

دراسة مدى تأثير تاريخ بدء المعالجة الكيميائية بعد الجراحة على معدل البقيا دون نكس عند مرضى سرطان الثدي غير النقائلي

الدكتور نادر عبد الله¹

يانا حسن²

(تاريخ الإيداع 5 / 9 / 2018. قُبل للنشر في 29 / 10 / 2018)

□ ملخص □

يملك العلاج الكيميائي دوراً أساسياً في تدبير سرطان الثدي. ولا يوجد حتى الآن أي دليل حول التوقيت المثالي لبدء المعالجة الكيميائية. لذلك أجرينا هذه الدراسة الاسترجاعية لتقييم تأثير توقيت بدء المعالجة الكيميائية على معدل البقيا بدون نكس، وذلك عند مرضى سرطان الثدي غير النقائلي في قسم الأورام في مشفى تشرين الجامعي، اللاذقية، سوريا. شملت الدراسة عينة من مريضات سرطان الثدي (من عام 2010 حتى عام 2013) بمراحل (I - III)، معالجة بالجراحة والمعالجة الكيميائية. وقد تم جمع المعلومات الإندازية المتعلقة بالعمر، حجم الورم، النمط النسيجي للورم، الدرجة النسيجية، إصابة العقد اللمفية، حالة المستقبلات الهرمونية وحالة مستقبل عامل النمو الظهاري-2. تم توثيق الفاصل الزمني بين الجراحة وبدء المعالجة الكيميائية، توقيت حدوث النكس، وتوقيت الوفاة. وتم تصنيف المرضى إلى 3 مجموعات وفقاً للفاصل الزمني بين الجراحة وبدء العلاج الكيميائي: < 4 أسابيع (المجموعة الأولى)، 4 - 8 أسابيع (المجموعة الثانية)، > 8 أسابيع (المجموعة الثالثة).

شملت الدراسة 299 مريضة، شكّل السرطان القنوي الغازي (90%) من مريضات البحث، فيما السرطان الفصيبي الغازي بقية الحالات (10%). خضع 93.6% من مريضات البحث لاستئصال الثدي تام وأجري في 6.4% استئصال الثدي جزئي. شكّل سرطان الثدي إيجابي الأستروجين غالبية مريضات البحث بنسبة 75.5%، وشكّل سرطان الثدي إيجابي Her2 نسبة 32.3%. لم يكن هنالك فرق في (5-year OS) وفقاً لتوقيت بدء العلاج الكيميائي المعزز. يترافق البدء المتأخر للعلاج الكيميائي (< 8 أسابيع مقابل > 4 أسابيع) وكذلك البدء المتوسط (4 - 8 أسابيع مقابل > 4 أسابيع) مع تناقص هام في (HR (5-year DFS) (HR of 1.61 ; 95% CI: 1.18 - 2.2) وof 2.7; 95% CI: 1.7 - 4.2) على الترتيب.

قمنا أيضاً بدراسة تأثير توقيت البدء بالعلاج الكيميائي على الإنذار لدى أنماط الورم حسب حالة المستقبلات الورمية. ترافق البدء الباكر للعلاج الكيميائي (> 4 أسابيع) مع (5-year DFS) و (5-year OS) أفضل عند مريضات سرطان الثدي من مختلف الأنماط الورمية بالمقارنة مع البدء خلال (4-8 أسابيع) (> 0.05) والبدء المتأخر (< 8 أسابيع) (< 0.05) باستثناء النمط (ER-/Her2).

الكلمات المفتاحية: سرطان الثدي، العلاج الكيميائي المعزز، معدل البقيا بدون نكس، معدل البقيا العام.

¹ أستاذ مساعد في قسم الأورام - كلية الطب البشري - جامعة تشرين - اللاذقية - سورية.

² طالبة دراسات عليا في قسم الأورام (ماجستير) - كلية الطب البشري - جامعة تشرين - اللاذقية - سورية

Studying the influence of time to initiate chemotherapy on disease free survival in non-metastatic breast cancer

Dr. Nader Abedallaa*
Yana Hasan**

(Received 5 / 9 / 2018. Accepted 29 / 10 / 2018)

□ ABSTRACT □

The adjuvant chemotherapy in breast cancer has an established role in the management. However, there is no evidence about the optimum time of initiation of treatment. So this retrospective study was to evaluate the influence of timing of initiation of the adjuvant chemotherapy over survival in non-metastatic breast cancer at Oncology Department, Tishreen university Hospital in Lattakia, Syria. The study enrolled breast cancer patients (from 2010 to 2013) with stages I–III, treated with surgery and adjuvant chemotherapy. Data were gathered about prognostic factors such as age, tumor size, histological grade, lymph nodes involvement, hormonal receptor status and human epidermal growth factor 2. The time interval between surgery and initiation of chemotherapy, and dates of relapse and death were recorded. Patients were assigned in three groups according to the surgery-chemotherapy interval: < 4 weeks, 4-8 weeks, >8 weeks.

The study enrolled 299 patients, with a mean age of 53.6 years (age range: 32 – 82 years). IDC was the most common breast cancer type (90%), the rest of cases were ILC (10%). 93.6% of study patients had mastectomy, 6.4% had partial breast surgery. Positive estrogen receptor breast cancer represented the most cases (75.5%). 32.3% of cases were Her2 positive. There were no differences in 5-year overall survival (OS), according to the timing of initiation of adjuvant chemotherapy. Longer delay of initiation of adjuvant chemotherapy (<4 weeks versus >8 weeks) and moderate delay (<4 weeks versus 4-8 weeks) significantly decreased the DFS (HR of 2.7; 95% CI, 1.7 – 4.2) and (HR of 1.61; 95% CI, 1.18 – 2.2) respectively.

We further investigated the effect of time to adjuvant chemotherapy on disease free survival according to subtypes. Earlier initiation of adjuvant chemotherapy was associated with better 5 – year DFS in patients with ER+/Her2- and ER-/Her2+ tumors.

Keywords: breast cancer, adjuvant chemotherapy, overall survival, disease free survival.

* Assistance professor, Department of oncology, Faculty of Medicine, Tishreen University, Lattakia, Syria

** MA Student, Department of oncology, Faculty of Medicine, Tishreen University, Lattakia, Syria

مقدمة:

يعد سرطان الثدي من أشيعُ الخباثات عند الإناث، وثاني أشيع سببٍ للوفيات السرطانية عند النساء بعد سرطان الرئة في البلدان المتطورة، ولكنه في البلدان النامية هو السبب الأول للوفيات السرطانية عند النساء [1] [2]. يتطلب علاج سرطان الثدي تضافر جهود العديد من الاختصاصات الطبية.

