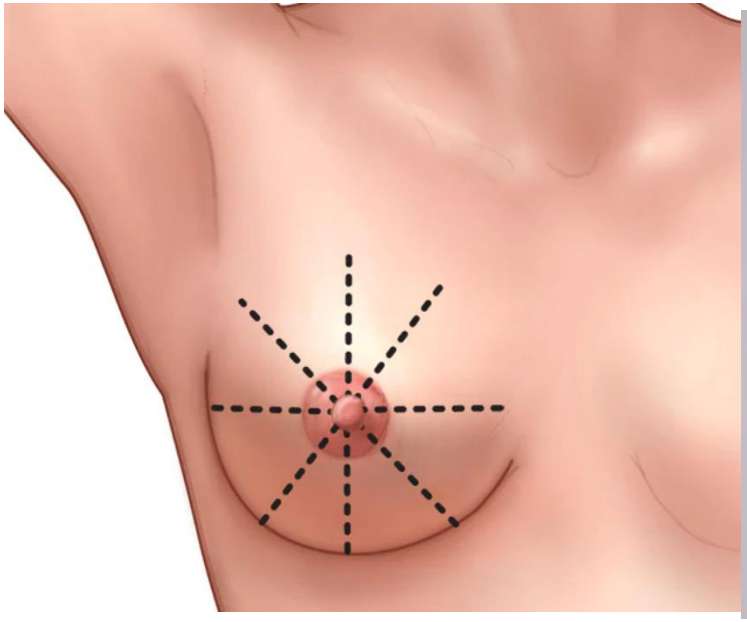
يُعّد سرطان الثدي ثاني أكثر السرطانات شيوعاً عند النساء، ويصيب ١ من كل ٩ نساء وعادة يحدث بعد سن الـ ٥٠.
والنساء اللواتي يحملن خطورة عالية لتطور سرطان الثدي موضحاً في الإطار*
ويبقى الكشف المبكر عن سرطان الثدي هو الوسيلة الوحيدة للسيطرة على المرض فعند إمكانية جس الكتلة بسهولة غالباً مايكون السرطان قد انتشر.

النساء ذوات الخطورة العالية للإصابة بسرطان الثدي Women at high risk of breast cancer
▪ حاملات مورثات (BRCA1) و (BRCA2) BRCA1 and BRCA2 gene carriers
▪ وجود اصابتين أو أكثر بسرطان الثدي أو المبيض عند الأقارب المقربين The presence of two or more cases of breast or ovarian cancer in close relatives
▪ وجود إصابة بسرطان الثدي قبل عمر الـ ٥٠ سنة عند قريبة مقربة واحدة Presence of breast cancer before the age of 50 in one close relative
▪ وجود قصة عائلية لكلا سرطاني الثدي والمبيض Having a family history of both breast and ovarian cancers
▪ وجود قريب ذكر لديه سرطان ثدي Having a male relative with breast cancer
▪ قصة سابقة لعلاج شعاعي Previous story of radiotherapy
▪ سرطان ثدي فصيصي لابد lobular carcinoma of the breast –in situ (LCIS) (LCIS)
▪ وجود كثافة شاملة على صورة الماموغرافي Presence of an overall density on the mammogram



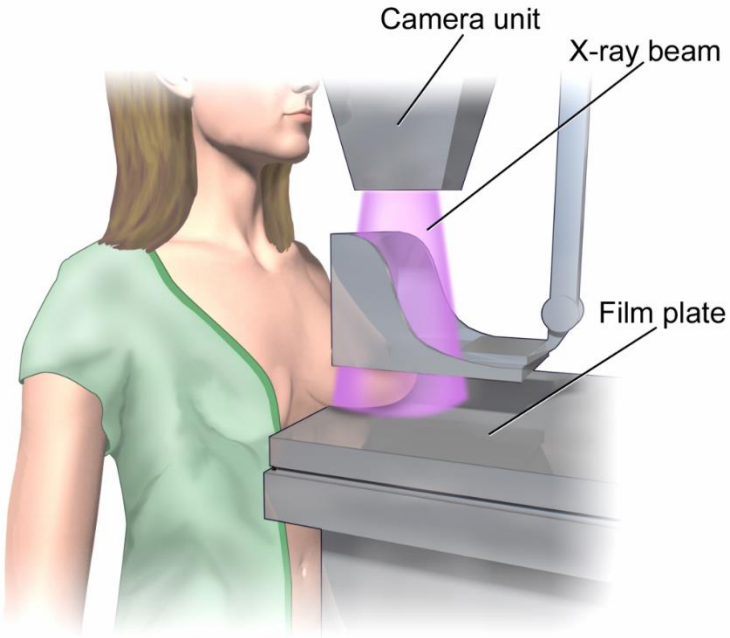


- ولهذا السبب وضعت برامج توعية وتدريب للمرأة على إجراء الفحص الذاتي للثدي Breast self examination في عدة دول بالإضافة إلى أن مسؤولي الصحة قد نصحوا بضرورة إجراء فحص ثدي سنوي عند النساء بعمر فوق ٣٥ سنة من قبل طبيب يتبعه إجراء ماموغرافي للثديين عند السيدات بأعمار بين ٤٠-٤٥ سنة ومن ثم سنوياً ابتداء من عمر الـ ٥٠ سنة.

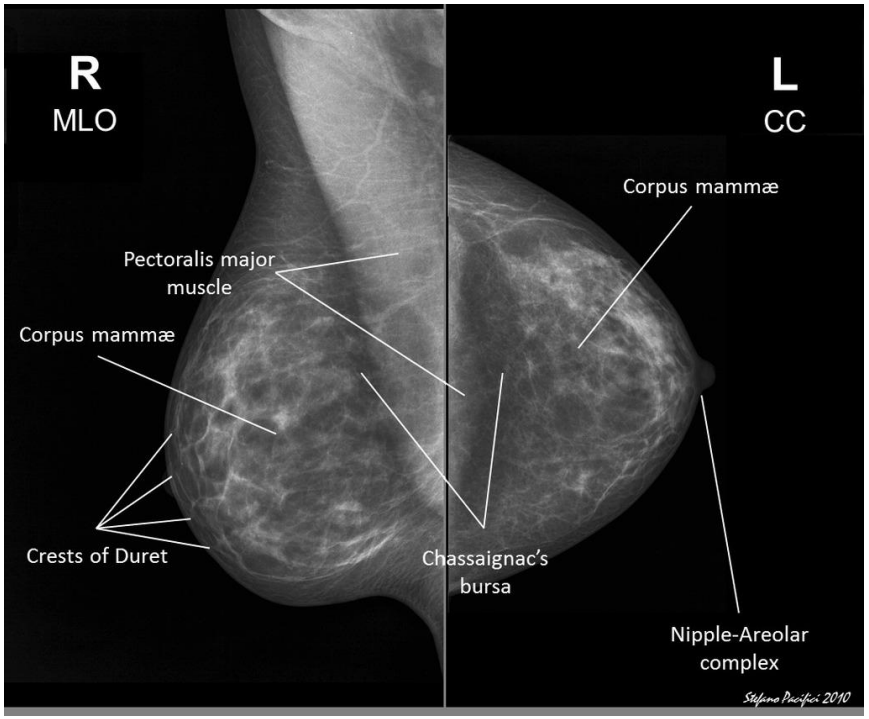


- يجرى الماموغرافي mammography بوضعيتين مما يزيد احتمالية الكشف عن سرطان الثدي ويقلل معدلات إعادة إجراء الصورة.

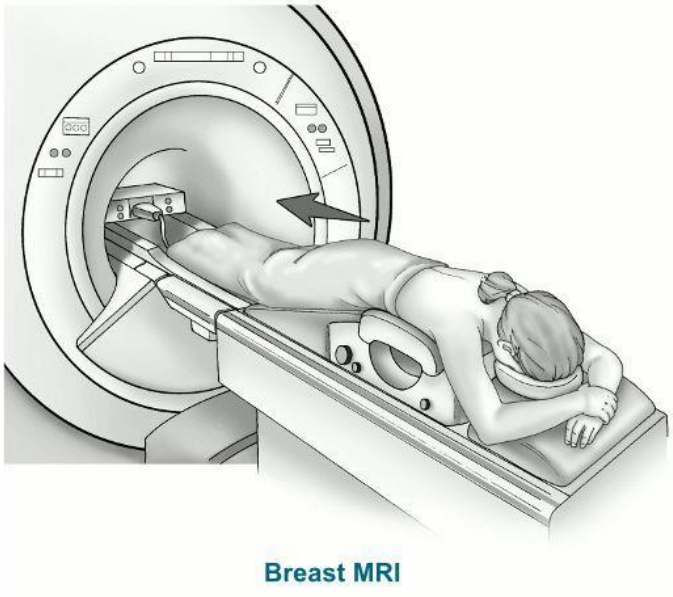
حوالي ٩٥% من النساء اللواتي أجرين ماموغرافي مع فحص سريري لا يكون لديهن أي دليل لوجود السرطان، بينما ٥% سيحتجن إلى استقصاءات أخرى، في حين ١% سيحتجن إلى خزعة لتأكيد او نفي سرطان الثدي.



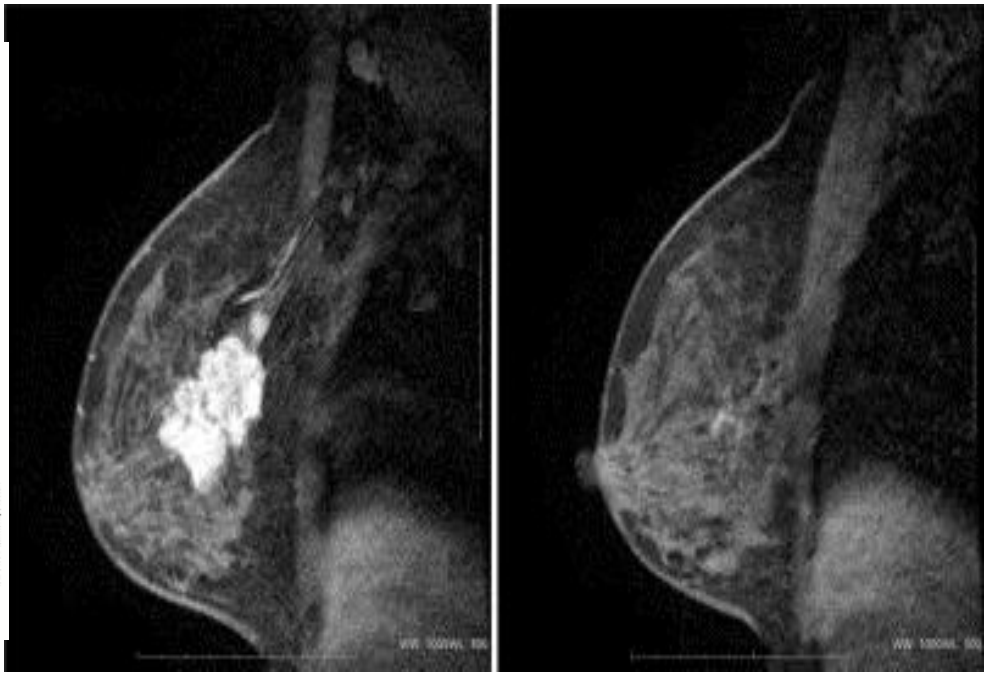
Mammogram



- تبين ان المرنان المغناطيسي (MRI) عند النساء ذوات الخطورة العالية يملك حساسية عالية لكشف الخباثة خاصة عند النساء الأصغر من ٤٠ سنة.



Breast MRI

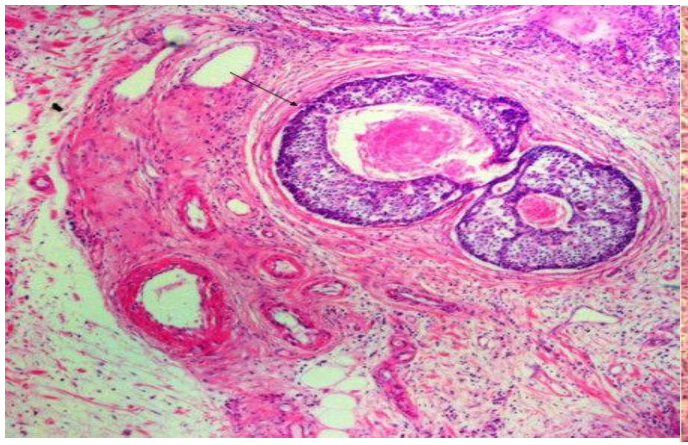


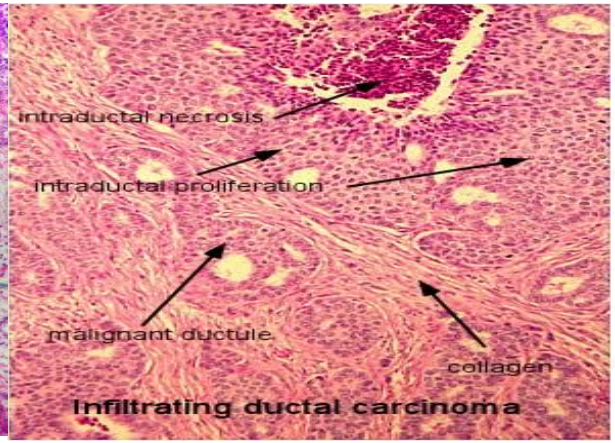
❖ حقائق رئيسية في سرطان الثدي main facts about breast cancer

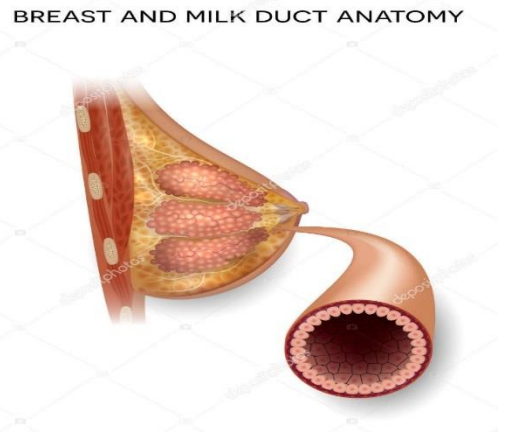
- سرطان الثدي هو أكثر أنواع السرطان شيوعاً مع أكثر من ٢,٢ مليون حالة في عام ٢٠٢٠.
- تُصاب قُرابة امرأة واحدة من بين كل ٩ نساء بسرطان الثدي في حياتهن.
- سرطان الثدي هو السبب الأول للوفيات الناجمة عن السرطان في أوساط النساء، وقد توفيت بسببه ٦٨٥٠٠٠ امرأة تقريباً في عام ٢٠٢٠.
- تحدث معظم حالات الإصابة بسرطان الثدي والوفيات الناجمة عنه في البلدان المنخفضة الدخل والمتوسطة الدخل.
- هناك فوارق كبيرة بين البلدان المرتفعة الدخل والبلدان المنخفضة الدخل والمتوسطة الدخل، حيث يتجاوز معدل البقاء على قيد الحياة بعد الإصابة بسرطان الثدي ٥ سنوات ٩٠% في البلدان المرتفعة الدخل، في حين لا تتعدى نسبته ٦٦% في الهند و٤٠% في جنوب أفريقيا.
- يُحرز تقدم كبير في مجال علاج سرطان الثدي منذ عام ١٩٨٠؛ إذ انخفض معدّل الوفيات الموحّد حسب السن من جراء سرطان الثدي بنسبة ٤٠٪ بين الثمانينات وعام ٢٠٢٠ في البلدان المرتفعة الدخل. وما زال يُنتظر تحقيق تحسّن مماثل في البلدان المنخفضة الدخل والمتوسطة الدخل.
- النتائج المحسّنة هي نتيجة الجمع بين الكشف المبكر ثم العلاج الفعال باستخدام مزيج من الجراحة والعلاج الإشعاعي والعلاجات الطبية.

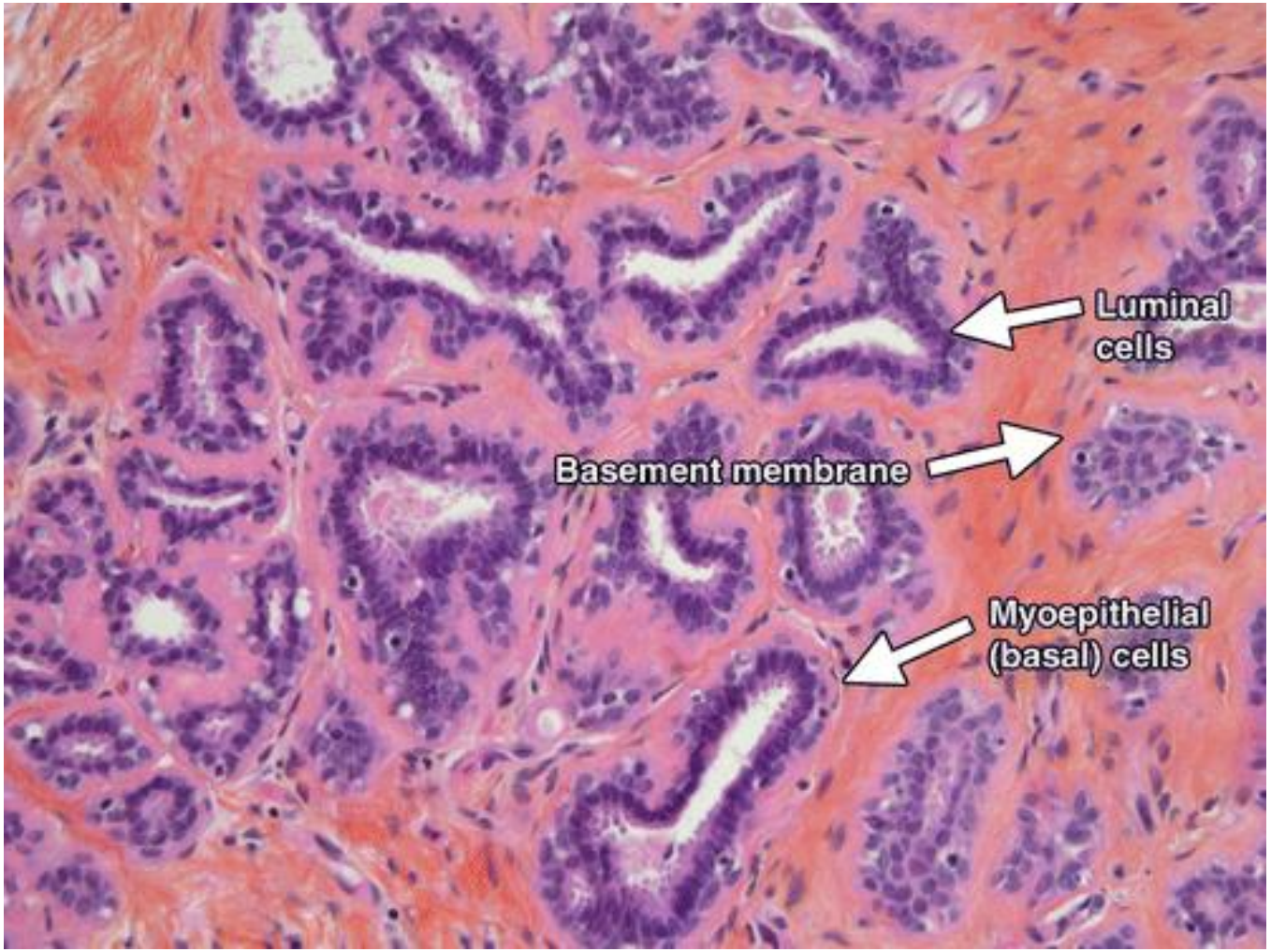
❖ مقدمة: introduction:

- ينشأ سرطان الثدي في الخلايا المبطِنة (الظهارة) للقنيات (٨٥٪) Breast cancer in the cells lining (the epithelium) of the canaliculiأو الفصيصات lobules (١٥٪) في أنسجة الثدي الغدية. وفي البداية، يقتصر النمو السرطاني على القنية أو الفصيصة ("لابد في موضعه in situ") حيث لا يسبب عموماً أعراضاً ويتضاءل انتشاره (النقيلة).
- ومع مرور الوقت، قد تتطور هذه السرطانات اللابِدة (المرحلة صفر in situ) وتغزو أنسجة الثدي المحيطة (سرطان الثدي الغازي Invasive breast cancer) ثم تنتشر إلى الغدد الليمفاوية القريبة (النقائل بالقرب من الورم) أو إلى أجهزة أخرى في الجسم (النقائل البعيدة). وإذا توفيت امرأة من جراء سرطان الثدي، فيُعزى ذلك إلى النقائل المنتشرة.
- ويمكن أن يكون علاج سرطان الثدي فعالاً للغاية، خاصة عند الكشف عن المرض في وقت مبكر.
- وغالباً ما ينطوي علاج سرطان الثدي على مزيج من الاستئصال الجراحي والعلاج الإشعاعي والأدوية (العلاج الهرموني و/أو المعالجة الكيميائية و/أو العلاج البيولوجي الموجّه) سعياً إلى علاج السرطان المجهري الذي انتشر من ورم الثدي عبر الدم. وهذا العلاج الذي يمكن أن يمنع نمو السرطان وانتشاره ينقذ الأرواح بالنتيجة.








Luminal cells
Basement membrane
Myoepithelial (basal) cells

عوامل الخطورة التي تزيد احتمال الإصابة بسرطان الثدي:Risk factors that increase the risk of developing breast cancer:

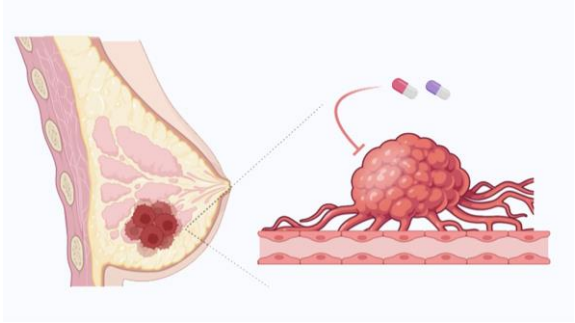
سرطان الثدي ليس مرضاً سارياً أو معدياً. وخلافاً لبعض أنواع السرطان التي لها أسباب مرتبطة بالعدوى، مثل عدوى فيروس الورم الحُلَيْميّ البشري وسرطان عنق الرحم،

لا توجد عدوى فيروسية أو جرثومية معروفة مرتبطة بتطور سرطان الثدي.

ونصف سرطانات الثدي تقريباً تصيب نساءً ليس لديهن عوامل خطر محددة للإصابة بسرطان الثدي بخلاف الجنس (أنثى) والعمر (أكثر من ٤٠ عاماً).

وتزيد عوامل معينة خطر الإصابة بسرطان الثدي بما فيها: Certain factors increase the risk of breast cancer, including:

- التقدم في العمر والسمنة Aging and obesity
- وتعاطي الكحول alcohol abuse على نحو ضار
- ووجود سوابق إصابة بسرطان الثدي في الأسرة، وسوابق تعرض للإشعاع And the presence of a history of breast cancer in the family, and a history of exposure to radiation
- وسجل الصحة الإنجابية reproductive health record (مثل العمر عند بداية الدورة الشهرية وعند الحمل الأول)
- وتعاطي التبغ tobacco use
- والعلاج الهرموني التالي لسن اليأس.postmenopausal hormone therapy



وتشمل الخيارات السلوكية والتدخلات ذات الصلة التى تقلل من خطر الإصابة بسرطان الثدي: Behavioral options and related interventions that reduce breast cancer risk include:

- الرضاعة الطبيعية المطولة Prolonged breastfeeding
- النشاط البدني المنتظم regular physical activity
- التحكم في الوزن Weight control
- الحد من تعاطي الكحول على نحو ضار Reducing the harmful use of alcohol
- تجنب التعرض لدخان التبغ Avoid exposure to tobacco smoke
- تفادي استخدام الهرمونات لفترة مطولة Avoid prolonged use of hormones
- تجنب التعرض المفرط للإشعاع Avoid excessive exposure to radiation

ويرتفع خطر الإصابة بوجود سوابق عائلية لسرطان الثدي، بيد أن غالبية النساء المصابات بسرطان الثدي ليس لديهن سوابق عائلية معروفة بشأن هذا المرض. ولا يعني بالضرورة عدم وجود سوابق عائلية معروفة أن المرأة تواجه خطراً أقل.

العوامل المسببة لسرطان الثدي Breast cancer causing factors

أسباب مرض سرطان الثدي غير معروفة ومفهومة تماماً، حيث إن هناك مجموعة من العوامل المترابطة، ومنها العامل الوراثي، والعامل الهرموني، والعوامل البيئية، والبيولوجيا الاجتماعية، وفيزيولوجيا الأعضاء، يمكن أن تؤثر في تطوره، بالإضافة إلى عوامل الخطورة الأخرى، مثل: اضطرابات تكاثر الثدي التي لها علاقة بتطور سرطان الثدي، وخاصة إذا أظهرت الخزعة تضخماً نموذجياً (A typical hyperplasia) ، ومع ذلك فإن ٧٠% من مرضى السرطان لا يمكن تحديد عوامل خطورة لديهم.

- **١-العامل الوراثي genetic factor**

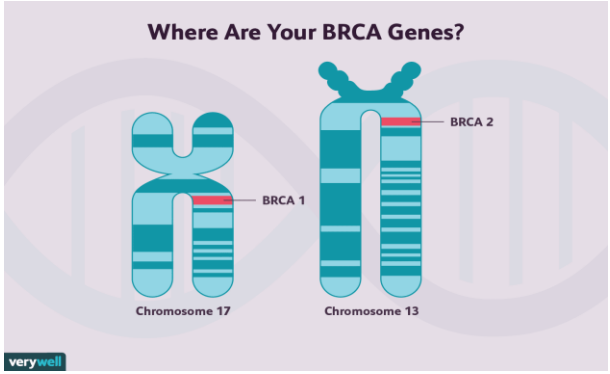
وجود تاريخ عائلي للإصابة بسرطان الثدي في الأقارب من الدرجة الأولى (الأم، الأخت، البنت) يزيد من خطر الإصابة به.

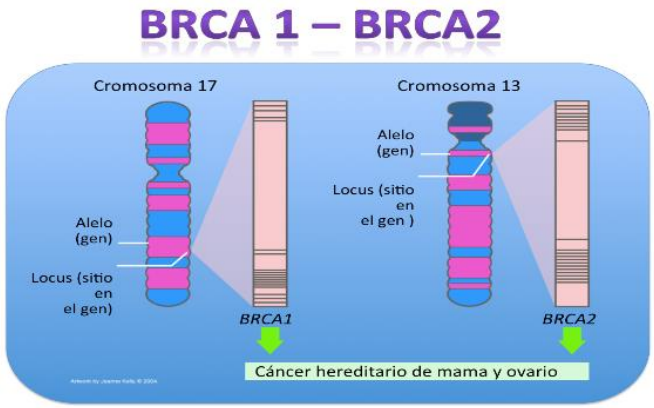
- والخطر يعتمد فيما إذا كان السرطان ثنائياً في الثديين، وحدث في فترة ما قبل الطمث أو انقطاعه؛ إذ إن خطر الإصابة يصل إلى ثلاثة أضعاف أولئك الذين لا يوجد لديهم تاريخ عائلي.
- ونسبة احتمال وجود عامل وراثي تتراوح بين ٥ - ١٠% من حالات سرطان الثدي، ويزداد احتمال وجود هذا العامل بوجود العديد من الأقارب المصابين، وبحدوث السرطان بعمر أصغر.
- وهناك نوعان من الجينات مجموعة(BRCA): BRCA1,BRCA2 و تشكل سبب معظم حالات سرطان الثدي الوراثية.

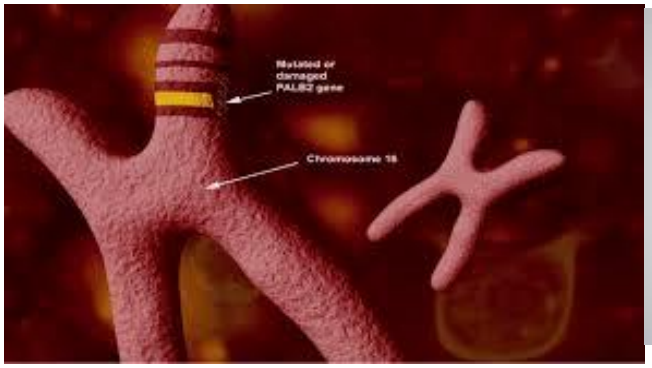
تزيد بعض الطفرات الجينية الموروثة "العالية الانتفاذ" بشكل كبير من خطر الإصابة بسرطان الثدي، وأهمها :

١. طفرات الجينات BRCA1 و BRCA2
٢. و طفرات PALB2 partner and localizer.
٣. طفرات TP53 Tumor protein 53 mutation

ويمكن للنساء اللواتي يتبين أن لديهن طفرات في هذه الجينات الرئيسية أن ينظرن في استراتيجيات الحد من المخاطر مثل إجراء استئصال جراحي للثديين كليهما. ولا يتعلق النظر في هذا النهج الباضع بشدة إلا بعدد محدود جداً من النساء، وينبغي تقييمه بعناية مع مراعاة جميع البدائل وعدم التسرع فيه.


Where Are Your BRCA Genes?
BRCA 1
BRCA 2
Chromosome 17
Chromosome 13
verywell


BRCA 1 – BRCA2
Cromosoma 17
Cromosoma 13
Alelo (gen)
Locus (sitio en el gen)
Alelo (gen)
Locus (sitio en el gen)
BRCA1
BRCA2
Cáncer hereditario de mama y ovario

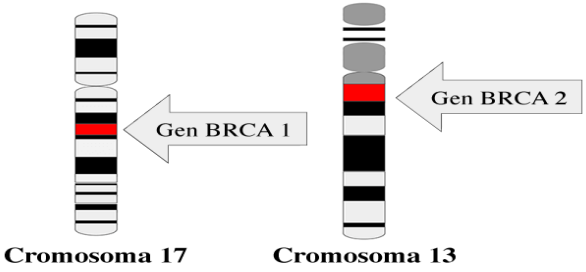

Mutated or damaged PALB2 gene
Chromosome 16

The
PALB2
Gene

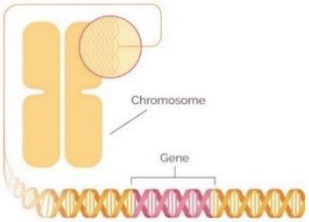
أولاً : طفرات BRCA2, BRCA1

- تعدُّ قرابةُ الـ ١٠% من حالات سرطان الثدي ناتجة عن عيب وراثي معروف ،(طفرة جينية)، موروث من أحد الوالدين. ، وتتمثَّل عادةً بأحد الجينَيْن:
  - BRCA1 BReast-CAncer-1 وتتوضع على الصبغي ١٧
  - أو BRCA2. BReast-CAncer-2 وتتوضع على الصبغي ١٣

- لكُلٍّ من هذين الجينين دورٌ في التحكم في دورة الخلية، أي أنّهما يؤثّران على وتيرة انقسام الخلية وعلى إصلاح تلف الحمض النووي DNA.
- عندما يتلف أحد هذين الجينَين، تزداد احتمالية تكوين خلايا سرطانية في النسيج، سوءاً في الثدي أو في المبايض، على سبيل المثال.
- الجينات هي مقاطع من الحمض النووي (DNA)، موجودة في الكروموزومات التي تحمل معلوماتنا الوراثية.
- الجينان BRCA1 و BRCA2 يُساعِدان الجسم على حماية نفسه من سرطان الثدي ومن سرطان المبايض، وذلك بسبب دور كُلٍّ منهما في العمل كمُثَبِّط للأورام، عبر تحكّمه في انقسام الخلية وإصلاح تلف الحمض النووي DNA، الذي يمكن أن يسبب انقسام الخلايا بشكل لا يمكن السيطرة عليه.



- **المعلومات الموجودة في هذين الجينين مسؤولةٌ عن:**
  - تحديد الوقت المناسب لانقسام الخلايا،
  - وتيرةِ نموّها
  - وموعد موتها المبرمج Apoptosis
- قد تؤثر طفرات معيّنة في أحد الجينين على قُدرةِ أدائه لوظيفته، الأمرالذي يؤدي إلى انقسام خلايا الثدي والمبايض بشكلٍ متسارعٍ غير خاضعٍ للرقابة، وبالتالي تتكوّن الأورام.
- تبلغ احتماليّة الإصابة لدى النساء اللّواتي ورثن نسخة مشوّهة لأحد هذين الجينَين من الوالدين،



  - نسبةً تصل حتّى ٨٧% بسرطان الثدي ،
  - وكذلك هنّ معرّضاتٌ بنسبةٍ تصل حتّى ٤٤% للإصابة بسرطان المبايض.
- بدون هذه العيوب، ينخفض خطر الإصابة بسرطان الثدي إلى ٨%، فقط، وينخفض خطر الإصابة بسرطان المبايض إلى أقل من ٢%.
- **١-المورثة BRCA1**

BRCA1 ، كما ذكرنا آنفًا، هو جين ينتمي إلى عائلة مُثَبِّطات الأورام، وهو مسؤول عن إصلاح تلف الحمض النووي DNA في العديد من أنسجة الجسم، ومن بينها الثدي.

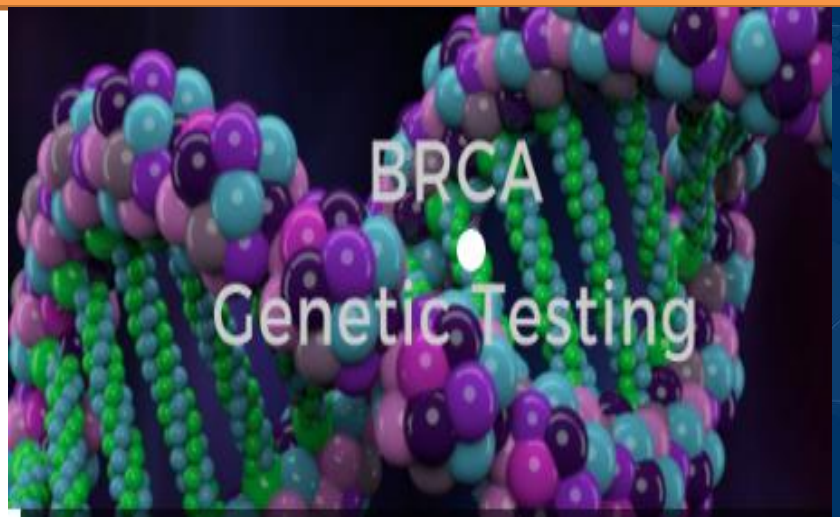
إلى جانب ذلك، فإنَّه يلعب دورًا في التحكم في عملية النسخ الجيني (Transcription).

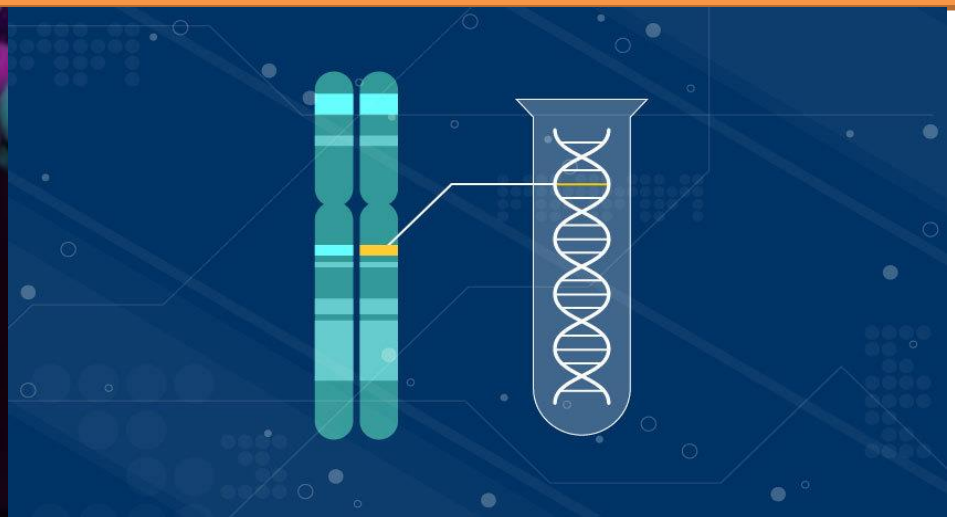
يقوم هذا الجين بإصلاح الكسور التي يتم إنشاؤها على جانبي اللولب المزدوج للحمض النووي، باستخدام الجزء المقابل من نفس الكروموزوم الثاني المتماثل، وأحيانًا على الجانب الآخر من نفس الكروموزوم التالف (بحسب المرحلة في دورة الخلية)، وهكذا يمنع ضياع المعلومات الوراثية.

- ٢-المورثة BRCA2

- على الرغم من الاختلاف الهيكلي الكبير بين الجينين، يؤدّي الجين BRCA2 دورًا مشابهًا جدًّا لدور الجين BRCA1

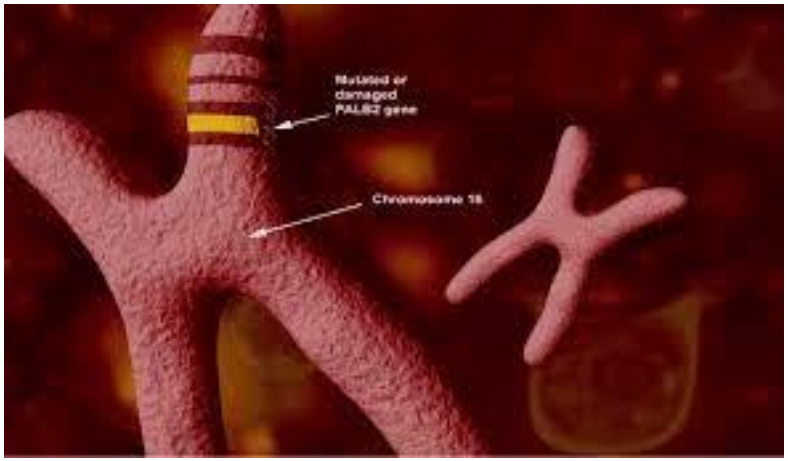
- BRCA2 . ،ينتمي هو أيضًا، إلى عائلة الجينات المُثَبِّطَة للورم ، وله دورٌ هام في إصلاح تلف الحمض النووي.
- قد يؤدي وجود طفرة في أحد هذين الجينين إلى ضعف في أدائِه، ونتيجة لذلك، يزداد احتمال الإصابة بسرطان الثدي بمئات النسب المئويَّة.
- العديد من النساء اللَّواتي يتم تشخيصهن كحاملات للجينات التَّالفة يقُمنَ بإجراء عملية استئصال مُبكر للثَّدي، لتجنُّب الإصابة بالمرض القاتل، مُسبَقًا.
- لسوء الحظ، حتى الآن، لم يجد العلم طريقة لإصلاح هذه الطفراتِ لدى البشر ولكن الدراسات البحثية الوراثية تحمل افاقاً واعدة بعلاج السرطان الوراثي
- مع ذلك، نظرًا لأنه تم بالفعل تحديد الجينات واستنساخها، يمكن، بواسطة فحص مسحة لعابية(الاختبار الجيني) genetic screening(لكنه مكلف)، تحديد كون المرأة حاملة للجين التالف أم لا.





ثانياً : طفرة PALB2 Partner and Localizer Mutation :

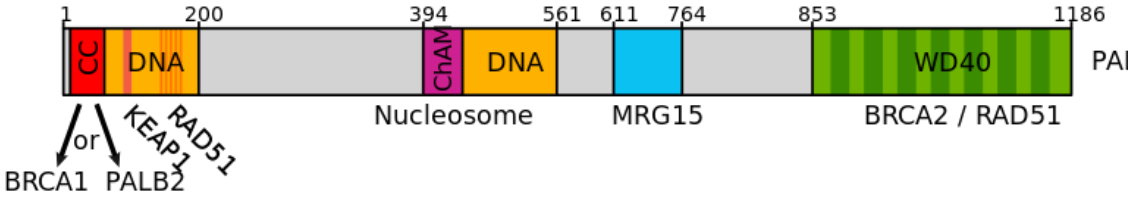
- الجين يتوضع على الصبغي ١٦
- الطفرة في جين PALB2 موروثة بطريقة وراثية سائدة وهذا يعني أن الأطفال والأخوة والأخوات وآباء الأفراد المصابين بطفرة PALB2 لديهم فرصة بنسبة ٥٠% للإصابة بهذه الطفرة .
- يعمل الجين PALB2 مع الجين BRCA2 لإصلاح تلف الحمض النووي DNA

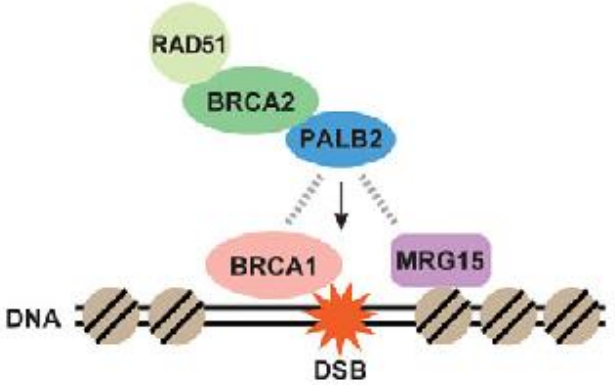


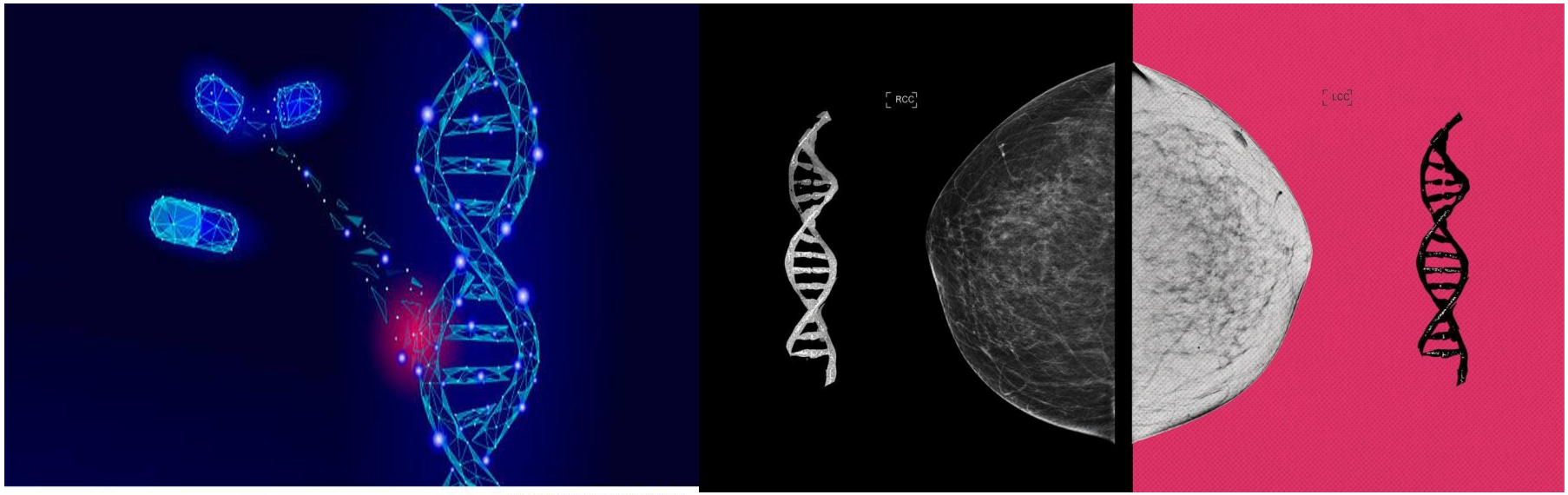
❖ مخاطر الإصابة بالسرطان عند حاملي طفرة مورثة PALB2 :

تظهر الدراسات أن حاملي طفرة PALB2 معرضون لخطر متزايد بـ :

- سرطان الثدي بنسبة ٥٣% للإناث و ١% للذكور.
- ٥% سرطان المبيض.
- ٣% لسرطان البروستات .







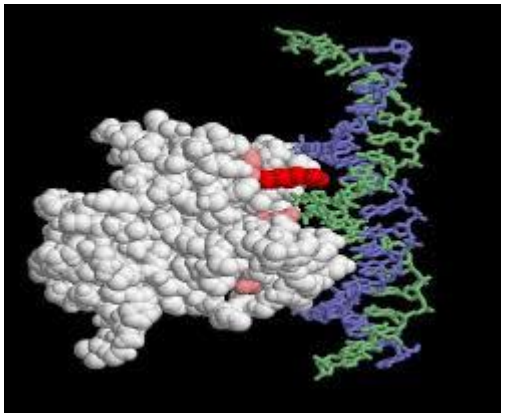
PICTURE CREDIT ISTOCK

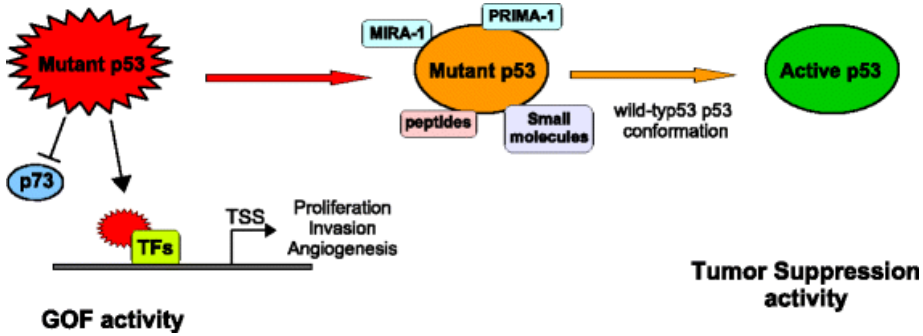
طفرة الجين PALB2 على الصبغي ١٦ تزيد من نسبة سرطان الثدي بنسبة ٥٣%

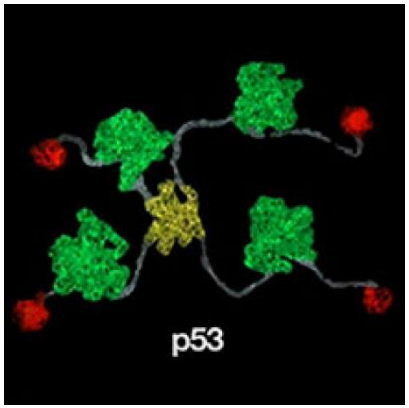
ثالثاً : طفرة الجين Mutation Protein 53 P53 :

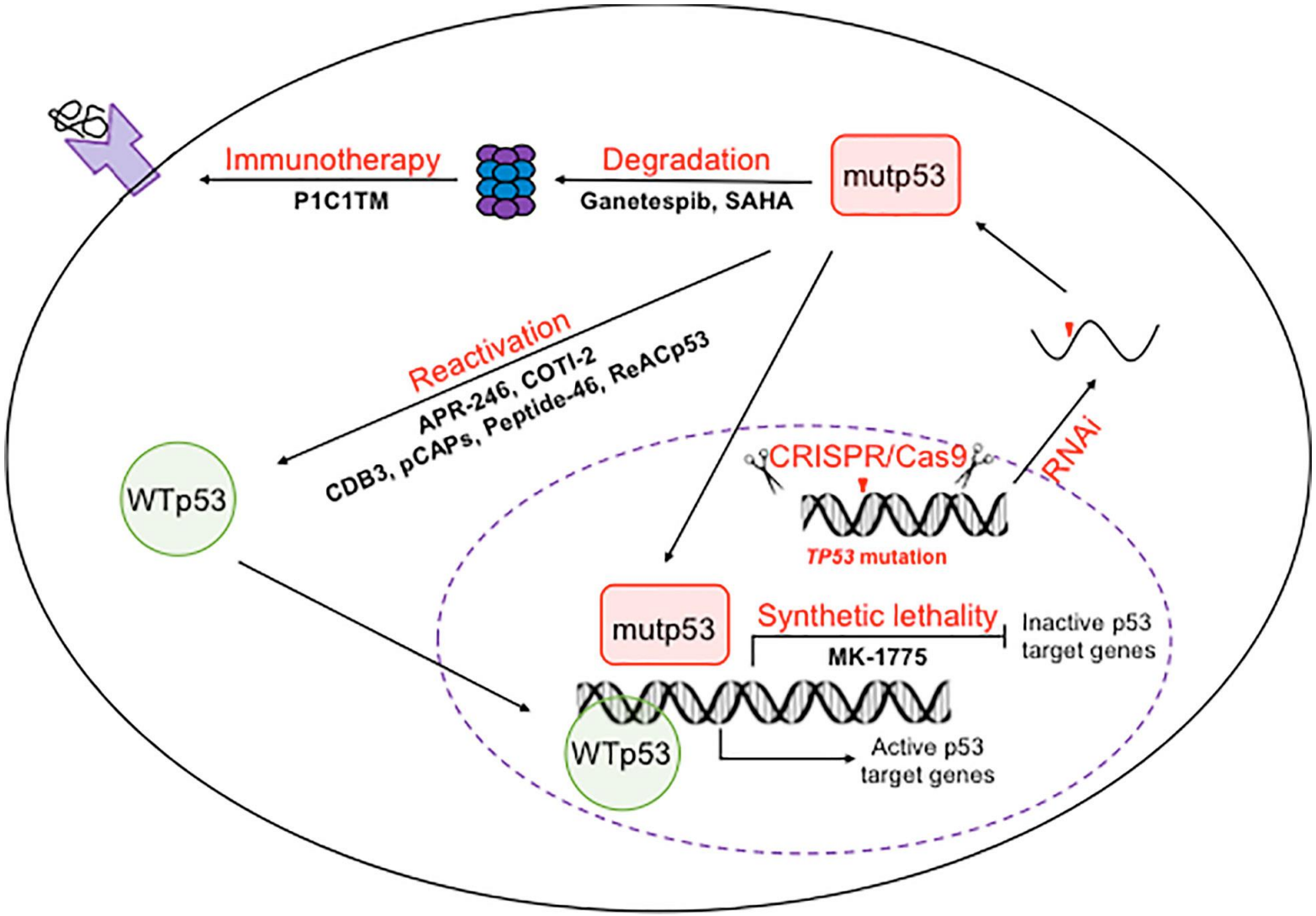
- يعرف البروتين ٥٣ مثبط الورم
- هو جين مثبط للأورام في البشر وهو مشفر بواسطة المورثة TP53 في الصبغي ١٧
- يلعب هذا الجين دور رئيسي في كبح الأورام والوقاية من السرطان وبالتالي وصف البروتين P53 بانه حامي الجينوم أو الحارس وذلك لدوره في الحفاظ على استقرار المعلومات الوراثية من خلال منع الطفرات الوراثية .

تزيد الطفرات الجينية الموروثة العالية الانتفاذ للبروتين P53 من خطر الإصابة بسرطان الثدي .







