



جمهورية العراق  
وزارة التعليم العالي والبحث العلمي  
جامعة كربلاء  
كلية التربية للعلوم الصرفة

## دراسة بعض المعايير المناعية والتغيرات النسجية لدى عينة من مريضات سرطان الثدي في محافظة المثنى

رسالة مقدمة الى

مجلس كلية التربية للعلوم الصرفة – جامعة كربلاء وهي جزء من متطلبات نيل درجة  
الماجستير في علوم الحياة – علم الحيوان

من قبل الطالبة

**ندى نعيم شهد**

بكالوريوس علوم حياة - 2015

**بإشراف**

**أ.م.د. علاء حسين مهدي الصافي**

**أ.م.د. قيصر عبد السجاد محمد**

تموز 2023 م

ذي الحجة 1444 هـ

بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ

وَإِذَا مَرِضْتُ فَهُوَ يَشْفِينِ ﴿٨٠﴾

صدق الله العلي العظيم

سورة الشعراء اية (80).

## إقرار المشرفين على الرسالة

نشهد أن إعداد هذه الرسالة الموسومة: (دراسة بعض المعايير المناعية والتغيرات النسجية لدى عينة من مريضات سرطان الثدي في محافظة المثنى) قد جرى تحت إشرافنا في قسم علوم الحياة / كلية التربية للعلوم الصرفة/ جامعة كربلاء وهي جزءٌ من متطلبات نيل درجة الماجستير في علوم الحياة / علم الحيوان .

التوقيع:  
الاسم : د. علاء حسين مهدي

المرتبة العلمية: أستاذ مساعد

العنوان: كلية التربية للعلوم الصرفة - جامعة كربلاء

التاريخ : / / 2023

التوقيع:

الاسم : د. قيصر عبدالسجاد محمد حسين

المرتبة العلمية: أستاذ مساعد

العنوان: كلية التربية للعلوم الصرفة - جامعة كربلاء

التاريخ : / / 2023

## توصية رئيس قسم علوم الحياة

إشارة إلى التوصية أعلاه من قبل الأستاذين المشرفين ، أحيل هذه الرسالة إلى لجنة المناقشة لدراستها وبيان الرأي فيها .

التوقيع:

الاسم : ا.د. نصير مرزا حمزة

المرتبة العلمية : أستاذ

العنوان : كلية التربية للعلوم الصرفة - جامعة كربلاء

التاريخ : / / 2023

## إقرار المقوم اللغوي

أشهد أن هذه الرسالة الموسومة بـ (دراسة بعض المعايير المناعية والتغيرات النسجية لدى عينة من مريضات سرطان الثدي في محافظة المثنى ) تمت مراجعتها من الناحية اللغوية وتصحيح ما ورد فيها من أخطاء لغوية وتعبيرية وبذلك أصبحت الرسالة مؤهلة للمناقشة بقدر تعلق الأمر بسلامة الأسلوب وصحة التعبير.

التوقيع:

الاسم: ميثم رشيد حميد

المرتبة العلمية: مدرس

الكلية والجامعة: جامعة كربلاء/كلية العلوم الاسلامية

التاريخ: / / 2023



## إقرار لجنة المناقشة

نحن اعضاء لجنة المناقشة الموقعين أدناه نشهد بأننا قد اطلعنا على الرسالة الموسومة بعنوان (دراسة بعض المعايير المناعية والذغيرات النسجية لدى عينة من مريضات سرطان الثدي في محافظة المثنى) المقدمة من قبل الطالبة (ندى نعيم شهد) كجزء من متطلبات نيل درجة الماجستير في قسم علوم الحياة / كلية التربية للعلوم الصرفة / جامعة كربلاء ، وبعد اجراء المناقشة العلمية وجد إنها مستوفية لمتطلبات الشهادة وعلية نوصي بقبول الرسالة بتقدير (أمتياز).

التوقيع:  
الاسم : حس علي حسين  
المرتبة العلمية : أستاذ

مكان العمل : جامعة كربلاء/كلية العلوم الطبية التطبيقية  
رئيساً

التاريخ : 2023/ /

التوقيع:

الاسم : هيام عبد الرضا كريم  
المرتبة العلمية : أستاذ مساعد

العنوان : جامعة كربلاء/كلية التربية للعلوم الصرفة  
عضواً

التاريخ : 2023/ /

التوقيع:

الاسم : حسين عباس السلطان  
المرتبة العلمية : أستاذ

العنوان : جامعة القادسية/كلية التربية للعلوم الصرفة  
عضواً

التاريخ : 2023/ /

التوقيع:

الاسم : علاء حسين مهدي  
المرتبة العلمية : أستاذ مساعد

العنوان : جامعة كربلاء/كلية التربية للعلوم الصرفة  
عضواً ومشرفاً

التاريخ : 2023/ /

التوقيع:

الاسم : قبصر عبد السجاد محمد حسين  
المرتبة العلمية : أستاذ مساعد

العنوان : جامعة كربلاء/كلية التربية للعلوم الصرفة  
عضواً ومشرفاً

التاريخ : 2023/ /

مصادقة عمادة كلية التربية للعلوم الصرفة

التوقيع:  
الاسم : عميدة عمادتنا الأستاذة الدكتورة  
المرتبة العلمية : عميد كلية التربية للعلوم الصرفة

التاريخ : 2023/ 9 / 20

## الاهداء

إلى من غمرني بفضله وعطاياه إلى ملاذي وسيدي ..... الأمام الحسين (عليه السلام)  
إلى من كانت تبنيني بدعواتها ..... والدتي الحبيبة  
إلى عزوتي وفخري ..... والدي الغالي  
إلى نجماتي التسع وقمري الوحيد ..... أخواتي وأخي  
إلى ملاكي الحارس وملاذي الأمن ..... زوجي الحبيب  
إلى من كانوا لي خير سند لأخطوا أولى خطواتي ..... أمال ومنار وفاطمة  
إلى كل من أحبني وتمنى لي الخير....

أهديكم ثمرة جهدي هذا.

ندى

## شكر و تقدير

الحمد لله كما ينبغي لعظيم سلطانه وعلو مكانه وصلى الله على سيدنا محمد وآله الطيبين الطاهرين ملئ السماوات والأرض على نعمائه التي من بها علينا، عسى أن يوفقنا الله لطاعته ويرضى عني.

أما بعد...

أقدم جزيل الشكر إلى عمادة كلية التربية للعلوم الصرفة/جامعة كربلاء لأتاحتها الفرصة للدراسة. كما اتقدم بالشكر والعرفان إلى قسم علوم الحياة لما قدموه لي من تسهيلات لأتمام هذه الرسالة.

كما أتوجه بجزيل الشكر والأمتنان إلى المشرفين الفاضلين الاستاذ المساعد الدكتور قيصر عبد السجاد السلطان والاستاذ المساعد الدكتور علاء حسين الصافي لتقديمهما النصائح العلمية وتوجيهاتهم القيمة والمتابعة المستمرة طوال مدة البحث والكتابة فجزاهم الله عني خير جزاء.

الشكر والعرفان إلى كادر قسم الأورام/ مستشفى الحسين التعليمي (ع) جميعه وأخص منهم بالذكر (د. وضاح علي حسين) والكادر التمريضي كله لما أبدوه لي من مساعدة ودعم. كما أتوجه بالشكر الجزيل إلى كادر المختبر الرئيسي/ مستشفى الحسين التعليمي (ع) وبالأخص (بكتريولوجي أحمد كريم شهيد) (مساعد مختبر بنين محمد نواف) لما قدموه لي من مساعدة أثناء العمل في البحث.

كما أتوجه بجزيل الشكر والعرفان إلى (د.نزار جبار متعب) أستاذي الامراض النسجية / مدينة الإمام الحسين الطبية / كربلاء، لمساعدته لي في تشخيص المقاطع النسجية .

وأتوجه بالشكر الجزيل إلى مرضى سرطان الثدي جميعاً مع تمنياتي لهم بالشفاء العاجل.

ندى

## الخلاصة

صممت الدراسة للكشف عن بعض المعايير المناعية والتغيرات النسجية في النساء المصابات بسرطان الثدي وفي النساء الاصحاء كمجموعة سيطرة في مستشفى الحسين (ع) التعليمي في محافظة المثنى للمدة من شهر تشرين الاول لسنة 2022 إلى شهر شباط 2023. تضمنت الدراسة 125 عينة قسمت الى 90 عينة من النساء المصابات بسرطان الثدي درست عليها عوامل الخطورة والمعايير المناعية والفسلجية الدموية بينما 35 عينة فدرست عليها الحركيات الخلوية المتمثلة بـ TNF- $\alpha$ , IL-8, TGF-1 $\beta$  والمعايير المناعية والفسلجية الدموية فضلاً عن علاقة التغيرات النسجية ونتائج HER2 بعامل خطر ارتفاع الحركيات الخلوية TNF- $\alpha$ , IL-8, TGF-1 $\beta$ .

أشارت نتائج الدراسة الى أن عوامل الخطورة (الزواج، العمر من 40 سنة فما فوق، الوزن من 60 سنة فما فوق، السكن في المدينة، مدة الإصابة من سنتين فما فوق، النساء اللاتي لايملكن تأريخ عائلي ذات تأثير معنوي لكل من النساء المصابات بعد أخذ العلاج الكيميائي وبعد رفع الثدي لكن نوع العلاج لم يشكل أي فرق معنوي لدى النساء المصابات بسرطان الثدي بعد أخذ العلاج الكيميائي مقارنة بنوع العلاج بعد رفع الثدي. كما أظهرت المعايير المناعية الدموية ارتفاعاً في خلايا الدم البيض والخلايا الليمفاوية والوحيدات لدى النساء المصابات بسرطان الثدي بعد أخذ العلاج الكيميائي مقارنة بالخلايا القاعدية وحجم الصفائح الدموية ، بينما كانت نتائج الدراسة المناعية الدموية للنساء المصابات بسرطان الثدي بعد عملية رفع الثدي ليس لها أي تأثير معنوي. كما أظهر المعيار الفسلجي الدموي المتمثل بالهيموغلوبين فرقاً معنوياً مقارنة بخلايا الدم الحمر وأعداد الصفائح الدموية ومتوسط حجم الكريات الدموية وكمية الهيموغلوبين بكريات الدم عند النساء المصابات بسرطان الثدي بعد أخذ العلاج الكيميائي لكن سجلت المعايير الفسلجية الدموية المتمثلة بالهيموغلوبين وأعداد الصفائح الدموية ومتوسط حجم الكريات الدموية لدى النساء المصابات بسرطان الثدي بعد رفع الثدي فرق معنوي مقارنة بخلايا الدم الحمر ومتوسط حجم الصفائح الدموية .

تمت دراسة مستويات التراكيز للحركيات الخلوية TNF- $\alpha$ , IL-8, TGF-1 $\beta$  إذ أظهرت زيادة معنوية لدى النساء المصابات بسرطان الثدي مقارنة مع مجموعة السيطرة. أظهر ارتفاع مستوى تركيز الحركيات الخلوية TNF- $\alpha$ , IL-8, TGF-1 $\beta$  تأثيراً على التغيرات النسجية التي تحدث لنسيج الثدي المصاب بسرطان الثدي. كما أن لأيجابية HER2 دلالة معنوية على ارتفاع TNF- $\alpha$ , TGF-1 $\beta$  بينما لايشكل أي دلالة معنوية بالنسبة IL-8.



أظهرت نتائج الدراسة النسجية خلال الفحص للعينات أن الخلايا السرطانية تتجمع بشكل أعشاش وتكون متعددة الانوية فضلاً عن ظهور سدى سميك. لذا يمكن أن يشكل ارتفاع بعض المعايير المناعية والفسلجية الدمية وارتفاع تراكيز الحركيات الخلوية كذلك ظهور تغيرات في أنسجة الثدي دليل تنبؤي للإصابة بسرطان الثدي.

# المحتويات

الصفحة	الموضوع	التسلسل
أ	الخلاصة	
ت	قائمة المحتويات	
ح	قائمة الجداول والاشكال والصور	
د	قائمة المختصرات	
<b>الفصل الاول</b> <b>المقدمة Introduction</b>		
1	المقدمة	
3	أهداف الدراسة	
<b>الفصل الثاني</b> <b>أستعراض المراجع Literature review</b>		
4	An overview of breast cancer لمحة عن سرطان الثدي	1-2
4	Definition and Characterization of Breast cancer تعريف وتوصيف سرطان الثدي	1-1-2
5	Breast Cancer Epidemiology وبائية سرطان الثدي	2-1-2
5	Histological discription of breast الوصف النسجي للثدي	2-2
7	Histological Change of Breast Cancer التغيرات النسجية لسرطان الثدي	1-2-2
8	Spread of Breast Cancer انتشار سرطان الثدي	2-2-2
8	possible Symptoms of Breast Cancer الاعراض المحتملة لسرطان الثدي	3-2
8	Tumor Marker of BreastCancer علامات ورم سرطان الثدي	4-2
9	Genetic Predisposition to Breast Cancer الاستعداد الوراثي للأصابة بسرطان الثدي	5-2
10	Genetic patterns causing breast cancer الانماط الجينية المسببة لسرطان الثدي	1-5-2
12	Classification Of Breast Cancer تصنيف سرطان الثدي	6-2
12	Histopathological Classification التصنيف النسجي المرضي	1-6-2
13	Molecular Classification التصنيف الجزيئي	2-6-2

15	Breast Cancer staging مراحل سرطان الثدي	7-2
18	Breast Cancer Diagnosis تشخيص سرطان الثدي	8-2
20	Etiology of breast cancer مسببات سرطان الثدي	9-2
22	Differences between cancer and normal cell الاختلاف بين الخلايا السرطانية والخلايا الطبيعية	10-2
22	Autophagy الالتهام الذاتي	11-2
23	Programmed cell Death and Autophagy موت الخلايا المبرمج والالتهام الذاتي	1-11-2
23	The role of autophagy in breast cancer دور الالتهام الذاتي في سرطان الثدي	2-11-2
24	cytokine الحركيات الخلوية	12-2
25	(Correlation between Tumor necrosis factor alpha (TNF- $\alpha$ ) and Breast cancer (BC) العلاقة بين عامل نخر الورم ألفا وسرطان الثدي)	1-12-2
26	Correlation between Interleukin-8 (IL-8) and Breast cancer (BC) العلاقة بين الانترلوكين وسرطان الثدي	2-12-2
27	Correlation between transforming growth factor (TGF-B) and Breast cancer (BC) العلاقة بين عامل النمو المحول وسرطان الثدي	3-12-2
<b>الفصل الثالث</b>		
<b>Materials and Methods المواد وطرائق العمل</b>		
29	Materials المواد	1-3
29	Equipment's and Instruments الاجهزة والمعدات المستعملة	1-1-3
30	Chemicals المواد الكيميائية	2-1-3
30	Laboratory kit عدد المختبر	3-1-3
30	Experimental Design تصميم التجربة	2-3
31	طرائق العمل	3-3
31	Collection of blood samples جمع عينات الدم	1-3-3
31	Complete Blood Count Test(CBC) اختبار تعداد الدم	2-3-3
32	Histological perpartions التحضيرات النسجية	4-3
34	Immunohistochemistry (IHC) الكيمياء النسجية المناعية	5-3

35	مبدأ عمل الاليزا ELISA	6-3
35	تحضير الكواشف Reagents preparation	1-6-3
36	طريقة عمل TNF- $\alpha$ , IL-8, TGF-1 $\beta$	2-6-3
37	التحليل الأحصائي	7-3
<b>الفصل الرابع</b> <b>النتائج والمناقشة Results and Discussion</b>		
38	الدراسة المناعية Immunological study	1-4
38	تعداد الدم الكامل Complete blood count	1-1-4
38	المعايير المناعية الدموية لنساء مصابات بسرطان الثدي بدلالة المعيار الكيموحيوي (Her2) بعد أخذ العلاج الكيميائي	1-1-1-4
39	المعايير المناعية الدموية للنساء المصابات بسرطان الثدي بدلالة المعيار الكيموحيوي (Her2) بعد رفع الثدي	2-1-1-4
41	المعايير الفسلجية الدموية لنساء مصابات بسرطان الثدي بدلالة المعيار الكيموحيوي (Her2) بعد أخذ العلاج الكيميائي	3-1-1-4
43	المعايير الفسلجية الدموية لنساء مصابات بسرطان الثدي بدلالة المعيار الكيموحيوي (Her2) بعد رفع الثدي	4-1-1-4
45	المعايير المناعية الدموية لدى النساء المصابات بسرطان الثدي مقارنة مع النساء غير مصابات	5-1-1-4
47	المعايير الفسلجية الدموية لدى النساء المصابات بسرطان الثدي مقارنة مع النساء غير مصابات	6-1-1-4
49	عوامل الخطورة للأصابة بسرطان الثدي	2-1-4
49	عوامل الخطورة للأصابة بسرطان الثدي بدلالة عامل النمو البشري 2 بعد اخذ العلاج الكيميائي	1-2-1-4
53	عوامل الخطورة لنساء مصابات بسرطان الثدي بدلالة عامل النمو البشري 2 بعد عملية رفع الثدي	2-2-1-4
56	قياس مستوى تركيز المعايير المناعية TNF- $\alpha$ , TGF-1 $\beta$ , IL-8 لدى النساء المصابات بسرطان الثدي	3-1-4
57	علاقة اللإصابة بالسرطان بدلالة التغيرات النسجية مع عوامل خطر ارتفاع المعايير المناعية IL-8, TNF- $\alpha$ , TGF-1 $\beta$	4-1-4
61	علاقة اللإصابة بالسرطان بدلالة نتائج HER-2 الكيموحيوية مع عوامل خطر ارتفاع المعايير المناعية TNF- $\alpha$ , TGF-1 $\beta$ , IL-8	5-1-4
64	الدراسة النسجية Histological study	2-4
72	الاستنتاجات References	

73	التوصيات Recommendation
74	المصادر References
106	الملاحق Appendix

## الجدول والأشكال

### الجدول

الصفحة	اسم الجدول	ت
18	نظام TNM لتصنيف وتحديد مراحل سرطان الثدي	1-2
29	الأجهزة و المعدات المستعملة	1-3
30	المواد الكيميائية المستعملة	2-3
30	مجموعة الاليزا والكيمياء المناعية	3-3
39	تأثير العلاج الكيميائي في المعايير المناعية الدمية لدى النساء المصابات بسرطان الثدي بدلالة المعيار الكيموحيوي (HER2)	1-4
41	تأثير العلاج الكيميائي في المعايير المناعية الدمية لدى النساء المصابات بسرطان الثدي بدلالة المعيار الكيموحيوي (HER2)	2-4
43	تأثير العلاج الكيميائي في المعايير الفسلجية الدمية لدى النساء المصابات بسرطان الثدي بدلالة المعيار الكيموحيوي (HER2)	3-4
45	تأثير رفع الثدي في المعايير الفسلجية الدمية لدى النساء المصابات بسرطان الثدي بدلالة المعيار الكيموحيوي (HER2)	4-4
47	المعايير المناعية الدمية لدى النساء المصابات بسرطان الثدي مقارنة مع النساء غير مصابات	5-4
49	المعايير المناعية الدمية لدى النساء المصابات بسرطان الثدي مقارنة مع النساء غير مصابات	6-4
52	عوامل الخطورة لنساء مصابات بسرطان الثدي بدلالة المعيار الكيموحيوي HER2 بعد أخذ العلاج الكيميائي	7-4
55	عوامل الخطورة لنساء مصابات بسرطان الثدي بدلالة المعيار الكيموحيوي HER2 بعد رفع الثدي	8-4
57	قياس مستوى تركيز المعايير المناعية IL- , TNF- $\alpha$ , TGF-1 $\beta$ لدى النساء المصابات بسرطان الثدي	9-4
61	علاقة الإصابة بالسرطان بدلالة التغيرات النسجية مع عوامل خطر ارتفاع المعايير المناعية IL-8, TNF- $\alpha$ , TGF-1 $\beta$	10-4

63	علاقة اللاصابة بالسرطان بدلالة نتائج HER-2 الكيموحيوية مع عوامل خطر ارتفاع المعايير المناعية IL- , TNF- $\alpha$ , TGF-1 $\beta$	11-4
----	--	------

## الأشكال

الصفحة	الأشكال	ت
6	شكل يبين الغدد الثديية الانثوية	1-2
12	شكل يبين عامل النمو البشري HER2	2-2
65	مقطع عرضي لنسيج ثدي انثى الانسان الطبيعي تظهر فيها الفصوص ، والفصيصات، الحويصلات، النسيج الضام المفكك، و النسيج الضام الكثيف، والنسيج الدهني	1-4
65	مقطع عرضي لنسيج ثدي انثى الانسان الطبيعي تظهر فيها الفصيصات، والحويصلات، والخلايا الظهارية المبطنة للحويصلات، و الخلايا العضلية الظهارية	2-4
66	مقطع عرضي لنسيج ثدي انثى مصاب بالسرطان نلاحظ انه مصاب بسرطان الثدي القنوي المنتشر حيث يمكن ملاحظة الخلايا السرطانية بشكل اعشاش ،يمكن ملاحظة نسيج ليفي ضام داخل النسيج.	3-4
66	مقطع عرضي لنسيج ثدي انثى مصاب بالسرطان نلاحظ انه مصاب بسرطان الثدي القنوي المنتشر حيث يمكن ملاحظة ظهور الخلايا السرطانية تحتوي على نوى لا نمطية وأخرى في مرحلة الانقسام الاعتيادي	4-4
67	مقطع عرضي لنسيج ثدي انثى مصاب بالسرطان نلاحظ انه مصاب بسرطان الثدي القنوي المنتشر حيث يمكن ملاحظة تليف السدى السميك	5-4
67	مقطع عرضي لنسيج ثدي انثى مصاب بالسرطان نلاحظ انه مصاب بسرطان الثدي القنوي المنتشر حيث يمكن ملاحظة التهاب الثدي المزمن ووجود العديد من الخلايا الالتهابية المزمنة	6-4



## قائمة المختصرات

المختصرات Abbreviation	المعنى Meaning
A	Adipose tissue
Al	Alveoli
BASO	Basophils
BC	Breast Cancer
BRCA1	Breast Cancer Type1 Susceptibility Protein
BRCA2	Breast Cancer Type1 Susceptibility Protein
CA15-3	Cancer antigen15-3
CA27	Cancer antigens27
CA29	Cancer antigens29
CA549	Cancer antigens549
CAF	Cancer -associated fibroblast
CBE	Clinical breast examination
CBC	Complete blood count
CD4 +	T-helper
CD8 +	T-cytotoxic
CEA	Carcinoma embryonic antigen
CLS	crown cell structure
c-myc	Cancer -Mylocytomatosis
CRP	The C-reactive protein
D	Dense connective tissue
DAB	Di Amino Benzidine
DCIS	Ductual Carcinoma in- situ

DNA	Deoxyribonucleic acid
EDTA	Ethylene Diamine Tetraacetic Acid
ELISA	Enzyme Linked Immunosorbent Assay
Ep	Epithelial cells lining the alveoli
EMT	epithelial-mesenchymal transition
ER	Estrogen Receptor
G0	Gap0
H&E	Hematoxyline and Eosin stain
HGB	Hemoglobin
HR	Hormone Receptor
HER	Human Epidermal Growth Factor
IHC	Immunohistochemistry
IL-1	Interleukin-1
IL-2	Interleukin-2
IL-4	Interleukin-4
IL-6	Interleukin-6
IL-8	Interleukin-8
IDC	Invasive Ductual Carcinoma
ILC	Invasive Labular Carcinoma
Ki-67	Kiel-67
LAP	latency-associated peptide
LTBP	latent TGF- $\beta$ 1 binding protein
LPS	Lipopolysaccharides
L	Lobes
LCIS	Lobular Carcinoma in-situ
Lu	Lobule

Lo	Loose connective tissue
LYMPH	Lymphocytes
MMP	matrix metalloproteinases
MCH	Mean corpuscular Hemoglobin
MCV	Mean Corpuscular Volume
MPV	mean platelet volume
MONO	Monocytes
My	Myoepithelial cell
NAF	nipple aspirate fluid
OR	Odds Ratio
PLT	Platelet Test
PR	Progesterone Receptor
RBC	Red Blood Cell
TBS	Tris-buffered solution
TGF- $\beta$ R1	Transforming growth factor beta Receptor I
TGF- $\beta$ RII	Transforming growth factor beta Receptor II
TGF- $\beta$	transforming growth factor-Beta
TNBC	Triple-negative breast cancer
TNF-a	Tumor necrosis factor alpha
TNM	Tumor Nodes Metastasis
P53	Tumor protein 53
p15	Tumor Suppressor Protein15
p21	Tumor Suppressor Protein21
p27	Tumor Suppressor Protein27
VEGF	vascular endo thelial growth factor
WBC	White blood cell

WCRFI	World Cancer Research Fund International
-------	--

الفصل الأول

**Introduction المقدمة**

## 1- المقدمة Introduction

يعد مرض السرطان أنقسام غير طبيعي لبعض الخلايا والنمو أكثر من الخلايا الأخرى خارج نطاق السيطرة وبالتالي تكوين كتلة غير طبيعية في أنسجة الجسم (Abbas *et al.*, 2018)، فمن أكثر انواع السرطانات انتشاراً في العالم هو سرطان الثدي الذي يقدر عدد الإصابات به هو 2.3 مليون أي 11.7 % من كل الحالات الجديدة مع توقع وصول 685000 حالة وفاة في عام 2020.

هذا المرض يعد السابع من مسببات الوفاة على مستوى العالم (Cancer, 2020). على الرغم من أن معدل الإصابة بسرطان الثدي اعلى في البلدان المتقدمة منها في البلدان النامية إلا أن معدل الإصابة قد ارتفع في العراق بشكل ملحوظ من 100.000/30 الى 100.000/40 في المدة ما بين 2006 - 2012 (Majid *et al.*, 2017).

سرطان الثدي هو أحد الأورام التي تصيب الأنسجة يظهر في قنوات الحليب التي تعمل على إيصال الحليب الى الحلمة Nipple أو قد يصيب غدة الحليب Milk gland ينتج هذا المرض فقدان السيطرة على الخلايا وعدم انقسامها بصورة طبيعية (Akram *et al.*, 2017)، يحدث بسبب العديد من العوامل منها عوامل خارجية تشمل المواد الكيميائية Chemicals والاشعاع Radiation ومنها العوامل الداخلية فتشمل الهرمونات Hormones والطفرات الوراثية Mutations، قد تعمل هذه العوامل معاً أو تحدث بصورة متسلسلة لبدأ السرطان وتعزيز تطوره (American cancer society, 2014). كما تلعب كل من العوامل الوراثية والبيئية دوراً مهماً في تطور سرطان الثدي (Tezerjani *et al.*, 2015).

هناك عوامل خطر كثيرة للأصابة بسرطان الثدي منها السمنة إذ يقلل انقطاع الطمث المبكر وكذلك السمنة التي تسبق ذلك من مخاطر الإصابة بسرطان الثدي إلا إن السمنة في هذه الحالة تزيد من المخاطر وذلك لأن الأنسجة الدهنية بعد انقطاع الطمث تعمل كمخزن لتكوين الاستروجين، إن ارتفاع مستويات هرمون الاستروجين في الدم وارتفاع نمو هرمون الاستروجين في الموقع المحيطي يعدان عوامل مهمة للإصابة بسرطان الثدي عند النساء بعد سن اليأس اللاتي يعانين من زيادة الوزن (Mohanty & Mohanty, 2021)، كذلك السيتوكينات المختلفة لها دور مهم في سرطان الثدي (Al-Hassan *et al.*, 2012)، على أساس تركيزها النسبي في البيئة الدقيقة للورم وعلى أساس وجود منظمات أخرى، للسيتوكينات تأثيرات محفزة لسرطان الثدي ومثبطة لتطوره البعض منها يميل إلى التداخل في جميع الاستجابات المناعية الفعالة إلا أن البعض الآخر من السيتوكينات تزيد من أمانيات الجهاز المناعي المضاد للورم (Rao *et al.*, 2006).



كذلك فإن الألتهم الذاتي له أهمية في تطور السرطان في المراحل جميعها فقد تم وصفه بأنه ( سيف ذو حدين) يقلل من الالتهاب وأيضاً عدم استقرار الكروماتين وتلف الانسجة في المراحل المبكرة من السرطان يحد من النمو الخبيث لذا فالالتهام الذاتي له دور معقد خلال مراحل السرطان المختلفة (Wong *et al.*, 2017). يشارك الالتهام الذاتي في تدمير والتخلص من العضيات التالفة أو الميتة او الزائدة (Mizushima, 2007)، إن عدم أنظام الالتهام الذاتي مرتبط بمجموعة من الأمراض أهمها أمراض الانحلال العصبي وكذلك الالتهابات الجرثومية اضافة للسرطان ، ففي حالة السرطان فالباحثون امضوا وقتاً كبيراً في محاولة اكتشاف كيف يؤدي الالتهام الذاتي إلى تقييد نمو الورم وتعزيزه (Singh *et al.*, 2018) ، ويبدو أن الالتهام الذاتي له دور مزدوج في سرطان الثدي وفي الحفاظ على نشاط الخلايا الجذعية لسرطان الثدي، موت الخلايا المبرمج والالتهام الذاتي يعدان من أنواع موت الخلايا المخطط له (Han *et al.*, 2018).

هنالك عدة طرق لتشخيص سرطان الثدي منها التصوير الشعاعي و الخزع الا أن الفحص النسيجي هو المؤشر الافضل للتشخيص الدقيق فضلاً عن العلامات المناعية وهذا يساعد في تصنيف نوع المرض وكذلك توجيه العلاج ، يعتمد التشخيص والعلاج على العوامل السريرية والمرضية المختلفة منها حجم الورم ، نوع الورم، المستقبلات الهرمونية، والاهم من هذا في أي مرحلة يكون المرض (Sheereen *et al.*, 2018) لذا فإن كلما كان الكشف مبكراً للمرض تكون احتمالية البقاء على قيد الحياة عالية جداً مع هذا لاتزال هنالك العديد من المعوقات البيئية والاجماعية والاقتصادية تحول دون الحصول على خدمات ورعاية صحية فعالة في الوقت المناسب (Ginsburg *et al.*, 2020) أن مرض السرطان يعد مرضاً جهازياً لا يقتصر تطوره على وجود خلل مناعي موضعي داخل الورم فقط وإنما يتجاوزهُ إلى حدوث تغيرات في الاعضاء الليمفاوية في المواقع البعيدة، الخلايا الوحيدة للدم المحيطي التي تعد المصدر الرئيسي للبلاعم المرتبطة بالورم والتي لها دور في تطوره (Wang *et al.*, 2020).

تتوفر طرق مختلفة لعلاج سرطان الثدي بما في ذلك الجراحة والعلاج الكيميائي فضلاً عن العلاج الهرموني الذي يستخدم مع العلاج الكيميائي خاصة في الأورام الايجابية لمستقبلات هرمون الاستروجين أو مستقبلات هرمون الروجسترون وبالتالي يمكن لحالة المستقبل الهرموني أن تغيّر بشكل كبير طريقة العلاج وكذلك يستخدم العلاج الاشعاعي لتقليص الورم (Sheereen *et al.*, 2018).

## أهداف الدراسة :-

هدفت الدراسة إلى التحري عن بعض المؤشرات الحيوية المرتبطة بالاصابة بسرطان الثدي وامكانية التنبؤ بحدوثه عن طريق ايجاد العلاقة بين تلك المؤشرات والارتباط بالاصابة من خلال مايلي:

- 1- التعرف على بعض عوامل الخطورة التي لها علاقة بالاصابة بسرطان الثدي.
- 2- تقييم المعايير المناعية والفسلجية الدمية لدى النساء المصابات والمعالجات بالعلاج الكيميائي قبل وبعد رفع الثدي.
- 3- تقييم مستويات الحركيات الخلوية  $TNF-\alpha$ , IL-8, TGF-1 $\beta$  لدى النساء المصابات بسرطان الثدي أثناء التشخيص الاولي .
- 4- معرفة التغيرات النسجية التي تطرأ على أنسجة الثدي المصاب بالسرطان.
- 5- تقييم العلاقة بين التغيرات النسجية ونتائج عامل النمو البشري 2 بأستخدام تقنية Imiunyhistochemecty مع عوامل خطر ارتفاع الحركيات الخلوية  $TNF-\alpha$ , IL- 8, TGF-1 $\beta$ .

## الفصل الثاني

**Literature review استعراض المراجع**

**2- استعراض المراجع Literature review****1-2- لمحة عن سرطان الثدي An overview of breast cancer**

سرطان الثدي هو عبارة عن ورم خطير يتكون من مجموعة خلايا غير طبيعية له تأثير على الأنسجة المشتركة في تكوين الحليب (الأنسجة الفصيصة والأقنية) وهو من الأمراض الشائعة عند النساء (Madhavan *et al.*, 2002) ، ومع هذا لا يزال يشكل مشكلة صحية في كل الدول (Smith *et al.*, 2011). يتم تسجيل مليون حالة جديدة سنويا في كل انحاء العالم وهو ما يمثل 18% من العدد الكلي للنمو في النساء أذ تم تحديد واحدة من كل ثمان نساء في الولايات المتحدة الأمريكية (Wolff *et al.*, 1996) ، وكذلك تحديد واحدة من كل عشر نساء في المملكة المتحدة (Evans and Lalloo, 2002) ،سوف تصاب بسرطان الثدي ،أما العراق ففي السنوات الأخيرة كان هناك زيادة في معدلات الإصابة بسرطان الثدي تصل إلى ثلاث أضعاف يعود سبب معظم هذا التوسع إلى نوع عدواني من السرطان بشكل خاص (Al-Azzawi, 2006) ، فالاحصائيات في العراق اظهرت ان ورم الثدي هو من انواع الاورام الخبيثة الاكثر شيوعا عند النساء وانه يحتل الموقع الرئيسي للأورام الخبيثة بين السكان العراقيين لذا يجب أن تعي النساء مدى تفاقم هذا المرض وأهمية الفحص الدوري للكشف المبكر عن سرطان الثدي (Alrawi,2022).

**1-1-2- تعريف وتوصيف سرطان الثدي Definition and Characterization of Breast cancer**

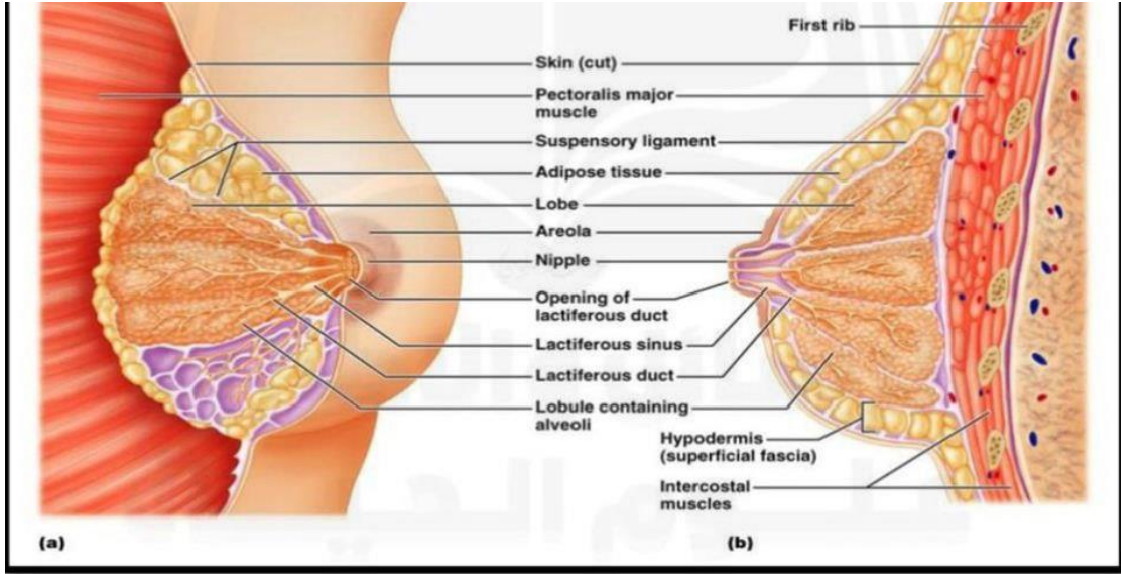
يعد سرطان الثدي من الأورام الخبيثة الشائعة بكل دول العالم حيث هناك مليون حالة إصابة جديدة لكل عام (Baloch *et al.*, 2012) ،ويعد كذلك من الأمراض غير متجانسة في العالم (Burson *et al.*, 2010). ينشأ سرطان الثدي من أنسجة الثدي والتي غالباً ما تكون في البطانة الداخلية لقنوات الحليب أو الفصيصات التي تغذي القنوات بالحليب وبعدها يتطور إذا كان الجهاز المناعي لا يعمل بشكله الصحيح أو إذا كانت الخلايا الناتجة أكبر من أن يتخلص منها الجهاز المناعي (Sharma *et al.*, 2010)، لهذه الخلايا السرطانية القدرة على تهيئة بيئة مناسبة للأورام لغرض تطورها (Howell, 2005). أذ يمكن تحديد نوع سرطان الثدي عن طريق الخلايا المصابة أذ تتطور معظم سرطانات الثدي من قنوات الثدي أو الفصيصات (Colditz *et al.*, 2012) ،سرطانات الثدي يمكن أن تصنف إلى سرطانات تنشأ من الطبقة الظهارية للثدي والتي تتكون من الخلايا التي تبطن الفصيصات ونهاية القنوات التي تنتج الحليب والى الساركوما التي تعد أحد أشكال سرطان الثدي الذي يكون سببه المكونات اللحمية للثدي مثل خلايا الأوعية الدموية أو الخلايا اللمفية العضلية وهذا حوالي 1% من سرطان الثدي الأولي (Allison, 2012).

**2-1-2- وبائية سرطان الثدي Breast Cancer Epidemiology**

يعد سرطان الثدي السبب الرئيسي للوفيات المرتبطة بالسرطان بين النساء، حدثت في عام 2020 685000 حالة وفاة على مستوى العالم و 2.3 مليون إصابة جديد بسرطان الثدي عند النساء , يعد سرطان الثدي أكثر أنواع السرطانات انتشاراً في جميع انحاء العالم إذ يصيب النساء بأي عمر بعد البلوغ لكن تواتره يزداد في مراحل متقدمة من الحياة (Bhagavathula *et al.*, 2023). تم تشخيص النساء المصابات بسرطان الثدي في 140 من أصل 184 دولة في العالم (World Cancer Research found international, 2022) ، فالنساء البلجيكيات كان لديهن اعلى معدل للإصابة في عام 2020 تليهن النساء الهولنديات ، أما الصين واليابان فيوجد أدنى معدلات وفيات بسرطان الثدي إذ تتراوح بين 6 و7% وعند مقارنتها فأن معدل وفيات سرطان الثدي في البلدان الصناعية مثل أوروبا وأمريكا الشمالية تتراوح من 20% إلى 25% (Halls, 2017)، بينما الإصابة بسرطان الثدي في المنطقة العربية سجلت أقل معدلاً في عام 2016 (100.000/28) وانخفضت بشكل كبير في اوربا الغربية (100.000/148) (Hashim *et al.*, 2018) ، بينما كشف سجل سرطان الثدي في العراق ان اكثر حالات السرطان المعروفة عند الإناث هي سرطان الثدي مما يجعله منتشرأ بشكل كبير وهذا يدل إلى إن سرطان الثدي هو اكثر أنواع السرطان شيوعاً بين السكان العراقيين يفوق حتى سرطان القصابات إذ وجد أن العراق يظهر تزايداً كبيراً بين عامي 2000-2019 فضلاً عن أن معدل الإصابة بسرطان الثدي يرتفع بشكل ملحوظ في جميع الفئات العمرية (Al-Hashimi, 2021).

**2-2- الوصف النسجي للثدي Histological discription of breast**

يتكون الثدي الذي يقع في مقدمة جدار الجسم من الغدة الثديية Mammary gland والتي تعد نسيجاً مميزاً وفريداً من نوعه (Watson & Khaled, 2020a) ، تحتوي الغدة الثديية على 15-25 فص يمتد حول الحلمة بالداخل (Marieb & Keller, 2018). كل فص يتكون من 10-100 حويصلة منتجة للحليب ذات قطر 0.12 ملم فضلاً عن الدهون والأوعية الدموية والأربطة وكذلك تم العثور على الأوعية والأعصاب الليمفاوية في السدى والأنسجة الضامة التي تحيط بالحلمة (Salman, A.O, 2021) . الغدة الثديية تعد كذلك عضواً معقداً افرائياً متكون من أنواع مختلفة من الخلايا منها الخلايا الظهارية التي تشكل شبكة الاقنية للغدة وكذلك الخلايا الشحمية التي تشكل بدورها الوسادة الدهنية بالاضافة الى خلايا البطانة الوعائية التي بدورها تشكل أوعية الدم واخيراً الخلايا اللحمية مثل الخلايا الليفية والمناعية كما إن القناة اللبنية تكون مبطنه بظهارة مكعبة أو عمودية فضلاً عن وجود الغشاء القاعدي , يتكون الثدي كذلك فضلاً عن الغدة الثديية من المنطقة المصطبغة والتي تسمى بالهالة التي تقع اسفل مركز كل ثدي مباشرة وتحيط بحلمة مركزية الموقع (Marieb & Keller, 2018)، كما في الشكل (2-1)



شكل 1-2: الغدد الثديية الانثوية (a) منظر امامي (b) منظر جانبي (Marieb & Keller, 2018).

