

سرطان الثدي

د. نعمى حسن*، حنين عز الدين سويدان**

*(محاضر في كلية الصيدلة، جامعة المنارة، البريد الإلكتروني: nouma.hasan@manara.edu.sy)**(كلية الصيدلة، جامعة المنارة، البريد الإلكتروني: hanen.swedan.2020@gmail.com)

الملخص

سرطان الثدي هو الورم الخبيث الأكثر شيوعاً لدى النساء حول العالم وكذلك السبب الأول للوفاة بسبب الأورام الخبيثة. إن حالات الإصابة بسرطان الثدي في تزايد مستمر في جميع مناطق العالم. على الرغم من التقدم في وسائل الاستقصاء والعلاج يبدو أنه من الضروري البحث عن طرق علاجية وإنذارية بشكل مستمر. تختلف استراتيجيات العلاج باختلاف النمط البيولوجي حيث تتضمن العلاجات الجهازية العلاج الهرموني والكيميائي والهدفى ومؤخراً المناعي بينما يشمل العلاج الموضعي الجراحة والعلاج الشعاعي. سنتناول في هذا البحث أهم النقاط المتعلقة بهذا الورم الخبيث.

كلمات مفتاحية – سرطان الثدي، العلاج الدوائي.

ABSTRACT

Breast cancer is the most common malignant tumor in women around the world and also the first leading cause of death due to malignant tumors. The incidence of breast cancer is constantly increasing in all regions of the world. Despite the progress in investigation and treatment strategies, it seems necessary to continuously search for therapeutic and prognostic methods. Treatment strategies vary depending on the biological type. Systemic treatments include hormonal therapy, chemotherapy, targeted therapy, and recently immunotherapy, while other treatment includes local surgery and radiotherapy. In this article, we will discuss the most important points related to this malignant tumor.

Keywords — Breast cancer, Medical treatment.

1. مقدمة

في بعض الأحيان تتعرض الجينات الموجودة على طول هذه السبل الوقائية للطفرات بطريقة تؤدي إلى تفعيلها بشكل دائم مما يجعل الخلية غير قادرة على الموت الخلوي وهذه إحدى الخطوات التي تسبب السرطان بالتعاون مع طفرات أخرى .

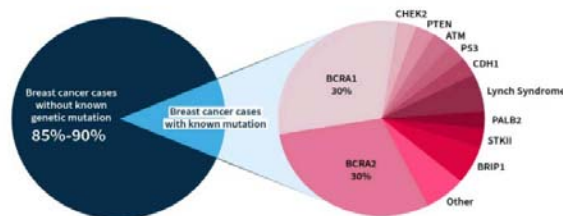
عادةً يقوم بروتين PTEN بإيقاف سبيل PI3K/AKT عندما تكون الخلية جاهزة للموت الخلوي في بعض سرطانات الثدي يحدث طفرة في جين بروتين PTEN وبالتالي فإن سبيل PI3K/AKT يظل في وضع التشغيل ولا تموت الخلية السرطانية .

تم ربط الطفرات التي يمكن أن تؤدي إلى سرطان الثدي بالتعرض لهرمون الاستروجين وفشل المراقبة المناعية بإزالة الخلايا الخبيثة طوال حياة الشخص عن طريق الجهاز المناعي. في الولايات المتحدة 10 إلى 20% من مرضى سرطان الثدي أو سرطان

يحدث سرطان الثدي كغيره من السرطانات بسبب التفاعل بين البيئة والجينات المعيبة. تنقسم الخلايا الطبيعية عدة انقسامات حسب الحاجة ثم تتوقف حيث ترتبط بالخلايا الأخرى وتبقى في مكانها ضمن الأنسجة، تصبح الخلايا سرطانية عندما تُدمر الطفرات قدرتها على التوقف عن الانقسام والارتباط بالخلايا الأخرى.

تقوم الخلايا الطبيعية بعملية الموت الخلوي المُبرمج عندما لا تعود هناك حاجة إليها حتى ذلك الحين تكون محمية من الموت الخلوي بواسطة عدة مجموعات وسبل بروتينية .

ومن سبل الحماية سبيل TKA/K3IP وسبيل RAS/MEK/ERK.



الشكل 1. الطفرات الوراثية في سرطان الثدي.

II. الأنواع البيولوجية لسرطان الثدي:

أ. النوع اللمعي A:

يتميز بالتعبير العالي عن الجينات المرتبطة بنشاط مستقبلات هرمون الاستروجين وفي نفس الوقت انخفاض التعبير عن الجينات المرتبطة بالانتشار والجينات التي يعبر عنها مستقبل HER2.

ب. النوع اللمعي B:

يتميز بحالة ER إيجابية مرتبطة بتعبير منخفض عن الجينات المرتبطة بهذا المستقبل و بتعبير أعلى من النوع A للجينات المرتبطة بالانتشار المقدر عن طريق Ki-67.

ت. سرطان الثدي الشبيه بالقاعدي:

ويُسمى أيضاً السرطان السلبي الثلاثي بسبب غياب مستقبلات هرمون الاستروجين والبروجستيرون وعدم التعبير عن مستقبل HER2، وبالتالي لا يوجد تعبير عن الجينات المرتبطة بهذه المستقبلات.