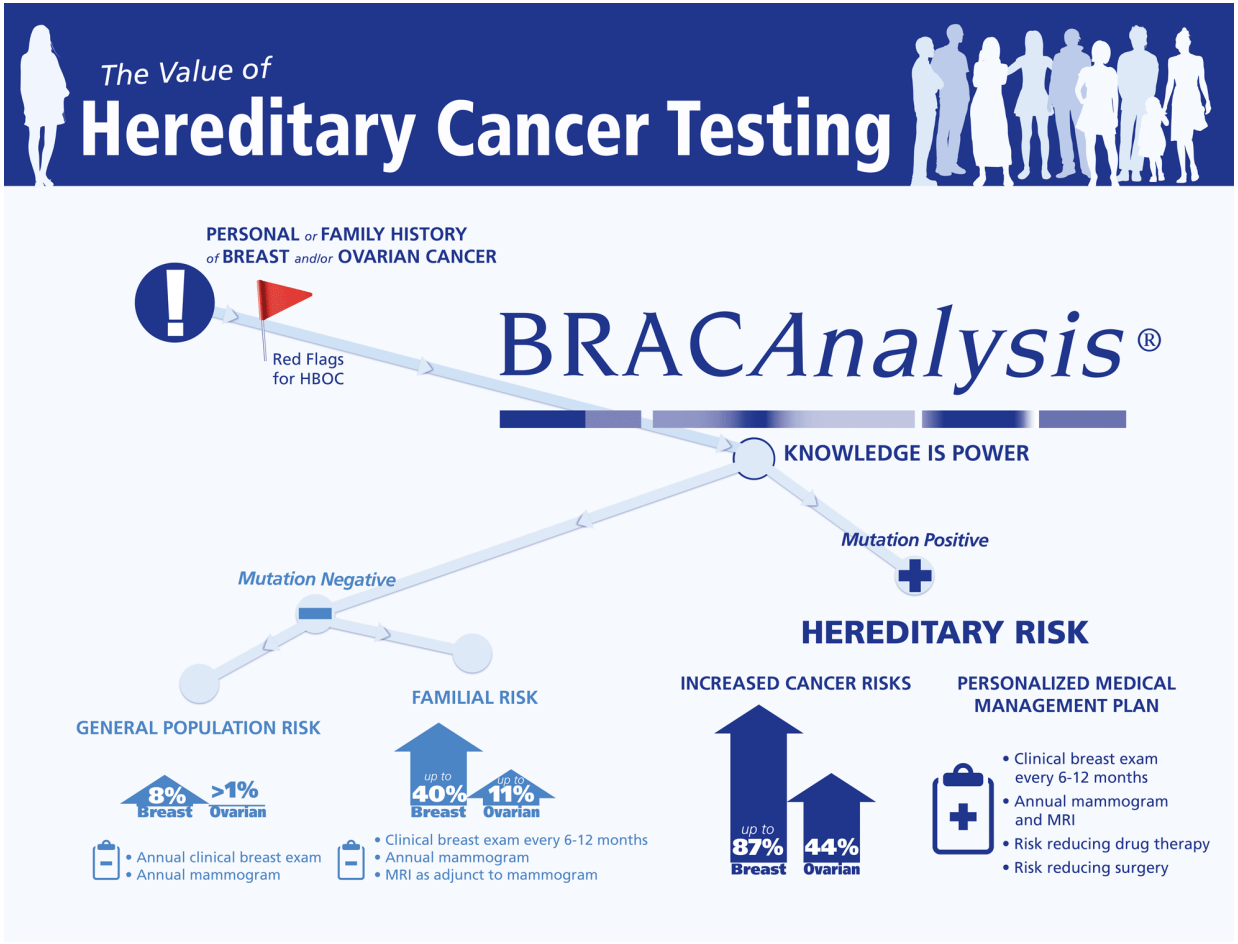

Immunotherapy
P1C1TM
Degradation
Ganetespib, SAHA
mutp53
Reactivation
APR-246, COTI-2
CDB3, pCAPs, Peptide-46, ReACp53
WTp53
CRISPR/Cas9
RNAi
TP53 mutation
mutp53
Synthetic lethality
MK-1775
Inactive p53
target genes
WTp53
Active p53
target genes

❖ متى يجب إجراء الفحص الجيني: When should genetic testing be done:

- تعتبر الاستشارة الوراثية من الدراسات المهمة للكشف عن طفرات الجينات التي تزيد من خطر الإصابة بالسرطان (تحليل DNA)
- الفحص الجيني لكل من BRCA1 و BRCA2 يندرج ضمن الفحوصات اللازمة للكشف المبكر في حال توافر العامل الوراثي الذي يعتبر عاملا من عوامل الخطورة للإصابة بسرطان الثدي؛
- يعتمد هذا التحليل على فحص الحمض النووي لتحديد الطفرات الضارة في أي واحد من هذه الجينات والتي تعتبر من الجينات التي تكشف القابلية الوراثية للإصابة بسرطان الثدي والمبيض .
- اختبار جين سرطان الثدي BRCA BRCA breast cancer gene test يحدد إذا ما كانت السيدة تحمل طفرة سرطان الثدي BRCA الموروثة أم لا.

- أصبح الفحص الجيني اليوم أكثر بساطة ويجرى عن طريق تحليل الدم او مسحة لعابية من الفم ويمكن الكشف عن عدد كبير من المورثات يصل عددها الى ٨٠ مورثة

The number of mutations can vary across different tumor types.



أهمية اختبار السرطان الوراثي

خيارات الاستشارة الوراثية

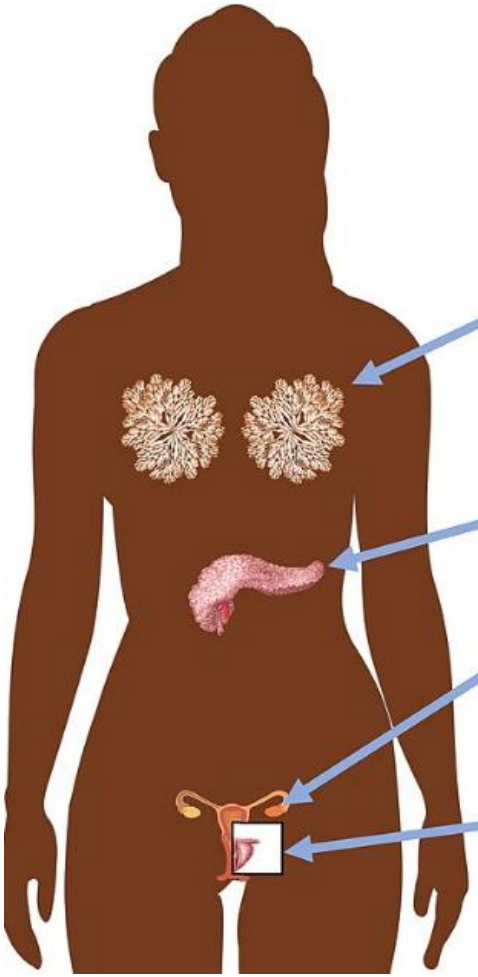
However, who are the women who should have a BRCA genetic test: ولكن، من هن السيدات اللواتي عليهن إجراء الفحص الجيني BRCA :

تكون السيدة أكثر عرضة لوجود طفرة في أحد جينات BRCA في الحالات التالية:

- A personal history of breast or ovarian cancer. تاريخ شخصي لسرطان الثدي أو سرطان المبيض.
- A family history of breast or ovarian cancer. تاريخ عائلي بسرطان الثدي أو المبيض.
- Two or more close relatives with pancreatic cancer. اثنين أو أكثر من الأقارب المصابين بسرطان البنكرياس.
- A male relative with breast cancer. قريب ذكر مصاب بسرطان الثدي.
- A relative had a genetic test and found a mutation in one of the BRCA genes. أحد الأقارب أجرى الفحص الجيني واكتشف وجود طفرة في أحد جينات BRCA.

لذلك، يُنصح النساء اللواتي لديهن قريبات أصبن بمرض سرطان الثدي أو المبيض بالقيام بهذا الفحص الجيني للكشف عن احتمال إصابتهن بسرطان الثدي أو المبيض، ومن خلال هذا الاختبار تعرف المرأة إذا ما كانت تحمل الجين المتغير عن الطبيعي المسؤول عن الإصابة بالمرض.

Cancer	Risk of Cancer		
	With BRCA1 Mutation	With BRCA2 Mutation	Without BRCA Mutation
Women			
Breast cancer by age 70	55% - 65%	45% - 47%	9%
Ovarian cancer by age 70	39%	11 - 17%	1%
2nd breast cancer in lifetime	83%	62%	15%
Men			
Breast cancer by age 70	1%	7%	0.06%



	BRCA1	BRCA2
Breast cancer:	**50% to 65%** Males: 1.2%	**40% to 55%** Males: Up to 9%
Pancreas cancer:	1-3%	2-7%
Ovarian cancer:	**40% to 65%**	**15% to 25%**
Prostate cancer:	9%	15%

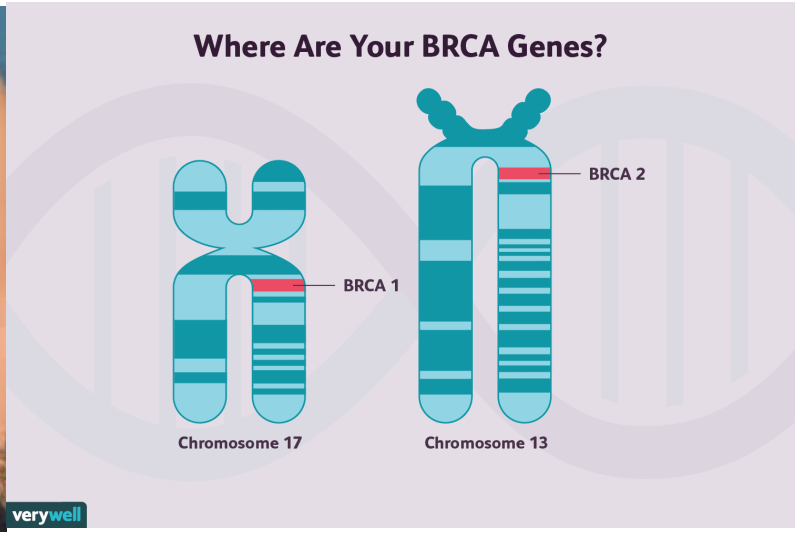
عند النساء اللواتي لديهن طفرة في الجين (BRCA1) فإن الخطر مدى الحياة للإصابة بسرطان الثدي يتراوح بين ٥٥-٨٥ % و ١٦- ٦٠ % للإصابة بسرطان المبيض.

بالنسبة للنساء حاملات طفرة في الجين (BRCA2)، فإن الخطورة للإصابة بسرطان الثدي تتراوح بين ٤٠-٦٥ % وبسرطان المبيض تتراوح بين ١١ – ٢٧%.

- يُعد حدوث حمل عند المرأة قبل سن الـ٣٠ عامل وقاية ضد الإصابة بسرطان الثدي.
- بسبب إمكانية حدوث عقم طويل الأمد فإن النساء الراغبات بالحمل قد يقررن تأخير علاج سرطان الثدي إلى حين سحب وتجميد البويضات او إجراء تلقيح اصطناعي (IVF) ثم تجميد المضغ، في حين أن نساء أخريات قد لايرغبن بتأخير العلاج وفي حال أصبحن عقيمات سوف يتقبلن الحصول على بويضات من متبرعات.

	BRCA1	BRCA2
Breast Cancer, in unaffected women (up to age 80)	60-90%	45-85%
Lifetime risk of a new cancer in the other breast in woman who have already had a breast cancer in one breast	50% 5 year risk of new breast cancer 10%	50% 5 year risk of new breast cancer 5-10%

- قد تلجأ النساء ايجابيات طفرات (BRCA1) أو (BRCA2) إلى استئصال الثدي الوقائي prophylactic mastectomy رغم أن هذا الاجراء لا يلغي تماما خطر الاصابة بسرطان الثدي،



Angelina Jolie's prophylactic mastectomy a difficult decision

❖ ٢-العوامل الهرمونية: hormonal factors:

تنظيم مستوى الهرمون مهم جداً في تطور سرطان الثدي؛ حيث إن الحمل المبكر، واستئصال المبيض في وقت مبكر يقللان من حدوث ورم بالثدي.

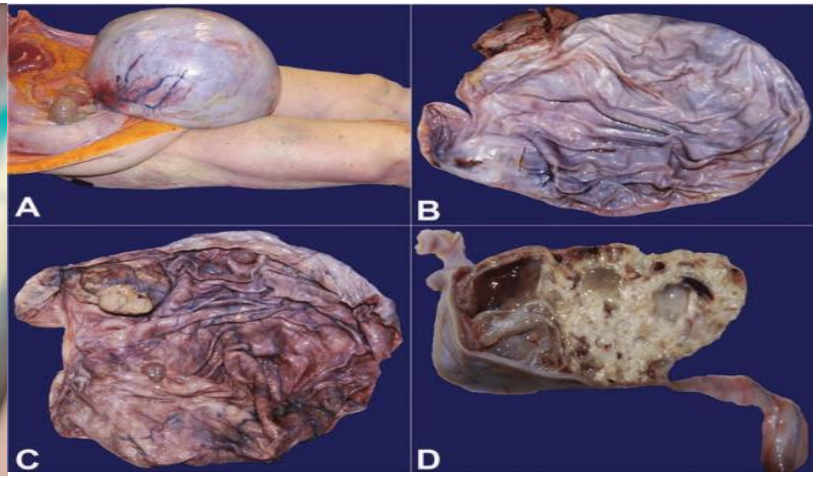
بالمقابل يرتبط انقطاع الطمث المتأخر مع زيادة الإصابة بسرطان الثدي.

يذكر أن كثيراً من العوامل الهرمونية مثل:

- طول فترة النشاط الإنجابي، length of reproductive activity,
- وتعدد الولادات، multiple births,
- وتأخر إنجاب الطفل الأول Delayed having the first child ، تؤدي إلى زيادة التعرض لمستويات عالية من الأستروجين خلال الدورة الشهرية للطمث.
- كما أن أورام المبيض ovarian tumors التي تزيد من مستوى الأستروجين Increase estrogen level ترتبط مع زيادة حدوث سرطان الثدي عند النساء بعد سن اليأس.
- ومن العوامل التي تؤثر - أيضاً - في التوازن الهرموني، وتزيد من احتمال حدوث سرطان الثدي استخدام موانع الحمل الفموية Use of oral contraceptives،
- والعلاج بالهرمونات بعد انقطاع الطمث Postmenopausal hormone therapy ؛ للتخفيف من أعراض انقطاع الطمث.
- فقد لوحظ زيادة خفيفة في خطر الإصابة بسرطان الثدي لدى مستخدمات موانع الحمل الفموية، وهذا الخطر ينخفض بعد توقف استخدامها، وبعد مرور ١٠ سنوات على توقف استخدامها يصبح الخطر غير ملحوظ.

❖ وأظهرت نتائج دراسة حديثة أجريت مؤخراً في أمريكا على نحو ١٦٠٠٠٠ امرأة على مدى خمس سنوات؛ لتقييم فوائد ومخاطر استخدام المعالجة الهرمونية المشتركة، أن خطر الإصابة بسرطان الثدي يزيد بنسبة ٢٦% في النساء اللواتي استخدمن العلاج الهرموني المشترك (والذي يحوي الأستروجين والبروجسترون معاً) مقارنة باللواتي لم يستخدمن هذا العلاج.

Contraceptive pill
shutterstock


A
B
C
D

❖ ٣-العوامل البيئية: :Environmental factors

العامل البيئي الرئيس الذي له صلة مباشرة بسرطان الثدي هو الإشعاع النووي. nuclear radiation

- وقد أظهرت الدراسات الوبائية أن النساء اللواتي تعرضن للإشعاع بسبب الحرب النووية، وخلال الإجراءات التشخيصية والعلاجية لديهن زيادة في خطر الإصابة بسرطان الثدي.
- كما أن المعالجة الشعاعية لورم خبيث على الصدر، لاسيما سرطان الغدد اللمفاوية (مرض هودجكين)، وسرطان الغدة الدرقية، ترتبط بزيادة احتمال الإصابة بسرطان الثدي، وأن التعرض لهذا الإشعاع بعد سن الأربعين يؤدي إلى زيادة ضئيلة في خطر الإصابة، في حين يرتبط التعرض للإشعاع في مرحلة المراهقة بخطر أكبر للإصابة بسرطان الثدي.

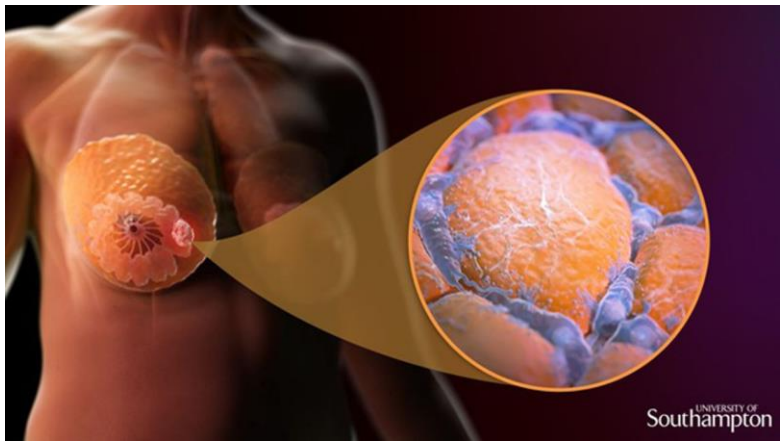
❖ ٤-العوامل الاجتماعية البيولوجية Social and Enviromenta factors

- ❑ العمر والجنس من عوامل الخطورة المرتبطة بسرطان الثدي؛ حيث إن ٧٥% من حالات سرطان الثدي الجديدة في جميع أنحاء العالم، و٨٤% من وفيات سرطان الثدي تحدث عند النساء بعمر ٥٠ سنة فأكثر.
- ❑ وقد يؤثر نمط الغذاء ومدى تحقيق التوازن الغذائى فى احتمال الإصابة بسرطان الثدي؛
  - ➢ حيث إن الإكثار من تناول الفواكه والخضراوات يقلل من خطر نمو سرطان الثدي،
  - ➢ في حين أن الغذاء الغني بالدهون يزيد من خطر الإصابة.
  - ➢ وتزيد السمنة لدى السيدة في مرحلة ما بعد سن اليأس من خطر الإصابة بسرطان الثدي، وهذا الارتباط لم يلحظ عند السيدات في مرحلة ماقبل انقطاع الطمث

الاعراض Symptoms :

لا يظهر سرطان الثدي في معظم الحالات أعراضاً في مراحله المبكرة، وإنما تظهر الأعراض عندما يكبر وينمو . ويحدث سرطان الثدي في بعض الأحيان تغيرات في مظهر الثدي، أو الإحساس به، وتشمل هذه التغيرات الأعراض والعلامات التالية:

- كتلة في منطقة الثدي، أو الإبط لم تكن موجودة سابقاً، أو كتلة قد تغيرت. A lump in the breast area, a lump in the armpit that was not previously present, or a lump that has changed.
- تغير في شكل الثدي أو حجمه . A change in the shape or size of the breast.
- ألم جديد، مستمر ولا يزول، في الثدي أو الحلمة . New, persistent pain that does not go away, in the breast or nipple.
- تقشر، واحمرار، وانتفاخ، وتنقير أو تجعد، في مكان ما من جلد الثدي أو الحلمة . (علامة قشرة البرتقال) crusting, redness, swelling, dimpling or puckering, somewhere on the skin of the breast or nipple
- تغيرات في مظهر الحلمة (حلمة غائرة لم تكن كذلك فيما مضى.) Changes in the appearance of the nipple (a sunken nipple that was not previously).
- إفرازات من الحلمة. Discharge from the nipple.



❖ أهمية الكشف المبكر عن سرطان الثدي : The importance of early detection of breast cancer

❖ أولاً : أهمية الكشف المبكر بالماموغرام: :The importance of early detection with a mammogram

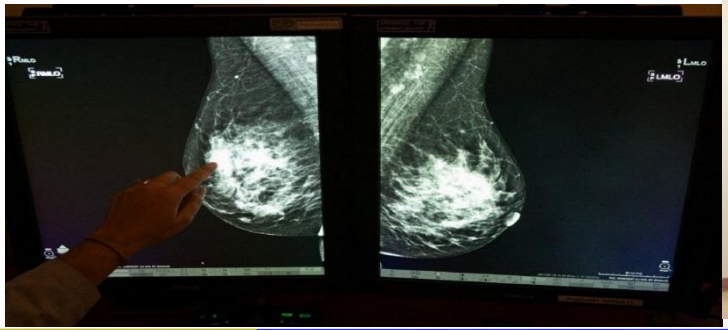
•الكشف المبكر من أهم استراتيجيات الوقاية الثانوية.

الهدف منه:

- تشخيص سرطان الثدي بمراحل المرض المبكرة،
- وتسهيل وسائل الوصول لمزيد من إجراءات التشخيص والمعالجة في المستشفيات.

- يجرى الكشف المبكر من أجل تحسين نوعية ونتيجة معالجة حالات سرطان الثدي، وزيادة معدل الشفاء إلى أكثر من ٩٥%، وخفض معدل الوفيات بنسبة قد تصل إلى ٣٠% ويتضمن : .
  - صور الثدي الشعاعية ثلاثية الأبعاد .
  - تصوير الثدي بالدمج المقطعي : ويستخدم الأشعة السينية لتجميع صور عدة للثدي من زوايا مختلفة وتركب هذه الصور معاً باستخدام جهاز كمبيوتر لتكوين صورة ثلاثية الأبعاد للثدي

- يعد تصوير الثدي ثلاثي الأبعاد مع الدمج المقطعي أكثر دقة من التصوير الثلاثي الأبعاد . وينصح بإجراءه مرة كل سنة أو سنتين من عمر الأربعين فصاعداً لأنه الأفضل .

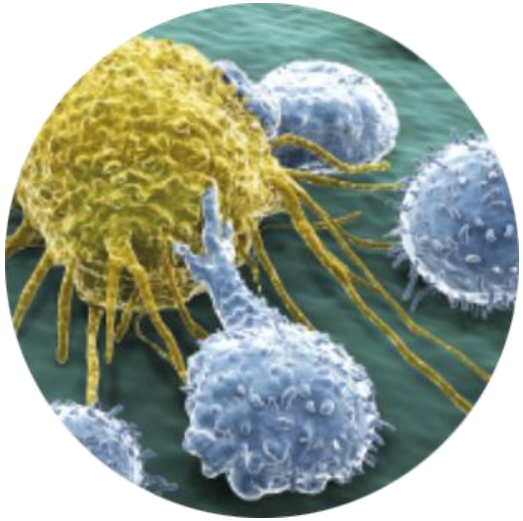


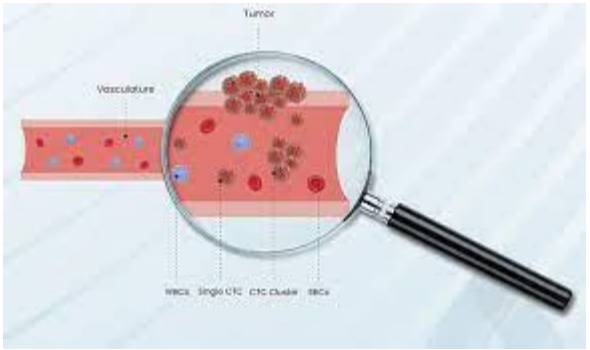
ثانيا: الخزعة السائلة أو اختبار فحص الدم liquid biopsy or Trucheck blood test test Trucheck

- أظهرت دراسات جديدة أن الخزعة السائلة التي يتم إجراؤها على عينات المصل المأخوذة من مرضى سرطان الثدي أفضل وأكثر دقة في الكشف المبكر عن سرطان الثدي وهي تتفوق على صورة الماموغرام ب ٥ % .
- تعتبر الخزعة السائلة تغييراً في قواعد اللعبة للكشف المبكر عن سرطان الثدي اذ تسلط الضوء على الخلايا السرطانية المنتشرة بالدم .
- يمكن لهذا الاختبار كشف ٩٢% من حالات سرطان الثدي (د. كفاح مقبل)
- الاختبار حاصل على موافقة اوروبية للاستخدام في النساء فوق سن الاربعين
- مبدأ الاختبار : عينة من الدم ٥ مل

ويتم رصد الخلايا السرطانية المنتشرة cancer transfusion cells (CTCs) من خلال رصد المؤشرات الحيوية الصادرة عن الخلايا السرطانية

- الحمض النووي الخالي من الخلايا الذي تطلقه الخلايا السرطانية
- الطفرات المميزة لسرطان الثدي في الحمض النووي الخالي من الخلايا
- الخلايا السرطانية أو الحويصلات خارج الخلوية .





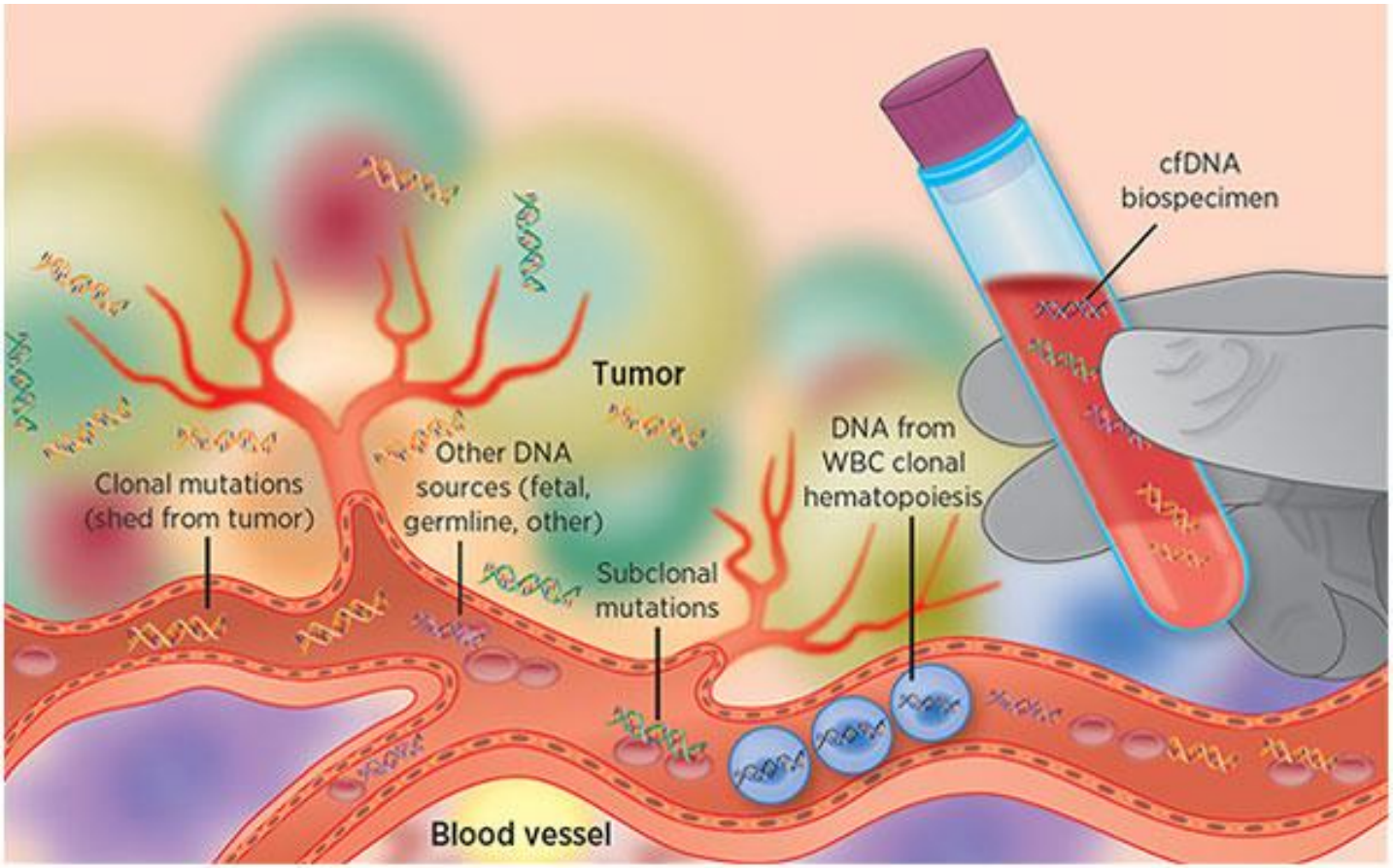
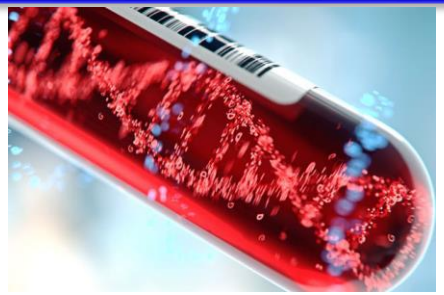


Figure originally published in Clin Cancer Res; Published OnlineFirst May 10, 2018.



- **ميزات الخزعة السائلة : characteristics of liquid biopsy:**

١. سهولة وأمان وتكرار أخذ العينات
٢. الاختبار يمكن أن يحل محل تصوير الثدي بالأشعة السينية (ماموغرام)
٣. يمكن إجراء الاختبار بأقل قدر من التجهيزات والموارد
٤. يمكن للفحص الكشف عن أكثر من ٧٠نوع من السرطانات

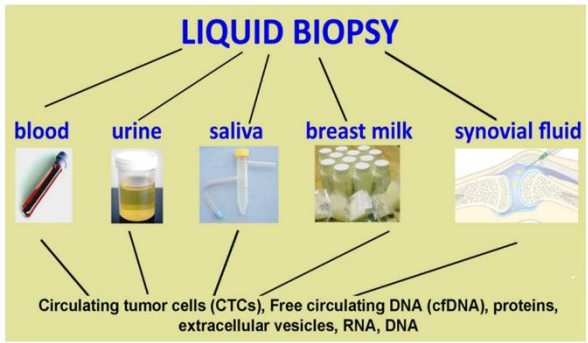
ويوفر تشخيصاً مبكراً بدقة إجمالية تصل إلى ٩٢% وإمكانية تحديد نوع السرطان بنسبة ٩٩% (سرطان بروستات – أمعاء.....)

- **مصادر الخزعة السائلة Liquid biopsy sources**

- الدم blood
- البول urine
- اللعاب saliva
- حليب الثدي Breast milk
- السائل المفصلي articular fluid

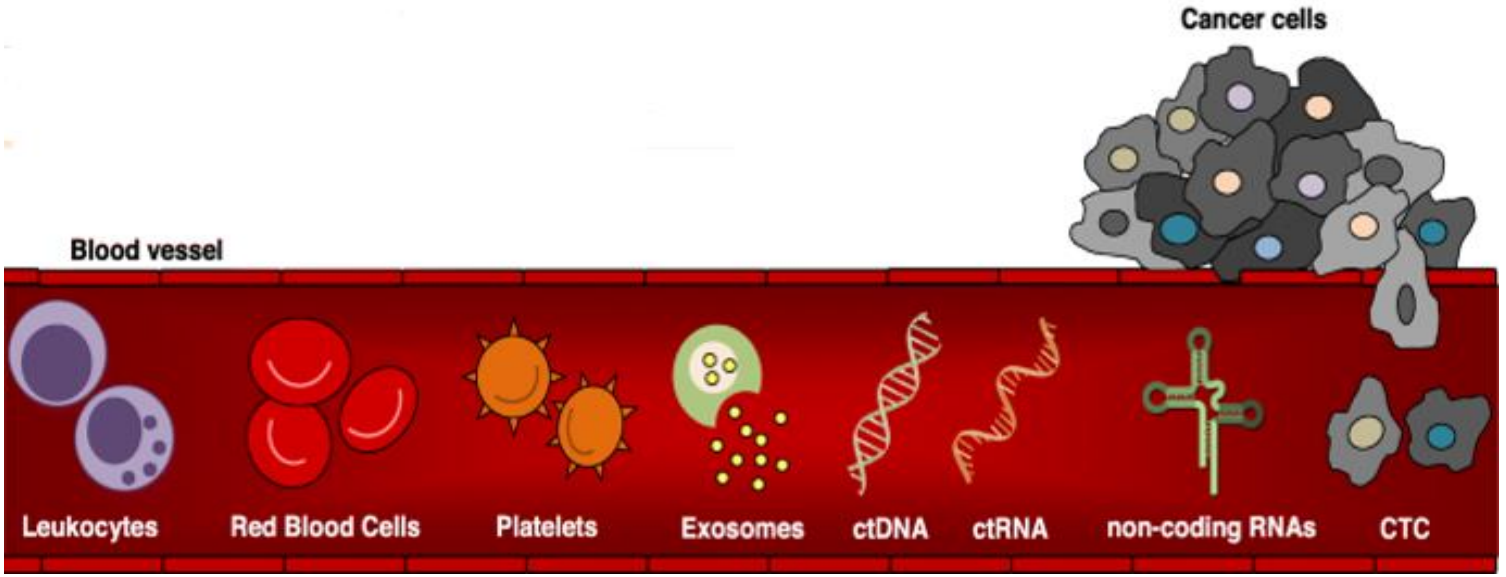
نسبة إيجابية كشف السرطان باستخدام أختبار Trucheck حسب مراحل سرطان الثدي : Cancer detection positivity rate using the Trucheck test by breast cancer stage:

* المرحلة صفر in situ ٧٠%
* المرحلة الأولى ٨٩%
* المرحلة الثانية ٩٦%
*المرحلة الثالثة والرابعة ١٠٠%



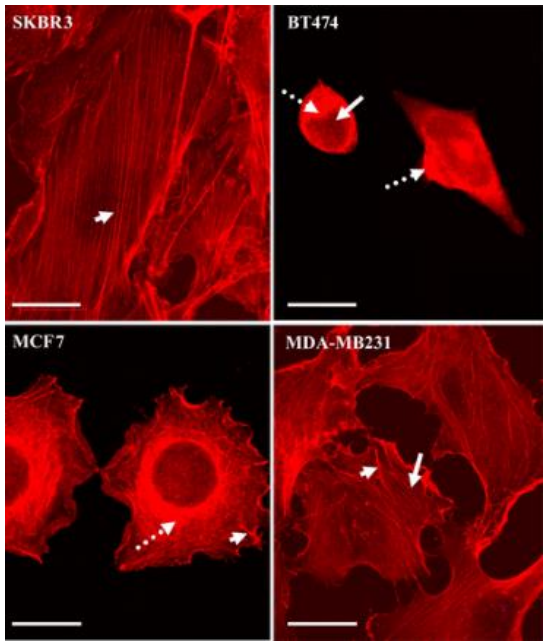
Comparison between tissue biopsy and liquid biopsy مقارنة بين الخزعة النسيجية والخزعة السائلة

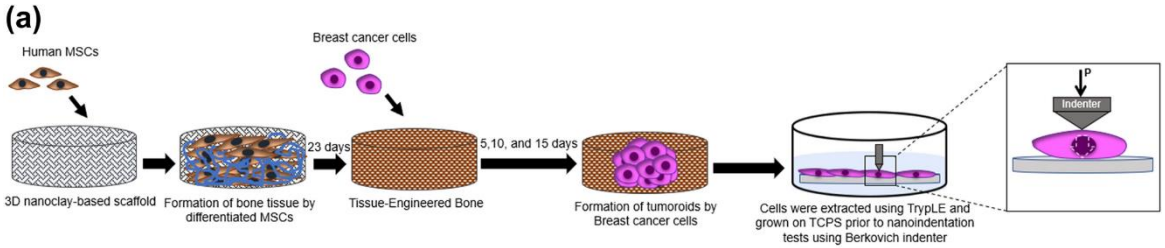
LIQUID BIOPSY	TISSUE BIOPSY	الخزعة السائلة	الخزعة النسجية
Body fluids (usually blood)	Surgery or needle biopsy	سوائل الجسم (الدم عادة)	الجراحة أو الخزعة بالإبرة
Non-invasive	Invasive and risky	غير جراحي(غير غازي)	اجراء غازي و يحمل مخاطر
Easy and repeatable	Difficult to repeat	سهل وقابل للتكرار	من الصعب التكرار
Real time detection of comprehensive cancer profile	Single snapshot over time and space	الكشف في الوقت الحقيقي عن ملف شامل للسرطان	لقطة واحدة عبر الزمان والمكان
Low sensitivity	High sensitivity	حساسية منخفضة	حساسية عالية
Lack of standardization Novel technologies used in translational research	Gold standard in clinical practice	انخفاض المعيارية في التقنيات الجديدة المستخدمة في بحوث الترجمة	المعيار الذهبي في الممارسة السريرية

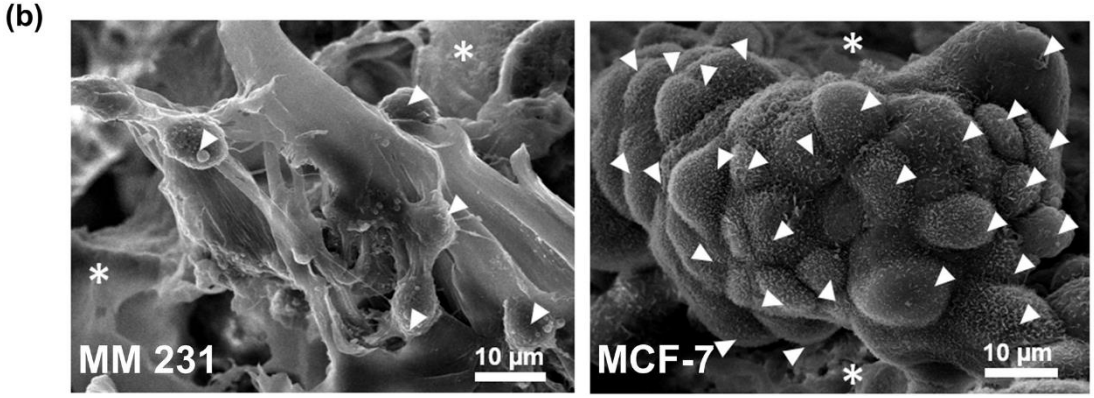


ثالثاً : آلية نانوية لاكتشاف الأورام السرطانية في بدايتها: A nanomechanism for detecting cancerous tumors at their infancy

- طريقة جديدة لاكتشاف الأورام السرطانية الصغيرة باستخدام جسيمات نانوية باعثة للضوء .
- يمكن استخدامها في رصد وتتبع أكثر من ١٠٠ نوع من السرطانات وعلاجها بطريقة ذكية .
- تعتمد التقنية الجديدة على حقن الجسم بجسيمات نانومترية باعثة للضوء تصدر منها موجات ضوئية قصيرة من الأشعة تحت الحمراء بحيث تسافر عبر مجرى الدم وتلتصق بالخلايا السرطانية الصغيرة وتعقبها خاصة بسرطان الثدي .
- تحقن الرقائق النانومترية عبر الوريد ، وتعتبر ذات أهمية قصوى في تطوير كفاءة المستشعرات الحيوية المستخدمة في الكشف عن الأمراض





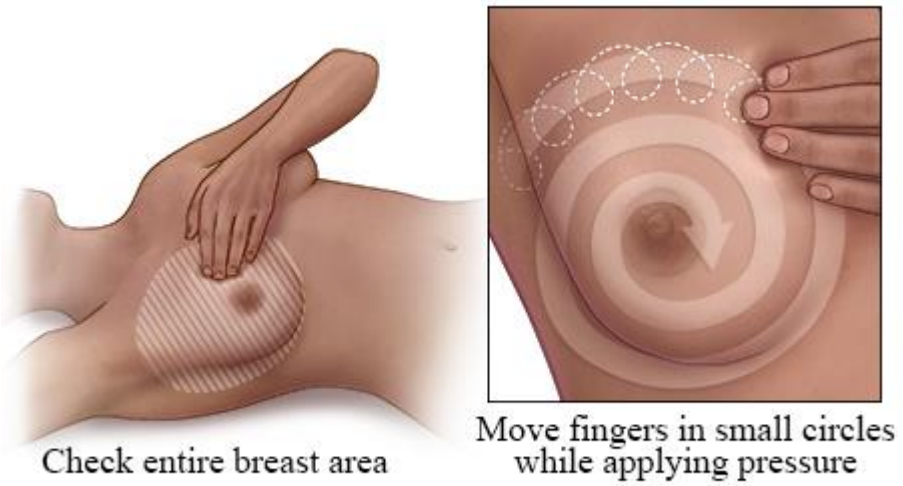


❖ طرق تشخيص سرطان الثدي: Methods for diagnosing breast cancer:

تتضمن الاختبارات والإجراءات المُستخدمة لتشخيص سرطان الثدي ما يلي:

١-فحص الثدي الذاتي Breast self examination

- هو فحص روتيني شهري تطبقه النساء للكشف عن سرطان الثدي .
- يمكن تطبيقه اما بالملاحظة أمام المراة أو بالفحص باللمس بباطن الأصابع الوسطى الثلاثة ويفضل ان تكون بوضعية الاضطجاع الظهري على السرير.
- يفضل استخدام مستويات ضغط مختلفة لجس أعماق الثدي
- يجب جس منطقة تحت الابطين لكشف وجود أي عقد لمفاوية .
- يفضل اجراء الفحص الذاتي بعد الانتهاء من فترة الدورة الطمثية الشهرية .



© 2018 Healthwise

٢. فحص الثدي الإكلينيكى Clinical breast examination . يتم فحص الثدي الإكلينيكي من قبل الطبيب لكلا الثديين والعقد اللمفاوية أسفل الإبط، ويتحسس؛ لتحري وجود أي كتل أو أي أمور أخرى غير طبيعية.

٣. التصوير الشعاعي للثدي أو الماموغرام Mammography or mammogram، وهو تصوير الثدي الشعاعي بالأشعة السينية، وذلك في حالة اكتشاف وجود أمور غير طبيعية في الفحص السريري

- يتضمن تصوير الثدي الشعاعي:
  - تصوير الثدي الشعاعي ثلاثي الأبعاد .
  - تصوير الثدي بالدمج المقطعي : ويستخدم الأشعة السينية لتجميع صور عدة للثدي من زوايا مختلفة وتركب هذه الصور معاً باستخدام جهاز كمبيوتر لتكوين صورة ثلاثية الأبعاد للثدي

- يعد تصوير الثدي ثلاثي الأبعاد مع الدمج المقطعي أكثر دقة من التصوير الثلاثي الأبعاد . وينصح بإجراءه مرة كل سنة أو سنتين من عمر الأربعين فصاعداً لأنه الأفضل .

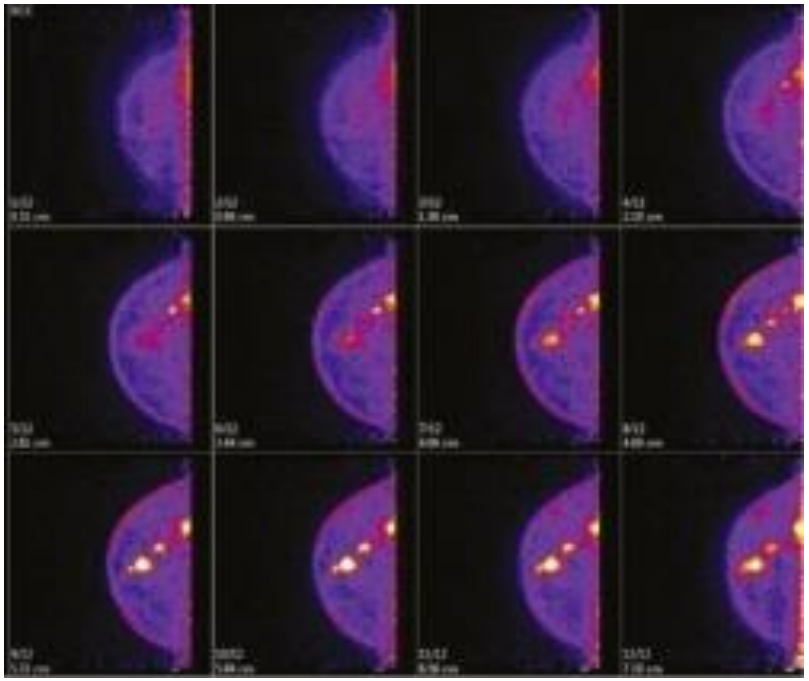
٤. التصوير بالموجات فوق الصوتية على الثدي Ultrasound of the breast. وتستخدم الموجات فوق الصوتية الموجات الصوتية لإصدار صور لبِنَى موجودة عميقاً داخل الجسم، ولتحديد ما إذا كان انتفاخ الثدي الجديد على هيئة كتلة صلبة أو تكيس ممتلئ بالسائل.

٥. تصوير الثدي بالرنين المغناطيسي (MRI). Breast MRI يستخدم جهاز التصوير بالرنين المغناطيسي موجات مغناطيسية وراديوية؛ لإنشاء صور من داخل الثدي، وعلى عكس الأنواع الأخرى من اختبارات التصوير، يستخدم الإشعاع لإنشاء الصور.

- يوصى بإجراءه للنساء الأكثر عرضة لسرطان الثدي مثل النساء اللواتي لديهن طفرات وراثية تزيد من احتمالية الإصابة بالسرطان .

٦. التصوير المقطعي بالاصدار البوزيتروني (بيتا): Tomography with positron emission tomography (beta):

- تعتمد هذه التقنية على فكرة أن الخلايا السرطانية تنمو بشكل أسرع من الخلايا الأخرى
- ومن خلال وضع علامة على السكر (الغلوكوز) والذي يعتبر وقود الخلايا
- تأخذ الخلايا التي تنمو بشكل أسرع كمية أكثر من الغلوكوز لذا تظهر فيها شذوذ على الصورة .
- ويمّكن ذلك من رؤية ما اذا انتشر سرطان الثدي في الأعضاء ولكن مشكلة هذا الفحص الأساسية هي أنه مكلف جداً ولايتوفر إلا في عدد محدود من المراكز .



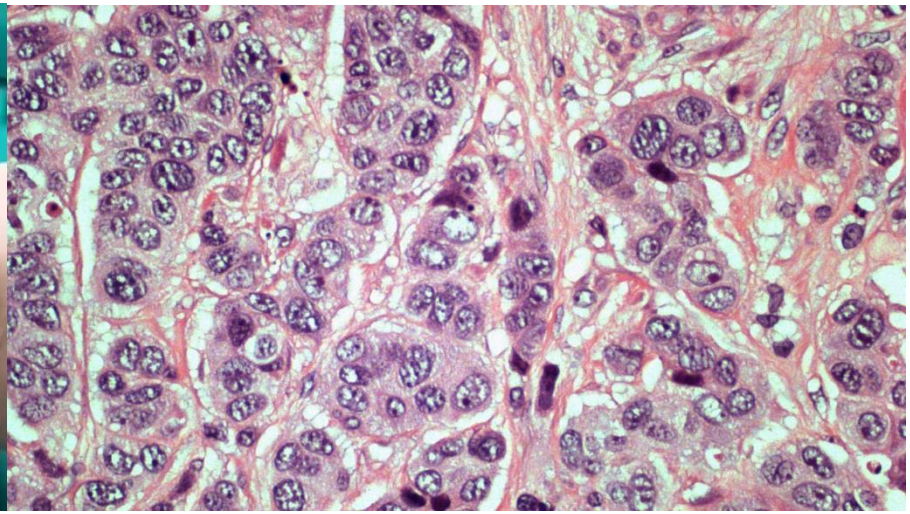
٧. استخراج عينة من خلايا الثدي للاختبار (خزعة) .Extracting a sample of breast cells for testing (biopsy)

الخزعة هي الطريقة القطعية الوحيدة لتشخيص سرطان الثدي. وفي أثناء إجراء الخزعة، يستخدم جهاز بإبرة مخصوصة، يتم توجيهه بالأشعة السينية، أو أي اختبار تصوير آخر لاستخراج مجموعة من الأنسجة من المنطقة المشتبه في إصابتها.

في كثير من الأحيان، يتم ترك علامة معدنية صغيرة في الموقع داخل صدرك بحيث يمكن تحديد المنطقة بسهولة في اختبارات التصوير المستقبلية.

