SEBHA UNIVERSITY JOURNAL OF JOURNAL OF MEDICAL SCIENCES VOL.18 NO.3 2023
DOI: 10.51984/JOMS.V18I3.2823

مجلة جامعة سبها للعلوم الطبية
Journal of Medical Sciences

Journal homepage: www.sebhau.edu.ly/journal/index.php/joms

دراسة العلاقة بين مستويات CA 15.3 و بروتين سي التفاعلي CRP لدى مرضى سرطان الثدي بعد العلاج الكيماوي وعلاقتها بالخصائص السريرية المرضية

*ابوبكر حامد علي و وجدان المبروك و هالة عبد الرحمن و سالمة ابوعريضة

قسم التقنية الحيوية ، كلية العلوم ، جامعة سبها، ليبيا

الملخص

يعتبر سرطان الثدي من أحد السرطانات الغازية والأكثر حدوثاً والمسبب الثاني للوفيات عند النساء في العالم، هدفت هذه الدراسة لتقدير مستويات بروتين CA15.3 وبروتين سي التفاعلي CRP لدى مرضى سرطان الثدي المترددين على مركز علاج الأورام سبها ودراسة العلاقة بينهما وكذلك دراسة العلاقة بين العلامات والخصائص السريرية للمرضى، أجريت هذه الدراسة على عدد 46 سيدة منهم 23 سيدة مصابة بسرطان الثدي من المترددات على المركز و 23 سيدة غير مصابات بسرطان الثدي أخذت كمجموعة ضابطة. وأوضحت النتائج المتحصل عليها بعد تحليلها إحصائيا بأن أعلى فئة عمرية في هذه الدراسة هي (41-50 سنة) بنسبة 60.86 % ، و تم قياس مستويات بروتين CA15.3 باستخدام جهازE411Cobas وكانت نتائج اختبار T لمستويات بروتين CA15.3 عند مستوى الدلالة P<0.05 و كانت القيمة P=0.717و كذلك تم قياس بروتين CRPباستخدام جهاز Vitalو كانت نتائج اختبار T لمستويات بروتين CRP P=0.424 و هذا يدل علي عدم وجود فروق معنوية ذات دلالة إحصائية بينهما و نستنتج من هذه الدراسة بأنه لا توجد علاقة بين بروتينCA15.3 وCRP بعد العلاج الكيماوي.

الكلمات المفتاحية:

العلاج الكيميائي
بروتين CA15.3
بروتين CRP
علاج الأورام
سرطان الثدي

Study of the Relationship between CA 15.3 Levels and C - reactive protein (CRP) in Breast Carcinoma after Chemotherapy and its Relation to Clinical and Pathological Characteristics

*Abubaker Ali, Wejdan Almabrouk, Hala Algaddafi , Salama Bouarida

Biotechnology Department, Science collage, Sebha University, Libya

A B S T R A C T

Breast cancer is one of the invasive and most frequent cancers and the second cause of death in women in the world. This study aimed to estimate the levels of CA15.3 protein and C-reactive protein (CRP) in breast cancer patients who attending to the Sebha Oncology Centre and to study the relationship between them, as well as to study the relationship between signs and characteristics. The clinical study of patients and the study were conducted on 46 women, including 23 women with breast cancer who attended the Centre, and 23 women Healthy volunteers, whichwere taken as a control group. The results obtained after statistical analysis showed that the highest infection rate was in the age group of 41-50 yearsa rate of 60.86%. The level of CA15.3 protein was measured using the Cobas E411 device, and the results of the T test for the levels of CA15.3 protein were at the level of significance P<0.05 and the P- value was = 0.717 , as well as the CRP protein was measured using the Vital device, and the results of the T test for the levels of CRP protein were P = 0.424 .This indicates that there are no statistically significant differences between them, and we are concluding that there is no relationship between CA15.3 protein and CRP after chemotherapy in this study.

