الجمهورية العربية السورية
وزارة التعليم العالي
الجامعة السورية الخاصة
كلية الطب البشري

عوامل الخطورة التي تترافق مع سرطان الثدي ثنائي الجانب غير المتزامن

Risk factors associated with metachronous Bilateral breast cancer

مشروع أعد لنيل درجة الإجازة في الطب البشري

اعداد الطالب:
عبادة محي الدين قزاز

بإشراف الدكتور:

يوسف دياب معن حيدر

مقدمة البحث:

هذا البحث إلى دراسة عوامل الخطر المرتبطة بسرطان الثدي ثنائي الجانب غير المتزامن. وقد تم تصميم هذه الدراسة بأثر رجعي، وذلك لتحديد عوامل الخطر المسببة للمرض من خلال فحص سجلات 349 مريضة يعانين من سرطان الثدي أحادي أو ثنائي الجانب.

اهداف البحث:

• الهدف العام: تحديد أهم عوامل الخطورة المسببة للإصابة بسرطان الثدي ثنائي الجانب غير المتزامن.

• الأهداف التفصيلية:
• تصميم دراسة وصفية.
• تصميم دراسة تحليلية لتحديد أهداف البحث.
• التحقق من وجود علاقة بين عمر المريضة ونوع الإصابة (أحادية/ثنائية الجانب).
• التحقق من وجود علاقة بين الحالة الإنجابية للمريضة ونوع الإصابة.
• التحقق من وجود علاقة بين الحالة الاجتماعية للمريضة ونوع الإصابة.
• التحقق من وجود علاقة بين التدخين ونوع الإصابة.
• التحقق من وجود علاقة بين السوابق الجراحية للمريضة ونوع الإصابة.
• التحقق من وجود علاقة بين وجود قصة عائلية للمريضة ونوع الإصابة.
• التحقق من وجود علاقة بين وجود نقائل سرطانية ونوع الإصابة.
• التحقق من وجود علاقة بين الثدي المصاب (الأيمن أو الأيسر) ونوع الإصابة.
• التحقق من وجود علاقة بين المستقبلات الهرمونية ونوع الإصابة.

قائمة المحتويات

List of Content

الموضوع	الصفحة
كلمة شكر	
قائمة الأشكال	4
قائمة الجداول	6
قائمة الاختصارات	9
الفصل الأول: مقدمة عن سرطان الثدي	
الثدي	10
لمحة تشريحية	10
سرطان الثدي	11
أعراض سرطان الثدي	13
تشخيص سرطان الثدي	14
عوامل الخطورة المرتبطة بسرطان الثدي	18
الفيزيولوجيا المرضية	19
الاستعداد الوراثي	20
تصنيف سرطان الثدي	20

دور الإستروجين في سرطان الثدي	22
مراحل سرطان الثدي	22
علاج سرطان الثدي	24
أهم الأدوية المستخدمة في علاج سرطان الثدي	25
الاثار الجانبية لاستخدام العلاج الكيميائي	28
الفصل الثاني: سرطان الثدي ثنائي الجانب	
مقدمة	29
أنواع سرطان الثدي ثنائي الجانب	29
التمييز ما بين سرطان الثدي ثنائي الجانب المتزامن و غير المتزامن	30
عوامل الخطورة المرتبطة بسرطان الثدي ثنائي الجانب	30
التعريف بأهمية المستقبلات الهرمونية	30
القسم العملي	32
تصميم الدراسة	32
هدف البحث	32
مكان الدراسة	32
العينة	32
الطرق المُستخدمة	32
الدراسة الوصفية	33
الدراسة التحليلية	45

المناقشة	58
نتائج الاختبارات الإحصائية	60
المراجع	63

قائمة الأشكال

List of Figures

الشكل	عنوان الشكل	الصفحة
1	البنية التشريحية للثدي	10
2	السرطان القنوي في الموضع	11
3	مقارنة بين السرطان القنوي الغزوي وسرطان الفصوص الغزوي	12
4	أعراض سرطان الثدي	14
5	التشخيص الثلاثي لسرطان الثدي	15
6	الفحص الذاتي للثدي	17
7	صورة شعاعية توضح الفرق بين تقنية الماموغراف و التوموسينتاز	17
8	زيادة خطورة الإصابة بسرطان الثدي مع التقدم بالعمر	18
9	تصنيف سرطان الثدي على المستوى الجزيئي	21
10	مراحل سرطان الثدي	23
11	الفرق بين صيغة **Doxorubicin** و**Epirubicin**	25
12	آلية عمل دواء**5-Fluorouracil**	26
13	نتائج الدراسة الوصفية حول نوع الإصابة	33

14	توزع العينة وفقاً للعمر	34
15	الحالة الاجتماعية للمشاركين في العينة	35
16	حالة التدخين ضمن العينة	35
17	تمثيل بياني يوضح عدد الأولاد.	36
18	تمثيل بياني يوضح وجود قصة عائلية ضمن العينة	37
19	تمثيل بياني يوضح وجود سوابق جراحية	37
20	تمثيل بياني يوضح الثدي المصاب	38
21	تمثيل بياني يوضح تطبيق علاج هرموني على المريضات ضمن العينة	40
22	تمثيل بياني يوضح تطبيق العلاج الشعاعي	41
23	تمثيل بياني يوضح وجود النقائل السرطانية ضمن العينة	41
24	تمثيل بياني يوضح المستقبلات الهرمونية في الإصابة الأحادية	42
25	تمثيل بياني يوضح مستقبلات الهرمون في الثدي الذي أصيب أولاً	43
26	تمثيل بياني يوضح مستقبلات الهرمون في الثدي الذي أصيب مؤخراً	43
27	تمثيل بياني يوضح مراحل الورم ضمن الإصابة الأحادية وثنائية الجانب	44

قائمة الجداول

List of Tables

الشكل	عنوان الشكل	الصفحة
1	علاج سرطان الثدي	24
2	نتائج الدراسة الوصفية حول نوع الإصابة (أحادية /ثنائية) الجانب	33
3	نتائج الدراسة الوصفية لأعمار المرضى المشاركين في العينة	34
4	أعراض سرطان الثدي نتائج الدراسة الوصفية للحالة الاجتماعية للمشاركين في العينة	35
5	نتائج الدراسة الوصفية حول انتشار التدخين في العينة	35
6	نتائج الدراسة الوصفية حول عدد الأولاد (الحالة الإنجابية كل مريضة)	36
7	نتائج الدراسة الوصفية حول وجود قصة عائلية سابقة أو سوابق جراحية عند المشاركين في العينة	37
8	نتائج الدراسة الوصفية حول الثدي المُصاب ضمن الإصابة أحادية الجانب	38
9	نتائج الدراسة الوصفية حول تطبيق علاج الكيميائي لدى المرضى	39
10	نتائج الدراسة الوصفية حول استخدام علاج هرموني لدى المرضى	39
11	نتائج الدراسة الوصفية حول تطبيق العلاج الشعاعي	40

12	نتائج الدراسة الوصفية حول وجود نقائل سرطانية	40
13	نتائج الدراسة الوصفية حول خصائص مستقبلات الهرمونات في الثدي المُصاب في الإصابة الأحادية	41
14	نتائج الدراسة الوصفية حول الفترة الزمنية التي حصل خلالها النكس وإصابة الثدي الآخر في الإصابات ثنائية الجانب	42
15	نتائج الدراسة الوصفية حول خصائص مستقبلات الهرمونات في الثدي المُصاب في الإصابة الثنائية	43
16	نتائج الدراسة الوصفية حول مرحلة الورم ضمن الإصابة أحادية الجانب	44
17	نتائج الدراسة الوصفية حول مرحلة الورم للإصابة الأولية ضمن الإصابة ثنائية الجانب	44
18	نتائج الدراسة الوصفية حول مرحلة الورم للإصابة الثانية ضمن الإصابة ثنائية الجانب	44
19	جدول يوضح العلاقة بين عمر المريضة ونوع الإصابة (أحادية / ثنائية)	45
20	العلاقة بين الحالة الإنجابية لكل مريضة (أنجبت / لم تُنجب) ونوع الإصابة (أحادية / ثنائية) الجانب	46
21	العلاقة بين الحالة الاجتماعية للمريضة ونوع الإصابة (أحادية / ثنائية) الجانب:	47
22	العلاقة بين التدخين ونوع الإصابة (أحادية / ثنائية) الجانب	47

23	العلاقة بين السوابق الجراحية للمريضة ونوع الإصابة (أحادية / ثنائية) الجانب	49
24	العلاقة بين وجود قصة عائلية للمريضة ونوع الإصابة (أحادية / ثنائية) الجانب	49
25	العلاقة بين وجود نقائل سرطانية ونوع الإصابة (أحادية / ثنائية) الجانب	52
26	العلاقة بين الثدي المُصاب ونوع الإصابة (أحادية / ثنائية) الجانب	53
27	العلاقة بين المستقبلات الهرمونية (مستقبل الاستروجين **ER**، مستقبل البروجسترون **PR**، مستقبل عامل النمو البشري **HER2**) ونوع الإصابة(أحادية / ثنائية) الجانب	54
28	نتائج اختبار الانحدار المتعدد حول أهم العوامل المؤهبة	55

قائمة الاختصارات	
المصطلح	الاختصار
Ductal carcinoma in situ	(DCIS)
Invasive Lobular Carcinoma	(ILC)
Invasive Ductal Carcinoma	(IDC)
Digital Breast Tomosynthesis	(DBT)
Fine Needle Aspiration	(FNA)
Breast Cancer Gene 1	(BRCA1)
Breast Cancer Gene 2	(BRCA2)
Hormone Replacement Therapy	(HRT)
Estrogen Receptor	(ER)
Progesterone Receptor	(PR)
Human Epidermal Growth Factor Receptor 2	(HER2)
Fluorodeoxyuridine Monophosphate	(FdUMP)
Fluorodeoxyuridine Triphosphate	(FdUTP)
Fluorouridine Triphosphate	(FUTP)
Thymidylate Synthase	(TS)
Dihydrofolate reductase	(DHFR)
5- fluorouracil	(5-FU)

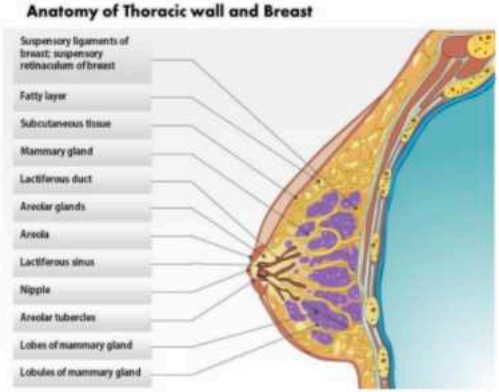
الفصل الأول: مقدمة عن سرطان الثدي

1- الثدي: هو عضو الإرضاع لدى الإناث حيث يتكون من أنسجة غدية خاصة تنتج الحليب ويتواجد في منطقة الصدر العلوية [1].

1.1.لمحة تشريحية:

يتكون الثدي بشكل أساسي من:

- دهون (fats) .
- أنسجة غدية (glandular tissue) مقسمة إلى فصوص تحتوي على الكثير من الفصيصات.
- شبكة من قنوات الحليب (milk ducts) .
- النسيج الضام (connective tissue) .
- الحلمة (nipple) .
- الهالة (areola) .



الشكل(1): البنية التشريحية للثدي

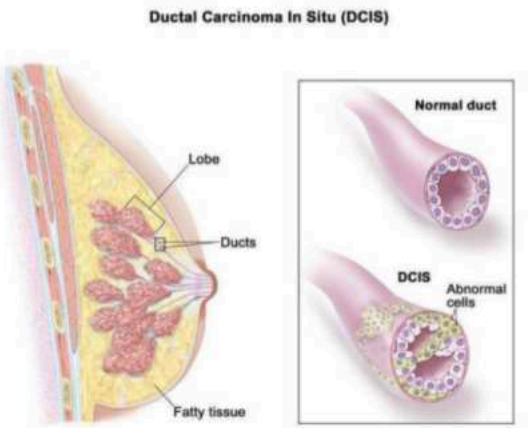
1.2.سرطان الثدي:

يعرف سرطان الثدي بأنه نمو غير طبيعي للخلايا المبطنة لقنوات الحليب أو لفصوص الثدي، وهو أحد الأورام الشائعة عند النساء وقد يحدث بشكل نادر عند الرجال، كما يحتل سرطان الثدي المرتبة الثانية من حيث السرطانات الأكثر حدوثاً، وتم تشخيص 67.1 مليون حالة عام 2012 أي ما يقارب ربع حالات الإصابة بالسرطان، حيث يعتبر سرطان الثدي السبب الثاني للوفيات بينما يحتل سرطان الرئة السبب الأول،

وله عدة أنواع منها[2]:

1.السرطان القنوي في الموضعDuctal carcinoma in situ (DCIS) :

يُعد السرطان القنوي النوع الأكثر شيوعاً لسرطان الثدي [3]، يتكون هذا النوع من السرطان في جدار قنوات الحليب داخل الثدي، التي تحمل حليب الثدي من الفصوص (حيث يصُنع الحليب) إلى الحلمة.



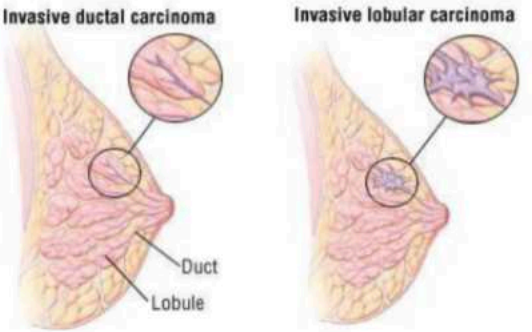
الشكل(2): السرطان القنوي في الموضع

2.سرطان الفصوص الغزوي(Invasive Lobular Carcinoma (ILC) :

هو سرطان الثدي الذي يبدأ في واحدة من الغدد التي تصنع الحليب، وتدعى الفصوص، وينتشر إلى أجزاء أخرى من الثدي، ويصنف على أنه ثاني أكثر أشكال سرطان الثدي شيوعاً بعد السرطان القنوي الغازي الذي يبدأ في قناة الحليب.