ويتم إرسال عينات الخزعة إلى مخبر التشريح المرضي لتحليلها؛ حيث يحدد الخبراء:

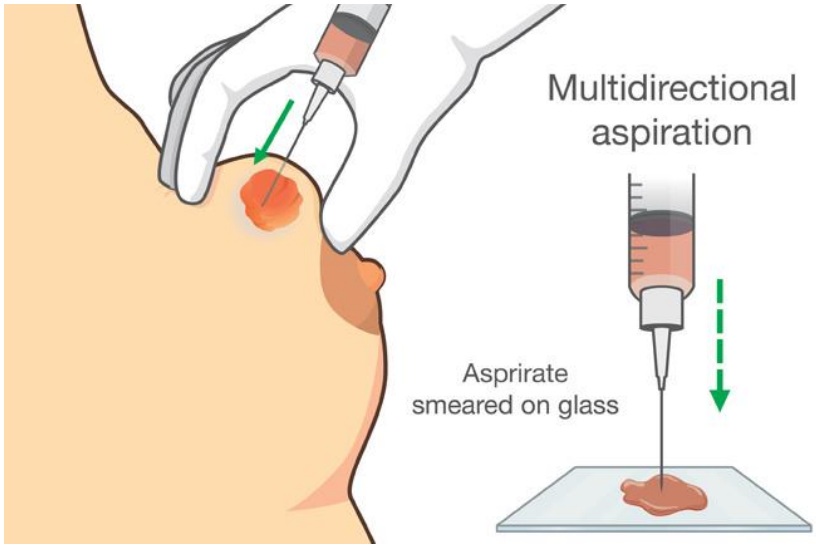
- ما إذا كانت الخلايا سرطانية أم لا.
- كما يتم أيضاً تحليل عينة الخزعة لتحديد نوع الخلايا الموجودة في سرطان الثدي
- ومدى خطورة (درجة) السرطان
- وما إذا كانت الخلايا السرطانية تحتوي على مستقبلات هرمونية أو مستقبلات أخرى يمكنها أن تؤثر في خياراتك العلاجية

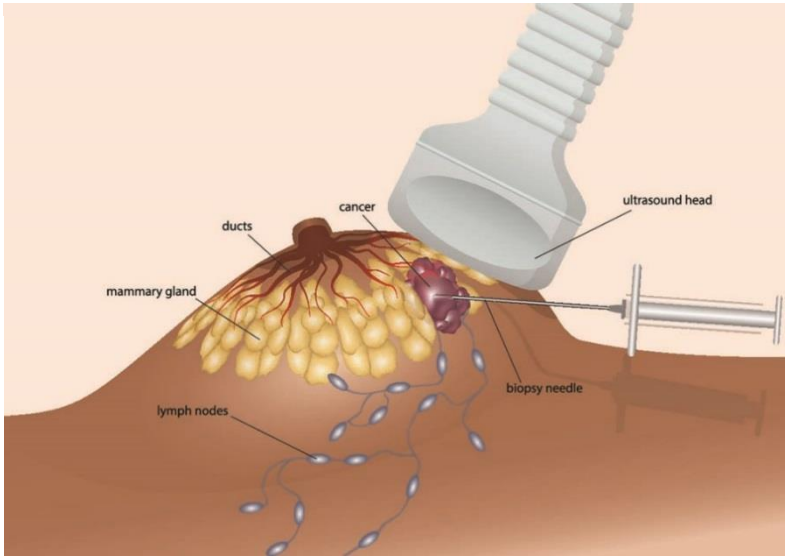


طرق اجراء خزعة الثدي Breast biopsy methods

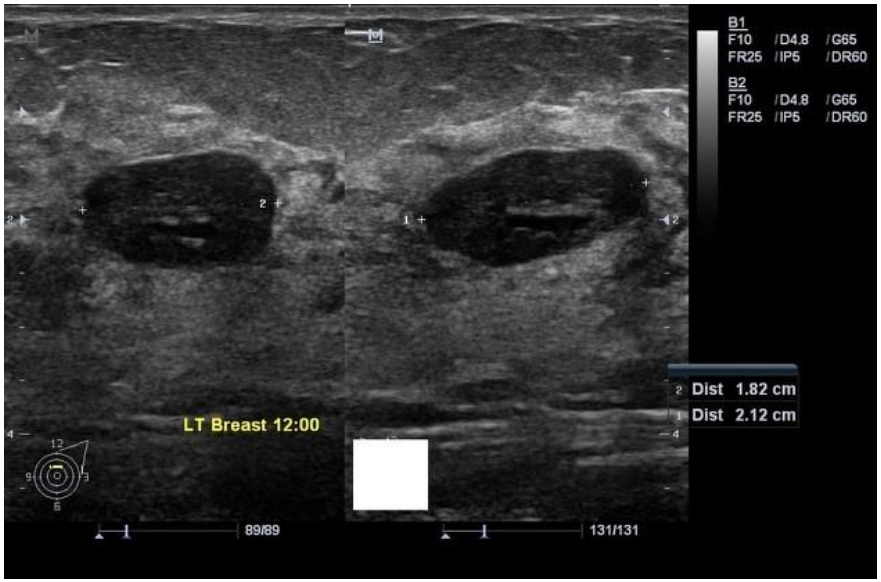
هنالك عدة طرق لإجراء خزعة الثدي، سواء كان ذلك من خلال:

- اقتطاع جزء من النسيج بواسطة إبرة.(Needle biopsy)
- شفط الخلايا بواسطة إبرة.(Fine needle aspiration - FNA)
- عملية جراحية خزعة مفتوحة (Open biopsy) ، التي تمكن استخراج واقتطاع جزء من الأنسجة خلال إجراء عملية جراحية خزعة مفتوحة (Open biopsy)، لكن هذا الاحتمال ليس واسع الانتشار





Biopsy results: : نتائج الخزعة



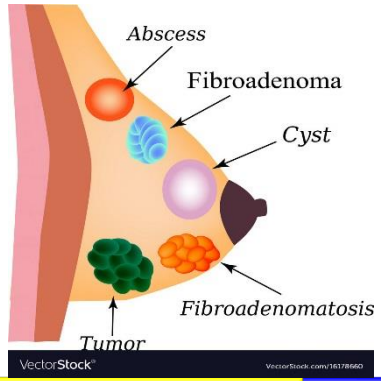
من الممكن أن تشمل النتائج الحميدة في الثدي على الآتي:

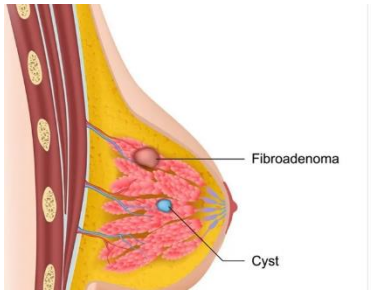
- الورم الغدي الليفي. ;fibroadenoma
- الورم الشحمي. ;lipoma
- أورام ليفية في الثدي.(fibrocystic)
- ترسبات كلسية.(calcifications)
- فرط التنسج اللانمطي.(atypical hyperplasia)

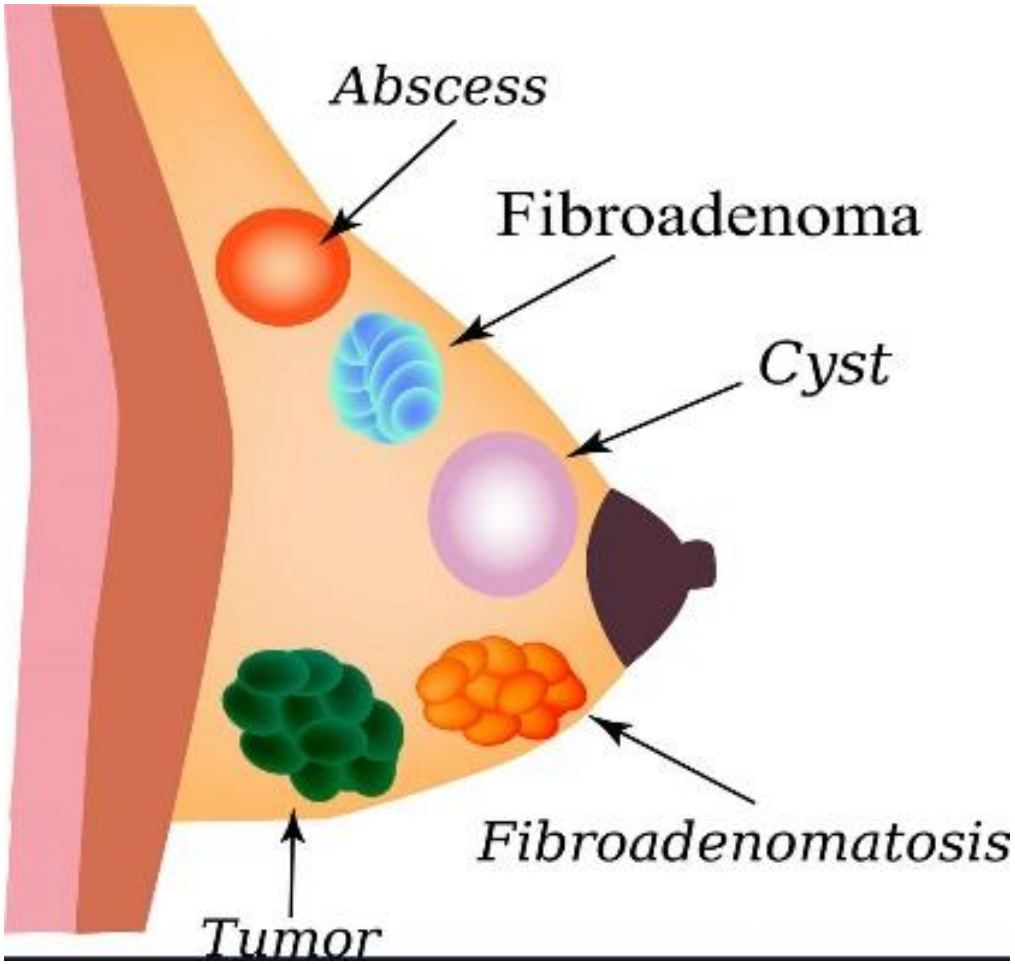
وقد تشتمل النتائج الخبيثة في الثدي على الآتي:

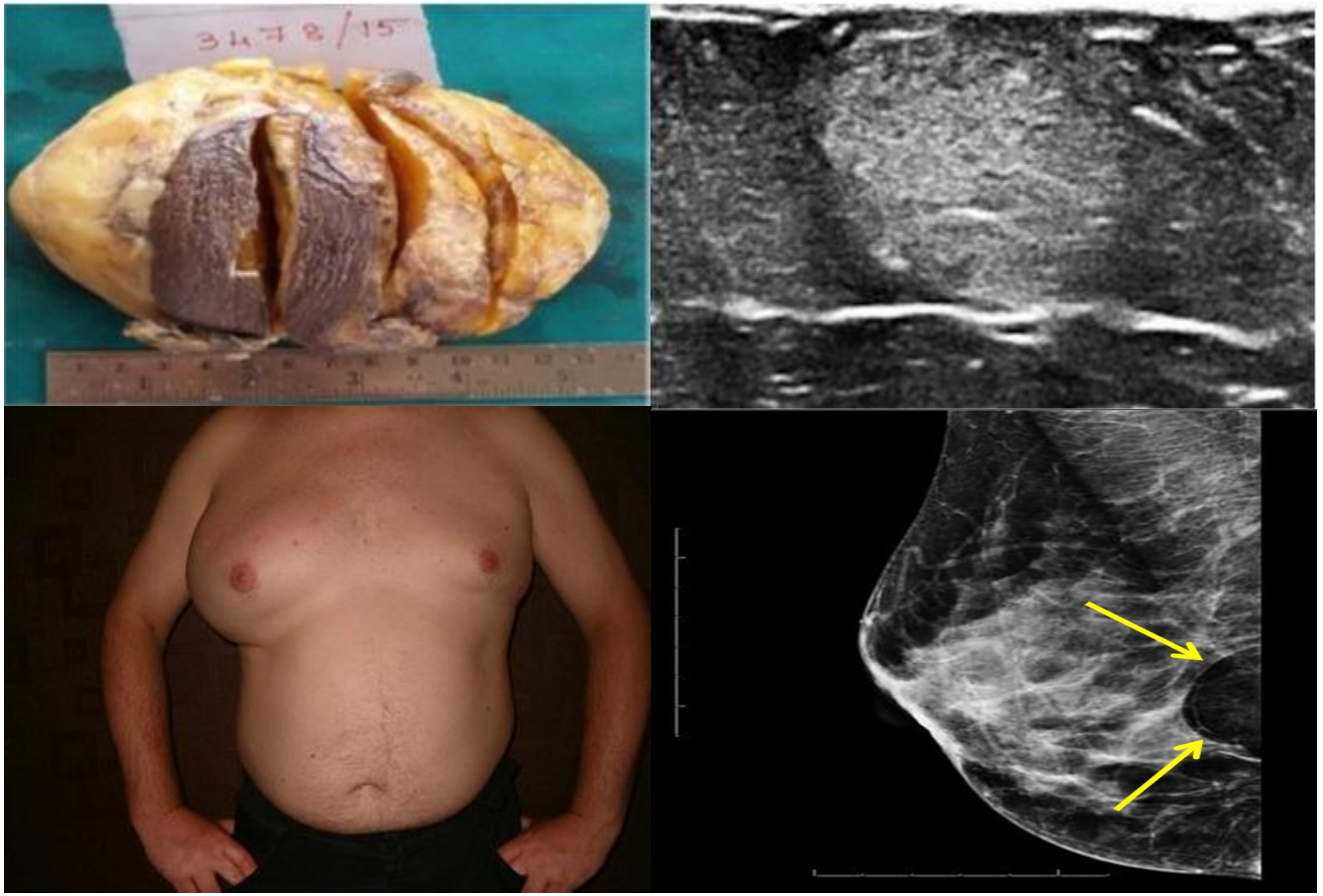
- سرطان الثدي الغازي.(invasive breast cancer)
- السرطان الموضعي. .localized cancer

أما المعطيات التي قد تشير الى وجود أمراض التهابية أو عدوانية فقد تشمل على سبيل المثال الخراج في الثدي(Breast abscess)





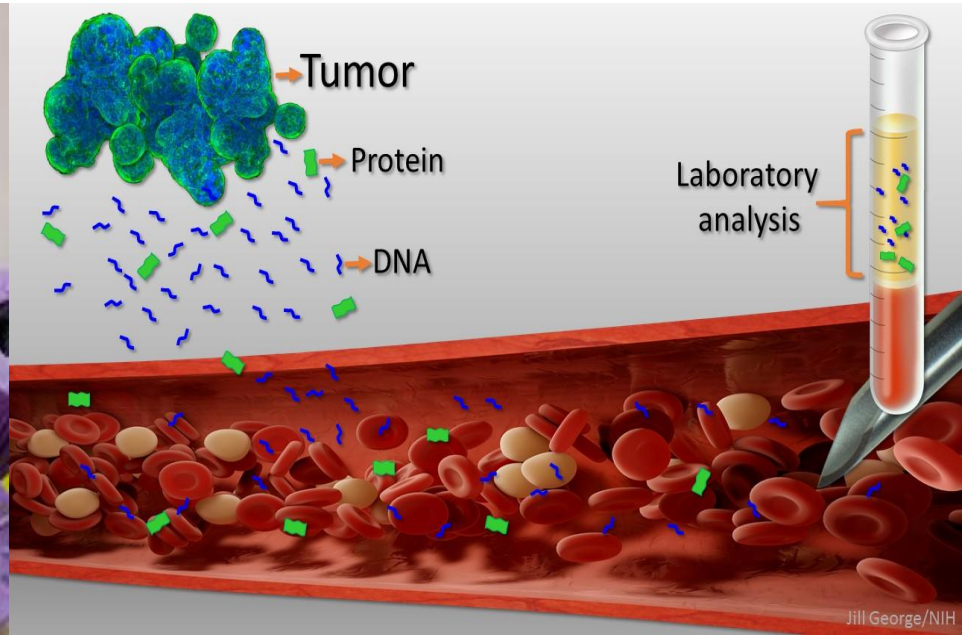

Abscess
Fibroadenoma
Cyst
Fibroadenomatosis
Tumor


3478/15

٨-الخزعة السائلة أو اختبار الدم Liquid biopsy or blood test

ظهرت تطورات جديدة في مجال الكشف عن النوع الجزيئي لسرطان الثدي عن طريق فحص دم بسيط يكشف مواد وراثية أو خلايا سرطانية في الدم .

- وهو أفضل وأكثر دقة في الكشف عن سرطان الثدي من التصوير بالأشعة السينية (مامو غرام)
- وهذا بدوره سيؤدي إلى زيادة نسبة الشفاء من هذا المرض وتجنب العلاج الجذري بالنسبة إلى الجراحة والعلاج الكيماوي



❑ هل الأورام تظهر في تحليل الدم؟Do tumors appear in the blood analysis?

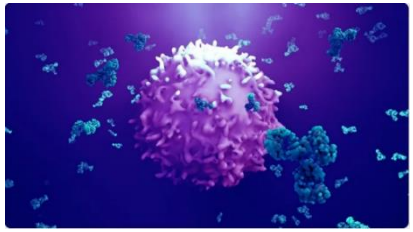
- قبل التطرق إلى سؤال هل الأورام تظهر في تحليل الدم، علينا معرفة أنه لا يوجد تحليل أو فحص واحد بإمكانه تشخيص الإصابة بالأورام المختلفة، فعادة ما يُستخدم عدة طرق تشخيصية وفحوصات مختلفة لتأكيد الإصابة بالأورام.
- أما بالنسبة لإجابة سؤال هل الأورام تظهر في تحليل الدم، فهو نعم من الممكن أن تُستخدم فحوصات الدم المختلفة في المساعدة في تشخيص الإصابة ببعض أنواع الأورام من خلال فحص واسمات الأورام (Tumor Markers)

❖ فحص واسمات الأورام (Tumor Markers) أو المستضدات السرطانية (CANCER ANTIGEN)

- ➢ واسمات الأورام هي مركبات ينتجها الورم أو الخلايا الأخرى الموجودة في الجسم استجابة لوجود ورم خبيث أو بعض الحالات الحميدة غير الورمية
- ➢ تصنع الخلايا الطبيعية معظم الواسمات بالإضافة إلى الخلايا الورمية كلها تصنع بكميات أكبر بكثير في الحالات السرطانية
- ➢ وبما أن واسمات الأورام قد ترتفع في الحالات غير السرطانية، وقد تكون أحيانًا بمستوى طبيعي حتى عند الإصابة ببعض الأورام، لا يتم اللجوء إلى هذا الفحص لوحده في تشخيص الأورام.

مزايا الواسمات الورمية:

- ➢ مسح وتشخيص السرطان
- ➢ التنبؤ بالانذار
- ➢ مراقبة المعالجة
- ➢ مراقبة عودة السرطان



❑ المستضدات السرطانية cancer antigen

❖ تعريف المستضد الورمي Definition : Tumor Antigen

- هو المركب المستضدي المفرز من الخلايا الورمية مما يحفز الجهاز المناعي في جسم الإنسان على تشكيل أضداد
- ويعد هذا المركب فاعلاً في التعرف على الخلايا الورمية

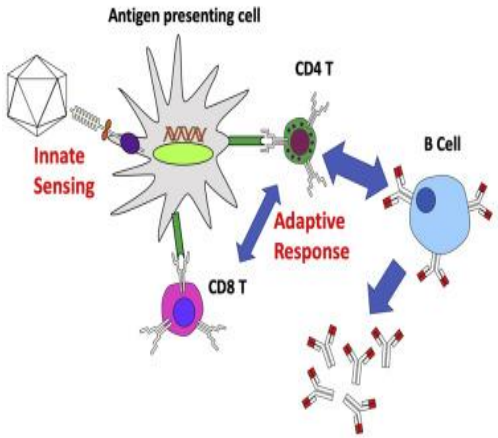
- تتسبب الطفرات الجينية في الجينات المثبطة للأورام بإنتاج غير طبيعي للبروتينات التي تتسبب بالأورام
- أما النوع الثاني فهو مستضد مرتبط بالأورام يتواجد في الخلايا السرطانية ايضاً وناتج عن حدوث الطفرة الجينية في الجينات الغير مرتبطة بحدوث الأورام وإنما تتسبب بإنتاج بروتينات ذات تركيب غير طبيعي .
- من الأمثلة على المستضدات الورمية :

❖ المستضد البروتيني الجيني gene protein antigen
❖ المستضد السرطاني المضغي carcinoembryonic antigen

- وتتمثل أهمية هذه المستضدات في التعرف على أنواع خلايا سرطانية محددة كما هو الحال في فحص :

➢ فحص (CA 15-3) و(CA 27-29) cancer antigen 27-29 / carcino antigen 15-3

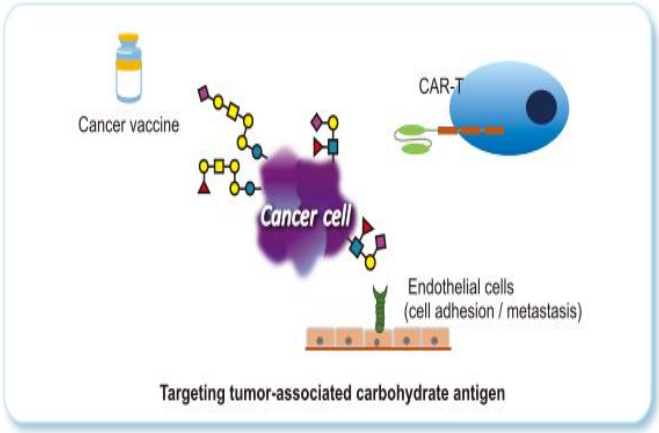
قد ترتفع هذه الواسمات الورمية عند الإصابة بسرطان الثدي.

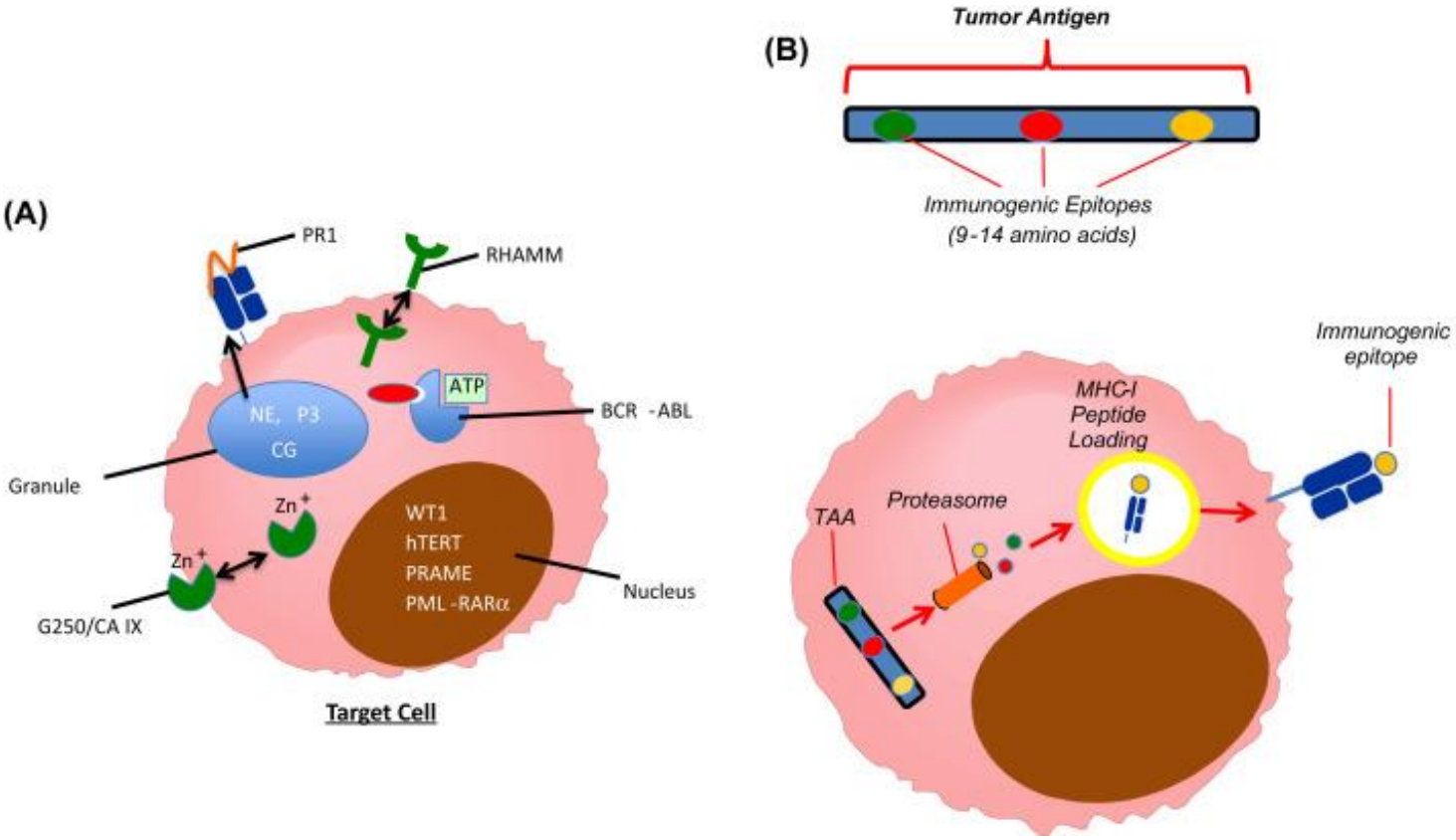


❑ المستضدات المرتبطة بالورم Tumor-associated antigens "TAAs"

- كشفت دراسة بريطانية حديثة، أن فحصًا جديدًا وبسيطًا للدم، يمكن أن يكشف عن سرطان الثدي مبكرًا، قبل ٥ سنوات من ظهور الأعراض السريرية للمرض.
- الدراسة أجراها باحثون بكلية الطب جامعة نوتنغهام في بريطانيا، وعرضت نتائجها،، أمام مؤتمر معهد بحوث السرطان الوطني، الذي عقد في بريطانيا.
- وأوضح الباحثون أن فحص الدم الجديد، يحدد استجابة الجسم المناعية للمواد التي تنتجها خلايا الورم في الثدي، قبل ظهور الأعراض السريرية.

وأضافوا أن الخلايا السرطانية تنتج بروتينات تسمى مستضدات تحث الجسم على تكوين أجسام مضادة ضدها "أجسام مضادة ذاتية"، ووجدوا أن هذه المستضدات المرتبطة بالورم Tumor-associated antigens التي تسمى "TAAs" هي مؤشرات جيدة للكشف المبكر عن السرطان قبل ٥ سنوات من ظهور الأعراض السريرية للمرض.

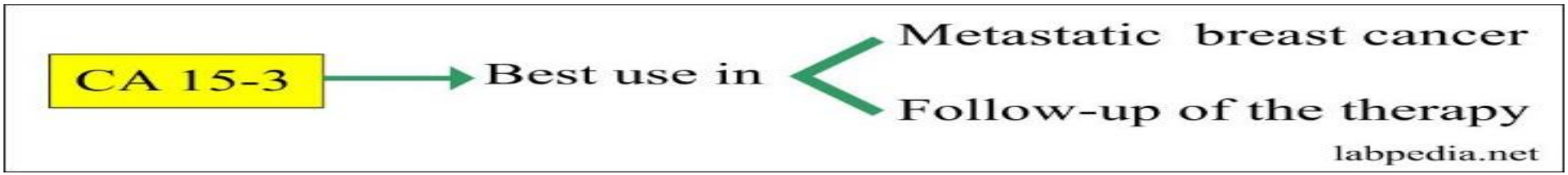



(A)
PR1
RHAMM
ATP
BCR -ABL
NE, P3
CG
Granule
Zn+
Zn+
WT1
hTERT
PRAME
PML -RARα
Nucleus
G250/CA IX
Target Cell
(B)
Tumor Antigen
Immunogenic Epitopes
(9-14 amino acids)
Immunogenic
epitope
MHC-I
Peptide
Loading
Proteasome
TAA

أهم المستضدات الورمية في سرطان الثدي The most important tumor antigens in breast cancer

١-فحص(CA 15-3) Test (CA 15-3)

- تعريف تحليل مستضد السرطان ١٥-٣:
  - المستضد السرطاني CA 15-3 هو عبارة عن بروتين ينتج من خلايا الثدي بشكل طبيعي، لكن يزداد إفرازه في حالات الإصابة بسرطان الثدي، لذلك يعتبر تحليل المستضد السرطاني ١٥,٣ (بالإنجليزية Cancer Antigen 15-3 Test or CA 15-3 Test): أحد الفحوصات الدورية لسرطان الثدي
- استخداماته : uses
  - يستخدم لمعرفة مدى استجابة الجسم للعلاج
  - ويستخدم كمؤشر للكشف عن تكرار الإصابة بسرطان الثدي بعد الانتهاء من العلاج.



- حقيقة لا يمكن الاعتماد على تحليل CA 15-3 لوحده لتشخيص الإصابة بسرطان الثدي، فلا يرتفع تركيز المستضد السرطاني CA 15-3 عند جميع مرضى سرطان الثدي، وإنما يرتفع عند بعضهن وبنسب مختلفة، حيث وجد أن CA 15-3 يرتفع لدى حوالي ٥٠ % فقط من النساء المصابات بسرطان الثدي الموضعي المبكر، كما يرتفع لدى ٨٠ % فقط من النساء المصابات بسرطان الثدي المنتشر.

علاوة على ذلك، يرتفع بروتين المستضد السرطاني CA 15-3 نتيجة للإصابة ببعض الأمراض والسرطانات الأخرى، عدا عن ارتفاعه بشكل طبيعي أثناء فترة الحمل والرضاعة.

❑ خطوات فحص تحليل مستضد السرطان ١٥,٣

يجرى تحليل CA 15.3 من خلال سحب عينة من الدم من أوردة اليد.

قد يطلب الطبيب فحص آخر يعرف بتحليل CA 27.29 ، والذي يعتبر اختبار بديل عن فحص CA 15.3 ، وذلك لأن كلاهما يقيسان نفس البروتين.

عادة ما يطلب فحص المستضد السرطاني ١٥,٣ ضمن مجموعة أخرى من الفحوصات المخبرية، مثل:

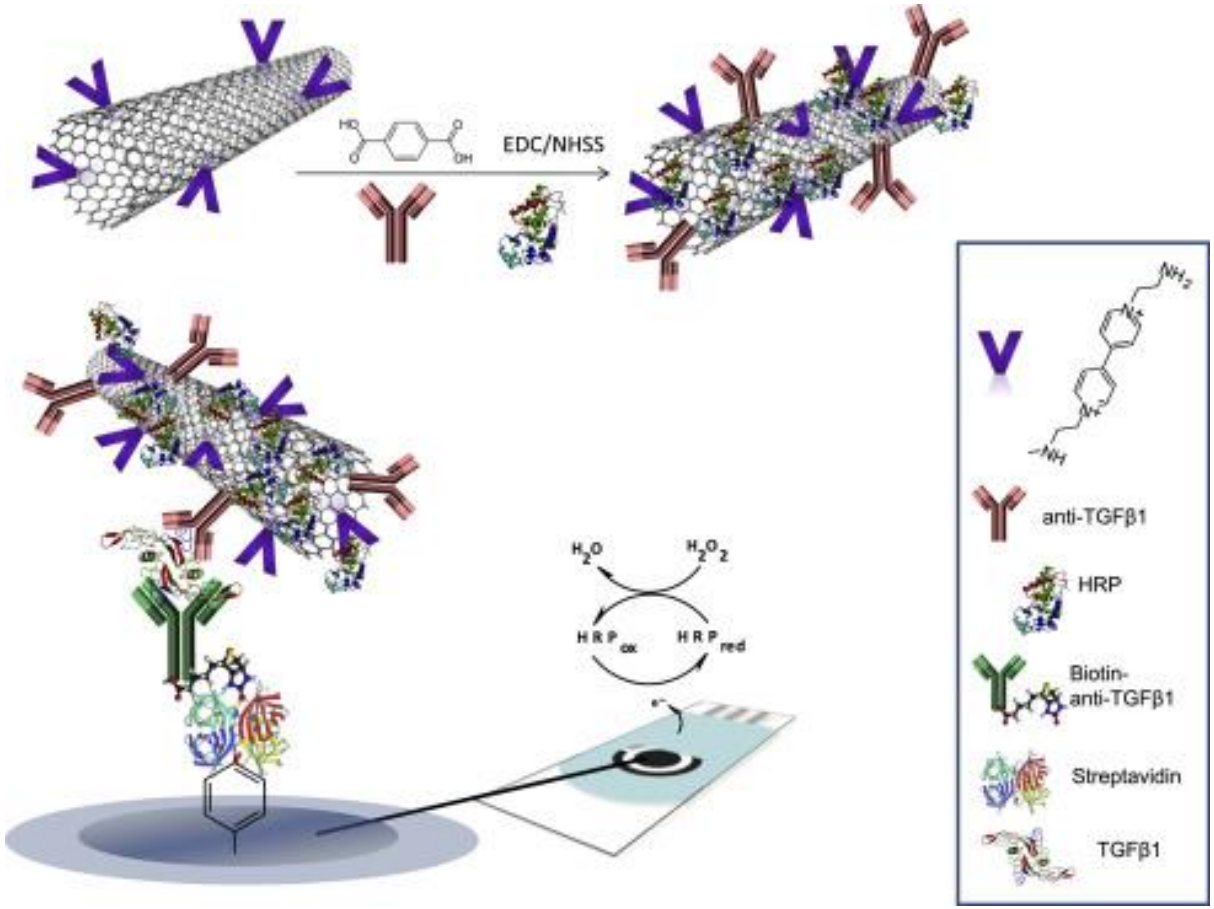
- فحص مستقبلات الاستروجين.
- فحص مستقبلات البروجسترون.
- فحص جين HER2.

Normal Range of CA 15.3

CA 15.3	All Age Group	0-30 U/ml

- Women having liver or bone metastases may show high level of CA 15.3
- CA 15.3 may increase due to TB, Pregnancy, Pelvic inflammatory disease, etc.
- Women with early breast cancers do not produce CA 15.3, so it is impossible to detect cancerous tissues.

LABSADVISOR


EDC/NHSS
H_2O
H_2O_2
HRP_{ox}
HRP_{red}
anti-TGFβ1
HRP
Biotin-
anti-TGFβ1
Streptavidin
TGFβ1

مزايا المستضد السرطانى CA15-3

CA 15-3

- In following the course of treatment in women diagnosis with breast cancer(advance)
- Early stage breast cancer
- Ovary/lung/prostate
- Non-cancerous condition: benign breast/ovarian disease /endometrisis/pelvic inflammatory disease/hepatitis
- Pregnancy

CA15-3
▪ في متابعة مسار العلاج عند النساء المشخص لهن سرطان الثدي (متقدم)
• تشخيص سرطان الثدي في مراحله المبكرة
• تشخيص و متابعة اورام المبيض / الرئة / البروستات
• يرتفع في حالات غير سرطانية: ورم حميد في الثدي / أمراض المبيض / التهاب بطانة الرحم / مرض التهاب الحوض / التهاب الكبد
•يرتفع في الحمل

٢-فحص CA 27-29 . Examination CA 27-29

تعريف CA 27-29 . definition CA 27-29

- (CA 27-29)هي عبارة عن اختصار مصطلح (Cancer antigen 27-29) وهو عبارة عن مستضد تقوم الخلايا السرطانية على إفرازه في الدم كما يقوم المستضد على تحفيز جهاز المناعة في الجسم، حيث يقوم هذا المستضد على إعطاء معلومات عن الورم السرطاني من خلال قياسه بفحوصات مخبرية،

حيث يعتبر مستضد (CA 27-29) خاص في سرطان الثدي وبعض أنواع السرطانات الأخرى مثل سرطان البنكرياس والقولون، حيث تقوم الخلايا السرطانية الخاصة بنوع السرطان على إفراز هذا النوع من المستضدات في مجرى الدم.

- اذاً فحص :CA 27-29 هو عبارة عن إحدى الفحوصات التي يتم إجراء في مختبر عن طريق سحب عينة دم، يقوم هذا الفحص على قياس نسبة مستضد (ca27-29) في دم المصاب حيث يحدد ما إذا كان المريض مصاب في سرطان الثدي أو أنواع أخرى من السرطانات إم لا وتحديد ما إذا كان المريض مستجيب للعلاج أم لا،

قد يحتاج هذا الفحص إجراء فحص أخرى يسمى (CA 15-3) لتشخيص مرض سرطان الثدي، حيث إنه يعتبر (CA 15-3) مستضد أيضاً تقوم الخلايا السرطانية على إفرازه في مجرى الدم.

- تفسير نتائج فحص مستضدCA 27-29

- قد تختلف نتائج فحص (CA 27-29) حسب العمر والجنس والطريقة المستخدمة للاختبار، حيث إنه من المهم معرفة أن اختبار (CA 27-29)الإيجابي لا يعني الإصابة بسرطان الثدي أو أن سرطان الثدي قد عاد، يمكن أن تكون نتائج الاختبار أعلى من معدلاتها الطبيعية لأنواع أخرى من السرطان، وتشمل هذه:

  - سرطانات الكبد والبنكرياس والمبيض والقولون والمستقيم،
  - قد تؤدي بعض الحالات غير السرطانية إلى نتيجة إيجابية لاختبار (CA 27-29) مثل أمراض الثدي غير السرطانية وكيسات المبيض وأمراض الكبد،

- ومن الجدير بالذكر إنه بعض المصابين بسرطان الثدي ليس لديهم فحص دم إيجابي خاص في.(CA 27-29)

Table 3

Conditions Other Than Breast Cancer Associated With Elevated CA 27.29 Levels[a]

Benign breast diseases

Ovarian cysts

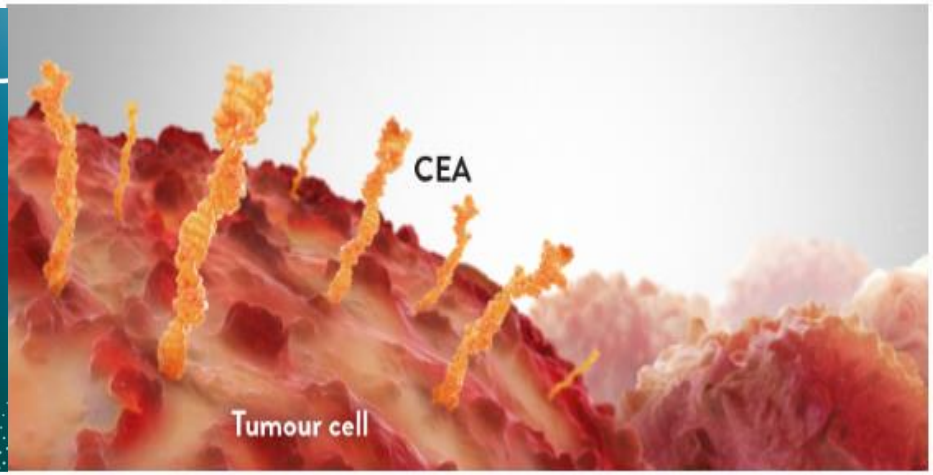
Liver diseases

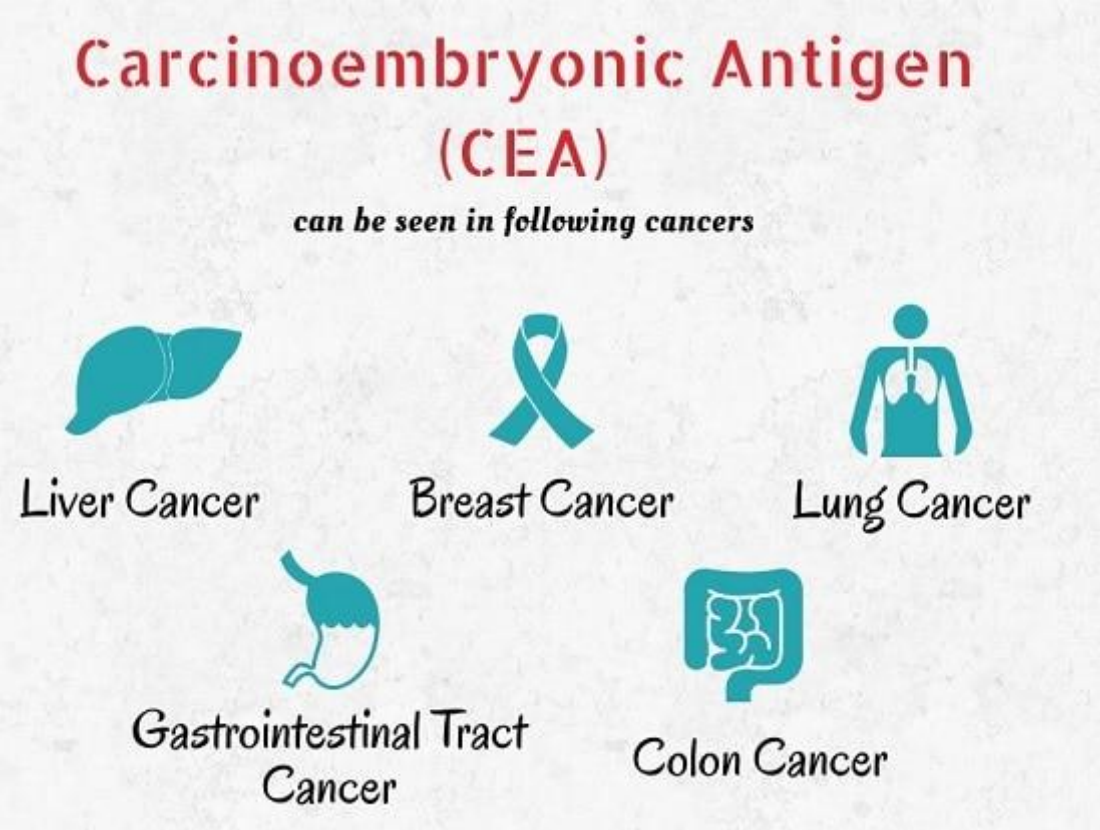
Other malignancies
- Gastric cancer
- Colon cancer
- Pancreatic cancer
- Ovarian cancer

[a] CA 27.29 levels may also be elevated in normal individuals.

٣-المستضد السرطاني المضغي(carcinoembryonic antigen (CEA

- تفرز العديد من الخلايا السرطانية المستضد السرطاني المضغي CEA الأمر الذي يساعد في الكشف عن السرطان وتتبع مراحله
- يعتبر المستضد السرطاني المضغي CEA احد البروتينات التي تفرزها انسجة الجنين بشكل طبيعي والتي ينخفض افرازها بل يتوقف بعد الولادة مما يعني ان الانسان السليم صحياً تنعدم لديه تراكيز بروتين CEA
- قد ترتفع نسبة المستضد السرطاني المضغي carcinoembryonic antigen عند الإصابة بسرطان القولون المستقيم، وسرطان الرئة، وسرطان الغدة الدرقية، وسرطان المعدة، وسرطان البنكرياس، وسرطان الثدي، وسرطان المبايض.




Carcinoembryonic Antigen
(CEA)
can be seen in following cancers
Liver Cancer
Breast Cancer
Lung Cancer
Gastrointestinal Tract Cancer
Colon Cancer

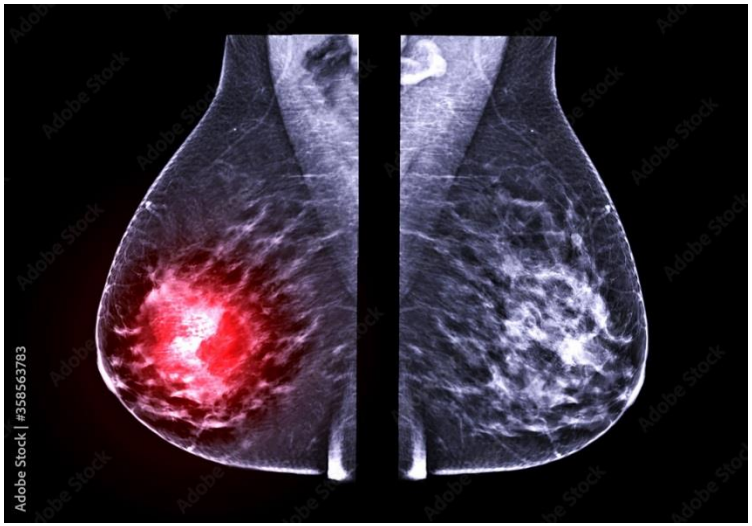
Determining the stage of breast cancer تحديد مرحلة سرطان الثدي

عند التأكد من الإصابة بالمرض، على الطبيب المعالج أن يحدد مرحلة الإصابة لدى المريضة؛ لتحديد توقعات سير المرض والخيارات الأفضل للعلاج.

تتضمن الاختبارات والإجراءات المُستخدمة لتحديد مرحلة سرطان الثدي ما يلي:

- اختبارات الدم، مثل تحليل دم كامل. Blood tests, such as a complete blood test.
- تصوير شعاعي للثدي الآخر؛ للبحث عن علامات السرطان. other mammogram; To look for signs of cancer.
- تصوير الثدي بالرنين المغناطيسي. Magnetic resonance imaging of the breast.
- فحص ومضان العظام. Bone scintigraphy examination.
- فحص التصوير المقطعي المحوسب.(CT) Computerized tomography (CT) scan.
- التصوير المقطعي بالإصدار البوزيتروني.(PET) Positron emission tomography

لن تحتج جميع السيدات إلى إجراء كل هذه الاختبارات؛ بل يحدد الطبيب المعالج الاختبارات الملائمة.



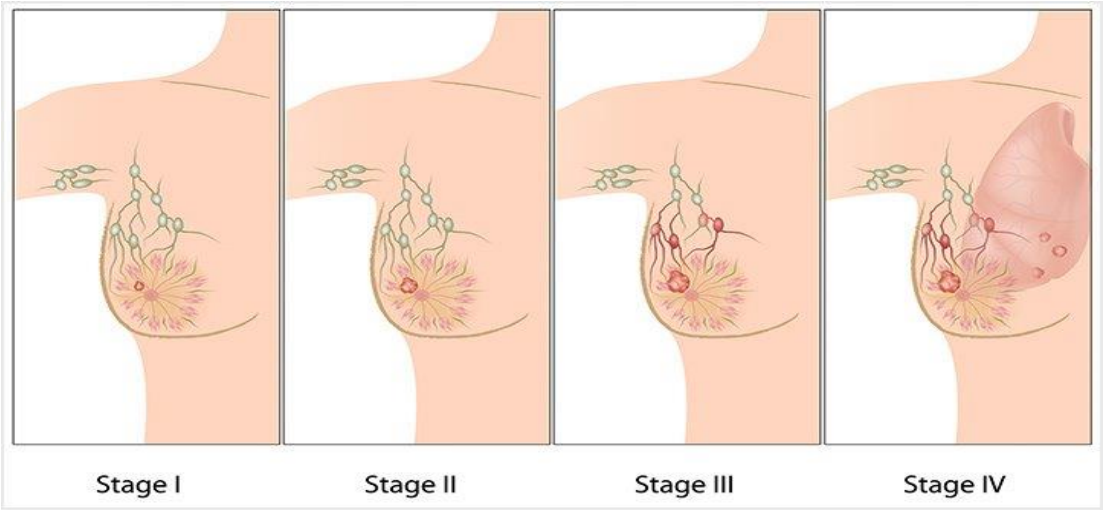
مراحل سرطان الثدي: Breast cancer stages

تتراوح مراحل سرطان الثدي Breast cancer stages من صفر إلى المرحلة الرابعة، وكما يلي :

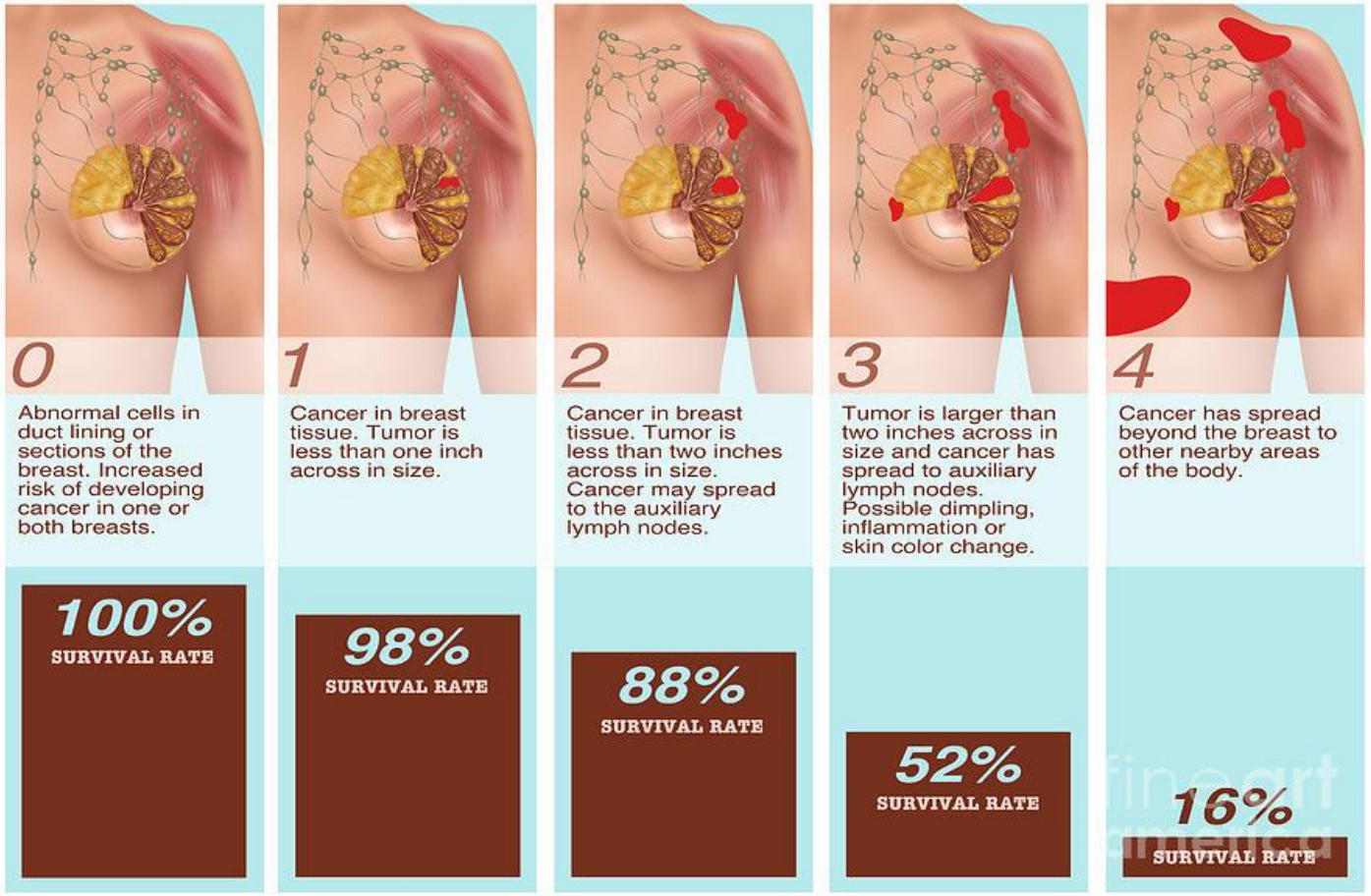
- الدرجة 0 تسمى أيضاً (سرطان ثدي غير غازٍ) non-invasive breast cancer ، أو محلي. وعلى الرغم من أن هذه الأورام لا تملك القدرة على غزو الأنسجة السليمة في الثدي، أو الانتشار إلى أعضاء أخرى في الجسم، إلا إنه من المهم استئصالها وإزالتها؛ لأنها قد تتحول إلى أورام غازية في المستقبل.

- الدرجات من I حتى IV: هي أورام غازية invasive tumors ، لديها القدرة على غزو أنسجة سليمة في الثدي، ثم الانتشار إلى أعضاء أخرى في الجسم. والورم السرطاني في الدرجة I هو ورم صغير ومحلي، فرص الشفاء التام منه كبيرة جداً. لكن، كلما ارتفعت الدرجة، قلّت فرص الشفاء.

- الدرجة IV: هو ورم سرطانيّ انتقل إلى خارج نسيج الثدي A cancerous tumor that has spread to outside the breast tissue ، وانتشر في أعضاء أخرى من الجسم، مثل الرئتين، والعظام، والكبد. وعلى الرغم من أنه لا يمكن الشفاء من السرطان في هذه المرحلة، إلا أن هناك احتمالاً بأن يستجيب بطريقة جيدة لعلاجات متنوعة، من شأنها أن تسبب انكماش وتضاؤل الورم وإبقاءه تحت السيطرة لفترة طويلة من الزمن.



Stages of Breast Cancer



علاج سرطان الثدي breast cancer treatment:

يمكن أن يكون علاج سرطان الثدي فعالاً للغاية، إذ يحقق احتمالات بقاء على قيد الحياة بنسبة ٩٠٪ أو أعلى، ولا سيما عند الكشف عن المرض في وقت مبكر. وينطوي العلاج عموماً على:

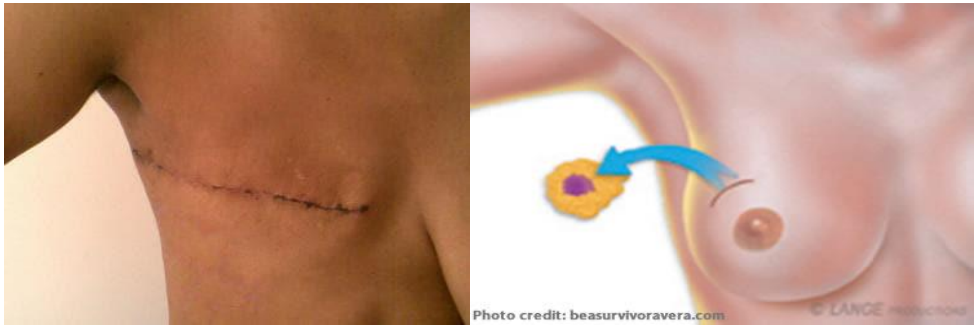
- الجراحة والعلاج الإشعاعي من أجل السيطرة على المرض في الثدي والغدد الليمفاوية والمناطق المحيطة بها (التحكم في الغدد الليمفاوية)
- والعلاج النظامي (الأدوية المضادة للسرطان التي تُعطَى عن طريق الفم أو عن طريق الوريد) لعلاج و/أو تقليل خطر انتشار السرطان (النقيلة).

وتتضمن:

- الأدوية المضادة للسرطان المعالجة الصماوية (الهرمونية)، anticancer drugs endocrine (hormonal) therapy,
- والعلاج الكيميائي، chemotherapy
- وفي بعض الحالات العلاج البيولوجي الموجّه Targeted biological therapy (الأجسام المضادة).

- وفي الماضي، كانت جميع سرطانات الثدي تعالج جراحياً عن طريق استئصال الثدي (إزالة الثدي بالكامل Complete mastectomy).
وعندما تكون السرطانات واسعة النطاق، قد يبقى استئصال الثدي لازماً.
- غير أنه يمكن علاج معظم سرطانات الثدي اليوم بإجراء أصغر يُسمى "استئصال الورم" أو استئصال الثدي الجزئي Partial mastectomy ، يتم فيه إزالة الورم فحسب من الثدي. وفي هذه الحالات، يكون العلاج الإشعاعي للثدي مطلوباً بصفة عامة من أجل تقليل فرص معاودة ظهور السرطان في الثدي.

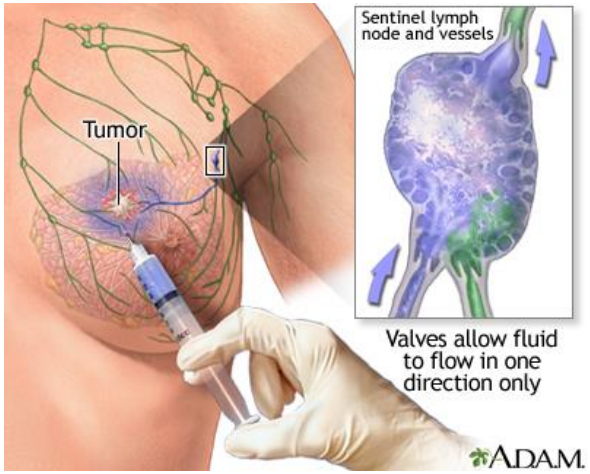
وتُزال الغدد الليمفاوية في جراحة السرطان المتعلقة بالسرطانات الغازية.

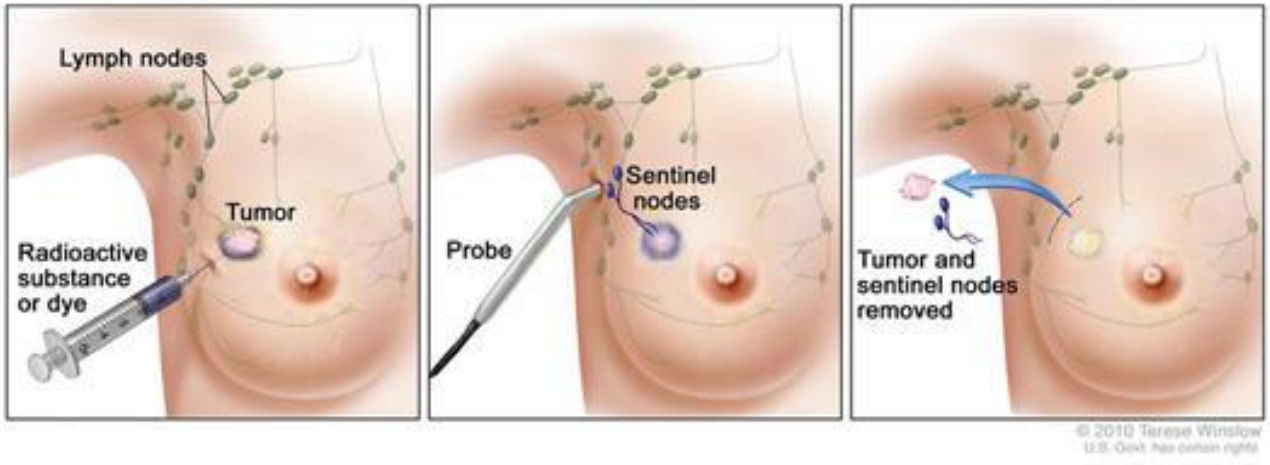


- ✓ وكان يسود اعتقاد في الماضي بأن الإزالة الكاملة للعقدة الليمفاوية الموجودة تحت الذراع (تشريح الإبط بالكامل) ضرورية لمنع انتشار السرطان.
- ✓ غير أن الإجراءات الجراحية المفضلة حالياً هي جراحة العقدة الليمفاوية الأصغر المعروفة باسم "خزعة العقدة الخافرة«sentinel node biopsy لأن لها مضاعفات أقل. وتستخدم هذه الجراحة صبغة و/أو قائفة مشعة لإيجاد الغدد الليمفاوية القليلة الأولى التي يمكن أن ينتشر إليها سرطان الثدي.