يتحدّد إندار سرطان الثدي بمجموعة كبيرة من العوامل السريرية والتشريحية المرضية مثل حجم الورم، درجة التكاثر النسيجية وإصابة العقد اللمفية الإبطية التي تعتبر أهم المشعرات الإنذارية [3] بينما يعتبر النمط النسيجي أقل أهمية. إلا ان بعض الدراسات تشير الى ان السرطانة القنوية تستجيب بشكل أفضل للمعالجة الكيميائية.

تميل سرطانات الثدي إيجابية مستقبل الإستروجين (ER^+) لأن تكون ذات تمايز نسيجي جيد وتمثل إنداراً أفضل وهي الاستطباب الرئيسي للعلاج الهرموني [4] [5]. بينما تعتبر الأورام إيجابية Her2 أشدّ عدوانيةً ومقاومةً للعلاج الكيماوي وذات إندار سيء، [6].

يملك العلاج الكيماوي دوراً أساسياً في تدبير سرطان الثدي وبقوّة زيادةً في معدل البقيا دون نكس المرض (Disease free survival)(DFS) وزيادة في معدل البقيا العام (Overall survival)(OS) سواء عند المرضى مع أو بدون إصابة في العقد اللمفاوية الإبطية. يُعطى العلاج الكيماوي عادةً بعد عدة أسابيع من جراحة الثدي. لا يوجد حتى الآن أي دليل حول التوقيت المثالي لبدء المعالجة الكيميائية بعد التداخل الجراحي على الثدي تتباين النتائج بين الدراسات التي أجريت بهدف معرفة تأثير توقيت البدء بالمعالجة الكيميائية بعد الجراحة على إندار مريضات سرطان الثدي.

ففي دراسة نشرت 2014 في مجلة الأورام السريرية لـ (Gagliato) تضمنت 6827 مريضة من مراجعي مركز اندرسون للأورام في تكساس [8] تم دراسة معدل البقيا العام OS ومعدل البقيا دون نكس (DFS) لديهن حيث تم تقسيمهن حسب توقيت البدء بالعلاج الكيماوي بعد الجراحة الى 3 مجموعات (≥ 30 يوم، 31 الى 60، ≤ 61 يوم) وتم دراسة الأنماط الخاصة. فوجدوا أن البدء بالعلاج الكيماوي ≤ 61 يوم مرتبط بنتائج أسوأ عن مريضات سرطان الثدي المرحلة الثانية والثالثة، وكان للمريضات ذوات النمط ثلاثي سلبي المستقبلات الهرمونية والنمط إيجابي Her2 المعالجات بـ Trastuzumab نتائج سيئة في حال البدء بالعلاج ≤ 61 يوم بعد الجراحة. وبذلك أكدوا أن البدء المبكر بالعلاج الكيماوي بعد الجراحة يفيد بشكل خاص مرضى المرحلة الثالثة، نمط ثلاثي سلبي المستقبلات الهرمونية ونمط إيجابي Her2 وقد يكون ذلك بسبب العدوانية الشديدة والميل للارتشاح لهذه الأنماط.

في دراسة أخرى نشرت 2006 في مجلة الأورام السريرية لـ (Lohrisch) [9]، تضمنت 2594 مريضة سرطان ثدي مرحلة أولى وثانية من مراجعي مركز كولومبيا البريطاني بين عامي (1989،1998)، درس خلالها معدل البقيا العام ومعدل البقيا دون نكس وقسموا حسب وقت البدء بالعلاج الكيماوي بعد الجراحة الى (≥ 4 اسابيع، 4-8، 8-12، $< 12-24$ أسبوع)، لم يجدوا أي تأثير على معدل البقيا العام ومعدل البقيا دون نكس عند المرضى مهما كان توقيت البدء بالعلاج الكيماوي.

انطلاقاً من أهمية تحديد الوقت الأمثل لبدء العلاج الكيماوي في سرطان الثدي، كان بحثنا هذا لدراسة مدى تأثير توقيت البدء بالمعالجة الكيميائية بعد جراحة الثدي على معدل البقيا دون نكس ومعدل البقيا العام خلال 5 سنوات عند مختلف المجموعات الفرعية لسرطان الثدي غير النقائلي لدى المريضات المراجعات لقسم الأورام في مشفى تشرين الجامعي باللاذقية.

أهمية البحث وأهدافه:

دراسة مدى تأثير تاريخ بدء المعالجة الكيميائية بعد الجراحة على معدل البقيا دون نكس عند مرضى سرطان الثدي غير النقائلي

طرائق البحث و مواده:

- تصميم البحث: دراسة استرجاعية (بأثر رجعي) (retrospective study)
 - مكان البحث: قسم الأورام في مشفى تشرين الجامعي في اللاذقية.
 - مدة البحث: سنة كاملة، في الفترة الممتدة ما بين آذار 2017 - آذار 2018.
- تمت العودة إلى أرشيف وأضابير المريضات المشخص لهن سرطان ثدي دون نقائل وللواتي خضعن للجراحة والمعالجة الكيميائية بعدها وللواتي حققن معايير الإدخال في الدراسة، في قسم الأورام بمشفى تشرين الجامعي في الفترة الممتدة ما بين 2010 حتى 2013.
- تم جمع وتوثيق المعلومات المتعلقة بالعوامل الإنذارية كما يلي:
- عمر المريضات: ≥ 40 سنة و < 40 سنة
 - حجم الورم: ($T1 \geq 2$ سم، $T2 < 2$ سم ولكن ≥ 5 سم، $T3 < 5$ سم، ورم باي حجم مع انتشار الى جدار الصدر او الجلد فقط).
 - اصابة العقد اللمفية: ($N0$ لا نقائل، $N1$ 1-3 عقد مصابة، $N2$ 4-9، $N3$ ≤ 10 عقد مصابة)
 - النمط النسيجي لسرطان الثدي
 - الدرجة النسيجية لسرطان الثدي: $G1$ ، $G2$ ، $G3$
 - حالة المستقبلات الهرمونية وعامل النمو الظهاري HER-2
 - نوع العمل الجراحي: استئصال تام، استئصال جزئي
 - الفترة الزمنية الفاصلة بين الجراحة والبدء بالمعالجة الكيميائية: قمنا بتصنيف مريضات البحث إلى 3 مجموعات: (> 4 اسابيع، 4-8 اسابيع، < 8 اسابيع)
- تمت مراجعة نتائج العلاج خلال 5 سنوات من تشخيص السرطان وتوثيق حدوث نكس وتحديد نوع النكس والفاصل الزمني الذي حدث خلاله، بالإضافة إلى توثيق حالات الوفاة خلال 5 سنوات والفاصل الزمني الذي حدث خلاله.
- معايير الإدخال في الدراسة:**
- المريضات المشخصات بسرطان ثدي غير نقائلي (stage I - II - III)
 - المريضات المعالجات جراحياً سواء باستئصال ثدي تام أو استئصال ثدي جزئي
 - المريضات المعالجات كيميائياً بعد الجراحة (علاج كيميائي معزز).
- معايير الاستبعاد من الدراسة:**
- عدم توفر كامل المعلومات المتعلقة بما يلي:
 - تفاصيل الورم من حيث الحجم، الدرجة النسيجية، حالة المستقبلات الهرمونية، وحالة Her2.
 - المريضات اللواتي تلقين العلاج الكيميائي قبل الجراحة (علاج كيميائي استباقي) (neoadjuvant chemotherapy)

