

دراسة التغيرات الحاصلة في مستوى الهرمونات الجنسية وعدد من المعايير المناعية لدى النساء المصابات بسرطان الثدي وسرطان المبايض والمعالجات بالمواد الكيميائية والإشعاعية

موسى جاسم محمد الحميش

قسم علوم الحياة ، كلية العلوم ، جامعة تكريت ، تكريت ، العراق

(تاريخ الاستلام: 2012 / 5 / 15 ---- تاريخ القبول: 2012 / 6 / 11)

الملخص

اجري البحث على (122) عينة دم اخذت من نساء مصابات بسرطان الثدي وسرطان المبيض من المراجعات للمستشفيات الحكومية والعيادات الخارجية في محافظتي صلاح الدين وكركوك بواقع (76) عينة من المصابات بسرطان الثدي و(46) عينة من المصابات بسرطان المبيض للمدة من الاول من تموز 2010 ولغاية الاول من شباط 2012 . تم تقسيم العينات في المجموعتين اعلاه اعتمادا على طريقة العلاج الى ثلاث مجاميع فرعية وكما يلي : مجموعة المريضة اللواتي لم يخضعن للعلاج ، مجموعة المريضات الخاضعات للعلاج الكيميائي ومجموعة المريضة الخاضعات للعلاج الاشعاعي وتم مقارنة النتائج مع (28) عينة دم اخذت من نساء سليمات كمجموعة سيطرة . تم تقدير مستويات الهرمونات الجنسية (الاستروجين ، البروجستيرون ، الهرمون المحفز للجريبات FSH ، الهرمون اللوتيني LH الاكتفين A والانهبين A) كما تم تقدير مستويات الكلوبولينات المناعية (IgG , IgM , IgA) وتم تقدير مستويات الانترلوكينات (IL-2, IL-4, IL-6, IL-10) في مصل الدم .

اظهرت النتائج ارتفاع معنوي في مستويات الهرمونات (الاستروجين ، البروجستيرون ، FSH والاكثفين A) في كل المجاميع مقارنة مع مجموعة السيطرة ، بينما انخفض مستوى الهرمون اللوتيني LH في المجاميع المرضية الخاضعة للعلاج (الكيميائي والاشعاعي) مقارنة مع مجموعة السيطرة في حين لم تسجل اية اختلافات معنوية بالنسبة لهرمون الانهبين A ما بين المجاميع المرضية مقارنة مع مجموعة السيطرة بينما انخفض مستواه لدى مجموعة قبل العلاج ، ارتفع مستوى الكلوبولين المناعي IgA في كل المجاميع مقارنة مع مجموعة السيطرة ، بينما انخفض مستوى IgM لدى المجاميع المرضية مقارنة مع مجموعة السيطرة ماعدا مجموعة سرطان المبيض الخاضعات للعلاج الكيميائي والاشعاعي ، اما بالنسبة IgG فإنه لم نلاحظ اية فروق معنوية ما بين المجاميع الخاضعة للعلاج (الكيميائي والاشعاعي) مقارنة مع مجموعة السيطرة في حين ارتفع مستواه لدى المجاميع غير الخاضعة للعلاج (قبل المعالجة) ، ارتفع مستويات جميع الانترلوكينات المدروسة (IL-2, IL-4, IL-6, IL-8, IL-10) لدى جميع المجاميع المرضية المدروسة مقارنة مع مجموعة السيطرة.

المقدمة

تقوم الخلايا التائية المساعدة T-helper Lymphocytes بأنتاج الانترلوكينات حيث تقوم الخلايا المساعدة الاولى بأنتاج الانترلوكين الثاني IL-2 اما الخلايا المساعدة الثانية فتقوم بأنتاج الانترلوكينات (IL-4, IL-5, IL-6, IL-10, IL-13) المهمة في تحفيز الاستجابة المناعية الخلطية Humoral immunity (7) ووجدت الدراسات الحديثة بان هناك تغيرات كبيرة تحدث في تراكيز الانترلوكينات في مصل الدم مرتبطة بسرطان الثدي ومتلازمة مع المرحلة السريرية للمرض وعلية فمن الممكن استخدامها لتشخيص سرطان الثدي وخاصة الانترلوكين IL-6 (8).

يعد سرطان المبايض من الامراض الخطيرة التي تصيب المرأة ويسمى بالقاتل الصامت لانه لا يتم اكتشافه في اغلب الاحيان الا بعد ان ينتشر الى اعضاء اخرى في الجسم وخاصة القريبة منه مثل الرحم وقتاتي البيض والغشاء البريتوني المغلف لجدار البطن الداخلي بسبب ان الاعراض في البداية تكون مشابه لاعراض اضطرابات الجهاز الهضمي والمثانة ولكن استمرار هذه الاعراض وعدم اختفائها قد يساعد في تشخيص المرض (9,10). تقسم اورام المبيض من حيث منشأها الى الاورام الظهارية ، اورام الخلايا الجرثومية واورام الخلايا النسجية وهناك العديد من العوامل التي تساعد على احداث المرض

السرطان مرض خبيث يصيب خلايا واطفاء الجسم مسببا اختلالا في وظائفها ، يتولد المرض من طفرات تحدث للجينات الخلوية التي تتحكم في نمو الخلايا مما يؤدي الى حدوث شذوذ في انقسام الخلايا ويفقد الجسم السيطرة على عملية الانقسام حيث تبدأ الخلايا السرطانية بالنمو العشوائي وتستمر بالنمو وانتاج خلايا شاذة وتبدأ بغزو الانسجة الاخرى وتحويل الخلايا الطبيعية في هذه الانسجة الى خلايا سرطانية من خلال برمجةها على النمو والانقسام بشكل عشوائي خارج عن السيطرة (1,2). يعد سرطان الثدي من اكثر انواع الاورام التي تصيب النساء والمسبب الاول للوفيات الناتجة عن الاورام الخبيثة عند النساء في جميع انحاء العالم ، يزداد حدوث المرض مع تقدم المرأة في العمر ولكن في السنوات الاخيرة لوحظ ارتفاع معدلات الإصابة لدى النساء في سن العشرينات والثلاثينات من العمر (3) . ان بايولوجية سرطان الثدي معقدة تتضمن تكوين الاورام ، مراوغة اليات دفاع المضيف ، تكوين اوعية دموية ، الغزو والانتشار ، واخيرا مساهمة الانترلوكينات في هذا الجانب حيث تمارس الانترلوكينات تأثيرات متنوعة على الجهاز المناعي والاستجابة المناعية الحادة وتكوين الاورام وتنتج الانترلوكينات من الخلايا البلعمية والخلايا وحيدة النواة والخلايا للمفاوية اضافة الى الخلايا السرطانية نفسها ممكن ان تنتجها (4,5,6)