فضلا عن ذلك يتكون الثدي من أنسجة دهنية وهي أنسجة الثدي غير كثيفة والبعض منها يتكون من أنسجة الثدي عالية الكثافة وهذه تزيد من أربعة الى خمس مرات من خطر الإصابة بسرطان الثدي وكذلك تعد كثافة الثدي من أهم استراتيجيات الوقائية لتحديد النساء المعرضات لخطر الإصابة بسرطان الثدي والذي يمكن أن يستفاد منها في الكشف المبكر (Schreer, 2009). كما يعد نسيج الثدي عضو فعال يخضع للكثير من التغيرات في جميع مراحل الحياة فخلال مدة الحمل حجم الثدي سوف يزداد نتيجة الزيادة في توالد الحويصلات Alveoli في نسيج الثدي الناتجة من كثرة افراز الهرمونات، مثل هرمون الاستروجين الذي لاينتج فقط من حويصلات المبيض بل يفرز كذلك من المشيمة Placenta فضلا عن هرمون البروجسترون الذي يفرز أولا من الجسم الاصفر Luteum ثم من المشيمة (Neumann et al., 2020)، فهذه الهرمونات تعمل على تحفيز القنوات الناقلة للبن وكذلك نمو الخلايا الظهارية وانتشارها لكي تشكل الحويصلات (الاسناخ) وكذلك تحفيز هذه الحويصلات على افراز الحليب بواسطة طبقة من الانسجة العضلية الظهارية Myoepithelial cells التي تغطي الحويصلات والقنوات ، هذه الطبقة توجد على طول الغشاء القاعدي Basement membrane لقناة الحليب خلال تقلصها سوف تساعد الحويصلات في اخراج الحليب من الحلمة اثناء الرضاعة (Watson & Khaled, 2020b). فسرطان الثدي يحدث عندما تبدأ الخلايا في جزء من الثدي بالنمو ثم الانقسام الشاذ فإذا ما تركت من دون علاج سوف تتلف الخلايا المجاورة لها وقد تمتد إلى مناطق بعيدة عن الثدي في الجسم عن طريق مجرى الدم أو الجهاز الليمفاوي (American cancer society, 2016).



**2-2-1- التغيرات النسيجية لسرطان الثدي Histological Change of Breast Cancer**

يظهر سرطان الثدي نطاقاً كبيراً من التشكل مع اختلاف واسع في النوع والدرجة النسيجية التي تعد مؤشر تنبؤي قوي للسرطان يجب أن يكون ضمن الحد الأدنى من مجموعة البيانات التنبؤية النسيجية لسرطان الثدي (Ellis *et al.*, 2012). عندما يحدث تطور غير متجانس للورم أثناء استجابة الخلايا اللحمية القريبة من الورم المتكون والتي من ضمنها الخلايا الليفية والبطانية والبلاعم يحدث إعادة تنظيم النسيج الضام بواسطة ترسيب مكونات المصفوفة خارج الخلية (The extracellular matrix) وكذلك الحركات الخلوية وعوامل النمو (Egeblad & Werb, 2002; He *et al.*, 2011)، فمن خلال إعادة تشكيل بنية الأنسجة وكذلك إطلاق عوامل النمو فضلاً عن فرض الاجهاد الايضي سوف تؤثر سدى الورم التفاعلي على وظائف الخلايا السرطانية وفي الغالب تعزز نمو الورم وغزوها وزيادة مقاومة السرطان خلال التحدي الايضي والعلاج (Friedl & Alexander, 2011)، هكذا تؤثر الخلايا السرطانية بطريقة تبادلية على السدى والعكس صحيح وهذا يؤدي إلى تطور السرطان (Hass, 2020)، فضلاً عن الأنسجة الدهنية الموجودة في الغدة الثديية والتي تتكون من خلايا شحمية وخلايا ليفية وخلايا مناعية فعادة ما يكون الانتقال من أنسجة الثدي الطبيعية إلى الورم الخبيث مصحوباً بزيادة تسلل الكريات البيض، بما في ذلك الخلايا النخاعية والخلايا البائية وخلايا CD8 التائية السامة للخلايا (Hussein & Hassan, 2006) في سرطان القنوات الموضعي لوحظ زيادة في تسلل الخلايا الليمفاوية (Toss *et al.*, 2020)، كما تزداد اعداد العدلات بشكل ملحوظ عند مقارنتها بأنسجة الثدي الطبيعية مع هذا ففي مرحلة الورم فالخلايا الليمفاوية السائدة تتمثل بالخلايا التائية النشطة (Gil Del Alcazar *et al.*, 2017)، ثم تليها الخلايا البائية والخلايا التائية المنظمة ( المثبطة للمناعة) (Cimino-Mathews *et al.*, 2016). مما تجدر الإشارة اليه أن تسلل كريات الدم البيض يختلف باختلاف الأنواع الفرعية الجزيئية لسرطان الثدي (LuminalA - Luminal B - enricher HER 2 - Triple Negativ) (Miyam *et al.*, 2016; Varn *et al.*, 2016)، فقد تكون النسبة مرتفعة في الأنواع الأكثر عدوانية لسرطان الثدي، بما في ذلك الأنواع الفرعية (HER2 ، basal) فضلاً عن النوع الفرعي ( Luminal B ) شديد الانتشار، ولكن تسلل الخلايا البيض ينخفض في النوع الفرعي ( Luminal A ) الأقل عدوانية (Alistar *et al.*, 2014) هنالك دلائل تشير الى ان الالتهاب المزمن الذي له علاقة بالسمنة في الأنسجة الدهنية يلعب دوراً في علاقه بين السمنة وسرطان الثدي تعد الخلايا الشحمية جزءاً أساسياً في البيئة الدقيقة لورم سرطان الثدي (Wu *et al.*, 2019)، فالسمنة تساهم في تضخيم الخلايا الشحمية وكذلك موت الخلايا وتجديد البلاعم بالإضافة الى بنية خلية التاج (CLS) crown cell structure (Murano *et al.*, 2008)، من العلامات النسيجية المعروفة للالتهاب ظهور CLS في الانسجة الدهنية (Morris *et al.*, 2011).

**2-2-2- انتشار سرطان الثدي Spread of Breast Cancer**

ينتشر سرطان الثدي عندما الخلايا الورمية تبدأ بالانفصال من ورم الثدي والانتشار الذي يتم أما من خلال الاوعية الدموية Blood vessels أو عن طريق الأوعية الليمفاوية Lymphatic vessels وذلك لكي تصل إلى الأجزاء الأخرى من الجسم وبعد انتشارها يتم ارتباط الخلية السرطانية بالانسجة الأخرى لكي تنمو وتشكل ورماً في مكان جديد , تنتشر خلايا سرطان الثدي أو لا بالقرب من العقد الليمفاوية التي تقع تحت الذراع والأبط فوق عظم الترقوة وبعدها تنتقل إلى بقية أجزاء الجسم واثناء انتشارها فأنها تبقى محافظة على نفس نوع الخلايا الشاذة وعلى نفس خصائصها وصفاتها فمثلاً ينتشر سرطان الثدي إلى الرئة فتكون في الواقع هي عبارة عن خلايا سرطان الثدي وليس خلايا سرطان رئة وتسمى Metastasis breast cancer وتعامل بالعلاج على أنها سرطان الثدي وليس سرطان الرئة (National Cancer Institule Services ,2012).

**2-3- الاعراض المحتملة لسرطان الثدي Possible Symptoms of Breast Cancer**

تعد من اكثر العلامات شيوعاً والتي يعاني منها معظم مصابو سرطان الثدي هي كتلة ملموسة في الصدر. وأما الأعراض الأخرى فتشمل على تغيرات الثدي المستمرة ومنها: التورم في جزء من الثدي والسماكة فضلاً عن ألم الثدي وتهيج الجلد وكذلك احمراره وظهور قشور على الثدي وكذلك ظهور تشوهات في الحلمة أو تقوم الحلمة بافرازات بشكل عفوي. فضلاً عن انكماش الحلمة ودخولها إلى داخل الثدي في بعض الاحيان محدث نزف دموي، في حالة سرطان الثدي المبكر لا تظهر على المريض أي من الأعراض السابقة ويتم تشخيص سرطان الثدي في اكثر الاحيان عن طريق تصوير الثدي بالأشعة السينية (American cancer society,2018).

**2-4- علامات ورم سرطان الثدي Tumor Marker of BreastCancer**

تعرف علامات الورم بأنها مواد كيميائية تطلقها الأورام أو خلايا الجسم كردود فعل للأصابة بالسرطان أو في حالة معظم الحالات الحميدة. يعدان مستضد سرطان (CA15-3) (Cancer antigen) و(15-3) وكذلك مسضد السرطان المضغي (CEA) (Carcinoma embronic antigen) الشائعان من واسمات الورم في مرضى سرطان الثدي، وهذه العلامات مفيدة خاصة لتتبع سير العلاج ومدى الاستجابة له وكذلك لأكتشاف الانتكاس المبكر للمرض (Hameed *et al.*, 2018). كان CEA من أول دلالات الورم التي ظهرت ، وتم اكتشافه وتمييزه ولكن يملك حساسية ضعيفة للكشف عن سرطان الثدي عند مقارنته ب(15-3) CA (Geng *et al.*, 2015). الحركيات الخلوية هي جزيئات صغيرة تفرزها الخلايا ذات التأثير المقتصر على التفاعل والاتصال بين الخلايا ويتم انتاجها بواسطة الكثير من الخلايا بينما الخلية التائية المساعدة والبلاعم يعدان المنتج الرئيسي لها (Zamirian *et al.*, 2012)، تتوسط الحركيات الخلوية عملية وتنظيم المناعة ومكونات الدم وكذلك تنظيم الالتهابات (Lyon *et al.*, 2008)، فضلاً عن

انها تتوسط وتنظم كذلك الاستجابة للعدوى (Dinarello, 2000). عامل نخر الورم ألفا Tumor necrosis factor-alpha فهو سيتوكين التهابي يصنع ويتم افرازه من أنواع كثيرة من الخلايا وبشكل خاص بواسطة الخلايا الضامة والخلايا القاتلة الطبيعية وكذلك الخلايا التائية وله دور مركزي في تنشيط بطانة الاوعية الدموية وتعزيز الالتهاب فضلاً عن دوره المهم في نشوء الاصابة بالسرطان (AI-). (Dulaimy *et al.*, 2016). يعتبر TNF-a عامل نخر في البيئة الدقيقة للورم الذي يحفز نمو الورم، والهجرة ، المتسويات المرتفعة المرتبطة بالورم الخبيث (Ma *et al.*, 2017). يكون TNF-a مرتفعاً وإنه أعلى في مصل المصابين بسرطان الثدي (Berberoglu *et al.*, 2004).

## 5-2- الأستعداد الوراثي للأصابة بسرطان الثدي : Genetic Predisposition to Breast Cancer

ينتج سرطان الثدي من وجود خلل جيني في الخلايا الجسمية somatic cell وهذا الخلل يحولها إلى خلايا سرطانية خارجة عن السيطرة أي أنها تنمو وتنقسم بصورة مستمرة مما يؤدي إلى تكوين الأورام والتي بدورها تؤدي إلى تكوين أورام أخرى ثانوية (Macdonald *et al.*, 2004). فالإصابة بالسرطان وتطوره يمر بعدة مراحل هي :

### • مرحلة البدء Initiation

الطفرات تحدث عند نسخ الـDNA خلال الانقسام الخلوي وهذا يؤدي إلى خلل جيني في الخلية، أذ تحدث الطفرات بشكل عام أما بصورة عفوية أو تحت تأثير بعض المواد المحفزة للطفره أو المواد المسرطنة carcinogens والتي تشمل الاشعاع والفيروسات والتدخين والسموم البيئية (Homo-Delarche *et al.*, 1991).

### • مرحلة التطور promotion

أن وجود طفرة بسيطة واحدة لا تسبب سرطان فالسرطان يحدث السرطان عندما تسبب طفرة ما عدد من الطفرات الأخرى وتتراكم على مدى عدد من السنين وكلما زاد عدد الطفرات خاصة الطفرات التي تحدث في الجينات التي تكون مسؤولة عن ضبط نمو الخلية وضبط انقسامها ، تكون الخلية القادرة على النجاة والوقوف أمام العوامل المناعية قادرة على غزو الأنسجة الأخرى (Homo-Delarche *et al.*, 1991).

### • مرحلة الغزو والانتشار progression

تكون الخلايا السرطانية بحاجة إلى الأوكسجين والغذاء لذلك تقوم بتكوين شبكتها الدموية الخاصة بها والتي تكون متصلة بالجريان الدموي وإن هذا يخولها بأن تكون مستقلة عن الجسم ضمن هذه الشبكة ، تستطيع الخلايا السرطانية ان تتخلى عن مكانها عندما تقوم بتخريب الغشاء البطاني الوعائي وتحتل منطقة من جداره وذلك بتأثير انزيم البروتيز وبالتالي تدخل جهاز الدوران ثم تهاجر إلى مناطق أخرى حيث تلتصق بنسيج سليم وتحتل مكان الخلايا السليمة.تحتوي الخلايا السرطانية الجديدة على طفرات بشكل أكبر من تلك الموجودة في الورم الأصلي لكن يكون السرطان المنتشر مكافحته أصعب وهو أكثر خطورة وفتك من السرطان الاصيلي (Homo-Delarche *et al.*, 1991).

### 2-5-1- الانماط الجينية المسببة لسرطان الثدي Genetic Patterns Causing Breast Cancer

تعمل البروتينات الناتجة من الجينات الكابحة للورم على إيقاف دورة الخلية cell cycle فعندما تحصل دورة معينة ولم يتم اصلاح ال DNA الطافر تعمل البروتينات على إجبار الخلية أما على الانتحار أو الموت المبرمج . وهذه الانماط الجينية هي:

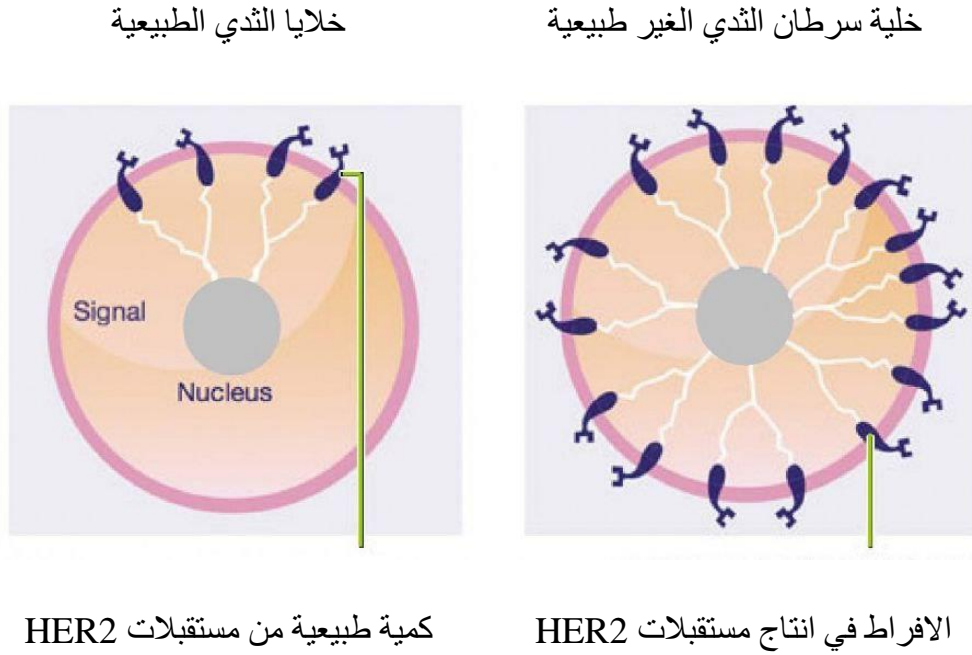
**2-1-1-5- جينات Breast Cancer 1,2(BRCA1,BRCA2) :** تكون هذه الجينات مسؤولة عن اصلاح الDNA الذي يكون السبب في حدوث سرطان ثدي عائلي بنسبة 15-20% ، BRCA1 يقع على الكروموسوم 17 ويعمل على زيادة خطر الاصابة بنسبة 65% وكذلك ارتفاع خطورة الاصابة بسرطان المبيض بنسبة 39% بينما يقع BRCA2 على الكروموسوم 13 ويعمل على زيادة خطر الاصابة بسرطان الثدي بنسبة 45% وكذلك خطورة الاصابة بسرطان المبيض تزداد بنسبة 11% (Widschwendter *et al.*, 2013).

**2-1-5-2- البروتين p53 :** يسمى ب tumor proten البروتين الكابح للورم ، يقع على الكروموسوم 17 ويرمز p53 إلى عامل نسخ نووي يبلغ 53 كيلو دالتون (Soussi & Bérout, 2001)، يعمل هذا البروتين على تنظيم الانقسام الخلوي للخلايا بشكل طبيعي وذلك بواسطة منع انقسام الخلايا السريع وغير المضبوط. P53 يلاحظ داخل النواة ومرتبطة بشكل مباشر ب الDNA ففي حالة تعرض ال DNA للتلف بسبب الكثير من العوامل منها المواد الكيميائية السامة أو الأشعة فوق البنفسجية أو الإشعاع فأن البروتين يقوم بدور مهم هذا إذا كان الضرر الحاصل يمكن اصلاحه فيقوم بتنشيط البروتينات الأخرى لكي تقوم بأصلاح الضرر بينما اذا كان الضرر لايمكن اصلاحه فإنه يعمل على منع الخلايا من الانقسام وهذا يساعد على منع نمو الأورام، ان حدوث الطفرات في بروتين P53 ينتج عنها زيادة في مخاطر الاصابة بسرطان الثدي فهناك الكثير من الطفرات التي تؤدي الى تغيير واحد من الحوامض الأمينية الموجودة في

بروتين P53 وبالتالي تؤدي إلى تكديس البروتين المعيب في الخلايا مما ينتج عنه عدم قيام البروتين بدوره الطبيعي في كبح الأورام . تم التعرف على الطفرة الحاصلة جين P53 تم التعرف عليها في الخلايا الخبيثة أذ توفر تغيرات جوهريّة في 20-30% من جميع أورام الثدي الخبيثة (Soussi & Bérout, 2001).

**3-1-5-2- جين PTEN** : يرمز هذا الجين إلى بروتين Phosphatase and tensin homolog أذ أن حدوث الطفرات في هكذا نوع من الجينات ينتج عنه متلازمة (Cowden's disease) والنساء المصابات بهذه المتلازمة تكون لديهم خطورة الإصابة بسرطان الثدي متزايدة (Mahdi et al., 2015).

**4-1-5-2- طفرة HER2** : لهذه الطفرة تأثير جيني لبروتين يسمى باسم مستقبل عامل النمو البشري عند الإنسان (HER2) Human Epidermal growth factor Receptor 2 , حيث مستقبلات الصحية للـ HER2 هي بروتينات يتم استخدامها عندما تنمو خلايا الثدي وتنقسم أو تستخدم في حالة الاصلاح ، أذ لوحظ في ما لا يقل عن 25% من النساء المصابات بسرطان الثدي أن هذا الجين لا يعمل بشكله الصحيح فإنه يقوم بعملية تعرف بأسم (تضخيم جين HER2) أذ يتم عمل نسخ زائدة عن نفسه تعمل هذه الخلايا الزائدة على صنع الكثير من مستقبلات HER2 وهذا يسمى (بفرط تعبير بروتين HER2) وبسبب هذه العمليات سوف تنمو وتنقسم خلايا الثدي بطريقة غير مسيطر عليها (Katayama et al., 2019)، وان هذا التضخيم يعد سبب رئيسي للإصابة بسرطان الثدي الغازي المنتشر (invasive breast carcinoma) (Masood & Bui, 2000). قياس بروتين HER2 في الخلايا مهم جداً لما له من دور في تقديم المعلومات المفيدة سريرياً وكذلك في تحديد استفادة المرضى من العلاج الكيميائي (Gascon and Hurvitz ., 2011)، ان المرضى اللذين تكون نتيجة فحص HER2 ايجابية يكونون اكثر استجابة للعلاج الكيميائي إذ تم تقليل حالات الوفاة بنسبة 15% (Vogel et al., 2002) هذا النوع من الفحص يستعمل بشكل روتيني ، لأن عامل النمو البشري HER2 يعد عامل تشخيصي قوي يستفاد منه في اختيار العلاج المناسب للمرضى (Wilking et al., 2011). تمتلك الخلايا السرطانية القدرة على الانقسام والانتشار بصورة غير منتظمة في حالة الخلايا الورمية الايجابية لمستقبل عامل النمو البشري 2 مقارنة مع بروتينات HER2 السالبة كما في شكل (2-2) (Gascon and Hurvitz ., 2011).



شكل 2-2: عامل النمو البشري HER2

## 6-2- تصنيف سرطان الثدي Classification Of Breast Cancer

تعتمد أنظمة تصنيف سرطان الثدي على التقييم المرضي للانسجة والذي يشمل النوع والدرجة النسيجية في السنوات الأخيرة تم ضم التعبير عن مستقبلات هرمون الاستروجين ومستقبلات البروجسترون والزيادة في التعبير أو تضخيم مستقبل عامل النمو البشري HER2 وذلك لتحسين نظام التصنيف (Vuong *et al.*, 2014).

### 1-6-2- التصنيف النسيجي المرضي Histopathological Classification

يصنف سرطان الثدي بالمقام الأول من خلال مظهره النسيجي (Makki, 2015) اعتماداً على حجم وشكل وترتيب خلايا سرطان الثدي (American Cancer Society, 2019b)، تشغل الأورام الغدية أكثر من 95% من سرطان الثدي وتعد من أورام الثدي الخبيثة الأكثر شيوعاً (Robbins *et al.*, 2010). ينقسم سرطان الثدي إلى سرطان موضعي (الأقنوي والفصيصي) وأمراض غازية (Vuong *et al.*, 2014)، التي تنشأ من الجزء نفسه من الوحدة الفصيصية للقناة الطرفية (Makki, 2015). تصنف الأنواع السرطانية الرئيسية لسرطان الثدي إلى ما يأتي :

### 1-1-6-2 سرطان الثدي غير الغازي Breast Cancer Non Invasive (in-situe) Carcinoma

يشكل هذا النوع من السرطان يمثل 15-30% من جميع أنواع السرطان (Russo & Russo, 2016). تكون الخلايا السرطانية غير القادرة على الانتشار عبر جدران القنوات أو الفصيصات الموجودة في



أنسجة الثدي المحيطة (American Cancer Society 2014)، إذ يقتصر على المكون الظهاري للثدي (Makki, 2015). يتم تقسيمه حسب موقعه على نسيج الثدي الى :

#### ● سرطان القنوات الموضعي (DCIS) Ductal Carcinoma in- situ

هو تكاثرورمي للخلايا الظهارية في القنوات او الفصيصات ويتميز بزوال النمط الخلوي والنوي والقابلية الخبيثة المحتملة والميل الألزامي للاصابة بسرطان الثدي الغازي مستقبلا (Salman,2021) تمتلك معظمها مجموعة من انماط التطوير التي تصنف بأنها انواع فرعية هي Papillary, Cribriform, Solid, Comedo (Morrissey et al., 2022).

#### ● سرطان الفصيصي الموضعي (LCIS) Lobular Carcinoma in-situ

هو تكاثر الخلايا الدقيقة الموجودة داخل الفصيص بشكل معقول وغير متماسك تنشأ في الوحدة الفصيصية الطرفية (Makki, 2015). لا يحتوي الفحص الاجمالي على خاصية مميزة ويتم تحديده من خلال الصدفة في عينة الثدي او من خلال إجراء خزعة لسبب اخر (Rosai, 2011).

#### 2-1-6-2 سرطان الثدي الغازي (Breast Cancer Invasive (infiltrating) Carcinoma

يدل هذا المصطلح الى النمو الغريب الخبيث للخلايا الورمية التي دخلت جدار القناة وفي السدى (Makki, 2015) تكون معظم سرطانات الثدي غازية أو متسللة بنسبة 81% (American cancer Society,2019b) ويقسم الى :

#### ● سرطان القنوي الغازي (IDC) Invasive Ductal Carcinoma

يكون في قناة الحليب الموجودة بالثدي وينفجر خلال جدار القناة وبالتالي ينتشر الى الانسجة الدهنية للثدي. تم تحديد الكثير من الانواع الفرعية النسيجية بأستعمال العديد من السمات والتي تتمثل بكمية الافراز ونوعها وموقعها ونوع الخلية وكذلك الكيمياء المناعية (Makki, 2015).

#### ● سرطان الفصيص الغازي (ILC) Invasive Labular Carcinoma

يبدأ في الغدة اللبنية (الفصيصات) ويمكن ان ينتشر الى مناطق اخرى من الجسم عادة ماتكون صغيرة او ضخمة (Russo & Russo, 2016).

#### ● سرطان القنوات والفصوص المختلط Mixed Ductal and Lobular Carcinoma

سرطان ثنائي الطور له مميزات خاصة لسرطان الأقفنية الغازية وعلامات خاصة لسرطان الفصيصي الغازي (Russo & Russo, 2016).

#### 2-6-2- التصنيف الجزيئي Molecular Classification

يشكل سرطان الثدي مجموعة غير متجانسة ظاهريا وبيولوجيا وهو من الامراض التي تملك سلوكيات سريرية واستجابة إلى العلاج مختلفة (Feng et al., 2018). يعتمد التصنيف الشكلي وكذلك المعايير السريرية على (الدرجة الانبوية والدرجة النسيجية وكذلك الدرجة النووية والمؤشر الانقسامي وغيرها

من الخصائص) وتكون المعايير المرضية السريرية منها(حجم الورم وتورط العقد الليمفاوية وإذا كان الورم خبيث أم حميد) غير كافية لكي نتنبأ بالأداء الحقيقي للفيزيولوجيا المرضية لسرطان الثدي (Fragomeni *et al.*, 2018; Masood, 2016)، لذا فإن العديد من الدراسات تركز على تحليل الأنماط الجزيئية من أجل وضع هذه الأورام في فئات لكي تساعد المختصين السريريين في تحضير الدراسات الوظيفية والوبائية (Sørliie *et al.*, 2003; Burstein *et al.*, 2015). تم تصنيف سرطان الثدي جزيئياً إلى مجموعات فرعية في بداية الألفية عن طريق العمل الذي قام به كل من Perou و Sorlie وزملاؤه، وذلك على أساس التشابه في التعبير الجيني بأستعمال تقنية cDNA microarray (Perou *et al.*, 2000; Sørliie *et al.*, 2001, 2003). أذ بينت هذه الدراسات بأن هنالك أنواعاً فرعية من سرطان الثدي ذات اختلافات في نمط التعبير الجيني وهذه الاختلافات تعكس النمط الظاهري الفردي فقد تم الكشف عن أنواع فرعية جزيئية ذات علاقة سريرية بالمرض هي - Luminal A (Luminal B - enricher HER 2 - Triple Negativ) (Harbeck, 2019)، يتم فصل الأنواع الفرعية الجزيئية لسرطان الثدي بشكل رئيسي خلال مجموعة جينات مسؤولة للتعبير عن مستقبلات الاستروجين (Estrogen Receptor) وكذلك مستقبلات البروجسترون (Progesterone Receptor) ومستقبل عامل النمو البشري الثاني (HER2) بالإضافة إلى منظم الانتشار (Ki-67) (Lukong, 2017)، الكيمياء النسيجية المناعية مع هذه المؤشرات الحيوية الأربعة (ER, PR, HER2, Ki-67) تعد ذات أهمية في تقسيم الأنماط الجزيئية ومع هذا فالحاجة المتزايدة للتحسين من التقسيم وذلك لمعرفة مخاطر المرض وكذلك لتحديد التشخيص الدقيق ولفهم بيولوجية الورم بشكل دقيق أدت إلى تطور الكثير من الاختبارات متعددة الجينات (Prosingna PAM50, Oncotype DX, Mammaprint) (Harbeck, 2019; Van De Vijver *et al.*, 2002). يعتبر اختبار Mammaprint لكشف نشاط 70 جين، ويستخدم Oncotype DX للكشف عن المرضى الذين لديهم مرحلة سريرية مبكرة من مرض ER+ لتميز النساء التي تملك خطر الإصابة أكثر من خطر التكرار وكذلك الذين قد يستفادون من العلاج الكيميائي المساعد أما اختبار Prosingna PAM50 أنه مصنف للأنواع الفرعية لسرطان الثدي بالإضافة إلى أنه يقيم خطر إصابة المريض أو تكرار المرض بعد سن اليأس وفعالية العلاج الكيميائي المساعد الجديد (Huang *et al.*, 2018; Vieira & Schmitt, 2018). أدى التصنيف الفرعي الجزيئي مع إمكانية التقسيم الطبقي لهذا الورم أدى إلى تغيير النظرة حول سرطان الثدي من خلال فهم أفضل للوظيفية المرضية وكذلك النمط المرضي والتشخيص السريري. (Nascimento and Otoni, 2020).

الأنواع الفرعية الجزيئية لسرطان الثدي هي :



**Luminal A (HR+/HER2-) -1-2-6-2**

يمكن تمييزه بأعتبار (ER+,PR+,HER2+) يعتبر هذا النوع من السرطان شائع جدا مائل إلى إن يكون ابطاً نمو وأقل عدوانية من أنواع السرطانات الفرعية الأخرى ورم Luminal A مرتبط بالتشخيص الذي يكون أكثر ملائمة جزئياً وذلك لأنها تستجيب للعلاج الهرموني عادة (Howlader *et al.*, 2018; Parise & Caggiano, 2017).

**Luminal B (HR+/HER2+) -2-2-6-2**

يمكن تمييز هذا النوع من سرطان الثدي يمكن تمييزه سريريا بأعتبره دائما ايجابيا لـ HER2 ولكن مؤخرا تم تحديده بواسطة كونه ايجابياً بالنسبة لبروتين Ki-67 (مؤشر لعدد من الخلايا المنقسمة بنشاط) و HER2 و Luminal B تكون أعلى درجة وتنمو اسرع قليلا من Luminal A (American cancer society,2019b; American cancer society,2014).

**HER2-enriched (HR-/HER+) -3-2-6-2**

يمثل هذا النوع 15% من كل أنواع سرطان الثدي الغازي عادة ماتكون ER/PR سالبة إلا أن HER2 ايجابية بشكل قوي ، من الممكن أن تكون هذه الأورام عالية الدرجة وتملك ورماً خبيثاً في العقد الليمفاوية (Makki,2015). يميل هذا النوع من السرطانات يميل إلى النمو السريع ولديها تشخيص قوي (American cancer society,2014).

**Basal-like (HR-/HER2-) -4-2-6-2**

تمتلك اسم آخر وهو سلبية ثلاثية وذلك لأن مستقبلات الاستروجين والبروجسترون وحتى HER2 سالبة وتمتلك توقعات سير رديئة مقارنة بالأنواع الفرعية الأخرى، هذا النوع من السرطان يحدث بمعدل الضعف عند النساء السود مقارنة بالنساء البيض في الولايات المتحدة ويصبح شائعا عند النساء المصابات بطفرة جينية BRCA1 (American cancer society,2014; American cancer society,2019b).

**7-2- مراحل سرطان الثدي Breast Cancer staging**

يتأثر تشخيص سرطان الثدي الغازي بشدة بمرحلة المرض أي مدى تفشي السرطان عندما يكون المرض في بدايته ويتم تشخيصه (American cancer sicoty,2017). يستخدم النظام بشكل كثير لتنظيم سرطان الثدي هو نظام يسمى بـ TNM (Lester *et al.*,2012)، هذا النظام الذي وصفته اللجنة الأمريكية المشتركة لمكافحة السرطان هذا النظام الذي ينطبق على الأورام السرطانية الغازية وكذلك الأورام السرطانية الموضعية بدون أو مع التعمق المجهري . تم وضع نظام التصنيف هذا ليوضح خط تكرار المرض وكذلك يستخدم هذا النظام أيضا كوسيلة تشخيص قياسية للمرضى المصابين بسرطان الثدي الذين تم تشخيصهم حديثا (Cabioglu *et al.*, 2019). عند تصنيف مرحلة سرطان الثدي تأخذ

بعين الاعتبار مايلي : حجم الورم والذي يرمز له بـ T، مشاركة العقد الليمفاوية الابطية والتي يرمز لها بـ N ، وكذلك وجود نقائل بعيدة في أجزاء أخرى من الجسم والتي يرمز لها بـ M (Ring & Parton, 2016)، على اساس هذا النظام اذا كانت الخلية السرطانية توجد بطبقة الخلايا التي تطورت ولم تنتشر الى منطقة اخرى فإن مرحلة المرض تكون فقط في الموقع أما إذا تخرق ما وراء الطبقة الاصلية للنسيج هنا يصبح السرطان غازي ويصنف بأنه سرطان محلي أو سرطان بعيداً وذلك على اساس مدى انتشاره بالأنسجة (American cancer sicoty, 2019a). متى ماتم تحديد فئة المرض هل هو من فئة T او فئة N او فئة M بعدها يتم تعيين مرحلة المرض والتي تبدأ من 0-I-II-III-IV وكما موضح في الجدول (2-1) أن تحديد مرحلة الإصابة تمتلك عدد من المعايير لتطوير الورم منها حجم الورم وانتشاره على الأنسجة المحيطة بغض النظر من انتشاره الى الغدد الليمفاوية بالثدي أو حول الثدي وعلى أساس ذلك فقد تم اكتشاف مرحلة سرطان الثدي وكذلك اكتشاف الاستراتيجية المتبعة في العلاج إذ أن معدل البقاء على قيد الحياة دائماً ما يتم حسابه بناء على ملاحظات النساء اللاتي تم علاجهن من السرطان منذ خمس سنوات (American Canser Society, 2016). وهذه المراحل هي :

### 2-7-1-1- مرحلة الصفر The Zero Stage

هذه المرحلة من سرطان الثدي تعني أن خلايا السرطان قد تطورت ولكن لم تملك الوقت الكافي لكي تنتشر إلى أي من الأنسجة المحيطة أو تنتشر إلى الغدد الليمفاوية أو إلى أي عضو آخر، في العادة فإن المرحلة الصفرية تعني ما يطلق عليه بأسم سرطان الاقنية الموضعي أو سرطان الفصيص الموضعي (National Cancer Insitute, 2016)، معدل البقاء على قيد الحياة لهذه المرحلة وخلال خمس سنوات تكون تقريبا 100% (American Canser Society, 2016).

### 2-7-2- المرحلة الاولى The Ferst Stage

هذه المرحلة تكون على قسمين هما Stage 1A وتعني بأن حجم الورم يكون أقل من 2 سم وكذلك أن الورم لم ينتشر بعد إلى أي من الغدد الليمفاوية أو أي عضو آخر ، أما Stage 1B فيعني بأن الورم كان قادراً على تكوين ورم خبيث صغير يتراوح في 1-3 عقد ليمفاوية تقع عند منطقة الابط فقط (National Cancer Insitute, 2016)، معدل البقاء على قيد الحياة في هذه المرحلة وخلال خمس سنوات تكون تقريبا 100% (American Canser Society, 2016).

### 2-7-3- المرحلة الثانية The second Stage

هذه المرحلة تقسم إلى Stage 2A ويقصد بها أن حجم الورم أقل من 2 سم وأن الورم لم يتم اكتشافه ويمتاز الورم بهذه المرحلة بأحد الخصائص التالية أو كلاهما (أن الورم بالفعل قد أنتشر الى مايزيد عن 3 عقد ليمفاوية موقعها تحت الذراع وبذلك تكون نقائل قطرها يزيد عن 2 ملم او ان الغدد الليمفاويه الموجودة في الغدد الثديية تحتوي على نقائل صغيرة، أو أن قطر الورم اكثر من 2 سم وأقل من 5 سم ولا يوجد انتشار في هذه المرحلة إلى الغدد الليمفاويه او إلى أي عضو آخر، أما Stage 2B فتعني بأن

الورم يكون حجمه أكبر من 2 سم وأقل من 5 سم وكذلك الورم لم ينتشر بعد إلى الغدد الليمفاوية أو أي عضو آخر والنقائل التي تم العثور عليها تكون ما لا يزيد عن ثلاث عقد ليمفاوية تقع في الأبط أو/ و تقع في الغدد الثديية ، إلا أنه في هذه المرحلة لم يتم العثور على نقائل في الاعضاء الداخلية. او قد يكون قطر الورم في هذه المرحلة أكبر من 5 سم ولكنه لم ينمو بعد في الجلد أو في جدار الصدر وكذلك لم يشكل نقائل في الأعضاء الداخلية أو الغدد الليمفاوية (Breast Cancer .org,2016)، معدل البقاء على قيد الحياة في هذه المرحلة وهي خلال خمس سنوات يكون حوالي 93% ( American Canser Society ) (2016).

#### 4-7-2- المرحلة الثالثة The third Stage

هذه المرحلة بدورها تنقسم إلى Stage 3A والتي تشير إلى إن الورم عرضه لا يزيد عن 5 سم وكذلك غير منتشر إلى أكثر من تسع عقد ليمفاوية موقعها في الابط أو مشكلة نقائل في الغدد الليمفاوية موقعها في الغدد الثديية ولا تشكل في الاعضاء الداخلية ، أو يكون قطر الورم أكثر من 5 سم وانتشر إلى أكثر من تسع عقد ليمفاوية موقعها تحت الذراع والنقائل تشكلت في الغدد الليمفاوية التي تقع في الغدد الثديية لكن مع هذا ليس هنالك نمو في الجلد او جدار الصدر وكذلك ليس ورم خبيث في الاعضاء الداخليه ، أما القسم الثاني من هذه المرحلة هو Stage 3B ويقصد به بأن الورم يملك الوقت الكافي لكي ينمو في الجلد أو جدار الصدر إلا أنه لا يشكل أي نقائل في الأعضاء الداخلية ،الورم بهذه المرحلة يتميز بأحد الخصائص التالية (لا توجد نقائل في الغدد الليمفاوية , يملك فقط نقائل صغيره تتراوح في 1-3 عقدة ليمفاوية او توجد في النقائل الليمفاوية موقعها في الأبط أو في العقد الليمفاوية موقعها الغدد الثديية والسرطان لا ينتشر أكثر من تسع عقد ليمفاوية موقعها الأبط أو يشكل نقائل في الغدد الليمفاويه للغدة الثديية ) القسم الاخير لهذه المرحلة هو Stage 3C وهذه تعد ورم بغض النظر عن حجمه وتتميز هذه المرحلة بأحد الخصائص التالية (2016, National Cancer Insitute) (يملك نقائل في أكثر من عشر عقد ليمفاوية موقعها تحت الذراع كما توجد نقائل في العقد الليمفاوية الموجودة تحت عظمة الترقوة أو فوقها) معدل البقاء على قيد الحياة في المرحلة الثالثة وخلال خمس سنوات حوالي 72% ( American Canser Society ) (2016).

#### 5-7-2- المرحلة الرابعة The fourth stage

تحدث هذه المرحلة عندما يكون الورم قادرا على أن يشكل نقائل في أعضاء أخرى بغض النظر عن حجمه وفي بعض الحالات تتكون النقائل السرطانية في العظام أو المخ أو الرئتين أو الكبد (National Cancer Insitute ,2016)، في هذه المرحلة يكون معدل البقاء على قيد الحياة خلال خمس سنوات هو 22% (American Canser Society ,2016).

## جدول 1-2: نظام TNM لتصنيف وتحديد مراحل سرطان الثدي

المرحلة	حجم الورم	العقد اللمفاوية	الانتشار	مدى الانتشار	معدل النجاة لخمس سنوات
0	صغير جداً وداخل الغدد	غير مصابة بالسرطان	يقتصر على منطقة الثدي، وليس خارجها	-EV	100%
1	أقل من 2 سم	غير مصابة بالسرطان	يقتصر على منطقة الثدي، وليس خارجها	-EV	98%
2	من 2-5 سم	مصابة بالسرطان	يقتصر على منطقة الثدي، وليس خارجها	-EV	87%
3	من 5 سم فما فوق	مصابة بالسرطان وصل السرطان للعضلات والجلد	يقتصر على منطقة الثدي، وليس خارجها	-EV	61%
4	غير محدد	مصابة بالسرطان	خارج منطقة الثدي إلى أي جزء من الجسم	+++EV	20%

## 8-2- تشخيص سرطان الثدي Breast Cancer Diagnosis

يتطلب تشخيص سرطان الثدي عند النساء الكشف المبكر وكذلك تحديد مراحل سرطان الثدي ومراقبته بشكل دقيق (Ng et al., 2013)، أذ يقتصر تشخيص سرطان الثدي على الفحص السريري والتصوير الشعاعي وكذلك التصوير بالرنين فضلاً عن خزعة أبرة جراحية (خزعة مفتوحة) وعلامات الورم البارزة (Ng et al., 2013).

## 1-8-2 الفحص السريري للثدي Clinical breast examination

يستخدم الفحص السريري للثدي (CBE) للكشف عن تشوهات الثدي وكذلك استخدام خاصية الجس، تبقى خاصية الفحص السريري للثدي تقنية مفيدة وعملية للغاية في الكشف المبكر عن سرطان الثدي بغض النظر ان يقوم بالفحص المريض نفسه ام الطبيب (Saslow et al., 2004).