- المريضات اللواتي تلقين العلاج الهرموني لوحده دون علاج كيميائي
 - المريضات ايجابيات Her2 اللواتي تلقين علاج هدفي ب Trastuzumab.
- فكانت عينة البحث النهائية مؤلفة من 299 مريضة بتشخيص سرطان ثدي غير نقائلي من اللواتي أجريين الجراحة وخضعن بعدها للمعالجة الكيميائية

النتائج والمناقشة

النتائج :

شمل البحث 299 مريضة. بلغ متوسط الفترة الزمنية الفاصلة ما بين الجراحة والبدء بالعلاج الكيميائي عند مريضات البحث: 12 ± 25.8 يوم. بمجال تراوح ما بين 6 - 90 يوم.

بلغ عدد المريضات اللواتي تلقين العلاج الكيميائي خلال أقل من 4 أسابيع بعد الجراحة 184 مريضة بنسبة (61.5%)، خلال 4 - 8 أسابيع بعد الجراحة 107 مريضات بنسبة (35.8%)، وبعد أكثر من 8 أسابيع من الجراحة 8 مريضات بنسبة (2.7%). كان متوسط العمر لمريضات البحث: 10.7 ± 53.6 سنة، بمجال تراوح ما بين 32 - 82 سنة.

الجدول (1) : الخصائص السريرية و النسيجية و التشريحية المرضية لسرطان الثدي عند مريضات البحث

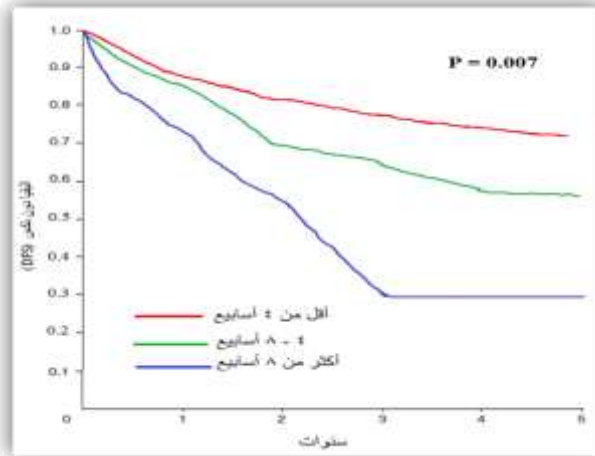
المتغيرات	عدد المريضات	النسبة المئوية
العمر	> 40 سنة	6.7 %
	≤ 40 سنة	93.3 %
النمط النسيجي للورم	(IDC) سرطان قنوي غازي	90 %
	(ILC) سرطان فصيصي غازي	10 %
حجم الورم البدئي	T1	18.4 %
	T2	53.2 %
	T3	22 %
	T4	6.4 %
إصابة العقد اللمفاوية	N0	28.4 %
	N1	23.1 %
	N2	29.8 %
	N3	18.7 %
نوع الجراحة	استئصال ثدي تام	93.6 %
	استئصال ثدي جزئي	6.4 %
التمايز النسيجي للورم	G1	6 %
	G2	62.9 %
	G3	31.1 %

%22	66	ER+/ HER2+	نمط المستقبلات الورمية
%53.5	160	HER2- ER+ /	
%10.3	31	ER- / HER2+	
%14.2	42	ER- / HER2-	

الجدول (2): العلاقة بين الخصائص عند التشخيص و الفترة الزمنية ما بين الجراحة و العلاج الكيميائي

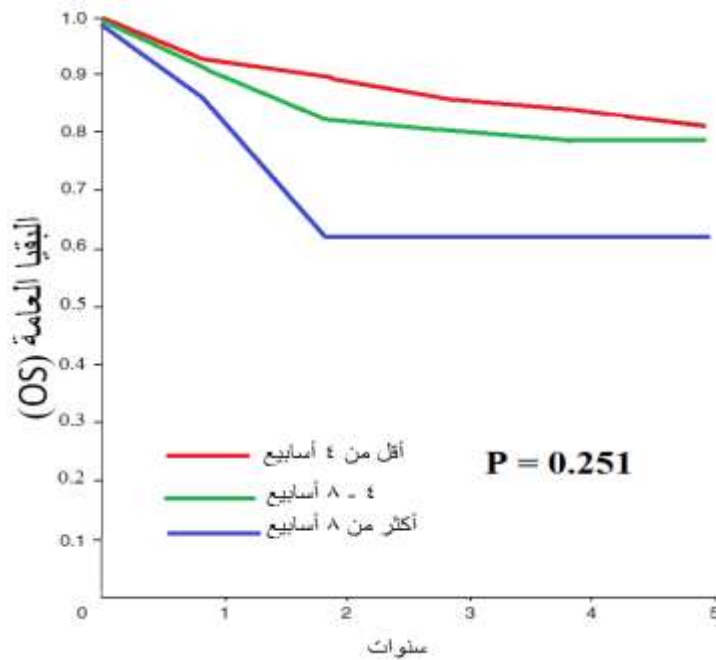
P-value	X ² - test	< 8 أسابيع		4 - 8 أسابيع		> 4 أسابيع		المتغيرات	
		%	العدد	%	العدد	%	العدد		
0.196	3.253	%0	0	%3.7	4	%8.7	16	> 40 سنة	العمر
		%100	8	%96.3	103	%91.3	168	≤ 40 سنة	
0.307	2.36	%100	8	%87	93	%91.3	168	سرطان قنوي غازي	النمط النسيجي لسرطان الثدي
		%0	0	%13	14	%8.7	16	سرطان فصيصي غازي	
0.793	3.125	%37.5	3	%16.8	18	%18.5	34	T1	حجم الورم البدئي
		%37.5	3	%52.3	56	%54.3	100	T2	
		%25	2	%24.3	26	%20.7	38	T3	
		%0	0	%6.6	7	%6.5	12	T4	
0.16	9.136	%0	0	%35.5	38	%25.5	47	N0	إصابة العقد اللمفية
		%25	2	%25.2	27	%21.7	40	N1	
		%50	4	%25.2	27	%31.5	58	N2	
		%25	2	%14.1	15	%21.3	39	N3	
0.463	1.538	%100	8	%95.3	102	%92.4	170	استئصال ثدي تام	نوع العمل الجراحي
		%0	0	%4.7	5	%7.6	14	استئصال ثدي جزئي	
0.447	3.702	%12.5	1	%3.7	4	%7	13	G1	الدرجة النسجية للورم
		%37.5	3	%64.5	69	%63	116	G2	
		%50	4	%31.8	34	%30	55	G3	
0.067	11.76	%12.5	1	%19.6	21	% 24	44	ER+/ HER2+	حالة المستقبلات الورمية
		%62.5	5	%45.8	49	%57.6	106	ER+/ HER2-	
		%0	0	%15.9	17	%7.6	14	ER- / HER2+	
		%25	2	%18.7	20	%10.8	20	ER- / HER2-	

