وزارة التعليم العالي والبحث العلمي
جامعة القادسية-كلية العلوم
قسم علوم الحياة

دراسة مسحية وتشخيصية حول الاصابة بسرطان الثدي في مدينة الديوانية

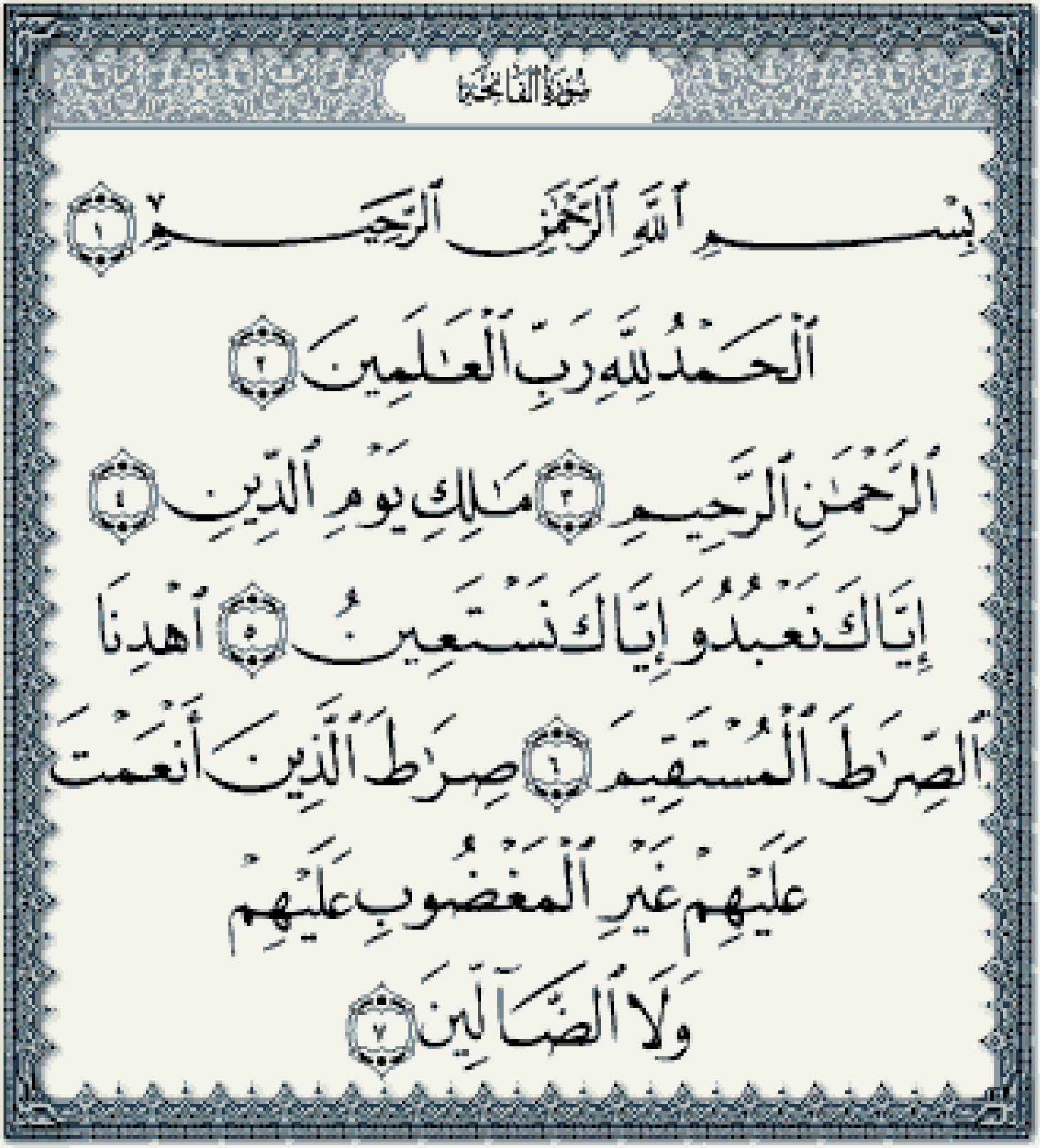
بحث مقدم من قبل الطالبة

سمر علي هدهود

الى قسم علوم الحياة- كلية العلوم-جامعة القادسية كجزء من متطلبات نيل شهادة البكالوريوس في علوم الحياة

بأشراف

أ.م.د. وجدان ثامر التميمي



صدق الله العلي العظيم

الإهداء

الى .. من املي رضاه وغايتي حبه ورجائي غفرانه

الله رب العالمين

ذو الخلق العظيم وال بيته الطيبين الطاهرين

محمد (صلى الله عليه واله وسلم)

الى من جرع الكأس فارغا ليسقيني قطرة حب

الى من كلت انامله ليقدم لنا لحضة سعادة

الى من حصد الاشواك عن دربي ليمهد لي طريق العلم

الى القلب الكبير (والدي العزيز)

الى من ارضعتني الحب والحنان الى رمز الحب

وبلسم الشفاء الى القلب الناصع بالبياض (والدتي الحبيبة)

الى القلوب الطاهرة الرقيقة والنفوس البريئة الى رياحين حياتي (أخوتي)

الى من ذكرهم قلبي ولا يذكرهم (قلمي)

الآن تفتح الاشرعة وترفع المرساة لتنطلق السفينة في عرض بحر واسع مظلم هو بحر الحياة وفي هذه الظلمة لا يضيء ألا قنديل الذكريات ذكريات الأخوة البعيدة الى الذين أحببتهم وأحبوني (أصدقائي)

شكر وتقدير

الحمد لله الذي جعل اهل العلم اكثر الناس خشية له فهي مكرمة مفتاحها الاعتراف بالفضل وغايتها عدم ادعاء الكمال فله وحده العزة والكمال واليه يرجع الامر من قبل ومن بعد.

ونحن نضع لمسات بحثنا الاخير لا نسع إلا ان نتقدم الى استاذتنا

((أ.م.د وجدان ثامر التميمي)) بالشكر والعرفان التي لن تفيها الكلمات لأشرافها على موضوع البحث ودعمها اللامحدود لنا.

الشكر موصول الى رئاسة قسم علوم الحياة كل شخص من موظفين واساتذة. والى صديقاتي جميعا.

وختاما كلمة شكر وعرفان الى كل من علمنا حرفا والى عوائلنا وزملائنا لوقوفهم معنا ولدعواتهم التي ذللت الكثير من الصعاب.

الباحثة

الخلاصة:

من اجل معرفة مدى انتشار سرطان الثدي في مدينة الديوانية اجريت الدراسة الحالية بالاعتماد على سجلات مركز السرطان في المدينة.

يعتبر سرطان الثدي من اكثر انواع السرطانات المنتشرة بين النساء بصورة خاصة ونسبة اقل عند الرجال.

تم اخذ بيانات مجموعة من النساء المصابة بالسرطان من سجلات مركز السرطان وتم تحليل النتائج حسب نسبة الاصابة وطرق الوقاية والعلاج.اظهرت النتائج تفاوت في نسبة الاصابة للسنوات من ٢٠٠٤-٢٠١٤ وكانت اعلى نسبة في سنة ٢٠١٣.

المقدمة :

السرطان هو مجموعه من الأمراض (أكثر من ١٠٠ مرض) تتشابه في بعض الخصائص فيما بينها، وقد سميت بالسرطان لأن الأوعية الدموية المنتفخة حول الورم تشبه إطراف سرطان البحر. وهذا المرض أو هذه الأمراض تنتج عن خروج الخلية عن السيطرة. يحدث تغير في خلية ما يجعلها تخرج عن نظام التحكم الذي يتحكم في عمل الخلية كما في الخلايا السليمة. يوجد أكثر من نظريه يعزى إليها سبب بداية السرطان في الجسم. الأولى تقول أن خطأ ما حدث في الحامض النووي عند الانقسام وهو ما يسمى بحالة "التبدل" أو mutation . نسبة حدوث خطأ في الحامض النووي عند الانقسام تزيد بتزايد التعرض لمسببات السرطان مثل القطران في دخان السجائر. العديد من هذه الأخطاء باختلاف مسبباتها تحدث في جسم الإنسان إلا أن جهاز المناعة في الجسم يتعرف عليها لاختلافها عن بقية الخلايا ويقوم بتدميرها. أحيانا يفشل جهاز المناعة بالتعرف على هذه الخلايا لتشابهها مع بقية الخلايا فتقوم بالانقسام وتتسبب بوجود السرطان(١) .

إحدى النظريات الحديثة تقول أن السبب هو وجود خلل جيني بسيط لا يمكن لجهاز المناعة من ملاحظته وذلك الخلل مع الوقت يتسبب بخروج الخلية عن السيطرة ومن ثم ظهور السرطان. هذه النظرية تفسر ظهور بعض أنواع الأورام في أكثر من فرد من عائله واحده.(٢)

خلال حياتنا بعض خلايا الجسم تموت بشكل طبيعي ويقوم الجسم بتعويض ذلك النقص في الخلايا عن طريق الانقسام. عند الانقسام تقوم الخلية بإنتاج نسخه أخرى من الحامض النووي ثم تنقسم إلى خليتين. هذا ما يحدث في الخلية بشكل مبسط حيث ان عملية الانقسام أكثر تعقيداً من ذلك. عادة يحدث انقسام الخلايا بشكل منتظم بحيث يمكن لأجسامنا النمو أو لاستبدال أو إصلاح الأنسجة التالفة. عندما تعمل الخلايا كما هو مخطط لها فإننا نتمتع بصحة جيده لكن عندما يختل ذلك النظام فإننا نمرض. في حالة السرطان تنمو خلايا غير طبيعيه وبدلاً من تعويض الخلايا التالفة فقط ، تتكاثر تلك الخلايا بشكل كبير ودون توقف فتطغى على العضو المصاب مشكلة ما يسمى بالورم(٣) .

