



الجمهورية العربية السورية

جامعة دمشق

كلية الطبّ البشريّ

قسم الأورام

فعالية الايفروليموس بالمشاركة مع العلاج الهرموني في سرطان الثدي النقيلي

إيجابي المستقبلات الهرمونية وسلبى مستقبل Her2

رسالة مقدمة لنيل شهادة الدراسات العليا التخصصية في طب الأورام

إعداد طالبة الدراسات العليا

د. رHF أمين حسين

إشراف

الأستاذة الدكتورّة سهام سليمان

أستاذة في قسم طب الأورام-كلية الطبّ البشري

2025

فعالية الايفروليموس بالمشاركة مع العلاج الهرموني في سرطان الثدي الثقلي / د. رفف امين حسين

القرار الصادر عن لجنة الحكم مع توقيع أعضاء لجنة المناقشة

فعالية الايفروليموس بالمشاركة مع العلاج الهرموني في سرطان الثدي الثقلي / د. رفف امين حسين

شكر

فهرس المحتويات

10	المخلص باللغة العربية
	الجزء التمهيدي
12	المقدمة
13	المشكلة العلمية للبحث
14	هدف البحث
14	أهمية البحث
15	منهجية البحث وأدواته
16	الاعتبارات الأخلاقية
16	الدراسات المرجعية
	الباب الأول – الدراسة النظرية
20	الفصل الأول: المقدمة
21	التشخيص
22	التصنيف النسيجي والجزئي
28	الفصل الثاني: سرطان الثدي النقيلي
30	علاج سرطان الثدي النقيلي إيجابي HR وسلبى Her2
32	علاج النقائل العظمية
33	الفصل الثالث: العلاج الهرموني
35	المقاومة على العلاج الهرموني
38	مبادئ مشاركة ايفروليموس مع العلاج الهرموني
39	الفصل الرابع: دواء الايفروليموس
40	استطبابات العلاج
41	التأثيرات الجانبية
	الباب الثاني – الدراسة العملية
44	الفصل الأول: مقدمة

45	الفصل الثاني: أهمية البحث وأهدافه
46	الفصل الثالث: المرضي وطرق البحث
49	الفصل الرابع: النتائج
75	الفصل الخامس: المناقشة ومقارنة مع الدراسات المرجعية
81	الاستنتاجات والتوصيات
83	المراجع
93	الملاحق
96	المخلص باللغة الإنكليزية

فهرس الاشكال والمخططات والجداول

الصفحة	الأشكال
23	الشكل 1: تصنيف WHO النسيجي لسرطان الثدي الغازي
25	الشكل 2: التصنيف الجزيئي لأورام الثدي الغازية
28	الشكل 3: التصنيف المرحلي لسرطان الثدي وفق 2017 AJCC
36	الشكل 4: آليات تفعيل مستقبل الأستروجين
37	الشكل 5: آلية عمل سبيل mTOR
40	الشكل 6: آلية عمل الايفروليموس
الصفحة	المخططات
49	المخطط البياني 1: توزع الحالات حسب الجنس
50	المخطط البياني 2: توزع الحالات حسب الفئات العمرية

51	المخطط البياني 3: توزع الحالات حسب النمط النسيجي
52	المخطط البياني 4: توزع الحالات حسب درجة الورم
53	المخطط البياني 5: توزع الحالات حسب نوع الضهي
54	المخطط البياني 6: توزع الحالات حسب مكان النقائل
55	المخطط البياني 7: توزع الحالات حسب عدد أماكن عدد النقائل
56	المخطط البياني 8: توزع الحالات حسب نوع الورم الثقلي
57	المخطط البياني 9: توزع الحالات حسب الدواء الهرموني المشارك
58	المخطط البياني 10: توزع الحالات حسب تلقي علاج كيميائي قبل الهرموني
59	المخطط البياني 11: توزع الحالات حسب نوع المقاومة على العلاج الهرموني
60	المخطط البياني 12: توزع الحالات حسب ترتيب الخط العلاجي
61	المخطط البياني 13: توزع الحالات حسب الاستجابة بعد 3 أشهر
62	المخطط البياني 14: توزع الحالات حسب الاستجابة بعد 6 أشهر
63	المخطط البياني 15: علاقة الاستجابة مع نوع الدواء الهرموني المشارك
64	المخطط البياني 16: علاقة الاستجابة مع ترتيب الخط العلاجي
65	المخطط البياني 17: علاقة الاستجابة مع نوع المقاومة على العلاج الهرموني
67	المخطط البياني 18: توزع الحالات حسب فترة الخالية من التطور الورمي
69	المخطط البياني 19: علاقة البقيا مع الفئات العمرية

69	المخطط البياني 20: علاقة البقيا مع مكان توضع النقائل
70	المخطط البياني 21: علاقة البقيا مع نوع الدواء الهرموني المشارك
70	المخطط البياني 22: علاقة البقيا مع نوع الضهي
71	المخطط البياني 23: علاقة البقيا مع العلاج الكيميائي السابق
74	المخطط البياني 24: توزع الحالات حسب التأثيرات الجانبية
	الجداول
49	الجدول 1: توزع الحالات حسب الجنس
50	الجدول 2: توزع الحالات حسب الفئات العمرية
51	الجدول 3: توزع الحالات حسب النمط النسيجي
52	الجدول 4: توزع الحالات حسب درجة الورم
53	الجدول 5: توزع الحالات حسب نوع الضهي
54	الجدول 6: توزع الحالات حسب مكان النقائل
55	الجدول 7: توزع الحالات حسب عدد أماكن عدد النقائل
56	الجدول 8: توزع الحالات حسب نوع الورم الثقلي
57	الجدول 9: توزع الحالات حسب الدواء الهرموني المشارك
57	الجدول 10: توزع الحالات حسب تلقي علاج كيميائي قبل الهرموني
58	الجدول 11: توزع الحالات حسب نوع المقاومة على العلاج الهرموني

59	الجدول 12: توزع الحالات حسب ترتيب الخط العلاجي
60	الجدول 13: توزع الحالات حسب الاستجابة بعد 3 أشهر
61	الجدول 14: توزع الحالات حسب الاستجابة بعد 6 أشهر
62	الجدول 15: علاقة الاستجابة مع نوع الدواء الهرموني المشارك
64	الجدول 16: علاقة الاستجابة مع ترتيب الخط العلاجي
65	الجدول 17: علاقة الاستجابة مع نوع المقاومة على العلاج الهرموني
66	الجدول 18: توزع الحالات حسب فترة الخالية من التطور الورمي
68	الجدول 19: علاقة البقيا الخالية من التطور الورمي مع متغيرات المرضى
71	الجدول 20: معدل الاستجابة الموضوعية والفائدة السريرية
72	الجدول 21: معدل الاستجابة وفق نوع الدواء الهرموني المشارك
73	الجدول 22: توزع الحالات حسب التأثيرات الجانبية
79	الجدول 23: مقارنة مع الدراسات المرجعية
80	الجدول 24: مقارنة مع الدراسات السابقة حسب التأثيرات الجانبية

قائمة المصطلحات		
المصطلح	باللغة الإنكليزية	باللغة العربية
HR	Hormone receptors	المستقبلات الهرمونية
mTOR	Mammalian target of Rapamycin	الهدف التدي للريبامايسين
Her2	Human epidermal growth factor receptor-2	مستقبل عامل النمو البطاني البشري
ER	Estrogen receptor	مستقبل الاستروجين
PR	Progesterone receptor	مستقبل البروجسترون
PFS	Progression disease free survival	البقا الخالية من التطور الورمي
OS	Overall survival	البقا الكلية
IDC	Invasive ductal carcinoma	سرطان قنوي غازي
ILC	Invasive Lobular carcinoma	سرطان فصيصي غازي
CIS	Carcinoma in situ	سرطان في البشرة
OFS	Ovarian function suppression	كبت وظيفة المبيض
BMA	Bone motivated agents	الأدوية المعدلة العظمية
ORR	Objective response rate	معدل الاستجابة الموضوعية
CBR	Clinical benefit rate	نسبة الفائدة السريرية

المخلص

مقدمة:

أثبتت الدراسات العالمية وجود فائدة ملحوظة في زيادة البقيا الخالية من التطور الورمي من خلال مشاركة الايفروليموس (مثبط سبيل mTOR) مع العلاج الهرموني عند مرضى سرطان الثدي النقيلي إيجابي المستقبلات الهرمونية وسلبى مستقبل Her2 وذلك بعد حدوث تفاقم ورمي على أحد الادوية الهرمونية وخاصة مثبطات الاروماتاز اللاستيرويديية، ويعود ذلك إلى أن تفعيل سبيل mTOR يعتبر أحد آليات المقاومة على العلاج الهرموني وبالتالي تنشط إضافة الايفروليموس هذه الآلية وتحقق استجابة على العلاج الهرموني.

هدف البحث:

دراسة فعالية مشاركة الايفروليموس (مثبط mTOR) مع العلاج الهرموني كخط ثاني وثالث ورابع في سرطان الثدي النقيلي.

طريقة البحث:

دراسة حشدية راجعة شملت 61 مريض لديه سرطان ثدي نقيلي إيجابي المستقبلات الهرمونية وسلبى مستقبل Her2 حيث تم تسجيل متغيرات المرضى ونوع الدواء الهرموني المشارك، وتم تقييم الاستجابة على العلاج والبقيا الخالية من التطور الورمي وذلك وفق البرنامج الإحصائي SPSS بالإضافة إلى تسجيل التأثيرات الجانبية.

النتائج:

بلغت نسبة الاستجابة الجزئية 25.4% ونسبة استقرار المرض 35.6% ونسبة تطور المرض 39% وذلك بعد 3

أشهر من العلاج، لم يوجد أي حالة استجابة تامة، ومتوسط معدل الاستجابة الموضوعية على العلاج ORR

25.4% (95%CI: 14.3% - 36.5%) وهي تعبر عن تأثير العلاج على العبء الورمي. ومتوسط نسبة الفائدة

السريرية CBR 52.5% (95%CI: 39.8% - 65.3%) وتشير إلى فعالية العلاج في تثبيط الورم والمحافظة

على استقرار المرض.

وكان متوسط البقيا الخالية من التطور الورمي mPFS عند جميع المرضى 5.8 شهر. ان متوسط البقيا الخالية من

التطور الورمي أعلى عند المرضى الذين تناولوا أدوية مثبطات الأروماتاز مقارنة مع المرضى الذين تناولوا دواء

فولفستراتنت مع وجود فرق إحصائي هام حيث $p\text{ value}=0.04<0.05$

تطور التهاب الفم عند 5 مرضى بنسبة 8.6% وثلاثة منهم عانوا من إصابة درجة الثالثة، وهذه أشيع تأثير جانبي في

دراستنا.

الخاتمة:

إن إضافة الايفروليموس إلى العلاج الهرموني في خطة علاج سرطان الثدي الثقلي وخاصة في الخط الثاني

فعال في المحافظة على استقرار المرض مع متوسط بقيا خالية من التطور الورمي أفضل.

كلمات مفتاحية:

فعالية، ايفروليموس، سبيل mTOR، العلاج الهرموني، الاستروجين، سرطان الثدي

الجزء التمهيدي

1. المقدمة:

إن سرطان الثدي هو السرطان الأكثر شيوعاً والسبب الأول للوفاة عند النساء في جميع أنحاء العالم، وفقاً لإحصاء السرطان العالمي (GLOBOCAN) لعام 2022 بلغت نسبة حدوث سرطان الثدي 23.8% عند النساء ومسؤول عن 15.4% من وفيات النساء بالسرطان حول العالم. أما في الجمهورية العربية السورية وصلت نسبة حدوثه إلى 35% وهو أشيع ورم عند النساء مع نسبة مواتية 12.9%.⁽¹⁾

هنالك تزايد في معدلات حدوثه خاصة في البلدان المتطورة مثل امريكا الشمالية واوروبا الغربية مقابل انخفاض المعدل في البلدان الأقل تطوراً وغالباً يعود هذا الاختلاف إلى التحري الباكر عن سرطان الثدي والاختلاف بنمط الحياة والعوامل الانجابية وعوامل اخرى.

لسرطان الثدي 4 أنماط جزيئية أشيعها النمط إيجابي المستقبلات الهرمونية وسليبي مستقبل Her2 حيث بلغ 70% وذلك بين عامي 2018 و2022. وحسب برنامج المراقبة والوبائيات والنتائج النهائية (SEER) في الولايات المتحدة الامريكية، إن أعلى معدل للبقيا الكلية لـ 5 سنوات مترافقة مع هذا النمط (95.6%) وأدنى معدل 78.4% مترافق مع نمط ثلاثي سليبي، أي إن النمط الجزيئي يؤثر على البقايا ولكن تبقى المرحلة الورمية عند التشخيص العامل الإنذاري الأقوى في تحديد نتائج البقايا حيث تتخفص من 95% للورم الموضع إلى 36% للورم النقيلي.

يشكل سرطان الثدي النقيلي ما يقرب من 5-10% عند التشخيص ويتطور عند 20-30% من المرضى المشخصين بسرطان الثدي مرحلة باكرة أو متقدمة موضعياً.⁽²⁻³⁾

يعدّ سرطان الثدي النقيلي مرض غير قابل للشفاء، حيث إن الهدف الأساسي من المعالجة تلطيفي بغية الحفاظ على جودة الحياة وتحسين البقايا، يجب اتخاذ قرار العلاج وفق صفات الورم وبشكل مستقل عن عمر المريض، ولكن مع

أخذ الأمراض المصاحبة ورغبة المريض بعين الاعتبار كجزء من عملية اتخاذ القرار المشترك، ويتنوع العلاج بين الأدوية الكيميائية والمناعية والهدفية والعلاج الجراحي والعلاج الشعاعي. يجب أن تكون الرعاية الداعمة دائماً جزءاً من خطة العلاج، وقد يساعد إدخال الرعاية التلطيفية المتخصصة مبكراً في التحكم بشكل أفضل في الأعراض. ويفضل استخدام أدوية منخفضة السمية مثل الأدوية الهرمونية التي تعطى في سرطان الثدي النقيلي ايجابي المستقبلات الهرمونية HR وعلى رأسها مثبطات الأروماتاز اللاستيروئيدية.

لوحظ فشل العلاج الهرموني بسبب حدوث مقاومة على الأدوية الهرمونية عند بدء استخدامها (مقاومة أولية) أو حدوث تطور ورمي بعد حدوث استجابة على العلاج الهرموني (مقاومة ثانوية)، تم ابتكار أدوية هدفية تعطى بالمشاركة مع الأدوية الهرمونية لتحسين الاستجابة مثل مثبطات CDK4/6 ومثبط سبيل mTOR. أثبتت الدراسات السريرية إن مثبط mTOR الايفروليموس له دور مضاد للورم بالإضافة إلى دوره في تحسين الاستجابة على العلاج الهرموني وبالتالي المحافظة على الاستجابة العلاجية مع تأثيرات جانبية أقل. (4)

2. المشكلة العلمية لمشروع البحث:

ما هو معدل الاستجابة الناجمة عن مشاركة ايفروليموس مع العلاج الهرموني عند مريضات سرطان ثدي النقيلي ما بعد سن الضهي إيجابي المستقبلات الهرمونية وسلي her2؟

3. تساؤلات البحث:

- ما هو معدل الاستجابة السريرية عند مشاركة ايفروليموس مع العلاج الهرموني؟
- هل هنالك علاقة بين مكان النقائل وبمعدل الاستجابة على المشاركة الدوائية المدروسة؟
- ما هي التأثيرات الغير المرغوبة لاستخدام دواء ايفروليموس مع العلاج الهرموني؟
- هل هناك زيادة بمتوسط البقيا الخالية من التطور الورمي عند مشاركة مثبطات mTOR مع العلاج

الهرموني كخط ثاني وثالث؟

4. هدف البحث

4.1. هدف البحث الرئيسي:

تحديد نسبة الاستجابة عند مشاركة مثبطات mTOR الايفروليموس مع العلاج الهرموني كخط ثاني وثالث ورابع.

4.2. أهداف البحث الثانويّة:

- تحديد معدل الفائدة السريرية الناجمة عن المشاركة الدوائية
- تحديد نسبة البقيا الخالية من التطور الورمي PFS
- تحديد العلاقة بين مواقع النقائل ونسبة الاستجابة
- تحديد وجود تأثيرات جانبية هامة عند اضافة ايفروليموس إلى العلاج الهرموني
- تحديد العلاقة بين العلاج السابق للعلاج الهرموني ونسبة الاستجابة

5. أهميّة البحث:

هنالك نسب متزايدة في حدوث سرطان الثدي على مستوى العالم. وخاصة النمط إيجابي المستقبلات الهرمونية، وبما إن المرض النقيلي غير قابل للشفاء توجهت الأبحاث نحو ابتكار ادوية جديدة تعمل بآليات مختلفة من أجل زيادة البقيا، سنعمل في بحثنا هذا على إثبات أهمية إضافة الايفروليموس للعلاج الهرموني في زيادة البقيا وتحسين الاستجابة عند مرضى سرطان الثدي النقيلي.

6. مبررات البحث:

إن معظم الدراسات التي أجريت لدراسة المقاومة على العلاج الهرموني لم تتوصل إلى سبب واضح ومفسر وإنما خطوط علاجية ملطفة تزيد من البقيا الكلية، تعدّ هذه الدراسة الأولى في مشفى البيروني الجامعي التي ستدرس الاستجابة عند مرضى سرطان الثدي النقائلي من إضافة ايفروليموس إلى العلاج الهرموني. لذلك ستجرى هذه الدراسة لتحديد الاستجابة ومعدل البقيا الخالية من التطور الورمي ومن ثمّ مقارنتها مع الدراسات السابقة، والخروج باقتراحات من أجل علاج أفضل ونوعية حياة جيدة لسرطان الثدي.

7. منهج البحث وادواته

7.1. تصميم الدراسة:

دراسة حشدية راجعة شملت المرضى المصابين بسرطان الثدي الثقلي ايجابي المستقبلات الهرمونية وسلبى مستقبل her2 اللذين تلقوا دواء الايفروليموس مع العلاج الهرموني، في الفترة الممتدة بين عامي 2020م - 2024م.

7.2. طريقة البحث:

سُجّلت بيانات المرضى والبيانات المتعلقة بسرطان الثدي والخطوط العلاجية السابقة ونوع العلاج الهرموني المشارك والاستجابة على البرتوكول العلاجي المدروس وتم تسجيل نتائج التقييم السريري والمخبري في كل زيارة للمشفى لتحري وجود سمية دوائية مرتبطة بتطبيق الايفروليموس، والتقييم شعاعي كل 3 اشهر لتحديد نوع الاستجابة على العلاج.

7.3. معايير الاشتمال:

1. سرطان ثدي نقائلي مثبت نسيجياً
2. ايجابي المستقبلات الهرمونية وسلبى her2
3. المرضى بسن ما بعد الضهي أو بسن النشاط التناسلي مع إجراء تثبيط للمبيض دوائي أو جراحي أو شعاعي
4. الحالة الادائية حسب ECOG 0-2

7.4. معايير الاستبعاد:

1. كل حالة سرطان ثدي غير مثبت نسيجياً

2. سلبي المستقبلات الهرمونية

3. ايجابي مستقبل Her2

4. وجود اعراض حشوية visceral crisis

5. وجود ورم بدئي آخر غير سرطان الثدي

7.5. مكان وزمان الدراسة:

مكان دراسة البحث: مشفى البيروني الجامعي

زمان دراسة البحث: بداية عام 2023 حتى نهاية عام 2024

8. الاعتبارات الاخلاقية:

أخذت موافقة مستتيرة لجميع المرضى في مشفى البيروني الجامعي وأعلموا سبب اجراء الدراسة وهدفها، واتخذت الاجراءات التي تضمن خصوصية المرضى وسرية المعلومات المتعلقة بهم. وكذلك تم أخذ موافقة إدارة مشفى البيروني الجامعي للاطلاع إلى اصابير المرضى.

9. الدراسات المرجعية

• الدراسة_1: PRE0102 دراسة أمريكية أجريت من قبل (5) Noah kornblum وزملائه في نيويورك نشرت

عام 2018 في مجلة Journal of clinical oncology: شملت 131 مريض، 66 مريض تلقى

ايفروليموس مع الفولفستراتنت و 65 مريض تلقى الفولفستراتنت مع البلاسيبو، لم تظهر الدراسة اختلاف مهم من

ناحية العمر والحالة الادائية ومن ناحية وجود نقائل كبدية أو تلقى معالجة سابقة. بينما اظهرت تحسين مهم

في البقيا الخالية من التطور الورمي PFS من 5.1 شهر إلى 10.3 شهر وكان معدل الاستجابة متشابه لكن

فعالية الايفروليموس بالمشاركة مع العلاج الهرموني في سرطان الثدي الثقلي / د. رهن امين حسين

معدل الفائدة السريرية CBR كان مرتفع بشكل مهم في مجموعة الايفروليموس وكذلك التأثيرات الجانبية كانت أعلى.

• **الدراسة 2:** دراسة صينية أجريت من قبل Xia Bo Shen⁽⁶⁾ نشرت عام 2021 في مجلة Annals of

Translational Medicine: شملت 84 مريض، 54 مريض تلقى الايفروليموس مع مثبطات الاروماتاز

و 30 مريض تلقى الايفروليموس مع الفولفسترانت. والنتيجة

☞ PFS عند جميع المرضى 6.8 شهر وسطياً

☞ ولوحظ أن مشاركة الايفروليموس مع الفولفسترانت غير مفضلة على مشاركة الايفروليموس مع مثبطات

الاروماتاز من حيث PFS (P=0.0735, 5.77 vs. 7.97 months)

☞ وكانت فعالية الايفروليموس بجرعة 5 ملغ مشابهة لفعالية 10 ملغ من حيث PFS بقيمة P=0.77

☞ معدل السيطرة على المرض 76.2% حيث كانت 13% PR و 63% SD و 23.8% PD

☞ لوحظ أن أشيع تأثير جانبي من الدرجة 3 هو التهاب المعدة بنسبة 8.3%

• **الدراسة 3:** أجريت من قبل Zeki SürMEL⁽⁷⁾ وزملائه في دولة البحرين ونشرت عام 2024 في مجلة

Journal of Oncological Sciences حيث شملت 44 مريض تلقى الايفروليموس مع العلاج الهرموني

(5 مريض مع الفولفسترانت و 37 مريض مع مثبطات الأروماتاز 2 مريض مع التاموكسيفين) والنتيجة:

☞ PFS 4.1 شهر وسطياً

☞ OS البقاء الكلية 16 شهر وسطياً

☞ ترافق وجود النقائل الكبدية والجانبية مع PFS سيء (P 0.029)

☞ أشيع التأثيرات الجانبية الملحوظة كانت نقص تعداد الكريات البيض 50% وفقر الدم 45%

والتهاب الفم 18% دون وجود درجة 3 أو 4.

فعالية الايفروليموس بالمشاركة مع العلاج الهرموني في سرطان الثدي الثقلي / د. رهن امين حسين

• **الدراسة 4:** دراسة صينية أجريت من قبل (8) Chengcheng Gong في شنغهاي ونشرت عام 2018 في

مجلة Oncotarget حيث شملت 25 مريض تلقى الايفروليموس مع العلاج الهرموني، 65 مريض مع

مثبطات الاروماتاز و 4مرضى مع الفولفسترانت و 6مرضى مع التاموكسيفين، وكانت النتائج:

➡ PFS 5.9 شهر وسطياً

➡ CBR كانت 38.8%

➡ ومعدل ORR 9%

➡ معظم التأثيرات الجانبية كانت عبارة عن التهاب مخاطية الفم بنسبة 57.1% والتعب 25%

والانتان 24%.