ث. النوع الفرعي الجزيئي إيجابي HER2:

يتميز النوع الفرعي الجزيئي لسرطان الثدي الإيجابي HER2 بالإفراط في التعبير عن HER2 مع غياب ER و PR.

المبيض لديهم قريب من الدرجة الأولى أو الثانية مصاب بأحد هذه الأمراض .

إن الميل العائلي للإصابة بهذه السرطانات يسمى متلازمة سرطان الثدي والمبيض الوراثية.

أشهر هذه الطفرات طفرات BRCA حيث تزيد خطر الإصابة بسرطان الثدي بنسبة تتراوح بين 60 و 85%. وخطر الإصابة بسرطان المبيض بنسبة تتراوح بين 15 و 40%.

بعض الطفرات المرتبطة بالسرطان مثل P53 و BRCA1 و BRCA2 تحدث في آليات لتصحيح الأخطاء في الحمض النووي. هذه الطفرات إما أن تكون مورثة أو مكتسبة حيث تسمح بحدوث المزيد من الطفرات التي تؤدي إلى انقسام غير منضبط للخلايا والانتشار إلى الأعضاء البعيدة. يمكن أن تتداخل الطفرة المورثة في جينات BRCA1 أو BRCA2 مع إصلاح روابط الحمض النووي وبسبب هذا العجز في الإصلاح، يمكن أن تزيد المخاطر الناجمة عن المواد الكيميائية والإشعاعات المؤينة حيث تسبب هذه المواد المسرطنة تلف الحمض النووي وانقطاع الجداول المزدوجة .

هناك أدلة على أن مخاطر الإصابة بالسرطان تزيد لدى حاملي الطفرات المعرضين لمثل هذه المواد المسرطنة الانتهازية. بالإضافة لما سبق فإن بعض الطفرات الجينية تحمل خطورة مرتفعة للإصابة بسرطان الثدي مثل الطفرات التي تصيب TP53 المحمولة على p13.117 والتي تساهم في إصلاح الحمض النووي و التحكم في دورة الخلية وتحريض موت الخلايا المبرمج و CDH1 المحمولة على q22.116 والمسؤولة عن تنظيم التصاقات الخلايا والسيطرة على الخلايا الظهارية (الانتشار والحركة) و PTEN المحمولة على q23.3110 والتي تساهم في التحكم بدورة الخلايا. بالمقابل هناك بعض الطفرات الجينية تسبب خطورة متوسطة للإصابة بالسرطان مثل طفرات الجينات BRIP1 المحمولة على q23.217 والتي تشارك BRCA1 في عملها و CHEK2 المحمولة على q12.122 والتي تساهم في التحكم بدورة الخلايا وXRCC2 المحمولة على q36.17 والتي تشارك في إصلاح الدنا.

III. عوامل الخطورة للإصابة بسرطان الثدي:

إلى أقصى حد وخاصةً عندما يتم تناول المركبات البروجيستيرونية المفعول يومياً.

أ. الجنس:

تحدث الغالبية العظمى من حالات سرطان الثدي والتي تصل إلى 99% لدى النساء. يشكل الرجال 1% فقط من حالات هذا الورم الخبيث.

ب. العمر:

لوحظت الزيادة العالمية في حالات الإصابة بسرطان الثدي في جميع الفئات العمرية وهي أعلى عند النساء تحت سن 50 سنة، علاوةً على ذلك فإن مُعدّل الإصابة بسرطان الثدي لدى النساء قبل انقطاع الطمث آخذ في الازدياد، ففي غضون 30 عام زاد بمقدار الضعف تقريباً.

ت. الحالة الاقتصادية:

إنّ الإصابة بسرطان الثدي والوفيات الناجمة عن هذا الورم الخبيث ترتبط بالتنمية الاقتصادية للبلدان حيث تم تسجيل أعلى معدلات للإصابة في البلدان المتقدمة وهذا يعود إلى ما يسمى بنمط الحياة الغربي لكن على الجانب المقابل تهيم معدلات الوفيات بسرطان الثدي على البلدان ذات الدخل المتوسط والمنخفض.

ث. العوامل الهرمونية والتناسلية:

تشير نتائج العديد من الدراسات إلى أنّ خطر الإصابة بسرطان الثدي يرتفع بما يتناسب مع زيادة التعرض لهرمون الاستروجين حيث يرتبط بالحيض المبكر وانقطاع الطمث المتأخر وعمر ولادة الطفل الأول وعدد الأطفال المولودين. يلعب الاستروجين دوراً هاماً في تطور سرطان الثدي حيث يُعد استخدام العلاج التعويضي بالهرمونات عامل خطر كبير للإصابة بسرطان الثدي فقد بيّنت العديد من الدراسات أنّ كل عام من استخدام العلاج التعويضي بالهرمونات يزيد من خطر الإصابة بسرطان الثدي بنسبة 2.7 % وأظهرت أيضاً أنّ العلاج التعويضي الذي يحتوي على هرمون الاستروجين والبروجيستيرون يزيد من خطر الإصابة بسرطان الثدي

ج. العوامل الوراثية:

مجموعة صغيرة فقط من حالات سرطان الثدي (5-10%) هي وراثية. تشير الدراسات إلى أنّ حاملات طفرات BRCA1 / BRCA2 معرّضات لخطر الإصابة بسرطان الثدي بنسبة 10 أضعاف حيث ترتبط الطفرات في جين BRCA1 بالسرطان السليبي الثلاثي وطفرة جين BRCA2 بالسرطان المعبر عنه بمستقبلات هرمون الاستروجين. تظهر الطفرات في جينات ATM وBRIP1 وCHEK2 وPALB2 استعداداً معتدلاً للإصابة بسرطان الثدي حيث حامل هذه الطفرات لديهم خطر أعلى بمقدار 2-3 مرات للإصابة بهذا الورم الخبيث.