النتائج والمناقشة

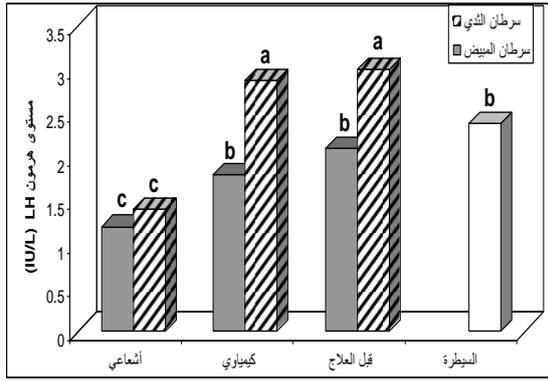
الهرمونات

اظهرت النتائج في الشكل (1) ارتفاعا معنويا في مستوى الاستروجين ارتفع في كل المجاميع المرضية مقارنة مع مجموعة السيطرة وكان اعلى ارتفاع سجل في مجاميع العلاج الاشعاعي بالنسبة لسرطان الثدي بمعدل 92.23 ± 16.10 ng/ml وسرطان المبيض بمعدل 84.28 ± 13.16 ng/ml . اما بالنسبة لهرمون البروجستيرون فقد ارتفع لدى لجميع المريضات المصابات بسرطان المبيض وفي كل المجاميع مقارنة مع مجموعة السيطرة بمعدل 2.31 ± 0.12 ng/ml حيث كان مستواه في مجموعة قبل العلاج بمعدل 4.19 ± 1.06 ng/ml ومجموعة العلاج الكيماوي بمعدل 4.8 ± 1.0 ng/ml ومجموعة العلاج الاشعاعي بمعدل 5.02 ± 1.3 ng/ml ، في حين لم يظهر أي فروق معنوية في كل المجاميع المرضية الخاصة بسرطان الثدي مقارنة مع مجموعة السيطرة كما في الشكل (2) . ارتفع مستوى الهرمون المحفز للجريبات FSH لدى المجاميع كافة وفي كل الحالات مقارنة مع مجموعة السيطرة الشكل (3) . اما الهرمون اللوتيني LH فقد ارتفع في مجموعة سرطان الثدي بالنسبة لمجموعة قبل العلاج بمعدل 3.01 ± 0.19 IU/L ومجموعة العلاج الكيماوي بمعدل 2.88 ± 0.23 IU/L مقارنة مع مجموعة السيطرة بمعدل 2.39 ± 0.3 IU/L بينما انخفض مستواه في مجموعة العلاج الاشعاعي بالنسبة لسرطان الثدي بمعدل 1.4 ± 0.09 IU/L وسرطان المبيض بمعدل 1.2 ± 0.3 IU/L مقارنة مع مجموعة السيطرة ، في حين لم تسجل اية فروق معنوية بين سرطان المبيض قبل المعالجة بمعدل 2.1 ± 0.1 IU/L ومجموعة العلاج الكيماوي بمعدل 1.8 ± 0.2 IU/L مقارنة بمجموعة السيطرة كما موضح في الشكل (4) . ارتفع مستوى هرمون الاكتينين A في كل المجاميع مقارنة مع مجموعة السيطرة وسجل اعلى ارتفاع في مجموعة قبل العلاج بالنسبة لسرطان الثدي بمعدل 147.12 ± 33.8 pg/ml وسرطان المبيض بمعدل 139.14 ± 66.34 pg/ml تلاها مجموعة سرطان الثدي للعلاج الاشعاعي بمعدل 116.12 ± 42.54 pg/ml ومجموعة العلاج الكيماوي بمعدل 109.33 ± 43.11 pg/ml ثم مجموعة سرطان المبيض للعلاج الاشعاعي بمعدل 81.18 ± 8.23 pg/ml والعلاج الكيماوي بمعدل 78.23 ± 11.14 pg/ml كما موضح في الشكل (5) . انخفض مستوى هرمون الالتهيبين لدى مجموعة قبل العلاج بالنسبة لسرطان الثدي بمعدل 1.0 ± 0.02 pg/ml وسرطان المبيض بمعدل 1.1 ± 0.05 pg/ml مقارنة مع مجموعة السيطرة بمعدل 1.98 ± 0.08 pg/ml في حين لم تسجل أي فروق معنوية مابين المجاميع الاخرى ومجموعة السيطرة كما في الشكل (6) . يقوم الاستروجين بدور مهم في تحفيز ونمو الخلايا السرطانية وارتفاع مستواه لدى المريضات بسرطان الثدي والمبيض دليل على ذلك فعندما يتم تحويل الخلايا الطبيعية الى خلايا سرطانية فانها قد تحتفظ في نواتها في كثير من الاحيان على بروتينين مستقبلات الاستروجين

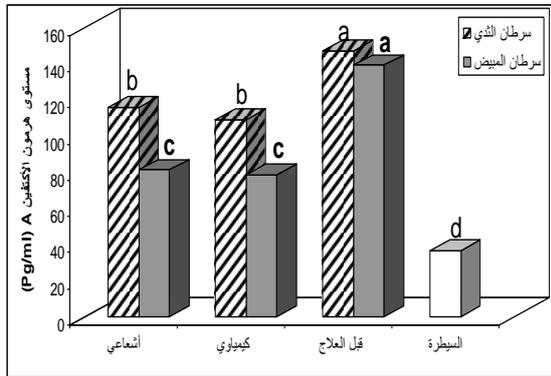
منها الطفرات الجينية ، التاريخ العائلي ، العمر ، عدد الولادات ، تناول حبوب منع الحمل ، العقم والادوية المنشطة لليبيوض ، الهرمونات التعويضية والسمنة (11,12,13,14,15). اجريت العديد من الدراسات حول علاقة الانترلوكينات بسرطان المبيض حيث بين Owens وجماعته (16) بانه تحصل زيادة في مستقبلات IL-2 في المريضات المصابات بأورام المبيض الخبيثة مقارنة مع النساء المصابات بأورام المبيض الحميدة ولم يجد علاقة في مستوى المستقبلات في المصل بين مرحلة المرض مع درجة التمايز في اورام المبيض الخبيثة ، في حين لاحظ Bushley وجماعته (17) بان هناك تغيرات تحصل في مستوى IL-8 حيث وجد بأن هناك تحيزات مباشرة لزيادة انتاج IL-8 من قبل خلايا سرطان المبيض بينما لم يجد Shahzad وجماعته (18) أي علاقة تدعم ارتباط التعدد الشكلي لل IL-1, IL-6, IL-10, IL-18 مع خطر الإصابة بسرطان المبيض . يهدف البحث للتعرف على التغيرات الحاصلة في مستوى الهرمونات الجنسية والكوليوليبيدات المناعية وعدد من الانترلوكينات لدى النساء المصابات بسرطان الثدي والمبايض قبل المعالجة ومقارنتها مع التغيرات الحاصلة اثناء المعالجات الكيماوية والاشعاعية.