الباب الأول: القسم النظري

الفصل الأول

1.1. المقدمة

يعتبر سرطان الثدي السرطان الثاني من حيث الشيوع في العالم عند كلا الجنسين لعام 2022 حيث سجل 2.3 مليون اصابة جديدة بمعدل 11.6% ويأتي في المرتبة الرابعة من حيث المواتية بمعدل 6.9%. ويعتبر السرطان الأكثر شيوعاً عند النساء بمعدل 23.8% حيث يشكل واحد من أصل أربع إصابات بالسرطان وواحد من أصل ستة وفيات مسببة بالسرطان حول العالم بمعدل 12.6%. وسجلت أعلى معدلات الحدوث في فرنسا وامريكا الشمالية وأوروبا الشمالية. بينما سجل في الجمهورية العربية السورية 4.114 إصابة جديدة بمعدل 16.8% عند كلا الجنسين، و35% عند الإناث، وكان السبب في وفاة 1.781 حالة بنسبة 12.9% ليأتي في المرتبة الثانية بعد سرطان الرئة في المواتية عند كلا الجنسين، وذلك وفق إحصاء السرطان العالمي GLOBOCAN⁽¹⁾.

أما حسب السجل الوطني للسرطان في مشفى البيروني الجامعي فقد سجل قبول 1980 حالة جديدة في شعبة اورام الثدي بنسبة 24.32% حيث كانت اعلى نسبة مسجلة في عام 2023 عند كلا الجنسين، وسجل النمط الجزيئي ايجابي مستقبل الاستروجين نسبة 54.31% والنمط ايجابي مستقبل البروجسترون نسبة 44.24%، بينما سجل النمط الجزيئي ايجابي مستقبل Her2 33.37%.

تعود زيادة نسبة حدوثه إلى عدة عوامل خطر متعلقة بنمط الحياة والحالة الإنجابية مثل حدوث الطمث في عمر مبكر وحدوث الضهي في عمر متأخر وأول ولادة في عمر متقدم وإنجاب عدد قليل من الأطفال وعدم الارضاع الوالدي والعلاج بالاعاضة الهرمونية وتناول مانعات الحمل الفموية وتناول الكحول بالإضافة إلى البدانة والنشاط الفيزيائي المحدود.⁽¹⁾

ما يقرب من ربع حالات سرطان الثدي متعلقة بالقصة العائلية حيث ترتفع نسبة خطر الإصابة بسرطان الثدي إلى ضعفين ونصف عند وجود حالتين سرطان ثدي أو أكثر من أقارب الدرجة الأولى. ترتبط قابلية توريث سرطان الثدي جزئياً بطفرات تحدث على جينات متعلقة بسرطان الثدي مثل جين BRCA1, BRCA2. (9) نسبة خطورة حدوث سرطان الثدي عند امرأة دون عام السبعين ولديها طفرة BRCA1 هي 55-70% وفي حال كانت حاملة طفرة BRCA2 تتراوح النسبة بين 45% و 70%. (10) نسبة حدوث سرطان الثدي عند ذكر دون عام الثمانين وحامل طفرة BRCA2 هي 7%. (11)

وكذلك وجود قصة تعرض للأشعة المؤينة على الصدر بسياق علاج لمفوما هودجكن أو غيرها، في فترة البلوغ، تترافق مع زيادة خطر حدوث سرطان الثدي. (12)

كما وترتفع نسبة الخطر إلى 4 أضعاف بوجود آفات تكاثرية سليمة بالثدي مثل فرط التصنع القنوي اللانمذجي وإلى 10 أضعاف بوجود كارسينوما فصيصية موضوعة LCIS، بينما لا تترافق الآفات التكاثرية النموذجية مع زيادة خطر تطور سرطان الثدي. (13)

2.1. التشخيص:

يبدأ من الفحص السريري لكلا الثديين والعقد اللمفية الناحية إلى التصوير الشعاعي للثدي بالماموغرام التشخيصي مع أو بدون التصوير بالأشعة فوق الصوتية، قد نحتاج في بعض الحالات إلى صور شعاعية إضافية مثل الرنين المغناطيسي MRI. لا ينصح بإجراء تصوير شعاعي لتحري النقائل في المراحل الباكرة بغياب الأعراض ولكن ينصح بإجراء تصوير بالطبقي المحوري المحسوب للصدر والبطن متعدد الشرائح MSCT scan مع ومضان عظام بدءاً من المرحلة الثالثة ويمكن الاستعاضة عنهما بالتصوير المقطعي بالإصدار البوزيتروني Pet CT scan حيث تنخفض الإيجابية الكاذبة إلى النصف مقارنة مع MSCT ومضان العظام، بالإضافة إلى تقييم مخبري شامل مثل تعداد الدم الكامل ومستوى الخمائر الكبدية والكلىة والواسمات الورمية. (14)

يؤكد التشخيص من خلال الفحص النسيجي للأفة المشتبهة بعد أخذ خزعة بالإبرة العريضة Core biopsy وهي المفضلة على الإبرة الرفيعة FNA لأنها تقدم تحليل نسيجي كافٍ مع القدرة على التمييز بين الأنماط الغازية وغير الغازية. (15)

يجب إجراء استشارة وراثية لكل المرضى المشخصين بسرطان الثدي ولديهم قصة عائلية أو شخصية. (16)

3.1. التصنيف النسيجي والجزئي:

معظم أورام الثدي عبارة عن كارسينوما غدية Adenocarcinoma حيث تشكل أكثر من 95% من سرطانات الثدي. تنشأ كارسينوما الثدي من نفس الوحدة الفصيصية القنوية النهائية وتقسم إلى كارسينوما داخل البشرة CIS وكارسينوما غازية تصنف إلى قنوية IDC وفصيصية ILC حسب المنشأ، ويتم تصنيفها إلى ثلاث درجات حسب التمايز (جيد-وسط-سيء) اعتماداً على تعدد أشكال النوى وتشكل النيبات ومنسب التقتل. (17-18)

تعتبر الكارسينوما القنوية الغازية (IDC) Invasive ductal carcinoma هو النمط الأشيع 70-80% وتم تغير المصطلح إلى كارسينوما الثدي الغازية غير محدد النمط NST وفق تصنيف WHO الإصدار الخامس، وتأتي الكارسينوما الفصيصية الغازية (ILC) Invasive lobular carcinoma بالمرتبة الثانية 5-10%. يوجد أنماط أخرى أقل شيوعاً مثل الكارسينوما اللبية Medullary وكارسينوما حلليمي papillary وأورام غدية صماوية NET وكارسينوما حؤولية Metaplastic وفق الشكل 1. (19-20)

Invasive carcinoma of no special type

Special types:

- Invasive lobular carcinoma
- Tubular carcinoma
- Cribriform carcinoma
- Carcinoma with medullary features
- Metaplastic carcinoma
- Carcinoma with apocrine differentiation
- Salivary gland/skin adnexal type tumours
- Adenoid cystic carcinoma
- Mucoepidermoid carcinoma
- Polymorphous carcinoma
- Mucinous carcinoma (including signet ring variant)
- Carcinoma with neuroendocrine features
- Invasive papillary carcinoma
- Invasive micropapillary carcinoma
- Inflammatory carcinoma
- Exceptional rare types and variants

الشكل 1: تصنيف WHO لسرطان الثدي الغازي.

يشمل تقييم السبل الجزيئية على مستقبل الاستروجين (ER) Estrogen receptor ومستقبل البروجيستيرون (PR) Progesterone receptor ومستقبل عامل النمو البطاني البشري Her2 وبروتين ki-67 (معدل التكاثر الخلوي) وهو جزء أساسي من التقييم البدئي لكل الحالات المشخصة حديثاً والناكسة وجزء هام لاتخاذ القرار العلاجي ووضع الإنذار. (21)

يوجد شكلين من مستقبل الاستروجين هما α و β ويعبر عن مصطلح ER بـ ER- α الناتج عن جين ESR1، بينما ينتج ER- β عن جين ESR2 ولا يوجد له أهمية سريرية واضحة. (22-23)

تستخدم طريقة التلوينات المناعية الكيميائية لتحديد مستوى التعبير عن ER- α و PR ويعتبر أحدهما إيجابي عندما تكون نسبة التعبير أكثر من 1% من الخلايا الورمية في العينة. (24) يوجد ER في 70% من أورام الثدي الغازية

فعالية الايفروليموس بالمشاركة مع العلاج الهرموني في سرطان الثدي الثقلي / د. رهن امين حسين

ومعظمها ايضاً يعبر عن PR وتترافق مع درجة منخفضة ومعدل نكس اقل وبقياً أفضل. تقريباً 25% من اورام الثدي سلبية المستقبلات الهرمونية و 15% ثلاثي سلبى TNBC. (25-26)

يتم قياس التعبير عن مستقبل (Her2) human epidermal growth factor reseptor-2 عبر التلوينات المناعية الكيميائية أو التهيجين في الموضع ISH، له أربع أنماط ويشكل ما يقرب 20% من اورام الثدي الغازية ويترافق مع درجة نسيجية مرتفعة وانذار سيئ. (27)

يشير البروتين KI67 إلى معدل تكاثر الخلايا الورمية وارتفاعه يشير إلى انذار سيئ.

يعتبر KI67 مرتفع إذا كان أكثر من أو يساوي 14%. (28)

وبناء على كل ما سبق تم اعتماد التصنيف الجزيئي لسرطان الثدي ويقسم إلى 4 مجموعات كالتالي:

© Luminal A:

○ ER و/أو PR إيجابي

○ Her2 سلبى

○ KI-67 منخفض (أقل من 14%)

© Luminal B:

○ ER و/أو PR إيجابي

○ Her2 إيجابي أو سلبى

○ KI-67 مرتفع (أكثر أو يساوي 14%)

© Her2 enriched:

○ ER و PR سلبى

○ Her2 إيجابي

©:Basel-Like

ER و PR سلبي

Her2 سلبي

Subtype	Characteristic
Luminal A	Favorable prognosis
	High ER/PR
	Low proliferation rate
	Grade 1/2
	No sensitivity to chemotherapy
Luminal B	Unfavorable prognosis
	Lower ER and PR
	High proliferation rate
	Grade 2/3
	Sensitive to chemotherapy
HER2 enriched	HER2 positive
	Hormone receptor positive or negative
	High proliferation rate
	Grade 2/3
Basal	ER, PR, and HER2 negative
	High proliferation rate
	Grade 3

الشكل 2: التصنيف الجزيئي لأورام الثدي الغازية.

يتم وضع التصنيف المرحلي حسب نظام AJCC الإصدار الثامن لعام 2017 لكلا المرحلتين السريرية والباثولوجية
باعتقاد على TNM موضع في الشكل 2.

T حجم الورم البدني

Tx: لا يمكن تقييم الورم البدني

To: لا دليل على وجود الورم البدني

Tis: Ductal Carcinoma in Situ كارسينوما قنوية في الموضع

T1: الورم أصغر أو يساوي 20 مم بقطره الأعظمي

✎ T1mi: الورم أقل أو يساوي 1 مم بقطره الأعظمي

✎ T1a: الورم بقطر أعظمي أكبر من 1 مم ولكن أقل أو يساوي 5 مم

✎ T1b: الورم بقطر أعظمي أكبر من 5 مم ولكنه أقل أو يساوي 10 مم

✎ T1c: الورم بقطره الأعظمي أكبر من 10 مم ولكن أصغر أو يساوي 20 مم

T2: الورم بقطر أعظمي أكبر من 20 مم ولكن أصغر أو يساوي 50 مم

T3: الورم بقطره الأعظمي أكبر من 50 مم

T4: الورم بأي حجم مع امتداد لجدار الصدر و/ أو للجدار (تقرح أو عقيدات جلدية)

✎ T4a: الارتشاح لجدار الصدر ولا يشمل ارتشاح أو تثبت العضلة الصدرية

✎ T4b: تقرح بالجدار و/ أو وجود عقد نجمية بالجدار في نفس الجهة و/ أو وذمة (علامة قشر البرتقال).

✎ T4c: اجتماع T4a و T4b معاً

☞ T4d: كارسينوما التهابية

N: العقد اللمفية الناحية المصابة

Nx: لا يمكن تقييم حالة العقد

No: عقد سليمة

N1: نقائل لعقد لمفاوية إبطية بنفس الجهة وبالمستوى 2، 1 وتبقى العقد متحركة

N2: نقائل لعقد لمفاوية إبطية بنفس الجهة وبالمستوى 2، 1 وتكون سريريا مثبتة أو ملتحمة؛ أو وجود عقد ثديية

باطنية بنفس الجهة (مكتشف سريريا) مع غياب وجود سريري لنقائل عقد إبطية

☞ N2a: نقائل لعقد لمفاوية إبطية بنفس الجهة و بالمستوى 1,2 و تكون سريريا مثبتة أو ملتحمة

☞ N2b: وجود عقد ثديية باطنية بنفس الجهة مع غياب وجود سريري لنقائل عقد إبطية

N3: وجود نقائل للعقد تحت الترقوة (مستوى 3) بغض النظر عن وجود أو عدم وجود نقائل عقدية بالمستوى 1 و 2

؛ أو اكتشاف سريري لنقائل عقدية ثديية باطنة مع وجود نقائل عقدية إبطية في المستوى 1 و 2 ؛ أو وجود نقائل

عقدية للعقد فوق الترقوة بغض النظر عن وجود نقائل للعقد الإبطية أو العقد الثديية الباطنية

☞ N3a: وجود نقائل للعقد تحت الترقوة بغض النظر عن وجود أو عدم وجود نقائل عقدية بالمستوى 1 و 2

☞ N3b: اكتشاف سريري لنقائل عقدية ثديية باطنة مع وجود نقائل عقدية إبطية في المستوى 1 و 2 ؛ أو

وجود نقائل عقدية للعقد فوق الترقوة بغض النظر عن وجود نقائل للعقد الإبطية أو العقد الثديية الباطنية

☞ N3c: وجود نقائل عقدية للعقد فوق الترقوة بغض النظر عن وجود نقائل للعقد الإبطية أو العقد الثديية

الباطنية

M: النقائل البعيدة

M0: لا يوجد نقائل بعيدة

M1: يوجد نقائل بعيدة محددة عبر الفحص السريري وبالوسائل الشعاعية و / أو مثبت نسيجيا وأكبر من 0.2 مم

Overall Stage	T category	N category	M category
Stage 0	Tis	N0	M0
Stage I	T1	N0	M0
Stage IIA	T0	N1	M0
	T1	N1	M0
	T2	N0	M0
Stage IIB	T2	N1	M0
	T3	N0	M0
Stage IIIA	T0	N2	M0
	T1	N2	M0
	T2	N2	M0
	T3	N1	M0
	T3	N2	M0
Stage IIIB	T4	Any N	M0
Stage IIIC	Any T	N3	M0
Stage IV	Any T	Any N	M1

🚩 الشكل 3: التصنيف المرحلي لسرطان الثدي وفق AJCC الإصدار الثامن لعام 2017

الفصل الثاني

1.2. سرطان الثدي النقيلي Metastatic Breast Cancer

سرطان الثدي النقيلي هو مرض جهازى غير قابل للشفاء، قد يصادف وجود النقائل البعيدة عند التشخيص أى

سرطان ثدى نقيلي منذ البدء De novo وهذا يتميز عن الناكس بأنه أقل عدوانية ونتائج علاجه أفضل. (29)

حيث يتراوح معدل البقاء لمدة 5 سنوات 38%. (30) ينبغي أخذ خزعة جديدة من النقائل في حال النكس لتأكيد النمط

النسجى وإعادة المستقبلات الهرمونية، يوجد اختلاف بحالة المستقبلات الهرمونية و Her2 بين الورم البدئى والنقائل

بنسبة 10-15%.⁽³³⁾ ويجب تجنب الخزعة من النقائل العظمية ما أمكن بسبب وجود حدود تقنية بالكشف عن المستقبلات الورمية في النسيج المتكلس. قد يوجد تغير باثولوجي في النمط الجزيئي للنقيلة عن الورم البدئي وهذا مهم في وضع الخطة العلاجية المعتمدة على الصفات الباثولوجية عند التشخيص والتغاير الباثولوجي ونمط العلاج المتلقي سابقاً وحجم المرض.⁽³¹⁾

المواقع الأكثر شيوعاً للنقائل بالترتيب من الأكثر إلى الأقل هي العظام والرئة والكبد وجدار الصدر والدماغ، يميل النمط إيجابي المستقبلات الهرمونية للانتشار إلى العظام بينما يميل النمط إيجابي مستقبل Her2 والثلاثي السليبي TNBC إلى الانتشار إلى الأعضاء الحشوية. يتظاهر سرطان الثدي النقيلي بأعراض غير نوعية تتوافق مع موقع النقائل وحجم امتداد الورم حيث تشتمل على الألم العظمي وضخامة عقد لمفية والتبدلات الجلدية وسعال أو ضيق تنفس والتعب العام.⁽³²⁻³³⁾

تعتمد الخطة العلاجية على الصفات البيولوجية للورم ونوع ومدة آخر خط علاجي مستخدم بالإضافة إلى الأعراض السريرية والحالة الأدائية للمريض حيث:

✗ المرضى إيجابي HR وسليبي Her2 مع عدم وجود اعراض حشوية مرشحين للعلاج الهرموني، أما عند وجود اعراض حشوية أو مقاومة على جميع خطوط العلاج الهرموني يعطى علاج كيميائي أو هدفي مثل مثبطات PARP عند وجود طفرات جينية BRCA1/2 مثبتة.⁽³⁴⁾

✗ المرضى إيجابي HR وإيجابي Her2 مرشحين للعلاج بالأدوية المضادة لمستقبل Her2 مع الأدوية الكيميائية أو الهرمونية.

✗ مرضى سلبى المستقبلات الثلاث TNBC يتلقوا علاج مناعي و/أو كيميائي حسب حالة PD-L1 أو علاج هدفي مثبطات PARP عند وجود طفرات BRCA1/2.

إن الهدف من علاج السرطان النقيلي هو تأخير التفاقم الورمي وتحسين نوعية الحياة وإطالة البقاء مع أقل سمية دوائية ممكنة. (35)

تم تعريف الأعراض الحشوية Visceral crisis وفق المنظمة الأوروبية لطب الأورام ESMO بأنها خلل وظيفي حاد بأحد الأعضاء والذي يقيّم من خلال الأعراض والعلامات والاستقصاءات المخبرية وسرعة تفاقم المرض.

إن الأعراض الحشوية ليست مجرد وجود نقائل حشوية، بل تعني تدهوراً هاماً في وظائف الأعضاء مما يستدعي علاج سريع وفعال. (36)

يجرى تحليل دموي للواسمات الورمية مثل CEA 3-15 CA باعتباره مكملاً للصور الشعاعية بتشخيص الداء النقيلي لكن لا يعتمد لوحده في المراقبة خلال العلاج. (37)

2.2. علاج سرطان الثدي النقيلي -Her2 /HR+ مع غياب الأعراض الحشوية

1.2.2. الخط العلاجي الأول

تُعتبر مثبطات CDK4/6 مع العلاج الهرموني هي الدواء المعتمد لعلاج سرطان الثدي النقيلي إيجابي المستقبلات الهرمون وسليبي مستقبل HER2، حيث يوجد تحسن في البقاء الخالية من التطور الورمي PFS والبقاء الكلية (OS) مع سمية مقبولة شوهدت في عدة تجارب، يوجد 3 أدوية وهي Palbociclib، Ribociclib، Abemaciclib. (38)

إن الجمع بين العلاج الهرموني ومثبطات CDK4/6 يحقق فعالية مماثلة أو أفضل مقارنة بالعلاج الكيميائي مع سمية أقل، مما يجعله العلاج المفضل ما لم يكن لدى المريض فشل عضوي وشيك. تعتبر مثبطات CDK4/6 فعالة في حالات سرطان الثدي النقيلي منذ البدء أو الناكس وفي حالات المقاومة الهرمونية الأولية أو الثانوية وفي النساء بعد سن الضهبي أو قبل سن الضهبي (مع إجراء تثبيط للمبيضين

فعالية الإيفروليموس بالمشاركة مع العلاج الهرموني في سرطان الثدي الثقلي / د. رهن أمين حسين

(OFS/OFA). يُنصح باستخدام مثبط CDK4/6 بالاشتراك مع مثبطات الأروماتاز AI، دون وجود ميزة واضحة للفولفستراتنت. (39)

يجب أن يُحتفظ بالعلاج الهرموني وحده لمجموعة صغيرة من المرضى الذين يعانون من حالات مرضية مرافقة أو حالة أدائية متقدمة تمنع استخدام تركيبات مثبطات CDK4/6، لا ينبغي اعتبار العمر المتقدم وحده كميّار لاختيار العلاج الهرموني الوحيد، على الرغم من أنه قد يكون هناك زيادة في حدوث الآثار الجانبية الدموية الناتجة عن العلاج بمثبطات CDK4/6 لدى المرضى الأكبر سنًا. (40)

2.2.2. الخط العلاجي الثاني

عندما يحدث تفاقم ورمي بعد العلاج الهرموني مع مثبط CDK4/6، ينصح بإجراء طفرات PIK3CA و ESR1 بالإضافة إلى طفرات BRCA1/2 الجينية. يعتمد اختيار نوع الدواء الهرموني اللاحق على الأدوية المستخدمة سابقاً ومدة الاستجابة على العلاج الهرموني السابق وعبء المرض ورغبة المريض وتوافر العلاج. تشمل الخيارات المتاحة المعتمدة على الأدلة لعلاج الخط الثاني: الفولفستراتنت مع الألبليسيد (طفرة PIK3CA) والإكسيماستين مع الإيفروليموس والتاموكسيفين مع الإيفروليموس والفولفستراتنت مع الإيفروليموس ومثبطات الأروماتاز، التاموكسيفين، الفولفستراتنت، العلاج الكيميائي أو مثبطات بوليميراز (PARP) للأورام التي تحمل طفرات BRCA الجينية. (41)

3.2.2. الخط العلاجي الثالث وما بعد

يطبق وفق الحساسية للعلاجات السابقة التي تم تلقيها ومدة حدوث تفاقم ورمي وحالة gBRCAm وآليات المقاومة التي قد تكون نشأت خلال العلاج السابق (يمكن إجراء خزعة من الورم أو تحليل ctDNA). (42)

عند وجود مقاومة للعلاج الهرموني بعد استخدام أدوية هدفية أو استبعادها لعدم وجود طفرات جينية، فيجب النظر في العلاج الكيميائي.

4.2.2. العلاج الكيمائي

يعطي بوجود اعراض حشوية عند المريض وبحاجة إلى استجابة سريعة أو عند حدوث مقاومة على العلاج الهرموني واستخدام جميع الأدوية الهدفية المتاحة. يفضل إعطاء دواء وحيد على المشاركات الدوائية، حيث إنها أقل سمية ولا يوجد فرق بينهما من ناحية البقايا الكلية. يمكن استخدام التاكسانات Taxanes أو الانتراسكلينات Anthracyclines أو الكابسايتين Capecitabine والفينورلين Vinorelbine والبلاطينات Platinums⁽⁴⁵⁾.