## 2-8-2 تصوير الشعاعي للثدي Mammography

يتم هذا الاجراء بجرعة ضعيفة من الاشعة السينية مما يتيح تصوير الهيكل الداخلي للثدي (American Cancer Society, 2018).

**3-8-2- التصوير بالرنين المغناطيسي Magnetic Resonance Imaging**

يستخدم هذا التصوير لتكوين صور مقطعية ومفصلة للجسم بأستعمال الحقول المغناطيسية بدلا من استعمال الأشعة السينية إذ يتم تصوير الثدي بأستعمال اختبارات التصوير بالرنين المغناطيسي ويتم وضع المادة (حقنها) في وريد صغير موجود بالذراع يستخدم للكشف عن مرحلة الورم والكشف عن الامراض الاخرى (American Canser Society, 2012).

**4-8-2- خزعة الابرة الاساسية Core Needle Biopsy**

توفر هذه التقنية معلومات تشخيصية دقيقة للورم وكذلك درجة الورم وتستخدم أيضا للتخطيط للعلاج ، استخدام الابرة الكبيرة في الخزعة الاساسية وذلك لأخذ عينات من تغيرات الثدي والتي يتم الكشف عنها بواسطة استخدام الموجات فوق الصوتية أو استخدام التصوير الشعاعي للثدي أو الطبيب المختص (Heslin *et al.*, 1997).

**5-8-2- الجراحة (الخزعة المفتوحة) Surgical (open biopsy)**

من النادر ما نلجئ إلى الجراحة لأزالة كل او جزء من الكتلة وبالتالي الفحص المجهرى لها. وهذه تسمى بالخزعة المفتوحة أو تسمى بالخزعة الجراحية. في بعض الاحيان يلجئ الجراح إلى إزالة المنطقة الغير طبيعية أو يقوم بأزالة الكتلة بالكامل وكذلك ازالة الحواف القريبة من أنسجة الثدي الطبيعية وهذا يطلق عليه بالخزعة الاستئصالية . من الممكن أن يتم ازالة جزء فقط من الكتلة هذا إذا كانت الكتلة كبيرة جدا بحيث لا نستطيع ازالتها بسهولة وهذا يطلق عليه بالخزعة المقطعية ( American Canser Society ) (2012).

**6-8-2- علامات تنبؤية للورم: Tumor Predictive Markers**

من أهم وابرز علامات الورم التي يتم التنبؤ بها لتشخيص سرطان الثدي هي مستقبل عامل النمو البشري وكذلك B-Catenin (Li *et al.*, 2013) فضلاً عن بروتين (Ki-67) وهو رمز مختصر لـ Kiel-67 (Pavlakis *et al.*, 2012) وعامل نمو بطانة الأوعية الدموية vascular endothelial growth factor (VEGF) الذي تنتجه الخلايا التي تحفز تكوين الاوعية الدموية ، ومستضد السرطانات المضغية (CEA) ومستضد السرطان (CA15-3, CA27, CA29 CA549), (Dalamaga *et al.*, ) (2013).

**9-2- عوامل الخطورة : Risk Factor**

تملك النساء واحد أو اكثر من مسببات سرطان الثدي قد لا يصبن بالمرض أبدا ، إلا أن هنالك نساء مصابات بالمرض لا يملكن مسببات خطر معروفة . معظم مسببات الخطر مثل العمر والعرق وهذه لا نستطيع تغييرها إلا أن البعض الاخر يرتبط بعوامل أخرى مسببة للسرطان سواء في البيئة التي تعيش فيها

أو في السلوكيات الشخصية التي تمارس (American cancer society ,2014). ومن المسببات الرئيسية هي:

### 2-9-1- الجنس

تكون النساء معرضات للإصابة بسرطان الثدي أكثر 100 مرة من الرجال. خطر الإصابة بسرطان الثدي عند الذكور أقل بنسبة 1% مقارنة بالأنثى والسبب الرئيسي في ذلك هو كون خلايا الثدي عند النساء تفرز باستمرار هرمونات أنثوية تعزز نمو الخلايا (Mina et al., 2016).

### 2-9-2- العمر

يرتفع معدل الإصابة بسرطان الثدي والوفيات ترتفع مع التقدم بالعمر بشكل عام (American Cancer Society ,2019b) بينما يميل التشخيص ان يكون اسوء بالنسبة للنساء الاصغر سناً وذلك لان سرطان الثدي يكون اكثر عدوانية عند النساء الاصغر سناً (Sariego, 2010).

### 2-9-3- الاستعداد الوراثي

يعتبر العرق هو مسبب مهم للغاية وجوهري يرفع من الإصابة بسرطان الثدي (Kaminska et al ,2015). أظهرت التقارير السكانية أن ارتفاع معدل تشخيص سرطان الثدي لدى النساء البيض مقارنة بالنساء السود كما بينت أن العرق القوقازي هو عامل خطر مستقل لسرطان الثدي (Mina et al., 2016).

### 2-9-4- التاريخ العائلي

لوحظ أن النساء اللاتي يملكن تاريخ عائلي للإصابة بالمرض واللواتي لديهن مؤشر سلبي لطفرة BRCA يكونوا معرضات للإصابة بسرطان الثدي أكثر بحوالي 11 مرة (Momenimovahed & Salehiniya, 2019) إذ ان تأريخ الإصابة بسرطان الثدي المبكر عند الأقارب من الدرجة الأولى هو احد العوامل المسببة لحصول سرطان الثدي في ناقلات BRCA1 وBRCA2 (Narod et al., 2014).

### 2-9-5- كثافة الثدي

تعكس كثافة الثدي كمية الانسجة الليفية والغدية مقارنة بالانسجة الدهنية وهذا يزيد من خطر الإصابة بسرطان الثدي (Nazari and Mukherjee ., 2018).

### 2-9-6- الدورة الشهرية

أن بداية الدورة الشهرية في سن مبكر يرفع من خطر الإصابة بسرطان الثدي وذلك لتعرض النساء لفترات أطول لهرمون الاستروجين (American Cancer Society;2019b)

### 2-9-7- مستوى الهرمونات الذاتية



يتميز سرطان الثدي بأنه شائع عند النساء بعد توقف الطمث أذ أن النساء التي لديها مستوى مرتفعاً من بعض الهرمونات الجنسية الذاتية مثل الاستروجين والتستوستيرون والبرولاكتين (Brown and Hankinson, 2015; Sampson *et al.*, 2017; Tworoger *et al.*, 2013)

### 2-9-8- الحمل

يعد الحمل أحد مسببات سرطان الثدي وله تأثير مزدوج على خطر الإصابة بالمرض (Nicholas *et al.*, 2019).

### 2-9-9- الرضاعة الطبيعية

تقلل الرضاعة الطبيعية لعام أو أكثر من عام من خطر الإصابة بسرطان الثدي فلكل 12 شهر من الرضاعة الطبيعية يقلل خطر الإصابة بنسبة 4% (American cancer society, 2019a).

### 2-9-10- تحديد النسل الهرموني

تعتبر العلاجات الهرمونية واستعمال مانع الحمل الفموي (الاستروجين والبروجسترون) الذي يرتبط بارتفاع خطر الإصابة بسرطان الثدي 20% وخاصة عند النساء التي تبدأ في استعمال هذه الموانع قبل الحمل الأول (Bassuk & Manson, 2015).

### 2-9-11- الإشعاع

يعد أحد مسببات المرض عند التعرض له لدى الأناث التي تكون اعمارهن بين 10-30 عام عندما تأخذ جرعة مرتفعة من العلاج الإشعاعي للصدر، أذ يبدأ خطره في الارتفاع بعد حوالي 8 سنوات من العلاج بالإشعاع ويبقى ارتفاعه إلى أكثر من 35 عام (Schaapveld *et al.*, 2015).

### 2-9-12- الادوية المنشطة للتبويض

ان استخدام هذه الأدوية لاكثر من ستة اشهر يزيد من خطر الإصابة بسرطان الثدي (Taheripanah *et al.*, 2018)

### 2-9-13- الكحول والتبغ

يعتبر استخدام الكحول بنسبة 10 ملم يرفع من خطر الإصابة بالمرض لدى النساء بحوالي 7% إلى 10% وهذه الكمية من الكحول يتم تناولها يوميا (Liu *et al.*, 2015). أما بالنسبة للتدخين وخاصة طويل الأمد قد ينتج منه ارتفاع خطر الإصابة (Gaudet *et al.*, 2013; Gram *et al.*, 2019)

## 2-10- الاختلاف بين الخلايا السرطانية والخلايا الطبيعية Differences Between Cancer and Normal Cell

تختلف الخلية السرطانية عن الخلايا الطبيعية بالكثير من الطرق التي تسمح لها بزيادة عددها ونموها بصورة خارجة عن السيطرة حتى تصبح غازية، وفي هذا الاختلاف سوف تكون الخلايا السرطانية اقل تخصصاً من الخلايا الطبيعية، وهذا على عكس ما موجود في الخلية الطبيعية فالخلايا السرطانية تواصل

وتستمر بأنقسامها بالشكل الذي لا يمكن السيطرة عليه حتى أنها يمكنها إن تتجاهل أي اشارات التي من شأنها بأن تأمر الخلايا عادة بالتوقف عن الإنقسام وتأمرها بأن يبدأ بعملية تعرف بأسم موت الخلايا المبرمج apoptosis الذي غالباً ما يستخدمه الجسم لكي يتخلص من غير المفيد ( Elstrom et al., 2004). فضلاً عن إن الخلايا السرطانية تقوم أيضاً بتغيير عملية التمثيل الغذائي الخاص بها لكي تحافظ على الانتشار الخلوي غير المنظم وتزداد مدة حياتها وذلك لأن الخلية السرطانية تقوم بتحليل لاهوائي للسكر أي أنها تستمد طاقتها من تحلل الجلوكوز الذي بدوره سوف يتحول إلى لاكتات للحصول على الطاقة ثم يليه تخمر اللاكتات حتى عندما يوجد هنالك وفرة من الاوكسجين (Fadaka et al., 2017) هذا فضلاً عن أن الخلية السرطانية أجرى عليها الكثير من التعديلات الجينية والتخليقية اللاجينية والتي من الغالب تكمن هذه التعديلات في تطوير السرطان وتطوير مقاومته للأدوية ( Goodspeed et al., 2016). تمتلك الخلايا السرطانية القدرة على حث نمو الأوعية الدموية الجديدة ( تولد الاوعية الدموية)، ونتاج اشارات G0 وهو من عوامل النمو التي تحفز الخلية على الدخول والتقدم مرة أخرى خلال الخلية ، وكذلك تقوم الخلية السرطانية بوضع اشارات التوقف جانبياً وهذه الاشارات تحث الخلية على توقف الدورة وهذا على العكس عوامل النمو- (Ziyad & Iruela, 2011) (Arispe, 2011).

## 11-2- الالتهام الذاتي : Autophagy

يعد من الأجزاء المهمة لتصدي الجسم للأجهاد ويمكن اعتباره بأنه مادة حقيقية لتحسين الصحة أي كأستجابته للكثير من مصادر التوتر أو الاجهاد الخارجية والداخلية أي أنه يعمل كآلية داعمة وساندة لطول العمر ومنظم للسلامة الخلوية والعضوية (Klionsky et al., 2021)، فعندما يتم الضغط على الخلايا فإن رد فعل الالتهام الذاتي تكون ضرورية كرد فعل تكيفي لتقييد النظام الغذائي وأنواع أخرى من الاجهاد الخلوي، وأن عدم وجود الالتهام الذاتي سوف يرفع من نسبة تعرض الخلية لخطر موت الخلايا (Pattingre et al., 2005). الالتهام الذاتي هو الطريقة التي تحافظ بها الخلية على بقائها والتي تحمي الخلايا من التوتر البيئي والخلوي، ففي ضل وجود قدرة لألتهام ذاتي منخفض هذا يعد دافع للاورام مع احتمال كبير لتحول الورم إلى خبيث وتطوره بشكل تلقائي (Dalby et al., 2010).

**1-11-2- موت الخلايا المبرمج والالتهام الذاتي Programmed cell Death and Autophagy**  
في بعض البيئات البيولوجية قد ينتج الالتهام الذاتي نوعاً اخرأً مستقلاً من موت الخلايا المستقل والذي يعرف بموت الخلايا البلعمية الذاتية أو موت الخلايا المبرمج من النوع الثاني فضلاً عن تحريض الاستتباب في الخلايا الساندة للبقاء على قيد الحياة في ظل الظروف الاساسية والمرهقة ( النوع الاول) ويعد موت الخلايا موت خلايا مبرمج كلاسيكي ، أن الأدوية المضادة للسرطان وخاصة الادوية التي



تنشط الالتهام الذاتي أو موت الخلايا الذاتي autophagic cell death لها أعراض وصفات شكلية وجزئية مميزة ومختلفة من موت الخلايا المبرمج apoptosis والتخر necrosis إذ إن انقباض الخلية والتجزئة النووية وتكثيف الكروماتين كلها مميزات شكلية لموت الخلايا من النوع الأول إذ إن المسار الخارجي الذي يعتمد على مستقبلات موت تنشط CASP8-gene أو يعتمد على المسار الجوهري للميتوكوندريا وهذا بدوره يشمل اطلاق عامل تحفيز موت الخلايا المبرمج (apoptosis-inducing factor) و (cytochrom C) فضلاً عن (Endonuclease G) في العصارة الخلوية (Galluzzi *et al.*, 2012). أن عمليات التطبيقق النهائية للتخر غير معروفة لكنها ترتبط بالطاقة الحيوية الخلية والافراط في انتاج أنواع الأوكسجين التفاعلية (Reactiv oxygen species) وكذلك بنفاذية الغشاء اللايسوسومي lysosomal membrane (Vandenabeele *et al.*, 2010). هنالك ضرورة لمعرفة سلسلة التغيرات الشكلية لموت الخلايا الذاتية (Eberhart *et al.*, 2014) تحدث خلال موت الخلايا الذاتي التعديلات النووية سواء كانت تكثيف الكروماتين أدنى وضوحاً وغير مكتملة ، تنقبض الخلايا ولكن لا تتحلل إلى قطع صغيرة ، ولكن مع هذا قد يحصل التعرض للنزيف وكذلك التعرض إلى (phosphatidyl serine) ومع هذا فإن البلعمة للخلايا التي تحتضر أقل شيوعاً وتحصل بعد موت الخلايا المبرمج (Arandjelovic & Ravichandran, 2015) . يعتبر موت الخلايا الذاتي هو صنف من الموت المبرمج للخلية ويختلف عن التخر إذ يعمل الالتهام الذاتي كوسيلة موت، تم استعمال مصطلح موت الخلايا التلقائي أو الذاتي autophagic cell death لزمن طويل لكي يدل على موت الخلية المستقل والذي يعرف بـ caspase- independent cell death والذي يحدث مع تراكم الجسيم الذاتي (Shen & Codogno, 2011).

## 2-11-2 دور الالتهام الذاتي في سرطان الثدي The Role of Autophagy in Breast Cancer

يعرف الالتهام الذاتي الذي هو عمل خلوي مهم يساعد خلايا السرطان في اكتساب العناصر الغذائية والتخلص من الجزيئات الخلوية الضارة ، للالتهام الذاتي دوراً ديناميكياً في نمو وتطور سرطان الثدي إذ يلعب دوراً مثبطاً للورم في المرحلة المبكرة ولكن له دوراً محفزاً في مراحل الورم اللاحقة ، تم كشف عملية حث الالتهام الذاتي على أنها أحد الوسائل التي تسرع من موت خلايا سرطان الثدي ، أنها وظيفة خلوية تدميرية تؤدي إلى الموت الخلوي عند حصولها بطريقة زائدة (Chong *et al.*, 2021). تمتلك الخلايا الليفية المرتبطة بالسرطان لها دوراً مهماً في تقدم وتطور السرطان الخبيث إذ تحتوي ارومات الخلايا الليفية المرتبطة بالسرطان cancer- associated fibroblast على اعداد أكبر من Beclin1) البروتين المنظم لكل من الالتهام الذاتي وموت الخلايا المبرمج) وكذلك تحويل بروتين LC3-II/I إذ تؤكد أن الالتهام الذاتي CAF يزيد من خلايا سرطان الثدي الثلاثية السلبية (Wang *et al.*, 2017)، إضافة لذلك فقد تفوق العلاج المضاد للسرطان في انعاش الالتهام الذاتي وهذا يؤثر على تطور الخلايا السرطانية

فقد يكون الدمج بين حبس الالتهام الذاتي والعلاج الكيميائي هو طريقة تمنح الخلايا السرطانية سلاسة و ليونة في التمثيل الغذائي وتبيح لها البقاء على قيد الحياة في حالة صرف المغذيات والاكسجين. يعد غزو الورم والنقائل من الصفات الاساسية للأورام الخبيثة والتي ترفع من خطورة الاصابة بالسرطان فعندما تمنع الخلايا السرطانية من العناصر الغذائية والاكسجين فمن المحتمل أن تجتاح المكان ( Mowers *et al.*, 2017)، يزيد الالتهام الذاتي تفشي النقائل وذلك من خلال ضمان بقاء الخلية والتسبب في أن تكون الخلايا نائمة إذا كانت لاتستطيع إجراء تواصل منتظم مع المصفوفة خارج الخلية في مكانها الجديد (Bincoletto *et al.*, 2013)، عندما تواجه الخلايا السرطانية اجهاداً ايضياً وسمياً جينياً نتيجة للتقدم ونتيجة الورم الخبيث ،ويتم تحميل العلاج ،فأن الالتهام الذاتي سوف يتغير إلى عمليات تضخيم الورم بواسطة التاكيد من بقاء الخلايا السرطانية (Kuraishy *et al.*, 2011). قد يؤدي الالتهام الذاتي المفرط الى موت الخلايا نتيجة الاستهلاك الذاتي الناتج من الاجهاد المزمن وزيادة الالتهام الذاتي (Denton *et al.*, 2012) بدلا من حدوث موت الخلايا المبرمج، قد يعطي زيادة في موت الخلايا الذاتي وسيلة علاجية مميزة وفريدة لعلاج السرطان، أدت المادة الكيميائية الجزئية الصغيرة RL71 في زيادة موت خلايا البلعمة الذاتية في خلايا سرطان الثدي الثلاثي السلبي (TNBC) Triple-negative breast cancer وهذا يدل على انه يمكن استعمالها كوسيلة علاج (Gao *et al.*, 2017). في سرطان الثدي اللمعي luminal Breast cancer وفي سرطان الثدي الثلاثي السلبي يظهر أن للبلعمة الذاتية عملاً مزدوج، يتصف موت الخلايا البلعمي بمقدار كبير من السايبتوبلازم المخزون ( Wong *et al.*, 2017). في بعض الاورام التي تعاني من قصور في موت الخلايا المبرمج، يمكن ان يتفاقم الالتهام الذاتي في مراحل نمو وانتشار سرطان الثدي، من جانب أخر قد يعمل الالتهام الذاتي على أدامة وجود الاورام عند تحفيزها (Han *et al.*, 2018). أذ أن مقاومة الخلايا للعلاج وتراجع السرطان تتأثر بشكل كبير بواسطة التواصل المتقاطع ما بين محيط الخلية والورم (Schmid *et al.*, 2018).

## 12-2- الحركيات الخلوية : Cytokine

الحركيات الخلوية هي جزيئات صغيرة تفرزها الخلايا لها تأثير محدد على التفاعل والتواصل بين الخلايا وتنتجها الكثير من الخلايا الا ان المنتج الرئيسي هو الخلية التائية المساعدة والبلاعم (Jun- Ming and Jianxiong, 2007) يساعد في تنظيم المناعة والالتهابات وتكوين الدم (Lyon *et al.*, 2008)، والاستجابة للعدوى (Dinarello, 2000). تحتوي الحركيات الخلوية على الكثير من الأسماء الأخرى مثل Lymphokine ( الحركي المفرز من الخلايا الليمفاوية) ، و Monokine (الحركي المنتج من monocyte) ، و Chemokine (الحركي الذي يفرز عن طريق الأنشطة الكيميائية) و interleukin (الحركي المنتج من خلية واحدة من الكريات البيض وتأثر على الخلايا البيض الأخرى) (Jun-Ming and Jianxiong, 2007). يكون التصنيف الاكثر شيوعاً للحركيات

الخلوية هو الحركي المؤيد للالتهاب والحركي المضاد للالتهابات، أذ يعزز الحركي المؤيد للالتهاب استجابة الالتهاب (Lyon *et al.*, 2008). إذ يعد TNF- $\alpha$  حركي مؤيد للالتهاب له دور مركزي في تدمير الأنسجة وتفرز من نوع مختلف من الخلايا مثل الوحيدات ، الضامة ، الخلايا المتغصنة والأرومة الليفية (Wu *et al.*, 2022) كذلك يفرز IL-8 من قبل العديد من الخلايا منها البلاعم والخلايا البطانية ويعد عامل جذب كيميائي وعامل قوي في تكوين الأوعية الدموية للورم (Gonzalez-Aparicio & Alfaro, 2022)، بينما TGF-1 $\beta$  هو الشكل السائد لـ TGF- $\beta$  الذي ينظم العديد من الوظائف الخلوية بما فيها تكاثر الخلايا والتمايز والهجرة (Travis and Sheppard, 2014) يتم انتاجه من قبل العديد من الخلايا بما فيها الخلايا الضامة على شكل حركي مرتبط بأثنين من عديد الببتيدات هما latent TGF- $\beta$ 1 binding protein (LTBP) و-latency associated peptide (LAP) عند انقسام هذه البروتينات يتحرر TGF-1 $\beta$  يربط مستقبلات سطح الخلية ويبدأ بأرسال الاشارات بين الخلايا (Li *et al.*, 2022).

## 1-12-2- العلاقة بين عامل نخر الورم ألفا وسرطان الثدي Correlation between Tumor Necrosis Factor alpha (TNF- $\alpha$ ) and Breast Cancer (BC)

يعد TNF- $\alpha$  من الحركيات الخلوية المؤيدة للالتهاب أذ يشارك في جميع مراحل تطور سرطان الثدي مما يؤثر على تكاثر خلايا الورم وبقائها، يتم افرازه بشكل رئيسي بواسطة الخلايا البلعمية المرتبطة بالورم ويفرز كذلك عن طريق الخلايا السرطانية نفسها (Cruceriu *et al.*, 2020). كثيرا ما يسبق سرطان الثدي عملية التهاب تتميز بعامل نخر الورم (TNF) والذي يوجد على شكل حركيات خلوية منشطة للالتهابات، التي لها تأثير مباشر على تطور المرض أذ تم وصف الالتهاب في المقام الأول بأنه بيئة مواتية لتطور الورم وتعد متغيرات هذا السيتوكين ، ومستقبلاته ، ووجود تعدد الأشكال ، وآثارها على الأنماط الظاهرية المختلفة لسرطان الثدي كلها عوامل مهمة ، فعندما يتعلق الأمر برعاية سرطان الثدي ، يمكن لعامل نخر الورم وحده أو بالاشتراك مع العلاج الكيميائي والعلاج الإشعاعي أن يعمل كعامل مساعد (Martínez-Reza *et al.*, 2017)، تم تحديد عامل نخر الورم ألفا في الأصل في مصل الحيوانات المعالجة بعديد السكريد الشحمي كوسيط لنخر السرطان ويتم توفيره بواسطة الخلايا المناعية وغير المناعية والخلايا السرطانية (Abbas *et al.*, 2014). يعتبر TNF- $\alpha$  عبارة عن سيتوكين هو جزء من عائلة TNF المكونة من 19 بروتيناً وينشط الوظائف البيولوجية المختلفة ( التكاثر، التمايز) ، كما أنه يعدل الاستجابة المناعية والالتهابات في الأنسجة والأعضاء المختلفة ( Desplat-Jégo *et al.*, 2014). كما أن لـ TNF- $\alpha$  تأثيراً كبيراً على تطور سرطان الثدي قد يعزى ذلك إلى قدرته على التحكم في الإشارات إذ يتضمن التحكم في التعبير الجيني عدداً من المسارات، في سرطان الغدد الليمفاوية ، والساركوما الليفية ، وسرطان الغدد الثديية من جين TNF- $\alpha$  (Pileczki *et al.*, 2012).

## 2-12-2- العلاقة بين الانترلوكين وسرطان الثدي (IL-8) and Breast cancer (BC)

يعد من الحركيات الخلوية المحرصة للالتهاب يتم افرازه بشكل رئيسي عن طريق الخلايا الوحيدة والخلايا البطانية كما يمكن للخلية السرطانية ان تنتجها بنفسها وبالتالي يلعب دورا مهما في تكوين الاوعية الدموية وتطور الورم والهجرة وكذلك تسهيل الهروب من الجهاز المناعي (Sheikhpour, 2017). يجذب بشكل أساسي العدلات ويمكن التعرف عليه من خلال إطلاق الإنزيمات التي تسبب تدهور الأنسجة الضامة ، تشترك انزيمات اللايسوسومية مع الحركيات الخلوية الأخرى ، وخصائص تسلسل الحمض النووي التي تنسق المسارات التنظيمية المشتركة (French *et al.*, 2017). يحدث إنتاج IL-8 في ظل وجود استجابة التهابية ناتجة عن الالتهاب مثل عديدات السكاريد الدهنية (LPS) و IL-1 و TNF-a والتي تنظم جميعها بقاء الخلية وموت الخلايا المبرمج والأنشطة الأيضية (Campbell *et al.*, 2013). يمثل IL-8 علامة محتملة للاستجابة الالتهابية التي يمكن اكتشافها مبكراً خلال 6 ساعات من الإصابة ويظل مرتفعاً لمدة 24-48 ساعة في الأمراض الالتهابية (Volpin *et al.*, 2014). يمكن أن يكون IL-8 عاملاً رئيسياً في التسبب في تلف ثانوي للدماغ ، تم العثور على علاقة بين ارتفاع معدلات الوفيات وزيادة مستوى IL-8 في السائل النخاعي بعد إصابة كبيرة في الرأس (Morganti-Kossmann *et al.*, 1997). إذ إن بعض الحركيات الخلوية المسببة للالتهابات ، بما في ذلك IL-8 في المجموعات الشديدة والمتوسطة من مرضى الصدمات ، يملكون زيادة كبيرة في مستويات IL-8 في المرضى المصابين مقارنة بالأشخاص الأصحاء تمت الإشارة إلى زيادة IL-8 و IL-6 و TGF-B وانخفاض IL-4 كمؤشرات حيوية محتملة بعد الصدمة. يمكن أن يكون المستوى العالي من الحركيات الخلوية المؤيدة للالتهابات وتقليل الحركيات الخلوية المضادة للالتهابات خلال المرحلة الحادة من الصدمة سبباً لمتلازمة الاستجابة الالتهابية الجهازية يمكن أن يؤدي ذلك إلى بعض المشكلات الصحية الخطيرة مثل فشل الأعضاء المتعددة ومتلازمة الضائقة التنفسية الحادة (Volpin *et al.*, 2014).

### 2-12-3- العلاقة بين عامل النمو المحول وسرطان الثدي Correlation Between Transforming Growth Factor (TGF- $\beta$ ) and Breast Cancer (BC)

يمثل عامل النمو المحول بيتا (TGF-beta) هو حركي خلوي موجود في المصفوفة خارج الخلية، تشمل TGF- $\beta$  عائلة مكونة من 33 عضوًا يمكن أن تلعب دورًا مهمًا في الحفاظ على تنظيم تكاثر الخلايا الليمفاوية والتمايز والبقاء على قيد الحياة، لدى TGF- $\beta$  مستقبلان ، مستقبل عامل النمو المحول (TGF- $\beta$  RI) ومستقبل عامل النمو المحول (TGF- $\beta$  RII) (Shi et al., 2011) يلعب TGF- $\beta$  دورًا مهمًا في تنظيم تمايز خلايا الجهاز المناعي ووظيفتها بعد إصابة الأنسجة، يمكن أن يكون بمثابة محفز أو مثبط للخلايا البيض اعتمادًا على ظروف الحركي الخلوي (Dobaczewski et al., 2011). يتراوح مستوى المصل الطبيعي لـ TGF-1 $\beta$  ( 1-33 ) نانو غرام / مل، المتوسط (16) نانو غرام / مل (Czarkowska-Paczek et al., 2006).

يمكن أن ينظم TGF-1 $\beta$  بدء الاستجابات الالتهابية وحلها عن طريق تنظيم الانجذاب الكيميائي ، والتنشيط ، وبقاء الخلايا الليمفاوية ، والخلايا القاتلة الطبيعية ، والخلايا المتغصنة ، والضامة ، والخلايا البدينة ، والخلايا المحببة (Wrzesinski et al., 2007). من ناحية أخرى ، يمنع TGF-1 $\beta$  وظيفة الخلايا التائية من خلال قمع IL-2 (Kehrl et al., 1986). كما يلعب TGF-1 $\beta$  دور مهم في تمايز الخلايا والهجرة ونمو الورم إذ ارتبطت التراكيز المرتفعة من TGF-1 $\beta$  بتطور سرطان الثدي (Krishna et al., 2020). أفاد Witsch وفريقه أن TGF-1 $\beta$  يثبط تطور أمراض المناعة الذاتية دون التأثير على وظيفة الخلايا المناعية الطبيعية لمسببات الأمراض ويعمل كمثبط للورم. ومع ذلك ، ترتبط المستويات المرتفعة من TGF-1 $\beta$  بتطور السرطان والورم الخبيث (Witsch et al., 2010).

## الفصل الثالث

**المواد وطرائق العمل Materials and Methods**

## Materials and Methods

## 3-المواد وطرائق العمل

## Materials

## 3-1-المواد

## 3-1-1- الاجهزة والمعدات المستعملة Equipment's and Instruments

جدول 3-1: الاجهزة و المعدات المستعملة

المنشأ	الشركة	اسم الجهاز او المادة
Japan	Tiyoda	Automatic Tissue Processor
Estuarine	Micros MCX 100 LCD	Microscope- Micros
China	Leitz-Wetzlar	المشراح اليدوي الدوار Rotary Microtome
China	Inter Leaved	أغطية شرائح cover slides
China	REF	انابيب ايندروف Tubes Eppendorf
China	Zahrat alrawan	انابيب اختبار EDTA
Jordan	AFCO	أنابيب جل
Turkey	Ercelic	ثلاجة Refrigerator
Germany	Systemex	جهاز Systemex
Germany	Human	جهاز الاليزا ELISA reader
Germany	-----	جهاز الطرد المركزي الدقيق Micro centrifuge
Japan	Tiyoda	جهاز توزيع الشمع Dispenser Wax
Japan	-----	جهاز رج الانابيب Tube vortex
Germany	Heraeus	الحاضنة Incubator
Germany	ThermoLab Industries	حمام مائي Water bath
Germany	Bermod	شرائح زجاجية Slides
Egypt	Tank	صندوق ثلج
China	CleanMed	قطن
Estuarine	Micros MCX 100 LCD	كاميرا مجهر camera Microscope
Malaysia	Apollo	كفوف طبية
China	ALLE	محاقن طبية Disposable Syringes

**3-1-2- المواد الكيميائية : Chemicals**

جدول 3-2: المواد الكيميائية المستعملة

المنشأ	الشركة المصنعة	المواد الكيميائية
England	Bio SB	Di Amino Benzidine
England	BDH	صبغة الايوسين Eosin stain
Switzerland	Fluke	صبغة الهيماتوكسولين Hematoxyline stain
England	BDH	الفورمالين Formalin
England	G.C.C.	كحول الايثانول Ethanol
India	Mundk	كندا بلسم Canada balsam

**3-1-3- عدد المختبر : Laboratory kit**

جدول 3-3: مجموعة الاليزا والكيمياء المناعية

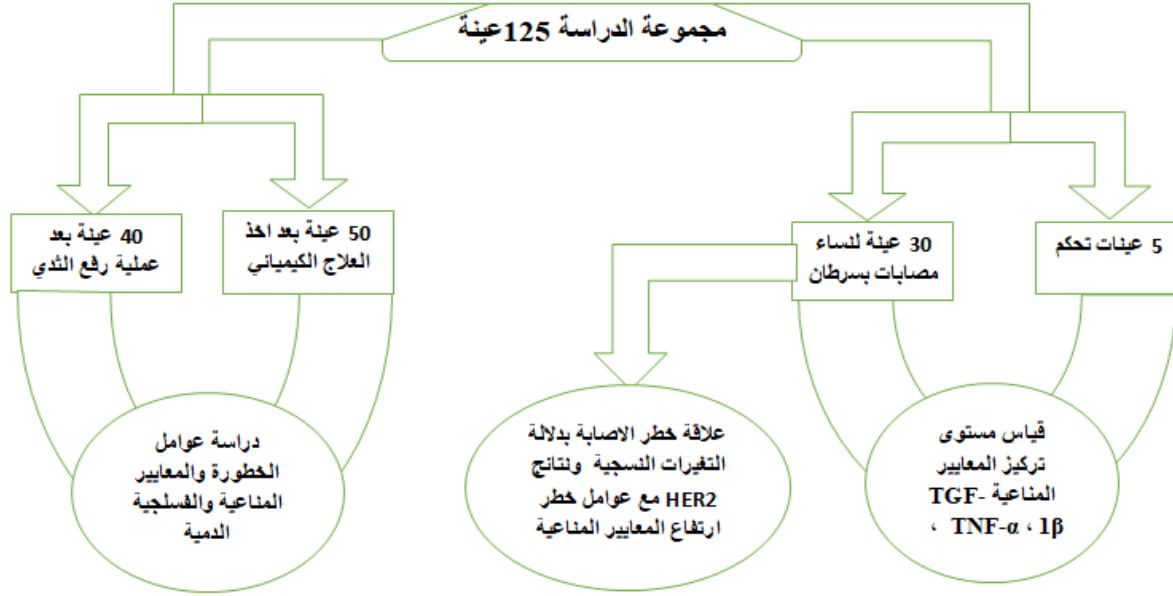
المنشأ	الشركة المصنعة	Kits
Austria	Thermofisher	TNF- $\alpha$
Austria	Thermofisher	TGF-B
Austria	Thermofisher	IL-8
Germany	Zytomed system	HER2

**3-2- تصميم التجربة : Experimental Design**

أجريت هذه الدراسة في مستشفى الحسين التعليمي في محافظة المثنى من شهر تشرين الاول لسنة 2022 ولغاية شهر شباط لسنة 2023 وقد شملت الدراسة 125 امرأة مصابة بسرطان الثدي قسمت إلى 50 عينة من النساء المصابات بسرطان الثدي بعد أخذ العلاج الكيميائي و40 عينة من النساء المصابات بعد استئصال الثدي استخدمت لدراسة عوامل الخطورة وكذلك المعايير المناعية الدموية (WBC, LYMBH, MONO, BASO, MPV) والمعايير الفسلاجية الدموية (RBC, HGB, PLT, MCV, MVH) إضافة الى 35 عينة تضمنت 5 عينات للنساء سليماً لايعانن من أي من الأمراض الألتهابية أو أمراض مزمنة أخرى و30 عينة من النساء المصابات بسرطان الثدي استخدمت لقياس مستوى تركيز المعايير المناعية IL-8, TNF- $\alpha$ , TGF-1 $\beta$  وكذلك دراسة علاقة خطر الإصابة بدلالة التغيرات النسجية ونتائج HER2 مع عوامل خطر ارتفاع المعايير



المناعية TGF-1 $\beta$  , TNF- $\alpha$  , IL-8 هذا فضلاً عن مجموعة من العينات النسجية استخدمت لدراسة التغيرات النسجية التي تجري على النسيج عند اصابته بسرطان الثدي ومقارنتها بالنسيج السليم .



شكل 1-3: تصميم التجربة.

### 3-3- طرائق العمل

#### 1-3-3- جمع عينات الدم : Collection of blood samples

تم سحب 5 مل من الدم الوريدي من النساء المصابات بسرطان الثدي بأستعمال محاقن طبية بعدها تم نقل 3 مل من الدم الى انابيب الجل وتركت لمدة 30 دقيقة عند درجة حرارة الغرفة ثم فصل المصل بأستعمال جهاز الطرد المركزي بعدها وضع المصل في أنابيب ابندروف ويخزن في 20 ° م لحين الاستعمال حيث تم تمييز جميع العينات برقم تسلسلي وبأسم الشخص المصاب أما بالنسبة الى 2 مل المتبقي من الدم فتم وضعه في انابيب اختبار حاوية على مادة مانعة للتخثر EDTA tube بعدها يتم وضع الانابيب على جهاز مزج الدم لكي يمنع تخثر الدم و بعدها ينقل الى جهاز Sysmex لأجراء اختبار الدم الكامل .

#### 2-3-3- أختبار تعداد الدم الكامل Complete Blood Count Test(CBC)

تم حساب الدم بالجهاز والمتضمن حساب كل من : أعداد كريات الدم البيض (WBC) , اعداد كريات الدم اللمفية (LYMPH) , خلايا وحيدة النواة (MONO) , اعداد كريات الدم البيض القاعدية (BASO) , متوسط حجم الصفائح الدموية (MPV) , اعداد كريات الدم الحمراء (RBC) , كمية هيموغلوبين الدم (HGB) , اعداد الصفائح الدموية (PLT) , حجم كريات الدم الحمراء (MCV) , متوسط وزن كمية هيموغلوبين الدم (MCH).

**4-3- التحضيرات النسجية Histological preparations**

تم جمع عينات الأنسجة من المريضات المصابات بسرطان الثدي وغير مصابات من مختبر الأنسجة وقد أجرى عليها الفحص النسجي وذلك باخذ خزعة نسجية وتم تحضير المقاطع النسجية حيث أجريت عليها سلسلة من العمليات المتتالية تم حفظ عينات الدراسة في البداية بعد استئصالها في محلول الفورمالين بتركيز 10% (فورمالين 38% 10 مل في 90 مل ماء حنفية) وبعد 48 ساعة استخرجت من الفورمالين وغسلت عدة مرات بالماء بعدها أجريت عليها سلسلة من العمليات اعتماداً على الطريقة الموصوفة في (Suvarna *et al.*, 2013).

**1-4-3- الانكاز والترويق Dehydration and Clearing**

تم سحب الماء من النسيج وذلك بتمرير العينات في سلسلة تراكيز تصاعديّة من الكحول الايثيلي (70%، 80%، 90%، 100%، 100%) ولمدة ساعتين في كل تركيز لكل تركيز باستعمال جهاز Processor tissues بعدها روقت النماذج بوضعها في الزايلين لمدة عشر دقائق.

**2-4-3- الارتشاح Infiltration**

بعد الانتهاء من عملية الترويق نقلت النماذج الى قناني زجاجية حاوية على خليط من شمع البرافين Paraffin wax ذي درجة انصهار 57-60°م المنصهر والمرشح والزايلين بنسبة 1:1 لمدة نصف ساعة داخل فرن كهربائي درجة حرارته 60°م وذلك لإبقاء الشمع منصهراً ولضمان تمام عملية التشريب الكامل للنماذج بالشمع نقلت الى قناني اخرى حاوية على شمع البرافين داخل الفرن ايضاً لمدة ساعتين ثم نقلت مرة أخرى إلى قناني أخرى حاوية على شمع البرافين لمدة ساعتين ايضاً.

**3-4-3- الاسجاء Embedding**

تم عمل قوالب من الشمع حاوية على نماذج العينات وذلك بصب الشمع في قوالب حديدية خاصة طمرت فيها النماذج وتركت في درجة حرارة المختبر لتتصلب ثم فصلت عن القالب وحفظت حتى وقت تقطيعها.

**4-4-3- التشذيب والتقطيع Trimming and Sectioning**

تم استعمال جهاز المشراح اليدوي الدوار Rotary Microtome لتقطيع النماذج وبسمك 5 مايكروميتر، ثم حملت أشرطة المقاطع على شرائح زجاجية Slides نظيفة بعد أن وضعت في حمام مائي درجة حرارته 45-50°م لمدة دقيقة-دقيقتين لضمان فرش المقاطع بعدها تركت على صفيحة ساخنة Hot Plate لتجف بدرجة حرارة 37°م .

**5-4-3- التلوين Staining**

استعملت الصبغات التالية لتلوين المقاطع النسجية :

**1-5-4-3 صبغة هيماتوكسيلين هارس Harris' Hematoxylin**

صبغة قاعدية عام استعمال لتلوين النواة بلون ازرق غامق Dark blue ، مكوناته هي :

ت	المادة	الكمية
1	مسحوق الهيماتوكسلين	2.5 غم
2	كحول ايثيلي مطلق	25 مل
3	او شب الامونيا $AIK(SO_4)2.12H_2O$ شب البوتاسيوم $NH_4AI(SO_4)2.12H_2O$	50 غم
4	ماء مقطر دافئ	500 مل
5	Red mercuric oxide أو أكسيد الزئبق الأحمر	1.25 غم
6	Glacial acetic acid حامض الخليك الثلجي	20 مل

حضر الصبغة حسب الخطوات التالية واعتمادا على (Suvarna *et al.*, 2013) :  
اذيب الهيماتوكسلين بالكحول المطلق ثم اضيف إليه الشب المذاب بالماء المقطر الدافئ وضع المزيج على النار حتى الغليان ثم اضيف إليه أكسيد الزئبق الأحمر ، برد مباشرة بوضع الدورق الذي يحوي المزيج بالماء البارد واضيف إليه حامض الخليك الثلجي ورشح الخليط قبل الاستعمال.