العينات وطرائق العمل

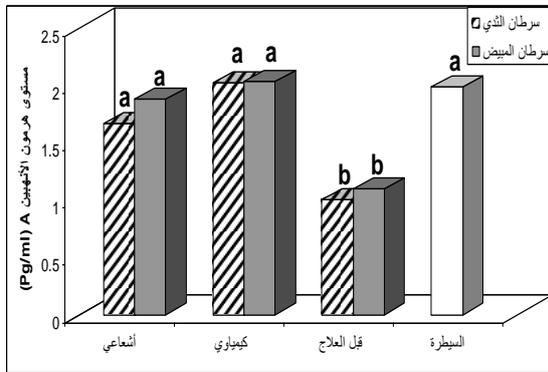
تم جمع (122) عينة دم من النساء المصابات بسرطان الثدي وسرطان المبيض بواقع (76) عينة من نساء مصابات بسرطان الثدي و(46) عينة من نساء مصابات بسرطان المبيض والمرجعيات للمستشفيات والعيادات الخارجية في محافظتي صلاح الدين وكركوك للمدة من 1/7/2010 ولغاية 1/2/2012 وتم تقسيم العينات اعلاه لاغراض الدراسة الى ثلاث مجاميع فرعية لكل منهم واعتمادا على نوع العلاج المستخدم حيث قسمت المجموعة الاولى (المصابات بسرطان الثدي) الى مجموعة قبل العلاج وضمت (20) عينة ومجموعة العلاج الكيماوي (25) ومجموعة العلاج الاشعاعي (31) عينة ، كما قسمت المجموعة الثانية (المصابات بسرطان المبيض) الى مجموعة قبل العلاج وضمت (14) عينة ومجموعة العلاج الكيماوي وضمت (14) عينة ومجموعة العلاج الاشعاعي وضمت (18) عينة . وتم اخذ (28) عينة من نساء سليمات كمجموعة سيطرة للمقارنة . تم تقدير مستوى الهرمونات الجنسية في مصل الدم وذلك باستخدام عدد الفحص الجاهزة واتباع الخطوات المرفقة مع عدد التحليل الخاصة وحسب تعليمات الشركة المصنعة وبأستخدام تقنية الاليزا (19,20,21) . تم قياس مستوى الانترلوكينات في مصل الدم باتباع الخطوات المرفقة مع عدة التحليل الخاصة وحسب تعليمات الشركة المصنعة Immunotech الفرنسية وبأستخدام تقنية الاليزا (22) وتم قياس مستوى الامينوكلوليبيدات باتباع الخطوات المرفقة مع عدة التحليل الخاصة وحسب تعليمات الشركة المصنعة Biomaghreb التونسية وبأستخدام تقنية الاليزا (23) ، حلت النتائج احصائيا بأستخدام اختبار T (T- test) وعند مستوى معنوية $(p \leq 0.01)$ (24).



شكل (4) مستوى الهرمون اللوتيني LH (IU/L) لدى النساء المصابات بسرطان الثدي وسرطان المبيض مقارنة مع مجموعة السيطرة



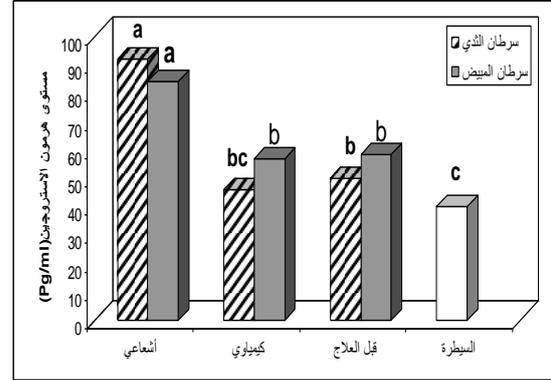
شكل (5) مستوى الاكتينين A (pg/ml) لدى النساء المصابات بسرطان الثدي وسرطان المبيض مقارنة مع مجموعة السيطرة



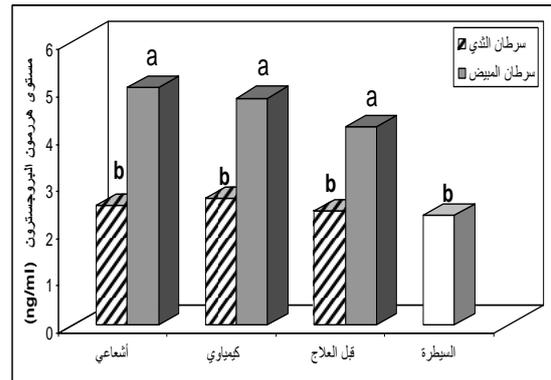
شكل (6) مستوى الانهيبين A (pg/ml) لدى النساء المصابات بسرطان الثدي وسرطان المبيض مقارنة مع مجموعة السيطرة

الاستروجين لدى المصابات بسرطان الثدي اضافة الى ذلك وجد بان خطر الاصابة بسرطان الثدي يتضاعف (2-3) أضعافا بارتفاع مستوى التيستوستيرون والاستروجين بنسبة 20% (25,26,27,28). ان ارتفاع هرمون FSH في مصل مرضى سرطان الثدي يعود الى دوره في تنظيم فعالية انزيم الاروماتاز لتحويل الاندروجين الى استروجين وكذلك لدور مستقبلات FSH والتي تعمل على مدى واسع من الاورام الذي اظهره الكشف المناعي لمستقبل FSH هرمون قي خلايا الاورام (29,30) .

