

تأثير مواقع النقائل وعددها وزمن تشخيصها في المحصلات السريرية لدى مريضات سرطان ثدي يخضعن للمعالجة الكيميائية التلطيفية

ميرنا كسيري *

ماهر سيفو **

لمى يوسف ***

المُلخَص

خلفية البحث وهدفه: تُشخَّص نسبةً تقارب الـ 10% من مريضات سرطان الثدي في المرحلة النقيلية، بينما تتطور النقائل لدى ما يقارب 30% منهن بعد انقضاء فترة من تشخيص الورم البدئي. على الرغم من توفر العديد من الخيارات العلاجية لسرطان الثدي النقلي (MBC)، لا تتوفر أدوات تنبؤية بالاستجابة أو البقاء تساعد في عملية اتخاذ القرارات السريرية. هدفت دراستنا إلى تحري القيمة الإنذارية لكل من زمن تشخيص النقائل ومقرات هذه النقائل وعددها في الاستجابة والبقاء.

مواد البحث وطرائقه: شملت دراستنا الحشدية الاستباقية 235 مريضة سرطان ثدي نقلي يخضعن للمعالجة الكيميائية كخط أول. قُيِّمت الاستجابة لدى جميع المريضات بعد ثلاث دورات علاجية، وقُيِّمت البقاء لـ 156 مريضة منهن بعد فترة متابعة بلغت 18 شهراً من تاريخ تشخيص الـ MBC. دُرست العلاقة بين المتنابحات والمحصلات العلاجية (الاستجابة ومعدل البقاء الكلية (OS)) بطريقتي كاي مربع وكابلن ماير، على الترتيب، واعتمد اختبار Log Rank للمقارنة الإحصائية بين المجموعات.

النتائج: بلغت نسبة المريضات المشخصات بنقائل موافقة للتشخيص البدئي للورم واللاتي لم يترق لديهن المرض 78.5% بالمقارنة مع 64.8% من المريضات المشخصات بنقائل تطورت لاحقاً ($P=0.02$)، وبقياً أفضل وصل معدلها إلى 87.7% مقابل 70.3%، على الترتيب ($P=0.009$). تجاوزت نسبة المريضات المشخصات بنقيلة وحيدة المقر واللاتي لم يترق لديهن المرض 77% بالمقارنة مع 63.9% لدى المريضات المشخصات بنقائل متعددة المقرات ($P=0.032$)، ومع نزعة لبقياً أفضل بلغ معدلها 83.3% مقابل 69.8%، على الترتيب ($P=0.067$). أظهرت نتائجنا بقاء أفضل لدى مريضات النقائل العظمية (90.1%) مقارنة مع مريضات النقائل الحشوية (70%) والنقائل العظمية والحشوية معاً (78.6%) والنقائل الحشوية والداغية معاً (33.3%) بقيمة دلالة معتد بها إحصائياً ($P=0.003$)، دون تأثر واضح للاستجابة بمقر توضع النقائل ($P=0.126$). الاستنتاج: تُعد النقائل المشخصة بصورة متوافقة مع سرطان الثدي البدئي ومفردة الموقع وذات المقر العظمي منبئات باستجابة أفضل وبقياً أطول لمريضات سرطان الثدي.

كلمات المفتاحية سرطان ثدي نقلي، الإنذار، زمن التشخيص، المقرات، عدد المقرات، الاستجابة، البقاء.

*قسم الصيدلانيات والتكنولوجيا الصيدلانية، كلية الصيدلة، جامعة دمشق، سورية.

**قسم الأورام، كلية الطب، جامعة دمشق، سورية.

***كلية الصيدلة، الجامعة الدولية للعلوم والتكنولوجيا، غابغب، درعا، سورية.

The Impact of Sites of Metastases, Number and Time of Diagnosis on Clinical Outcomes for Breast Cancer Patients Receiving Palliative Chemotherapy

Mirna Ksirri*

Maher Saifo**

Lama A. Yousef***

Abstract

Background and objective Approximately 10% of breast cancer patients are diagnosed at metastatic stage, whereas 30% develop metastases sometime after initial tumor diagnosis. Despite the availability of several therapeutic options for metastatic breast cancer (MBC), no predictive tools of response and/or survival are available to support clinical decision making. Our study aims to investigate the prognostic value of the timing of metastasis diagnosis and the site(s) and number of metastases in both response and survival. **Subject and methods** Our prospective cohort study encompassed 235 metastatic breast cancer (MBC) patients receiving first-line chemotherapy. Response was evaluated for all patients after three cycles of treatment. Survival was assessed for 156 patients after a follow-up period of 18 months from the date of diagnosis of MBC. The relationships between the parameters and treatment outcomes (i.e., response and overall survival rate (OS) was studied using a chi-square and Kaplan-Meier tests, respectively. A Log Rank test was adopted for statistical comparisons between groups.

Results Higher percentage of patients initially diagnosed at metastatic stage did not experience disease progression (78.5%) compared with only 64.8% of patients diagnosed with metastases later ($P=0.02$). A better OS rate (87.7%) was observed among patients with initial metastases compared to OS of 70.3% in those who developed metastases later ($P=0.009$). Two thirds (77%) of the patients diagnosed with metastasis in a single site did not develop disease progression, compared to 63.9% of patients who were diagnosed with metastases in multiple sites ($P=0.032$). Single site metastases were also associated with a better survival tendency at an OS rate of 83.3% compared to 69.8% in those with multiple metastases ($P=0.067$). Our results revealed better survival rate in patients with bone metastases, with an OS rate reaching 90.1%, compared with patients with visceral metastases (70%), both bone and visceral metastases (78.6%), and both visceral and cerebral metastases (33.3%) ($P=0.003$). There was no clear effect of the sites of metastases to the response ($P=0.126$).

Conclusion Metastases diagnosed with primary breast cancer, single site of metastasis and bone metastases are predictors of better response and longer survival in breast cancer patients.

Key words metastatic breast cancer, prognosis, time of diagnosis, sites, number of sites, response, survival.

* Department of Pharmaceutics & Pharmaceutical Technology, Faculty of Pharmacy, Damascus University, Syria.