الأورام التي تنتج عن هذا الخلل نوعان :

الأورام الحميدة (غير سرطانية : (Benign وهي عادة تكون مغلفه بغشاء وغير قابله للانتشار ولكن بعضها قد يسبب مشاكل للعضو المصاب خصوصاً إذا كانت كبيرة الحجم وتأثيرها يكون بالضغط على العضو المصاب أو الأعضاء القريبة منها مما يمنعها من العمل بشكل طبيعي. هذه الأورام من الممكن إزالتها بالجراحة أو علاجها بالعقاقير أو الأشعة لتصغير حجمها وذلك كاف للشفاء منها وغالباً لا تعود مرّة ثانيه.(٤)

الأورام الخبيثة (سرطانية) (Malignant)

وهي موضوع الموقع. الأورام السرطانية تهاجم وتدمر الخلايا والأنسجة المحيطة بها ولها قدره عاليه على الانتشار(٥).

وهي تنتشر بثلاث طرق :

أولاً:انتشار مباشر للأنسجة والأعضاء المحيطة بالعضو المصاب

ثانياً:عن طريق الجهاز اللمفاوي.

ثالثاً:عن طريق الدم حيث تنفصل خليه (أو خلايا) من الورم السرطاني الأولي Primary وتنتقل عن طريق الجهاز اللمفاوي أو الدم إلى أعضاء أخرى بعيده حيث تستقر في مكان ما –غالباً أعضاء غنية بالدم مثل الرئة، الكبد أو العقد اللمفاوية -متسببة في نمو أورام سرطانية أخرى تسمى بالأورام الثانوية Secondary.(٦)

مسببات السرطان:Carcinogens

سواءً كان هناك خلل جيني أم لم يكن، فهناك مسببات معروفه للسرطان

وتنقسم إلى ثلاثة أقسام :

جسيمات مسرطنه Physical مثل النظائر المشعة، الأشعة فوق البنفسجية و بعض المعادن ذات الألياف Mineral fibers.تقوم النظائر المشعة بعمل ثقوب للحامض النووي عند تعريضه لها مما يتسبب في الخلل في تنظيم الجينات. تأتي النظائر المشعة من الأشعة السينية، الأشعة الكونية التي تصل إلى الأرض ومن غاز الرادون (موجود بشكل طبيعي في الأرض بنسب متفاوتة) وذلك بطريق غير مباشر. أما الأشعة فوق البنفسجية والتي تأتي من الشمس فتسبب في ترابط بعض البروتينات في الحامض النووي في الوقت الذي لا يجب أن تكون كذلك مما يتسبب في خلل في الحامض النووي. بعض المعادن ذات الألياف مثل إل asbestosتتسبب في تدمير مباشر للحامض النووي بسبب كبر حجمها(٧).

مواد كيميائيه مسرطنه مثل إل Benzopyrene الموجود في سجائر الدخان و إل vinyl chloride المستخدم في الصناعات البلاستيكية حيث ترتبط جزيئاتها مع الحامض النووي متسببة في الخلل(٨).

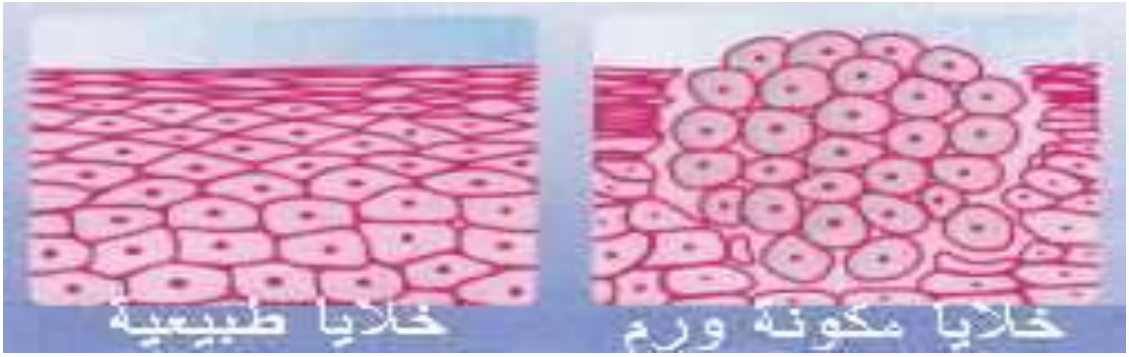
مسرطنات بيولوجيه مثل الفيروسات أو البكتيريا حيث تتسبب في خلل في الخلية حتى تتحول إلى خليه سرطانية. من الأمثلة على الفيروسات human papilloma virus حيث يتسبب في سرطان عنق الرحم، وفيروس الكبد الوبائي B (hepatitis B virus) والذي يتسبب في سرطان الكبد وهو أكثر أنواع السرطان شيوعاً بين الرجال في المملكة العربية السعودية. ومن أنواع البكتيريا helicobacter pylori والذي يتسبب في سرطان المعدة.

يمر السرطان خلال نموه في ثلاث مراحل رئيسية:

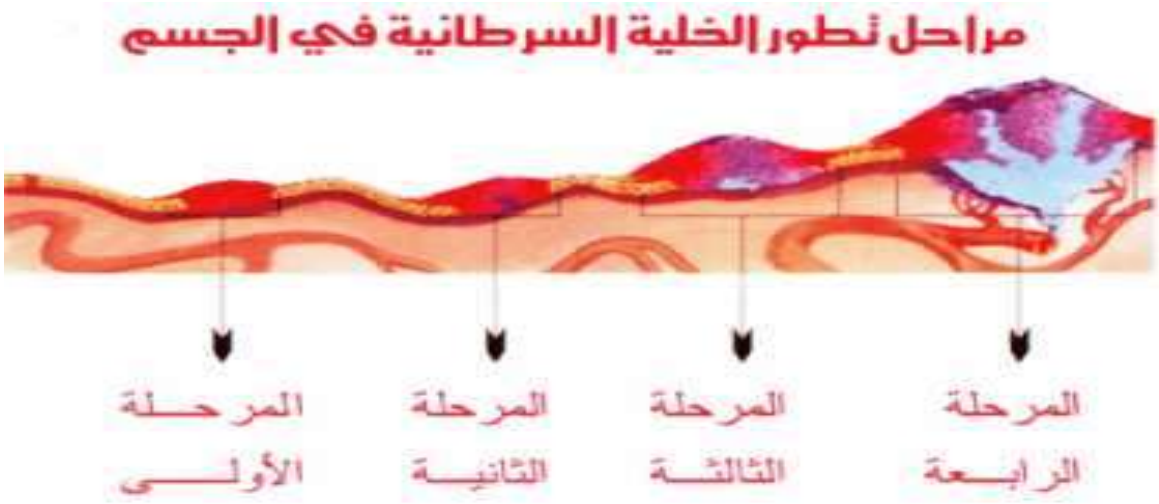
البداية :(Initiation) هذه الخطوة الأولى نحو تكوين الورم حيث يبدأ على مستوى خليه بتغيير بسيط في