### 2-5-4-3 صبغة الايوسين الكحولي Eosin stain

حضر الملون حسب الخطوات التالية واعتمادا على (Suvarna *et al.*, 2013) :

ت	المادة	الكمية
1	مسحوق الايوسين	1 غم
2	كحول ايثيلي بتركيز 70%	99 مل
3	Glacial acetic acid حامض الخليك الثلجي	1 مل

اذيب الايوسين في الكحول بشكل جيد ثم اضيف اليه حامض الخليك الثلجي ورشح قبل الاستعمال في اليوم التالي.

لونت المقاطع النسجية باستعمال ملون الهيماتوكسلين ايوسين وكما يلي:

- 1- وضعت المقاطع النسجية داخل فرن بدرجة 60°م لمدة خمس دقائق ثم ازيل الشمع من الشرائح باستعمال الزايلين وعلى مرحلتين ولمدة خمس دقائق لكل مرحلة ثم مررت بسلسلة تنازلية من الكحول الايثيلي ابتداءً (100%، 100%، 90%، 80%، 70%) لمدة خمس دقائق لكل تركيز .
- 2- وضعت المقاطع النسجية في ملون الهيماتوكسلين هارس ولمدة خمس دقائق .
- 3- غسلت بالماء الجاري لمدة عشر دقائق.
- 4- لونت بملون الايوسين لمدة سبع دقائق.
- 5- غسلت بالماء المقطر لمدة دقيقتين.

6- نقلت بعدها إلى سلسلة تصاعديّة من الكحول الايثيلي (70% ، 80% ، 90% ، 100% ، 100%) ولمدة دقيقتين في كل تركيز ما عدا التركيز الأخير وضعت فيه لمدة خمس دقائق ثم روقت بالزايلين بمرحلتين في كل مرحلة لمدة ثلاث دقائق .

### 3-4-6- الارساء Mounting

بعد اكمال خطوات التلوين بالملونات المختلفة أجريت عليها عملية التحميل باستعمال كندا بلسم لتثبيت غطاء الشريحة ثم تركت على صفيحة ساخنة لتجف لتكون جاهزة للفحص *Suvarna et al., 2013*.

فحصت الشرائح الزجاجية بواسطة المجهر الضوئي نوع Micros ياباني المنشأ تحت قوة التكبير (1000x, 400x, 100x) بعدها صورت الشرائح باستخدام كاميرا تصوير فوتوغرافي موصلة بالمجهر. وتم فحص الشرائح النسجية وتشخيص نوع المرض من قبل المختصين بالأمراض النسجية *Histopathology*.

### 3-5- الكيمياء النسجية المناعية (IHC) Immunohistochemistry

الكيمياء الهيستولوجية المناعية هي تقنية لتحديد المستضدات الخلوية أو الأنسجة عن طريق تفاعلات المستضد مع الجسم المضاد. يكتمل تلوين IHC باستخدام الأجسام المضادة التي تحمل علامات الإنزيم (immunoperoxidase) لتحديد البروتينات. يكون الجسم المضاد الثانوي متفاعلاً ضد الجسم المضاد الأولي الذي يرتبط بواسم إنزيم. أخيراً ، يتم تحديد لون التفاعل عن طريق ترسيب الكروموجين ، وعادة ما يكون Di Amino Benzidine (DAB) (اللون البني) الذي يتفاعل معه الإنزيم (Kabiraj et al., 2015)

### طريقة العمل:

- 1- تقطيع النسيج بالمشرّاح اليدوي الدوار Rotary Microtome بسمك 3-5 مايكروميتر بشكل مقاطع شريطية ووضع هذه المقاطع في حمام مائي بدرجة حرارة 45-50م ، نقلت بعد ذلك بواسطة شرائح زجاجية نظيفة ووضع في oven لمدة ساعة واحدة .
- 2- تم ازالة البارافين من الشرائح وترطيبها بتراكيز تنازلية (95% - 100%) من الايثانول والماء المقطر
- 3- تم أسترجاع المستضد بواسطة المعالجة الحرارية عند 95 درجة مئوية في حمام مائي لمدة 40 دقيقة ثم تترك الشريحة لتبرد في درجة حرارة الغرفة
- 4- حجب مواقع الارتباط غير المحددة
- 5- ربط الأجسام المضادة الأولية

- 6- الارتباط مع الاجسام المضادة الثانوية التي تحتوي على Biotinylated
- 7- استخدام طريقة الكشف peroxidises- antiperoxidase ، avidin biotin conjugates ، peroxidises complexes
- 8- تم إضافة ركيزة كروموجين والتي عادة ماتكون DAB.
- 9- تم تجفيف الشريحة وتغطيتها بغطاء الشريحة Cover.
- بعد ذلك تصبح الشريحة جاهزة للتشخيص ومعرفة نوع ال HER2 هل هو ايجابي ام سلبي من قبل الشخص المختص

### 3-6- مبدأ عمل الاليزا ELISA

قدرت مستويات TNF- $\alpha$ , IL-8, TGF-1 $\beta$  بتقنية الاليزا ELISA ، والتي هي تعد من أنزيمات الطور الصلب (Enzyme Solid phase) للمعايرة الدقيقة (التقدير الكمي المناعي الدقيق) Microtiterplate Wells حيث تستخدم الأجسام المضادة وحيدة النسيلة مباشرة ضد محددة مستضدية معينة للـ TNF- $\alpha$ , IL-8, TGF-1 Wells ، حيث ترتبط العينات مع الاجسام المضادة المغلفة لسطح الحفر Specific إذ تحتوي الصفحة على 96 حفرة (Wells) كل منها مغطى بالمستضد النوعي (antigen) المرتبط بالسطح الصلب (Solid phase) للجدار الداخلي، هذا الاختبار يعتمد على مبدأ عمل إضافة النموذج Sample المراد تحديد وجود الضد النوعي سيؤدي إلى التصاقه بالجدار الداخلي ، بعدها تغسل الحفر باستعمال محلول الغسل (Working wash solution) الذي سيؤدي إلى إزالة الجزء غير المرتبط من النموذج أما إضافة محلول الارتباط (Revelation solution) سيؤدي إلى ارتباط conjugation النموذج مناعيا مع تلك العوامل مكون ما يسمى معقد الشطيرة (Sandwich complex) . بعد مدة الحضانة تغسل الحفر مجددا لإزالة محلول الارتباط غير المقترن تتبعها خطوة إضافة المادة الأساس (Substrate) إلى الحفر والتي تؤدي بتفاعلها مع محلول الارتباط إلى ظهور كاشف لوني والذي يظهر بعد الأضافة والحضانة . يتم إيقاف التفاعل بإضافة محلول الأيقاف (Stop solution) إذ يؤدي هذا المحلول إلى إيقاف التفاعل وتغيير اللون . بعدها يتم قياس تركيز TNF- $\alpha$ , IL-8, TGF-1 $\beta$  على الطول الموجي 450nm حيث تتناسب شدة اللون الظاهر طرديا مع كمية العامل المراد قياس تركيزه.

### 3-6-1- تحضير الكواشف Reagents preparation :

1. المحلول القياسي Standard : حضر بإضافة المحلول القياسي Standardb مع (1مل) من الماء المقطر Distilled water .
2. محلول السيطرة Control: خفف بإضافة محلول السيطرة Control مع (1مل) من الماء المقطر Distilled water .

3. محلول تخفيف العينة Specimen diluents : خففت العينة بإضافة ما موجود في العبوة vial إلى (1 مل) من الماء المقطر Distilled water .
4. محلول الغسل Working wash solution: حضر محلول الغسل Wash solution بإضافة 199 مل من الماء المقطر إلى 1 مل (عبوة واحدة vial) من Wash solution بالتخفيف إلى (x200) باستخدام المازج Magnetic stirrer للخلط أو التجانس ويكون استعماله أنياً.
5. محلول الارتباط Revelation solution: حضر عن طريق إضافة 0.2 مل من Chromogen إلى 6 مل من المادة الأساس الدائرية Substrate buffer المتكونة من بيروكسيد الهيدروجين الذائب الدائري (acetate/citrate buffer).

### 2-6-3- طريقة عمل TNF- $\alpha$ , IL-8, TGF-1 $\beta$

#### procedure TNF- $\alpha$ , IL-8, TGF-1 $\beta$ :

1. تم تحضير الكواشف وتركها في مكان نظيف تحت درجة حرارة الغرفة.
2. ثبتت الصفيحة Plate على مكان مستوي.
3. تم إضافة 100 مايكروليتر بأستعمال الماصة الدقيقة Micropipette من دارئ الحزن Incubation buffer إلى كل حفرة Well .
4. أضيف 100 مايكروليتر من المحلول القياسي (Calibrators) ، محلول السيطرة (Control) ، العينات (Sample) إلى كل الحفر Wells.
5. أضيف 50 مايكروليتر من محلول الارتباط conjugate إلى كل حفرة Wells.
6. تم حضن الصفيحة لمدة 2 ساعة تحت درجة حرارة الغرفة محمول على هزاز الاطباق المناعية (Shaker) عند  $\pm 700 \text{ rpm}$  .
7. أزيل السائل الزائد من كل حفرة .
8. تم غسل الصفيحة ثلاث مرات خلال إضافة 0.4 مل من محلول الغسل إلى كل حفرة وكذلك خلال إزالة كل المكونات من الحفر.
9. أضيف 200 مايكروليتر من محلول الارتباط المحضر حديثاً إلى كل حفرة لمدة 15 دقيقة بعدها يتم غسل الحفر.
10. تم حضن الصفيحة لمدة 30 دقيقة تحت درجة حرارة الغرفة محمول على هزاز الاطباق المناعية Shaker عند  $\pm 700 \text{ rpm}$  بالظلام
11. أضيف 50 مايكروليتر من محلول الايقاف (Stop solution) إلى الحفر.
12. يقرأ طيف الامتصاصية عند طول موجي 450nm .

**3-7- التحليل الاحصائي Statistical Analysis :-**

أجري التحليل الاحصائي لجميع العينات المدروسة بأستعمال برنامج التحليل الاحصائي SPSS v23 وبأستعمال اختبار مربع كاي chi-square وعند مستوى الاحتمالية (0.05) بهدف معرفة الفروق المعنوية بين المعايير المدروسة .

## الفصل الرابع

## Results and Discussion      النتائج والمناقشة



## 4- النتائج والمناقشة Results and Discussion

## 1-4 - الدراسة المناعية Immunological study

## 1-1-4 - تعداد الدم الكامل : Complete blood count (CBC)

## 1-1-1-4 - المعايير المناعية الدموية لنساء مصابات بسرطان الثدي بدلالة المعيار الكيموحيوي (Her2) بعد أخذ العلاج الكيميائي

أظهرت نتائج الجدول (1-4) أن أعداد WBC لدى النساء المصابات بسرطان الثدي اللاتي ظهر لديهن HER2- ( $4.5227 \pm 0.232$ ) بالمقارنة مع النساء المصابات اللاتي ظهر+HER2 إذ سجلت الأعداد ( $7.8680 \pm 0.315$ ) وبوجود فرق معنوي بمستوى الاحتمالية ( $P \leq 0.05$ ) وهذه النتيجة توافقت مع دراسة (Xue et al., 2018) إذ ذكر أن زيادة العدد الاجمالي للـ WBC تحدث نتيجة حالات عدوى أو نزيف أو أورام خبيثة وما إلى ذلك إذ أن هذه الزيادة سوف تؤدي إلى كسر التوازن في الخلية مما يؤدي الى حدوث تفاعل التهابي يتطور نحو ورم .

كما اظهرت نتائج الجدول (1-4) أعداد LYMPH لنساء اللواتي كان لديهن HER2- مقارنة بالنساء المصابات ذوات HER2+ ( $1.216 \pm 0.101$ ) ( $1.983 \pm 0.179$ ) على التوالي مع وجود فرق معنوي بمستوى احتمال ( $P \leq 0.05$ ) وهذه النتيجة توافقت مع دراسة (Olingy et al., 2019) إذ بين أن الخلايا الليمفاوية تنذر بنتائج ايجابية بناءً على افتراض أن الدم المحيطي يمكن مجموعة من الخلايا من تقديم معلومات حول حالة الجهاز المناعي داخل الورم .

بينما سجلت نتائج الجدول (1-4) وجود فروق معنوية بمستوى احتمالية ( $P \leq 0.05$ ) بأعداد MONO لدى النساء المصابات HER2- مقارنة بالنساء المصابات HER2+ إذ سجلت الأعداد ( $0.376 \pm 0.034$ ) ( $0.873 \pm 0.190$ ) على التوالي , إذ أشارت الدراسة دراسة (Peng et al., 2020) الى أن الخلايا الوحيدة هي عامل مستقل وحيد لفعالية العلاج الكيميائي .

وضح الجدول (1-4) الى عدم وجود فرق معنوي ( $P \leq 0.05$ ) في اعداد BASO و MPV إذ سجلت BASO لنساء ذوات HER2- ( $0.029 \pm 0.003$ ) مقارنة بالنساء ذوات HER2+ ( $0.092 \pm 0.064$ ) فيما سجلت MPV لدى النساء ذوات HER2- ( $10.333 \pm 0.316$ ) مقارنة بنساء ذوات HER2+ ( $10.746 \pm 0.262$ ) وجاءت هذه النتيجة تخالف دراسة (Hu et al., 2020) إذ ذكر أن MPV كان لها كفاءة أعلى في التنبؤ باستجابة العلاج الكيميائي. كما أن MPV لها دلالات تنبؤية سلبية عن طريق تعزيز تكوين الأوعية الدموية وبالتالي تساعد في نمو الورم (Xue et al., 2018).

جدول 4-1: تأثير العلاج الكيميائي في المعايير المناعية الدموية لدى النساء المصابات بسرطان الثدي بدلالة المعيار الكيموحيوي (HER2)

t-table	t-test	P-value	المعدل $\pm$ الخطأ القياسي Mean $\pm$ SE	الاعداد NO.	المجاميع Groups	المعايير Parameters
2.048	8.537	0.000	4.5227 $\pm$ 0.232	15	Negative	كريات الدم البيض WBC
			7.8680 $\pm$ 0.315	15	Positive	
	3.723	0.001	1.216 $\pm$ 0.101	15	Negative	الخلايا الليمفاوية LYMPH
			1.983 $\pm$ 0.179	15	Positive	
	4.338	0.000	0.376 $\pm$ 0.034	15	Negative	الخلايا الاحادية MONO
			0.873 $\pm$ 0.190	15	Positive	
	0.974	0.339	0.029 $\pm$ 0.003	15	Negative	الخلايا القاعدية BASO
			0.092 $\pm$ 0.064	15	Positive	
	1.007	0.323	10.333 $\pm$ 0.316	15	Negative	حجم الصفائح الدموية MPV
			10.746 $\pm$ 0.262	15	Positive	

4-1-1-2- المعايير المناعية الدموية للنساء المصابات بسرطان الثدي بدلالة المعيار الكيموحيوي (Her2) بعد رفع الثدي

اظهرت نتائج جدول (4-2) عدم وجود فرق معنوي ( $P \leq 0.05$ ) بعدد WBC بعد استئصال الثدي لدى النساء المصابات بسرطان الثدي واللاتي ظهر لديهن -HER2 إذ سجلت الاعداد  $(6.5433 \pm 0.661)$  مقارنة مع النساء اللاتي ظهر لديهن العامل المذكور موجب إذ كانت الاعداد  $(6.0842 \pm 0.594)$  وجاءت هذه الدراسة مطابقة لما جاءت به الدراسة (Wang et al., 2018) إذ بين إن العلاج والجراحة لا تؤثر على اعداد كريات الدم البيض .

كما بينت نتائج الجدول (4-2) عدم وجود فرق معنوي ( $P \leq 0.05$ ) بأعداد LYMPH بعد استئصال الثدي عند النساء المصابات بسرطان الثدي ذوات (-HER2) مقارنة مع اللاتي ظهر لديهن (+HER2) إذ سجلت الاعداد  $(1.6892 \pm 0.225)$   $(1.8508 \pm 0.204)$  على التوالي وجاءت هذه النتيجة مخالفة لما جاء به الباحث (Yoon et al., 2020) إذ إن لزيادة اعداد الخلايا الليمفاوية يعرض المرضى إلى خطر تكرار الورم.

فيما اظهرت نتائج الجدول (2-4) عدم وجود فرق معنوي بمستوى احتمالية ( $P \leq 0.05$ ) بأعداد MONO لنساء مصابات بسرطان الثدي ذوات (HER2-) واللاتي خضعن لعملية رفع الثدي مقارنة مع اللاتي ظهر لديهن (HER2+) أذ سجلت الاعداد (HER2-) ( $0.4242 \pm 0.066$ ) فيما سجلت اعداد (HER2+) ( $0.4750 \pm 0.0587$ ) وجاءت هذه الدراسة متفقة مع ماجاء به الباحث (Deng *et al.*, 2019) إذ إن عدد الخلايا الوحيدة لا يرتفع الا في حالة وجود التهابات فالخلايا الوحيدة المنتشرة يمكن أن تقلل من ترصد المناعة وبالتالي نمو الورم (Augier *et al.*, 2010).

فيما وضح الجدول (2-4) أن النساء المصابات بسرطانات الثدي ذوات (HER2-) واللاتي خضعن لعملية رفع الثدي كانت لديهن اعداد BASO ( $0.0372 \pm 0.006$ ) مقارنة مع اللاتي ظهر لديهن (HER2+) اذ سجلت الاعداد ( $0.0292 \pm 0.0045$ ) كما أظهرت أيضا الى عدم وجود فروق معنوية بمستوى احتمال ( $P \leq 0.05$ ) وهذه النتائج أتفقت مع دراسة قام بها الباحث Standish (2008) إذ ذكر إن الخلايا القاعدية لاتنخفض الى مادون الحد الطبيعي عند رفع ورم الثدي.

بينما سجلت نتائج الجدول (2-4) الى عدم وجود فرق معنوي ( $P \leq 0.05$ ) في MPV بعد رفع الثدي لدى النساء المصابات بسرطان الثدي اللاتي ظهر (HER2-) اذ سجلت الاعداد ( $10.000 \pm 0.439$ ) مقارنة بالنساء ذوات (HER2+) اذ سجلت الاعداد ( $10.900 \pm 0.286$ ) وهذا مخالف الى ماجاءت به الدراسة (Liu *et al.*, 2020) أذ أن الأعداد القليلة تعد متنبئ عن ضعف بقاء المرض وذلك لأن الصفائح الدموية مرتبطة بتعزيز تكوين الأوعية واطلاق جزيئات الالتصاق وعوامل النمو وتعديل المصفوفة خارج الخلية فبالتالي يكون لها علاقة بتطور الاورام .

جدول 4-2: تأثير رفع الثدي في المعايير المناعية الدمية لدى النساء المصابات بسرطان الثدي بدلالة المعيار الكيموحيوي (HER2)

t-table	t-test	P-value	المعدل $\pm$ الخطأ القياسي Mean $\pm$ SE	الاعداد NO.	المجاميع Groups	المعايير Parameters
2.04	0.543	0.593	6.5433 $\pm$ 0.661	12	Negative	كريات الدم البيض WBC
			6.0842 $\pm$ 0.594	12	Positive	
	0.530	0.601	1.6892 $\pm$ 0.225	12	Negative	الخلايا الليمفاوية LYMPH
			1.8508 $\pm$ 0.204	12	Positive	
	0.573	0.573	0.4242 $\pm$ 0.066	12	Negative	الخلايا الاحادية MONO
			0.4750 $\pm$ 0.0587	12	Positive	
	1.003	0.327	0.0372 $\pm$ 0.006	12	Negative	الخلايا القاعدية BASO
			0.0292 $\pm$ 0.0045	12	Positive	
	1.716	0.100	10.000 $\pm$ 0.439	12	Negative	حجم الصفائح الدموية MPV
			10.900 $\pm$ 0.286	12	Positive	

4-1-1-3- المعايير الفسلجية الدمية لنساء مصابات بسرطان الثدي بدلالة المعيار الكيموحيوي (Her2) بعد أخذ العلاج الكيميائي:

أظهرت نتائج الجدول (3-4) أن أعداد RBC بعد أخذ العلاج الكيميائي ليس لها أي دلالة تنبؤية للاستجابة للعلاج إذ سجلت نتائج النساء المصابات ذوات (-HER2) ( $4.2553 \pm 0.171$ ) مقارنة بالنساء المصابات ذوات (+HER2) إذ سجلت النتائج ( $4.2253 \pm 0.146$ ) لا تتفق هذه النتائج مع دراسة (Raza et al., 2020) إذ أن أعداد كريات الدم الحمر سوف ينخفض بعد تلقي العلاج الكيميائي، إذ ارتبطت عوامل العلاج الكيميائي بفقير الدم بعد العلاج إذ أن تثبيط تكوين الدم ناتج عن خلل في وظائف الكلى وبالتالي انخفاض في مستويات الارثروبويتين فضلاً عن تأثيره المثبط للنقي العظمي، والعلاج الكيميائي هو المسؤول عن تطور فقر الدم بعد كل دورة علاج كيميائي.

كما بين الجدول (3-4) أن لنسبة HGB دلالة تنبؤية بعد أخذ العلاج الكيميائي حيث سجلت نسبته للنساء المصابات اللاتي ظهر لديهن -HER2 ( $11.0133 \pm 0.205$ ) مقارنة بالنساء المصابات اللاتي ظهر لديهن العامل المذكور موجب إذ سجلت النسبة ( $12.1933 \pm 0.250$ ) وبوجود فرق معنوي بمسوى الاحتمالية ( $P \leq 0.05$ ) وهذه الدراسة لم تتفق مع (Abdel-Razeq and Hashem,

(2020a) إذ ذكر أن نسبة الهيموغلوبين سوف تنخفض بعد أخذ العلاج الكيميائي وذلك لأنه يعمل كمثبط للمناعة وبالتالي تثبيط كريات الدم الحمر، إضافة إلى أن فقر الدم الناتج من العلاج الكيميائي يؤدي إلى انخفاض قدرة الدم على حمل الأوكسجين مما يساهم بشكل أكبر في خفض الأكسجة في الورم والتي تؤثر على انتشار الورم.

كما يوضح الجدول (3-4) عدم وجود فرق معنوي في PLT للنساء مصابات بسرطان الثدي ذوات (HER2-) إذ سجلت الأعداد (  $270.000 \pm 21.234$  ) مقارنة بالنساء المصابات ذوات (HER2+) (  $236.333 \pm 14.4240$  ) هذا على عكس ماجاءت به دراسة (Asano *et al.*, 2016a) التي بينت أن عدد الصفائح الدموية لها ارتباط بالعلاج الكيميائي إذ أن الصفائح الدموية هي الخلايا التي تحتوي على كمية كبيرة من عوامل النمو وأن تعداد الصفائح يعد مؤشراً على نشاط السرطان إذ أن انخفاض أعداد الصفائح هو دليل على إصابة سرطان ذي نشاط منخفض (Krenn-Pilko *et al.*, 2014) كما إن العلاج الكيميائي يعزز من كبت نقي العظم ويقلل من عدد الصفائح الدموية فضلاً عن ذلك فالعلاج الكيميائي يعمل على زيادة عدد الخلايا الليمفاوية عن طريق الاستجابة المناعية ويعتقد أن ذلك يقلل من نسبة الصفائح الدموية ويعزز التأثيرات المضادة للورم (Asano *et al.*, 2016b). وكذلك بين الجدول (3-4) عدم وجود دلالة معنوية في MCV للنساء المصابات ذوات (HER2-) بعد أخذ العلاج إذ سجلت النسبة (  $82.5867 \pm 1.544$  ) مقارنة بحجمها عند النساء المصابات ذوات (HER2+) إذ سجلت النسبة (  $89.8267 \pm 2.120$  ) لا تتفق هذه النتائج مع دراسة (Aynalem *et al.*, 2022) التي تبين أن MCV تنخفض من بداية إلى انتهاء مرحلة العلاج الكيميائي وهذا دليل على زيادة فقر الدم أثناء فترة العلاج فضلاً عن إن الانخفاض يعد من أحد الآثار الجانبية للعلاج الكيميائي الذي يسبب انحلال الدم الخلوي.

كذلك يبين الجدول (3-4) أن نسبة MCH ليس لها أي دلالة معنوية لدى النساء المصابات بسرطان الثدي بعد أخذ العلاج الكيميائي إذ سجلت نسبة (  $27.9667 \pm 0.476$  ) للنساء المصابات ذوات (HER2-) مقارنة بالنساء المصابات ذوات (HER2+) إذ سجلت النسبة (  $27.1200 \pm 1.064$  ) وهذه النتائج أتفقت مع كل من (Abdel-Razeq and Hashem, 2020b) إذ بينوا أن ليس هنالك دلالة معنوية في نسبة MCH قبل وبعد العلاج.

جدول 4-3: تأثير العلاج الكيميائي في المعايير الفسلجية الدموية لدى النساء المصابات بسرطان الثدي بدلالة المعيار الكيموحيوي (HER2)

t-table	t-cal	P-value	المعدل ± الخطأ القياسي Mean ±SE	الاعداد NO.	المجاميع Groups	المعايير Parameters
2.04	0.133	0.895	4.2553 ± 0.171	15	Negative	كريات الدم الاحمر
			4.2253 ± 0.146	15	Positive	RBC
	3.642	0.001	11.0133 ± 0.205	15	Negative	الهيموغلوبين
			12.1933 ± 0.250	15	Positive	HGB
	1.311	0.200	270.000 ± 21.234	15	Negative	اعداد الصفائح الدموية
			236.333 ± 14.4240	15	Positive	PLT
	2.760	0.10	82.5867 ± 1.544	15	Negative	متوسط حجم الكريات الدموية
			89.8267 ± 2.120	15	Positive	MCV
	0.726	0.474	27.9667 ± 0.476	15	Negative	كمية الهيموغلوبين
			27.1200 ± 1.064	15	Positive	بكريات الدم MCH

#### 4-1-1-4- المعايير الفسلجية الدموية لنساء مصابات بسرطان الثدي بدلالة المعيار الكيموحيوي (Her2) بعد رفع الثدي:

اوضحت نتائج الجدول (4-4) أن أعداد RBC ليس لها دلالة معنوية بعد اجراء التدخل الجراحي لنساء مصابات بسرطان الثدي إذ سجلت نتائج النساء اللاتي ظهر لديهن (-HER2) ( $4.2533 \pm 0.179$ ) مقارنة بالنساء اللاتي كان لديهن (+HER2) سجلت النتائج ( $4.2933 \pm 0.174$ ) وهذه لا تتفق مع دراسة (Ali, 2020) إذ بين أن اعداد كريات الدم الحمراء تقل عن المستوى الطبيعي لها وذلك لان المصابين بالسرطان سوف يعانون من فقر الدم (Lahart et al., 2015). فضلاً عن أن النساء المصابات اللاتي تزداد أعمارهن عن 40 عام سوف يعمل السرطان على تثبيط المناعة لديهن وتثبيط نخاع العظم كذلك في النساء الأصغر سنا يكون سرطان الثدي أكثر عدوانية إضافة الى ذلك قد يرجع سبب انخفاض اعداد كريات الدم الحمراء بسبب الآثار الجانبية للعلاج الكيميائي الذي كان المرضى يخضعون له (Anampa et al., 2015).

كما بين الجدول (4-4) الى وجود فرق معنوي في نسبة HGB للنساء المصابات بسرطان الدم بعد عملية رفع الثدي إذ سجلت نسبة الهيموغلوبين لدى النساء المصابات بسرطان الثدي ذوات (-HER2)

(12.591 ± 0.276) مقارنة بالمصابات ذوات (HER2+) إذ سجلت النسبة (10.541 ± 0.436) جاءت هذه النتيجة متفقة مع دراسة (Aynalem et al., 2022) إذ أن سوء التغذية الناجم عن الورم والتمثيل الغذائي غير طبيعي للحديد كلها أسباب تؤدي الى خفض نسبة الهيموغلوبين قبل الجراحة وبالتالي سوف تؤثر على نسبته بعد اجراء عملية رفع الثدي (Wassie et al., 2021) بينما لا تتفق مع دراسة (Flores et al., 2022) إذ بين أن نسبة الهيموغلوبين بعد الجراحة تتحسن نتيجة لاخذ الاجراءات اللازمة قبل الجراحة، منها العمل على التخلص من فقر الدم قبل اجراء العملية . واخذ مضادات التخثر (Laws et al., 2018) فضلاً عن أن بعض الأطباء قد يلجئون إلى عملية نقل الدم للمصابين لتحسين مستوى الدم (Song et al., 2022).

يوضح الجدول (4-4) وجود فرق معنوي عند مستوى الاحتمالية في نسبة PLT للنساء مصابات بسرطان الثدي ذوات (HER2-) إذ سجل التركيز (330.916 ± 23.475) مقارنة بالنساء المصابات ذوات (HER2+) إذ سجل التركيز (208.000 ± 11.807) إذ أتفقت هذه الدراسة (Giannakeas et al., 2022) التي بينت أن الصفائح الدموية تستخدم كدليل تنبؤي للبقاء على قيد الحياة لدى المصابين بسرطان الثدي (Stone et al., 2012) وإن أي ارتفاع في نسبة الصفائح يعد دليل على وجود مرض متبقي مجهري بعد إجراء العلاج اللازم (Giannakeas et al., 2022).

كما يبين الجدول (4-4) وجود فرق معنوي في MCV للنساء المصابات بسرطان الثدي بعد رفع الثدي إذ سجلت نسبة النساء المصابات ذوات (HER2-) (90.025 ± 1.488) مقارنة بالنساء المصابات ذوات (HER2+) إذ سجلت النسبة (74.050 ± 2.326) أتفقت هذه النتائج مع دراسة (Yoshida et al., 2020) بين أن متوسط حجم الكرية لا يرتفع إلى الحد غير طبيعي الا إذا كان المريض يتعاطى الكحول أو من المدخنين (Matsumoto et al., 2017)، وهذا بدوره يرتبط بنقص حامض الفوليك وفيتامين B12 (Yokoyama et al., 2015) كما أن لسوء التغذية ارتباط برفع متوسط حجم الكرية فضلاً عن النقص المتكرر في كوليسترول الدم الكلي وفقر الدم (Harada et al., 2016; Nakashima et al., 2018). وكذلك أظهرت نتائج نفس الجدول أن نسبة MCH ليس لها أي دلالة معنوية بعد رفع الثدي إذ سجلت نسبة النساء المصابات ذوات (HER2-) (27.850 ± 0.545) مقارنة بالنساء المصابات ذوات (HER2+) إذ سجلت النسبة (26.850 ± 1.326) أتفقت هذه النتائج مع دراسة (Danesh et al., 2022) إذ بين أن ليس للـ MCH تأثير كبيرة على حالة المصابين بسرطان الثدي. ولكن جاءت هذه النتائج مخالفة لدراسة (Zhang et al., 2016) إذ بين أن له دليل معنوي للمرض إذ أن المرضى الذين لديهم مستويات مرتفعة من MCH لديهم بقاء اقصر للمرض من أولئك الذين لديهم العامل المذكور بنسبة منخفضة.



جدول 4-4: تأثير رفع الثدي في المعايير الفسلجية الدموية لدى النساء المصابات بسرطان الثدي بدلالة المعيار الكيموحيوي (HER2)

t-table	t-cal	P-value	المعدل $\pm$ الخطأ القياسي Mean $\pm$ SE	الاعداد NO.	المجاميع Groups	المعايير Parameters
2.04	0.160	0.875	4.2533 $\pm$ 0.179	12	Negative	كريات الدم الاحمر RBC
			4.2933 $\pm$ 0.174	12	Positive	
	3.965	0.01	12.591 $\pm$ 0.276	12	Negative	الهيموغلوبين HGB
			10.541 $\pm$ 0.436	12	Positive	
	4.678	0.000	330.916 $\pm$ 23.475	12	Negative	اعداد الصفائح الدموية PLT
			208.000 $\pm$ 11.807	12	Positive	
	5.784	0.000	90.025 $\pm$ 1.488	12	Negative	متوسط حجم الكريات الدموية MCV
			74.050 $\pm$ 2.326	12	Positive	
	0.697	0.443	27.850 $\pm$ 0.545	12	Negative	كمية الهيموغلوبين بكريات الدم MCH
			26.850 $\pm$ 1.326	12	Positive	

4-1-1-5- المعايير المناعية الدموية لدى النساء المصابات بسرطان الثدي مقارنة مع النساء غير مصابات :

غالبا ماتستخدم المعلمات الدموية في الاختبارات الروتينية لتشخيص العديد من الأمراض مثل الالتهابات وفقر الدم وكذلك الاضطرابات المناعية والسرطان والكثير من الأمراض الأخرى إذ سجلت النتائج في الجدول (4-5) أن نسبة WBC لدى النساء السليمات ( $6.886 \pm 0.289$ ) مقارنة بالنساء المصابات بسرطان الثدي إذ سجلت نسبتهن ( $4.084 \pm 0.2161$ ) مع وجود فرق معنوي بمستوى الاحتمالية ( $P \leq 0.05$ ) وهذا يتفق مع نتائج دراسة (Divsalar *et al.*, 2021) إذ بين أن نقص كريات الدم البيض في المرضى يعد من السمات الشائعة التي يجب مراعاتها في مرضى سرطان الثدي والتي يمكن أن تكون مفيدة في التشخيص وكذلك في متابعة العلاج.

كما أوضحت نتائج الجدول (4-5) أن هناك فرقا معنوياً بمستوى الاحتمالية ( $P \leq 0.05$ ) في LYMPH للنساء السليمات ( $1.662 \pm 0.251$ ) مقارنة مع النساء المصابات بسرطان الثدي إذ سجلت الاعداد ( $1.232 \pm 0.850$ ) إذ أن زيادة عدد الخلايا الليمفاوية يعد دليلاً على حدوث تفاعل التهابي وهذه النتائج أتفقت مع دراسة (Shadan *et al.*, 2017) إذ بين أن الخلايا الليمفاوية تعد من



الأدوات المهمة في التشخيص المرحلي ومراقبة سرطان الثدي وكذلك يمكن أن تقلل من التأثير المناعي الخلوي المعتمد على الخلايا الليمفاوية.

كما تشير نتائج الدراسة الحالية إلى أن MONO في النساء السليمات ( $0.628 \pm 0.0785$ ) مقارنة بالنساء المصابات بسرطان الثدي أذ سجلت الأعداد ( $0.345 \pm 0.0270$ ) وبوجود فرق معنوي ( $P \leq 0.05$ ) أذ أن المؤشر المنخفض للوحيدات غالباً ما يستخدم للتشخيص في عدة أنواع من الأورام (Kumarasamy *et al.*, 2019; X. Liu *et al.*, 2017; Rajwa *et al.*, 2018) بالإضافة إلى ذلك قد يكون سبب الانخفاض أن الخلايا الأحادية تتمايز إلى خلايا ضامة مرتبطة بالورم وتصبح المكون الرئيسي للبيئة للورمية (Krstic & Santibanez, 2014).

كما وضع الجدول (4-5) إلى عدم وجود فرق معنوي في BASO اذ سجلت الأعداد ( $0.0065 \pm 0.0340$ ) ( $0.580 \pm 0.3261$ ) لكل من النساء السليمات والمصابات على التوالي وكذلك سجلت نتائج حجم الصفائح الدموية لكل من النساء السليمات والمصابات بسرطان الثدي ( $11.4600 \pm 0.7793$ ) ( $10.7300 \pm 0.17260$ ) على التوالي . جاءت هذه النتيجة على عكس الدراسة (Etim *et al.*, 2018) إذ بين أن حجم الصفائح الدموية يمكن أن تستخدم كمؤشر على وجود ورم خبيث أو أن الزيادة الحاصلة في حجم الصفائح الدموية تدل على تطور حاصل في سرطان الثدي.

جدول 4-5: المعايير المناعية الدمية لدى النساء المصابات بسرطان الثدي مقارنة مع النساء غير مصابات

t-table	t-test	P-value	المعدل $\pm$ الخطأ القياسي Mean $\pm$ SE	الاعداد NO.	المجاميع Groups	المعايير Parameters
2.024	6.815	0.000	6.886 $\pm$ 0.289	5	السيطرة Control	كريات الدم البيض WBC
			4.084 $\pm$ 0.2161	30	المصابات Patient	
	2.096	0.043	1.662 $\pm$ 0.251	5	السيطرة Control	الخلايا الليمفاوية LYMPH
			1.232 $\pm$ 0.850	30	المصابات Patient	
	4.367	0.000	0.628 $\pm$ 0.0785	5	السيطرة Control	الخلايا الاحادية MONO
			0.345 $\pm$ 0.0270	30	المصابات Patient	
	0.420	0.677	0.0340 $\pm$ 0.0065	5	السيطرة Control	الخلايا القاعدية BASO
			0.580 $\pm$ 0.3261	30	المصابات Patient	
	1.373	0.178	11.4600 $\pm$ 0.7793	5	السيطرة Control	حجم الصفائح الدموية MPV
			10.7300 $\pm$ 0.17260	30	المصابات Patient	

4-1-1-6- المعايير الفسلجية الدمية لدى النساء المصابات بسرطان الثدي مقارنة مع النساء غير مصابات :

اوضح الجدول (4-6) وجود فرق معنوي بمستوى الاحتمالية في نسبة RBC عند النساء غير مصابات مقارنة بالنساء المصابات بسرطان الثدي إذ سجلت النسب (4.4460  $\pm$  0.1242) (3.8497  $\pm$  0.8878) على التوالي هذه النتائج أتفقت مع دراسة (Divsalar *et al.*, 2021) إذ بين أن نقص كريات الدم الحمر في المرضى مرتبط بتنشيط المناعة وقمع نخاع العظم (Khan *et al.*, 2017).

كما بين الجدول (4-6) نسبة HGB للنساء السليمات سجلت (11.7800  $\pm$  0.4337) مقارنة بالنساء المصابات إذ سجلت النسبة (11.0100  $\pm$  0.1717) لا تتفق هذه مع دراسة (Divsalar *et al.*, 2021) التي تبين أن نسبة الهيموغلوبين تنخفض نتيجة الزيادة في مستويات الحركيات الخلوية المسببة للالتهاب IL-6، TNF والتي تحفز احتباس الحديد عن طريق الجهاز البطني والجهاز الهضمي والكبد وبالتالي ممارسة التأثير المثبط على سلائف كريات الدم الحمراء (Olufemi *et al.*, 2013).

كما يبين الجدول (4-6) عدم وجود فرق معنوي في نسبة PLT بين النساء غير مصابات والنساء المصابات إذ سجلت النسبة  $(257.2000 \pm 14.0117)$   $(256.5667 \pm 15.4995)$  على التوالي أتفقت هذه الدراسة مع دراسة (Divsalar *et al.*, 2021) ولا تتفق مع دراسة (Etim *et al.*, 2018) إذ أن زيادة نسبة الصفائح الدموية مرتبطة بمراحل متقدمة من سرطان الثدي .

كما يوضح الجدول (4-6) أن MCV في النساء غير مصابات كان  $(83.4000 \pm 3.5289)$  مقارنة بالنساء المصابات إذ سجلت النسبة  $(88.0733 \pm 1.5007)$  ولا يوجد هنالك فرق معنوي بينهما وهذا على عكس ماجاءت به دراسة (Takahashi *et al.*, 2016) إذ بينت هنالك علاقة معنوية بين MCV والاصابة بسرطان الثدي خاصة سرطان الاعضاء الليمفاوية مثل العقد الليمفاوية.

كما أظهر الجدول (4-6) أن نسبة MCH لايشكل علامة تنبؤية للاصابة بسرطان الثدي إذ سجلت النسبة لكل من النساء غير مصابات والنساء المصابات بسرطان الثدي  $(26.8200 \pm 1.4544)$   $(28.9567 \pm 0.6646)$  على التوالي وهذا لا يتفق مع دراسة (Shilpa *et al.*, 2020) إذ يمكن للأمراض المزمنة والسرطانات ان تؤدي إلى خفض الاريثروبويتين مما يؤدي بدوره الى حدوث فقر دم أو أن أحد الأسباب المحتملة لانخفاض نسبة الهيموغلوبين هي الحالة الاجتماعية والاقتصادية المنخفضة التي تؤثر على نوع الغذاء (Al-arifi *et al.*, 2018).