Keywords:

Chemothrapy
CA15.3 Protein
CRP Protein
Onclogy
Breast Cancer

المقدمة

*Corresponding author:
E-mail addresses: Abu.Ali@sebhau.edu.ly, (W. Almabrouk) wejd.alkalil@fsc.sebhau.edu.ly
, (H. Algaddafi) hala.abdulrahman@fsc.sebhau.edu.ly, (S. Bouarida) salm.omar@fsc.sebhau.edu.ly

Article History : Received 17 July 2023 - Received in revised form 25 September 2023 - Accepted 02 October 2023

يعتبر سرطان الثدي من السرطانات الغازية و الأكثر حدوث عند النساء في العالم بمختلف الأعمار، حيث يشكل حوالي 25 % من نسب السرطانات الغازية التي تصيب النساء و حوالي 16 % من مجموع أنوا ع السرطانات، و تسببت بحدوث الوفاة ل 521907 أمرآة حول العالم في عام 2012 [1] ،

و هذا الارتفاع المتزايد للمرض وكثرة الوفيات أصبح يأخذ اهتمام كبير من طرف منظمة الصحة العالمية من اجل القضاء علي مرض سرطان الثدي[2] ، و حيث أن كل سيدة من 8 سيدات معرضة للإصابة بسرطان الثدي في فترة ما من حياتها، وتتركز أعلى مستويات الإصابة بسرطان الثدي في الدول المتطورة لأسباب وراثية و بيئية، وعلى مدار العشر سنوات الماضية زادت حالات الإصابة بسرطان الثدي في منطقة الشرق الأوسط وشمال أفريقيا، حيث بلغت نسب الإصابة بهذا المر ض ثلث الأمراض السرطانية الأخرى [3].

ويعرف سرطان الثدي بأنه نمو غير طبيعي للخلايا المبطنة لقنوات الحليب او فصوص الثدي، وسرطان الثدي احد الأورام الخبيثة الشائعة ، وغالبا يتكون الورم في قنوات نقل الحليب وأحيانا في الفصوص و جزء بسيط في بقية الأنسجة [4] ، و يمكن أن يغزو ويتلف النسيج الطبيعي وتتطور الإصابة أكثر عندما يصل إلى الأوعية اللمفاوية التي تنقل السوائل والخلايا المناعية من و الى الثدي او إلى مجري الدم و هكذا، مما يسمح بانتشار السرطان إلى أماكن أخرى أبعد في الجسم [5] .

وبروتين CA 15-3 من البروتينات التي يتم إطلاقه في مجرى الدم عن طريق سرطان الثدي وأنواع مختلفة من السرطان وحتى بعض الحالات الحميدة (غير السرطانية) ، و هو واحد من عدة مواد مصنفة كواسمات للورم ، والتي قد تزداد مع تقدم الورم الخبيث و تنخفض كلما أصبح الورم أصغر استجابة لعلاج السرطان ، ويعتبر من أحد علامات الورم العديدة المستخدمة لمراقبة الأشخاص المصابين بسرطان الثدي في المرحلة الرابعة المعروف أيضا باسم سرطان الثدي النقيلي بينما يستخدم بعض أطباء الأورام المتخصصين الذين يعالجون السرطان الاختبار كطريقة لاكتشاف تكرار الإصابة بسرطان الثدي [6] .

اما بالنسبة لبروتين CRP يعتبر من البروتينات التهابية المتفاعلة في المرحلة الحادة حيث يتم تصنيعه في خلايا الكبد استجابة للسيتوكينات التي يتم إطلاقها من الكريات البيضاء داخل البيئة الدقيقة للورم [7] ، وهو نو ع من بروتينات الطور الحاد التي تزداد معدلاتها في الدم من 50 - 1000مرة عن مستواها الطبيعي في مختلف الأمراض الالتهابية الحادة والمزمنة والأمراض السرطانية ، وله دور في المساعدة على التخلص من المركبات السمية ذاتية المنشأ المتحررة من النسج المتنخرة لأي سبب كان و يعمل عمل الأضداد أي يبدأ بالبلعمة والتهام الخلايا الغريبة وانحلاله [8].