ح. آفات الثدي:

بعض الآفات والأورام الحميدة مثل فرط التنسج القنوي غير النمطي (ADH) أو فرط تنسج مفصص غير نمطي (ALH) تزيد من خطر الإصابة بمقدار 4 أو 5 مرات. بينما الآفات التكاثرية (على سبيل المثال ندبة نجمية أو ورم غدي ليفي) تزيد من خطر الإصابة بما يصل إلى ضعفين.

خ. الإشعاعات المؤينة:

كان خطر الإصابة بسرطان الثدي أعلى لدى الأشخاص الذين كان تعرضهم للإشعاعات المؤينة متكرراً و أيضاً لدى المرضى الذين تعرضوا لها في سن مبكرة جداً. يتسبب الإشعاع المؤين بشكل مباشر وغير مباشر في تلف الحمض النووي ويزيد من إنتاج جذور الأوكسجين والنيوتروجين التفاعلية (SRON).

د. الكحولية:

تشير العديد من الدراسات إلى وجود علاقة طردية بين استهلاك الكحول وزيادة خطر الإصابة بسرطان الثدي. ينتج ذلك بالاعتماد على عدة آليات حيث يساهم الكحول في زيادة تركيز هرمون الاستروجين في الدم عن طريق تثبيط الاستقلاب في الكبد وتكثيف

تحويل الأندروجينات إلى استروجين بالإضافة إلى ذلك له تأثير مثبت على جهاز المناعة وعمليات إصلاح الحمض النووي.

ذ. النظام الغذائي والسمنة:

لقد وُجدت علاقة قوية بين الاستهلاك المفرط للمنتجات غير الصحية وزيادة خطر الإصابة بسرطان الثدي. في الجانب المقابل فإن اتباع نظام غذائي غني بالخضروات والفواكه والأسماك والبقوليات والزيوت النباتية يقلل من خطر الإصابة بسرطان الثدي كما يحسن معدل البقاء في حال الإصابة. وقد نشرت العديد من الدراسات التي تقيم العلاقة بين السمنة وانتشار سرطان الثدي لدى النساء قبل انقطاع الطمث وبعد انقطاع الطمث، وقد وُجد أن كلاً من الوزن الزائد والسمنة يزيدان من خطر الإصابة بسرطان الثدي وخاصة سرطان الثدي الذي يتم التعبير عنه بمستقبلات الستيرويد لدى النساء بعد انقطاع الطمث وخلافاً للمرضى بعد انقطاع الطمث، فإن السمنة لدى النساء قبل انقطاع الطمث تقلل من خطر الإصابة بسرطان الثدي المعتمد على الهرمونات. السمنة تعزز عملية التسرطن من خلال عدة آليات حيث تعتبر الأنسجة الدهنية المفرطة النمو مصدراً للعديد من السيتوكينات والكيموكينات وعوامل الغدد الصماء، وخاصة هرمون الليبتين المسبب لتتسّر الأوعية كما يؤثر على البيئة المناعية للأنسجة.

ر. التدخين:

أشارت العديد من الدراسات إلى أن التدخين خاصة في فترة ما قبل البلوغ أو مرحلة المراهقة كان مرتبطاً بزيادة خطر الإصابة بسرطان الثدي، حيث يعزز النيكوتين انتشار سرطان الثدي عن طريق تحفيز العدلات N2 و إنشاء بيئة مناسبة لانتشار الخلايا السرطانية، كما أنه يؤثر بشكل سلبي على فاعلية العلاج الكيميائي.

IV. الإنذار:

أ. تصنيف TNM:

إن مرحلة سرطان الثدي هي العامل الإنذاري الأكثر أهمية. وفقاً لبيانات SEER فإن 98.9% من الأشخاص الذين لديهم مرض

موضعي و 85.7% من المرضى الذين يعانون من تقدم ناحي و 28.1% فقط من المرضى الذين لديهم نقائل بعيدة سوف يبقون على قيد الحياة. واحدة من أهم العوامل الإنذارية هي حالة العقد اللمفاوية (N) حيث وفقاً لبيانات SEER فإن معدل البقاء الإجمالي لمدة 5 سنوات هو 92% للمرضى الذين ليس لديهم عقد مصابة و 81% في حال إصابة 1-3 عقد لمفاوية و 57% في حال إصابة 4 عقد لمفاوية أو أكثر.

