الجمهوريَّة العربيَّة السوريَّة
وزارة التعليم العالي والبحث العلمي
جامعة دمشق
كلية الطب البشري
قسم الأورام

تقييم فعالية دواء التراستوزوماب لدى مرضى سرطان المعدة النقائلي إيجابي HER-2

رسالة مقدمة لنيل شهادة الدراسات العليا التخصصية في طب الأورام

إعداد طالبة الدراسات العليا

د. ميريه عماد مخول

بإشراف:

أ. د. آصف ديوب

أستاذ في قسم طب الأورام–كلية الطب البشري

جامعة دمشق

2024 م

شكر وتقدير

لا يسعني في نهاية هذه المرحلة الدراسية إلا أن أتقدم بجزيل الشكر وعظيم الامتنان إلى أساتذتي ومعلميّ وإلى كل من ساندني وكان عوناً لي في مسيرتي العلمية على مدى سنوات دراستي.

تلك القامات العلمية الجليلة الذين كان لملاحظاتهم وتوجيهاتهم خلال فترة الإقامة الفَضل الكبير في السعي الدائم للتطور والمثابرة والمضي قدمًا نحو الأفضل جزاهم الله عنا كل الخير ...

أساتذتي الكرام جميعًا ...

وأخص بالذكر:

الأستاذ الدكتور آصف ديوب

الذي تكرم مشكوراً بالإشراف على هذه الرسالة وأعانني على إتمامها، والذي كان داعماً وراعياً لنا في طريقنا العلمي والعملي. لك منا أسمى آيات الشكر والعرفان.

كما وأتقدم بجزيل الشكر وعظيم الامتنان إلى جميع الأساتذة و الأخصائيين في قسم طب الأورام وفي مشفى البيروني الجامعي وإلى زملائي طلاب الدراسات العليا.

أهدي هذا النجاح لمن زرعو في قلبي الطموح
وأمدوه بكل القوة والاصرار والثقة والايمان
أمسكو بيدي خطوة خطوة ، وكل خطوة ملؤها الصلاة والدعاء والمحبة والدعم بلا حدود
لعلي بهذا النجاح أستطيع إخباركم بمدى امتناني ومحبتي وفخري أنني ابنتكم

أبي : سندي وقوتي في كل لحظاتي

أمي:جزء من روحك في قلبي يلهمني ويخبرني أنك بجانبي

أخي صديق روحي أنت حاضر دائماً معي مهما أبعدتنا المسافات

زوجي سنكمل هذا الطريق معاً يداً بيد في كل لحظة

ابني حبيب روحي وقلبي أتمنى أن أراك تشعر بمثل هذه السعادة التي أشعربها الان وانا أكلل نجاحي بوجودك.

عماتي الغاليين رنا ولمى ورولا : حاضرون رغم بعدكم شكرا لكل المحبة والاهتمام والدعم

فهرس المحتويات

الملخص باللغة العربية	9
الجزء التمهيدي	11
.المشكلة العلمية لمشروع البحث	11
.هدف مشروع البحث	11
.تصميم البحث وطرائقه	11
.مكان وزمان البحث	12
.الدراسات المرجعية	12
.الاعتبارات الأخلاقية	13
الباب الأوّل – الدراسة النظريّة	
الفصل الأول: لمحة تشريحية	15
الفصل الثاني: خباثات المعدة (الوبائية–الإمراضية–الأنماط النسيجية)	19
الفصل الثالث: خباثات المعدة (المظاهر السريرية–التشخيص–لتدبير)	23
الدراسات المرجعية الأدب الطبي	32
الباب الثاني – الدراسة العمليّة	
الفصل الأول: المواد وطرائق البحث	35
الفصل االثاني: الاستبيان	39
الفصل الثالث: الدراسة الإحصائية	41

الفصل الرابع: المناقشة وتحليل النتائج	64
الفصل الخامس: المقارنة مع الدراسات العالمية	67
الاستنتاجات والتوصيات	74
المراجع	74
الموافقة المستنيرة	74
الملخص ABSTRACT باللغة الانكليزية	75

جدول الأشكال والمخططات والجداول

الأشكال	**الصفحة**
الشكل (1): أجزاء المعدة	15
الشكل (2): بنية المعدة وأجزائها	17
الشكل (3): الأجزاء الوظيفية للمعدة واضطراباتها	18
الشكل (4): الخلايا المشابهة للخاتم ذي الفص في سرطان المعدة	21
الشكل (5): آلية تأثير التراستوزوماب (هيرسبتين تجارياً) على الخلية الورمية	31
المخططات	**الصفحة**
المخطط (1): توزع الحالات حسب الجنس	41
المخطط (2): توزع الحالات حسب الفئة العمرية	42
المخطط (3): توزع الحالات حسب وجود التدخين	43
المخطط (4): توزع الحالات حسب وجود الكحولية	44
المخطط (5): توزع الحالات حسب الحالة الأدائية للمرضى	45

المخطط (6): توزع الحالات حسب وجود قصة عائلية للسرطان	46
المخطط (7): توزع الحالات حسب طريقة الحصول على العينة النسيجية للورم	47
المخطط (8): توزع الحالات حسب موقع الورم	48
المخطط (9): توزع الحالات حسب النمط النسيجي للورم	49
المخطط (10): توزع الحالات حسب وجود خلية (Signet ring)	50
المخطط (11): توزع الحالات حسب التصنيف المرحلي للورم	51
المخطط (12): توزع الحالات حسب درجة الورم	52
المخطط (13): توزع الحالات حسب توضع النقائل	53
المخطط (14): توزع الحالات حسب وجود حبن ورمي عند التشخيص	54
المخطط (15): توزع النتائج حسب الاستجابة للعلاج خلال التقييم الأول (بعد3أشهر)	55
المخطط (16): توزع النتائج حسب الاستجابة للعلاج خلال التقييم الثاني (بعد6أشهر)	56
المخطط (17): توزع النتائج حسب الاستجابة للعلاج خلال التقييم الثالث(بعد9أشهر)	57
المخطط (18): توزع النتائج حسب الاستجابة النهائية خلال التقييم الرابع (بعد سنة)	58
المخطط (19): توزع النتائج حسب متوسط البقيا الخالية من التطور الورمي والبقيا الكلية	59
المخطط (20): علاقة البقيا الخالية من التطور الورمي والبقيا الكلية بجنس المرضى	60
المخطط (21): علاقة البقيا الخالية من التطور الورمي والبقيا الكلية بعمر المرضى	61
المخطط (22): علاقة البقيا الخالية من التطور الورمي والبقيا الكلية بموقع الورم	61
المخطط (23): علاقة البقيا الخالية من التطور الورمي والبقيا الكلية بمرحلة الورم	62
المخطط (24): توزع الحالات تبعاً للتأثيرات الجانبية في مجموعة التراستوزوماب	63

الجداول	الصفحة
الجدول (1): توزع الحالات حسب الجنس	41
الجدول (2): توزع الحالات حسب الفئة العمرية	42
الجدول (3): توزع الحالات حسب وجود التدخين	43
الجدول (4): توزع الحالات حسب وجود الكحولية	44
الجدول (5): توزع الحالات حسب الحالة الأدائية للمرضى	45
الجدول (6): توزع الحالات حسب وجود قصة عائلية للسرطان	46
الجدول (7): توزع الحالات حسب طريقة الحصول على العينة النسيجية للورم	47
الجدول (8): توزع الحالات حسب موقع الورم	48
الجدول (9): توزع الحالات حسب النمط النسيجي للورم	49
الجدول (10): توزع الحالات حسب وجود خلية (Signet ring)	50
الجدول (11): توزع الحالات حسب التصنيف المرحلي للورم	51
الجدول (12): توزع الحالات حسب درجة الورم	51
الجدول (13): توزع الحالات حسب توضع النقائل	52
الجدول (14): توزع الحالات حسب وجود حبن ورمي عند التشخيص	53
الجدول (15): توزع النتائج حسب الاستجابة للعلاج خلال التقييم الأول (بعد 3أشهر)	54
الجدول (16): توزع النتائج حسب الاستجابة للعلاج خلال التقييم الثاني (بعد6أشهر)	55
الجدول (17): توزع النتائج حسب الاستجابة للعلاج خلال التقييم الثالث (بعد9أشهر)	56
الجدول (18): توزع النتائج حسب الاستجابة النهائية خلال التقييم الرابع (بعد سنة)	57

الجدول (19): توزع النتائج حسب متوسط البقيا الخالية من التطور الورمي والبقيا الكلية	58
الجدول (20): علاقة البقيا الخالية من التطور الورمي والبقيا الكلية بمتغيرات لمرضى	60
الجدول (21): توزع الحالات تبعاً للتأثيرات الجانبية لدى المرضى في مجموعة التراستوزوماب	62
الجدول (22): المقارنة حسب عدد مرضى الدراسة	68
الجدول (23): المقارنة حسب متوسط العمر والجنس	68
الجدول (24): المقارنة حسب الحالة الأدائية للمرضى	69
الجدول (25): المقارنة حسب موقع الورم	69
الجدول (26): المقارنة حسب المرحلة الورمية	70
الجدول (27): المقارنة حسب النمط الورمي	70
الجدول (28): المقارنة حسب أماكن توضع النقائل	70
الجدول (29): المقارنة حسب الاستجابة للعلاج	71
الجدول (30): المقارنة حسب متوسط البقيا الخالية من التطور الورمي والبقيا الكلية	71
الجدول (31): مقارنة متوسط البقيا الخالية من التطور الورمي والبقيا الكلية تبعاً للمتغيرات	72
الجدول (32): المقارنة حسب التأثيرات الجانبية للعلاج	73

الملخّص

لايزال يعتبر سرطان المعدة أحد أهم أسباب الوفيات في جميع أنحاء العالم، على الرغم من الدراسات والأبحاث التي تهدف لتشخيصه في المراحل الباكرة، إلا أن معظم المرضى يتم تشخيصهم منذ البداية بمرض متقدم أو نقائلي، وعلى الرغم من جميع المشاركات بالأدوية الكيميائية التي تمت دراستها، وبسبب التطور السريع للورم والسميات المرتبطة بهذه المعالجة بقيت البقيا الكلية لاتتجاوز السنة الواحدة .

هدف البحث:

تحديد معدل الاستجابة و البقيا الخالية من التطور الورمي والبقيا الكلية عند مرضى سرطان المعدة النقائلي والمتقدم إيجابي HER-2 الذين تلقوا دواء التراستوزوماب إضافة للمعالجة الكيميائية مقارنة مع المرضى الذين تلقو العلاج الكيميائي فقط، وتقييم عوامل الإنذار لديهم .

أهمية البحث:

بسبب ارتفاع عدد الوفيات عند مرضى سرطان المعدة الناتج عن التشخيص في مراحل متأخرة وعن التأثيرات الجانبية للعلاجات المختلفة، لعبت المعالجة الهدفية دوراً فعالاً في تحسين البقيا ونوعية الحياة لهؤلاء المرضى وبالتالي تحسين الإنذار وفتح آفاق جديدة لمزيد من الدراسات حول الخطوط العلاجية التالية لسرطان المعدة النقائلي.

مبررات البحث:

تعد هذه الدراسة الأولى من نوعها في مشفى البيروني الجامعي، التي سوف توضح أهمية المعالجة بالتراستوزوماب لدى مرضى سرطان المعدة النقائلي إيجابي HER-2 في بلدنا، ومقارنتها بنتائج الدراسات العالمية، والخروج باقتراحات من أجل دراسات قادمة للخطوط العلاجية اللاحقة.

طريقة البحث:

تم جمع بيانات مرضى سرطان المعدة النقائلي والمتقدم من خلال القصة المرضية والعودة لأضابير وملفات المرضى السابقين، إضافة لإجراء كافة الاستقصاءات الشعاعية والمخبرية اللازمة بحيث تم تحديد مرحلة الورم والنمط النسيجي له، إضافة لتسجيل حالة (HER-2) بالاعتماد على التلوينات المناعية الكيميائية IHC، وإن لزم إجراء ISH insitu) (hybridization، وتسجيل المرضى الذين لديهم نقائل بعيدة والمرضى الذين لديهم ورم متقدم غير المؤهلين للعلاج

الجراحي وبنفس الوقت تلقوا دواء تراستوزوماب كخط أول للعلاج بالإضافة للعلاج الكيميائي المشارك والمرضى الذين تلقو العلاج الكيميائي فقط دون التراستوزوماب ،وتم تقسيمهم لمجموعتين.

النتائج:

كانت نسبة الاستجابة التامة والجزئية في مجموعة التراستوزوماب أعلى حيث بلغت 10% و58% مقابل 4% و24% في مجموعة العلاج الكيميائي فقط على الترتيب، مع وجود فارق إحصائي هام، وبلغت نسبة الوفاة 4% في مجموعة التراستوزوماب مقابل 20% في مجموعة العلاج الكيميائي فقط، مع وجود فارق إحصائي هام.

ومتوسط البقيا الخالية من التطور الورمي والبقيا الكلية أعلى في مجموعة التراستوزوماب مقارنة مع مجموعة العلاج الكيميائي فقط، مع وجود فارق إحصائي هام. و كان متوسط البقيا الكلية أعلى عند المرضى الأصغر سناً (65 سنة وأقل) مقارنة مع الأكبر سناً في مجموعة التراستوزوماب، مع وجود فارق إحصائي هام. وكان كلاً من متوسط البقيا الخالية من التطور الورمي والبقيا الكلية أعلى عند المرضى ذوي الأورام ذات المرحلة الورمية الأقل مقارنة مع المرضى ذوي المرحلة الأعلى في مجموعة التراستوزوماب، مع وجود فارق إحصائي هام.

الخاتمة: عموماً، يُحقق استخدام التراستوزوماب استجابة لدى مرضى سرطان المعدة النقائلي مع معدل بقيا خالية من التطور الورمي وبقيا كلية أفضل من استخدام المعالجة الكيماوية بمفردها.

الكلمات المفتاحية: التراستوزوماب، سرطان المعدة النقائلي، إيجابي HER-2 .