3.2. علاج النقائل العظمية Bone metastases

من المهم إضافة أدوية معدلة للعظام BMA مثل حمض الزولدرنيك Zoledronic Acid أو الدينوسوماب Denosumab إلى العلاج الكيمائي والهرموني عند وجود نقائل عظمية لأنها تقلل من خطر الحوادث المتعلقة بالجهاز الهيكلي SREs كالكسور المرضية وانضغاط الحبل الشوكي وفرط الكالسيوم الخبيث، كما إنها تخفف من الألم وتحسن من الحالة الأدائية، تعتبر جزء من الرعاية التلطيفية ولا تؤثر على البقايا الكلية، لم يتم تحديد المدة العلاجية اللازمة بالأدوية المعدلة للعظام لكن يمكن إيقاف العلاج بعد سنتين من هدأة الورم.⁽⁴³⁾

تترافق البيسفوسفونات والدينوسوماب مع خطر تطور نخر عظمي في الفك ولذلك ينصح بإجراء تقييم للأسنان قبل البدء بها. ينصح بإعطاء العلاج الشعاعي للنقائل العظمية ذات خطورة متوسطة للكسر وتلك المترافقة مع ألم متوسط لشديد. (31-44)

الفصل الثالث

1.3. العلاج الهرموني Endocrine therapy

عند غياب الأعراض الحشوية يتم علاج مرضى سرطان الثدي الثقلي منذ البدء والناكس إيجابي المستقبلات الهرمونية وسليبي Her2 بالعلاج الهرموني لوحده أو مشاركة مع العلاج الهدفي، حيث إن المرضى المشخصين منذ البدء وممن نكس بعد سنة من انتهاء العلاج الهرموني المتم مؤهلين للعلاج الهرموني خط أول، بينما إذا تم النكس خلال سنة من نهاية العلاج المتم أو حدوث تطور ورمي على الخط الأول فهؤلاء المرضى مؤهلين للعلاج الهرموني خط ثاني. طبعاً يجب مراعاة عمر المريضة حيث إذا كانت لاتزال في سن النشاط التناسلي يجب اجراء ضهي عن طريق تثبيط المبيض دوائي أو شعاعي أو جراحي وبالتالي تعالج بنفس طريقة علاج المرضى ما بعد سن الضهي. تعريف الضهي الطبيعي Menopause: هو توقف الطمث بشكل دائم مع انخفاض شديد ودائم بصنع الاستروجين من المبيضين وعادةً يشخص سريراً بانقطاع الطمث لمدة سنة أو أكثر ويحدث عادةً بين 42 و 58 سنة، لكن لا يعتمد هذا التعريف عند المريضات اللواتي تلقوا علاج كيميائي أو دواء التاموكسيفين وإنما نلجأ إلى تحليل مستوى الهرمون الجريبي FSH ومستوى الاستروجين لدعم تشخيص الضهي. (45)

يجرى الضهي عبر كبت وظيفة المبيض (Ovarian function suppression (OFS) أو إزالة المبيض Ovarian function ablation (OFA) وتتم عبر استئصال مبيض جراحي ثنائي الجانب أو استخدام مشابهاة الهرمون اللوتئيني LHRH agonist أو تشيع المبيض. (36)

2.3. أنواع العلاج الهرموني:

3.2.1. معدلات مستقبل الاستروجين الانتقائية SERM

اهم ادوية هذه الفصيلة هو التاموكسيفين Tamoxifen حيث يحصر عمل مستقبل الاستروجين ER-a. (46)
عندما يرتبط التاموكسيفين مع مستقبل الاستروجين يحدث تبدل في هيئة المستقبل مؤدياً إلى حصر التعبير عن
الجين المعتمد على الاستروجين وكذلك تنقص من فعالية DNA Polymerase والانزيمات الأخرى، وبالتالي
تثبيط تكاثر الخلية. يوجد تأثيرين للتاموكسيفين حسب النسيج الهدف حيث يكون مضاهي للاستروجين على بطانة
الرحم والعظام ومضاد للاستروجين على خلايا الثدي ولذلك يفضل استخدامه عند مرضى بسن النشاط الجنسي
ورفضوا اجراء OFS/OFA. (47-48)

3.2.2. مدرك مستقبل الاستروجين الانتقائي SERD

الفولفستراننت Fulvestrant مدرك انتقائي لمستقبل الاستروجين تم انتاجه عام 2002 كخط علاجي ثاني
عند مريضات ما بعد سن الضهي حيث يرتبط مع مستقبل الاستروجين بألفة عالية (89% من ألفة
الاستراديول)، (47) حيث يدرك المستقبل ويمنعه من التفعيل. (50)

3.2.3. مثبطات الأروماتاز Aromatase inhibitor

تعمل على تثبيط انزيم الاروماتاز المسؤول عن تحويل الاندروجين إلى استروجين بعد سن الضهي، يستخدم
حالياً أدوية الجيل الثالث فقط وهي نوعين، ستيروئيدية مثل الاكسمستان Exemestane وغير ستيروئيدية
مثل الليترزول Letrozol والاناسترازول Anastrozole حيث يرتبط مع موقع ارتباط الركيزة من الانزيم بينما
الستيروئيدية ترتبط مع الموقع الفعال من الانزيم بشكل غير عكوس ويحصر ارتباط الركيزة. (48-51) يمكن
استخدام أحد الأنماط لوحدها في علاج سرطان الثدي النقيلي أو مشاركة مع أحد مثبطات CDK4/6
(Palbociclib, Ribociclib, Abemaciclib) وهو المفضل كخط اول في كلا الحالتين الحساس و المقاوم
على العلاج الهرموني. (52)

3.3. تعريف المقاومة على العلاج الهرموني⁽³⁶⁾

المقاومة الهرمونية البدئية Primary endocrine resistance: هي حدوث نكس خلال أول سنتين من بدء العلاج الهرموني المتمم أو حدوث تفاقم ورمي خلال أول 6 أشهر من الخط العلاجي الهرموني الأول لسرطان الثدي النقيلي.

المقاومة الهرمونية الثانوية Secondary endocrine resistance: نكس بعد سنتين من بدء العلاج الهرموني المتمم أو نكس خلال 12 شهر من نهاية العلاج المتمم أو تفاقم ورمي بعد 6 أشهر أو أكثر من البدء بالعلاج الهرموني في سرطان الثدي النقيلي.

4.3. آليات المقاومة على العلاج الهرموني

تعود المقاومة البدئية إلى نقص التعبير عن مستقبلات الاستروجين وهذا يحدث في 30% من اورام الثدي إيجابي ER حيث تسبب مقاومة على التاموكسيفين. وايضاً بآلية أخرى هي وجود عوز بالأنزيم CYP2D6 (وراثية جسدية متحيزة) الذي يتواسط تحوّل التاموكسيفين إلى مستقبله الفعال ويشكل نسبة 7%. (53-54)

بينما في المقاومة الثانوية تعود الأسباب إلى:

● نقص التعبير عن مستقبلات الاستروجين بعد التعرض الطويل للعلاج الهرموني حيث يتغير النمط الظاهري

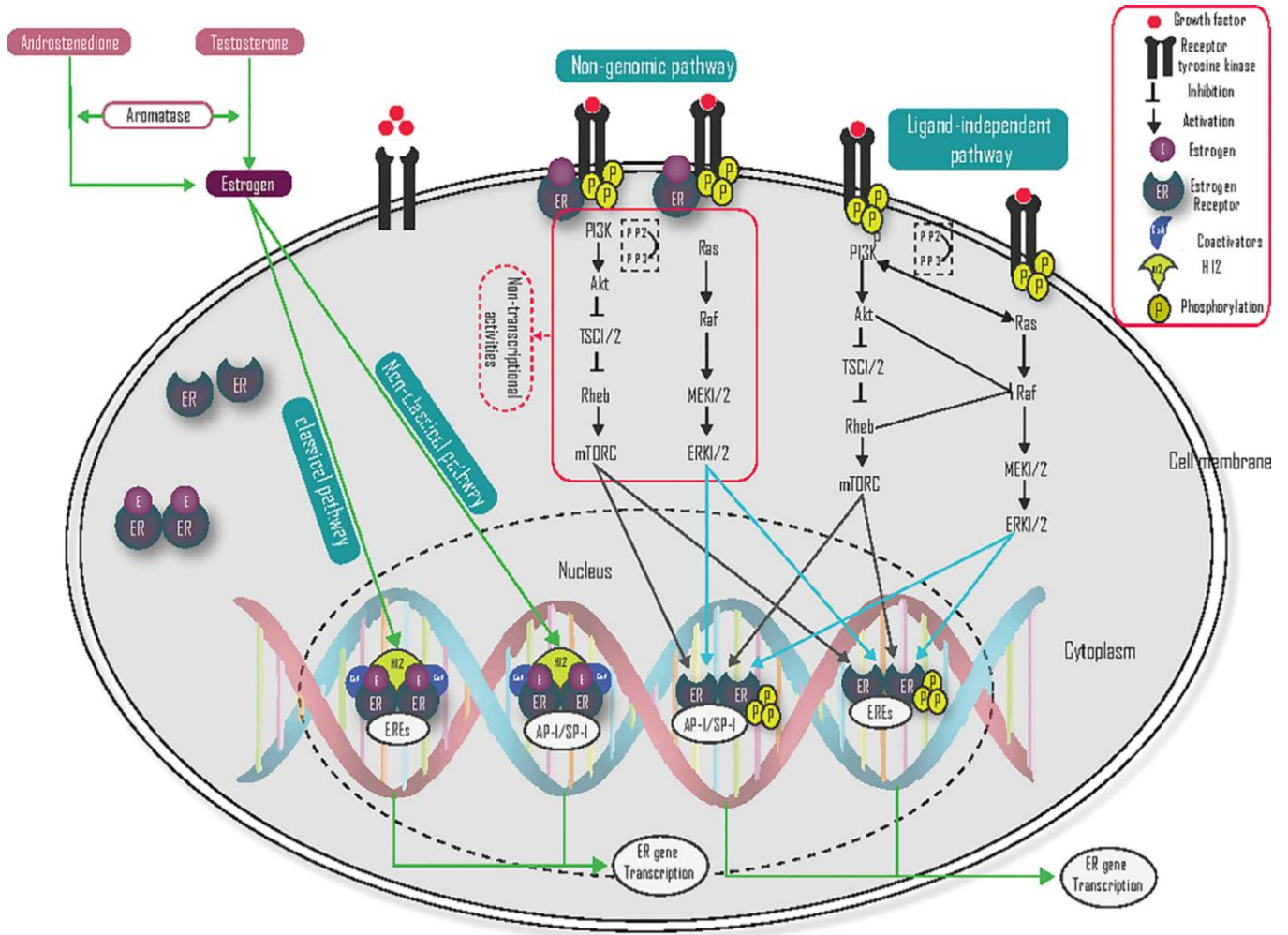
من إيجابي ER إلى سلبي ER. ويحدث ذلك بسبب تبدلات بالتخلق المتوالي Epigenetic مثل تثبيط الهستون. (55-56)

● طفرة في الجين المعبر عن مستقبل الاستروجين ESR1 gene حيث إن مستقبل الاستروجين عبارة عن

عامل انتساخ نووي مكون من 6 أجزاء وظيفية Domains وتحدث اشيع الطفرات على الجزء LBD (E)

(Domain) وهو الموقع المسؤول عن الارتباط بالآستروجين. (57) وموجود بنسبة 20% ما يؤدي إلى تفعيل عملية التكاثر الخلوي بشكل غير معتمد على الآستروجين. (58-56)

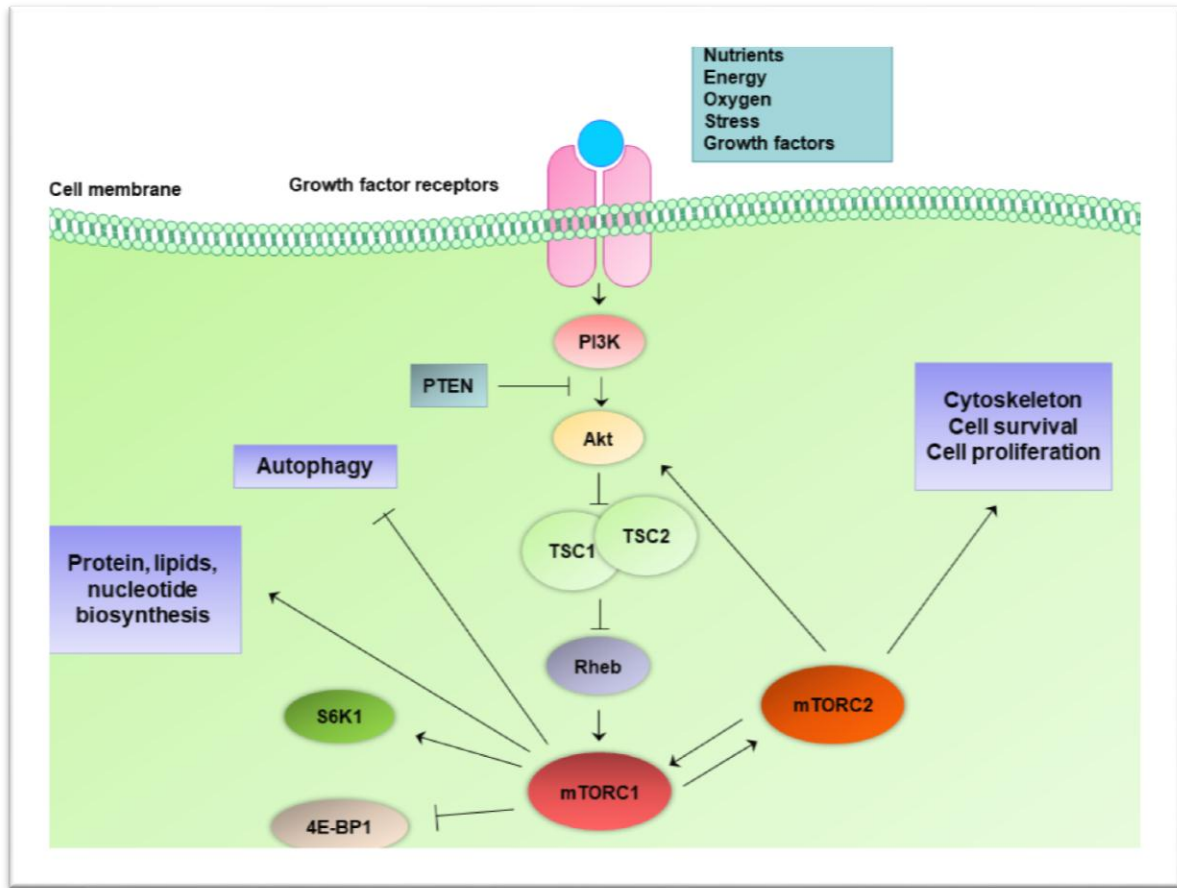
طفرات في سبل التكاثر الجزيئية المسؤولة عن نقل الإشارة الخلوية مثل سبيل MAPK (Ras/Raf/MEK) وسبيل PI3K/AKT/mTOR وهي آليات غير معتمدة على الآستروجين حيث يحدث تفاعل متبادل بين مسارات الإشارات الخلوية Crosstalk مع وجود روابط كيميائية بينها Crosslink مما يؤدي إلى المزيد من التكاثر والتطور الورمي، وقد يتم التفعيل من خلال عوامل نمو أخرى مثل EGFR, IGF-1R, FGFR (الشكل 4) (54-59)



الشكل 4: آليات تفعيل مستقبل الآستروجين معتمدة وغير معتمدة على الآستروجين

5.3. سبيل Mammalian Target Of Rapamycin mTOR

يعتبر بروتين mTOR هو المفعل النهائي لسبيل PI3K/AKT مشكلاً معقدين Complex 1، Complex 2،⁽⁶⁰⁾ حيث يعمل المعقد الأول على نمو الخلية الورمية واستمرارها وايضاً يتداخل مع سبيل CDK4/6 حيث يرفع من نسبة التعبير عن Cyclin D مما يؤدي إلى المزيد من تفعيل معقدات Cyclin D –CDK4/6 .⁽⁶¹⁻⁶²⁾ الشكل 5



الشكل 5: آلية عمل سبيل mTOR

أثبتت الدراسات إن الورم المقاوم على المشاركة بين الفولفستراتن والبالبوسكليب يمكن أن يستجيب على العلاج إن تم إيقاف البالبوسكليب وإضافة الايفروليموس أو مثبط PI3K إلى العلاج.⁽⁶³⁾ وجد بدراسة BELLE 2، BELLE 3

إن استخدام مثبط PI3K له الأفضلية في وجود طفرة PI3K، ⁽⁶⁴⁾ بينما يعطي الايفروليموس فعالية مشابهة بغض النظر عن حالة طفرة PI3K. ⁽⁶²⁾

6.3. مبادئ مشاركة الايفروليموس مع العلاج الهرموني

يشارك الايفروليموس مع الاكسمستان عند مرضى مصابين بسرطان الثدي الثقلي إيجابي المستقبلات الهرمونية وسليبي مستقبل Her2، مع وجود ضهي طبيعي أو دوائي أو جراحي أو شعاعي، بعد حدوث تفاقم ورمي على أحد أنواع العلاج الهرموني الأخرى مع وجود فائدة هامة في البقيا الخالية من التفاقم الورمي PFS وسطياً 11.0 شهر مقارنة مع الاكسمستان لوحده 4.1 شهر وفق دراسة BOLERO 2. ⁽⁴⁾

يشارك الايفروليموس مع التاموكسيفين بعد حدوث تفاقم ورمي على مثبطات الاروماتاز اللاستيروئيدية حيث وجد فائدة سريرية CBR هامة لمدة 6 أشهر، 61% مقارنة مع التاموكسيفين لوحده 42% وفق دراسة TAMRAD. ⁽⁶⁵⁾

يشارك الايفروليموس مع الفولفسترنانت عند حدوث تفاقم ورمي على أحد أنواع العلاج الهرموني حيث وجد إن البقيا الخالية من التطور الورمي PFS 10.3 شهر مقارنة مع 5.1 شهر. ⁽⁶⁶⁾

تتشابه فعالية مشاركة الايفروليموس مع العلاج الهرموني عند جميع الفئات العمرية وكذلك التأثيرات الجانبية وبالتالي هو آمن وفعال عند المرضى المسنين. ⁽⁶⁷⁾

تم دراسة أمان وسمية الايفروليموس وتبين إن اشيع التأثيرات الجانبية هي التهاب مخاطية الفم والطفح الجلدي وذات الرئة غير المعدية والعدوى، وتبين إن التهاب مخاطية الفم تحدث خلال شهر من بدء العلاج وذات الرئة غير المعدية تحدث خلال 3 أشهر وهما من أشيع أسباب إيقاف العلاج. ⁽⁶⁸⁾

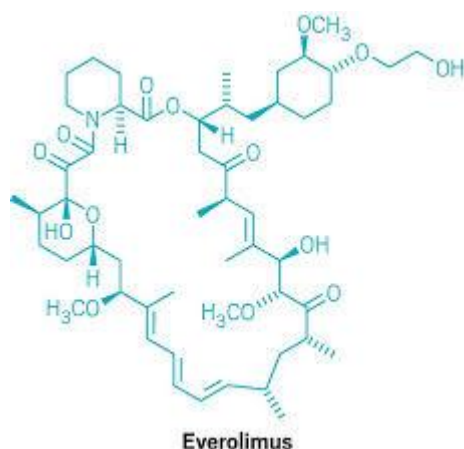
الفصل الرابع

دواء الايفروليموس Everolimus

هو مثبط لسبيل mTOR ومعترف به من قبل منظمة الغذاء والدواء الأمريكية U.S FDA في عام 2009 بعلاج

سرطان الثدي النقيلي عند مريضات ما بعد سن الضهي إيجابي المستقبلات الهرمونية وسلبى مستقبل Her2

بالمشاركة مع العلاج الهرموني.



4.1. آلية العمل:

يثبط سبيل mTOR عن طريق ارتباطه بالبروتين الخلوي FKBP-12

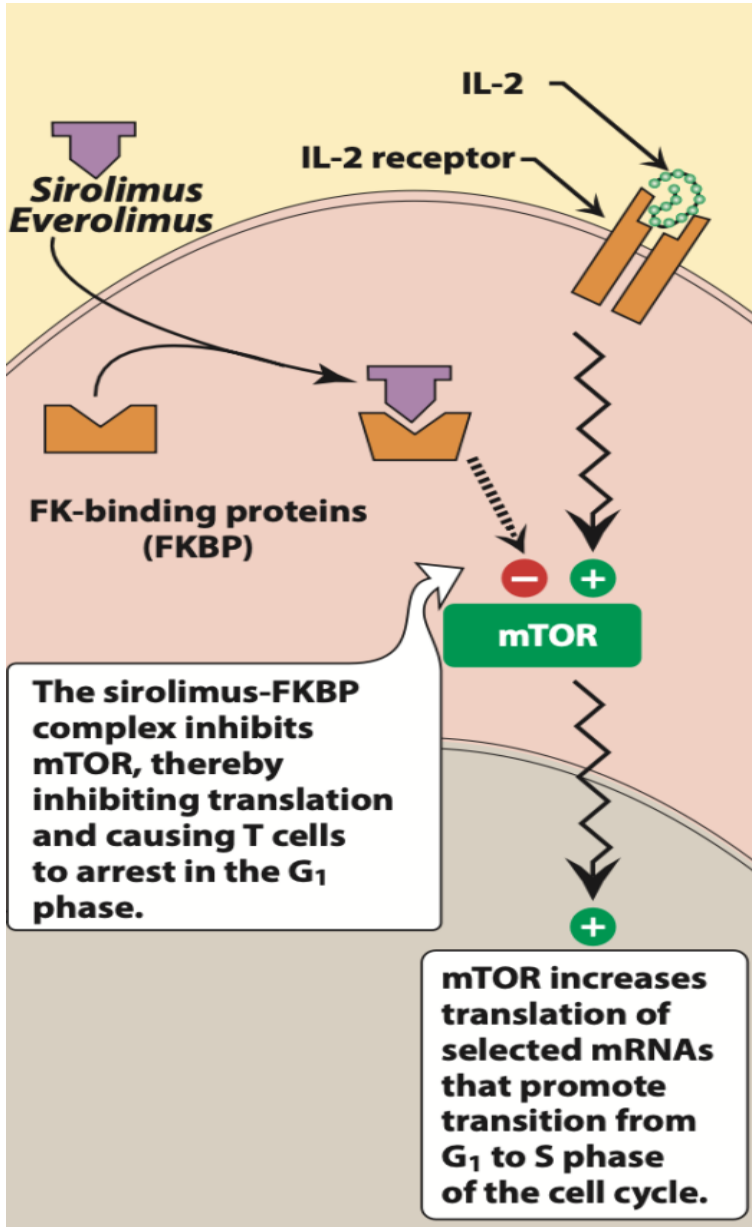
المجاور للموقع الحال لمعقد mTORC1 مما يؤدي إلى تثبيط فعالية السبيل mTOR وبالتالي شلال تفعيل التكاثر

الخلوي ونمو واستقلاب الخلية. وكذلك يقلل من فعالية المؤثرات النهائية لسبيل mTOR والداخلية في صنع البروتين

المفعل لمستقبل الأستروجين بشكل غير معتمد على الأستروجين (البروتين الريبوزومي S6K1 و 4E-BP1).

يثبط الايفروليموس عملية استحداث الأوعية عبر تثبيط التعبير عن العامل المحرض بنقص الأكسجة HIF1 وعامل

النمو الصفحي الوعائي VEGF. (69-70-71)



الشكل 6: آلية عمل الايفروليموس

2.4. استطببات العلاج: (72-73)

☞ سرطان الثدي النقيلي إيجابي المستقبلات الهرمونية وسليبي Her2 بعد فشل العلاج بمثبطات الاروماتاز

اللاستيرويديية.