ب. درجة الخباثة النسيجية:

للسرطانات الأقل شيوعاً مثل السرطان الأنبوبي والحليمي واللبي إنذار أفضل مع خطر نكس المرض بنسبة 10% بحال المتابعة طويلة الأمد. وقد أظهرت الدراسات أن سوء الإنذار يرتبط بانخفاض درجة تمايز الورم (G3).

ت. المستقبلات الهرمونية:

إن التعبير عن مستقبلات الستيروئيد - الاستروجين والبروجستيرون - له أهمية خاصة. يتم تقييم هذا التعبير بالطريقة الكيميائية المناعية (IHC) في مادة الأنسجة المثبتة بالفورمالين المخزن والمدمجة بالبارافين. يجب استخدام العلاج الهرموني عند أي مريض لديه فرط تعبير لمستقبلات الستيرويد بغض النظر عن العمر أو حالة العقد اللمفاوية.

ث. مستقبلات HER_2:

ينتمي مستقبل HER-2 إلى عائلة مستقبلات ERBB الأربعة. إن وجود فرط التعبير عن مستقبل HER2 أو تضخيم جينه هو عامل إنذار سيء. يتطلب تحديد حالة HER-2 استخدام طريقتين - الطريقة المناعية عند كل تشخيص لسرطان المرشح وطريقة التهجين الموضعي في الحالات الحدودية (حوالي 15-20% من الحالات).

ج. Ki-67:

بروتين Ki67 المستخدم في تقييم مؤشر الانتشار الخلوي هو بروتين نووي موجود في جميع مراحل انقسام الخلايا باستثناء مرحلة الراحة في GO وبالتالي في جميع الخلايا المتكاثرة بشكل

اللواتي خضعن لجراحة محافظة على الثدي فإن العلاج الإشعاعي الموضعي يمكن استخدامه بمفرده ولكن قد يحد حجم الورم وموقعه وعوامل أخرى من الأشخاص الذين يمكنهم الحصول على العلاج الإشعاعي الموضعي.

VII. العلاج الكيميائي في سرطان الثدي:

عادةً ما يُستخدم العلاج الكيميائي كدواء مضاد للسرطان حيث يمكن إعطاؤه وريدياً أو فمويًا، حيث يدخل العلاج إلى الدوران ليصل إلى جميع الخلايا الورمية في معظم أنحاء الجسم، كما أنه في بعض الأحيان عندما ينتشر السرطان إلى السائل الدماغي الشوكي فإن العلاج الكيميائي يمكن أن يُعطى مباشرةً في هذه المنطقة (عندها يسمى العلاج الكيميائي داخل النخاع).

أ. العلاج الكيميائي المساعد بعد الجراحة:

يُعطى العلاج المساعد في محاولة لقتل أي خلايا ورمية من الممكن أن تكون قد تبقت بعد الجراحة أو انتشرت ولم يتم كشفها حتى على تقنيات التصوير المتاحة، وتعتبر هذه الخلايا مجهرية لأنه لا يمكن رؤيتها بالعين المجردة، وفي حال تم ترك هذه الخلايا سوف تتطور إلى ورم جديد في منطقة أخرى من الجسم، وهنا يأتي دور العلاج الكيميائي المساعد في تقليل خطورة حدوث النكس الورمي.

ب. العلاج الكيميائي المساعد قبل الجراحة:

يتم إعطاء العلاج الكيميائي قبل الجراحة لمحاولة تقليل حجم الورم ليتم إزالته بواسطة جراحة أقل رضاً، ونتيجة لما سبق فإن العلاج الكيميائي قبل الجراحة عادةً ما يستخدم في علاج السرطانات الكبيرة جداً والتي لا يتم استئصالها عند التشخيص البدئي أو عند انتشار الورم إلى العديد من العقد اللمفاوية أو في سرطانات الثدي الالتهابية.

ت. العلاج الكيميائي في سرطان الثدي النقائلي:

يعد العلاج الكيميائي علاجاً أساسياً لدى النساء اللواتي يعانين من سرطان الثدي المنتشر خارج الثدي إلى المنطقة تحت الإبط والأعضاء البعيدة كالکبد أو الرئة.

نشط حيث له دلالة إنذارية خطيرة ليس فقط كعنصر من عناصر الورم الخبيث النسيجي ولكن أيضاً كعامل إنذار مستقل.

V. العلاج الجراحي في سرطان الثدي:

يوجد نمطان أساسيان لجراحة الثدي:

أ. الجراحة المحافظة على الثدي :

هي الجراحة التي تقوم بإزالة الورم مع جزء من النسيج السليم حوله. حيث يتم إزالة الجزء الحاوِي على الورم فقط مع الحفاظ على باقي الثدي وهذا يتوقف على موقع الورم وحجمه.

ب. استئصال الثدي:

هي الجراحة التي يتم فيها إزالة كامل الورم بما يتضمّن الثدي وأحياناً بعض الأنسجة المجاورة له.

الجانب الإيجابي الأساسي في الجراحة المحافظة على الثدي هي المحافظة قدر الإمكان على نسيج الثدي، ولكن في أغلب الحالات يتم اللجوء إلى علاج شعاعي بعد الجراحة، بينما يكون من النادر الحاجة إلى العلاج الشعاعي في حال استئصال الثدي الجذري.