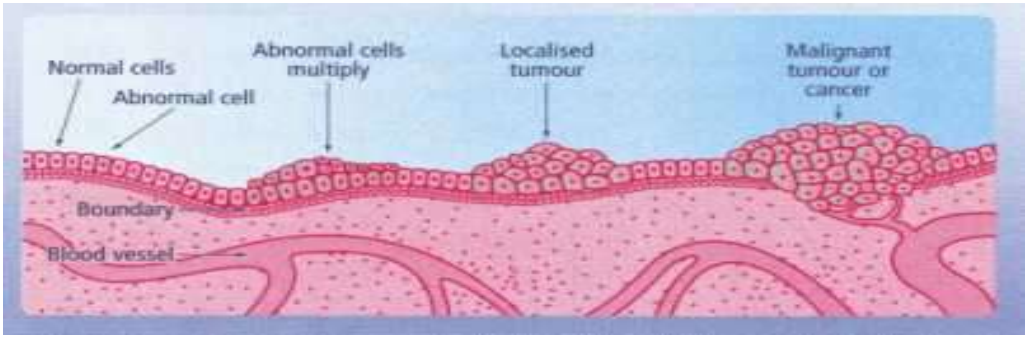
عملها وطريقة التحكم في هذا العمل المواد التي تسبب هذا البداية تسمى مواد مسرطنة .(carcinogens)
التطور : (Progression) يتكون الورم عن طريق خليه واحدة ويكون بنجاحها في النمو والانقسام على حساب الخلايا الأخرى ، وفي هذه المرحلة يمكن رؤيته ميكروسكوبياً
الورم الإكلينيكي : (Clinical) هنا يكون الورم كبير الحجم وإذا لم يعالج فسيستمر بالنمو وتدمير الأنسجة المجاورة وربما الانتشار إلى أعضاء بعيدة(٨).
السرطان كما ذكرنا ليس مرض واحد، هو مجموعة أمراض تختلف باختلاف الخلايا التي ينشأ عنها.وباختلافها عن بعضها فهي تختلف في تصرفاتها فبعضها سريع النمو وآخر بطئ ، بعضها سريع في الانتشار وآخر لا ينتشر بسرعة. لكن كل نوع من هذه الأنواع له خواص متشابهه مع اختلاف المرضى(٩) .
يختلف علاج السرطان باختلاف نوع الورم أو العضو المصاب. وبشكل عام فالطرق الرئيسية لعلاج أمراض السرطان هي الجراحة وذلك باستئصال العضو أو الأنسجة المصابة، العلاج الإشعاعي باستخدام الأشعة لعلاج الورم، العلاج الكيميائي باستخدام العقاقير الكيميائية ولعلاج الهرموني وذلك باستخدام الهرمونات لبعض أنواع السرطان وسنتعرض لهذه الطرق بالتفصيل
السرطان هو مجموعة أمراض تحدث عندما تتحول خلايا الجسم (مفردها خلية) إلى خلايا غير طبيعية فتنقسم دون تحكم أو نظام. و يتكون كل عنصر في جسم الإنسان من أنواع مختلفة من الخلايا التي تنقسم عادة بطريقة منتظمة لإنتاج خلايا أكثر عند الحاجة لتعوض عن الخلايا التالفة وتحافظ على بقاء الجسم في وضح صحي. هذه الخلايا هي أقرب في فكرتها إلى الطوب الذي يتكون منه أي مبنى ومجموع الخلايا يتكون منها البناء الكامل وهو الإنسان(١٠).
جسم الإنسان يتكون من مليارات الخلايا ذات الوظائف المختلفة، فالخلية الموجودة في العين لها القدرة على الإبصار ، والخلية الموجودة في الأذن لها القدرة على السمع ، والخلية الموجودة في الثدي لها القدرة على إفراز اللبن ، وخلية القلب لها القدرة على الانقباض وضخ الدم ، لكنها جميعا تخضع لنظام دقيق في انقسامها وإفرازها ووظائفها ، فلو خرجت خلية واحدة من هذه المليارات عن النظام وانقسمت انقسامات غير طبيعية وغير منتظمة بدون الحاجة لخلايا جديدة فإنها تكون عددا من الخلايا أكثر مما هو مطلوب وسوف تتكون لدينا أنسجة فائضة. ومن ثم تؤدي لظهور كتلة (هذه الكتلة هي عبارة عن عدد كبير من الخلايا التي لا تخضع للنظام الانقسامي العام). وهذا ما يطلق عليه (ورم). فلو كانت هذه الكتلة في الثدي يصبح لدى المريض ورم في الثدي / ولو كانت في المعدة يصبح ورم في المعدة... وهكذا. والورم إما أن يكون حميدا أو خبيثا كما يلي(١١)
الأورام الحميدة :Benign tumors وهي ليست أوراما سرطانية ويمكن إزالتها ، وفي أكثر الحالات لا تعود للظهور، وأهم ما في هذه الأورام أنها لا تنتشر إلى أماكن أخرى من الجسم، ولذا فهي لا تهدد حياة

الإنسان. فمثلا ورم الثدي الحميد من أعراضه ازدياد في حجم الثدي يصاحبه انتفاخ وآلام قبل بدء الدورة الشهرية ثم تخف هذه الأعراض بانتهاء الدورة. وقد تصيب هذه التكتلات الحميدة المرأة في أي وقت, وربما تكون صغيرة أو كبيرة ، لينة مطاطية ، أو مليئة بالسوائل ، أو صلبة ، أو متحركة وقد يصاحب ظهورها بعض الآلام. أحيانا تكون هذه الأورام الحميدة في أماكن حساسة من جسم الإنسان كالعين أو الدماغ أو القلب وتكون إزالتها ليست بالسهولة التي يتخيلها الكثيرون ، لكن الأورام الحميدة في الثدي تعتبر مشكلة بسيطة حيث يمكن إزالتها بعملية جراحية غير معقدة وبمنتهى السهولة.(١٢)



الأورام الخبيثة :Malignant tumors الخلايا الخبيثة تنقسم بسرعة ولا تموت حسب النظام العام للخلايا و تسمى بالسرطان لأن بإمكانها غزو وتخريب الخلايا المجاورة وباقي أعضاء الجسم، كذلك يمكن لهذه الأورام أن تتفكك وتدخل في مجرى الدم أو الجهاز الليمفاوي، وبهذه الطريقة ينتشر السرطان ليكون أوراما ثانوية في أجزاء من الجسم مثل العظام والكبد والرئة. هذه الفكرة تنطبق على جميع أنواع السرطانات ، إلا أن الأورام السرطانية الخبيثة تختلف عن بعضها اختلاف كبيرا ومن مريض إلى مريض. فمثلا يختلف سرطان الرئة عن سرطان المعدة أشد الاختلاف ، كما أن سرطان الثدي يختلف من امرأة إلى امرأة أخرى اختلافا كبيرا(١٤).





سرطان الثدي:

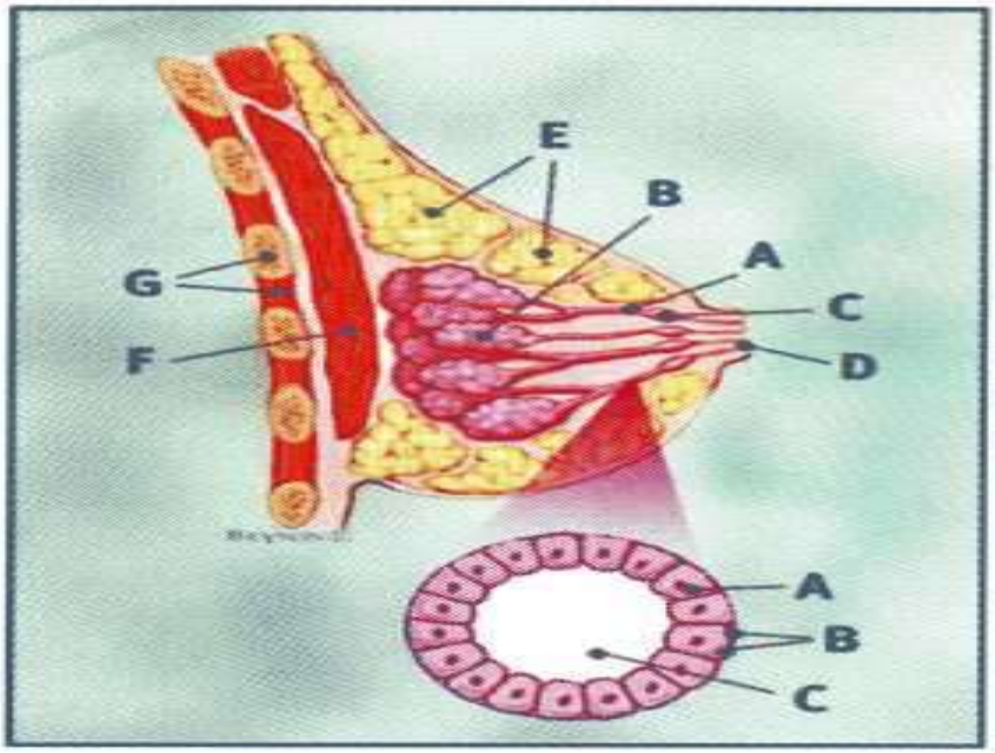
ان أي امرأة معرضة للإصابة بسرطان الثدي الا ان احتمالية الاصابة تزداد بازدياد العمر، فالغالبية العظمى من الاصابات تحدث لدي النساء بعد ان يتجاوزن سن الخمسين الا اننا نلاحظ ان اكثر من نصف الحالات المسجلة من النساء تحت سن الخمسين ومن العوامل الأخرى عوامل نسائية كعمر المرأه عند بدأ الحيض، والعمر عند أول مولود كما ان التاريخ العائلي والوراثة عامل مهم ايضا حيث تشكل اكثر من ١٠-١٥% من الاصابات

تركيب الثدي

يحتوي كل ثدي على عدد من الفصوص، وهي على شكل أوراق زهرة الأقحوان، يحتوي كل فص على ''فصيصات'' أصغر في نهاياتها عشرات البصيلات القادرة على إنتاج الحليب. ترتبط الفصوص والفصيصات والبصيلات بواسطة أنابيب رقيقة تدعى القنوات اللبنية أو الحليبية وهذه بدورها تؤدي إلى حلمة الثدي، تأتي العضلات أسفل الثدي، وتملأ المادة الدهنية الفراغات بين الفصوص والقنوات مما يعطي الثدي طبيعة تكتلية غير متجانسة. بالإضافة للأوعية الدموية التي تقوم بتغذية خلايا الثدي والأوعية اللمفاوية التي

تحمل السائل اللمفي (سائل عديم اللون) الذي يحتوي على الخلايا المناعية التي تساهم في محاربة الالتهابات(١٥)