جدول 4-6: المعايير المناعية الدموية لدى النساء المصابات بسرطان الثدي مقارنة مع النساء غير مصابات

t-table	t-test	P-value	المعدل $\pm$ لخطأ القياسي Mean $\pm$ SE	الاعداد NO.	المجاميع Groups	المعايير Parameters
2.024	3.506	0.001	4.4460 $\pm$ 0.1242	5	السيطرة Control	كريات الدم الاحمر RBC
			3.8497 $\pm$ 0.8878	30	المصابات Patient	
	1.992	0.054	11.7800 $\pm$ 0.4337	5	السيطرة Control	الهيموغلوبين HGB
			11.0100 $\pm$ 0.1717	30	المصابات Patient	
	0.022	0.982	257.2000 $\pm$ 14.0117	5	السيطرة Control	اعداد الصفائح الدموية PLT
			256.5667 $\pm$ 15.4995	30	المصابات Patient	
	1.422	0.163	83.4000 $\pm$ 3.5289	5	السيطرة Control	متوسط حجم الكريات الدموية MCV
			88.0733 $\pm$ 1.5007	30	المصابات Patient	
	1.505	0.141	26.8200 $\pm$ 1.4544	5	السيطرة Control	كمية الهيموغلوبين بكريات الدم MCH
			28.9567 $\pm$ 0.6646	30	المصابات Patient	

#### 4-1-2- عوامل الخطورة للإصابة بسرطان الثدي: Risk factors for breast cancer

4-1-2-1 عوامل الخطورة للإصابة بسرطان الثدي بدلالة عامل النمو البشري 2 بعد اخذ العلاج الكيميائي:

يوضح الجدول (4-7) أن الحالة الزوجية تشكل عامل خطر للإصابة بسرطان الثدي إذ سجلت نسبة النساء المتزوجات المصابات بسرطان الثدي 90% وبوجود فروق معنوية بمستوى الاحتمالية ( $P \leq 0.05$ ) مقارنة بالنساء غير متزوجات إذ كانت نسبتهن 10% وكانت هنالك أرجحية خطر للإصابة لدى النساء غير متزوجات ( $OR < 1$ ) أن هذه الدراسة اتفقت مع (Al-Khursani, 2008a) إذ أشارت إلى أن النساء المتزوجات أكثر عرضه للإصابة بسرطان الثدي من غير المتزوجات ، ويعود السبب في ذلك أن النساء المتزوجات يتعرضن إلى مستوى عالي من هرمون الاستروجين فضلاً عن ذلك قد يكون عمر النساء المتزوجات اكبر من غير المتزوجات وهذا يؤدي إلى تعرضهن إلى مواد مسرطنة الذي يزداد تراكمها بزيادة العمر وهذا قريب إلى رأي الباحث (Rolston & Rubenstein, 2001) الذي ذكر أن النساء الأكبر عمرا أكثر خطورة للإصابة بسرطان الثدي .

أشارت نتائج الجدول (4-7) أن أقل نسبة للإصابة بسرطان الثدي من حيث العمر تقع تحت سن الأربعين إذ سجلت 24% مقارنة بالنساء المصابات فوق سن الأربعين إذ سجلت نسبتهن 76% وبوجود فرق معنوي ( $P \leq 0.05$ ) ونسبة أرجحية ( $OR < 1$ ) أتفقت مع دراسة (Aziz and Saleem, 2011) إذ ذكر ان اعلى نسبة للإصابة بسرطان الثدي كانت ضمن الفئة العمرية (41-50) سنة ، بينما ذكرت دراسة (Aebi et al., 2010) الى وجود نتائج مختلفة من خلال دراسة قام بها في أوروبا بين فيها أن اكثر النساء المصابات بسرطان الثدي كانت أعمارهن اكثر من 50 سنة ، يعود سبب اصابة النساء فوق سن الأربعين بسرطان الثدي الى زيادة وزن وكثافة نسيج الثدي الذي يعد أكبر عامل خطر للإصابة (Ross et al., 2008) . بينما ذكرت دراسة ( Zhang et al., 2021 ) أن النساء الاصغر سنا يحققون توافق مع العلاج اكثر من النساء الاكبر سناً وذلك لانهم يملكون قدرة أكبر على تحمل الانظمة الشديدة من العلاج .

أوضحت نتائج الجدول (4-7) ان حوالي 20% من النساء المصابات بسرطان الثدي كانوا تحت وزن 60 كغم مقارنة بالنساء المصابات بسرطان الثدي فوق وزن 60 كغم إذ سجلت النسبة 80% وبوجود فرق معنوي بمستوى الاحتمالية ( $P \leq 0.05$ ) وبنسبة أرجحية ( $OR < 1$ )، هذه النتائج أتفقت مع دراسة (Qu et al., 2020) إذ ذكر أن المرضى الذين يظهرون زيادة ملحوظة في الوزن نتيجة زيادة الدهون الثلاثية والكوليسترول يكون لديهم حجم الورم كبيراً وفعالية العلاج قليلة وهذا سوف يزيد من مخاطر التكرار الموضعي والتكرار المتأخر للمرض (Mutschler et al., 2018) بالاضافة الى تأثيرات اخرى غير مرغوب فيها مرتبطة بزيادة الوزن على جودة الحياة وكذلك صحة القلب والاعوية الدموية (Cespedes Feliciano et al., 2017).

كما أن نتائج الجدول (4-7) تبين أن اغلب المصابات بسرطان الثدي من سكان المدينة وبنسبة 60% وبوجود فروق معنوية بمستوى الاحتمالية ( $P \leq 0.05$ ) بينما سجلت نسبة المصابات بسرطان الثدي اللاتي يسكنن المناطق الريفية 40% وبنسبة أرجحية للإصابة ( $OR < 1$ ) وهذه النتيجة أتفقت مع نتائج الدراسة (Al-Khursani, 2008b) وذلك نتيجة نمط الحياة المرتبط بالخمول البدني والتدخين وعادات الاكل الغير صحية وغيرها من العادات التي تمارس في المناطق الحضرية.

كما بين الجدول (4-7) عدم وجود فروق معنوية بمستوى الاحتمالية ( $P \leq 0.05$ ) بالنسبة الى مدة الاصابة دون السنيتين إذ سجلت النسبة 48% مقارنة بمدة الاصابة التي تستمر فوق السنيتين إذ سجلت النسبة 52% وبوجود فرق معنوي وكانت الارحية للإصابة بالمرض للنساء المصابات دون السنيتين (OR < 1) . لا تتفق هذه الدراسة مع ما توصل اليه الباحث (Jakesz (2005) إذ ان استمرار الاصابة

لعدة أعوام واستمرار اخذ العلاجات سوف يؤدي الى ظهور اعراض جانبية دون فائدة علاجية ، كما يوجد هنالك خطراً سنوياً بنسبة 1.5 – 2% لتكرار الاصابة بسرطان الثدي في سنوات 5-15 بعد التشخيص الاولي (Saphner et al., 1996).

كما يوضح الجدول (4-7) أن حوالي 14% من النساء المصابات بسرطان الثدي كان لديهن تأريخ عائلي مقارنة بالنساء المصابات وليس لديهن تأريخ عائلي إذ سجلت النسبة 86% وبوجود فرق معنوي ، وكانت الارجحية للأصابة بالمرض للنساء اللواتي يملكن تأريخ عائلي ( $OR < 1$ ) جاءت هذه الدراسة مخالفة إلى رأي الباحث (De Talhouet et al., 2020) إذ ذكر أن النساء اللاتي لديهن تأريخ عائلي للأصابة تستجيب للعلاج أكثر من اللاتي لا يملكن تأريخ عائلي وذلك لأن بروتينات BARC1 و BARC2 تلعب دوراً رئيسياً في إصلاح الحامض النووي والتحكم في دورة الخلية واستقرار الكرموسومات ، تتعرض الخلايا التي تحتوي على بروتينات BARC1 و BARC2 لضعف شديد في قدرتها إصلاح فواصل شرائط الحامض النووي من خلال إعادة التركيب المتماثل (Roy et al., 2012) نتيجة لذلك تكون الاورام التي تحتوي على طفرات شديدة الحساسية للعوامل الضارة للحامض النووي (Robson et al., 2017).

كما بينت نتائج الجدول (4-7) أن النساء المصابات بسرطان الثدي والمعالجات بالعلاج الكيميائي كانت نسبتهن 50% مقارنة ب 50% من النساء المعالجات بالعلاج المناعي وكانت الارجحية للأصابة للنساء المعالجات بالعلاج المناعي ( $OR < 1$ ) وهذا يتفق مع دراسة (Schirmacher, 2019) إذ اوضح ان كلا العلاجين يظهران سمية اتجاه تكاثر الخلايا السرطانية إلا أن العلاج المناعي يعد أكثر خصوصية للاورام من العلاج الكيميائي الذي له آثار سلبية على الجهاز المناعي ، إذ أن العلاج الكيميائي يستهدف الخلايا سريعة الانقسام مثل الخلايا السرطانية هذا إضافة الى بصيلات الشعر وخلايا نخاع العظم التي تنتج خلايا الدم فأدت الضرورة إلى اكتشاف علاج جديد يقضي على الخلايا السرطانية من دون عمل اضرار في بقية خلايا الجسم فالعلاج المناعي يسلط الجهاز المناعي على الخلايا السرطانية فقط ويساعده على التعرف على الخلايا السرطانية فضلاً عن عمل ذاكرة لها داخل الجهاز المناعي فهو علاج عالي التخصص في استهداف الخلايا السرطانية فبالتالي يتوقع حدوث أعراض جانبية أقل من تلك التي بالعلاج الكيميائي .

جدول 4-7: عوامل الخطورة لنساء مصابات بسرطان الثدي بدلالة المعيار الكيموحيوي HER2 بعد أخذ العلاج الكيميائي

الارحية Odds Ratio	X <sup>2</sup> .cal / X <sup>2</sup> .tab. (P<0.05) /df=1	الاعداد NO.	HER2-	HER2+	المتغيرات Variables	
0.2	<b>13.88</b>	45 (90%)	35 (70%)	10 (20%)	متزوجة	الحالة الزوجية
5.2	0.20	5 (10%)	2 (4%)	3 (6%)	غير متزوجة	
5	3.84	50	3.84 / <b>29.4</b>	3.84 / 3.76	N. tot. / X <sup>2</sup> tab. / X <sup>2</sup> cal.	
0.9	3.00	12 (24%)	9 (18%)	3 (6%)	تحت الـ 40	العمر
1.07	<b>8.52</b>	38 (76%)	28 (56%)	10 (20%)	40 فما فوق	
0.17	3.84	50	3.84 / 9.75	3.84 / 3.76	N. tot. / X <sup>2</sup> tab. / X <sup>2</sup> cal.	
0.6	3.600	10 (20%)	8 (16%)	2 (4%)	تحت الـ 60	الوزن
1.5	<b>8.10</b>	40 (80%)	29 (58%)	11 (22%)	60 فما فوق	
0.9	3.84	50	3.84 / <b>11.9</b>	3.84 / <b>6.23</b>	N. tot. / X <sup>2</sup> tab. / X <sup>2</sup> cal.	
0.4	<b>10.80</b>	30 (60%)	24 (48%)	6 (12%)	المدينة	الموقع الجغرافي
2.1	1.80	20 (40%)	13 (26%)	7 (14%)	الريف	
1.7	3.84	50	3.84 / 3.27	3.84 / 0.07	N. tot. / X <sup>2</sup> tab. / X <sup>2</sup> cal.	
2.8	1.50	24 (48%)	15 (30%)	9 (18%)	دون السننتين	مدة الاصابة
0.3	<b>12.46</b>	26 (52%)	22 (44%)	4 (8%)	سنتين فما فوق	
2.5	3.84	50	3.84 / 1.32	3.84 / 1.92	N. tot. / X <sup>2</sup> tab. / X <sup>2</sup> cal.	
10.9	1.28	7 (14%)	2 (4%)	5 (10%)	لديه تاريخ	التاريخ الوراثي
0.1	<b>16.95</b>	43 (86%)	35 (70%)	8 (16)	لا يوجد تاريخ	
10.8	3.84	50	3.84 / <b>29.4</b>	3.84 / 0.69	N. tot. / X <sup>2</sup> tab. / X <sup>2</sup> cal.	
0.04	21.16	25 (50%)	24 (48%)	1 (2%)	علاج كيميائي	نوع العلاج
22.1	0.04	25 (50%)	13 (26%)	12 (24%)	علاج مناعي	
22.06	3.84	50	3.84 / 3.27	3.84 / <b>9.30</b>	N. tot. / X <sup>2</sup> tab. / X <sup>2</sup> cal.	

\*نسبة الارحية (OR) = 1 لا يوجد علاقة, OR > 1 يوجد ارجحية العامل الخطر, OR < 1 يعد المعيار عامل حماية.

\* قيمة ت الجدولية بمستوى احتمالية (0.05) وبدرجة حرية 28 = 1.78

#### 4-2-1-2- عوامل الخطورة لنساء مصابات بسرطان الثدي بدلالة عامل النمو البشري 2 بعد عملية رفع الثدي

بين الجدول (4-8) أن 87.5% من النساء المتزوجات معرضات لخطر الإصابة بسرطان الثدي وبوجود فرق معنوي بمستوى الاحتمالية ( $P \leq 0.05$ ) عند المقارنة مع النساء غير المتزوجات حيث سجلت النسبة (12.5%) وبنسبة أرجحية للنساء غير متزوجات للإصابة بالمرض ( $OR < 1$ ) أتفقت هذه الدراسة مع ماجاء به الباحث (Bailey, 2023) إذ بين أن النساء المتزوجات يمتلكون عامل خطورة لعودة سرطان الثدي بعد ازالة الثدي وذلك لأن البقاء على قيد الحياة لفترات طويلة هو عامل مستقل للإصابة بالمرض وكذلك ممارسة المراقبة المتزايدة فالمتزوجات يكونوا اكثر عرضه للحصول على الدعم النفسي والاجتماعي والمالي الذي قد يساعد في البقاء على قيد الحياة لفترات اطول .

كما اوضح الجدول (4-8) أن النساء تحت سن الأربعين تكون نسبة الخطورة لديهن 22.5% وبنسبة ارجحية ( $OR < 1$ ) عند مقارنتها بالنساء فوق سن الأربعين لاحظنا وجود فرق معنوي بمستوى الاحتمالية ( $P \leq 0.05$ ) كما سجلت نسبتهن 77.5% أتفقت هذه الدراسة مع ماجاء به الباحث (Kiderlen, 2015) إذ بين أن النساء الاكبر سناً أكثر عرضة للإصابة بأورام أخطر (Jemal et al., 2011) وعقد ليمفاوية أيجابية عند التشخيص (Bastiaannet et al., 2010) وغالبا ما يكون لديهم مرض أيجابي لمستقبل الهرمونات ودرجات تمايز أقل للورم (Gennari et al., 2004) لذا فإن الاكبر سناً أكثر عرضة للإصابة (Water et al., 2012).

يبين الجدول (4-8) أن الارجحية ( $OR < 1$ ) للإصابة بالمرض للنساء تحت وزن الـ 60 كغم إذ سجلت النسبة 17.5% عند مقارنتها مع النساء فوق وزن الـ 60 كغم إذ سجلت النسبة 82.5% وبوجود فرق معنوي بمستوى الاحتمالية ( $P \leq 0.05$ ) أتفقت مع دراسة (Zhang et al., 2020) حيث ذكر أن لزيادة الوزن علاقة بتكرار سرطان الثدي فكل زيادة بمقدار 5 كغم بالوزن تقابلها زيادة بنسبة 14 – 29% من خطر الإصابة بسرطان الثدي (Chan et al., 2014) ويعود سبب ذلك الى تفاعل الحركيات الخلوية الدهنية (adipocytokines) التي تفرزها الخلايا الدهنية والحركيات الخلوية الالتهابية (inflammatory cytokines) التي ترتبط ببقاء الخلية أو موت الخلايا المبرمج والهجرة والتكاثر (Goodwin et al., 2009) أو بسبب المستويات العالية من الانسولين (Hursting and Berger, 2010).

كما بينت نتائج الدراسة الحالية وجود فرق معنوي بمستوى الاحتمالية ( $P \leq 0.05$ ) للنساء اللاتي يسكن المدينة وبنسبة 57.5% بالمقارنة مع النساء اللاتي يسكن المناطق الريفية إذ سجلت النسبة



42.5% وبنسبة ارجحية للاصابة بالمرض للنساء اللاتي يسكنن المناطق الريفية ( $OR < 1$ ) اتفقت هذه الدراسة مع ماجاء به الباحث (Kwon(2013) وذلك لأن النساء اللاتي يسكنن المدينة أقل تعرضاً للأشعة الشمسية وبالتالي يكونوا اقل نسبة من فيتامين D فبالثالي يكون نقص هذا الفيتامين هو أحد الاسباب لتكرار سرطان الثدي .

فيما اظهرت نتائج الجدول (4-8) أن هنالك تأثيراً لمدة الاصابة بسرطان الثدي إذ سجلت نسبة النساء اللاتي خضعن لعملية رفع الثدي دون السننتين من الاصابة 42.5% وعند المقارنة مع النساء اللاتي خضعن للعملية بعد أكثر من سنتين للاصابة فسجلت النسبة 57.5% وبوجود فرق معنوي بمستوى الاحتمالية ( $P \leq 0.05$ ) ونسبة ارجحية ( $OR < 1$ ) للاصابة بالمرض للنساء المصابات دون السننتين أذ ذكر الباحث (News(2020) أن هنالك تأثيراً كبيراً على معدل وفيات المرضى إذا تأخر علاجهم سواء كان ذلك العلاج جراحياً أم علاجاً كيميائياً أو علاجاً اشعاعياً إذ كانت هنالك زيادة بنسبة 6 - 8% من خطورة المرض لكل أربع اسابيع تأخير أذ سجلت الكثير من حالات الوفاة لكل عام من التأخير الجراحي هذا على افتراض إن الجراحة كانت العلاج الأول في 83% من حالات الاصابة بسرطان الثدي والسبب في ذلك يعود الى ان المرضى الذين يعانون من تأخيراً أطول في العلاج الجراحي محكوم عليهم بالاصابة بأمراض متعددة .

في الجدول (4-8) لوحظ وجود فرق معنوي ( $P \leq 0.05$ ) ونسبة ارجحية ( $OR < 1$ ) لنساء عولجن بالعلاج الكيميائي بعد استئصال الثدي بنسبة 82.5% عند المقارنة مع العلاج المناعي تكون النسبة 17.5% هذه الدراسة تخالف ماجاء به الباحث (Li (2010) أذ أن هنالك نسبة كبيرة من النساء يعانين من تكرار الاصابة بسرطان الثدي بعد العلاج الكيميائي وذلك بسبب وجود جينات تساهم في المقاومة الكيميائية لأدوية معينة (Mirzaei et al.,2021) بينما العلاج المناعي بعد الجراحة يعمل على أحداث تأثير مناعي فعال ومستدام مضاد للورم ، كما يؤدي الى إطلاق مكونات مناعية تعمل جنباً إلى جنب مع المستضدات المرتبطة بالورم في موقع العلاج المناعي بعد الجراحة.

جدول 4-8: عوامل الخطورة لنساء مصابات بسرطان الثدي بدلالة المعيار الكيموحيوي HER2 بعد رفع الثدي

الارجحية Odds Ratio	$X^2_{.cal} / X^2_{.tab.}$ ( $P < 0.05$ ) / $df=1$	الاعداد NO.	HER2-	HER2+	المتغيرات Variables	
0.5	<b>8.25</b>	35 (87.5%)	26 (65%)	9 (22.5%)	متزوجة	الحالة الزوجية
1.9	0.20	5 (12.5%)	3 (7.5%)	2 (5%)	غير متزوجة	
1.4	3.84	40	3.84 / <b>18.2</b>	3.84 / <b>4.45</b>	N. tot. / $X^2_{.tab.}$ / $X^2_{.cal.}$	
1.5	3.00	9 (22.5%)	6 (15%)	3 (7.5%)	تحت الـ 40	العمر
0.6	<b>7.25</b>	31 (77.5%)	23 (57.5%)	8 (20%)	40 فما فوق	
0.9	3.84	40	3.84 / <b>9.96</b>	3.84 / 2.27	N. tot. / $X^2_{.tab.}$ / $X^2_{.cal.}$	
1.06	1.28	7 (17.5%)	5 (12.5%)	2 (5%)	تحت الـ 60	الوزن
0.9	<b>6.81</b>	33 (82.5%)	24 (60%)	9 (22.5%)	60 فما فوق	
0.16	3.84	40	3.84 / <b>12.4</b>	3.84 / <b>4.45</b>	N. tot. / $X^2_{.tab.}$ / $X^2_{.cal.}$	
0.3	<b>9.78</b>	23 (57.5%)	19 (47.5%)	4 (10%)	المدينة	الموقع الجغرافي
3.3	0.52	17 (42.5%)	10 (25%)	7 (17.5%)	الريف	
3.0	3.84	40	3.84 / 2.79	3.84 / 0.81	N. tot. / $X^2_{.tab.}$ / $X^2_{.cal.}$	
5.9	0.059	17 (42.5%)	9 (22.5%)	8 (20%)	دون السنين	مدة الاصابة
0.1	<b>12.56</b>	23 (57.5%)	20 (50%)	3 (7.5%)	سنتين فما فوق	
5.8	3.84	40	3.84 / <b>4.17</b>	3.84 / 2.27	N. tot. / $X^2_{.tab.}$ / $X^2_{.cal.}$	
11.2	1.28	7 (17.5%)	2 (5%)	5 (12.5%)	لديه تاريخ	التاريخ الوراثي
0.08	<b>13.36</b>	33 (82.5%)	27 (67.5%)	6 (15%)	لا يوجد تاريخ	
11.1	3.84	40	3.84 / <b>21.55</b>	3.84 / 0.09	N. tot. / $X^2_{.tab.}$ / $X^2_{.cal.}$	
2.6	<b>5.12</b>	33 (82.5%)	23 (57.5%)	10 (25%)	علاج كيميائي	نوع العلاج
0.3	3.57	7 (17.5%)	6 (15%)	1 (2.5%)	علاج مناعي	
2.3	3.84	40	3.84 / <b>9.96</b>	3.84 / <b>7.36</b>	N. tot. / $X^2_{.tab.}$ / $X^2_{.cal.}$	

\*نسبة الارجحية = 1 Odds Ratio (OR) لا يوجد علاقة ,  $OR > 1$  يوجد ارجحية العمل الخطر خطورة ,  $OR < 1$  يعد المعيار عاملاً لحماية .

\* قيمة ت الجدولية بمستوى احتمالية ( 0.05 ) وبدرجة حرية = 28 = 1.78

### 3-1-4- قياس مستوى تركيز المعايير المناعية $TGF-1\beta$ , $TNF-\alpha$ , $IL-8$ لدى النساء المصابات بسرطان الثدي مقارنة مع النساء غير المصابات:

اوضحت نتائج الدراسة المناعية في الجدول (4-9) ارتفاعاً معنوياً ( $P \leq 0.05$ ) بمستوى تركيز  $TGF-1\beta$  لدى النساء المصابات بسرطان الثدي أذ بلغ (  $156.62 \pm 17.58$  ) بالمقارنة مع مجموعة السيطرة (  $37.05 \pm 2.84$  ) وهذا جاء متفقاً مع ما توصلت له الدراسة (Zarzynska, 2014) إذ بينت نتائجها بأن  $TGF-1\beta$  له القدرة على تحريض وتعزيز بيئة الورم كما يرتبط هذا الحركي بزيادة حركة الخلايا السرطانية وغزوها (J.-H. Liu *et al.*, 2020) وبالتالي يعد محفزاً لورم خبيث فضلاً عن مشاركته في تطور الخبيث وتكوين الاوعية (Parvani *et al.*, 2013) أتفقت كذلك مع دراسة (Mikuła-Pietrasik *et al.*, 2022) التي عزت الى أن  $TGF-1\beta$  يحفز النشاط المثبط للمناعة المعتمد على تكوين الاوعية ممايزيد من تقارب الخلايا السرطانية مع جزيئات التصاق الخلايا وبالتالي يخلق بيئة مواتية لنمو الورم وانتشاره مما يزيد من غزو الخلايا السرطانية كما أن  $TGF-1\beta$  يؤدي إلى موت الخلايا السليمة المحيطة وبالتالي يلغي تأثيرها في منع نمو الورم (Nakamura *et al.*, 2010).

كما أظهرت نتائج الجدول (4-9) وجود فرق معنوي بمستوى الاحتمالية ( $P \leq 0.05$ ) في مستوى تركيز  $TNF-\alpha$  لدى النساء المصابات بسرطان الثدي مقارنة بمجموعة السيطرة أذ سجلت (  $7.68 \pm 245.10$  ) (  $50.10 \pm 7.68$  ) على التوالي، أتفقت هذه مع نتائج دراسة (Cai *et al.*, 2017) إذ بين أن عامل نخر الورم الفا يساهم في تكوين الأورام وتكوين الأوعية الليمفاوية الوريدية وكذلك يعزز من تكاثر الخلايا السرطانية في الثدي .  $TNF-\alpha$  هو أحد السيتوكينات المؤيدة للالتهابات الموجودة في سرطان الثدي أذ يتم افرازه بواسطة كل من الخلايا اللحمية عن طريق الضامة المرتبطة بالورم والخلايا السرطانية نفسها (Cruceiru *et al.*, 2020). كذلك أتفقت مع دراسة (Wang *et al.*, 2019) أذ يمكن لـ  $TNF-\alpha$  التوسط في وظائف تعزيز الورم من خلال قدرته على تحفيز الوظائف المسببة لتكوين الاوعية ، وتعزيز التعبير عن مصفوفة البروتينات المعدنية matrix metalloproteinases (MMP) وجزيئات الالتصاق البطاني endothelial adhesion molecules والتسبب في تلف الحمض النووي عبر الاوكسجين التفاعلي والذي يكون التأثير الكلي له هو تعزيز العمليات المتعلقة بالورم .

كما اوضحت نتائج الجدول (4-9) أن مستوى تركيز  $IL-8$  لنساء مصابات بسرطان الثدي (  $12.35 \pm 127.90$  ) وبوجود فرق معنوي ( $P \leq 0.05$ ) عند مقارنتها بمستوى تركيزه في مجموعة السيطرة (  $2.624 \pm 47.03$  ) أتفقت هذه النتائج مع دراسة (Do *et al.*, 2020) إذ بين أن الكيماويات

تلعب دوراً مهماً في نمو الورم وتطوره. أذ تم العثور على IL-8 الذي تم وصفه على أنه عامل جذب كيميائي لخلايا الدم البيضاء (Matsushima *et al.*, 2022) لامتلاكه خصائص الانقسام والتولد الوعائي (Giri *et al.*, 2019) كما اشارت العديد من الدراسات إلى وجود ميل نحو مشاركة IL-8 في تطور السرطان (Yang *et al.*, 2020) أذ ارتبطت المستويات المرتفعة منه بتطور سرطان الثدي وتكرار حدوثه (Ahmed *et al.*, 2006). كذلك أتفقت هذه النتائج مع دراسة (Ren *et al.*, 2023) التي وجدت أن مستوى تركيز IL-8 تم التعبير عنه أعلى في الأورام عنه في أنسجة الثدي الطبيعية.

أن ارتفاع مستوى الحركيات الخلوية في مصل النساء المصابات هو نتيجة توسطها في التفاعلات التبادلية الموجودة في خلايا ورم الثدي وخلايا السدى / الخلايا الالتهابية كما تؤثر على أليات الاستجابة المناعية (Schimek *et al.*, 2022) قد يكون ارتفاع الحركيات الخلوية ملحوظ في مصل مرضى سرطان الثدي وهذا يعود بفائدة تشخيصية لمرضى سرطان الثدي كما يعد استخدام الحركيات الخلوية المعتمدة على المصل كعلامات محتملة للتعرف المبكر على حالة المرض (Chu *et al.*, 2020).

**جدول 4-9: قياس مستوى تركيز المعايير المناعية  $TGF-1\beta$ ,  $TNF-\alpha$ , IL-8 لدى النساء المصابات بسرطان الثدي مقارنة بالنساء غير المصابات**

t-table	t-test	P-value	المعدل $\pm$ الخطأ القياسي Mean $\pm$ SE	الاعداد NO.	المجاميع Groups	المعايير Parameters
2.03	6.712	0.000	17.58 $\pm$ 156.62	30	المصابات Patient	TGF-1 $\beta$
			2.84 $\pm$ 37.05	5	السيطرة Control	
	7.687	0.000	7.68 $\pm$ 245.10	30	المصابات Patient	TNF- $\alpha$
			7.68 $\pm$ 50.10	5	السيطرة Control	
	4.521	0.001	12.35 $\pm$ 127.90	30	المصابات Patient	IL-8
			2.624 $\pm$ 47.03	5	السيطرة Control	

**4-1-4- علاقة الاصابة بالسرطان بدلالة التغيرات النسيجية مع عوامل خطر ارتفاع المعايير المناعية  $TGF-1\beta$ ,  $TNF-\alpha$ , IL-8**

يوضح جدول (4-10) أن النساء المصابات بسرطان الثدي ولديهن درجة عالية من التغيرات النسيجية يكون  $TGF-1\beta$  بتركيز (148.62  $\pm$  17.92) مقارنة بالنساء المصابات بسرطان الثدي واللاتي

تظهر لديهن تغيرات نسيجية قليلة أذ سجل تركيز  $TGF-1\beta$  ( $11.44 \pm 66.40$ ) مع وجود فرق معنوي بمستوى الاحتمالية ( $P \leq 0.05$ ) أذ أتفقت مع دراسة (Zhang *et al.*, 2021) أذ أن  $TGF-1\beta$  يعمل على تنظيم عمليات تسرطن الخلايا والتكاثر والتمايز فضلاً عن التمثيل الغذائي كما انه يشارك في حدوث العملية الكاملة تقريبا وتطور وغزو الورم الخبيث للثدي. كما أن التراكيز المرتفعة منه تعمل على ترسيب الكولاجين والفايبرين في المصفوفة خارج خلوية لانسجة الثدي (Li *et al.*, 2016; Porras *et al.*, 2020)، كما يزداد تعبير  $TGF-1\beta$  في المراحل المتقدمة من المرض وبالتالي سوف يؤثر على نمو الخلايا السرطانية ويعزز تحويل الخلايا الليفية الطبيعية إلى ارومات ليفية مرتبطة بالسرطان (Brown and Marshall, 2019; Erdogan and Webb, 2017)، فضلاً عن ذلك يقوم  $TGF-1\beta$  بتحسين عملية التصاق الخلايا عن طريق تعزيز تخليق الخلايا السرطانية وافراز مجموعة متنوعة من أنزيم البروتيز مما يؤدي الى التصاق الخلايا السرطانية بسدى الثدي والأنسجة الدهنية المحيطة (Kim *et al.*, 2019). يساهم  $TGF-1\beta$  في موت الخلايا المبرمج وبالتالي يعمل على تلف أليات الحفاظ على توازن الأنسجة وترسب الكولاجين في المساحات المحيطة بالأوعية الدموية مما يؤدي إلى نقص الأكسجة المزمن وتفعيل التليف للانسجة (Cai *et al.*, 2021)، أذ يتم تحرير عامل النمو المحول في المراحل المتأخرة من المرض ولكن في المراحل المبكرة منه يعمل كمثبط للورم أذ يوقف دورة الخلية والاستماتة (Feng & Pauklin, 2020) أذ يعمل على تثبيط نمو الورم عن طريق وظائفه المضادة للتكاثر لما له من دور فعال في منع تقدم دورة الخلية في مرحلة G1 فيمنع بشدة نمو الخلايا الظهارية (Kretzschmar, 2000). كما لوحظ هنالك فروق معنوية لكل من المصابات بسرطان الثدي بدلالة المعيار المناعي  $TGF-1\beta$  أذ كانت هنالك تراكيز مرتفعة وتراكيز طبيعية للمصابات حيث سجلت ( $15.35 \pm 142.57$ ) ( $10.07 \pm 54.05$ ) على التوالي إذ وجد أن النساء اللاتي يرتفع لديهن  $TGF-1\beta$  أكثر عرضة للإصابة بسرطان الثدي وبنسبة أرجحية (OR) أكثر بمرّة ونصف من النساء اللاتي ظهرت لديهن التراكيز الطبيعية وهذا يتفق مع دراسة (Duranyildiz *et al.*, 2009) إذ وجد أن ارتفاع المعيار المذكور اعلاه يدل على قيمة تنبؤية إذ ان تكوين الأوعية الدموية للورم هو أحد السمات البيولوجية المرتبطة بارتفاع نسبة  $TGF-1\beta$  أذ أنه يعمل كمولد لهذه الأوعية وهذا دليل على نمو الورم وتطوره. كما أن زيادة أفرازه تظهر خطراً متزايداً للإصابة بسرطان الثدي الغازي (De Kruijff *et al.*, 2013) بينما التراكيز الطبيعية منه فبعض الدراسات تعتبر أن  $TGF-1\beta$  ليس له أي قيمة تنبؤية للمرض وذلك لأن في بعض المصابين بسرطان الثدي سوف تتشابه قيم  $TGF-1\beta$  مع النساء السليمات غير مصابات (Duranyildiz *et al.*, 2009).

كما يبين الجدول (4-10) عدم وجود فرق معنوي للمستوى تركيز  $TNF-\alpha$  لكل من النساء اللاتي ظهر لديهن تغيرات نسيجية واللاتي لديهن تغيرات نسيجية قليلة عند اجراء الفحص النسيجي حيث سجلت التراكيز (  $18.54 \pm 203.21$  ) (  $44.48 \pm 165.57$  ) على التوالي إذ أتفقت مع دراسة (Mercogliano *et al.*, 2020) إذ ان ارتفاع تركيزه يؤدي الى حدوث نخر نزفي داخل النسيج من خلال تأثير نشاطه على الخلايا البطانية (Cruceriu *et al.*, 2020) ، كما يعزز تكوين الاوعية وكذلك تسلل كريات الدم البيض وهجرة الخلايا المؤهلة مناعياً من والى منطقة الورم ( Laha *et al.*, 2021) ، مما يؤدي الى حدوث تفاعل بطاني لوجود خلايا التهابية وحيدة النواة أو خلايا ورمية تتسلل الى الانسجة (Doutor *et al.*, 2019) ، بينما النقص الحاصل في مستوى تركيز  $TNF-\alpha$  يعكس نقص الخلايا أحادية النواة المتسللة للورم وكذلك الغياب النسبي لكريات الدم البيض كما أن لارتفاع مستوى تركيز  $TNF-\alpha$  قيمة تنبؤية مهمة ونسبة الأرجحية (OR) أكثر بأربع مرات من التراكيز الطبيعية إذ سجلت التراكيز (  $22.26 \pm 219.11$  ) (  $7.96 \pm 45.52$  ) على التوالي لكل من التغيرات المناعية المرتفعة والطبيعية وبوجود فرق معنوي بمستوى الاحتمالية أتفقت هذه النتائج مع ماتوصلت إليه دراسة (Adrian *et al.*, 2023) إذ بينت أن ارتفاع مستوى تركيز  $TNF-\alpha$  يؤدي إلى تكوين الأوعية الليمفاوية الورمية وتكاثر الخلايا السرطانية للثدي (Martínez-Reza *et al.*, 2019) ، اضافة الى ان ارتفاع مستوى تركيزه يرتبط بالورم الخبيث المتواجد في العقد الليمفاوية وكذلك غزو الورم (Jiménez-Martínez *et al.*, 2019) وكذلك بين أن مستوى تركيز  $TNF-\alpha$  ينخفض إذا كانت الأورام غير التهابية أو نتيجة للأستجابة للعلاج الكيميائي إذ يمكن اعتماد العلاقة بين خفض مستوى تركيز  $TNF-\alpha$  ونوع الإستجابة في تحديد توقيت العلاج وكذلك اتخاذ القرارات السريرية للمرضى المصابين بسرطان الثدي المتقدم (Z. Zhang *et al.*, 2018) .

كما أظهرت نتائج الجدول (4-10) وجود فرق معنوي بمستوى الاحتمالية (  $P \leq 0.05$  ) لتركيز IL-8 بدلالة التغيرات النسيجية إذ سجل تركيز IL-8 (  $10.10 \pm 155.18$  ) عند وجود تغير نسيجي مقارنة بتركيزه عندما يكون التغير قليل (  $13.58 \pm 81.24$  ) هذه النتائج أتفقت مع دراسة Liao *et al.*, 2023a) إذ أن ارتفاع مستوى تركيز IL-8 يؤدي الى أن تفقد البيئة الدقيقة صفاتها إذ تفقد الخلايا الظهارية سماتها المميزة فنلاحظ عدم تناسق حواف الخلايا وزيادة حركتها مما يؤدي الى حدوث تلامس بين هذه الخلايا هذا اضافة الى زيادة تكوين الأوعية الدموية الذي يدعم نمو الورم (Zhai *et al.*, 2019) بينما بينت دراسة (Derin *et al.*, 2007) إلى عدم وجود فرق معنوي في تركيز IL-8 بين النساء المصابات بسرطان الثدي ولنساء السليمات حيث لا يوجد هنالك أي ارتباط بين المعلمات النذيرة للورم ومستوى تركيز IL-8 في الدم إذ أنه يرتفع فقط في سرطان الثدي المتقدم . كما لوحظ فرق معنوي ونسبة أرجحية (OR) بين التركيز المرتفع لـ IL-8 (  $8.43 \pm 151.01$  ) مقارنة بتركيزه

الطبيعي ( $7.04 \pm 57.30$ ) إذ أن ارتفاع IL-8 نتيجة متوقعة لما له دور في تعديل البيئة الدقيقة للورم ونموه وتطوره عن طريق تكوين الاوعية أي أنه يعمل كعامل تنظيمي في بيئة الورم إذ يعمل على تحفيز خلايا الأورام الظهارية المجاورة إلى أنتقال من الظهارة إلى اللحمية المتوسطة وهذا ما يسمى بـ (EMT) (epithelial-mesenchymal transition) إذ يعد التحول الظهاري واللحمية المتوسطة سمة عالمية للعملية الخبيثة (Liao *et al.*, 2023b) كذلك أتفقت هذه النتائج مع دراسة (Todorović-Raković & Milovanović, 2013) إذ بين ان مستوى تركيز IL-8 ينخفض عند مرضى سرطان الثدي الثلاثي السلبي إذ أن تركيزه يرتبط بشكل كبير في خطوط الخلايا المستقلة عن الاستروجين عند مقارنتها بخطوط الخلايا المعتمدة على الاستروجين .

جدول 4-10: علاقة الأصابة بالسرطان بدلالة التغيرات النسجية مع المعايير المناعية IL-8 , TNF- $\alpha$  , TGF-1 $\beta$

Odds Ratio	P-value	المعدل $\pm$ الخطأ القياسي Mean $\pm$ SE	N O	التغيرات المناعية	P-value	المعدل $\pm$ الخطأ القياسي Mean $\pm$ SE	N O	التغيرات النسجية	المعايير
*1.5	0.000	15.35 $\pm$ 142.57	12	مرتفعة	0.01	17.92 $\pm$ 148.62	10	تغيرات كثيرة	TGF- 1 $\beta$
		10.07 $\pm$ 54.05	8	طبيعية		11.44 $\pm$ 66.40	10	تغيرات قليلة	
		df=18 / t.cal= 4.8	20	المجموع		* df=18 /t.cal=3.8	20	المجموع	
*4	0.000	22.26 $\pm$ 219.11	16	مرتفعة	0.450	18.54 $\pm$ 203.21	10	تغيرات كثيرة	TNF- $\alpha$
		7.96 $\pm$ 45.52	4	طبيعية		44.48 $\pm$ 165.57	10	تغيرات قليلة	
		df=18 / t.cal= 8.5	20	المجموع		*df=18/t.cal= 0.7	20	المجموع	
*1.8	0.000	8.43 $\pm$ 151.01	13	مرتفعة	0.000	10.10 $\pm$ 155.18	10	تغيرات كثيرة	IL-8
		7.04 $\pm$ 57.30	7	طبيعية		13.58 $\pm$ 81.24	10	تغيرات قليلة	
		df=18 / t.cal= 7.3	20	المجموع		*df=18/t.cal= 4.3	20	المجموع	

\*نسبة الأرجحية (OR) Odds Ratio = 1 لا يوجد علاقة ,  $OR > 1$  يوجد ارجحية لعمل الخطورة ,  $OR < 1$  يعد المعيار عامل حماية.

\* قيمة ت الجدولية بمستوى احتمالية ( 0.05 ) وبدرجة حرية 18 = 1.7

#### 4-1-5- علاقة الأصابة بسرطان الثدي بدلالة نتائج HER-2 الكيموحيوية مع عوامل خطر ارتفاع المعايير المناعية IL-8 , TNF- $\alpha$ , TGF-1 $\beta$

يبين جدول (4-11) وجود فرق معنوي بمستوى الاحتمالية في مستوى تركيز TGF-1 $\beta$  للنساء اللاتي ظهر لديهن نتيجة التحليل الكيموحيوي (HER2) موجب مقارنة بالنتيجة السالبة اذ سجلت التراكيز (12.13  $\pm$  141.54) (59.24  $\pm$  59.024) على التوالي. جاءت هذه النتائج مختلفة مع دراسة (Wu *et al.*, 2017) إذ بين أن مستوى تركيز TGF-1 $\beta$  يكون عالي في النساء ذوات HER2- وأعلى منه في النساء ذوات HER2+ اعتماداً على مسارات عوامل النسخ في الخلية يتم انتاج استجابات مختلفة من تراكيز TGF-1 $\beta$  إذ يتضح تأثيره في مرضى سرطان الثدي إذ يمنع بشكل اساسي الانتشار ويعزز الموت المبرمج للخلايا السرطانية في الأورام الأقل عدوانية بينما يعزز الانتقال الظهاري الى اللحمية المتوسطة (EMT) ويعزز التحمل المناعي وتطور المرض في الاورام المتقدمة والاكثر عدوانية (AL-Bedairy *et al.*, 2020) عن طريق فقدان التأثير القمعي للورم خلال التغيرات الوظيفية في التأثير المضاد للانقسام والنسخ فضلاً عن اكتساب الوظيفة المؤيدة للبقاء والهجرة عن طريق الاليات المعتمدة على HER2 (Tripsianis *et al.*, 2013) بينما كانت عوامل



خطر ارتفاع مستوى تركيز TGF-1 $\beta$  عند النساء المصابات بسرطان الثدي فكان هنالك فرق معنوي وبنسبة ارجحية للنساء اللاتي سجل التركيز لديهن (10.73  $\pm$  139.54) مقارنة بالنساء اللاتي كان تركيز TGF-1 $\beta$  لديهن (4.91  $\pm$  48.35) قد يكون سبب ذلك عمر المصابات بسرطان الثدي إذ كلما ازاد العمر عن 40 سنة فما فوق كان المرض اكثر عدوانية وبالتالي يزداد ارتفاع تركيز المعيار المناعي المذكور لديهن (Ahmed *et al.*, 2021).

