مجلة جامعة تشرين للبحوث والدراسات العلمية _ سلسلة العلوم الصحية المجلد (37) العدد (2) 2015
Tishreen University Journal for Research and Scientific Studies - Health Sciences Series Vol. (37) No. (2) 2015

دراسة القيمة الإنذاريَّة لنقص فيتامين D عند مرضى سرطان الثدي

(خبرة مشفى تشرين الجامعي في اللّاذقية بين عامي 2011-2014)

الدكتور نادر عبد الله*
الدكتور ميخائيل جرجس**
نادين يونس***

(تاريخ الإيداع 21 / 1 / 2015. قُبِل للنشر في 9 / 3 /2015)

□ ملخّص □

المصدر: مركز المعالجة الكيماوية والشعاعية، مشفى تشرين الجامعي في اللاذقية، سوريا.

شملت الدراسة 110 مريضة سرطان ثدي أنثى، قامت بمراجعة مركز الطب النووي بمشفى تشرين الجامعي باللاذقية بين عامي2011-2014، وتمت معايرة 25(OH)D (25 هيدروكسي فيتامين د) في المصل لديهن عند التشخيص أو بعد العمل الجراحي وقبل تلقي أي علاج كيماوي، كما تم تقييم جميع الحالات من حيث العمر، الإقامة والحالة العائلية، نوع الورم ودرجة خباثته، المرحلة (TNM) (Tumor,Node,Metastases)، المستقبلات الهرمونية، الواسمات الورمية، العلاجات التي تلقتها المريضة. تحري تاريخ النكس ومكانه والعلاج الذي أعطي في كل مرة، وكذلك تاريخ الوفاة في حال حدوثها. البحث عن العلاقة بين القيم المنخفضة للـ VitD (الفيتامين د) ووجود سرطان ثدي ذو إنذار سيئ من حيث العمر، درجة التمايز (G) (Grade)، حجم الورم (T) (Tumor size)، الغزو اللمفاوي(N) (Lymphatic invasion)، النقائل البعيدة (M) (Metastases)، حالة المستقبلات الهرمونية وأيضاً محاولة الربط بين نقص VitD وحدوث النكس أو الوفاة .

الكلمات المفتاحية: سرطان الثدي، الفيتامين D، عوز، الإنذار، المستقبلات الهرمونية، نكس، معدل البقيا بدون نكس، معدل البقيا العام.

*مدرس – قسم الأورام – كلية الطب البشري – جامعة تشرين – اللاذقية – سورية.
**استاذ – قسم الأورام – كلية الطب البشري – جامعة تشرين – اللاذقية – سورية.
***طالبة دراسات عليا (ماجستير)– قسم الأورام – كلية الطب البشري – جامعة تشرين – اللاذقية– سورية.

مجلة جامعة تشرين للبحوث والدراسات العلمية _ سلسلة العلوم الصحية المجلد (37) العدد (2) 2015
Tishreen University Journal for Research and Scientific Studies - Health Sciences Series Vol. (37) No. (2) 2015

A study of prognostic value of low blood level VitD Among patients with breast cancer

Dr. Nader Abedalah*
Dr. Mekhael Jeorjus**
Nadine Younes***

(Received 21 / 1 / 2015. Accepted 9 / 3 / 2015)

□ ABSTRACT □

The study received 110 female patients with breast cancer, whose admitted to the center of chemo- and radiotherapy at Tishreen university hospital, Lattakia, Syria between 2011-2014.

25(OH)VitD in serum was titrated pre chemotherapy.

The following factors were also documented: age, residence, family status, histological pattern, stage, TNM(tumor,node,metastases), grade, hormonal status, tumor markers, treatments given at the diagnosis and relapse, relapse sites and death date if occured. The relationship between low values of VitD(vitamin D) and the presence of breast cancer with poor risks in terms of age, tumor size (T), degree of differentiation (G), lymphatic invasion (N), distant metastases (M), the case of hormonal receptors, and also the link between VitD deficiency and relapse or death was analysed.

Key words: Breast cancer, Vitamin D, Deficiency, risk, Hormonal receptors, Relapse, Overall survival, Progression free survival.