اجريت دراسة قام بها Elshabraw وآخرون في عام 2012 لدراسة العلاقة بين المستويات المتداولة من بروتين سي التفاعلي ومعايير تحليل الدم المختلفة بالإضافة إلى مستوى دلالات الأورام المختلفة منها مرض سرطان الثدي على 10 أفراد أصحاء و97 مريضا يعانون من أنواع مختلفة من الأمراض بما في ذلك الفشل الكلوي وأمراض القلب والأوعية الدموية وسرطان الخلايا الكبدية وسرطان الغدد الليمفاوية وسرطان الرئة والقولون والأوعية الدموية سرطان المثانة وسرطان المبيض وعنق الرحم و سرطان الثدي و وجدت أن CRP مرتبط بحالات الفشل الكلوي وأمراض القلب والأوعية الدموية حيث كانت علامات الورم المحددة المدروسة عالية بشكل ملحوظ في سرطان الخلايا الكبدية ، سرطان الغدد الليمفاوية ، سرطان الرئة و سرطان الثدي.[9] .

دراسة اخرى قام بها Villasenor و آخرون في عام 2014 والتي تم فيها قياس تركيزات CRP باستخدام مقايسة التلألؤ الكهربائي عالي الحساسية لمرضى سرطان الثدي بعد التشخيص والعلاج من المرض و كانت النتائج قد أظهرت ارتفاع مستوياته في مرضى سرطان الثدي وهذه قد تكون حالة الالتهاب الحاد (CRP) عبارة عن علامة بيولوجية مستقلة مهمة للبقا ء على قيد الحياة على المدى الطويل في الناجين من سرطان الثدي [10].

دراسة ثالثة قام بها Shao و آخرون في عام 2015 والتي تم فيها قياس مستويات تركيز مصل CEA و CA 15-3 في المصل لمجموعه 432 مريض بسرطان الثدي، و تم تحليل ارتباط مستويات واسمات الورم بالمتغيرات الإكلينيكية و كانت النتائج قد أظهرت مستويات مصل مرتفعة ل 47 مريضا [11].

و كما أجريت دراسة أخرى في عام 2015 بواسطة Asegankar و آخرون حول ارتباط بروتين سي التفاعلي CRP بمخاطر الإصابة بسرطان الثدي، والتي اجرى فيها تحليل تلويا ل 8 مجموعات و 7 دراسات لتقييم دور CRP في التنبؤ بمخاطر الإصابة بسرطان الثدي، من بين 15 دراسة أظهرت دراستان ارتباطا سلبيا غير مهم إحصائيا بين تغير وحدة واحدة في بروتين سي التفاعلي وسرطان الثدي بينما أظهرت الدراسات المتبقية ارتباطا إيجابيا في مستوى بروتين سي التفاعلي ينتج عنه زيادة بنسبة 16 % في حالة سرطان الثدي و التي لاحظوا خلالها وجود علاقة بين CRPوسرطان الثدي [7].

وفي عام 2019 قام Preet وآخرون في دراسة شملت مائتين واثنين وأربعين مريضا بسرطان الثدي حيث كانت النتائج المتحصل عليها هي الحصول على مستويات مرتفعة من بروتين سي التفاعلي بين المصابين مقارنتها بالحالات الطبيعية والذي يشير بشكل كبير بزيادة خطر الإصابة بسرطان الثدي [12].

نظرا لما أشارت إليه العديد من الدراسات العالمية و المحلية في الآونة الأخيرة على السرطانات وخاصة سرطان الثدي [[14,13، وحيث ثبت إن الكشف المبكر من أهم استراتيجيات الوقاية الثانوية من الأمراض [20]، كان الهدف من هذه الدراسة التعرف على مستويات CA15.3 و CRP لمرضي سرطان الثدي المترددين على مركز تشخيص و علاج الأورام بمدينة سبها و كذلك دراسة العلاقة بين CA15.3 و CRP و ارتباطها بالخصائص السريرية.