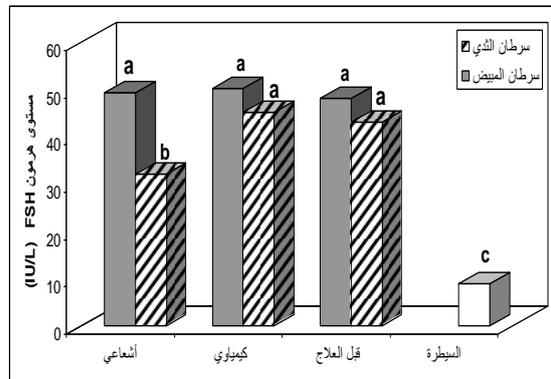
والبروجيسترون لهذا فان هذه الهرمونات التي تساعد خلايا الثدي الطبيعية على النمو والتكاثر قد تساعد أيضا الخلايا السرطانية على النمو والتكاثر، كما ان استخدام كايح الاروماتاز (AIs) aromatase inhibitors (المنع تحول الاندروجين إلى استروجين) بعد العلاج بالتاموكسيفين (الذي يستهدف مستقبلات الاستروجين) في مرضى سرطان الثدي و النقص في مستوى بروتينات المصل المرتبطة بالهرمونات الجنسية التي قد ترتبط بارتفاع مستوى



شكل (1) مستوى هرمون الاستروجين (pg/ml) لدى النساء المصابات بسرطان الثدي وسرطان المبيض مقارنة مع مجموعة السيطرة



شكل (2) مستوى هرمون البروجسترون (ng/ml) لدى النساء المصابات بسرطان الثدي وسرطان المبيض مقارنة مع مجموعة السيطرة



شكل (3) مستوى الهرمون المحفز للجريبات FSH (IU/L) لدى النساء المصابات بسرطان الثدي وسرطان المبيض مقارنة مع مجموعة السيطرة

وسرطان المبيض بمعدل 1716.67 ± 152.64 mg/dl مقارنة بمجموعة السيطرة بمعدل 1601.16 ± 122.21 mg/dl بينما لم تسجل اية فروق معنوية بالنسبة لمجاميع المعالجة كافة مقارنة مع مجموعة السيطرة كما موضح في الشكل (9) تعد الخلايا اللمفة البائية B-Cells هي الخلا المسؤولة عن الاستجابة المناعية الخلطية حيث تنشط هذه الخلايا عندما تتعرض للمستضدات وتتحول الى خلايا بلازمية وهذه بدورها تقوم بانتاج الاضداد المتخصصة لهذا الضد (36) .

ان للامينوكلوبيولينات وخاصة IgG, IgM, IgA دور كبير ومؤثر في قتل الخلايا السرطانية او تثبيط نموها بوجود المتمم خارج الجسم الحي *In vitro* (37) . وان عمل الاضداد يكون اكثر فعالية في تدمير الخلايا السرطانية بوجود المتمم داخل الجسم الحي *In vivo* لاسيما خلايا الورم وان لها دورا في تقليل انتقال الخلايا السرطانية داخل الجسم (38). ان اتقاع مستوى IgG في مصل الدم قبل العلاج يمكن ان يعزى الى الاستجابة المناعية للخلايا المصابة وكذلك فان استجابة IgA الموضوعي يمكن ان يكون عامل وقائي او كرد فعل للاصابة (39، 40) .

الانترلوكينات

يوضح الشكل (10) مستوى الانترلوكين 2 (IL-2) حيث ارتفع مستواه في مجموعة قبل العلاج بالنسبة لسرطان الثدي بمعدل 432.58 ± 32.52 pg/ml وسرطان المبيض بمعدل 398.48 ± 31.32 pg/ml وكذلك مجموعة العلاج الاشعاعي لسرطان الثدي بمعدل 390.33 ± 22.17 pg/ml وسرطان المبيض بمعدل 364.0 ± 42.44 pg/ml مقارنة مع مجموعة السيطرة بمعدل 177.81 ± 25.35 pg/ml ، بينما لم تسجل اية فروق معنوية بين مجموعة العلاج الكيميائي لسرطان الثدي والمبيض مقارنة مع مجموعة السيطرة . كما نلاحظ من خلال الشكل (11) ارتفاع معنوي في مستوى IL-4 في كل المجاميع المرضية سواء قبل العلاج او بعد المعالجة مقارنة مع مجموعة السيطرة بمعدل 243.9 ± 19.66 وكان اعلى ارتفاع له في مجموعة قبل العلاج لسرطان المبيض بمعدل 319.8 ± 42.33 pg/ml وسرطان الثدي بمعدل 314.93 ± 22.75 pg/ml ، كذلك ارتفع مستوى IL-6 في كل المجاميع المرضية مقارنة مع مجموعة السيطرة بمعدل 130.2 ± 9.87 pg/ml حيث سجل اعلى ارتفاع له في مجموعة قبل العلاج بالنسبة لسرطان المبيض بمعدل 440.81 ± 61.37 pg/ml وسرطان الثدي بمعدل 426.91 ± 57.13 pg/ml تلتها المجاميع الاخرى كما موضح في الشكل (12) ، وارتفع مستوى IL-8 في مجاميع قبل العلاج بالنسبة لسرطان المبيض بمعدل 286.12 ± 32.64 pg/ml وسرطان الثدي 214.31 ± 31.11 pg/ml وكذلك مجاميع المعالجة الاشعاعية

ان ارتفاع مستوى هرمون LH في الدم المريضة المصابات بسرطان الثدي والمبيض يعود الى زيادة انتاجه اثناء تطور الورم في حين وجد بان العلاج الكيميائي لم يؤثر على مستويات gonadotrophin المنتجة لهرمون LH في مرضى سرطان الثدي كما يسيطر LH على ان انتاج الاستروجين من خلال الدور الذي تلعبه مستقبلات هرمون LH في تحفيز انتاج الاندروجين المبيضي وللتنخلص من التأثير الضار لمستوى هرمون LH المرتفع فقد استخدمت وسائل لكبح الهرمون المحفز للهرمون اللوتيني لمنع وايقاف وظائف المبيض والذي يؤدي الى انخفاض في وظائف الغدة النخامية ووظيفة الاقناد وهذا ربما مايفسر انخفاض مستوياته بعد المعالجة الاشعاعية (31,32).