لم يكن هنالك أي فرق متعلق بالخصائص السريرية، النسيجية والتشريحية المرضية لسرطان الثدي بين مختلف مجموعات المريضات المصنفات حسب فترة بدء العلاج الكيميائي كما هو موضح في الجدول (2). خلال فترة متابعة المرضى التي امتدت إلى 5 سنوات، حدث النكس لدى 105 مريضات (35%). أي بلغ عدد المريضات اللواتي أكملن 5 سنوات من المتابعة دون حدوث نكس 194 مريضة. وبالتالي تكون نسبة البقيا دون نكس ل 5 سنوات (5-year DFS) هي: 65% (95% CI: 0.59 – 0.7). يعبر الشكل (1) عن منحنى البقيا دون نكس (اختناط Kaplan–Meier) حسب الفترة الزمنية لبدء العلاج الكيميائي.



توفيت 57 مريضة (19%) خلال فترة متابعة المريضات التي امتدت إلى 5 سنوات. أي أنّ 242 مريضة بقيت على قيد الحياة بعد 5 سنوات من تشخيص سرطان الثدي وبالتالي معدّل البقيا الكلية ل 5 سنوات (5-year OS) هو 81% (95% CI: 0.76 – 0.85).

يعبر الشكل (2) عن منحنى البقيا دون نكس (اختناط Kaplan–Meier) حسب الفترة الزمنية لبدء العلاج .



الشكل (2): منحنى البقيا العامة (اختناط Kaplan–Meier) حسب الفترة الزمنية لبدء العلاج الكيميائي

قمنا بدراسة تأثير توقيت العلاج الكيميائي على الإنذار وفقاً لكل من حالة المستقبلات الورمية (الجدول 3)، العمر (الجدول 4)، حجم الورم البدئي (الجدول 5)، إصابة العقد اللمفاوية (الجدول 6)، ودرجة التمايز النسيجي (الجدول 7)

الجدول (3) : تأثير توقيت العلاج الكيميائي على الإنذار وفقاً لحالة المستقبلات الورمية				
< 8 أسابيع	4-8 أسابيع	> 4 أسابيع	فترة بدء العلاج الكيميائي	
			المتغيرات	
5	49	106	العدد الكلي	ER+/ HER2-
3	16	23	حالات النكس	
2	6	12	حالات الوفاة	
%40	%67.3	%78.3	5 – year DFS	
%60	%87.7	%88.7	5 – year OS	
1	21	44	العدد الكلي	ER+/ HER2+
1	6	9	حالات النكس	
1	5	6	حالات الوفاة	
%0	%71.4	%79.5	5 – year DFS	
%0	%76.2	%86.3	5 – year OS	
0	17	14	العدد الكلي	ER- / HER2+
-	13	8	حالات النكس	
-	6	4	حالات الوفاة	
-	%23.5	%42.8	5 – year DFS	
-	%64.7	%71.4	5 – year OS	
2	20	20	العدد الكلي	ER- / HER2-
2	13	11	حالات النكس	
0	6	9	حالات الوفاة	
%0	%35	%45	5 – year DFS	
%100	%70	%55	5 – year OS	

الجدول (4) : تأثير توقيت العلاج الكيميائي على الإنذار وفقاً للعمر عند التشخيص				
< 8 أسابيع	4-8 أسابيع	> 4 أسابيع	فترة بدء العلاج الكيميائي	
			العمر عند التشخيص	
0	4	16	العدد الكلي	> 40 سنة
-	3	9	حالات النكس	
-	1	7	حالات الوفاة	
-	%25	%43.7	5 – year DFS	

-	%75	%56.2	5 – year OS	40 ≤ سنة
8	103	168	العدد الكلي	
6	45	42	حالات النكس	
3	20	24	حالات الوفاة	
%25	%56.3	%75	5 – year DFS	
%62.5	%80.5	%85.7	5 – year OS	

الجدول (5) : تأثير توقيت العلاج الكيميائي على الإنذار وفقاً لحجم الورم البدني				
< 8 أسابيع	4-8 أسابيع	> 4 أسابيع	فترة بدء العلاج الكيميائي	
			حجم الورم البدني	
0	21	34	العدد الكلي	T1
-	3	4	حالات النكس	
-	2	3	حالات الوفاة	
-	%85.7	%71.6	5 – year DFS	
-	%90.4	%91.1	5 – year OS	
6	53	100	العدد الكلي	T2
4	18	17	حالات النكس	
2	7	10	حالات الوفاة	
%33.3	%66	%83	5 – year DFS	
%66.6	%86.7	%90	5 – year OS	
2	24	40	العدد الكلي	T3
2	19	22	حالات النكس	
1	6	13	حالات الوفاة	
%0	%21	%45	5 – year DFS	
%50	%75	%67.5	5 – year OS	
0	9	10	العدد الكلي	T4
-	8	8	حالات النكس	
-	7	6	حالات الوفاة	
-	%11.1	%20	5 – year DFS	
-	%22.2	%40	5 – year OS	