** Department of Oncology, Faculty of Medicine, Damascus University, Syria.

*** Faculty of Pharmacy, International University for Science and Technology (IUST), Ghabagheb, Darra, Syria.

المقدمة Introduction:

أخرى.¹⁰ لا يزال من الصعب إجراء تنبؤات دقيقة بالإندار الفرداني للمرض لدى كل مريضة مشخصة بالسرطان النقيلي على حدة.⁴ يختلف إنذار المرض النقيلي عموماً تبعاً لعدد من العوامل الخاصة بالمريضة مثل العمر والعرق والحالة العامة، بالإضافة إلى مواقع النقائل وعددها وحالة المستقبلات الهرمونية.¹⁰

وبما أن تأثير مقرات النقائل وعددها وتوقيت تشخيصها، سواء موافقة أم تالية للتشخيص البدئي للورم، على المحصلات السريرية لا يزال موضع جدل،⁴ هدفت دراستنا إلى تحري تأثير عدد من العوامل في كل من الاستجابة والبقيا لدى مريضات سرطان ثدي نقيلي يخضعن للمعالجة الكيميائية التلطيفية.

أفراد الدراسة والطرائق Subject and Methods:

صُممت هذه الدراسة لتكون دراسة حشدية استباقية Prospective Cohort Study، حازت على موافقة لجنة أخلاقيات البحث العلمي في كلية الصيدلة في جامعة دمشق، وأجريت في وحدة الثدي في مستشفى البيروني الجامعي على جمهرة من مريضات سرطان ثدي نقيلي يخضعن للمعالجة الكيميائية التلطيفية، وذلك خلال الفترة الممتدة من نيسان 2018 إلى أيار 2020.

معايير التضمين Inclusion Criteria: شملت معايير التضمين سيّدات بأعمار تتراوح بين 20 و 80 عاماً مشخصات بسرطان ثدي نقيلي ويخضعن للمعالجة الكيميائية التلطيفية كخطّ أول. ضمت الدراسة مريضات مشخصات بسرطان ثدي نقيلي موافقت زمنياً للتشخيص الأولي ومريضات مشخصات بسرطان ثدي نقيلي تال زمنياً للتشخيص الأولي بعد إتمامهنّ للمعالجة الكيميائية للورم البدئي. شملت دراستنا مريضات النقائل الدماغية اللواتي تلقين معالجات مساعدة مثل المعالجة الشعاعية و/أو

يُعد سرطان الثدي الخباثة الأكثر شيوعاً لدى الإناث،¹ حيث شُخصت أكثر من مليوني إصابة جديدة وبنسبة قدرها 24.2% من مجمل السرطانات المشخصة سنوياً لدى النساء، وذلك وفقاً للإحصائيات المنشورة في مشروع GLOBOCAN عام 2018. كما سجّل في ذات العام أكثر من نصف مليون حالة وفاة وبنسبة تقارب 15% من مجمل وفيات الإناث المتعلقة بالسرطان.² تعد المراحل المبكرة من سرطان الثدي الأفضل إنذاراً بالمقارنة مع الأنواع الأخرى من الخباثات،³ في حين يترافق سرطان الثدي النقيلي مع إنذار أسوأ وانخفاض في البقيا الكلية.⁴

تتطور النقائل لدى 20-30% من مريضات سرطان الثدي في مرحلة لاحقة من تشخيص الورم البدئي، بينما تُشخص نسبة تُقدّر بـ 6-10% في المرحلة النقيلية.⁵ تتراوح البقيا لدى مريضات سرطان الثدي النقيلي من 18 إلى 24 شهراً.⁶ تشير بعض الدراسات إلى انخفاض البقيا إلى قرابة 12 شهراً لدى المريضات المشخصات بسرطان ثدي نقيلي تال زمنياً للتشخيص الأولي بالمقارنة مع المريضات المشخصات بسرطان ثدي نقيلي موافقت زمنياً للتشخيص الأولي.⁷ بينما تظهر دراسات أخرى عدم تأثر معدل الوفيات بزمن تشخيص النقائل سواء كانت نقائل تالية أو موافقة للتشخيص البدئي للورم.⁸

يعد التنبؤ بالبقيا لدى كل مريضة ذا أهمية بالغة نظراً لكونه عاملاً مساعداً في اتخاذ القرارات السريرية واختيار استراتيجية المعالجة.⁹

غالباً ما تُستعمل طريقة تصنيف الـ TNM المعبرة عن مرحلة الورم في التنبؤ بالإندار لدى مريضات سرطان الثدي، إلا أنّ هذه الطريقة لا تأخذ بعين الاعتبار سوى مجموعة محدودة من العوامل المؤثرة (حجم الورم والعقد اللمفاوية المصابة ووجود نقائل بعيدة) متجاهلة بذلك عوامل

تأثير مواقع النقائل وعددها وزمن تشخيصها في المحصلات السريرية لدى مريضات سرطان ثدي يخضعن للمعالجة الكيميائية التلطيفية

المعالجة الجراحية، ومريضات النقائل العظمية المعالجات بدواء Zoledronic Acid و/أو المعالجة الشعاعية. معايير الاستبعاد **Exclusion Criteria**: استبعدت المريضات الحوامل والمريضات بحالة عامة <2 وفقاً لمعايير Eastern Cooperative Oncology (ECOG) Group. كما أفضيت المريضات غير القادرات على تحمل المعالجة الكيميائية نتيجة لفشل كلوي أو لانخفاض وظيفة القلب الانقباضية ($Ejection\ Fraction \leq 40\%$)، واستبعدت المريضات الخاضعات للمعالجة الهرمونية، كما لم تشمل دراستنا المريضات المنقطعات عن المعالجة لأي سبب كان.

التحليلات الإحصائية **Statistical Analyses**:

حُلَّت البيانات إحصائياً باستخدام البرنامج الإحصائي SPSS® (Statistical Package for Social Science) بإصداره الثالث والعشرين وبرمجية GraphPad Prism® بإصدارها الثامن، حيث أُجري التحليل الوصفي وقيم نمط التوزع للمتغيرات الكمية باستعمال اختبار Kolmogrov-Smirnov. عُبر عن المتغيرات الكمية المستمرة التي تتبع توزعاً طبيعياً بالمتوسط والانحراف المعياري، بينما استعمل الوسيط والمدى للتعبير عن المتغيرات الكمية المستمرة التي تتبع توزعاً غير طبيعي. كما عُبر عن المتغيرات الإسمية والفئوية باستخدام التواتر والنسبة المئوية.