كما وضع الجدول (4-11) وجود فرق معنوي بمستوى الاحتمالية في مستوى تركيز TNF- $\alpha$  للنساء المصابات بسرطان الثدي واللاتي ظهر لديهن (HER2+) اذ سجل التركيز (23.95  $\pm$  227.79) مقارنة بالنساء اللاتي ظهر لديهن (HER2-) اذ سجل التركيز (25.92  $\pm$  140.64) وهذه النتائج أتفقت مع دراسة (Tripsianis *et al.*, 2013) إذ بين أن هنالك ارتباطاً ايجابياً بين مستوى تركيز TNF- $\alpha$  و HER2 وذلك لوجود تفاعل وظيفي بين المسارات الجزيئية بين TNF- $\alpha$  و HER2 يعزز من السلوك الغازي والورم الخبيث وكذلك يساعد في معرفة عدوانية ونشاط الورم وكذلك معرفة الخصائص السريرية المرضية التي تدل على الورم والبقاء على قيد الحياة. كذلك يبين الجدول (4-14) وجود فرق معنوي بين التراكيز المرتفعة والتراكيز الطبيعية لـ TNF- $\alpha$  لدى النساء المصابات بسرطان الثدي اذ سجلت التراكيز (17.28  $\pm$  233.15) (8.43  $\pm$  60.53) على التوالي وبنسبة ارجحية للتراكيز المرتفعة وهذا يتفق مع الدراسة (Martínez-Reza *et al.*, 2017) إذ تم العثور على تراكيز متفاوتة من TNF- $\alpha$  في أورام سرطان الثدي الاولية إذ يعتبر سرطان الثدي مرضاً معقداً بمراحل مختلفة مما يجعل من الصعب فهم دور TNF- $\alpha$  في هذه الحالة المرضية (Feola *et al.*, 2017) إذ أن نتائج TNF- $\alpha$  غير معروف لحد الآن في ما اذا كان ينتج عن طريق مجموعة واسعة من العوامل الممرضة التي تنتجها الخلايا السرطانية ويمكن أن يكون هو بمثابة محفز داخلي للورم أو يتم افرازه عن طريق خلايا الجهاز المناعي من اجل تعزيز مناعة المضيف استجابة لوقف الخلايا السرطانية والقضاء في النهاية على الورم (Lebrec *et al.*, 2015; Muenst *et al.*, 2016) إذ أن مستويات التعبير لـ TNF- $\alpha$  في النهاية تعتمد على مجموعة من العوامل فنلاحظ ان مرضى سرطان الثدي المتقدم اللذين عولجوا بالعلاج الكيميائي يكون مستوى تركيز TNF- $\alpha$  أقل وبالتالي يكون هنالك تطور لخطر تقدم سرطان الثدي اقل (Martínez-Reza *et al.*, 2017).

كما يبين الجدول (4-11) مستوى تركيز IL-8 للنساء المصابات بسرطان الثدي ذوات HER2+ مقارنة بالنساء المصابات ذوات HER2- إذ سجلت التراكيز (10.25  $\pm$  137.98) (15.48  $\pm$  104.91) على التوالي وهذه النتائج لم تتفق مع دراسة (Tripsianis *et al.*, 2013) إذ بين أن ارتفاع مستوى تركيز IL-8 هو علامة على الاصابة بسرطان الثدي HER2+ إذ أكدت مصفوفات الاجسام

المضادة للحركي أن تعبير IL-8 مرتبط عكسياً بحالة المستقبلات الموجودة على سطح الخلية. بينما سجلت نتائج نفس الجدول وجود فرق معنوي وبنسبة أرجحية في إرتفاع مستوى تركيز IL-8 للنساء المصابات بسرطان الثدي مقارنة بالتركيز الطبيعي له حيث سجلت التراكيز ( $7.90 \pm 151.18$ ) ( $6.78 \pm 65.29$ ) على التوالي وهذه النتائج أتفقت مع دراسة (Ahmed et al., 2021) إذ بين أن تركيز IL-8 يرتبط ارتباطاً وثيقاً بمرحلة الورم السيئة أو وجود ورم خبيث في العقدة الليمفاوية وكذلك يرتبط مع تعبير HER2 إذ سجل مستوى تركيز IL-8 أعلى بشكل ملحوظ في HER2+ مقارنة بمرضى HER2- حيث يتفاعل IL-8 في المراحل الأكثر تقدماً من سرطان الثدي مع HER2 عن طريق تنشيط المسارات الخلوية التي تساهم في المقاومة العلاجية لسرطان الثدي. بينما ذكرت دراسة (Huang et al., 2016) إن تسلسل الخلايا الوحيدة إلى الورم تؤدي إلى زيادة في افراز IL-8 وHER2.

جدول 4-11: علاقة الأصابة بالسرطان بدلالة نتائج HER-2 الكيموحيوية مع عوامل خطر ارتفاع المعايير المناعية IL-8 , TNF- $\alpha$  , TGF-1 $\beta$

المعايير	النتائج الكيمو حيوية	N O.	المعدل $\pm$ الخطأ القياسي Mean $\pm$ SE	P-value	التغيرات المناعية	N O.	المعدل $\pm$ الخطأ القياسي Mean $\pm$ SE	P-value	Odds Ratio
TGF-1 $\beta$	إيجابية	16	12.13 $\pm$ 141.54	0.000	مرتفعة	18	10.73 $\pm$ 139.54	0.000	*1.3
	سلبية	14	59.24 $\pm$ 59.024		طبيعية	12	4.91 $\pm$ 48.35		
	المجموع	30	* df=28 / t.cal=5.6		المجموع	30	*df=28 / t.cal= 7.7		
TNF- $\alpha$	إيجابية	16	23.95 $\pm$ 227.79	0.020	مرتفعة	22	17.28 $\pm$ 233.15	0.000	*1.6
	سلبية	14	25.92 $\pm$ 140.64		طبيعية	8	8.43 $\pm$ 60.53		
	المجموع	30	* df=28 / t.cal=2.4		المجموع	30	*df=28 / t.cal= 8.9		
IL-8	إيجابية	16	10.25 $\pm$ 137.98	0.088	مرتفعة	20	7.90 $\pm$ 151.18	0.000	*1.7
	سلبية	14	15.48 $\pm$ 104.91		طبيعية	10	6.78 $\pm$ 65.29		
	المجموع	30	* df=28 / t.cal=1.70		المجموع	30	*df=28 / t.cal= 7.7		

\*نسبة الارجحية = 1 Odds Ratio (OR) لا يوجد علاقة ,  $OR > 1$  يوجد ارجحية العمل الخطر خطورة ,  $OR < 1$  يعد المعيار عامل حماية .

\* قيمة ت الجدولية بمستوى احتمالية ( 0.05 ) وبدرجة حرية = 28 = 1.78

## 2-4- الدراسة النسجية Histological study

يتكون نسيج الثدي الطبيعي من العديد من الفصوص Lobes والفصيصات Lobules التي تتكون من الحويصلات Alveoli توجد قنوات داخل الفصوص تدعى Interlobular duct ، القنوات داخل كل فصيص ترتبط مع بعضها بواسطة النسيج الضام المفكك Loose connective tissue اما الفصوص والقنوات تحاط النسيج الضام الكثيف Dense connective tissue كذلك يمكن ملاحظة النسيج الدهني Adipose tissue ، في نسيج الثدي الخالي من السرطان تكون القنوات مبطنة بصف من الخلايا الظهارية المكعبة أو العمودية الشكل Columnar or Cuboidal epithelial، أما من الخارج فتغطي بالخلايا العضلية الظهارية Myoepithelial cells شكل (1-4) و (2-4) .

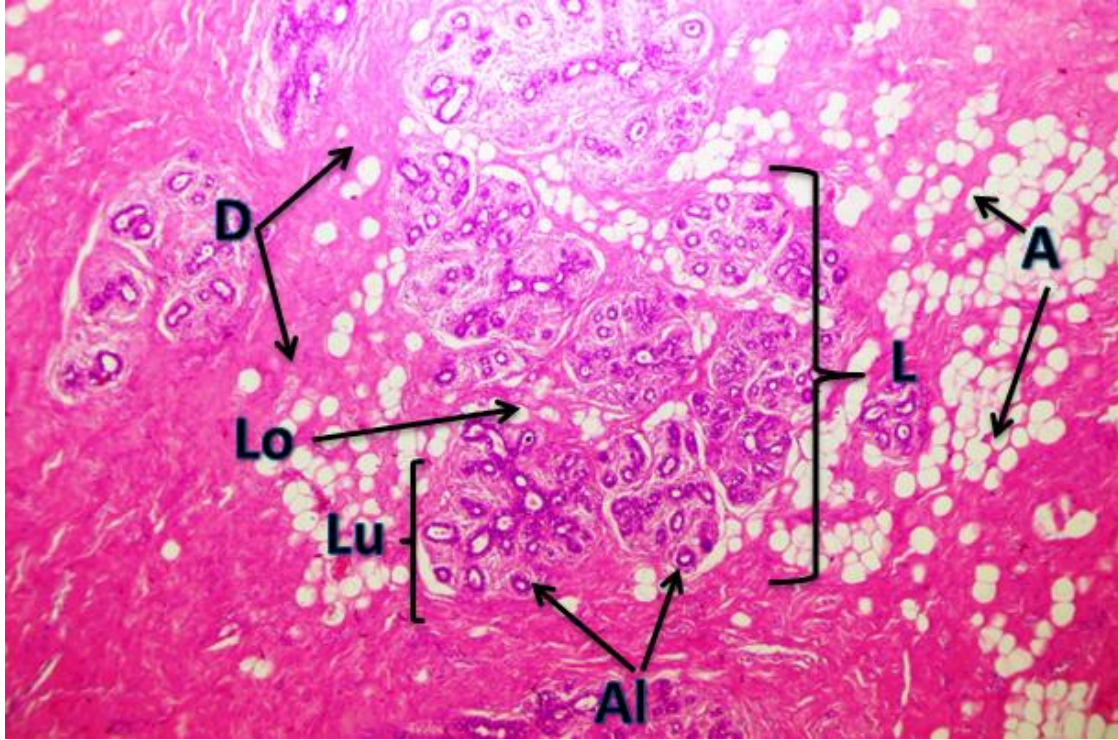
أظهرت دراستنا للمقاطع النسجية المأخوذة من نسيج الثدي المصاب بالسرطان أنه من نوع سرطان الثدي القنوي المنتشر Invasive ductal carcinoma تكون الخلايا السرطانية بعض الأحيان متجمعة مع بعضها لتكون بشكل مجاميع تظهر في أماكن متفرقة يتم فصلها عن بعضها بواسطة خلايا من نسيج ضام حيث تكون بهيئة أعشاش malignant epithelial nests تكون متعددة الأنوية وذات أشكال يختلف بعضها عن بعض وتكون أنويتها ذات لون غامق ، كما يمكن ملاحظة نسيج ليفي ضام داخل النسيج Desmoplastic stroma شكل (3-4).

وضح الشكل (4-4) لأحد المقاطع النسجية المأخوذة من نسيج الثدي المصاب بالسرطان فتبين أنه مصاب بسرطان الثدي القنوي المنتشر Invasive ductal carcinoma الى ظهور الخلايا السرطانية تحتوي على نوى لا نمطية في مرحلة الانقسام الاعتيادي Atypical nucleus with mitosis .

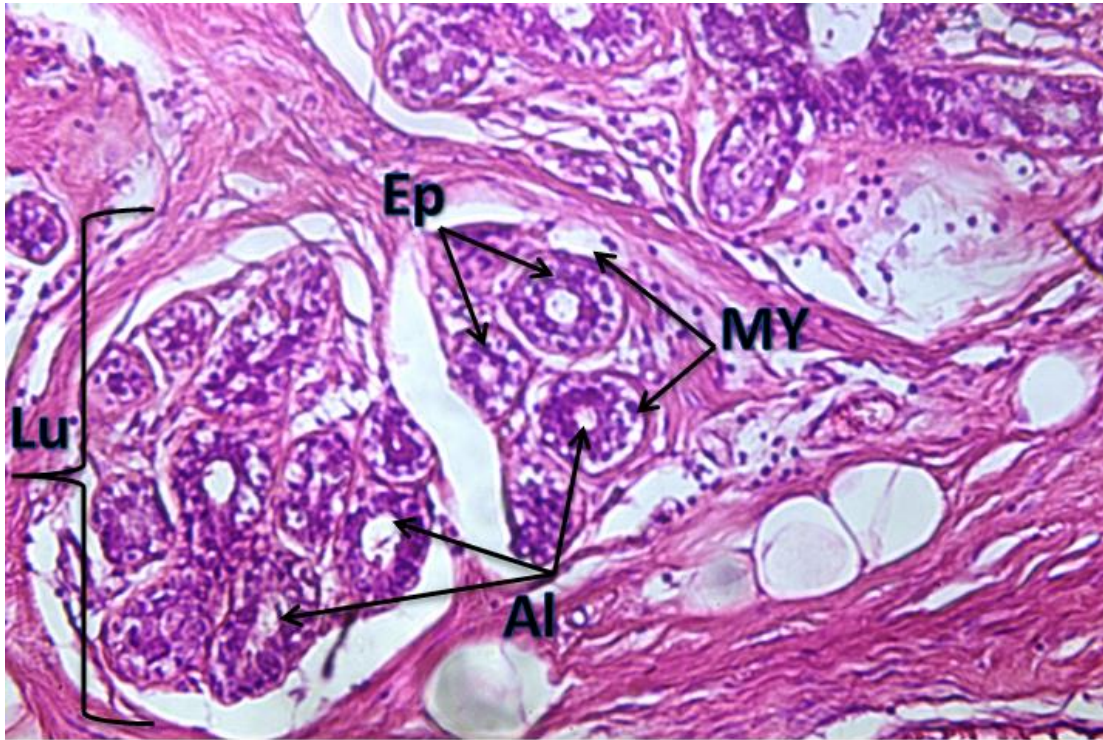
لوحظ في الشكل (4-5) لأحد المقاطع النسجية المأخوذة من نسيج الثدي المصاب بالسرطان فتبين أنه مصاب بسرطان الثدي القنوي المنتشر Invasive ductal carcinoma تليف السدى السميك . Thick fibrotic stroma

كما بين من الشكل (4-6) لأحد المقاطع النسجية المأخوذة من نسيج الثدي المصاب بالسرطان فتبين انه مصاب بسرطان الثدي القنوي المنتشر Invasive ductal carcinoma يحدث التهاب الثدي المزمن chronic non specific mastitis عند النساء غير المرضعات في النساء بعد سن اليأس ، قد تترافق التهابات الثدي مع التهاب مزمن في القنوات الموجودة أسفل الحلمة، يمكن أن تتسبب التغيرات الهرمونية في الجسم في انسداد قنوات الحليب بخلايا الجلد الميتة ووجود العديد من الخلايا الالتهابية المزمنة chronic inflammatory cells .



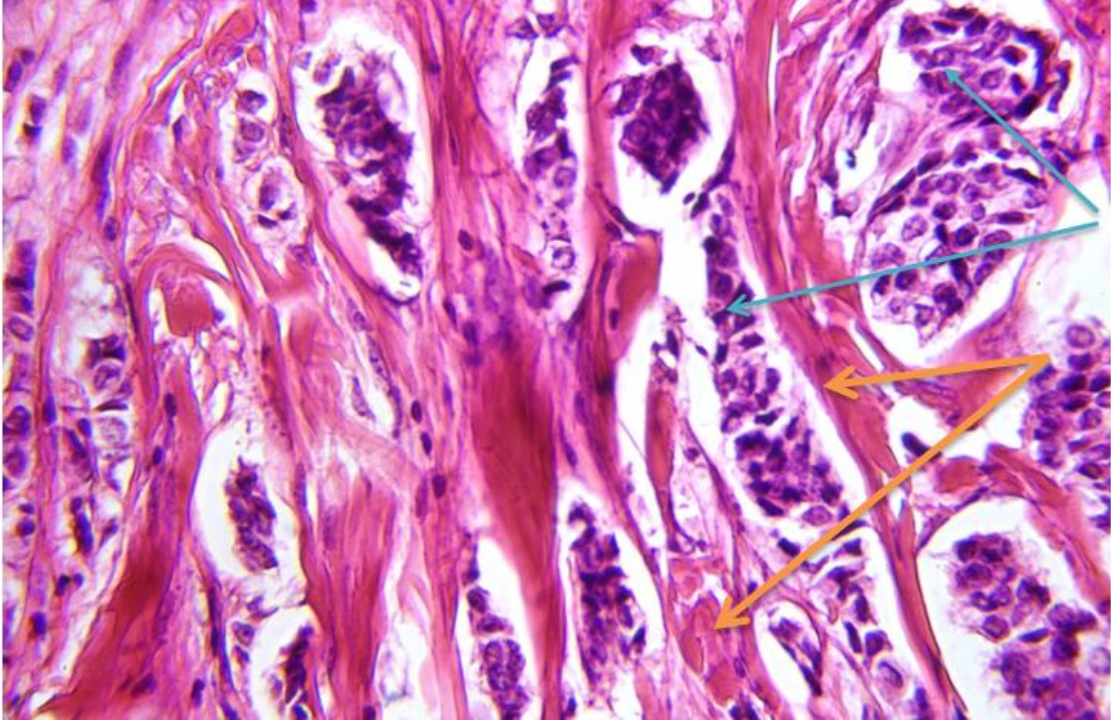


شكل 4-1: مقطع عرضي لنسيج ثدي انثى الانسان الطبيعي تظهر فيها الفصوص (Lobes(L) ، والفصيصات (Lobules(Lu) ، الحويصلات (Alveoli(Al) ، النسيج الضام المفكك (Loose connective tissue (Lo) ، والنسيج الضام الكثيف (Dense connective tissue (D) ، والنسيج الدهني (Adipose tissue (A) ، ملون H&E، X40.

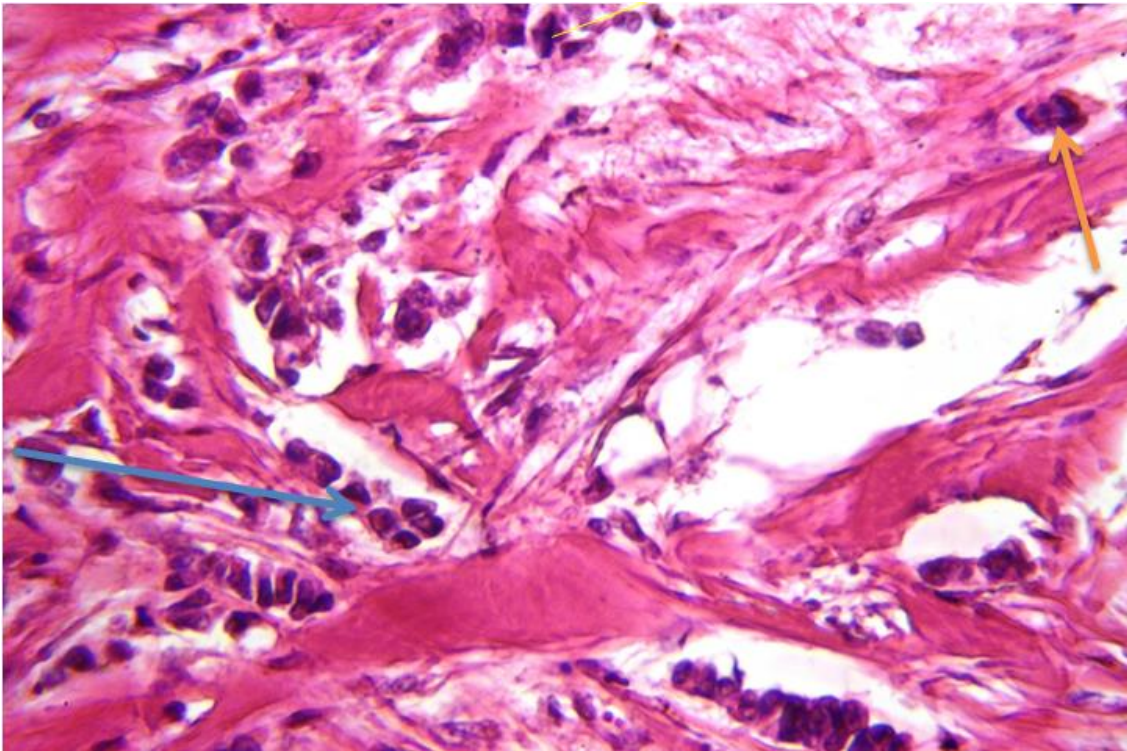


شكل 4-2: مقطع عرضي لنسيج ثدي أنثى الإنسان الطبيعي تظهر فيها الفصيصات (Lobules(Lu) ، والحويصلات (Alveoli(Al) ، والخلايا الظهارية المبطنة للحويصلات (Ep)، و الخلايا العضلية الظهارية (Myoepithelial cells(My) ملون H&E، 200X.



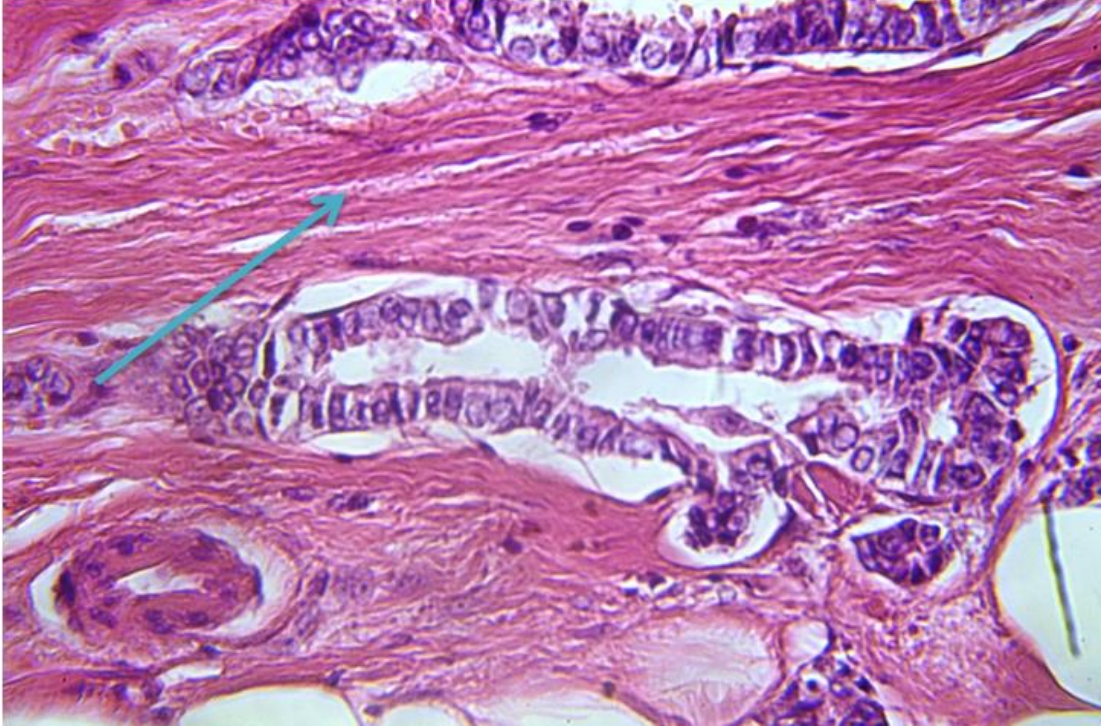


شكل 3-4: مقطع عرضي لنسيج الثدي مصاب بالسرطان نلاحظ أنه مصاب بسرطان الثدي القنوي المنتشر (Invasive ductal carcinoma) حيث يمكن ملاحظة الخلايا السرطانية بشكل اعشاش (malignant epithelial nests الأزرق) ، يمكن ملاحظة نسيج ليفي ضام داخل النسيج (Desmoplastic stroma) (السهم الأصفر) ملون H&E، 400X.

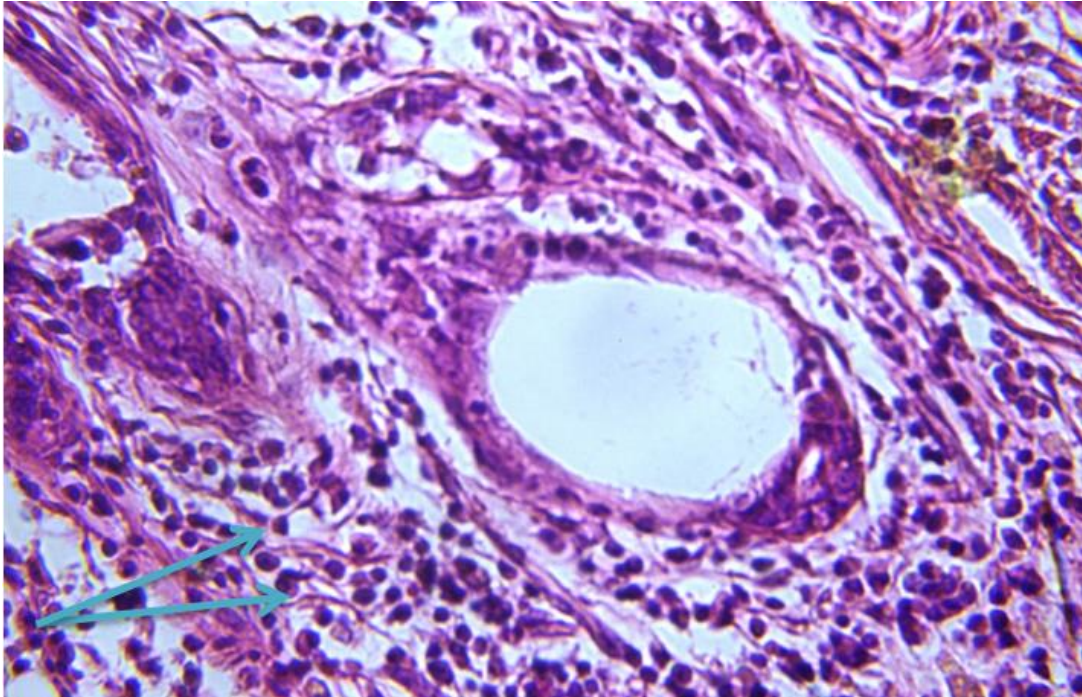


شكل 4-4: مقطع عرضي لنسيج الثدي مصاب بالسرطان نلاحظ أنه مصاب بسرطان الثدي القنوي المنتشر (Invasive ductal carcinoma) حيث يمكن ملاحظة ظهور الخلايا السرطانية تحتوي على نوى لا نمطية (السهم الأزرق) وأخرى في مرحلة الانقسام الاعتيادي (Atypical nucleus with mitosis) (السهم الأصفر) ملون H&E، 400X.





شكل 4-5: مقطع عرضي لنسيج ثدي انثى مصاب بالسرطان نلاحظ أنه مصاب بسرطان الثدي القنوي المنتشر Invasive ductal carcinoma حيث يمكن ملاحظة تليف السدى السميك (Thick fibrotic stroma) (السهم الأزرق) ملون H&E، 400X.



شكل 4-6: مقطع عرضي لنسيج ثدي انثى مصاب بالسرطان نلاحظ أنه مصاب بسرطان الثدي القنوي المنتشر Invasive ductal carcinoma حيث يمكن ملاحظة التهاب الثدي المزمن chronic non specific mastitis ووجود العديد من الخلايا الالتهابية المزمنة chronic inflammatory cells (السهم الأزرق) ملون H&E، 400X.

نلاحظ التغيرات التي حصلت في نسيج سرطان الثدي مقارنة بالانسجة الطبيعية، واحدة من مميزات العديد من السرطانات وخاصة سرطان الثدي هو وجود سدى كولاجيني كثيف Dense collagenous stroma وهذا يتكون نتيجة الاستجابة للورم ، الاستجابة عن طريق تكوين نسيج ليفي ضام داخل النسيج Desmoplastic stroma ، والتي تكون مسؤولة عن الحالة السريرية للورم تكون بشكل كتلة Mass ، على الرغم من أن لدراسات اقترحت دراسات ان نقص التنسج يؤدي إلى تكثيف الكولاجين الموجود سابقا ، وأن الكولاجين يتم تصنيعه من الخلايا الليفية العضلية في النسيج الضام وإن الآليات التي تؤدي إلى تنشيط الخلايا الليفية العضلية وتخليق الكولاجين تتضمن الحركات الخلوية واصابة الاوعية الدموية الدقيقة (Walker, 2001).

تفرز الخلايا الليفية العضلية مختلف المركبات الكيميائية والحركات الخلوية وعوامل النمو والعوامل الالتهابية التي تلعب دورا كبيرا في تكوين الورم ، وتنتج أيضا الكولاجين وبروتينات القالب خارج الخوي Extracellular matrix proteins والتي تشكل نسيج ليفي ضام داخل النسيج Desmoplastic stroma داخل سدى الورم (Shadan et al., 2017) ، والكولاجين ضروري أيضا لتكوين الأوعية الدموية وهو أمر حيوي لنمو الورم وانتشاره (Fang et al., 2014).

يعد الانقسام اللانمطي Atypical mitosis سمة من سمات الورم (Lashen et al., 2022) . يشير الانقسام اللانمطي الى وجود تجمع غير عادي وغير منظم وعشوائي للمواد النووية داخل الخلايا المنقسمة مما يؤدي الى التشكل الانقسامي غير الطبيعي الذي يعكس أيضا التشوهات الجينية الأساسية Genomic abnormalities مثل عدم الاستقرار الكروموسومي Chromosomal instability وخلل في التيلومير Telomere dysfunction واختلال الصيغة الصبغية Aneuploidy ( وجود عدد غير طبيعي من الكروموسومات في الخلية ) (Ohashi et al., 2018) . ومن المسلم به عموما هو وجود الاشكال الانقسامية اللانمطية هو سمة من سمات الأورام السرطانية ويوفر قيمة تنبؤية في بعض الأورام مثل اورام الظهارة البولية وسرطان البنكرياس (Jin et al., 2007).

اشارت دراسة ( Lashen et al. (2022 في النتائج التي توصلوا لها إلى إن أورام سرطان الثدي ذات الانقسامات اللانمطية تمتلك سمات جزيئية مرتبطة بالنمط الظاهري العدواني Aggressive phenotype وخطراً أعلى للورم السرطاني بمقاومة العلاج الكيميائي Chemotherapy resistance

يشكل التليف السدوي Stromal fibrosis في نسيج الثدي هو كيان مرضي حميد Benign pathologic entity ، يتميز بشكل أساسي بتكاثر الأنسجة الليفية التي تؤدي إلى القضاء على الغنبيات والقنوات Acini and ducts في الثدي (Sklair-Levy et al.,2001) . المسببات

الدقيقة لذلك غير معروفة ومع ذلك تم التكهن بأنه قد يكون مرتبطا بعدة حالات مثل تكاثر الخلايا الليفية المرتبطة بالاستروجين الذي يكون السبب الاكثر ترجيحا ومعظم المرضى الذين تم الإبلاغ عنهم كانوا في مدة ما قبل انقطاع الطمث أو المرحلة النهائية من العمليات الالتهابية او نوع من ارتداد الثدي breast involution (Rosen , 1997).

هناك أدلة تشير إلى أن التغيرات الالتهابية المزمنة مرتبطة بخطر الإصابة بسرطان الثدي. يعد البروتين التفاعلي (The C-reactive protein (CRP) ، وهو بروتين طور حاد Acute-phase protein) (بروتينات الطور الحاد هي صنف من البروتينات التي يرتفع تركيزها في البلازما وتسمى بروتينات الطور الحاد الموجبة أو ينخفض في الاستجابة للالتهاب ويسمى ببروتينات الطور الحاد السالبة) ، علامة كلاسيكية للالتهاب (Gabay and Kushner ,1999) . تم التعرف على بروتين سي التفاعلي CRP في سائل المسحوب من الحلمة nipple aspirate fluid (NAF) للنساء الأصحاء وقد ارتبط بشكل إيجابي بمخاطر الإصابة بسرطان الثدي كما تنبأ نموذج غيل Gail model ( هو أداة للتنبؤ بالمخاطر تم تصميمها لأشتقاق تقديرات المخاطر الفردية لتطور سرطان الثدي بمرور الوقت) (Lithgow et al.,2006). ارتبط إعطاء الأدوية المضادة للالتهابات ، مثل الأسبرين ، للنساء الأصحاء بتقليل خطر الإصابة بسرطان الثدي (Bardia et al., 2010) . فضلاً عن ذلك ، تم التعرف على الهياكل التي تشبه التاج ، (Crown cell structure) (CLS) وهي سمة مميزة للالتهاب المزمن ، في الأنسجة الدهنية للثدي لدى النساء البدينات وترتبط بزيادة خطر الإصابة بسرطان الثدي (Carter et al.,2018) تحتوي أنسجة الثدي الطبيعية من النساء الأصحاء أيضاً على العديد من الخلايا المناعية ، بما في ذلك الخلايا الليمفاوية التائية + CD4 و + CD8 T ، والضامة والخلايا الشجرية dendritic cells ، والتي يمكن أن تتوسط التغيرات الالتهابية المزمنة تشير هذه النتائج مجتمعة إلى أن التغيرات الالتهابية المزمنة قد ترتبط بأنسجة الثدي الطبيعية وتؤثر على خطر الإصابة بسرطان الثدي (Goff and Danforth, 2021) .



# الفصل الخامس

## الاستنتاجات و التوصيات

**الاستنتاجات : Conclusions**

- 1- وجود علاقة بين بعض المعلمات المناعية والفسلجية الدمية والاصابة بسرطان الثدي.
- 2- ارتفاع مستوى تركيز الحركيات الخلوية المؤيدة للألتهاب  $TNF-\alpha$ , IL-8, TGF-1 $\beta$  ودورها في رد الفعل المناعي وتطور الورم كأستجابة ألتهابية مباشرة خلال فترة التشخيص الأولي.
- 3- وجود علاقة بين ارتفاع  $TNF-\alpha$ , IL-8, TGF-1 $\beta$  والتغيرات النسجية التي تحدث في النسيج المصاب بسرطان الثدي.
- 4- وجود علاقة بين نتيجة HER2 والحركيات الخلوية  $TNF-\alpha$ , IL-8, TGF-1 $\beta$ .
- 5- تم تشخيص وجود انوية متعددة ضمن الفحص النسجي وظهور السدى الكولاجيني كثيف Dense collagenous stroma وكذلك ملاحظة الانقسام اللانمطي Atypical mitosis كدلالة على بعض التغيرات التي تطرأ على النسيج المصاب بسرطان الثدي.

**Recommendation : التوصيات**

- 1- إجراء دراسة هرمونية لتقييم دور الهرمونات الأنثوية كعوامل خطر وبيان علاقتها ببعض المعايير المناعية للأصابة بسرطان الثدي.
- 2- الكشف الجزيئي لبعض المعايير الألتهابية المتزامنة مع الأصابة بسرطان الثدي.
- 3- إجراء دراسة حول علامات الورم الأخرى وعلاقتها بأرتفاع الحركيات الخلوية,  $TNF-\alpha$ , IL-8, TGF-1 $\beta$
- 4- دراسة بعض الحركيات الخلوية الألتهابية الأخرى ودورها في إمكانية التنبؤ في حدوث السرطان في مراحل مبكرة.
- 5- دراسة بعض المتغيرات النسجية الأخرى للمصابات بسرطان الثدي ومقارنتها بالنساء غير مصابات كعلامات سريرية لمراقبة تقدم المرض.

## Reference المصادر

- Abbas, A., Lichtman, A., & Pillai, S. (2014).** *Cellular and molecular immunology E-book*. Elsevier Health Sciences.
- Abbas, Z., & Rehman, S. (2018).** An overview of cancer treatment modalities. *Neoplasm*, 1, 139-157.
- Abdel-Razeq, H., & Hashem, H. (2020a).** Recent update in the pathogenesis and treatment of chemotherapy and cancer induced anemia. *Critical Reviews in Oncology/Hematology*, 145, 102837.
- Abdel-Razeq, H., & Hashem, H. (2020b).** Recent update in the pathogenesis and treatment of chemotherapy and cancer induced anemia. *Critical Reviews in Oncology/Hematology*, 145, 102837.
- Adrian, K., Ghaib, H., & Ali, I. (2023).** Tumour necrosis factor-alpha levels as predictor factor on clinical response of anthracycline-based neoadjuvant chemotherapy in locally advanced breast cancer patients: experimental research. *Annals of Medicine and Surgery*, 85(4), 807.
- Aebi, S., Davidson, T., Gruber, G., & Castiglione, M. (2010).** Primary breast cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of Oncology*, 21, v9–v14.
- Ahmed, O. I., Adel, A. M., Diab, D. R., & Gobran, N. S. (2006).** Prognostic value of serum level of interleukin-6 and interleukin-8 in metastatic breast cancer patients. *Egypt J Immunol*, 13(2), 61–68.
- Ahmed, S., Mohamed, H. T., El-Husseiny, N., El Mahdy, M. M., Safwat, G., Diab, A. A., El-Sherif, A. A., El-Shinawi, M., & Mohamed, M. M. (2021).** IL-8 secreted by tumor associated macrophages contribute to lapatinib resistance in HER2-positive locally advanced breast cancer via activation of Src/STAT3/ERK1/2-mediated EGFR signaling. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA)-Molecular Cell Research*, 1868(6), 118995.
- Akram, M., Iqbal, M., Daniyal, M., & Khan, A. U. (2017).** Awareness and current knowledge of breast cancer. *Biological research*, 50, 1-23.
- Al-arifi, A. A., Kumar, A., Chigurupati, S., Jawed, M., & Pandurangan, T. (2018).** Pretreatment variations in haematological parameters of breast cancer patients. *International Journal of Pharmacy and Pharmaceutical Sciences*, 157–161.

- Al-Azzawi, S. N. (2006).** Depleted uranium radioactive contamination In Iraq: An overview. *Global Research*, 1(4).
- AL-Bedairy, I. H., AlFaisal, A. H. M., AL-Gazali, H. R., & AL, H. (2020).** Molecular Subtypes by Immunohistochemical for Iraqi Women with Breast Cancer. *Iraqi Journal of Biotechnology*, 19(1).
- Al-Dulaimy, N. H., Hassan, A. J., & Al-Araji, S. M. (2016).** Estimation of interferon- $\alpha$  (IFN- $\alpha$ ) and tumor necrosis factor- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ) in female rats immunized by human breast cancer cell line T47D. *J of Babylon University/Pure and Applied Sci*, 9(24), 2449–2455.
- Al-Hashimi, M. M. Y. (2021).** Trends in breast cancer incidence in Iraq during the period 2000-2019. *Asian Pacific Journal of Cancer Prevention: APJCP*, 22(12), 3889.
- Al-Hassan, A. A., Al-Ghurabi, B., & Al-Karkhi, I. (2012).** Prognostic value of proinflammatory cytokines in breast cancer. *J Biomol Res Ther*, 1(104), 2.
- Ali, S. K. (2020).** Breast Cancer and Hormonal Level Changes. *Indian Journal of Public Health Research & Development*, 11(1), 1561.
- Alistar, A., Chou, J. W., Nagalla, S., Black, M. A., D'Agostino, R., & Miller, L. D. (2014).** Dual roles for immune metagenes in breast cancer prognosis and therapy prediction. *Genome Medicine*, 6(10).
- Al-Khursani, H. A. (2008a).** Presentation and risk factors of female with breast cancer in najaf governorate. *KUFA MEDICAL JOURNAL*, 11(1).
- Al-Khursani, H. A. (2008b).** Presentation and risk factors of female with breast cancer in najaf governorate. *KUFA MEDICAL JOURNAL*, 11(1).
- Allison, K. H. (2012).** Molecular pathology of breast cancer: what a pathologist needs to know. *American Journal of Clinical Pathology*, 138(6), 770–780.
- Alrawi, N. (2022).** A review on breast cancer in Iraq and future therapies insights. *Baghdad Journal of Biochemistry and Applied Biological Sciences*, 3(01), 4-16.
- American Cancer Society (2014):** Breast cancer.
- American Cancer Society (2017):** Breast Cancer Facts & Figures 2017-2018. Atlanta:American Cancer Society, Inc.