الجدول (6): تأثير توقيت العلاج الكيميائي على الإنذار وفقاً لإصابة العقد اللمفية				
< 8 أسابيع	4-8 أسابيع	> 4 أسابيع	فترة بدء العلاج الكيميائي	
			إصابة العقد اللمفية	
3	25	57	العدد الكلي	
			حالات النكس	
			حالات الوفاة	
			5 – year DFS	
			5 – year OS	
2	8	10	العدد الكلي	
			حالات النكس	
			حالات الوفاة	
			5 – year DFS	
			5 – year OS	
0	5	4	العدد الكلي	
			حالات النكس	
			حالات الوفاة	
			5 – year DFS	
			5 – year OS	
%33.3	%68	%82.4	العدد الكلي	
			حالات النكس	
			حالات الوفاة	
			5 – year DFS	
			5 – year OS	
%100	%80	%92.9	العدد الكلي	
			حالات النكس	
			حالات الوفاة	
			5 – year DFS	
			5 – year OS	
0	30	39	العدد الكلي	
			حالات النكس	
			حالات الوفاة	
			5 – year DFS	
			5 – year OS	
0	11	10	العدد الكلي	
			حالات النكس	
			حالات الوفاة	
			5 – year DFS	
			5 – year OS	
0	3	7	العدد الكلي	
			حالات النكس	
			حالات الوفاة	
			5 – year DFS	
			5 – year OS	
–	%63.3	%74.3	العدد الكلي	
			حالات النكس	
			حالات الوفاة	
			5 – year DFS	
			5 – year OS	
–	%90	%82	العدد الكلي	
			حالات النكس	
			حالات الوفاة	
			5 – year DFS	
			5 – year OS	
3	32	54	العدد الكلي	
			حالات النكس	
			حالات الوفاة	
			5 – year DFS	
			5 – year OS	
2	17	16	العدد الكلي	
			حالات النكس	
			حالات الوفاة	
			5 – year DFS	
			5 – year OS	
1	7	10	العدد الكلي	
			حالات النكس	
			حالات الوفاة	
			5 – year DFS	
			5 – year OS	
%33.3	%46.8	%70.3	العدد الكلي	
			حالات النكس	
			حالات الوفاة	
			5 – year DFS	
			5 – year OS	
%66.6	%78.1	%81.4	العدد الكلي	
			حالات النكس	
			حالات الوفاة	
			5 – year DFS	
			5 – year OS	
2	20	34	العدد الكلي	
			حالات النكس	
			حالات الوفاة	
			5 – year DFS	
			5 – year OS	
2	12	15	العدد الكلي	
			حالات النكس	
			حالات الوفاة	
			5 – year DFS	
			5 – year OS	
2	8	10	العدد الكلي	
			حالات النكس	
			حالات الوفاة	
			5 – year DFS	
			5 – year OS	
%0	%40	%55.8	العدد الكلي	
			حالات النكس	
			حالات الوفاة	
			5 – year DFS	
			5 – year OS	
%0	%60	%70.5	العدد الكلي	
			حالات النكس	
			حالات الوفاة	
			5 – year DFS	
			5 – year OS	

الجدول (7) : تأثير توقيت العلاج الكيميائي على الإنذار وفقاً لدرجة التمايز النسيجي				
< 8 أسابيع	4-8 أسابيع	> 4 أسابيع	فترة بدء العلاج الكيميائي	
			درجة التمايز النسيجي	
1	10	7	العدد الكلي	
			حالات النكس	
			حالات الوفاة	
			5 – year DFS	
			5 – year OS	
1	2	1	العدد الكلي	
			حالات النكس	
			حالات الوفاة	
			5 – year DFS	
			5 – year OS	
1	2	0	العدد الكلي	
			حالات النكس	
			حالات الوفاة	
			5 – year DFS	
			5 – year OS	
%0	%80	%85.7	العدد الكلي	
			حالات النكس	
			حالات الوفاة	
			5 – year DFS	
			5 – year OS	
%0	%80	%100	العدد الكلي	
			حالات النكس	
			حالات الوفاة	
			5 – year DFS	
			5 – year OS	
3	62	123	العدد الكلي	
			حالات النكس	
			حالات الوفاة	
			5 – year DFS	
			5 – year OS	

2	29	30	حالات النكس	Grade 2
1	10	19	حالات الوفاة	
%33.3	%53.2	%75.6	5 – year DFS	
%66.6	%83.3	%84.5	5 – year OS	
4	35	54	العدد الكلي	Grade 3
3	17	20	حالات النكس	
1	11	12	حالات الوفاة	
%25	%51.4	%62.9	5 – year DFS	
%75	%68.5	%77.7	5 – year OS	

المناقشة:

بلغ متوسط الفترة الزمنية الفاصلة ما بين الجراحة والبدء بالعلاج الكيميائي عند مريضات البحث 25.8 يوم، بمجال تراوح ما بين 6 – 90 يوم. أظهرت هذه الدراسة أن 97.3% من مريضات سرطان الثدي غير النقائلي في قسم الأورام في مشفى تشرين الجامعي قد تلقين العلاج الكيميائي المعزز خلال شهرين من الجراحة.

عند تقسيم مريضات البحث إلى 3 فئات وفقاً لتاريخ بدء المعالجة الكيميائية بعد الجراحة (>4 أسابيع ، 4-8 أسابيع، < 8 أسابيع)، لم نجد اختلافاً في الخصائص السريرية والتشريحية المرضية الإنذارية لسرطان الثدي (العمر، حجم الورم، العقد، النمط النسيجي، الدرجة النسيجية، نوع العمل الجراحي، حالة المستقبلات الهرمونية) بين المجموعات الثلاث ($P>0.05$).

خلال 5 سنوات من متابعة المريضات المصابات بسرطان الثدي غير النقائلي اللواتي خضعن للجراحة ثم تلقين العلاج الكيميائي المعزز بعد الجراحة بفواصل زمنية مختلفة، حدث النكس لدى 35% من المريضات وكانت نسبة البقيا دون نكس لـ 5 سنوات (5 – year DFS) هي: 65% (95% CI: 0.59 – 0.7). توفيت 19% من المريضات وكانت نسبة البقيا الكلية لـ 5 سنوات (5 – year OS) هي: 81% (95% CI: 0.76 – 0.85).

