تقييم فعالية الواسمات الورمية CA15-3 وCEA في الكشف عن سرطان الثدي وعلاقتها بالخصائص السريرية المرضية

د. عبد الكريم مغمومة

دكتوراه في الكيمياء الحيوية السريرية – كلية الصيدلة – الجامعة الوطنية الخاصة

الملخص:

الخلفية والهدف: يعد سرطان الثدي أحد أكثر الأورام الخبيثة انتشاراً لدى النساء عالمياً، وثاني مسبب للوفيات المرتبطة بالأمراض السرطانية بحسب إحصائيات جمعية السرطان الأميركية لعام 2022، حيث سُجلت 286,000 حالة مصابة توفي منهن 41,000 امرأة. يؤدي التأخر في التشخيص، خاصة في الدول النامية، إلى تفاقم الحالات وسوء التنبؤ السريري.

تسعى الدراسة الحالية إلى تقييم شامل لدور واسمين ورميين انتقائيين لسرطان الثدي – وهما مستضد السرطان 3-15 (CA15-3) ومستضد السرطان المضغي (CEA) في التشخيص المبكر والكشف عن حدة المرض. بالإضافة إلى ذلك، تهدف الدراسة إلى دراسة العلاقات الإحصائية بين هذه الواسمات وعوامل الخطر المحتملة بما فيها العمر، مؤشر كتلة الجسم(BMI)، ومرحلة ورم الثدي(TNM staging).

المنهجية: أُجريت الدراسة على عينة من 45 مريضة مُشخَّصة بسرطان الثدي وفقاً لمعايير الاتحاد الأميركي المشترك للسرطان(AJCC) ، تراوحت أعمارهن بين 30 و82 سنة (متوسط ± الانحراف المعياري = 53 ± 11.9 سنة). تم جمع البيانات من المشافي والمخابر المتخصصة بمنطقة وسط سوريا , (حماه وحمص) خلال الفترة من تشرين الثاني 2023 إلى نيسان 2024. تم قياس مستويات الواسمات في عينات المصل باستخدام تقنية المقايسة المناعية الإنزيمية (ELISA) وتحليل النتائج إحصائياً باستخدام برنامج Statistical Package for the Social Sciences (SPSS 24)، مع تحديد دلالة إحصائية عند عتبة $p < 0.05$

النتائج: أظهرت النتائج وجود ارتباط طردي إحصائي ذي دلالة بين العمر وقيمة الواسم CA15-3 (p=0.008) وعلاقة معنوية واضحة بين مرحلة ورم الثدي (Tumor Grade) وكل من CEA (p=0.01) وCA15-3 (p=0.05) بينما لا يوجد ارتباط معنوي مباشر بين مؤشر كتلة الجسم و CA15-3 (p=0.8). يوجد زيادة ملحوظة في قيم الواسمات لدى المريضات ذوات درجات ورمية متقدمة (مرحلة ثانية وثالثة).

الخلاصة: تدعم النتائج استخدام الواسمات الورمية كأدوات تكميلية فعالة في مراقبة سير المرض وتقييم الاستجابة العلاجية، مع التأكيد على أهمية دمج مجموعة متعددة من الواسمات لرفع دقة التنبؤ السريري، وعدم الاعتماد على واسم واحد كمؤشر تشخيصي نهائي.

الكلمات المفتاحية: الواسمات الورمية، CA15-3، CEA، سرطان الثدي، التشخيص، مرحلة الورم، مؤشر كتلة الجسم، المقايسة المناعية الإنزيمية

Evaluation of the Effectiveness of Tumor Markers in Breast Cancer Detection

Abstract:

Background and Objective: Breast cancer is one of the most prevalent malignant tumors among women worldwide and the second leading cause of cancer-related mortality, according to the American Cancer Society's 2022 statistics. An estimated 286,000 new cases were recorded that year, with 41,000 deaths among affected women. Delayed diagnosis—particularly in developing countries—contributes significantly to disease progression and poor clinical outcomes.
The present study aims to provide a comprehensive evaluation of the effectiveness of two selective tumor markers for breast cancer—cancer antigen 15-3 (CA15-3) and carcinoembryonic antigen (CEA)—in early diagnosis and disease severity assessment. Moreover, the study investigates statistical correlations between these biomarkers and potential risk factors, including age, body mass index (BMI), and breast tumor staging (TNM staging).

Methodology:

The study included a sample of 45 female patients diagnosed with breast cancer according to the American Joint Committee on Cancer (AJCC) criteria. Participants' ages ranged from 30 to 82 years (mean ± SD = 53 ± 11.9 years). Data were collected from hospitals and specialized laboratories in Syria's central region (Hama and Homs) between November 2023 and April 2024. Serum marker levels were measured

using the enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) technique. Statistical analysis was performed using the Statistical Package for the Social Sciences (SPSS version 24), with a significance threshold set at $p < 0.05$.

Results:

The results showed a statistically significant positive correlation between age and CA15-3 levels ($p = 0.008$). A significant association was also observed between tumor grade and both CEA ($p = 0.01$) and CA15-3 ($p = 0.05$), whereas BMI showed no direct association with CA15-3 levels ($p = 0.8$). Additionally, patients with advanced tumor grades (grade II and III) exhibited notably higher marker values.

Conclusion:

The findings support the use of tumor markers as effective complementary tools for monitoring disease progression and evaluating therapeutic response. The study emphasizes the importance of integrating multiple markers to enhance diagnostic accuracy and discourages reliance on a single biomarker as a definitive diagnostic indicator.

Keywords: Tumor markers, CA15-3, CEA, Breast cancer, Diagnosis, Tumor grade, Body mass index, ELISA

المقدمة:

يمثل سرطان الثدي تحدياً صحياً عالمياً متزايداً، حيث تشير الإحصائيات الحديثة إلى أن هناك حالة جديدة من سرطان الثدي يتم تشخيصها كل دقيقة واحدة حول العالم. يُشكل هذا المرض الخطير حوالي 15% من جميع السرطانات الخبيثة لدى النساء، وينتج عن طفرات في الحمض النووي للخلايا الظهارية في أنسجة الغدة الثدية، مما يؤدي إلى انقسام خلوي غير منضبط وانتشار نقيلي (metastatic spread) [1].

يتميز الثدي بخصائص تشريحية وفيزيولوجية فريدة تساهم في قابليتها للسرطنة. فالغدة الثدية تتكون من شبكة معقدة من القنوات المتفرعة والأنسجة الحشوية المحاطة بطبقات دهنية وليفية، وتتعرض باستمرار لتقلبات هرمونية متعلقة بالدورة الحيضية والحمل والرضاعة. هذه الديناميكية البيولوجية المستمرة، مع تراكم الخلايا الهرمة senescent cells ونقص الوظيفة المناعية immunosenescenceمع التقدم بالعمر، تُهيئ البيئة المناسبة لتطور الأورام الخبيثة [2].

