

الأثر الوقائي و العلاجي لحاصرات مستقبلات الأستروجين لدى الإناث المصابات بسرطان الثدي و الإناث
ذوات عوامل الخطورة العالية

الباحثة المشرفة : الدكتورة رنا سمعان

الطالبة : بتول سمير سعده

الكلية : الصيدلة

رقم الهاتف : 0998371826



المخلص

يأتي سرطان الثدي في المرتبة الثانية كأكثر أنواع السرطانات انتشارا بعد سرطان الرئة و على وجه الخصوص النوع الحساس منه للهرمونات، حيث يمثل سرطان الثدي إيجابي الأستروجين حوالي 75% من الحالات المصابة بالنسبة لكبار السن و 65% من الحالات عند الأعمار أقل من 50 سنة، وتمتاز خلايا هذا النوع بامتلاكها مستقبلات على سطحها تسمح لها باستخدام هرمون الأستروجين لزيادة نموها، و تم توظيف هذه الخاصية في المعالجة التي أطلق عليها "العلاج الهرموني بتقليل الأستروجين" و ذلك بآليات متعددة تكون على التوازي مع العلاج الكيميائي للمساعدة على الشفاء، و من هذه الآليات آلية الحصار الأستروجيني كدواء التاموكسفين الذي يقوم بتغيير بنية مستقبلات الأستروجين في الثدي و بالتالي يحد من تنامي الأورام المعتمدة عليه، كما استخدم التاموكسفين كآلية وقائية أيضا و ذلك للتقليل من خطورة النكس لدى الإناث المتعافيات و إنفاص احتمالية الإصابة لدى الإناث اللاتي لديهن تاريخ عائلي لسرطان الثدي. و يعمل التاموكسفين كحاصر للأستروجين في الثدي إلا أنه يعمل كمفكّد أستروجيني في الأنسجة الأخرى مثل الرحم و لذلك فإن من أخطر تأثيراته الجانبية زيادته خطورة الإصابة بسرطان بطانة الرحم.

مقدمة

سرطان الثدي Breast Cancer

يعتبر سرطان الثدي أكثر أنواع السرطانات شيوعا بين النساء و ثاني السرطانات انتشارا عالميا و هو مرض تنمو فيه خلايا الثدي غير الطبيعية بشكل خارج عن السيطرة فتشكل أوراما و يمكن لهذه الأورام أن تنتشر إلى أماكن مختلفة من الجسم و هناك الكثير من الأدلة التي تظهر تأثير كلا من نمط الحياة و العوامل البيئية على تطور سرطان الثدي^[1]

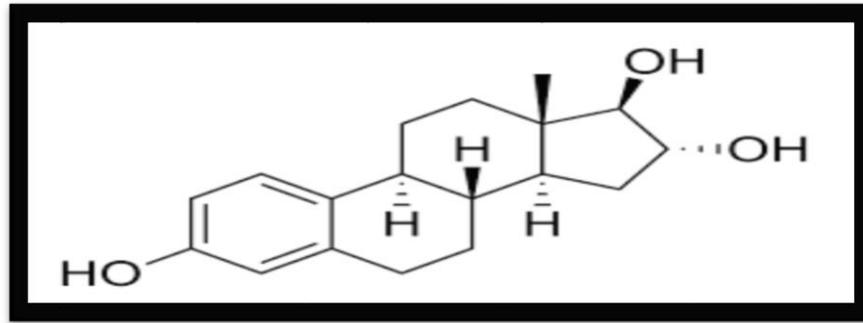
سرطان الثدي الهرموني

إن سرطان الثدي الهرموني أحد أنواع سرطانات الثدي التي تكون حساسة للهرمونات حيث يحفز وجود بعض الهرمونات كالأستروجين و البروجسترون نمو الورم و يشكل هذا النوع من سرطانات الثدي ثلثي حالات الإصابة المسجلة تقريبا^[2]

سرطان الثدي إيجابي الأستروجين (الحساس لهرمون الأستروجين)

تتمتع خلايا هذا النوع من سرطان الثدي بمستقبلات تسمح لها باستخدام هرمون الأستروجين للنمو حيث يحتوي السطح الخارجي للخلايا السرطانية الموجودة في الثدي مستقبلات يمكنها التقاط هذه الهرمونات و التي بدورها تساهم في تحفيز الخلايا السرطانية و تكاثرها و يمثل حوالي 75% من الحالات المسجلة بالنسبة لكبار السن و حوالي 65% من الحالات المسجلة بالنسبة للأعمار أقل من 50 سنة^[3]

هرمون الأستروجين



الشكل (1) الصيغة الكيميائية لهرمون الأستروجين

هو هرمون أنثوي يفرزه المبيض و يؤثر في تطور وظيفة الجهاز التناسلي الأنثوي و يتكون الأستروجين من ستيروئيد يحوي 18 ذرة كربون مرتبطة بمجموعة هيدروكسيل بشكل حلقة عطرية.