رسم يوضح أجزاء الثدي



A = القناة اللبنية (الحليبية)

B = الفص

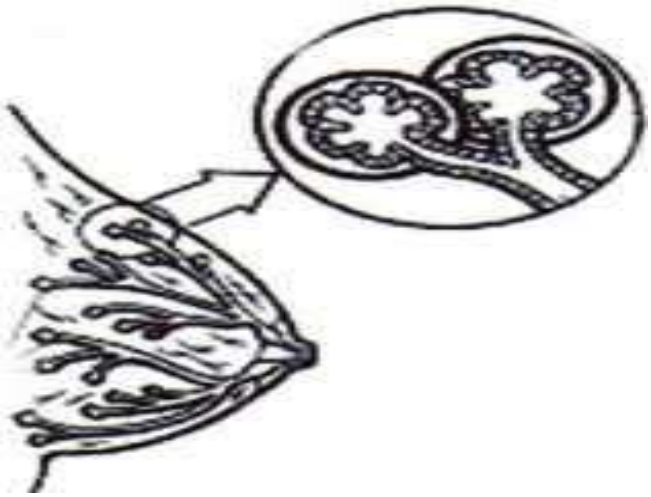
C = الجزء المتوسع من القناة الحليبية الذي يحوي الحليب

D = الحلمة

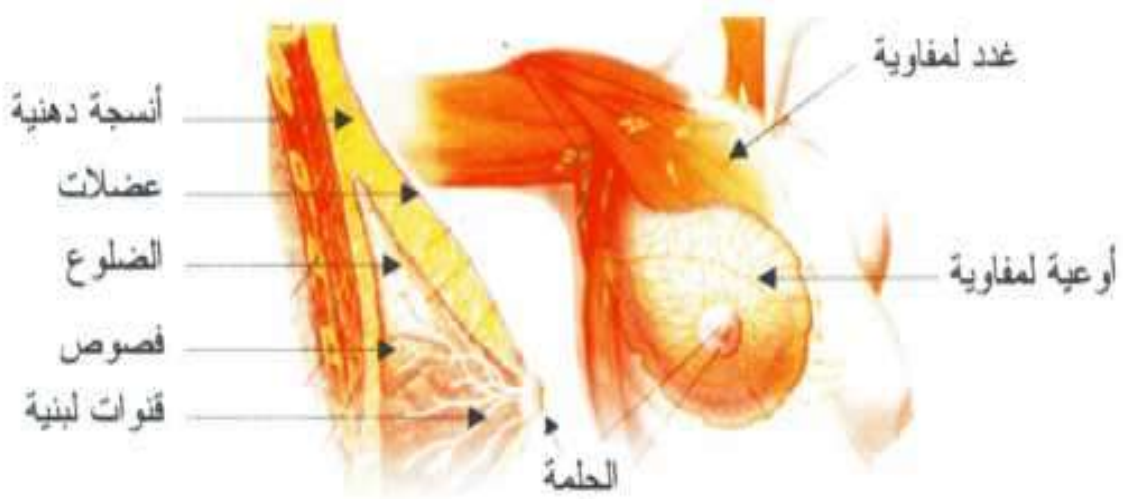
E = الدهون

F = العضلة الصدرية

G = القفص الصدري



الأوعية اللمفاوية تؤدي إلى غدد صغيرة مثل حبة اللوز تسمى الغدد اللمفاوية (توجد تحت الإبط وحول عظمة الترقوة وبداخل الصدر) التي تساهم بمحاربة الالتهابات وفي تصفية السائل اللمفاوي من الفضلات. معظم الأوعية اللمفاوية في الثدي تؤدي إلى غدد لمفاوية في الإبط (الغدد اللمفاوية الإبطية.(١٦)



يعد مرض سرطان الثدي من أكثر أمراض السرطان انتشارا في العالم وبالذات في الدول الغربية، ويعتبر سرطان الثدي من أكثر الأورام شيوعا عند السيدات في المملكة العربية السعودية (بنسبة ٢٠,٦%) من جميع الأورام الخبيثة الأخرى بناء على إحصاءات السجل الوطني للأورام عام (١٩٩٩-٢٠٠٠ م) وبمعدل ٢٨,٩ حالات سنويا، ونسبة الإصابة عند السيدات في المملكة هي ١٣,٦ حالة لكل ١٠٠،٠٠٠ سيدة .

وهذه النسبة تعتبر أقل من المجتمعات الغربية بكثير، حيث إن الإحصاءات في تلك البلدان تشير إلى الآتي :

هولندا ٩١,٦ حالة لكل ١٠٠،٠٠٠ سيدة.

الولايات المتحدة الأمريكية ٩١,٤ حالة لكل ١٠٠،٠٠٠ سيدة .

فرنسا ٨٣,٤ حالة لكل ١٠٠،٠٠٠ سيدة .

الأردن ٣٣ حالة لكل ١٠٠،٠٠٠ سيدة .

اليابان ٣١,٤ حالة لكل ١٠٠،٠٠٠ سيدة .

عمان ١١,٧ حالة لكل ١٠٠،٠٠٠ سيدة.

وقد لوحظ أن ثلثي الحالات في السعودية يتم تشخيصها في مراحل متقدمة والثلث الباقي فقط في مرحلة مبكرة، والسبب في ذلك هو عدم استجابة الكثير من السيدات لعمل الفحوصات اللازمة للكشف المبكر لهذا المرض وعدم مصارحة الأطباء عند ملاحظة أي أعراض لهذا المرض.

مراحل سرطان الثدي:

من رحمة الله تعالى أن معظم الأورام في الثدي حميدة، ولكن لا يمكن التفريق بين الورم الحميد والسرطاني إلا بالكشف الطبي. ويجدر الملاحظة أن وجود بعض الأورام الحميدة يزيد من احتمالية إصابة المريضة بسرطان الثدي. وسرطان الثدي هو ورم خبيث ينشأ من خلايا الثدي نفسها. هذا المرض يحدث غالبا في النساء ولكن ممكن أن يصاب الرجال به أيضا. أكثر حالات سرطان الثدي تبدأ من خلايا القنوات اللبنية الصغرى .

الاكتشاف المبكر لهذا المرض يعطي المرأة خيارات أكثر للعلاج ويؤدي إلى ارتفاع معدل الشفاء الكامل بإذن الله بمعدل ٩٧.%

بمجرد تشخيصنا لوجود ورم خبيث بالثدي يتركز اهتمامنا على تحديد مرحلة المرض، أي بمعنى آخر، هل لازال المرض محدودا في منطقة الثدي أم أنه قد انتشر إلى مناطق أخرى خارج منطقة الثدي ولم تتمكن أجهزة المناعة في الجسم من القضاء عليه .

الفحص الشخصي السريري للمريضة سيحدد إذا كان هناك غدد ليمفاوية كبيرة تحت الإبط أو في المنطقة حول عظمة الترقوة وسيحدد إذا كان هناك تضخم بالكبد أو أي نتوءات بالجلد أو مناطق مؤلمة بالعظام في أي منطقة من الجسم، ثم نكمل الفحوصات بتحليل للدم ومنها تحليل وظائف الكبد وعدد كريات الدم الحمراء

والبيضاء ونسبة الهيموجلوبين وأشعة للصدر. ولو أثارت هذه النتائج والفحوصات أي شبهات حول انتشار المرض يجرى فحص بالموجات فوق الصوتية للكبد والبطن.

أهم نقطتين تحددان مرحلة المرض وغالبا مستقبل المريضة هما :(١٥)

حجم الورم ومدى التصاقه بجلد الثدي وبعضلات الصدر، الورم الأكبر الملتصق والمسبب لتقرحات بالجلد أو الملتصق بعضلات الصدر أسوأ بكثير من الورم الصغير المحصور داخل الثدي بدون اتصال بجلد الصدر أو عضلات الصدر .

الغدد الليمفاوية تحت الإبط هي أهم المراحل أو على الأقل مرحلة كبرى في تقدير حالة المريضة. فلو احتوت هذه الغدد على خلايا سرطانية بعد فحصها فهذا يدل أن الورم قد تعدى حدود الثدي وخرج إلى مناطق أخرى في الجسم وتكون هذه الغدد جزءا منها. هذا لا يعني بأي حال من الأحوال أننا خسرنا الجولة مع المرض ولكنه يعني أن الجولة ستكون أشد قسوة ولا تزال هناك فرصة جيدة للانتصار ولو أنها أقل بكثير مما لو كانت هذه الغدد خالية من الخلايا السرطانية (١٧) .

مناك عدة طرق لتقسيم الأورام وذلك حتى يتمكن الطبيب من تحديد مرحلة المرض ومن ثم إعطاء العلاج المناسب حسب المرحلة. وتعتمد هذه التقسيمات عموما على ثلاثة عوامل ويرمز لها بالحروف اللاتينية TNMوهي :(٤)

حجم الورم (Tumor) ويرمز له بـT

هذه أربع مراحل حسب قطر الورم بالسنتمترات عند فحص الثدي .