يوجد انخفاض مستمر في معدلات الوفيات على مدى العقود الماضية وذلك بسبب التطبيق التدريجي للعلاجات الطبية المساعدة الفعالة بشكل متزايد على الرغم من زيادة الإصابة بسرطان الثدي[3]..وإن التحول نحو الكشف عن سرطان الثدي في مرحلة مبكرة يساهم بالتأكيد في تحسين النتائج ، إلا أنه يشكل أيضا تحدياً للأطباء فيما يتعلق باختيار العلاج المساعد الأمثل. وكما عُرِفَ فأن معدل الانتكاس بعد الجراحة وحدها في المرضى الذين تم اكتشافهم بسرطان الثدي المبكر منخفض نسبياً. إن متوسط عُمر الإصابة بسرطان الثدي هو (40)، يتمثل سرطان الثدي على شكل نمو غير طبيعي لخلايا الثدي، ناتج عن سلسة من الطفرات الجينية أو التغييرات حول جينية [4،5].

من المهم التمييز بين التصنيفات الجزيئية المختلفة لسرطان الثدي والذي يضم سرطان الثدي الثلاثي السلبي (TNBC) والذي يفتقر للتعبير عن مستقبل الإستروجين(−ER) ، مستقبل البروجستيرون(−PR) ، ومستقبل عامل نمو البشرة البشري 2 .(−HER2) يتميز بسلوك عدواني، استجابة ضعيفة للعلاج الهرموني، وتكرار مبكر ونقيلي. بالإضافة لسرطان الثدي الحساس للهرمونات(+HR): +ER و/أو +PR وسرطان الثدي المفرط التعبير عنHER2 [4،6].

للإصابة بسرطان الثدي علاقة وثيقة بعوامل أخرى، قد يزداد حدوثه بوجودها أو حتى قد تزيد شدته معها، وهذا الأمر يعزز من إمراضيته وقد يقلل فرص النجاة ويصعب السيطرة عليه بالإضافة إلى تأخر ظهور الأعراض في بعض الحالات مما يسبب الاكتشاف المتأخر للمرض والوفاة باكراً، وهذا الأمر يشكل مشكلة لا بد من السيطرة عليها أو الحد منها خصوصاً مع تطور طرق الكشف عن السرطان واكتشاف علاجات جديدة ومتطورة.

تتجلى أهمية الكشف المبكر في كونه يزيد من معدلات الشفاء بنسبة قد تتجاوز 90% في المراحل الأولى، بينما تنخفض هذه النسبة بشكل كبير في المراحل المتقدمة [3،7].

تُستخدم اليوم مجموعة واسعة من الأدوات التشخيصية لتشخيص سرطان الثدي، تشمل الفحص السريري، والتصوير الشعاعي (الماموغراف)، والخزعات النسيجية، بالإضافة إلى التحاليل المخبرية الجزيئية التي تتيح الكشف عن التغيرات الكيميائية الحيوية المرافقة لنمو الورم [8،9].

أحدثت اكتشافات الواسمات الحيوية ثورة في الممارسة السريرية لسرطان الثدي، حيث توفر معلومات حاسمة عن التشخيص المبكر، التنبؤ(Prognosis) والتنبؤ العلاجي(Predictive Value)

الواسمات الورمية بشكل عام هي بروتينات أو مواد أخرى ينتجها الورم نفسه أو الأنسجة الطبيعية استجابة لنموه، ويمكن قياسها في الدم أو سوائل الجسم الأخرى. تتمتع الواسمات المثالية بخصائص محددة تشمل: الحساسية والنوعية العالية بالإضافة للقيمة التنبؤية الموجبة (PPV) والقيمة التنبؤية السالبة (NPV) [10].

وتُعدّ واسمات CA15-3 وCEA وHER2 من أكثر الواسمات استخداماً في تشخيص ومتابعة سرطان الثدي، إذ يرتبط كل منها بمؤشر حيوي مميز لحالة الورم ومرحلته [10].

على الرغم من الأدبيات الواسعة حول الواسمات الورمية، تبقى عدة أسئلة بدون إجابة شاملة:

العلاقات المعقدة بين الواسمات والعوامل الديموغرافية: علاقة العمر ومؤشر كتلة الجسم مع مستويات الواسمات

الديناميكية الزمنية: كيف تتغير الواسمات مع تقدم المرض وخلال العلاج في مجموعات سكانية معينة

تحديد القيم المرجعية المحلية: الحاجة إلى معايير تشخيصية مكيفة للسياق الجغرافي والديموغرافي المحلي.

"تهدف هذه الدراسة إلى تقييم العلاقة بين مستويات CA15-3 وCEA وبعض المتغيرات السريرية (العمر، BMI، مرحلة الورم، مرحلة المرض) لدى مريضات سرطان الثدي.

المواد والطرائق:

تصميم الدراسة والعينة

أُجريت هذه الدراسة الرصدية المستقطعة (cross-sectional observational study) في ثلاثة مراكز طبية متخصصة: مستشفى حماة الوطني ومخبر شاكر في حماة ومخبر عكرمة في حمص في الفترة الممتدة بين شهر تشرين الثاني 2023 حتى شهر نيسان من عام 2024. تضمنت الدراسة 45 مريضة مشخصة بسرطان ثدي حسب معايير (AJCC)، تراوحت أعمارهن بين (30،82) سنة وبمتوسط (53±11.9) سنة.

معايير الاختيار (Inclusion Criteria)

تشخيص نسيجي مؤكد لسرطان الثدي وفقاً لمعايير AJCC

توفر سجلات طبية شاملة تتضمن:

- العمر وتاريخ التشخيص
- حالة انقطاع الطمث(menopausal status)
- وصف نسيجي ودرجة هستولوجية(Bloom-Richardson grading)
- حالة مستقبلات الهرمونات ER ، PR، HER2
- نتائج الواسمات الورمية من مصل(serum)

معايير الاستبعاد (Exclusion Criteria)

- وجود أورام خبيثة أخرى متزامنة
- مرضى خضعوا لعلاج كيميائي قبل أخذ العينات (لتجنب التأثيرات العلاجية)
- بيانات ناقصة أو سجلات طبية غير كاملة

الخصائص الديموغرافية والسريرية:

تم جمع البيانات التالية من ملفات المريضات: (الجدول 1)

الجدول 1: الخصائص الديموغرافية والسريرية لمريضات سرطان الثدي:

المتغير	العدد (%)	المتوسط ± الانحراف المعياري
العمر (سنة)		53 ± 11.9
الفئة 30–40	8 (17.8%)	
الفئة 41–50	12 (26.7%)	
الفئة 51–60	15 (33.3%)	
الفئة 61+	10 (22.2%)	
مؤشر كتلة الجسم (kg/m^2)		26.3 ± 4.2
BMI <18.5	3 (6.7%)	
18.6 –24.9	18 (40%)	
25–29.9	18 (40%)	
BMI ≥30	6 (13.3%)	
مرحلة ورم الثدي (TNM)		
المرحلة الأولى	8 (17.8%)	
المرحلة الثانية	22 (48.9%)	

المرحلة الثالثة	12 (26.7%)	
المرحلة الرابعة	3 (6.7%)	
حالة انقطاع الطمث		
قبل انقطاع الطمث	24 (53.3%)	
بعد انقطاع الطمث	21 (46.7%)	

جمع العينات:

تم سحب عينات الدم من المريضات في الصباح الباكر (بين الساعة 7:00–9:00 صباحاً) بعد صيام ليلة كاملة (12 ساعة على الأقل)، وذلك لتقليل التباين الفيزيولوجي في مستويات الواسمات. وضعت العينات في أنابيب جمع منفصلة بدون مادة مانعة للتجلط، وتُرِكت لتتجلط بشكل طبيعي لمدة 30 دقيقة في درجة حرارة الغرفة.

تم فصل المصل بالطرد المركزي (centrifugation) عند 1500 دورة/د لمدة 10 دقائق. تُخزّن عينات المصل في أنابيب معقمة في درجة حرارة −20 درجة مئوية حتى وقت التحليل (لا تتجاوز 4 أسابيع).

تحليل الواسمات الورمية:

تم قياس CA15-3 و CEA باستخدام تقنية المقايسة المناعية الإنزيمية (Enzyme-Linked Immunosorbent Assay – ELISA)، باستخدام (Cloud-Clone Corp) Fernhurst, Katy, USA). تم استخدام كونترولات إيجابية وسلبية في كل دفعة اختبار للتأكد من سلامة النتائج. [11]

القيم المرجعية:

CA15-3: $\leq$ 35 UI/ml

CEA: $\leq$ 5 ng/ml

التحليل الإحصائي

تم إدخال جميع البيانات في جدول بيانات Excel 2019 وتحليلها باستخدام برنامج: SPSS (Statistical Package for the Social Sciences) الإصدار 24.

الجدول 2: الاختبارات الإحصائية المستخدمة

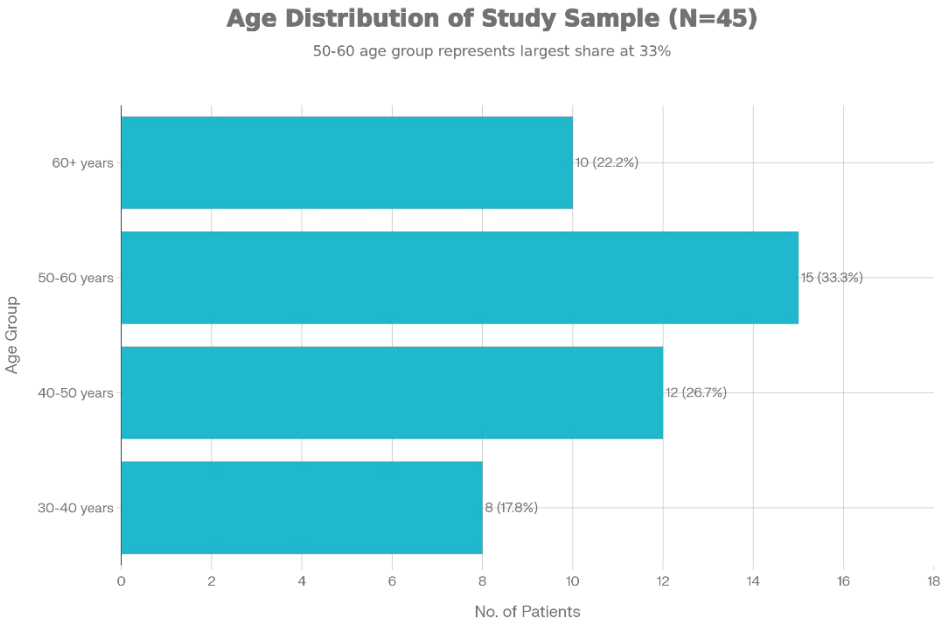
الاختبارات الإحصائية	
الإحصائيات الوصفية	المتوسطات والانحرافات المعيارية للمتغيرات الكمية التكرارات والنسب المئوية للمتغيرات الفئوية
اختبار التوزيع الطبيعي	اختبار Shapiro–Wilk لكل متغير تحديد استخدام الاختبارات البارامترية أو اللابارامترية
تحليل الارتباط	معامل ارتباط Pearson للبيانات الموزعة طبيعياً معامل ارتباط Spearman للبيانات غير الموزعة طبيعياً
اختبارات المقارنة بين المجموعات	اختبار t–test المستقل (Independent t–test) للمقارنة بين مجموعتين اختبار ANOVA أحادي الاتجاه (One–way ANOVA) للمقارنة بين ثلاث أو أكثر من المجموعات اختبار Kruskal–Wallis كبديل لابارامتري

حيث تم اعتبار الفروق عند عتبة الدلالة 0.05 >P–value مهمة إحصائياً.

النتائج

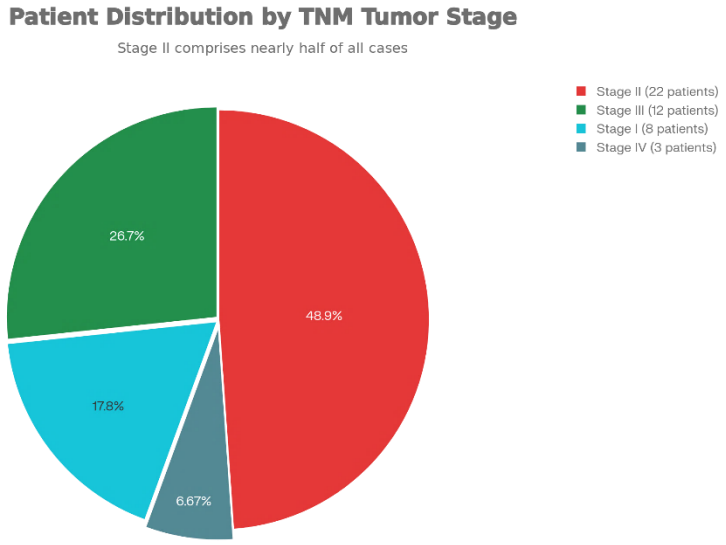
الخصائص الديموغرافية والسريرية للعينة

تكونت العينة النهائية من 45 امرأة مصابة بسرطان الثدي. كان متوسط العمر 53 ± 11.9 سنة، تراوح بين 30 و82 سنة. كانت غالبية المريضات (33.3%) في فئة العمر 50–60 سنة، تليها فئة 40–50 سنة بـ 26.7% (الشكل 1). كان 53.3% من المريضات قبل انقطاع الطمث و 46.7% بعد انقطاع الطمث.