VI. العلاج الشعاعي في سرطان الثدي:

هناك نوعان رئيسيان من العلاج الشعاعي يمكن استخدامها في علاج سرطان الثدي:

أ. العلاج الشعاعي الخارجي :

أشيع أنواع العلاج الشعاعي يتضمن آلة خارج الجسم تقوم بتوجيه أشعة مركزة على المنطقة المصابة بالسرطان. يتم اختيار المنطقة الخاضعة للعلاج الشعاعي اعتماداً على نوع الجراحة فيما إذا كانت محافظة أو استئصال جذري للثدي وفيما إذا كان السرطان قد انتشر إلى العقد اللمفاوية القريبة.

ب. العلاج الشعاعي الموضعي:

يُعرف أيضاً باسم العلاج الشعاعي الداخلي. فبدلاً من توجيه الأشعة من خارج الجسم يتم وضع جهاز يحتوي على بذور أو كريات مُشعة في أنسجة الثدي لفترة قصيرة في المنطقة التي تمت إزالة السرطان فيها (سرير الورم). وبالنسبة لبعض النساء

• جيمسيتابين Gemcitabine (جيمزار | Gemzar).

وعلى الرغم من أن المشاركات الدوائية غالباً ما تستخدم في علاج سرطانات الثدي في المرحلة البكرة إلا أن سرطان الثدي في المراحل المتقدمة غالباً ما يُعالج بدواء كيميائي واحد. مع ذلك فإن بعض المشاركات الدوائية مثل الباكليتاكسيل مع الجيمسيتابين عادة ما تُستخدم في علاج سرطان الثدي النقائلي.

ج. العلاج الكيميائي المكثف:

وجد الأطباء أن إعطاء الأدوار العلاجية لبعض الأدوية الكيميائية بشكل أقرب زمنياً إلى بعضها البعض يُمكن أن يخفف من إمكانية نكس الورم ويرفع من معدل البقاء لدى بعض النساء المصابات بسرطان الثدي، على سبيل المثال الدواء الذي يعطى عادة كل 3 أسابيع يمكن أن نعطيه كل أسبوعين. وهذا الأسلوب يمكن اتباعه بالعلاج الكيميائي قبل وبعد العمل الجراحي. ولكن هذه الطريقة يمكن أن تؤدي إلى بعض المشاكل كإحداث نقص في تعداد كريات الدم ولهذا فهي ليست خياراً متاحاً لجميع المرضى.

كمثال عن هذا الأسلوب إعطاء الدوكسوريوبيسين (أدرياميسين) والسيكلوفوسفاميد (سيتوكسان) كل أسبوعين متبوعة بإعطاء الباكليتاكسيل (تاكسول) كل أسبوعين.

ح. الآثار الجانبية المحتملة للعلاج الكيميائي:

يمكن أدوية العلاج الكيميائي أن تسبب بعض الآثار الجانبية وذلك تبعاً لنوع الدواء والجرعة المعطاة منه ومدة العلاج. بعض الآثار الجانبية الشائعة المحتمل حدوثها عند إعطاء العلاج الكيميائي: تساقط الشعر، تغييرات الأظافر، تقرحات فموية، إسهال، فقدان الشهية أو تغييرات الوزن، الغثيان، الإقياء، تلف الأعصاب، الالتهابات الساخنة. يمكن للعلاج الكيميائي أن يؤثر أيضاً على الخلايا المنتجة للخلايا الدموية في نقي العظم مما فقر الدم وزيادة الإصابة بالأخماج وهذه الآثار الجانبية غالباً ما تختفي عند انتهاء العلاج، وعادة ما توجد طرق لتخفيف هذه الآثار الجانبية مثلاً إعطاء الأدوية التي تمنع أو تقلل من الغثيان والإقياء.

ويمكن إعطاء العلاج الكيميائي سواء عند التشخيص البدئي لسرطان الثدي أو بعد العلاج الأولي. وتختلف مدة العلاج اعتماداً على الاستجابة للعلاج الكيميائي وتحمل المريض لهذه الأدوية.

ث. الأدوية الكيميائية المستخدمة في علاج سرطان الثدي:

(1) الأدوية الكيميائية المستخدمة في العلاج قبل وبعد الجراحة:

- الأنتراسيكلينات (Anthracyclines) دوكسوريوبيسين doxorubicin (أدرياميسين | Adriamycin) والإبيروبيسين (إلينس | Ellence).
- التاكسانات Taxanes مثل باكليتاكسيل paclitaxel (تاكسول | Taxol) و دوسيتاكسيل docetaxel (تاكسوتير | Taxotere).
- 5- فلورويوراسيل (5-FU) fluorouracil أو الكابيسيتابين capecitabine (إكسيلودا | Xeloda).
- سيكلوفوسفاميد Cyclophosphamide (سيتوكسان | Cytoxan).