ويمكن تفسير الارتفاع الحاصل في مستويات هرمون الاكتفين A في المجاميع المرضية والانخفاض الحاصل في مستويات الانهيبين A الى الدور الذي يقوم به هرمون الاكتفين A حيث يقوم بتحفيز تحريرهرمون FSH وتنظيم انقسام الخلية ، انتشار الخلية والموت الخلوي وقد اكشف التعبير الجيني للهرمون في سرطان البروستات وسرطان القولون وسرطان الثدي لان الهرمون قادر على منع انتشار الخلية السرطانية وبالتالي منع تطور السرطان (33) بينما يفرز الانهيبين A في الاناث من الخلايا الغمدية (الحبيبية) للمبيض ولكن نمط الانهيبين يتغير خلال الدورة الشهرية (34) ويمكن من خلال قياس تركيز الانهيبين A,B الكشف عن الاورام السرطانية وخاصة سرطان المبيض لدى النساء حيث ان الاورام السرطانية تعمل على زيادة افراز هرمون الانهيبين B وتقليل من افراز الانهيبين A لذلك اقترح الباحثين طريقة للفحص يمكن من خلالها اعطاء نتيجة سريعة مفيدة قادره على اكتشاف انواع اخرى من سرطان المبيض (35).

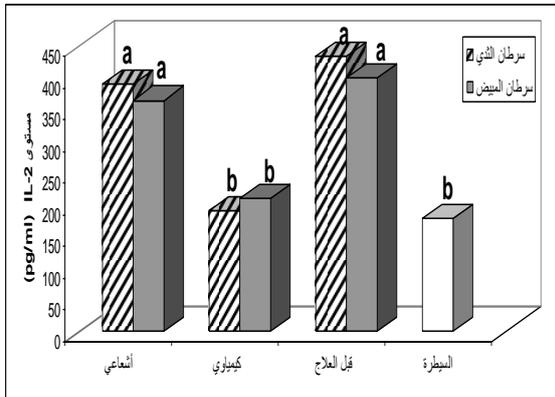
الكلوبيولينات المناعية

توضح النتائج في الشكل (7) ارتفاع مستوى الامينوكلوبيولين A (IgA) في مصل الدم في كل المجاميع المرضية مقارنة مع مجموعة السيطرة بمعدل 302.82 ± 41.11 mg/dl حيث سجل اعلى ارتفاع له في مجموعة العلاج الكيميائي بالنسبة لسرطان الثدي بمعدل 466.49 ± 23.44 mg/dl وتليها مجموعة العلاج الاشعاعي لسرطان المبيض بمعدل 411.14 ± 62.22 mg/dl ، في حين لم تسجل هناك فروق معنوية فيما بين مجاميع المعالجة الكيميائية والاشعاعية التي بدورها ارتفعت معنويا مقارنة بمجموعة قبل العلاج بالنسبة لسرطان الثدي بمعدل 366.39 ± 35.32 mg/dl وسرطان المبيض بمعدل 378.46 ± 76.32 mg/dl 0مخفض مستوى IgM في مجموعة قبل العلاج بالنسبة لسرطان الثدي بمعدل 126.43 ± 18.54 mg/dl ومجموعة سرطان المبيض بمعدل 124.25 ± 22.13 mg/dl مقارنة بمجموع السيطرة بمعدل 170.31 ± 23.16 mg/dl بينما لم تسجل اية فروق معنوية ما بين مجاميع المعالجة ومجموعة السيطرة كما موضح في الشكل (8) وارتفع مستوى IgG في مجموعة قبل العلاج بالنسبة لسرطان الثدي بمعدل 1720.88 ± 123.54 mg/dl

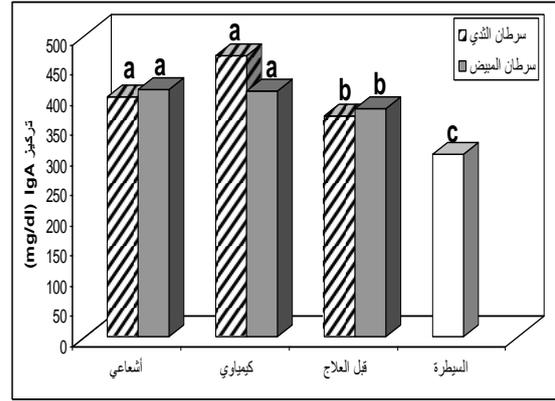
معنوية لمجموعة العلاج الكيميائي مقارنة مع مجموعة السيطرة بمعدل (134.52±31.73) pg/ml كما موضح في الشكل (14).

ان الارتفاع الحاصل في مستوى IL-2 يعود الان الاورام السرطانية تحفز من انتاجه والذي بدوره يقوم بتحفيز الاستجابة المناعية الخلوية في مرضى الاورام السرطانية ولكن يتعذر استخدامه سريريا لانه يثبط توليد الكلوبولين المناعي (IgG) (40) كما تقوم الخلايا السرطانية بالتحفيز على انتاج IL-4 اثناء زيادة نموها وانقسامها السريع ويحفز (IL-4) على انتاج Ige من خلايا B-cells خلال اتحاده مع مستلماته في خلايا الهدف وينظم تمايز الخلايا T-cells الى الخلايا المساعدة التائية الثانية Th2 والخلايا البائية على انتاج Ige ولكن في الاشخاص الذين ليس لديهم حساسية فان الانتزفيرون كما IFN- γ يمنع انتاج Ige من اللمفوسايت وتمنع تطور وانتاج مستعمرات الخلايا التائية المساعدة (41).

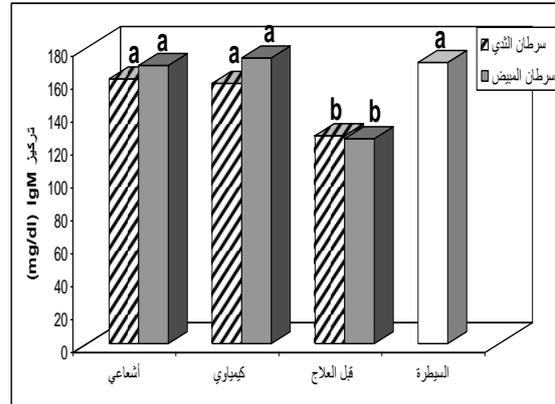
تعمل خلايا الاورام على انتاج IL-6 وهذا يمكن ان يعمل كعامل بيئي لمقاومة العلاج الكيميائي كما ان IL-6 يمكن ان ينتج بواسطة الافراز الذاتي لخلايا سرطان الثدي التي تمكثها من مقاومة المعاملة بالادوية لكن لا يؤثر على نموها ويحتمل ان تكون الخلايا المنتجة اكثر مقاومة للعلاج الكيميائي كما ان بعض خلايا الاورام قد تكتسب قدرة للتعبير وانتاج IL-6 كآلية وقائية ضد الادوية المحرصة للموت (42) ان المستويات العالية IL-6 تدفعنا لتقييم الارتباط المحتمل بين الارومات الليفية لنخاع العظم والسلوك العدواني المتزايد لخلايا الاورام الموجبة لمستقبل الاستروجين وهذا يفسر ارتفاع مستوى الاستروجين في مصل الدم لدى النساء المصابات بالسرطان وخاصة سرطان الثدي (43) .