المواد وطرق العمل

أجريت هذه الدراسة في قسم التقنيات الحيوية ومركز تشخيص وعلاج الأورام سبها في الفترة مابين (28/8/2022) إلى (29\10\2022) على عدد 46 عينة منهم 23 سيدة مصابة بسرطان الثدي من المترددات على مركز تشخيص وعلاج الأورام سبها، و تراوحت أعمارهن بين (21 - 60) سنة و عدد (23) سيدة غير مصابة بسرطان الثدي وذلك بعد التأكد

من سلامتهم من الإصابة بالمر ض بإجراء بعض الفحوصات المهمة عليهم مثل الفحص البدني و اختبارات الدم و البول ، وتم ملء الاستبيان الخاص بالدراسة بموافقة المرضى .

طريقة قياس مستويات CA15.3 في المصل باستخدام جهاز COBAS E411

تم قياس مستويات CA15.3 في المصل بواسطة جهاز Cobas E 411 بتقنية Electrochemiluminescence حيث كان المعدل الطبيعي ل CA15.3 في المصل Up to 30 ML/L .

في هذا الاختبار تم تفاعل المستضد في 20 ميكرولتر من العينة المخففة مسبقا وهو جسم مضاد أحادي النسيلة - محدد حيويا، وجسم مضاد أحادي النسيلة - CA 15.3 محدد بمركب الروتينيوم لتشكيل معقد الشطيرة، و بعدها نم إضافة الجسيمات الدقيقة المطلية بالستبرتافيدين ليصبح المركب مرتبطا بالمرحلة الصلبة عن طريق تفاعل البيوتين والستبرتافيدين ، وثم سحب خليط التفاعل إلى خلية القياس حيث تم التقاط الجزيئات الدقيقة مغناطيسيا على سطح القطب، و تم بعد ذلك إزالة المواد غير المربوطة باستخدام Procell / ProCell ، لكي يؤدي تطبيق جهد على القطب الكهربائي إلى انبعاث مضيء كيميائي و تم قياسه بواسطة مضخم ضوئي، ومن ثم تم تحديد النتائج عبر منحنى المعايرة [15].

قياس مستويات CRP في المصل باستخدام جهاز Vital

تم قياس مستويات البروتين سي التفاعلي بتقنية جهاز Vital في المصل.

المعدل الطبيعي لتركيز ن CRP Up to 5 mg /dl .

هو نو ع من التحاليل الكمية التي تستخدم لقياس العكارة لقياس البروتين C التفاعلي في مصل او بلازما الإنسان، و تتراكم جزيئات اللاتكس المطلية ب CRP الخاص المضاد للإنسان عند خلطها مع عينات تحتوي على CRP ، و يؤدي التراص إلى حدوث تغيير في الامتصاص اعتمادا على محتويات CRP لعينة المريض التي يمكن قياسها عن طريق المقارنة من جهاز معايرة لتركيز. CRP [16].

التحليل الإحصائي

تم تحليل العينات إحصائيا باستخدام برنامج إحصائي PSPP حيث تم حساب المتوسط الحسابي والانحراف المعياري لجميع مجاميع الدراسة، وتم استخدام اختبار T لمعرفة الفروق المعنوية للمتغيرات بين مجاميع الدراسة وتم اعتماد القيمة الاحتمالية عند. 0.05 .

النتائج

تقسيم عينات الدراسة حسب الفئات العمر :

جدول رقم 1. يوضح تقسيم عينات الدراسة حسب الفئات العمرية لمجموعة مرضي سرطان الثدي

الفئة العمرية	العدد	النسبة
21-30 سنة	2	%8.69
31-40 سنة	0	%0
41-50 سنة	14	%60.86
51-60 سنة	7	%30.43

من الجدول رقم (1) والذي يوضح توزيع عينات الدراسة حسب الفئات العمرية، حيث لاحظنا أن أعلى نسبة كانت 60.86 % وهي للفئة الثالثة 41- 50 سنة أما أقل نسبة كانت 8.69 % وكانت للفئة الأولى 21- 30 سنة، بينما لوحظ عدم وجود عينات في الفئة الثانية 31-40 سنة، في حين أن الفئة الرابعة 51-60 سنة كانت بنسبة 30.43 % .