3.سرطان القنوات الغزوي(Invasive Ductal carcinoma (IDC :

هو السرطان الذي يبدأ في الأقنية ثم ينتقل إلى النسج المحيطة بالأقنية وقد ينتشر إلى باقي الثدي بسرعة كبيرة، وهو من الأنواع الشائعة.



الشكل (3): مقارنة بين السرطان القنوي الغزوي وسرطان الفصوص الغزوي

4. ساركوما وعائية Angiosarcoma:

من أنواع سرطان الثدي غير الشائعة، الذي يبدأ في الخلايا المبطنة للأوعية الدموية والأوعية اللمفاوية، وقد يمتد ليشمل جلد الثدي.

1.3.أعراض سرطان الثدي:

أهم أعراض سرطان الثدي [4]:

a) كتلة في الثدي (تورم): هي أول عرض قد يلاحظ وغالباً ما تكون الكتلة سليمة، لكن يجب فحصها عند الطبيب للتأكد من سلامتها.

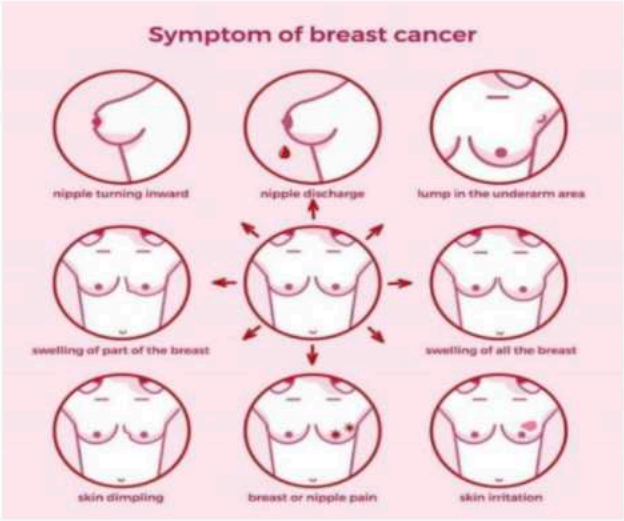
b) كتلة وتورم في الإبط: ناتجة عن تورم الغدد الليمفاوية.

c) تغيير حجم الثدي أو شكله: قد يتسبب السرطان في أن يبدو الثدي أكبر حجماً أو أن يكون له شكل مختلف عن المعتاد، لذلك يجب على المرأة الالتزام بالفحص الذاتي للثدي لمعرفة شكل الثدي الطبيعي لديها.

d) تغيرات الجلد: والتي تشمل: تجعد (علامة قشر البرتقال)، ظهور طفح جلدي، أو احمرار جلد الثدي ،بعض المرضى قد يظهر لديهم احمرار في الحلمة والجلد المحيط بها، وقد يختلف ملمس الثدي.

e) إفراز السوائل من الحلمة عند المرأة الغير حامل أو المرضع.

f) تغير موضع الحلمة.

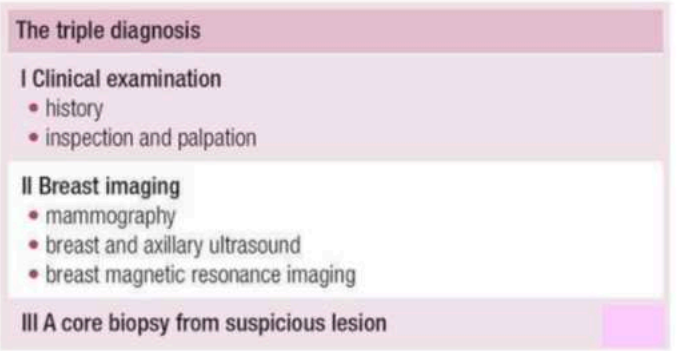


الشكل(4): أعراض سرطان الثدي

1.4. تشخيص سرطان الثدي:

عادةً ما يتم تشخيص سرطان الثدي عن طريق التشخيص الثلاثي وهو [5]:

1. الفحص السريري (Clinical examination).
2. التصوير الشعاعي (Mammography).
3. الخزعة (Biopsy).



الشكل(5): التشخيص الثلاثي لسرطان الثدي

أولاً: الفحص السريري:

الفحص الذاتي جزء من الفحص السريري الذي تقوم به المرأة شهرياً وهو يساعد على كشف 25% من حالات سرطان الثدي.

أما الفحص السريري الذي يقوم به الطبيب فهو يساعد على كشف 40% من الحالات، ويتكون من قسمين هما: القصة العائلية ثم الفحص والجس .

يتم سؤال المريضة عدة أسئلة في القصة العائلية أهمها: التاريخ العائلي بالإصابة بسرطان الثدي، وعن سن البلوغ والحيض، وعدد الولادات والحمل، والعمر عند الولادة الأولى، وتاريخ خزعات الثدي وعمليات الثدي، وتاريخ الدورة الشهرية الأخيرة، واستخدام العلاج الهرموني التعويضي. الفحص والجس قد يطبقه الطبيب في وضع الجلوس أو الوقوف أو الاستلقاء وقد يتم إجراء فحوصات دم روتينية وهرمونية والأهم هو الفحص الذاتي لسرطان الثدي باستمرار بعد سن الأربعين.

ثانياً: التصوير الشعاعي للثدي:

يكشف هذا الفحص السرطان بنسبة 90%، وهو من أفضل الطرق لكشف السرطان المبكر وينصح بإجرائه سنوياً.

يشمل هذا الاختبار العديد من التقنيات الجديدة للفحص و التصوير التشخيصي، مثل التصوير الشعاعي للثدي ثلاثي الأبعاد (3D mammography و تعد أشعة التوموسنتيز الرقمية Digital Breast

DBT Tomosynthesis مثالاً عليه [6].

وتشمل النتائج التي توحي بالسرطان في التصوير الشعاعي للثدي وجود كتلة غير منتظمة، أو آفات تشبه النجوم ،أو تكلسات دقيقة، أو تشوهات هيكلية.

ويجدر بالذكر هنا أن حساسية التصوير الشعاعي للثدي أقل لدى المرضى الذين يعانون من أنسجة ثدي كثيفة.

ثالثاً: الخزعة:

تتم بعد إجراء الفحص السريري والأشعة، ولها عدة أنواع [7] :

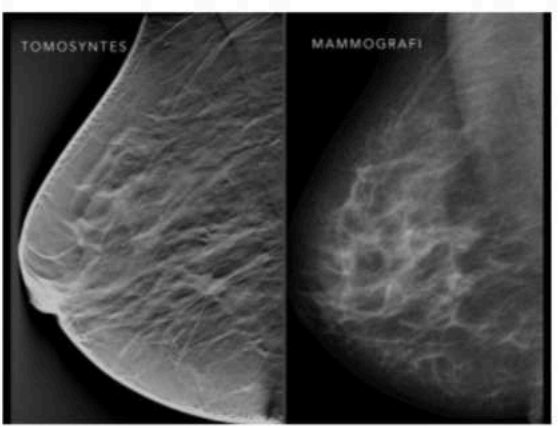
a) رشافة الثدي بالإبرة الدقيقة Fine Needle Aspiration (FNA): وهو أبسط أنواع خزع الثدي ، ويتم إجراؤه عن طريق إدخال إبرة رفيعة لمكان الكتل التي تم رصدها عند فحص الثدي سريرياً.

b) خزعة الإبرة اللبيةً Core Needle Biopsy: في هذا النوع يتم أخذ عينة بواسطة إبرة رفيعة مجوفة.

c) الخزعة الجراحية Surgical Biopsy: وفيه يتم أخذ جزء أو كامل الكتلة جراحياً لفحصها.



الشكل (6) : الفحص الذاتي للثدي

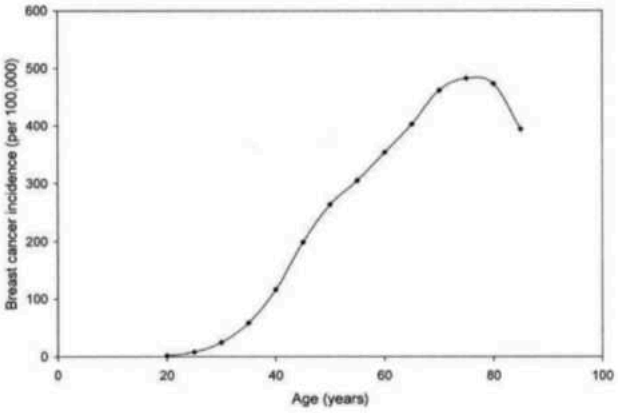


الشكل (7): صورة شعاعية توضح الفرق بين تقنية الماموغراف و التوموسينتاز

1.5. عوامل الخطورة المرتبطة بسرطان الثدي[8] :

1.التقدم بالسن:

تعتبر الشيخوخة إلى جانب الجنس أحد أهم عوامل الخطورة المرتبطة بسرطان الثدي، لأن الإصابة بسرطان الثدي ترتبط ارتباطاً وثيقاً بالتقدم بالعمر، لذلك يجب الكشف المبكر عند بلوغ سن الأربعين.



الشكل (8): زيادة خطورة الإصابة بسرطان الثدي مع التقدم بالعمر.

2.القصة العائلية:

يرتبط ما يقرب من ربع حالات سرطان الثدي بتاريخ الأسرة، فالنساء اللاتي تعرضت والداتهن أو أخواتهن لسرطان الثدي أكثر عرضة للإصابة بهذا المرض، كما يصبح الخطر أعلى بنسبة ضعفي ونصف بالنسبة للنساء اللواتي لديهن اثنين أو أكثر من أقارب الدرجة الأولى مصابات بسرطان الثدي. تعزى القابلية الموروثة لسرطان الثدي جزئياً إلى طفرات الجينات المرتبطة بسرطان الثدي مثل Breast Cancer Gene 1 (BRCA1) و Breast Cancer Gene 2 (BRCA2).[9]

3.العوامل الإنجابية:

يمكن أن تزيد العوامل الإنجابية مثل الحيض المبكر وانقطاع الطمث المتأخر وتأخر العمر عند الحمل الأول من خطر الإصابة بسرطان الثدي، حيث أن كل تأخير لمدة عام واحد في انقطاع الطمث يزيد من خطر الإصابة بسرطان الثدي بنسبة 3%، وكل تأخير لمدة عام واحد في الحيض أو كل ولادة إضافية تقلل من خطر الإصابة بسرطان الثدي بنسبة 5% أو 10% على التوالي.

4.الإستروجين Estrogen:

يرتبط كل من الإستروجين الداخلي والخارجي مع خطر الإصابة بسرطان الثدي وعادة ما يتم إنتاج هرمون الإستروجين الداخلي عن طريق المبيض أما المصادر الرئيسية للإستروجين الخارجي هي أدوية منع الحمل الفموية و العلاج بالهرمونات البديلةHormone Replacement Therapy (HRT).

5.نمط الحياة:

يساهم نمط الحياة الحديثة مثل الإفراط في استهلاك الكحول والإكثار من تناول الدهون الغذائية في أن تزيد خطورة الإصابة بسرطان الثدي، كما أن خطر الإصابة بسرطان الثدي يكون أكثر ارتفاعاً لدى النساء اللاتي يدخن ويشربن الكحول.

1.6. الفيزيولوجيا المرضية:

معظم سرطانات الثدي هي أورام ظهارية ليفيةFibroepithelial neoplasms حيث تتطور من خلايا القنوات أو الفصوص، أما السرطانات الأقل شيوعاً فهي السرطانات البطانية مثل سرطانات الأنسجة الداعمة على سبيل المثال سرطان الأوعية الداخلية والورم ورقي الشكل (Phyllodes tumor) وتنقسم السرطانات إلى سرطان في الموقع والسرطان الغزوي [10].

سرطان الثدي قد يغزو بعض الأعضاء وينتشر من خلال الغدد ال ليمفاوية أو مجرى الدم أو كليهما، وقد يؤثر سرطان الثدي النقيلي على أي عضو في الجسم والأعضاء الأكثر تأثراً هي الرئتين والكبد والعظام والدماغ والجلد.

1.6.1. الاستعداد الوراثي:

يعتقد أن حوالي 5% إلى 10% من حالات سرطان الثدي وراثية، مما يعني أنها تنتج مباشرةً عن التغيرات الجينية (الطفرات) التي تنتقل من أحد الوالدين والسبب الأكثر شيوعاً لسرطان الثدي الوراثي هو طفرة موروثة في جين BRCA1 أو BRCA2، حيث تساعد هذه الجينات في الخلايا الطبيعية على صنع البروتينات التي تصلح الحمض النووي التالف ، فالطفرات في هذه الجينات تؤدي إلى نمو غير طبيعي للخلايا، مما قد يؤدي إلى السرطان.

في المتوسط، فإن المرأة التي لديها طفرة جينية في الجين BRCA1 أو الجين BRCA2 لديها فرصة أكبر قد تصل إلى 7 من كل 10 نساء للإصابة بسرطان الثدي بحلول سن الثمانين، ويتناسب هذا الخطر طرداً أيضاً مع عدد أفراد الأسرة الآخرين الذين أصيبوا بسرطان الثدي [11] .