أُجري اختبار الارتباط بين المتغيرات الفئوية باستعمال اختبار كاي تربيع Chi-Square، واستعملت طريقة كابن ماير Kaplan-Meier لحساب وسيط ومعدل البقاء الكلية Overall Survival rate، معرّفاً بالنسبة المئوية للمريضات اللواتي بقين على قيد الحياة لمدة 18 شهراً منذ تاريخ تشخيص النقائل، وقيم وجود دلالة إحصائية معتد بها باستعمال اختبار Log-rank. كما أُجري اختبار Cox Regression لتقييم نسبة مخاطر العوامل الإنذارية. اعتمدت قيمة الدلالة $P < 0.05$ كقيمة معتد بها إحصائياً لجميع الاختبارات الإحصائية المطبقة.

المحصلات العلاجية ونقاط النهاية **Treatment Outcomes and Endpoints**

اعتمد على التصوير المقطعي المحوسب (CT Scan) Computerized Tomography Scan، ومرنان الدماغ (MRI) Magnetic Resonance Imaging، ومضام العظام (BC) Bone Scan للتحري عن النقائل وأماكن توضعها.

قُدِّمت للمريضات المعالجة الكيميائية التلطيفية كخطّ علاجيّ أول، وقيمت استجابة المريضات بعد ثلاث دورات علاجية مع الأخذ بعين الاعتبار إيتاء Zoledronic Acid عبر التسريب الوريدي بجرعة 4 ملغ خلال 15 دقيقة على الأقل كل أربعة أسابيع لمريضات النقائل العظمية.

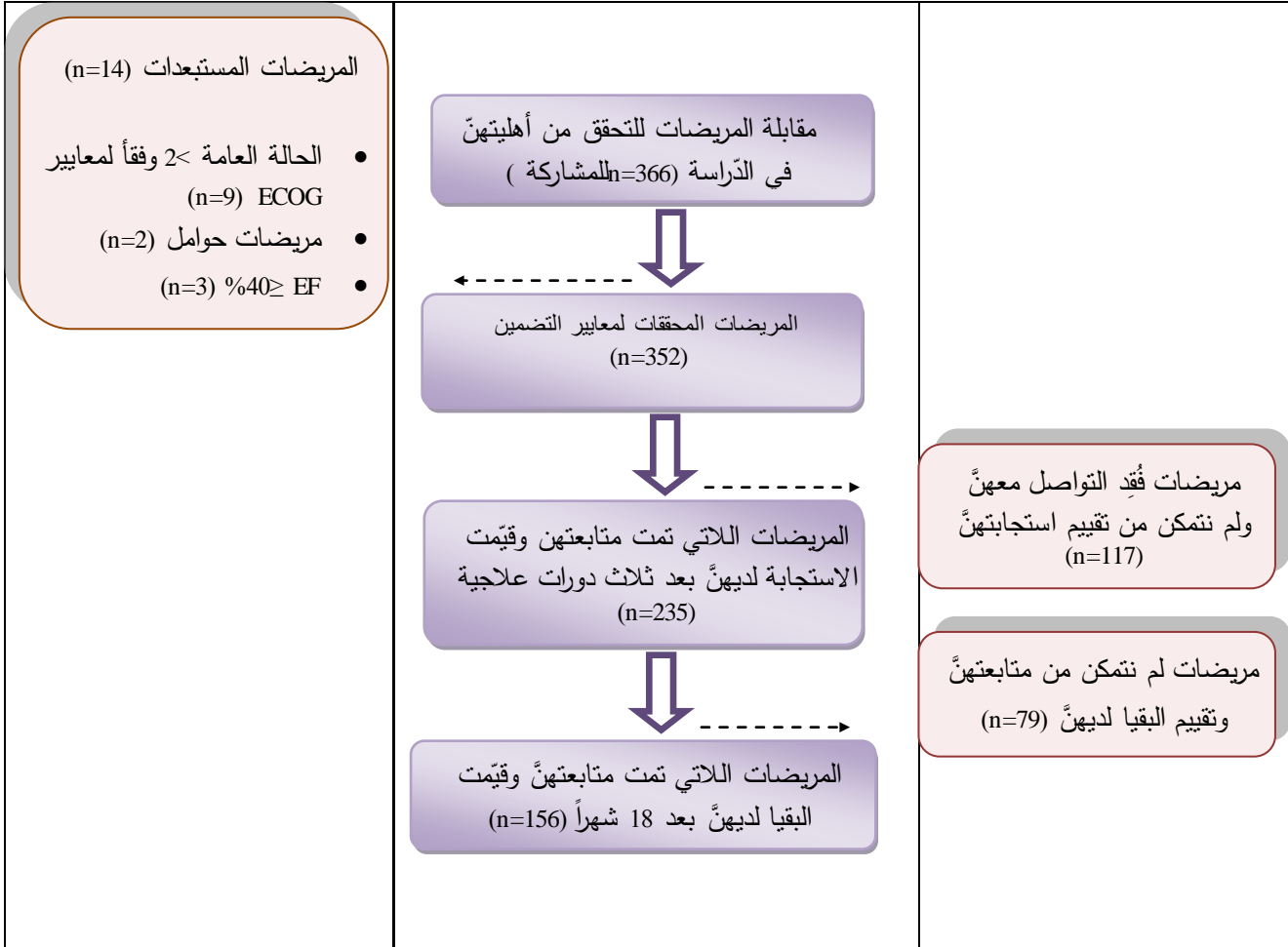
قيمت استجابة المريضات اعتماداً على معايير تقييم الاستجابة للأورام الصلبة Response Evaluation Criteria in Solid Tumor (RECIST) كما يلي؛ استجابة تامة (CR) Complete Response، والتي عُرِّفت باختفاء كاملٍ للأدلة السريرية للمرض لمدة لا تقل عن ثمانية أسابيع؛ واستجابة جزئية (PR) Partial Response، معرّفة بانخفاض عبء الورم بنسبة قدرها 30% أو أكثر؛ واستقرار المرض (SD) Stable Disease، وذلك عند