في مجموعة المريضات اللواتي تلقين المعالجة الكيميائية خلال أقل من 4 أسابيع من الجراحة: بلغ معدّل البقيا دون نكس لـ 5 سنوات: 72.2%، ومعدّل البقيا العامة لـ 5 سنوات: 83.2%.

في مجموعة المريضات اللواتي تلقين المعالجة الكيميائية خلال 4 – 8 أسابيع من الجراحة: بلغ معدّل البقيا دون نكس لـ 5 سنوات: 55%، ومعدّل البقيا العامة لـ 5 سنوات: 78.5%.

في مجموعة المريضات اللواتي تلقين المعالجة الكيميائية بعد 8 أسابيع من الجراحة: بلغ معدّل البقيا دون نكس لـ 5 سنوات 25%، ومعدّل البقيا العامة لـ 5 سنوات: 62.5%.

أظهرت نتائج دراستنا وجود علاقة هامة إحصائياً بين الفترة الزمنية لبدء المعالجة الكيميائية بعد الجراحة من جهة ومعدّل البقيا دون نكس لـ 5 سنوات ($P=0.007$)، وعدم وجود علاقة هامة من الناحية الإحصائية بين توقيت البدء بالمعالجة الكيميائية ومعدّل البقيا العام خلال 5 سنوات ($P>0.05$).

أي خلصت دراستنا إلى أنّ البدء الباكر بالعلاج الكيميائي (> 4 أسابيع بعد الجراحة) يقلل من معدّل حدوث النكس خلال 5 سنوات بشكل هام إحصائياً، وكذلك يقلل من حدوث الوفيات لكن دون علاقة هامة إحصائياً بالمقارنة مع بدء العلاج الكيميائي خلال 4 - 8 أسابيع وبعد أكثر من 8 أسابيع من الجراحة.

تتوافق نتيجة دراستنا مع دراسة لـ (Lohrisch 1) [9] في الولايات المتحدة عام 2006.

تختلف نتائج دراستنا مع بعض الدراسات العالمية، فقد أظهرت دراسة لـ (Sanchez1) [11] عام 2007 في إسبانيا، عدم وجود علاقة بين توقيت العلاج الكيميائي بعد الجراحة والإنذار. حيث لم يكن هناك علاقة هامة إحصائياً بين الفترة الزمنية لبدء المعالجة الكيميائية بعد الجراحة (1-3 أسابيع، 3-6 أسابيع، 6-9 أسابيع، < 9 أسابيع) ومعدل البقيا دون نكس ($P=0.28$). وكذلك لم يكن هناك علاقة هامة إحصائياً بين الفترة الزمنية لبدء المعالجة الكيميائية بعد الجراحة ومعدل البقيا العام ($P = 0.138$)

كذلك خلصت دراسة لـ (S Cold1) [12] في الدانمارك عام 2005 وأشارت إلى عدم وجود علاقة بين توقيت بدء العلاج الكيميائي بعد الجراحة والإنذار في سرطان الثدي.

أظهرت دراستنا أنّ حجم الورم البدئي عند التشخيص وكذلك إصابة العقد اللمفية هي من أهم العوامل الإنذارية المنبئة بالنكس والوفيات.

حيث أنه كلما زاد حجم الورم البدئي عند التشخيص يزيد خطر النكس والوفاة أي يتراجع معدل (5-year DFS) و (5-year OS) وخاصةً في الأورام ذات التصنيف 3T و 4T حسب نظام TNM، وكلما زادت إصابة العقد اللمفية عند التشخيص يزيد خطر النكس والوفاة أي يتراجع معدل (5-year DFS) و (5-year OS) وخاصةً في الأورام ذات التصنيف 3N حسب نظام TNM.

أكدت نتائج دراستنا أنّ حالة المستقبلات الورمية (المستقبلات الهرمونية ومستقبل عامل النمو الظهاري 2 تؤثر على إنذار سرطان الثدي).

يمتلك سرطان الثدي إيجابي مستقبل الأستروجين، سلبي مستقبل عامل النمو الظهاري - 2 (ER+/ HER2-) أفضل معدّل للبقيا العامة لـ 5 سنوات (87.5%) و ثاني أفضل معدّل للبقيا دون نكس لـ 5 سنوات (73.7%) ، في حين يمتلك سرطان الثدي من النمط (ER-/ HER2+) أسوأ معدّل للبقيا دون نكس لـ 5 سنوات (32.8%) ، و يمتلك سرطان الثدي من النمط (ER-/ HER2-) أسوأ معدّل للبقيا العامة لـ 5 سنوات (64.2%) . لا يوجد فرق في البقيا دون نكس لـ 5 سنوات أو البقيا العامة لـ 5 سنوات بين النمط الأكثر سلامة لسرطان الثدي (ER+/ HER2-) والنمط إيجابي مستقبل الأستروجين، إيجابي مستقبل عامل النمو الظهاري - 2 (ER+/ HER2+) ($P=0.75$). يتوافق سرطان الثدي سلبي مستقبل الإستروجين (سواء مع إيجابية أو سلبية Her2) مع إنذارٍ أسوأ من ناحية النكس والبقيا العامة بالمقارنة مع سرطان الثدي من النمط (ER+/ HER2-) ($P<0.05$).

قمنا بدراسة تأثير توقيت البدء بالعلاج الكيميائي على الإنذار (البقيا دون نكس لـ 5 سنوات، والبقيا العامة لـ 5 سنوات) بعد تصنيف المريضات وفقاً لحالة المستقبلات الورمية:

أظهرت نتائجنا أنّ بدء المعالجة الكيميائية بشكل باكر (> 4 أسابيع بعد الجراحة) يحسن الإنذار (البقيا دون نكس والبقيا العامة) بالمقارنة مع البدء المتأخر للعلاج الكيميائي (> 8 أسابيع بعد الجراحة) بشكل هام إحصائياً لدى جميع الأنماط الورمية بعد تصنيفها حسب المستقبلات الورمية باستثناء النمط (ER-/ HER2-).

في دراسة لـ (Ke-Da Y) [13] في الصين عام 2016، وُجِدَ أنَّ مريضات سرطان الثدي من النمط الثلاثي السلبي والنمط + Her2، يتحسن الإنذار لديهن عند إعطاء العلاج الكيميائي باكراً. أظهرت دراسة ((Colleoni [14]، أن البدء المبكر بالعلاج الكيميائي يحسن الإنذار لدى مريضات سرطان الثدي سلبي مستقبلات الأستروجين وليس إيجابية مستقبلات الأستروجين.