***Associate Professor،Department of medical oncology،Faculty of Medicine، Tishreen University، Lattakia، Syria.**

****Professor،Department of medical oncology،Faculty of Medicine، Tishreen University، Lattakia، Syria.**

*****Postgraduate student، Department of oncology،Faculty of Medicine، Tishreen University، Lattakia، Syria.**

مقدمة:

يلعب الفيتامين D دوراً هاماً في توازن الكالسيوم بالجسم وهو ضروري لصحة العظام ، وقد تم الاعتراف اليوم بدوره كمضاد ورمي (Anticancer) في أنواع عديدة من السرطانات ومن ضمنها سرطان الثدي. حيث كشفت الدراسات الحديثة عن أن الخلايا الظهارية بالثدي تمتلك نفس الجهاز الأنزيمي الموجود بالكلية مما يسمح بإنتاج الفيتامين D المفعل (1. 25 Dihydroxy Vitamin D) والمسمى أيضاً (Calcitriol) [1]. وإضافةً لأهميته في الوقاية من سرطان الثدي، يتم التوجه حالياً إلى اعتبار نقصه عامل إنذار سيئ يترافق مع أورام أكثر عدوانية، كما في حال أورام الثدي مع مستقبلات هرمونية سلبية –ER(Estrogen receptor)، –PR (Progestron receptor)، –HER2 (Human epidermal growth factor receptor) مثلاً[2]، أو ترافق المستويات المنخفضة (أقل من32 نانوغرام /ميلليتر) ل (25(OH)D) بالمصل مع زيادة خطر النكس والوفاة لدى النساء اللواتي لديهن سرطان ثدي بالمراحل المبكرة[3]. لكن حتى الأن الدراسات السريرية حول المعالجة المعيضة بالفيتامين D والجرعة المثالية له سواء بالوقاية من سرطان الثدي أو علاجه، جميعها أتت بنتائج متناقضة وغير حاسمة.

أهمية البحث وأهدافه:

أهميَّة البحث:

نظراً لانتشار سرطان الثدي في عالمنا الحالي، والعبء الاجتماعي والاقتصادي الذي يشكله نحن بحاجة ماسة لإجراء دراسات متكررة تبحث عن عوامل خطورة جديدة تلعب دوراً في حدوث هذا المرض في بلدنا، بالإضافة إلى تسليط الضوء على دور بعض هذه العوامل في تحسين نوعية الحياة لدى المريضات المصابات بسرطان الثدي، وتأمين معدل بقيا على قيد الحياة أطول وكذلك تأخير نكس المرض، مما يؤدي لاستخدامها لاحقاً كعلاج مكمِّل للعلاجات الأخرى. وقد أصبح واضحاً أن VitD يشكل عامل خطر قابل للتعديل بسرطان الثدي، واستراتيجية هادفة لمنع حدوثه، الوقاية منه إضافةً إلى علاجه، وذلك نظراً لأهميته في تثبيط تكاثر الخلايا الورمية بالثدي[1]، ونحن سنتطرق في دراستنا لعلاقته بالإنذار في سرطان الثدي لدى مرضانا، حيث تجرى دراسات عدة وفي دول كثيرة حول هذا الموضوع، وصولاً الى حسم موضوع تزويد المرضى بال VitD ومن هم المجموعات الأكثر استفادةً من المعالجة المعيضة، والتي تعتبر قليلة السمية ونادراً ما تسبب تأثيرات جانبية خطيرة، إضافةً إلى تكلفتها المنخفضة مقارنةً بأدوية العلاج الكيماوي.

هدف البحث:

دراسة العلاقة بين نقص الفيتامين D والإنذار لدى مرضى سرطان الثدي في بلدنا من حيث العمر، النمط النسيجي، حجم الورم، الغزو اللمفاوي، درجة التمايز، حالة المستقبلات الهرمونية حيث تتم معايرة معايرة التركيز المصلي ل 25(OH)D عند التشخيص.

دراسة العلاقة بين نقص VitD ومعدل البقيا بدون نكس Disease free survival (DFS)

دراسة العلاقة بين نقص VitD ومعدل البقيا العام من خلال متابعة المرضى لمدة سنتين Overall survival (OS)

طرائق البحث ومواده:

قمنا بتسجيل 110 مريضة سرطان ثدي أنثى، قامت بمراجعة مركز الطب النووي بمشفى تشرين الجامعي باللاذقية بين عامي2014–2011. وتمت معايرة 25(OH)D في المصل لديهن باستخدام جهاز ال ELISA