التمهيد

مقدمة:

يُعد سرطان المعدة في المرتبة الخامسة من حيث الشيوع وفي المرتبة الثالثة بالنسبة لعدد الوفيات الناجمة عنه [1]، له عدة أنواع نسيجية، يشكل النوع الغدي حوالي 90–95% من سرطانات المعدة [2] , بشكل عام إنذار سرطان المعدة سيئ، ويتعلق بالدرجة الأولى بمرحلة الورم عند التشخيص ، سرطان المعدة النقائلي غير قابل للشفاء وعلاجه يهدف لتخفيف الأعراض وإطالة البقيا مع نوعية حياة جيدة، وحتى الآن لا يوجد نظام عالمي موحد لعلاجه.[3]

التراستوزوماب هو جسم مضاد وحيد النسيلة يستهدف المستقبل البروتيني HER-2 الموجود على سطح الخلية الورمية وبالتالي يُثبط النمو الورمي و يثبط تكوّن الأوعية الدموية ويُحرض الموت الخلوي المبرمج، لذا كانت إضافة التراستوزوماب إلى أنظمة العلاج الكيميائي خيار واعد لمرضى سرطان المعدة النقائلي إيجابي HER-2. [4]

المشكلة العلمية لمشروع البحث:

كم يبلغ معدل الاستجابة الناتج من إضافة دواء التراستوزوماب مع العلاج الكيميائي عند مرضى سرطان المعدة إيجابي HER-2 النقائلي والمتقدم منذ التشخيص أو الناكس؟

تساؤلات البحث:

- ما هي عوامل الخطورة المؤثرة على البقيا عند مرضى سرطان المعدة المتقدم إيجابي HER-2 الذين تلقوا التراستوزوماب في العلاج؟
- ما هي البقيا الخالية من التطور الورمي الذي حققتها إضافة التراستوزوماب؟
- ماهي البقيا الكلية الذي حققها إضافة التراستوزوماب؟

هدف مشروع البحث:

الهدف الرئيسي:

تحديد معدل الاستجابة عند مرضى سرطان المعدة النقائلي والمتقدم إيجابي HER-2 الذين تلقوا دواء التراستوزوماب مع المعالجة الكيميائية مقارنة مع المرضى الذين تلقو العلاج الكيميائي فقط .

الأهداف الثانوية:

تقييم عوامل الخطورة المؤثرة على الاستجابة والبقيا وتقييم فعالية إضافة التراستوزوماب على البقيا الخالية من التطور الورمي والبقيا الكلية .

تصميم البحث وطرائقه:

تصميم الدراسة:

دراسة تحليلة حشدية راجعة.

طريقة البحث:

- ✓ تم جمع بيانات مرضى سرطان المعدة النقائلي والمتقدم من خلال القصة المرضية والعودة لأضابير وملفات المرضى السابقين، إضافة لإجراء كافة الاستقصاءات الشعاعية والمخبرية اللازمة بحيث تم تحديد مرحلة الورم والنمط النسيجي له، إضافة لتسجيل حالة (HER-2) بالاعتماد على التلوينات المناعية الكيميائية IHC، وإن لزم إجراء ISH وتسجيل المرضى النقائليين الذين تلقوا تراستوزوماب كخط أول للعلاج مع تسجيل العلاج الكيميائي المشارك والمرضى الذين تلقو العلاج الكيميائي فقط لأسباب عدم توافر الدواء أو بسبب سوابق مرضية عند المريض منعته من تلقي التراستوزوماب ،وتم تقسيمهم لمجموعتين :

• **مجموعة أولى:** مرضى سرطان المعدة المتقدم(غير جراحي) والنقائلي إيجابي Her−2 تلقو التراستوزوماب مع العلاج الكيميائي كخط أول عند التشخيص أو بعد النكس.

• **ومجموعة ثانية:** مرضى سرطان المعدة المتقدم(غير جراحي) والنقائلي إيجابي Her−2 تلقو العلاج الكيميائي فقط دون التراستوزوماب كخط أول في العلاج عند التشخيص أو بعد النكس.

معايير الاستبعاد من الدراسة:

- كل حالة سرطان معدة غير مثبت نسيجياً.
- كل حالة سرطان معدة متقدم (غير جراحي أو نقائلي) لم يُجر له تقييم حالة HER−2.
- كل حالة سرطان معدة متقدم سلبي HER−2
- المرضى الذين تلقوا معالجة أقل من 3 أشهر بالتراستوزوماب.
- وجود سرطان بدئي آخر غير سرطان المعدة.

جمهرة الدراسة:

مرضى سرطان المعدة المتقدم إيجابيي HER−2.

مكان وزمان الدراسة:

مكان دراسة البحث: مشفى البيروني الجامعي.

زمن دراسة البحث: من 1\1\2020 ولغاية 31\12\2022.

الموارد المتاحة:

من موارد مشفى البيروني الجامعي بدمشق.

الاعتبارات الأخلاقية:

- الالتزام بالسرية التامة للمعلومات.
- أخذ موافقة رئاسة شعبة الهضم وادارة مشفى البيروني الجامعي للاطلاع على ملفات المرضى والحصول على العينات والمعلومات اللازمة.

الباب الأول

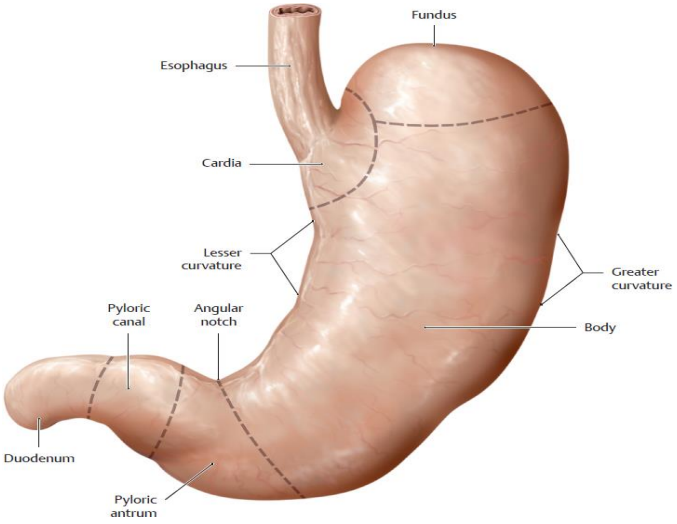
الدراسة النظرية

الفصل الأول

لمحة تشريحية

تُعد المعدة القسم الأكثر اتساعاً في السبيل الهضمي وتملك شكلاً يُشبه حرف (J) وتصل بين المري البطني والعفج، وتقع المعدة في مناطق البطن الشرسوفية والسرية والمراق الأيسر، وتُقسم إلى أربع مناطق[6] : كما في الشكل (1)

- ☒ الفؤاد.
- ☒ قاع المعدة وتقع أعلى مستوى الفتحة المريئية.
- ☒ جسم المعدة وهو أكبر أجزاء المعدة.
- ☒ القسم البوابي ويُمثل النهاية القاصية للمعدة ويُقسم إلى الغار البوابي والقناة البوابية.



الشكل (1): أجزاء المعدة

مجاورات المعدة:

هناك عدد من الأعضاء البطنية المجاورة للمعدة حيث يمتد الفص الكبدي الأيسر فوق الجدار الأمامي للقسم القريب من المعدة، بينما يتوضع الطحال للأعلى والأيسر من المعدة ويتشارك مع التروية الدموية للانحناء الكبير للمعدة، كما للمعدة علاقة أمامية وخلفية مع الحجاب بحيث يمكن أن تتعرض لأنواع مختلفة من الفتوق الحجابية، ويفصل الثرب الصغير المعدة عن البنكرياس ، ويتوضع الكولون المستعرض إلى الأسفل تماماً من المعدة، ويمكن للتنشؤات المعدية أن تنتقل بشكل مباشر إلى الأعضاء المجاورة لها [5].

يتروى الانحناء الصغير للمعدة من الشريان المعدي الأيمن ومن الشريان المعدي الأيسر، ويتروى الانحناء الكبير للمعدة بالشريان المعدي الثربي الأيمن والشريان المعدي الثربي الأيسر، ويتروى قاع المعدة بالشرايين المعدية القصيرة والتي تنشأ من الشريان الطحالي كما تُروي القسم القريب من جسم المعدة، وتتفاغر جميع هذه الشرايين المغذية للمعدة مع بعضها عبر ضفيرة وعائية كثيفة تحت المخاطية (بحيث يمكن قطع حتى 3 شرايين رئيسية دون أن يؤدي ذلك لحدوث أذية واضحة في الإرواء المعدي) [5].

توازي الأوردة النازحة للمعدة الشرايين المغذية لها وتصب في النهاية في الدوران البابي، ويملك الوريد الاكليلي أو المعدي الأيسر (الوريد المساير للشريان المعدي الأيسر) أهمية خاصة عند حدوث ارتفاع توتر وريد الباب حيث يُعتبر هذا الوريد أحد الاتصالات بين الدوران الجهازي والدوران البابي عن طريق الضفيرة الوريدية المريئية مما يؤدي لتشكل دوالي المري [5].

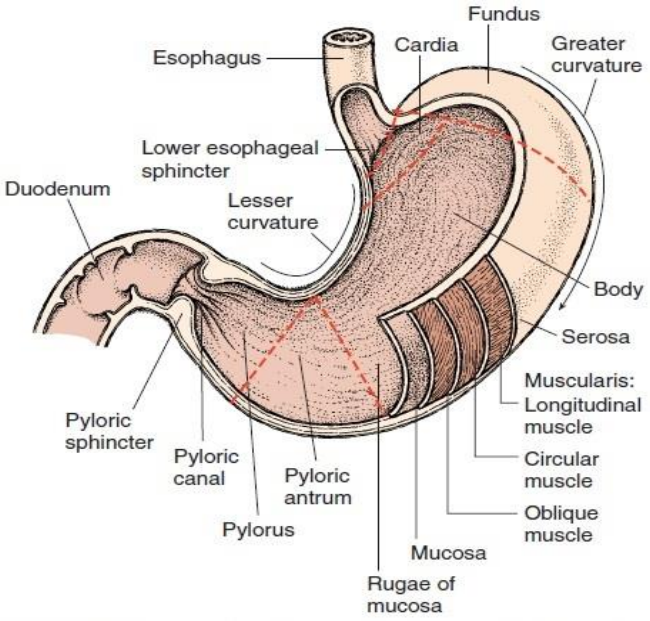
يلحق التصريف اللمفاوي أيضاً التوزع الوعائي وتتفاغر الأوعية اللمفاوية فيما بينها بشكل كثيف.

وتنتشر التنشؤات الخبيثة التي تُصيب المعدة عبر الأوعية اللمفاوية إلى المجموعات العقدية التي تتناسب مع المنطقة البدئية المُصابة، فالمكان البدئي لنزح القسم القريب من الانحناء الصغير هي مجموعة العقد اللمفاوية المعدية العلوية قرب الوصل المريئي المعدي، في حين ينزح القسم القريب من الانحناء الكبير باتجاه المجموعات العقدية الطحالية والثربية، أما القسم البعيد من المعدة فينزح إلى العقد فوق البوابية والعقد تحت البوابية، أما المكان التالي للنزح اللمفاوي (الثانوي) فيشمل عقد الجذع الزلاقي وعقد سرة الكبد والعقد البنكرياسية، وتُشير الدراسات إلى أن تجريف العقد اللمفاوية مفرط السعة يترافق مع تحسن في معدلات البقيا [5].

نسيجياً:

يتألف جدار المعدة نسيجياً من أربع طبقات مميزة: المخاطية، تحت المخاطية، العضلية والمصلية، ويتغطى سطح المخاطية بظهارة اسطوانية تلعب دوراً دفاعياً حيث تُفرز المخاط والبيكربونات ويرتصف سطح المخاطية بفجوات تقود إلى الغدد المعدية والتي تختلف بنوعيتها حسب الأماكن الوظيفية الثلاث للمعدة [5]. الشكل (2)

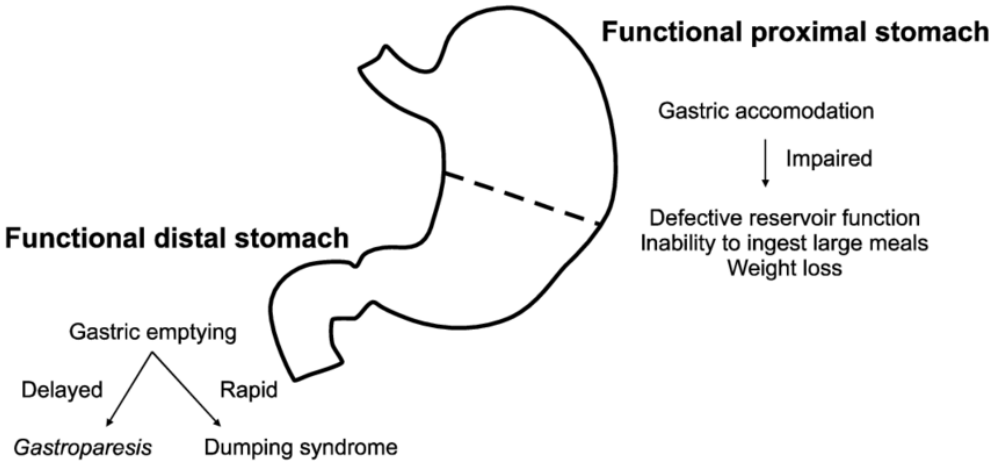
أما في الفؤاد فتوجد منطقة انتقالية بين الظهارة شائكة الخلايا للمري والظهارة الأسطوانية البسيطة للمعدة وتتبطن الغدد المعدية بخلايا رائقة مفرزة للمخاط، وتقوم الغدد الفؤادية بترطيب وتزليق المواد الطعامية كما تحمي المخاطية الفؤادية من الأذية الحمضية، بينما تتبطن الغدد الحامضية في القاع والجسم بخلايا جدارية مفرزة للحمض وخلايا رئيسية مفرزة لمولد الببسين [5] [6].