☞ الاوام الغدية الصماوية من منشأ بنكرياسي أو سبيل هضمي أو رئوي جيدة التمايز غير وظيفية متقدمة

موضعياً أو نقلييه.

فعالية الايفروليموس بالمشاركة مع العلاج الهرموني في سرطان الثدي الثقلي / د. رهن امين حسين

سرطان الخلية الكلوية المتقدم.

اورام غير سرطانبة مثل الورم الشحمي العضلي الوعائي الكلوي Renal angiomyolipoma المترافق مع

معقد التصلب الحدي.

3.4. الجرعة وطريقة الاعطاء:

الجرعة المنصوح بها في علاج سرطان الثدي الثقلي هي 10ملغ مرة باليوم فمواً حتى حدوث السمية غير المحمولة أو حدوث تفاقم ورمي.

4.4. مضادات الاستطباب:

وجود حساسية مهمة سريرياً على الايفروليموس أو أحد مشتقات الرابامايسين الأخرى.

5.4. التأثيرات الجانبية: (72-73)

التهاب الفم stomatitis: يشمل على التقرحات الفموية والتهاب المخاطية الفموية ويحدث بنسبة 44-78%

بكل الدرجات وبنسبة 9-11% درجة 4/3 وغالباً يحدث في أول شهرين من العلاج.

الانتانات Infection: حيث يملك تأثير مثبط للمناعة وبالتالي يؤهب للانتانات الفطرية والجرثومية

والفيروسية والطفيلية وتحدث بنسبة 37%.

اعراض هضمية: اسهال وامساك واقياء وألم بطني ونقص شهية.

اعراض جلدية: طفح جلدي بنسبة 29% وحكة وجفاف الجلد

ذات رئة غير معدية: نسبة الحدوث 14%

تعب ووهن في 40%

اضطرابات استقلابية: فرط سكر الدم وفرط كولسترول الدم وفرط شحوم ثلاثية بالدم

فعالية الايفروليموس بالمشاركة مع العلاج الهرموني في سرطان الثدي الثقلي / د. رهن امين حسين

◀ تثبيط نقي العظام: فقر دم ونقص لمفاويات ونقص عدلات ونقص صفيحات ونسبة حدوثها 16% درجة
ثالثة.

◀ ودمة محيطية

6.4. التداخلات الدوائية

يجب تجنب استخدام مثبطات CYP3A4 و P-gp مثل Ketoconazole و Erythromycin

يجب تجنب استخدام مثبطات ACE حيث ترتفع خطورة حدوث ودمة وعائية

7.4. الحرائك الدوائية

تصل ذروة التركيز بعد 1-2 ساعة من التناول الفموي، 74% مرتبط ببروتينات البلازما، تناول وجبات عالية الدسم مع الدواء تقلل من تركيزه إلى 54%، العمر النصفى 30 ساعة، يستقلب عن طريق CYP3A4 ويطرح عن طريق البراز 80% والبول 5%.

8.4. الوقاية من التأثيرات الجانبية

قيمت العديد من الدراسات فعالية استخدام غسول فموي ستيرونيدي للوقاية من التهاب الفم الناجم عن تناول الايفروليموس، حيث وجد في دراسة SWISH إن استخدام غسول فموي مكون من ديكساميثازون منذ بداية العلاج أدى إلى تخفيف نسبة حدوث وشدة التهاب الفم من 29% إلى 15% من جميع الدرجات. (74)

الباب الثاني

القسم العملي

الفصل الأول

مقدمة

تصل نسبة حدوث سرطان الثدي في الجمهورية العربية السورية إلى 35%، بينما تبلغ نسبة الوفيات 12.9% بين النساء. أكثر الأنماط الجزيئية شيوعاً هو النمط إيجابي المستقبلات الهرمونية وسليبي مستقبل HER2، حيث يُسجل هذا النمط 70% من الحالات بين عامي 2018 و2022. كما أن أعلى معدل للبقاء على قيد الحياة لمدة 5 سنوات مرتبط بهذا النمط يصل إلى 95.6%، في حين أن أدنى معدل للبقاء هو 78.4% في حالات النمط الثلاثي السلبي.

تُظهر البيانات أن النمط الجزيئي يؤثر على معدلات البقاء، لكن تبقى مرحلة الورم عند التشخيص العامل الأكثر تأثيراً في تحديد نتائج البقاء، حيث ينخفض معدل البقاء من 95% للورم الموضعي إلى 36% للورم النقيلي. يُشكل سرطان الثدي النقيلي حوالي 5-10% من الحالات عند التشخيص، ويتطور لدى 20-30% من المرضى المصابين بسرطان الثدي في مراحله المبكرة أو المتقدمة موضعياً.

يُعتبر سرطان الثدي النقيلي مرضاً غير قابل للشفاء، حيث يتركز الهدف الرئيسي للعلاج على تحسين جودة الحياة وزيادة البقاء. ينبغي أن تكون الرعاية الداعمة جزءاً أساسياً من خطة العلاج، وقد يُساعد إدخال الرعاية التلطيفية المتخصصة مبكراً في تحسين التحكم بالأعراض.

يفضل استخدام أدوية منخفضة السمية مثل الأدوية الهرمونية في حالات سرطان الثدي النقيلي الإيجابي لمستقبلات الهرمونات (HR)، وعلى رأسها مثبطات الأروماتاز اللاستيروئيدية. ومع ذلك، لوحظ فشل العلاج الهرموني بسبب مقاومة الأدوية، سواء كانت مقاومة أولية عند بدء العلاج أو مقاومة ثانوية بعد الاستجابة للعلاج.

لتعزيز الاستجابة للعلاج، تم تطوير أدوية مستهدفة تُستخدم بالتزامن مع الأدوية الهرمونية، مثل مثبطات CDK4/6 ومثبط سبيل mTOR. أثبتت الدراسات السريرية أن مثبط mTOR الإيفروليموس له دور مضاد للورم، بالإضافة إلى تحسين الاستجابة للعلاج الهرموني مع تقليل التأثيرات الجانبية.

الفصل الثاني

أهمية البحث وأهدافه

يوجد تزايد في نسب حدوث سرطان الثدي حول العالم وخاصة النمط الجزيئي إيجابي المستقبلات الهرمونية وتراجع نسبة البقيا مع تقدم مرحلة الورم علاوة على إن المرحلة النقيلية غير قابلة للشفاء، تم اعتماد خطوط علاجية جديدة تهدف إلى تحسين نوعية الحياة وإطالة البقيا وتخفيف السمية الدوائية وذلك عبر إعطاء أدوية هرمونية وهدفية وليس فقط أدوية كيميائية.

سنعمل في بحثنا هذا على تقييم فائدة مشاركة الدواء الهدي الايفروليموس مع العلاج الهرموني في تحسين الاستجابة على العلاج الهرموني وتحسين معدل الفائدة السريرية وبالتالي تحسين البقيا الخالية من التطور الورمي عند المرضى إيجابي HR وسلي Her2 وسيتم تقييم التأثيرات الجانبية ومقدار تأثيرها على استمرار العلاج.

تعتبر هذه الدراسة الأولى من نوعها في مشفى البيروني الجامعي في الجمهورية العربية السورية وسيتم مقارنة النتائج مع الدراسات السابقة والخروج بتوصيات حول أهمية هذه المشاركة الدوائية والفائدة منها واقتراحات حول العلاج الأفضل في المستقبل ونجدد الأمل في السيطرة على سرطان الثدي الثقلي في مجتمعنا.

الفصل الثالث

المرضى وطرق البحث

1.1. نمط الدراسة

دراسة حشدية راجعة لمرضى سرطان الثدي النقيلي إيجابي المستقبلات الهرمونية HR وسلبى مستقبل Her2

2.1. طريقة البحث

تم التعرف على المرضى من خلال العودة إلى اصابير وملفات المرضى المراجعين في وحدة الثدي في مشفى البيروني الجامعي لمرضى تلقوا الايفروليموس خلال المدة الزمنية 1.1.2020 إلى 30.6.2024. وتمت دراسة ما يلي:

1. مرحلة الورم حسب معيار التقييم المرحلي لأورام الثدي TNM حسب نتائج الطبقى المحوري للصدر والبطن

والحوض أو حسب صورة الصدر البسيطة مع ايكو البطن أو حسب التصوير المقطعي بالبوزيترون المشع.

2. مكان وجود النقائل وعدد الأعضاء المصابة.

3. النمط النسيجي والجزئي والدرجة النسيجية لسرطان الثدي لكل حالة من خلال نتيجة التشريح المرضي

للخزعات.

4. الخطوط العلاجية التي تلقاها المريض الكيمائية والهرمونية.

5. تسجيل المرضى الذين تلقوا الخط العلاجي الايفروليموس بجرعة 10ملغ أو 5 ملغ مرة واحدة يوميا مع

الفولفسترانت 500 ملغ مرة شهرياً كخط ثاني وثالث، ومع مثبطات الأروماتاز الليتريزول 2.5ملغ، اناسترازول

1ملغ، اكسامستان 25ملغ، والتاموكسيفين 25ملغ

6. تسجيل نسبة استجابة سرطان الثدي للعلاج سريريّاً وشعاعيّاً (باستخدام الطبقى المحوري أو صورة الصّدر مع إيكو البطن أو التصوير المقطعي بالبوزيترون المشع) ومخبريّاً من خلال تحاليل الواسمات الورميّة بعد 3-6 شهر من بدء العلاج.

7. تم تقييم الاستجابة وفق اصدار RECIST 1.1 كآلاتي:

- الاستجابة تامة (غياب جميع الآفات الورمية) وجزئية (تراجع الآفات الورمية بنسبة 30% على الأقل) ومرض مستقر (لم يحقق معايير الاستجابة الجزئية والتطور الورمي) وتطور الورم (زيادة في حجم الآفات الورمية 20% على الأقل أو ظهور آفات جديدة).
- معدل الاستجابة الموضوعية وهي نسبة المرضى الذين حققوا استجابة تامة أو جزئية
- نسبة الفائدة السريرية وهي نسبة المرضى الذين حققوا استجابة تامة أو جزئية أو مرض مستقر لمدة 6 أشهر على الأقل.

- حساب البقايا الخالية من التطور الورمي بالأشهر وهي الفترة الممتدة من بدء العلاج وحتى ظهور أول دليل على ترقى الورم أو الانقطاع عن المتابعة أو الوفاة

8. تسجيل التأثيرات الجانبية وتحديد الدرجة وفق 5th CTCAE.

9. تم جمع البيانات وإدخالها على برنامج Microsoft Office Excel، وتم إجراء الدراسة الإحصائية بالبرنامج

الاحصائي SPSS مع استخدام الاختبار الملائم للبيانات المدروسة واعتبار الفارق هام احصائياً عند قيمة P أقل من 0.05.

3.1. استثمار البحث: تم اعتماد استثمار البحث المرفقة مع هيكل البحث لجمع البيانات.

4.1. معايير الاشتمال:

1. سرطان ثدي نقائلي مثبت نسيجياً

2. ايجابي المستقبلات الهرمونية وسليبي her2

3. المرضى بسن ما بعد الضهي أو بسن النشاط التناسلي مع إجراء تثبيط للمبيض دوائي أو جراحي

أو شعاعي

4. الحالة الادائية حسب ECOG 2-0

5.1. معايير الاستبعاد:

1. كل حالة سرطان ثدي غير مثبت نسيجياً

2. سلبي المستقبلات الهرمونية

3. ايجابي مستقبل Her2

4. وجود اعراض خشوية

5. وجود ورم بدئي آخر غير سرطان الثدي

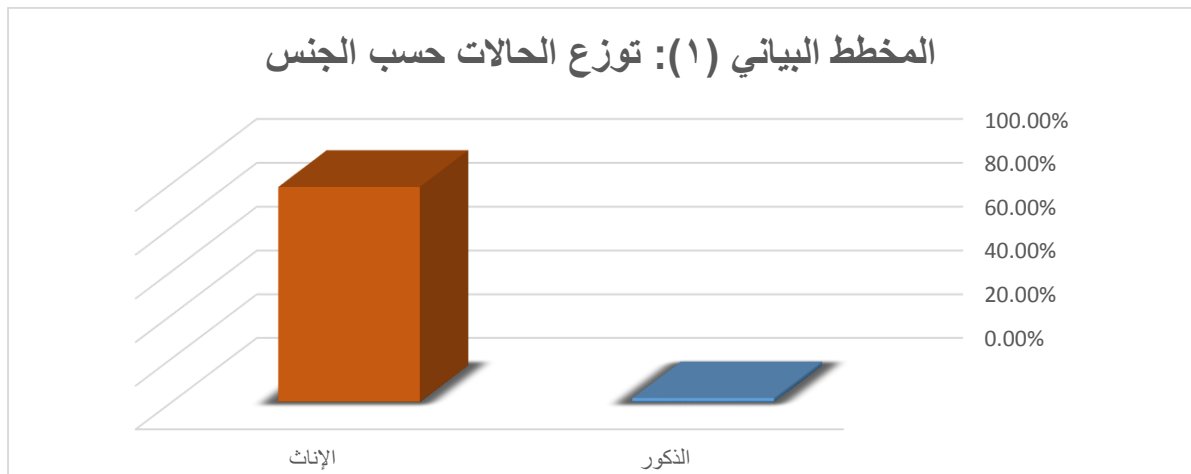
الفصل الرابع: النتائج

بلغ عدد مرضى الدراسة 61 مريض لديه سرطان ثدي ثقلي وتلقوا دواء الايفروليموس مع العلاج الهرموني، تم استبعاد إثنين بسبب إيقاف العلاج قبل إجراء أول تقييم وذلك بسبب السمية الدوائية ليصبح مجموع مرضى الدراسة 59 مريض.

(1) توزيع الحالات حسب الجنس:

تألفت عينة البحث من 59 مريض. بلغت نسبة الذكور 1.7% (1 ذكر) والإناث 99.3% (58 أنثى). أي ان غالبية المرضى هم إناث.

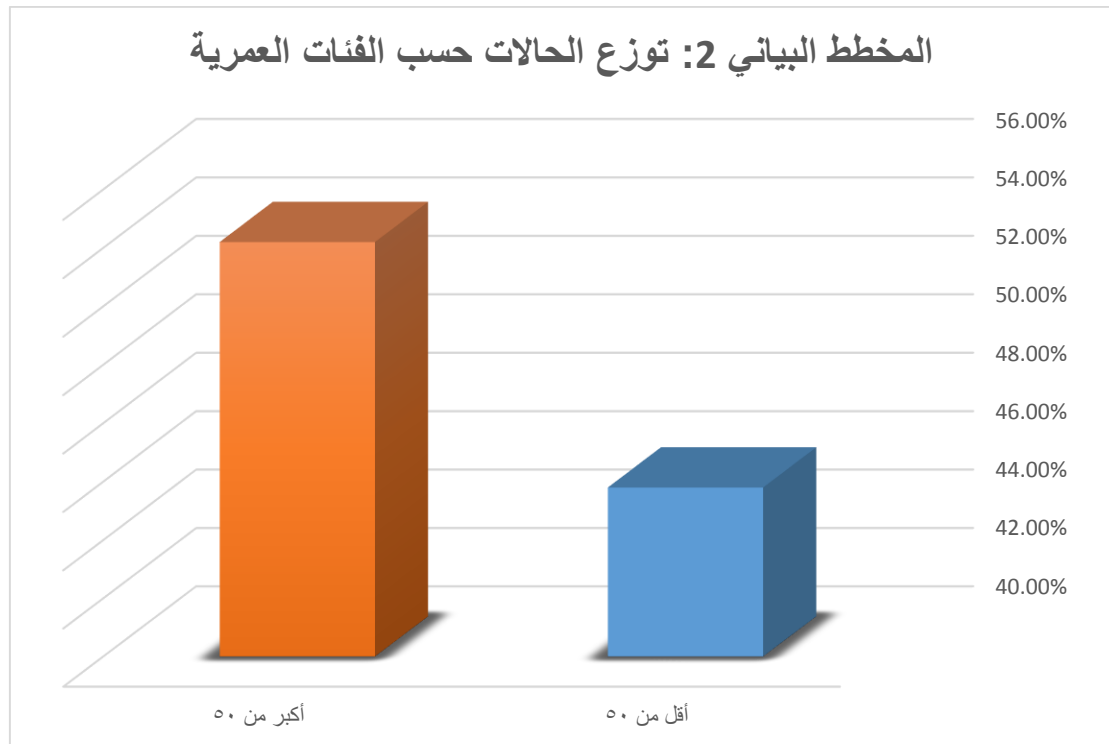
الجدول 1: توزيع الحالات حسب الجنس		
الجنس	الذكور	الإناث
العدد	1	58
النسبة المئوية	1.7%	98.3%



(2) توزع الحالات حسب العمر:

بلغت نسبة المرضى الذين أعمارهم أصغر من 50 سنة 45.8% وبلغت نسبة المرضى الذين أعمارهم أكبر من 50 سنة 54.2%، بمتوسط حسابي 52.9 وكانت معظم المرضى أعمارهم أكبر من 50.

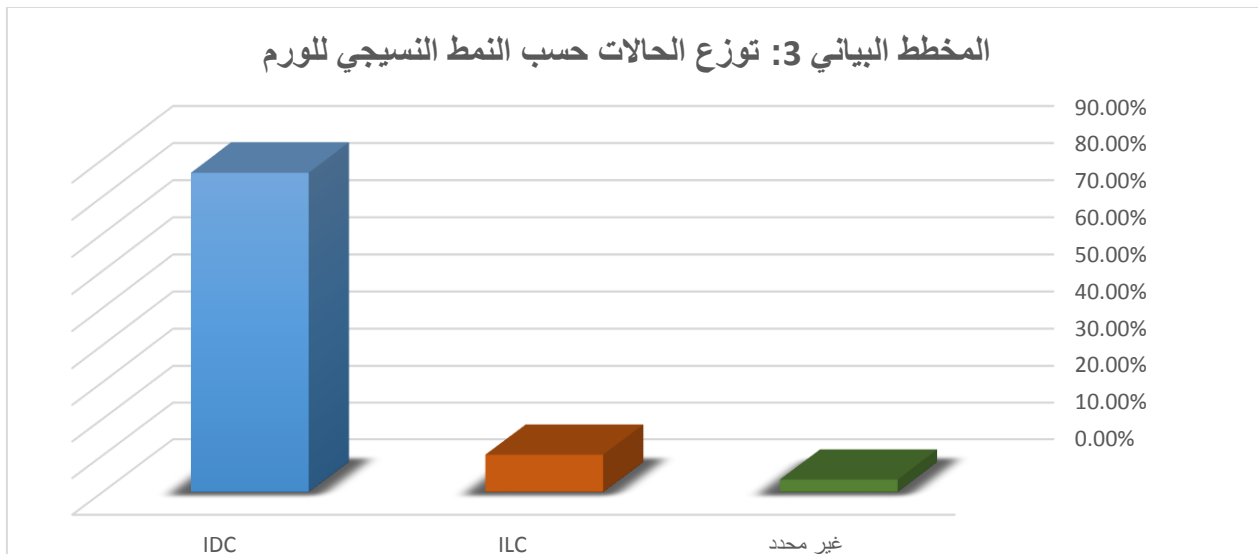
الجدول 2: توزع الحالات حسب الفئات العمرية			
الفئات	أقل من 50	أكبر من 50	المجموع
عدد الحالات	27	32	59
النسبة المئوية	45.8%	54.2%	100%



(3) توزع الحالات حسب النمط النسيجي للورم:

كانت نسبة المرضى الذين لديهم النمط النسيجي IDC 86.4% في حين بلغت النسبة المئوية للمرضى الذين لديهم النمط النسيجي ILC 10.2% والنسبة 3.4% للمرضى الذين النمط النسيجي لديهم غير معروف.

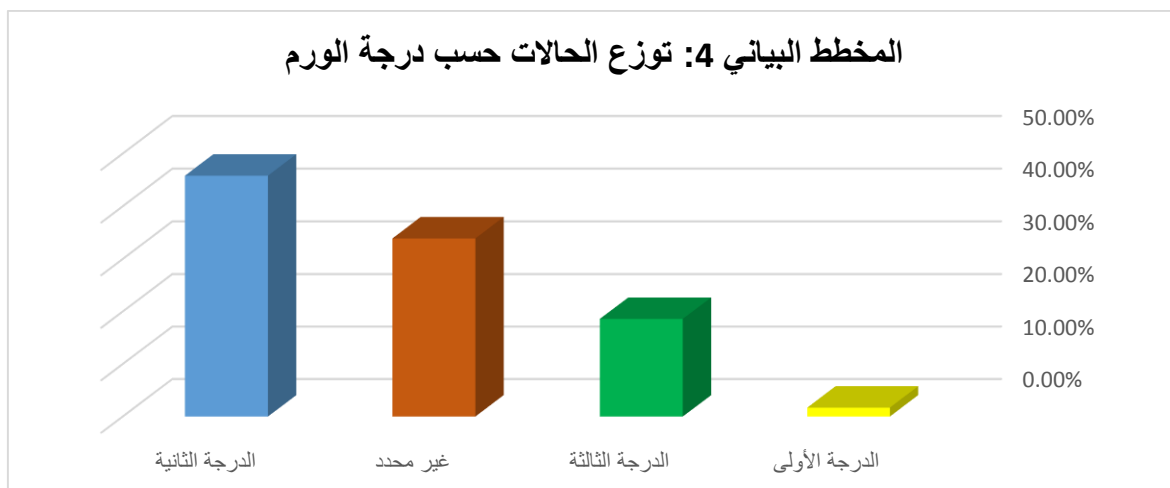
الجدول 3: توزع الحالات حسب النمط النسيجي للورم		
النمط النسيجي	عدد الحالات	النسبة المئوية
IDC	51	86.4%
ILC	6	10.2%
غير معروف	2	3.4%
المجموع	59	100%



(4) توزع الحالات حسب درجة الورم:

بلغت نسبة المرضى الذين لديهم درجة الورم من الدرجة الثانية (G2) هي 45.8% بينما بلغت نسبة الحالات غير معروفة هي 33.9% بينما بلغت نسبة المرضى الذين لديهم درجة الورم ثالثة G3 هي 18.6%، في حين بلغت نسبة المرضى الذين لديهم درجة الورم من الدرجة الأولى هي 1.7%، نلاحظ أن معظم المرضى كانت درجة الورم لديهم من الدرجة الثانية.