(Enzym linked immunosorbent assay) في مخبر المركز وذلك عند التشخيص أو بعد العمل الجراحي وقبل تلقي أي علاج كيماوي، كماتم تقييم جميع الحالات من حيث العمر، الإقامة والحالة العائلية، نوع الورم ودرجة خباثته، المرحلة (TNM)، المستقبلات الهرمونية، الواسمات الورمية، العلاجات التي تلقتها المريضة. تحري تاريخ النكس ومكانه والعلاج الذي أعطي في كل مرة، وكذلك تاريخ الوفاة في حال حدوثها. محاولة إيجاد علاقة بين القيم المنخفضة للـ VitD ووجود سرطان ذو إنذار سيئ من حيث العمر، النمط النسيجي، درجة التمايز (G)، حجم الورم (T)، الغزو اللمفاوي (N)، النقائل البعيدة (M)، حالة المستقبلات الهرمونية. وأيضاً الربط بين نقص ال VitD وحدوث النكس المبكر والوفاة.

النتائج والمناقشة:

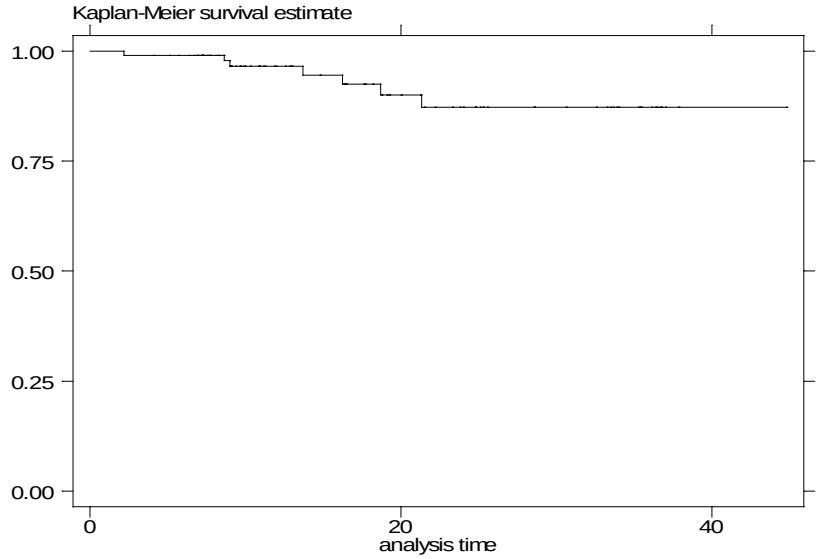
قمنا بتسجيل 110 مريضة مصابة بسرطان الثدي، تراوحت أعمار المريضات بين 24 و84 سنة، بمتوسط قدره 46 سنة وانحراف معياري قدره 10 سنوات. معظم المريضات من المنطقة الساحلية (80% تقريبا)، وكان معظمهن من ربات البيوت (55% تقريبا). بلغت نسبة المتزوجات بينهن 84% وبلغت نسبة وجود الحمول بين المتزوجات 98%بينما بلغت نسبة المرضعات (إرضاع طبيعي) بينهن 88%.

وجد انقطاع طمث عند 27% من المريضات وتراوحت فترة النشاط التناسلي لديهن بين 18 و42 سنة بمتوسط قدره 35 سنة وانحراف معياري قدره 6 سنوات.

لوحظ حدوث النكس عند 7 مريضات (بمعدل 6.36%)، حدث النكس بعد مدة من التشخيص تراوحت بين 2.17 شهرا و44.8 شهراً (المتوسط 16.46 والانحراف المعياري10.57 شهرا).

يظهر الشكل(1) منحني البقيا لكابلان ميير Kaplan–Meier curve للنكس عند المريضات المصابات بسرطان الثدي.

ونلاحظ أن معدل النكس يزداد مع مرور الزمن، حيث بلغ معدل النكس بعد 24 شهرا من التشخيص 13% تقريبا كما هو مبين في الجدول(1).