وتتوقف العلاجات الطبية لسرطان الثدي التي يمكن إعطاءها قبل الجراحة ("علاج استهلالي ") أو بعدها ("علاج مساعد")، على الأنماط الفرعية البيولوجية للسرطانات.

وتعتمد فعالية علاجات سرطان الثدي على مسار العلاج الكامل. وتقل احتمالات أن يؤدي العلاج الجزئي إلى حصائل إيجابية.





خيارات العلاج: Treatment options:

يعتمد العلاج على عدة عوامل: Treatment depends on factors:

- نوع السرطان cancer type
- وجود المستقبلات الهرمونية (للأستروجين والبروجسترون) Presence of hormonal receptors (for estrogen and progesterone)
- ومستقبلات عامل النمو البشروي (HER2) The epidermal growth factor receptor (HER2)
- مرحلة السرطان cancer stage
- نتائج الفحص الجيني للمراة. Women's genetic screening results.

تكون سرطانات الثدي إيجابية مستقبلات (HER2) أكثر عدائية وأقل استجابة للعلاج الهرموني.

- وبناءً على القصة الشخصية العائلية قد يتم اختبار وجود عدة جينات:
(ATM, TP53(p53), CHEK2, PTEN, CDHI, PALB2, RINT1, MRE11A, RAD50, NBN)
- حيث تترافق هذه الجينات بدور التحكم بدورة انقسام الخلية ونموها وإصلاح أذية الـ (DNA) في الخلايا.(أي تلعب دور مثبط للاورام)
- ان اصابة هذه الجينات بطفرات mutation تؤدي الى تسارع نمو الخلية وانقسامها الفوضوي وبالتالي حدوث الورم

إن افضل علاج للسرطان في مراحله الباكرة هو العلاج الجراحي المحافظ للثدي Breast conservative surgical treatment بالترافق مع العلاج الشعاعي للإبط. Radiation therapy for the armpit.

- يجب أن يتم الاختيار بين إجراء العلاج الجراحي المحافظ للثدي وبين استئصال الثدي الكامل بالمناقشة مع المرأة مع الأخذ بعين الاعتبار وجود عوامل الخطورة الجينية، كمثال فإن النساء الحاملات للجين (BRCA1) أو (BRCA2) يملكن خطر أعلى للإصابة بالسرطان في الثدي المقابل في حال إجراء الجراحة المحافظة.

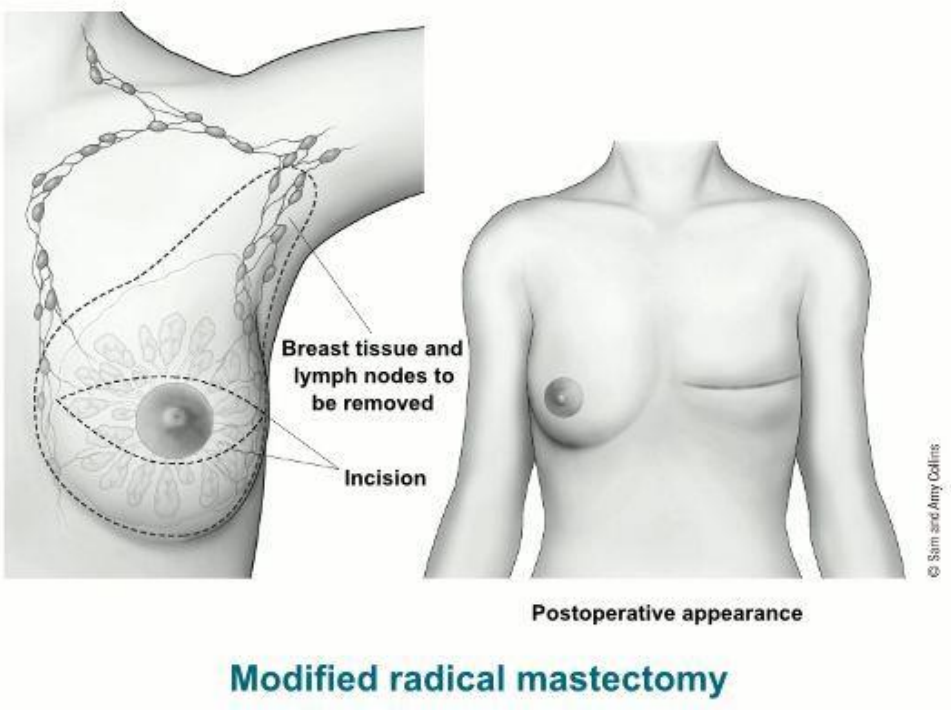
أولاً : العلاج الجراحي: Surgical treatment:

- تخضع معظم السيدات لجراحة سرطان الثدي، ويتلقى العديد منهن كذلك علاجاتٍ إضافية بعد الجراحة؛ مثل المعالجة الكيميائية، أو العلاج الهرموني أو المعالجة الإشعاعية. ويُمكن أيضاً استخدام المعالجة الكيميائية قبل الجراحة في حالات محدَّدة.

وتتضمن جراحة سرطان الثدي الحالات النوعية التالية :

- إزالة سرطان الثدي (استئصال الورم). Removal of breast cancer (lumpectomy). خلال استئصال الورم، والذي قد يُشار إليه باسم جراحة الثدي المحافظة أو الاستئصال الموضعي الواسع، يزيل الجراح الورم وجزءًا طفيفاً من الأنسجة السليمة المحيطة بالورم.
- إزالة الثدي بأكمله (استئصال الثدي). Removal of the entire breast (mastectomy). إن جراحة استئصال الثدي هي عملية لإزالة نسيج الثدي كله. تُزيل معظم إجراءات استئصال الثدي جميع أنسجة الثدي، وهي الفُصيصات، والقنوات، والأنسجة الدهنية، وبعض الجلد، بما في ذلك الحلمة والهالة (إجراء استئصال الثدي البسيط أو الكلي)، أو استئصال الثدي مع الاستبقاء على الجلد والحلمة.
- إزالة عدد محدود من العقد اللمفاوية (خزعة العقدة الخافرة) Removal of a limited number of lymph nodes (sentinel node biopsy), التي تتلقى أولاً التصريف اللمفاوي من الورم؛ لتحديد إذا ما كان السرطان قد انتشر إلى العقد اللمفاوية أم لا.
- وإذا لم يُعثر على سرطان في تلك العقد اللمفاوية، تكون احتمالية العثور على سرطان في أي من العقد اللمفاوية المتبقية ضعيفة، وعندئذٍ لا يلزم إزالة العقد الأخرى. وهو إجراء مهم؛ لتقليل مشاكل بعد الجراحة في الإبط، ومنها تورم الذراع (الوذمة اللمفاوية)
- إزالة العديد من العقد اللمفاوية (استئصال العقد اللمفاوية الإبطية بالتسليخ) Removing many lymph nodes (axillary lymphadenectomy by dissection), وتجرى إذا تم العثور على سرطان في العقدة اللمفاوية الخافرة.

- تعالج أغلب سرطانات الثدي في المراحل المتقدمة إما باستئصال الثدي الجذري المعدّل modified radical mastectomy (استئصال ثدي تام مع تجريف العقد تحت الابط) أو بالعلاج الشعاعيradiotherapy .



Modified radical mastectomy

ثانياً : العلاج الإشعاعي radiotherapy

يستخدم العلاج الإشعاعي حزمًا قوية جداً من الطاقة، مثل الأشعة السينية والبروتونات؛ لقتل الخلايا السرطانية.

- وعادةً ما يتم العلاج الإشعاعي باستخدام جهاز كبير يوجه حزماً من الطاقة نحو الجسم (الإشعاع الخارجي External radiation).
- ولكن يمكن إجراء الإشعاع أيضاً عن طريق وضع مادة مشعة داخل الجسم (المعالجة الكثيبة dune processing).
- ويُستخدم الإشعاع الخارجي عادةً:
  - بعد استئصال ورم سرطان الثدي في مراحله المبكرة.
  - وقد يوصي الأطباء أيضاً بالعلاج الإشعاعي لجدار الصدر بعد استئصال الثدي إذا كان سرطان الثدي كبيراً،
  - أو إذا كان السرطان قد انتشر إلى العقد اللمفاوية.
- ويؤدي العلاج الإشعاعي دوراً هاماً جداً في معالجة سرطان الثدي.

- ✓ ففي المرحلة المبكرة من الإصابة بسرطان الثدي، يمكن أن يمنع الإشعاع المرأة من اللجوء إلى استئصال الثدي.
- ✓ وفي المرحلة المتأخرة من السرطانات، يمكن أن يقلل العلاج الإشعاعي من خطر معاودة ظهور السرطان حتى عند استئصال الثدي.
- ✓ وفي المرحلة المتقدمة من سرطان الثدي، قد يقلل العلاج الإشعاعي في بعض الظروف من احتمالات الوفاة من جراء المرض.

- ثالثاً: العلاج الكيميائى: Chemotherapy

- يستخدم العلاج الكيميائي أو الأدوية؛ ليدمر خلايا السرطان، ويقلل من نسبة عودة المرض أو انتشاره في أجزاء أخرى من الجسم
- ويتم العلاج الكيميائى أحياناً قبل الجراحة فى السيدات المصابات بأورام كبيرة بالثدي.
- والهدف من هذا العلاج هو تقليل حجم الورم إلى الحجم الذي يجعل إزالته أسهل بوساطة الجراحة.

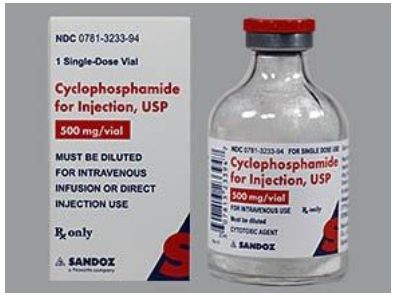
- يجب وصف العلاج الكيماوي للنساء اللواتي لديهن إصابة بالعقد اللمفية مع سلبية مستقبلات الاستروجين، في حين أن النساء اللواتي لديهن عقد لمفية سليمة مع إيجابية مستقبلات الاستروجين فيفضل اعطائهن التاموكسيفين مدة ٢-٥ سنوات.

- يتضمن العلاج الكيماوي (doxorubicin, paclitaxel, cyclophosphamide) بشكل بدئي ويتبعه التاموكسفين مدة ٢-٥ سنوات. أما بالنسبة للنساء الأكبر من ٧٠سنة فقد يحذف العلاج الكيماوي.

- وإن عقار السيسبلاتين يحدث أكبر نسبة من الاستجابة الباثولوجية الكاملة في حالات سرطان الثدي السلبي الثلاثي .

آلية تأثير السيسبلاتين: The mechanism of effect of cisplatin:

- إن فهم الاختلالات في الشفرة الوراثية للخلية السرطانية مثل طفرات جينات (BRCA1) أو (BRCA2) جعلت العلماء قادرين على فهم عمل عقار السيسبلاتين
- يعمل السيسبلاتين على إحداث اذى في الشفرة الوراثية أي الحمض النووي (DNA)
- في هذه الحالات تكون قدرات الخلايا السرطانية في إصلاح الحمض الريبي محدودة نظراً لوجود اختلالات أو طفرات في جينات BRCA1 و BRCA2 وبذلك تنتهي الخلايا السرطانية إلى الموت المبكر أو المبرمج .



رابعاً : العلاج الهرموني: hormonal therapy:

يُستخدم العلاج الهرموني لعلاج أنواع سرطانات الثدي الحساسة للهرمونات، مثل:

- السرطانات من نوع مستقبل الأستروجين (ER) الإيجابي،
- ونوع مستقبل البروجستيرون (PR) الإيجابي؛ مما يحد من فرص عودة الإصابة بالسرطان.

وإذا انتشر السرطان بالفعل، فقد يُقلِّص العلاج الهرموني من انتشاره، ويساعد على السيطرة عليه. وتتضمَّن طرق العلاج المستخدمة في العلاج الهرموني الأدوية أو الجراحة؛ لوقف إنتاج الهرمونات في المبيضين.

- فالسرطان الذي يشتمل على مُسْتَقْبِلَات الإسْتروجين و/أو مُسْتَقْبِلَات البرُوجستِيرُون يستجيب على الأرجح للمُعالَجَة الصماوية (الهرمونية) مثل
  - التاموكسيفين tamoxifen
  - أو مثبطات الأرُوماتاز..aromatase inhibitors
- وتؤخذ هذه الأدوية عن طريق الفم لمدة ٥-١٠ سنوات، وتقلل من فرصة معاودة ظهور هذه السرطانات "الإيجابية هرمونياً" إلى النصف تقريباً. ويمكن أن تسبب المعالجات الصماوية أعراض سن اليأس ولكن آثارها الجانبية محتملة عموماً.
- أما السرطانات التي لا تشتمل على مستقبلات الإسْتروجين أو البرُوجستِيرُون فهي "سلبية للمستقبلات الهرمونية" وتستلزم معالجة بالعلاج الكيميائي ما لم يكن نطاق السرطان صغيراً جداً. ونظم العلاج الكيميائي المتاحة اليوم فعالة جداً في الحد من فرص انتشار السرطان أو معاودة ظهوره، وتُعطى كعلاج خارجي عموماً. ولا يستلزم العلاج الكيميائي لسرطان الثدي دخول المستشفى عموماً ما لم تحدث مضاعفات.

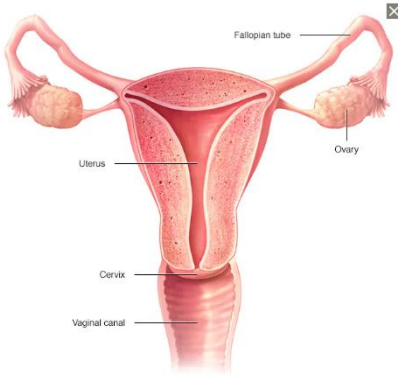
- لقد تمت دراسة فعالية العلاج المتمم للجراحة الكيماوي أو بالتاموكسيفين، حيث أجريت دراسة تضمنت ١٤٥ ألف امرأة في المراحل الباكرة لسرطان الثدي وأظهرت أن النساء اللواتي تلقين علاج متمم بعد الجراحة ارتفعت لديهن معدلات البقيا حتى ٥ ، ١٠ وحتى ١٥ سنة.

- بالنسبة للنساء الأصغر من ٥٠ سنة فإن العلاج الكيماوي المتمم لـ ٦ أشهر وبالتاموكسيفين tamoxifen لمدة سنتين أو استئصال المبيضين كلاهما أظهرا فعالية متساوية تقريباً في زيادة معدلات البقيا، حيث أنها أنقصت معدلات الوفيات السنوية بسرطان الثدي بنسبة ٣٠%.
- بالنسبة للنساء الأكبر من ٥٠ سنة فإن العلاج بالاموكسيفين أو العلاج الكيماوي يزيد معدل البقيا حتى ١٠سنوات بنسبة ١٢% ولكن التاموكسيفين له تأثيرات جانبية سلبية أقل.

ويزداد معدل البقيا عند النساء بعد الاياس الاصغر من ٧٠سنة واللواتي لديهن عقد لمفية مصابة إضافة لإيجابية مستقبلات الاستروجين وذلك في حال تم إعطاؤهن العلاج الكيماوي متضماً:

(doxorubicin, paclitaxel, cyclophosphamide) بشكل بدئي ويتبعه التاموكسفين مدة ٢-٥ سنوات. أما بالنسبة للنساء الأكبر من ٧٠سنة فقد يحذف العلاج الكيماوي.

- أما استئصال المبيض ثنائي الجانب Bilateral oophorectomy عند النساء قبل سن الاياس فينقص خطر الاصابة بسرطان الثدي بنسبة ٥٠% وسرطان المبيض بنسبة ٨٠-٩٥%،
- ان مُعدلات مستقبلات الاستروجين الانتقائية(SERMS) مثل التاموكسيفين والرالوكسيفين تنقص خطر الاصابة بنسبة ٥٠% مع أخذ آثارها الجانبية بعين الاعتبار والتي يجب شرحها للمريضة قبل وصف هذه الأدوية.
- تقلل العلاجات السابقة افراز الاستروجين وبالتالي فإن المريضة قد تعاني من أعراض إياس شديدة (جفاف المهبل، هبات ساخنة، خسارة العظم) والتي قد تتعارض مع حياتها الاجتماعية والجنسية، يبقى استخدام العلاج الهرموني المعيض مثار جدل.
- لذلك يفضل إعطاء كل مريضة المعلومات الكافية لتكون قادرة على اتخاذ القرار.



- كابحات الارومانتاز (الليتروزول) Aromatase inhibitors (letrozole)
  - تتداخل هذه العقاقير في منع تحويل الهرمونات الذكورية الى هرمونات انثوية(تحويل الاندروجين الى استروجين وتحويل التستستوستيرون الى استراديول) وهي تفيد النساء اللواتي تجاوزن مرحلة انقطاع الطمث فحسب .
  - فبانخفاض انتاج الاستروجين الى اقل درجة ممكنة تحرم كابحات الارومانتاز الخلايا السرطانية من الاستروجين مما يؤدي الى موت تلك الخلايا وتقلص حجم السرطان .
  - تعتبر كابحات الارومانتاز المستخدمة حاليا بالغة الدقة وفعالة جدا واهمها الليتروزول
- الليتروزول : letrozole
  - عقار يؤخذ عن طريق الفم بجرعة عيار ٢،٥مغ يوميا وظهر انه فعال اكثر من التاموكسيفين في معالجة سرطان الثدي النقيلي
  - ماهي استخدامات الليتروزول ?What are the uses of letrozole

- غالبا ما تتناول هذا العقار النساء اللواتي يعانين من سرطان كبير حامل لمستقبلات الاستروجين ER في مراحله المتقدمة أو في مراحل الورم المتقدمة في النساء اللواتي بلغن سن اليأس لتقليص حجم السرطان قبل الجراحة

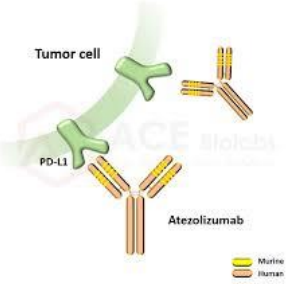
خامساً : العقاقير الموجهة أو العلاج البيولوجي(العلاج المناعي) : Targeted drugs or biologic therapy:

تهاجم العلاجات الموجهة تشوهات محددة داخل الخلايا السرطانية.

- مبدأ العلاج :: Treatment principle

- من المعلوم أنه في كل دقيقة تشذ الكثير من الخلايا الطبيعية بالانقسام الخلوي وتتحول الى خلايا سرطانية ،ولكن جهاز المناعة الطبيعي يقوم بالتصدي لهذه الخلايا و قتلها ولاسيما الخلايا التائية القاتلة الطبيعية (N.K lymphocyte)

- يهدف العلاج الحيوي (البيولوجي) إلى تعرف الجهاز المناعي على خلايا السرطان ليقتلها .
- يحارب الجهاز المناعي للجسم الأجسام الداخلية مثل الجراثيم والخلايا السرطانية ولكن الجهاز المناعي لا يتعرف عليها دائماً إذ يمكن أن تختبئ الخلايا السرطانية من خلايا الجهاز المناعي .
- يتم تصنيف أدوية العلاج الموجه بشكل رسمي على أنها علاج بيولوجي .
- لا تعمل بنفس نهج الطريقة التي يعمل بها العلاج الكيميائي
- يرتكز العلاج أساساً على تحفيز جهاز المناعة وبالتالي تمكينه من إنجاز وظائفه بشكل أكثر فاعليه .
- يفيد العلاج المناعي في تعزيز دفاعات الجسم الطبيعية بحيث تصبح أكثر قدرة على محاربة الخلايا السرطانية .
- كما يمكن أيضاً استخدام العلاجات البيولوجية التي يتم تحفيزها في المختبر وتحاكي الدفاعات الطبيعية في الجسم لتساعد في تحسين فعالية الجهاز المناعي في مهاجمة الخلايا السرطانية .
- العلاج الموجه يستهدف التغيرات الداخلية في دورة حياة الخلية السرطانية فقط لذا تختلف الأعراض الجانبية للأدوية الموجهة والتي تعتبر أقل سميه من العلاج الكيماوي التقليدي .



العلاج المناعي
Immunotherapy

- أصبح العلاج المناعي Immunotherapy المعتمد على جهاز المناعة الخاص بالمريض معتمداً بهدف السيطرة والقضاء على السرطان بسرعة أو حتى منع حدوثه و سمي " fifth pillar" فقد أظهرت الأدوية المعززة للمناعة القدرة على تقليص الأورام أو القضاء عليها حتى في حالات السرطان المتقدم
- هو طريقة علاج حديثة أثبتت فعاليتها في جميع مراحل طب الأورام. وهي تحمل افاقا واعدة للمستقبل .
- قد يصف الطبيب العلاج المناعي قبل الجراحة، إلى جانب العلاج الكيمياوي إذ يساعد ذلك في تقليل حجم الورم وتسهيل العملية.
- تعتمد المعالجة المناعية على استخدام جهاز المناعة لدى المريضة؛ لمحاربة السرطان والذي توقف عن العمل بسبب إنتاج الخلايا السرطانية لبروتينات تُعمِي خلايا الجهاز المناعي.

يرتكز العلاج المناعي أساسًا على تحفيز جهاز المناعة وبالتالي تمكينه من انجاز وظائفه بشكلٍ أكثر فاعليّة

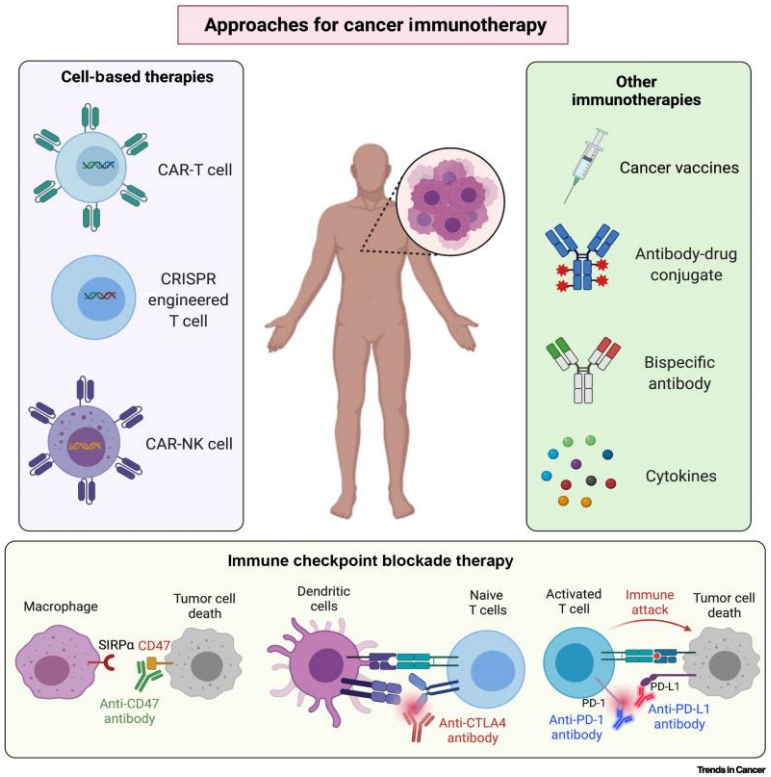
- تزيد العلاجات الخلوية المعتمدة على نقل الخلايا المناعية من عدد و / أو فعالية الخلايا المناعية ، عادة تستخدم الخلايا T مما يعزز قوة الاستجابة المناعية ضد السرطان
- هناك أربعة أنواع رئيسية من علاج الخلايا المناعية المعتمدة على النقل :

١. العلاج بالخلايا Tذات المستقبل الخيمري للمستضد (CAR)
٢. العلاج بالخلايا القاتلة الطبيعية ذات المستقبل الخيمري للمستضد (CAR) والذي يستخدم الخلايا القاتلة الطبيعية لتحديد وقتل الخلايا الغير طبيعية
٣. العلاج بالخلايا اللمفاوية المتسللة للورم (TIL) هو النوع الثالث ويستخدم الخلايا Tللمريض التي يتم جمعها من جزء من الورم المستأصل جراحيا على الرغم من ان هذه الخلايا قد تتعرف على السرطان الا أنها قليلة جداً لتحقيق النجاح
يتم زيادة عدد هذه الخلايا بشكل كبير في المختبر ثم يتم اعادتها الى المريض.
٤. واخيراً هناك العلاج بال الخلايا T الذاتية (ETC) النوع الرابع والذي يستخدم خلايا T من دم المريض نفسه.

ومن بين انواع الخلايا T السابقة يختار الاطباء فقط تلك التي قد تتعرف على انواع محددة للسرطان ويتم زيادة عدد هذه الخلايا

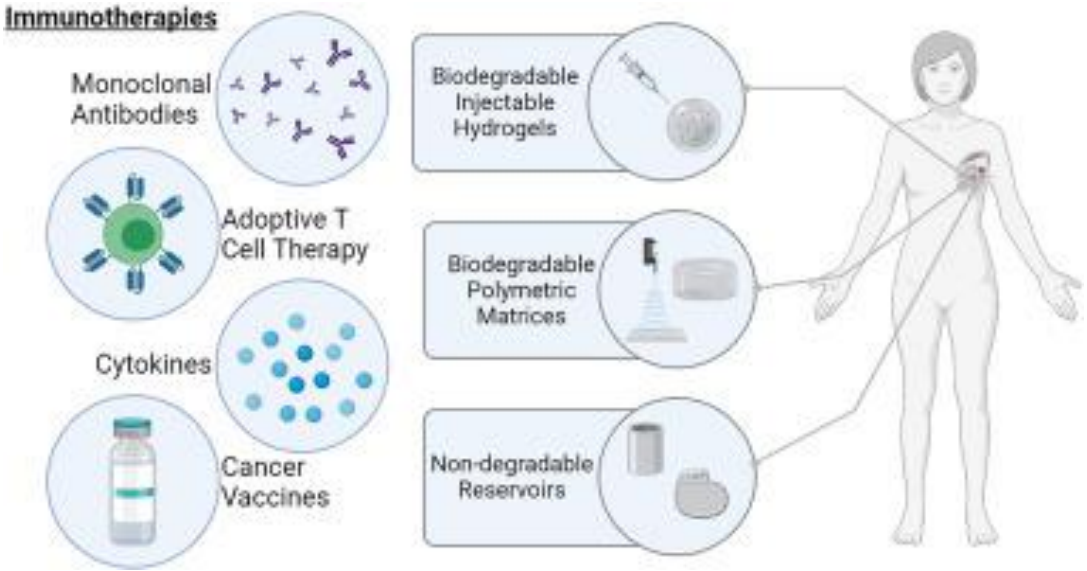
تأتي العلاجات المناعية للسرطان في مجموعة متنوعة من الأشكال:

- نقل خلايا المناعة التلاؤمية adaptive cell transfer
- مثبطات نقاط التفتيش immune checkpoint inhibitors
- اللقاحات المضادة للسرطان anticancer vaccines
- الأضداد الموجهة للأورام targeted monoclonal antibodies
- السيتوكينات cytokines



❖ **Indications for immunotherapy for breast cancer:: استطبابات العلاج المناعي لسرطان الثدي**

- وقف أو إبطاء نمو الورم الأساسي ونقائله بالنسبة للسرطان غير القابل للاستئصال
- منع انتشار النقائل بالنسبة للسرطان القابل للاستئصال
- منع التكرار بعد الجراحة
- زيادة فعالية علاجات السرطان الأخرى (مثل العلاج الكيميائي والعلاج الإشعاعي)
- في المراحل المتقدمة من السرطان، يتم الجمع بين العلاج المناعي والعلاج الكيميائي، والعلاج الهرموني، والعلاج الإشعاعي.

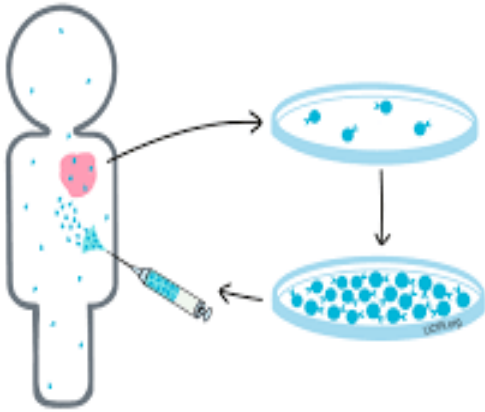


أولاً: نقل خلايا المناعة التلاؤمية Adaptive Cell Transfer

- هو نوع أكثر تعقيداً من الناحية التكنولوجية لتعديل كريات الدم البيضاء الخاصة بالمريض(الخلايا اللمفاوية T)
- حيث يتم أخذ الخلايا التائية من دم المريض وتعديلها في بيئة مخبرية عن طريق إضافة جين مستقبل المستضد الخميري (CAR) المحدد إلى الخلايا التائية ، ومن ثم إعادة حقن الخلايا التائية المعدل في دم المريض فتصبح هذه الخلايا قادرة على اكتشاف الخلايا السرطانية وتدميرها عن طريق الاستفادة المناعية للجسم .
- بعد هذا التعديل يمكنها بنجاح العثور على بؤر سرطان الثدي ومهاجمتها بغض النظر عن توطينها

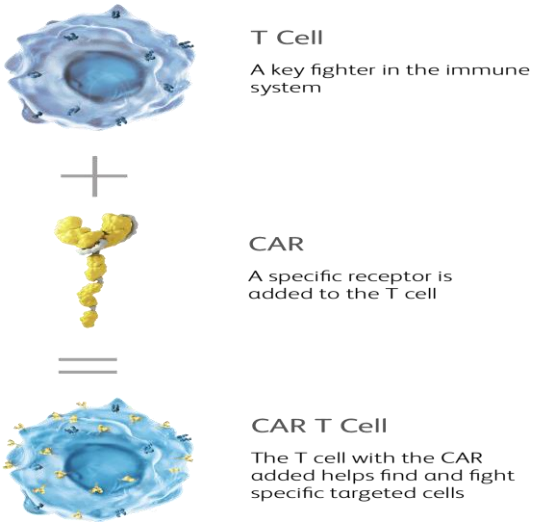
- يؤدي نقل خلايا المناعة التلاؤمية الى زيادة عدد الخلايا المناعية او فعاليتها مما يعزز قوة الاستجابة المناعية ضد السرطان
- يوجد أربعة أنواع رئيسية من العلاج Adaptive Cell Transfer Immunotherapy

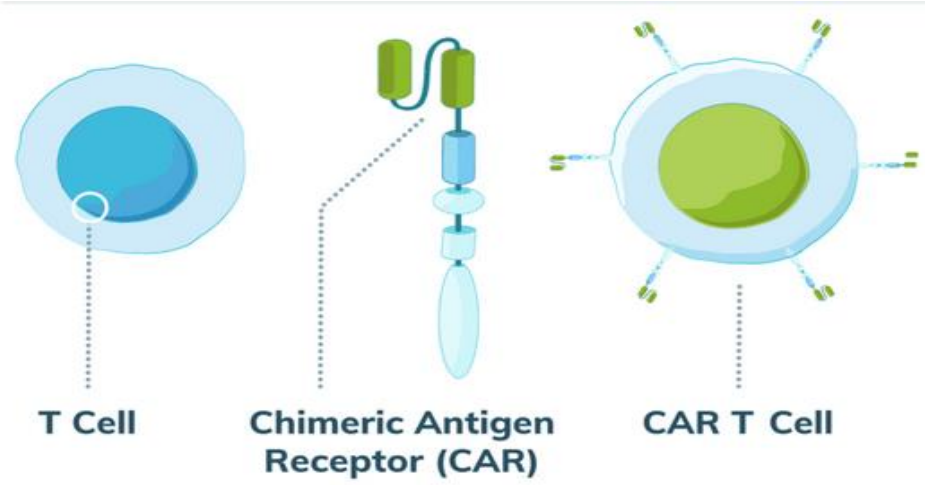
- ✓ العلاج بال CAR T cells
- ✓ العلاج بال CAR NK cells
- ✓ العلاج بالخلايا اللمفاوية المتسللة للورم (TILs)
- ✓ العلاج بالخلايا T الذاتية (ETC).



العلاج بوساطة Chimeric Antigen Receptor CAR Treatment

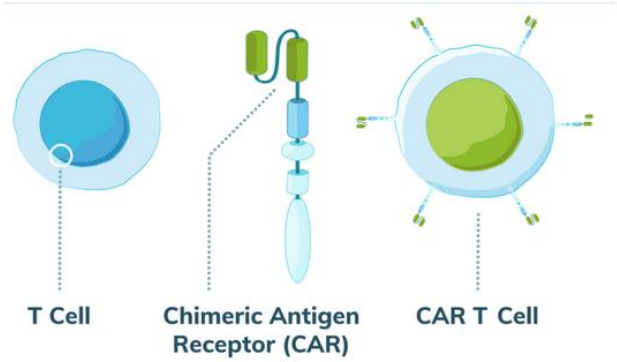
- هذا العلاج أثار اهتمام كبير لدى الباحثين وأطباء الأورام حيث يزيد العلاج بال CART-cellsمن عدد و / أو فعالية الخلايا المناعية T مما يعزز قوة الاستجابة المناعية ضد السرطان ويوفر للمرضى كميات كبيرة من الخلايا T التي تم تهيئتها وراثياً للعثور على الخلايا السرطانية ومحاربتها
- على الرغم من أنه ليس مستخدماً على نطاق واسع مثل مثبطات نقاط التفتيش المناعية إلا أنه تمت الموافقة على مختلف أدوية العلاج بال CART-cells لعلاج سرطانات الدم . بما في ذلك السرطانات اللمفاوية وبعض أشكال الأورام النقوية ومؤخراً استخدمت لمعالجة الورم النقوي المتعدد حيث أظهرت القدرة على القضاء على أورام ذات مراحل متقدمة جداً
- يتضمن التعديل الجيني لخلايا الدم البيضاء بأن يضاف إليها مستقبل خاص يجعلها قادرة على الارتباط بالخلايا السرطانية .
- يتلقى المرضى جرعة عالية من العلاج الكيميائي. يقلل العلاج الكيميائي مؤقتاً من مستوى الكريات البيضاء لدى المرأة، لذلك تتكاثر CAR T-cellsالمحقونة والمعدلة بشكل أكثر نشاطاً وتوفر مناعة مستقرة مضادة للسرطان بشكل أسرع.

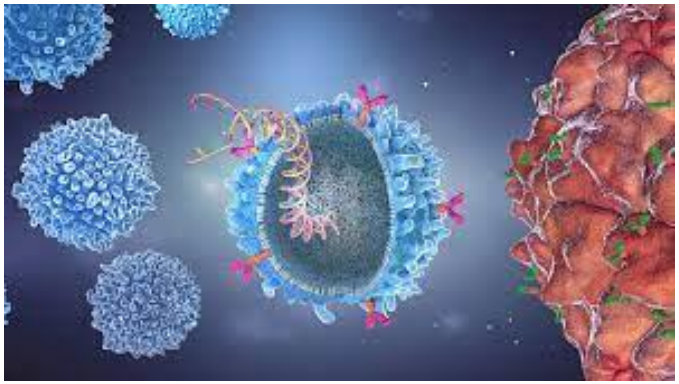


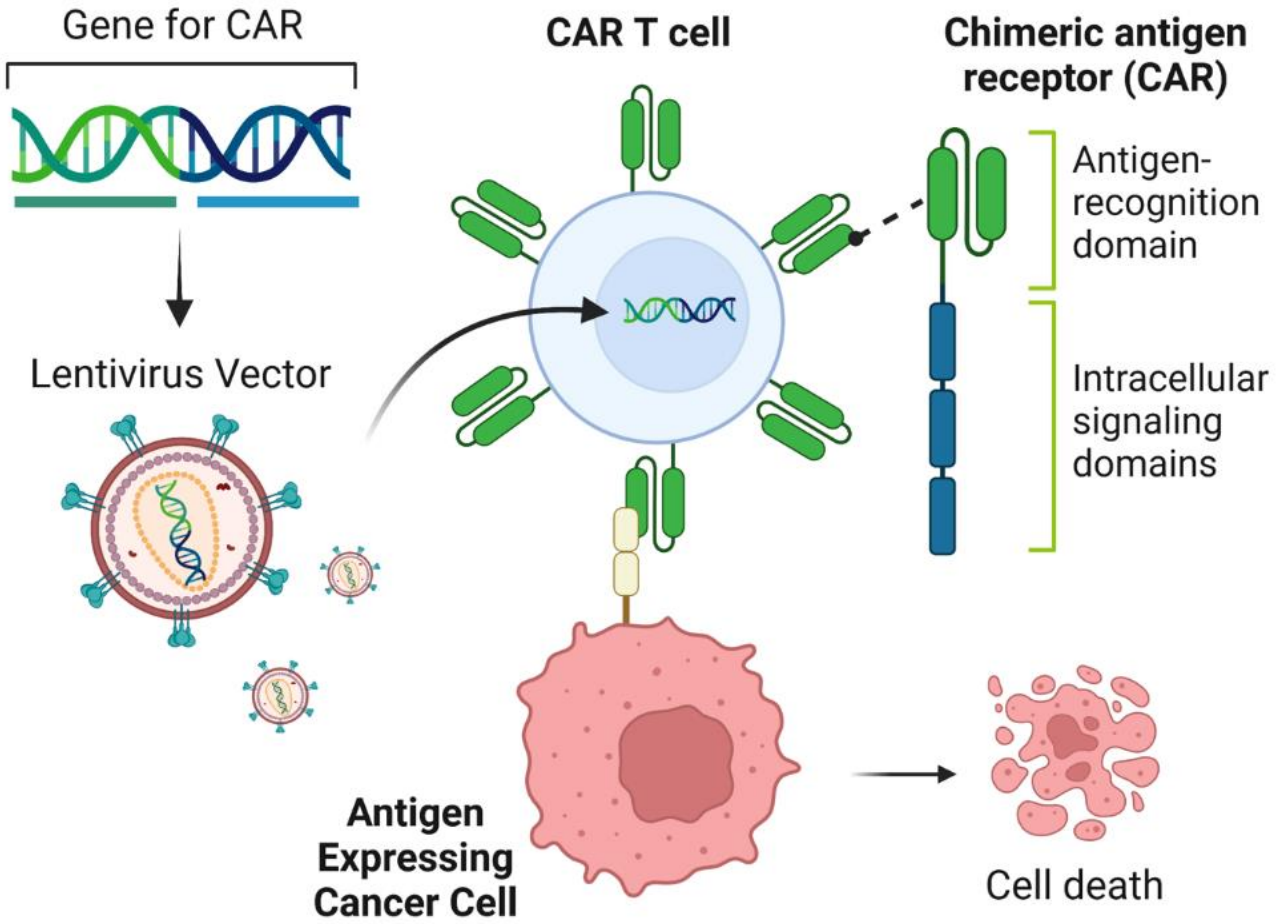


خلايا ال CAR T cells: : CAR T

- يتم إنتاج CAR T Cells اعتماداً على تعديل هندسة الجينوم في المختبر
- خلايا الCART هي خلايا لمفاوية معدلة جينياً لكن تحمل أضداد اصطناعية سطحية وعلى عكس الخلايا التائية التي تملك TCRs والتي تقوم بالارتباط بالمستضد والمقدم لها من قبل MHC فإن ال CAR T Cellsيمكنها التعرف بشكل مباشر على المستضد الموجودة على الخلايا الورمية بما في ذلك البروتينات والكربوهيدرات والسكريات الشحمية
- تشفر ال CARs بواسطة جينات محددة وتدرج في جينوم الخلايا T والتي يمكن أن تكون ذاتية أو مشتقة من متبرعين آخرين
- يتم استخراج خلايا T من عينة الدم وبعد عملية هندستها يتم إعطاؤها للمريض
- إن الحصول على خلايا T ذاتية autologous T cell فعالة من المريض هو إجراء غير مثالي بسبب عدم جودة وعدم كفاية الخلايا المحصودة بالإضافة إلى أنه يستغرق وقتاً طويلاً ومكلفاً إضافة إلى ذلك قد يؤدي نقص اللمفاويات المرتبط بالعلاج إلى عدم القدرة على عزل كمية كافية من الكريات البيضاء (خلاياT) في الدم المحيطي .
- من ناحية أخرى ، يواجه استخدام الخلاياT المأخوذة من متبرع آخر allogenicT cellsتحديات عدة بسبب وجود معقد التوافق النسيجي الأعظمي classI (مستضدات الكريات البيضاء البشري HLA) ومستقبلات الخلايا التائية (TCR) أو بشكل عام جزيئات التعرف على الذات على سطح خلايا T للمتبرع مما يؤدي إلى ما يسمى(GVHD) graft versus host disease ولذلك ، للتغلب على هذه التحديات ،تم تطبيق تكنولوجيا متقدمة لإنتاج CAR T Cells عن طريق التخلص من مستقبلات الخلايا T وHLA-I في خلايا T المأخوذة من المتبرع .
- يتم إنشاء CARs بشكل منفصل حسب الحالة لتحقيق فعالية شخصية عالية ضد الأورام .

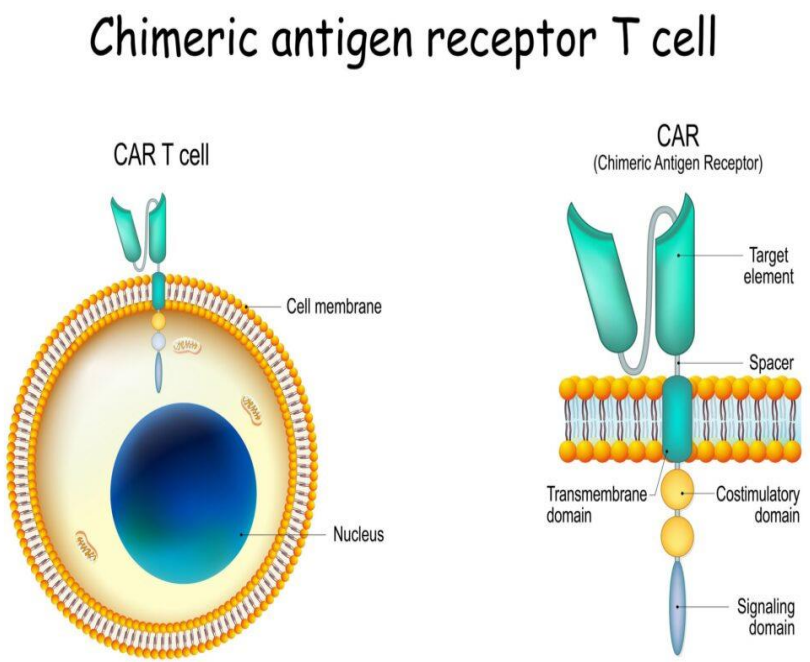


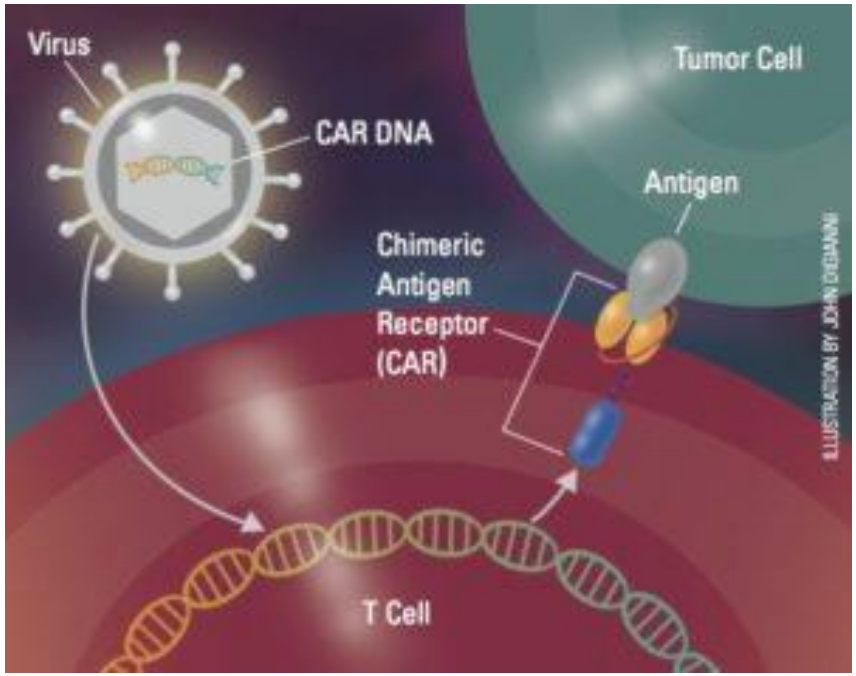



Gene for CAR
Lentivirus Vector
CAR T cell
Chimeric antigen receptor (CAR)
Antigen-recognition domain
Intracellular signaling domains
Antigen Expressing Cancer Cell
Cell death

مستقبل المستضد الخيميري Chimeric Antigen Receptor CAR

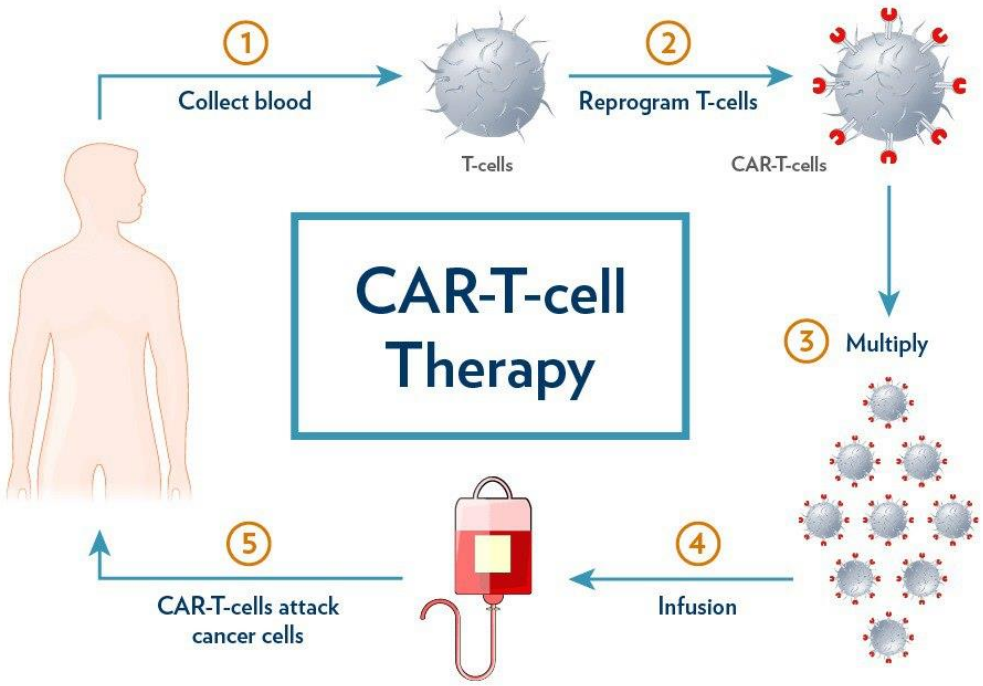
هي مستقبلات خيمرية للمستضدات السطحية يمكن إدخالها في خلية مناعية لاعادة توجيه قدرتها السمية نحو مستضد ورمي محدد

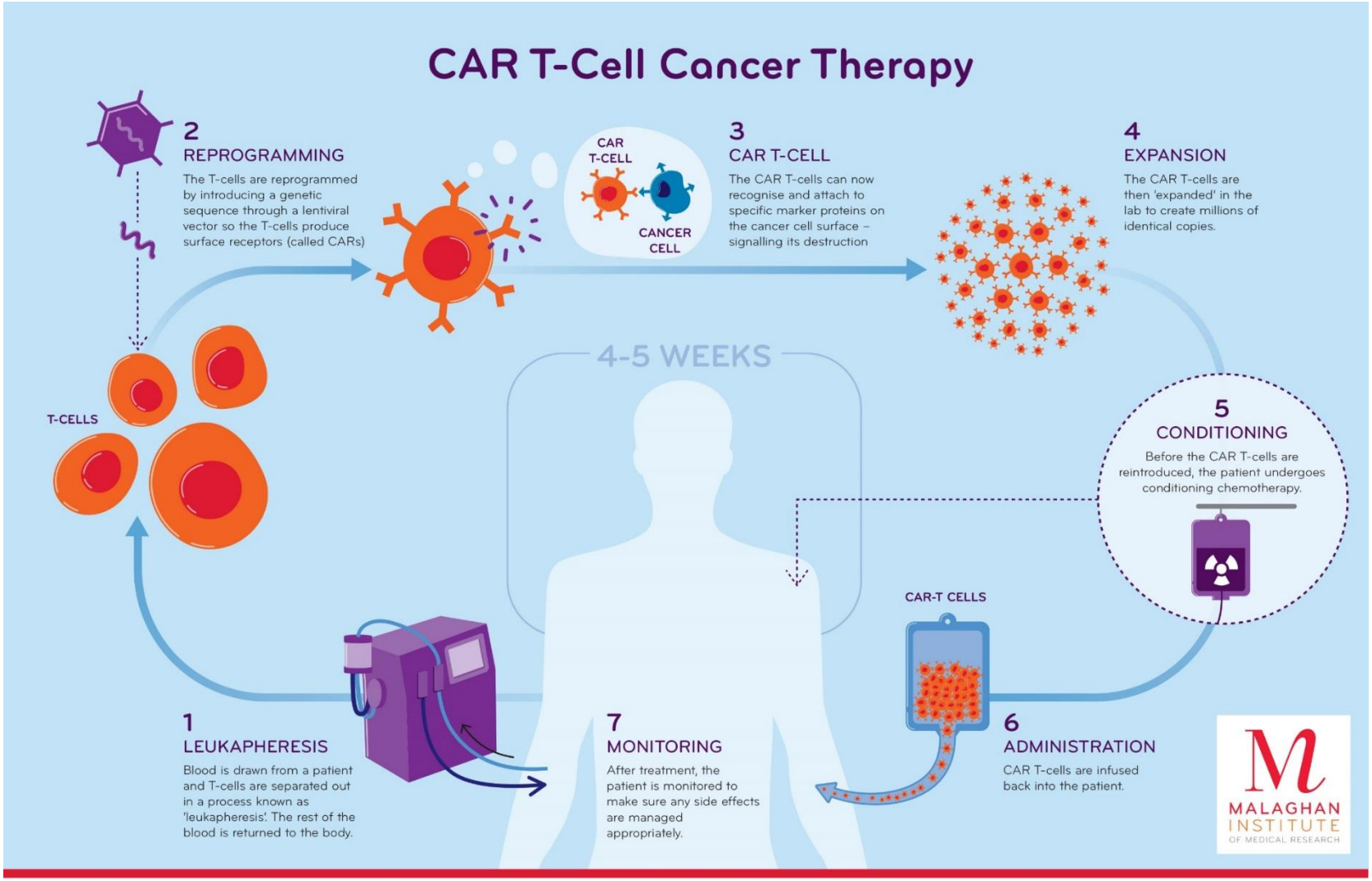




❑ الية الحصول على ال CAR T-Cell

- ❖ استخراج الخلايا T من عينة الدم
- ❖ عملية إعادة الهندسة
- ❖ إعطاؤها الوريدي للمريض




CAR T-Cell Cancer Therapy
2
REPROGRAMMING
The T-cells are reprogrammed by introducing a genetic sequence through a lentiviral vector so the T-cells produce surface receptors (called CARs)
CAR T-CELL
CANCER CELL
3
CAR T-CELL
The CAR T-cells can now recognise and attach to specific marker proteins on the cancer cell surface – signalling its destruction
4
EXPANSION
The CAR T-cells are then 'expanded' in the lab to create millions of identical copies.
T-CELLS
4-5 WEEKS
5
CONDITIONING
Before the CAR T-cells are reintroduced, the patient undergoes conditioning chemotherapy.
CAR-T CELLS
1
LEUKAPHERESIS
Blood is drawn from a patient and T-cells are separated out in a process known as 'leukapheresis'. The rest of the blood is returned to the body.
7
MONITORING
After treatment, the patient is monitored to make sure any side effects are managed appropriately.
6
ADMINISTRATION
CAR T-cells are infused back into the patient.
MALAGHAN INSTITUTE
OF MEDICAL RESEARCH

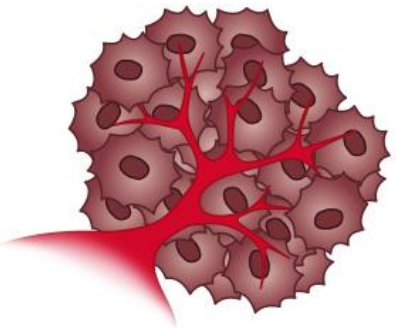
❑ التحديات التي تواجه العلاج بال CAR T Cells