• كاربوبلاتين Carboplatin

(2) الأدوية الكيميائية في حالة سرطان الثدي النقائلي:

- التاكسانات Taxanes: باكليتاكسيل paclitaxel (تاكسول | Taxol)، دوسيتاكسيل docetaxel (تاكسوتير | Taxotere)، باسليتاكسيل المرتبط بالألبومين (أبراكسان | Abraxane).
- إكسابيلون Ixabepilone (إكسيمبرا | Ixempra).
- إريبولين Eribulin (هالافين | Halaven).
- الأنتراسيكلينات Anthracyclines: دوكسوريوبيسين doxorubicin (أدرياميسين | Adriamycin)، دوكسوريوبيسيل المنحل بالشحم (دوكسيل | Doxil)، الإبيروبيسين (إلينس | Ellence).
- أدوية البلاتين Platinum agents (سيسبلاتين | Cisplatin و الكاربوبلاتين | carboplatin).
- فينوريلبين Vinorelbine (نافيلبين | Navelbine).
- كابيسيتابين Capecitabine (إكسيلودا | Xeloda).

VIII. العلاج الهرموني في سرطان الثدي:

يمكن أن تتأثر بعض أنواع سرطان الثدي بالهرمونات كالاستروجين والبروجسترون، حيث تمتلك خلايا الورم مستقبلات بروتينية تستطيع الارتباط بالبروجسترون والاستروجين مما يساعد الورم على النمو. الأدوية التي تمنع هذه الهرمونات من الارتباط بمستقبلاتها على الخلايا الورمية تُسمى بأدوية العلاج الهرموني.

العلاج الهرموني يمكن أن يصل إلى الخلايا الورمية في أي مكان في الجسم وليس فقط في الثدي، ويتم وصفه للنساء اللواتي يعانين من سرطان الثدي إيجابي المستقبلات، في حين أنها لا تتفع لدى النساء اللواتي يعانين من سرطان الثدي الذي لا يحتوي مستقبلات هرمونية (سلبية المستقبلات).

أ. الأدوية التي تحاصر المستقبلات الاستروجينية:

(1) مُعدّلات مستقبلات هرمون الاستروجين الانتقائية *SERM* :

تمنع هذه الأدوية هرمون الاستروجين من الاتصال بالخلايا السرطانية وتحفيزها على النمو والانقسام، ففي حين أنّ لها تأثيرات مضادة للاستروجين في خلايا الثدي، فإنها تسلك سلوك الاستروجين في الأنسجة الأخرى مثل الرحم والعظام وهذه الأدوية عبارة عن حبوب تؤخذ عن طريق الفم.

وأهم هذه الأدوية:

- التاموكسيفين Tamoxifen
- توريميفين Toremifene (فاريستون Fareston)
- (2) *SERDs*: كما في مُعدّلات مستقبلات هرمون الاستروجين الانتقائية *SERDs*: فإن مثبطات مستقبلات الاستروجين الانتقائية تعمل على النوع نفسه من المستقبلات، لكن مثبطات مستقبلات الاستروجين الانتقائية ترتبط بقوة أكبر بهذه المستقبلات وتؤدي إلى تثبيطها، وهذه الأدوية لها تأثيرات مضادة للاستروجين في جميع أنحاء الجسم.

وأهم هذه الأدوية:

- فولفسترانت Fulvestrant (فاسلوديك Faslodex)
- إيلاسترانت Elacestrant (أورسيردو Orserdu)

ب. الأدوية التي تخفض من مستويات الاستروجين:

نظراً لأن هرمون الاستروجين يحفز نمو سرطانات الثدي ذات مستقبلات الهرمون الإيجابية، فإن خفض مستوى هرمون الاستروجين يمكن أن يساعد في إبطاء نمو السرطان أو المساعدة في منع نكس الورم.

(1) مثبطات اصطناع الهرمونات (مثبطات الأروماتاز) *Aromatase inhibitors (AI)*

إنّ مثبطات الأروماتاز هي عبارة عن أدوية تمنع اصطناع معظم الاستروجين في الجسم. هذه الأدوية مفيدة عند النساء اللواتي دخلن في سن اليأس، على الرغم من أنه يمكن استخدامها أيضاً عند النساء قبل سن اليأس وذلك عند إشراكها مع الأدوية الكابحة لعمل المبيضين.

ومن هذه الأدوية:

- ليتروزول Letrozole (فيمارا Femara).
- أناستروزول Anastrozol (أريميدكس Arimidex)
- إكسيمستان Exemestane (أروماسين)

(2) كابيفاسيرتيب *Capivasertib* (تروكاب Truqap):

هو دواء مصمم خصيصاً لعلاج نوع معين من سرطان الثدي السرطان إيجابي مستقبلات HR والمتضمن طفرات وراثية محددة مثل طفرات AKT1، PIK3CA أو PTEN. بالحالة الطبيعية يستطيع الجسم مهاجمة الخلايا السرطانية ولكن عندما تحدث هذه الطفرات الجينية فإنها تجعل الخلايا السرطانية أكثر صلابة ومرونة. يعمل التروكاب كمثبط للكيناز مما يؤدي إلى تعطيل المسارات السرطانية التي تساعد على النمو والبقاء على قيد الحياة وبالتالي إبطاء نمو السرطان. جرعة التروكاب الموصى بها هي 400 ملغ فموياً مرتين يومياً لمدة 4 أيام ثم 3 أيام راحة تشمل الآثار الجانبية الشائعة لـ Truqap ما يلي: الإسهال، تقرحات الفم، الغثيان، التعب، الإقياء تظهر هذه الأعراض لدى 20% أو أكثر من المرضى الذين يستخدمون هذا الدواء.