شكل(1): منحني البقيا بدون نكس لكابلان ميير عند المصابات بسرطان الثدي

جدول (1): معدل البقيا بدون نكس عند مريضات سرطان الثدي

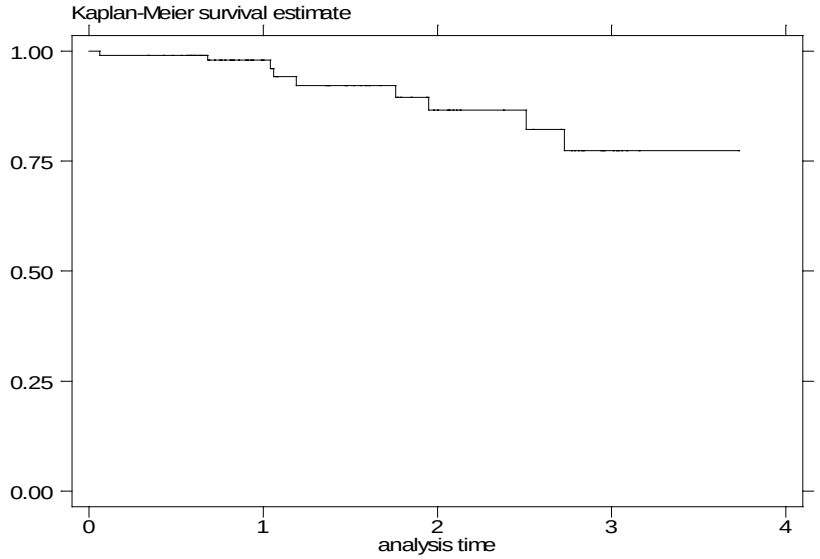
الزمن (شهر)	العدد المعرض للنكس	عدد حالات النكس	معدل البقيا بدون نكس	معدل النكس
6	106	1	0.9909	0.0091
12	53	2	0.9653	0.0347
18	40	2	0.9247	0.0753
24	28	2	0.8722	0.1278

ويبين الجدول(2) معدل حدوث الوفاة عند المريضات المصابات بسرطان الثدي، بلغ معدل حدوث الوفاة 8%.

جدول(2): معدل حدوث الوفاة عند المريضات المصابات بسرطان الثدي

		التكرار	النسبة المئوية
الوفاة	لا	101	91.82
	نعم	9	8.18

ويظهر الشكل(2) منحنى البقيا لكابلان ميير Kaplan–Meier curve عند المريضات المصابات بسرطان الثدي. ونلاحظ أن معدل البقيا لثلاث سنوات عندهن تبلغ 77% كما هو موضح في الجدول(3).



شكل(2): منحنى البقيا لكابلان ميير عند المصابات بسرطان الثدي

جدول(3): معدل البقيا العام عند مريضات سرطان الثدي

الزمن (سنة)	العدد المعرض للوفاة	عدد الوفيات	معدل البقيا
1	54	2	0.9793
2	28	5	0.8657
3	9	2	0.774

العوامل المتعلقة بمستوى VitD في المصل عند المريضات المصابات بسرطان الثدي:

لاحظنا وجود علاقة هامة إحصائيا بين كل من النمط النسيجي لسرطان الثدي، ووجود ER من جهة ومستوى الفيتامين D من جهة ثانية. ولاحظنا ما يلي:

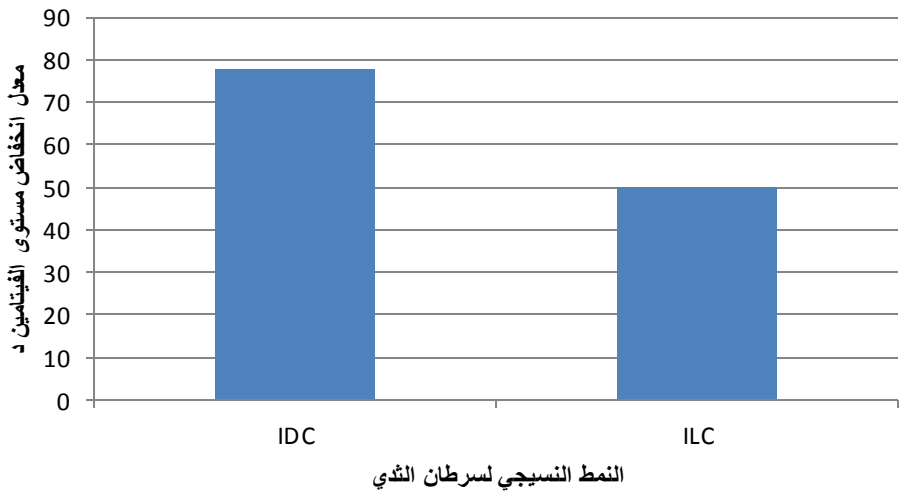
كانت نسبة وجود انخفاض في مستوى الفيتامين D أعلى عندما يكون سرطان الثدي من النمط النسيجي(IDC) invasive ductal carcinoma منه عندما يكون من النمط(ILC) invasive lobular carcinoma (78% مقابل 50%)، (p.value=0.03)، الشكل(3).