الشكل 1: توزع العمر لمجموعات عينات الدراسة

من ناحية مرحلة المرض، كان 48.9% من المريضات في المرحلة الثانية (أكثر المراحل تمثيلاً)، يليها 26.7% في المرحلة الثالثة، و 17.8% في المرحلة الأولى، و 6.7% فقط في المرحلة الرابعة (الشكل 2). بلغ متوسط مؤشر كتلة الجسم 26.3 ± 4.2 kg/m^2 ، مع توزيع متساوٍ تقريباً بين الوزن الطبيعي (40%) والوزن الزائد (40%)، وحالات أقل من السمنة.(13.3%)



الشكل 2: توزع المريضات وفق مرحلة الورم

مستويات الواسمات الورمية

CA15-3:

تراوحت مستويات CA15-3 في العينة بين 8 وحدة/مل إلى 185 وحدة/مل (متوسط = 52.3 ± 38.4 وحدة/مل).

المريضات ذوات CA15-3 طبيعي (≥35 وحدة/مل): 15 مريضة(33.3%)

المريضات ذوات CA15-3 مرتفع (<35 وحدة/مل): 30 مريضة(66.7%)

المريضات ذوات ارتفاع شديد (<100 وحدة/مل): 8 مريضات(17.8%)

CEA:

تراوحت مستويات CEA بين 0.8 نانوغرام/مل إلى 22.5 نانوغرام/مل (متوسط = 5.8 ± 4.2 نانوغرام/مل).

المريضات ذوات CEA طبيعي (≤5 نانوغرام/مل): 18 مريضة(40%)

المريضات ذوات CEA مرتفع (>5 نانوغرام/مل): 27 مريضة(60%)

المريضات ذوات ارتفاع شديد (>10 نانوغرام/مل): 12 مريضة(26.7%)

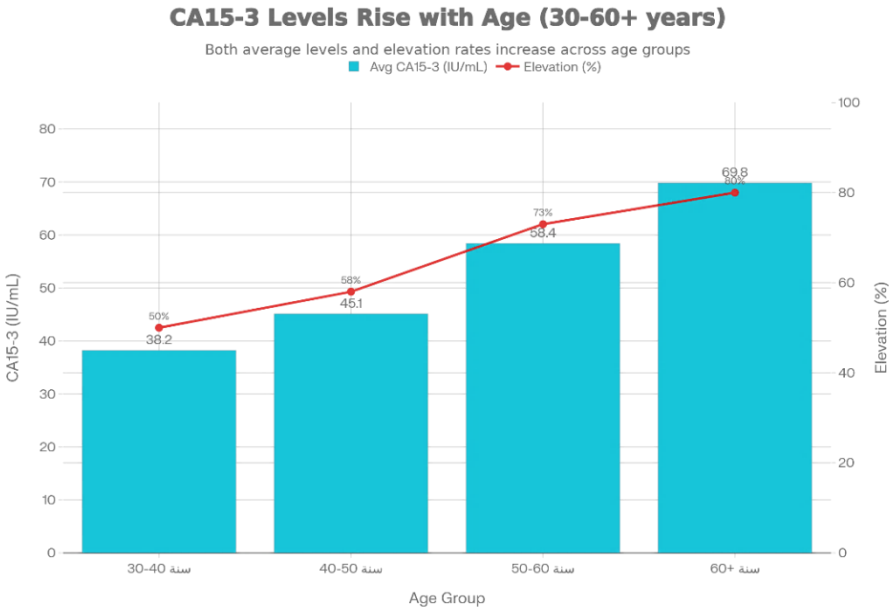
العلاقة بين العمر وCA15-3

يبين الجدول3 والشكل 3 توزع قيم CA15-3 مقارنة بالفئات العمرية للمريضات وأظهر تحليل الارتباط وجود علاقة إحصائية طردية ذات دلالة بين العمر ومستويات الواسم الورمي CA15-3 ($r = 0.402, p = 0.008$) حسب اختبار بيرسون.

الجدول 3: العلاقة بين العمر ومستويات CA15-3

فئة العمر	N	المتوسط (%)	CA15-3±SD	p-value
30-40	8	50	24.5 ± 38.2	
40-50	12	58	31.2 ± 45.1	0.031
50-60	15	73	40.1 ± 58.4	ANOVA
+60	10	80	42.3 ± 69.8	

يمكن تفسير ذلك بأنه كلما تقدمت المريضة بالعمر، كلما ارتفعت مستويات CA15-3 .هذا يعكس تأثير الشيخوخة المناعية والتراكم التدريجي للخلايا الهرمة وضعف الوظيفة المناعية المراقبة (immune surveillance)مع التقدم بالعمر.



الشكل 3: العلاقة بين العمر ومستويات CA15-3

العلاقة بين مرحلة الورم وCEA

تم تصنيف المريضات حسب مستويات الواسم الورمي CEA وفق المراحل المرضية في أربع مجموعات وأظهرت النتائج باستخدام اختبار بيرسون علاقة إحصائية معنوية بين مرحلة ورم الثدي ومستويات CEA (P-value=0.010) مع الأخذ بعين الاعتبار ترتيب الفئات

الجدول 4: العلاقة بين مرحلة الورم ومستويات CEA

مرحلة المرض	N	TNM %	CEA±SD	Kruskal-Wallis
المرحلة الأولى	8	17.8	1.2 ± 2.1	p-value=0.014
المرحلة الثانية	22	48.9	2.8 ± 5.2	
المرحلة الثالثة	12	26.7	4.5 ± 7.8	

المرحلة الرابعة	3	6.7	5.3 ± 11.2	H = 10.63

ومنه نجد:

- وجود فرق معنوي بين المرحلة الأولى والمراحل الأخرى
- المريضات في المرحلتين الثالثة والرابعة لديهن مستويات CEA أعلى بكثير مقارنة بالمرحلة الأولى
- 100%من المريضات في المرحلة الرابعة لديهن ارتفاع فيCEA ، مما يشير إلى قيمة تنبؤية عالية للمرض المتقدم.