النتائج Results:**الخصائص الديموغرافية لجمهرة الدراسة:**

تضمّنت دراستنا 235 مريضة سرطان ثدي نقليّ يخضعن للمعالجة الكيميائية التّأطيفية كخطّ أولٍ ومحقّقات لمعايير التّضمين. يبيّن الشكل (1) مخطّطاً انسيابياً تفصيلياً لمجريات انتقاء جمهرة الدّراسة، كما يوضّح الجدول (1) الخصائص الديموغرافية لهذه الجمهرة. تراوحت أعمار المريضات في جمهرة دراستنا (n=253) بين 24 و80 عاماً، وبلغ المتوسط الحسابي للأعمار (\pm الانحراف المعياري) 49.1 (± 10.4) عاماً. تجاوزت نسبة قدرها 49.4% من المريضات سن الإياس. توزعت المريضات بين 130 (55.3%) مريضة مشخّصة بسرطان ثدي نقليّ موافت زمنياً للتشخيص الأولي و105 (44.7%) مريضة مشخّصة بسرطان ثدي نقليّ تالٍ زمنياً للتشخيص الأولي. دُرس توزّع المريضات تبعاً لحالة المستقبلات الهرمونية

للورم البدئيّ. لم تتجاوز نسبة إيجابية أحد المستقبلات الهرمونية أو كليهما الثلثين وبنسبة قدرها 65.1%. قاربت إيجابية المستقبلات البشريّة البشريّة Human Epidermal Growth Factor Receptor-2 (HER-2) الثلث بنسبة قدرها 30.6% من جمهرة الدّراسة.

توضّعت النقايل عند تشخيص المرض النقيلي لدى معظم مريضات جمهرتنا (64.7%) في مقرٍّ وحيدٍ مفرد، بينما لم تتجاوز نسبة المريضات المشخّصات بنقايل متعددة المقرّات الـ 35.3%. توزّعت المريضات وفقاً لمقرّ النقايل إلى مريضات مشخّصات بنقايل عظميّة فقط (39.6%)، نقائل حشويّة فقط (33.2%)، نقائل عظميّة وحشويّة معاً (25.5%)، نقائل حشويّة ودماعيّة معاً (1.7%). كما توزعت مريضات النقايل الحشويّة بين نقائل رئوية (16.2%)، ونقايل كبدية (10.6%)، ونقايل رئويّة وكبدية معاً (6%)، ونقايل مبيضيّة (0.4%).



الشكل (1): مخطط انسيابي تفصيلي لمجريات انتقاء الجمهرة.

الجدول (1): الخصائص الديموغرافية لجمهرة الدراسة (n=235).

	المتنابات
	العمر (أعوام)
10.4± 49.1	المتوسط الحسابي ± الانحراف المعياري
80-24	المدى
العدد (%)	تشخيص المرض النقلي
(55.3) 130	نقائل موافقة زمنياً للتشخيص الأولي
(44.7) 105	نقائل تالية زمنياً للتشخيص الأولي
	الحالة الطمئية
(50.6) 119	قبل سن الإياس
(49.4) 116	بعد سن الإياس
	نمط المستقبيلات الخلوية للورم البدني
	مستقبيلات الإستروجين/البروجسترون
(53.2) 125	ER+/RR+
(11.9) 28	ER+/PR- ER-/PR+
(19.1) 45	ER-/RR-
(15.7) 37	غير معروفة
	مستقبل HER-2
(30.6) 72	إيجابية
(53.7) 126	سلبية
(15.7) 37	غير معروف
	مقر النقائل
(39.6) 93	عظمي
(33.2) 78	حشوي
(6) 14	- كبدي ورئوي
(16.2) 38	- رئوي
(10.6) 25	- كبدي
(0.4) 1	- مبيضي
(25.5) 60	عظمي وحشوي معاً
(1.7) 4	حشوي ودماغي معاً
	عدد مقرات النقائل
(64.7) 152	مقر واحد مفرد
(35.3) 83	مقرات متعددة

تقييم الاستجابة:

اللاتي تطور لديهن المرض (PD)، و"مرض غير مترق" يشمل المريضات المستجيبات استجابة جزئية وتامة مضافاً إليهن المريضات اللاتي استقر لديهن المرض (PR + CR) (SD +

قيمت استجابة المريضات اللاتي خضعن للمعالجة الكيميائية التلطيفية كخط أول بعد ثلاث دورات علاجية اعتماداً على معايير تقييم الاستجابة للأورام الصلبة (RECIST) كما هو مبين في الجدول (2).

الجدول(3): تأثير المتغيرات المدروسة في الاستجابة (n=235)

المتغيرات	إجمالي المريضات العدد (%)	مرض مترق (PD) العدد (%)	مرض غير مترق (SD, PR, CR) العدد (%)	P- value
التشخيص				
نقائل موافقة زمنياً للتشخيص الأولي	130 (55.3)	28 (21.5)	102 (78.5)	0.02
نقائل تالية زمنياً للتشخيص الأولي	105 (44.7)	37 (35.2)	68 (64.8)	
مقرات النقائل				
عظمي	93 (39.6)	22 (23.7)	71 (76.3)	0.126
حشوي	78 (33.2)	21 (26.9)	57 (73.1)	
عظمي وحشوي معاً	60 (25.5)	19 (31.7)	41 (68.3)	
حشوي ودماعي معاً	4 (1.7)	3 (75)	1 (25)	
عدد مقرات النقائل				
مقر واحد مفرد	152 (64.7)	35 (23)	117 (77)	0.032
متعددة المقرات	83 (35.3)	30 (36.1)	53 (63.9)	

بلغ عدد المريضات غير المستجيبات للمعالجة واللاتي أُبدن تطوراً في الورم 65 مريضة بنسبة 27.7% من جمهرة الدراسة، بينما وصل عدد المريضات اللواتي أُبدن ثباتاً في المرض 122 مريضة بنسبة تجاوزت النصف 51.9%، ولم يتعد عدد المريضات المستجيبات للمعالجة 48 مريضة بنسبة 20.4% توزعن بين 41 مريضة مستجيبة استجابة جزئية للمعالجة بنسبة 17.4% و7 مريضات مستجيبات استجابة تامة للمعالجة بنسبة 3%.

الجدول (2). تصنيف المريضات (n=235) وفقاً للاستجابة

تصنيف الاستجابة	العدد (%)
المريضات غير مستجيبات	65 (27.7)
ثبات المرض	122 (51.9)
المريضات المستجيبات	48 (20.4)
استجابة جزئية	41 (17.4)
استجابة تامة	7 (3)

تأثير العوامل الإنذارية في الاستجابة:

يلخص الجدول (3) تأثير المتغيرات المدروسة في ترقى المرض. بينت نتائجنا علاقة واضحة بين زمن تشخيص النقائل وترقى المرض، حيث أبدت المريضات المشخصات بسرطان ثدي نقلي موافق زمنياً للتشخيص البدئي للورم استجابة أفضل للمعالجة الكيميائية التلطيفية؛ إذ ترقى المرض لدى نسبة قدرها 21.5% بالمقارنة مع نسبة أعلى وصلت إلى 35.2% لدى المريضات المشخصات بسرطان ثدي نقلي تال زمنياً للتشخيص البدئي للورم، وبقيمة دلالة معتد بها إحصائياً، $P=0.02$.