1.6.2. تصنيف سرطان الثدي :

هناك العديد من أنواع سرطان الثدي والعديد من الطرق المختلفة لتصنيفها، حيث يتم تصنيف سرطان الثدي اعتماداً على الخلايا المحددة التي تتأثر في الثدي أو اعتماداً على انتشاره، ويوجد تصنيف أيضاً يعتمد على المستوى الجزيئي[12]، ويشمل :

a) **السرطان اللمعي أ Luminal A**: حيث تكون مستقبلات الإستروجين في هذا النمط إيجابية (+ER) و بروتين HER2 سلبي ومستويات بروتين Ki-67 منخفضة و يكون تطور المرض في مراحله الأولى.

b)**السرطان اللمعي ب Luminal B**: حيث تكون مستقبلات الإستروجين في هذا النمط إيجابية (+ER) وبروتين HER2 إيجابي أو سلبي ولكن مستويات بروتين Ki-67 مرتفعة فغالباً يكون تطور المرض في مراحله المتقدمة.

c)**السرطان إيجابي البروتين HER2+**: حيث يزداد التعبير عن البروتين HER2 بشكل كبير في هذا النمط.

d) **Normal Breast Like:** حيث تكون مستقبلات الإستروجين و البروجسترون إيجابية و HER2سلبي في هذا النمط.

e) **سرطان الثدي ثلاثي السلبية(Basal Breast Like (Triple negative:** حيث تكون مستقبلات الإستروجين والبروجسترون وHER2 سلبية في هذا النمط.

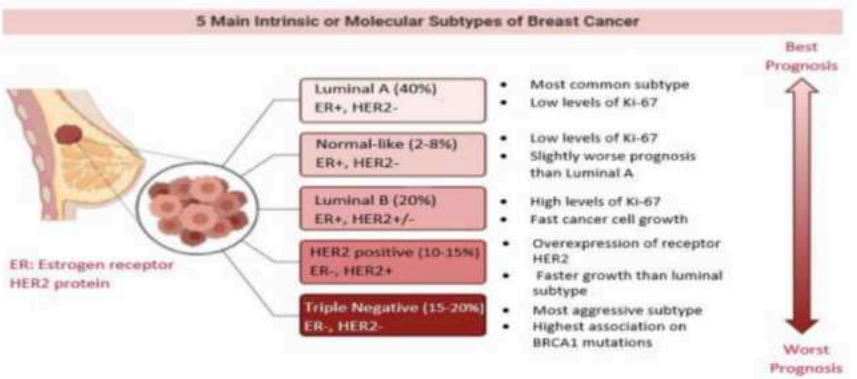
أهم العوامل المعتمد عليها في التصنيف على المستوى الجزيئي:

1.مستقبلات الهرمونات خاصة الإستروجين Estrogen Receptor (ER).

2. بروتينHER: Human epidermal growth factor receptor 2

بروتين يسمى مستقبل عامل النمو البشري الذي يزداد التعبير الجيني عنه في بعض أنواع سرطان الثدي، وهو يرسل إشارات متكررة الى الخلية كي تنمو وتتكاثر مما يؤدي الى نمو غير طبيعي في الخلايا مما يزيد من تطور السرطان بشكل سريع [13] .

3.بروتين Ki-67 : هو مستضد سرطاني (cancer antigen) يتواجد على سطح الخلية التي تنمو و تتكاثر فهو يتواجد خلال جميع المراحل النشطة من دورة الخلية (G1، S، G2، و mitosis)، ولكنه يغيب في طور الراحة (Resting phase) (G0) ، ويستخدم هذا البروتين كواسم لانتشار الخلية (Proliferation marker) حيث يحدد مدى انتشار وتكاثر الخلية [14].



الشكل (9): تصنيف سرطان الثدي على المستوى الجزيئي

1.6.3. دور الإستروجين في سرطان الثدي:

يتأثر سرطان الثدي بكيفية تفاعل الهرمونات مثل الإستروجين مع خلايا الثدي، حيث ترتفع مستويات هرمون الإستروجين في الثدي خلال الطمث من أجل تهيئة الأنسجة لإنتاج الحليب ،وترتبط جزيئات الإستروجين بالمستقبلات في خلايا الثدي فتحث الخلايا على الإنقسام.

وفي حال عدم حدوث الحمل، فإن هذ ه الخلايا الإضافية المنتجة للحليب ستتلف وتموت، وعلى الرغم من ذلك فإن عملية التكاثر والانقسام هذه قد تصبح غير مسيطر عليها أحياناً إذا تضرر الحمض النووي لخلايا محددة في الثدي، فعندما تتلقى هذ ه الخلايا المشبوهة إشارة من هرمون الإستروجين نتيجة ارتباطه مع مستقبله، تتضاعف كالمعتاد، لكنها تفشل في التوقف عن الانقسام ولا تموت في نهاية الدورة فيحدث السرطان.

تشير الدراسات إلى أن الإستروجين يساهم في تطور سرطانات النساء الأكثر انتشار في العالم، الثدي والرحم والمبايض والتي تمثل معاً ما يقدر بنحو **240000** حالة سرطان جديدة في الولايات المتحدة وحدها [15].

1.7. مراحل سرطان الثدي :

لسرطان الثدي عدة مراحل اعتماداً على حجم الورم ومدى انتشاره، ويوجد عدة طرق لتصنيفه [16]، منها:

- **نظام TNM :**

نظام ال TNM يصنف السرطان حسب الورم والعقد اللمفاوية والانتشار حيث أن:
T: يصف حجم الورم.
N: يصف ما إذا كان السرطان قد انتشر إلى الغدد الليمفاوية.
M: يصف ما إذا كان السرطان قد انتشر خارج العقد الليمفاوية إلى أجزاء مختلفة من الجسم.

- **نظام الترقيم:** يرقم من 0 إلى 4، حيث:

المرحلة 0: ظهور خلايا سرطانية في قنوات الحليب أو الغدد الثدية دون انتشارها.

المرحلة 1 (Early stage): يتواجد السرطان في أنسجة الثدي خاصةُ الدهنية وقد يمتد للغدد اللمفاوية المحيطة لكن في منطقة محدودة.

المرحلة 2 (Localized): يكون حجم السرطان قد ازداد وقد بدأ بالانتشار الى الغدد الليمفاوية (حجم كبير دون انتشار أو حجم صغير مع انتشار إلى الغدد المحيطة).

المرحلة 3: السرطان قد انتشر من الثدي إلى الغدد الليمفاوية بالقرب من الثدي أو إلى جلد الثدي أو إلى جدار الصدر.

المرحلة 4: انتشار السرطان إلى أعضاء أخرى في الجسم ويسمى سرطان الثدي النقيلي (metastatic breast cancer).

TUMOR SIZE	T0	T1	T2	T3	T4
T		0-20 mm	21-50 mm	>51 mm	Extension to chest wall, skin or ulceration
NODES	N0	N1	N2	N3	
N	No lymph node metastases	1-3	4-9	<10	
METASTASIS	M0	M1			
M	No evidence of cancer metastasis	Evidence of metastasis			

الشكل(10) : مراحل سرطان الثدي.

1.8. علاج سرطان الثدي :

1.العلاج الموضعي (Local treatment): ويشمل:

- **العلاج الجراحي (Surgery) :** ويشمل استئصال كامل الثدي(mastectomy) أو الاستئصال الجزئي للثدي(Partial mastectomy) ، كما يشمل إزالة الجزء الحاوي على السرطان في الثدي وبعض الأنسجة المحيطة كالعقد الليمفاوية.
- **العلاج الإشعاعي (Radiation therapy):** تستخدم فيه الأشعة السينية عالية الطاقة لقتل الخلايا السرطانية ،عادة ما يكون بعد الجراحة.

2. العلاج الجهازي (Systemic treatment) : ويشمل:

- **العلاج الكيميائي (Chemotherapy):** باستخدام الأدوية المضادة للسرطان وقد يستخدم قبل الجراحة أو بعد الجراحة.
- **العلاج الهرمون (Hormone therapy) :**يعمل هذا العلاج على حجب مستقبلات الهرمونات، ويوصى به للنساء المصابات بأورام إيجابية لمستقبلات الهرمونات .
- **العلاج الدوائي الموجّه (Targeted Drug Therapy) :** الذي يوقف نمو الخلايا السرطانية من خلال التداخل مع جزيء موجه خاص ضروري لنمو الورم، و هو أكثر فعالية و أقل ضررا للخلايا الطبيعية [17].
- **العلاج المناعي (Immunotherapy) :** يشمل العلاج المناعي استخدام الأدوية لتحفيز الجهاز المناعي كي يتعرف على الخلايا السرطانية ويدمرها بشكل أكثر فعالية .

Treatment	What Is It?	How Is It Given?	What Makes It Unique?	Common Side Effects
Surgery	Operative procedure to remove the cancer tumor from the breast	n/a	It can be performed as the only treatment, or prior to or after chemotherapy	Seroma, hematoma, lymphedema, pain, infection, cosmetic issues
Chemotherapy	Drugs that kill cancer cells directly	Oral or intravenously	The drugs can stop or slow cancer growth and harm healthy cells	Fatigue, hair loss, bruising or bleeding, infection, anemia, nausea, vomiting, appetite changes, constipation
Hormone Therapy	Medication that is specific to types of breast cancer that are promoted by hormones (eg, estrogen and progesterone)	By mouth or injection in the skin	These drugs work by stopping hormones from fueling breast cancer growth	Hot flashes, vaginal dryness, night sweats, bone pain
Biologic Targeted Therapy	A drug that alters the behavior of a cancer cell	Intravenously or oral	It interferes with specific molecules involved in tumor growth and progression	Heart impairment, diarrhea, shortness of breath
Immunotherapy	Drugs that help the immune system to improve its action against cancer	Intravenously	It takes advantage of a person's own immune system to help kill cancer cells	Flu-like symptoms, rash, fatigue
Radiation	Special high-energy beams to damage cancer cells	By a machine called a linear accelerator	Targeted way to destroy cancer cells in the breast that may remain after surgery	Skin color changes such as pink or redness; itching, soreness; and possibly peeling

الجدول (1) : علاج سرطان الثدي.

9.1. أهم الأدوية المستخدمة في علاج سرطان الثدي :

1. Doxorubicin:

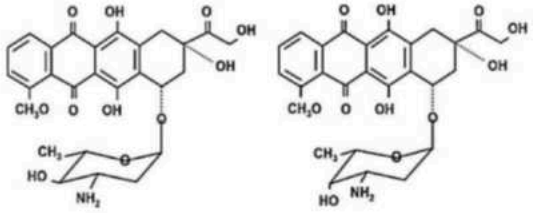
من الإنتراسيكلينات (Anthracyclines) حيث أنه من المضادات الحيوية المضادة للانقسام (Antimitotic Antibiotic) و له عدة آليات للعمل، وهي التداخل مع نيكليوتيدات الحمض النووي و تثبيط التوبوإيزوميراز II (Topoisomerase II Inhibitor)، بالتالي منع نسخ وتضاعف ال DNAوتوليد الجذور الحرة التي تتلف الأغشية الخلوية والحمض النووي والبروتينات مما يؤدي إلى الاستماتة الخلوية (Apoptpsis) [18] .

الجرعة: 60-75 mg/m² حقناً وريدياً كل 21 يوم.

2.Epirubicin:

من الإنتراسيكلينات(Anthracyclines) ، وله آلية مشابهة لل Doxorubicin لكنه أكثر أماناً من ناحية السمية الدموية وأقل سمية قلبية [19].

الجرعة : 60 mg/m² تسريباً وريدياً.



الشكل(11): الفرق بين صيغةDoxorubicin وEpirubicin

4. 5-Fluorouracil (5-FU):

يسمى أيضا Fluoro pyrimidine ، حيث أنه مضاهئ (Analogue) لليوراسيل في بنية الحموض النووية بوجود ذرة فلور في الموقع 5 ، و هو من مضادات المستقلبات (Antimetabolites) و خاصة البيريميدينية ، و يصنف أنه طليعة دوائية حيث يتحول إلى عدة مستقلبات داخل الخلية وهي :

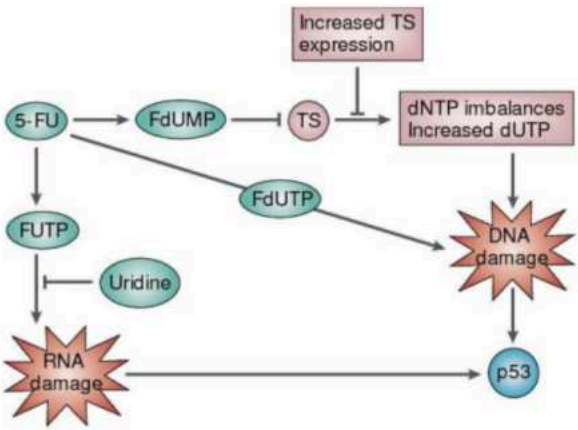
a) فلورو دي أوكسي يوريدين أحادي الفوسفات Fluorodeoxyuridine Monophosphate (FdUMP).

b)فلورو دي أوكسي يوريدين ثلاثي الفوسفات Fluorodeoxyuridine Triphosphate (FdUTP).

c) فلورو يوريدين ثلاثي الفوسفات Fluorouridine Triphosphate (FUTP).

هذه المستقلبات النشطة تعطل الحمض النووي الريبي RNA وتثبط أنزيم Thymidylate Synthase (TS)، بالتالي تمنع انتساخ ال DNA عن طريق تثبيط إنتاج نيكليوتيد التايمين (Thymine) [21]

الجرعة: 600 mg/m² أو 500 تسريباً وريدياً في اليوم الأول والثامن لمدة 28 يوم.