يلعب هذا الهرمون دوراً مهماً في تطور الخصائص الجنسية للأنثى و يحفز تطور بطانة الرحم و عملية الإخصاب و نضوج البويضات قبل الإخصاب و وجوده في الثدي يحفز نمو نسيج الثدي .

مستقبلات الاستروجين ER

هي مستقبلات خارج خلوية و هي نوع متخصص من البروتين يسمح للخلية بالاستجابة لهرمون الأستروجين و حالما يتم تنشيطها فإن هذه المستقبلات تكون لها القدرة على الانتقال لداخل النواة و الارتباط بالحمض النووي DNA لتنظيم نشاط الجينات المختلفة. توجد هذه المستقبلات في أنسجة الجهاز التناسلي الأنثوي (نسيج الرحم، عنق الرحم، المبيض،.....) و في الثدي بشكل أساسي و أيضاً في أنسجة متنوعة مثل العظام و الدماغ و الكبد و القولون و الجلد و الغدد اللعابية[4]

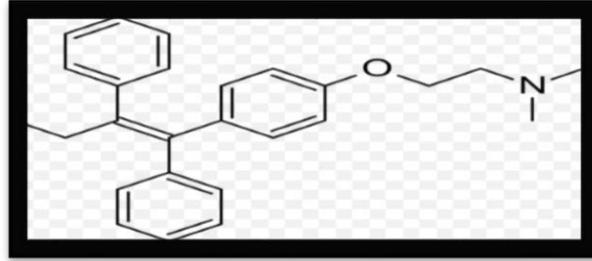
آليات العلاج الهرموني لتقليل الأستروجين :

- 1- تثبيط وظيفة المبيض Ovarian Function Supression باستعمال شادات GnRH
- 2- معدلات مستقبلات الأستروجين الاصطناعية SERMs مثل التاموكسيفين و التوريمييفين و الفوليسترانت
- 3- مثبطات الأروماتاز Aromatase Inhibitors (AIs) بتثبيط أنزيم الأروماتاز الضروري لتحويل الأندروجينات إلى أستروجين[5]

الأثر العلاجي لحاصرات مستقبلات هرمون الأستروجين في علاج سرطان الثدي:

تقوم حاصرات الأستروجين بتغيير البنية الكيميائية لمستقبلات الأستروجين على سطح الورم مما يعيق ارتباط الأستروجين بها و بالتالي تلافى زيادة حجم الورم المسببة بالأستروجين مما يساعد على الشفاء إلى جانب العلاج الكيميائي.

التاموكسيفين



الشكل (2) الصيغة الكيميائية لعقار التاموكسيفين

هو العقار الرئيسي المستخدم في علاج سرطان الثدي إيجابي الأستروجين و يعرف بالمعدل الانتقائي لمستقبلات الأستروجين أي أنه يعمل كمضاد للأستروجين في الثدي إلا أنه يعمل كشاداً للأستروجين في الأنسجة الأخرى كالرحم و العظام و يتواجد بشكل مضغوطات 10 ملغ و مضغوطات 20 ملغ، الجرعة البدئية للإناث البالغات هي 20 ملغ يوميا و نفس الجرعة لكبار السن [6].

الأثر الوقائي لحاصرات الأستروجين

تشمل الوقاية من الإصابة بسرطان الثدي الإناث اللاتي كانت لديهن إصابة سابقة و تعافوا منها و الإناث ذوات عوامل الخطورة العائلية العالية أي وجود تاريخ مرضي قوي لسرطان الثدي عند أفراد العائلة . حيث يتم إعطاء التاموكسيفين لمدة 5 سنوات بعد انتهاء العلاج الكيميائي إذ يقلل من خطر العودة و يقلل من خطر تطور ورم سرطاني في الثدي الآخر.