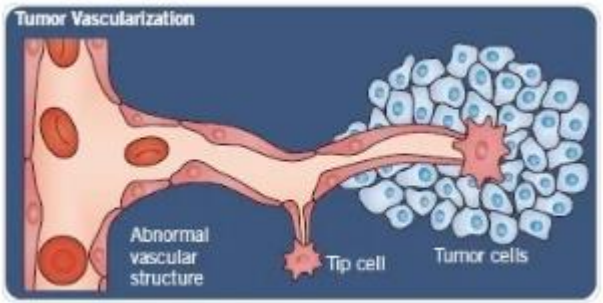
- مقاومة جسم المريض للدواء بسبب تهرب الخلايا السرطانية من اليات المناعة cancer immune evasion من خلال التعديلات المستمرة للبروتينات السطحية لخلايا الورم
- تلعب البيئة المحيطة بالورم دورا أساسيا في مقاومة السرطان للعلاج بالخلايا CAR T cells وتشمل :

- ✓ الخلايا المصورة لليف, fibroblast
- ✓ الخلايا الليفية المرتبطة بالسرطان cancer-associated fibroblasts CAFs
- ✓ الخلايا التائية المنظمة regulatory T cells,
- ✓ الوسط خارج الخلوي الكولاجيني Extracellular collagen matrix,
- ✓ الشبكة الوعائية الدموية blood vascular network

- حيث لهذه العوامل أدوارًا أساسية في نمو الورم وانتشاره وحدوث النكس بعد العلاج

- تقوم الخلايا الورمية بزيادة تخليق الاوعية الدموية vascularization لتأمين تغذيتها و ذلك من خلال تحفيز عامل النمو HIF1 بالتآزر مع عوامل نمو اخرى منها عامل النمو البطاني الوعائي VEGF و عامل النمو المشيمي





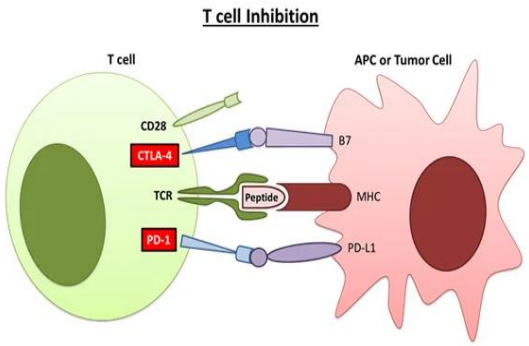
ثانياً : العلاج بمثبطات نقاط التفتيش المناعية Immune treatment inhibitors checkpoint :

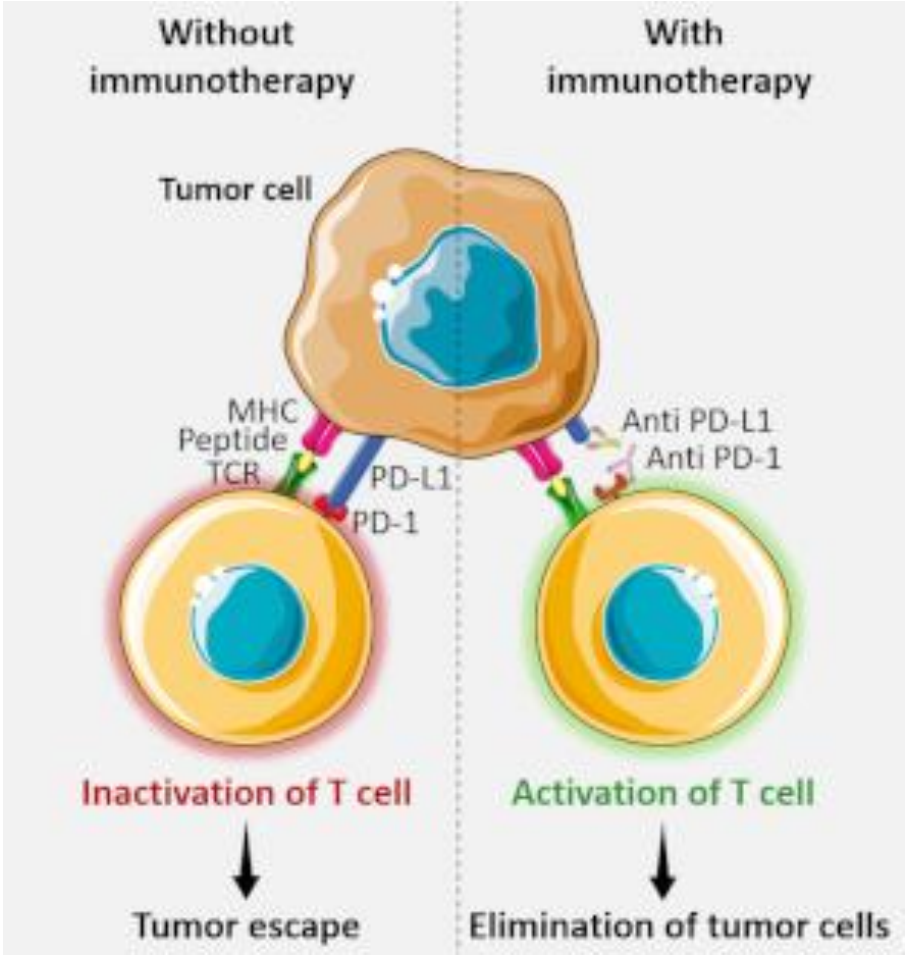
نقاط التفتيش المناعية Immune checkpoint :

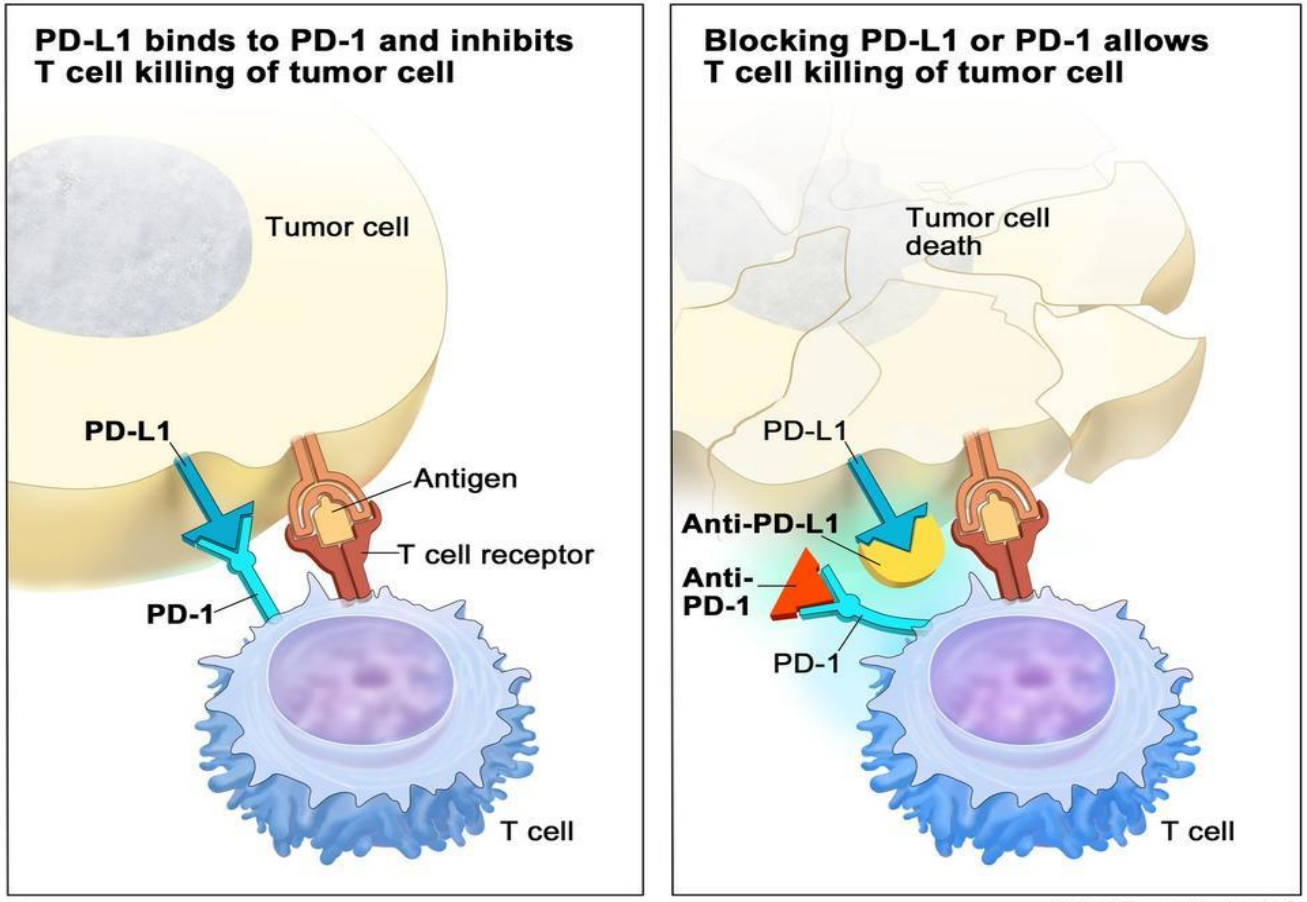
هي جزيئات تتوضع على سطح الخلايا المناعية - وهي جزء طبيعي من جهاز المناعة. يتمثل دورها في منع الاستجابة المناعية من أن تكون قوية لدرجة أنها قد تدمر الخلايا السليمة في الجسم.

- يحتاج بدء الاستجابة المناعية إلى إشغال نقاط التفتيش (اغلاقها)
- تتضمن نقاط التفتيش الموجودة على سطح الخلايا التائية مايلي:
  - PD-1 :بروتين موت الخلية المبرمج على الخلايا التائية programmed cell death protein
  - CTLA-4 :البروتين -٤- المرتبط بالخلايا اللمفاوية التائية السامة للخلايا Cytotoxic T-lymphocyte-associated protein-4- protein

أما على سطح الخلايا الشريكة فهو بروتين موت الخلية المبرمج (PD-L1) لٌجين (PD-L1 ligand -1-) وهو يتفاعل مع PD-1 الموجود على سطح الخلية المناعية مما يثبط نشاط الخلايا المناعية .




Without immunotherapy
With immunotherapy
Tumor cell
MHC
Peptide
TCR
PD-L1
PD-1
Anti PD-L1
Anti PD-1
Inactivation of T cell
Activation of T cell
Tumor escape
Elimination of tumor cells



© 2015 Terese Winslow LLC
U.S. Govt. has certain rights

- يؤدي ارتباط PDL-1 مع PD-1 الى تثبيط فعالية الخلايا T وبالتالي إفلات الخلايا الورمية
- بينما يؤدي إعطاء مثبطات نقاط التفتيش إلى السماح للخلايا T بقتل الخلايا الورمية

❑ مثبطات نقاط التفتيش المناعية Immune checkpoint inhibitors

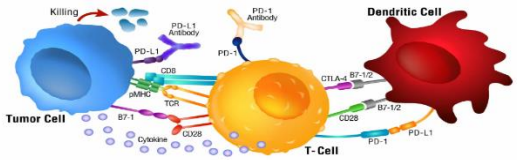
- يقيم الجسم عادة عدة نقاط تفتيش مناعية كي يميز بين خلايا الجسم والأجسام الغريبة وحتى لايهاجم الجسم نفسه .
- لكن بعض خلايا السرطان تستغل هذه النقاط اذ تنتج بروتينات تستغل نقاط التفتيش لتخدع جهاز المناعه وتنشط عملها حتى لاتقوم بمهاجمتها وبالتالي تسمح لهذه الخلايا بالتكاثر.

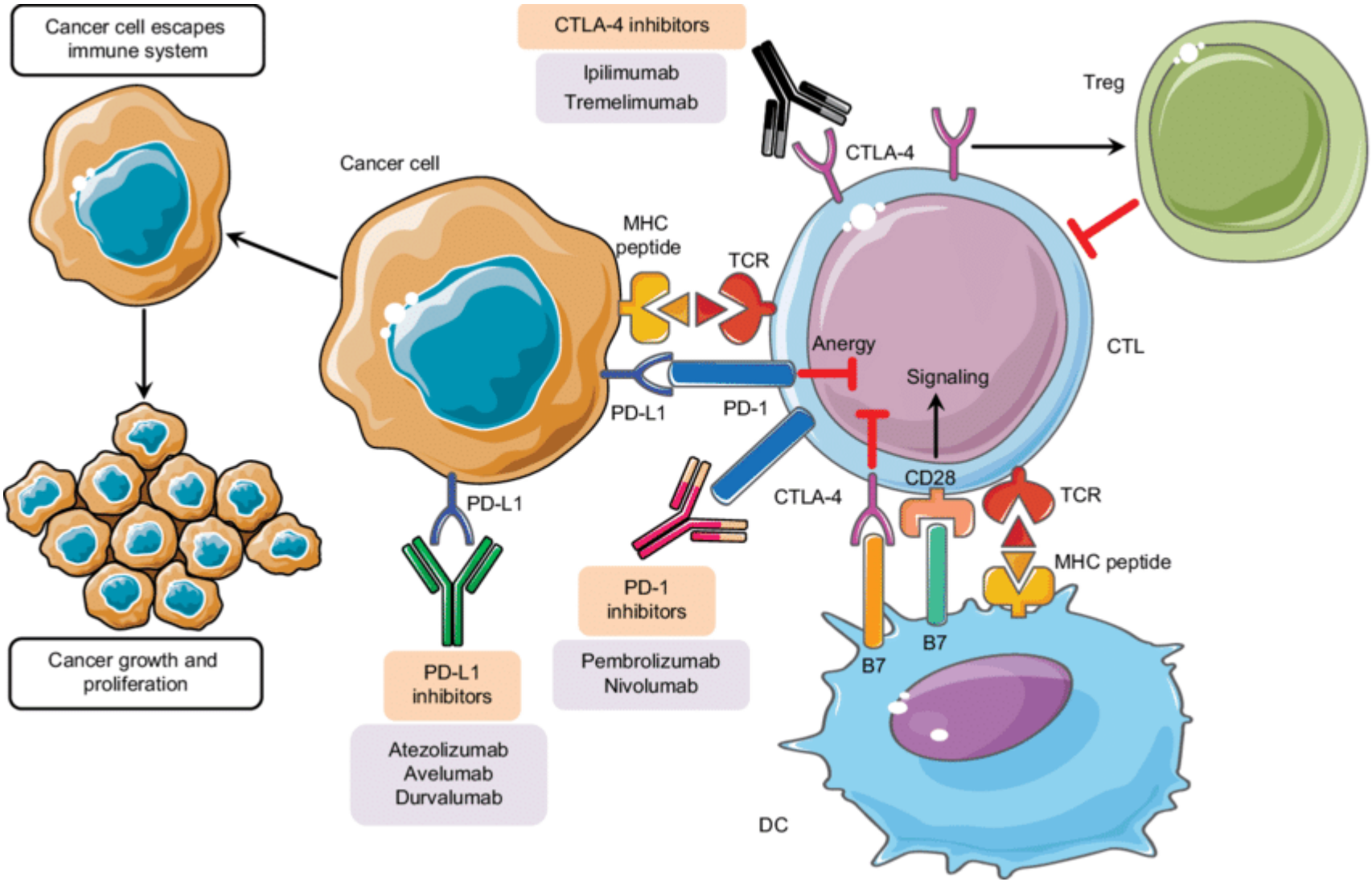
- اذا: مبدأ العلاج هو :استخدام مثبطات نقاط التفتيش المناعية عن طريق ايقاظ الخلايا التائية لمهاجمة الورم الخبيث .
- تمنع قمع الاستجابة المناعية وبالتالي تجعل الجهاز المناعي يهاجم الورم بشكل أكثر كثافة

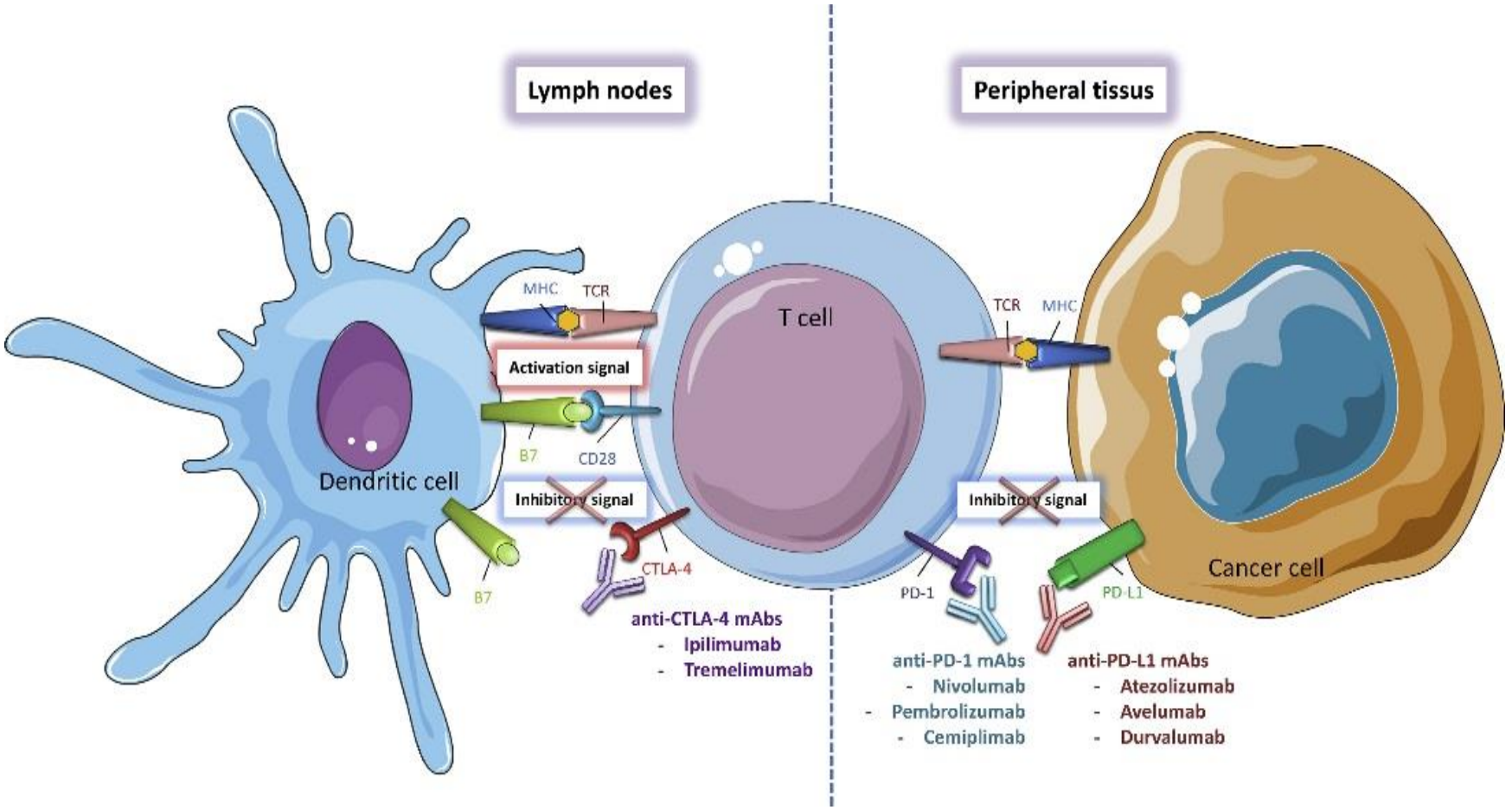
تستهدف مثبطات نقاط التفتيش المناعية الجزيئات :

* CTLA-4 :البروتين -٤- المرتبط بالخلايا اللمفاوية التائية السامة للخلايا Cytotoxic T-lymphocyte-associated protein-4
* PD-1 :بروتين موت الخلية المبرمج على سطح الخلايا التائية programmed cell death protein
* PD-L1 :بروتين موت الخلايا المبرمج على سطح الخلايا الشريكة المرتبط عبر لُجين PD-L1 الإكسوزومي

- تتفادى الخلايا الورمية المراقبة المناعية عن طريق زيادة التعبير السطحي للجين موت الخلايا المبرمج -١- (PDL-1) الذي يتفاعل مع بروتين موت الخلايا المبرمج PD-1 على سطح الخلايا التائية لتحفيز استجابة نقاط المراقبة المناعية
- تكشف الدراسات أن الخلايا الورمية تقوم بكبت ممنهج للجهاز المناعي وتقدم أساساً منطقياً لاستعمال لُجين PD-L1 الإكسوزومي كعامل متنبئ بالعلاج المضاد لبروتين PD-1 (Exosomal PD-L1 as a predictor of anti-PD-1 . protein therapy)
- عندما يتفاعل PD-1 مع أحد اثنين من الترابطات المعروفة PDL-1 أو PDL-2 يتم مايلي :
  - تثبيط إشارات الخلايا التائية وإنتاج السيتوكين
  - وكذلك يتم تقليل أعداد الخلايا التائية المستجيبة بسبب الانتشار المحدود للخلايا التائية وزيادة قابلية موت الخلايا المبرمج .




Cancer cell escapes immune system
Cancer cell
Cancer growth and proliferation
CTLA-4 inhibitors
Ipilimumab
Tremelimumab
CTLA-4
Treg
MHC peptide
TCR
Anergy
CTL
Signaling
PD-L1
PD-1
PD-1 inhibitors
Pembrolizumab
Nivolumab
CD28
TCR
MHC peptide
B7
B7
PD-L1
PD-L1 inhibitors
Atezolizumab
Avelumab
Durvalumab
DC


Lymph nodes
Peripheral tissus
Dendritic cell
MHC
TCR
Activation signal
B7
CD28
Inhibitory signal
CTLA-4
B7
T cell
anti-CTLA-4 mAbs
- Ipilimumab
- Tremelimumab
TCR
MHC
Inhibitory signal
PD-1
PD-L1
Cancer cell
anti-PD-1 mAbs
- Nivolumab
- Pembrolizumab
- Cemiplimab
anti-PD-L1 mAbs
- Atezolizumab
- Avelumab
- Durvalumab

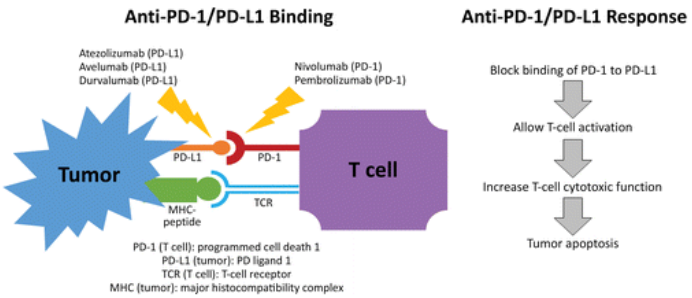
❑ آلية عمل مثبطات نقاط التفتيش المناعية : The mechanism of action of immune checkpoint inhibitors:

- منع ارتباط بروتينات نقاط التفتيش المناعية بالبروتينات الشريكة وبالتالي هذا يمنع إرسال إشارة (إيقاف التشغيل) مما يسمح للخلايا التائية بقتل السرطان
- تتفاعل نقاط التفتيش المناعية عندما تتعرف البروتينات الموجودة على سطح الخلايا المناعية المسماة الخلايا التائية على البروتينات الشريكة في الخلايا الأخرى وترتبط بها ، مثل بعض الخلايا السرطانية . تسمى هذه البروتينات بروتينات نقطة التفتيش المناعية .

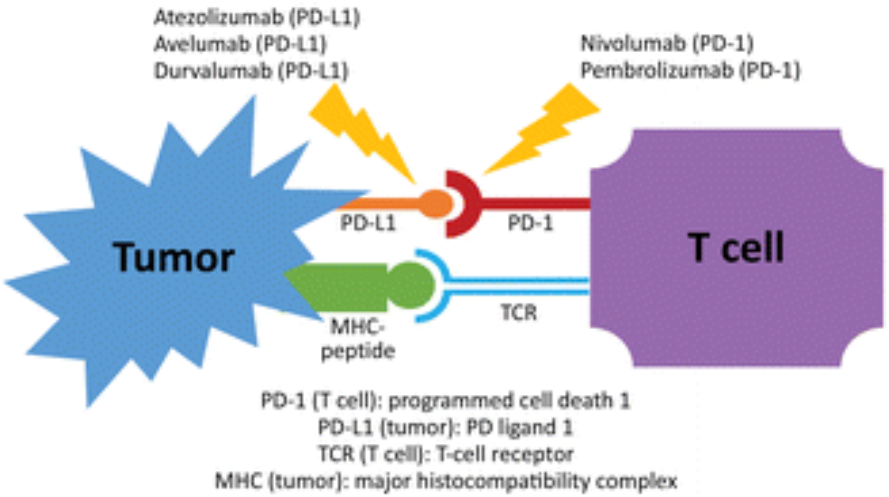
- عندما ترتبط نقطة التفتيش والبروتينات الشريكة معا ، فإنها ترسل إشارة "إيقاف التشغيل" إلى الخلايا التائية . هذا يمكن أن يمنع الجهاز المناعي من تدمير السرطان.

- في السنوات الأخيرة ، تم تطوير الأجسام المضادة وحيدة النسيلة التي تستهدف نوعاً من "الكبح" في الجهاز المناعي (نقاط التفتيش أو "checkpoint inhibitors") وتمنع هذه عادة الجهاز المناعي من رد الفعل المبالغ فيه ضد الخلايا السليمة ، ما يسمى بردود الفعل المناعية الذاتية

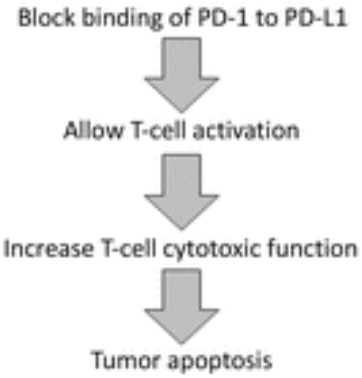
- تعمل أدوية العلاج المناعي التي تسمى مثبطات نقاط التفتيش المناعية عن طريق منع ارتباط بروتينات نقاط التفتيش بالبروتينات الشريكة . هذا يمنع إرسال إشارة "إيقاف التشغيل" ، مما يسمح للخلايا التائية بقتل الخلايا السرطانية.



Anti-PD-1/PD-L1 Binding



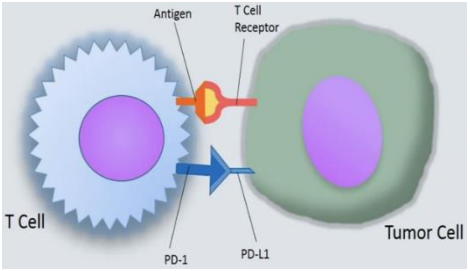
Anti-PD-1/PD-L1 Response



- تلعب مثبطات نقاط التفتيش المناعية دوراً بحصر ارتباط PDL-1 مع PD-1 وبالتالي السماح بتفعيل خلايا T اللمفاوية التي تزيد من وظيفة السيتوكينات وبالتالي الوصول بالخلية الورمية إلى الموت المبرمج

❑ ماهي الفحوصات و الاختبارات الجينية والجزيئية المطلوب إجراؤها :

- تقييم تعبيرPD-L1 بروتين موت الخلية المبرمج PDL-1 . expression
- تقييم العبء الطفري للورمTumar mutational Burden (TMB)
- تقدير كمية مستقبلات إنترفيرون-غاماQuantification of interferon receptor gamma

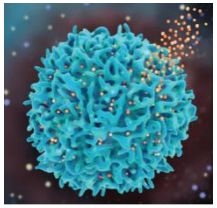


❑ تقييم تعبير PDL-1 (بروتين موت الخلية المبرمج) PDL-1 . Expression
التعبير الجيني أو المورثي Gene Expression :

هي العملية التي يقود فيها جزيء DNA إنشاء نسخة عن المعلومة الوراثية في DNA من خلال تركيب بروتين ذي تتابع محدد من الأحماض الأمينية يحدد بنيتها الفراغية وبالتالي وظيفتها ، من خلال عمليتين: النسخ للDNA أو المورثة ويقوم به RNAm ثم ترجمة محتوى النسخ الذي تقوم به الريبوزومات

❑ تقييم العبء الطفري للورم (Tumar mutational Burden)

- يتسخدم كعلامة حيوية تنبؤية تستعمل في تقييم استجابة المريض للعلاج بمثبطات المناعة في مجموعة متنوعة من الأورام الخبيثة
- هو قياس كمية الطفرات الجينية داخل الخلايا السرطانية
- يتم قياس العبء الطفري (TMP) عن طريق سلسلة مقاطع من الجينات المختارة في الأنسجة المختزعة أو من الدم
- هذا الاختبار له قوة تنبؤية قوية باستجابة السرطان للعلاج المناعي .
- كلما ارتفع العبء الطفري (H.TMP) كلما ازداد عدد المستضدات المستحدثة NeoAntigens على سطح الخلايا السرطانية وبالتالي ازداد احتمال نجاح العلاج المناعي في تقليص الورم ومن ثم القضاء عليه .

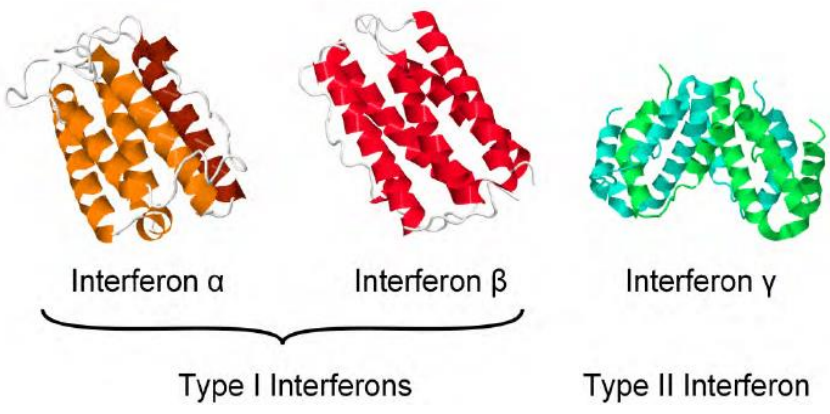


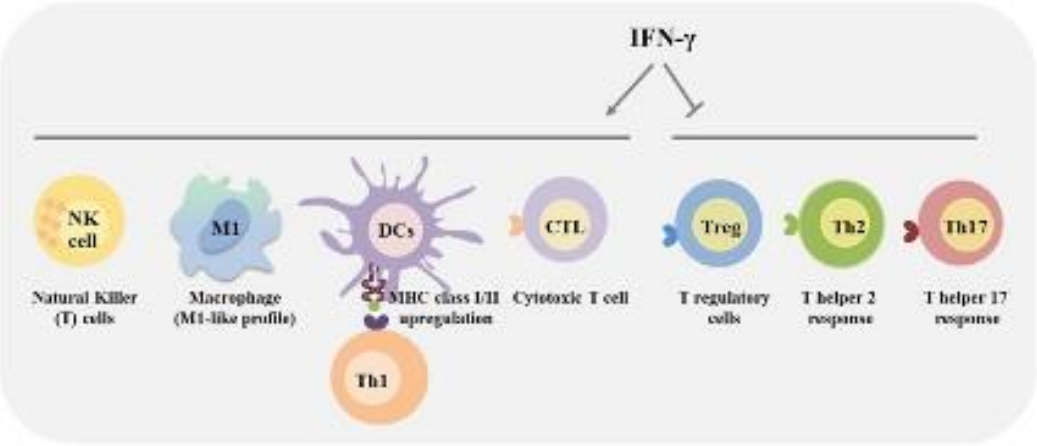
- لذلك انخفاض TMB قد يؤدي إلى انخفاض مستوى الاستجابة للعلاج المناعي بغض النظر عن التعبير عن جينات التحكم المناعية .
- كما أن معرفة العبء الطفري يمكن أن تساعد في وضع خطة العلاج الأفضل على سبيل المثال يبدو أن الأورام التي تحتوي على عدد كبير من الطفرات أكثر احتمالاً للاستجابة لأنواع معينة من العلاج المناعي .

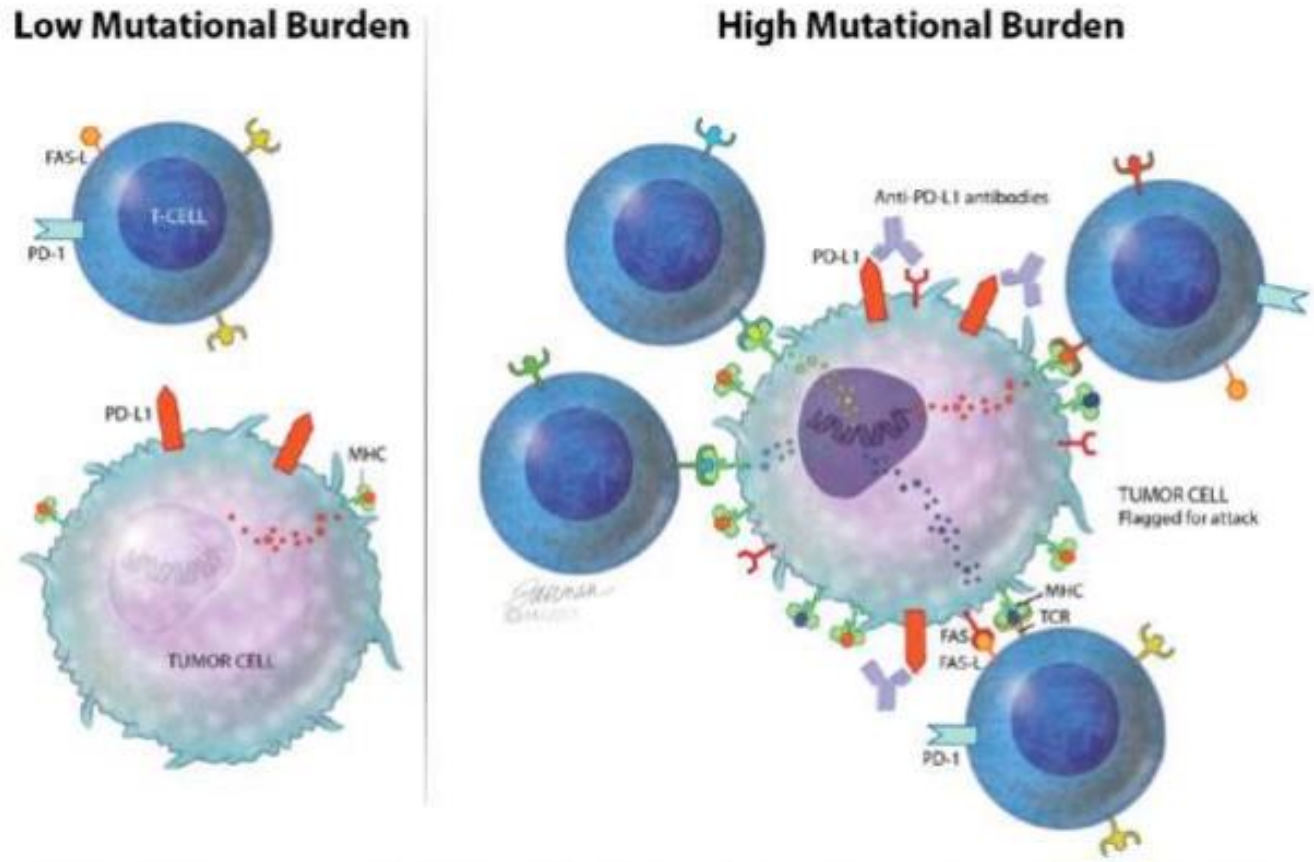
❑ تقدير كمية مستقبلات انترفيرون غاما (, iNFδ) Quantification of interferon receptor gamma

ملاحظة : انتروفيرون غاما (, iNFδ

- يُعرف باسم إنترفيرون المناعة وتُنتج بشكل أساسي من الخلايا اللمفاوية T ومن الخلايا القاتلة الطبيعية NK(Natural Killer Cells)
- له مستقبلات خاصة هي مستقبلات غاما
- يعمل الانترفيرون على تحفيز وتنشيط الدفاعات في جهاز المناعة ومن ثم القضاء على المرض ومسبباته .
- يعطي تعليمات إلى الجهاز المناعي من أجل أن يقوم بالهجوم .





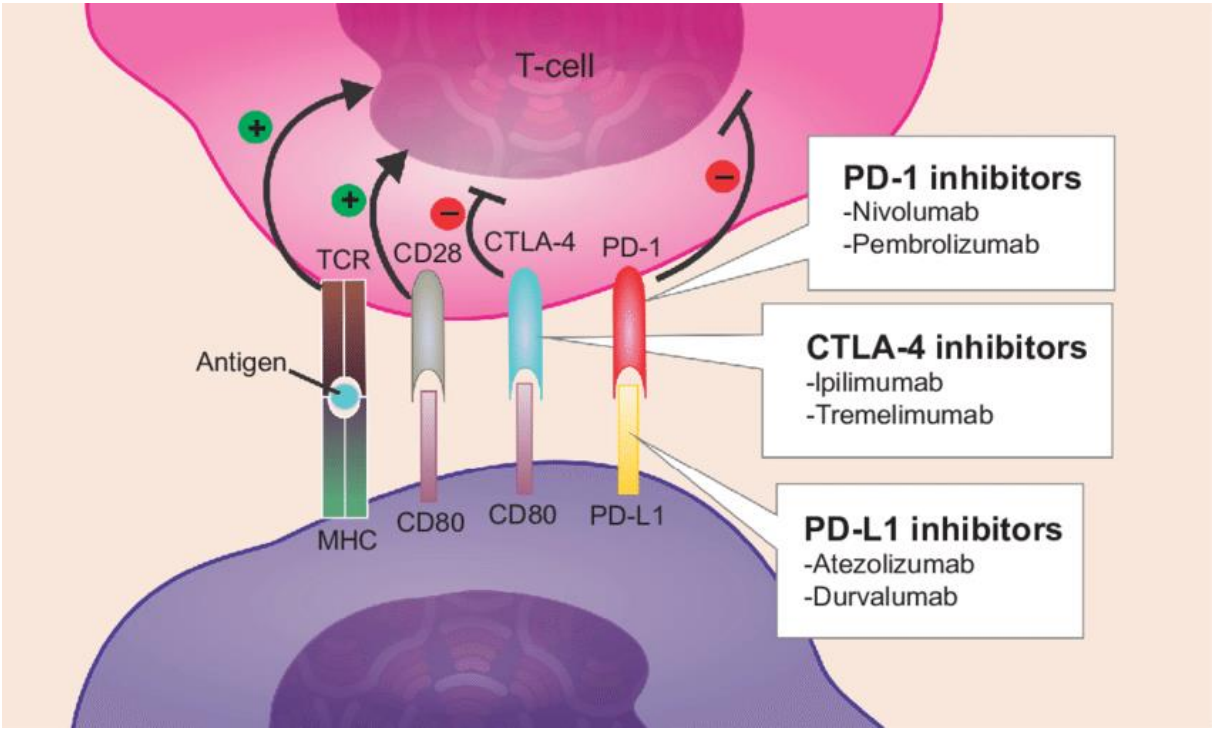


- كلما ارتفع العبء الطفري (H.TMP) كلما ازداد عدد المستضدات المستحدثة NeoAntigens على سطح الخلايا السرطانية وبالتالي ازداد احتمال نجاح العلاج المناعي في تقليص الورم ومن ثم القضاء عليه .

ماهي أدوية مثبطات نقاط التفتيش المناعية : Immune checkpoint inhibitors drs

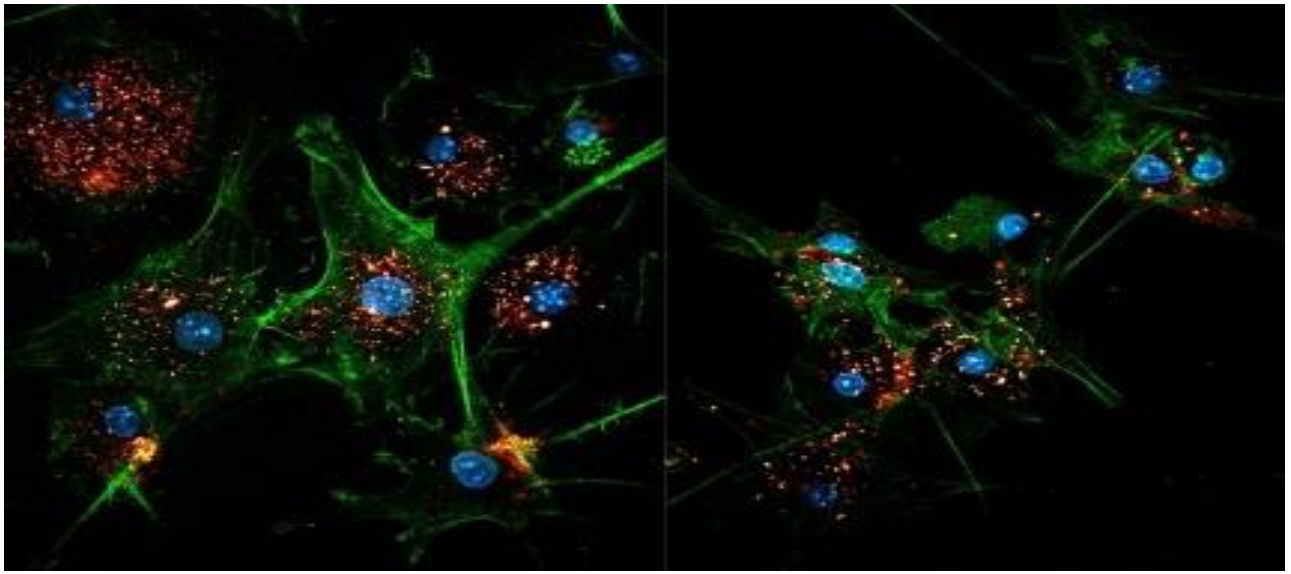
- هي أدوية تعطل قدرة الورم على الاختباء من هجمات جهاز المناعة.
- عادة تتعرف مناعة المرأة على أول خلايا خبيثة في الثدي وتدمرها، مما يمنع الورم من النمو .
- لسوء الحظ، يمكن للورم أن يخفي علامات الخباثة ويتشبه بالأنسجة السليمة. يتم التعرف على هذا وإزالته بواسطة مثبطات نقاط التفتيش المناعية
- هي خيار مناسب لسرطان الثدي في المرحلة الرابعة .
- يعمل أحد هذه الأدوية ضد بروتين نقطة تفتيش المسمى CTLA-4 .
- بعض مثبطات نقاط التفتيش المناعية الأخرى تعمل ضد بروتين نقطة تفتيش يسمى PD-1 أو البروتين الشريك PD-L1
- بعض الأورام تقلل من استجابة الخلايا التائية عن طريق إنتاج الكثير من PD-L1 (زيادة! تعبيرPD-L1)
- بعض الأورام تنشط على وجه التحديد نقاط التفتيش المناعية وبالتالي تضعف الخلايا المناعية التي يمكنها التعرف على الورم ومكافحته بشدة
- تشتمل المجموعة الدوائية على أدوية مضادة لجزيئات الورم المختلفة:
  - مثبطات PD-1 inhibitors أوPD-L1 inhibitors
  - مثبطاتCTLA-4. inhibitors

- **مثال مثبطات PDL-1 :**
- **يستهدف عقار Atezolizumab(أتيزوليزوماب) بروتين موت الخلايا المبرمج على سطح الخلايا الورمية والمرتبطة عبر اللجين PDL-1**
- **يمكن أن يساعد حجب هذاالبروتين في تعزيز الاستجابة المناعية ضد خلايا سرطان الثدي . ويمكن أن يؤدي ذلك إلى تقليص بعض الأورام أو إبطاء نموها**
- **يعطى عن طريق الحقن في الوريد (1V) كل إسبوعين**

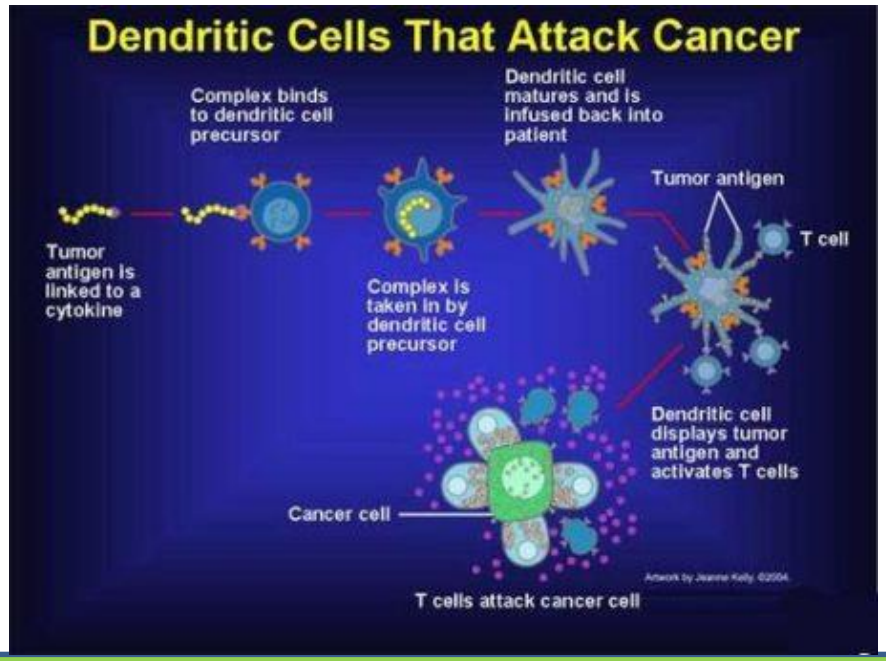


ثالثا: لقاحات السرطان :: cancer vaccines

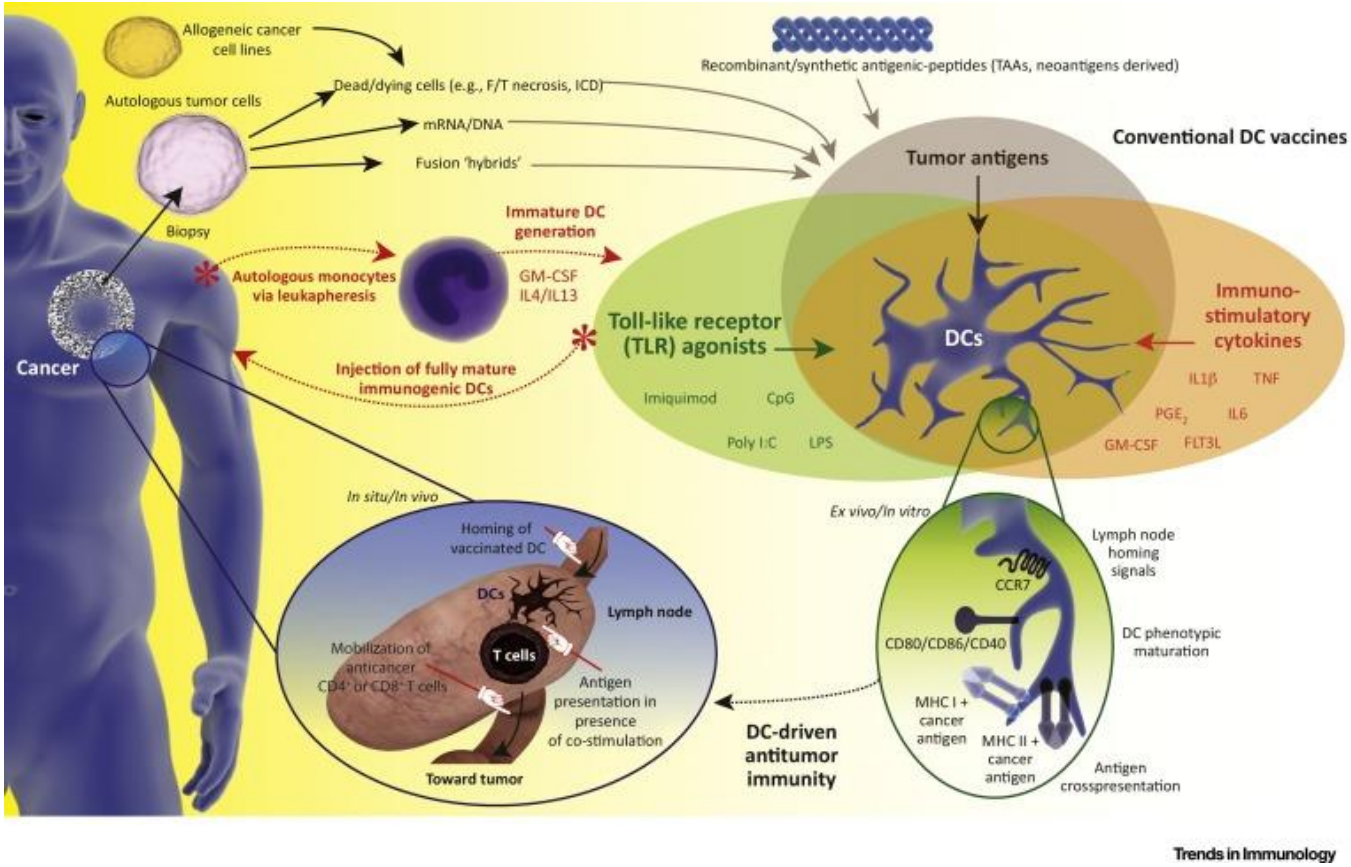
- يعمل الباحثون على تطوير لقاحات قد تنفع في تحفيز جهاز المناعة لدى المريض على تمييز الخلايا السرطانية
- من الناحية النظرية تعمل هذه اللقاحات بشكل مشابه لعمل لقاحات التحصين من أمراض الطفولة وغيرها – إلا أن الاختلاف مع المعالجة المضادة للسرطان يكمن في تلقي هذه اللقاحات بعد الإصابة بالسرطان بهدف:
  - الوقاية من عودة السرطان مرة أخرى
  - أو لدفع الجسم على رفض الكتل أو الأورام السرطانية .
- إن اللقاحات المضادة لسرطان الثدي لا تزال قيد الدراسة والبحث والتجارب السريرية
- اقتصرت التطورات في لقاحات سرطان الثدي على السرطان الثلاثي السلبي ولاسيما عند النساء الأمريكيات من أصل إفريقي والمصابات بطفرات RBCA1
- وكذلك النساء المصابات بسرطان الثدي الإيجابي HER2



- لقاحات السرطان بالخلايا المتغصنة :: Dendritic cell cancer vaccines
  - يستخدم الأطباء مكونات الورم وكريات الدم البيضاء للمريض لصنع لقاح.
  - تتعرف الكريات البيضاء على المستضدات السطحية لورم الثدي. تسمى هذه الكريات البيضاء بالخلايا المتغصنة،
  - وبعد أن يتم تسريبها في الدم، تصبح قادرة على العثور على الورم والنقائل.
  - تساعد الخلايا المتغصنة جميع الخلايا الأخرى ذات الكفاءة المناعية على اكتشاف الورم
  - بعض هذه الخلايا تدمر البؤر الخبيثة مباشرة، والبعض الآخر يشكل ذاكرة مناعية طويلة المدى من أجل منع الانتكاس.
  - يُعطى تحت الجلد من ٣ إلى ٥ جرعات بفاصل عدة أسابيع



- الشكل يوضح كيفية تصنيع لقاح سرطان الثدي بالخلايا المتغصنة
- عزل الخلايا المتغصنة من الدوران العام ثم تزرع في المختبر لعدة أيام مع المستضدات السطحية من خلايا سرطان الثدي فيتشكل اللقاح الذي يعمل على اكتشاف وتدمير الورم السرطاني .