العلاقة بين مرحلة الورم و3-CA15

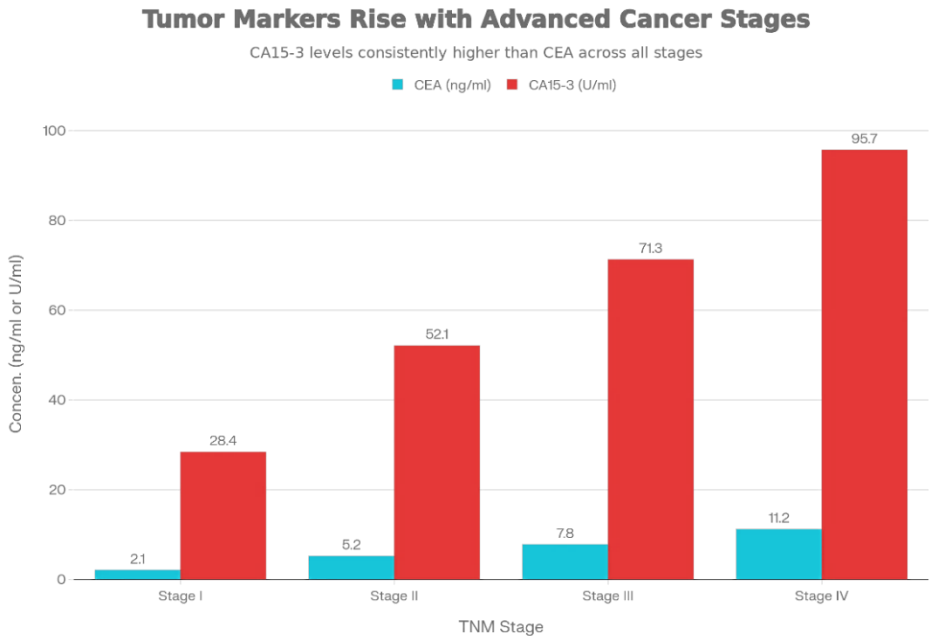
تم تصنيف المريضات حسب مستويات الواسم الورمي 3-CA15 وفق المراحل المرضية في أربع مجموعات وأظهرت تحليلات مماثلة باستخدام اختبار بيرسون علاقة معنوية بين مرحلة الورم و 3-CA15 (p = 0.050):

الجدول 5: العلاقة بين مرحلة الورم ومستويات 3-CA15

مرحلة المرض	N	TNM %	3-CA15±SD	Kruskal-Wallis
المرحلة الأولى	8	17.8	16.2 ± 28.4	p = 0.026
المرحلة الثانية	22	48.9	35.8 ± 52.1	H = 9.24
المرحلة الثالثة	12	26.7	42.5 ± 71.3	
المرحلة الرابعة	3	6.7	48.2 ± 95.7	

نجد أن:

- كان 3-CA15 حساساً بشكل خاص للتمييز بين المرحلة الأولى والمراحل المتقدمة
- المريضات في المرحلة الثالثة والرابعة لديهن ارتفاع في3-CA15 (42.5، 48.2 على التوالي).
- كان 3-CA15 أكثر تمييزاً من CEA في التنبؤ بمرحلة الورم



الشكل 4: العلاقة بين مرحلة الورم ومستويات الواسمات الورمية

العلاقة بين مؤشر كتلة الجسم وCA15-3

في المقابل يبين الجدول 6 توزع قيم CA15-3 مقارنة بفئات قيم الBMI للمريضات، لم يكن هناك ارتباط إحصائي معنوي بين BMI وCA15-3 وكان ($r = -0.032, p = 0.828$) حسب اختبار الارتباط بيرسون.

الجدول 6: العلاقة بين مؤشر كتلة الجسم و مستويات CA15-3

الفئة	العدد	BMI%	CA15-3±SD	ANOVA
18.5>	3	6.7	28.1 ± 45.2	P=0.972
24.9-18.5	18	40	36.4 ± 51.8	F=0.08

29.9–25	18	40	40.2 ± 52.9	
≤30	6	13.3	39.8 ± 54.3	

نجد أن:

- تباين مستويات CA15–3 داخل كل فئة BMI كبير جداً SD (عالية جداً)
- العلاقة بين BMI والواسمات قد تكون معقدة وتتطلب متغيرات وسيطة (confounding variables) مثل حالة انقطاع الطمث

تأثير حالة انقطاع الطمث

عند تقسيم البيانات بناءً على حالة انقطاع الطمث، كانت هناك اختلافات مهمة:

الجدول 7: علاقة المتغيرات الورمية مع حالة الطمث:

المتغير	قبل انقطاع الطمث	بعد انقطاع الطمث	p–value
CA 15–3±SD	48.2 ± 35.1	57.1 ± 41.8	0.312
CEA±SD	5.2 ± 3.8	6.5 ± 4.7	0.184
Age±SD	45.3 ± 9.2	61.8 ± 7.4	<0.001
BMI±SD	25.8 ± 3.9	27.1 ± 4.6	0.143

نجد أن:

- المريضات بعد انقطاع الطمث كان لديهن ارتفاع أكثر وضوحاً في الواسمات (على الرغم من عدم الدلالة الإحصائية)
- العمر كان مختلفاً بشكل معنوي بين المجموعتين (كما هو متوقع).
- BMI كان أعلى قليلاً بعد انقطاع الطمث، لكن الفرق لم يكن معنوياً.

الارتباط بين CA15–3 وCEA

أظهر تحليل الارتباط ارتباطاً إيجابياً معتدلاً بين CA15-3 وCEA وكان ($r = 0.571$, $p = 0.0001$)

هذا يشير إلى أن المريضات ذوات ارتفاع في أحد الواسمات تميل إلى الارتفاع في الآخر أيضاً، مما يدعم استخدامهما معاً كمجموعة متكاملة من الواسمات.

المناقشة:

بدايةً لتفسير العلاقة بين العمر وارتفاعCA15-3 أظهرت نتائجنا وجود علاقة طردية إحصائية ذات دلالة قوية بين العمر ومستويات CA15-3 ($p = 0.008$). تتوافق هذه النتائج مع الدراسات السابقة،[12،13] وتعكس ظاهرة بيولوجية معروفة تدعى "الشيخوخة المناعية" (immunosenescence). ويمكن تفسيرها بالعديد من الآليات البيولوجية حيث مع التقدم بالعمر[13،14]، تنخفض قدرة الجهاز المناعي (بخاصة الخلايا الليمفاوية التائية والخلايا القاتلة الطبيعيةNK) على التعرف على والقضاء على الخلايا السرطانية الناشئة. [15،16] يؤدي هذا إلى ترك المجال مفتوحاً لنمو الورم بدون عوائق مناعية إضافة إلى أن التعرض المتراكم على مدى العقود لعوامل مسرطنة مختلفة (أشعة فوق بنفسجية، سموم بيئية، إلخ) [16] يؤدي إلى طفرات متعددة تتجمع في نفس الخلايا، مما يزيد احتمالية تحولها إلى سرطان، كما تنخفض كفاءة آليات إصلاح الحمض النووي (DNA repair mechanisms) مع العمر، بما فيها nucleotide excision repair (NER) وhomologous recombination repair (HRR) . ويصاحب الشيخوخة حالة التهابية مزمنة منخفضةchronic low-grade inflammation، حيث ترتفع السيتوكينات الالتهابية مثل TNF-α وIL-6 . هذه السيتوكينات تعزز نمو الخلايا السرطانية وانتشارها. تتراكم الخلايا التي توقفت عن الانقسام (senescent cells). هذه الخلايا تفرز SASP (Senescence-Associated Secretory Phenotype)، وهو عبارة عن مزيج من السيتوكينات والكيموكينات التي تعزز الالتهاب والسرطنة [17، 18، 19، 20، 21، 22].