جدول رقم 2. يوضح المتوسط الحسابي والانحراف المعياري لبعض الخصائص السريرية لمجموعة سرطان الثدي

الخصائص السريرية	مجموعة مرضى سرطان الثدي			
	المتوسط الحسابي	الانحراف المعياري	اقل قيمة	اكبر قيمة
العمر (سنوات)	47.87	8.00	28	60
فترة الإصابة	3.43	2.19	1	9
حجم الورم	6.66	9.49	0.12	45
درجة الورم	2.39	0.50	2	3
مرحلة الورم	2.83	1.27	1	5

من خلال الجدول رقم (2) لاحظنا بأن المتوسط الحسابي للأعمار 47.87 و الانحراف المعياري 8.00 وفي هذه الدراسة كانت قيمة المتوسط الحسابي 3.43 والانحراف المعياري لفترة الإصابة 2.19 و كانت قيمة المتوسط الحسابي لحجم الورم 6.66 و الانحراف المعياري 9.49 اما بالنسبة للمتوسط الحسابي لدرجة الورم كان 2.39 والانحراف المعياري 0.50 وكانت قيمة المتوسط الحسابي لمرحلة الورم كان (2.83) وقيمة الانحراف المعياري 1.27 .

جدول رقم 3 . يوضح المتوسط الحسابي والانحراف المعياري للمؤشرات الحيوية لمجموعة مرضي سرطان الثدي و المجموعة الضابطة

المؤشرات الحيوية	مجموعة مرضي سرطان الثدي		المجموعة الضابطة		P.Value
	المتوسط الحسابي	الانحراف المعياري	المتوسط الحسابي	الانحراف المعياري	
CA15.3 (ML / L)	15.46	9.12	14.4	7.36	0.717
CRP (Mg /dl)	2.70	2.38	3.28	2.78	0.424

من الجدول رقم (3) أتضح بان المتوسط الحسابي لمستويات بروتين CA15.3(15.46) والانحراف المعياري (9.12) لمرضى سرطان الثدي ، بينما كانت قيمة المتوسط الحسابي لمستويات بروتين CA15.3 لمجموعة السيطرة (14.4)، وبينما كانت قيمة الانحراف المعياري لمجموعة السيطرة (7.36) ،وأن المتوسط الحسابي لمستويات بروتين CRP لمجموعة مرضى سرطان الثدي (2.70) والانحراف المعياري (2.38) وكانت قيمة المتوسط الحسابي لمستويات بروتين CRP لمجموعة السيطرة (3.28) وقيمة الانحراف المعياري (2.78) وهذا يدل علي عدم وجود فروق معنوية عند مستوي الدلالة $p<0.05$.

المناقشة

يعتبر سرطان الثدي بأنه نمو شاذ للخلايا، وهذه الخلايا تبدأ في الانقسام بشكل خارج عن السيطرة مما يؤدي إلي تشكل الورم، و يمكن أن يغزو ويتلف النسيج الطبيعي وتتطور الإصابة أكثر عندما يصل الى الأوعية اللمفاوية التي تنقل السوائل والخلايا المناعية من والى الثدي او إلى مجري الدم وتصبح خبيثة عندما يكون ورم الثدي سرطاني فيمكن مما يسمح بانتشار السرطان الى أماكن أخرى أبعد في الجسم [17،15] ويمكن الكشف عنه باستخدامه بعض الدلالات الورمية والتي تعتبر بروتينات تكون موجودة في الخلايا السرطانية ومن هذه البروتينات بروتين CA15.3 الذي يتم استخدامه للكشف المبكر عن سرطان الثدي او متابعة الاستجابة للعلاج [18] .