- American Cancer Society (2019 a).** Cancer Facts and Figures 2019. Atlanta :American Cancer Society, Inc: 71pp.
- American Cancer Society (2019 b).** Breast Cancer Facts & Figures 2019-2020. Atlanta:American Cancer Society, Inc:38-71.
- American Cancer Society. (2012).** Cancer facts & Figure 2012.
- American Cancer Society. (2016).** What is breast Cancer?
- American Cancer Society: Cancer Facts and Figures (2018).** Atlanta
- Anampa, J., Makower, D., & Sparano, J. A. (2015).** Progress in adjuvant chemotherapy for breast cancer: an overview. *BMC Medicine*, 13(1), 1–13.
- Arandjelovic, S., & Ravichandran, K. S. (2015).** Phagocytosis of apoptotic cells in homeostasis. *Nature Immunology*, 16(9), 907–917.
- Asano, Y., Kashiwagi, S., Onoda, N., Kurata, K., Morisaki, T., Noda, S., Takashima, T., Ohsawa, M., Kitagawa, S., & Hirakawa, K. (2016a).** Clinical verification of sensitivity to preoperative chemotherapy in cases of androgen receptor-expressing positive breast cancer. *British Journal of Cancer*, 114(1), 14–20.
- Asano, Y., Kashiwagi, S., Onoda, N., Noda, S., Kawajiri, H., Takashima, T., Ohsawa, M., Kitagawa, S., & Hirakawa, K. (2016b).** Platelet–lymphocyte ratio as a useful predictor of the therapeutic effect of neoadjuvant chemotherapy in breast cancer. *PloS One*, 11(7), e0153459.
- Augier, S., Ciucci, T., Luci, C., Carle, G. F., Blin-Wakkach, C., & Wakkach, A. (2010).** Inflammatory blood monocytes contribute to tumor development and represent a privileged target to improve host immunosurveillance. *The Journal of Immunology*, 185(12), 7165–7173.
- Aynalem, M., Adem, N., Wendesson, F., Misganaw, B., Mintesnot, S., Godo, N., Getawa, S., Adane, T., Woldu, B., & Shiferaw, E. (2022).** Hematological abnormalities before and after initiation of cancer treatment among breast cancer patients attending at the University of Gondar comprehensive specialized hospital cancer treatment center. *Plos One*, 17(8), e0271895.
- Aziz, Z. W., & Saleem, H. S. (2011).** p53 in breast carcinoma: an immunohistochemical study. *Annals of the College of Medicine Mosul*, 37, 34–41.

- Bailey, S., Ezratty, C., Mhango, G., & Lin, J. J. (2023).** Clinical and sociodemographic risk factors associated with the development of second primary cancers among postmenopausal breast cancer survivors. *Breast Cancer, 30*(2), 215–225.
- Baloch, A. H., Shuja, J., Daud, S., Ahmed, M., Ahmad, A., Tareen, M., Khan, F., Kakar, M. A., Baloch, D. M., & Kakar, N. (2012).** Various aspects, patterns and risk factors in breast cancer patients of Balochistan. *Asian Pacific Journal of Cancer Prevention, 13*(8), 4013–4016.
- Bardia A., Olson J.E., Vachon C.M., Lazovich D., Vierkant R., Wang A.H., Limburg P.J., Anderson K.E.,and Cerhan J.R. (2010).** Effect of aspirin and other NSAIDs on postmenopausal breast cancer incidence by hormone receptor status: Results from a prospective cohort study. *Breast Cancer Res. Treat. ;126:149–155.*
- Bassuk, S. S., & Manson, J. E. (2015).** Oral contraceptives and menopausal hormone therapy: relative and attributable risks of cardiovascular disease, cancer, and other health outcomes. *Annals of Epidemiology, 25*(3), 193–200.
- Bastiaannet, E., Liefers, G. J., De Craen, A. J. M., Kuppen, P. J. K., Van De Water, W., Portielje, J. E. A., Van Der Geest, L. G. M., Janssen-Heijnen, M. L. G., Dekkers, O. M., Van De Velde, C. J. H., & Westendorp, R. G. J. (2010).** Breast cancer in elderly compared to younger patients in the Netherlands: Stage at diagnosis, treatment and survival in 127,805 unselected patients. *Breast Cancer Research and Treatment, 124*(3), 801–807.
- Berberoglu, U., Yildirim, E., & Celen, O. (2004).** Serum levels of tumor necrosis factor alpha correlate with response to neoadjuvant chemotherapy in locally advanced breast cancer. *The International Journal of Biological Markers, 19*(2), 130–134.
- Bhagavathula, A. S., Bansil, S., & Nishimura, Y. (2023).** Google Trends in Breast and Cervical Cancer Searches From 2008 to 2021: An Infodemiology Study. *Cureus, 15*(5).
- Bincoletto, C., Bechara, A., Pereira, G. J. S., Santos, C. P., Antunes, F., da-Silva, J. P., Muler, M., Gigli, R. D., Monteforte, P. T., & Hirata, H. (2013).** Interplay between apoptosis and autophagy, a challenging puzzle:



New perspectives on antitumor chemotherapies. *Chemico-Biological Interactions*, 206(2), 279–288.

**Breast cancer.org. (2016).** What is Breast Cancer, Stages of breast Cancer. Available at: [http://www.breastcancer.org/symptoms/understand\\_bc/what\\_is\\_bc](http://www.breastcancer.org/symptoms/understand_bc/what_is_bc)

**Brown, N. F., & Marshall, J. F. (2019).** Integrin-mediated TGF $\beta$  activation modulates the tumour microenvironment. *Cancers*, 11(9), 1221.

**Brown, S. B., & Hankinson, S. E. (2015).** Endogenous estrogens and the risk of breast, endometrial, and ovarian cancers. *Steroids*, 99, 8–10.

**Burson, A. M., Soliman, A. S., Ngoma, T. A., Mwaiselage, J., Ogweyo, P., Eissa, M. S., Dey, S., & Merajver, S. D. (2010).** Clinical and epidemiologic profile of breast cancer in Tanzania. *Breast Disease*, 31(1), 33–41.

**Burstein, M. D., Tsimelzon, A., Poage, G. M., Covington, K. R., Contreras, A., Fuqua, S. A. W., Savage, M. I., Osborne, C. K., Hilsenbeck, S. G., & Chang, J. C. (2015).** Comprehensive Genomic Analysis Identifies Novel Subtypes and Targets of Triple-Negative Breast Cancer Identification of Four Unique Subtypes of TNBCs. *Clinical Cancer Research*, 21(7), 1688–1698.

**Cabioglu, N., Yavuz, E., & Aydiner, A. (2019).** Breast Cancer Staging. *Breast Cancer: A Guide to Clinical Practice*, 99–122.

**Cai, J., Hu, M., Chen, Z., & Ling, Z. (2021).** The roles and mechanisms of hypoxia in liver fibrosis. *Journal of Translational Medicine*, 19(1), 1–13.

**Cai, X., Cao, C., Li, J., Chen, F., Zhang, S., Liu, B., Zhang, W., Zhang, X., & Ye, L. (2017).** Inflammatory factor TNF- $\alpha$  promotes the growth of breast cancer via the positive feedback loop of TNFR1/NF- $\kappa$ B (and/or p38)/p-STAT3/HBXIP/TNFR1. *Oncotarget*, 8(35), 58338.

**Campbell, L. M., Maxwell, P. J., & Waugh, D. J. J. (2013).** Rationale and means to target pro-inflammatory interleukin-8 (CXCL8) signaling in cancer. *Pharmaceuticals*, 6(8), 929–959.

**Cancer, I. A. for R. on. (2020).** Latest global cancer data: Cancer burden rises to 19.3 million new cases and 10.0 million cancer deaths in 2020. *World Health Organization*.

**Carter J.M., Hoskin T.L., Pena M.A., Brahmhatt R., Winham S.J., Frost M.H., Stallings-Mann M., Radisky D.C., Knutson K.L., Visscher D.W., et**

- al.(2018).** Macrophagic “Crown-like Structures” Are Associated with an Increased Risk of Breast Cancer in Benign Breast Disease. *Cancer Prev. Res. ;11:113–119.*
- Cespedes Feliciano, E. M., Kwan, M. L., Kushi, L. H., Weltzien, E. K., Castillo, A. L., & Caan, B. J. (2017).** Adiposity, post-diagnosis weight change, and risk of cardiovascular events among early-stage breast cancer survivors. *Breast Cancer Research and Treatment, 162,* 549–557.
- Chan, D. S. M., Vieira, A. R., Aune, D., Bandera, E. V, Greenwood, D. C., McTiernan, A., Rosenblatt, D. N., Thune, I., Vieira, R., & Norat, T. (2014).** Body mass index and survival in women with breast cancer—systematic literature review and meta-analysis of 82 follow-up studies. *Annals of Oncology, 25(10),* 1901–1914.
- Chong, Z. X., Yeap, S. K., & Ho, W. Y. (2021).** Regulation of autophagy by microRNAs in human breast cancer. *Journal of Biomedical Science, 28(1),* 1–18.
- Chu, L.-Y., Peng, Y.-H., Weng, X.-F., Xie, J.-J., & Xu, Y.-W. (2020).** Blood-based biomarkers for early detection of esophageal squamous cell carcinoma. *World Journal of Gastroenterology, 26(15),* 1708.
- Cimino-Mathews, A., Thompson, E., Taube, J. M., Ye, X., Lu, Y., Meeker, A., Xu, H., Sharma, R., Lecksell, K., & Cornish, T. C. (2016).** PD-L1 (B7-H1) expression and the immune tumor microenvironment in primary and metastatic breast carcinomas. *Human Pathology, 47(1),* 52–63.
- Colditz, G. A., Kaphingst, K. A., Hankinson, S. E., & Rosner, B. (2012).** Family history and risk of breast cancer: nurses’ health study. *Breast Cancer Research and Treatment, 133,* 1097–1104.
- Cruceriu, D., Baldasici, O., Balacescu, O., & Berindan-Neagoe, I. (2020).** The dual role of tumor necrosis factor-alpha (TNF- $\alpha$ ) in breast cancer: molecular insights and therapeutic approaches. *Cellular Oncology, 43,* 1-18.
- Cruceriu, D., Baldasici, O., Balacescu, O., & Berindan-Neagoe, I. (2020).** The dual role of tumor necrosis factor-alpha (TNF- $\alpha$ ) in breast cancer: molecular insights and therapeutic approaches. *Cellular Oncology, 43,* 1–18.

- Czarkowska-Paczek, B., Bartłomiejczyk, I., & Przybylski, J. (2006).** THE SERUM LEVELS OF GROWTH FACTORS: PDGF, TGF-BETA AND. *Journal of Physiology and Pharmacology*, 57(2), 189–197.
- Dalamaga, M., Sotiropoulos, G., Karmaniolas, K., Pelekanos, N., Papadavid, E., & Lekka, A. (2013).** Serum resistin: a biomarker of breast cancer in postmenopausal women? Association with clinicopathological characteristics, tumor markers, inflammatory and metabolic parameters. *Clinical Biochemistry*, 46(7–8), 584–590.
- Dalby, K., Tekedereli, I., Lopez-Berestein, G., & Ozpolat, B. (2010).** Targeting the pro-death and pro-survival functions of autophagy as novel therapeutic strategies in cancer. *Autophagy*, 6(3), 322–329.
- Danesh, H., Ziamajidi, N., Mesbah-Namin, S. A., Nafisi, N., & Abbasalipourkabir, R. (2022).** Association between oxidative stress parameters and hematological indices in breast cancer patients. *International Journal of Breast Cancer*, 2022.
- Darakhshan, S., & Ghanbari, A. (2013).** Tranilast enhances the anti-tumor effects of tamoxifen on human breast cancer cells in vitro. *Journal of Biomedical Science*, 20, 1–13.
- De Kruijf, E. M., Dekker, T. J. A., Hawinkels, L., Putter, H., Smit, V., Kroep, J. R., Kuppen, P. J. K., Van de Velde, C. J. H., ten Dijke, P., & Tollenaar, R. (2013).** The prognostic role of TGF- $\beta$  signaling pathway in breast cancer patients. *Annals of Oncology*, 24(2), 384–390.
- De Talhouet, S., Peron, J., Vuilleumier, A., Friedlaender, A., Viassolo, V., Ayme, A., Bodmer, A., Treilleux, I., Lang, N., & Tille, J.-C. (2020).** Clinical outcome of breast cancer in carriers of BRCA1 and BRCA2 mutations according to molecular subtypes. *Scientific Reports*, 10(1), 7073.
- Deng, J.-P., Hua, X., Long, Z.-Q., Zhang, W.-W., Lin, H.-X., & He, Z.-Y. (2019).** Prognostic value of skeletal muscle index and monocyte-to-lymphocyte ratio for lymph node-positive breast cancer patients after mastectomy. *Annals of Translational Medicine*, 7(23).
- Denton, D., Nicolson, S., & Kumar, S. (2012).** Cell death by autophagy: facts and apparent artefacts. *Cell Death & Differentiation*, 19(1), 87–95.

- Derin, D., Soydinc, H. O., Guney, N., Tas, F., Camlica, H., Duranyildiz, D., Yasasever, V., & Topuz, E. (2007).** Serum IL-8 and IL-12 levels in breast cancer. *Medical Oncology*, 24, 163–168.
- Desplat-Jégo, S., Burkly, L., & Putterman, C. (2014).** Targeting TNF and its family members in autoimmune/inflammatory disease. In *Mediators of Inflammation* (Vol. 2014). Hindawi.
- Dinarello, C. A. (2000).** Proinflammatory cytokines. *Chest*, 118(2), 503–508.
- Divsalar, B., Heydari, P., Habibollah, G., & Tamaddon, G. (2021).** Hematological parameters changes in patients with breast cancer. *Clinical Laboratory*, 67(8).
- Do, H. T. T., Lee, C. H., & Cho, J. (2020).** Chemokines and their receptors: multifaceted roles in cancer progression and potential value as cancer prognostic markers. *Cancers*, 12(2), 287.
- Dobaczewski, M., Chen, W., & Frangogiannis, N. G. (2011).** Transforming growth factor (TGF)- $\beta$  signaling in cardiac remodeling. *Journal of Molecular and Cellular Cardiology*, 51(4), 600–606.
- Doutor, O. :, António, F., Ferreira, C., Doutor, C. :, Manuel, J., & Correia, J. (2019).** Universidade De Lisboa Faculdade De Medicina Veterinária Clinical Relevance Of Serum Cytotoxic T-Lymphocyte Associated Protein 4 (Ctla-4) And Its Correlation With The Pro-Inflammatory Cytokines Interleukin 6 (Il-6) And Tumor Necrosis Factor Alpha (Tnf-A) In Feline Mammary Carcinoma Ana Catarina Fernandes Urbano.
- Duranyildiz, D., Camlica, H., Soydinc, H. O., Derin, D., & Yasasever, V. (2009).** Serum levels of angiogenic factors in early breast cancer remain close to normal. *The Breast*, 18(1), 26–29.
- Eberhart, K., Oral, O., & Gozuacik, D. (2014).** Induction of autophagic cell death by anticancer agents. In *Autophagy: cancer, other pathologies, inflammation, immunity, infection, and aging* (pp. 179–202). Elsevier.
- Edge, S. B., Byrd, D. R., Carducci, M. A., Compton, C. C., Fritz, A., & Greene, F. (2010).** *AJCC cancer staging manual* (Vol. 7). Springer.
- Egeblad, M., & Werb, Z. (2002).** New functions for the matrix metalloproteinases in cancer progression. *Nature Reviews Cancer*, 2(3), 161–174.

- Ellis, I. O., Reis-Filho, J. S., Simpson, J. F., & Decker, T. (2012).** *Invasive breast carcinoma: introduction and general features in World Health Organization classification of tumors*. Lyon: IARC Press.
- Elstrom, R. L., Bauer, D. E., Buzzai, M., Karnauskas, R., Harris, M. H., Plas, D. R., Zhuang, H., Cinalli, R. M., Alavi, A., & Rudin, C. M. (2004).** Akt stimulates aerobic glycolysis in cancer cells. *Cancer Research*, *64*(11), 3892–3899.
- Erdogan, B., & Webb, D. J. (2017).** Cancer-associated fibroblasts modulate growth factor signaling and extracellular matrix remodeling to regulate tumor metastasis. *Biochemical Society Transactions*, *45*(1), 229–236.
- Etim, E. A., Emokpae, M. A., Ohwonigho, A. C., & Yusuf, A. A. (2018).** Association of Platelet Count and Platelet Indices with Stages of Women Breast Cancer in Yola, Nigeria. *Hematol Transfus Int J*, *6*(1), 00145.
- Etim, E. A., Emokpae, M. A., Ohwonigho, A. C., & Yusuf, A. A. (2018).** Association of Platelet Count and Platelet Indices with Stages of Women Breast Cancer in Yola, Nigeria. *Hematol Transfus Int J*, *6*(1), 00145.
- Evans, D. G. R., & Lalloo, F. (2002).** Risk assessment and management of high risk familial breast cancer. *Journal of Medical Genetics*, *39*(12), 865–871.
- Fadaka, A., Ajiboye, B., Ojo, O., Adewale, O., Olayide, I., & Emuowhochere, R. (2017).** Biology of glucose metabolism in cancer cells. *Journal of Oncological Sciences*, *3*(2), 45–51.
- Fang, M., Yuan, J., Peng, C., & Li, Y. (2014).** Collagen as a double-edged sword in tumor progression. *Tumor Biology*, *35*, 2871-2882.
- Feng, Y., & Pauklin, S. (2020).** Two Sides of the Same Coin: The Roles of Transforming Growth Factor- $\beta$  in Colorectal Carcinogenesis. *Gastroenterology*, *159*(1), 397–398.
- Feng, Y., Spezia, M., Huang, S., Yuan, C., Zeng, Z., Zhang, L., Ji, X., Liu, W., Huang, B., & Luo, W. (2018).** Breast cancer development and progression: Risk factors, cancer stem cells, signaling pathways, genomics, and molecular pathogenesis. *Genes & Diseases*, *5*(2), 77–106.
- Feola, A., Ricci, S., Kouidhi, S., Rizzo, A., Penon, A., Formisano, P., Giordano, A., Di Carlo, A., & Di Domenico, M. (2017).** Multifaceted breast

cancer: the molecular connection with obesity. *Journal of Cellular Physiology*, 232(1), 69–77.

**Flores, T., Jaklin, F. J., Rohrbacher, A., Schrögendorfer, K. F., & Bergmeister, K. D. (2022).** Perioperative Risk Factors for Prolonged Blood Loss and Drainage Fluid Secretion after Breast Reconstruction. *Journal of Clinical Medicine*, 11(3), 808.

**Fragomeni, S. M., Sciallis, A., & Jeruss, J. S. (2018).** Molecular subtypes and local-regional control of breast cancer. *Surgical Oncology Clinics*, 27(1), 95–120.

**French, S. W., Mendoza, A. S., Afifiyan, N., Tillman, B., Vitocruz, E., & French, B. A. (2017).** The role of the IL-8 signaling pathway in the infiltration of granulocytes into the livers of patients with alcoholic hepatitis. *Experimental and Molecular Pathology*, 103(2), 137–140.

**Friedl, P., & Alexander, S. (2011).** Cancer invasion and the microenvironment: plasticity and reciprocity. *Cell*, 147(5), 992–1009.

**Gabay C., and Kushner I. (1999).** Acute-Phase Proteins and Other Systemic Responses to Inflammation. *N. Engl. J. Med.* ;340:448–454.

**Galluzzi, L., Vitale, I., Abrams, J. M., Alnemri, E. S., Baehrecke, E. H., Blagosklonny, M. V, Dawson, T. M., Dawson, V. L., El-Deiry, W. S., & Fulda, S. (2012).** Molecular definitions of cell death subroutines: recommendations of the Nomenclature Committee on Cell Death 2012. *Cell Death & Differentiation*, 19(1), 107–120.

**Gao, J., Fan, M., Peng, S., Zhang, M., Xiang, G., Li, X., Guo, W., Sun, Y., Wu, X., & Wu, X. (2017).** Small-molecule RL71-triggered excessive autophagic cell death as a potential therapeutic strategy in triple-negative breast cancer. *Cell Death & Disease*, 8(9), e3049–e3049.

**Gascón, P and Hurvitz S.(2011).** Breast Cancer Current Clinical Issues and Future Trends. Early Disease: Adjuvant and Neoadjuvant Treatment for Breast Cancer. *Ameri. Soci. Clini.Onco* ; 55 (2)pp:5-172

**Gaudet, M. M., Gapstur, S. M., Sun, J., Diver, W. R., Hannan, L. M., & Thun, M. J. (2013).** Active smoking and breast cancer risk: original cohort data and meta-analysis. *Journal of the National Cancer Institute*, 105(8), 515–525.



- Geng, B., Liang, M.-M., Ye, X.-B., & Zhao, W.-Y. (2015).** Association of CA 15-3 and CEA with clinicopathological parameters in patients with metastatic breast cancer. *Molecular and Clinical Oncology*, 3(1), 232–236.
- Gennari, R., Curigliano, G., Rotmensz, N., Robertson, C., Colleoni, M., Zurrada, S., Nolè, F., De Braud, F., Orlando, L., Leonardi, M. C., Galimberti, V., Intra, M., Veronesi, P., Renne, G., Cinieri, S., Audisio, R. A., Luini, A., Orecchia, R., Viale, G., & Goldhirsch, A. (2004).** Breast carcinoma in elderly women: Features of disease presentation, choice of local and systemic treatments compared with younger postmenopausal patients. *Cancer*, 101(6), 1302–1310.
- Giannakeas, V., Kotsopoulos, J., Brooks, J. D., Cheung, M. C., Rosella, L., Lipscombe, L., Akbari, M. R., Austin, P. C., & Narod, S. A. (2022).** Platelet count and survival after cancer. *Cancers*, 14(3), 549.
- Gieni, M., Avram, R., Dickson, L., Farrokhyar, F., Lovrics, P., Faidi, S., & Sne, N. (2012).** Local breast cancer recurrence after mastectomy and immediate breast reconstruction for invasive cancer: A meta-analysis. In *Breast* (Vol. 21, Issue 3, pp. 230–236).
- Gil Del Alcazar, C. R., Huh, S. J., Ekram, M. B., Trinh, A., Liu, L. L., Beca, F., Zi, X., Kwak, M., Bergholtz, H., Su, Y., Ding, L., Russnes, H. G., Richardson, A. L., Babski, K., Kim, E. M. H., McDonnell, C. H., Wagner, J., Rowberry, R., Freeman, G. J., ... Polyak, K. (2017).** Immune escape in breast cancer during in situ to invasive carcinoma transition. *Cancer Discovery*, 7(10), 1098–1115.
- Ginsburg, O., Yip, C., Brooks, A., Cabanes, A., Caleffi, M., Dunstan Yataco, J. A., Gyawali, B., McCormack, V., McLaughlin de Anderson, M., & Mehrotra, R. (2020).** Breast cancer early detection: A phased approach to implementation. *Cancer*, 126, 2379–2393.
- Giri, H., Cai, X., Panicker, S. R., Biswas, I., & Rezaie, A. R. (2019).** Thrombomodulin regulation of mitogen-activated protein kinases. *International Journal of Molecular Sciences*, 20(8), 1851.
- Goff S.L., and Danforth D.N.(2021).** The Role of Immune Cells in Breast Tissue and Immunotherapy for the Treatment of Breast Cancer. *Clin. Breast Cancer*. ;21:e63–e73.



- Gonzalez-Aparicio, M., & Alfaro, C. (2022).** *Significance of the IL-8 pathway for immunotherapy (vol 16, pg 2312, 2020)(Retraction of Vol 16, Pg 2312, 2020).* TAYLOR & FRANCIS INC 530 WALNUT STREET, STE 850, PHILADELPHIA, PA 19106 USA.
- Goodspeed, A., Heiser, L. M., Gray, J. W., & Costello, J. C. (2016).** Tumor-Derived Cell Lines as Molecular Models of Cancer Pharmacogenomics Cancer Cell Lines as Pharmacogenomic Models. *Molecular Cancer Research, 14*(1), 3–13.
- Goodwin, P. J., Ennis, M., Bahl, M., Fantus, I. G., Pritchard, K. I., Trudeau, M. E., Koo, J., & Hood, N. (2009).** High insulin levels in newly diagnosed breast cancer patients reflect underlying insulin resistance and are associated with components of the insulin resistance syndrome. *Breast Cancer Research and Treatment, 114*, 517–525.
- Gram, I. T., Park, S.-Y., Maskarinec, G., Wilkens, L. R., Haiman, C. A., & Le Marchand, L. (2019).** Smoking and breast cancer risk by race/ethnicity and oestrogen and progesterone receptor status: the Multiethnic Cohort (MEC) study. *International Journal of Epidemiology, 48*(2), 501–511.
- Halls, S. (2017).** Breast cancer incidence and mortality rates worldwide: Canada, UK, USA Camrose, AB: Moose & Doc Breast Cancer; 2017. *Accessible à: Breast-Cancer. ca/Mortratings. Réf. Du, 1.*
- Hameed, E. H., Hussein, S. Z., & Abed, N. A. N. (2018).** The Evaluation of tumor markers levels in pre and postmenopausal breast cancer women. *WJPMR, 4*(9), 101–103.
- Han, Y., Fan, S., Qin, T., Yang, J., Sun, Y., Lu, Y., Mao, J., & Li, L. (2018).** Role of autophagy in breast cancer and breast cancer stem cells. *International Journal of Oncology, 52*(4), 1057–1070.
- Harada, K., Ida, S., Baba, Y., Ishimoto, T., Kosumi, K., Tokunaga, R., Izumi, D., Ohuchi, M., Nakamura, K., & Kiyozumi, Y. (2016).** Prognostic and clinical impact of sarcopenia in esophageal squamous cell carcinoma. *Diseases of the Esophagus, 29*(6), 627–633.
- Harbeck, N. F. (2019).** Penaul tL lorca F, Cortes J. *Breast Cancer. Nat Rev Dis Primers, 5*(1), 66.

- Hashim, M. J., Al-Shamsi, F. A., Al-Marzooqi, N. A., Al-Qasemi, S. S., Mokdad, A. H., & Khan, G. (2018).** Burden of breast cancer in the Arab world: findings from Global Burden of Disease, 2016. *Journal of Epidemiology and Global Health*, 8(1–2), 54.
- Hass, R. (2020).** Role of MSC in the Tumor Microenvironment. *Cancers*, 12(8), 2107.
- He, K., Xu, T., & Goldkorn, A. (2011).** Cancer Cells Cyclically Lose and Regain Drug-Resistant Highly Tumorigenic Features Characteristic of a Cancer Stem-like Phenotype. *Molecular Cancer Therapeutics*, 10(6), 938–948.
- Heslin, M. J., Lewis, J. J., Woodruff, J. M., & Brennan, M. F. (1997).** Core needle biopsy for diagnosis of extremity soft tissue sarcoma. *Annals of Surgical Oncology*, 4, 425–431.
- Homo-Delarche, F., Fitzpatrick, F., Christeff, N., Nunez, E. A., Bach, J. F., & Dardenne, M. (1991).** Sex steroids, glucocorticoids, stress and autoimmunity. *The Journal of Steroid Biochemistry and Molecular Biology*, 40(4–6), 619–637.
- Howell, A. (2005).** Adjuvant aromatase inhibitors for breast cancer. *The Lancet*, 366(9484), 431–433.
- Howlader, N., Cronin, K. A., Kurian, A. W., & Andridge, R. (2018).** Differences in breast cancer survival by molecular subtypes in the United States. *Cancer Epidemiology, Biomarkers & Prevention*, 27(6), 619–626.
- Hsu, Jun-Te et al. (2015).** “Prognostic Value of the Preoperative Neutrophil to Lymphocyte Ratio in Resectable Gastric Cancer.” *Medicine* 94(39).
- Hu, Y., Wang, S., Ding, N., Li, N., Huang, J., & Xiao, Z. (2020).** Platelet/lymphocyte ratio is superior to neutrophil/lymphocyte ratio as a predictor of chemotherapy response and disease-free survival in luminal B-like (HER2–) breast cancer. *Clinical Breast Cancer*, 20(4), e403–e409.
- Huang, S., Murphy, L., & Xu, W. (2018).** Genes and functions from breast cancer signatures. *BMC Cancer*, 18(1), 1–15.
- Huang, W.-C., Hung, C.-M., Wei, C.-T., Chen, T.-M., Chien, P.-H., Pan, H.-L., Lin, Y.-M., & Chen, Y.-J. (2016).** Interleukin-6 expression contributes to

lapatinib resistance through maintenance of stemness property in HER2-positive breast cancer cells. *Oncotarget*, 7(38), 62352.

**Hursting, S. D., & Berger, N. A. (2010).** Energy balance, host-related factors, and cancer progression. *Journal of Clinical Oncology*, 28(26), 4058.

**Hussein, M. R., & Hassan, H. I. (2006).** Analysis of the mononuclear inflammatory cell infiltrate in the normal breast, benign proliferative breast disease, in situ and infiltrating ductal breast carcinomas: preliminary observations. *Journal of Clinical Pathology*, 59(9), 972–977.

**Jakesz, R., Jonat, W., Gnant, M., Mittlboeck, M., Greil, R., Tausch, C., Hilfrich, J., Kwasny, W., Menzel, C., Samonigg, H., Seifert, M., Gademann, G., & Kaufmann, M. (2005).** Switching of postmenopausal women with endocrine-responsive early breast cancer to anastrozole after 2 years' adjuvant tamoxifen: Combined results of ABCSG trial 8 and ARNO 95 trial. *Lancet*, 366(9484), 455–462.

**Jemal, A., Bray, F., Center, M. M., Ferlay, J., Ward, E., & Forman, D. (2011).** Global cancer statistics. *CA: A Cancer Journal for Clinicians*, 61(2), 69–90.

**Jiménez-Martínez, M., Stamatakis, K., & Fresno, M. (2019).** The dual-specificity phosphatase 10 (DUSP10): its role in cancer, inflammation, and immunity. *International Journal of Molecular Sciences*, 20(7), 1626.

**Jin, Y., Stewénius, Y., Lindgren, D., Frigyesi, A., Calcagnile, O., Jonson, T. et al. (2007).** Distinct mitotic segregation errors mediate chromosomal instability in aggressive urothelial cancers. *Clin. Cancer Res.* 13, 1703.

**Jun-Ming, Z., & Jianxiong, A. N. (2007).** Cytokines, inflammation and pain. *International Anesthesiology Clinics*, 45(2), 27–37.

**Kabiraj, A., Gupta, J., Khaitan, T., & Bhattacharya, P. T. (2015).** Principle and techniques of immunohistochemistry—a review. *Int J Biol Med Res*, 6(3), 5204–5210.

**Katayama, H., Tsou, P., Kobayashi, M., Capello, M., Wang, H., Esteva, F., Disis, M. L., & Hanash, S. (2019).** A plasma protein derived TGFβ signature is a prognostic indicator in triple negative breast cancer. *Npj Precision Oncology*, 3(1).

- Kehrl, J. H., Wakefield, L. M., Roberts, A. B., Jakowlew, S., Alvarez-Mon, M., Derynck, R., Sporn, M. B., & Fauci, A. S. (1986).** Production of transforming growth factor beta by human T lymphocytes and its potential role in the regulation of T cell growth. *The Journal of Experimental Medicine*, 163(5), 1037–1050.
- Khan, S., Khoso, S. A., Memon, S., Adeel, A., & Nabi, G. (2017).** Study of some Hematological parameters as Biomarker for breast Cancer population of Sindh. *Sindh University Research Journal-SURJ (Science Series)*, 49(1).
- Kiderlen, M., Water, W. van de, ... E. B.-C., & (2015).** undefined. (n.d.). Survival and relapse free period of 2926 unselected older breast cancer patients: a FOCUS cohort study. *Elsevier*. Retrieved May 13, 2023, from <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S187778211400215X>
- Kim, H.-J., Park, J.-H., Shin, J.-M., Yang, H.-W., Lee, H.-M., & Park, I.-H. (2019).** TGF- $\beta$ 1-induced HSP47 regulates extracellular matrix accumulation via Smad2/3 signaling pathways in nasal fibroblasts. *Scientific Reports*, 9(1), 15563.
- Klionsky, D. J., Petroni, G., Amaravadi, R. K., Baehrecke, E. H., Ballabio, A., Boya, P., Bravo-San Pedro, J. M., Cadwell, K., Cecconi, F., & Choi, A. M. K. (2021).** Autophagy in major human diseases. *The EMBO Journal*, 40(19), e108863.
- Krenn-Pilko, S., Langsenlehner, U., Thurner, E. M., Stojakovic, T., Pichler, M., Gerger, A., Kapp, K. S., & Langsenlehner, T. (2014).** The elevated preoperative platelet-to-lymphocyte ratio predicts poor prognosis in breast cancer patients. *British Journal of Cancer*, 110(10), 2524–2530.
- Kretzschmar, M. (2000).** Transforming growth factor- $\beta$  and breast cancer: transforming growth factor- $\beta$ /SMAD signaling defects and cancer. *Breast Cancer Research*, 2(2), 1–9.
- Krishna, B. M., Jana, S., Panda, A. K., Horne, D., Awasthi, S., Salgia, R., & Singhal, S. S. (2020).** Association of TGF- $\beta$ 1 polymorphisms with breast cancer risk: a meta-analysis of case–control studies. *Cancers*, 12(2), 471.
- Krstic, Jelena, and Juan F Santibanez. 2014.** “Transforming Growth Factor-Beta and Matrix Metalloproteinases: Functional Interactions in Tumor Stroma-Infiltrating Myeloid Cells.” *The Scientific World Journal* 2014.

- Kumarasamy, Chellan et al. 2019.** “Prognostic Significance of Blood Inflammatory Biomarkers NLR, PLR, and LMR in Cancer—A Protocol for Systematic Review and Meta-Analysis.” *Medicine* 98(24).
- Kuraishy, A., Karin, M., & Grivennikov, S. I. (2011).** Tumor promotion via injury-and death-induced inflammation. *Immunity*, 35(4), 467–477.
- Kwon, H. W., Lee, J. W., Kim, H. J., Koh, B. S., Yu, J. H., Lee, J. W., Son, B. H., & Ahn, S. H. (2013).** Impact of seasonal and geographical differences on breast cancer survival. *Korean Journal of Clinical Oncology*, 9(2), 168–174.
- Laha, D., Grant, R., Mishra, P., & Nilubol, N. (2021).** The role of tumor necrosis factor in manipulating the immunological response of tumor microenvironment. *Frontiers in Immunology*, 12, 656908.
- Lahart, I. M., Metsios, G. S., Nevill, A. M., & Carmichael, A. R. (2015).** Physical activity, risk of death and recurrence in breast cancer survivors: a systematic review and meta-analysis of epidemiological studies. *Acta Oncologica*, 54(5), 635–654.
- Lashen, A., Toss, M. S., Alsaleem, M., Green, A. R., Mongan, N. P., & Rakha, E. (2022).** The characteristics and clinical significance of atypical mitosis in breast cancer. *Modern Pathology*, 35(10), 1341-1348.
- Laws, A., Anderson, K., Hu, J., McLean, K., Novak, L., Dominici, L. S., Nakhlis, F., Carty, M., Caterson, S., & Chun, Y. (2018).** Implementation of a venous thromboembolism prophylaxis protocol using the Caprini risk assessment model in patients undergoing mastectomy. *Annals of Surgical Oncology*, 25, 3548–3555.
- Lebrec, H., Ponce, R., Preston, B. D., Iles, J., Born, T. L., & Hooper, M. (2015).** Tumor necrosis factor, tumor necrosis factor inhibition, and cancer risk. *Current Medical Research and Opinion*, 31(3), 557–574.
- Lester, S.; Weaver, D.; Morrow, M.; Cserni, G. and Tuzlali, S. (2012).** Grading. In: Lakhani, S.R.; Ellis, I.O.; Schnitt, S.J.; Tan, P.H.; van de Vijer, M.J. World health organization classification of tumours of the breast. 4th edition, International agency for research on cancer, Lyon.
- Li, H., Yang, B., Huang, J., Xiang, T., Yin, X., Wan, J., Luo, F., Zhang, L., Li, H., & Ren, G. (2013).** Naringin inhibits growth potential of human triple-

negative breast cancer cells by targeting  $\beta$ -catenin signaling pathway. *Toxicology Letters*, 220(3), 219–228.

**Li, X., Guo, L., Yang, X., Wang, J., Hou, Y., Zhu, S., Du, J., Feng, J., Xie, Y., & Zhuang, L. (2020).** TGF- $\beta$ 1-induced connexin43 promotes scar formation via the Erk/MMP-1/collagen III pathway. *Journal of Oral Rehabilitation*, 47, 99–106.

**Li, Y., Fan, W., Link, F., Wang, S., & Dooley, S. (2022).** Transforming growth factor  $\beta$  latency: A mechanism of cytokine storage and signalling regulation in liver homeostasis and disease. *JHEP Reports*, 4(2), 100397.

**Liao, H., Li, H., Song, J., Chen, H., Si, H., Dong, J., Wang, J., & Bai, X. (2023a).** Expression of the prognostic marker IL-8 correlates with the immune signature and epithelial-mesenchymal transition in breast cancer. *Journal of Clinical Laboratory Analysis*, 37(3), e24797.

**Liao, H., Li, H., Song, J., Chen, H., Si, H., Dong, J., Wang, J., & Bai, X. (2023b).** Expression of the prognostic marker IL-8 correlates with the immune signature and epithelial-mesenchymal transition in breast cancer. *Journal of Clinical Laboratory Analysis*, 37(3), e24797.

**Lithgow D., Nyamathi A., Elashoff D., Martinez-Maza O., and Covington C. (2006).** C-reactive protein in nipple as pirate fluid: Relation to women's health factors. *Nurs. Res.* ;55:418–425.

**Liu, J., Ma, F., Sun, B., Cong, Y., Xuan, L., Wang, Q., & Wu, S. (2020).** Predictive value of lymphocyte-related blood parameters at the time point of lymphocyte nadir during radiotherapy in breast cancer. *Oncotargets and Therapy*, 13, 151.

**Liu, J.-H., Chen, C., Li, Z.-Y., Zou, Z.-M., Gao, D.-C., Zhang, X., Kuang, X.-W., Sun, Z.-H., Zheng, W.-J., & Zhou, P. (2020).** The MyD88 inhibitor TJ-M2010-2 suppresses proliferation, migration and invasion of breast cancer cells by regulating MyD88/GSK-3 $\beta$  and MyD88/NF- $\kappa$ B signalling pathways. *Experimental Cell Research*, 394(2), 112157.

**Liu, Xuemei et al. 2017.** “The Lymphocyte–Monocyte Ratio Predicts Tumor Response and Survival in Patients with Locally Advanced Esophageal Cancer Who Received Definitive Chemoradiotherapy.” *Oncotargets and therapy* 10: 871.



- Liu, Y., Nguyen, N., & Colditz, G. A. (2015).** Links between alcohol consumption and breast cancer: a look at the evidence. *Women's Health, 11*(1), 65–77.
- Lukong, K. E. (2017).** Understanding breast cancer–The long and winding road. *BBA Clinical, 7*, 64–77.
- Lyon, D. E., McCain, N. L., Walter, J., & Schubert, C. (2008).** Cytokine comparisons between women with breast cancer and women with a negative breast biopsy. *Nursing Research, 57*(1), 51.
- Macdonald, F., Ford, C., & Casson, A. (2004).** *Molecular biology of cancer.* Taylor & Francis.
- Madhavan, M., Srinivas, P., Abraham, E., Ahmed, I., Vijayalekshmi, N. R., & Balaram, P. (2002).** Down regulation of endothelial adhesion molecules in node positive breast cancer: possible failure of host defence mechanism. *Pathology Oncology Research, 8*, 125–128.
- Mahdi, H., Mester, J. L., Nizialek, E. A., Ngeow, J., Michener, C., & Eng, C. (2015).** Germline PTEN, SDHB-D, and KLLN alterations in endometrial cancer patients with Cowden and Cowden-like syndromes: An international, multicenter, prospective study. *Cancer, 121*(5), 688–696.
- Majid, R. A., Hassan, H. A., Muhealdeen, D. N., Mohammed, H. A., & Hughson, M. D. (2017).** Breast cancer in Iraq is associated with a unimodally distributed predominance of luminal type B over luminal type A surrogates from young to old age. *BMC Women's Health, 17*, 1–8.
- Makki, J. (2015).** Diversity of breast carcinoma: histological subtypes and clinical relevance. *Clinical Medicine Insights: Pathology, 8*, CPath-S31563.
- Marieb, E. N., & Keller, S. M. (2018).** *Essentials of Human Anatomy and Physiology, 12 th.* Pearson Education Limited, England.
- Martínez-Reza, I., Díaz, L., & García-Becerra, R. (2017).** Preclinical and clinical aspects of TNF- $\alpha$  and its receptors TNFR1 and TNFR2 in breast cancer. *Journal of Biomedical Science, 24*(1), 1–8.
- Martínez-Reza, I., Díaz, L., Barrera, D., Segovia-Mendoza, M., Pedraza-Sánchez, S., Soca-Chafre, G., Larrea, F., & García-Becerra, R. (2019).** Calcitriol inhibits the proliferation of triple-negative breast cancer cells



through a mechanism involving the proinflammatory cytokines IL-1 $\beta$  and TNF- $\alpha$ . *Journal of Immunology Research*, 2019.

**Masood, S. (2016).** Breast cancer subtypes: morphologic and biologic characterization. *Women's Health*, 12(1), 103–119.