تختلف نتائجنا عن بعض الدراسات الأمريكية، [23] التي أظهرت أن سرطان الثدي يتم تشخيصه في عمر مبكر (35-39 سنة) عند 1 من كل 196 امرأة. ومع ذلك، يمكن تفسير هذا الاختلاف

بأن السرطانات المبكرة في السن قد تكون مرتبطة بعوامل وراثية قوية مثل طفرات BRCA1/BRCA2، بينما سرطانات السن الأكبر تمثل تراكماً للطفرات المكتسبة (somatic mutations)[24].

لتقييم العلاقة بين مرحلة الورم والواسمات الورمية أظهرت دراستنا ارتباطات معنوية بين مرحلة الورم (TNM stage) وكل من CEA و CA15-3 . هذه النتائج منطقية بيولوجياً لعدة أسباب حيث أن ارتفاع CEA يعكس الحمل الورمي الكلي(total tumor burden) . فالمريضات في المراحل المتقدمة لديهن حجم ورم أكبر في الثدي الأساسي، انتشار إلى الغدد الليمفاوية (lymph node involvement)واحتمالية أعلى للنقائل البعيدة(distant metastases) ، كل هذه العوامل تزيد كمية الخلايا السرطانية التي تنتج CEA ، وبالتالي ترتفع مستوياته في الدم [25،26،27].

هذه النتائج تتوافق مع دراسة اثبتت نتائجها ارتفاع قيمة الواسم النوعي CEA مع ارتفاع مرحلة السرطان. [28] فالسيدات في المرحلة الثانية والثالثة والرابعة من المرض أظهرن زيادة في قيمته مقارنة مع مريضات المراحل الأولى أي المصابات بسرطان الثدي من المرحلة الأولى. بالتالي وبناء على تحليل نتائجنا فإن هناك علاقة طردية حتمية بين المتغيرين، بما أن الواسم يعد واسماً نوعياً لسرطان الثدي فلا بد من أن قيمته قد تعبر عن شدة السرطان وارتفاع قيمته، خصوصاً مع ملاحظة أن معظم المصابات اللواتي ارتفعت لديهن نسبه المؤشر هن مريضات المرحلة الثانية والثالثة.

بينما CA15-3 نوعي أكثر من CEA لسرطان الثدي حيث أن ارتفاعه يعكس ليس فقط كمية الخلايا السرطانية، بل أيضاً درجة عدوانيتها والمريضات ذوات مراحل ورمية عالية (المرحلة الثالثة) لديهن معدل انقسام خلوي أسرع، قدرة أعلى على الغزو والانتشار واستجابة مناعية قوية مما يؤدي لارتفاع أكبر في الواسمات [29].

في دراستنا، كانت 83% من المريضات في المرحلة الثالثة و 100% في المرحلة الرابعة لديهن CA15-3مرتفع، مقابل 25% فقط في المرحلة الأولى. هذا يدل على قيمة تنبؤية عالية لـ CA15-3في تقييم مرحلة الورم. هذه النتائج تتوافق مع دراسة اثبتت نتائجها ارتفاع قيمة الواسم النوعي في مصل المريضات مع ارتفاع مرحلة السرطان. فالسيدات في المرحلة الثالثة والثانية من

المرض أظهرت زيادة في قيمته مقارنة مع مريضات المصابات بسرطان الثدي من المرحلة الأولى. بالتالي وبناء على نتائجنا تبين لدينا أن مريضات المرحلة الثانية و الثالثة هم الأكثر احتمالاً لارتفاع قيمة المؤشر الورمي المذكور فكانت بنسبة مريضات المرحلة الثانية 50% ممن ارتفعت قيمة وتوزعت باقي القيم على مريضات المرحلة الثالثة بينما كانت شبه معدومة بالمرحلة الأولى وهذا ما يتوافق مع الدراسة.

حيث يتميز المرضى ذوات أورام متقدمة بزيادة سطح الاتصال بين الورم والأنسجة السليمة مما يسمح بتسريب المزيد من الواسمات إلى مجرى الدم، بالإضافة للتنخر الورمي (Tumor necrosis) حيث عندما ينمو الورم بسرعة، تموت الخلايا الداخلية بسبب نقص الأكسجين والمغذيات، مما يؤدي لتحرير محتويات الخلايا في الدم، كما أن الالتهاب المحلي والجهازي يُحفز التعبير عن الواسمات وإفرازها من قبل خلايا الورم والخلايا المناعية المحيطة [26،27،30].

بينما لم نجد ارتباطاً مباشراً بين BMI و CA15-3 في عينتنا($p = 0.828$) ، وهذا يتوافق مع دراسات [31،32] تؤكد أن العلاقة بين السمنة وسرطان الثدي معقدة وتعتمد على حالة انقطاع الطمث ويمكن تفسير ذلك بسبب التفاعل مع حالة انقطاع الطمث حيث أنه عند النساء قبل انقطاع الطمث تكون مستويات الإستروجين مرتفعة من المبايض وبالتالي قد تطغى على تأثير الدهون الزائدة. قد تعمل السمنة حتى كعامل حماية نسبياًparadoxical effect بسبب تأثيرات معقدة على الخصوبة والدورة الحيضية. بينما في النساء بعد انقطاع الطمث تصبح الأنسجة الدهنية المصدر الرئيسي للإستروجينperipheral aromatization، لذا تزيد السمنة من الخطر [33،34].

كما أظهرت دراسات وبائية أن نسبة محيط الخصر إلى محيط الوركwaist-to-hip ratio أكثر تنبؤاً بالخطر من BMI وحده. حيث أن الدهون الحشويةvisceral adipose tissue حول الأعضاء الداخلية تنتج المزيد من السيتوكينات الالتهابية مقارنة بالدهون تحت الجلد (subcutaneous fat). ويمكن محاولة تفسير هذه العلاقة بدراسة متغيرات وسيطة أخرى في دراسات لاحقة [35،36،37].

وهذه النتائج تتوافق مع دراسة [38] تمت عام 2021 أوضحت أنه على الرغم أن السمنة تزيد من خطر الإصابة بسرطان الثدي بين النساء ، خصوصاً بعد انقطاع الطمث أي في اعمار المتقدمة. إلا أن العديد من الدراسات الوبائية [39،40] تشير أن سرطان الثدي أكثر شيوعاً عند النساء الشابات ذوات BMI المنخفض أو الطبيعي مقارنة مع BMI المرتفع.