حالة الغدد الليمفاوية (Lymph Nodes) ويرمز له بـN

هذه أربع مراحل أيضا و تعتمد على حجم الغدد الليمفاوية تحت الإبط ووجود خلايا سرطانية بها أم لا

الانبثاثية أو مدى انتشار الورم في أجزاء أخرى من الجسم (Metastasis) ويرمز له بـM

وهناك مرحلتان، إما ورم محدود في منطقة الثدي أو أن يكون الورم قد انتشر إلى أجزاء الجسم الأخرى .

بعد إجراء العملية وفحص أنسجة الثدي والغدد الليمفاوية مجهريا يمكن بصورة دقيقة معرفة حجم الورم، وإذا كانت الغدد الليمفاوية تحتوي على خلايا سرطانية أم لا، أما مدى انتشار الورم فيمكن معرفته من فحص المريضة ومن نتائج مختلف تحاليل الدم وفحوص الأشعة .

عند الحصول على كل هذه المعلومات يمكننا تقسيم أورام الثدي إلى خمس مراحل :(٧)

المرحلة صفر Stage 0

المرحلة الأولى Stage I

المرحلة الثانية Stage II

المرحلة الثالثة Stage III

المرحلة الرابعة Stage IV

سرطان الثدي - المرحلة صفر Stage 0 ;

في هذه المرحلة يكون السرطان موضعي أو محوصل وهو سرطان غير اجتياحي مبكر جدا في الثدي لا يغزو الخلايا المجاورة، ويمكن استئصاله والاحتفاظ بالثدي أو استئصال الثدي بكامله .

TNM

ورم بداخل النتوءات والغدد Tis أو To

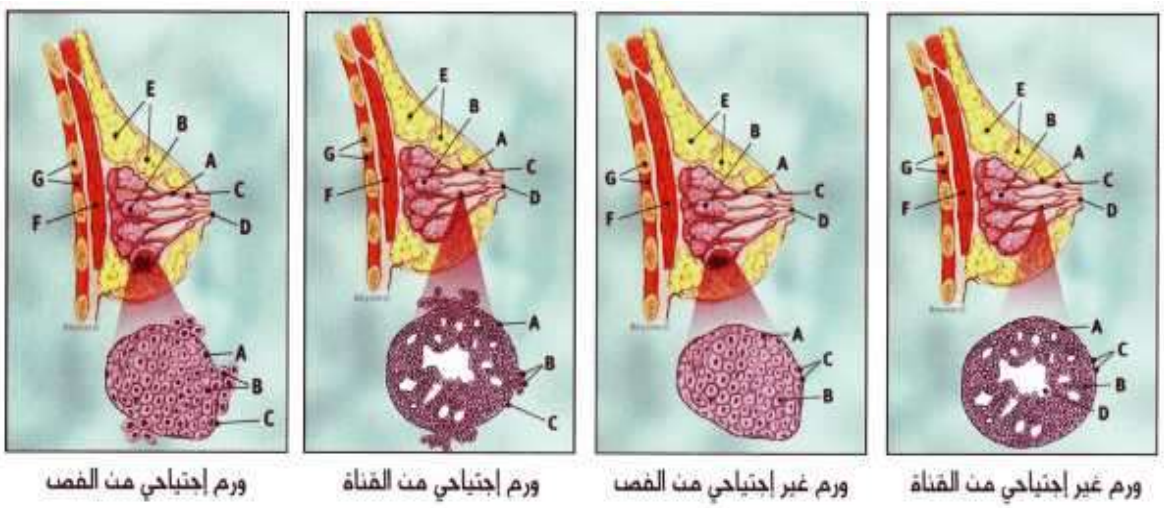
غدد ليمفاوية لا توجد بها خلايا سرطانية No

ورم غير منتشر خارج المنطقة Mo

يوجد نوعان من الورم في هذه المرحلة:

النوع الأول Ductal Carcinoma In Situ :أو Dcis وهو ورم سرطاني موضعي بالقنوات اللبنية، وهذه حالة قبل سرطانية يمكن أن تتحول إلى ورم سرطاني توسعي (اجتياحي Invasive (وينتشر بداخل الثدي أو إلى مناطق أخرى خارج الثدي .

النوع الثاني Lobular Carcinoma In Situ :أو Lcis وهو ورم سرطاني موضعي بالفصوص (النتوءات اللبنية)، وهذه حالة غير سرطانية ولكنها علامة أو نذير بأن هذه السيدة لديها قابلية أكبر من الآخرين لتطور ورم خبيث (سرطاني) بأحد الثديين .



A = القناة اللبنية (الحليبية = B - (الفص = C - الجزء المتوسع من القناة الحليبية الذي يحوي الحليب D -

=الحلمة = E- الدهون = F - العضلة الصدرية = G - القفص الصدري

سرطان الثدي - المرحلة الأولى Stage I

و هي مرحلة مبكرة من سرطان الثدي وقد يصيب فيها الأنسجة المجاورة، وتعني المرحلة الأولى أن السرطان لم يتجاوز الثدي.

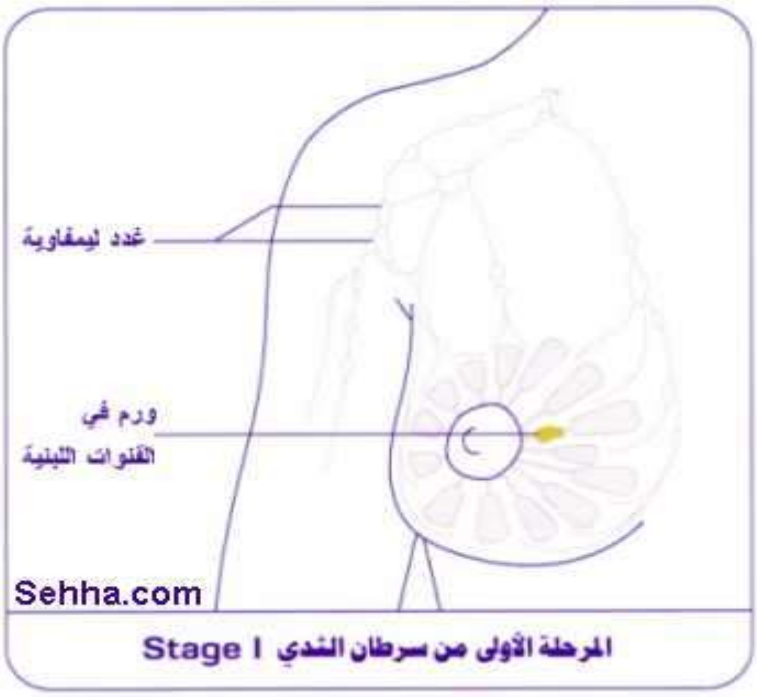
TNM

.....

ورم حجمه أقل من ٢ سم T1

غدد ليمفاوية لا توجد بها خلايا سرطانية No

ورم غير منتشر خارج الثدي Mo



سرطان الثدي - المرحلة الثانيةStage II

و هي أيضا مرحلة مبكرة من سرطان الثدي قد يصيب فيها الأنسجة المجاورة وقد ينتشر السرطان في العقد الليمفاوية تحت الإبط. وهي قد تكون على درجتين Stage IIA أو.Stage IIB

stage IIa

ورم حجمه أقل من ٢ سم T1

غدد ليمفاوية توجد بها خلايا سرطانية N1

ورم غير منتشر خارج الثدي Mo

أو

ورم حجمه بين ٢-٥ سم T2

غدد ليمفاوية لا توجد بها خلايا سرطانية No

ورم غير منتشر خارج الثدي Mo

Stage IIB

ورم حجمه بين ٢-٥ سم T2

غدد ليمفاوية توجد بها خلايا سرطانية N1

ورم غير منتشر خارج الثدي Mo

أو

ورم حجمه أكبر من ٥ سم T3

غدد ليمفاوية لا توجد بها خلايا سرطانية No

ورم غير منتشر خارج الثدي Mo

سرطان الثدي - المرحلة الثالثةStage III

و تسمى مرحلة السرطان الموضعي المتقدم، ويكون انتشاره أكثر في العقد الليمفاوية تحت الإبط وربما في الأنسجة الأخرى المحاذية للثدي. وهي قد تكون على ٣ درجات Stage IIIA أو Stage IIIB أو Stage IIIC.

Stage IIIA

TNM

ورم حجمه أقل من ٥ سم T1-2

غدد ليمفاوية توجد بها خلايا سرطانية

تحت الإبط وملتصقة ببعضها أو بالأوعية N2

ورم غير منتشر خارج الثديMo

أو ورم حجمه أكبر من ٥ سم T1-3

غدد ليمفاوية توجد بها خلايا سرطانية

وتكون ملتصقة ببعضها N1-2

ورم غير منتشر خارج الثدي Mo

Stage IIIB

ورم يمتد إلى الجلد أو إلى عضلات الصدر T1-4

غدد ليمفاوية توجد بها ورم وقد تكون ملتصقة

بها No-2 ورم غير منتشر خارج الثدي Mo

الورم في هذه المرحلة ورم متقدم موضعيا

أي منتشر إلى الجلد أو إلى عضلات جدار الصدر.