كانت نسبة وجود انخفاض في مستوى الفيتامين D أعلى عندما تكون ER إيجابية منه عندما تكون سلبية عند المصابات بسرطان الثدي (80% مقابل 64%) ، (p. value=0.05)، الشكل(4).

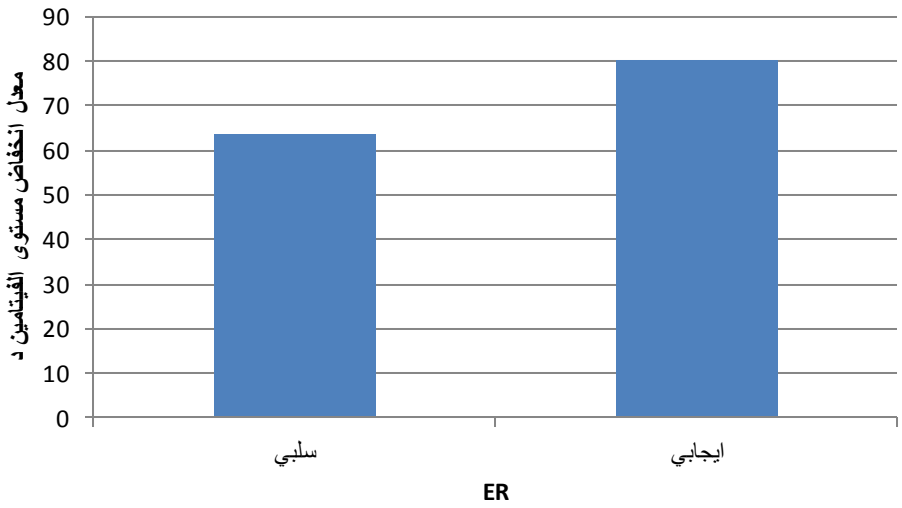
بالمقابل لم نلاحظ وجود علاقة بين مستوى الفيتامين D وأي من العوامل الأخرى المدروسة:

(العمر، حجم الورم، إصابة العقد اللمفية، درجة التمايز، النقائل، PR ،Her2، معدل البقيا العام ومعدل البقيا بدون نكس)، حيث (درجة الأهمية الإحصائية أكبر من0.05)

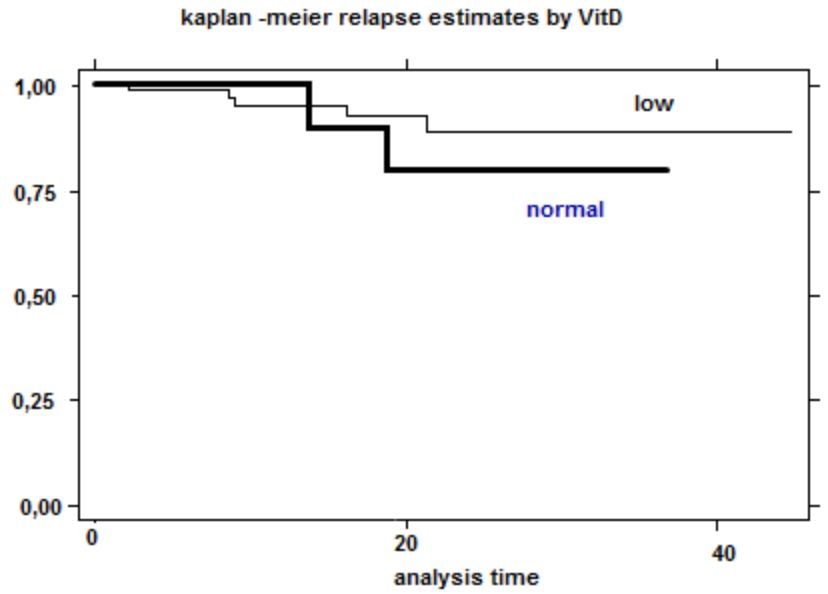
الأشكال (6-5).