- إن حقن لقاح الخلايا المتغصنة يؤدي إلى استنفار الخلايا للمفاوية T(CD4,CD8) المضادة للسرطان وقيامها بتدمير البؤر السرطانية والنقائل .
- كيفية تحضير لقاحات الخلايا المتغصنة الاعتيادي Conventional DC vaccines (زرع مستضدات الورم + خلايا متغصنة+ عوامل النمو والتمايز)

❑ رابعاً: العلاج بالسيتوكينات :

❑ علاج مناعي آمن للسرطان Safe immunotherapy for cancer

تم تصنيع سيتوكينات لمساعدة الجهاز المناعي على قتل الخلايا السرطانية أو منعها من النمو وأهم أنواع السيتوكينات المستخدمة في علاج السرطان هما :

- الانترلوكينات (ILS)
- الانترفيرونات (INFs)

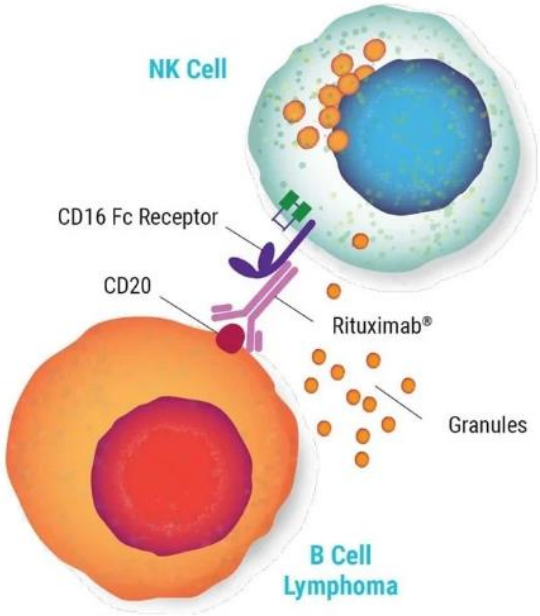
يقوم سيتوكين مقنع بالتسلل إلى داخل الورم لتحفيز استجابة مناعية Pro-il-12

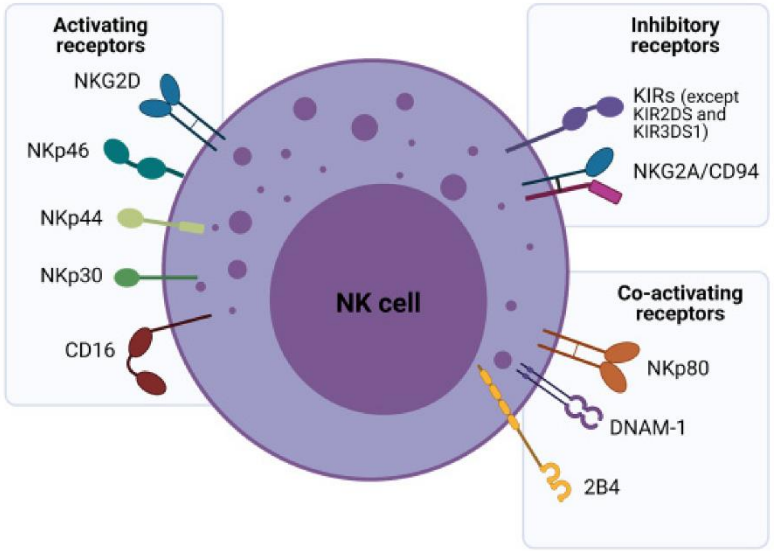
- **الخلاصة :**

- على الرغم من أن العلاج المناعي الخلوي قد فتح آفاق واعدة لعلاج الأمراض الخبيثة للدم إلا أن هذه النجاحات لم تنتقل بنجاح حتى الآن لعلاج الأورام الصلبة بالإضافة إلى التحديات الجوهرية للعلاج المناعي للخلايا CAR-NK

- تشكل الأورام الصلبة عائق يقف أمام استراتيجيات العلاج المعتمد على الخلايا وذلك بسبب عدم تجانسها النسيلي clonal heterogeneity

وتعبيرها على نفس المستضدات الموجودة على خلايا الأنسجة السليمة علاوة على ذلك طورت الأورام الصلبة آليات لتخفيض مستقبلات الخلايا NK المنشطة على سطحها ويمكنها إعاقة بشكل فعال انتقال الخلايا المناعية إلى مناطق الأورام وعلى الرغم من هذه التحديات هناك اهتمام متزايد في مكافحة الأورام الصلبة باستخدام العلاجات الخلوية في العديد من الدراسات الجارية حالياً والتي تستهدف مجموعة متنوعة من المستضدات بما في ذلك HER2

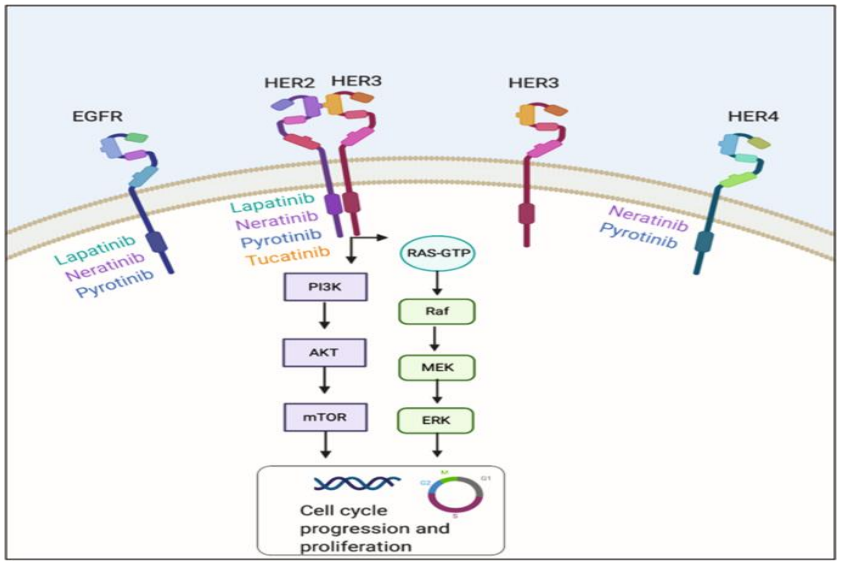


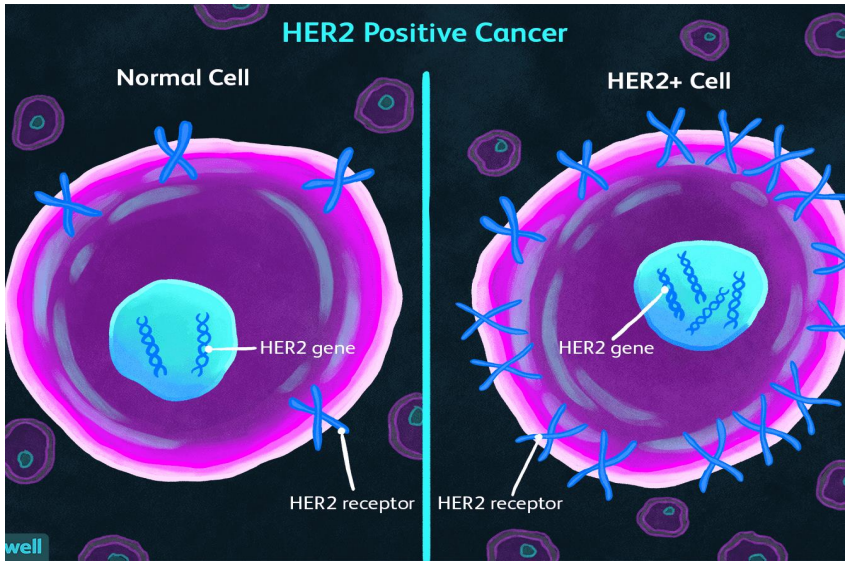


▪ علاج سرطانات الثدي ايجابية الجين HER-2

❑ بإمكان سرطانات الثدي أن تفرز بشكل مفرط وحدها جزيئاً يُسمى الجين السرطاني HER-2. وهذه السرطانات "الإيجابية لجين HER-2" قابلة للعلاج بواسطة عوامل بيولوجية موجهة مثل تراستوزوماب. وهذه العوامل البيولوجية فعالة جداً ولكنها أيضاً باهظة التكلفة، لأنها أجسام مضادة وليست مواد كيميائية. وعندما تُتاح علاجات بيولوجية موجهة، فإنها تُدمج مع العلاج الكيميائي كي تكون فعالة في القضاء على الخلايا السرطانية.

▪ عند النساء إيجابيات المستقبلات (HER2) فإن التراستوزوماب (Trastuzumab) يستخدم أيضاً كعلاج متمم.

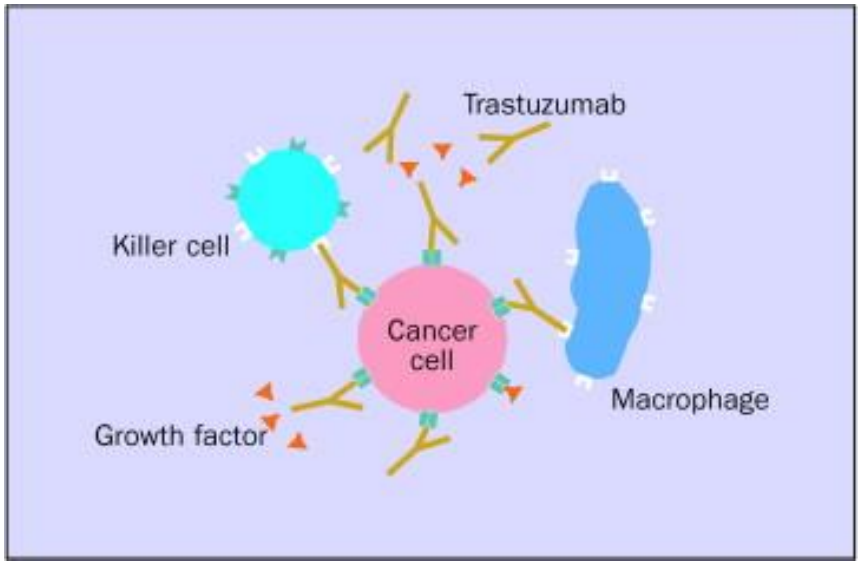


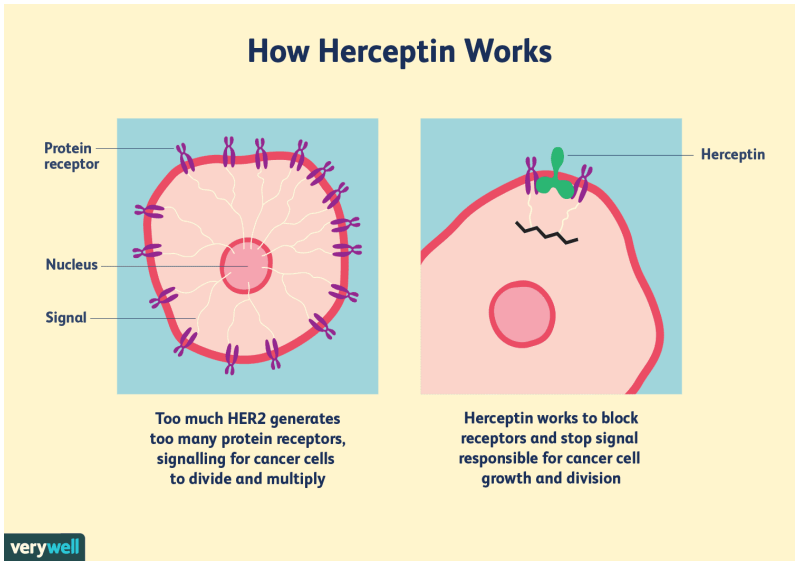


- في حال خلايا الثدي السرطانية كانت إيجابية HER2 يلاحظ فرط في التعبير بوجود مستقبلات HER2 بشكل كبير بالمقارنة مع الخلايا الغير سرطانية

❖ أولاً : عقار التراستوزوماب (هير سبتين) Trastuzumab (Her Septin)

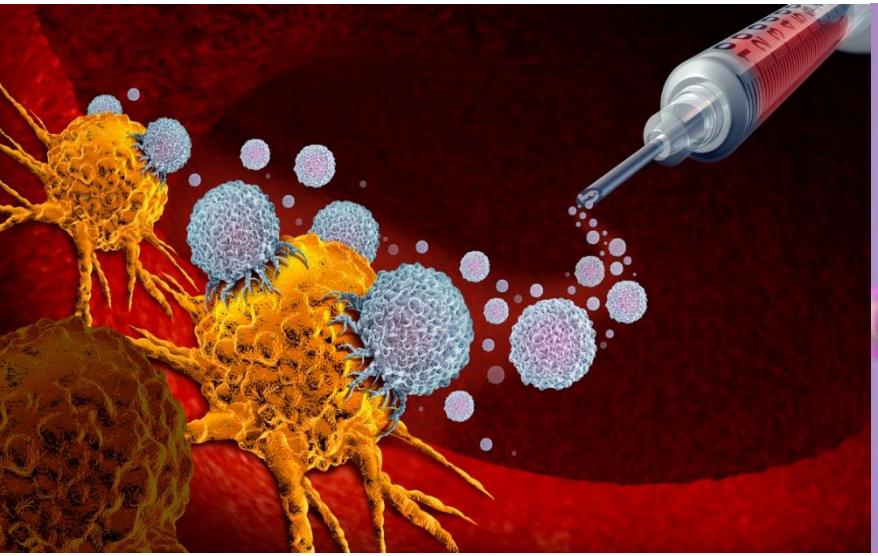
- نوع جديد من العقاقير يعطى للنساء اللواتي يعانين من سرطان يحمل الكثير من مستقبلات HER2(وهي عوامل تمتزج مع عناصر أخرى من عائلة HER (١-٣-٤) تسبب نمو الخلايا السرطانية
- إن التراستوزوماب هو نوع خاص من العقاقير تعرف بالأجسام المضادة الوحيدة النسلية
- يتمسك بال HER2 على سطح السرطان ويمنعها من الامتزاج مع عناصر أخرى من مجموعة HER لإبقاء الخلايا السرطانية حية .
- يمنع التراستوزوماب الخلايا السرطانية من النمو مما يؤدي إلى موتها في النهاية
- وغالبا ما تعاني النساء المصابات بسرطان HER2 إيجابي من نمو الخلايا بسرعة
- يخفض الحصول على التراستوزوماب مباشرة بعد الجراحة مع العلاج الكيماوي من خطر عودة السرطان بدرجة كبيرة تصل الى ٥٠%
- يعتبر هذا العلاج مكلفاً
- ويوصى بإعطائه فقط مع العلاج الكيماوي أو بعده وتستمر المرأة في أخذ التراستوزوماب لمدة سنة

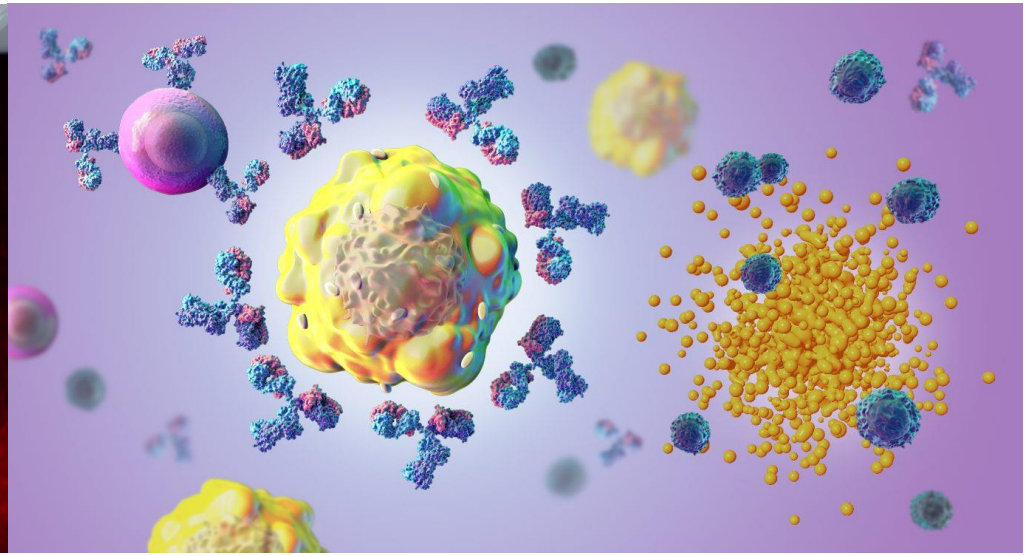




❖ ثانياً : تصنيع لقاح من الحمض النووي للخلايا السرطانية في الثدي Manufacturing a vaccine from the DNA of breast cancer cells

- ثم تطوير لقاح من شركة استرازينكا البريطانية لعلاج سرطان الثدي الإيجابي HER2
- يستهدف اللقاح بروتيناً معيناً للإرضاع هو Alpha-lactoalbumin
- يؤدي إلى تشكيل مناعة قوية تجاه الورم الرئيسي ومنعه من الانتشار
- يعطى بمعدل ٣ جرعات بفاصل أسبوعين
- تم تصنيع لقاح اخر من معهد اللقاح السرطاني الأمريكي بجامعة واشنطن الطبية
- اللقاح يستحصل من الحمض النووي DNA للخلايا الورمية للثدي
- يعطى للسيدات المصابات بسرطان الثدي الإيجابي HER2





سادساً : علاج سرطان الثدي الوراثي. Hereditary breast cancer treatment.

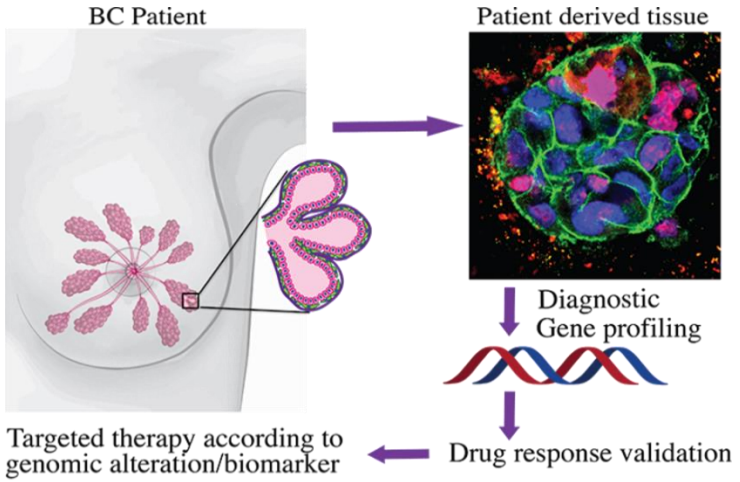
- أما فيما يخص العلاج الجيني فهو يستخدم الهندسة الوراثية لتعزيز قدرات الخلايا المناعية على مكافحة السرطان .

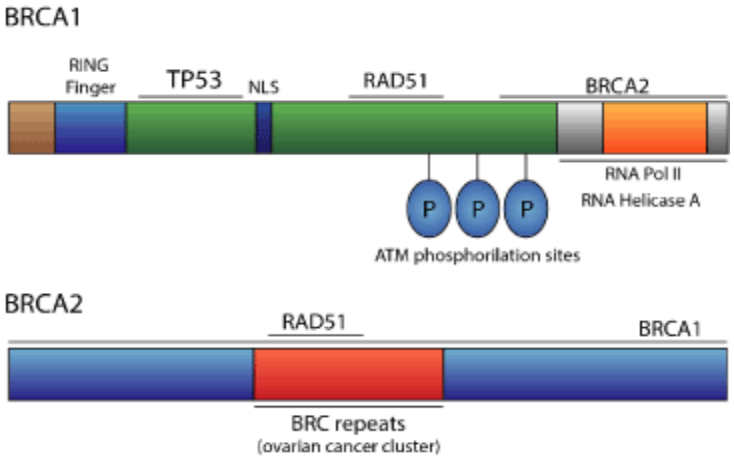
❑ كابحات انزيمات PARP PARP inhibtors

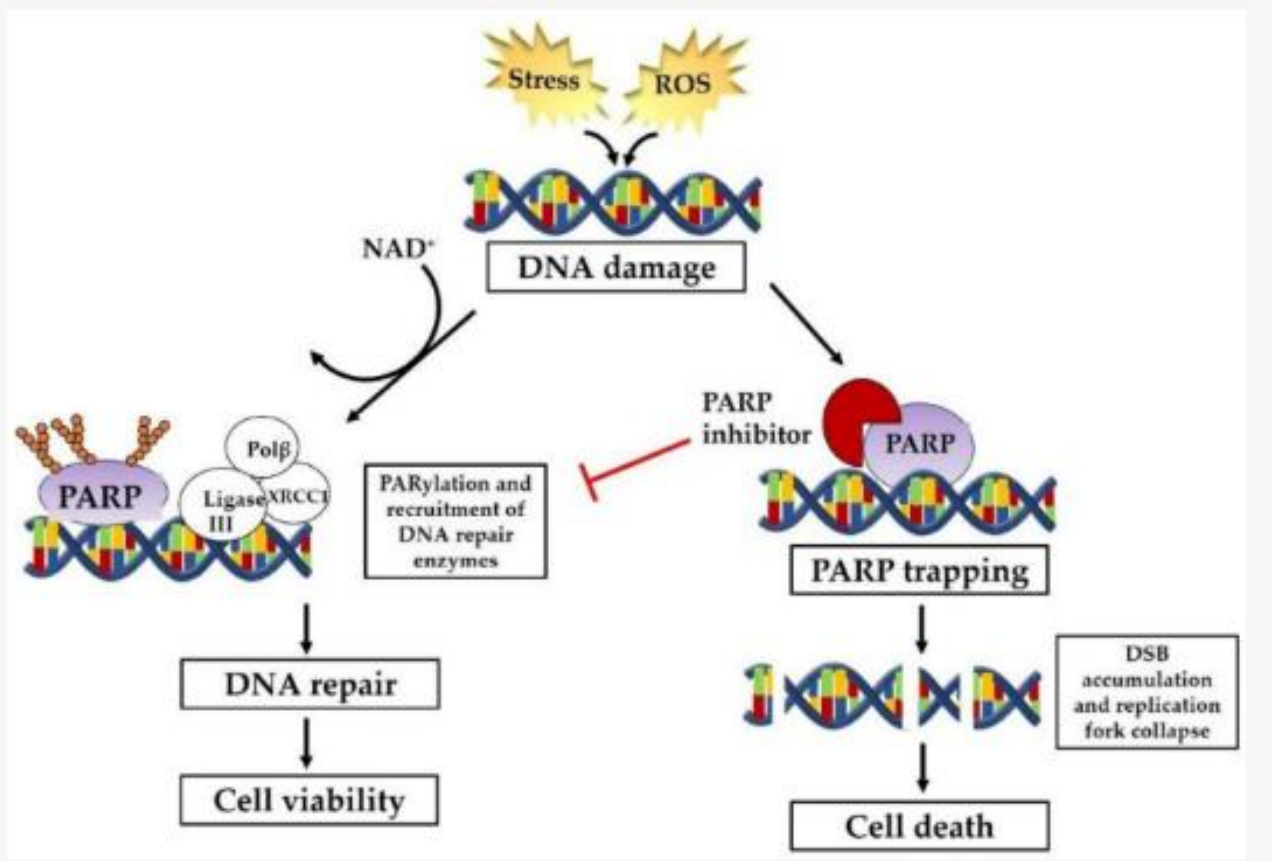
- إن استخدام إحدى المواد الكيماوية الكابحة يؤدي إلى قتل الخلايا التي تحمل جينات BRCA2, BRCA1 الطافرة والتي تسبب سرطان الثدي الوراثي.
- تستهدف المواد الكيماوية الكابحة المستخدمة في هذا العلاج انزيمات PARP1 التي تشارك عادة في اصلاح الانقطاعات منفردة الجديله في الحمض النووي و بالتالي لم تعد الخلايا التي تحمل جينات طافرة قادرة على الاستمرار بالنمو والتكاثر فتموت بالموت المبرمج Apoptosis

- لقد أثبت أن كابحات ال PARP تتميز بالفعالية في قتل خلايا سرطان الثدي التي تحتوي على جينات BRCA2 الطافرة وإن الأورام التي تسببها طفرة BRCA تختفي بعد المعالجة بكابحات.PARP

- إن علاج النساء اللواتي يحملن جينات BRCA1او BRCA2 الطافرة باستخدام كابحات الPARP لقتل الخلايا السرطانية قبل أن تتحول إلى أورام يعد في محمله مفهوماً جديداً مفعماً بالأمل في الوقاية من سرطان الثدي الوبائي .







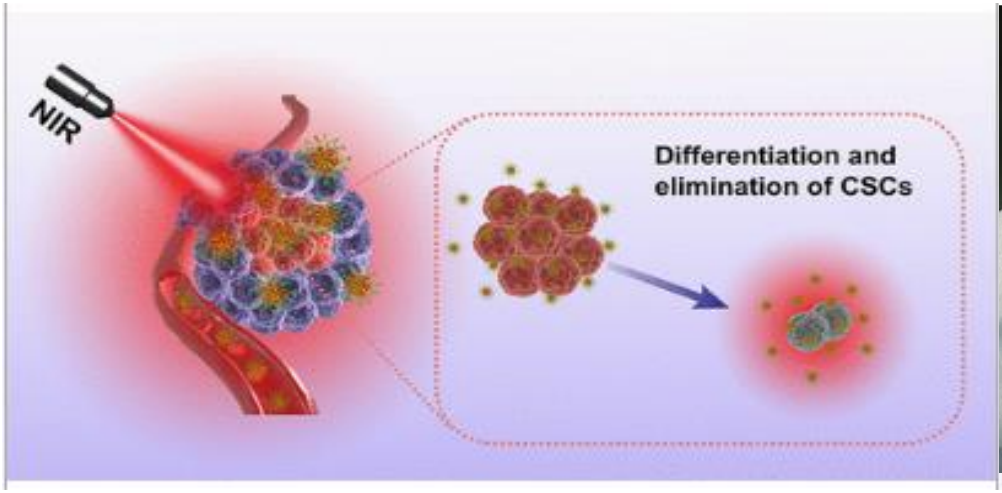
- تلعب أنزيمات PARP دوراً مهماً في إصلاح الانقطاعات منفردة الجديلة في الحمض النووي DNA وبالتالي تساعد الخلية السرطانية على النمو والانقسام والتكاثر بسرعة

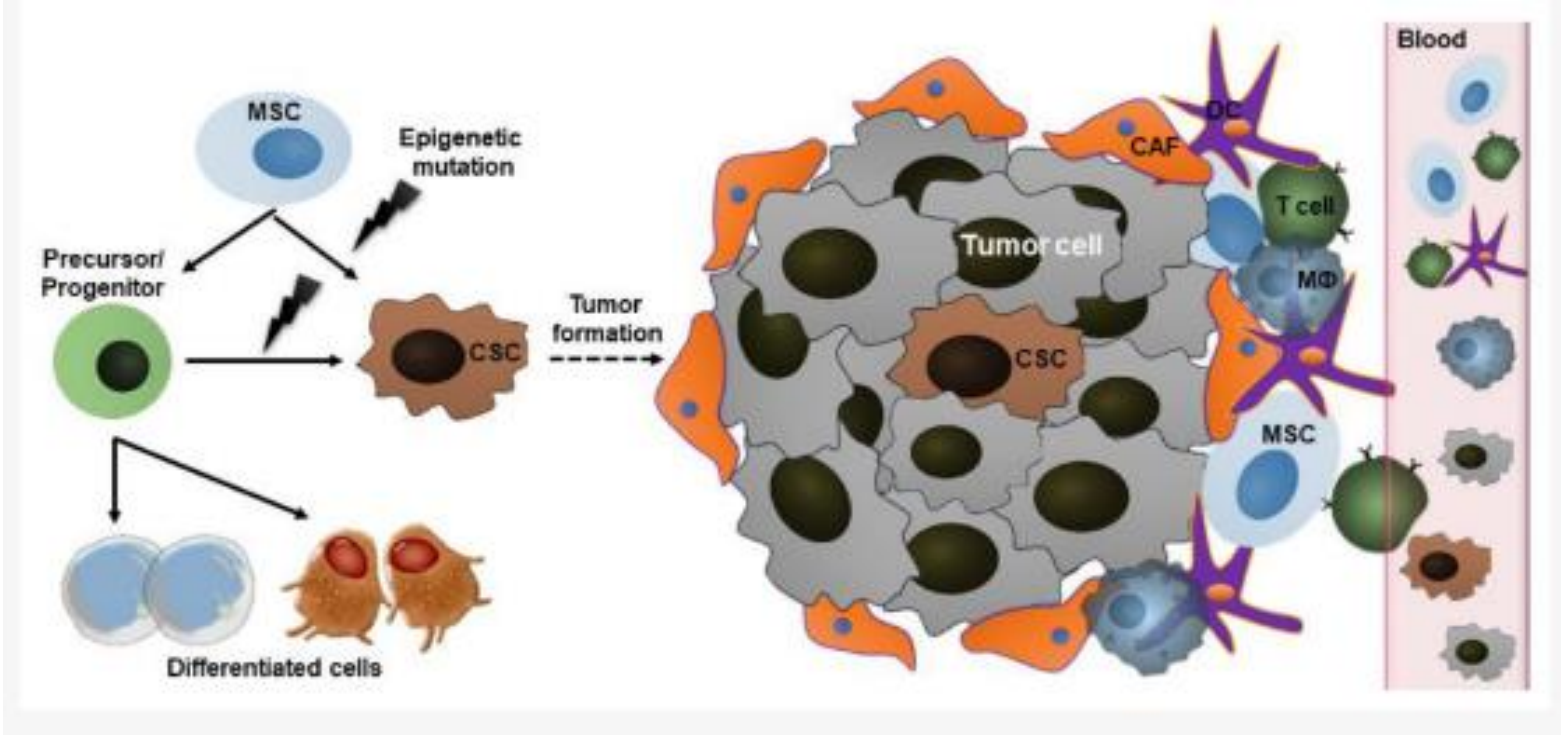
- إن استخدام كابحات ال PARP تؤدي إلى قتل الخلايا السرطانية التي تحوي جينات BRCA الطافرة لأن الخلايا السرطانية لم تعد قادرة على الاستمرار بالنمو والتكاثر فتموت بالموت المبرمج

سادساً : العلاج بالخلايا الجذعية Stem Cell Therapy

- تقنية العلاج بالخلايا الجذعية الجنينية Fetal stem cell therapy technology

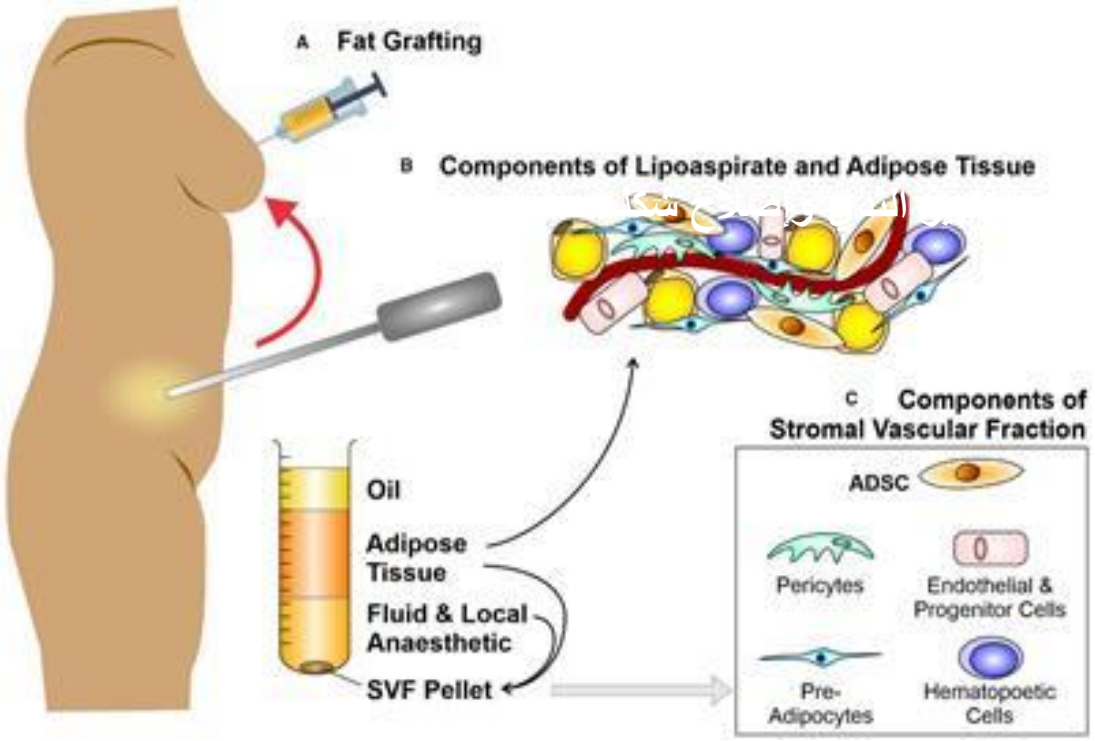
- تستخدم قبل إجراء العمل الجراحي حيث تزيد من قوة تحمل الجسد وتزيد من سرعة التعافي من الجرح الناتج عن الجراحة .
- كما تستعمل بعد جلسات العلاج الكيماوي حيث تسترجع التكوين الطبيعي للدم بسرعة.
- تعمل الخلايا الجذعية الجنينية على تحفيز خلايا الدم مما يؤدي إلى تحفيز الجهاز المناعي ، وبالتالي يستطيع الجسم من تحمل الجرعات المكثفة من العلاج الكيماوي والإشعاعي لذلك تكون فرص التماثل للشفاء أعلى




MSC
Epigenetic mutation
Precursor/ Progenitor
CSC
Tumor formation
Differentiated cells
Blood
DC
CAF
T cell
Tumor cell
MΦ
CSC
MSC

❑ تقنية تكبير الثدي وإصلاح شكله باستحدام الخلايا الجذعية :: Breast augmentation and reshaping technique using stem cells

- هناك خيار أخر باستخدام الخلايا الجذعية لدى النساء اللواتي اضطررن لاستئصال الثدي كليا او جزئيا
- الهدف هو تكبير الثدي وإصلاح شكله
- المبدا شفط الدهون من منطقة البطن مثلا ونقلها الى الثدي يساعد في الترميم كما ان الخلايا الجذعية التي ترافق الخلايا الدهنية تساعد في عملية الترميم بعد الاستئصال الجزئي او الكلي .



ثامناً : الرعاية الداعمة (التلطيفية):Supportive (Palliative) Care

هي الرعاية الطبية المتخصصة التي تركز على توفير تخفيف الألم والأعراض الأخرى المصاحبة للآثار الجانبية للعلاجات، وتهدف إلى تحسين نوعية الحياة للأشخاص المصابين بالسرطان وأسرهم.

الطب البديل :لم يتم إيجاد علاجات طبية بديلة لعلاج سرطان الثدي، ولكن قد تساعد علاجات الطب التكميلي والبديل في التكيف مع الآثار الجانبية للعلاج.

يعاني العديد من الناجين من سرطان الثدي تعباً أثناء العلاج الذي يمكن أن يستمر لسنوات وبعده.

▪ تاسعاً : العلاج بالطب البديل لعلاج حالة التعب: Alternative medicine treatment for fatigue:

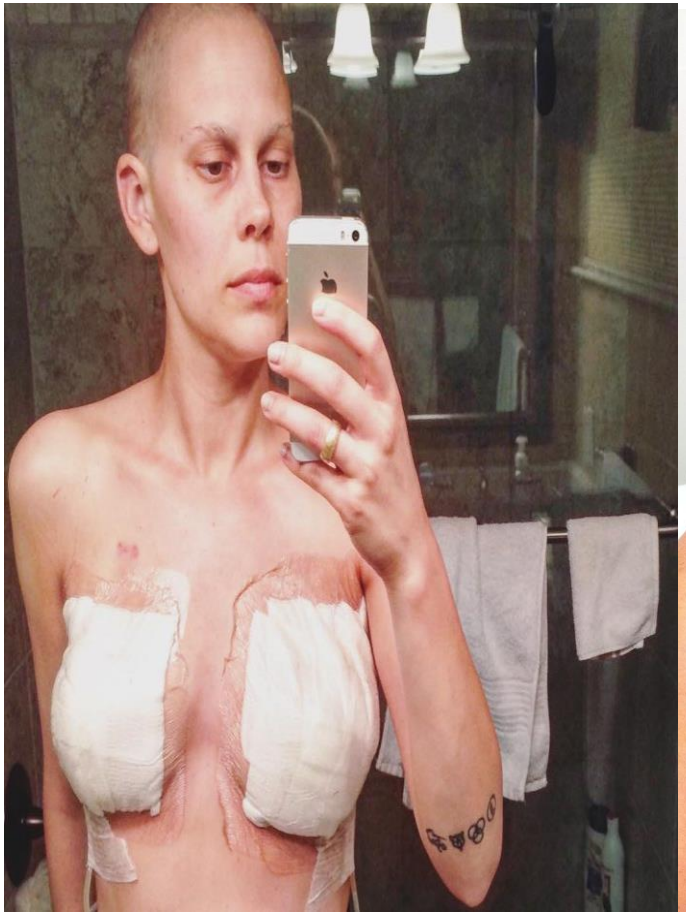
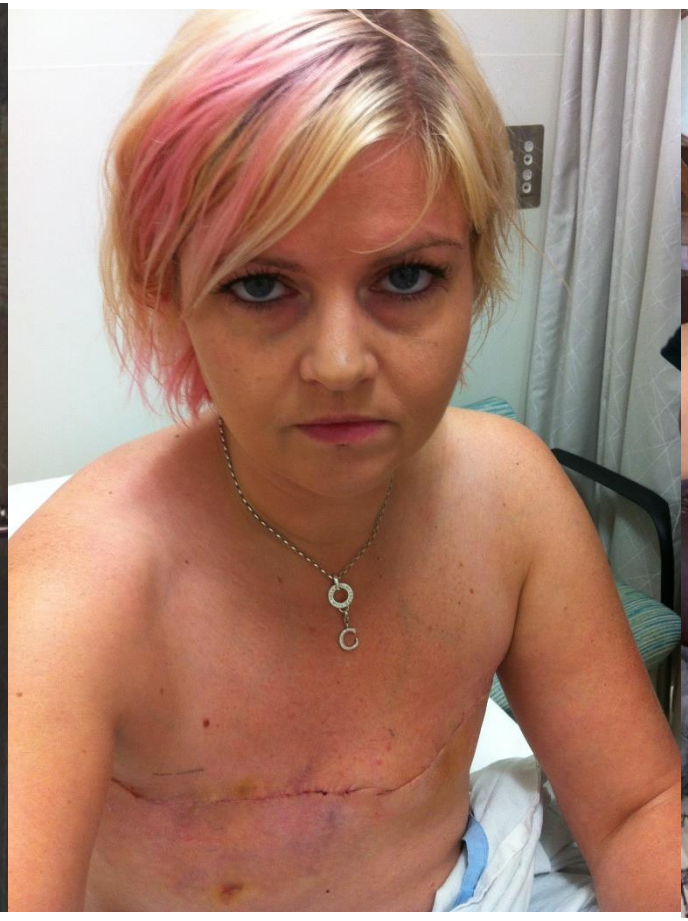
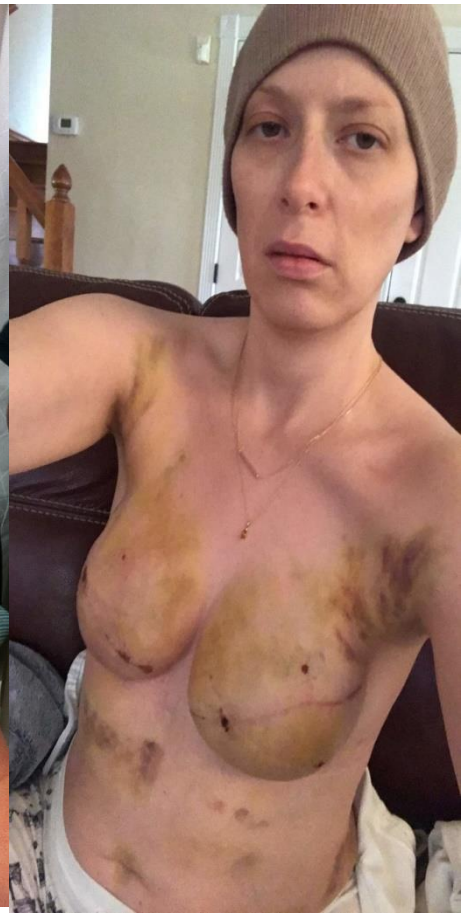
ممارسة التمارين الرياضية الخفيفة بضع مرات أسبوعياً، مثل: ممارسة الرياضة، والسباحة، واليوجا، والتاي تشي.

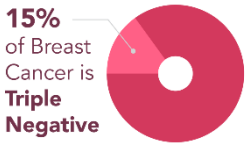
- التحكم في التوتر؛ لتقليل الإجهاد، مثل: استرخاء العضلات، والتأمل، وقضاء الوقت مع الأصدقاء والعائلة.
- التعبير عن المشاعر، كإيجاد نشاط يتيح كتابة المشاعر أو التعبير عنها، مثل: الكتابة في مجلة، أو المشاركة في مجموعة دعم، أو التحدث مع استشاري.

❖ عاشراً : النواحي الجسدية والنفسية لمريضات سرطان الثدي: The physical and psychological aspects of breast cancer patients:

- بعد استئصال الثدي المحافظ أو استئصال الثدي الجذري فإن غالبية النساء لاتعاني من مشاكل نفسية أو جنسيّة وخاصة في حال تقديم الطبيب المشورة والشرح الوافي قبل الإجراء الجراحي،
- استئصال الثدي المحافظ بشكل هامشي أفضل في الحفاظ على الشكل الخارجي للجسم وربما المتعة الجنسية،
- يفضل مناقشة امكانية إجراء الجراحة التصنيعية للثدي مع المريضة والقرار بإجراء عمل جراحي آخر يعود لها.
- تعاني حوالي ٢٥% من النساء من أعراض اكتئاب واضحة أو أعراض قلق.
- يتلقى عدد متزايد من النساء قبل الاياس علاجا متمماً كيماوياً أو مضادا للاستروجين بعد الجراحة مما يسبب أعراض اياس مزعجة بسبب الهبات الساخنة ونقص رطوبة المهبل،بالاضافة الى أن بعض النساء يجدن صعوبة في تقبل حدوث الحاصة وتغيرات الوزن والشحوب التالية للعلاج الكيماوي.
- يسبب التاموكسيفين أعراض اياس أقل نظراً لأنه يملك تأثيراً استروجينياً خفيف على المهبل.
- يحتاج أغلب النساء بعد علاج سرطان الثدي وأزواجهن إلى استشارة طبيّة حول المشاكل التي قد تتطور لديهن وخاصة المتعلقة بتغير شكل الجسم والمشاكل الجنسية، وقد يحتاجون السؤال عن بعض المعلومات التي تهمهم ويقترح انضمامهم إلى مجموعة داعمة أو الإحالة لاستشاري خبير بسرطان الثدي.

- تنصح السيدات الراغبات بالحمل بالانتظار مدة سنتين بعد إيقاف العلاج وذلك لضمان عدم حدوث نكس لسرطان الثدي، يفضل طمأنة المريضة أن الحمل لن يؤثر على معدل البقيا وأن العلاج لايسبب تشوه الجنين.



سرطان الثدي الثلاثي السلبي::Triple negative breast cancer

❖ تعريف definition :

- يشكل مابين ١٠-٢٠ % من جميع سرطانات الثدي
- سرطان الثدي الثلاثي السلبي يجب أن يحمل ٣ فحوصات سلبية محددة تؤكده لتساعد لاحقًا في تحديد العلاج المناسب للمريض.
- يتسم بالعنف وسرعة الانتشار و احتمال عودته بعد العلاج .
- وعادةً تصيب النساء دون سن الأربعين
- لايستجيب لأنواع العلاج المناعي التي تعتمد على استخدام مثبطات نقاط التفتيش المناعية عن طريق إيقاظ الخلايا التائية لمهاجمة الورم الخبيث

❖ ما هو سرطان الثدي الثلاثي السلبي؟

يجب أن تظهر النتائج ٣ فحوصات سلبية ليتم تشخص سرطان الثدي على أنه سرطان ثلاثي سلبي، هذه الفحوصات تشمل الآتي:

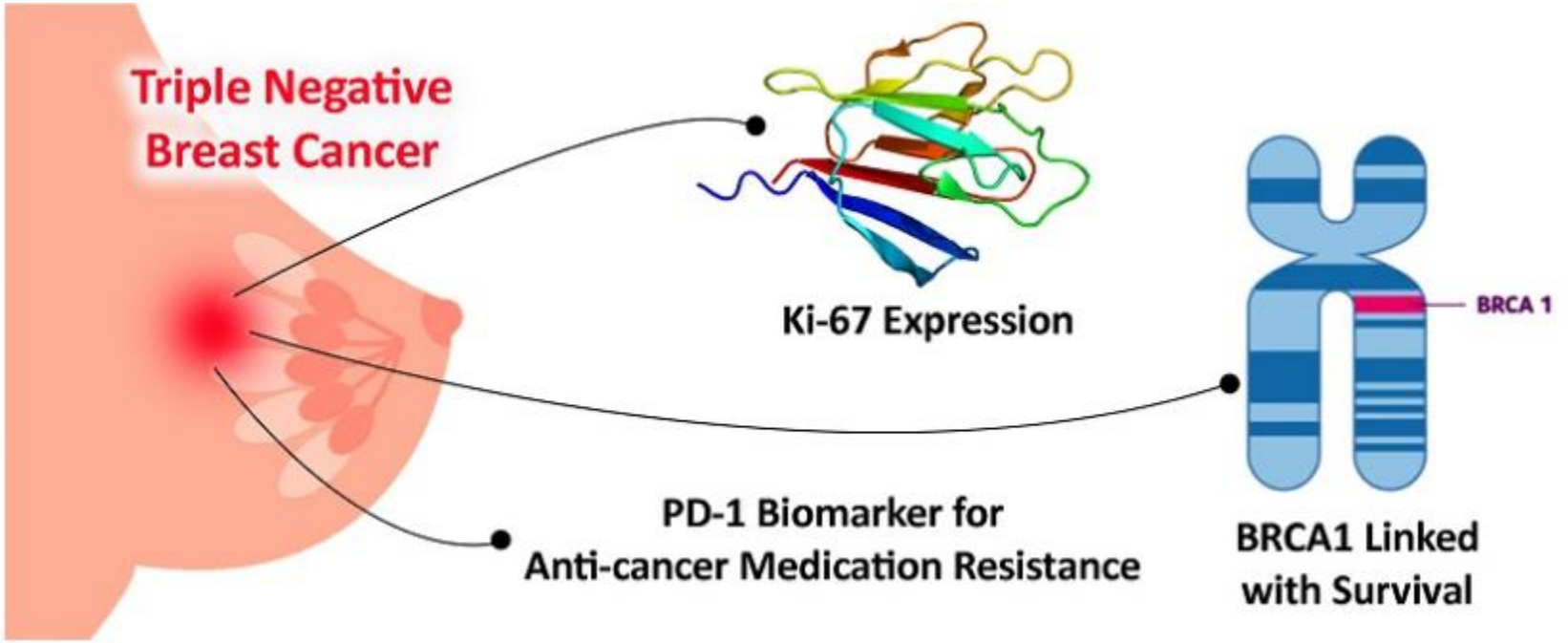
- مستقبلات هرمون الإستروجين ER (Estrogen)
- مستقبلات البروجسترون(Progesterone) PgRs،
- وبروتين يسمى مستقبل عامل نمو البشرة HER2 - (Human epidermal growth factor receptor 2 بروتين هير -٢

ليساعد الطبيب لاحقًا في تحديد العلاج المناسب لأن علاجه يختلف عن الأنواع الأخرى.

كما أن هذا النوع شديد في حدة الإصابة مقارنةً بالأنواع الأخرى لأنه يكون منتشرًا في مناطق أخرى من الجسم إضافةً للثدي، حتى وإن تم علاج فهناك فرصة للإصابة مرة أخرى خلال ٣ سنوات .

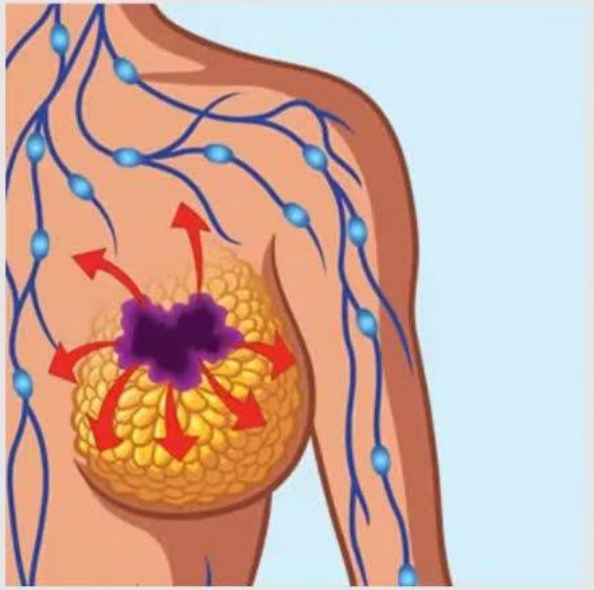
❖ تشخيص سرطان الثدي الثلاثي السلبي::Triple negative breast cancer diagnosis

- يعتمد التشخيص على مجموعة من الفحوصات التصويرية والخزعات إذ يتم فحص الخلايا السرطانية للبحث عن أي خصائص معينة تساعد في التشخيص،
- فالخلايا التي لا تحمل أي مستقبلات لهرمون الإستروجين أو البروجسترون والتي لا تنتج بروتين مستقبل عامل نمو البشرة تؤكد التشخيص


Triple Negative
Breast Cancer
Ki-67 Expression
BRCA 1
PD-1 Biomarker for
Anti-cancer Medication Resistance
BRCA1 Linked
with Survival

Triple-Negative Breast Cancer (TNBC)

- Represent 10-20% of breast cancers
- Characterized by 3 negative biomarkers:
  - Estrogen receptors (ER)
  - Progesterone receptors (PR)
  - Epidermal growth factor receptor 2 (HER2)
- Highly heterogeneous → Difficult diagnosis
- Limited response to hormonal and immune therapies and aggressiveness → Difficult treatment



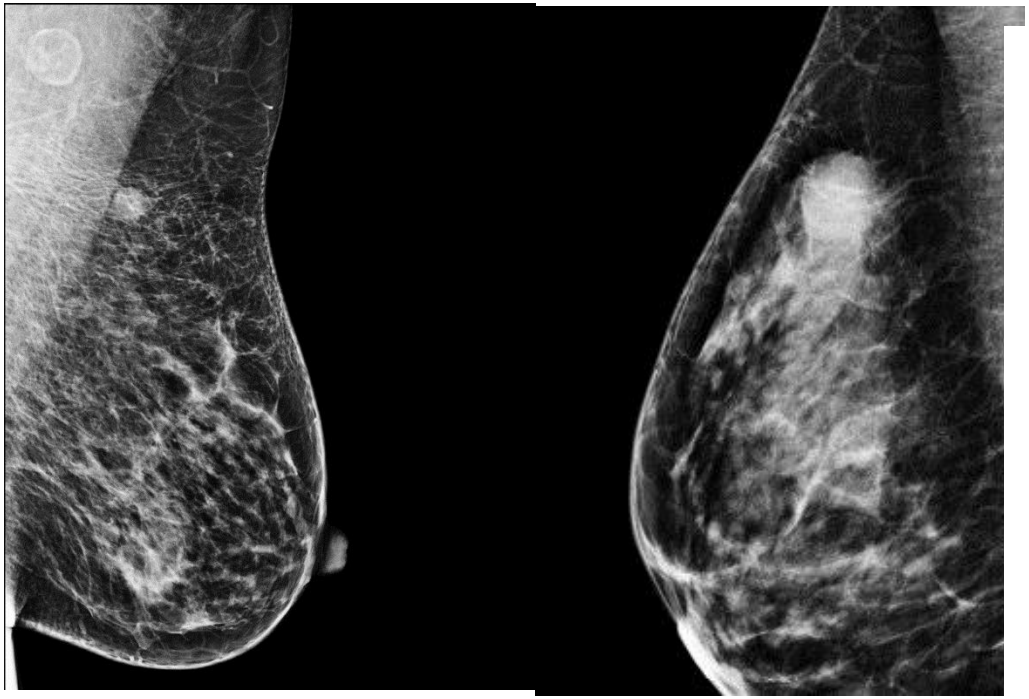
zoom

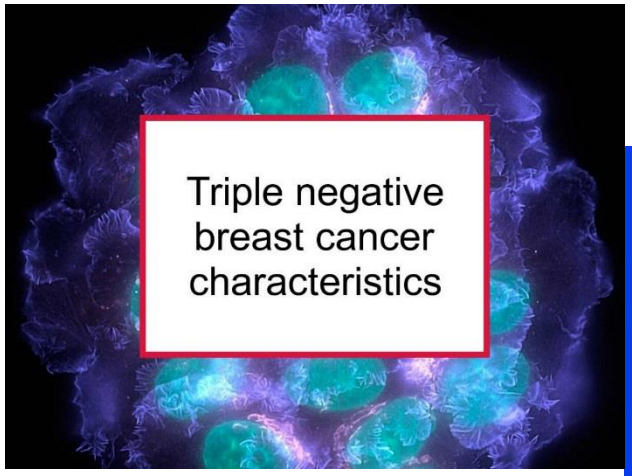
Yadav et al (2015). World J Clin Oncol 6 (6)
National Cancer Institute (2019). National Institutes of Health. USA

❖ خصائص السرطان الثدي الثلاثي السلبي Triple-negative cancer treatment properties

❖ هناك خصائص مميزة لهذا النوع من الإصابة ومنها There are distinctive characteristics of this type of injury, including:

- شدة الإصابة والتشخيص السيء بسبب قلة الخيارات العلاجية التي تستهدف الورم في الثدي نظرًا لانتشاره لأماكن أخرى مختلفة، كما أنه يعود للانتشار بعد العلاج.
- درجة الإصابة به أعلى من الأنواع الأخرى وهذا يتناسب بشكل عكسي مع وجود خلايا غير مصابة في الثدي، حيث تكون درجة الإصابة من الدرجة الثالثة.
- الخلايا المصابة من النوع الشديد والمتقدم.