الشكل (2): بنية المعدة وأجزائها

فيزيولوجياً:

تقوم المعدة بإنجاز وظيفتين متداخلتين في الطور الأولي من الهضم حيث تبدأ في حدثية تحطيم الطعام وتعريض الوجبات الصلبة إلى الفعل الحال للحمض والببسين كما تطحن وتُرقق المزيج لتُشكل الكيموس الأكثر تجانساً وتماسكاً، كما تعمل كمستقبل وحافظ للطعام وذلك كي تكيّف الوجبات وتنظم تفريغ الطعام المبتلع باتجاه العفج بدفقات صغيرة، وتحتاج حدثية الهضم المبكر إلى خزن الجزيئات الطعامية الصلبة لفترة متطاولة من الزمن حتى تخضع لتصغير في حجمها وتحطيم وتفكيك تمهيدي إلى مكوناتها الاستقلابية الأساسية [5]. الشكل (3)



الشكل (3): الأجزاء الوظيفية للمعدة واضطراباتها

الفصل الثاني

خباثات المعدة (الوبائية–الإمراضية–الأنماط النسيجية)

مقدمة:

تُعد الأورام السليمة نادرة الحدوث في المعدة حيث أن ما يُقارب 90% من تنشؤات المعدة تكون خبيثة وتُشكل (Adeno Carcinoma) المعدية حوالي 95% من مجمل الخباثات المعدية في حين تُشكل اللمفوما 4% والورم العضلي الأملس الخبيث (Liomyo Sarcoma) نسبة 1%، ويُشكل ما تبقى أنماطاً نادرة الحدوث (كالسرطانة شائكة الخلايا، والغرن الوعائي، والانتقالات من أماكن مجاورة أو بعيدة) [5].

الوبائية:

يُعتبر سرطان المعدة من الأورام ذات السلوك الحيوي العنيف aggressi كما يكون غير قابل للشفاء غالباً عند كشفه في المرحلة العرضية، كما يحدث سرطان المعدة بشكل منتشر في أنحاء العالم مع تواتر خاص في بعض المناطق، حيث لا يعتبر هذا السرطان شائعاً في الولايات المتحدة بينما يكون المعدل الأعلى لحدوثه في العالم في ماليزيا وتشيلي وأيسلندا واليابان، حيث أن معدل حدوث سرطان المعدة في اليابان أكثر بثماني مرات من معدل حدوثه في الولايات المتحدة الأمريكية ويُعتبر السبب الرئيسي للوفيات المتعلقة بالسرطان في اليابان [7].

معدل إصابة الذكور إلى الإناث 2 إلى 1 في معظم المجتمعات ويوجد معدل مرتفع من الإصابة عند العرق الأسود مقارنة مع العرق الأبيض في الولايات المتحدة، مع ذروة حدوث في العقد السادس إلى السابع من العمر، يميل الداء إلى إصابة الأشخاص في المجتمعات الاقتصادية المتدنية وعلى الرغم من انخفاض معدلات الإصابة الورمية في فؤاد المعدة على مدى السنوات الثلاثين الباقية لكن بقي هذا المعدل مرتفعاً بالمقارنة مع بقية الأماكن ويترافق هذا مع ارتفاع مصاحب في معدل حدوث سرطان المري [7].

الإمراضية:

إن العامل المرضي المؤهب لخطر سرطان المعدة والذي يُعتبر من أكثر العوامل دراسة هو الحمية الطعامية أو النظام الغذائي، حيث تناول الطعام المحفوظ والمدخن والمملح أو المقدد يؤدي إلى ارتفاع كبير في (Nitrites) والذي يؤدي إلى تشكيل مركبات مطفرة التي تُساعد على تغيير طبيعة النسيج الذي تلامسه وذلك عند التعرض للحموض الصفراوية في الجوف المعدي المحرض [6].

إن استعمار الجراثيم للمعدة المُصابة بفقد حمض كلور الماء يمكن أن يؤدي أيضاً إلى تحويل النيترات إلى (Nitrites) وتحويل الأمينات (المركبات العضوية النشادرية) في الحمية الغذائية بوجود (Nitrites) إلى مواد مسرطنة تُدعى (N-Nitroso) [6]. تُعتبر الحمية الغنية بالملح عامل خطورة أيضاً، وإن تناول الفواكه والخضار يمكن أن يقي من الإصابة كما أن الفيتامين C وبقية العناصر المضادة للأكسدة تُثبط تحول (Nitrites) إلى مركبات مطفرة [6]. وتُشير الدراسات إلى زيادة خطر حدوث سرطان المعدة بوجود الخمج بالملتوية البوابية Helicobacter Pylori HP، حيث يوجد زيادة بمعدل ستة أضعاف في خطورة الإصابة بسرطان المعدة في الشعوب الذين يكون معدل الخمج بالملتوية البوابية لديهم مرتفعاً مقارنة مع بقية الشعوب [5]. تُعتبر القرحة المعدية مؤشراً للتطور اللاحق للسرطان المعدي مع زيادة نسبية في خطر الإصابة، وإن العامل المساهم في كلا الحدثيتين هو التهاب المعدة الضموري المُسبب بالملتوية البوابية، أما بقية الحالات المرتبطة مع سرطان المعدة فتشمل: [6]

- التدخين.
- الاستئصال الجزئي السابق للمعدة.
- التعرض للأشعة.
- وجود قصة عائلية لسرطان المعدة.
- فقر الدم الوبيل.
- التعرض لمهن معينة والتي تترافق مع التعرض لمواد محرضة معينة.
- الإصابة بفيروس ايبشتاين بار.

الأنماط النسيجية:

يتألف سرطان المعدة من أنماط ورمية متعددة، ويتعلق الإنذار بشكل كبير بعمق الغزو الورمي عبر جدار المعدة و إصابة العقد اللمفية وامتداد هذا الغزو أكثر من تعلقه بتصنيف نمط الورم، وهناك عموماً 4 أنماط فرعية اعتماداً على المظهر المجهري وتضم:[2]

- النمط المنتشر سطحياً.
- النمط متعدد السلائل Polypoid.
- النمط التقرحي.
- التصلبي.

ويشمل سرطان المعدة التصلبي كافة طبقات المعدة مع وجود عناصر نسيج ضام كبيرة إلى درجة أنه من الممكن أن يُضلل التشخيص النسيجي عند أخذ خزعة بالتنظير الهضمي وتكون المعدة غير قابلة للتمدد حتى مع نفخ الغاز عبر

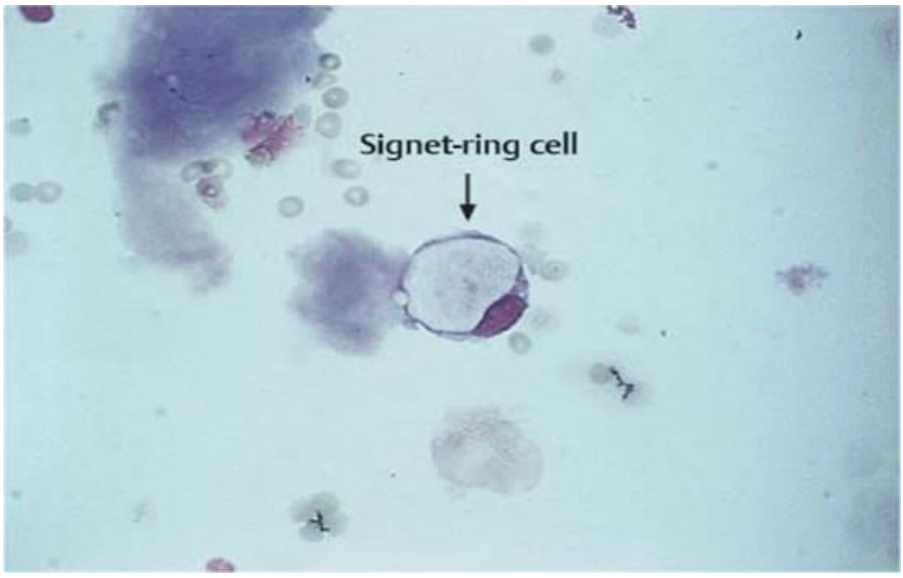
تنظير المعدة وتدعى المعدة شبيه بالزجاجة الجلدية أو الوعاء الجلدي (Leather Bottle Stomach) [6].ويعتبر سيئ الإنذار أما التشريح المرضي يتعلق بالدرجة النسيجية للورم ويكون السرطان التصلبي سيئ التمايز دائماً بينما تميل الأورام متعددة السلائل (Polypoid) لأن تكون جيدة التمايز، وتوجد اختلافات متعددة في المظهر المجهري للأورام المعدية بين الورم من النمط العميق المتقرح والنمط الحليمي المتبرعم النامي للخارج.[2]

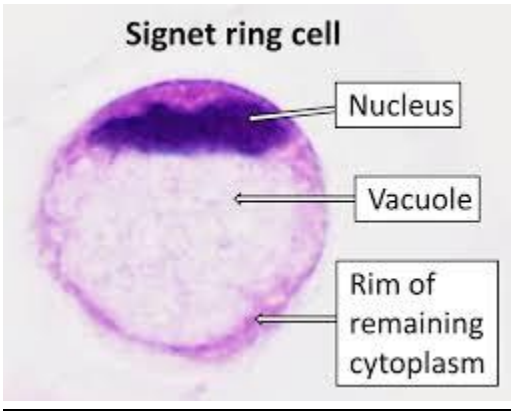
وهناك تقسيم (Lauren) الذي يصنف سرطان المعدة نسيجياً حيث يضم النمط المعوي والنمط المنتشر، فالأنماط المعوية لسرطان المعدة تنشأ على تبدل حلقي لعسر التصنع المعوي وهو النمط الأشيع ويكون عادة جيد التمايز وذو إنذار أفضل ويرتبط مع التهاب المعدة الضموري بشكل واضح وتلعب الملتوية البوابية دوراً مهماً في تطوره وليس له أي ارتباط وراثي أو بالقصة العائلية فالعوامل البيئية والمحيطة هي الأهم في إحداثه[2] ، ويُعتبر عسر التصنع المعوي استبدال الظهارة المعدية بخلايا كأسية وخلايا بانيث (Paneth Cell)، أما النمط المنتشر فهو سيئ التمايز عادة حيث تنتشر خلاياه وترتشح ضمن النسيج وهذا يُقلل إمكانية الوصول لحواف جراحية سليمة عند الاستئصال الجراحي لذا فهو سيئ الإنذار ويرتبط بالعوامل الوراثية مثل (E-cadherin) ويميل لإصابة الأعمار الصغيرة[2] .

وتم حديثاً إضافة نوع ثالث أُطلق عليه اسم النوع الاستقلابي أو المختلط (Metabolic) يتميز بحساسيته لدواء 5-فلورويوراسيل[8] .

يُعتبر الحثل أو عسر التنسج (Dysplasia) وحده مؤشراً إيجابياً لحدوث سرطان المعدة كما أن الحثل الشديد يُشير إلى سرطان معدة وشيك الحدوث أو موجود فعلاً ويُعتبر الحثل الشديد استطباباً لاستئصال المعدة[2] . تنشأ معظم الأورام المعدية في الأفراد الذين تكون معدتهم قليلة الحموضة، وعندما يتواجد عسر التصنع المعوي في الغار يكون خطر حدوث سرطان المعدة متناسباً مع كمية هذا العسر التصنعي الموجود.[2]

وعموماً توجد تصانيف أخرى لسرطان المعدة اعتماداً على المظاهر النسيجية كسرطان المعدة الحليمي أو الأنبوبي أو المخاطي أو سرطان المعدة ذي الخلايا المشابهة للخاتم ذي الفص (Signet-Ring)، ويحدث هذا النوع بالإفراز داخل الخلوي للمخاط ويترافق مع سرطان المعدة التصلبي [2].





الشكل (4): الخلايا المشابهة للخاتم ذي الفص في سرطان المعدة

أهم الاضطرابات الجزيئية التي تؤهب لسرطان المعدة: [2]

- ✓ عدم الثبات الصبغي.
- ✓ الفعالية التيلوميرازية.
- ✓ فرط تعبير وفعالية مكون الورم (Oncogene).

الفصل الثالث

خباثات المعدة (المظاهر السريرية-التشخيص-التدبير)

سريرياً:

يُعتبر القمه ونقص الوزن من أكثر التظاهرات السريرية المرافقة لسرطان المعدة وهما يحدثان في أكثر من 95% من الحالات، ويكون المرضى غير عرضيين نسبياً حتى يحدث اشتمال كبير للورم في جدار المعدة والأحشاء المجاورة أو حتى حدوث انتقال بعيد. يمكن أن يحدث النزف الكتلي في أقل من 5% من الحالات، كما أن فقر الدم ووجود الدم الخفي في البراز عند هؤلاء المرضى يُعتبر من الأمور الشائعة.

يمكن أن يحدث الغثيان والإقياء عندما تؤدي الآفات البعيدة في توضعها إلى إغلاق البواب، أما بالنسبة لعسرة البلع فيمكن أن تحدث كعرض بارز عندما ينشأ الورم على حساب فؤاد المعدة. [5]

ويُعتبر الألم من الشكاوى المتأخرة وغير الشائعة، وكذلك من النادر وجود مضض بطني، أما جس كتلة بطنية فيمكن أن يُشاهد في 50% من الحالات، ويمكن أن تحدث ضخامة كبدية مما يقترح احتمال وجود الداء النقائلي.

كما يمكن للانزراع البريتواني (الناجم عن انتقال خلايا ورمية إلى جوف البريتوان) أن يؤدي إلى خراجات كتلية أو أن يحدث ارتشاح للمبيض (ورم كروكنبرغ) أو الرتج الحوضي (Blumer Shelf)، بحيث يمكن لهذه التظاهرات المتأخرة أن تُسبب ألماً حوضياً وإمساك. ومن العلامات الكلاسيكية لسرطان المعدة المتقدم عقدة فيرشو (تضخم العقدة اللمفية فوق الترقوة اليسرى)، وعقيدة الأخت جوزيف (Sister Joseph Nodule) عندما تنتشر الانتقالات إلى السرة. [5]

التشخيص:

بينما تكون الشكاوى التي يعاني منها المريض مبهمة عادة فإن أخذ قصة مفصلة يمكن أن توجه نحو التشخيص، ويُعتبر التنظير الهضمي العلوي الإجراء الاستقصائي الأكثر أهمية ونوعية في التشخيص وهو يسمح بإجراء الخزعة والتشخيص النسيجي [6]. وتُعتبر الدراسة الشعاعية الظليلة للقسم العلوي من الأنبوب الهضمي من الإجراءات المساعدة والمتممة خاصة في حال الاشتباه بوجود سرطان من النوع الصلد. يجب إجراء التصوير الطبقي المحوري مع حقن المادة الظليلة وريدياً إضافة لأخذها عبر الفم بُغية وضع التصنيف المرحلي قبل الجراحة [6]. ويُعتبر تنظير البطن ضرورياً بسبب ضعف حساسية الطبقي المحوري في كشف البؤر الورمية الصغيرة (أقل من 5 ملم)، وهكذا فإن كشف هذه النقائل الصغيرة يستبعد المريض من الحاجة لإجراء عملية فتح بطن جراحي، كما يسمح بتحري خلوي لسائل البريتوان [6].