الشكل (12) : آلية عمل دواء 5-Fluorouracil

5. Methotrexate (MTX):

هو من مضادات المستقلبات (Antimetabolites) ، حيث أنه مناهض حمض الفوليك (Folic acid Antagonist) بالتالي يمنع تشكل الحموض النووية و يعبر الخلية عن طريق حامل يسمى The Human Reduced Folate Carriers (SLC19A1) و يتحول إلى Methotrexat polyglutamate ، حيث أنه يثبط أنزيم Dihydrofolate Reducetas (DHFR) الذي يرجع الديهيدروفولات (Dihydrofolate) إلى رباعي هيدروفولات (Tetrahydrofolate) و هو الشكل الفعال لحمض الفوليك، الضروري لتركيب النيوكليوتيدات من كل من ال DNA و RNA [22].

الجرعة: 40 mg / m² حقنًا وريديًا.

6. Paclitaxel (PTX):

يسمى أيضا التاكسول و هو قلويد نباتي مستخلص من لحاء شجر الطقسوس الغربي (Taxus brevifolia) ، ويصنف من مضادات الانقسام المغزلية (Antimitotic agent)، حيث أنه يرتبط مع β توبولين فيمنع انفكاك النبيب بالتالي يمنع انقسام الخلايا السرطانية ووجد أن تأثير الدواء معتمد على التركيز Concentration-dependent effects حيث أن سرعة قتل الخلية تزداد بازدياد تركيزه [23].

الجرعة: 175mg/m² تسريب وريدي خلال 3 ساعات كل 3 أسابيع.

7. Docetaxel:

مشتق من التاكسول و هو من أدوية الجيل الثاني لعلاج السرطان من التاكسانات ، آلية عمله مماثلة لآلية عمل التاكسول لكنه يقلل أيضا من التعبير عن جين BCL2، و هو جين مضاد للاستماتة الخلوية (Anti-apoptotic)، غالبا ما يتم التعبير عنه بشكل مفرط من قبل الخلايا السرطانية كي تبقى على قيد الحياة.

الجرعة: 60-100 mg/m² تسريب وريدي خلال ساعة كل 3 أسابيع.

1.10. الآثار الجانبية لاستخدام العلاج الكيميائي :

الأدوية الكيميائية تؤثر على الخلايا سريعة النمو، وتأثيرها النوعي على الخلايا السرطانية غير كامل، لذلك فإن هذه الأدوية قد تؤثر على النسج الطبيعية التي تنمو بسرعة مثل خلايا الجهاز المكون للشعر والجملة المكونة لكريات الدم (Hematopoietic System) و الأجنة (Fetus) وبالتالي فإن الضرر الذي يلحق بالخلايا السليمة يسبب آثاراً جانبية ، وبعض هذه الآثار الشائعة:

a) على الجملة المكونة لكريات الدم: نقص تنسج نخاعي (Medullar hypoplasia) ونقص يصل لندرة الكريات البيضاء (Leucopenia) مما يزيد من فرص العدوى ونقص في عدد الكريات الحمراء مما يؤدي لفقر دم ونقص في عدد الصفيحات (Thrombocytopenia) فيكون المريض أكثر عرضة للنزوفات .

b) على الجلد والشعر: بقع جلدية وجفاف معمم في الجلد مع تساقط الشعر.

c) على الأجنة: تؤدي لتشوهات أجنة.

الفصل الثاني: سرطان الثدي ثنائي الجانب

2. مقدمة:

تؤثر الإصابة بسرطان الثدي ثنائي الجانب على 2-12% من جميع مرضى سرطان الثدي. إن خطر تطور السرطان في الثدي المقابل أكبر من خطر الإصابة بالمرض الأصلي لدى الشخص السليم. تشير التقديرات إلى أن 0.7% من مرضى سرطان الثدي يصابون كل عام بالسرطان في الثدي المقابل [24] [25] [26].

يكون تطور نوعين منفصلين من سرطانات الثدي الأولية نتيجةً للاستعداد الوراثي، أو التعرض لعوامل بيئية محددة أو مجموعة من الأحداث المستقلة [27].

2.1. أنواع سرطان الثدي ثنائي الجانب Types of bilateral breast cancer:

يمكن التمييز بين سرطان الثدي ثنائي الجانب المتزامن وغير المتزامن اعتماداً على الوقت بين تشخيص سرطان الثدي ثنائي الجانب في كلا الثديين [29] [30]. إن تشخيص السرطان في كلا الثديين في نفس الوقت لا يثير أي شك في أنه سرطان ثدي ثنائي الجانب متزامن، ولكن بحال تم تشخيص السرطان في الثدي المقابل بعد مرور بعض الوقت منذ تشخيص الورم الأول، فلا يوجد حالياً أي معلم زمني واضح لتحديد ما إذا كان مرضاً متزامناً أو غير متزامن. تشير بيانات الأدبيات إلى أن الباحثين يستخدمون الفترة من شهر واحد إلى عام واحد باعتبارها الحد الفاصل بين التصنيف إلى سرطان الثدي ثنائي الجانب المتزامن أو غير المتزامن [28] [31].

2.2. التمييز ما بين سرطان الثدي ثنائي الجانب المتزامن وغير المتزامن:

تم تعريف ورم الثدي المتزامن على أنه تطور السرطان خلال شهر واحد من التشخيص البدئي بواسطة جولاموید وآخرين، وبعد 3 أشهر من التشخيص البدئي بواسطة هارتمان ودياز وآخرين، وسنة واحدة من التشخيص البدئي بواسطة خيرلسيد وتشين وهيرون وآخرين [32،33،34-37].

في هذه الدراسة، تم تعريف تطور السرطان في الثدي المقابل خلال عام واحد من التشخيص البدئي على أنه ورم ثدي متزامن، و أي ورم ثانٍ موجود في الثدي المقابل بعد عام واحد تم تعريفه على أنه سرطان ثدي غير متزامن.

2.3. عوامل الخطورة المرتبطة بسرطان الثدي ثنائي الجانب :

تم الإبلاغ عن أن عوامل الخطر لسرطان الثدي ثنائي الجانب تشمل وجود سرطان الثدي في القصة العائلية، والإصابة بسرطان الثدي في سن مبكرة، وعدم الإنجاب، وكون الورم البدئي المكتشف سرطاناً مفصصاً (نوع نسيجي)، وكون الورم الأول متعدد المراكز [38،39].

تلعب القصة العائلية دوراً مهماً في الإصابة بسرطان الثدي ثنائي الجانب. يكون المرضى الذين أصيب أقاربهم من الدرجة الأولى بسرطان الثدي في سن مبكرة أكثر عرضة لخطر الإصابة بسرطان الثدي ثنائي الجانب [40].

2.4. التعريف بأهمية المستقبلات الهرمونية The importance of estrogen receptor:

لقد تم الاعتراف بأهمية مستقبلات الهرمون في بيولوجيا سرطان الثدي. تمتلك السرطانات إيجابية مستقبلات الهرمون قصص طبيعية مختلفة جذرياً مقارنةً بالسرطانات سلبية مستقبلات الهرمون، مما يؤدي إلى إنذارات واستراتيجيات علاج مختلفة [41، 42].

تم الإبلاغ عن أن التعارض في حالة مستقبلات الاستروجين (ER) ومستقبلات البروجسترون (PR) بين اثنين من سرطانات الثدي الأولية لنفس المريضة يبلغ ~ 20٪ و ~ 40٪ على التوالي [43-46].

تم أيضاً الإبلاغ عن وجود تعارض في هذه الواسمات الحيوية بين الورم الأولي وآفة النكس الموضعي أو النقائل البعيدة، مع معدلات تعارض تتراوح بين 10% إلى 40% [47].

على الرغم من أن المبادئ التوجيهية لشبكة السرطان الوطنية الشاملة أوصت مؤخراً بإجراء خزعة من التوضعات النقيلية عندما يكون ذلك ممكناً [48]، إلا أن التدبير السريري لنقائل سرطان الثدي يعتمد إلى حد كبير على التقييم البدئي للورم الأولي.

يثير هذا النقص في التوافق القلق, وقد يكون سبباً مهماً لفشل العلاج.

تكون درجة الاختلاف قابلة للنقاش فيما يتعلق بما إذا كانت تعكس اختلافاً بيولوجياً حقيقيًا أو دقة محدودة لفحوص المستقبلات [47، 49، 50]. تم إجراء القياس الكمي للـ ER وPR سابقاً عن طريق فحوصات معقد الربيطة (LBA)، والتي تم استبدالها منذ أوائل التسعينيات بطرق الكيمياء المناعية الأسهل والأقل تكلفة (IHC). سرعان ما أصبحت IHC هي الطريقة السائدة لقياسER و PR في الممارسة السريرية نظراً لمزاياها العديدة، وعلى الرغم من ذلك فإن دقة التقنية المحدودة معروفة على نطاق واسع, لأنها تعتمد على متغيرات متعددة بما في ذلك التعامل مع العينات، وتثبيت الأنسجة، ونوع الضد، واسترجاع المستضد، والتلطيخ، وطرق التسجيل [51-53]. أبلغت بعض الدراسات عن اختلافات في دقة تسجيل المستقبلات الهرمونية وفقاً للطريقة المستخدمة [47].

وعلى الرغم من ذلك، فمن غير الواضح إلى أي مدى تساهم الدقة المحدودة للفحوصات في التعارض العام في المستقبلات الهرمونية بين اثنين من سرطانات الثدي الأولية أو بين الأورام الأولية وآفات النكس أو النقائل.

القسم العملي

تصميم الدراسة

تم إجراء دراسة ارتجاعية retrospective study بين عامي (2000 – 2024) على عينة حجمها **349** مريضة يعانين من سرطان الثدي (أحادي / ثنائي الجانب).

هدف البحث: دراسة العوامل المؤهبة لسرطان الثدي ثنائي الجانب

مكان الدراسة: دمشق -مشفى البيروني

العينة: تتألف العينة من **349** مريضة مُصابة بسرطان الثدي من المرضى المقبولين في مشفى البيروني بين عامي2000-2024 تم قبول جميع المرضى المصابين بسرطان الثدي (أحادي / ثنائي) الجانب المراجعين لمشفى البيروني ضمن هذه الفترة الزمنية والتي تتراوح أعمارهم بين **20** إلى **80** عام، وتمت دراسة العديد من المحاور التي تتعلق بسرطان الثدي من وجود مستقبلات هرمونية وظهور نقائل سرطانية وأنواع العلاج المُطبقة والمراحل الورمية.

الطرق المُستخدمة: تمت معالجة البيانات باستخدام برنامج **SPSS** إصدار 26 وفق الأساليب الإحصائية المناسبة للبيانات،

وتم إجراء دراسة وصفية للعينة ومن ثم دراسة تحليلية تخدم أهداف البحث وتشمل الأساليب الإحصائية المُستخدمة:

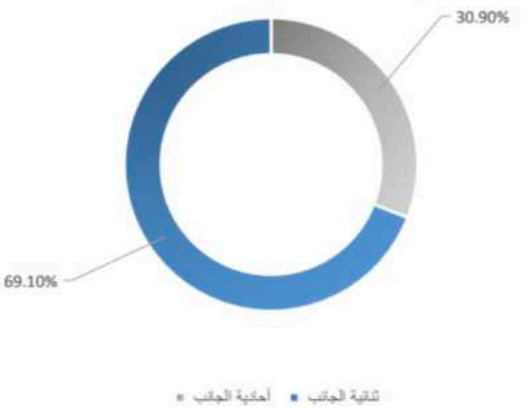
1- اختبار ستيودنت للعينات المستقلة.
2- اختبار تحليل التباين أحادي الاتجاه.
3- إجراء اختبار الانحدار المتعدد.

الدراسة الوصفية

الجدول 2: جدول يوضح نتائج الدراسة الوصفية حول نوع الإصابة (أحادية /ثنائية الجانب:

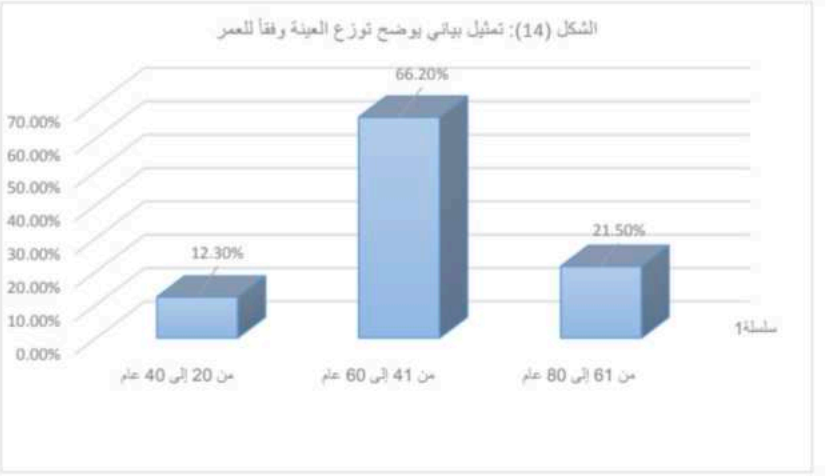
الإصابة	التكرارات	النسبة المئوية
أحادية الجانب	108	%30.9
ثنائية الجانب	241	%69.1
المجموع	349	100.0

الشكل (13): تمثيل بياني يوضح نتائج الدراسة الوصفية حول نوع الاصابة



الجدول 3: جدول يوضح نتائج الدراسة الوصفية لأعمار المرضى المشاركين في العينة:

الفئة العمرية	التكرارات	النسبة المئوية
من 20 إلى 40 عام	43	%12.3
من 41 إلى 60 عام	231	%66.2
من 61 إلى 80 عام	75	%21.5
المجموع	349	%100.0
متوسط العمر		51