قيمت استجابة المريضات تبعاً للعوامل التالية؛ (1) زمن تشخيص النقائل و(2) مقرها و(3) عددها. صنفت المريضات وفق الاستجابة في مجموعات ثلاث؛ أولاً، المريضات المستجيبات سواء كانت الاستجابة للمعالجة جزئية Partial Response (PR) أم تامة Complete Response (CR)، ثانياً، المريضات اللاتي أُبدن استقراراً للمرض stable disease (SD)، ثالثاً، وأخيراً المريضات اللاتي تطور لديهن المرض Progressive Disease (PD). كما صنفت الاستجابة إلى "مرض مترق" يشمل المريضات

كان لعدد مقرّات النقائل تأثيرٌ معتدٌّ به في الاستجابة، إذ يقارب الثلث في معدل ترقّي المرض ($RR = 0.782$)، أبدت المريضات المشخّصات بمقرّ نقيلي مفرد استجابة أفضل للمعالجة حيث لم يترقّ المرض لدى نسبة قدرها 77% بالمقارنة مع 63.9% من المريضات المشخّصات بمقرّات نقيلية متعددة ($n \geq 2$) ($P=0.032$)، بينما لم يؤثر مكان توضع النقائل في الاستجابة ($P=0.126$). كما دُرست الأهميّة الإنداريّة للمنتابئات من خلال تحديد الاختطار النسبي (RR)، حيث أظهرت النتائج ازدياداً بما يقارب النصف في معدل ترقّي المرض لدى المريضات المشخّصات بنقائل تالية زمنياً للتشخيص الأولي ($RR = 1.423$)، مجال الثقة 95%: $-1.075 - 1.884$). كما ترافق المقرّ الوحيد المفرد مع انخفاض بما وصلت إلى 21.2% خلال فترة المتابعة.

الجدول (4): نسب المخاطر الذّالة على الأهميّة الإنداريّة للمنتابئات المقيّمة في الدراسة على البقيا ($n=156$)

P value	(CI 95%) HR	معدل البقيا (%)	وسيط البقيا (شهر)	العدد %	المنتابئات
					التشخيص
0.013	(0.813-0.176) 0.378	87.7	Undefined (>18)	(47.4) 74	نقائل موافقة زمنياً للورم البدئي
		70.3	Undefined (>18)	(52.6) 82	نقائل تالية زمنياً للورم البدئي
					تقييم الاستجابة
	1 (ref)	58.3	Undefined (>18)	(30.8) 48	تطور المرض
0.001>	(0.544-0.119) 0.254	86.9	Undefined (>18)	(49.3) 77	ثبات المرض
0.007	(0.629-0.056) 0.187	89.7	Undefined (>18)	(19.9) 31	استجابة (كلية أو جزئية)
					مقرّ النقائل
	1 (ref)	90.1	Undefined (>18)	(39.8) 62	عظمي
0.004	(10.08-1.543) 3.943	70	Undefined (>18)	(31.4) 49	حشوي
0.12	(6.375-0.808) 2.269	78.6	Undefined (>18)	(26.9) 42	عظمي وحشوي معاً
0.007	(45.89-1.854) 9.224	33.3	Undefined (>18)	(1.9) 3	حشوي ودماغي معاً
					عدد مقرّات النقائل
		83.3	Undefined (>18)	(66) 103	مقرّ واحد مفرد
0.073	(3.694-0.943) 1.866	69.8	Undefined (>18)	(34) 53	مقرّات متعدّدة

تأثير زمن تشخيص النقائل في البقيا: ترافقت النقائل (HR=3.943، $P=0.004$). كما دُرس تأثير مقر النقائل المواقفة زمنياً للتشخيص البدئي للورم مع انخفاض بما يقارب الثلثين في معدل الوفيات (HR=0.378، $P=0.013$). وعلى الرغم من تجاوز وسيط البقيا 18 شهراً لدى كل من المريضات المشخصات بنقائل مواقفة زمنياً والمشخصات بنقائل تالية زمنياً للتشخيص البدئي للورم، إلا أنّ معدلي البقيا بلغا 87.7% و70.3%، على الترتيب ($P=0.009$). الشكل (A،2).

تأثير الاستجابة للمعالجة الكيميائية في البقيا: كان لنمط الاستجابة للمعالجة الكيميائية التلطيفية تأثيرٌ ذو دلالة إحصائية في معدّل البقيا. حيث بلغ معدل البقيا لدى كلّ

من المريضات غير المستجيبات للمعالجة اللاتي تطور لديهن المرض والمريضات المقيّمات بثبات المرض والمريضات المستجيبات للمعالجة 58.3%، 86.9%، و89.7% على الترتيب $P<0.001$ ، مع تساوي وسيط البقيا والذي تجاوز 18 شهراً. الشكل (B،2).

ترافقت الاستجابة للمعالجة عقب ثلاث دورات من المعالجة الكيميائية التلطيفية بإندازٍ جيد وبقيا أفضل، حيث انخفض معدل الوفيات لدى كلّ من مجموعة المريضات المستجيبات للمعالجة ومجموعة المريضات المقيّمات بثبات المرض بالمقارنة مع مجموعة المريضات غير المستجيبات اللواتي تطور لديهنّ المرض (HR=0.187، $P=0.007$)

و (HR=0.254، $P<0.0001$) على الترتيب، بينما لم يتأثر معدل الوفيات بمقارنة مجموعة المريضات المستجيبات للمعالجة مع مجموعة المريضات اللاتي أبدین استقراراً للمرض (HR=1.362، $P=0.639$).