و من نتائج الجدول رقم (1) والذي يوضح توزيع عينات الدراسة حسب

الفئات العمرية ، حيث لاحظنا إن أعلى نسبة إصابة بسرطان الثدي كانت في الفئة العمرية (41- 50 سنة) بنسبة 60.86 % ، وهذا يدل على إن أكثر الأعمار إصابة بسرطان الثدي هي الأعمار المتقدمة والذي يتوافق مع دراسة البصير،2015 و التي أكد فيها بإن خطر الإصابة يزداد مع تقدم العمر وان هذا التقدم يعطي الفرصة والوقت الكافي لتعرض لمسببات الأمراض وخاصة السرطان [15].

و أما بخصوص الجدول رقم (2) والذي يوضح المتوسط الحسابي والانحراف المعياري للعلامات و الخصائص السريرية للمرضى وقد تبين من خلاله ان هناك تباين في نمو الورم بشكل كبير وهذا يتوافق مع دراسة قام بها Shao et al., 2015 حيث وجد المتغيرات الإكلينيكية من نمو وحجم الورم مرتفعة قبل الجراحة، نظراً لأن المستويات المرتفعة من CA 15.3 و CEA كانت مرتبطة بحجم الورم بشكل كبير [11] ,[19].

و من نتائج الجدول (3) في هذه الدراسة و الذي يوضح المتوسط الحسابي والانحراف المعياري لمستويات بروتين CA15.3 و CRP لمرضى سرطان الثدي و المجموعة الضابطة وكذلك نتائج قيمة P-Value ، فقد كان المتوسط الحسابي و الانحراف المعياري لبروتين CA15.3 هو (9.12±15.46) لمرضى سرطان الثدي ، بينما كانت قيمة المتوسط الحسابي والانحراف المعياري لمستويات بروتين CA15.3 للمجموعة الضابطة هي (14.4±7.36) و قيمة P-Value = 0.717 ، و بخصوص المتوسط الحسابي والانحراف المعياري لمستويات بروتين CRP لمجموعة مرضى سرطان الثدي كان (2.70±2.38) وبينما المتوسط الحسابي و الانحراف المعياري للمجموعة الضابطة هو (3.28±2.78) وقيمة P-Value = 0.424، و هذا يدل علي عدم وجود فروق معنوية عند مستوي الدلالة P >0.05 وهذا لا يتوافق مع دراسة قام بها Villasenor et al., 2014 لمرضى سرطان الثدي بعد التشخيص والعلاج من المرض ، حيث وجد في نتائج الدراسة ارتفاع مستوياته في مرضي سرطان الثدي الالتهاب الحاد (CRP) [10]، وكذلك لا يتوافق مع دراسة قام بها Asegankar et al., 2015 والذي أوضح بأن وجود علاقة بين سرطان الثدي وCRP [7] ، وكذلك لا تتوافق مع دراسة قام بها Elshabrawet al., 2012 حيث وجد أن CRP مرتبط بحالات الفشل الكلوي وأمراض القلب والأوعية الدموية حيث كانت علامات الورم المحددة المدروسة عالية بشكل ملحوظ في سرطان الخلايا الكبدية ، سرطان الغدد الليمفاوية ، سرطان الرئة و سرطان الثدي [9] ، و سبب عدم التوافق مع هذه الدراسات الثلاثة ربما يرجع لأن تم قياس بروتين CRP وبروتين CA15.3 لمجموعة المرضى سرطان الثدي المترددين علي مركز علاج الأورام في سبها بعد العلاج الكيماوي.

شكرو تقدير

نتقدم بجزيل الشكر لإدارة مركز تشخيص و علاج الأورام سبها على موافقتهم لإجراء هذه الدراسة والى جميع العاملين بالمركز و كذلك للسيدات المتبرعات بالدم.

قائمة المراجع

[1]- Ferlay, J., Soerjomataram, I., Dikshit, R., Eser, S., Mathers, C., Rebelo, M., ... & Bray, F. 2015. Cancer incidence and mortality worldwide: sources, methods and major patterns in GLOBOCAN 2012. International journal of cancer, 136(5), E359-E386.