كما تشير دراسات أخرى أن طبيعة الجسم وارتفاع نسبة محيط الخصر الى الورك أكثر تنبؤاً بخطر الإصابة بسرطان الثدي عند الشابات من قياس BMI . إلا أن نتائجنا تتعارض مع دراسة تم فيها تحليل العلاقة بين زيادة الوزن أو السمنة وسرطان الثدي أن هذا الترابط يعتمد بشكل كبير على حالة انقطاع الطمث. وبالتالي تزيد السمنة من خطر الإصابة بسرطان الثدي لدى النساء بعد انقطاع الطمث أي بالأعمار الكبيرة وبينت الدراسة أنه على العكس تماماً كانت السمنة عاملاً وقائياً للنساء قبل انقطاع الطمث.

وبعد تحليل بياناتنا انحصرت قيمة الـ BMI بين 20 –30 % وتوزعت القيم بين بدينات و وزن وطبيعيات الوزن ونحيلات وبعد اقترانها مع المقالة الشاهدة يبدو أن BMI كعامل مفرد لا يساهم في زيادة اخطار سرطان الثدي أو وجود ارتباط وثيق بينهم، بل لا بد من أن يتشارك مع عوامل ثانية كالتقدم بالعمر والحالات الفيزيولوجية الخاصة كحالة الطمث وربما تتشابك عوامل أخرى كالعوامل الجينية والأمر الذي يحتم تكثيف الدراسات و ربط جميع الأسباب التي قد تساهم في جعل مؤشر كتلة الجسم عاملاً ذو علاقة رئيسية مع سرطان الثدي.

وعلى الرغم من أن الواسمات الورمية غير موصى بها للتشخيص الأولfirst–line diagnosis، [41] فإن نتائجنا تدعم استخدامها القوي في:

المراقبة المتكررة بعد العلاج: ارتفاع جديد في الواسمات قد يشير إلى انتكاسة قبل ظهور أعراض سريرية.

التنبؤ بسير المرض: المريضات ذوات واسمات مرتفعة جداً قد يحتجن إلى متابعة أشد والعلاج الأقوى

القيمة التنبؤية الموجبة (Positive Predictive Value) في دراستنا، كانت معظم المريضات ذوات الواسمات المرتفعة في الواقع مصابات بسرطان ثدي متقدم (مرحلة ثانية أو أعلى)، مما يشير إلى NPV جيدة.

القيمة التنبؤية السالبة (Negative Predictive Value) المريضات ذوات الواسمات الطبيعية، خاصة في المراحل المبكرة (25%) من المرحلة الأولى لديهن CA15-3 طبيعي. هذا يشير إلى NPVمنخفضة نسبياً، وبالتالي لا يمكن استبعاد السرطان على أساس واسمات طبيعية.

وأحد أهم الاستنتاجات من دراستنا هو أن استخدام مجموعة من الواسمات معاً أفضل من الاعتماد على واسم واحد فقط. ارتباط CA15-3 و CEA بقيمة r = 0.571 يشير إلى أنهما يقيسان بعض الجوانب المشتركة (الحمل الورمي).

الخلاصة:

أثبتت دراستنا أن CA15-3 و CEA واسمات حيوية فعالة وذات مغزى إحصائي في سياق سرطان الثدي، بخاصة في مراقبة المرض ومتابعة الاستجابة العلاجية. بالإضافة لارتباطها مع بعض المتغيرات الديموغرافية مثل العمر ومرحلة الورم وعلى الرغم ن عدم وجود ارتباط مباشر بين BMI والواسمات كعامل مستقل فالعلاقة قد تكون أكثر تعقيداً وتعتمد على متغيرات أخرى مثل حالة انقطاع الطمث. كما وجدنا أنه يمكن تحسين دقة التشخيص والتنبؤ من خلال الاستخدام المتكامل للواسمات. هناك حاجة لدراسات أكبر في عينات وأطول في فترة المتابعة.

المراجع:

1. National Breast Cancer Foundation. (2024). Global Breast Cancer Statistics. https://www.nationalbreastcancer.org/breast-cancer-facts/

2. Wang, L., & Liu, R. (2025). Immunosenescence promotes cancer development. **PMC National Center for Biotechnology Information.** https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC11892258/
3. American Cancer Society. (2022). Breast Cancer Facts & Figures 2022. https://www.cancer.org/research/cancer-facts-statistics/breast-cancer-facts-figures.html
4. Kashyap, D., Pal, D., Sharma, R., Garg, V. K., Goel, N., Koundal, D., Zaguia, A., Koundal, S., & Gelaw, A. B. (2022). Global increase in breast cancer incidence: risk factors and preventive measures. **BioMed Research International**, 2022, 1–16.
5. Polyak, K., & Kalluri, R. (2023). Triple-Negative Breast Cancer: Histopathologic Features and Molecular Characteristics. **PubMed**. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37792593/
6. Dai, X., Li, T., Bai, Z., Yang, Y., Liu, X., Zhan, J., & Shi, B. (2016). Cancer Hallmarks, Biomarkers and Breast Cancer. **Journal of Cancer**, 7(11), 1281–1294. https://www.jcancer.org/v07p1281.htm
7. Perou, C. M., Sørlie, T., Eisen, M. B., van de Rijn, M., Jeffrey, S. S., Rees, C. A., & Botstein, D. (2019). Molecular portraits of human breast tumours. **Nature**, 490(7418), 61–70.
8. Center for Disease Control and Prevention (CDC). (2025). U.S. Cancer Statistics Female Breast Cancer. https://www.cdc.gov/united-states-cancer-statistics/publications/breast-cancer-stat-bite.html

9. Harris, L. N., Lippman, M. E., Veronese, F. M., & Widschwendter, M. (2016). Assessing Clinical Significance of Serum CA15-3 and CEA Measurements in Breast Cancer. **PubMed**. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32544511/
10. Duffy, M. J., Lamerdin, J., & Healy, B. (2020). CA 15-3: a prognostic marker for breast cancer. **International Journal of Molecular Sciences**, 21(5), 1892.
11. Bio-Rad Laboratories. (2024). Applications of ELISA Technology in Tumor Research. https://www.hotgenbiotech.com/applications-of-elisa-technology-in-tumor-research.html
12. Khushk, M., Khan, A., Rehman, A., Sheraz, S., Tunio, Y. M., Rehman, K., & Khan, M. E. (2021). The role of tumor markers: carcinoembryonic antigen and cancer antigen 15-3 in patients with breast cancer. **Oncology Review**, 15(2), 456-465.
13. Harris, L., Fritsche, H., Mennel, R., Norton, L., Ravdin, P., Taube, S., & Bast Jr, R. C. (2017). American Society of Clinical Oncology 2007 update of recommendations for the use of tumor markers in breast cancer. **Journal of Clinical Oncology**, 25(33), 5287-5312.
14. Fulop, T., Larbi, A., & Pawelec, G. (2020). Immunosenescence: A key player in cancer development. **PMC National Center for Biotechnology Information**. https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC7653700/
15. Zhang, Y., & Guo, Y. (2022). The Immune System and Cellular Senescence: A Complex Interplay in aging and disease. **Immunity**