تأثير مقر النقائل في البقيا: لدى مقارنة البقيا لدى المريضات حسب مقرات النقائل، ترافقت النقائل الحشوية visceral metastases مع ارتفاع في معدل الوفيات بما يقارب أربعة أضعاف بالمقارنة مع المقرات النقيلية العظمية

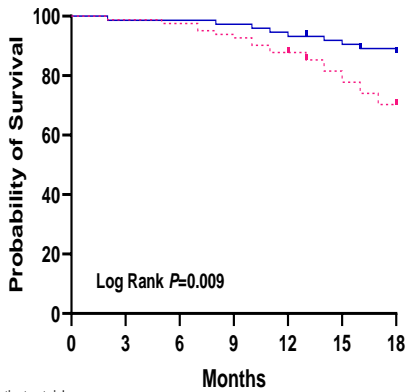
الحشوية بصورة أكثر ميّزاً، حيث قورنت البقيا لدى المجموعات الفرعية لمقرات النقائل الحشوية مع المقر العظمي. أظهرت نتائجنا ارتفاعاً في معدل الوفيات بما يتجاوز الثمانية أضعاف والنصف لدى المريضات المشخصات بنقائل كبدية ورئوية في آنٍ واحدٍ (HR=8.540، $P<0.001$)، وبما يقارب أربعة أضعاف لدى مريضات النقائل الكبدية (HR=3.811، $P=0.021$)، وبما يتجاوز الضعفين والنصف لدى مريضات النقائل الرئوية، غير أنّ هذه النزعة للزيادة لم تكن ذات دلالة إحصائية، (HR=2.790، $P=0.09$).

تجاوز وسيط البقيا لدى مريضات النقائل العظمية ومريضات النقائل الحشوية ومريضات النقائل الحشوية والعظمية معاً الـ 18 شهراً وبمعدل بقيا 90.1%، 70%، و78.6%، على الترتيب. بينما لم يتجاوز وسيط البقيا لدى مريضات النقائل الحشوية والدماعية معاً الـ 15 شهراً ولم يتعدّ معدل بقيا 33.3%، $P=0.003$ ، الشكل (C،2).

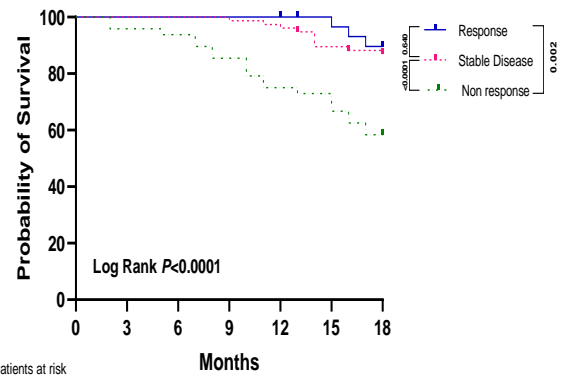
أبدت مريضات النقائل الكبدية معدّل بقيا بلغ 70% وقاربن بذلك مريضات النقائل الرئوية 74.1%. يوضّح الشكل (D،2) البقيا الكلية لدى مريضات النقائل العظمية ومريضات النقائل الكبدية ومريضات النقائل الرئوية ($P=0.04$).

تأثير عدد مقرات النقائل في البقيا: تجاوز وسيط البقيا لدى المريضات المشخصات بنقائل وحيدة المقر والمريضات المشخصات بنقائل متعددة المقرات (مقرين أو أكثر) الـ 18 شهراً، ولكن انخفض معدل البقيا لدى المريضات بنقائل متعددة حيث بلغ 69.8% مقارنة بـ 83.3% لدى المريضات بمقرٍ وحيدٍ للنقائل ($P=0.067$). كما ترافقت المقرات المتعددة مع نزعة trend لارتفاع معدل الوفيات بما يقارب الضعف (HR=1.866، $P=0.073$). الشكل (E،2).

B

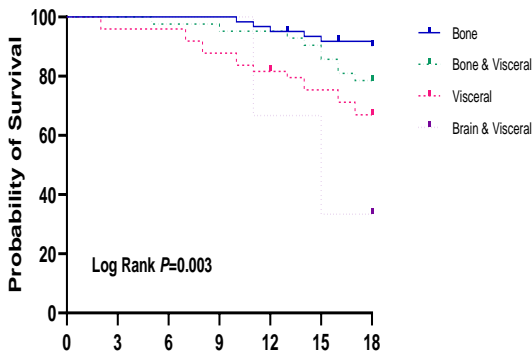


No of patients at risk	0	3	6	9	12	15	18
Relapse	82	82	81	77	72	65	56
De novo	74	74	74	73	70	67	64



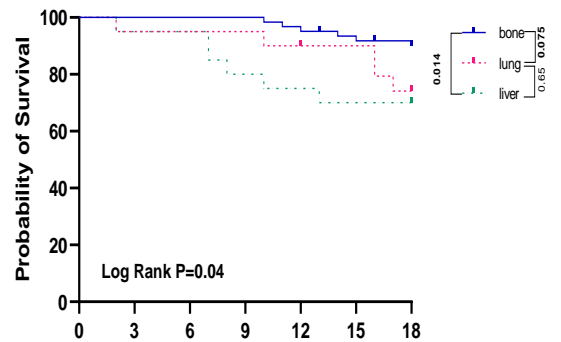
No of patients at risk	0	3	6	9	12	15	18
Response	31	31	31	31	31	29	26
Stable Disease	77	77	77	77	75	72	66
Non response	48	48	46	43	38	35	28

C



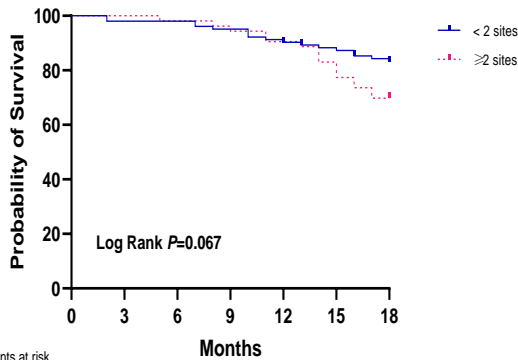
No of patients at risk	0	3	6	9	12	15	18
Bone	62	62	62	62	60	56	54
Visceral	49	49	49	45	40	38	32
Bone & Visceral	42	42	42	41	41	38	33
Brain & visceral	3	3	3	3	3	2	1

D



No of patients at risk	0	3	6	9	12	15	18
Bone	62	62	62	62	60	56	54
Lung	20	20	20	20	18	18	14
Liver	20	20	20	17	16	15	14

E



No of patients at risk	0	3	6	9	12	15	18
< 2 Sites	103	103	103	99	94	88	83
≥ 2 Sites	53	53	53	51	50	44	37

الشكل (2): تقديرات كابلين ماير للبقاء الكلية (OS) لدى مريضات سرطان ثدي نقيلي خلال فترة متابعة بلغت 18 شهراً (n=156) حسب متغيرات الدراسة والتي تشمل (A) زمن تشخيص النقائل، (B) الاستجابة، (C) مقرات النقائل، (D) مقرات النقائل المفردة، (E) عدد مقرات النقائل.