ويُعتبر الواسم الورمي CEA أهم واسم ورمي لسرطان المعدة إذ أنه يرتفع في ثلث الحالات لكن دون قيمة تشخيصية كما أنه ذو حساسية منخفضة لكن يمكن زيادتها باستخدامها مع واسمات أخرى مثل (CA19-9) و(CA50)، ومن الواسمات الأخرى كلاً من(B-HCG) و(CA125) [5].

عموماً إن 70% من سرطانات المعدة الباكرة تكون جيدة التمايز في حين تكون 30% منها سيئة التمايز، كما تكون السرطانات الباكرة من النمط المتبارز (آفة نامية للخارج) بينما تكون الأنماط القرحية سيئة التمايز [5].

التصنيف المرحلي: <u>التصنيف المرحلي لكارسينوما المعدة حسب AJCC 8th 2017 (TNM)</u> [9]:

T الورم البدئي	
Tx	لا يمكن تقييم الورم البدئي
T0	لا دليل على وجود الورم البدئي
Tis	كارسينوما في الموقع: ورم في الظهارة الباطنة لا يغزو الصفيحة الخاصة
T1	الورم يغزو الصفيحة الخاصة والمخاطية العضلية أو الطبقة تحت المخاطية T1a: الورم يغزو الصفيحة الخاصة أو الطبقة المخاطية العضلية T1b: الورم يغزو الطبقة تحت المخاطية
T2	الورم يغزو الطبقة العضلية*
T3	الورم يغزو النسيج الضام في الطبقة تحت المصلية دون أن يصل للبريتوان الحشوي أو للأعضاء المجاورة
T4	الورم يغزو الطبقة المصلية (البريتوان الحشوي) أو الأعضاء المجاورة T4a: الورم يغزو الطبقة المصلية (البريتوان الحشوي)** T4b: الورم يغزو الأعضاء المجاورة***

* قد يغزو الورم الطبقة العضلية ويمتد للأربطة المعدية الكولونية أو المعدية الكبدية أو الثرب الكبير أو الصغير ولكن دون أن يخترق البريتوان الحشوي المغطي لهذه البنى عندها يُعتبر الورم T3، أما إذا اخترق البريتوان الحشوي المغطي للثرب أو الأربطة فيُصنف T4.

** تشمل الأعضاء المجاورة للمعدة كلاً من الطحال الكولون المعترض والكبد والحجاب الحاجز والبنكرياس وجدار البطن والكظرين والكلى والأمعاء الدقيقة وخلف البريتوان.

*** لا يُعتبر الغزو في العمق أي للعفج أو المري هو غزو للأعضاء المجاورة ولكنه يُصنف باستخدام عمق أكبر غزو في أي من هذه المواقع.

N العقد الناحية	
Nx	لا يمكن تقييم حالة العقد (كأن تكون قد استؤصلت من قبل للدراسة النسيجية)
N0	لا يوجد نقائل للعقد اللمفاوية (غير مُصابة)
N1	إصابة 1 أو 2 من العقد اللمفاوية الناحية
N2	إصابة 3 إلى 6 من العقد اللمفاوية الناحية
N3	إصابة 7 أو أكثر من العقد اللمفاوية الناحية N3a: إصابة 7 إلى 15 عقدة ناحية N3b: إصابة 16 عقدة أو أكثر من العقد الناحية
M النقائل البعيدة	
M0	لا يوجد نقائل بعيدة
M1	يوجد نقائل بعيدة محددة

التقييم التشريحي\المجموعات الإنذارية [9]:

	cT	cN	M
Stage 0	Tis	N0	M0
Stage I	T1	N0	M0
	T2	N0	M0
Stage IIA	T1	N1, N2, N3	M0
	T2	N1, N2, N3	M0
Stage IIB	T3	N0	M0
	T4a	N0	M0
Stage III	T3	N1, N2, N3	M0
	T4a	N1, N2, N3	M0
Stage IVA	T4b	Any N	M0
Stage IVB	Any T	Any N	M1

الدرجة النسيجية للورم [9]:

Gx	لا يمكن تحديد الدرجة النسيجية
G1	جيد التمايز
G2	متوسط التمايز
G3	سيئ التمايز، غير متمايز

سرطان المعدة و HER-2:

يُعتبر سرطان المعدة الخباثة الأشيع تشخيصاً في كوريا والسبب الثالث المُسبب للوفيات المرتبطة بالسرطان في العالم [1]، وإن نتائج النكس أو الورم البدئي النقائلي لسرطان المعدة تعتبر سيئة عموماً، حيث يصل متوسط البقيا الكلية تقريباً لحوالي 4 أشهر مع أفضل عناية طبية ويمكن أن تصل البقيا إلى 11-12 شهراً بوجود المعالجة الكيماوية التلطيفية [15].

يعتبر HER-2 هو مستقبل بروتين التيروزين كيناز الغشائي الذي ينتمي لعائلة EGFR K على عكس المستقبلات الأخرى في العائلة، فإنه لا يحتوي على رابطة منشطة معروفة ويجب أن يتغاير(heterodimerize) مع EGFR أو HER3 أو HER4 لتحفيز عملية نقل الفسفرة وتنشيط مسارات إشارات PI3K أو MAPK. [16] .

عندما يحدث فرط التعبير عنه (overexpressed) ، يمكن لـ HER2 أن يتجانس(homodimerize) ، مما يؤدي إلى إرسال إشارات غير مترابطة ومستقلة [17]. يختلف وجود فرط التعبير عن HER-2 في سرطان المعدة والمري GE بشكل كبير في الأدب الطبي حيث يتراوح بين 4% حتى 50 % في بعض الدراسات [18] .

وتبين أن أورام المعدة البعيدة وأورام الوصل المريئي المعدي GEJ الأماكن الأقل تواترا لفرط التعبير عن HER-2 [19] . بالإضافة لوجودها بنسب ضئيلة جدا في السرطانات الحرشفية أسفل المري ، لذلك اقتصر إجراءها فقط في السرطانات الغدية adenocarcinoma لأورام أسفل المري والمعدة وخاصة النوع النسيجي المعوي intestinal، على عكس النوع المنتشر diffuse فإن فرط التعبير عن HER-2 غير شائع فيه [20]. إن العلاقة بين فرط تعبير عن HER-2 وإنذار الورم غير واضحة بعد ، ولكن هناك عدة دراسات أشارت الى أنه يرتبط بعامل إنذار سيئ وذلك بسبب سلوك الخلية الورمية العدواني ، والمعدل العالي للنكس [21].

تحديد إيجابية HER2:

يتم إجراء الاختبار بالتلوين المناعي IHC على النسيج لتقييم التعبير البروتيني باستخدام الأجسام المضادة ، أو باستخدام تقييمISH أي تقييم تضخم الجين الورمي وذلك باستخدام الفلوروسنت FISH وهي الطريقة الأشيع التي تعتمد على الوراثة الخلوية حيث ترتبط الجسيمات الموسومة بالفلوروسنت مع تسلسل معين من DNA ، وهناك طرائق أخرى تستخدم جسيمات موسومة بالفضة SISH/ CISH.

يتم تصنيف التعبير البروتيني إلى IHC 0 و1+ و2+ و3+ بناءً على معايير تتضمن كلاً من شدة أخذ التلوين من قبل الخلية والنسبة المئوية أو عدد الخلايا السرطانية التي أظهرت وأخذت هذا التلوين [22].

الدور السريري للعلاجات الموجهة ل HER2 في تدبير سرطان المعدة والمريء الغدي:

في دراسة TOGA (العلاج بالتراستوزوماب مع العلاج الكيميائي في سرطان المعدة المتقدم الإيجابي لـ HER2)، وجد أن حوالي 22% من المرضى الذين يعانون من سرطان المعدة المتقدم لديهم أورام تفرط في التعبير عن HER2. تم اختيار 594 مريضًا مصابًا بسرطان المعدة المتقدم إيجابي HER2 لتلقي العلاج الكيميائي وحده أو العلاج الكيميائي بالإضافة إلى تراستوزوماب.

كان إجمالي البقاء على قيد الحياة مع تراستوزوماب 13.8 شهرًا، مقارنة بـ 11.1 شهرًا في مجموعة العلاج الكيميائي (نسبة الخطر [[HR، 0.74، P = 0.0046) [23]. على الرغم من أن الرقم صغير ، فإن هذا التحسن لمدة 2.7 شهرًا في إجمالي البقيا على قيد الحياة له أهمية سريرية لدى هؤلاء المرضى الذين لديهم إنذار سيئ، و بالإضافة لتأثيره على البقيا الكلية، قام تراستوزوماب بتحسين البقيا الخالية من التطور الورمي (زيادة من 5.2 شهر إلى 6.7 شهر؛ P = 0.002) ومعدل الاستجابة الكلية (زيادة من 34.5% إلى 47%؛ (P) = 0.0017 [23].

التدبير:

- **<u>العلاج الجراحي:</u>**

إن الجراحة هي الخيار الأساسي لعلاج المرضى الذين يعانون من سرطان المعدة الموضعي. يعتبر الهدف الأساسي هو الاستئصال الكامل مع حواف أمان سلبية واسعة وإزالة العقد اللمفاوية حول المعدة وحتى 3 سم من المصلية المعدية (مستوى D1) أما مستوى D2 فتشمل إزالة العقد اللمفاوية المعدية إلى ما بعد 3 سم من حافة المعدة وتوجد العقد المشتملة على طول الشريان المعدي الأيسر والجذع الزلاقي والشريان الكبدي المشترك والشريان الطحالي وسرة الطحال، أما استئصال المستوى D3 فيشمل إزالة العقد اللمفاوية على طول الرباط الكبدي العفجي ورأس البنكرياس وجذر مساريقا الأمعاء الدقيقة. [10]. أما في المرضى الذين لديهم ورم متقدم موضعيا أو نقائلي فالجراحة تلطيفية ليس لها دور سوى في حالات معينة إسعافية كالاختلاطات المهددة للحياة مثل النزف ، أو لتحفيف الأعراض كعلاج تلطيفي مثل الانسداد ، وفي هذه الحالة تكون الجراحة دون تجريف العقد [10].

- **<u>العلاج الجهازي لسرطان المعدة المتقدم والنقائلي :</u>**

➢ **علاج الخط الأول:**

إن المعالجة الجهازية تحسن البقيا الكلية و نوعية الحياة لدى مرضى سرطان المعدة النقائلي والمتقدم موضعياً ، ويفضل اتباع أنماط العلاج الحاوية على نوعين من الأدوية الكيميائية وذلك لأنها أقل سمية ، أما أنماط العلاج الحاوية على ثلاثة أدوية فتقتصر على المرضى الذين يتمتعون بالحالة الأدائية الجيدة وال PS لديهم <2. [11]

تبين أن العلاج المعتمد على الأوكساليبلاتين أدى إلى تحسن كبير في معدل الاستجابة الجزئية، ومعدل تطور المرض ومعدل البقيا الكلية لمدة عام واحد بالمقارنة مع العلاج المعتمد على السيسبلاتين ولذلك، يعتبر الكابيسيتابين والأوكساليبلاتين العلاج المفضل للخط الأول عند المرضى الذين يعانون من سرطانات المعدة المتقدمة والنقائلية. [12]

وأشارت الدراسات أنه يجب إضافة التراستوزوماب trastuzumab إلى العلاج الكيميائي المعتمد على البلاتين في الخط الأول للمرضى إيجابيي HER2 بالإضافة للفلوروبيريميدين (كابسيتابين أو 5-fu).

كما يمكن أيضًا إضافة بيمبروليزوماب Pembrolizumab إلى هذا النظام لعلاج السرطان الغدي إيجابي HER2. [13]

➢ **علاج الخط الثاني:**

ان نظام الخط التاني يعتمد على العلاج في الخط الأول وعلى الحالة الأدائية للمريض، وبشكل عام يعتبر Ramucirumab مع الباكليتاكسيل هو الخيار المفضل ، أما عند المرضى إيجابيي HER2 الذين تلقو التراستوزوماب كخط أول يعتبر دواء Famtrastuzumab deruxtecan-nxki هو الخيار الأفضل في الخط الثاني للعلاج. [14]

Trastuzumab : [4]

وهو جسم مضاد وحيد النسيلة ضد HER2، تمت الموافقة عليه في عام 2010 لعلاج سرطان المعدة النقائلي إيجابي HER2 أو سرطان الوصل المعدي المريئي الغدي GEJ الشكل (5). يتم إعطاؤه بالمشاركة مع أصناف البلاتين (أوكزاليبلاتين أو سيسبلاتين) بالإضافة لمركبات الفلوربيمبدين (كابيسيتابين أو 5-FU) عند المرضى الذين لم يتلقوا علاجًا مسبقًا للمرض النقائلي.

أنماط الجرعات:

- 150 ملغ /عبوة جرعة واحدة

- 440 ملغ / عبوة متعددة الجرعات

يستخدم في سرطان الثدي وسرطان المعدة

في سرطان المعدة النقائلي إيجابي HER2، يعطى وفق الجرعات التالية:

- 8 ملغ/كغ كجرعة تحميل أولية ويعطى وريدياً لمدة 90 دقيقة ثم كجرعة 6 ملغ /كغ كل ثلاثة أسابيع وريديا لمدة بين 30 –90 دقيقة .
- **<u>الأعراض الجانبية وتحديات استخدام التراستوزوماب:</u>**

من التأثيرات الجانبية الشائعة الأعراض الشبيهة بالإنفلونزا (كالحمى، القشعريرة والألم الخفيف) إضافة للإقياء والاسهال [4].