**Masood, S., & Bui, M. M. (2000).** Assessment of Her-2/neu overexpression in primary breast cancers and their metastatic lesions: an immunohistochemical study. *Annals of Clinical & Laboratory Science*, 30(3), 259–265.

**Matsumoto, H., Okamoto, Y., Kawai, A., Ueno, D., Kubota, H., Murakami, H., Higashida, M., & Hirai, T. (2017).** Prognosis prediction for postoperative esophageal cancer patients using Onodera's prognostic nutritional index. *Nutrition and Cancer*, 69(6), 849–854.

**Matsushima, K., Yang, D., & Oppenheim, J. J. (2022).** Interleukin-8: An evolving chemokine. *Cytokine*, 153, 155828.

**Mercogliano, M. F., Bruni, S., Elizalde, P. V, & Schillaci, R. (2020).** Tumor necrosis factor  $\alpha$  blockade: an opportunity to tackle breast cancer. *Frontiers in Oncology*, 10, 584.

**Mikula-Pietrasik, J., Rutecki, S., & Książek, K. (2022).** The functional multipotency of transforming growth factor  $\beta$  signaling at the intersection of senescence and cancer. *Cellular and Molecular Life Sciences*, 79(4), 196.

**Mina, L. A., Storniolo, A. M., Kipfer, H. D., Hunter, C., Ludwig, K. K., Hiler, S. M., Mina, A., & Mina, L. A. (2016).** Breast Cancer Risk Factors. *Breast Cancer Prevention and Treatment*, 5–11.

**Mirzaei, S., Gholami, M., Hashemi, F., Sciences, A. Z.-L., & 2021,** undefined .Employing siRNA tool and its delivery platforms in suppressing cisplatin resistance: approaching to a new era of cancer chemotherapy. *Elsevier*. Retrieved May 14, 2023.

**Miyan, M., Schmidt-Mende, J., Kiessling, R., Poschke, I., & Boniface, J. (2016).** Differential tumor infiltration by T-cells characterizes intrinsic molecular subtypes in breast cancer. *Journal of Translational Medicine*, 14(1).

**Mizushima, N. (2007).** Autophagy: process and function. *Genes & Development*, 21(22), 2861–2873.

- Mohanty, S. S., & Mohanty, P. K. (2021).** Obesity as potential breast cancer risk factor for postmenopausal women. *Genes & Diseases*, 8(2), 117–123.
- Momenimovahed, Z., & Salehiniya, H. (2019).** Epidemiological characteristics of and risk factors for breast cancer in the world. *Breast Cancer: Targets and Therapy*, 151–164.
- Morganti-Kossmann, M. C., Lenzlinger, P. M., Hans, V., Stahel, P., Csuka, E., Ammann, E., Stocker, R., Trentz, O., & Kossmann, T. (1997).** Production of cytokines following brain injury: beneficial and deleterious for the damaged tissue. *Molecular Psychiatry*, 2(2), 133–136.
- Morris, P. G., Hudis, C. A., Giri, D., Morrow, M., Falcone, D. J., Zhou, X. K., Du, B., Brogi, E., Crawford, C. B., Kopelovich, L., Subbaramaiah, K., & Dannenberg, A. J. (2011).** Inflammation and increased aromatase expression occur in the breast tissue of obese women with breast cancer. *Cancer Prevention Research*, 4(7), 1021–1029.
- Morrissey, R. L., Thompson, A. M., & Lozano, G. (2022).** Is loss of p53 a driver of ductal carcinoma in situ progression? *British Journal of Cancer*, 127(10), 1744–1754.
- Mowers, E. E., Sharifi, M. N., & Macleod, K. F. (2017).** Autophagy in cancer metastasis. *Oncogene*, 36(12), 1619–1630.
- Muenst, S., Läubli, H., Soysal, S. D., Zippelius, A., Tzankov, A., & Hoeller, S. (2016).** The immune system and cancer evasion strategies: therapeutic concepts. *Journal of Internal Medicine*, 279(6), 541–562.
- Murano, I., Barbatelli, G., Parisani, V., Latini, C., Muzzonigro, G., Castellucci, M., & Cinti, S. (2008).** Dead adipocytes, detected as crown-like structures, are prevalent in visceral fat depots of genetically obese mice. *Journal of Lipid Research*, 49(7), 1562–1568.
- Mutschler, N. S., Scholz, C., Friedl, T. W. P., Zwingers, T., Fasching, P. A., Beckmann, M. W., Fehm, T., Mohrmann, S., Salmen, J., & Ziegler, C. (2018).** Prognostic impact of weight change during adjuvant chemotherapy in patients with high-risk early breast cancer: results from the ADEBAR study. *Clinical Breast Cancer*, 18(2), 175–183.

- Nakamura, S., Kawai, T., Kamakura, T., & Ookura, T. (2010).** TGF- $\beta$ 3 is expressed in taste buds and inhibits proliferation of primary cultured taste epithelial cells. *In Vitro Cellular & Developmental Biology-Animal*, 46, 36–44.
- Nakashima, Y., Saeki, H., Nakanishi, R., Sugiyama, M., Kurashige, J., Oki, E., & Maehara, Y. (2018).** Assessment of sarcopenia as a predictor of poor outcomes after esophagectomy in elderly patients with esophageal cancer. *Annals of Surgery*, 267(6), 1100–1104.
- Narod, S. A., Tung, N., Lubinski, J., Huzarski, T., Robson, M., Lynch, H. T., Neuhausen, S. L., Ghadirian, P., Kim–Sing, C., & Sun, P. (2014).** A prior diagnosis of breast cancer is a risk factor for breast cancer in BRCA1 and BRCA2 carriers. *Current Oncology*, 21(2), 64–68.
- Nascimento, R. G., & Otoni, K. M. (2020).** Histological and molecular classification of breast cancer: what do we know?. *Mastology*, 30, 1-8.
- National cancer institute services .(2012).** whats you need to know about ,breast cancer. department of health and human services- national. institute. health; pp: 1- 46
- National Cancer Institute. (2016).** Breast Cancer Treatment (PDQ®)–Patient Version. Stages of Breast Cancer.
- Nazari, S. S., & Mukherjee, P. (2018).** An overview of mammographic density and its association with breast cancer. *Breast cancer*, 25, 259-267.
- Neumann, K., Depenbusch, M., Schultze-Mosgau, A., & Griesinger, G. (2020).** Characterization of early pregnancy placental progesterone production by use of dydrogesterone in programmed frozen–thawed embryo transfer cycles. *Reproductive BioMedicine Online*, 40(5), 743–751.
- News, K. S.-A. I., & 2020, undefined. (n.d.).** Every Month Delayed in Cancer Treatment Can Raise Risk of Death by Around 10%. *Search.Proquest.Com*. Retrieved May 14, 2023.
- Ng, E. K. O., Li, R., Shin, V. Y., Jin, H. C., Leung, C. P. H., Ma, E. S. K., Pang, R., Chua, D., Chu, K.-M., & Law, W. L. (2013).** Circulating microRNAs as specific biomarkers for breast cancer detection. *PloS One*, 8(1), e53141.

- Ng, E.K.O.; Li, R.; Shin, V.Y.; Jin, H.C. and Leung, C.P.H. (2013).** Circulating microRNAs as Specific Biomarkers for Breast Cancer Detection. *PLoS ONE*, 8(1): e53141.
- Nichols, H. B., Schoemaker, M. J., Cai, J., Xu, J., Wright, L. B., Brook, M. N., & Sandler, D. P. (2019).** Breast cancer risk after recent childbirth: a pooled analysis of 15 prospective studies. *Annals of internal medicine*, 170(1), 22-30.
- Ohashi, R., Namimatsu, S., Sakatani, T., Naito, Z., Takei, H. & Shimizu, A. (2018).** Prognostic utility of atypical mitoses in patients with breast cancer: a comparative study with Ki67 and phosphohistone H3. *J. Surg. Oncol.* 118, 557–567.
- Olingy, C. E., Dinh, H. Q., & Hedrick, C. C. (2019).** Monocyte heterogeneity and functions in cancer. *Journal of Leukocyte Biology*, 106(2), 309–322.
- Olufemi, A. E., Saliu, O. A., Layiwola, A. M., & Olayide, A. S.** Haematological Parameters in Female Breast Cancer Patients in South Western Nigeria *Int J Med Health, Sci.* Oct 2013, Vol-2; Issue-4.
- Parise, C. A., & Caggiano, V. (2017).** Risk of mortality of node-negative, ER/PR/HER2 breast cancer subtypes in T1, T2, and T3 tumors. *Breast Cancer Research and Treatment*, 165, 743–750.
- Parvani, J. G., Galliher-Beckley, A. J., Schiemann, B. J., & Schiemann, W. P. (2013).** Targeted inactivation of  $\beta 1$  integrin induces  $\beta 3$  integrin switching, which drives breast cancer metastasis by TGF- $\beta$ . *Molecular Biology of the Cell*, 24(21), 3449–3459.
- Pattingre, S., Tassa, A., Qu, X., Garuti, R., Liang, X. H., Mizushima, N., Packer, M., Schneider, M. D., & Levine, B. (2005).** Bcl-2 antiapoptotic proteins inhibit Beclin 1-dependent autophagy. *Cell*, 122(6), 927–939.
- Pavlakis, K., Vrekoussis, T., Tsipoura, A., Tsenga, A., Arapantoni-Dadioti, P., Gavresea, T., Messini, I., & Barbounis, V. (2012).** Her2 negative luminal breast carcinoma and Ki-67 evaluation. *The Breast*, 21(4), 529–533.
- Peng, Y., Chen, R., Qu, F., Ye, Y., Fu, Y., Tang, Z., Wang, Y., Zong, B., Yu, H., & Luo, F. (2020).** Low pretreatment lymphocyte/monocyte ratio is

associated with the better efficacy of neoadjuvant chemotherapy in breast cancer patients. *Cancer Biology & Therapy*, 21(2), 189–196.

**Perou, C. M., Sørlie, T., Eisen, M. B., Van De Rijn, M., Jeffrey, S. S., Rees, C. A., Pollack, J. R., Ross, D. T., Johnsen, H., & Akslen, L. A. (2000).** Molecular portraits of human breast tumours. *Nature*, 406(6797), 747–752.

**Pileczki, V., Braicu, C., Gherman, C. D., & Berindan-Neagoe, I. (2012).** TNF- $\alpha$  gene knockout in triple negative breast cancer cell line induces apoptosis. *International Journal of Molecular Sciences*, 14(1), 411–420.

**Porras, A. M., Hutson, H. N., Berger, A. J., & Masters, K. S. (2016).** Engineering approaches to study fibrosis in 3-D in vitro systems. *Current Opinion in Biotechnology*, 40, 24–30.

**Qu, F., Chen, R., Peng, Y., Ye, Y., Tang, Z., Wang, Y., Zong, B., Yu, H., & Liu, S. (2020).** Assessment of the predictive role of serum lipid profiles in breast cancer patients receiving neoadjuvant chemotherapy. *Journal of Breast Cancer*, 23(3), 246.

**Rajwa, P., Życzkowski, M., Paradysz, A., Bujak, K., & Bryniarski, P. (2018).** Evaluation of the prognostic value of LMR, PLR, NLR, and dNLR in urothelial bladder cancer patients treated with radical cystectomy. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*, 22(10), 3027-3037.

**Rao, V. S. R., Dyer, C. E., Jameel, J. K. A., Drew, P. J., & Greenman, J. (2006).** Potential prognostic and therapeutic roles for cytokines in breast cancer. *Oncology Reports*, 15(1), 179–185.

**Raza, U., Sheikh, A., Jamali, S. N., Turab, M., Zaidi, S. A., & Jawaid, H. (2020).** Post-treatment hematological variations and the role of hemoglobin as a predictor of disease-free survival in stage 2 breast cancer patients. *Cureus*, 12(3).

**Ring, A., & Parton, M. (2016).** *Breast Cancer Survivorship*. Springer.

**Robbins, S. L., Cotran, R. S., Kumar, V., Abbas, A. K., Fausto, N., & Aster, J. C. (2010).** Robbins and Cotran pathologic basis of disease. In *Robbins and Cotran pathologic basis of disease* (p. 1450).

**Robson, M., Im, S.-A., Senkus, E., Xu, B., Domchek, S. M., Masuda, N., Delaloge, S., Li, W., Tung, N., & Armstrong, A. (2017).** Olaparib for

metastatic breast cancer in patients with a germline BRCA mutation. *New England Journal of Medicine*, 377(6), 523–533.

**Rolston, K. V. I., & Rubenstein, E. B. (2001).** *Textbook of febrile neutropenia*. CRC Press.

**Rosai, J. (2011).** *Rosai and Ackerman's surgical pathology e-book*. Elsevier Health Sciences.

**Rosen P. P. (1997).** *Rosen's Breast Pathology*. Philadelphia, PA, USA: Lippincott-Raven.

**Ross, J. S., Hatzis, C., Symmans, W. F., Pusztai, L., & Hortobágyi, G. N. (2008).** Commercialized multigene predictors of clinical outcome for breast cancer. *The Oncologist*, 13(5), 477–493.

**Roy, R., Chun, J., & Powell, S. N. (2012).** BRCA1 and BRCA2: different roles in a common pathway of genome protection. *Nature Reviews Cancer*, 12(1), 68–78.

**Russo, J., & Russo, J. (2016).** Biological Basis of Breast Cancer Prevention. *The Pathobiology of Breast Cancer*, 211–235.

**Salman, A. O. (2021).** Immunogenetic Study on TGF- $\beta$ , TGF- $\beta$ RIII and HLA-G Genes among Iraqi Women with Breast Cancer. Ph.D. thesis. College of Education for Pure Science /Ibn Al-Haitham. University of Baghdad: 167p.

**Sampson, J. N., Falk, R. T., Schairer, C., Moore, S. C., Fuhrman, B. J., Dallal, C. M., Bauer, D. C., Dorgan, J. F., Shu, X.-O., & Zheng, W. (2017).** Association of Estrogen Metabolism with Breast Cancer Risk in Different Cohorts of Postmenopausal Women. *Cancer Research*, 77(4), 918–925.

**Saphner, T., Tormey, D. C., & Gray, R. (1996).** Annual hazard rates of recurrence for breast cancer after primary therapy. *Journal of Clinical Oncology*, 14(10), 2738–2746.

**Sariego, J. (2010).** Breast cancer in the young patient. *The American Surgeon*, 76(12), 1397–1400.

**Saslow, D., Hannan, J., Osuch, J., Alciati, M. H., Baines, C., Barton, M., Bobo, J. K., Coleman, C., Dolan, M., & Gaumer, G. (2004).** Clinical breast



examination: practical recommendations for optimizing performance and reporting. *CA: A Cancer Journal for Clinicians*, 54(6), 327–344.

**Schaapveld, M., Aleman, B. M. P., van Eggermond, A. M., Janus, C. P. M., Krol, A. D. G., van der Maazen, R. W. M., Roesink, J., Raemaekers, J. M. M., De Boer, J. P., & Zijlstra, J. M. (2015).** Second cancer risk up to 40 years after treatment for Hodgkin's lymphoma. *New England Journal of Medicine*, 373(26), 2499–2511.

**Schimek, V., Strasser, K., Beer, A., Göber, S., Walterskirchen, N., Brostjan, C., Müller, C., Bachleitner-Hofmann, T., Bergmann, M., & Dolznig, H. (2022).** Tumour cell apoptosis modulates the colorectal cancer immune microenvironment via interleukin-8-dependent neutrophil recruitment. *Cell Death & Disease*, 13(2), 113.

**Schirrmacher, V. (2019).** From chemotherapy to biological therapy: A review of novel concepts to reduce the side effects of systemic cancer treatment. *International Journal of Oncology*, 54(2), 407–419.

**Schmid, P., Adams, S., Rugo, H. S., Schneeweiss, A., Barrios, C. H., Iwata, H., Diéras, V., Hegg, R., Im, S.-A., & Shaw Wright, G. (2018).** Atezolizumab and nab-paclitaxel in advanced triple-negative breast cancer. *New England Journal of Medicine*, 379(22), 2108-2121.

**Schreer, I. (2009).** Dense breast tissue as an important risk factor for breast cancer and implications for early detection. *Breast Care*, 4(2), 89–92.

**Shadan, Mariam et al. 2017.** “Histological Categorization of Stromal Desmoplasia in Breast Cancer and Its Diagnostic and Prognostic Utility.” *International Journal of Medical Science* 4(6): 8–11.

**Sharma, G. N., Dave, R., Sanadya, J., Sharma, P., & Sharma, K. (2010).** Various types and management of breast cancer: an overview. *Journal of Advanced Pharmaceutical Technology & Research*, 1(2), 109.

**Sheereen, S., Lobo, F. D., Kumar, B., Kumar, M., Reddy, S., Patel, W., & Nayyar, A. S. (2018).** Histopathological changes in breast cancers following neoadjuvant chemotherapy: implications for assessment of therapy-induced cytological and stromal changes for better clinical outcome and effective patient care. *Asian Journal of Oncology*, 4(02), 61–68.



- Sheikhpour, R. (2017).** The role of interleukin-8 and its mechanism in patients with breast cancer: its relation with oxidative stress and estrogen receptor. *International Journal of Cancer Management*, 10(9).
- Shen, H.-M., & Codogno, P. (2011).** Autophagic cell death: Loch Ness monster or endangered species? *Autophagy*, 7(5), 457–465.
- Shi, M., Zhu, J., Wang, R., Chen, X., Mi, L., Walz, T., & Springer, T. A. (2011).** Latent TGF- $\beta$  structure and activation. *Nature*, 474(7351), 343–349.
- Shilpa, M. D., Kalyani, R., & Sreeramulu, P. N. (2020).** Prognostic value of pre-treatment routine hematological parameters in breast carcinoma: Advantageous or deleterious? *Biomedical Research and Therapy*, 7(8), 3916–3920.
- Singh, S. S., Vats, S., Chia, A. Y.-Q., Tan, T. Z., Deng, S., Ong, M. S., Arfuso, F., Yap, C. T., Goh, B. C., & Sethi, G. (2018).** Dual role of autophagy in hallmarks of cancer. *Oncogene*, 37(9), 1142–1158.
- Sklair-Levy M., Samuels T. H., Catzavelos C., Hamilton P., Shumak R. (2001).** Stromal fibrosis of the breast. *American Journal of Roentgenology*. ;177(3):573–577. doi: 10.2214/ajr.177.3.1770573.
- Smith, R. A., Cokkinides, V., Brooks, D., Saslow, D., Shah, M., & Brawley, O. W. (2011).** Cancer screening in the United States, 2011: A review of current American Cancer Society guidelines and issues in cancer screening. *CA: A Cancer Journal for Clinicians*, 61(1), 8–30.
- Song, W. J., Kim, H. J., Kang, S. G., Seo, B. F., Choi, N. K., & Lee, J. H. (2022).** Big data analysis of the risk factors and rates of perioperative transfusion in immediate autologous breast reconstruction. *Scientific Reports*, 12(1), 5314.
- Sørli, T., Perou, C. M., Tibshirani, R., Aas, T., Geisler, S., Johnsen, H., Hastie, T., Eisen, M. B., Van De Rijn, M., & Jeffrey, S. S. (2001).** Gene expression patterns of breast carcinomas distinguish tumor subclasses with clinical implications. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 98(19), 10869–10874.
- Sørli, T., Tibshirani, R., Parker, J., Hastie, T., Marron, J. S., Nobel, A., Deng, S., Johnsen, H., Pesich, R., & Geisler, S. (2003).** Repeated

observation of breast tumor subtypes in independent gene expression data sets. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 100(14), 8418–8423.

**Soussi, T., & Bérout, C. (2001).** Assessing TP53 status in human tumours to evaluate clinical outcome. *Nature Reviews Cancer*, 1(3), 233–239.

**Standish, L. J., Torkelson, C., Hamill, F. A., Yim, D., Hill-Force, A., Fitzpatrick, A., Olsen, M., Schildt, S., Sweet, E., & Wenner, C. A. (2008).** Immune defects in breast cancer patients after radiotherapy. *Journal of the Society for Integrative Oncology*, 6(3), 110.

**Stone, R. L., Nick, A. M., McNeish, I. A., Balkwill, F., Han, H. D., Bottsford-Miller, J., Rupaimoole, R., Armaiz-Pena, G. N., Pecot, C. V, & Coward, J. (2012).** Paraneoplastic thrombocytosis in ovarian cancer. *New England Journal of Medicine*, 366(7), 610–618.

**Subroutines: recommendations of the Nomenclature Committee on Cell Death 2012.** *Cell Death & Differentiation*, 19(1), 107–120.

**Suvarna ,S.K.; Lyaton ,C. and Bancroft , J.D. ( 2013) .** Bancroft’s Theory and practice of histological technique . Seven ed. . Elsevier Limited., China . xiv- 604 .

**Taheripanah, R., Balash, F., Anbiaee, R., Mahmoodi, M., & Sene, A. A. (2018).** Breast cancer and ovulation induction treatments. *Clinical Breast Cancer*, 18(5), 395–399.

**Takahashi, N., Kameoka, J., Takahashi, N., Tamai, Y., Murai, K., Honma, R., Noji, H., Yokoyama, H., Tomiya, Y., & Kato, Y. (2016).** Causes of macrocytic anemia among 628 patients: mean corpuscular volumes of 114 and 130 fL as critical markers for categorization. *International Journal of Hematology*, 104, 344–357.

**Tezerjani, M. D., Mahdi, B., Kalantar, S. M., Rasti, A., Kalantar, S. M., & Shiryazdi, S. M. (2015).** Transforming growth factor Beta leucine10 proline variation and breast cancer risk in Iranian women. *Iranian Journal of Public Health*, 44(3), 427.

**Todorović-Raković, N., & Milovanović, J. (2013).** Interleukin-8 in breast cancer progression. *Journal of Interferon & Cytokine Research*, 33(10), 563–570.

- Toss, M. S., Abidi, A., Lesche, D., Joseph, C., Mahale, S., Saunders, H., Kader, T., Miligy, I. M., Green, A. R., & Gorringer, K. L. (2020).** The prognostic significance of immune microenvironment in breast ductal carcinoma in situ. *British Journal of Cancer*, *122*(10), 1496–1506.
- Travis, M. A., & Sheppard, D. (2014).** TGF- $\beta$  activation and function in immunity. *Annual Review of Immunology*, *32*, 51–82.
- Tripsianis, G., Papadopoulou, E., Romanidis, K., Katotomichelakis, M., Anagnostopoulos, K., Kontomanolis, E., Botaitis, S., Tentis, I., & Kortsaris, A. (2013).** Overall survival and clinicopathological characteristics of patients with breast cancer in relation to the expression pattern of HER-2, IL-6, TNF- $\alpha$  and TGF- $\beta$ 1. *Asian Pacific Journal of Cancer Prevention*, *14*(11), 6813–6820.
- Tworoger, S. S., Eliassen, A. H., Zhang, X., Qian, J., Sluss, P. M., Rosner, B. A., & Hankinson, S. E. (2013).** A 20-year prospective study of plasma prolactin as a risk marker of breast cancer development. *Cancer Research*, *73*(15), 4810–4819.
- Van De Vijver, M. J., He, Y. D., Van't Veer, L. J., Dai, H., Hart, A. A. M., Voskuil, D. W., Schreiber, G. J., Peterse, J. L., Roberts, C., & Marton, M. J. (2002).** A gene-expression signature as a predictor of survival in breast cancer. *New England Journal of Medicine*, *347*(25), 1999–2009.
- Vandenabeele, P., Galluzzi, L., Vanden Berghe, T., & Kroemer, G. (2010).** Molecular mechanisms of necroptosis: an ordered cellular explosion. *Nature Reviews Molecular Cell Biology*, *11*(10), 700–714.
- Varn, F., Andrews, E., Mullins, D., communications, C. C.-N., & 2016,** undefined. Integrative analysis of breast cancer reveals prognostic haematopoietic activity and patient-specific immune response profiles. *Nature.Com*. Retrieved May 15, 2023.
- Vieira, A. F., & Schmitt, F. (2018).** An update on breast cancer multigene prognostic tests—emergent clinical biomarkers. *Frontiers in Medicine*, *5*, 248.
- Vogel, C. L., Cobleigh, M. A., Tripathy, D., Gutheil, J. C., Harris, L. N., Fehrenbacher, L., Slamon, D. J., Murphy, M., Novotny, W. F., & Burchmore, M. (2002).** Efficacy and safety of trastuzumab as a single agent

in first-line treatment of HER2-overexpressing metastatic breast cancer. *Journal of Clinical Oncology*, 20(3), 719–726.

**Volpin, G., Cohen, M., Assaf, M., Meir, T., Katz, R., & Pollack, S. (2014).** Cytokine levels (IL-4, IL-6, IL-8 and TGF $\beta$ ) as potential biomarkers of systemic inflammatory response in trauma patients. *International Orthopaedics*, 38, 1303–1309.

**Vuong, D., Simpson, P. T., Green, B., Cummings, M. C., & Lakhani, S. R. (2014).** Molecular classification of breast cancer. *Virchows Archiv*, 465, 1–14.

**Walker, R. A. (2001).** The complexities of breast cancer desmoplasia. *Breast Cancer Research*, 3, 1-3.

**Wang, J., Li, D., Cang, H., & Guo, B. (2019).** Crosstalk between cancer and immune cells: Role of tumor-associated macrophages in the tumor microenvironment. *Cancer Medicine*, 8(10), 4709–4721.

**Wang, M.; Zhang, J.; Huang, Y.; Ji, S.; Shao, G.; Feng, S.; Chen, D.; Zhao, K.; Wang, Z. and Wu, A. (2017).** Cancer-associated fibroblasts autophagy enhances progression of triple-negative breast cancer cells. *Medical Science Monitor: International Medical Journal of Experimental and Clinical Research*, 23: 3904.

**Wang, Y.-L., Ge, X.-X., Wang, Y., Xu, M.-D., Gong, F.-R., Tao, M., Wang, W.-J., Shou, L.-M., Chen, K., & Wu, M.-Y. (2018).** The values of applying classification and counts of white blood cells to the prognostic evaluation of resectable gastric cancers. *BMC Gastroenterology*, 18, 1–12.

**Wassie, M., Aemro, A., & Fentie, B. (2021).** Prevalence and associated factors of baseline anemia among cervical cancer patients in Tikur Anbesa Specialized Hospital, Ethiopia. *BMC Women's Health*, 21(1), 1–8.

**Water, W. van de, Markopoulos, C., Jama, C. van de V.-, & 2012, undefined.** (n.d.). Association between age at diagnosis and disease-specific mortality among postmenopausal women with hormone receptor–positive breast cancer. *Jamanetwork.Com*. Retrieved May 13, 2023.

- Watson, C. J., & Khaled, W. T. (2020b).** Mammary development in the embryo and adult: new insights into the journey of morphogenesis and commitment. *Development*, *147*(22), dev169862.
- Widschwendter, M., Rosenthal, A. N., Philpott, S., Rizzuto, I., Fraser, L., Hayward, J., Intermaggio, M. P., Edlund, C. K., Ramus, S. J., & Gayther, S. A. (2013).** The sex hormone system in carriers of BRCA1/2 mutations: a case-control study. *The Lancet Oncology*, *14*(12), 1226–1232.
- Wilking, U., Karlsson, E., Skoog, L., Hatschek, T., Lidbrink, E., Elmberger, G., Johansson, H., Lindström, L., & Bergh, J. (2011).** HER2 status in a population-derived breast cancer cohort: discordances during tumor progression. *Breast Cancer Research and Treatment*, *125*, 553–561.
- Witsch, E., Sela, M., & Yarden, Y. (2010).** Roles for growth factors in cancer progression. *Physiology*.
- Wolff, M. S., Collman, G. W., Barrett, J. C., & Huff, J. (1996).** Breast cancer and environmental risk factors: epidemiological and experimental findings. *Annual Review of Pharmacology and Toxicology*, *36*(1), 573–596.
- Wong, V. K. W., Zeng, W., Chen, J., Yao, X. J., Leung, E. L. H., Wang, Q. Q., Chiu, P., Ko, B. C. B., & Law, B. Y. K. (2017).** Tetrandrine, an activator of autophagy, induces autophagic cell death via PKC- $\alpha$  inhibition and mTOR-dependent mechanisms. *Frontiers in Pharmacology*, *8*, 351.
- World Cancer Research Fund International (WCRFI, 2022).** Worldwide Cancer Data. Retrieved from: <https://www.wcrf.org/cancer-trends/worldwide-cancer-data>
- Wrzesinski, S. H., Wan, Y. Y., & Flavell, R. A. (2007).** Transforming growth factor- $\beta$  and the immune response: implications for anticancer therapy. *Clinical Cancer Research*, *13*(18), 5262–5270.
- Wu, Q., Li, B., Li, Z., Li, J., Sun, S., & Sun, S. (2019).** Cancer-associated adipocytes: Key players in breast cancer progression. *Journal of Hematology & Oncology*, *12*, 1–15.
- Wu, Y., Hsing, C., Chiu, C., Huang, H., & Hsu, Y. (2022).** Roles of IL-1 and IL-10 family cytokines in the progression of systemic lupus erythematosus: Friends or foes? *IUBMB Life*, *74*(2), 143–156.

- Wu, Y., Tran, T., Dwabe, S., Sarkissyan, M., Kim, J., Nava, M., Clayton, S., Pietras, R., Farias-Eisner, R., & Vadgama, J. V. (2017).** A83-01 inhibits TGF- $\beta$ -induced upregulation of Wnt3 and epithelial to mesenchymal transition in HER2-overexpressing breast cancer cells. *Breast Cancer Research and Treatment*, *163*, 449–460.
- Xue, K., Ying, X., Bu, Z., Wu, A., Li, Z., Tang, L., Zhang, L., Zhang, Y., Li, Z., & Ji, J. (2018).** Oxaliplatin plus S-1 or capecitabine as neoadjuvant or adjuvant chemotherapy for locally advanced gastric cancer with D2 lymphadenectomy: 5-year follow-up results of a phase II– III randomized trial. *Chinese Journal of Cancer Research*, *30*(5), 516.
- Yang, L., Liu, L. U., Zhang, R., Hong, J., Wang, Y., Wang, J., Zuo, J., Zhang, J., Chen, J., & Hao, H. (2020).** IL-8 mediates a positive loop connecting increased neutrophil extracellular traps (NETs) and colorectal cancer liver metastasis. *Journal of Cancer*, *11*(15), 4384–4396.
- Yokoyama, A., Mizukami, T., & Yokoyama, T. (2015).** Genetic polymorphisms of alcohol dehydrogenase-1B and aldehyde dehydrogenase-2, alcohol flushing, mean corpuscular volume, and aerodigestive tract neoplasia in Japanese drinkers. *Biological Basis of Alcohol-Induced Cancer*, 265–279.
- Yoon, C. I., Kim, D., Ahn, S. G., Bae, S. J., Cha, C., Park, S., Park, S., Kim, S. II, Lee, H. S., & Park, J. Y. (2020).** Radiotherapy-induced high neutrophil-to-lymphocyte ratio is a negative prognostic factor in patients with breast cancer. *Cancers*, *12*(7), 1896.
- Yoshida, N., Kosumi, K., Tokunaga, R., Baba, Y., Nagai, Y., Miyamoto, Y., Iwagami, S., Iwatsuki, M., Hiyoshi, Y., & Ishimoto, T. (2020).** Clinical importance of mean corpuscular volume as a prognostic marker after esophagectomy for esophageal cancer: a retrospective study. *Annals of Surgery*, *271*(3), 494–501.
- Zamirian, M., Sarmadi, T., Aghasadeghi, K., & Kazemi, M. B. S. (2012).** Liver cirrhosis prevents atrial fibrillation: A reality or just an illusion? *Journal of Cardiovascular Disease Research*, *3*(2), 109–112.
- Zarzynska, J. M. (2014).** Two faces of TGF-beta1 in breast cancer. *Mediators of Inflammation*, 2014.



- Zhai, J., Shen, J., Xie, G., Wu, J., He, M., Gao, L., Zhang, Y., Yao, X., & Shen, L. (2019).** Cancer-associated fibroblasts-derived IL-8 mediates resistance to cisplatin in human gastric cancer. *Cancer Letters*, *454*, 37–43.
- Zhang, J., Xiao, L., Pu, S., Liu, Y., He, J., & Wang, K. (2021).** Can we reliably identify the pathological outcomes of neoadjuvant chemotherapy in patients with breast cancer? Development and validation of a logistic regression nomogram based on preoperative factors. *Annals of Surgical Oncology*, *28*, 2632–2645.
- Zhang, P., Zong, Y., Liu, M., Tai, Y., Cao, Y., & Hu, C. (2016).** Prediction of outcome in breast cancer patients using test parameters from complete blood count. *Molecular and Clinical Oncology*, *4*(6), 918–924.
- Zhang, S., Ikramuddin, S., Beckwith, H. C., Sheka, A. C., Wirth, K. M., & Blaes, A. H. (2020).** The impact of bariatric surgery on breast cancer recurrence: case series and review of literature. *Obesity Surgery*, *30*, 780–785.
- Zhang, Z., Lin, G., Yan, Y., Li, X., Hu, Y., Wang, J., Yin, B., Wu, Y., Li, Z., & Yang, X.-P. (2018).** Transmembrane TNF-alpha promotes chemoresistance in breast cancer cells. *Oncogene*, *37*(25), 3456–3470.
- Ziyad, S., & Iruela-Arispe, M. L. (2011).** Molecular mechanisms of tumor angiogenesis. *Genes & Cancer*, *2*(12), 1085–1096.



# الملاحق Appendix

## Appendix

### مكونات TNF- $\alpha$ لقياس مستوى تركيز الحركي الخلوي TNF- $\alpha$

Item	Specifications	Storage
Micro ELISA Plate (Dismountable)	96T: 8 wells $\times$ 12 strips 48T: 8 wells $\times$ 6 strips 24T: 8 wells $\times$ 3 strips 96T*5: 5 plates, 96T	-20°C, 6 months
Reference Standard	96T: 2 vials 48T/24T: 1 vial 96T*5: 10 vials	
Concentrated Biotinylated Detection Ab (100 $\times$ )	96T: 1 vial, 120 $\mu$ L 48T/24T: 1 vial, 60 $\mu$ L 96T*5: 5 vials, 120 $\mu$ L	
Concentrated HRP Conjugate (100 $\times$ )	96T: 1 vial, 120 $\mu$ L 48T/24T: 1 vial, 60 $\mu$ L 96T*5: 5 vials, 120 $\mu$ L	-20°C(shading light), 6 months
Reference Standard & Sample Diluent	96T/48T/24T: 1 vial, 20 mL 96T*5: 5 vials, 20 mL	2-8°C, 6 months
Biotinylated Detection Ab Diluent	96T/48T/24T: 1 vial, 14 mL 96T*5: 5 vials, 14 mL	
HRP Conjugate Diluent	96T/48T/24T: 1 vial, 14 mL 96T*5: 5 vials, 14 mL	
Concentrated Wash Buffer (25 $\times$ )	96T/48T/24T: 1 vial, 30 mL 96T*5: 5 vials, 30 mL	
Substrate Reagent	96T/48T/24T: 1 vial, 10 mL 96T*5: 5 vials, 10 mL	2-8°C(shading light)
Stop Solution	96T/48T/24T: 1 vial, 10 mL 96T*5: 5 vials, 10 mL	2-8°C
Plate Sealer	96T/48T/24T: 5 pieces 96T*5: 25 pieces	
Product Description	1 copy	
Certificate of Analysis	1 copy	

## Appendix

### مكونات IL-8 لقياس مستوى تركيز الحركي الخلوي IL-8

Item	Specifications	Storage
Micro ELISA Plate (Dismountable)	96T: 8 wells ×12 strips 48T: 8 wells ×6 strips 24T: 8 wells ×3 strips	-20°C, 6 months
Reference Standard	96T: 2 vials 48T: 1 vial 24T: 1 vial	
Concentrated Biotinylated Detection Ab(100×)	96T: 1 vial, 120 µL 48T: 1 vial, 60 µL 24T: 1 vial, 60 µL	
Concentrated HRP Conjugate (100×)	96T: 1 vial, 120 µL 48T: 1 vial, 60 µL 24T: 1 vial, 60 µL	-20°C(Protect from light), 6 months
Reference Standard & Sample Diluent	1 vial, 20 mL	2-8°C, 6 months
Biotinylated Detection Ab Diluent	1 vial, 14 mL	
HRP Conjugate Diluent	1 vial, 14 mL	
Concentrated Wash Buffer(25×)	1 vial, 30 mL	
Substrate Reagent	1 vial, 10 mL	2-8°C(Protect from light)
Stop Solution	1 vial, 10 mL	2-8°C
Plate Sealer	5 pieces	
Product Description	1 copy	
Certificate of Analysis	1 copy	

### مكونات TGF-1β لقياس مستوى تركيز الحركي الخلوي TGF-1β

Item	Specifications	Storage
Micro ELISA Plate (Dismountable)	96T: 8 wells ×12 strips 48T: 8 wells ×6 strips 24T: 8 wells ×3 strips	-20°C, 6 months
Reference Standard	96T: 2 vials 48T: 1 vial 24T: 1 vial	
Concentrated Biotinylated Detection Ab(100×)	96T: 1 vial, 120 µL 48T: 1 vial, 60 µL 24T: 1 vial, 60 µL	
Concentrated HRP Conjugate (100×)	96T: 1 vial, 120 µL 48T: 1 vial, 60 µL 24T: 1 vial, 60 µL	-20°C(Protect from light), 6 months
Reference Standard & Sample Diluent	1 vial, 20 mL	2-8°C, 6 months
Biotinylated Detection Ab Diluent	1 vial, 14 mL	
HRP Conjugate Diluent	1 vial, 14 mL	
Concentrated Wash Buffer(25×)	1 vial, 30 mL	
Substrate Reagent	1 vial, 10 mL	2-8°C(Protect from light)
Stop Solution	1 vial, 10 mL	2-8°C
Plate Sealer	5 pieces	
Product Description	1 copy	
Certificate of Analysis	1 copy	

-أستبيان -

رقم الهاتف -----

رقم العينة -----

	الاسم
	العمر
	الحالة الاجتماعية
	الوزن
	الموقع الجغرافي
	مدة الاصابة
	التاريخ العائلي
	هل خاضعة لعملية ازالة الثدي
	نوع العلاج المستخدم

### Abstract

The study was designed to investigate some immunological parameters and histological changes in women with breast cancer and in healthy women as a control group in Al-Hussein Teaching Hospital in Al-Muthanna province for the period from September 2022 to February 2023. The study included 125 samples divided into 90 samples from women with breast cancer, on which risk factors, immunological and blood physiological parameters were studied, while 35 samples were studied, including TNF- $\alpha$ , IL-8, TGF-1 $\beta$ , immunological and blood physiological parameters, in addition to the relationship of histological changes and HER2 results. With a risk factor, elevated immunological parameters TNF- $\alpha$ , IL-8, TGF-1 $\beta$ .

The results of the study indicated that risk factors (marriage, age from 40 years and above, weight from 60 years and above, residence in the city, duration of infection from two years or more, women with no family history) have a significant effect for each of the infected women after taking treatment. Chemotherapy and after breast lift, but the type of treatment did not constitute any significant difference in women with breast cancer after taking chemotherapy compared to the type of treatment after breast lift. Blood immune standards also showed an increase in white blood cells, lymphocytes, and monocytes in women with breast cancer after taking chemotherapy compared to basal cells and platelet volume, while the results of the blood immune study for women with breast cancer after breast lift surgery had no significant effect. The blood physiological standard represented by hemoglobin also showed a significant difference compared to red blood cells, platelet numbers, average size of blood cells, and the amount of hemoglobin in blood cells in women with breast cancer after taking chemotherapy, but blood physiological standards represented by hemoglobin, platelet numbers, and average size of blood cells were recorded in women with breast cancer. In breast cancer after breast lift, there is a significant difference compared to the average size of red blood cells and platelets.

The concentration levels of cytokines TNF- $\alpha$ , IL-8, and TGF-1 $\beta$  were studied and showed a significant increase in women with breast cancer compared to the control group. The high concentration levels of cytokines TNF- $\alpha$ , IL-8, and TGF-1 $\beta$  showed an effect on Histological changes that occur in breast tissue affected by breast cancer. Also, HER2 positivity has a significant

## Abstract

---

significance for the increase in TNF- $\alpha$  and TGF-1 $\beta$ , while it does not constitute any significant significance for IL-8.

The results of the histological study during the examination of the samples showed that the cancer cells are clustered in nests and are multinucleated, in addition to the appearance of a thick stroma. Therefore, the elevation of some immune and blood physiological parameters, the elevation of cellular motility concentrations, as well as the appearance of changes in breast tissue may constitute predictive evidence of breast cancer

Republic of Iraq  
Ministry of Higher Education and Scientific Research  
Kerbala of University  
College of Education for Pure Sciences



**Study of some Immune parameters and Histological changes in a sample of women with breast cancer in Al-Muthanna province.**

Thesis Submitted to the College of Education for Pure Science of Kerbala University as a partial Fulfillment of the Requirements for the Degree of Master of in Biology-Zoology

Written By

**Nada Naeem Shahd**

B.Sc. / 2014

Supervisor by

**Dr.Kaiser A.M. Alslman**

**Dr.Alaa Hussein Al-Safy**

2023 AD

1444 AH