المناقشة Discussion :

4500 مريضة سرطان ثدي نقيلي وأبدت تقارباً في البقيا

لدى المريضات المشخصات بنقائل موقتة زمنياً للتشخيص الأولي والمريضات المشخصات بنقائل نالية زمنياً للتشخيص الأولي.¹⁵

تُعد العظام والرئتين والكبد والدماغ المواقع الأكثر شيوعاً لتوضّع النقائل لدى مريضات سرطان الثدي،¹⁶ وهذا ما بينته نتائجنا التي أظهرت النسبة الأعلى للمريضات المشخصات بنقائل عظمية تلتها مريضات النقائل الرئوية، ثم المريضات المشخصات بنقائل كبدية.

أكدت العديد من الدراسات اختلاف البقيا تبعاً لمقرات النقائل، حيث تتمتع المريضات المشخصات بنقائل عظمية ببقيا أفضل من المريضات المشخصات بنقائل حشوية أو دماغية.^{7,17} وهذا ما أظهرته نتائج دراستنا، والتي توافقت مع نتائج الباحث Leone وزملائه (2016).¹⁸ قد يعزى ذلك إلى فعالية المعالجة الشعاعية المطبقة على مقر النقيلة العظمية والتي تُعد علاجاً موضعياً مساعداً قد يحسّن البقيا لدى هؤلاء المريضات.¹⁷ كما من المحتمل أن يعود تحسّن البقيا لاستعمال دواء Zoledroni acid الذي يعمل على

إيقاف التآكل العظمي المُحدث بتلك النقائل.¹⁹

أظهرت نتائجنا تناقصاً في البقيا لدى مريضات النقائل الدماغية بالمقارنة مع مقرات النقائل الأخرى، وهذا ما توافقت مع نتائج الباحث Ordning وزملائه (2016).¹⁵ قد يُعزى ذلك إلى صعوبة اختراق أدوية المعالجة الكيميائية للحاجز الدموي الدماغي Blood Brain Barrier (BBB) الذي يؤدي إلى محصلاتٍ علاجيةٍ دون مثالية، ومن الممكن أن يكون للمعالجة الجراحية المستعملة لدى مريضات النقائل الدماغية دوراً مُحفّزاً للخلايا الورمية الكامنة الذي قد يعكس محصلات سريرية غير مرغوبة.^{14,15,17}

لم تُبدِ المريضات المشخصات بنقائل كبدية اختلافاً في البقيا بالمقارنة مع المريضات المشخصات بنقائل رئوية،

يعد سرطان الثدي النقيلي مرضاً غير متجانس يتسم بسلوكٍ سريري لا يمكن التنبؤ به، حيث تعاني المريضات المصابات بسرطان الثدي النقيلي من بقيا قصيرة الأمد.¹¹ لهذا يعدّ التنبؤ بالاستجابة والبقيا لدى المريضات في المراحل المتقدمة ذا أهمية كبرى تُسهم في عملية اتخاذ القرارات السريرية واختيار استراتيجيات المعالجة والرعاية التلطيفية.¹²

أبدت المريضات المشخصات بسرطان ثدي نقيلي موقت زمنياً للتشخيص الأولي للورم استجابة أفضل للمعالجة الكيميائية التلطيفية ومعدلاً أعلى للبقيا الكلية بالمقارنة مع المريضات المشخصات بسرطان ثدي نقيلي تالٍ زمنياً للتشخيص الأولي. قد يعزى الأمر إلى تعرض المريضات الناكسات في المراحل المبكرة من المرض للمعالجة الكيميائية، مما يسهم بتحريض مقاومة للمعالجة الكيميائية المُتبعة في المرحلة النقيلية، بينما تكون الخلايا الورمية لدى المريضات المشخصات بسرطان ثدي نقيلي موقت زمنياً للتشخيص حساسة وساذجة naïve على المعالجة الكيميائية، وقد يُسند التفسير أيضاً إلى المعالجة الجراحية للورم البدئي في المرحلة المبكرة لدى المريضات المشخصات بسرطان ثدي نقيلي تالٍ زمنياً للتشخيص الأولي والذي يمكن أن يعكس تحفيزاً للخلايا الورمية الكامنة وتأثيراً غير مرغوب به في المحصلات السريرية.^{14,13,8}

وافقت نتائجنا نتائج الباحث Lobbezoo وزملائه (2015) التي أظهرت بقيا أفضل لدى المريضات المشخصات بسرطان ثدي نقيلي موقت زمنياً للتشخيص الأولي خلال فترة متابعة أقل من 24 شهراً،¹³ ومع نتائج دراسة الباحث Yamamura وزملائه (2018) بفترة متابعة 12 سنة.⁸ بينما لم تتوافق نتائجنا مع دراسة الباحث Ordning وزملائه (2016) والتي أُجريت على جمهرة كبيرة مؤلفة من

وقد جاءت نتائجنا مخالفة للعديد من الدراسات ومنها دراسة الباحث Regierer وزملائه (2014) الذي عبّر عن تأثير مقرّات النقائل في البقيا باستخدام مجموعة نقاط تُنبئ زيادتها بإنذارٍ أسوأ، حيث حازت النقائل الرئوية في دراسته على أربع نقاط مقابل سبع نقاط للنقائل الكبدية.²⁰ كما لم تتفق نتائجنا مع نتائج دراستي الباحثين Min He وزملائه (2019) و Gerratana وزملائه (2015) اللّتين بينتا تمتع مريضات النقائل الرئوية ببقيا أفضل بالمقارنة مع مريضات النقائل الكبدية.^{16,21} قد يُسند هذا التناقض إلى صغر حجم عينة دراستنا من حيث عدد المريضات المشخّصات بنقائل رئوية والمشخّصات بنقائل كبدية بالمقارنة مع حجم عينة الدراسات السابقة.