الخطورة القلبية:

إن التوجيهات والدلائل المتبعة لتشخيص وعلاج ومتابعة المرضى المعالجين بالتراستوزوماب الذي نتج عنه خلل في وظائف القلب أمر غير واضح تماما وواسع الاختلاف حول العالم [24]، ولايوجد معايير وتوصيات واضحة للمرضى القلبيين بإمكانية أخذ الدواء أم لا ، ولكن معظم الأطباء يتبعون خطة ذات بنود محددة تنص على المرضى الذين يمنع تلقي التراستوزوماب لديهم وهم : مرضى قصور القلب الاحتقاني ، المرضى الذين لديهم مقذوف البطين الأيسر LVEF أقل من 50% ، مرضى احتشاء العضلة القلبية العابر للجدار، وارتفاع التوتر الشرياني غير المضبوط 100/180 ، ومرضى نقس لتروية القلبية وامراض الصمامات ذات الأعراض السريرية الهامة ، واضطرابات النظم القلبية شديدة الخطورة [23] .

أما بالنسبة لمراقبة مرضى سرطان المعدة أو الثدي الذين يتلقون علاج التراستوزوماب فيوصى ب المراقبة كل 3 أشهر عبر اجراء ايكو قلب عبر جدار الصدر ، أو تصوير البطين بالنظائر المشعة MUGA . فإذا نقص ال LVEF أكثر من 10% من الرقم الأساسي قبل العلاج أو أصبح أقل من 50% فيجب إيقاف العلاج بالتراستوزوماب فورا وإجراء باقي الدراسات القلبية [25].

تكمن الخطورة القلبية لدواء التراستوزوماب خلال أول 6 أشهر من العلاج وهي نادرة جدا في ال 6 أشهر اللاحقة أو بعد العلاج لذلك فإن المراقبة تصبح أقل تواترا مع تقدم المدة الزمنية [26].

السمية الرئوية

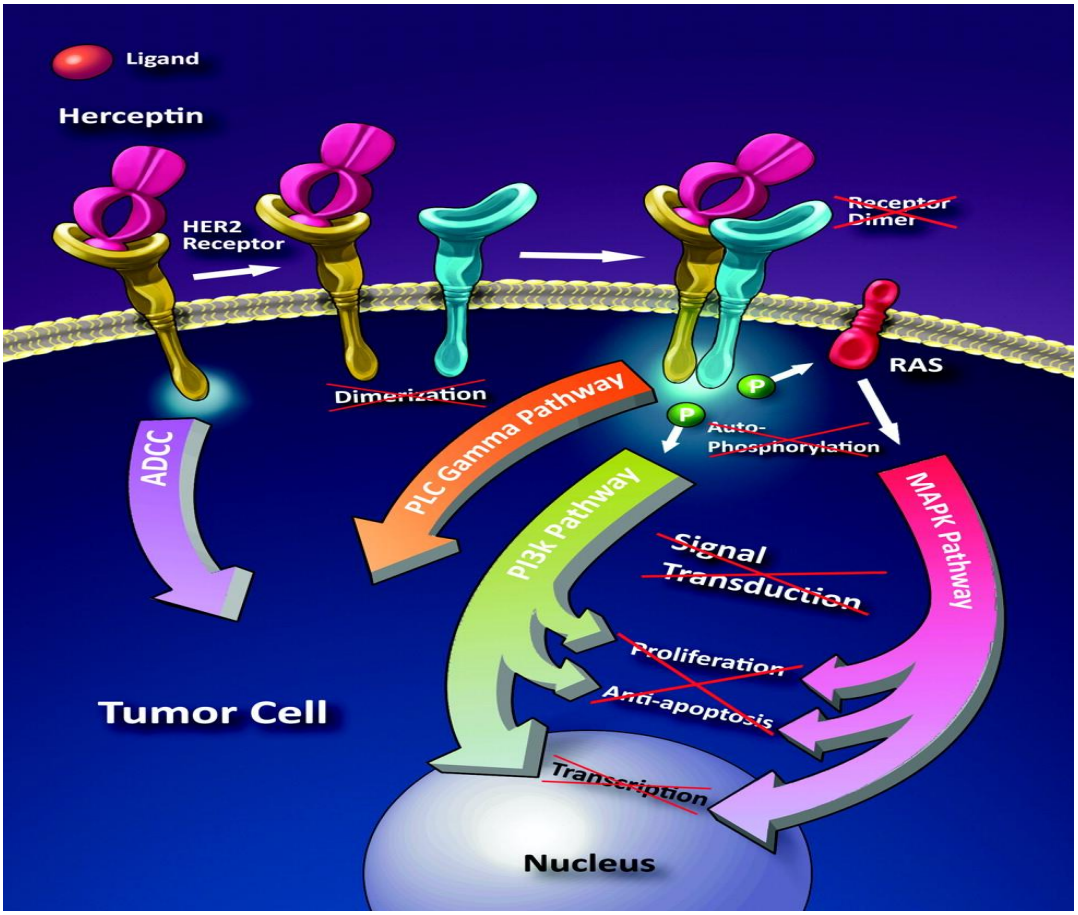
يمكن أن يؤدي العلاج إلى تسمم رئوي يشمل ضيق التنفس، والتهاب الرئة الخلالي، والارتشاح الرئوي، والانصباب الجنبي، والوذمة الرئوية غير القلبية، والقصور الرئوي ونقص الأكسجة، ومتلازمة الضائقة التنفسية الحادة، والتليف الرئوي.

يبدو أن المرضى الذين يعانون من مرض رئوي خلالي عرضي أو الذين يعانون من ورم منتشر في الرئتين يسبب زلة تنفسية أثناء الراحة،تظهر لديهم أعراض السمية الرئوية أكثر [27] .

تفاعلات فرط التحسس :

تتكون تفاعلات فرط التحسس أثناء التسريب من مجموعة أعراض تتميز بالحمى والقشعريرة، وفي بعض الأحيان تشمل الغثيان والقيء والألم (في بعض الحالات في مواقع الورم)، والصداع، والدوخة، وضيق التنفس، وانخفاض ضغط الدم، والطفح الجلدي، والوهن، عندها يجب وقف التسريب في جميع المرضى الذين يعانون من ضيق التنفس، وانخفاض ضغط الدم السريري، وإعطاء العلاج الطبي (الذي قد يشمل الإبينفرين، والكورتيكوستيرويدات، والديفينهيدرامين، وموسعات القصبات الهوائية، والأكسجين) ثم يجب تقييم المرضى ومراقبتهم بعناية حتى تزول كل العلامات والأعراض التحسسية قبل النظر في مكانية إعادة الدواء [27] .

وأخيراً يُمثل العلاج باستخدام التراستوزوماب لدى مرضى سرطان المعدة النقائلي علاجاً واعداً في تحسين البقيا ونوعية الحياة إلا أن المزيد من الدراسات لاتزال مطلوبة لتأكيد دوره وتأثيراته المختلفة.



الشكل (5): آلية تأثير التراستوزوماب على الخلية الورمية [4]

الدراسات المرجعية في الأدب الطبي :

1. Basal FB, Karacin C, Bilgetekin I, et al Response to Trastuzumab Treatment and Number of Cycles ?n Her2-Positive Metastatic Gastric Cancer Survival. J Coll Physicians Surg Pak 2020; 30(12):1279-1284.

كان متوسط البقيا الكلية mOS في الدراسة التركية حوالي 15.7 شهراً، ومتوسط البقيا الخالية من التطور الورمي (PFS) حوالي 11.11 شهراً، وتبين ارتفاع هذه النسبة بشكل واضح عند المرضى الذين حققوا استجابة كاملة أو جزئية لإضافة التراستوزوماب للعلاج أيضاً تتعلق هذه النسبة بعدد دورات التراستوزوماب الذي تلقاها المريض، حيث تبينت أهميتها عند الذين تلقوا 10 دورات وأكثر وبدراسة المرضى الذين أبدوا ثباتية الورم للعلاج كانت نسبة خطر الوفاة 3.1، وكانت اقل بحوالي 0.44 عند الذين تلقوا أكثر من 10 دورات.

2. Kim, T. H., Do Cho, H., Choi, Y. W., et al (2021). Trastuzumab-based palliative chemotherapy for HER2-positive gastric cancer: a single-center real-world data. BMC cancer, 21(1), 325.

خلال متابعة المرضى لمدة تُقدر بحوالي 18.8 شهراً في دراسة كورية، كان متوسط البقيا الكلية حوالي 12.8 شهراً ومتوسط البقيا الخالية من التطور الورمي 6.9 شهراً وكان معدل الاستجابة 64%، وبينت هذه الدراسة أن الحالة الأدائية PS للمريض ووجود حبن غزير الكمية من عوامل سوء الإنذار وتبين أهمية الاستئصال الجراحي في زيادة البقيا قبل أو بعد العلاج الكيميائي حيث بلغت 30.8 شهراً عند 5 مرضى خضعوا للجراحة التحويلية.

3. Topcu, A., Atci, M. M., Secmeler, S., et al (2021). Efficacy of trastuzumab and potential risk factors on survival in patients with HER2-positive metastatic gastric cancer. Future oncology (London, England), 17(31), 4157–4169.

بتحليل بيانات 138 مريضاً في الدراسة التركية كان متوسط البقيا الكلي 16 شهراً والبقيا الخالية من التقدم الورمي 10.2 شهراً، وحققت استجابة سريرية عند 79% من المرضى وتم تحديد عدة عوامل خطر منها الحالة الأدائية للمريض ودرجة الورم النسيجية ووجود أكثر من أربع آفات نقائلية.

4. Rivera, F., Romero, C., Jimenez-Fonseca, et al, (2019). Phase II study to evaluate the efficacy of Trastuzumab in combination with Capecitabine and Oxaliplatin in first-line treatment of HER2-positive advanced gastric cancer: HERXO trial. Cancer chemotherapy and pharmacology, 83(6), 1175–1181.

تم دراسة 45 مريضاً من عدة مستشفيات في اسبانيا كان متوسط أعمارهم 65 سنة، و82% من الذكور وتمت متابعتهم خلال 13.7 شهراً وكان متوسط البقاء PFS حوالي 7.1 شهراً وOS المرض 31% وكان 44.4% من المرضى يُعانون من أعراض جانبية درجة ثالثة أو أكثر أشيعها الاسهال بنسبة 26.6% وطور مريضين فقط سوء وظيفة انقباضية في البطين الأيسر.

الباب الثاني

الدراسة العملية

الفصل الأول

المواد وطرائق البحث

المقدمة:

يُعد سرطان المعدة في المرتبة الخامسة من حيث الشيوع وفي المرتبة الثالثة من حيث عدد الوفيات الناجمة عنه [5]، وتتفاوت معدلات الحدوث بشكل كبير على امتداد المناطق الجغرافية حيث تكون مرتفعة بشكل ملحوظ في شرق آسيا، أمريكا الوسطى، وشرقي أوربا، وتُعد الصين الدولة الأكثر شيوعاً من حيث تشخيص سرطان المعدة، كما يتميز بارتفاع نسبة الإصابة لدى الذكور بشكل كبر مقارنة بالإناث [6].

له عدة أنواع نسيجية، ويشكل النوع الغدي حوالي 90–95% من سرطانات المعدة [2]، ويُصنف حسب الموقع التشريحي للمعدة (في القسم القريب\في الفؤاد، في القسم البعيد\ليس في الفؤاد)، ومن الجدير بالذكر أن أورام المعدة تشتمل على أورام الوصل المريئي المعدي التي تمتد أكثر أو يساوي 2 سم في المعدة القريبة والتي أقل من ذلك تُصنف ضمن أورام المري وذلك حسب النسخة الثامنة لتصنيف اللجنة الأمريكية لمكافحة السرطان (AJCC) [28].

ويُقسم نسيجياً حسب نظام لورين لنوعين: السرطان الغدي المعوي وهو النمط الأشيع ويتميز بأنه جيد التمايز، أفضل إنذاراً، يرتبط مع التهاب المعدة الضموري بشكل واضح وتلعب جرثومة الملتوية البوابية دوراً مهماً في تطوره وليس له أي ارتباط وراثي أو بالقصة العائلية فالعوامل البيئية والمحيطة هي الأهم في إحداثه. [2] .

أما النمط الثاني فهو النمط المنتشر ويتميز بأنه سيئ التمايز حيث تنتشر خلاياه وترتشح ضمن النسيج وهذا يُقلل إمكانية الوصول لحواف جراحية سليمة عند الاستئصال فهو سيئ الإنذار ويرتبط بالعوامل الوراثية مثل (E-Cadherin) ويميل لإصابة الأعمار الصغيرة. [2]

وهناك نوع ثالث تم تحديده عام 2013 من قبل Lei et al أُطلق عليه اسم النوع الاستقلابي أو المختلط (metabolic) ويتميز بحساسيته لدواء 5–فلوروبوراسيل (5-FU) [8].

بشكل عام إنذار سرطان المعدة سيئ، ويتعلق بالدرجة الأولى بمرحلة الورم عند التشخيص حيث اختلفت البقيا لمدة 5 سنوات بشكل كبير بين المراحل فكانت 69.5% في الورم الموضع و32% في الورم المتقدم موضعياً و5.5% في المرض الانتقالي، وسرطان المعدة النقائلي غير قابل للشفاء والعلاج يهدف لتخفيف الأعراض وإطالة البقيا مع نوعية حياة جيدة، وحتى الآن لا يوجد نظام عالمي موحد لعلاجه، وبسبب التطور الورمي السريع ونقص الاستجابة للعلاج والسمية المتعلقة بمختلف الأدوية الكيميائية المستخدمة فكان التوجه نحو الدراسات الجينية والجزيئية.

من أشيع الاختلافات الجينية لدى هؤلاء المرضى هو فرط التعبير البروتيني أو التضخيم في مستقبل عامل النمو البشروي البشري 2 (HER-2) [8]، حيث بلغت نسبته وسطياً 20% في سرطان المعدة، يُشكل في النمط الغدي المعوي حوالي 33% وبالمقابل في النمط المنتشر والمختلط حوالي 8%، ويشيع في أورام الوصل المريئي المعدي أكثر من أورام المعدة البعيدة بنسبة 33% لـ 20% على التوالي، ومازالت الأهمية التنبؤية لإيجابية HER-2 في سرطان المعدة محط جدل، وبعض الدراسات أكدت أنها مرتبطة بسوء الإنذار وبعضها الآخر خالف هذه النتيجة. [15] .