الجدول 4: توزع الحالات حسب درجة الورم		
النسبة المئوية	عدد الحالات	درجة الورم
1.7%	1	الدرجة الأولى
45.8%	27	الدرجة الثانية
18.6%	11	الدرجة الثالثة
33.9%	20	غير محدد
100%	59	المجموع



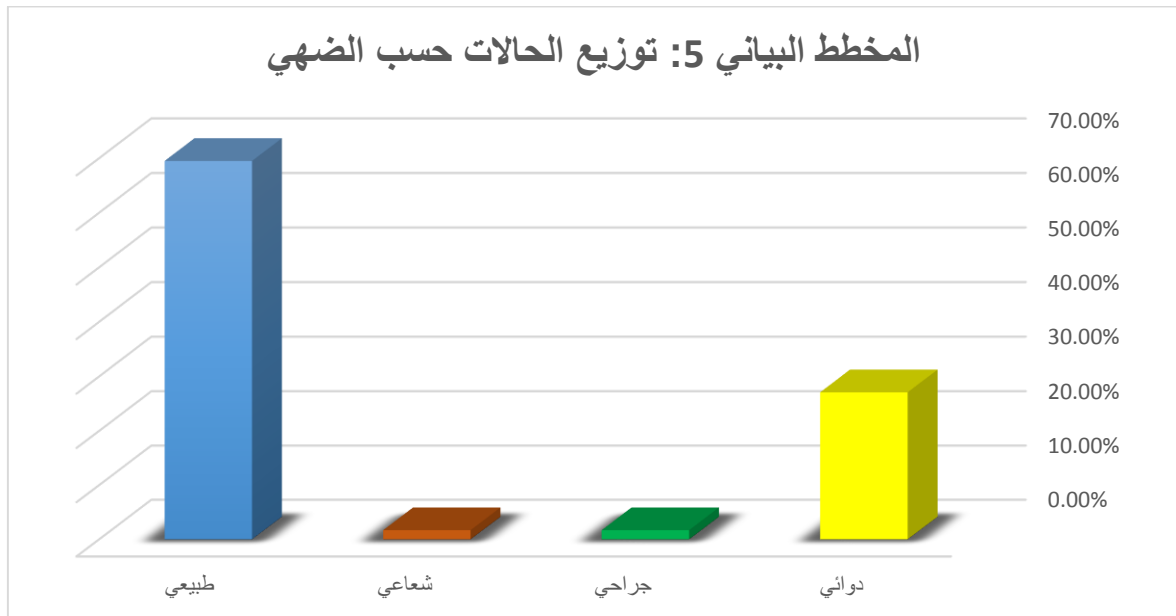
(5) توزيع الحالات حسب الضهي:

بلغت نسبة المرضى ما بعد سن الضهي 69.5% بينما بلغت نسبة المرضى الذين تلقوا أدوية مثبطة

لوظيفة المبيضين 27.1% في حين بلغت نسبة المرضى الذين أجروا ضهي جراحي 1.7%

وشعاعي بنسبة 1.7%

الجدول 5: توزيع الحالات حسب الضهي			
النسبة المئوية	عدد الحالات		
69.5%	41	ما بعد سن الضهي	
1.7%	1	جراحي	ما قبل سن الضهي مع OFS/OFA
1.7%	1	شعاعي	
27.1%	16	دوائي	
100%	59	المجموع	

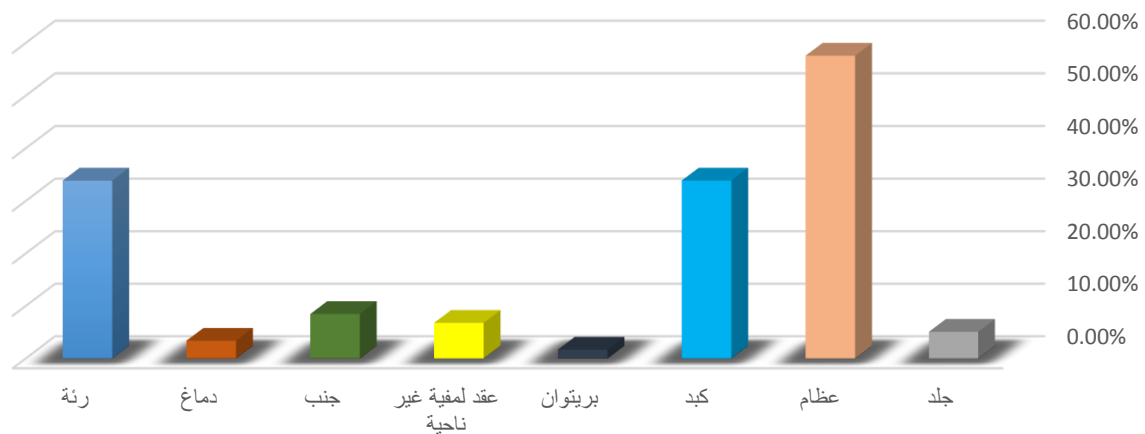


(6) توزع الحالات حسب مكان تواضع النقال:

بلغت نسبة المرضى الذين كان لديهم نقائل عظمية هي 57.6% (نقال عظمية فقط بنسبة 25.4%) في حين كانت النسبة للمرضى الذين لديهم نقائل حشوية هي 72.8% (نقال رئوية بنسبة 33.9% ونقال كبدية بنسبة 33.9% و 6.8% لديهم انتقال إلى العقد اللمفية غير ناحية ونسبة 1.7% نقائل بريتوانية ونقال دماغية 3.4% و 5.1% على حساب الجلد.

الجدول 6: توزع الحالات حسب مكان تواضع النقال		
النسبة المئوية	عدد الحالات	مكان الانتقالات
57.6%	34	عظام
33.9%	20	كبد
33.9%	20	رئة
1.7%	1	بريتوان
6.8%	4	عقد لمفية غير ناحية
8.5%	5	جنب
3.4%	2	دماغ
5.1%	3	جلد

المخطط البياني 6: توزع الحالات حسب مكان تواضع النقال

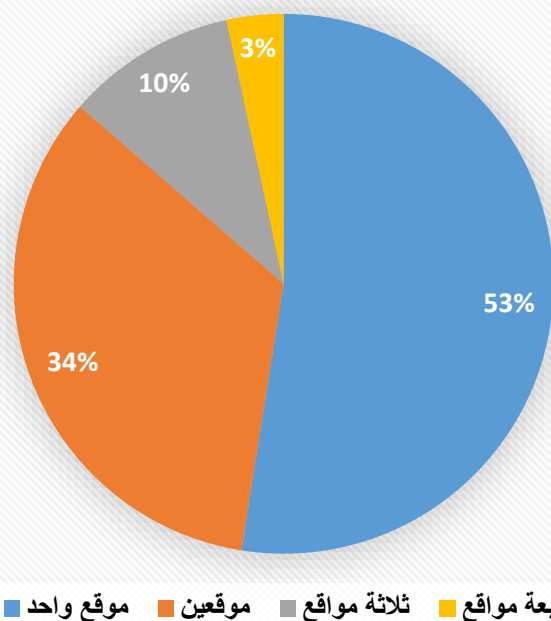


(7) توزع الحالات حسب عدد أماكن تواضع النقائل:

بلغت نسبة المرضى الذين لديهم عدد مواقع النقائل موقع واحد هي 52.5% ونصفها نقائل عظمية، ونسبة المرضى الذين لديهم عدد مواقع النقائل موقعين 33.9% وثلاثة مواقع 10.2% وأربعة مواقع 3.4% أي أن معظم المرضى عدد مواقع النقائل لديهم موقع واحد.

الجدول 7: توزع الحالات حسب عدد مواقع تواضع النقائل		
عدد مواقع النقائل	عدد الحالات	النسبة المئوية
موقع واحد	31	52.5%
موقعين	20	33.9%
ثلاثة مواقع	6	10.2%
أربعة مواقع	2	3.4%
المجموع	59	100%

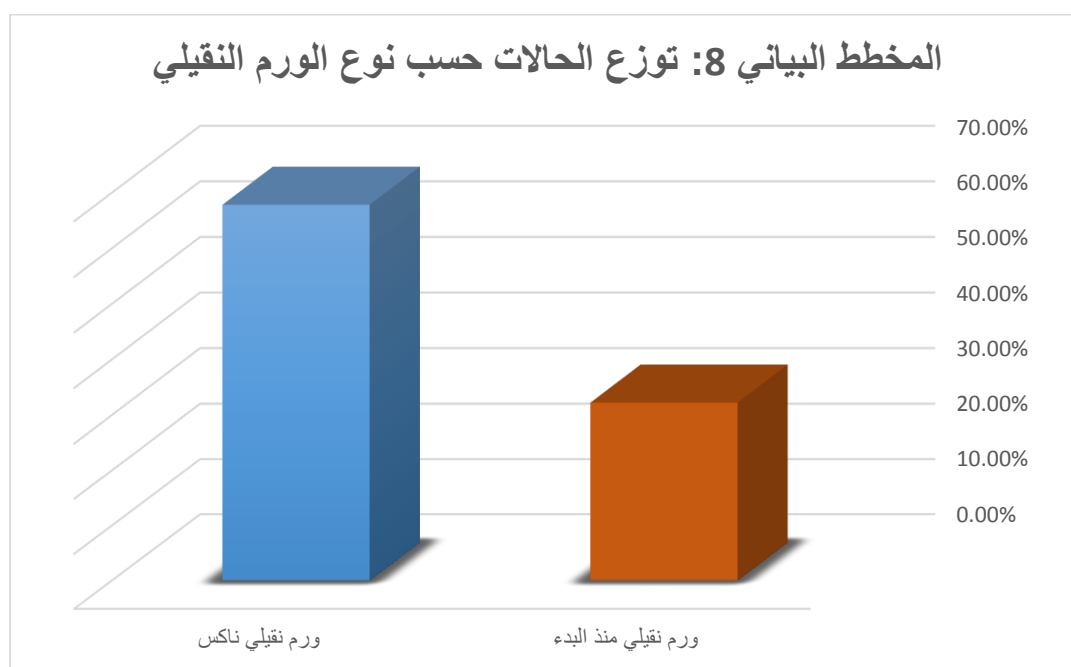
المخطط البياني 7: توزع الحالات حسب عدد مواقع النقائل



(8) توزع الحالات حسب نوع الورم النقيلي:

بلغت نسبة الورم النقيلي الناكس 67.8% ونسبة الورم النقيلي منذ البدء 32.2%.

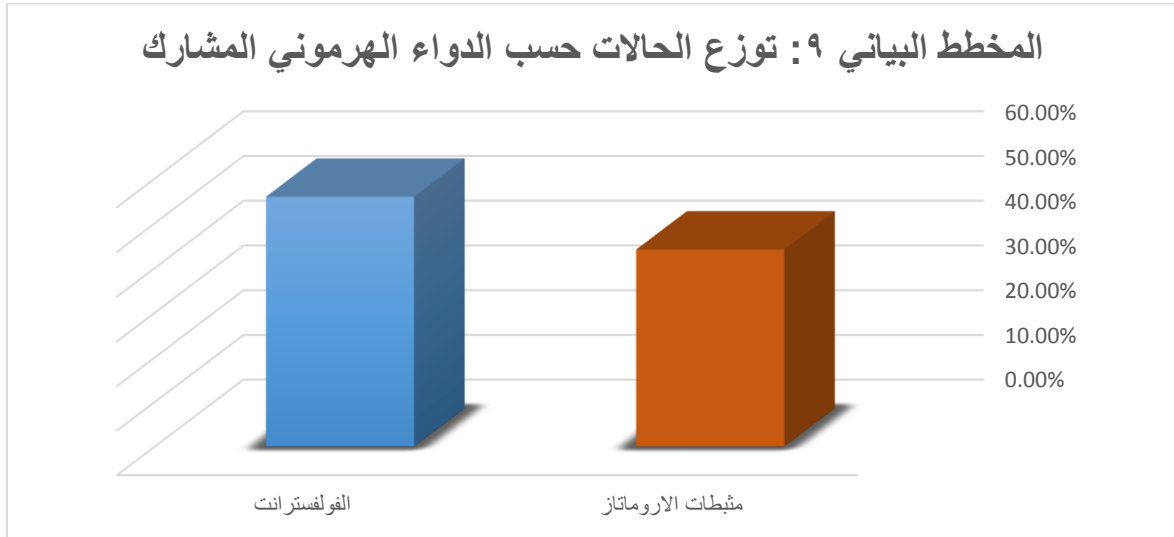
الجدول 8: توزع الحالات حسب نوع الورم النقيلي		
نوع الورم النقيلي	عدد الحالات	النسبة المئوية
ورم نقيلي منذ البدء	19	32.2%
ورم نقيلي ناكس	40	67.8%
المجموع	59	100%



(9) توزع الحالات حسب الدواء الهرموني المشترك مع الايفروليموس:

كانت النسبة المئوية للمرضى الذين تناولوا دواء الفولفسترات 55.9% في حين بلغت النسبة المئوية للمرضى الذين تناولوا أدوية مثبطات الاروماتاز 44.1%.

الجدول 9: توزع الحالات حسب الدواء الهرموني المشارك مع الايفروليموس		
النسبة المئوية	عدد الحالات	الدواء الهرموني المشارك
44.1%	26	مثبطات الاروماتاز
55.9%	33	الفولفستراننت
100%	59	المجموع

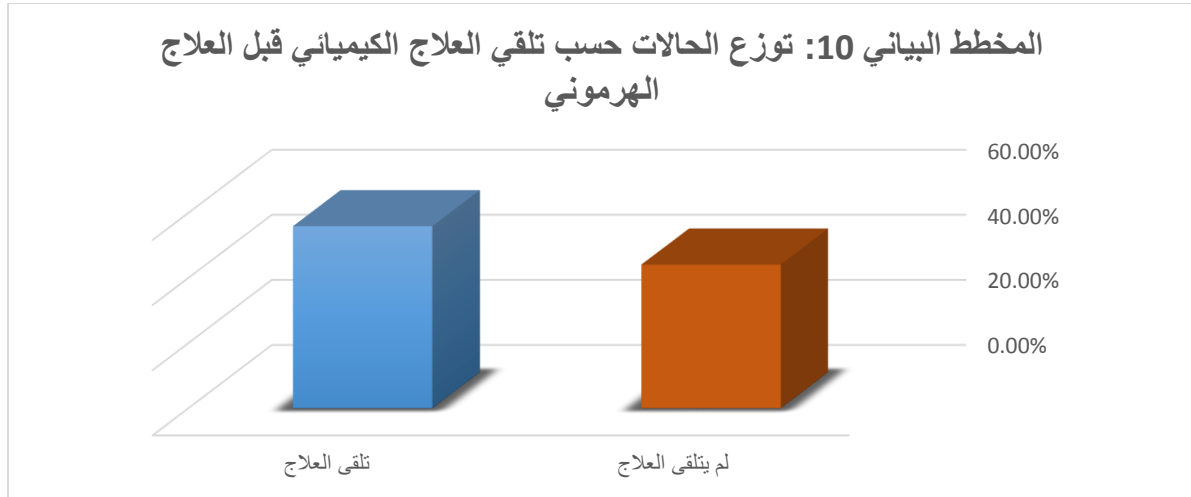


(10) توزع الحالات حسب تلقي العلاج الكيميائي قبل العلاج الهرموني للورم الثقلي:

بلغت نسبة المرضى الذين خضعوا لعلاج كيميائي سابق 55.9% في حين بلغت نسبة المرضى الذين

لم يخضعوا لعلاج سابق 44.1%.

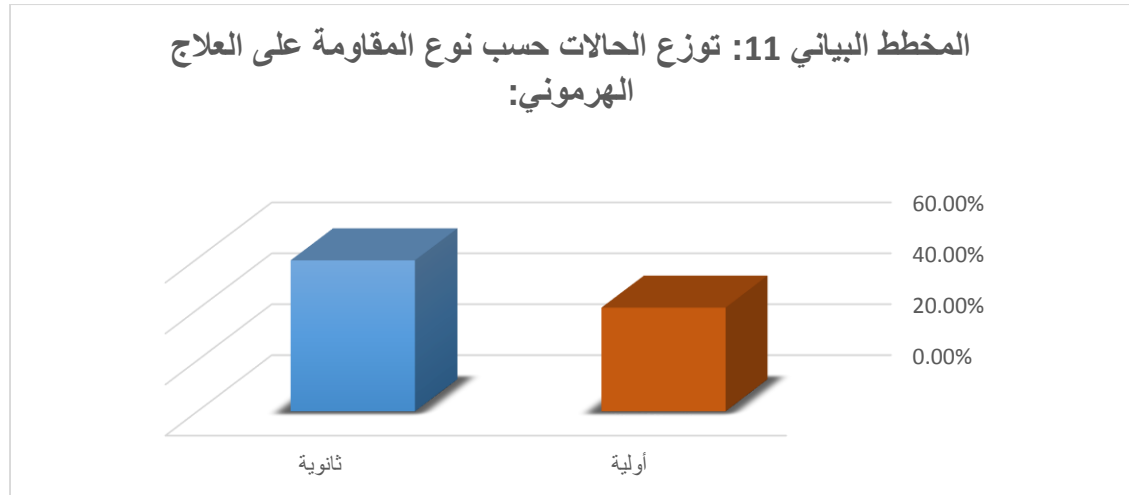
الجدول 10: توزع الحالات حسب تلقي العلاج الكيميائي قبل العلاج الهرموني		
النسبة المئوية	عدد الحالات	تلقي علاج كيميائي سابق
44.1%	26	لم يتلقى
55.9%	33	تلقي
100%	59	المجموع



(11) توزيع الحالات حسب نوع المقاومة على العلاج الهرموني:

بلغت نسبة المرضى الذين نوع المقاومة على العلاج الهرموني لديهم مقاومة ثانوية 59.3% ومقاومة أولية 40.7%.

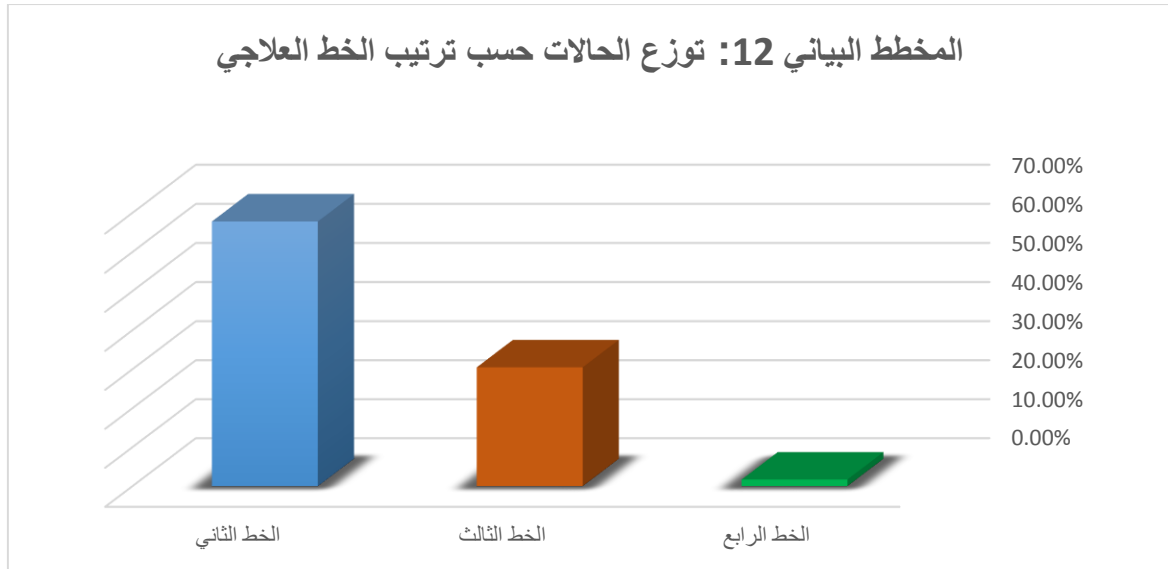
الجدول 11: توزيع الحالات حسب نوع المقاومة على العلاج الهرموني		
النسبة المئوية	عدد الحالات	نوع المقاومة على العلاج الهرموني
40.7%	24	أولية
59.3%	35	ثانوية
100%	59	المجموع



(12) توزع الحالات حسب ترتيب الخط العلاجي:

كانت النسبة المئوية للمرضى الذين تلقوا الايفروليموس بالخط الثاني 67.8% والنسبة المئوية للمرضى الذين عولجوا بالخط الثالث 30.5% في حين بلغت نسبة المرضى الذين عولجوا بالخط الرابع 1.7% أي أن الخط المستخدم لدى معظم المرضى هو الخط الثاني.

الجدول 12: توزع الحالات حسب ترتيب الخط العلاجي:		
النسبة المئوية	عدد الحالات	الخط العلاجي
67.8%	40	الخط الثاني
30.5%	18	الخط الثالث
1.7%	1	الخط الرابع
100%	59	المجموع

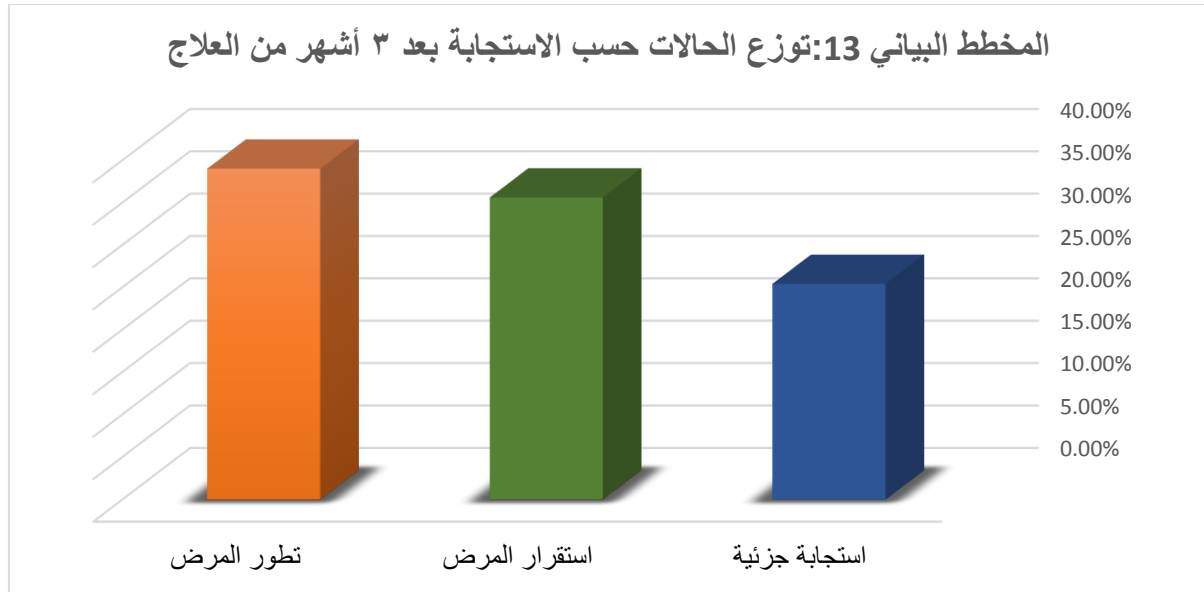


(13) توزيع الحالات حسب الاستجابة بعد 3 أشهر من العلاج:

بلغت نسبة الاستجابة الجزئية 25.4% والاستجابة الكلية 0% واستقرار المرض 35.6% ونسبة تطور

المرض 39% بعد 3 أشهر من العلاج. نلاحظ إن للدواء فعالية عند 61% من المرضى.