Stage IIIC

ورم بأي حجم To-4

غدد ليمفاوية تحت عظمة الترقوة مع أو بدون

غدد تحت الإبط

غدد ليمفاوية فوق عظمة الترقوة مع أو بدون N3

غدد تحت الإبط

غدد ليمفاوية بداخل الصدر مع أو بدون

غدد تحت الإبط

ورم غير منتشر خارج الثدي Mo

سرطان الثدي - المرحلة الرابعةStage IV

وهي المرحلة الانبثاثية وفيها ينتقل السرطان من الثدي لباقي أعضاء الجسم كالعظام والرئة والكبد والدماغ.

TNM

أي ورم (أي حجم To-4)

أي غدد ليمفاوية (بها خلايا سرطانية أو لا يوجد بها N0-3)

ورم منتشر خارج المنطقة M1

فكما نرى أن الأورام تتدرج من المرحلة صفر حيث هناك ورم صغير بداخل النتوءات والغدد اللبنية قد يكون غير محسوس باليد عند فحص الثدي وغدد ليمفاوية لا توجد بها خلايا سرطانية حتى المرحلة الرابعة حيث الورم قد انتشر إلى منطقة أو مناطق أخرى خارج منطقة الثدي (ربما الرئة والكبد ... إلخ)، و بينها درجات أخرى في المرحلة الثانية والثالثة، أهمية تقسيم وتعريف المراحل هي التخطيط للعلاج وإعطاء فكرة مبدئية عن مستقبل هذه المريضة(٨) .

تقاس نسبة النجاح في علاج الأورام السرطانية عادة بوصول المريض إلى خمس سنوات بعد بدء العلاج.

واستطاعت الدراسات العالمية حساب نسبة الحياة لمدة ٥ سنوات كحد أدنى مع كل مرحلة وهي كتالي:

المرحلة نسبة الحياة لمدة ٥ سنوات

ورم موضعي (المرحلة صفر Stage 0 100% (١٠)

المرحلة الأولى Stage I 98%

المرحلة الثانية Stage IIA 88%

المرحلة الثانية Stage IIB 76%

المرحلة الثالثة Stage IIIA 56%

المرحلة الثالثة Stage IIIB 49%

(المرحلة الرابعة) Stage IV وجود ثانويات في أنحاء الجسم ١٦ %

الاعراض

ظهور أحد هذه الأعراض أو العلامات التالية قد يدل على بداية الإصابة بسرطان الثدي ولا يشترط وجود جميع الأعراض :(١٧)

ألم موضعي في الثدي أو تحت الإبط (رغم أن معظم الأورام الخبيثة غير مصحوبة بألم).

وجود كتلة أو غلاظة بالثدي أو تحت الإبط .

تغير في شكل أو حجم الثدي .

إفرازات دموية أو غير دموية من الحلمة .

تغير في مظهر أو لون الحلمة (انقلاب الحلمة للداخل بشكل مستمر، تغير في المكان أو الهيئة).

الشعور بتغيرات في الجلد أو الحلمة من حيث المظهر (تشققات ، تهيج ، انكماش - شد للداخل) أو من حيث الإحساس .

لذلك يجب على كل سيدة أن تكون على علم تام بشكل وحجم وقوام ثدييها وأن تقوم بفحص نفسها شهريا بعد انتهاء الدورة الشهرية بعدة أيام ويجب عليها مراجعة وإبلاغ الطبيب بمجرد حدوث أي من التغييرات المذكورة أعلاه.

ونذكر بأن ليس جميع أورام الندي خبيثة ، بل هناك أورام حميدة وهي تمثل الغالبية العظمى من أورام الثدي. الأورام الحميدة لا تنتشر خارج الثدي ولا تهدد حياة المريضة ولكن وجود بعض الأورام الحميدة يزيد من احتمالية إصابة المريضة بسرطان الثدي.(٩)

وليس كل الكتل التي تحس في الثدي ورما . فبعض الكتل المحسوسة في الثدي تنتج عن تغير في الثدي يسمى التغير الليفي - الكيسي، وهذه التغيرات تعتبر تغيرات حميدة. في هذه الحالة تكون في الثدي أكياس مائية وتليفات نسيجية مما يؤدي في بعض الحالات ال الإحساس بالألم وانتفاخ وتكتلات في الثدي وفي بعض الأحيان يكون مصحوبا بإفرازات صافية أو متعكرة بعض الشيء من الحلمة.(٥)

سرطان الثدي - عوامل تؤدي إلى زيادة احتمال الإصابة بالمرض وغير معروف تماما ما هي أسباب حدوث سرطان الثدي ولكن توجد عوامل تزيد من فرص الإصابة بهذا المرض، غير أن وجود واحد أو عدد من هذه العوامل لا يعني حتمية إصابة الشخص بهذا المرض. هذه العوامل تشمل :(١١)

العوامل الوراثية خاصة إذا تمثلت بإصابة الأم أو إحدى الأخوات، وهي تمثل ٥% من عدد الحالات .

احتمالية الإصابة بسرطان الثدي تكون أعلى في النساء اللاتي لديهن أقارب من الدرجة الأولى (أم، أخت، إبنة) مصابات بهذا المرض حيث ترتفع النسبة إلى الضعف. أما إذا كان الأقارب من الدرجة الثانية (الجدة، العمة، الخالة) سواء من ناحية الأم أو الأب فإن نسبة الإصابة ترتفع ولكن تكون أقل من الحالة الأولى.(٥)

تغييرات جينية. ٥-١٠% من حالات سرطان الثدي لها صلة بأسباب وراثية تتعلق بتشوهات بعض الجينات ومن أهم هذه الجينات BRCA1 و .BRCA2 النساء اللاتي لديهن تشوهات في هذين الجينين يكن عرضة للإصابة بهذا المرض ٨٠% أكثر من النساء الأخريات(٤).

التاريخ الشخصي للإصابة بورم خبيث في الثدي أو الرحم أو المبيض. المرأة المصابة بسرطان في أحد الثديين ترتفع لديها نسبة الإصابة بالمرض في الثدي الآخر أو في مكان آخر في الثدي نفسه .(٢)

العوامل الغذائية وزيادة نسبة الشحوم (الدهون) في الأكل. زيادة الوزن في الجسم تزيد من نسبة الإصابة بسرطان الثدي و لاسيما إذا كانت الزيادة قد بدأت من بعد مرحلة البلوغ(١٤) .

الدورة الشهرية. بداية الدورة (البلوغ) قبل سن ١٢ سنة وانقطاعها بعد سن ٥٠ سنة يزيد قليلا من نسبة الإصابة بسرطان الثدي .

السيدات اللاتي لم يحملن أبدا ، أو أنجبن طفلهن الأول بعد سن الثلاثين يزيد قليلا من نسبة الإصابة بسرطان الثدي .

العلاج الهرموني في سن اليأس. أصبح واضحا أن استعمال هرموني الإستروجين والبروجيستيرون لعدة سنوات لعلاج أعراض سن اليأس يزيد قليلا من نسبة الإصابة بسرطان الثدي .

المواد الكحولية. يزيد من نسبة الإصابة بسرطان الثدي والتي قد تصل إلى مرة ونصف مقارنة باللاتي لا يتعاطونه في حالة تناول ٢-٥ كؤوس في اليوم .

التدخين . قد يزيد من احتمالية الإصابة بسرطان الثدي .

العرق: النساء البيض أكثر عرضة للإصابة بسرطان الثدي من النساء السود. النساء الآسيويات أقل عرضة للإصابة بالمرض من الأمريكيات . العلاج بالإشعاع في منطقة الصدر في سن صغيرة يزيد من احتمالية حدوث سرطان الثدي .وتلوث البيئة وعوامل أخرى غير معروفة(٦).

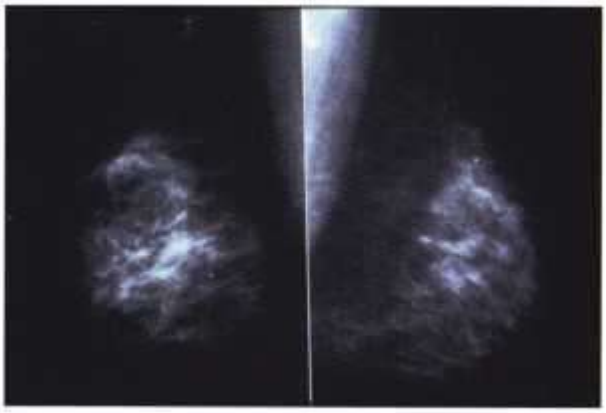
طرق الكشف المبكر لسرطان الثدي :

مراقبتك لحالتك الصحية ليست علامة قلق زائد أو مفرط ، بل خطوة ذكية . ومثل زيارة طبيب الأسنان ، وضع واقي الشمس ، الأكل الصحي ، الرياضة ، إتباع الخطوات السليمة لصحة الثدي هي الخطوة التي لا بد من العمل بها . فإذا تم اكتشاف سرطان الثدي مبكرا فسيكون للمرأة خيارات عديدة لعلاجها وأمل أكبر في شفائها ، لذا يتوجب عليك ما يلي:

المواظبة على الفحص الذاتي على الثدي شهريا بعد تخطي سن العشرين بين اليوم السابع والعاشر من الدورة الشهرية وذلك عندما يكون الثدي أقل احتقانا أو في نفس اليوم من كل شهر في حال انقطاع الطمث. بذلك تكون الفتاة أو السيدة على علم بطبيعة ثديها وبالتالي يسهل عليها معرفة أي تغيرات تطرأ على ثديها عند فحصها له واستشارة الطبيب بناءا على ذلك. (٨)