Triple Negative Breast Cancer

- No expression of ER, PR, ER2
- 15% of breast cancers
- Aggressive, higher recurrence rates
- Chemotherapy is currently main treatment option
- More common in:
  - Young women
  - African Americans
  - Hispanics
  - BRCA1+ (80%)

الهرمونات ومستقبلات عوامل النمو ودورها في سرطان الثدي الثلاثي السلبي Hormones and growth factor receptors and their role in triple negative breast cancer

الهرمونات ومستقبلات عوامل النمو Hormones and growth factor receptors

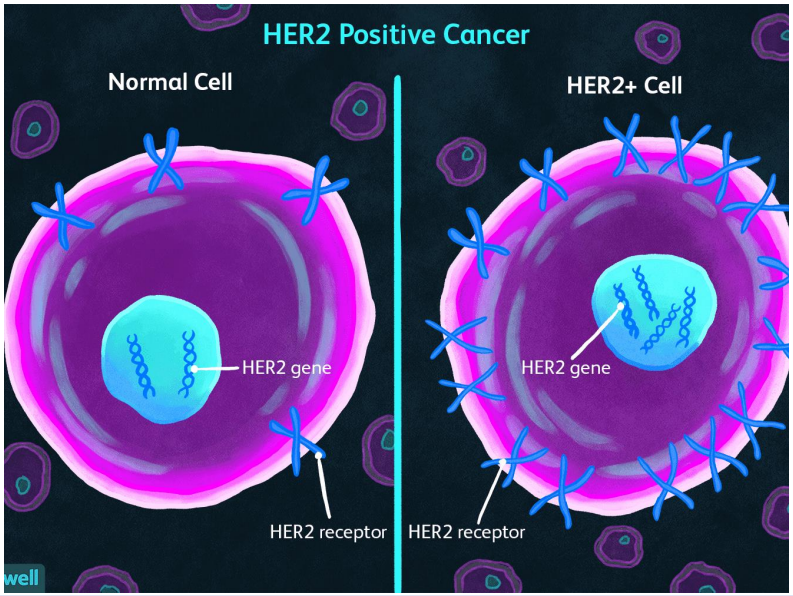
- يمارس هرموني الاستروجين والبروجسترون دوراً هاماً في سرطان الثدي
- توجد مستقبلات الاستروجين ER في نحو ٧٥% من سرطانات الثدي وتظهر ER بكمية أكبر في الخلايا السرطانية مقارنة بالخلايا الطبيعية لذا فهي تشكل هدفاً مهماً للعلاج
- كما أن حرمان الخلايا السرطانية من الاستروجين يحد من نموها مما يؤدي إلى تقلص السرطان
- تتمتع غالبية الخلايا التي تظهر ER بمستقبلات البروجسترون تعرف ب PgRs
- يدل وجود الER وال PGRs على أنه من المحتمل علاج السرطان من خلال إزالة الاستروجين مقارنة بالسرطان الذي لا يظهر الER وال PGRs حيث لايوجد فائدة من معالجته بالهرمونات
- تتحكم عوامل النمو في الخلايا السرطانية بوتيرة نمو السرطان والمجموعة الأهم من عوامل النمو هي مستقبلات عوامل نمو البشرة لدى الانسان وتعرف أيضاً باسم مجموعة HER
- ثمة أربع مستقبلات HER أهمها HER2

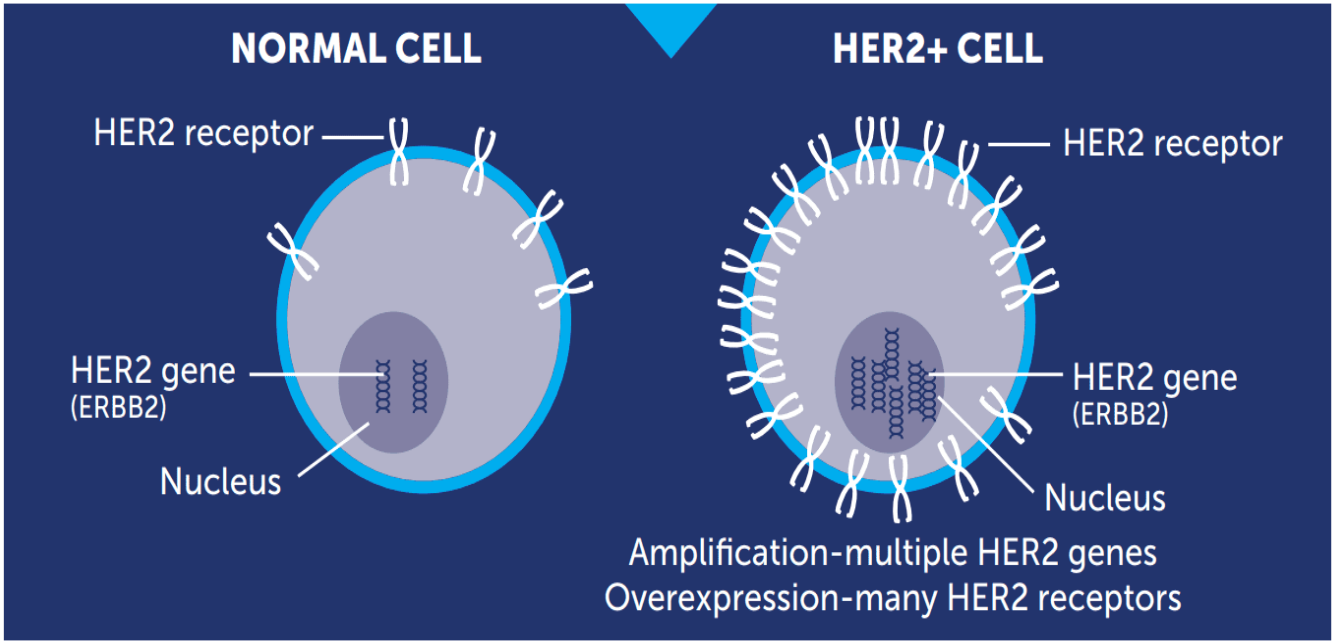
- يمكن لسد HER2 من خلال نوع جديد من العقاقير يعرف بالتراستوزومات أن يساهم في تخفيض النمو بشكل كامل عند بعض المرضى

- ويتمتع مابين ١٥%- ٢٠% من كافة السرطانات بالكثير من مستقبلات HER2 ويمكن معالجتها بالتراستوزوماب
- حالياً يتم فحص كل سرطانات الثدي للتحقق من وجود ER و PGRو HER2

- يستخدم سلم القياسات لتصنيف ER و PGRsبين صفر وثمانية
- ويكون الصفر سلبياً ولايوجد قياس ١ فيما يشير القياس ٢ إلى عدد قليل من المستقبلات
- وتتمتع معظم السرطانات بكمية كبيرة من ER و PGR ويتراوح قياسها بي ٦ و ٧ و٨ وتعرف السرطانات قياس ٦و٧و٨ بالسرطانات الغنية بال ER
- وتصنف HER2 على أنها سلبية أو إيجابية ولكن يتعين اجراء فحص لها ويستغرق صدور النتيجة بي ٤-١٠ أيام
- تعتبر السرطانات حساسة تجاه الهرمونات في حال كانت إيجابية + PGRأو + ER

- تعتبر سرطانات الثدي ثلاثية السلبية في حال كانت نتيجة الفحوصات .HER2,pgR-,ER سلبية
- وتعتبر السرطانات السالبة الثلاثية هي الأشد خطورة وغالبا ما يصيب النساء اللواتي يحملن جين BRCA1
- قبل اكتشاف عقار تراستوزوماب كانت السرطانات HER2 الايجابية أشد خطورة من السرطان HER2 السلبية
- غير أن اكتشاف العقار ساهم كثيرا في زيادة احتمالات النجاة من السرطانات HER2 الإيجابية



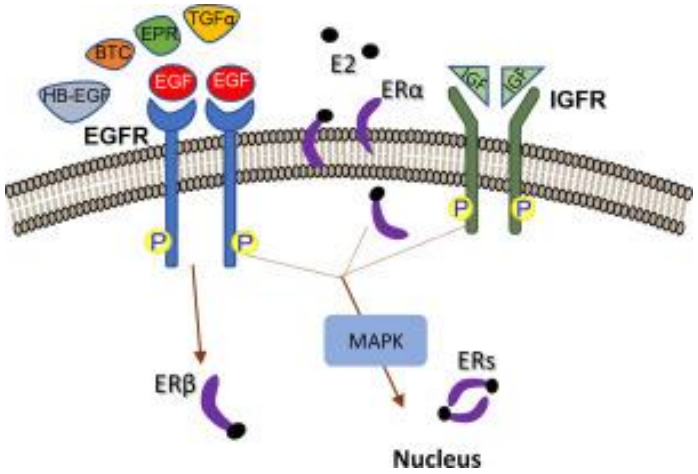


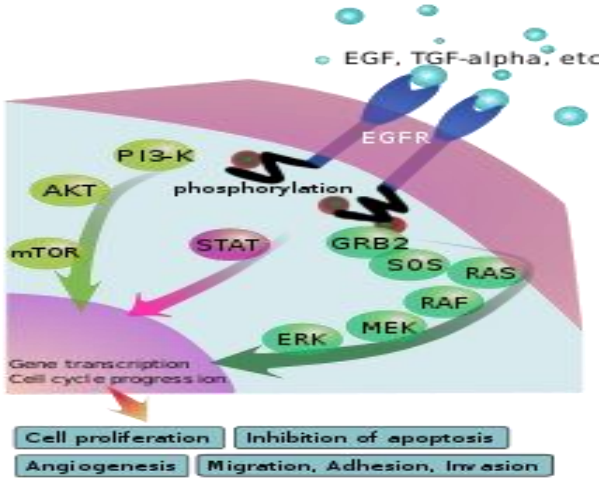
Adopted from https://www.whathealth.com/breastcancer/her2receptor.html

- يتمتع مابين ١٥-٢٠% من كافة السرطانات في الثدي بالكثير من مستقبلات HER2
- تؤدي الطفرات التي تؤثر على تشكل مستقبلات HER2 إلى حدوث السرطان

مستقبل عامل نمو البشرة Epidermal groth Factor receptor

- هو عبارة عن بروتين عبر غشائي يشكل مستقبل لعائلة عامل نمو البشرة (EGFR) ويختصر Epidermal receptor growth factor family الى (ERBB) عند البشر أو HER
- تمتلك عائلة مستقبلات عامل نمو البشرة أربعة أفراد وهي : ERBB1 أو (EGFR) و ERBB2و ERBB3 و ERBB4 أو اختصاراً HER1 ,HER2 HER3,وHER4
- تؤدي الطفرات التي تؤثر على تشكل مستقبلات HERالى حدوث السرطان
- إن نقص او قلة تعبير مورثة عامل نمو البشرة يرتبط بامراض مثل الزهايمر – الصدف – الاكزما – تصلب الشرايين
- في حين الافراط في التعبير عنها يؤدي الى مجموعة واسعة من الاورام (الثدي – الشرج – الرئة – الدبقي العصبي – اورام الراس والعنق)





- يؤدي الإفراط في التعبير عن مورثة عامل نمو البشرة إلى زيادة تكاثر الخلية – تثبيط ظاهرة الموت المبرمج – تكاثر وعائي دموي في المكان – هجرة خلوية – فرط التصاق – غزو خلوي

مستقبل عامل النمو البشري الثاني Human Epidermal growth factor receptor 2 HER2

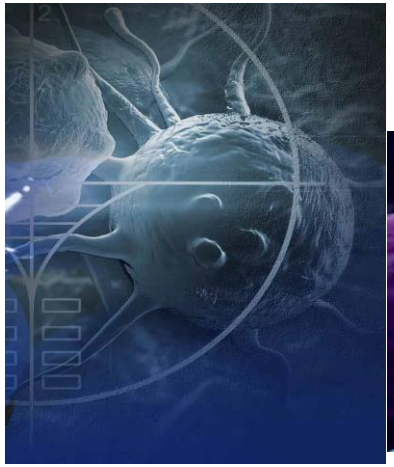
الشكل والوظيفة form and function

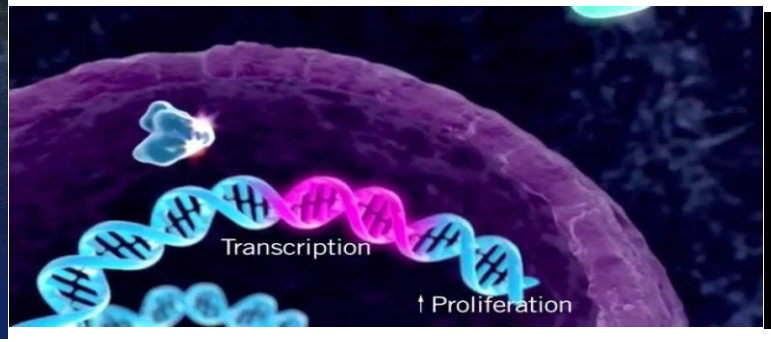
- يتالف HER2 من جزء خارج خلوي مكون من نطاقين اساسين وجزء عابر للغشاء بالاضافة الى جزء داخل خلوي يحوي الجزء المسؤول عن الفسفرة (تيروزين كيناز)
- الجزء المفرد من مستقبل عامل نموالبشرة الثاني غير فعال ويصبح فعال فقط عندما يكون على شكل ثنائية مع المستقبلات الاخرى(١-٣-٤)
- تتولد اشارة تنتقل للجزء داخل الخلوي وهذه الاشارة تفعل سبل اشارة مختلفة تتحكم بنمو الخلايا وا نقسامها .

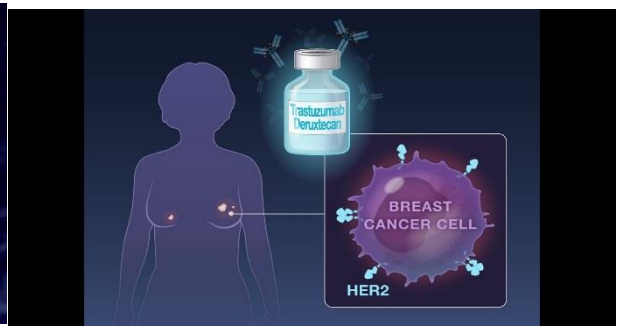
دوره في السرطان : Its role in cancer:

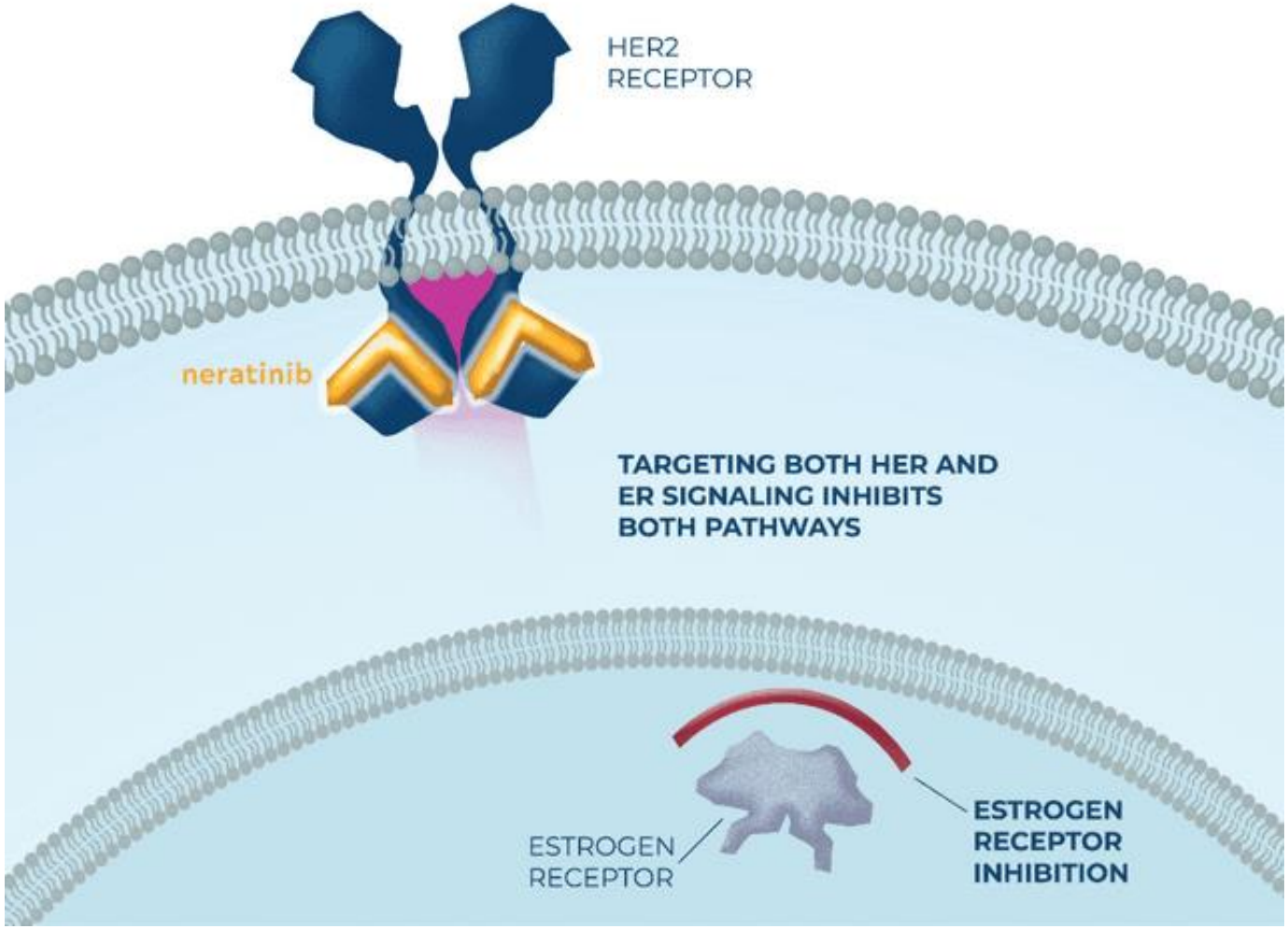
- ان زيادة التعبير عن HER2هو احدى اهم الدلالات لبعض انواع السرطانات وتم ربطه بشكل اساسي مع سرطان الثدي حيث يقسم الى نوعين :
  - نوع ايجابي HER2ويكون تعبير هذا المستقبل عالي جدا
  - نوع سلبي HER2لايوجد تعبير لهذا المستقبل
- وبناءا على هذا التقسيم تعطى بعض الادوية المضادة للسرطان
- -اذا هذه الطفرات المرتبطة بمستقبل عامل نمو البشرة تؤدي تنشيطه بشكل مستمر مما ينتج انقسام خلوي غير منضبط

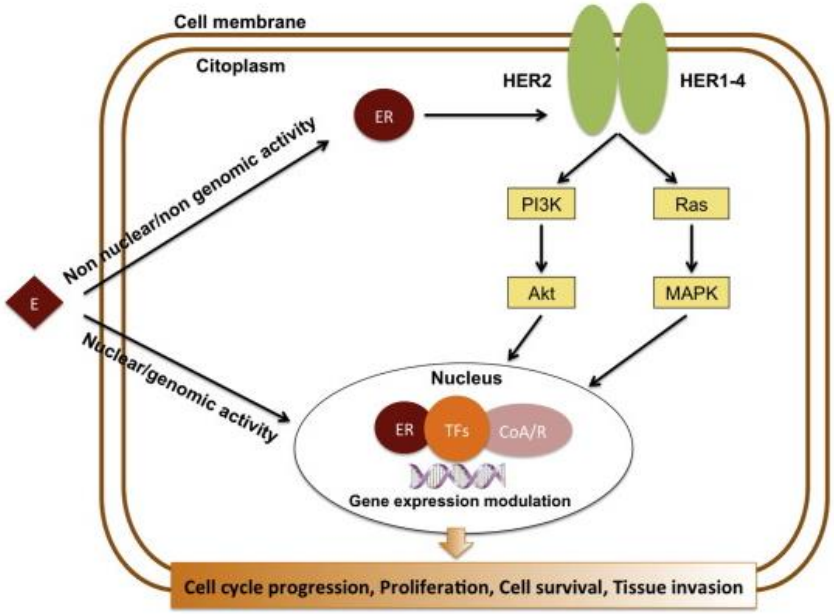
- يلعب مستقبل بروتين هير – ٢ (HER2)دوراً في ارسال الاشارات الى الخلايا السرطانية مما يؤدي الى تكاثرها .

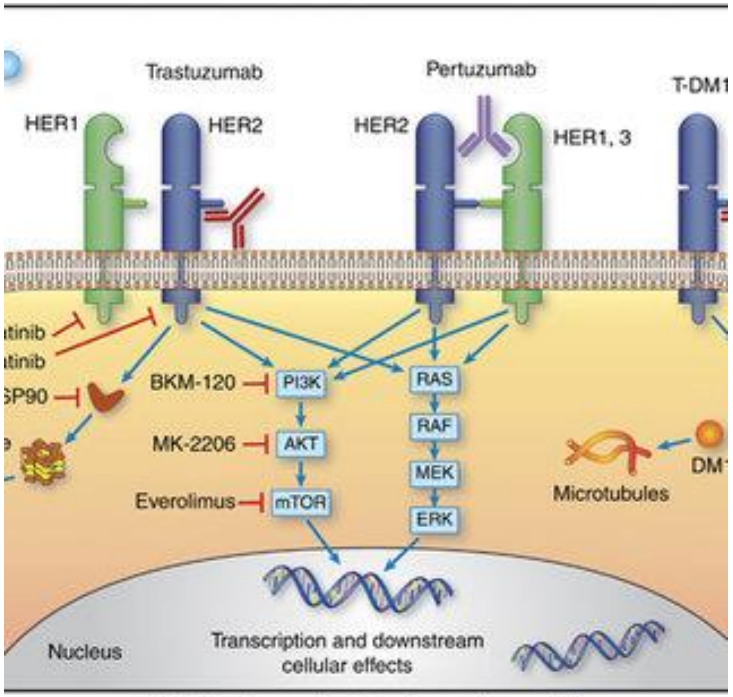






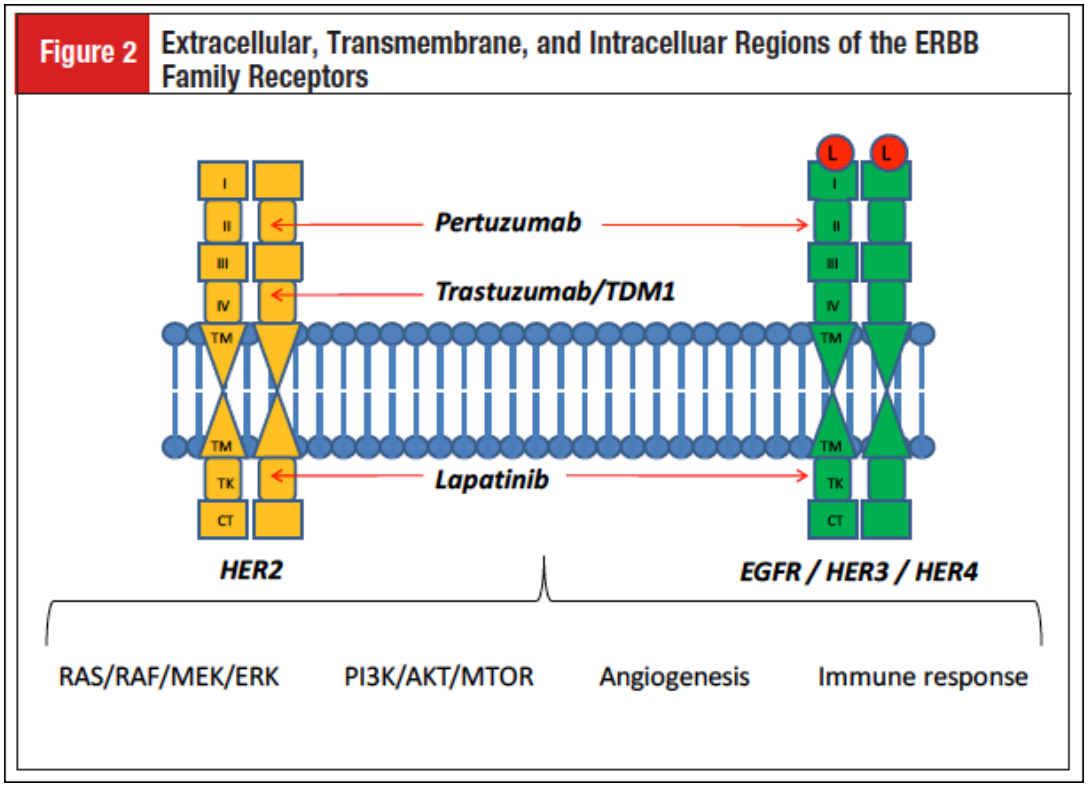

HER2
RECEPTOR
neratinib
TARGETING BOTH HER AND
ER SIGNALING INHIBITS
BOTH PATHWAYS
ESTROGEN
RECEPTOR
ESTROGEN
RECEPTOR
INHIBITION



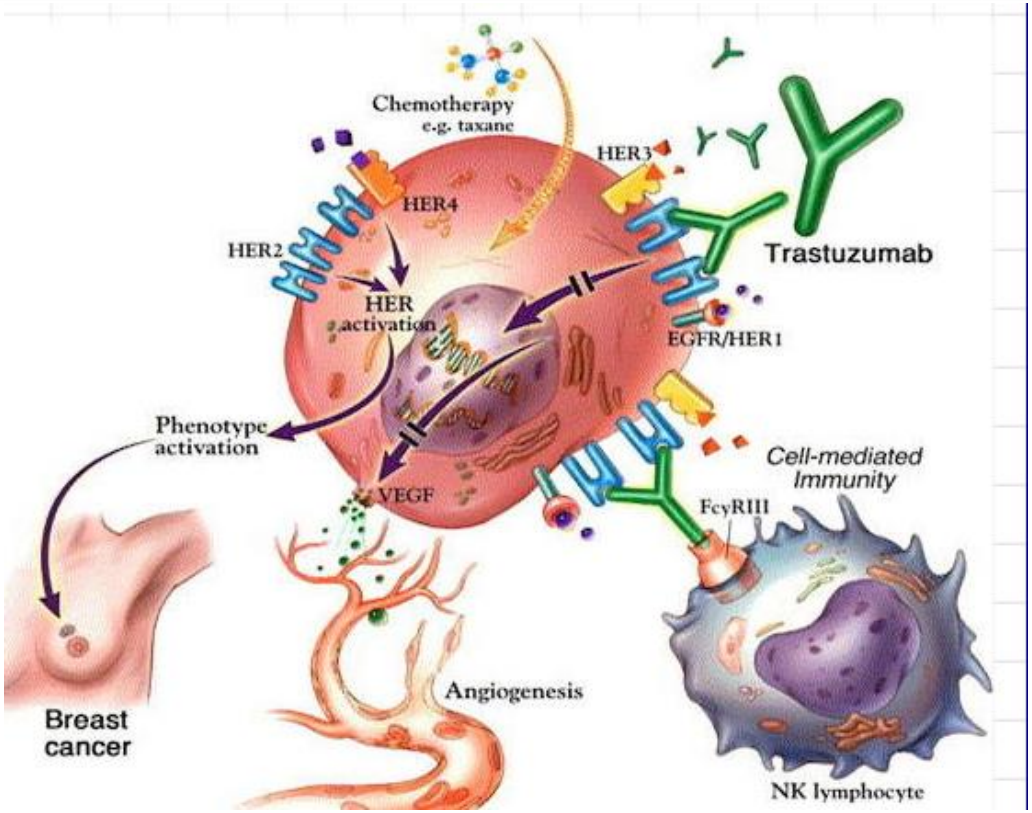


[Proliferation, survival, invasion, angiogenesis]

- يكون عامل نمو البشرة الثاني HER2فعالاً عندما يكون على شكل ثنائية مع المستقبلات الأخرى HER1 ، HER3، HER4
- تؤدي الطفرات المرتبطة بمستقبل عامل نمو البشرة HER2 إلى تنشيطه بشكل مستمر مما ينتج تكاثر مستمر ، استمرارية حياة الخلية بدون موت مبرمج ، غزو ، فرط تكاثر ونمو وعائي في المكان

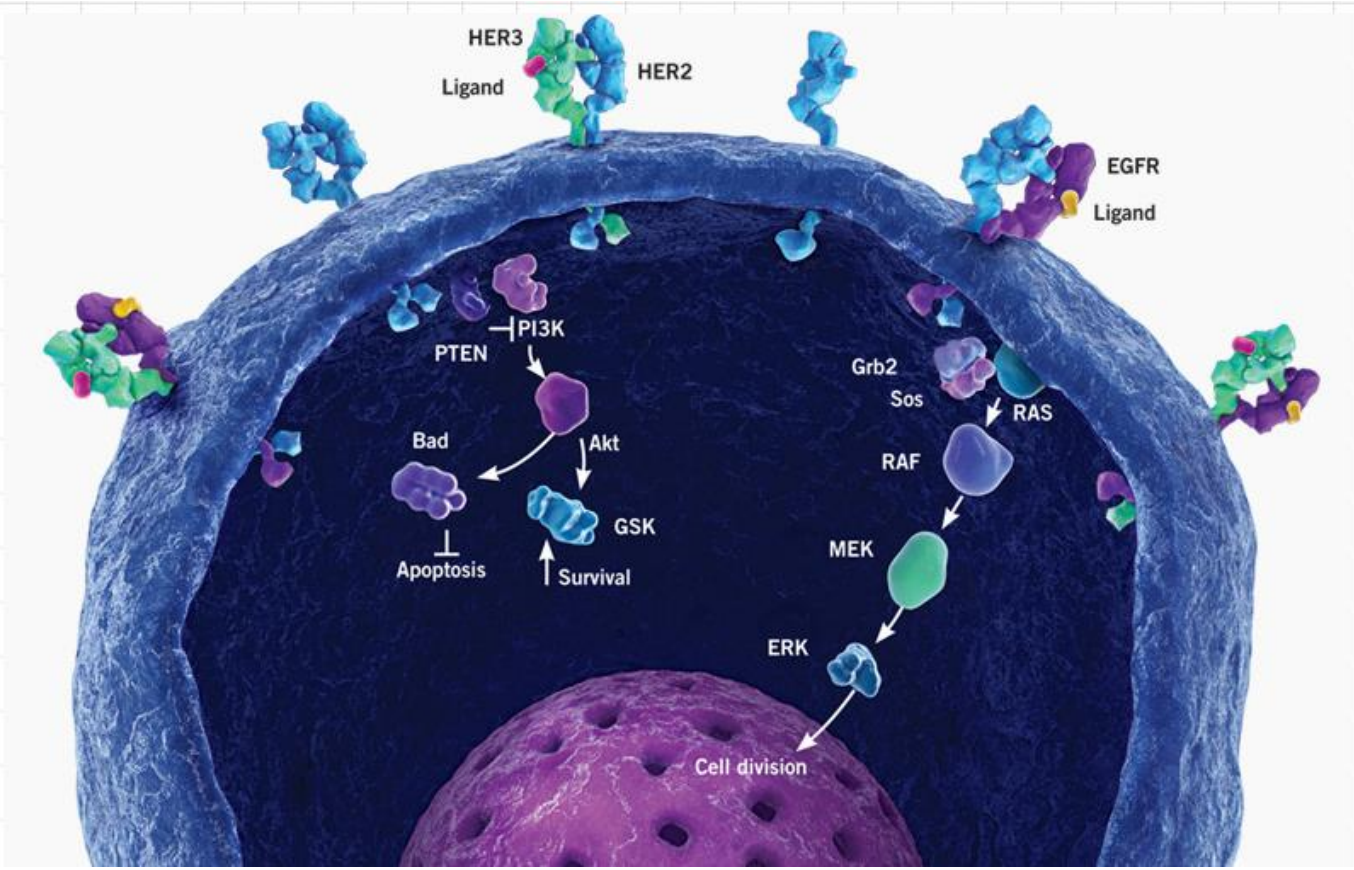


- يلعب عقار تراستوزوماب Trastuzumabفي سد (إشغال) مستقبلات HER2 وبالتالي تخفيف نمو السرطان بشكل كامل
- آلية عمل كل من الادوية المناعية التالية على الجزء خارج الخلوي وداخل الخلوي من العامل HER2
  - Pertuzumab
  - Trastuzumab
  - Lapatinib



***Trastuzumab*: Mechanism of action**

-آلية عمل تراستوزوماب : إشغال مستقبلات HER2 ومنعها من تشكيل ثنائيات مع المستقبلات الأخرى HER3 HER1، HER4 وبالتالي يبقى عامل نمو البشرة HER2 غير فعال وبالتالي غير مسرطن



- يكون عامل نمو البشرة HER2 فعالاً عندما يشكل ثنائيات مع المستقبلات الأخرى وبالتالي سرعة الانقسام الخلوي

أعراض سرطان الثدي الثلاثي السلبي:Symptoms of triple negative breast cancer:

تظهر أعراض مشابهة للأنواع الأخرى من سرطان الثدي على المصابة ومنها :

- تورم كامل الثدي أو أجزاء منه حتى مع عدم وجود كتلة في الثدي . Swelling of all or parts of the breast, even if there is no lump in the breast.
- تنقر الجلد حيث يبدو كقشر البرتقال.Peeling of the skin, which looks like an orange peel .
- ألم في الثدي أو الحلمة. Pain in the breast or nipple .
- التفاف الحلمة نحو الداخل.Turn the nipple inward .
- احمرار أو جفاف أو تقشر أو سماكة جلد الثدي أو الجلد الذي حول الحلمة . Redness, dryness, scaling, or thickening of the skin of the breast or the skin around the nipple.
- تورم الغدد اللمفاوية.Swollen lymph glands .

❖ علاج سرطان الثدي الثلاثي السلبي:Triple negative breast cancer treatment

- يعتبر أخطر أنواع سرطانات الثدي .
- يحمل معدلات نكس عالية وسريعة وتكون انتكاستها في أعضاء خطيرة مثل الكبد والرئة والدماغ .
- معظم حالات سرطان الثدي المرتبطة بطفرات وراثية في جينات (BRCA1) أو (BRCA2) تكون من نوع سرطان الثدي السلبي الثلاثي .
- لايستجيب للعلاجات الهرمونية المناعية الموجهة إلى مستقبلات هير -٢- (HER2).

- العلاج الكيماوي هو العلاج الدوائي الوحيد لهذا النوع ، وإن عقار السيسبلاتين يحدث أكبر نسبة من الاستجابة الباثولوجية الكاملة في حالات سرطان الثدي السلبي الثلاثي .

آلية تأثير السيسبلاتين: The mechanism of effect of cisplatin:

- إن فهم الاختلالات في الشفرة الوراثية للخلية السرطانية مثل طفرات جينات (BRCA1) أو (BRCA2) جعلت العلماء قادرين على فهم عمل عقار السيسبلاتين
- يعمل السيسبلاتين على إحداث اذى في الشفرة الوراثية أي الحمض النووي (DNA)
- في هذه الحالات تكون قدرات الخلايا السرطانية في إصلاح الحمض الريبي محدودة نظراً لوجود اختلالات أو طفرات في جينات BRCA1 و BRCA2 . وبذلك تنتهي الخلايا السرطانية إلى الموت المبكر أو المبرمج ApoPtosis .

❑ الطرق الكلاسيكية لمعالجة سرطان الثدي الثلاثي السلبي:

١. استئصال الورم أو الثدي lumpectomy or mastectomy

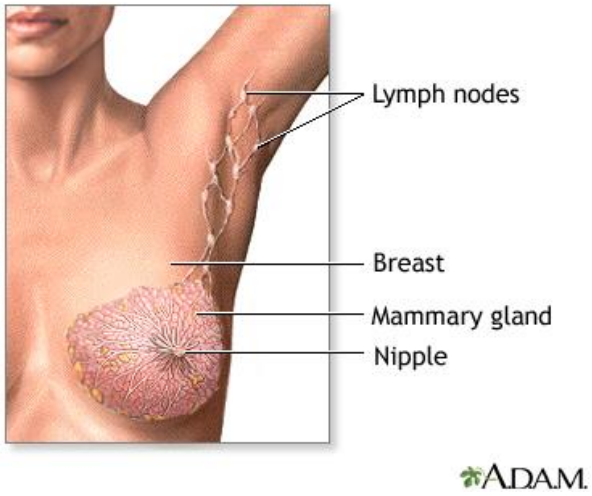
في حال كان حجم الورم كبيرًا يقترح الأطباء أحيانًا اللجوء إلى العلاج الكيميائي لتقليص حجم الورم قبل الجراحة.
في الجراحة قد يستأصل الأطباء الكتلة السرطانية من الثدي أحيانًا مع العقد اللمفاوية القريبة المصابة، أو يلجأ الأطباء إلى استئصال الثدي بشكل كامل مع العقد اللمفاوية المحيطة، وتذهب الكثير من النساء إلى الجراحة الترميمية التجميلية بعد ذلك.

٢. العلاج الإشعاعي Radiation therapy

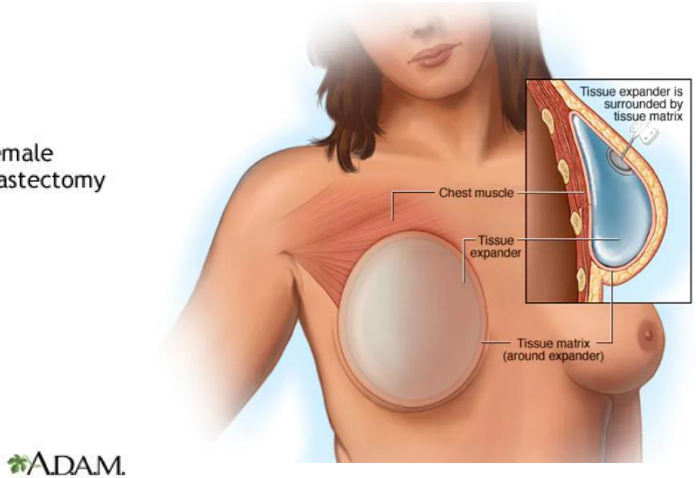
يأتي بعد الاستئصال عادةً العلاج الإشعاعي الذي يستهدف أي خلايا سرطانية لم تتخلص الجراحة منها.

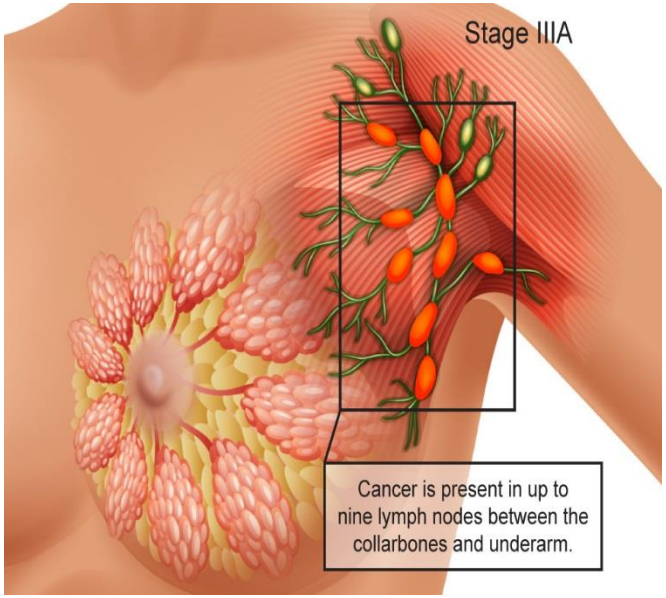
٣. العلاج الكيميائي Chemotherapy

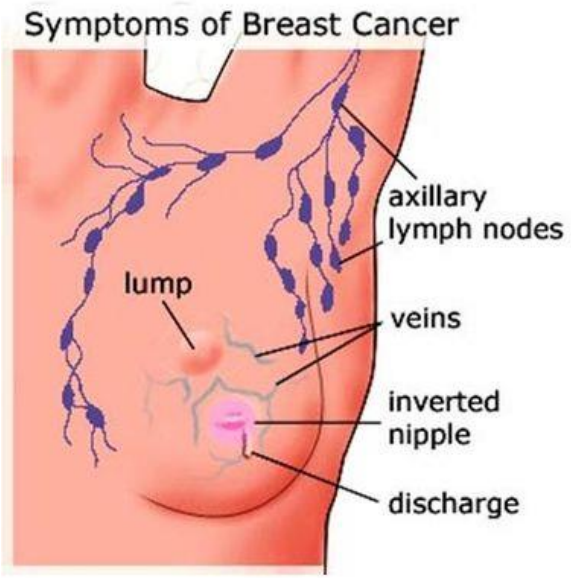
يهدف العلاج الكيميائي إلى التخلص من الخلايا السرطانية التي انتشرت إلى أماكن مختلفة من الجسم عدا عن الثدي؛ وذلك للحد من انتشاره وتقليل فرص عودته.



Adult female
after mastectomy



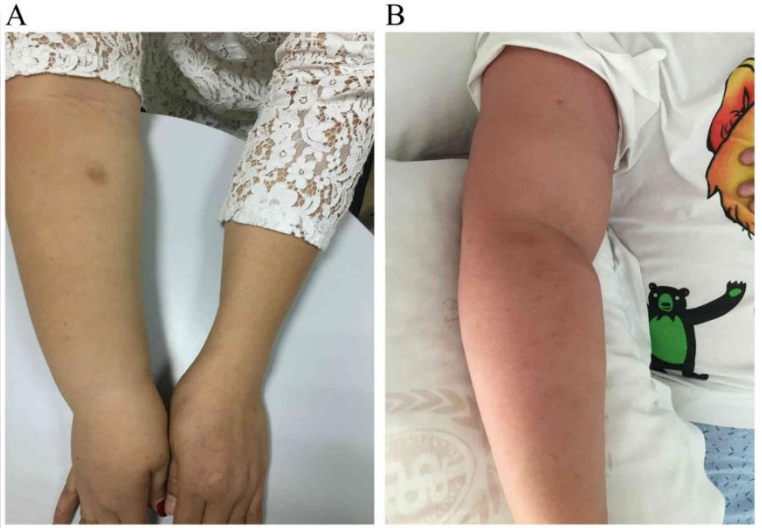

Stage IIIA
Cancer is present in up to nine lymph nodes between the collarbones and underarm.

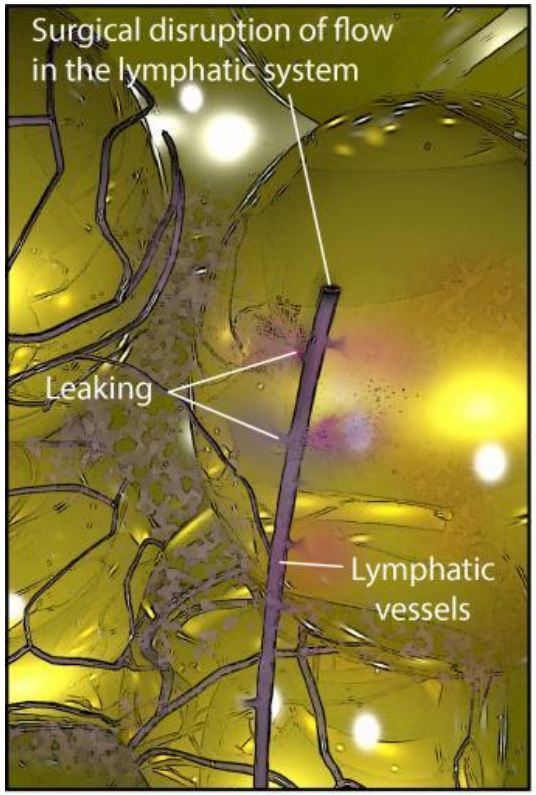

Symptoms of Breast Cancer
axillary lymph nodes
lump
veins
inverted nipple
discharge

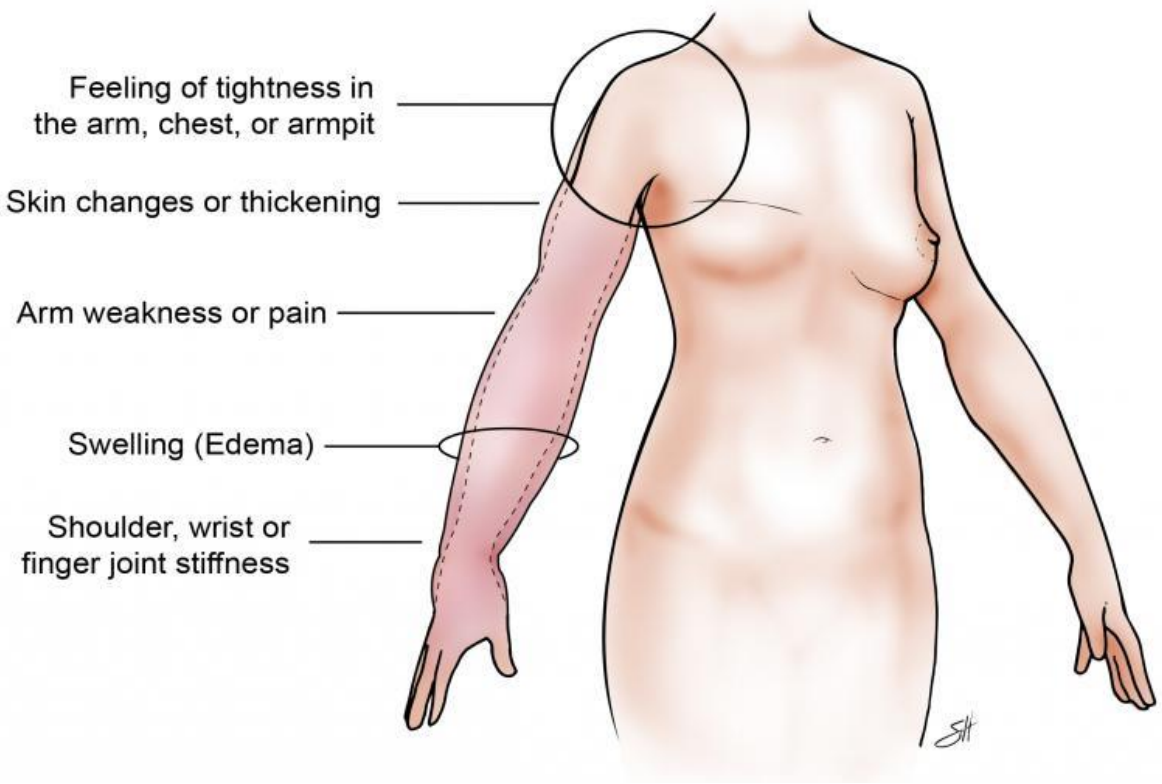
❖ الآثار الجانبية من العلاج:: Side effects of the treatment

قد يتسبب علاج سرطان الثدي الثلاثي السلبي في العديد من الآثار الجانبية التي قد تظهر على المريض، تعرف عليها فيما يأتي :

- فقدان الشعر hair loss خلال ١ - ٤ أسابيع من العلاج الكيميائي، وهناك علاجات يمكنك استخدامها للمساعدة في نمو الشعر كما أنه سيبدأ بالنمو بعد ٤ - ٦ أسابيع من آخر جلسة علاج كيميائي.
- الإرهاق العام general fatigue لمدة يوم أو يومين بعد العلاج الكيميائي والذي يزول خلال بضعة أسابيع من انتهاء العلاج.
- الغثيان nausea الذي يمكن علاجه تحت إشراف الطبيب.
- الوذمة اللمفية Lymphedema التي تحدث عندما تتجمع السوائل اللمفية تحت الجلد وتسبب انتفاخًا في مناطق متفرقة من الجسم حيث تحدث بسبب العلاج الإشعاعي.
- تغيرات في الجلد changes in the skin ، مثل: الاحمرار، وتقشر الجلد، وحروق الجلد.



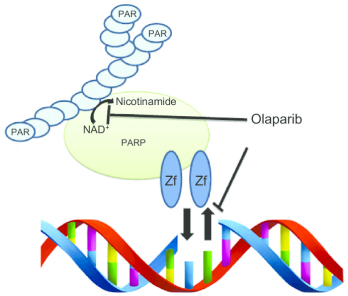

Surgical disruption of flow in the lymphatic system
Leaking
Lymphatic vessels


Feeling of tightness in the arm, chest, or armpit
Skin changes or thickening
Arm weakness or pain
Swelling (Edema)
Shoulder, wrist or finger joint stiffness

٤-علاجات حديثة واعدة لسرطان الثدي الثلاثي السلبي : Promising modern therapies for triple-negative breast cancer

- **أولاً: مثبطات أنزيم PARP (PARP Enzyme inhibitors)**

- تعمل الخلية السرطانية على إصلاح الحمض الريبي (DNA) في سرطانات الثدي المرتبطة بطفرات (BRCA1) و(BRCA2) وأحد الطرق التي تستخدمها الخلية السرطانية في داخلها لإصلاح هذا الخلل يعتمد على الأنزيم بارب (PARP)
- إن اكتشاف عقار يعطل هذا الأنزيم الذي يصلح الخلية السرطانية يؤدي إلى اتجاه الخلية السرطانية نحو الموت المبرمج وبذلك يضعف نمو سرطان الثدي .
- وفعلاً تم اكتشاف عقاقير جديدة تدخل في مجموعة تسمى مثبطات أنزيم بارب (PARP Enzyme inhibitors)
- وهذه المثبطات تمنع إصلاح الخلية السرطانية للحمض الريبي(DNA) ومن ثم يكون مصير الخلية السرطانية الموت المبرمج .
- من أمثلة أدوية مثبطات أنزيم بارب :

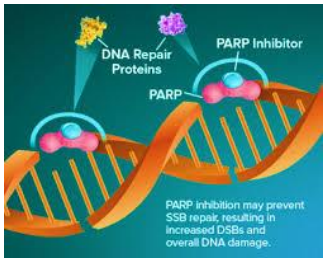


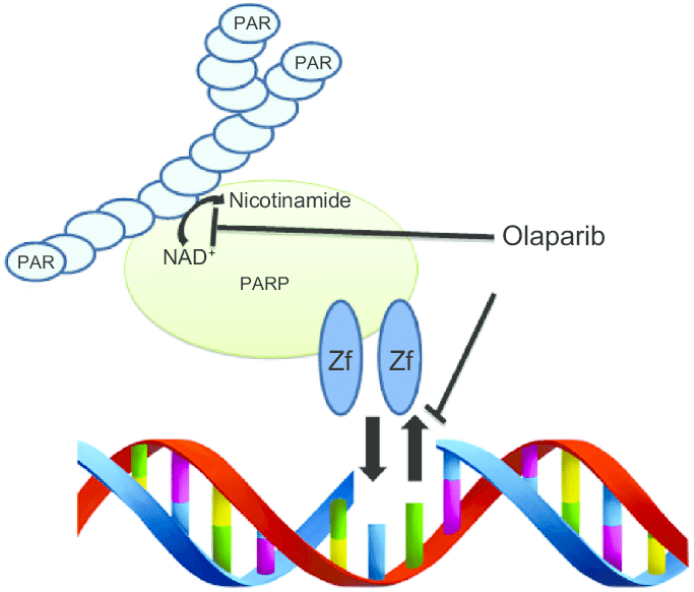
١. عقار iniparib
٢. عقار olaparib

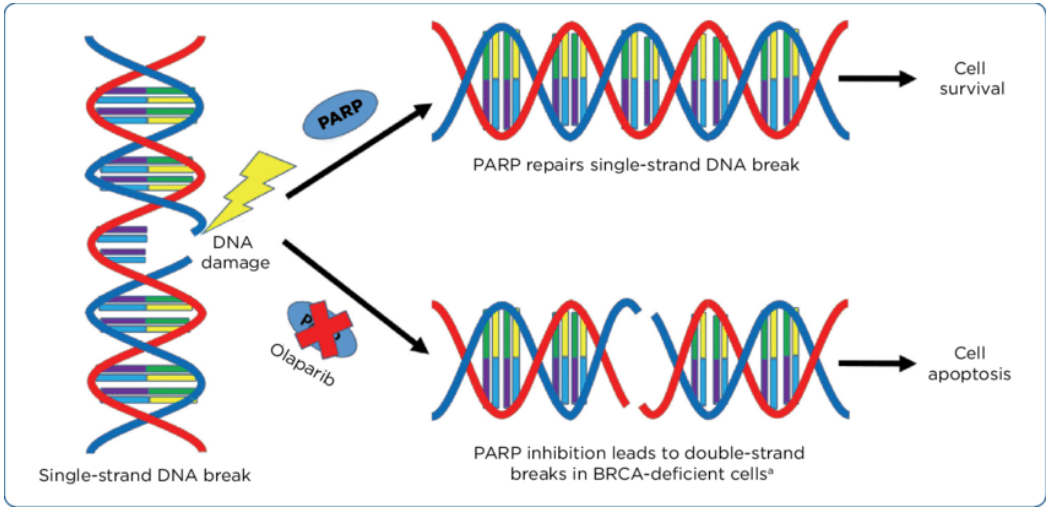
- ارتفع معدل استجابة مرضى سرطان الثدي السلبي الثلاثي من ٢٣% إلى ٥٢% .
- يُعطى العقارين عن طريق الفم – ليس هناك آثار جانبية تُذكر .