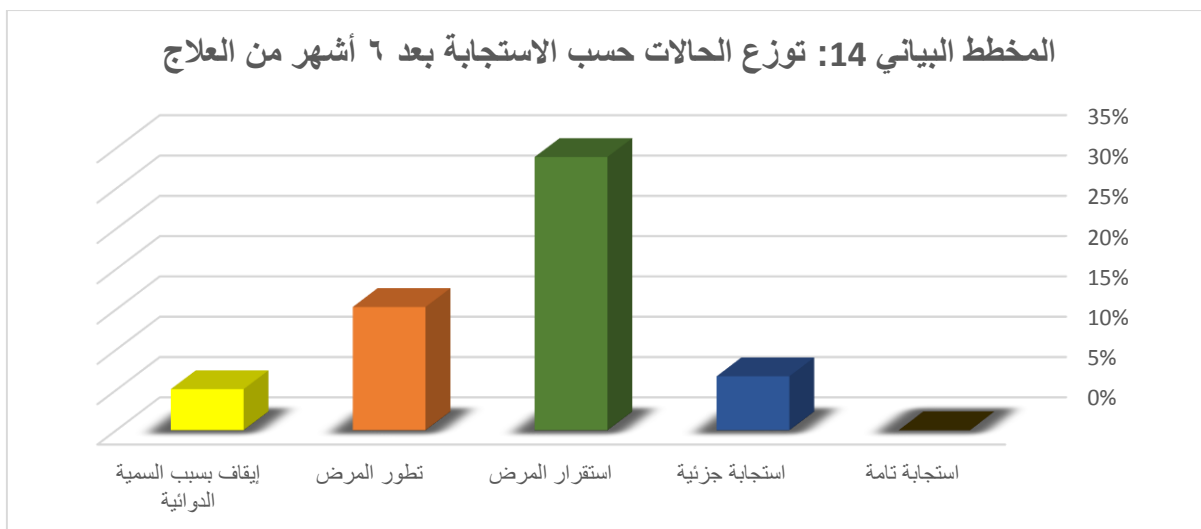
الجدول 13: توزيع الحالات حسب الاستجابة بعد 3 أشهر من العلاج:		
النسبة المئوية	عدد الحالات	الاستجابة على العلاج
0%	0	استجابة كلية
25.4%	15	استجابة جزئية
35.6%	21	استقرار المرض
39%	23	تطور المرض
100%	59	المجموع



(14) توزيع الحالات حسب الاستجابة بعد 6 أشهر من العلاج:

انخفضت نسبة الاستجابة الجزئية إلى 6.7% ونسبة استقرار المرض إلى 33.9% بينما تراجعت نسبة تطور المرض إلى 15.3% ونسبة إيقاف العلاج بسبب السمية الدوائية 5.1% بعد 6 أشهر من العلاج. ونلاحظ ان للدواء فعالية عند 40.6% من المرضى.

الجدول 14: توزيع الحالات حسب الاستجابة بعد 6 أشهر من العلاج:		
النسبة المئوية	عدد الحالات	الاستجابة على العلاج
0%	0	استجابة تامة
6.7%	4	استجابة جزئية
33.9%	20	استقرار المرض
15.3%	9	تطور المرض
5.1%	3	إيقاف بسبب السمية الدوائية

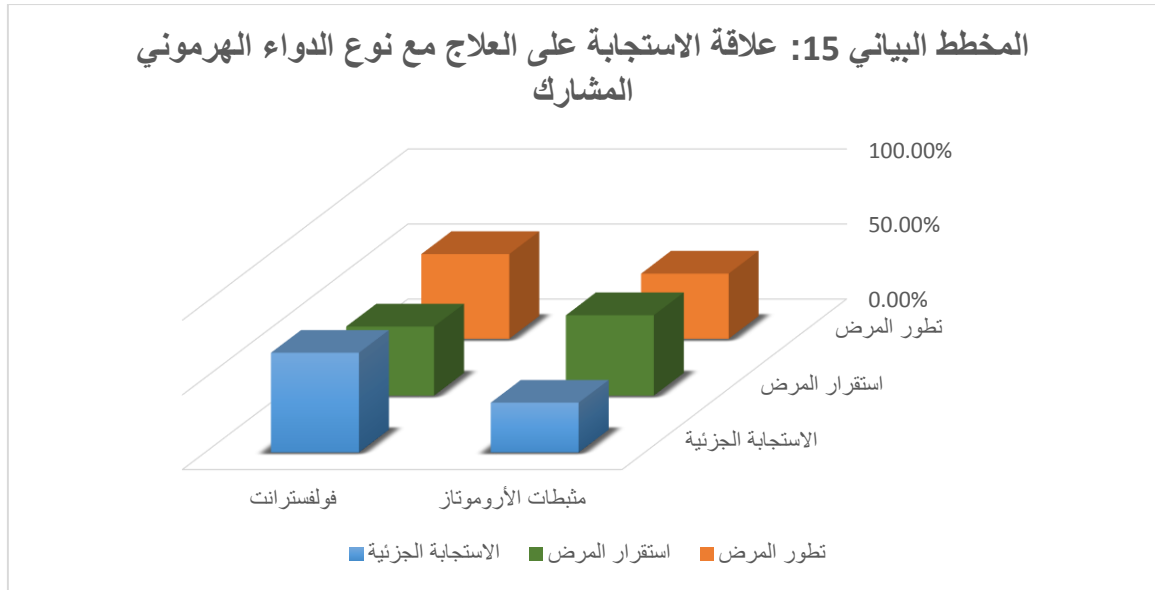


(15) علاقة الاستجابة على العلاج مع نوع الدواء الهرموني المشارك:

عند مشاركة الايفروليموس مع مثبطات الأروماتاز وجد أن نسبة الاستجابة الجزئية 33.3% ونسبة الاستجابة الكلية 0% ونسبة استقرار المرض 52.4% ونسبة تطور المرض 43.5%.

وعند مشاركة الايفروليموس مع الفولفستراتنت وجد أن نسبة الاستجابة الجزئية 66.7% ونسبة الاستجابة الكلية 0% ونسبة استقرار المرض 47.6% ونسبة تطور المرض 56.5%.

الجدول 15: علاقة الاستجابة على العلاج مع نوع الدواء الهرموني المشارك				
الاستجابة على العلاج				الدواء الهرموني المشارك
تطور المرض	استقرار المرض	الاستجابة الكلية	الاستجابة الجزئية	
43.5% (10)	52.4% (11)	0%	33.3% (5)	مثبطات الأروماتاز
56.5% (13)	47.6% (10)	0%	66.7% (10)	فولفستراتنت
100% (23)	100% (21)	0%	100% (15)	المجموع
0.06				P value



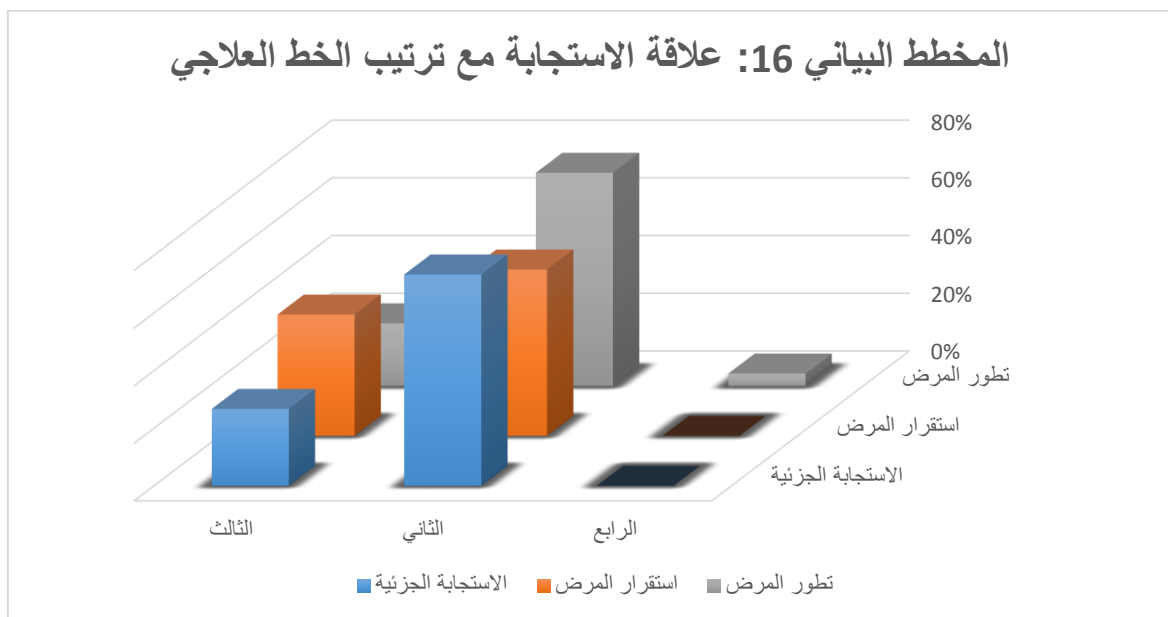
16) علاقة الاستجابة مع ترتيب الخط العلاجي:

عند إعطاء الايفروليموس كخط علاجي ثاني وجد أن نسبة الاستجابة الجزئية 73.3% ونسبة الاستجابة الكلية 0% ونسبة استقرار المرض 57.7% ونسبة تطور المرض 73.9%

عند إعطاء الايفروليموس كخط علاجي ثالث وجد أن نسبة الاستجابة الجزئية 26.7% ونسبة الاستجابة الكلية 0% ونسبة استقرار المرض 42.1% ونسبة تطور المرض 21.7%.

عند إعطاء الايفروليموس كخط علاجي رابع وجد أن نسبة الاستجابة الجزئية 0% ونسبة الاستجابة الكلية 0% ونسبة استقرار المرض 0% ونسبة تطور المرض 4.3%

الجدول 16: علاقة الاستجابة مع ترتيب الخط العلاجي				
الاستجابة على العلاج				ترتيب الخط العلاجي
تطور المرض	استقرار المرض	الاستجابة الكلية	الاستجابة الجزئية	
73.9% (17)	52.4% (11)	0%	73.3% (11)	الثاني
21.7% (5)	47.6% (10)	0%	26.7% (4)	الثالث
4.3% (1)	0%	0%	0%	الرابع
100% (23)	100% (21)	0%	100% (15)	المجموع
0.25				P value



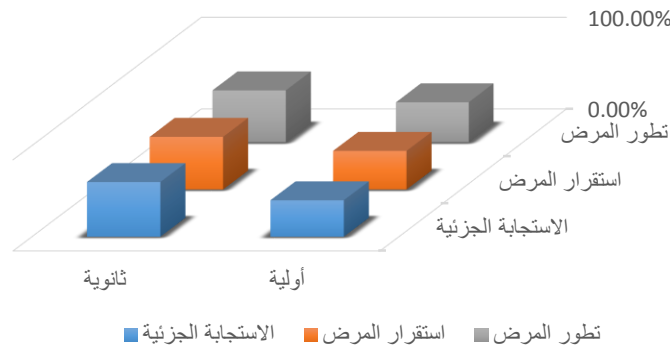
(17) علاقة الاستجابة مع نوع المقاومة الهرمونية:

في حالة المقاومة الأولية وجد أن نسبة الاستجابة الجزئية 40.0% ونسبة الاستجابة الكلية 0% ونسبة استقرار المرض 42.3% ونسبة تطور المرض 43.5%

في حالة المقاومة الثانوية وجد أن نسبة الاستجابة الجزئية 60.0% ونسبة الاستجابة الكلية 0% ونسبة استقرار المرض 56.5% ونسبة تطور المرض 57.7%

جدول (17) يبين علاقة الاستجابة على العلاج بنوع المقاومة				
نوع المقاومة	الاستجابة على العلاج			
	الاستجابة الجزئية	الاستجابة الكلية	استقرار المرض	تطور المرض
أولية	40.0% (6)	0%	38.1% (8)	43.5% (10)
ثانوية	60.0% (9)	0%	61.9% (13)	56.5% (13)
المجموع	100% (15)	0%	100% (21)	100% (23)
P value	0.1			

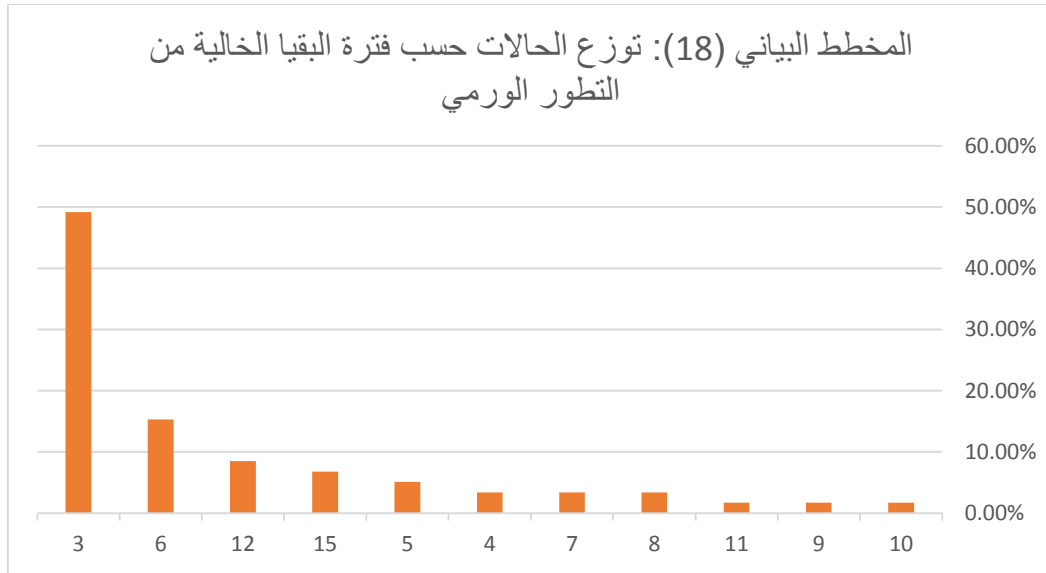
المخطط البياني 17: يبين علاقة الاستجابة على العلاج بنوع المقاومة



(18) توزيع الحالات حسب البقايا الخالية من التطور الورمي

بلغت النسبة المئوية للمرضى الذين كانت لديهم فترة البقايا الخالية من التطور الورمي ثلاثة أشهر 49.2% بينما بلغت النسبة المئوية للمرضى الذين كانت فترة البقايا الخالية من التطور الورمي ستة أشهر 15.3% في حين بلغت النسبة المئوية للمرضى الذين كانت فترة البقايا الخالية من التطور الورمي اثنا عشر شهراً 15.3% وبلغت النسبة المئوية للمرضى الذين كانت فترة البقايا الخالية من التطور الورمي 15 شهر هي 6.8%. بلغ متوسط البقايا الخالية من التطور الورمي 5.8 شهراً

الجدول 18: توزيع الحالات حسب فترة البقايا الخالية من التطور الورمي		
البقايا الخالية من التطور الورمي بالأشهر	عدد الحالات	النسبة المئوية
10	1	1.7%
9	1	1.7%
11	1	1.7%
8	2	3.4%
7	2	3.4%
4	2	3.4%
5	3	5.1%
15	4	6.8%
12	5	8.5%
6	9	15.3%
3	29	49.2%
المجموع	59	100%



(19) علاقة البقيا الخالية من التطور الورمي بمتغيرات المرضى:

كان متوسط البقيا الخالية من التطور الورمي mPFS عند جميع المرضى 5.8 شهر.

ومتوسط البقيا الخالية من التطور الورمي أعلى عند المرضى الأصغر سناً (أقل من 50 سنة) مقارنة مع

المرضى الأكبر سناً دون وجود فارق إحصائي هام حيث $p\text{ value}=0.06>0.05$

كما إن متوسط البقيا الخالية من التطور الورمي أعلى عند المرضى الذين لديهم نقائل حشوية مقارنة مع

المرضى الذين لديهم نقائل عظمية دون وجود فارق إحصائي هام حيث $p\text{ value}=0.54>0.05$

أما بالنسبة للمرضى الذين تناولوا أدوية مثبطات الأروماتاز مقارنة مع المرضى الذين تناولوا دواء فولفسترانت

فقد كان متوسط البقيا الخالية من التطور الورمي أعلى مع وجود فارق إحصائي هام حيث p

$\text{value}=0.04<0.05$ ، وإيضاً متوسط البقيا الخالية من التطور الورمي أعلى عند المرضى ما قبل سن

الضهي مقارنة مع المرضى الذين خضعوا إلى تثبيت لوظيفة المبيضين (جراحي أو شعاعي أو دوائي) دون

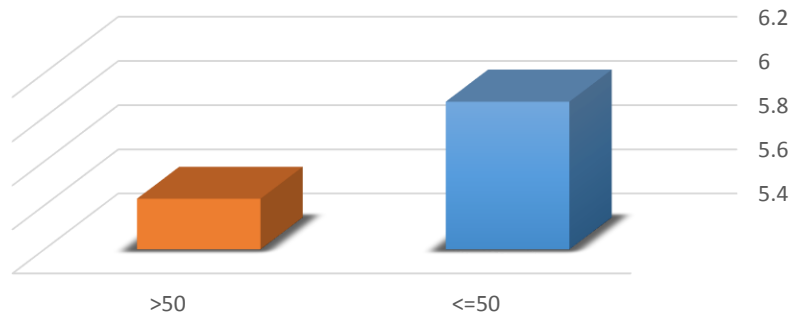
وجود فرق إحصائي هام حيث $p \text{ value}=0.48>0.05$

متوسط البقيا الخالية من التطور الورمي أعلى عند المرضى الذين لم يخضعوا لعلاج سابق مقارنة مع

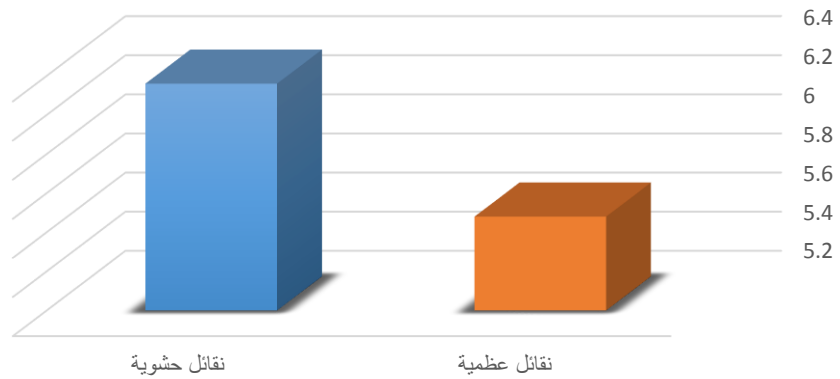
المرضى الذين خضعوا لعلاج دون وجود فرق إحصائي هام حيث $p \text{ value}=0.10 >0.05$

الجدول (19): علاقة البقيا الخالية من التطور الورمي مع متغيرات المرضى			
P value	mPFS	المتغير	
0.06	6.07±3.89	≤50	العمر
	5.63±3.76	>50	
0.54	5.68±4.14	نقائل عظمية	موقع النقائل
	6.36±4.24	نقائل حشوية	
0.04	7.00±4.13	مثبطات الاروماتاز	نوع الدواء الهرموني المشارك
	4.91±3.10	فولفستراننت	
0.48	6.05±3.98	طبيعي	نوع الضهي
	5.33±3.40	غير طبيعي	
0.10	5.10±3.31	تلقى	العلاج الكيميائي السابق
	6.77±4.21	لم يتلقى	

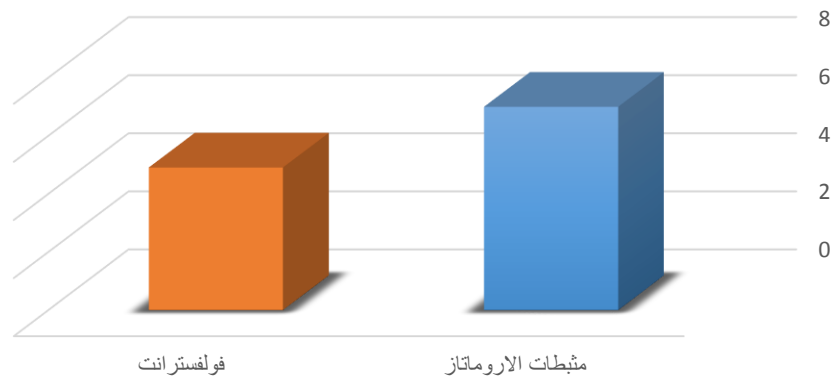
مخطط بياني (19): يبين علاقة البقيا الخالية من التطور الورمي بعمر المريض



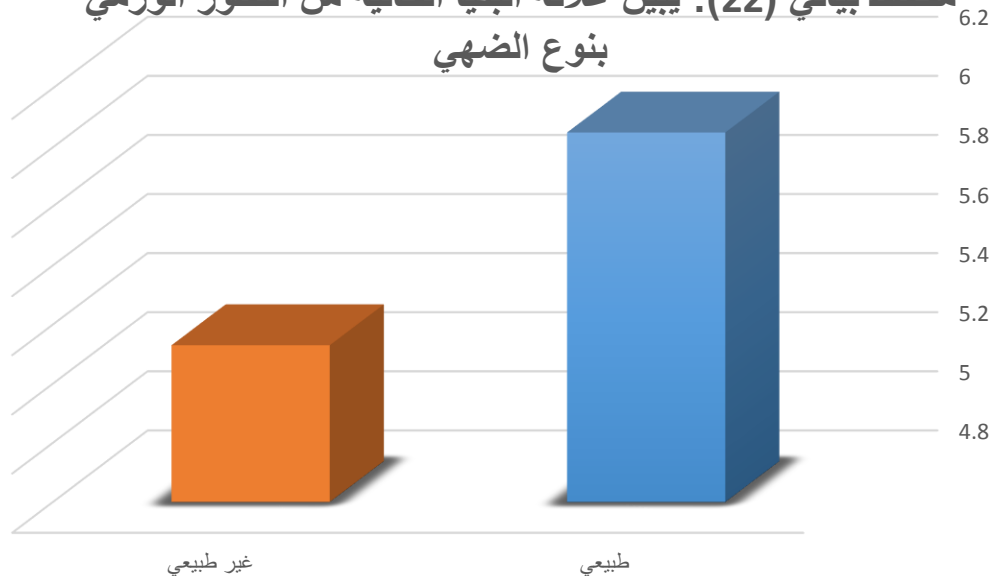
المخطط البياني (20): علاقة البقيا الخالية من التطور الورمي بتوضع النقائل

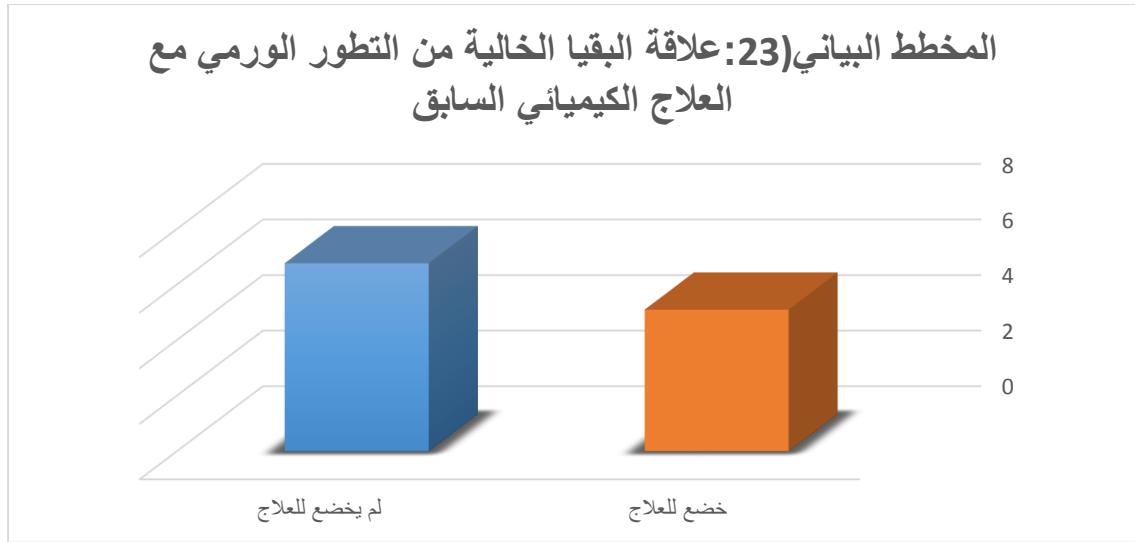


مخطط بياني (21): يبين علاقة البقيا الخالية من التطور الورمي بنوع الدواء الهرموني المشارك



مخطط بياني (22): يبين علاقة البقيا الخالية من التطور الورمي بنوع الضهي





(20) دراسة معدل الاستجابة الموضوعية ونسبة الفائدة السريرية:

كان معدل الاستجابة الموضوعية على العلاج ORR (95%CI: 14.3% - 36.5%) بمتوسط 25.4%.