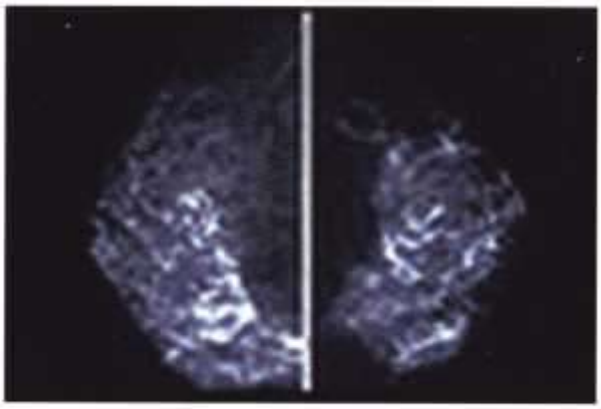
زيارة الطبيبة لفحص الثدي : السيدات في سن العشرينات والثلاثينات يجب أن يجرين هذا الفحص على يد مختصة كل ثلاث سنوات أما من سن الأربعين وما فوق يجب إجراء هذا الفحص سنويا ويفضل أن يكون ذلك قبل عمل الماموجرام .إجراء فحص بانتظام بالأشعة (الماموجرام) في سن الأربعين كل سنة أو سنتين، وسنويا من سن الخمسين فأكثر. وفي حال وجود إصابة لدى أحد أفراد العائلة عليك أن تبدئي قبل ١٠ سنوات من عمر المصابة في عائلتك.أشعة الثدي (الماموجرام) في سن الأربعين. يكشف ٩٠% من الحالات .والفحص الدوري للثديين عند طبيبة أخصائية . يكشف ٤٠% من الحالات .

الأشعة السينية Mammograms



صورة ماموجرام – منظر مائل ٤٥ درجة

هي أشعة للثدي لها القدرة على اكتشاف التكلسات والتكتلات الصغيرة في حال وجود شكوى في الثدي (ماموجرام تشخيصي) أو عدم وجود شكوى في الثدي (ماموجرام مسحي) قبل أن تحس بالفحص الذاتي(٤) .
كل ثدي يصور بالأشعة على حدة من زاويتين مختلفتين .



صورة ماموجرام – منظر علوي سفلي

قد تشعر المريضة ببعض الألم خلال الفحص، وهذا ينتج عن عملية ضغط الثدي أثناء الفحص .
عملية التصوير تتم خلال ١٥ إلى ٣٠ دقيقة .وكمية الأشعة المستعملة أثناء الفحص قليلة جدا وليس لها أي مضار تذكر. وهي أقل ضررا من صور الأشعة التي تؤخذ عند طبيب الأسنان .

أو هذا الحجم

أن الفحص الشعاعي الدوري للثدي (الماموجرام) هو الفحص الأهم والوحيد لاكتشاف سرطان الثدي المبكر

-العلاج:

الجراحةSurgery

العلاج بالإشعاعRadiotherapy

العلاج الكيميائي Chemotherapy

العلاج المناعيImmunotheraby

متى يتم استخدامHerceptin – trastuzumab

العلاج البديل

ما بعد فترة العلاج

متابعة العناية

التعايش مع مرض السرطان

ما يجب أن تعرفه المرأة عن سرطان الثدي

أورام الثدي هي أكثر الأورام شيوعا عند النساء . وإذا كانت ٩٠% منها أورام حميدة إلا أن ١٥% من أورام الثدي هي أورام خبيثة (سرطان). وفي أمريكا هناك حوالي مائة وثمانون ألف حالة جديدة لسرطان الثدي ، وأكثر من أربعون ألف حالة وفاة بسبب هذا السرطان سنويا . وتشير الإحصاءات الأمريكية إلى أن واحدة من كل ثمانية أو عشرة نساء تصاب بسرطان الثدي(٧).

اسباب السرطان

سبب المرض غير معروف ، ولكن هناك نظريات :(١٦)

- الوراثة
- الفيروس
- نوعية الأكل
- الإشعاع
- الأدوية
- الهرمونات

وتوجد كذلك عوامل تزيد من إمكانية ظهور الإصابة بهذا السرطان منها :(٩)

- التقدم في العمر
- الحمل بعد سن الثلاثين
- إبتداء الدورة الشهرية قبل سن الثانية عشرة
- استمرار الدورة الشهرية لما بعد سن الخمسين
- السمنة
- حدوث سرطان الثدي عند الأقارب

وقد تبين وجود علاقة بين سرطان الثدي وسرطانات أخرى عند المرأة مثل سرطان المبيضين والحقيقة أن ٧٥% من الإصابات بهذا المرض لا يمكن ربط ظهورها بأي من العوامل المذكورة.

الطريق الوحيد حاليا والمؤثر في علاج سرطان الثدي هو الاكتشاف المبكر ، وإذا أكتشف السرطان مبكرا فإن نسبة الشفاء منه يمكن أن تصل إلى ٩٥% . والاكتشاف المبكر هو عن طريق الماموجرام أو الاموقرام

(mammogramالأشعة السينية للثدي) . والماموجرام يكتشف سرطان الثدي بمراحله الأولى بنسبة ٩٠. %

فحص الثدي بالماموجرام هو أفضل الطرق لاكتشاف سرطان الثدي المبكر ، وبهذا يمكن إنقاذ حياة السيدات وإقلال الوفيات من هذ الداء ، والماموجرام يسهل عملية أخذ العينة لإجراء الفحص المختبري لتأكيد أو نفي الإصابة بالسرطان ، وليست هناك أي خطورة من أشعة الماموجرام.

كذلك يوجد فحص الثدي بالموجات فوق الصوتية والذي له دور فعال في تشخيص المرض ومثال ذلك السيدات اللاتي أعمارهن أقل من ٣٥ سنة يكون الفحص بالماموجرام في بعض الأحيان صعبا ولكن باستعمال أشعة الموجات فوق الصوتية تكون عملية التشخيص أسهل.(٥)

التوجيهات:

التقليل من أكل الدهون

تجنب السمنة

الإكثار من أكل أطعمة الألياف

الإكثار من أكل الفواكه والخضار

مراجعة الطبيب عند ظهور أي عوارض مرضية على الثدي

الفحص الدوري

الفحص الدوري للثدي

هو ضرورة أساسية لإقلال العواقب الوخيمة ويشمل على :

الفحص الذاتي : يكتشف هذا الفحص السرطان بنسبة حوالي ٢٥% ويكون إجراءه شهرية من قبل السيدة .

الفحص السريري : يكتشف هذا الفحص السرطان بمعدل حوالي ٤٠% ويكون سنويا ويتم من قبل الطبيب أثناء الفحص العام .

الفحص الشعاعي (الماموجرام) (أو مضافا إليه الموجات فوق الصوتية):

يكتشف هذا الفحص السرطان بنسبة حوالي ٩٠% . ويكون سنويا ويتم من قبل الطبيب الاستشاري للأشعة الذي يجب أن يكون ذو كفاءة وخبرة . هذا الفحص الدوري مهم جدا وهو أفضل الفحوصات الدورية ويفضل أن يبدأ به من سن ٣٥-٣٩ سنة كقاعدة أولية . وعند سن ٤٠ سنة وبعدها يجب إجراء هذا الفحص (الماموجرام) كل سنة (٨)

الفحص الذاتي للثدي

سرطان الثدي وكيفية إجراء الفحص الشعاعي

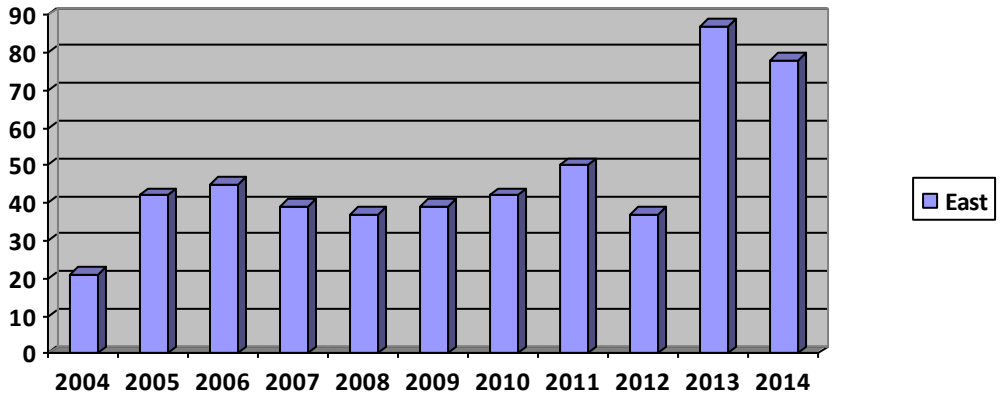
اكتشاف سرطان الثدي مبكرا وعلاجه مبكرا يؤدي في أغلب الأحيان للشفاء التام .
اكتشاف سرطان الثدي متأخرا يعني تفشي المرض في الجسم بنسبة كبيرة ويصبح علاجه صعبا .
الفحص الشعاعي الدوري للثدي (الماموجرام) هو الفحص الأهم والوحيد لاكتشاف سرطان الثدي المبكر وكذلك الفحص بالموجات فوق الصوتية يبين الورم قبل أن تتمكنين أنت أو الطبيب من اكتشافه ، وهذا لا يمنع بأن يكون الفحص السريري الدوري مهم أيضا لاكتشاف أورام أو كتل بالثدي لم تنتبهي إليها(٦) .
اكتشاف كتلة بالثدي ليس بالضرورة يعني وجود سرطان ، والحمد لله فمعظم الكتل المحسوسة بالثدي حميدة .
آلام الثدي شكوى عادية عند النساء في مختلف الأعمار والأسباب لهذه الآلام كثيرة والقليل من سرطان الثدي يكتشف عن طريقها. إذا كان عمرك أقل من ٣٥ سنة ، من الممكن فحص الثدي أولا بالموجات فوق الصوتية ومن ثم الماموجرام إذا كانت هنالك ضرورة .
فحص الماموجورام:يجب عمله في أيام الدورة الشهرية في الحالات التالية :