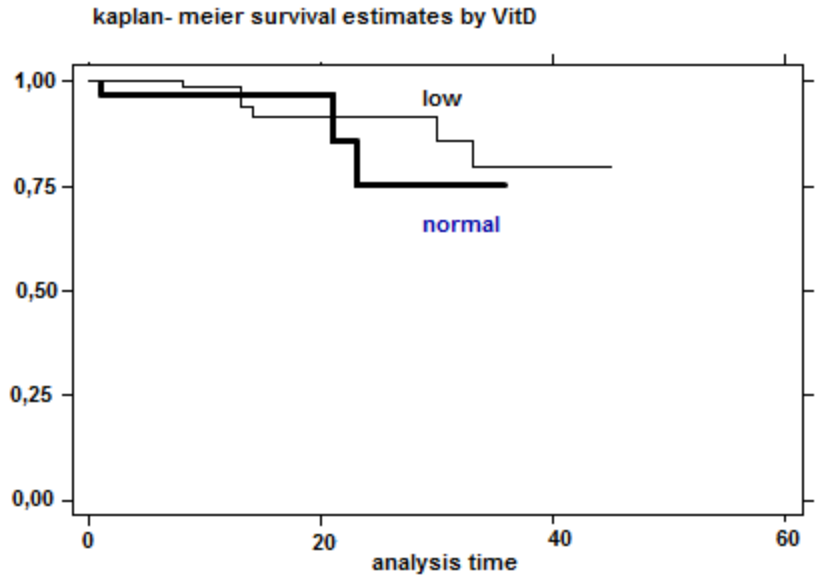
شكل(3): العلاقة بين النمط النسيجي لسرطان الثدي ومستوى الفيتامينDعند المصابات بسرطان الثدي



شكل(4): العلاقة بين وجود ER و مستوى الفيتامين D عند المصابات بسرطان الثدي



شكل(5): منحنى كابلان ميير يظهر العلاقة بين تركيز الفيتامين D في المصل والنكس عند المصابات بسرطان الثدي.



شكل(6): منحنى كابلان ميير يظهر العلاقة بين تركيز الفيتامين D في المصل والبقيا عند المصابات بسرطان الثدي

الدراسات المقارنة:

دراسة أمريكية بمركز الأورام بكاليفورنيا [2] على مدى خمس سنوات ونشرت عام 2009 في ال Cases journal وشملت الدراسة 91 مريضة سرطان ثدي، وكانت بعنوان:

Triple negative breast cancer patients presenting with low serum vitamin D levels: a case series

دراسة كندية أيضاً (Goodwin et al)[3] بعنوان:

Prognostic Effects of 25-Hydroxyvitamin D Levels in Early Breast Cancer

قامت بجمع بيانات 512 مريضة سرطان الثدي بين عامي 1989 و1996 ومتابعتهن لـ 11.6 سنة ونشرت عام 2009 في الـ (Journal of clinical oncology)

3- دراسة كورية عام 2006 بعنوان[4]:

Vitamin D Deficiency is Correlated with Poor Outcomes in Patients with Luminal-type Breast Cancer

في مركز (Asan Medical Center) نشرت في الـ (Ann Surg Oncol) بعام 2011 تم فيها متابعة 310 امرأة كورية مصابة بسرطان ثدي لمدة خمس سنوات.

4- دراسة أمريكية [5]:

Serum vitamin D and prognosis of postmenopausal breast cancer patients

نشرت في الـ (American society of clinical oncology) بعام 2009 شملت 607 مريضة سرطان ثدي بعد سن اليأس.

5- دراسة أوربية[6] في (Leuven cancer institute – Belgium) قامت بأخذ عينات مصلية من 1800 مريضة سرطان ثدي مشخصة حديثاً، ونشرت عام 2012

Vitamin D status at breast cancer diagnosis: correlation with tumor characteristics, disease outcome, and genetic determinants of vitamin D insufficiency.

ويظهر الجدول (4) نتائج دراستنا بالمقارنة مع الدراسات العالمية:

جدول(4): نتائج دراستنا بالمقارنة مع الدراسات العالمية

الخصائص	دراستنا	كاليفورنيا	كندا	كوريا	أميركا	ألمانيا
عدد المرضى	110	91	512	310	607 بعد سن الياس ER+/PR+	1800
سنوات المتابعة	2سنة	5 سنوات	11.6سنوات	5 سنوات	5سنوات	4 سنوات
علاقة نقص VitD مع العمر	لا علاقة		لا علاقة			
علاقة نقص VitD مع النمط النسيجي	IDC بنسبة 78%		لا علاقة			
العلاقة مع G	لا علاقة		لا علاقة			لا علاقة
العلاقة مع T	لا علاقة		لا علاقة			أكبر حجماً
العلاقة مع N	لا علاقة		لا علاقة			لا علاقة
العلاقة مع M	لا علاقة					
العلاقة مع ER	ERإيجابية بنسبة 80%	سلبية بنسبة 87%	لا علاقة			لا علاقة
العلاقة مع PR	لا علاقة	سلبية بنسبة 87%	لا علاقة			لا علاقة
العلاقة مع Her2	لا علاقة	سلبية بنسبة 87%	لا علاقة			لا علاقة
مع الواسمات الورمية	لا علاقة					
العلاقة مع PFS	لا علاقة		أقل	أقل عندما ER+/PR+	لا علاقة	تأثير معتدل بعد 3سنوات
العلاقة مع OS	لا علاقة		أقل			أقل خاصة بعد سن اليأس

نلاحظ من الجدول السابق أن عدد مرضى الدراسات العالمية أكبر من عدد مرضى دراستنا، باعتبار أن الدراسات العالمية تناولت بلد بأكمله أو مدن كبيرة في حين تناولت دراستنا مرضى سرطان الثدي المشخصين حديثاً

والمراجعين لمركز الطب النووي بمشفى تشرين الجامعي باللاذقية خلال الفترة بين عامي 2011 و2014 فقط، إضافة لذلك فإن الأبحاث التي تناولت العلاقة بين نقص الفيتامين D وبين معدل البقيا بدون نكس PFS ومعدل البقيا العام OS ، تم فيها متابعة المرضى لمدة لا تقل عن أربع أو خمس سنوات ومع ذلك أتت نتائجنا مشابهة أحيانا، ومختلفة أحياناً أخرى تبعاً لحجم العينة ومدة متابعة المريضات.

النتائج:

كانت نسبة وجود انخفاض في مستوى الفيتامين D أعلى عندما يكون سرطان الثدي من النمط النسيجي (IDC) invasive ductal carcinoma منه عندما يكون من النمط invasive lobular carcinoma (ILC) (78% مقابل 50%) ، (p.value=0.03) .وكانت نسبة وجود انخفاض في مستوى الفيتامين D أعلى عندما تكون ER إيجابية منه عندما تكون سلبية عند المصابات بسرطان الثدي (80% مقابل64%)، (p.value=0.05). بالمقابل لم نلاحظ وجود علاقة بين مستوى الفيتامين D وأي من العوامل الأخرى المدروسة (عمر المريضة، حجم الورم، الغزو اللمفاوي، PR، HER2، درجة التمايز، النقائل، الواسمات الورمية، الوفاة ومعدل البقيا العام ومعدل البقيا بدون نكس).

الاستنتاجات والتوصيات:

كانت نسبة وجود انخفاض في مستوى الفيتامين D أعلى عندما يكون سرطان الثدي من النمط النسيجي IDC منه عندما يكون من النمط ILC .

كانت نسبة وجود انخفاض في مستوى الفيتامين D أعلى عندما تكون ER إيجابية منه عندما تكون سلبية.

بالمقابل لم نلاحظ وجود علاقة بين مستوى الفيتامين D وأي من العوامل الأخرى المدروسة:

(عمر المريضة، حجم الورم، الغزو اللمفاوي، Her2،PR، درجة التمايز، النقائل، الواسمات الورمية، الوفاة ومعدل البقيا العام وأيضاً معدل البقيا بدون نكس)

كما وجدنا أن نسب حدوث الوفاة لدى مرضى سرطان الثدي تكون أعلى في حال العمر الأصغر، وجود النقائل، وسلبية ER، وهي من الأمور المؤكدة والتي تزيد من المصداقية.

معدل النكس يزداد مع مرور الزمن، حيث بلغ بعد 24 شهراً من التشخيص 13% تقريباً

وبناءً على ما سبق نوصي بـ:

بما أن المصادر الغذائية تزود الجسم بكمية محدودة من الفيتامين D، والتعرض لأشعة الشمس بشكل غير مناسب قد يزيد من خطر تطور سرطان الجلد، تبقى المعالجة المعيضة بالفيتامين D الحل الوحيد لتحسين تركيزه المصلي وعلى الرغم من تركيز الأدب الطبي على موضوع الفيتامين D، فإن كل هذه الدراسات ومن ضمنها دراستنا لم تحسم أهمية العلاقة بين تركيز 25(OH)D بالمصل والإنذار في سرطان الثدي ، معدل البقيا بدون نكس ومعدل البقيا العام [7].