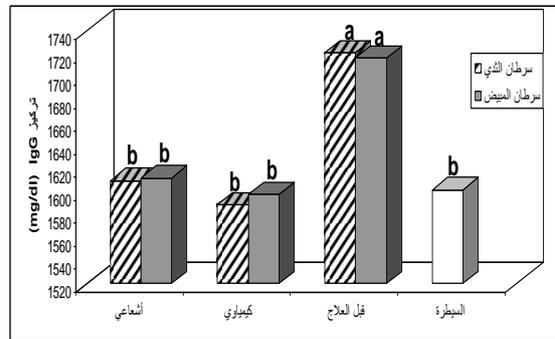
شكل (10) مستوى الانترلوكين IL-2 (pg/ml) لدى النساء المصابات بسرطان الثدي وسرطان المبيض مقارنة مع مجموعة السيطرة



شكل (7) مستوى الكلوبولين المناعي A (IgA) (mg/dl) لدى النساء المصابات بسرطان الثدي وسرطان المبيض مقارنة مع مجموعة السيطرة

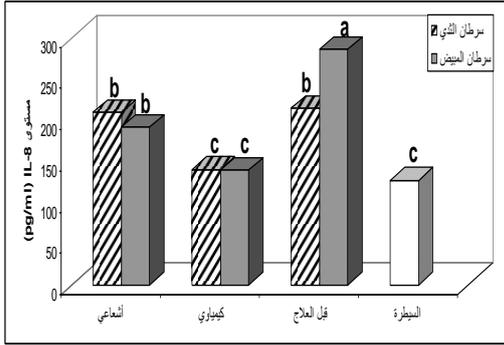


شكل (8) مستوى الكلوبولين المناعي M (IgM) (mg/dl) لدى النساء المصابات بسرطان الثدي وسرطان المبيض مقارنة مع مجموعة السيطرة

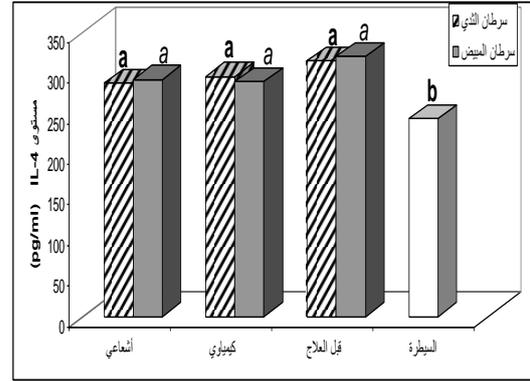


شكل (9) مستوى الكلوبولين المناعي G (IgG) (mg/dl) لدى النساء المصابات بسرطان الثدي وسرطان المبيض مقارنة مع مجموعة السيطرة

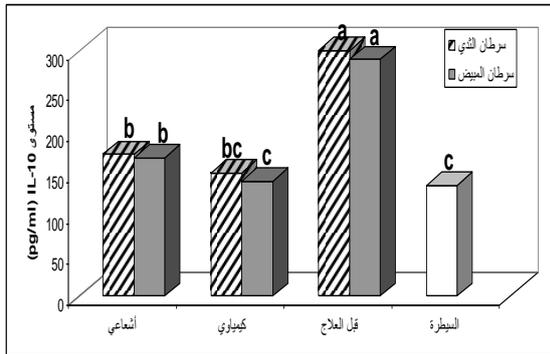
لسرطان الثدي بمعدل (209.14±21.53) pg/ml وسرطان المبيض بمعدل (191.66±17.42) pg/ml في حين لم تسجل اية فروق معنوية ما بين مجموعة العلاج الكيميائي مقارنة مع مجموعة السيطرة بمعدل (126.92±11.58) pg/ml كما موضح في الشكل (13) ، وارتفع مستوى IL-10 في مجاميع قبل العلاج بالنسبة لسرطان الثدي بمعدل (299.45±21.73) pg/ml وسرطان المبيض بمعدل (289.14±31.55) pg/ml وكذلك الحال بالنسبة للمعالجة الاشعاعية لسرطان الثدي بمعدل (172.62±26.74) pg/ml وسرطان المبيض بمعدل (168.82±29.33) pg/ml في حين لم تسجل اية فروق



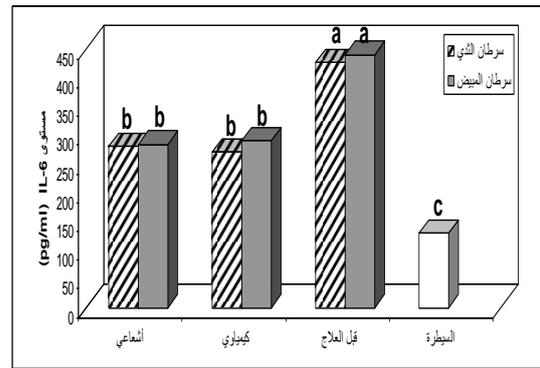
شكل (13) مستوى الانترلوكين IL-8 (pg/ml) لدى النساء المصابات بسرطان الثدي وسرطان المبيض مقارنة مع مجموعة السيطرة



شكل (11) مستوى الانترلوكين IL-4 (pg/ml) لدى النساء المصابات بسرطان الثدي وسرطان المبيض مقارنة مع مجموعة السيطرة



شكل (14) مستوى الانترلوكين IL-10 (pg/ml) لدى النساء المصابات بسرطان الثدي وسرطان المبيض مقارنة مع مجموعة السيطرة



شكل (12) مستوى الانترلوكين IL-6 (pg/ml) لدى النساء المصابات بسرطان الثدي وسرطان المبيض مقارنة مع مجموعة السيطرة

ان ارتفاع مستويات الانترلوكينات (IL-2,IL-4,IL-6,IL-8,IL-10) في النساء المصابات بسرطان الثدي والمبيض ربما يعود الى ان نمو الخلايا السرطانية يؤدي الى زيادة انتاج الانترلوكينات من قبل هذه الخلايا اضافة الى الخلايا المناعية المتخصصة وان الانتاج المتزايد واطلاقها يؤدي الى زيادة تركيزها في مصل الدم والذي يمكن ان يستعمل في تشخيص مراحل انتشار السرطان وخاصة الثدي والمبيض (5,6,8,16,17,18).

potency of chemotherapy . J. of Clin. Cancer Res. 14; 6515-6524.