نسبة الفائدة السريرية CBR (95%CI: 39.8% - 65.3%) بمتوسط 52.5%.

الجدول (20): معدل الاستجابة الموضوعية ونسبة الفائدة السريرية		
95%CI	معدل الاستجابة	
14.3 - 36.5	25.4%	ORR (الاستجابة الموضوعية)
39.8 - 65.3	52.5%	CBR (الاستجابة السريرية)

◀ معدل الاستجابة الموضوعية ORR حسب نوع الدواء المشارك:

(95%CI: 3.0% – 35.5%) بمتوسط 19.2% لمجموعة الايفروليموس مع مثبطات الاروماتاز

(95%CI: 3.0% – 35.5%) بمتوسط 30.0% لمجموعة الايفروليموس مع الفولفسترنانت

وقيمة $p \text{ value} = 0.33 > 0.05$ أي لا يوجد فرق معنوي بين نوعي الدواء من حيث الاستجابة الموضوعية

كانت نسبة الفائدة السريرية CBR وفق ما يلي:

(95%CI: 33.3% – 74.3%) بمتوسط 53.9% لمجموعة الايفروليموس مع مثبطات الاروماتاز

(95%CI: 33.5% – 69.5%) بمتوسط 51.5% لمجموعة الايفروليموس مع الفولفسترنانت

وقيمة $p \text{ value} = 0.86 > 0.05$ أي لا يوجد فرق معنوي بين نوعي الدواء من حيث الاستجابة السريرية

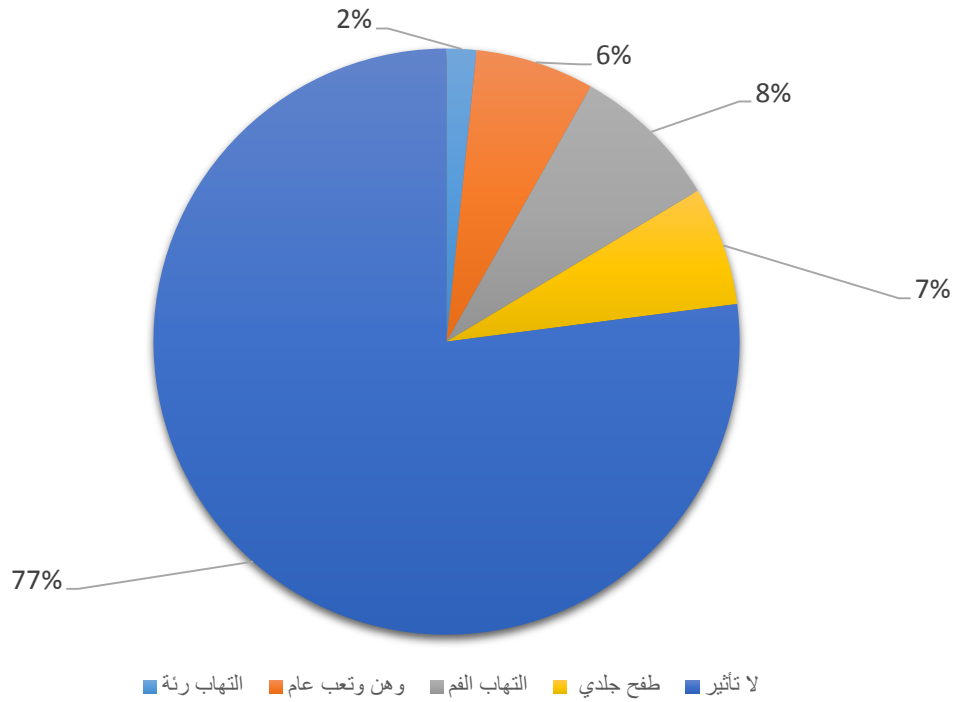
الجدول (21): معدل الاستجابة الموضوعية ونسبة الفائدة السريرية حسب نوع الدواء الهرموني المشارك				
95%CI	معدل الاستجابة	P value	الدواء	
3.0% – 35.5%	19.2%	0.33	مثبطات الأروماتاز	ORR
13.8% – 46.9%	30.3%		الفولفسترنانت	
33.3% – 74.3%	53.9%	0.86	مثبطات الأروماتاز	CBR
33.5% – 69.5%	51.5%		الفولفسترنانت	

(21) توزيع الحالات حسب التأثيرات الجانبية

لوحظ وجود تأثيرات جانبية عند 14 مريض بنسبة 22.9% حيث بلغت نسبة المرضى الذين لديهم طفح جلدي 6.6% (60% درجة 3) ونسبة المرضى الذين لديهم التهاب الفم 8.2% (75% درجة 3) ونسبة المرضى الذين لديهم تعب ووهن عام 6.6% وبلغت نسبة المرضى الذين لا توجد لديهم تأثيرات جانبية 77%، أي ان معظم المرضى لا يوجد لديهم تأثيرات جانبية.

جدول (22) توزيع الحالات حسب التأثيرات الجانبية		
النسبة المئوية	عدد الحالات	التأثيرات الجانبية
8.2%	5	التهاب مخاطية الفم
6.6%	4	طفح جلدي
6.6%	4	تعب ووهن عام
1.7%	1	ذات رئة غير معدية
77.0%	47	لا يوجد تأثيرات
100%	61	المجموع

المخطط البياني (24) توزع المرضى حسب التأثيرات الجانبية



الفصل الخامس

المناقشة والمقارنة مع الدراسات السابقة

تم دراسة فعالية مشاركة الايفروليموس مع العلاج الهرموني عند مرضى سرطان الثدي النقيلي إيجابى المستقبلات الهرمونية وسلبى مستقبل Her2 وتم تقييم الاستجابة والبقيا عند 59 مريض (58 أنثى + 1 ذكر) حيث أظهرت نتائج البحث إن متوسط العمر بلغ 52.9 عاماً حيث كان 54.2% من المرضى أكبر من 50 سنة وهذا يشير إلى إن التقدم في العمر يعتبر عامل خطر رئيسي في تطور الورم وخاصة إن متوسط العمر في دراستنا مماثل لدراسة Xia Bo Shen⁽⁵⁾ ودراسة Chengcheng Gong⁽⁷⁾ وكذلك بلغ 64 في دراسة Noah Kornblam⁽⁴⁾ وهذا يوضح إن هنالك توافق بين الدراسات فيما يتعلق بالعمر وإن الفئات العمرية المتأثرة بالمرض هي نفسها عبر مختلف الثقافات والمناطق.

فيما يتعلق بالنمط النسيجي، نجد إن IDC هو الأشيع 86.4% بينما كان النمط ILC 10.2% وهذه النسب تتوافق مع تصنيف WHO لسرطان الثدي الغازي حول العالم. وكانت درجات الورم موزعة بين الحالات بشكل ملحوظ حيث سجلت الدرجة الثانية نسبة 45.8% والثالثة 18.6% إي إن الورم النقيلي من الدرجة الثانية كان الأشيع في مجموع العينات المدروسة، وهذه نتيجة مشابهة لدراسة (Zeki surmel⁽⁶⁾) حيث كانت الدرجة 2 هي الأشيع أيضاً بنسبة 55% ووجد نسبة مرتفعة لدرجة ورم غير معروفة 33.9% وهذا يشير إلى أهمية تقييم درجة الورم بدقة للحصول على نتائج موثوقة حول العوامل الانذارية.

لوحظ إن نسبة الورم النقيلي منذ البدء 32.2%، ما يقرب من ثلث المرضى وهذا يشير إلى أهمية الكشف المبكر عن سرطان الثدي والمراقبة الدورية خاصةً للواتي لديهن عوامل خطر معروفة، أما بالنسبة لتوزيع النقائل وموقعها فكان الموقع النقيلي الواحد هو الأشيع بنسبة 52.5% أي أكثر من النصف يليه النقائل المنتشرة إلى موقعين، وكانت

النقائل العظمية هي الأشيع بنسبة 57.6% تليها الكبدية والرئوية بنسب متساوية 33.9% وهذه النتائج مشابهة ل 3

دراسات وهي (7) Chengcheng Gong, (5) Xia Bo Shen, (4) Noah Kornblum حيث النقائل العظمية هي

الأشيع وتليها الكبدية والرئوية إي إن انتشار النقائل يظهر تشابه كبير بين الدراسات المختلفة حول العالم.

لوحظ إن معظم حالات الدراسة تجاوزت سن الضهي بنسبة 69.5%، وهذا يماثل دراسة (7) Chengcheng Gong

ودراسة (6) Zeki Surmel حيث كانت نسبة مرضى ما بعد الضهي 80% و 75% على التوالي مما يعكس تأثير

التغيرات الهرمونية المرتبطة بالعمر على تطور المرض.

لوحظ إن 55.9% من المرضى تلقوا الفولفسترانت مع الايفروليموس و 44.1% من المرضى تلقوا مثبطات الاروماتاز

مع الايفروليموس، يبدو إن الفولفسترانت هو الدواء الهرموني الأكثر استخداماً، كما تشير البيانات إلى إن معظم

المرضى تلقوا الايفروليموس في الخط العلاجي الثاني بنسبة 67.8% مما يعني إن هذه المشاركة مفضلة عند العديد.

في حين إن مثبطات الأروماتاز هي المفضلة في دراسة (6) Zeki Surmel و (7) Chengheng Gong و Xia Bo

(5) Shen وربما هذا التفضيل يعود إلى توفر الأدوية واعتماد استخدام الفولفسترانت كخط ثاني في مشفى البيروني

الجامعي في السنوات السابقة.

تظهر النتائج ايضاً إن 55.9% من المرضى تلقوا علاج كيميائي قبل العلاج الهرموني في علاج المرحلة النقيلية

وربما يهدف ذلك إلى السيطرة السريعة على الورم حيث يلاحظ إن معظم المرضى في كلا الدراستين Xia Bo

(5) Shen و (7) Chengheng Gong تلقوا أيضاً علاج كيميائي بينما في دراسة (4) Noah Kornblum و Zeki

(6) Surmel كانت الأفضلية للبدء بالعلاج الهرموني. لوحظ إن نسبة المقاومة على العلاج الهرموني ثانوية عند أغلب

المرضى بنسبة 59.3% وهي تعبر عن حدوث تطور ورمي بعد 6 أشهر من البدء بالعلاج الهرموني للمرحلة النقيلية

أو نكس بعد سنة من نهاية العلاج المتمم، بينما شكلت المقاومة البدئية 40.7% وتوصف بحدوث تفاقم ورمي خلال

أول 6 أشهر من البدء بالعلاج الهرموني للمرحلة النقيلية أو نكس خلال سنتين من العلاج المتمم وتشير هذه الأرقام

إلى الحاجة لاستراتيجيات جديدة للتغلب على مقاومة العلاج. وهذه النتيجة مشابهة لنتيجة دراسة Chengheng Gong⁽⁷⁾ حيث سجلت المقاومة الثانوية نسبة 77.3%.

أظهرت النتائج بعد مرور 3 أشهر من العلاج إن 25.4% من المرضى حققوا استجابة جزئية، ولم تسجل إي استجابة تامة وكانت نسبة استقرار المرض 35.6% مما يدل إلى إن العلاج خفف من العبء الورمي عند ربع المرضى وحافظ على استقرار المرض عند ثلث المرضى بينما ما تبقى لم يستفيدوا من العلاج حيث حدث تطور الورم عند 39%، وهذا يختلف عن دراسة Xia حيث كان استقرار المرض عند النسبة الكبرى من المرضى 63% بينما كانت الاستجابة الجزئية 13% فقط إي أقل من دراستنا لكن تطور الورم 23% أيضاً أقل من دراستنا. لكن بعد 6 أشهر من العلاج، تراجع نسبة الاستجابة الجزئية إلى 6.7% واستقرار المرض إلى 33.9% أي إن فعالية الدواء تضاعلت مع مرور الوقت بالإضافة إلى إيقاف العلاج عند 5.1% من المرضى بسبب السمية الدوائية الغير محتملة مما يشير إلى أهمية متابعة التأثيرات الجانبية وتدبيرها.

بالنسبة لمعدل الاستجابة الموضوعية ORR فقد بلغ 25.4% مما يعكس تأثير العلاج على العبء الورمي، بينما بلغت نسبة الفائدة السريرية 52.5% مما يشير إلى فعالية الدواء في تثبيط نمو الورم والمحافظة على استقرار المرض لدى عدد كبير من المرضى وهذا مؤشر إيجابي في تحسين جودة الحياة عند المرضى. ونجد إن هذه النسب أعلى من نسب دراسة الباحث Chengheng Gong⁽⁷⁾ حيث كان 9% ORR و 38.8% CBR قد يعود ذلك إلى اختلاف حجم العينة والتباين البيولوجي.

بلغ متوسط البقيا الخالية من التطور الورمي 5.8 شهر في دراستنا، أعلى من دراسة Zeki Surmel⁽⁶⁾ 4.1 شهر وقريبة من دراسة Xia 6.8 شهر ومماثلة لدراسة Chengheng Gong⁽⁷⁾ 5.9 شهر مما يثبت فائدة الدواء في تحقيق بقيا خالية من الورم جيدة لكن هناك اختلافات بالنسبة لمتغيرات المرضى فقد لوحظ وجود فرق احصائي هام بقيم PFS حسب نوع الدواء الهرموني المشارك حيث كانت أعلى عند المرضى الذين تلقوا الايفروليموس مع مثبطات

الاروماتاز (P value 0.04) بالرغم من شيوع استخدام الفولفسترات وهذا يتوافق ايضاً مع دراستي Xia⁽⁷⁾ و Chengheng Gong وربما يعود ذلك الى اختلاف آلية عمل الأدوية في تثبيط مستقبل الأستروجين. ولوحظ ايضاً إن mPFS أعلى عند الأعمار الأصغر من 50 سنة ومرضى ما بعد سن الضهي وعند المرضى اللذين لم يتلقوا علاج كيميائي قبل العلاج الهرموني في المرحلة الثقيلية واللذين لديهم نقائل حشوية لكن دون فوارق إحصائية هامة.

تم تسجيل تأثيرات جانبية عند 14 مريض فقط، 5 مرضى عانوا من التهاب فم ولدى ثلاثة منها إصابة من درجة الثالثة، و 4 مرضى عانوا من طفح جلدي و 4 من تعب ووهن عام ومريض واحد التهاب رئة غير معدي مما يشير إلى إن معظم المرضى تحملوا العلاج بشكل جيد وإن أسوء تأثير جانبي هو التهاب الفم وهذا يتوافق مع نتيجة دراسة Xia و Noah حيث كان التهاب الفم هو الأشيع لكنها شملت تأثيرات جانبية أخرى مثل فقر الدم بنسبة 31% والاسهال 23% في دراسة Noah وارتفاع خمائر الكبد ناقلة الأمين ALT/AST بنسبة 7% في دراسة Xia و 20% في دراسة Zeki مما يشير إلى إن مرضى دراستنا تحملوا العلاج جيداً وقد يعود ذلك إلى اختلاف البيئة والثقافات بالإضافة إلى متابعة المرضى بشكل مستمر.

الجدول(23): مقارنة النتائج مع الدراسات السابقة						
(7)Gong	(6)Zeki	(5) Bo Shen	(4)Noah	دراستنا		
75	44	84	66	59	عدد مرضى	
53 (73-24)	58 (65-49)	53(48-60)	64 (92-39)	53 (75-30)	متوسط العمر	
52 (%69.3)	9 (%20.5)	65 (%77.4)	44 (%67)	34 (%57.6)	نقائل عظمية	
35 (%46.7)	12 (%27)	45 (%53.6)	18 (%27)	20 (%34)	نقائل كبدية	
43 (%57.3)	11 (%25)	39 (%46.4)	28 (%42)	20 (%34)	نقائل رئوية	
58 (%77.3)	14 (%32)	84 (%100)	11 (%17)	33 (%55.9)	تلقى علاج كيميائي قبل الهرموني	
6 (%9)	–	11 (%13.1)	–	15 (%25.4)	PR	الاستجابة على العلاج
44 (%65.7)	–	53 (%63.1)	–	21 (%35.6)	SD	
17 (%25.4)	–	20 (%23.8)	–	23 (%39)	PD	
5.9	4.1	6.8	10.3 ذراع الفولفسترنانت	5.8 شهر (4.9 مع الفولفسترنانت)	mPFS	
%9	–	–	–	%25.4	ORR	
%38.8	–	–	–	%52.5	CBR	

جدول (24): مقارنة مع الدراسات حسب التأثيرات الجانبية					
دراسة Gong ⁽⁷⁾	دراسة Zeki ⁽⁶⁾	دراسة Bo Shen ⁽⁵⁾	دراسة Noah ⁽⁴⁾	دراستنا	التأثير الجانبي
%57	%18	%8.3	%53	%8.2	التهاب الفم
%18.6	–	–	%38	%6.6	الطفح الجلدي
%18.5	%20	%7.1	%5	–	ارتفاع ALT/AST
%25.7		%2.4	%42	%6.6	تعب ووهن عام
%14	%45	%4.8	%31	–	فقر دم
%10	%9	–	%17	%1.7	التهاب رئوي غير معدي
%12.9	%9	–	%23	–	اسهال

الاستنتاجات والتوصيات

الاستنتاجات:

تبين خلال هذه دراسة مشاركة الايفروليموس مع العلاج الهرموني ما يلي:

1. حقق إضافة الايفروليموس إلى العلاج الهرموني استجابة جيدة موزعة إلى استجابة جزئية 25.4% واستقرار المرض 35.6% وبلغت نسبة الفائدة السريرية 52% مما يشير إلى فعالية الدواء في تثبيط الورم والمحافظة على استقرار المرض.
2. يؤدي اعطاء الايفروليموس مع العلاج الهرموني كخط علاجي ثاني إلى استجابة علاجية أفضل من استخدامه كخط ثالث ورابع.
3. بلغت متوسط البقايا الخالية من التطور الورمي 5.8 شهر وكان المتوسط أعلى في مجموعة الايفروليموس مع مثبطات الاروماتاز 7 أشهر.
4. ان تلقي علاج كيميائي قبل العلاج الهرموني عند مرضى إيجابي المستقبلات الهرمونية وسليبي مستقبل Her2 لا يؤثر على البقايا الخالية من التطور الورمي.
5. لا تؤثر نوع المقاومة على العلاج الهرموني سواء البدئية ام الثانوية على معدل الاستجابة وعلى البقايا الخالية من التطور الورمي وبالتالي يعتبر خط علاجي جيد في حال المقاومة البدئية
6. اشيع التأثيرات الجانبية التهاب الفم 8.2% تليها الطفح الجلدي والوهن العام 6.6% لكن كانت نسبة التهاب الفم درجة 3 75% الاشيع من مجموعة الدرجة الثالثة، حيث تم ايقاف العلاج عند 5% بسبب السمية الدوائية.

التوصيات:

- ☞ تطبيق الايفروليموس مع العلاج الهرموني في الخط العلاجي الثاني لكونه يحقق نتائج جيدة من حيث الفعالية في تثبيط الورم والمحافظة على استقرار المرض.
- ☞ مراقبة التأثيرات الجانبية عن كثب ومتابعة المرضى بشكل جيد لتدبير التأثيرات الجانبية منذ بداية العلاج مما يتيح فرصة في متابعة الدواء.
- ☞ نظراً لأن الدراسة وحيدة الذراع نوصي بإجراء دراسات حول إضافة الأدوية الهدافية إلى العلاج الهرموني ومقارنتها مع الايفروليموس كخط أول.

صعوبات البحث

انقطاع دواء الايفروليموس من مشفى البيروني الجامعي بشكل متكرر مما أثر على حجم العينات

عدم توفر اختبار الطفرات ESR1, PIK3

المراجع

Reference

- 1) Bray F, Laversanne M, Sung H, Ferlay J, Siegel RL, Soerjomataram I, Jemal A. Global cancer statistics 2022: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin.* 2024 May–Jun;74(3):229–263. doi: 10.3322/caac.21834. Epub 2024 Apr 4. PMID: 38572751.
- 2) Giaquinto AN, Sung H, Miller KD, Kramer JL, Newman LA, Minihan A, Jemal A, Siegel RL. Breast Cancer Statistics, 2022. *CA Cancer J Clin.* 2022 Nov;72(6):524–541. doi: 10.3322/caac.21754. Epub 2022 Oct 3. PMID: 36190501.
- 3) Wang, R., Zhu, Y., Liu, X. *et al.* The Clinicopathological features and survival outcomes of patients with different metastatic sites in stage IV breast cancer. *BMC Cancer* 19, 1091 (2019). <https://doi.org/10.1186/s12885-019-6311-z>
- 4) Yardley DA, Noguchi S, Pritchard KI *et al.* Everolimus plus Exemestane in postmenopausal patients with HR(+) breast cancer: BOLERO-2 final progression-free survival analysis. *Adv. Ther.* 30(10), 870–884 (2013)
- 5) Kornblum N, Zhao F, Manola J, Klein P, Ramaswamy B, Brufsky A, Stella PJ, Burnette B, Telli M, Makower DF, Cheema P, Truica CI, Wolff AC, Soori GS, Haley B, Wassenaar TR, Goldstein LJ, Miller KD, Sparano JA. Randomized Phase II Trial of Fulvestrant Plus Everolimus or Placebo in Postmenopausal Women With Hormone Receptor-Positive, Human Epidermal Growth Factor Receptor 2-Negative Metastatic Breast Cancer Resistant to Aromatase Inhibitor

- Therapy: Results of PrE0102. *J Clin Oncol*. 2018 Jun 1;36(16):1556–1563. doi: 10.1200/JCO.2017.76.9331. Epub 2018 Apr 17. PMID: 29664714; PMCID: PMC7186582.
- 6) Shen XB, Li GL, Zheng YB, Chen ZH, Cao WM, Wang XJ, Shao XY. Combined everolimus and endocrine therapy in advanced HR-positive, HER2-negative Chinese breast cancer patients: a retrospective study. *Ann Transl Med* 2021;9(16):1334. doi: 10.21037/atm-21-3840
 - 7) SÜRMELİ ZG, SAJID M, LIAQAT S, ALKHALFAN NM. Outcomes of Everolimus Plus Endocrine Therapy Following CDK4/6 Inhibitor Therapy for Metastatic Hormone Receptor- Positive Breast Cancer. *J Oncol Sci*. 2024 undefined;10(1):25–31. doi:10.37047/jos.2023-100188.
 - 8) Gong C, Zhao Y, Wang B, Hu X, Wang Z, Zhang J, Zhang S. Efficacy and safety of everolimus in Chinese metastatic HR positive, HER2 negative breast cancer patients: a real-world retrospective study. *Oncotarget*. 2017 Mar 17;8(35):59810–59822. doi: 10.18632/oncotarget.16336. PMID: 28938684; PMCID: PMC5601780.
 - 9) Sun YS, Zhao Z, Yang ZN, Xu F, Lu HJ, Zhu ZY, Shi W, Jiang J, Yao PP, Zhu HP. Risk Factors and Preventions of Breast Cancer. *Int J Biol Sci*. 2017 Nov 1;13(11):1387–1397. doi: 10.7150/ijbs.21635. PMID: 29209143; PMCID: PMC5715522.
 - 10) Antoniou A, Pharoah PD, Narod S, et al. Average risks of breast and ovarian cancer associated with BRCA1 or BRCA2 mutations detected in case series unselected for family history: a combined analysis of 22 studies. *Am J Hum Genet* 2003;72:1117–1130 [Erratum: *Am J Hum Genet* 2003;73:709]. doi:10.1086/375033. PMID: 12677558.
 - 11) Liede A, Karlan BY, Narod SA. Cancer risks for male carriers of germline mutations in BRCA1 or BRCA2: a review of the literature. *J Clin Oncol* 2004;22:735–742. doi:10.1200/JCO.2004.05.055. PMID: 14966099.
 - 12) Ronckers CM, Erdmann CA, Land CE. Radiation and breast cancer: a review of current evidence. *Breast Cancer Res*. 2005;7(1):21–32.