ربما يكون العدد القليل لمريضات سرطان الثدي اللواتي تلقين العلاج الكيميائي بعد < 4 أسابيع من الجراحة هو السبب في عدم وضوح تأثير توقيت بدء العلاج الكيميائي على مريضات سرطان الثدي سلبي الأستروجين - سلبي Her2. في مريضات سرطان الثدي بعمر ≤ 40 سنة، يترافق البدء بالعلاج الكيميائي خلال 4 أسابيع بعد الجراحة مع معدل بقيا دون نكس لـ 5 سنوات أعلى من حالات البدء بالعلاج الكيميائي خلال 4 - 8 أسابيع ($P=0.001$) وكذلك أعلى من حالات البدء بالعلاج الكيميائي بعد 8 أسابيع من الجراحة ($P<0.0001$)، دون فرق هام إحصائياً يتعلق بمعدل البقيا العامة لـ 5 سنوات.

لم تتلق أي مريضة مع سرطان الثدي بحجم T1 العلاج الكيميائي بعد 8 أسابيع من الجراحة. لم يكن هناك فرق هام إحصائياً يتعلق بمعدل البقيا دون نكس لـ 5 سنوات أو معدل البقيا العامة لـ 5 سنوات بين المريضات مع سرطان الثدي T1 اللواتي تلقين العلاج الكيميائي في غضون 4 أسابيع واللواتي تلقين العلاج خلال 4 - 8 أسابيع من الجراحة. لدى مريضات سرطان الثدي بحجم T2 و T3، يترافق البدء بالعلاج الكيميائي خلال 4 أسابيع بعد الجراحة مع معدل بقيا دون نكس لـ 5 سنوات أعلى من حالات البدء بالعلاج الكيميائي خلال 4 - 8 أسابيع ($P<0.05$) وكذلك أعلى من حالات البدء بالعلاج الكيميائي بعد 8 أسابيع من الجراحة ($P<0.05$) دون فرق هام إحصائياً متعلق بمعدل البقيا العامة لـ 5 سنوات.

لم تتلق أي مريضة مع سرطان الثدي بحجم T4 العلاج الكيميائي بعد 8 أسابيع من الجراحة. لم يكن هناك فرق هام إحصائياً يتعلق بمعدل البقيا دون نكس لـ 5 سنوات أو معدل البقيا العامة لـ 5 سنوات بين المريضات مع سرطان الثدي T4 اللواتي تلقين العلاج الكيميائي في غضون 4 أسابيع واللواتي تلقين العلاج خلال 4 - 8 أسابيع من الجراحة. أظهرت دراستنا أنه في سرطان الثدي جيد التمايز (Grade 1) وسيء التمايز (Grade 3)، لا يوجد فرق هام إحصائياً يتعلق بمعدل البقيا دون نكس لـ 5 سنوات بين المريضات اللواتي تلقين العلاج الكيميائي في غضون 4 أسابيع واللواتي تلقين العلاج خلال 4 - 8 أسابيع من الجراحة، في حين أن 5-year DFS أعلى بالمقارنة مع اللواتي تلقين العلاج الكيميائي بعد 8 أسابيع من الجراحة ($P<0.05$). لم يوجد فرق هام إحصائياً يتعلق بمعدل البقيا العامة لـ 5 سنوات بين مختلف المجموعات. في سرطان الثدي متوسط التمايز (Grade 2)، يترافق البدء بالعلاج الكيميائي خلال 4 - 8 أسابيع بعد الجراحة مع معدل بقيا دون نكس لـ 5 سنوات أعلى من حالات البدء بالعلاج الكيميائي خلال 4 - 8 أسابيع ($P=0.008$) وكذلك أعلى من حالات البدء بالعلاج الكيميائي بعد 8 أسابيع من الجراحة ($P=0.021$)، في حين لم يوجد فرق هام إحصائياً يتعلق بمعدل البقيا العامة لـ 5 سنوات بين مختلف المجموعات.

أظهرت دراستنا أنه في سرطان الثدي مع N0، لا يوجد فرق هام إحصائياً يتعلق بمعدل البقيا دون نكس لـ 5 سنوات بين المريضات اللواتي تلقين العلاج الكيميائي في غضون 4 أسابيع واللواتي تلقين العلاج خلال 4 - 8 أسابيع من الجراحة، في حين أن 5-year DFS أعلى بالمقارنة مع اللواتي تلقين العلاج الكيميائي بعد 8 أسابيع من الجراحة ($P=0.0075$). دون وجود فرق هام إحصائياً يتعلق بمعدل البقيا العامة لـ 5 سنوات بين مختلف المجموعات.

في سرطان الثدي مع N1، لم تتلق أي مريضة العلاج الكيميائي بعد 8 أسابيع من الجراحة.

لا يوجد فرق هام إحصائياً يتعلق بمعدل البقيا دون نكس لـ 5 سنوات أو معدل البقيا العامة لـ 5 سنوات بين المريضات اللواتي تلقين العلاج الكيميائي في غضون 4 أسابيع واللواتي تلقين العلاج خلال 4 - 8 أسابيع من الجراحة. في سرطان الثدي مع N2 ، يترافق البدء بالعلاج الكيميائي خلال 4 أسابيع بعد الجراحة مع معدل بقيا دون نكس لـ 5 سنوات أعلى من حالات البدء بالعلاج الكيميائي خلال 4 - 8 أسابيع ($P=0.029$) في حين لا يوجد فرق هام بالمقارنة مع اللواتي تلقين العلاج الكيميائي بعد 8 أسابيع من الجراحة ($P=0.077$). دون وجود فرق هام إحصائياً يتعلق بمعدل البقيا العامة لـ 5 سنوات بين مختلف المجموعات.

في سرطان الثدي مع N3 ، لا يوجد فرق هام إحصائياً يتعلق بمعدل البقيا دون نكس لـ 5 سنوات بين المريضات اللواتي تلقين العلاج الكيميائي في غضون 4 أسابيع واللواتي تلقين العلاج خلال 4 - 8 أسابيع من الجراحة، في حين أن 5-year DFS أعلى بالمقارنة مع اللواتي تلقين العلاج الكيميائي بعد 8 أسابيع من الجراحة ($P<0.0001$). لم يوجد فرق هام إحصائياً يتعلق بمعدل البقيا العامة لـ 5 سنوات بين المريضات اللواتي تلقين العلاج الكيميائي في غضون 4 أسابيع واللواتي تلقين العلاج خلال 4 - 8 أسابيع من الجراحة، في حين أن 5-year OS أعلى بالمقارنة مع اللواتي تلقين العلاج الكيميائي بعد 8 أسابيع من الجراحة ($P<0.0001$).