ينتمي HER-2 إلى عائلة EGFR من الغشاء مستقبلات التيروزين كيناز، وظيفته الأساسية تتجلى في نمو الخلايا وتمايزها وإطالة حياة الخلية وحسب عدة دراسات فهذه الأورام تكون أكثر عدوانية وبالتالي لها إنذار أسوأ من الأورام سلبية هذا المستقبل [21].

التراستوزوماب هو جسم مضاد وحيد النسيلة يستهدف المستقبل البروتيني HER-2 الموجود على سطح الخلية الورمية وبالتالي يُثبط النمو الورمي وتكوّن الأوعية الدموية ويُحرض الموت الخلوي المبرمج، لذا كانت إضافة التراستوزوماب إلى أنظمة العلاج الكيميائي خيار واعد للمرض النقائلي إيجابي HER-2.

وفي 2009 كانت TOGA أول دراسة معشاة واسعة النطاق Phase III، قيمت إضافة التراستوزوماب للعلاج الكيميائي المعتمد على البلاتين كخط أول في مرضى سرطان المعدة النقائلي إيجابي HER-2، ولكن تفاوت معدلات الاستجابة بشكل ملحوظ بين المرضى حسب الدراسات المتعددة من 47% إلى 68%. [23]

وبناءً على هذه الدراسة ودراسات أخرى يوصى بإجراء اختبار HER-2 لجميع مرضى سرطان المعدة النقائلي وذلك حسب الجمعية الأميركية لأطباء التشريح المرضي CAP، والجمعية الأميركية لعلم الأورام السريري ASCO، ويتم تقييمه حسب آخر الدراسات بالاعتماد على التلوينات المناعية الكيميائية IHC، وإن لزم إجراء ISH التي تحدد شدة التلوين ونسبة الخلايا السرطانية التي تلقت التلوين، لذلك لابد من تقييم هذه الاستجابة لدى عينة من المرضى في مشفى البيروني الجامعي في الجمهورية العربية السورية.

❖ هدف البحث:

الهدف الرئيسي:

تحديد معدل الاستجابة عند مرضى سرطان المعدة المتقدم والنقائلي إيجابي HER-2 الذين تلقوا دواء التراستوزوماب مع المعالجة الكيميائية.

الأهداف الثانوية:

تقييم عوامل الخطورة المؤثرة على الاستجابة والبقيا وتقييم فعالية إضافة التراستوزوماب على البقيا الخالية من التطور الورمي.

❖ أهمية البحث:

هذه الدراسة الأولى من نوعها في سوريا ، حيث يعتبر سرطان المعدة سيئ الإنذار نتيجة التشخيص في مراحل متأخرة ونتيجة التأثيرات الجانبية للعلاجات المختلفة، لذلك لعبت المعالجة الهدفية دوراً فعالاً في تحسين البقيا ونوعية الحياة لهؤلاء المرضى وبالتالي تحسين الإنذار وفتح آفاق جديدة لمزيد من الدراسات حول الخطوط العلاجية التالية لسرطان المعدة النقائلي.

منهج الدراسة :

دراسة تحليلة حشدية راجعة على مرضى سرطان المعدة المتقدم إيجابي HER-2

خطة العمل بالبحث:

تم التعرف على مرضى سرطان المعدة من خلال العودة لأضابير وملفات المرضى المراجعين في عيادة الهضم في مشفى البيروني الجامعي خلال الفترة الممتدة من 2020\1\1 ولغاية 2022\12\31 في وحدة الهضم في مشفى البيروني، وتمت دراسة ما يلي:

- تحديد مرحلة الورم حسب معيار التقييم المرحلي لأورام المعدة TNM حسب نتائج الطبقي المحوري للصدر والبطن والحوض وومضان العظام والرنين المغناطيسي للدماغ أو حسب صورة الصدر البسيطة مع إيكو البطن وحسب الخزعات النسيجية واختيار المرضى النقائليين كما تم تحديد مكان النقائل.
- تسجيل النمط النسيجي والدرجة النسيجية لسرطان المعدة لكل حالة من خلال نتيجة التشريح المرضي للخزعات المأخوذة بالتنظير الهضمي العلوي.
- تسجيل حالة مستقبل عامل النمو البشروي البشري 2 (HER-2) بالاعتماد على التلوينات المناعية الكيميائية IHC، وإن لزم إجراء ISH من خلال التشريح المرضي للخزعات.
- معرفة وتسجيل المرضى الذين تلقوا تراستوزوماب كخط أول للعلاج مع تسجيل العلاج الكيميائي المشارك لأول مرة أو بعد النكس.
- معرفة المرضى إيجابي HER-2 الذين لم يتلقو التراستوزوماب وتسجيل العلاج الكيميائي لأول مرة أو بعد النكس.
- معرفة وتسجيل نسبة استجابة الورم للعلاج بعد 3 أشهر من العلاج ثم بعد 6 أشهر وبعد 9 أشهر ُم بعد سنة سرسريا وشعاعياً (باستخدام الطبقي المحوري) ومخبرياً من خلال تحاليل الواسمات الورمية.

- معرفة وتسجيل البقيا الخالية من التطور الورمي وهو الفترة الممتدة من بدء العلاج وحتى تاريخ تطور المرض أو حتى تاريخ المراجعة الأخيرة للمرضى غير المتوفيين.
- حساب البقيا الكلية OS والتي هي الفترة الممتدة من بدء العلاج وحتى الوفاة أو حتى تاريخ المتابعة الأخيرة للمرضى الموجودين على قيد الحياة.
- تم تقييم الاستجابة للعلاج وفقاً لإصدار RECIST التي تُقيم في الأورام الصلبة كاستجابة تامة أو جزئية أو مرض ثابت ومستقر.
- تم جمع البيانات وإدخالها باستخدام برنامج Microsoft Office Excel 2013، وإجراء الدراسة الإحصائية بالاختبار الملائم للبيانات المدروسة واعتبار الفارق هام احصائياً عند قيمة P أصغر من 0.05.

استمارة البحث: تم اعتماد استمارة البحث المرفقة مع هيكل البحث لجمع البيانات.

معايير الاستبعاد:

- كل حالة سرطان معدة غير مثبت نسيجياً.
- كل حالة سرطان معدة متقدم (غير جراحي أو نقائلي) لم يُجر له تقييم حالة HER-2.
- كل حالة سرطان معدة متقدم سلبي HER-2
- المرضى الذين تلقوا معالجة أقل من 3 أشهر بالتراستوزوماب.
- وجود سرطان بدئي آخر غير سرطان المعدة

معايير الاشتمال:

- كل حالة سرطان معدة من المرحلة الثالثة أو الرابعة عند التشخيص أو بعد النكس إيجابي ال HER_2 ، تلقى التراستوزوماب بالإضافة للعلاج الكيميائي المشارك ، أو لم يتلق التراستوزوماب بل فقط العلاج الكيميائي .

الفصل الثاني : استبيان البحث

البيانات الشخصية									
رقم الملف في المشفى:			رقم الملف في شعبة الهضم:				تاريخ القبول في المشفى:		
تاريخ الميلاد:			عمر المريض عند التشخيص:			الجنس:	**ذكر**	**أنثى**	
مكان الولادة:		السكن الحالي:			الوضع العائلي **(متزوج، أعزب، متزوج سابقاً)**				
عدد الأولاد عند التشخيص:	التدخين:	**نعم (باكيت\سنة)**	**لا**	تناول الكحول:	**نعم**	**لا**			
الحالة الأدائية عند التشخيص PS:	**0**	**1**	**2**	**3**	**4**				
الوزن:		الطول:			السوابق المرضية:				
السوابق الجراحية:		السوابق الدوائية:			السوابق العائلية:				
الأصل العرقي:	**عربي**	**سرياني**	**تركماني**	**كردي**	**شركسي**	**أوروبي**	**أفريقي**	**غيرها**	
وجود قصة عائلية للسرطان									
نعم (نوعه)				**لا**					
البيانات المتعلقة بسرطان المعدة									
طريقة الحصول على العينة النسيجية:	**تنظير هضمي علوي**					**جراحة**			
	خزعة من نقيلة كبدية					**خزعة من نقائل أخرى**			
موقع الورم:	**معدة (Cardiac)**		**معدة (Noncardiac)**			**وصل معدي مريئي (GEJ)**			
النمط النسيجي للسرطان:	**غدي**					**غير غدي**			
في حال كان غدي هل هو:	**معوي**			**منتشر**			**مختلط**		
وجود خلية (Signet ring cell):	**نعم**					**لا**			
التصنيف المرحلي للورم:	**0**	**1**		**2**		**3**		**4**	
تصنيف حجم الورم T:	**4**	**3**	**2**	**1**	**0**	**X**	**TIS**		
حالة العقد اللمفية N:	**3**	**2**		**1**		**0**		**X**	
حالة النقائل البعيدة M:	**M 1**					**M 0**			
مكان الانتقالات:	**عظم**	**كبد**		**رئة**		**دماغ**		**أخرى**	
عدد أماكن الانتقالات:									
درجة السرطان:	**G3**		**G2**		**G1**		**GX**		
حالة مستقبل HER-2 في حال النقائل:	**سلبي**	**1+**		**2+**		**3+**		**غير مجرى**	
في حال كانت نتيجة HER-2 هي +2 تكون نتيجة CISH/FISH:					**سلبي**			**إيجابي**	
عوامل الخطورة في التشريح المرضي:	**غزو وعائي**			**غزو لمفاوي**			**تنخر**		
وجود حبن ورمي عند التشخيص:	**غزير**		**متوسط**		**قليل**		**لا يوجد**		

التدبير لسرطان المعدة الانتقالي			
العلاج الكيميائي:	**نعم**	**لا**	
نوع العلاج الكيميائي:			
العلاج بالتراستوزوماب:	**نعم**	**لا**	
التقييم الأول: تاريخه:			
طبقي محوري	**إيكو بطن وصورة صدر**	**واسمات ورمية**	
وجود استجابة عند التقييم الأول:	**نعم**	**لا**	
نوع الاستجابة:	**تامة**	**جزئية**	**ثبات**
معدل الاستجابة بعد 3 شهر:			
التقييم الثاني: تاريخه:			
طبقي محوري	**إيكو بطن وصورة صدر**	**واسمات ورمية**	
وجود استجابة عند التقييم الثاني:	**نعم**	**لا**	
نوع الاستجابة:	**تامة**	**جزئية**	**ثبات**
معدل الاستجابة بعد 6 شهر:			
التقييم الثالث: تاريخه:			
طبقي محوري	**إيكو بطن وصورة صدر**	**واسمات ورمية**	
وجود استجابة عند التقييم الثالث:	**نعم**	**لا**	
نوع الاستجابة:	**تامة**	**جزئية**	**ثبات**
معدل الاستجابة بعد 9 أشهر:			
التقييم الرابع: تاريخه:			
طبقي محوري	**إيكو بطن وصورة صدر**	**واسمات ورمية**	
وجود استجابة عند التقييم الرابع:	**نعم**	**لا**	
نوع الاستجابة:	**تامة**	**جزئية**	**ثبات**
معدل الاستجابة بعد سنة:			
معدل الاستجابة الكلي:			
ظهور أي أثر جانبي للمعالجة ودرجته:			
البقيا الخالية من التطور الورمي (بالأشهر):			
البقيا الكلية (بالأشهر):			

الفصل الثالث

النتائج

بلغ عدد حالات الدراسة 75 مريضاً ممن لديه سرطان معدة نقائلي إيجابي HER-2 توزعوا في مجموعتين:

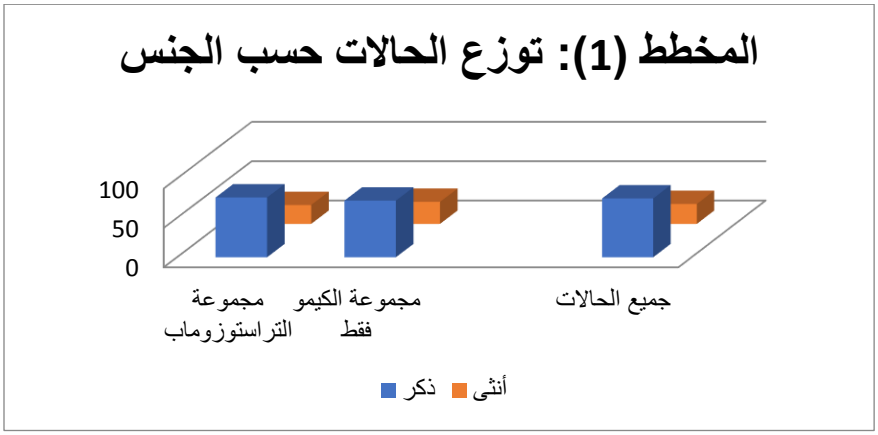
- الأولى وضمت 50 مريضاً أخذوا العلاج الكيميائي إضافة لتطبيق دواء التراستوزوماب.
- الثانية ضمت 25 مريضاً أخذوا العلاج الكيميائي فقط.

وتم توزيع الحالات وتبين أن النتائج وفق مايلي :

1-توزع الحالات حسب الجنس:

عموماً لوحظ غلبة المرضى الذكور المصابين بسرطان معدة نقائلي إيجابي HER-2 حيث بلغت نسبتهم 74.7% مقابل 25.3% للإناث، وكذلك كان الذكور هم الغالبين في كلا مجموعتي الدراسة حيث بلغت نسبتهم 76% في مجموعة التراستوزوماب و72% في مجموعة العلاج الكيميائي فقط الجدول (1) المخطط (1) .