- 13) Morrow M, Schnitt SJ, Norton L. Current management of lesions associated with an increased risk of breast cancer. *Nat Rev Clin Oncol* 2015;12:227–238. doi:10.1038/nrclinonc.2015.8. PMID: 25622978.
- 14) Groheux D, Cochet A, Humbert O, et al. F–FDG PET/CT for staging and restaging of breast cancer. *J Nucl Med* 2016;57(suppl 1):17S–26S. doi:10.2967/jnumed.115.157859. PMID: 26834096.
- 15) Bassett L, Winchester DP, Caplan RB, et al. Stereotactic core–needle biopsy of the breast: a report of the Joint Task Force of the American College of Radiology, American College of Surgeons, and College of American Pathologists. *CA Cancer J Clin* 1997;47:171–190. doi:10.3322/canjclin.47.3.171. PMID: 9152175.
- 16) Oktay K, Harvey BE, Partridge AH, et al. Fertility preservation in patients with cancer: ASCO clinical practice guideline update. *J Clin Oncol* 2018;36:1994–2001. doi:10.1200/JCO.2018.78.1914. PMID: 29620997.
- 17) Makki J. Diversity of Breast Carcinoma: Histological Subtypes and Clinical Relevance. *Clin Med Insights Pathol.* 2015 Dec 21;8:23–31. doi: 10.4137/CPath.S31563. PMID: 26740749; PMCID: PMC4689326.
- 18) Vinay K, Abul KA, Jon CA, Nelson F. Robbins and Cotran Pathologic Basis of Disease. Eight ed. Elsevier, Lyon, France; 2010
- 19) WHO Classification of Tumours Editorial Board. Breast tumours. Lyon (France): International Agency for Research on Cancer; 2019. (WHO classification of tumours series, 5th ed.; vol. <https://publications.iarc.fr/581>
- 20) Kilbride KE, Newman LA. Lobular carcinoma in situ: clinical management. In: Harris JR, Lippman ME, Morrow M, et al., eds. *Diseases of the Breast*. 4th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2010:341.
- 21) Badve, Sunil, and Yesim Gökmen–Polar, eds. *Molecular Pathology of Breast Cancer*. Springer International Publishing, 2016. <http://dx.doi.org/10.1007/978-3-319-41761-5>.
- 22) Harris LM, Lippman ME, Morrow M, et al. Diseases of the Breast (ed 5). Philadelphia, PA, Lippincott Williams & Wilkins, 2014.

- 23) Eroles P, Bosch A, Pérez-Fidalgo JA, Lluch A. Molecular biology in breast cancer: intrinsic subtypes and signaling pathways. *Cancer Treat Rev.* 2012 Oct;38(6):698–707. doi: 10.1016/j.ctrv.2011.11.005. Epub 2011 Dec 16. PMID: 22178455.
- 24) Allison KH, Hammond MEH, Dowsett M, et al. Estrogen and progesterone receptor testing in breast cancer: ASCO/CAP guideline update. *J Clin Oncol* 2020;38:1346–1366. doi:10.1200/JCO.19.02309. PMID: 31928404.
- 25) Hess KR, Pusztai L, Buzdar AU, et al. Estrogen receptors and distinct patterns of breast cancer relapse. *Breast Cancer Res Treat* 2003;78:105–118. doi:10.1023/A:1022166517963. PMID: 12611463.
- 26) Dent R, Trudeau M, Pritchard KI, et al. Triple-negative breast cancer: clinical features and patterns of recurrence. *Clin Cancer Res* 2007;13:4429–4434. doi:10.1158/1078-0432.CCR-06-3045. PMID: 17671126.
- 27) Wolff AC, Hammond MEH, Allison KH, et al. Human epidermal growth factor receptor 2 testing in breast cancer: American Society of Clinical Oncology/College of American Pathologists clinical practice guideline focused update. *J Clin Oncol* 2018;36:2105–2122. doi:10.1200/JCO.2018.77.8738. PMID: 29846104.
- 28) Dowsett M, Nielsen TO, A'Hern R, et al.; International Ki-67 in Breast Cancer Working Group. Assessment of Ki67 in breast cancer: recommendations from the International Ki67 in Breast Cancer working group. *J Natl Cancer Inst* 2011;103:1656–1664. doi:10.1093/jnci/djr393. PMID: 21960707.
- 29) Hölzel D, Eckel R, Bauerfeind I, et al. Improved systemic treatment for early breast cancer improves cure rates, modifies metastatic pattern and shortens post-metastatic survival: 35-year results from the Munich Cancer Registry. *J Cancer Res Clin Oncol.* 2017;143(9):1701–1712.
- 30) Allemani C, Matsuda T, Di Carlo V, et al. Global surveillance of trends in cancer survival 2000–14 (CONCORD-3): analysis of individual records for 37513025 patients diagnosed with one of 18 cancers from 322 population –based registries in 71 countries. *Lancet.* 2018;391(10125): 1023–1075.

- 31) A. Gennari, F. André, C. H. Barrios ESMO Clinical Practice Guideline for the diagnosis, staging and treatment of patients with metastatic breast cancer, Ann Oncol. <https://doi.org/10.1016/j.annonc.2021.09.019>
- 32) Fong PC, Boss DS, Yap TA, et al. Inhibition of poly(ADP-ribose) polymerase in tumors from BRCA mutation carriers. *N Engl J Med* 2009;361(12):123-134.
- 33) Kennecke H, Yerushalmi R, Woods R, et al. Metastatic behavior of breast cancer subtypes. *J Clin Oncol* 2010;28:3271-3277.
doi:10.1200/JCO.2009.25.9820.PMID: 20498394.
- 34) Finn RS, Martin M, Rugo HS, Jones S, Im SA, Gelmon K, Harbeck N, Lipatov ON, Walshe JM, Moulder S, Gauthier E, Lu DR, Randolph S, Diéras V, Slamon DJ. Palbociclib and Letrozole in Advanced Breast Cancer. *N Engl J Med*. 2016 Nov 17;375(20):1925-1936. doi: 10.1056/NEJMoa1607303. PMID: 27959613.
- 35) Mauri D, Polyzos NP, Salanti G, et al. Multiple-treatments meta-analysis of chemotherapy and targeted therapies in advanced breast cancer. *J Natl Cancer Inst* 2008;100:1780-1791. doi:10.1093/jnci/djn414.
- 36) Cardoso, F. et al, 5th ESO-ESMO international consensus guidelines for advanced breast cancer (ABC 5) *Annals of Oncology*, Volume 31, Issue 12, 1623 – 1649.
- 37) Finn RS, Martin M, Rugo HS, et al. Palbociclib and letrozole in advanced breast cancer. *N Engl J Med*. 2016;375(20):1925-1936.
- 38) Hortobagyi GN, Stemmer SM, III HAB, et al. LBA17_PRdoverall survival (OS) results from the phase III MONALEESA-2 (ML-2) trial of postmenopausal patients (pts) with hormone receptor positive/human epidermal growth factor receptor 2 negative (HRp/HER2 (advanced breast cancer (ABC) treated with endocrine therapy (ET) ribociclib(RIB). *Ann Oncol*. 2021;32(suppl 5):S1283-S1346
- 39) Martin M, Zielinski C, Ruiz-Borrego M, et al. Palbociclib in combination with endocrine therapy versus capecitabine in hormonal receptorpositive, human epidermal growth factor 2-negative, aromatase inhibitor-resistant metastatic

- breast cancer: a phase III randomized controlled trial-PEARL. *Ann Oncol*. 2021;32(4):488-499
- 40) Robson M, Im SA, Senkus E, et al. Olaparib for metastatic breast cancer in patients with a germline BRCA mutation. *N Engl J Med*. 2017;377(6):523-533
- 41) Gennari A, Bruzzi P, Orlandini C, et al. Activity of first-line epirubicin and paclitaxel in metastatic breast cancer is independent of type of adjuvant therapy. *Br J Cancer*. 2004;90(5):962-967
- 42) Van Poznak C, Somerfield MR, Bast RC, et al. Use of biomarkers to guide decisions on systemic therapy for women with metastatic breast cancer: American Society of Clinical Oncology clinical practice guideline. *J Clin Oncol* 2015;33:2695-2704. doi:10.1200/JCO.2015.61.1459.
- 43) Woo SB, Hellstein JW, Kalmar JR. Narrative [corrected] review: bisphosphonates and osteonecrosis of the jaws. *Ann Intern Med*. 2006 May 16;144(10):753-61. doi: 10.7326/0003-4819-144-10-200605160-00009. Erratum in: *Ann Intern Med*. 2006 Aug 1;145(3):235. PMID: 16702591.
- 44) Coleman R, Hadji P, Body JJ, et al. Bone health in cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines. *Ann Oncol*. 2020;31(12):1650-1663.
- 45) Koothirezhi R, Ranganathan S. Postmenopausal Syndrome. 2023 Apr 24. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2025 Jan-. PMID: 32809675.
- 46) Hu R, Hilakivi-Clarke L, Clarke R. Molecular mechanisms of tamoxifen associated endometrial cancer (Review). *Oncol Lett*. (2015) 9:1495-501. doi: 10.3892/ol.2015.2962.
- 47) Jordan VC. Role of tamoxifen in the long-term treatment and prevention of breast cancer. *Oncology (Williston Park)*. (1988) 2:19-28.
- 48) El Sayed R, El Jamal L, El Iskandarani S, Kort J, Abdel Salam M and Assi H (2019) Endocrine and Targeted Therapy for Hormone-Receptor-Positive, HER2-Negative Advanced Breast Cancer : Insights to Sequencing Treatment and

- Overcoming Resistance Based on Clinical Trials. *Front. Oncol.* 9:510.doi: 10.3389/fonc.2019.00510.
- 49) Wakeling AE, Dukes M, Bowler J. A potent specific pure anti estrogen with clinical potential. *Cancer Res.* (1991) 51:3867–73.
- 50) Fawell SE, White R, Hoare S, Sydenham M, Page M, Parker MG. Inhibition of estrogen receptor–DNA binding by the “pure” anti estrogen ICI 164,384 appears to be mediated by impaired receptor dimerization. *Proc Natl Acad Sci USA.* (1990) 87:6883–7. doi: 10.1073/pnas.87.17.6883.
- 51) Miller WR. Aromatase inhibitors: mechanism of action and role in the treatment of breast cancer. *Semin Oncol.* (2003) 30(4 Suppl 14):3– 11. doi: 10.1016/S0093-7754(03)00302-6.
- 52) Mavaddat N, Peock S, Frost D, et al. EMBRACE. Cancer risks for BRCA1 and BRCA2 mutation carriers: results from prospective analysis of EMBRACE. *J Natl Cancer Inst* 2013;105:812–822. doi:10.1093/jnci/djt095.
- 53) Rani A, Stebbing J, Giamas G, Murphy J. Endocrine resistance in hormone receptor positive breast cancer–from mechanism to therapy. *Front Endocrinol* (2019) 10:245. doi: 10.3389/fendo.2019.00245.
- 54) Belachew EB and Sewasew DT (2021) Molecular Mechanisms of Endocrine Resistance in Estrogen–Receptor–Positive Breast Cancer. *Front. Endocrinol.* 12:599586. doi: 10.3389/fendo.2021.599586.
- 55) Yang X, Ferguson AT, Nass SJ, Phillips DL, Butash KA, Wang SM, et al. Transcriptional activation of estrogen receptor alpha in human breast cancer cells by histone deacetylase inhibition. *Cancer Res.* 2000;60:6890–4. [PubMed (<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11156387/>)]
- 56) Musheyev D, Alayev A. Endocrine therapy resistance: what we know and future directions. *Explor Target Antitumor Ther.* 2022;3:48096. <https://doi.org/10.37349/etat.2022.00096>
- 57) Kumar V, Green S, Stack G, Berry M, Jin JR, Chambon P. Functional domains of the human estrogen receptor. *Cell.* 1987; 51:941–51. [DOI ([https://doi.org/10.1016/0092-8674\(87\)90581-2](https://doi.org/10.1016/0092-8674(87)90581-2))]

- 58) Toy W, Weir H, Razavi P, Lawson M, Goeppert AU, Mazzola AM, et al. Activating ESR1 mutations differentially affect the efficacy of ER antagonists. *Cancer Discov.* 2017;7:277–87. [DOI (<https://doi.org/10.1158/2159-8290.CD-15-1523>)]
- 59) Presti D, Quaquarini E. The PI3K/AKT/mTOR and CDK4/6 Pathways in Endocrine Resistant HR+/HER2– Metastatic Breast Cancer: Biological Mechanisms and New Treatments. *Cancers (Basel)*. 2019 Aug 24;11(9):1242. doi: 10.3390/cancers11091242. PMID: 31450618; PMCID: PMC6770492.
- 60) Saxena NK, Sharma D. Epigenetic reactivation of estrogen receptor: promising tools for restoring response to endocrine therapy. *Mol Cell Pharmacol* 2010; 2(5): 191–202.
- 61) André F, Ciruelos E, Rubovszky G, Campone M, Loibl S, Rugo HS, Iwata H, Conte P, Mayer IA, Kaufman B, Yamashita T, Lu YS, Inoue K, Takahashi M, Pápai Z, Longin AS, Mills D, Wilke C, Hirawat S, Juric D, SOLAR–1 Study Group. Alpelisib for PIK3CA mutated, hormone receptor–positive advanced breast cancer. *N Engl J Med* 2019; 380(20): 1929–1940.
- 62) Zhu, W., Xu, B. Overcoming resistance to endocrine therapy in hormone receptor–positive human epidermal growth factor receptor 2–negative (HR+/HER2–) advanced breast cancer: a meta–analysis and systemic review of randomized clinical trials. *Front. Med.* **15**, 208–220 (2021). <https://doi.org/10.1007/s11684-020-0795-4>
- 63) Başaran GA, Twelves C, Diéras V, Cortés J, Awada A. Ongoing unmet needs in treating estrogen receptor–positive/HER2–negative metastatic breast cancer. *Cancer Treat Rev* 2018; 63: 144–155.
- 64) Di Leo A, Johnston S, Lee KS, Ciruelos E, Lønning PE, Janni W, O'Regan R, Mouret-Reynier MA, Kalev D, Egle D, Csősz T, Bordonaro R, Decker T, Tjan–Heijnen VCG, Blau S, Schirone A, Weber D, El–Hashimy M, Dharan B, Sellami D, Bachelot T. Buparlisib plus fulvestrant in postmenopausal women with hormone–receptor–positive, HER2–negative, advanced breast cancer progressing

- on or after mTOR inhibition (BELLE-3): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2018; 19(1): 87-100.
- 65) Bachelot T, Bourgier C, Cropet C, Ray-Coquard I, Ferrero JM, Freyer G, Abadie-Lacourtoisie S, Eymard JC, Debled M, Spaëth D, Legouffe E, Allouache D, El Kouri C, Pujade-Lauraine E. Randomized phase II trial of everolimus in combination with tamoxifen in patients with hormone receptor-positive, human epidermal growth factor receptor 2-negative metastatic breast cancer with prior exposure to aromatase inhibitors: a GINECO study. *J Clin Oncol*. 2012 Aug 1;30(22):2718-24. doi: 10.1200/JCO.2011.39.0708. Epub 2012 May 7. PMID: 22565002.
- 66) Freedman RA, Tolaney SM. Efficacy and safety in older patient subsets in studies of endocrine monotherapy versus combination therapy in patients with HR+/HER2- advanced breast cancer: a review. *Breast Cancer Res Treat*. 2018 Feb;167(3):607-614. doi: 10.1007/s10549-017-4560-6. Epub 2017 Nov 4. PMID: 29103175.
- 67) Joyce et al, Everolimus-based combination therapies for HR+, HER2- metastatic breast cancer O'Shaughnessy,. *Cancer Treatment Reviews*, Volume 69, 204 - 214
- 68) Oshiro, N., Yoshino, K., Hidayat, S., Tokunaga, C., Hara, K., Eguchi, S., Avruch, J. and Yonezawa, K. (2004) Dissociation of raptor from mTOR is a mechanism of rapamycin-induced inhibition of mTOR function. *Genes Cells* 9, 359-366.
- 69) Saran U, Foti M, Dufour JF. Cellular and molecular effects of the mTOR inhibitor everolimus. *Clin Sci (Lond)*. 2015 Nov;129(10):895-914. doi: 10.1042/CS20150149. PMID: 26330617.
- 70) Choi, J., Chen, J., Schreiber, S.L. and Clardy, J. (1996) Structure of the FKBP12-rapamycin complex interacting with the binding domain of human FRAP. *Science* 273, 239-242.

- 71) AFINITOR (everolimus) tablets for oral administration. Initial U.S. Approval: 2009 [prescribing information]. East Hanover, New Jersey: Novartis Pharmaceuticals Corp.; October 2010.
- 72) AFINITOR [summary of product Characteristics] [prescribing information]. West Sussex, United Kingdom: Novartis Europharm Limited; 2009.
- 73) Rugo HS, Seneviratne L, Beck JT, Glaspy JA, Peguero JA, Pluard TJ, et al. Prevention of everolimus-related stomatitis in women with hormone receptor-positive, HER2-negative metastatic breast cancer using dexamethasone mouthwash (SWISH): a single-arm, phase 2 trial. Lancet Oncol 2017;18:654-62.
- 74) Doyle C, Califaretti N, Dent S, Chouinard E, Perri S, Chia S. Real-world Everolimus experience in postmenopausal women with HR+, HER2- advanced breast cancer –Treat ER+ight Canadian prospective observational study second subgroup analysis. Ann Oncol 2017;28(5 Suppl).

ملحق رقم 1: استبيان البحث

☒ البيانات الشخصية

- رقم الملف في المشفى:
- رقم الملف في شعبة الثدي:
- تاريخ القبول في المشفى:
- تاريخ الميلاد:
- عمر المريض عند التشخيص:
- الجنس:
- مكان الولادة:
- السكن الحالي:
- الوضع العائلي:
- عدد الأولاد عند التشخيص:
- التدخين:
- نعم ☐ لا ☐ كم باكيت / سنة:
- تناول الكحول:
- نعم ☐ لا ☐ الكمية:
- الوزن: الطول: مساحة وزن الجسم:
- السوابق المرضية:
- السوابق الدوائية:
- السوابق العائلية:

☒ البيانات المتعلقة بسرطان الثدي:

- تصنيف حجم الورم T:
- 4 3 2 1 0 Tis X
- تصنيف العقد X:N:
- 3 2 1 0
- تصنيف النقائل البعيدة M:
- 1 0
- مكان النقائل وعددها إن أمكن:
- الكبد الرئة الدماغ العظام البريتوان الجلد
- العقد اللمفية غير الناحية انصباب الجنب الحبن
- تشخيص النقائل : منذ البدء ناكس نقائل خلال العلاج المتمم

فعالية الايفروليموس بالمشاركة مع العلاج الهرموني في سرطان الثدي الثقلي / د. رفف امين حسين

3	2	1	X	• درجة السرطان G :
IDC	ILC	DCIS	Other	• النمط النسيجي للسرطان:
KI67	Her2	PR	ER	• النمط الجزيئي:
شعاعي	جراحي	دوائي	طبيعي	• حالة الضهي:

☒ تدبير سرطان الثدي الانتقالي:

• العلاج الكيماوي السابق: نعم لا • نوع العلاج الكيماوي:

• العلاج الهرموني السابق: نعم لا

• نوع العلاج الهرموني المرافق:

• مدة العلاج المشترك:

✓ التقييم الأول: تاريخه:

✓ PET-CT ☐ ومضان العظام ☐ MRI ☐

✓ طبقي محوري ☐ ايكو بطن وصورة صدر ☐ واسمات ورمية ☐

✓ وجود استجابة عند التقييم الأول: نعم ☐ لا ☐

✓ نوع الاستجابة: تامة ☐ جزئية ☐ ثبات ☐

✓ التقييم الثاني: تاريخه:

✓ PET-CT ☐ ومضان العظام ☐ MRI ☐

✓ طبقي محوري ☐ ايكو بطن وصورة صدر ☐ واسمات ورمية ☐

✓ وجود استجابة عند التقييم الثاني: نعم ☐ لا ☐

✓ نوع الاستجابة: تامة ☐ جزئية ☐ ثبات ☐

❖ البقايا الخالية من التطور الورمي (بالأشهر):

❖ ملاحظات إضافية:

الاستمارة الخاصة بالسمية الدوائية

التأثير الجانبي	الحدوث	رقم الجرعة	الدرجة
التهاب الفم			
الامساك			
اسهال			
الوهن العام			
السعال			
فقر الدم			
التهاب رئوي غير معدي			
الطفح الجلدي			
فرط سكر الدم			
أخرى			

Abstract

Introduction:

Global studies have demonstrated a significant benefit in increasing progression-free survival with the addition of Everolimus (an mTOR pathway inhibitor) to hormonal therapy in patients with hormone receptor-positive, HER2-negative metastatic breast cancer after disease progression on hormonal therapies, particularly non-steroidal aromatase inhibitors. This is attributed to the fact that the activation of the mTOR pathway is considered one of the mechanisms of resistance to hormonal therapy; thus, the addition of Everolimus inhibits this mechanism and allows for a response to hormonal treatment.

Aim:

To determine the response rate when using mTOR inhibitors, specifically Everolimus, in combination with hormonal therapy as a second, third, and fourth-line treatment in postmenopausal patients.

Patients and methods:

This is a retrospective cohort study that included 61 patients with hormone receptor-positive, HER2-negative metastatic breast cancer. Patient variables and the type of hormonal therapy administered were recorded. Treatment response, progression-free survival, and side effects were also assessed.

Results:

The response rate after 3 months of treatment was as follows: partial response was 25.4%, complete response was 0%, stable disease was 35.6%, and disease progression was 39%. The objective response rate (ORR) averaged 25.4% (95% CI: 14.3% – 36.5%), reflecting the treatment's impact on tumor burden .

The clinical benefit rate (CBR) averaged 52.5% (95% CI: 39.8% – 65.3%), indicating the treatment's effectiveness in inhibiting tumor growth and maintaining disease stability.

The median progression-free survival (mPFS) for all patients was 5.8 months.

The median progression-free survival was higher in patients receiving aromatase inhibitors compared to those receiving Fulvestrant, with a statistically significant difference ($p \text{ value} = 0.04 < 0.05$).

Conclusion:

The addition of Everolimus to hormonal therapy in the treatment plan for metastatic breast cancer, particularly in the second-line setting, is effective in maintaining disease stability, with a better median progression-free survival.

Kay words:

Efficacy, Everolimus, mTOR pathway, ET, Estrogen, breast cancer

Syrian Arab Republic
Ministry Of High Education
Damascus University
Faculty of Medicine
Department Of Oncology



**Efficacy of Everolimus combined with endocrine therapy
for hormone receptor– positive, Her2 negative metastatic
breast cancer**

Thesis for Master Degree in Oncology

Submitted by:
Rahaf Ameen Hussein

Supervisor:
Prof. Dr. Seham Sulaiman

Professor in Department of Oncology Faculty of Medicine-Damascus University

2025