إذا كان سبب الفحص هو مجرد الاكتشاف المبكر للسرطان (الفحص الدوري السنوي)
إذا كانت الشكوى الأولى هي آلام الثدي فقط أو هي إفرازات من الحلمة .
لا يتقيد بالدورة الشهرية في الحالات التالية :
إذا كان هناك كتلة محسوسة بالثدي .
تواجد سرطان الثدي أو المبيض عند الأم أو الأخت أو الخالة أو الجدة من الأم .
إذا اكتشف ورم سرطاني بالثدي الآخر .
الوقاية من سرطان الثدي:
يمكن تقليل احتمالية الإصابات السرطانية بشكل عام وسرطان الثدي بشكل خاص، بممارسةالتمارين الرياضية وتجنب السمنة، والحمل المبكر، والرضاعةالطبيعية، وجميعها عوامل تساعد من الوقاية من هذا المرض. ثم أن الفحص الذاتي والسريري بواسطة طبيب ملم بهذا المرض بالإضافة إلى الصورالشعاعية (الماموجرام) بعد سن الأربعين كلها تساعد في الكشف المبكرعن هذا السرطان
وقد أثبتت الدراسات العلمية المتعددة أن علاج سرطان الثدي في مراحله المبكرة يزداد فيه فرص الشفاء التام والعودة إلى الحياة الطبيعية.(١١)
علاج سرطان الثدي:
يتم علاج سرطان الثدي بعدة طرق،فإذا تم اكتشافه في مراحله المبكرة يتم استئصاله جراحياً (دونما الحاجة إلى استئصال الثدي)، كما يتم أيضاً إعطاء العلاجات الكيماوية والهرمونات والعلاج الإشعاعي في حالات

محددة للتقليل من فرص انتشار المرض .وأخيراً ، فأن أهم عوامل نجاح العلاج هو الكشف المبكر للسرطان (١٧).

النتائج والمناقشة

دراسة نسبة الاصابة بسرطان الثدي للاعوام (من ٢٠٠٤ ولغاية ٢٠١٤) اظهرت النتائج الدراسية الحالية كما في الشكل رقم (١) ان نسبة سرطان الثدي تختلف من سنة الى اخرى.



شكل رقم (١) يبين نسبة الاصابة بسرطان الثدي للاعوام (من ٢٠٠٤ ولغاية ٢٠١٤)

تاثير الهرمونات على سرطان الثدي :

قد تؤدي اسباب هرمونية فمثلا" هرمون الاستروجين وهو هرمون جنسي انثوي وارتفاع هذا الهرمون قد يحفز زيادة انقسام خلايا الثدي خلال فترات معينة من نمو وتطور الثدي ومن هذه العوامل الغذاء وذلك قد ينتج زيادة الاستروجينات في الجسم نتيجة تناول الاغذية من قبل النساء والغذاء الذي يكون كمية الدهن فيه قليلة ونسبة الالياف عالية يعمل على تقليل نسبة هرمون الاستروجين ٠

تاثير الوزن كذلك اذ له تاثير كبير على سرطان الثدي وذلك من خلال تاثيره القوي على الهرمونات الجنسية التي تؤدي الى زيادة احتمال الاصابة بسرطان الثدي في النساء بعد انقطاع الطمث ٠

قد تطرأ تغييرات جنسية ايضا" من جراء التعرض لمواد سامة مسببة للسرطان مثل بعض الهيدروكاربونات في التبغ واللحوم الحمراء ٠

المصادر:

1-Chen L, Malone KE, Li CI. Bra Wearing Not Associated with Breast Cancer Risk: APopulation-Based Case-Control Study. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2014 Sep 5.[Epub ahead of print] Chen LC, Weiss NS, Newcomb P, et al. Hormone replacement therapy in relation to breast cancer. *JAMA*. 2002;287:734–741.

2-Chung AP, Sacchini V. Nipple-sparing mastectomy: where are we now? *Surg Oncol*. 2008 Dec;17(4):261-266.

3-Ciatto S, Houssami N, Bernardi D, et al. Integration of 3D digital mammography with tomosynthesis for population breast-cancer screening (STORM): a prospective comparison study. *Lancet Oncol*. 2013 Jun;14(7):583-9. Epub 2013 Apr 25.

4-Clarke M, Collins R, Darby S, et al. Effects of chemotherapy and hormonal therapy for early breast cancer on recurrence and 15-year survival: an overview of the randomized trials. *Lancet*. 2005; 365:1687–1717.

5-Coleman RE, Winter MC, Cameron D, et al; AZURE (BIG01/04) Investigators. The effects of adding zoledronic acid to neoadjuvant chemotherapy on tumour response: exploratory evidence for direct anti-tumour activity in breast cancer. *Br J Cancer*. 2010 Mar 30;102(7):1099-1105. Epub 2010 Mar 16.

6-Coleman RE, Marshall H, Cameron D, et al. Breast Cancer Adjuvant Therapy with Zoledronic Acid. *N Engl J Med*. 2011 Oct 13;365(15):1396-1405. Epub 2011 Sep 25.

7-Collaborative Group on Hormonal Factors in Breast Cancer. Breast cancer and hormonal contraceptives: collaborative reanalysis of individual data on 53 297 women with breast cancer and 100 239 women without breast cancer from 54 epidemiological studies. *Lancet*. 1996 Jun 22;347(9017):1713-1727.

8-Collaborative Group on Hormonal Factors in Breast Cancer. Familial breast cancer: collaborative reanalysis of individual data from 52 epidemiological studies including 58,209 women with breast cancer and 101,986 women without the disease. *Lancet* .2001;358:1389-1399.

9-Collaborative Group on Hormonal Factors in Breast Cancer. Breast cancer and breastfeeding: collaborative reanalysis of individual data from 47 epidemiological studies in 30 countries, including 50302 women with breast cancer and 96973 women without the disease. *Lancet*. 2002 Jul 20;360(9328):187-195.

10-Curtis RE, Ron E, Hankey BF, Hoover RN. New Malignancies Following Breast Cancer. In: Curtis RE, Freedman DM, Ron E, Ries LAG, Hacker DG, Edwards BK, Tucker MA, Fraumeni JF Jr. (eds). New Malignancies Among Cancer Survivors: SEER Cancer Registries, 1973-2000.

11-National Cancer Institute. NIH Publ. No. 05-5302. Bethesda, MD,2006. Accessed on 4/18/2014 at http://seer.cancer.gov/archive/publications/ mpmono/MPMonograph_complete.pdf. Darbre PD, Aljarrah A, Miller WR, et al. Concentrations of parabens in human breast tumours. *J Appl Toxicol*. 2004;24:5–13.

12-Abeloff, M.D.(2008). Wolff AC, Weber BL, et al. Cancer of the Breast. In: Abeloff MD,Armitage JO, Lichter AS, et al, eds. *Clinical Oncology*. 4th ed. Philadelphia, Pa: Elsevier: 1875–1943.

13-American Cancer Society.(2015). *Cancer Facts and Figures 2015*. Atlanta, Ga: American Cancer Society.

3-American Joint Committee on Cancer(2010). Breast. In: *AJCC Cancer Staging Manual*, 7th ed. New York: Springer. 347–369.

14-Anderson, G.L.(2004). Limacher M, Assaf AR, et al. Effects of conjugated equine estrogen in postmenopausal women with hysterectomy: the Women's Health Initiative randomized controlled trial. *JAMA*.14;291(14):1701−1712.

15-Anderson, G.L.; Clebowski, R.T.; Aragaki, A.K. and *et al*.(2012) Conjugated equine oestrogen and breast cancer incidence and mortality in postmenopausal women with hysterectomy: extended follow-up of the Women's Health Initiative randomised placebo-controlled trial. *Lancet Oncol*.13(5):476−486.

16-Avis, N.; Crawford, S.; Manuel, J. and *et al*.(2005). Quality of life among younger women with breast cancer. *J Clin Oncol*.3322–3330.

17-Azim, H.A.;Santoro, L. and Pavlidis, N.(2011).pregnancy following breast cancer diagnosis: a meta-analysis of 14 studies. *Eur J Cancer*. 47(1):74-83.