كما اتضح أن رفع تركيزه المصلي بحاجة إلى جرعة عالية، ولم يؤدِ تزويد النساء بحوالي 600– 400وحدة (IU)، يومياً إلى تغيير كبير بتركيز 25(OH)D وبقي ضمن المدى غير الكافي[1]، إضافة لذلك لم تتوصل الدراسات لتحديد الجرعة الأمثل والمجموعة الأنسب من المرضى لتلقي المعالجة الفموية بالفيتامين D من حيث

معايير الإنذار وخطورة المرض، قبل أو بعد سن اليأس، والتركيز المبدئي للفيتامين D عند التشخيص. وضرورة المراقبة الدورية للتركيز أثناء العلاج الكيماوي؟

لذلك نوصي باستكمال هذه الدراسة ومتابعة المرضى لسنوات قادمة، مع استمرار معايرة VitD لدى المرضى الجدد في مركزنا. ويمكن إبداء النصح للمريضات بتناول غذاء متنوع ومتوازن، الرياضة والتعرض المناسب لأشعة الشمس. وعلى الرغم من أن تعويض نقص الفيتامين D لدى مرضى سرطان الثدي في حال نقصه يفيد بتحسين الحالة العامة، فإننا فقط في حال ثبتت العلاقة بين نقص الفيتامين D والإنذار في سرطان الثدي، ودور المستوى المصلي المرتفع في تأخير النكس والوفاة، نوصي عندها اعتماد معايرة 25(OH)D بالمصل بشكل روتيني عند مرضى سرطان الثدي المشخصين حديثاً. وإعطاء المعالجة الفموية المعيضة من الـ VitD بالجرعة الأقل سمية للمرضى الذين لديهم تركيز منخفض، خاصة في حال ترافقه مع عوامل إنذار سيئة.

المراجع:

1. SHAO, T; KLEIN, P; GROSSBARD, M.L. *Vitamin D and Breast Cancer*. The oncologist, New York, USA, 2012, 17, 36 – 45.

2. RAINVILLE, C; KHAN, Y; TISMAN, G. *Triple negative breast cancer patients presenting with low serum vitamin D levels: a case series.* Cases Journal,USA, 2009, 2,8390.

3. GOODWIN, P.J; ENNIS, M; PRITCHARD, K.I; KOO, J; AND HOOD, N. *Prognostic Effects of 25-Hydroxyvitamin D Levels in Early Breast Cancer*. JOURNAL OF CLINICAL ONCOLOGY, USA, 2009, VOLUME 27, NUMBER 23.

4. KIM, H. J; MD; PHD; LEE, Y. M; MD KO, B. S; MD LEE, J. W; MD YU, J. H; MD SON, B. H; MD PHD GONG, G. Y; MD PHD2 KIM, S. B; MD PHD AND AHN, S. H. MD PHD. *Vitamin D Deficiency is Correlated with Poor Outcomes in Patients with Luminal-type Breast Cancer.* Ann Surg Oncol, Korea, 2011, 18,1830 –1836.

5. Crew, K.D. *Vitamin D: Are We Ready to Supplement for Breast Cancer Prevention and Treatment?*. The American Society of Clinical Oncology, USA, 2013, Article ID 483687, 22 pages.

6. HATSE, S; LAMBRECHTS, D; VERSTUYF, A; SMEETS, A; BROUWERS1, B; VANDORPE, T; BROUCKAERT, O; PEUTEMAN, G; LAENEN, A; VERLINDEN, L; KRIEBITZSCH, C; DIEUDONNÉ, A.S; PARIDAENS, R; NEVEN, P; CHRISTIAENS, M.R; BOUILLON, R; AND WILDIERS, H. *Vitamin D status at breast cancer diagnosis: correlation with tumor characteristics disease outcome and genetic determinants of vitamin D insufficiency*. Advance Access Publication, Leuven, Belgium ,2012 , vol 33, no 7, pp 1319–1326.

7. KAY, W; COLSTON, PHD. *Vitamin D and breast cancer risk*. Best Practice & Research Clinical Endocrinology & Metabolism, London, UK, 2008, Vol 22, No4, pp 587–599.