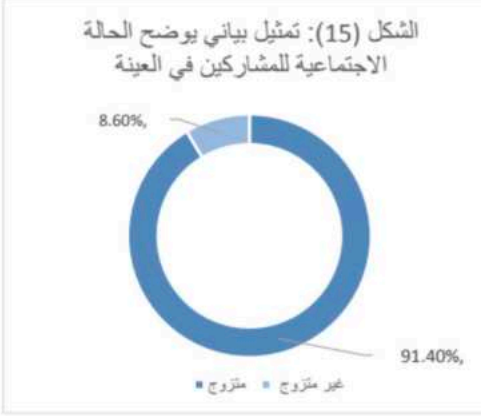


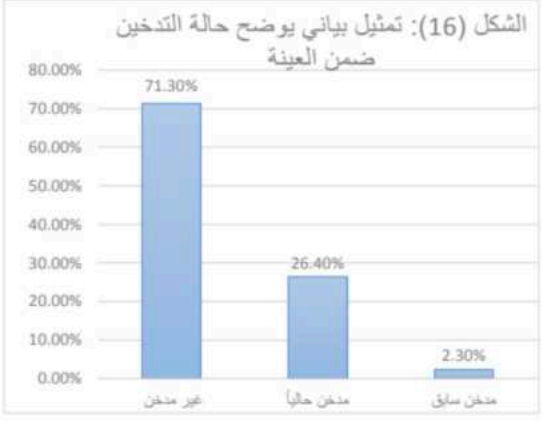
الجدول 4: جدول يوضح نتائج الدراسة الوصفية للحالة الاجتماعية للمشاركين في العينة:

الحالة الاجتماعية	التكرارات	النسبة المئوية
متزوج	319	%91.4
غير متزوج	30	%8.6
المجموع	349	%100.0

الجدول 5: جدول يوضح نتائج الدراسة الوصفية حول انتشار التدخين في العينة:

حالة التدخين	التكرارات	النسبة المئوية
غير مدخن	249	%71.3
مدخن حالياً	92	%26.4
مدخن سابق	8	%2.3
المجموع	349	%100.0

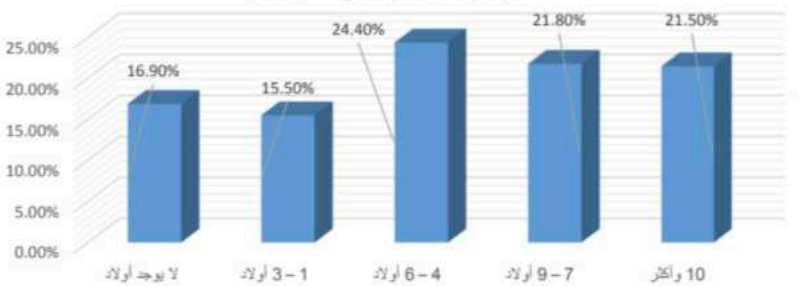




الجدول 6: جدول يوضح نتائج الدراسة الوصفية حول عدد الأولاد (الحالة الإنجابية كل مريضة):

عدد الأولاد	التكرارات	النسبة المئوية
لا يوجد أولاد	59	%16.9
يوجد أولاد	290	%83.1
المجموع	349	%100.0
1 – 3 أولاد	54	15.5
4 – 6 أولاد	85	24.4
7 – 9 أولاد	76	21.8
10 وأكثر	75	21.5

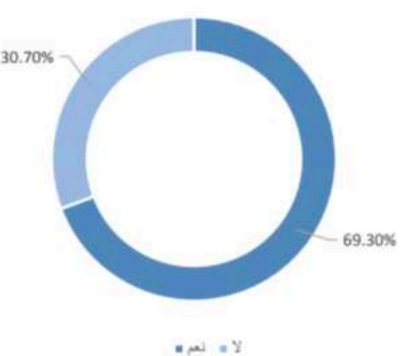
الشكل(17): تمثيل بياني يوضح عدد الأولاد.



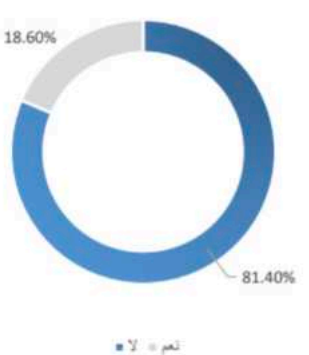
الجدول 7: جدول يوضح نتائج الدراسة الوصفية حول وجود قصة عائلية سابقة أو سوابق جراحية عند المشاركين في العينة:

هل لديك سوابق عائلية؟	التكرارات	النسبة المئوية
نعم	242	%69.3
لا	107	%30.7
المجموع	349	%100.0
هل لديك سوابق جراحية؟	**التكرارات**	**النسبة المئوية**
لا	284	%81.4
نعم	65	%18.6
المجموع	349	%100.0

الشكل (18): تمثيل بياني يوضح وجود قصة عائلية ضمن العينة



الشكل (19): تمثيل بياني يوضح وجود سوابق جراحية



جدول 8: جدول يعرض نتائج الدراسة الوصفية حول الثدي المُصاب ضمن الإصابة أحادية الجانب:

مكان الإصابة	التكرارات	النسبة المئوية
الثدي الأيمن	42	%32.0
الثدي الأيسر	66	%68.0
المجموع	108	100.0

الشكل (20): تمثيل بياني يوضح الثدي المصاب

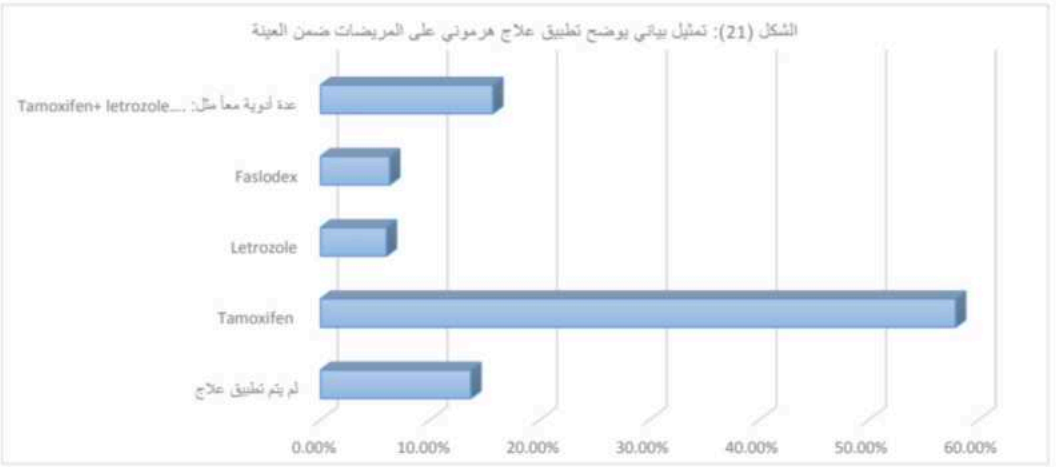


الجدول 9: جدول يوضح نتائج الدراسة الوصفية حول تطبيق علاج الكيميائي لدى المرضى:

هل تم استخدام علاج كيميائي	التكرارات	النسبة المئوية
نعم	349	%100.0
لا	0	%0
المجموع	349	%100

الجدول 10: جدول يعرض نتائج الدراسة الوصفية حول استخدام علاج هرموني لدى المرضى:

هل تم استخدام علاج هرموني	التكرارات	النسبة المئوية
لا	48	13.7%
Tamoxifen	202	57.9%
Letrozole	22	6.0%
Faslodex	22	6.3%
عدة أدوية معاً مثل: Tamoxifen+ letrozole....	55	15.7%
المجموع	349	100.0%



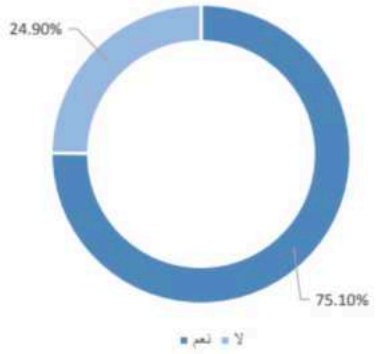
الجدول 11: جدول يوضح نتائج الدراسة الوصفية حول تطبيق العلاج الشعاعي:

هل تم استخدام علاج شعاعي	التكرارات	النسبة المئوية
نعم	262	%75.1
لا	87	%24.9
المجموع	349	%100

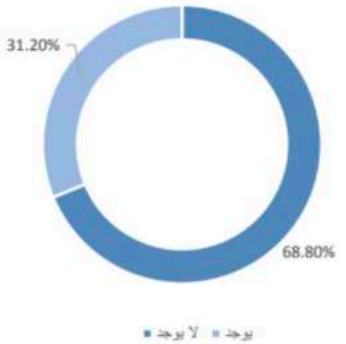
الجدول 12: جدول يوضح نتائج الدراسة الوصفية حول وجود نقائل سرطانية:

هل يوجد نقائل سرطانية	التكرارات	النسبة المئوية
لا يوجد	240	%68.8
يوجد	109	%31.2
المجموع	349	%100

الشكل (22): تمثيل بياني يوضح تطبيق العلاج الشعاعي



الشكل (23): تمثيل بياني يوضح وجود النقائل السرطانية ضمن العينة



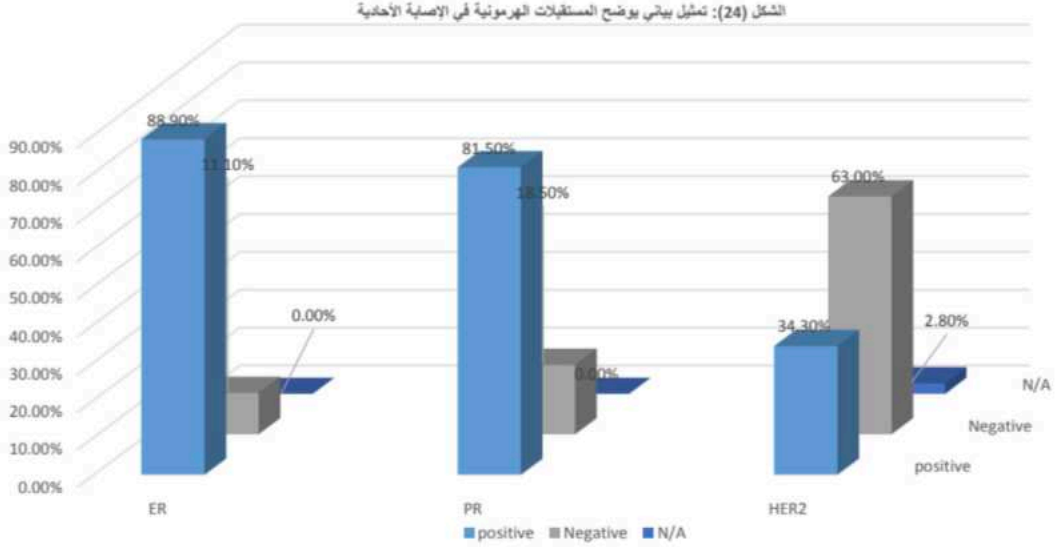
الجدول 13: يوضح نتائج الدراسة الوصفية حول خصائص مستقبلات الهرمونات في الثدي المُصاب في الإصابة الأحادية:

المجموع	N/A	Negative	positive	
108	0 %0.0	12 %11.1	96 %88.9	ER
108	0 0.0%	20 %18.5	88 %81.5	PR
108	3 %2.8	68 %63.0	37 %34.3	HER2

جدول 14: جدول يعرض نتائج الدراسة الوصفية حول الفترة الزمنية التي حصل خلالها النكس وإصابة الثدي الآخر في الإصابات ثنائية الجانب :

متوسط المدة الزمنية	44.8 شهر	القيمة الصغرى	192 أشهر
انحراف معياري	39±شهر	القيمة الكبرى	4 أشهر

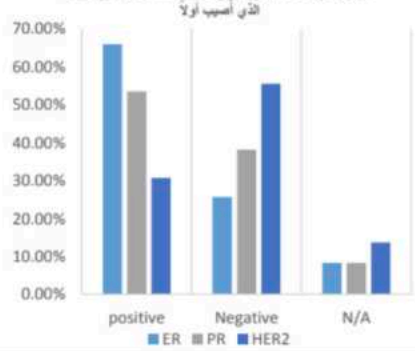
الشكل (24): تمثيل بياني يوضح المستقبلات الهرمونية في الإصابة الأحادية



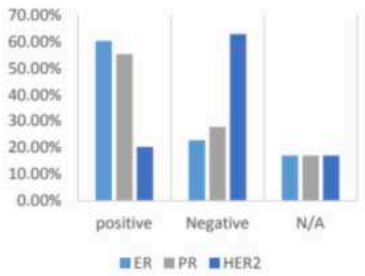
المجموع	N/A	Negative	positive	الثدي المُصاب أولاً
241 %100.0	20 %8.3	62 %25.7	159 %66.0	ER
241 %100.0	20 %8.3	92 %38.2	129 %53.5	PR
241 %100.0	33 %13.7	134 %55.6	74 %30.7	HER2
المجموع	N/A	Negative	positive	الثدي المُصاب مؤخراً
241 %100.0	41 %17.0	55 %22.8	145 %60.2	ER
241 %100.0	41 %17.0	67 %27.8	133 %55.2	PR
241 %100.0	41 %17.0	151 %62.7	49 %20.3	HER2

جدول15: يوضح نتائج الدراسة الوصفية حول خصائص مستقبلات الهرمونات في الثدي المُصاب في الإصابة الثنائية

الشكل(25): تمثيل بياني يوضح مستقبلات الهرمون في الثدي الذي أصيب أولاً



الشكل(26): تمثيل بياني يوضح مستقبلات الهرمون في الثدي الذي أصيب مؤخراً



الجدول 16: يوضح نتائج الدراسة الوصفية حول مرحلة الورم ضمن الإصابة أحادية الجانب:

	مرحلة 1	مرحلة 2	مرحلة 3	N/A
التكرارات	19	199	129	2
النسب المئوية	5.4	57.0	36.9	0.6

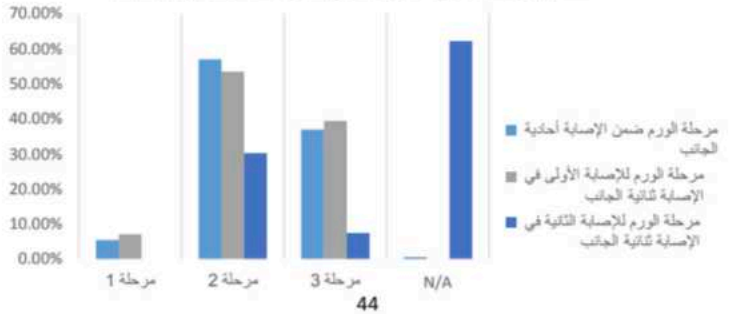
الجدول 17: يوضح نتائج الدراسة الوصفية حول مرحلة الورم للإصابة الأولية ضمن الإصابة ثنائية الجانب:

	مرحلة 1	مرحلة 2	مرحلة 3	N/A
التكرارات	17	129	95	0
النسب المئوية	%7	%53.5	%39.4	%0.0

الجدول 18: يوضح نتائج الدراسة الوصفية حول مرحلة الورم للإصابة الثانية ضمن الإصابة ثنائية الجانب:

	مرحلة 1	مرحلة 2	مرحلة 3	N/A
التكرارات	0	73	18	150
النسب المئوية	%0.0	%30.2	%7.4	%62.2

الشكل (27): تمثيل بياني يوضح مراحل الورم ضمن الإصابة الأحادية وثنائية الجانب



الدراسة التحليلية:

دراسة تأثير المؤشرات الديموغرافية:

الجدول 19: جدول يوضح العلاقة بين عمر المريضة ونوع الإصابة (أحادية / ثنائية):
لدراسة تأثير عمر المريضة على نوع الإصابة قمنا بإجراء اختبار تحليل التباين أحادي الاتجاه، وتم عرض النتائج في الجدول التالي:

Anova test	التباين	القيمة الاحتمالية
التباين بين المجموعات	3.67	0.000
التباين داخل المجموعات	70.90	

بمناقشة النتائج الواردة في الجدول وبالاستناد على القيمة الاحتمالية التي تساوي 0.000 (p-value <0.05) نلاحظ وجود علاقة واضحة ذو دلالة معنوية بين عمر المريضة ونوع الإصابة (أحادية / ثنائية الجانب)

العمر / الإصابة	أحادية الجانب		ثنائية الجانب		المجموع
من 20 إلى 40	2	%4.7	41	%95.3	%100.0
من 41 إلى 60	152	%32.9	310	%67.1	%100.0
من 61 إلى 80	90	%40.0	135	%60.0	%100.0

نلاحظ من الجدول المحوري أن النسبة الكبرى من الفئة العمرية (من 41 إلى 60 عام) حوالي 67.1% لديها إصابة ثنائية الجانب، تليها نسبة 60.0% من الفئة العمرية (61 – 80 عام) لديهم إصابة ثنائية الجانب ما يعكس أن التقدم بالعمر يزيد احتمال الإصابة ثنائية الجانب.

الجدول (20): جدول يوضح العلاقة بين الحالة الإنجابية لكل مريضة (أنجبت / لم تُنجب) ونوع الإصابة (أحادية / ثنائية) الجانب:

لدراسة العلاقة بين الحالة الإنجابية لكل مريضة على نوع الإصابة قمنا بإجراء اختبار ستيودنت للعينات المُستقلة وتم عرض النتائج في الجدول التالي:

الحالة الإنجابية	المتوسطات	القيمة الاحتمالية
يوجد أولاد	0.81	0.000
لا يوجد أولاد	0.92	

بمناقشة النتائج الواردة في الجدول وبالاستناد على القيمة الاحتمالية التي تساوي 0.000 (p-value <0.05) نلاحظ وجود علاقة هامة ذو دلالة معنوية بين الحالة الانجابية المريضة ونوع الإصابة، بالتالي نستنتج وجود أثر جوهري للحالة الانجابية على نوع الإصابة.

ونشير لذلك وفقا لقول سبوجيت داي، الباحث في مجال السرطان بالمعهد الهندي للصحة العامة لموقع "patients Engage" أن هناك عدة عوامل أخرى تساعد أيضًا في الإصابة بسرطان الثدي مثل نمط الحياة والغذاء والجينات الوراثية، إلى جانب تأخر انقطاع الطمث والحيض المبكر وتأخر سن الإنجاب والسمنة وغيرها من الأسباب.

الجدول 21: جدول يوضح العلاقة بين الحالة الاجتماعية للمريضة ونوع الإصابة (أحادية / ثنائية) الجانب:

لدراسة العلاقة بين الحالة الاجتماعية ونوع الإصابة قمنا بإجراء اختبار ستيودنت للعينات المستقلة، وتم عرض النتائج في الجدول التالي:

الحالة الاجتماعية	المتوسط	القيمة الاحتمالية
متزوجة	1.06	0.005
غير متزوجة	1.10	

بمناقشة النتائج الواردة في الجدول نلاحظ وجود فرق في المتوسطات بين الفئات وبالاستناد على القيمة الاحتمالية التي تساوي 0.005 (p-value <0.05) نلاحظ وجود علاقة هامة ذو دلالة معنوية بين حالة المريضة الاجتماعية ونوع الإصابة. حيث إن سرطان الثدي يحدث نتيجة تعرض النساء المفرط لهرمون الإستروجين، ويساهم تأخر سن الزواج في ارتفاع خطر إصابة الفتيات بهذا النوع من السرطان، بفعل زيادة هرمون الإستروجين في أجسامهن.

الجدول **22**: جدول يوضح العلاقة بين التدخين ونوع الإصابة (أحادية / ثنائية) الجانب:

Anova test	التباين	القيمة الاحتمالية
التباين بين المجموعات	2.39	0.004
التباين داخل المجموعات	72.187	

لدراسة تأثير التدخين على نوع الإصابة قمنا بإجراء اختبار تحليل التباين أحادي الاتجاه وبمناقشة النتائج الواردة في الجدول نلاحظ أن القيمة الاحتمالية تساوي 0.004 –p) (value <0.05 بالتالي نلاحظ وجود علاقة هامة ذو دلالة معنوية بين التدخين ونوع الإصابة، ما يعكس تأثيره كعامل مؤهب.

وفقًا لموقع breastcancernow.org، كلما بدأت المرأة التدخين في سن أصغر ، كلما كان خطر الإصابة بسرطان الثدي أكبر.

وتعبّر الاحصائيات أن العلاقة بين التدخين وتطور سرطان الثدي أعلى لدى النساء اللواتي لديهن تاريخ عائلي مع المرض، ففي أحد الدراسات الطبية ارتفع هذا الخطر بنسبة 35 ٪.

يُمكننا القول إن تجنب التدخين أو الإقلاع عنه أمر مهم للغاية ليس فقط للوقاية من سرطان الثدي ، ولكن أيضًا أثناء علاج المرض: حيث أن الالتهاب وتثبيط أداء الجهاز المناعي الناتج عن التبغ أمر يجعل الجسم ضعيفًا بعدد من الطرق و عُرضة لبعض أنواع العدوى لأن علاج السرطان مرهق بالفعل لجميع أنظمة الجسم، وبالتالي يمكن أن يزيد التدخين من خطر حدوث مضاعفات ناتجة عن العلاج، مثل تلف الرئتين، وصعوبة التعافي من الجراحة وزيادة خطر الإصابة بجلطات الدم (عند تناول أدوية العلاج الهرموني)،والتي يمكن أن تكون خطيرة للغاية.

الجدول 23: جدول يوضح العلاقة بين السوابق الجراحية للمريضة ونوع الإصابة (أحادية / ثنائية) الجانب:

لدراسة العلاقة بين السوابق الجراحية ونوع الإصابة قمنا بإجراء اختبار ستيودنت للعينات المستقلة، وتم عرض النتائج في الجدول التالي:

هل يوجد سوابق جراحية؟	المتوسط	القيمة الاحتمالية
نعم	1.19	0.973
لا	1.19	

بمناقشة النتائج الواردة في الجدول نلاحظ أنه لا يوجد فرق في المتوسطات بين الفئات وبالاستناد على القيمة الاحتمالية التي تساوي 0.973 (p-value > 0.05) نلاحظ أنه لا يوجد علاقة هامة ذو دلالة معنوية بين السوابق الجراحية ونوع الإصابة.

الجدول 24: جدول يوضح العلاقة بين وجود قصة عائلية للمريضة ونوع الإصابة (أحادية / ثنائية) الجانب:

لدراسة العلاقة بين القصة العائلية ونوع الإصابة قمنا بإجراء اختبار ستيودنت للعينات المستقلة، وتم عرض النتائج في الجدول التالي:

هل يوجد قصة عائلية؟	المتوسط	القيمة الاحتمالية
نعم	1.77	0.000
لا	1.53	

بمناقشة النتائج الواردة في الجدول نلاحظ أنه يوجد فرق في المتوسطات بين الفئات وبالاستناد على القيمة الاحتمالية

التي تساوي 0.000 (p-value < 0.05) نلاحظ أنه يوجد علاقة هامة ذو دلالة معنوية وتأثير جوهري لوجود قصة عائلية على نوع الإصابة، ونظراً لأهميتها كعامل

خطر للإصابة ثنائية الجانب وبالاعتماد على هذه النتيجة قمنا بإيجاد عامل الخطر وعرضه في الجدول المحوري الآتي.

الإصابة / القصة العائلية	أحادية الجانب	ثنائية الجانب
لا يوجد	51 %47.2	56 %23.2
يوجد	57 %52.8	185 %76.8
عامل الخطر	2.02	

نلاحظ أن 76.8% من المرضى ذوي الإصابة ثنائية الجانب كانت لديهم قصة عائلية سابقة، وقد بلغت قيمة عامل الخطر 2.02% أي ان الأشخاص الذين لديهم قصة عائلية سابقة مُعرضين للإصابة ثنائية الجانب أكثر بمرتين من الأشخاص الذين ليس لديهم قصة عائلية.

تسمى الجينات الأكثر شيوعًا لسرطان الثدي BRCA1 و BRCA2، ويكون الأشخاص الذين لديهم متغير أو تغيير في جينات BRCA (التي ترمز إلى سرطان الثدي)، أكثر عرضة للإصابة بالمرض.

كما يزيد هذا الاختلاف من خطر الإصابة بأورام المبيض وبطانة الرحم وأورام القولون والمستقيم، ويزيد من خطر الإصابة بأورام البروستات لدى الرجال.

وبشكل عام، فإن التغيرات الجينية لسرطان الثدي ليست شائعة جدًا، إلا أنها شائعة لدى المصابات بسرطان الثدي، حيث توجد لدى حوالي 15٪ من إجمالي الحالات.

يمكن أن تكون التغيرات الجينية موروثة من والدتك أو والدك، لذلك يجب أخذ جميع أفراد الأسرة في الاعتبار عندما يسأل الطبيب عن تاريخ عائلتك المرضي.

الجدول 25: جدول يوضح العلاقة بين وجود نقائل سرطانية ونوع الإصابة (أحادية / ثنائية) الجانب:
لدراسة العلاقة بين النقائل ونوع الإصابة قمنا بإجراء اختبار ستيودنت للعينات المستقلة، وتم عرض النتائج في الجدول التالي:

هل يوجد نقائل؟	المتوسط	القيمة الاحتمالية
نعم	1.33	0.052
لا	1.28	

بمناقشة النتائج الواردة في الجدول نلاحظ أنه يوجد فرق في المتوسطات بين الفئات وبالاستناد على القيمة الاحتمالية التي تساوي 0.052 ($p-value > 0.05$) نلاحظ أنه ليس لهذه الفروق أي دلالة معنوية، بالتالي لا يوجد علاقة هامة ذو دلالة معنوية بين وجود النقائل ونوع الإصابة.

الجدول 26: جدول محوري يعرض العلاقة بين الثدي المُصاب ونوع الإصابة (أحادية / ثنائية الجانب:

لدراسة العلاقة بين الثدي الذي أُصيب أولاً ونوع الإصابة قمنا بإجراء اختبار ستيودنت للعينات المستقلة، وتم عرض النتائج في الجدول التالي:

الثدي المُصاب	المتوسط	القيمة الاحتمالية
الثدي الأيسر	1.42	0.000
الثدي الأيمن	1.72	

بمناقشة النتائج الواردة في الجدول نلاحظ أنه يوجد فرق في المتوسطات بين الفئات وبالاستناد على القيمة الاحتمالية التي تساوي 0.000 (p-value < 0.05) نلاحظ أن هذه الفروق ذو دلالة معنوية، بالتالي يوجد علاقة هامة ذو دلالة معنوية بين الثدي المُصاب أولاً ونوع الإصابة.

الإصابة / الثدي المُصاب	أحادية الجانب	ثنائية الجانب	عامل الخطر
الثدي الأيسر	66 %61.6	68 %28.2	2.52
الثدي الأيمن	42 %38.9	173 %71.8	

نلاحظ أن 71.8% من حالات الإصابة ثنائية الجانب بدأت بإصابة بالثدي الأيمن، استناداً على عامل الخطر نجد أن المريضات التي بدأت إصابتهم بالثدي الأيمن يمتلكون خطر أكبر ب 2.52% لتتطور إصابتهم إلى إصابة ثنائية الجانب.