6- Kong F., Liu J., Liu Y., Song B., Wang H., Liu W. (2010) Association of interleukin-10 gene polymorphisms with breast cancer in achinese population. J. of Exper. and Clin. Cancer Res. 29;72 p:1-7.

7-Guo, H.; Qiao, Z.; Zhu, L.; Wang, H.; SU, L. ; Lu, Y.; Cui , Y. ; Jiang , B.; Zhu, Q. and Xu , L. (2004) . Th1 / th2 cytokine profiles and their relationship to clinical features in patients following non myeloablative allogeneic stem cell transplantation . Am . J. hematomol, 75: 78-83.

8-Kozłowski L., Zakrzewska I., Tokajuk P. and Wostukiewies W. (2003) Concentration of interleukin -6 interleukin-8 and interleukin-10 in blood serum of breast cancer patient Roczniki Akademii medycznej Białymstoku V.(48);82-85

المصادر

1-Yaseen N.Y.(1990) Cytogenetic study of human colorectal cancer cell. ph. D. Thesis , Univ. Sheffield ,U.K

2-Takimoto N. H.and Calvo (2008) Principles of oncologic pharmacotherapy in Pazdur R., Wagman L.D., Comphausen K.A, Hoskina W.J.: Cancer management : Amultidisciplinary approach :11,ed

3-Allen D.G. White D.J. Hutshins A.N. Scury J.D. Tabrizi S.N. Garland S.M. and Arnes J.E.(2000) Progressive genrtic aberration detected by comparative genomic hybridization in cervical cancer :B. J. Cancer,83:1659-1663.

4- Jennifer L., Lee V., and Yee D.(1998) Interleukin-4 inhibits growth and induces apoptosis in human breast cancer cells . J.of Cancer Res.58; 4199-4205

5- Marlind J. Kasper M., and Trachsel E.(2008) Antibody mediated delivery of interleukin-2 to the stroma of breast cancer strangly Enhancers the

- A.I.and Lmboden J.B.; McGraw- Hill,USA P:221-223
- 23-Crus J.and Lewis R.(2000) Atlas of immunology CRC press LLC ,USA P:107-413
- 24- الراوي ، خاشع (1989) مدخل الى الاحصاء . دار ابن الاثير للطباعة والنشر ، جامعة الموصل
- 25-Glenn ,D. Braunstein, B. D. Johnson, Frank Z. Stanczyk, V. Bittner, Sarah L. Berga, Leslee Shaw,T. Keta Hodgson, Maura Paul-Labrador, Ricardo Azziz, and C. Noel Bairey Merz,(2008) , Relations between Endogenous Androgens and Estrogens in Postmenopausal Women with Suspected Ischemic Heart Disease , (J Clin End.Met. 93:4268– 4275,
- 26-Susan, R. Davis, Glenn ,D. Braunstein., A. L .Hirschberg, C. Rodenberg,., S. Pack, H. Koch,., A. Moufarege, and J. Studd, ,(2008) Testosterone for Low Libido in Postmenopausal Women Not Taking Estrogen, Eng. J. Med 359;19
- 27-Ho, C. C. K, Rohaizak ,M, Zulkifli, S. Z, Siti-Aishah, M .A, Nor-Aini ,U, Sharifah-Noor-Akmal, S. H , (2009) , Serum sex hormone levels in pre- and postmenopausal breast cancer patients , Sin. Med. J.; 50(5): 513-518 .
- 28-Ja Young Cho, Hee-Jung Kim, Jong-Won Lee, Jong-Han Yu, Beom-Suk Koh, On Vox Yi, Byung-Ho Son, and Sei-Hyun Ahn, (2010), Hormonal Changes during Extended Letrozole Treatment after Completion of 5 Years of Tamoxifen in Premenopausal Patients with Breast Cancer who Became Postmenopausal, *J Breast Cancer* 2010 December; 13(4): 375-81 DOI: 10.4048/jb
- 29- Alam H., Weck H., and Maizels E., (2009) Role of the phosphatidylinositol-3- Kinase and extra cellular regulated kinase path ways in the induction of hypoxia – inducible factor (HIF-1) activity and the HIF-1 Target vascular endothelial growth factor in Ovarian granulose cells in response to follicle stimulating hormone .J. Endo.150; 915-928.
- 30-Radu A., Pichon P., Camparo M., Antone Y., and Ghi N. (2010) Expression of follicle-stimulating hormone receptor in tumor blood vessels, Eng. J. med. 363:1621:1630
- 31-Powell, B .L, Piersma, D, Kevenaar, M.E, van Staveren, I.L, Themmen, A.P, Iacopetta,B.J, Berns, E.M (2003), Luteinizing hormone signaling and breast cancer: polymorphisms and age of onset. J Clin. End. Met. 88:1653–1657.
- 32-Themmen, A .P., and Huhtaniemi, I .T, (2000), Mutations of gonadotropins and gonadotropin receptors: elucidating the physiology and pathophysiology of pituitary-gonadal function. Endocr Rev 21:551–583.
- 33-Deli A., Kreidl E., Santifaller S., Trotter B., Seir K., Berger W., Hermann R., Dara R., and Grusch M.(2008) Acticins and activin antagonists in hepatocellular carcinoma .Word J. Gastroen Terol. 14(11) p:1699-1709
- 34-Hages F., Hall J., Doepple P., and Crowely W. (1998) Differential control of gonadotropins section
- 9-Rainey W.E., Sawetawan C., McGee E.A., Bird I.M.,and Carr B.R.(1996) Human ovarian tumor cells :apotential model for thecal cell steroidogenesis . J.of Clin.Endo. Meta. 81:257-263.
- 10-Dunfield L.D.,Dwyer E.J. and Nachting M.W.(2002) TGF beta induced smad singnalling remains intact in primary human ovarian cancer cells .Endocrinology 143 :1174-1181.
- 11-Lizano M.,and Garcia A(1997) Molecular variants of HPV types 16-18 and 45 in tumors of uterine cervix in Mexico.Gac.Med.Mex.,133:43-48.
- 12-Nanda R., Ademuyiwa F., Sveen L., Fackenthal J., Cumming S, and Schumm L.(2005)Genetic testing in an ethnically diverse cohort of high-risk women: a comparative analysis of BRCA1 and BRCA2 mutations in American families of European and African ancestry. JAMA, 294(15):1925-1933.
- 13-Shaaban, A.M.; O'Neill, P.A.; Davies, M.P.; Sibson, R.; West, C.R.; Smith, P.H. and Foster, C.S.(2003). Declining estrogen receptor-beta expression defines malignant progression of human breast neoplasia. Am J Surg Pathol., 27(12):1502-1512.
- 14-Marchbanks, P.A.; McDonald, J.A.; Wilson, H.G. and Weiss, L.K. (2002). Oral contraceptives and the risk of breast cancer.N Engl J Med . 27 (26): 2025-2032 .
- 15- Chu S., Rushdi S., Zumpe E., Mamers P, Healy D., Burger H.,and Fuller P.(2002)FSH-regulated gene expression profiles in ovarian tumors and normal ovaries .Molecular Human Reproduction 8:426-433.
- 16- Owens O.,Taggart C.,Wilson R., Walker J., Mckillop J., and Kennedy J.(1993) Interleukin-2 receptor and Ovarin Cancer .Br. J. Cancer 68,364-367.
- 17- Bushley A., Ferrell R., McDuffie K., Terada K., Carney M., Thompson P., Wilkens L., Tung K., Ness R., and Goodman M (2004) Polymorphisms of interleukin IL-1 α ,IL-1 β ,IL-6 ,IL-10 ,and IL-18 and the risk of Ovarian Cancer .J.of Gynecology Oncology 95,672-679.
- 18-Shahzad M., Arevalo J., Armaiz N., Chunhua L., Stone R., Smith M., Jennings N., Miller J., Mejia P., Cole S., and Sood A.(2010) Stress effects on fosb-and interleukin-8 driven ovarian cancer Growth and metastasis .J. of Bio. Chem.. V(285) N.46 PP:35462-35470.
- 19-Lenton E., Meal L. and Su; aiman R.(1982) Plasma concentrations og human Gonadotropin from the time of Implantation until the second week of pregnancy .Fertility and Sterility 37,pp773-778.
- 20-Tietz N.(1995) Clinical Guide to Laboratory Tests ; 3rd Edition.
- 21-Vitt U., Kloosterboer H., Rose U., Mulders J., Kiesel P., Bete S., Nayudu P.(1998) Isoforms of human recombinant follicle stimulating in vitro .Biol. Reprod. 59,854-861.
- 22-Lowell C.(2001) Clinical Laboratory Methods for detection of antigens and antibodies in ;Medical immunology .10th ed. Parslow T.G., Stites D.P.,Terr