أظهرت نتائجنا تأثراً واضحاً للاستجابة بعدد مقرّات النقائل، حيث أبدى المقر المفرد استجابة أفضل، دون تأثرها بموضع المقر بحد ذاته. كما تأثرت البقيا بعدد مقرّات النقائل، حيث أبدى المقر الوحيد المفرد إنذاراً أفضل مقارنة

الاستنتاجات Conclusions:

سأطت دراستنا الضوء على أهمية مقر النقائل وعددها وزمن تشخيصها كعوامل إنذارية مهمة في المحصلات السريرية للمعالجة الكيميائية التلطيفية لمريضات سرطان الثدي، حيث دعمت نتائجنا قدرة تنبؤية للنقائل المشخّصة بصورة متوافقة مع سرطان الثدي البدئي ومفردة الموقع وذات المقر العظمي باستجابة أفضل وبقيا أطول.

References

1. Ferlay J, Soerjomataram I, Dikshit R, Eser S, Mathers C, Rebelo M, Parkin DM, Forman D, Bray F. Cancer incidence and mortality worldwide: sources, methods and major patterns in GLOBOCAN 2012. *International journal of cancer*. 2015 Mar 1;136(5):E359-86.
2. Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, Siegel RL, Torre LA, Jemal A. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA: a cancer journal for clinicians*. 2018 Nov;68(6):394-424.
3. DeSantis CE, Ma J, Gaudet MM, Newman LA, Miller KD, Goding Sauer A, Jemal A, Siegel RL. Breast cancer statistics, 2019. *CA: a cancer journal for clinicians*. 2019 Nov;69(6):438-51.
4. Wang R, Zhu Y, Liu X, Liao X, He J, Niu L. The Clinicopathological features and survival outcomes of patients with different metastatic sites in stage IV breast cancer. *BMC cancer*. 2019 Dec 1;19(1):1091.
5. Shen T, Siegal GP, Wei S. Clinicopathologic factors associated with de novo metastatic breast cancer. *Pathology-Research and Practice*. 2016 Dec 1;212(12):1167-73.
6. Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer statistics, 2016. *CA: a cancer journal for clinicians*. 2016 Jan;66(1):7-30.
7. Andre F, Slimane K, Bachelot T, Dunant A, Namer M, Barrelier A, Kabbaj O, Spano JP, Marsiglia H, Rouzier R, Delaloge S. Breast cancer with synchronous metastases: trends in survival during a 14-year period. *Journal of Clinical Oncology*. 2004 Aug 15;22(16):3302-8.
8. Lobbezoo DJ, Van Kampen RJ, Voogd AC, Dercksen MW, Van Den Berkmortel F, Smilde TJ, Van De Wouw AJ, Peters FP, Van Riel JM, Peters NA, De Boer M. Prognosis of metastatic breast cancer: are there differences between patients with de novo and recurrent metastatic breast cancer?. *British journal of cancer*. 2015 Apr;112(9):1445-51.
9. Balachandran VP, Gonen M, Smith JJ, DeMatteo RP. Nomograms in oncology: more than meets the eye. *The lancet oncology*. 2015 Apr 1;16(4):e173-80.
10. Kennecke H, Yerushalmi R, Woods R, Cheang MC, Voduc D, Speers CH, Nielsen TO, Gelmon K. Metastatic behavior of breast cancer subtypes. *Journal of clinical oncology*. 2010 Jul 10;28(20):3271-7.
11. Jung SY, Rosenzweig M, Sereika SM, Linkov F, Brufsky A, Weissfeld JL. Factors associated with mortality after breast cancer metastasis. *Cancer Causes & Control*. 2012 Jan 1;23(1):103-12.
12. Mahmoud FA, Rivera NI. The role of C-reactive protein as a prognostic indicator in advanced cancer. *Current oncology reports*. 2002 Jun 1;4(3):250-5.
13. Yamamura J, Kamigaki S, Fujita J, Osato H, Komoike Y. The difference in prognostic outcomes between De Novo stage IV and recurrent metastatic patients with hormone receptor-positive, HER2-negative breast cancer. *in vivo*. 2018 Mar 1;32(2):353-8.
14. Dillekås H, Transeth M, Pilskog M, Assmus J, Straume O. Differences in metastatic patterns in relation to time between primary surgery and first relapse from breast cancer suggest synchronized growth of dormant micrometastases. *Breast cancer research and treatment*. 2014 Aug 1;146(3):627-36.
15. Ording AG, Heide-Jørgensen U, Christiansen CF, Nørgaard M, Acquavella J, Sørensen HT. Site of metastasis and breast cancer mortality: a Danish nationwide registry-based cohort study. *Clinical & experimental metastasis*. 2017 Jan;34(1):93-101.
16. Gerratana L, Fanotto V, Bonotto M, Bolzonello S, Minisini AM, Fasola G, Puglisi F. Pattern of metastasis and outcome in patients with breast cancer. *Clinical & experimental metastasis*. 2015 Feb 1;32(2):125-33.
17. Wu SG, Li H, Tang LY, Sun JY, Zhang WW, Li FY, Chen YX, He ZY. The effect of distant metastases sites on survival in de novo stage-IV breast cancer: A SEER database analysis. *Tumor Biology*. 2017 Jun;39(6):1010428317705082.
18. Leone BA, Vallejo CT, Romero AO, Machiavelli MR, Pérez JE, Leone J, Leone JP. Prognostic impact of metastatic pattern in stage IV breast cancer at initial diagnosis. *Breast cancer research and treatment*. 2017 Feb 1;161(3):537-48.
19. Lipton A, Cook RJ, Major P, Smith MR, Coleman RE. Zoledronic acid and survival in breast cancer patients with bone metastases and elevated markers of osteoclast activity. *Oncologist*. 2007 Sep 1;12(9):1035.

20. Regierer AC, Wolters R, Ufen MP, Weigel A, Novopashenny I, Köhne CH, Samonigg H, Eucker J, Possinger K, Wischnewsky MB. An internally and externally validated prognostic score for metastatic breast cancer: analysis of 2269 patients. *Annals of oncology*. 2014 Mar 1;25(3):633-8.
21. He M, Li JJ, Zuo WJ, Ji L, Jiang YZ, Hu XC, Wang ZH, Shao ZM. Metastatic breast cancer patients with lung or liver metastases should be distinguished before being treated with fulvestrant. *Cancer medicine*. 2019 Oct;8(14):6212-20.
22. Van Mechelen M, Van Herck A, Punie K, Nevelsteen I, Smeets A, Neven P, Weltens C, Han S, Vanderstichele A, Floris G, Lobelle JP. Behavior of metastatic breast cancer according to subtype. *Breast Cancer Research and Treatment*. 2020 Mar 19:1-1.