الجدول 27: جدول يوضح العلاقة بين المستقبلات الهرمونية (مستقبل الاستروجين ER، مستقبل البروجسترون PR، مستقبل عامل النمو البشري HER2) ونوع الإصابة (أحادية / ثنائية) الجانب:

	Anova test	التباين	القيمة الاحتمالية
ER	التباين بين المجموعات	2.39	0.000
	التباين داخل المجموعات	72.187	
PR	التباين بين المجموعات	9.80	0.000
	التباين داخل المجموعات	115.99	
HER2	التباين بين المجموعات	1.56	0.041
	التباين داخل المجموعات	129.3	

لدراسة العلاقة بين المستقبلات الهرمونية ونوع الإصابة قمنا بإجراء اختبار تحليل التباين أحادي الاتجاه وبمناقشة النتائج الواردة في الجدول نلاحظ أن القيمة الاحتمالية للمستقبلات ER، PR، HER2 تساوي 0.000، 0.000، 0.041، على الترتيب ونلاحظ أن (p-value <0.05) بالتالي نستنتج وجود علاقة هامة ذو دلالة معنوية بين المستقبلات الهرمونية الثلاثة ونوع الإصابة، ما يعكس تأثيره كعامل مؤهب.

الجدول 28: جدول يعرض نتائج اختبار الانحدار المتعدد حول أهم العوامل المؤهبة.

العامل المؤهب	معامل الخطر النسبي	القيمة الاحتمالية Sig
وجود قصة عائلية	2.02	0.003
الحالة الإنجابية (فئة: مريضة لم تُنجب)	0.389	0.000
مستقبل هرمون الاستروجين ER (الإيجابي)	0.153	0.004
مستقبل هرمون البروجسترون PR (الإيجابي)	0.215	0.007
مستقبل عامل النمو البشري HER2 (الحالة السلبية)	0.614	0.034
تطبيق علاجي شعاعي	13.4	0.000
تطبيق علاج هرموني	7.11	0.004

بعد دراسة أهم عوامل الخطر من وجود قصة عائلية سابقة وأنواع المستقبلات الهرمونية، وبعض أنماط العلاج التي تم تطبيقها.

نلاحظ وجود تأثير مهم ذو دلالة معنوية لوجود القصة العائلية كعامل خطر على الإصابة ثنائية الجانب، بالإضافة إلى دراسة تأثير عدم الإنجاب على الإصابة بسرطان الثدي ثنائي الجانب حيث نلاحظ من القيمة الاحتمالية التي تساوي 0.00 ان المرأة التي ليس لديها أولاد تمتلك خطرا أكبر بمقدار 0.38% للإصابة بسرطان ثنائي الجانب، حول المستقبلات الهرمونية نلاحظ تأثير هام ومعنوي لمستقبلات هرمون الاستروجين والبروجسترون (الإيجابية) بمعاملات خطر (0.15% ،0.21%) على التوالي، حيث أن المريضات بوجود مستقبلات هرمون الاستروجين يمتلكون خطر للإصابة بسرطان الثدي ثنائي الجانب أكبر بمقدار 0.15% من بقية المريضات.

وذلك لأن محور إشارات الاستروجين يلعب دورًا حيويًا هامًا في تسرطن الثدي، حيث أن مستقبلات الهرمونات هي بروتينات موجودة في خلايا الثدي تلتقط إشارات هرمون الاستروجين أو البروجسترون والتي تعزز نمو الخلايا، بما في ذلك نمو الخلايا السرطانية إذا كانت تحتوي على مستقبلات تلك الهرمونات. ووجد بحث، نشر في مجلة"The Lancet" ، أن المخاطر تزيد كلما زاد استخدام العلاج الهرموني البديل، وقد تم ربط استخدام هرمون الاستروجين زائد هرمون البروجستيرون لمدة 5 سنوات، بزيادة الخطر من 6.3٪ إلى 7.7٪، وهو ما يمثل أيضاً زيادة حالة سرطان إضافية بين كل 70 امرأة مستخدمة للعلاج. ويشير البحث أيضاً إلى ربط استخدام علاج الاستروجين فقط لمدة خمس سنوات، بزيادة خطر الإصابة من 6.3٪ إلى 6.8٪، وهو ما يمثل زيادة حالة سرطان إضافية بين كل 200 امرأة مستخدمة للعلاج.

وكتب الباحثون: "حتى لو توقف العلاج في مرحلة ما، فقد استمرت المخاطر بالتزايد لأكثر من 10 سنوات". مايوضح ارتباط وجود مستقبلات استروجينية أو بروجسترونية إيجابية ضمن الورم بزيادة خطر تطور إصابة سرطانية ثنائية الجانب وزيادة خطر النكس.

بالإضافة إلى التأثير المعنوي ذو الدلالة الإحصائية لوجود مستقبلات هرمون البروجسترون، وبمعامل خطر 0.21%.

ونلاحظ أن مستقبل عامل النمو البشري (الحالة السلبية) يشكل عامل خطر ذو تأثير معنوي وهام للإصابة بالسرطان الثنائي.

بالإضافة إلى أنماط العلاج المُطبق والتي لها دور كعامل خطر حيث أظهر الاختبار وجود دور هام ومعنوي لتطبيق العلاج الشعاعي والعلاج الهرموني ك عوامل خطر على الإصابة بسرطان الثدي ثنائي الجانب، وقد أشارت النتائج أن تطبيق العلاج الشعاعي على المرضى يجعلهم أكثر خطراً للإصابة بالسرطان ثنائي الجانب بنسبة 13%، فيما تطبيق العلاج الهرموني يرفع خطر الإصابة بالسرطان ثنائي الجانب بنسبة 7%.

حيث أكدت العديد من المراكز الاوروبية المُتخصصة في الأورام بأن اجراء صورة الثدي الاشعاعية (Mammograms) وبشكل دوري للكشف عن الاصابة بورم الثدي قد تزيد من فرصة الاصابة بهذا النمط من الأورام عند النساء اللواتي يمتلكن الجينات التي تزيد من فرصة اصابتهم بالمرض , حيث تُعد الاشعاعات المُستخدمة في تصوير الثدي الاشعاعي وغيرها من تقنيات تصوير الصدر ضارة لهذه الفئة ويُستعاض عنها بوسيلة أكثر أمناً كالتصوير بالرنين المغناطيسي وخاصة لفئة النساء اللواتي تقل أعمارهم عن 30 عاماً وظهرت لديهم بعض الطفرات الجينية التي تزيد فرصة اصابتهم بسرطان الثدي .

افترضت بعض الدراسات أن النساء اللواتي ثبت امتلاكهم لبعض الطفرات الجينية أكثر حساسية للاشعاعات وذلك نظراً لدور الجينات في تعديل أي اختلالات في الحمض النووي (DNA) وبالتالي فان تضرر الجينات تحت تأثير الاشعاع يُفقدها قدرتها على تعديل تلك الاختلالات وبالتالي زيادة فرصة الاصابة بالسرطان.

تمت متابعة ما يُقارب 2000 امرأة تزداد أعمارهم عن 18 عاماً وتم تشخيص اصابتهم بواحدة من الطفرات الجينية في كل من بريطانيا، فرنسا وهولندا وتم تسجيل عدد مرات خضوعهم للتصوير بالأشعة السينية واجراء صورة الثدي الاشعاعية وعمر المرأة عند خضوعها للمرة الأولى للتصوير بنمطيه.

لاحقاً تم تشخيص اصابة 850 امرأة منهم بسرطان الثدي، 50 % منهم تعرّضوا للأشعة السينية و 30 % لتصوير الثدي الاشعاعي (Mammograms) وبمعدل عمري بلغ 29 عاماً .

المناقشة:

تمت دراسة عينة من 349 مريضة سرطان ثدي بين عامي (2000 – 2024) وذلك بهدف دراسة عوامل الخطر المؤهبة للإصابة بسرطان الثدي ثنائي الجانب، 69.1% من المريضات سجّلت إصابة ثنائية الجانب، و30.9% إصابة أحادية الجانب.

تراوحت أعمار العينة ضمن ثلاث مجالات (20 – 40 عام، 41 – 60 عام، 61 – 80عام) وكانت النسبة الكُبرى من العينة حوالي 66.2% تتراوح أعمارهم بين 41 إلى 60 عام.

الغالبية العظمى من العينة حوالي 91.4% سيدات متزوجة، وحول التدخين فإن 71.3% من العينة غير مدخن.

في جانب الإنجاب 16.9% من العينة هم إناث لم يُنجبنْ فيما الغالبية العظمى 83.1% أنجبن، 68.8% من العينة ليس لديهن أي نقائل سرطانية أخرى.

سجّلت 69.3% من العينة وجود سوابق عائلية فيما 81.4% ليس لديهم أي سوابق جراحية.

وسجّلت العينة بكاملها انه تم تطبيق علاج كيميائي على المريضات، والغالبية العُظمى من العينة حوالي 86.3% تم استخدام العلاج الهرموني لديهن، أما عن تطبيق العلاج الشعاعي فإن 75.1% تم تطبيق العلاج الشعاعي لديهن.

ضمن الإصابة الأحادية فإن النسبة الأكبر من المرضى كان لديهم مستقبل استروجين إيجابي ومستقبل بروجسترون إيجابي بنسبة 88.9%، 81.5% على الترتيب من المرضى ذوي الإصابة الأحادية، فيما النسبة الأكبر من المرضى كان مستقبل عامل هرمون النمو البشري لديهم سلبي وذلك بنسبة 63.0%.

وعن مرحلة الورم ف إن النسبة الأكبر من الحالات كانت ضمن المرحلة 2 بنسبة 57%

وقد بلغ متوسط الفترة الزمنية التي حصل أثنائها نكس وإصابة للثدي الآخر حوالي 44 شهر أي ما يساوي تقريباً 3 سنوات و8 أشهر.

في الإصابة ثنائية الجانب، ضمن الثدي الذي أُصيب أولاً النسبة الأكبر من الحالات ثنائية الجانب كان لديهم مستقبل استروجين ومستقبل بروجسترون إيجابي وذلك بنسبة 66%، 53.5% على الترتيب، بينما النسبة الأكبر من الحالات حوالي 55.6% كان لديهم مستقبل عامل النمو البشري سلبي.

وكانت النسبة الأكبر من هذه الحالات ضمن المرحلة الورمية 2 بنسبة 53.5%.

أما في الثدي الذي حدث فيه نكس للإصابة، النسبة الأكبر من الحالات كان لديها مستقبل استروجين ومستقبل بروجسترون إيجابي بنسبة 60.2%، 55.2% على الترتيب، بينما النسبة الأكبر من الحالات حوالي 62.7% كان لديهم مستقبل عامل هرمون النمو البشري سلبي.

وكانت النسبة الأكبر من الحالات هذه ضمن المرحلة الورمية N/A بنسبة 62.2%.

نتائج الاختبا رات الإحصائية:

- يوجد علاقة هامة ذو دلالة إحصائية لعمر المريض ونوع الإصابة
- يوجد أثر هام ذو دلالة إحصائية للحالة الإنجابية على نوع الإصابة
- يوجد أثر هام ذو دلالة جوهرية للحالة الاجتماعية على نوع الإصابة
- يوجد أثر هام ذو دلالة جوهرية للتدخين على نوع الإصابة
- لا يوجد أي علاقة جوهرية أو أثر هام لوجود سوابق جراحية على نوع الإصابة.
- يوجد تأثير هام وعلاقة جوهرية ذو دلالة معنوية بين وجود قصة عائلية سابقة ونوع الإصابة، والمرضى الذين لديهم
  قصة عائلية سابقة للإصابة بسرطان الثدي يمتلكون خطر أكبر بنسبة 2% للإصابة بالسرطان ثنائي الجانب من
  المرضى الذين ليس لديهم قصة عائلية.
- لا يوجد علاقة ذو دلالة معنوية بين وجود النقائل ونوع الإصابة.
- يوجد علاقة معنوية بين الثدي المُصاب أولاً وتطوّر الإصابة حيث يمتلك المرضى الذين أُصيب لديهم الثدي الأيمن أولاً
  خطراً أكبر ب 2.5% لتتطور الإصابة لديهم إلى إصابة ثنائية الجانب.
- يوجد علاقة معنوية وهامة وذو أثر جوهري بين المستقبلات الهرمونية (الاستروجين والبروجسترون وعامل النمو البشري HER2) ونوع الإصابة.

بعد إجراء اختبار الانحدار المُتعدد نلاحظ دور هام ومعنوي لعوامل الخطورة المستقبلات الهرمونية والقصة العائلية وأنماط العلاج المُطبق كعوامل مؤهبة للإصابة بسرطان ثنائي الجانب.
بالتالي نستنتج الدور الكبير والأثر الهام لعوامل الخطر المدروسة من قصة عائلية، وعمر المريض، والحالة الإنجابية، ومستقبلات هرمونية، وأنماط علاج مطبق (شعاعي، هرموني) والتي تزيد نسب التأهب للإصابة بسرطان الثدي ثنائي الجانب.

وهذا ما يتوافق مع أحدث الدراسات العالمية حيث تشير دراسة أن الخطر النسبي الإجمالي للإصابة بسرطان الثدي لدى امرأة لها تاريخ عائلي إيجابي لدى قريب من الدرجة الأولى (الأم أو الابنة أو الأخت) يبلغ 1.7.

وعندما يكون قريب من الدرجة الأولى مصابا بمرض ثنائي، هناك زيادة في المخاطر بمقدار خمسة أضعاف.

كما أن الخطر النسبي بالنسبة للمرأة التي أصيب قريبها من الدرجة الأولى بسرطان الثدي الثنائي قبل انقطاع الطمث هو ما يقرب من 9.

شملت التجربة السريرية العشوائية الكبيرة التي رعتها المعاهد الوطنية للصحة (NIH) أكثر من 16000 امرأة سليمة.