[2]- شدمي ، رشيده .2015. واقع الصحة النفسية لدى المرآة المصابة بسرطان الثدي ، جامعة ابي بكر بلقايد تلمسان - كلية العلوم الإنسانية والعلوم الاجتماعية .قسم علم النفس وعلوم التربية الجزائر

[3]- فؤاد، حسام. 2016.أورام الثدي، مجلة العربي الكويت ،نوفمبر،العدد،"144"

[4]- المنشاوي ، علي حسن و شموط ، انور.2015. تكوين الثدي مجلة الأطباء.

[5]- حسين ، فتحي مسعود والعبيدي ، سالم فرج(2016) ، توزيع الجغرافي لمرض السرطان في مدينة البيضاء والمناطق

[6]- Duffy, M. J., Evoy, D., & McDermott, E. W. 2010. CA 15-3: uses and limitation as a biomarkerfor breast.

[7]- Asegankar,N ,Unmesh.V،Takalkar,A, Advani,andA, Pandurang . 2015. C-Reactive Protein and Breast Cancer: New Insights from Old Molecule,interanational journal of breast cancer.

[8]- Sicking, I., Edlund, K., Wesbuer, E., Weyer, V., Battista, M. J., Lebrecht, A., & Schmidt, M. 2014. Prognostic influence of pre-operative C-reactive protein in node-negative breast cancer patients. PloS one, 9 (10). cancer. Clinicachimicaacta, 411(23-24), 1869-1874

[9]- Elchabrowy, S ., Farid, A. , El-Beddini, M. , Osman, A., & E-Doet, S.2012. Evaluation of C-reactive protein as a probable factor for cancer diagnosis Life Scij,9(4),2796_2803.

[10]- Villasenor,A.,Flatt,S.W.,Marina,C.,Natarajan,L.,Pierce,J.P.,& Patterson ,R.E.(2014).Postdiagnosis C-Reactive protein and breast cancer survivorship findings from the WHEL study C reactive protein and long term breast cancer survival . Cancer epidemiology,biomarkers&prevention,23(1),189_199.

[11]- Shao,y.,sun,X ., He , Y ., Lieu, H. 2015 .Elevated levels of serum tumour marker CEA and CA15.3 are prognostic parameters for different molecular subtypes of breast cancer. PloS one, 10(7), e0133830.

[12]- Preet,R., Banipal,.S. ,vashistha,R., Shuman,M., &nshi,A. 2019.Association of levels of C reactive protein with breast cancer, breast cancer subtypes, and poor outcome current problems in cancer,43(2),123_129.

[13]- AH Ali, FM Abdusalam, FM Abdullah, EA Abdulrahim .2020.Study of some liver function tests in patients with breast carcinoma during chemotherapy treatment at Oncology center in Sebha city. JOPAS vol. 19 no. 5 2022

[14]- AB Ali, SA Alsonossi, FA Abdrahim . 2020. Prostate Specific Antigen Protein Level as Biomarker in Breast Carcinoma Patients at Oncology Centre in Sebha City/Libya. iasj.net 2020,11(1)

[15]- Hilkens ,J., Buijs F. , Hilgers J. , et al. 1984. Monoclonal antibodies against human milk - fat globule membranes detecting differentiation antigens of the mammary gland and its tumors , Int J Cancer , 34 : 197-206.

[16]- Lars-Olaf Hanson et al.1997.current opinion in infect diseases: 10: 196-201

[17]- البصير ، جربس عواد .2013 . دور الحملات الاعلامية التوعوية الصحية في توعية النساء بمرض السرطان

[18]- ديكسون ، مايك . 2013. سرطان الثدي، (ترجمة هنادي مزبودي).دار المجلة العربية ، الرياض ، السعودية

[19]- AH AlI, AH YAqUB, IA FarAJ.2022.Tumor biomarkers Cea, Ca19. 9, Ca15. 3 and aFP levels in The serum oFPaTienTswiTh Covid-19. *Ukrainian biochemical journal , 38-44*

[20]- Ali, A. H. 2021. Serum Total and Free Prostate Specific Antigen Levels as Novel Biomarker in Patients with COVID-19. *Iraq Medical Journal*, *5*(3), 81–84. https://doi.org/10.22317/imj.v5i3.1034