IX. العلاج الهدي في سرطان الثدي:

يستخدم العلاج الدوائي الهدي الأدوية الموجهة نحو البروتينات (المستهدفة) الموجودة في خلايا سرطان الثدي والتي تساعد على النمو والانتشار والعيش لفترة أطول، حيث تعمل الأدوية الهدي على القضاء على الخلايا الورمية أو إبطاء نموها. ولها آثار جانبية مختلفة عن الأدوية الكيماوية.

أ. العلاج الهدي لسرطان الثدي إيجابي مستقبلات HER2:

في حوالي 15% إلى 20% من سرطانات الثدي تنتج الخلايا السرطانية كمية كبيرة جداً من البروتين المعزز للنمو المعروف باسم HER2، وهذه الأورام هي الأورام التي تعرف باسم سرطان الثدي إيجابي مستقبلات HER2.

1) الأضداد وحيدة النسيلة:

الأضداد وحيدة النسيلة هي نسخ صناعية من بروتينات الجهاز المناعي (الأضداد) التي تم تصميمها لربطها بهدف محدد. وفي هذه الحالة، فإنها ترتبط ببروتين HER2 الموجود على الخلايا السرطانية، مما يمكن أن يساعد في إيقاف نمو الخلايا الورمية. ومنه هذه الأدوية:

- بيرتوزوماب (بيرجيتا) (Perjeta).
- تراستوزوماب (هيرسبتين) (Herceptin).
- حقن تراستوزوماب و Trastuzumab و بيرتوزوماب و Pertuzumab و هيلورونيداز (Phesgo) (فيسجو).
- مارجيتوكسيماب (مارجينزا) (Margetuximab) و (Margenza).

2) أدوية الأضداد المقترنة antibody-drug conjugate:

إن أدوية الأضداد المقترنة (ADC) هي عبارة عن أضداد وحيدة النسيلة مرتبطة بأحد أدوية العلاج الكيماوي. وهنا تعمل أضداد HER2 في هذا الدواء كإشارة موجهة بارتباطها بمستقبلات

HER2 على خلايا الورم حيث تجذب الدواء الكيماوي مباشرة إليها.

وأشهر هذه الأدوية: آدو- تراستوزوماب إمتانسين Ado- trastuzumab emtansine (كادسيلا Kadcyly).

ب. العلاج الهدي للنساء المصابات بطفرات جين BRCA:

أولاباريب Olaparib (الينبارزا) وتالازوباريب Talazoparib (تالزينيا) هي أدوية تعرف باسم مثبطات PARP. تساعد بروتينات PARP في إصلاح الحمض النووي المتضرر بنفس الوقت تساهم BRCA أيضاً في إصلاح الحمض (لكن بآلية مختلفة قليلاً). تعمل مثبطات PARP عن طريق إيقاف (منع) بروتينات PARP ونظراً لأن الخلايا السرطانية التي تحتوي على جين BRCA طافر تواجه بالفعل مشكلة في إصلاح الحمض النووي، فإن إيقاف بروتينات PARP غالباً ما يؤدي إلى موت هذه الخلايا. هذه الأدوية عبارة عن أقراص يتم تناولها مرة أو مرتين في اليوم. ويمكن استخدامها بطرق مختلفة لعلاج سرطان الثدي. يمكن أن تشمل الآثار الجانبية الغثيان والإقياء والإسهال والتعب وفقدان الشهية وتغيرات الذوق وانخفاض تعداد خلايا الدم الحمراء (فقر الدم) وانخفاض عدد الصفيحات الدموية وانخفاض تعداد خلايا الدم البيضاء.

ت. العلاج الهدي لسرطان الثدي الثلاثي السلبي:

في سرطان الثدي الثلاثي السلبي (TNBC)، لا تحتوي الخلايا السرطانية على مستقبلات هرمون الاستروجين أو البروجسترون وتصنع القليل جداً من بروتين HER2 أو لا تنتج على الإطلاق. يمكن استخدام الأضداد المقترنة لعلاج TNBC المتقدم بعد تجربة نظامين علاجيين كيميائيين آخرين على الأقل.

X. العلاج المناعي في سرطان الثدي:

العلاج المناعي هو استخدام الأدوية لتعزيز جهاز المناعة لدى الشخص للتعرف على الخلايا السرطانية وتدميرها بشكل أكثر فعالية.