- Cervical Cancer Cases and control .Cancer Res.50 :7815-7819.
- 40-Gottlieb D.J., Prentic H.G., Heslop H.E., Bello C.,and Brenner M.K.(1992) IL-2 infusion abrogates humoral immune responses in humans .Clin. Exp. Immuno.J. 87(3):493-498
- 41-Ruscetti F.W. and Oppenheem J.J.(2001) Cytokines. In Medical immunology, 10th ed. Parslow T.G., Stites D.P.,Terr A.I.and Lmboden J.B.; McGraw- Hill,USA:156-161
- 42- Conze D., Weiss L., Regen P., Bhushan A.,Weaver D., Johnson P.,and Rincon M.(2001) Autocrine production of Interleukin -6 causes multidrug resistance in Breast Cancer cells .Cancer Research 61,8851-8858.
- 43- Sasser A., Sullivan N., Studebaker A., Hende L. Axel A. and Hall B.(2007) Interleukin -6 is apotent growth factor for ER- α -positive human breast cancer . Faseb J.Vol.21 ; 3763-3770.
- in human endocrine role of inhibin . J. Clin. End. Meta.(83) p:1835-1841
- 35-Robertson D., Stephenson T., Pruyers E., Burger H., Mc Cloud P., and Tsigos A.(2002) Inhibins / Activins as diagnostic markers for ovarian cancer .Mol. Cell Endo. (3):97-103
- 36-Goldsby R. Kindt T. ,and Osborne B. (2003) Immunology 5th ed. W.H.Freeman Company London pp:174-175,499-510.
- 37-Benjamini E., Coico R., and Sunshine G.(2000) Immunology A short course 4th ed. Wiley – liss New york pp: 7-11,147-166,229-247.
- 38-Roitt I.,Brostoff J. and Male O. (2001) Immunology 6th ed. Mosby ,London pp:54-61 ,289-296.
- 39-Mann V., Lao S., and Brens M(1997) Occurrence of IgA and IgG Antibodies to select peptides Representing human papillomavirus type 16 among

Study of The changes in Sexual hormones levels and a number of immune parameters of Women with Brest Cancer and Ovary Cancer

Mousa Jasim Mohammed AL-Humesh

Dept. of Biology , College of Science , Tikrit University , Tikrit , Iraq

(Received: 15 / 5 / 2012 ---- Accepted: 4 / 6 / 2012)

Abstract

This research has been applid on (122) blood taken from women with breast cancer and ovary cancer . Those Patient women are frequent patients from state hospitals and from out –patient clinics in Salah-AL-Deen and Kirkuk governments in average of (76) Samples of breast cancer and (46) Samples of Ovary cancer dating from 1/7/2010 to 1/2/2012.

The Samples have been divided in the above two groups depending on the kind of therapy ,in to three sub-groups : the sub-group of patient who did not submit to therapy ,the sub-group of patient who submitted to chemical therapy ,the sub-group of patients who submitted to radiation therapy . Then the results were compared with (25) blood samples of intact women as a control group.

The Sexual hormones levels such as , Estrogen ,Progesterone,FSH,LH, Activin A,Inhibin A) has been estimated. Besides, The levels of three amino globulins have been also estimated (IgA,IgM,IgG) as well as ,the levels of interleukins have been estimated (IL-2,IL-4,IL-6,IL-8,IL10).

The results showed an increase in the hormones of estrogen, progesterone ,FSH,Activin A levels in all groups as compared to the control group.More over ;the hormone level of LH has lowered in both groups of chemical and radiation therapy as compared to controle group . As for Inhibin A hormone ,there were no slight differences noticed among the sub-groups as compared to control group,but its level has lowered before therapy .

The levels of IgA have increased in all sub-groups as compared to control group, while the levels of IgM have lowered in all sub-groups as compared with control group except the sub-group of Ovary cancer which was submitted to chemical and radiation therapy . As for IgG , there were no slight differences noticed among the sub-groups which were submitting to both chemical and radiation therapy as compared with control group. While the IgG levels have risen in all sub-groups before therapy .

All the levels of the examined interleukins (IL-2 ,IL-4 ,IL-6 ,IL-8 ,IL-10) have increased in all the sub-groups as compared to control group.