الاستنتاجات والتوصيات:

- 1- إنَّ حجم الورم البدئي عند التشخيص، إصابة العقد اللمفية، وحالة المستقبلات الورمية هي من أهم العوامل الإنذارية في سرطان الثدي.
- 2- إنَّ البدء الباكر بالعلاج الكيميائي (> 4 أسابيع بعد الجراحة) يقلل من معدّل حدوث النكس خلال 5 سنوات بشكل هام إحصائياً، وكذلك يقلل من حدوث الوفيات لكن دون علاقة هامة إحصائياً . بالمقارنة مع بدء العلاج الكيميائي خلال 4 - 8 أسابيع وبعد أكثر من 8 أسابيع من الجراحة. لذلك . نوصي بالبدء بالعلاج الكيميائي خلال هذه الفترة.

التوصيات:

- 1- بالنسبة لمختلف أنماط المستقبلات الورمية لسرطان الثدي، فإنَّ بدء المعالجة الكيميائية بشكل باكر (> 4 أسابيع بعد الجراحة) يحسن الإنذار ولكن دون وجود أهمية إحصائية بالمقارنة مع البدء بالعلاج الكيميائي خلال 4 - 8 أسابيع. وبسبب قلة عدد المريضات اللواتي يلقين العلاج بعد 8 أسابيع نوصي بإجراء دراسات على عدد أكبر من المرضى
- 2- إنَّ بدء المعالجة الكيميائية بشكل باكر (> 4 أسابيع بعد الجراحة) يحسن الإنذار (البقيا دون نكس والبقيا العامة) بالمقارنة مع البدء المتأخر للعلاج الكيميائي (> 8 أسابيع بعد الجراحة) بشكل هام إحصائياً لدى جميع الأنماط الورمية بعد تصنيفها حسب المستقبلات الورمية باستثناء النمط (-ER/HER2). وهذا يختلف عن الدراسات العالمية لذلك نوصي إجراء مزيد من الدراسات في المستقبل حول دور توقيت العلاج الكيميائي في الإنذار وفقاً لحالة المستقبلات الورمية نظراً لوجود اختلاف في نتائج دراستنا عن الدراسات العالمية.

المراجع

- [1]. SIEGEL RL, MILLER KD, JEMAL A. *Cancer statistics*,. *CA Cancer J Clin*. Jan. 68 (1):7-30,(2018).
- [2]. AUTIER P, BONIOL M, LA VECCHIA C et. al. Disparities in breast cancer mortality trends between 30 European countries: retrospective trend analysis of WHO mortality database. *BMJ* ; 341: c3620,(2012).
- [3].CIANFROCCA M and GOLDSTEIN LJ: Prognostic and predictive factors in early-stage breast cancer. *Oncologist* 9: 606-616,(2004) .
- [4]. BURNS KA and KORACH KS: Estrogen receptors and human disease: *An update. Arch Toxicol* 86: 1491-1504, (2012).
- [5]. FISHER B, REDMOND C, FISHER ER and CAPLAN R: Relative worth of estrogen or progesterone receptor and pathologic characteristics of differentiation as indicators of prognosis in node negative breast cancer patients: Findings from National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project Protocol B-06. *J ClinOncol* 6: 1076-1087,(1988).
- [6]. VERMA S, LAVASANI S, MACKEY. J, et al. Optimizing the management of HER2-positive early breast cancer: the clinical reality. *CurrOncol*; 17: 20e33,(2010).
- [7]. ELSTON CW, ELLIS JO: Pathological prognostic factors in breast cancer. I. The value of histological grade in breast cancer: Experience from a long study with long-term follow-up. *Histopathology* , 19:403-410,(1991).
- [8]. DEBORA DE MELO GAGLIATO, ANA M. GONZALEZ-ANGULO, XIUDONG LEI, RICHARD L. THERIAULT, SHARON H. VICENTE VALERO, and MARIANA CHAYES-MACGREGOR. Clinical Impact of Delaying Initiation of Adjuvant Chemotherapy in Patients with Breast Cancer. *J ClinOncol*. 32:735-744,(2014).
- [9]. CAROLINE LOHRISCH, CHARLES PALTIEL, KAREN GELMON, CAROLINE SPEERS, SUZANNE TAYLOR, JEFF BARNETT. Impact on Survival of Time from Definitive Surgery to Initiation of Adjuvant Chemotherapy for Early-Stage Breast Cancer. *JOURNAL OF CLINICAL ONCOLOGY*. 24:4888-4894,(2006).
- [10]. EDGE SB, BYRD DR, COMPTON CC (eds). *AJCC Cancer Staging Handbook*, 7th edition. New York, NY: *Springer* (2010).
- [11]. CARLOS JARA SANCHEZ, AMPARO RUIZ, MIGUEL MARTIN, ANTONI ANTON, BLANCA MUNARRIZ, ARRATE PLAZAOLA, JOSE SCHNEIDER. Influence of timing of initiation of adjuvant chemotherapy over survival in breast cancer: a negative outcome studyby the Spanish breast cancer research group (GEICAM). *Breast Cancer Res Treat* 101:215–223,(2007).
- [12]. S COLD, M DURING, M EWERTZ, A KNOOP and S MOLLER. Does timing of adjuvant chemotherapy influence the prognosis after early breast cancer? Results of the Danish Breast Cancer Cooperative Group (DBCG). *British Journal of Cancer* 93, 627 – 632,(2005).
- [13]. KE-DA YU, LEI FAN, LI-XINQIU, HONG LING, YI-ZHOUI JIANG and ZHI-MING SHAO. Influence of delayed initiation of adjuvant chemotherapy on breast cancer survival is subtype-dependent. *Oncotarget*, , Vol. 8, (No. 28), pp: 46549-46556,(2017)
- [14]. COLLEONI M, BONETTI M, COATES AS et al Early start of adjuvant chemotherapy may improve treatment outcome for premenopausal breast cancer patients with tumors not expressing estrogen receptors. *J ClinOncol* 18:584–590,(2000).