- [2]. Nardin, S.; Mora, E.; Varughese, F.M.; D'Avanzo, F.; Vachanaram, A.R.; Rossi, V.; Saggia, C.; Rubinelli, S.; Gennari, A. Breast Cancer Survivorship, Quality of Life, and Late Toxicities. *Front. Oncol.* 2020, 16, 864. [CrossRef] [PubMed].
- [3]. "Global Cancer Observatory" International Agency for Research on Cancer, Lyon, France. Available online: <https://gco.iarc.fr/> (accessed on 1 June 2020).
- [4]. Bellanger, M.; Zeinomar, N.; Tehranifar, P.; Terry, M.B. Are Global Breast Cancer Incidence and Mortality Patterns Related to Country-Specific Economic Development and Prevention Strategies? *J. Glob. Oncol.* 2018, 4, 1–16. [CrossRef] [PubMed]
- [5]. Elmore, J.G.; Armstrong, K.; Lehman, C.D.; Fletcher, S.W. Screening for breast cancer. *JAMA* 2005, 293, 1245–1256. [CrossRef]
- [6]. Understanding Breast Cancer. A guide for people with cancer, their families and friends. Published by Cancer Council Australia 2014. available at www.cancercouncil.com.au. Accessed on 16/05/15.
- [7]. Breast Cancer Overview. Available at www.cancer.org. Accessed on 19/05/15.
- [8]. Chagpar AB. Techniques to reduce positive margins in breast-conserving surgery. In Chen W, ed. UpToDate. Waltham, Mass.: UpToDate, 2021. <https://www.uptodate.com>. Accessed July 7, 2021.
- [9]. Henry NL, Shah PD, Haider I, Freer PE, Jagsi R, Sabel MS. Chapter 88: Cancer of the Breast. In: Niederhuber JE, Armitage JO, Doroshow JH, Kastan MB, Tepper JE, eds. *Abeloff's Clinical Oncology*. 6th ed. Philadelphia, Pa: Elsevier; 2020.
- [10]. Ajkay N, Collett AE, Bloomquist EV et al. A comparison of complication rates in early-stage breast cancer patients treated with brachytherapy versus whole-breast irradiation. *Ann Surg Oncol.* 2015 Apr;22(4):1140-5.
- [11]. Correa C, Harris EE, Leonardi MC et al. Accelerated Partial Breast Irradiation: Executive summary for the update of an ASTRO Evidence-Based Consensus Statement. *Practical Radiation Oncology* (2017) 7, 73-79.
- [12]. Almuwaqqat Z, Meisel JL, Barac A, Parashar S. Breast Cancer and Heart Failure. *Heart Fail Clin.* 2019 Jan;15(1):65-75.
- [13]. Callahan RD and Ganz PA. Chapter 52: Long-Term and Late Effects of Primary Curative Intent Therapy: Neurocognitive, Cardiac, and Secondary Malignancies. In: Harris JR, Lippman ME, Morrow M, Osborne CK, eds. *Diseases of the Breast*. 5th ed. Philadelphia: Wolters Kluwer Health; 2014.
- [14]. Burstein HJ, Lacchetti C, Anderson H, Buchholz TA, Davidson NE, Gelmon KA et al. Adjuvant Endocrine Therapy for Women With Hormone Receptor-Positive Breast Cancer: ASCO Clinical Practice Guideline Focused Update. *J Clin Oncol.* 2019 Feb 10;37(5):423-438.

يعمل العلاج المناعي عادةً على بروتينات محددة تشارك في الجهاز المناعي لتعزيز الاستجابة المناعية. ولهذه الأدوية آثار جانبية تختلف عن آثار العلاج الكيميائي.

أ. مشببات نقاط التفتيش المناعية لسرطان الثدي:

جزء مهم من الجهاز المناعي هو قدرته على منع نفسه من مهاجمة الخلايا الطبيعية في الجسم. للقيام بذلك، فإنه يستخدم البروتينات (أو "نقاط التفتيش") على الخلايا المناعية التي تحتاج إلى تشغيل (أو إيقاف تشغيلها) لبدء الاستجابة المناعية.

وأهم هذه الأدوية:

• مشبب PD-1

بيمبروليزوماب (كيترودا) لسرطان الثدي هو دواء يستهدف PD-1 (بروتين موجود في الخلايا التائية بالجهاز المناعي يساعد عادةً على منعها من مهاجمة الخلايا الأخرى في الجسم). ومن خلال إيقاف PD-1 تعمل هذه الأدوية على تعزيز الاستجابة المناعية ضد خلايا سرطان الثدي. وهذا يمكن أن يؤدي في كثير من الأحيان إلى تقليص الأورام. يتم إعطاء هذا الدواء بالتسريب الوريدي، عادةً كل 3 أو 6 أسابيع.

XI. الخلاصة:

في النهاية نجد تعدد الأساليب والزمير الدوائية المستخدمة في معالجة سرطان الثدي، حيث يتحكم بطريقة العلاج العديد من العوامل من حالة المريضة وعمرها والحالة الهرمونية ومرحلة الورم والتصنيف التشريحي المرضي لخلايا الورم ويجب أخذها جميعاً بعين الاعتبار لوضع خطة علاجية ناجحة في تدبير سرطان الثدي، وإن توافر الأدوية الحديثة من علاجات هدفية وعلاجات مناعية أدت إلى زيادة نسبة البقاء عند النساء المصابات بسرطان الثدي وحسنت من إنذاره.

المراجع:

- [1]. SMOLARZ, Beata; NOWAK, Anna Zadrożna; ROMANOWICZ, Hanna. Breast cancer—epidemiology, classification, pathogenesis and treatment (review of literature). *Cancers*, 2022, 14:10: 2569.