آلية عمل مثبطات البارب PARP inhibitors :

- تعطيل عمل أنزيم بارب الذي يساعد الخلايا السرطانية على إصلاح عيوب الحمض النووي (DNA) مما يؤدي إلى إبادتها .







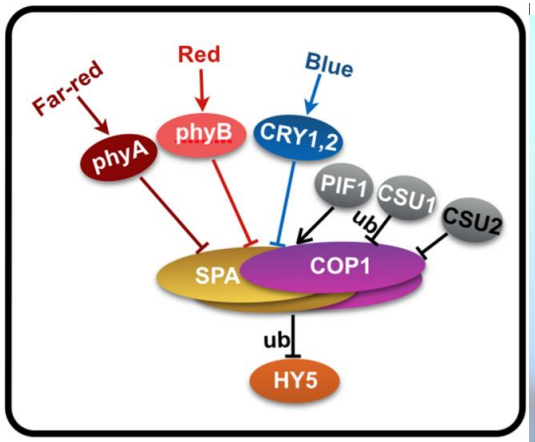
١. دور أنزيم PARP في إصلاح الضرر في سلسلتي DNA وبالتالي استمرارية حياة الخلية السرطانية

٢. دور عقار Olaparib في منع إصلاح DNA بل انشطار سلسلتي DNA وبالتالي الوصول إلى الموت المبرمج للخلية السرطانية

ثانياً: ازالة الجين كوب ١ (cop1)

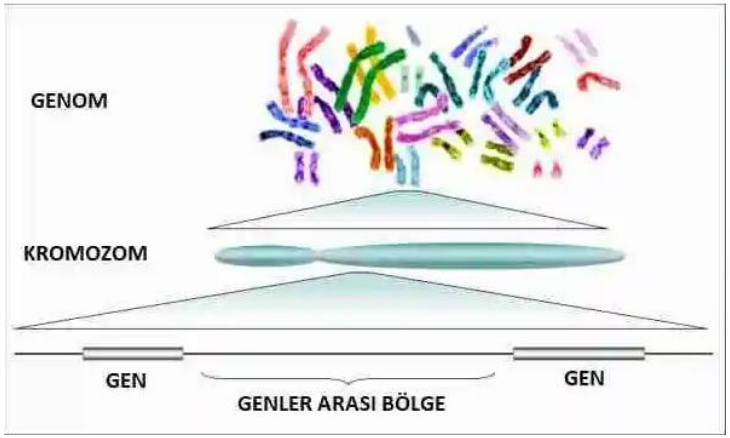
- إن إزالة الجين المعروف باسم كوب١ (Cop1) تحسن المناعة المضادة للأورام وتزيد استجابة خلايا الورم للأدوية المثبطة لنقاط التفتيش المناعية
- يعمل كوب١ على تحطيم بروتين (سي أي بي بي دلتا) C/Eppδ وبالتالي يمنع جهاز المناعة من تأدية دوره ويساعد على زيادة الخلايا التي تساعد على نمو الورم
- لذا فإن إزالة هذا الجين تؤدي إلى تقليل عدد هذه الخلايا في بيئة الورم وتحسين تعامل جهاز المناعة معه وزيادة استجابته للعلاجات المناعية .
  - من هنا أجرى باحثون في جامعة هارفارد الامريكية دراسة استخدموا فيها تقنية كريسبر كاس - ٩ لإزالة الجينات التي يشتبه في أنها تمنع الاستجابة للعلاجات المناعية في خلايا الورم.

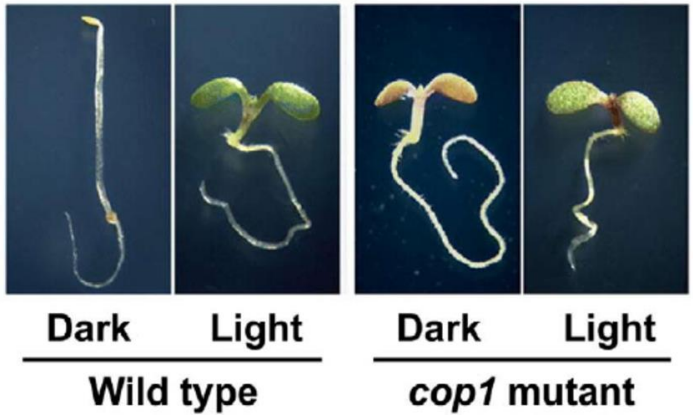
وجد الباحثون أن إزالة الجين المعروف باسم (COP1)تحسن المناعة المضادة للأورام وتزيد استجابة خلايا الورم للأدوية المثبطة لنقاط التفتيش المناعية.



❑ آلية عمل جين(COP1)::The mechanism of action of the COP1 gene

- يعمل على تكسير بروتين سي أي بي بي دلتا (C/EBPδ) وهو بروتين يؤدي دوراً في تنظيم عملية المناعة وحدوث الالتهابات.
- تشير الدراسة إلى أن إزالة جين كوب -١ تؤدي إلى ثبات بروتين (سي أي بي بي دلتا) وهو ما يقلل من مستوى المواد الكيماوية التي تجتذب الخلايا البلعمية M2إلى الورم ويساعد وجود هذا النوع من الخلايا في بيئة الورم على نمو الأوعية الدموية داخل الورم وبالتالي انتشاره.
- يعد سرطان الثدي الثلاثي السلبي أحد اسوء أنواع سرطان الثدي وأحد الخيارات المتاحة لعلاجه هو العلاج المناعي باستخدام الادوية المثبطة لنقاط التفتيش المناعية .
- توصلت الدراسة إلى أن جين كوب- ١ (COP1) يعمل على تكسير بروتين (سي بي بي دلتا) وان غياب جين كوب ١ أدى إلى عدم تكسير هذا البروتين وادائه بدوره في تقليل عدد الخلايا البلعمية M2 وهو ما يمثل تفسير للاستجابة التي لاحظناها للعلاج المناعي .

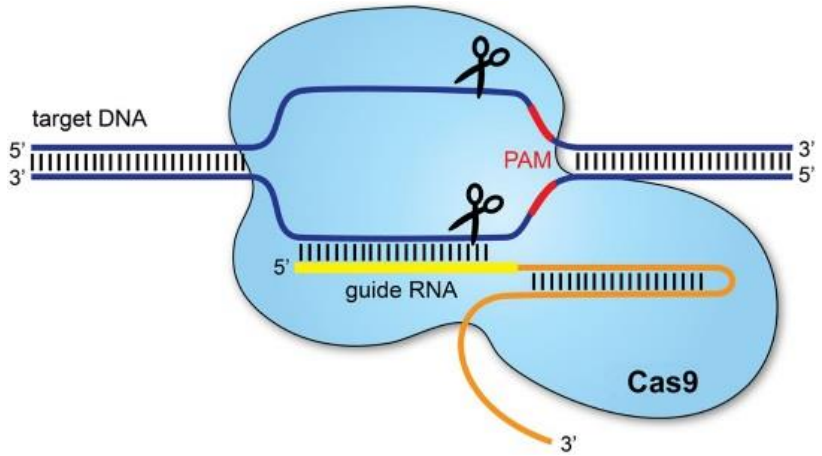




مبدا تقنية كريسبر- كاس٩ CRISPR-Cas9 technology principle associated pretein-9

- **تقنية كريسبر – كاس ٩ Cas9 or CRISPR – associated pretein-9:**
  - تستخدم في مجال واسع من التطبيقات كالأبحاث العلمية الحيوية والطبية وتطوير منتجات التقانة الحيوية وعلاج الأمراض .
  - تتكون منطقة كريسبر من تكرار تسلسلات النيوكليوتيدات المتناظرة والمتباعدة بشكل منتظم والتي يوجد بينها قطع صغيرة وفريدة من الحمض النووي الفاصل .
- **مكونات تقنية كريسبر – كاس ٩ :**

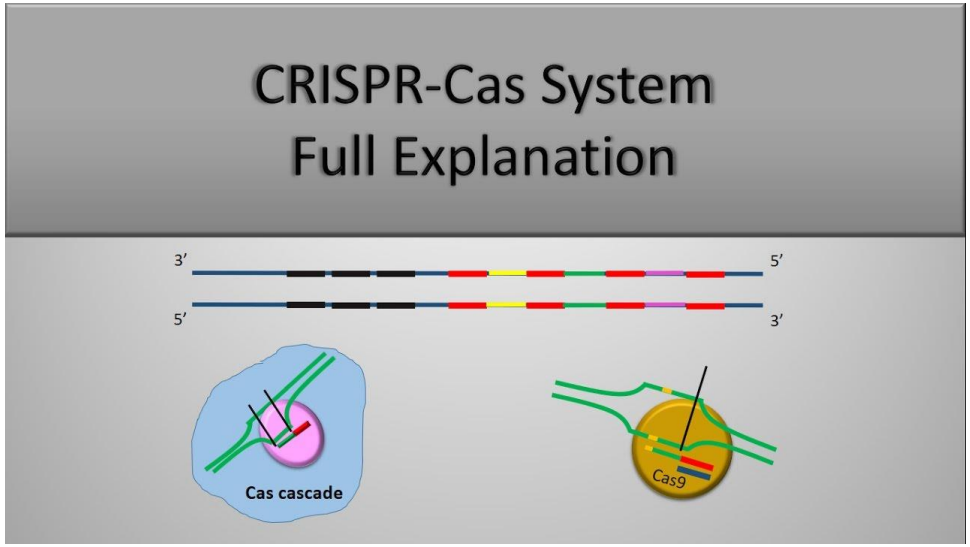
١. بروتين Cas9: هو نيوكلينز داخلي غير متخصص يقوم بقص سلسلتي الحمض النووي DNAمثل مقص جزيئي ويتجه للمنطقة المراد القص عندها اعتماداً على GRNA.
٢. جزئي guid RNA وهو الحمض النووي الريبوزي الدليل أو GRNA وهو يعمل كدليل لتوجيه أنزيم Cas9 نحو تسلسل معين من الحمض النووي ليقوم بالقص عند تلك المنطقة .



ميزة تقنية كريسبر – كاس ٩:

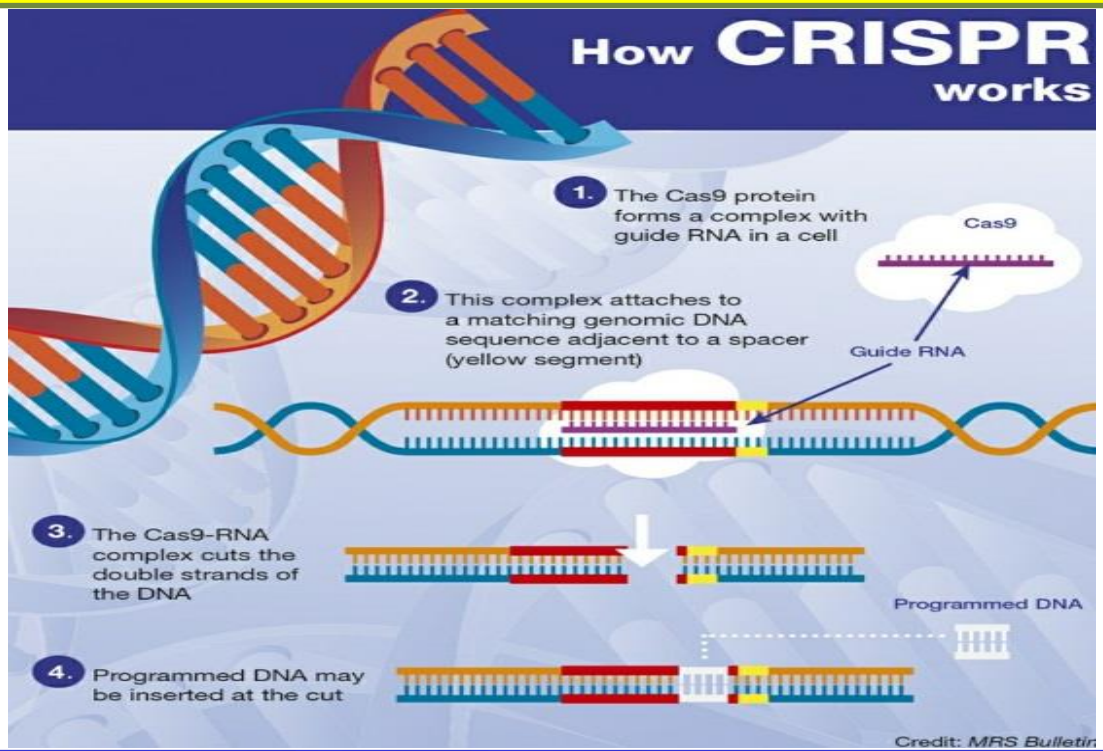
- يمكن باستخدام هذه التقنية القطع عند أي منطقة مرغوبة من الجينوم وذلك لأن GRNA الذي يستخدمه أنزيم Cas9 للتعرف على منطقة القطع قابل للتعديل والتركيب
- تقنية كريسبر هي من تطبيقات الهندسة الوراثية التي نجح تطبيقها على جينوم أي كائن حي تم تجريبها عليه.
- مازال العلماء يحاولون تطوير حل لمشكلة صعوبة التعديل الجيني على خلايا بشرية كاملة – لكن حتى الآن يمكن إجراء التعديلات بسهولة على الخلايا الجذعية وخلايا الدم الحمراء أو على خلايا نامية في أطباق بتري
- تستخدم تقنية كريسبر –كاس٩ بكثرة في مجال البحث العلمي حيث يمكن من خلال تعطيل جينات مختلفة اكتشاف كيف تؤثر هذه الجينات على مسار الأمراض المعقدة مثل :

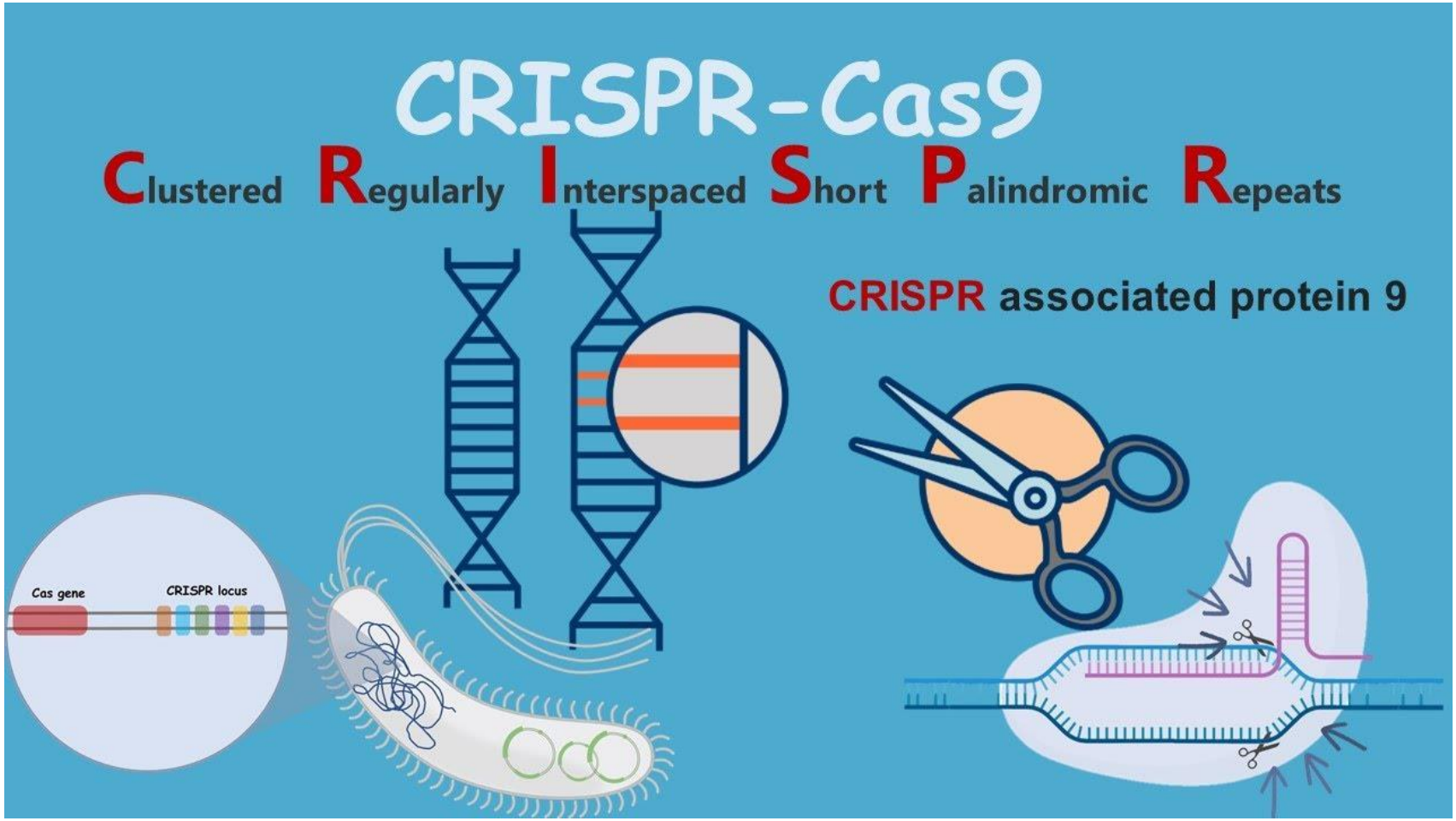
* الزهايمر
* السرطان
* أمراض الدم الوراثية (التلاسيميا – المنجلي)
* الملاريا

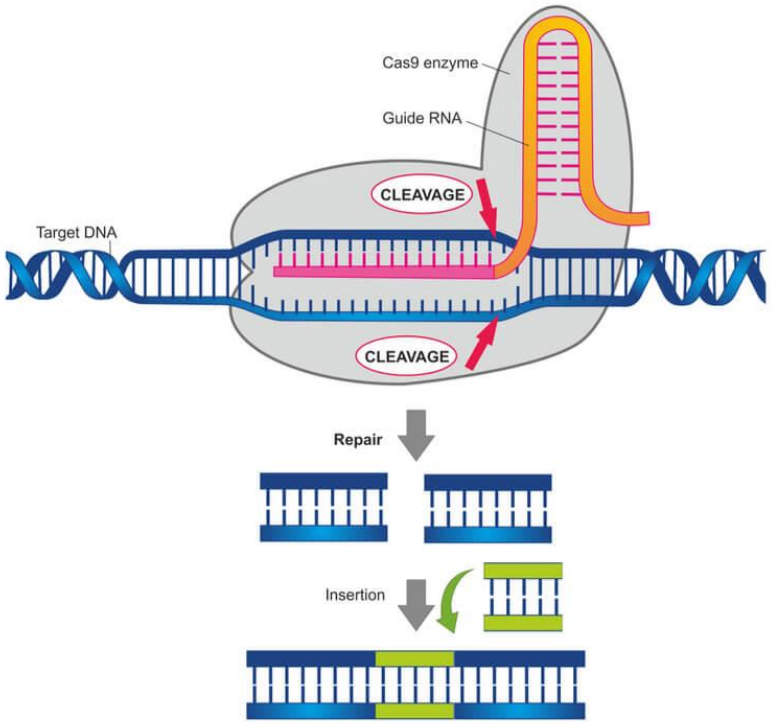


الية عمل تقنية كريسبر- كاس٩ How does CRISPR-Cas9 technology work?

- يقوم الباحثون بصنع قطعة صغيرة من الحمض النووي الريبوزومي ترتبط بجزء معين من الحمض النووي المراد تعديله ، وبعدها يعمل البروتين المرتبط ب <<كريسبر>> 9 كمقص لقطع الحمض النووي في هذا المكان وإزالته أو تعديله.
- وبالتالي نكون قد أزلنا الجزء من الحمض النووي الذي يحوي على جين كوب ١
- الخلاصة : إن استهداف جين (COP1) له فائدة تطبيقية كبيرة في علاج سرطان الثدي الثلاثي السلبي وهو ما يحسن من المناعة ضد الورم والاستجابة للعلاج.
- نتوقع انتاج أدوية تستهدف جين COP1 في القريب العاجل من أجل تحسين استخدام العلاج المناعي في سرطان الثدي الثلاثي السلبي .




CRISPR-Cas9
Clustered Regularly Interspaced Short Palindromic Repeats
CRISPR associated protein 9
Cas gene
CRISPR locus



- يلعب أنزيم Cas9 دور المقص الجزيئي للجزء المستهدف من DNA
- يلعب Guid RNA دور الدليل لمكان القص
- ثم يتم إدخال DNA المبرمج في المكان الذي تم قصه وإزالته

Questions about the latest developments in breast cancer treatment تساؤلات حول مستجدات علاج سرطان الثدي

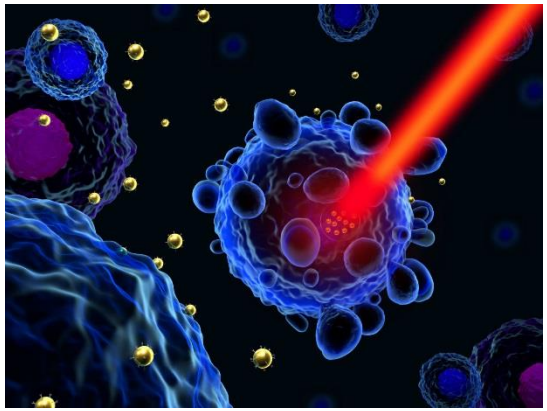
- إلى أين وصل العلم والطب اليوم في عالم علاج سرطان الثدي؟

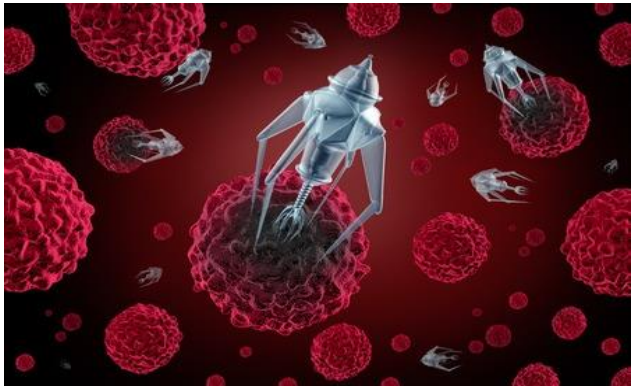
يمكن تلخيص التقدم في مجال علاج سرطان الثدي، بأن هناك توجها إلى الابتعاد عن العلاج الجذري في الجراحة، والتقليل من استخدام العلاج الكيميائي والاعتماد على المعالم البيولوجية المميزة للورم في كل مريض، وتوجيه العلاج المناسب لهذا الورم بشكل فردي. وتُحدَّد معالم الورم البيولوجية من خلال دراسة عدد كبير من المورثات في الدم وفي الورم نفسه. هذه الدراسة يمكن أن تحدد ماهية الأدوية الأكثر فاعلية.

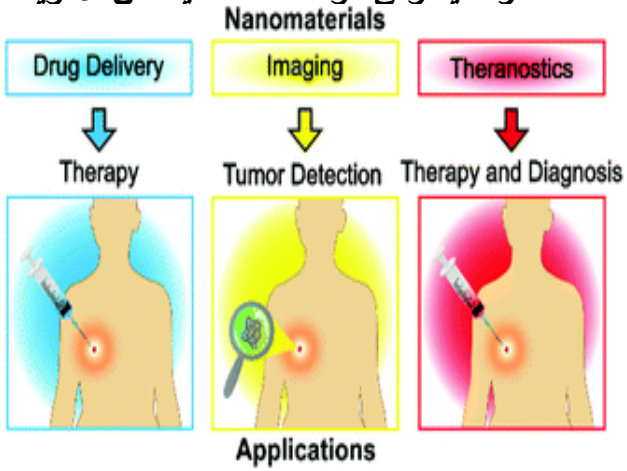
- تقنية النانو لمعالجة سرطان الثدي (Nanotechnology to treat breast cancer)

- تستخدم الجسيمات النانوية أيضاً لمحاربة السرطان و إيصال مركبات التصوير (في مرحلة التشخيص)، أو مركبات العلاج الضوئي، أو الأدوية (في مرحلة العلاج) إلى الخلايا السرطانية

- تم تطوير علاج جديد لسرطان الثدي هدفه تدمير الأورام داخل الجسم
- يمكن لهذه التقنية أن تجنب اللجوء إلى العمليات الجراحية المؤلمة
- في جسم الإنسان سيتم تسخين الجسيمات النانوية في الورم بفعل الليزر والمجال المغناطيسي وبالتالي سيوفران الحرارة التي ستقتل الخلايا السرطانية وفي الوقت نفسه سيطلقان الأدوية المعالجة



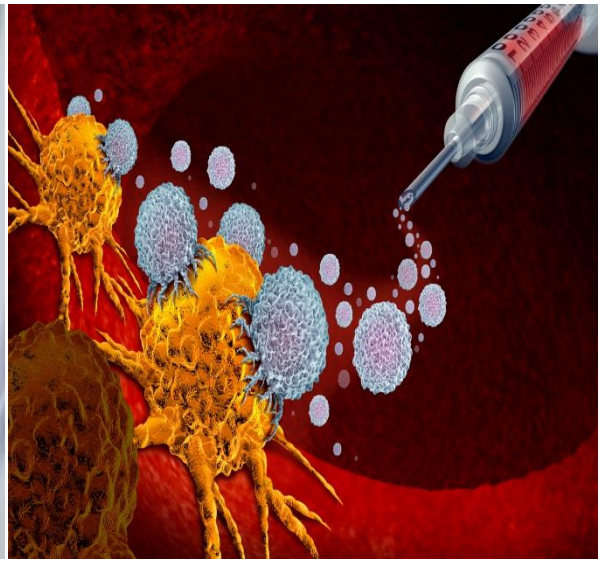




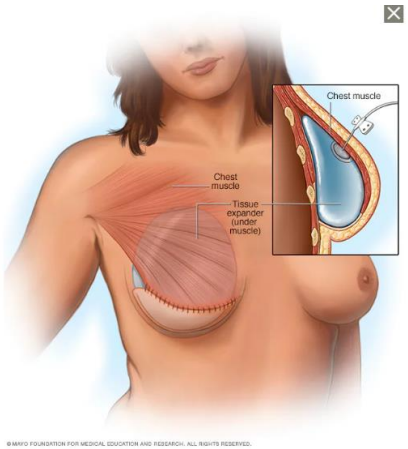
- لقاح سرطان الثدي الثلاثي السلبي: Triple negative breast cancer vaccine

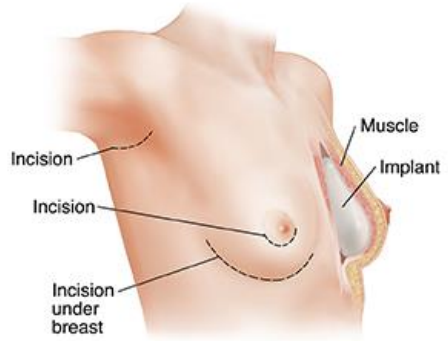
- تم تطوير لقاح في معهد لقاح السرطان الأمريكي بجامعة واشنطن الطبية من الحمض النووي DNA للخلايا الورمية بالثدي

- تم إعطاء اللقاح للسيدات الأمريكيات من أصل إفريقي المصابات بسرطان الثدي والمصابات بطفرات BRCA1



- ما أحدث الجراحات الترميمية لسرطان الثدي؟ وهل هنالك تطورات جديدة في المجال الجراحي؟
  - في جراحة الثدي الحديثة يمكن ترميم وإعادة بناء الثدي في وقت الاستئصال نفسه.
  - وبوجه عام يمكننا المحافظة على الحلمة وجلد الثدي،
  - كما يمكن التعويض عن الحجم من خلال إدخال حشوة السيليكون، ووضعها فوق عضلة الصدر، وتغطيتها بشبكة بيولوجية من مادة الكولاجين مشتقة من جلود الحيوانات.
  - والطريقة الأخرى، هي استخدام جزء من جلد الجسم مستأصل من مكان آخر، ونقله إلى منطقة الثدي. فمثلا يمكن أخذ منطقة من جدار البطن، تتألف من الجلد والشحوم، وفي الوقت نفسه يجري شد البطن. وهذا النوع من العمليات يأخذ وقتا أكثر، ويحتاج إلى خبرة أكثر، ولكنه يؤدي إلى نتائج أفضل على المدى الطويل من طريقة حشوة السيليكون.





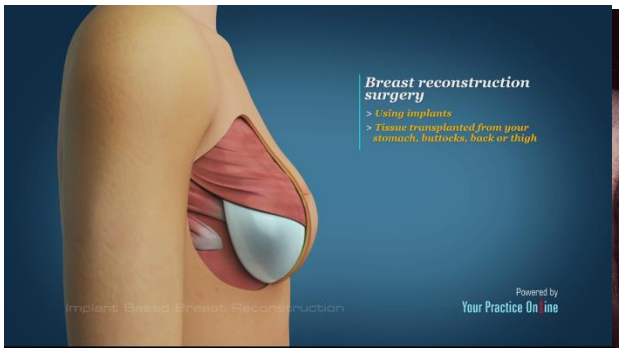
ترميم الثدي: Breast reconstruction:

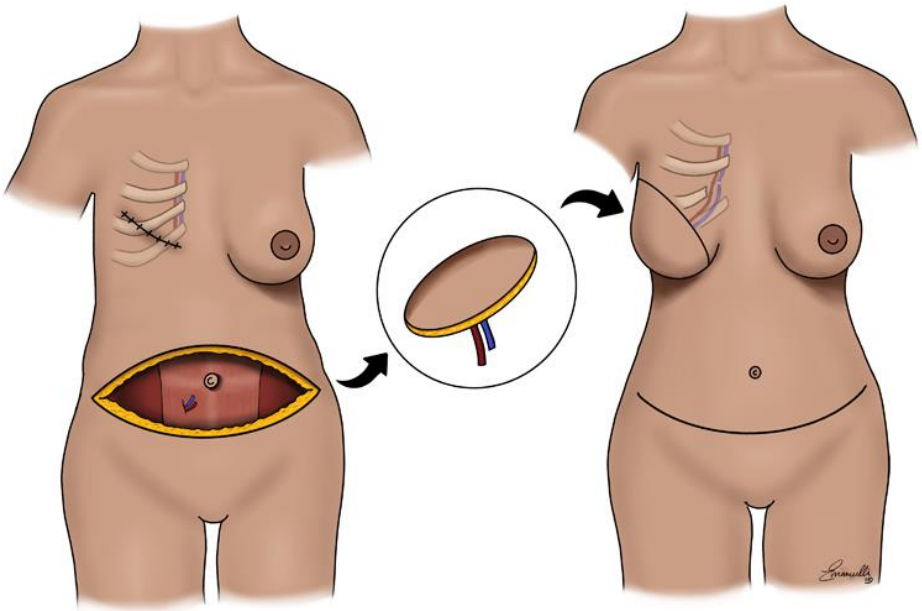
- يهدف ترميم الثدي إلى إعادة شكل الثدي الذي تم استئصاله جراحياً (استئصال الثدي بكامله) أو تم استئصاله جزئياً (جراحة محافظة للثدي) حتى يصبح مشابهاً للثدي الأخر إلى أكبر حد ممكن
- يمكن اجراء هذه العملية عبر عدة طرق
- بالإضافة إلى ترميم الثدي يمكن أيضاً ترميم الحلمة والمنطقة المحيطة بها التي تعرف بالهالة .

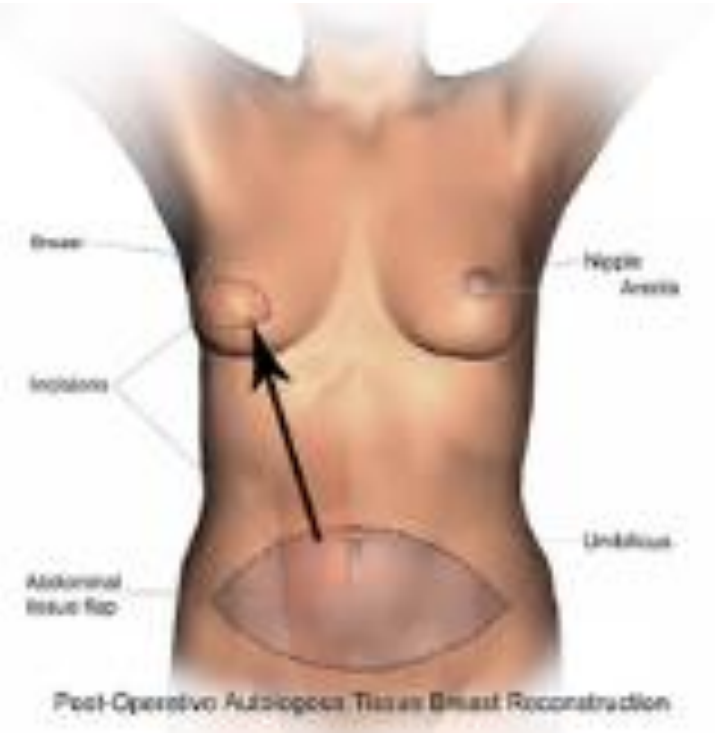
❑ ما هي أنواع الترميم: What are the types of restoration:

تتوفر ثلاث طرق أساسية لترميم الثدي:

١. استخدام الزرع وحده –يستخدم منذ سنوات طويلة وتكون الحشوات مصنوعة عادة من السيليكون أو السالين (الماء والملح) تدوم حشوة السيليكون من الجيل الثاني لمدة ١٥ عام اما الحشوة الجديدة فتدوم من ٢٠ -٢٥ سنة .
٢. أخذ نسيج من الظهر أو البطن حيث يبقى النسيج متصلاً بمورد الدم الخاص به (يعرف بسديلات السويقه)وتستخدم العضلة الغنية بالجلد والدهون في الظهر أو البطن وحدها أو إلى جانب الزرع إلى ترميم الثدي.
٣. فصل النسيج الذي يؤخذ من البطن أو الردفين عن مورد الدم له . ويتصل بمورد دم جديد تحت الإبط أو تحت القفص الصدري لصنع ثدي جديد وتعرف هذه التقنيات بالسديلات الحرة وتجري الجراحة المجهرية على يد جراح تجميل متخصص







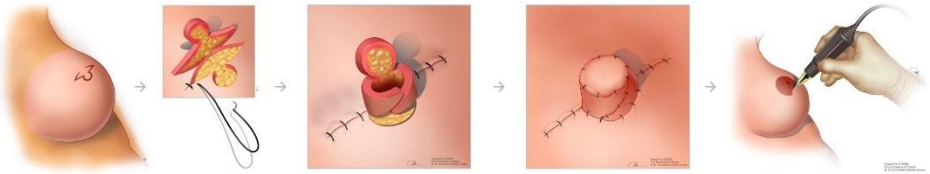
Post-Operative Autologous Tissue Breast Reconstruction

ترميم الحلمة : Nipple restoration:

- في بعض الأحيان قد يكون من الضروري إزالة الحلمة أثناء استئصال الثدي ولكن من الممكن دائماً ترميمها.
- يجري ذلك بعد بضعة أشهر من ترميم الثدي
- في حالات المريضات اللواتي يخضعن لعملية استئصال الثدي من الممكن انقاذ حلمة واحدة تقسم إلى اثنتين صغيرتين في أثناء عملية الترميم
- عادة تصنع الحلمة المرممة من الجلد في الثدي الذي يعاد ترميمه.
- بعد صنع الحلمة سيستغرق شفاؤها واستقرارها في الثدي من ٦-٨أسابيع وتصبح المنطقة صالحة للوشم حتى يتحول لونها إلى لون مشابه للحلمة الأخرى .
- يجب معرفة أن الحلمة المرممة لن تشعري بها بأي أحساس

الحلمة الاصطناعية : artificial nipple:

يمكن أن ترتدي حلمة لاصقة .

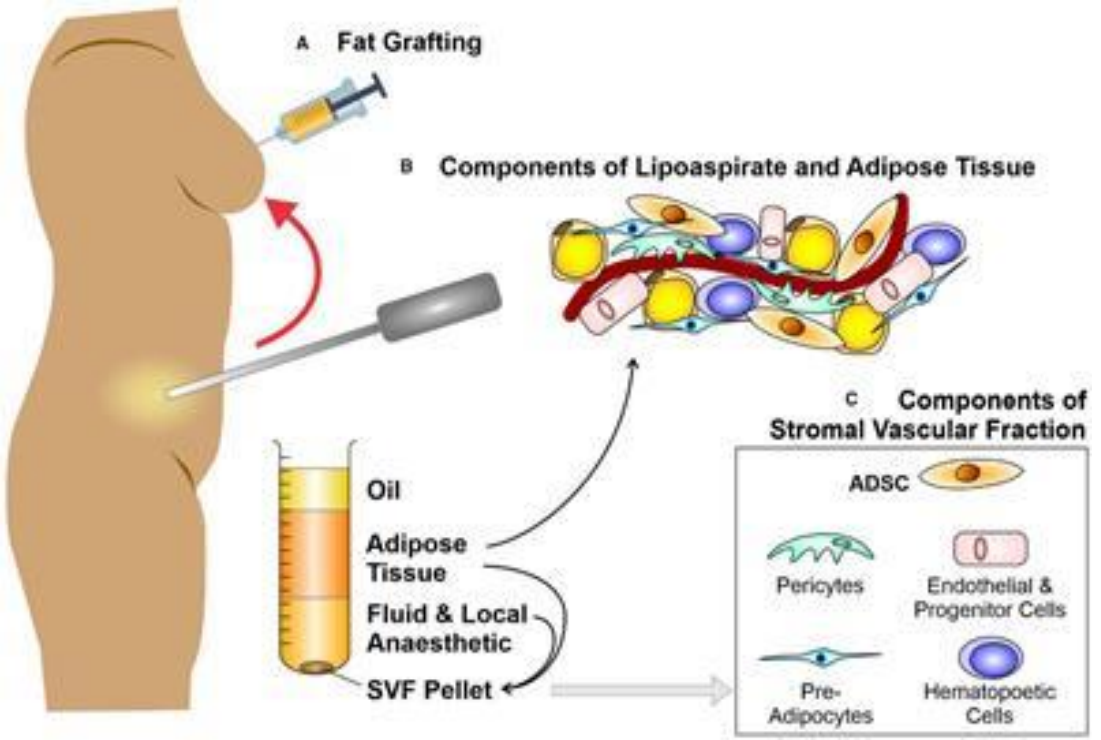


- ما مدى نجاح استخدام الخلايا الجذعية في تكبير الثدي وإصلاحه لدى النساء اللاتي اضطررن لاستئصاله؟

إن شفط الدهون من منطقة البطن مثلا، ونقلها إلى الثدي يساعد في الترميم، كما أن الخلايا الجذعية التي ترافق الخلايا الدهنية تساعد في عملية الترميم، بعد الاستئصال الجزئي أو الكلي، ولقد نشرت أبحاثا عدة تؤيد سلامة هذا التدخل.

- هل توصل الطب اليوم إلى حلول فعالة لخفض نسبة الوفيات الناتجة عن الكشف المتأخر لسرطان الثدي؟

نعم، وذلك بفضل العلاج البيولوجي الموجَّه.

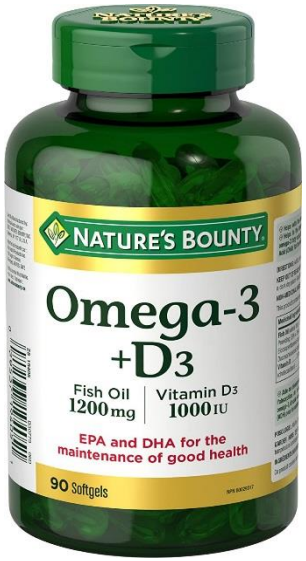


❑ ماذا عن الوقاية؟ وما أهم النصائح؟What about prevention? What are the most important tips?

- هناك دليل على أن الحياة الصحية تحمي من سرطان الثدي .لقد أجريت أبحاثاً في هذا الموضوع، ووصلت إلى النصائح التالية حول نوعية الغذاء وعادات الحياة الصحية للوقاية من سرطان الثدي:
- اتباع حمية البحر الأبيض المتوسط.
- التقليل من استهلاك الكحول إلى كأس واحد من النبيذ بحد أقصى يوميا.
- تحسين وزن الجسم بالشكل المثالي، وممارسة التمارين الرياضية بانتظام (20دقيقة يوميا)
- التقليل من تناول اللحوم الحمراء، واللحوم المصنعة والدهون الحيوانية النقية والبيض (إلى 3مرات كل أسبوع، ويفضل أن يكون عضويا)
- التقليل من تناول السكر والمحليات الصناعية والحلويات .واستبدالها بالعسل الطبيعي للتحلية بدلا من السكر.
- تناول منتجات الألبان قليلة الدسم، فهي آمنة، ويبدو أنها تحمي من سرطان الثدي.
- تعريض البشرة لأشعة الشمس الطبيعية لمدة 20دقيقة يوميا، وإلا تجب الاستعاضة بمكملات فيتامين D3.
- زيادة تناول زيت الزيتون والثوم والبصل والخضراوات الورقية والحمضيات والتوفو والمانجو والكرز والتفاح والتوت والرمان والفراولة والفطر
- من الأفضل الاستغناء عن استخدام العلاج بالهرمونات البديلة بعد سن 55عاما، إلا إذا كان ضروريا .ومع ذلك، إذا اخترت تناول العلاج التعويضي بالهرمونات، فيجب تناول هلام الإستروجين يوميا مع Utrogestan 100mgفي الليل بشكل متقطع، لأنه يعتبر أكثر أمانا من نظم أخرى.
- هرمون البروجستيرون Utrogestanغير ضروري للنساء اللواتي خضعن لاستئصال الرحم.
- زيادة تناول القهوة والشوكولاتة الداكنة بتركيز 85في المئة من الكاكاو والشاي الأسود والأخضر.
- اتباع الصيام المتقطع، مثل :الصيام بين عشية وضحاها من الساعة 7مساء حتى 7صباحا.

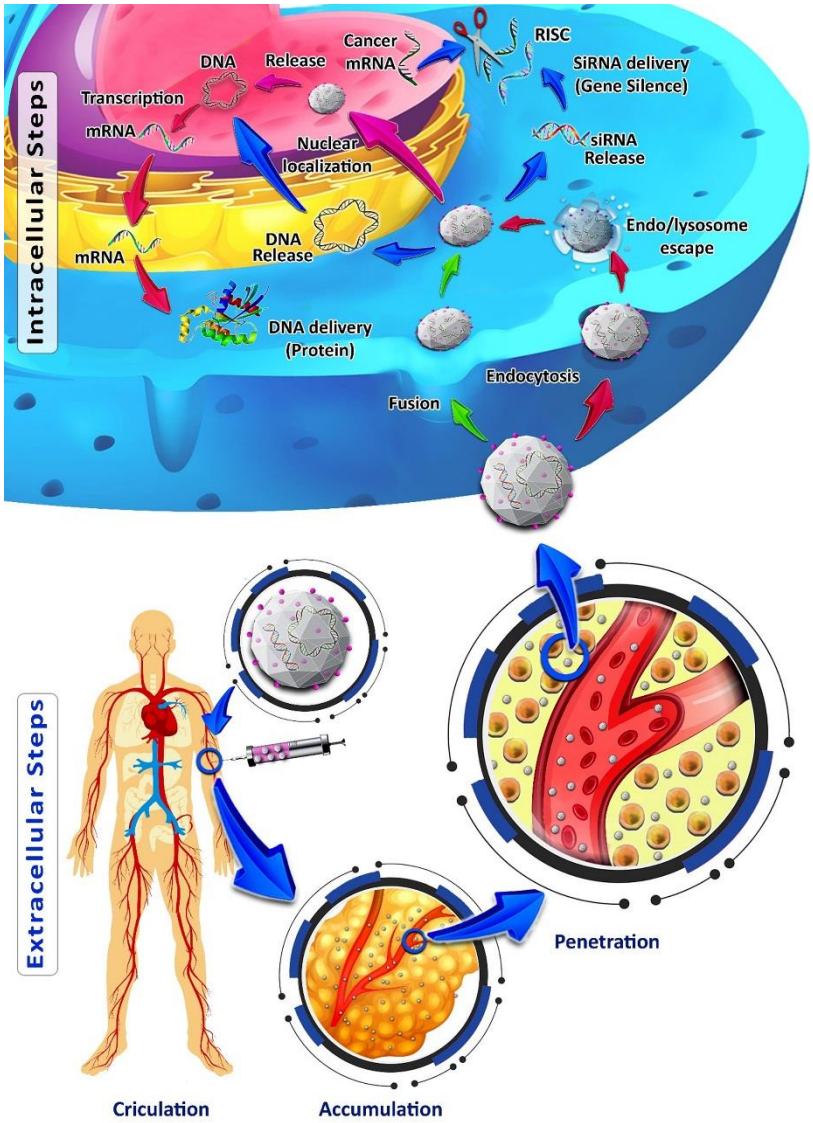
تناول المغذيات:

- البوليفينول والفلافونويد، ويوجدان في الشاي الأخضر والشاي الأسود والفواكه.
- الكيرسيتين ويتواجد في العنب الأسود والتوت الأحمر والنكتارين.
- التوابل، ومنها الكركمين (الكركم)، وبهارات الفلفل الحار، والكمون الأسود، والفلفل الأسود.
- الخضراوات الكرنبية مثل الملفوف، والبروكلي، والقرنبيط، والبكتيريا المفيدة (Lactobacillus)وتوجد في اللبن قليل الدسم
- المكملات، ومنها فيتامين D3ألف وحدة دولية يوميا، أو 10000وحدة دولية مرة واحدة أسبوعيا.
- أوميجا 3من 1إلى 2غرام يوميا.
- الفيتامينات، B6بمقدار 10ملغ يوميا



جامعة قاسيون الخاصة للعلوم والتكنولوجيا

THANKS FOR LISTINING


Intracellular Steps
DNA
Release
Cancer mRNA
RISC
SiRNA delivery (Gene Silence)
Transcription
mRNA
Nuclear localization
siRNA Release
Endo/lysosome escape
mRNA
DNA Release
DNA delivery (Protein)
Endocytosis
Fusion
Extracellular Steps
Penetration
Criculation
Accumulation

❑ هل الأورام تظهر في تحليل الدم؟

قبل التطرق إلى سؤال هل الأورام تظهر في تحليل الدم، علينا معرفة أنه لا يوجد تحليل أو فحص واحد بإمكانه تشخيص الإصابة بالأورام المختلفة، فعادة ما يُستخدم عدة طرق تشخيصية وفحوصات مختلفة لتأكيد الإصابة بالأورام.

أما بالنسبة لإجابة سؤال هل الأورام تظهر في تحليل الدم، فهو نعم من الممكن أن تُستخدم فحوصات الدم المختلفة في المساعدة في تشخيص الإصابة ببعض أنواع الأورام.

❑ هل الأورام تظهر في تحليل الدم؟

قبل التطرق إلى سؤال هل الأورام تظهر في تحليل الدم، علينا معرفة أنه لا يوجد تحليل أو فحص واحد بإمكانه تشخيص الإصابة بالأورام المختلفة، فعادة ما يُستخدم عدة طرق تشخيصية وفحوصات مختلفة لتأكيد الإصابة بالأورام.

أما بالنسبة لإجابة سؤال هل الأورام تظهر في تحليل الدم، فهو نعم من الممكن أن تُستخدم فحوصات الدم المختلفة في المساعدة في تشخيص الإصابة ببعض أنواع الأورام.

❑ كيف يتم تشخيص الأورام باستخدام تحليل الدم؟

بعد الإجابة على سؤال هل الأورام تظهر في تحليل الدم، علينا التعرف على تحاليل الدم التي تُستخدم في تشخيص الأورام كما يأتي:

❖ فحص تعداد الدم(CBC) :

يُستخدم فحص تعداد الدم للكشف عن أعداد خلايا الدم المختلفة، كما يمكن استخدامه في الكشف عن بعض أنواع الأورام، مثل: سرطان الدم.

❖ فحص الرحلان الكهربائي(Electrophoresis) :

يمكن لفحص الرحلان الكهربائي الكشف عن البروتينات غير الطبيعية للجهاز المناعي، والتي يمكن أن ترتفع عند الإصابة بالأورام النقوية المتعددة.

❖ فحص خلايا الأورام الدوارة(Circulating Tumor Cells) :

يساعد فحص خلايا الأورام الدوارة في الكشف وتحديد تعداد الخلايا الورمية التي تنفصل عن الورم وتدخل في الدم لتدور معه.

❖ فحص واسمات الأورام(Tumor Markers)

واسمات الأورام هي مواد كيميائية يتم صناعتها من قِبل بعض الخلايا الطبيعية في الجسم بمستوى محدد، ومن الممكن أن ترتفع نسبة هذه المواد بشكل ملحوظ عند وجود الأورام السرطانية أو عدمها.

- وبما أن واسمات الأورام قد ترتفع في الحالات غير السرطانية، وقد تكون أحيانًا بمستوى طبيعي حتى عند الإصابة ببعض الأورام، لا يتم اللجوء إلى هذا الفحص لوحده في تشخيص الأورام.

- هناك عدة فحوصات خاصة بواسمات الأورام، نذكر منها:

- فحص(CA-125) :

CA-125هو بروتين موجود بنسبة كبيرة في بعض الخلايا الورمية، مثل: أورام المبيض.

وهناك العديد من الأورام التي تسبب ارتفاعًا في نسبة(CA-125) ، مثل: أورام بطانة الرحم، وأورام القولون، وأورام الصفاق، وأورام الكبد .

- فحص المستضد البروستاتي النوعي (PSA) :

قد يتسبب سرطان البروستاتا بزيادة إفراز غدد البروستاتا لبروتين المستضد البروستاتي النوعي.

ولكن قد يرتفع مستواه كذلك عند الإصابة بالتهاب البروستاتا أو تضخم البروستاتا.

- **فحص (CA 15-3) و(CA 27-29)**

قد ترتفع هذه الواسمات الورمية عند الإصابة بسرطان الثدي.

- **المستضد السرطاني المضغي(CEA)**

قد ترتفع نسبة المستضد السرطاني المضغي عند الإصابة بسرطان القولون المستقيم، وسرطان الرئة، وسرطان الغدة الدرقية، وسرطان المعدة، وسرطان البنكرياس، وسرطان الثدي، وسرطان المبايض.

- **البروتين الجنيني ألفا(AFP)**

قد يرتفع هذا الواسم الورمي عند الإصابة بكل من أورام الكبد، وأورام الخصيتين، وأورام المبيض.

- **ميكروغلوبيولين بيتا-٢ (B2M)**

قد يرتفع هذا الواسم الورمي عند الإصابة بالورم النقوي المتعدد، وبعض أنواع الأورام الليمفاوية، وسرطان الدم.

- هل هناك استخدامات أخرى لواسمات الأورام؟
- بجانب المساعدة في تشخيص الأورام يتم استخدام فحوصات واسمات الأورام لأهداف أخرى، منها الآتي:

- التشخيص للأفراد الذين يعانون من وجود عوامل خطر الإصابة بالسرطان.
- المساعدة في الكشف سواء كان الورم منتشرًا أم لا.
- التخطيط للعلاج، ومراقبة مستويات الواسمات خلال العلاج.
- المساعدة في توقع نتيجة العلاج.
- المساعدة في تحديد ما إذا كان السرطان قد عاد بعد العلاج الناجح أم لا.