الجدول (1): توزع الحالات حسب الجنس			
الجنس	مجموعة التراستوزوماب	مجموعة العلاج الكيميائي	جميع الحالات
ذكر	38 (76%)	18 (72%)	56 (74.7%)
أنثى	12 (24%)	7 (28%)	19 (25.3%)
المجموع	50 (100%)	25 (100%)	75 (100%)

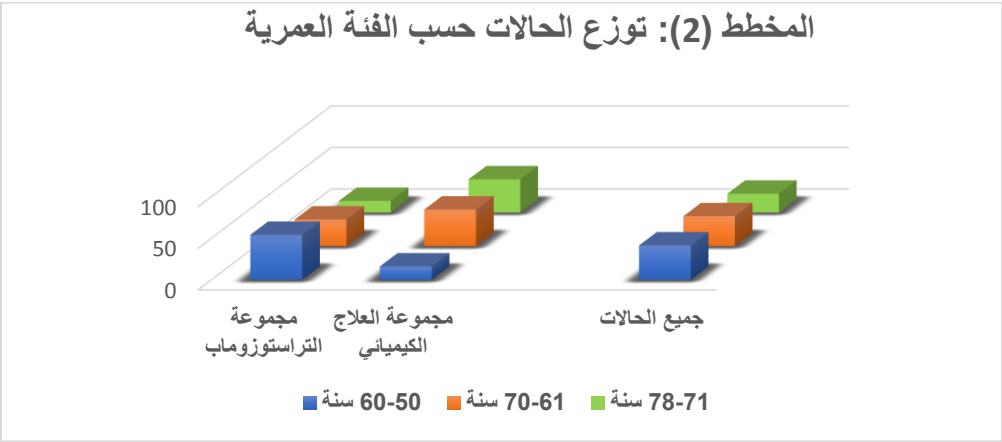


2-توزع الحالات حسب الفئة العمرية:

عموماً تراوحت أعمار مرضى الدراسة بين 50 و78 سنة، وبلغ المتوسط 63.6 سنة، ولدى المقارنة بين مجموعتي الدراسة كان معظم المرضى في مجموعة التراستوزوماب ضمن الفئة (50-60 سنة) بنسبة 54% و32% للفئة (61-70 سنة) وبلغ المتوسط 60.7 سنة، في حين كان معظم المرضى في مجموعة العلاج الكيميائي ضمن الفئة (61-70 سنة) بنسبة 44% والفئة العمرية (71-78 سنة) بنسبة 40% وبلغ المتوسط 66.5 سنة، كما في الجدول (2) المخطط (2).

الجدول (2): توزع الحالات حسب الفئة العمرية			
الفئة العمرية	مجموعة التراستوزوماب	مجموعة العلاج الكيميائي	جميع الحالات
50-60 سنة	27 (54%)	4 (16%)	31 (41.3%)
61-70 سنة	16 (32%)	11 (44%)	27 (36%)
71-78 سنة	7 (14%)	10 (40%)	17 (22.7%)
المجموع	50 (100%)	25 (100%)	75 (100%)
المتوسط (سنة)±SD	60.7±1.9	66.5±2.5	63.6±2.2

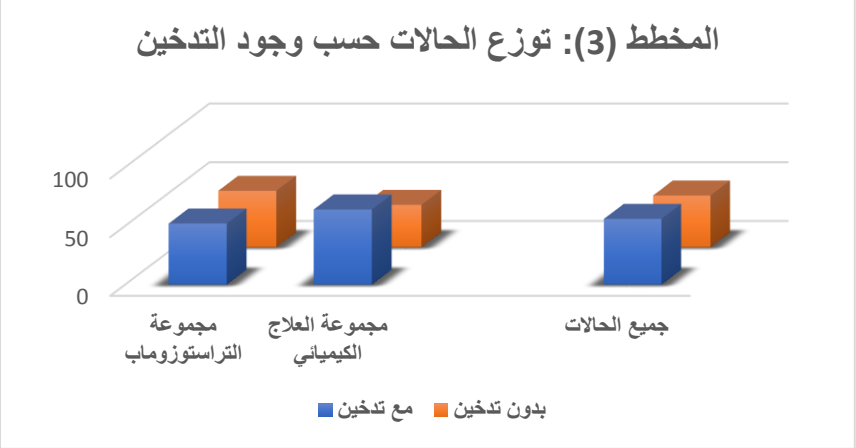
SD:الانحراف المعياري



3-توزع الحالات حسب وجود التدخين:

عموماً كان التدخين موجوداً لدى معظم المرضى بنسبة 56%، وكذلك كان التدخين غالباً لدى المرضى في كلا مجموعتي الدراسة حيث بلغت نسبته 52% في مجموعة التراستوزوماب و64% في مجموعة العلاج الكيميائي. كما في الجدول (3) المخطط (3).

الجدول (3): توزع الحالات حسب وجود التدخين			
وجود التدخين	مجموعة التراستوزوماب	مجموعة العلاج الكيميائي	جميع الحالات
نعم	26 (52%)	16 (64%)	42 (56%)
لا	24 (48%)	9 (36%)	33 (44%)
المجموع	50 (100%)	25 (100%)	75 (100%)

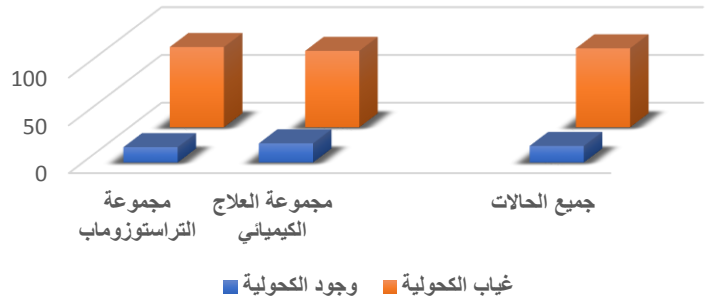


4-توزع الحالات حسب وجود الكحولية:

عموماً بلغت نسبة وجود الكحولية 17.3% من المرضى، وبلغت نسبة وجود الكحولية 16% في مجموعة التراستوزوماب و20% في مجموعة العلاج الكيميائي، كما في الجدول (4) المخطط (4).

الجدول (4): توزع الحالات حسب وجود الكحولية			
وجود الكحولية	مجموعة التراستوزوماب	مجموعة العلاج الكيميائي	جميع الحالات
نعم	8 (16%)	5 (20%)	13 (17.3%)
لا	42 (84%)	20 (80%)	62 (82.7%)
المجموع	50 (100%)	25 (100%)	75 (100%)

المخطط (4): توزع الحالات حسب وجود الكحولية

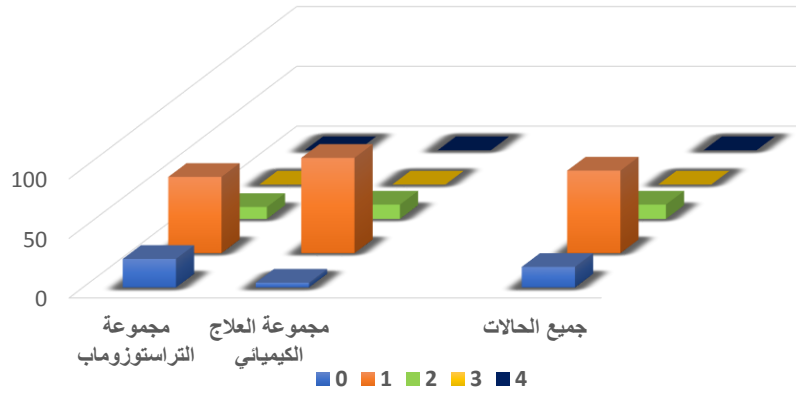


5-توزع الحالات حسب الحالة الأدائية للمرضى:

عموماً بلغت قيمة الحالة الأدائية (1) لدى معظم الحالات وذلك بنسبة 69.3% من المرضى، وكذلك بالنسبة لكلا مجموعتي الدراسة حيث كانت (1) بنسبة 64% في مجموعة التراستوزوماب و80% في مجموعة العلاج الكيميائي ، كما في الجدول (5) المخطط (5).

الجدول (5): توزع الحالات حسب الحالة الأدائية للمرضى			
الحالة الأدائية	مجموعة التراستوزوماب	مجموعة العلاج الكيميائي	جميع الحالات
0	12 (24%)	2 (8%)	14 (18.6%)
1	32 (64%)	20 (80%)	52 (69.3%)
2	6 (12%)	3 (12%)	9 (12%)
3	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)
4	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)
المجموع	50 (100%)	25 (100%)	75 (100%)

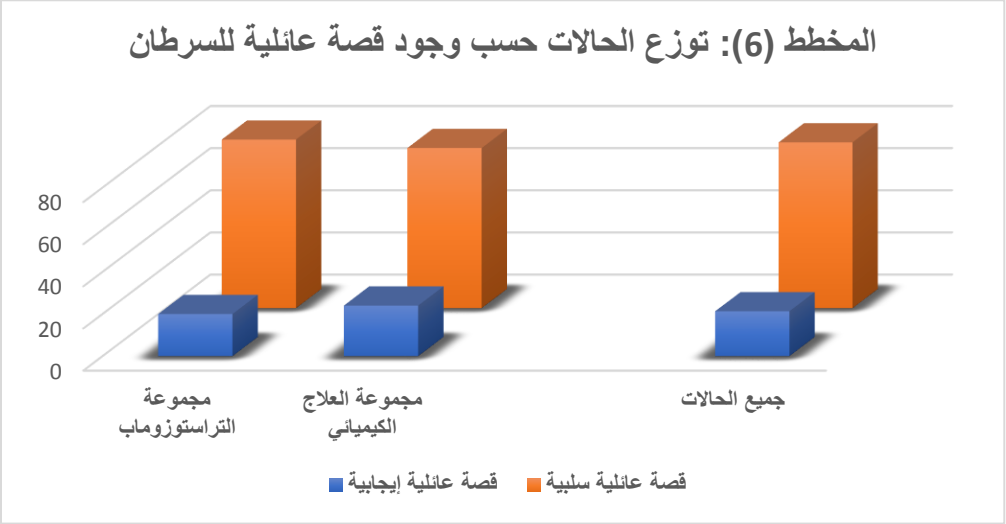
المخطط (5): توزع الحالات حسب الحالة الأدائية للمرضى



6-توزع الحالات حسب وجود قصة عائلية للسرطان:

عموماً بلغت نسبة وجود قصة عائلية إيجابية 21.3% من المرضى، وبلغت نسبة وجودها 20% في مجموعة التراستوزوماب و24% في مجموعة العلاج الكيميائي كما في الجدول (6) المخطط (6).

الجدول (6): توزع الحالات حسب وجود قصة عائلية للسرطان			
وجود قصة عائلية	مجموعة التراستوزوماب	مجموعة العلاج الكيميائي	جميع الحالات
نعم	10 (20%)	6 (24%)	16 (21.3%)
لا	40 (80%)	19 (76%)	59 (78.7%)
المجموع	50 (100%)	25 (100%)	75 (100%)

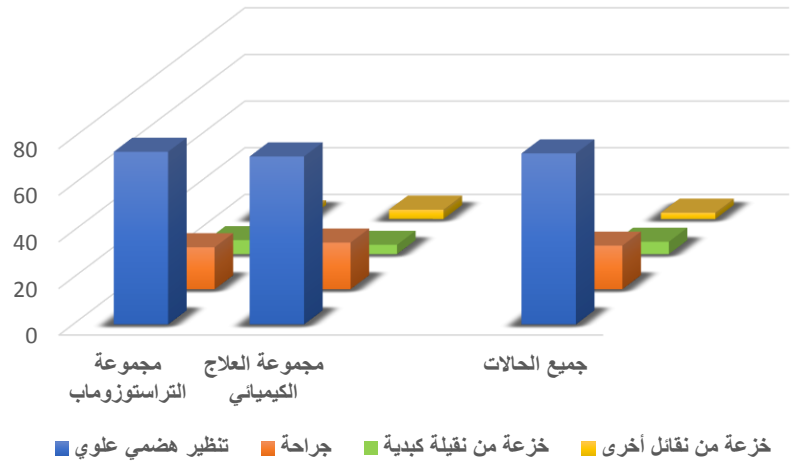


7-توزع الحالات حسب طريقة الحصول على العينة النسيجية للورم:

كان التنظير الهضمي العلوي أشيع طرق الحصول على العينة النسيجية المشخصة للورم حيث بلغت النسبة 73.3% مقابل 18.7% للحصول عليها عبر الجراحة، وبلغت نسبة التنظير الهضمي العلوي في مجموعة التراستوزوماب 74% مقابل 72% في مجموعة العلاج الكيميائي، كما في الجدول (7) المخطط (7).

الجدول (7): توزع الحالات حسب طريقة الحصول على العينة النسيجية للورم			
الحصول على العينة	مجموعة التراستوزوماب	مجموعة العلاج الكيميائي	جميع الحالات
تنظير هضمي علوي	37 (74%)	18 (72%)	55 (73.3%)
جراحة	9 (18%)	5 (20%)	14 (18.7%)
خزعة من نقيلة كبدية	3 (6%)	1 (4%)	4 (5.3%)
خزعة من نقائل أخرى	1 (2%)	1 (4%)	2 (2.7%)
المجموع	50 (100%)	25 (100%)	75 (100%)

المخطط (7): توزع الحالات حسب طريقة الحصول على العينة النسيجية للورم

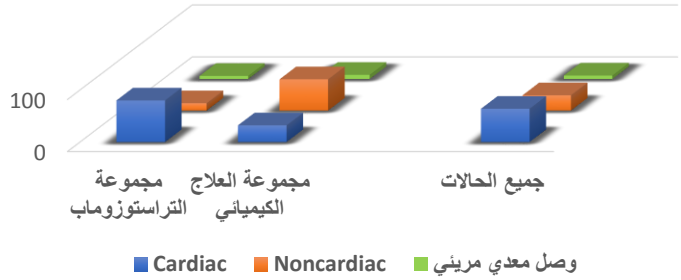


8-توزع الحالات حسب موقع الورم:

عموماً كان توضع الورم في منطقة الفؤاد (Cardiac) هو الأشيع حيث بلغت النسبة 64% مقابل 29.3% للتوضع في باقي مناطق المعدة و6.7% للتوضع في منطقة الوصل المعدي المريئي، وكان توضع الورم في منطقة الفؤاد (Cardiac) هو الأشيع في مجموعة التراستوزوماب 80% في حين كان التوضع في المناطق الأخرى (Noncardiac) هو الأشيع في مجموعة العلاج الكيميائي بنسبة 60%، كما في الجدول (8) المخطط (8).