نُشرت نتائج تجربة WHI في عام 2002، بعد متوسط 5.6 سنوات من المتابعة، وتضمنت زيادة بنسبة 26% في خطر الإصابة بسرطان الثدي الغازي بين النساء اللاتي يتناولن الإستروجين بالإضافة إلى البروجستين، مقارنة بالنساء اللاتي يتناولن الدواء الوهمي. بالإضافة إلى ذلك، لدى النساء اللاتي يتناولن هذه الهرمونات، تزداد مخاطر الإصابة بأمراض القلب والسكتة الدماغية والجلطات الدموية.

وبعد نشر نتائج تجربة WHI، حيث انخفض فيها استخدام العلاج التعويضي بالهرمونات في الولايات المتحدة بنسبة 40% تقريبًا من عام 2002 إلى عام 2003. وخلال نفس الفترة تقريبًا، كان هناك انخفاض بنسبة 6.7% في حالات الإصابة بسرطان الثدي المعدلة حسب العمر. علاوة على ذلك، كان الانخفاض واضحًا فقط بين النساء بعمر 50 عامًا فما فوق، وفي المقام الأول بين المصابات بسرطان الثدي الإيجابي لمستقبلات هرمون الاستروجين، وهذا مايشير إلى دور مستقبلات هرمون الاستروجين كعامل خطر مؤهب لسرطان الثدي.

وفي دراسة أخرى بعنوان:

Bilateral breast cancer in northern Alberta: risk factors and survival patterns.

من بين 2231 امرأة مصابة بسرطان الثدي في المرحلة الأولى والثانية والثالثة وتم تسجيلهن ومشاهدتهن بين عامي 1971 و1979 وتمت متابعتهن حتى نهاية عام 1981، كان لدى 48 (2.2%) سرطان ثدي متزامن و58 (2.6%) سرطان ثدي ثنائي غير متزامن.

كان معدل الإصابة بسرطان الثدي الثنائي غير المعدل 6.4 لكل 1000 سنة، مقارنة بمعدل 0.70 لخطر الإصابة بسرطان الثدي الأول لدى النساء.

وبالارتكاز على لجنة نشرات الممارسة – أمراض النساء، والتي تم تطويرها من قبل لجنة نشرات الممارسة - أمراض النساء بالتعاون مع مارك بيرلمان، دكتوراه في الطب؛ ميرلين جودي، دكتوراه في الطب؛ وديفيد تشيلمو، دكتور في الطب، أن أهم عوامل خطر الإصابة بسرطان الثدي هي التاريخ العائلي للإصابة بسرطان الثدي، أو سرطان المبيض، أو سرطانات وراثية أخرى مرتبطة بمتلازمة المبيض والثدي، طفرات جينية، التدخين، عدم الإنجاب، العلاج الهرموني لانقطاع الطمث باستخدام هرمون الاستروجين والبروجستين (انخفاض خطر استخدام هرمون الاستروجين وحده)، التعرض المسبق لجرعة عالية من تشعيع الصدر العلاجي لدى الشابات (10-30 سنة). [54].

References:

[1]: Advanced breast cancer: diagnosis and treatment, The National Institute for Health and Care
Excellence (NICE), 2009. Updated March 2017.
[2]: Perou CM and Et al, Molecular portraits of human breast tumours, Nature,2000; Volume
406: P747–752. [PubMed].
[3]: Early and locally advanced breast cancer: diagnosis and treatment,National Institute for
Health and Care Excellence (NICE) June 2018.
[4]: National Institute for Health and Care Excellence (NICE), July 2018.
[5]: F. Cardoso,S and Et al, Early breast cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up,2019, Annals of Oncology, Volume 30, ISSUE 8, P1194
1220.
[6]: Friedewald SM, Rafferty EA, Rose SL, Et al,Breast cancer screening using tomosynthesis in
combination with digital mammography,2014, JAMA 311 (24):P2499–2507.
[7]: The American Cancer Society medical and editorial content team, October 9, 2017.
[8]: Sun YS and Et al, Risk Factors and Preventions of Breast Cancer,Int J Biol Sci, 2017; 13(11):P1387-1397.

[9]: Familial breast cancer: classification, care and managing breast cancer and related risks in people with a family history of breast cancer, National Institute for Health and Care Excellence (NICE), 2013.

[10]: the American Cancer Society ACS

[11]: Widschwendter M, Rosenthal AN, Philpott S, Et al. The sex hormone system in carriers of BRCA1/2 mutations: a case-control study. 2013, Lancet Oncol,14(12):1226-32.

[12]: Eliyatkın N, Yalçın E, Zengel B, Aktaş S, Vardar E. Molecular Classification of Breast Carcinoma: From Traditional, Old-Fashioned Way to A New Age, and A New Way. J Breast Health. 2015 Apr 1;11(2): P59-.66

[13]: Nida Iqbal and Naveed Iqbal, Human Epidermal Growth Factor Receptor 2 (HER2) in 2014, Cancers:Overexpression and Therapeutic Implications,Molecular Biology International,Volume Article ID 852748, 9 pages.

[14]: Thomas Scholzen and Johannes Gerdes, The Ki-67 protein: From the known and the unknown,2000, J Cellular Physiology, Volume182, Issue3, March2000, P311-.223

[15]: Russo J, Russo IH. The role of estrogen in the initiation of breast cancer. J Steroid Biochem Mol Biol. 2006 Dec;102(1-5):89-96.

[16]: www.webmd.com/breast-cancer/stages-grades-breast-cancer

[17]: "Targeted Therapy Database (TTD): A Model to Match Patient's Molecular Profile with Current Knowledge on Cancer Biology". By: Mocellin S., Shrager J., Et al, PLoS One (2010), 5(8): e11965.

[18]: Mustafa Khasraw,Richard Bell,Chau Dang,Epirubicin: Is it like doxorubicin in breast cancer? A clinical review, The Breast, April 2012

[19]: National Center for Biotechnology Information. "PubChem Compound Summary for CID2907,Cyclophosphamide"PubChem, www.pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/Cyclophosphamide. Accessed 13 June, 2021.

[20]: National Center for Biotechnology Information. "PubChem Compound Summary for CID3385, 5-Fluorouracil" PubChem, www.pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/5-Fluorouracil Accessed 13 June, 2021.

[21]: Mikhaylov D, Hashim PW, Nektalova T, Goldenberg G. Systemic Psoriasis Therapies and Comorbid Disease in Patients with Psoriasis: A Review of Potential Risks and Benefits. J Clin Aesthet Dermatol. 2019 Jun;12(6):46-54.

[22]: French Adjuvant Study Group, J Clin Oncol, 19:599 ff,2001.

[23]: Nounou MI, ElAmrawy F, Ahmed N, Abdelraouf K, Goda S, Syed-Sha-Qhattal H. Breast Cancer: Conventional Diagnosis and Treatment Modalities and Recent Patents and Technologies. Breast Cancer (Auckl). 2015 Sep 27;9(Suppl 2):17-34. doi:10.4137/BCBCR.S29420. PMID: 26462242; PMCID: PMC4589089 .

[24]: Chen Y,Thompson W,Semenciw R et al.Epidemiology of contralateral breast cancer.Cancer Epidemiol Biomarkers Prev 1999; 8:855-861.

[25]: Bernstein JL,Lapinski RH,Thacore SS et al.The descriptive epidemiology of second primary breast cancer .Epidemiology 2003; 14:552-558.
[26]: Carmichael AR,Bendall S,Lockrbie L et al.The long-term outcome of synchronous bilateral breast cancer in worse than metachronous or unilateral tumours. Eur J Surg Oncol 2002; 28:388-391.
[27]: Dawson pJ,Maloney T, Gimotty P et al.Bilateral breast cancer: one disease or two Breast Cancer Res Treat 1991; 19:233-244.
[28]: Vuoto HD,Garcia AM,Candas GB et al.Bilateral breast carcinoma:clinical characteristics and its impact on survival. Breast J 2010; 16:625-63 .
[29]: Quan G,Pommier SJ,Pommier RF. Incidence and outcomes of contralateral breast cancers. Am J Surg 2008; 195:645-650.
[30]: Kheirelseid EA, Jumustafa H,Miller N et al. Bilateral breast cancer:analysis of incidence,outcome,of survival and disease characteristics.Breast Cancer Res Treat 2011; 126:131-140.
[31]: Hartman M, Czene K,Reilly M et al.Genetic implications of bilateral breast cancer: a population-based cohort study . Lancet Oncol 2005; 6:377-382.
[32]: Heron DE,Komarnicky LT,Hyslop T, Schwartz GF,Mansfield CM. Bilateral breast carcinoma :risk factors and outcomes for patients with synchronous and metachronous disease. Cancer 2000;88:2739-50.

[33]: Hartman M, Czene K, Reilly M et al. Incidence and prognosis of synchronous and metachronous bilateral breast cancer . J Clin Oncol 2007; 25:4210-6.
[34]: Gollamudi SV, Gelman RS,Peiro G et al. Breast-con-serving therapy for stage 1-2 synchronous bilateral breast carcinoma. Cancer 1997;79:1362-9.
[35]: Dfaz R, Munarriz B,Santaballa A,Palomar L,Montalar J. Synchronous and metachronous bilateral breast cancer: a long-term single-institution experience. Med Oncol 2012;29:16-24.
[36]: Kheirelsied Ea,Jumustafa H,Miller N et al.Bilateral breast cancer ; analysis of incidence,outcome,survival and disease characteristics. Breast Cancer Res Treat 2011;126:131-40.
[37]: Chen JJ,Huang NS,Xue JY et al. Surgical management for early stag bilateral breast cancer patients in China.PLoS One 2015;10:e0122692.
[38]: Bernstein JL,Thompson WD,Risch N,Holford TR.Risk factors predicting the incidence of second primary breast cancer among women diagnosed with a first primary breast cancer. Am J Epidemiol 1992;136:925-36.
[39]: Li CI , Malone KE,Porter PL, Dalling JR .Epidemiologic and molecular risk factors for contralateral breast cancer among young women.Br J Cancer 2003;89:513-8
[40]: Malone kE,Dalling JR,Weiss NS et al.Family history of young women with invasive breast carcinoma. Cancer 1996;78:1417-25.
[41]: Wollf AC,Dowsett M. Estrogen receptor:A never ending story 41[J Clon Oncol 2011;29:2955-2958.

[42]: Davies C, Godwish J, Gray R et al. Relevance of beast 42[cancer hormone receptors and other factors to the efficacy of adjuvant tamoxifen:Patient level meta analysis of randomized trials. Lancet 2011;378:771-784.
[43]: Coradini D,Oriana S,Mariani L et al. Is steroid receptor 43[profile in contralateral breast cancer a marker of independence of the corresponding primary tumour Eur J Cancer 1998;34:825-830.
[44]: Gong Y,Han EY,Guo M et al.Stability of estrogen receptor 44[status in breast carcinoma: A comparison between primary and metastatic tumours with regard to disease course and intervening systemic therapy. Cancer 2011;117:705-713.
[45]: Huo D,Melkonian S,Rathouz PJ et al. Concordance in 45[histological and biological parameters between first and second primary breast cancers.Caner 2011;117:907-915.
[46]: Swian SM,Wilson JW,Mamounas EP et al.Estrogen receptor 46[status of primary breast cancer is predictive of estrogen receptor status of contralateral breast cancer. J Natl Cancer Inst 2004;96:516-523.
[47]: Pusztai L,Viale G,Kelly CM et al. Estrogen and HER-2 47[receptor discordance between primary breast cancer and metastasis. THE ONCOLOGIST 2010;15:1164-1168.
[48]: Carlson RW,Allred DC,Anderson BO et al.Metastatic breast 48[cancer ,version 1.2012:Featured updates to the NCCN guidelines.J Natl Compr Canc Netw 2012;10:821-829.
[49]: Gown AM.Current issues in ER and HER2 testing by IHC in 49[breast cancer.Mod Pathol 2008;21(suppl2):S8-S15.

[50]: Allison KH.Estrogen receptor expression in breast cancer 50[
:We cannot ignore the shades of gray.Am J Clin Pathol
2008;130:853-854.
[51]: Rhodes A,Jasani B,Barnes DM et al .Reliability of 51[
immunohistochemiacl demonstration of estrogen receptors in routine
practice :Interlaboratory variance in the sensitivity of detection and
evaluation of scoring system. J Clin Pathol 2000;53:125-130.
[52]: Rudiger T, Hofler H,Kreipe HH et al. Qualoty assurance in 52[
immunohistochemistry: Results of an interlaboratory trial involving
172 oathologists.Am J Surg Pathol 2002;26:873-882.
[40]: Goldstein NS, Ferkowicz M,Odish E et al. Minimum formalin 53[
fixation time for consistent estrogen receptor immunohistochemical
staining of invasive breast carcinoma . Am J Clin Pathol 2003;120:86-
92.
[54]: Breast Cancer Risk Assessment and Screening in Average-Risk
Women. (n.d.). ACOG. https://www.acog.org/clinical/clinical-
guidance/practice-bulletin/articles/2017/07/breast-cancer-risk-
assessment-and-screening-in-average-risk-women

كلمة شكر

إن عبارات الشكر والتقدير لا تكفي و لا توفي من تعب من أجلنا و من قدم لنا الكثير...

لذلك نتقدم بكل آيات الحب والاحترام والتقدير إلى **د.يوسف دياب ، د.معن حيدر**

كما نتقدم بأسمى كلمات الشكر و العرفان على ما قدم لنا خلال السنوات الماضية من بحور العلم والمعرفة ...فنشكر **أساتذتنا الكرام**.

من لجنة التحكيم والمشرفين والدكاترة الموقرين الكرام لا ننسى أن نشكر أسرة **الجامعة السورية الخاصة و وعمادتنا الموقرة**.

كما نتوجه بجزيل الشكر لإدارة **مستشفى البيروني الجامعي**.