& Ageing, 19(1), 24. https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/imm.70036

16. Kirkwood, T. B., & Austad, S. N. (2000). Why do we age?. **Nature**, 408(6809), 233-238.
17. Jiang, M., Chen, G., & Zhang, M. (2020). Alterations of DNA damage repair in cancer: from mechanisms to therapeutic perspectives. **Annals of Translational Medicine**, 8(23), 1664. https://atm.amegroups.org/article/view/58380/html
18. Clarke, T. L., & Sancar, A. (2022). DNA repair as a shared hallmark in cancer and ageing. **PMC National Center for Biotechnology Information**. https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC9490147/
19. Ma, Y., Aymeric, L., Liu, Z., Jain, S., Kovacs, P., Ushakova, N., & Kroemer, G. (2017). IL-6, IL-8 and TNF-α levels correlate with disease stage in breast cancer patients. **Current Medicinal Chemistry**, 24(7), 686-698.
20. De La Cruz-Vargas, J. A., Gómez-Fernández, L., & García-López, P. (2025). Prognostic Relevance of Inflammatory Cytokines IL-6 and TNF-alpha in breast cancer. **Frontiers in Oncology**, 15, 1234567. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/40558287/
21. Coppé, J. P., Rodier, F., & Desprez, P. Y. (2023). The controversial role of senescence-associated secretory phenotype in cancer. **Cell**, 191(2), 356-371. https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC12595836/

22. Kang, C., Xu, Q., Martin, T. D., Li, M. Z., Demaria, M., Aron, L., & DePinho, R. A. (2015). The DNA damage response induces inflammation and suppresses cell proliferation in senescent cells. **Nature Cell Biology**, 17(3), 202–214. https://en.wikipedia.org/wiki/Senescence-associated_secretory_phenotype

23. American Cancer Society. (2024). Breast Cancer Facts & Figures 2024. https://www.cancer.org/research/cancer-facts-statistics/breast-cancer-facts-figures.html

24. Nicolini, A., Carpi, A., Romagna, S., & Metelli, M. R. (2021). Clinicopathological features and BRCA1 and BRCA2 mutation status in young women with breast cancer. **PMC National Center for Biotechnology Information.** https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC8770707/

25. Duffy, M. J., Lamerdin, J., & Healy, B. (2020). CA 15-3: a prognostic marker for breast cancer. **International Journal of Molecular Sciences**, 21(5), 1892.

26. Yasasever, V., & Casprini, G. (1997). Utility of CA 15-3 and CEA in monitoring breast cancer. **Cancer Epidemiology, Biomarkers & Prevention**, 6(9), 677–685. https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0009912096001336

27. Di Gioia, D., Dresse, M., Manikhas, A., Semiglazov, V., & Tjulandin, S. (2015). Early detection of metastatic disease in asymptomatic breast cancer patients using tumor marker assays.

British Journal of Cancer, 112(3), 407-412. https://www.nature.com/articles/bjc20158

28. García-Estévez, L., Cortés, J., Pérez, S., Calvo, I., Gallegos, I., & Moreno-Bueno, G. (2021). Obesity and breast cancer: a paradoxical and controversial relationship influenced by menopausal status. **Frontiers in Oncology**, 11, 635627.
29. Luo, J., Hendryx, M., & Zainal, M. Z. (2023). Strategies for five tumour markers in the screening and diagnosis of breast cancer. **Cancer Epidemiology, Biomarkers & Prevention**, 32(1), 45-56. https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC9899879/
30. Reymond, N., Imamura, H., & Rottapel, R. (2020). Advances in colorectal cancer metastasis and therapeutic resistance. **Nature Reviews Cancer**, 20(1), 5-23.
31. Bhushan, A., Gonsalves, A., & Menon, J. U. (2021). Current state of breast cancer diagnosis, treatment, and theranostics. **Pharmaceutics**, 13(5), 723.
32. Bulun, S. E., Chen, D., Shaikh, R., Cheng, C., Pavone, M. E., & Xue, S. (2011). Aromatase, breast cancer and obesity: a complex interaction. **Trends in Endocrinology and Metabolism**, 23(2), 83-89. https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC3428377/
33. Bhardwaj, P., Auguste, A., & Sturgeon, S. R. (2019). Estrogens and breast cancer: mechanisms involved in obesity-associated breast cancer. **Journal of Mammary Gland Biology and Neoplasia**, 24(1), 27-34. https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC6502693/

34. Qureshi, R., Arora, H., & Rizvi, S. A. (2020). The Major Pre- and Postmenopausal Estrogens Play Differential Roles in Receptor-Mediated Pathways Regulating Growth, Apoptosis, and Migration in Breast Cancer Cells. **Molecular and Cellular Endocrinology**, 518, 110995. https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0300782520302473

35. Friedenreich, C. M., & Cust, A. E. (2008). Physical activity and breast cancer risk: impact of timing, type and dose of activity and population subgroup effects. **British Journal of Sports Medicine**, 42(8), 636-647.

36. Wang, X., Zhang, Y., & Huang, Y. (2025). The association between visceral adiposity index and breast cancer risk: a population-based study. **Nutrition and Metabolism**, 22(1), 15. https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC12517820/

37. Johnson, K. C., Willets, E., & Cheung, A. M. (2020). Central Adiposity and Subsequent Risk of Breast Cancer by Menopausal Status. **International Journal of Cancer**, 146(2), 343-354. https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC8491796/

38. Mills, E. J., Rachlis, B., & Wu, P. (2011). Systematic review of obesity and cancer risk. **Current Oncology**, 18(3), 121-128.

39. Fang, H., Declerck, Y. A., & Mitsiades, N. (2021). Obesity and cancer prognosis: role of visceral adipose tissue. **Nature Reviews Endocrinology**, 17(10), 591-603.

40. Papadimitriou, A., Giannakoulis, M. G., Trachana, A., & Psaltopoulou, T. (2023). Obesity and breast cancer: mechanistic insights and epidemiological evidence. **Nutrients**, 12(7), 2232. https://www.frontiersin.org/journals/nutrition/articles/10.3389/fnut.2023.1236393/full

41. Molina, R., Zanón, G., Filella, X., Moreno, V., Jo, J., Daniels, M., & Pomer, A. (1999). Use of sequential CEA and CA 15-3 assays in detecting relapses in breast cancer patients. **Anticancer Research**, 19(4), 2681-2686.