كما يتم إعطاء التاموكسيفين لدى الإناث ذوات السوابق العائلية بدءاً من عمر محدد و بجرعات محددة يقرها الطبيب تبعاً لنسبة الخطورة، حيث يقلل خطر الإصابة بسرطان الثدي الغزوي لدى السيدات الأكثر عرضة للخطر اللاتي تبلغ أعمارهن 35 عاماً فأكثر سواء انقطع طمثهن أم لا [6]

التأثيرات الجانبية :

من أخطر التأثيرات الجانبية لعقار التاموكسفين هي زيادته خطورة الإصابة بسرطان الرحم كونه يعمل كحاصر أستروجيني في الثدي أما في الرحم فيعمل مقلداً للأستروجين فيزيد من سماكة بطانة الرحم و بالتالي يزيد من احتمالية تشكل أورام بطانة الرحم^[7]

و في دراسة أجريت مؤخراً عام 2020 لتقييم خطر إصابة الإناث بالمعالجات بالتاموكسفين قبل انقطاع الطمث بسرطان بطانة الرحم تمت مراجعة السجلات الطبية للمريضات قبل انقطاع الطمث بالمعالجات باستخدام التاموكسفين و أخذ خزعة من بطانة الرحم و تمت الدراسة على 284 مريضة و كانت النتائج كالنتالي:

من بين 284 خزعة من بطانة الرحم تم تشخيص تضخم بطانة الرحم لدى 7 مريضات (2.5%) و تم تشخيص سرطان بطانة الرحم لدى 5 مريضات (1.8%) و لوحظ وجود أنسجة رحم طبيعية لدى 146 مريضة (51.4%) كما لوحظت سليلة بطانة الرحم (أورام حميدة) لدى 114 مريضة (40.1%)^[8]

تأثيرات جانبية أخرى:

تكون تأثيراته بشكل عام مشابهة لتظاهرات انقطاع الحيض و تتمثل بمجموعة أعراض محتملة ، أكثرها شيوعاً^[9]:

التهبات الساخنة

تقلبات المزاج

صداع

ألم في الصدر أو عدم ارتياح

آلام عظمية

تورم ناتج عن احتباس السوائل

تساقط الشعر

طفح أو جفاف جلدي

المراجع :

1- World Health Data platform-WHO from:

<https://www.Who-int/ar/news-room/fact-sheets/detail/breast-cancer.html>

2- World.Cancer.Report.2014

3- American Cancer Society. Hormone therapy for breast cancer.from:

<https://www.cancer.org/cancer/breast-cancer/treatment/hormone-therapy-for-breast-cancer.html>

4- ^ Levin ،Ellis R. (2005-8). "Integration of the Extranuclear and Nuclear Actions of Estrogen". Molecular endocrinology (Baltimore, Md.). 8 .ج. 19 .ج. 1951-

1959. DOI:[10.1210/me.2004-0390](https://doi.org/10.1210/me.2004-0390). ISSN:[0888-8809](https://doi.org/10.1210/me.2004-0390). PMC:[1249516](https://doi.org/10.1210/me.2004-0390). PMID:[15705661](https://doi.org/10.1210/me.2004-0390).

5- World journal of biological chemistry 6(3),231,2015 by Franco Lumachi ,Davide A Santeufema ,Stefano MMBasso

6- Simon Maskell; Munir Pirmohamed (4 Mar 2022). "A reference set of clinically relevant adverse drug-drug interactions". Scientific Data (1) 9 .ج. 9 .ج. 1951- .DOI:[10.1038/S41597-022-01159-Y](https://doi.org/10.1038/S41597-022-01159-Y). ISSN:[2052-4463](https://doi.org/10.1038/S41597-022-01159-Y). QID:Q123478206.

7- Elaine K.Howley.What Are the Side Effects of Anti-Estrogen Drugs of Anti-Estrogen Drugs and Immunotherapies.from:

<https://health.usnews.com/health-care/patient-advice/articles/2017-09-26/what-are-the-side-effects-of-anti-estrogen-drugs-and-immunotherapies>

8- PubMed from:Yonsei Med J.2020Apr;61(4);317-322.

doi :10.3349/ymj.2020.61.4.317.

9- <https://www.sciencedirect.com/topics/neuroscience>