الجدول (8): توزع الحالات حسب موقع الورم			
موقع الورم	مجموعة التراستوزوماب	مجموعة العلاج الكيميائي	جميع الحالات
معدة فؤاد (Cardiac)	40 (80%)	8 (32%)	48 (64%)
معدة خارج الفؤاد (Noncardiac)	7 (14%)	15 (60%)	22 (29.3%)
وصل معدي مريئي (GEJ)	3 (6%)	2 (8%)	5 (6.7%)
المجموع	50 (100%)	25 (100%)	75 (100%)

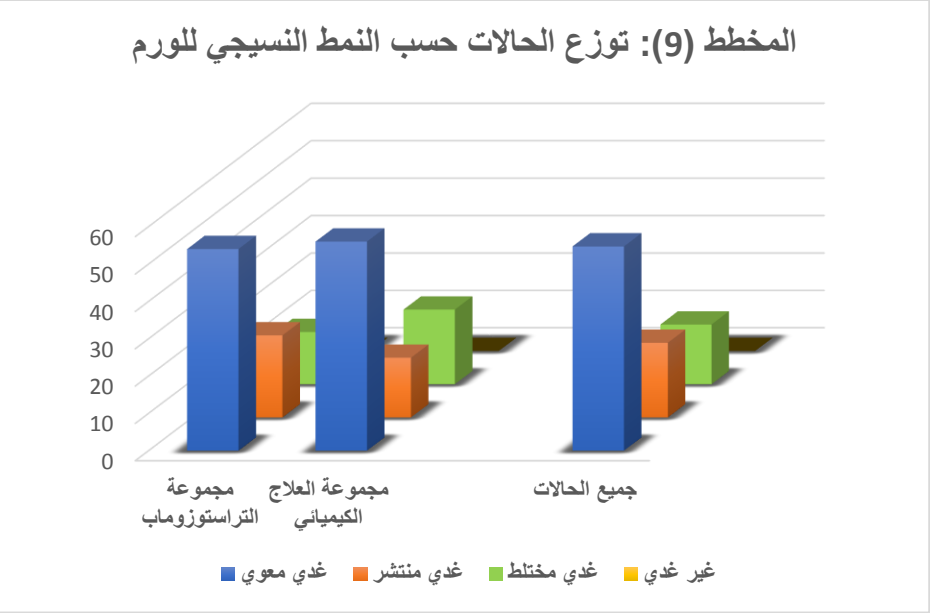
المخطط (8): توزع الحالات حسب موقع الورم



9-توزع الحالات حسب النمط النسيجي للورم:

عموماً لوحظ غلبة النمط الغدي لسرطان المعدة وذلك بنسبة 100% (وكان معظمه من النمط المعوي بنسبة 61%) ولم تسجل أي حالة من النمط غير الغدي، وكذلك كان النمط الغدي المعوي هو الغالب في كلا مجموعتي الدراسة حيث بلغت نسبته 64% في مجموعة التراستوزوماب و56% في مجموعة العلاج الكيميائي، كما في الجدول (9) المخطط (9).

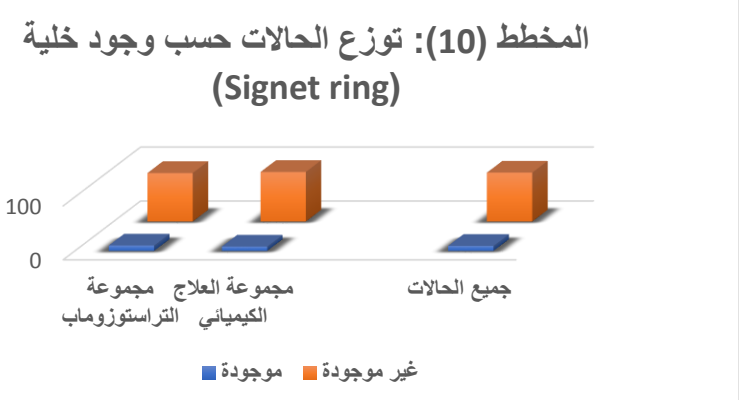
الجدول (9): توزع الحالات حسب النمط النسيجي للورم				
النمط النسيجي		مجموعة التراستوزوماب	مجموعة العلاج الكيميائي	جميع الحالات
غدي N=75 (100%)	معوي	32 (64%)	14 (56%)	46 (61%)
	منتشر	11 (22%)	4 (16%)	15 (20%)
	مختلط	7 (14%)	7 (28%)	14 (18.6%)
غير غدي		0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)
المجموع		50 (100%)	25 (100%)	75 (100%)



10-توزع الحالات حسب وجود خلية (Signet ring):

عموماً بلغت نسبة وجود خلية (Signet ring) 9.3% من المرضى، وبلغت نسبة وجودها 10% في مجموعة التراستوزوماب و8% في مجموعة العلاج الكيميائي، كما في الجدول (10) المخطط (10).

الجدول (10): توزع الحالات حسب وجود خلية (Signet ring)			
خلية (Signet ring)	مجموعة التراستوزوماب	مجموعة العلاج الكيميائي	جميع الحالات
موجودة	5 (10%)	2 (8%)	7 (9.3%)
غير موجودة	45 (90%)	23 (92%)	68 (90.7%)
المجموع	50 (100%)	25 (100%)	75 (100%)

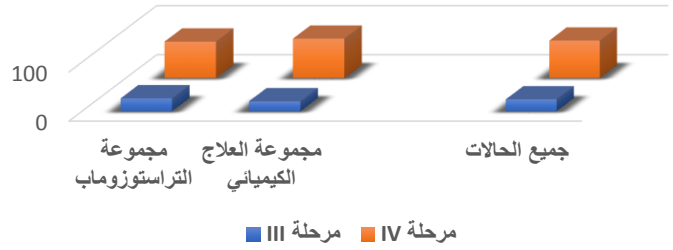


11-توزع الحالات حسب التصنيف المرحلي للورم:

عموماً كان الورم من المرحلة (IV) في معظم الحالات وذلك بنسبة 76% مقابل 24% للحالات ذات المرحلة (III)، وبلغت نسبة المرحلة (IV) في مجموعة التراستوزوماب 74% فيما بلغت 80% في مجموعة العلاج الكيميائي، كما في الجدول (11) المخطط (11).

الجدول (11): توزع الحالات حسب التصنيف المرحلي للورم			
التصنيف المرحلي للورم	مجموعة التراستوزوماب	مجموعة العلاج الكيميائي	جميع الحالات
مرحلة III	13 (26%)	5 (20%)	18 (24%)
مرحلة IV	37 (74%)	20 (80%)	57 (76%)
المجموع	50 (100%)	25 (100%)	75 (100%)

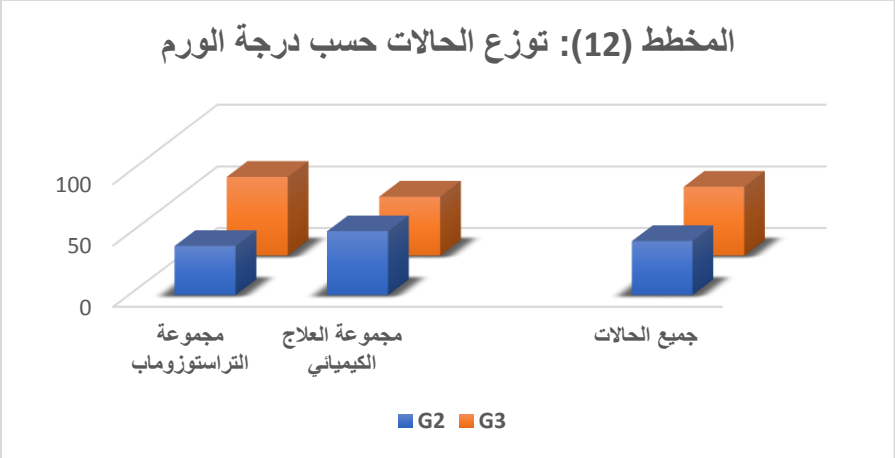
المخطط (11): توزع الحالات حسب التصنيف المرحلي للورم



12-توزع الحالات حسب درجة الورم:

عموماً كان الورم من الدرجة (G3) في معظم الحالات وذلك بنسبة 56% مقابل 44% للحالات ذات الدرجة (G2)، وكانت الدرجة (G3) هي الأشيع في مجموعة التراستوزوماب بنسبة 60% فيما كانت الدرجة (G2) هي الأشيع في مجموعة العلاج الكيميائي وذلك بنسبة 52% من الحالات، كما في الجدول (12) المخطط (12) .

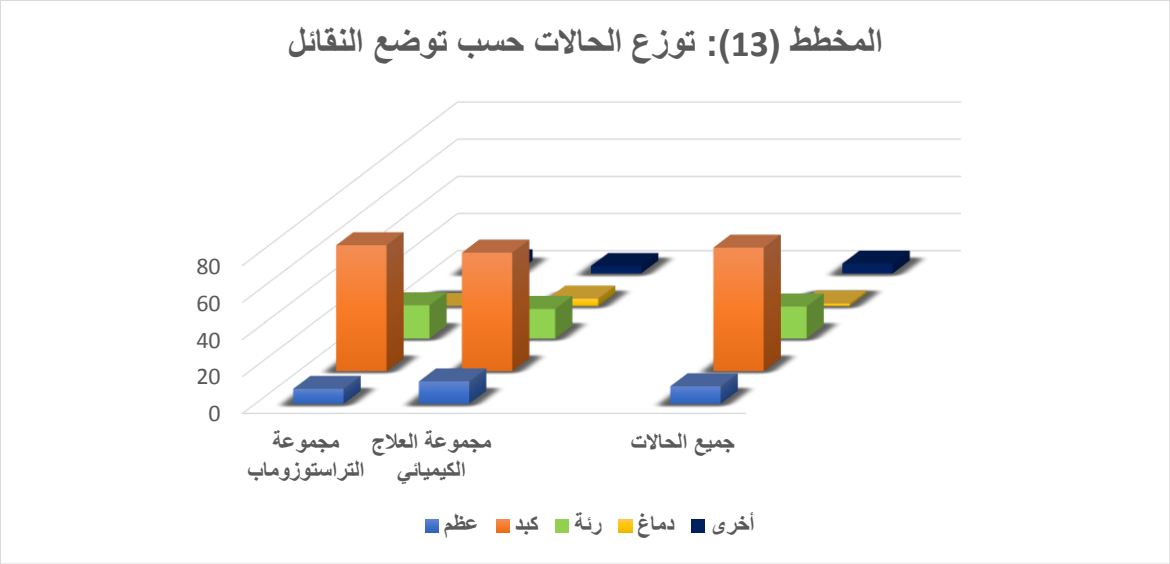
الجدول (12): توزع الحالات حسب درجة الورم			
درجة الورم	مجموعة التراستوزوماب	مجموعة العلاج الكيميائي	جميع الحالات
G2	20 (40%)	13 (52%)	33 (44%)
G3	30 (60%)	12 (48%)	42 (56%)
المجموع	50 (100%)	25 (100%)	75 (100%)



13-توزع الحالات حسب توضع النقائل:

عموماً كانت نقائل الكبد الأشيع لدى المرضى وذلك بنسبة 66.7% تلاها نقائل الرئة بنسبة 17.3% من الحالات، وكذلك بالنسبة لكلا مجموعتي الدراسة حيث كانت نقائل الكبد موجودة بنسبة 68% في مجموعة التراستوزوماب و64% في مجموعة الكيميائي، كما في الجدول (13) المخطط (13).

الجدول (13): توزع الحالات حسب توضع النقائل			
توضع النقائل	مجموعة التراستوزوماب	مجموعة العلاج الكيميائي	جميع الحالات
عظم	4 (8%)	3 (12%)	7 (9.4%)
كبد	34 (68%)	16 (64%)	50 (66.7%)
رئة	9 (18%)	4 (16%)	13 (17.3%)
دماغ	0 (0%)	1 (4%)	1 (1.3%)
أخرى(بريتوان – مساريقا – ثرب ..	3 (6%)	1 (4%)	4 (5.3%)
المجموع	50 (100%)	25 (100%)	75 (100%)

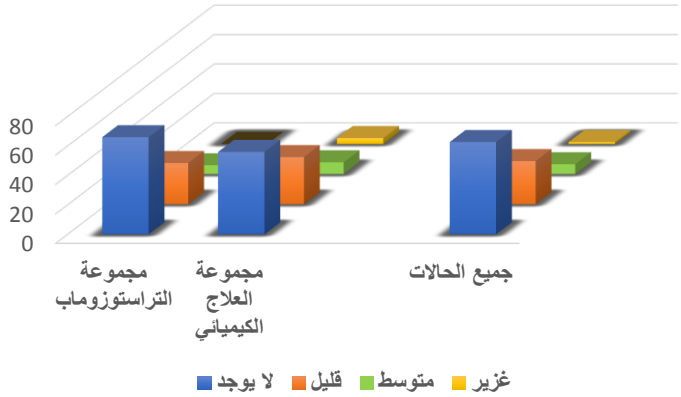


14-توزع الحالات حسب وجود حبن ورمي عند التشخيص:

عموماً غاب الحبن الورمي عن معظم الحالات وذلك بنسبة 62.7% وكان موجوداً بكمية قليلة بنسبة 29.3% وبكمية متوسطة بنسبة 6.7% فيما كان غزير الكمية بنسبة 1.3% من الحالات، وكذلك الأمر في مجموعتي الدراسة حيث كان غائباً في معظم الحالات بنسبة 66% في مجموعة التراستوزوماب ونسبة 56% في مجموعة العلاج الكيميائي، كما في الجدول (14) المخطط (14).

الجدول (14): توزع الحالات حسب وجود حبن ورمي عند التشخيص			
وجود حبن ورمي عند التشخيص	مجموعة التراستوزوماب	مجموعة العلاج الكيميائي	جميع الحالات
غزير	0 (0%)	1 (4%)	1 (1.3%)
متوسط	3 (6%)	2 (8%)	5 (6.7%)
قليل	14 (28%)	8 (32%)	22 (29.3%)
لا يوجد	33 (66%)	14 (56%)	47 (62.7%)
المجموع	50 (100%)	25 (100%)	75 (100%)

المخطط (14): توزع الحالات حسب وجود حبن ورمي عند التشخيص

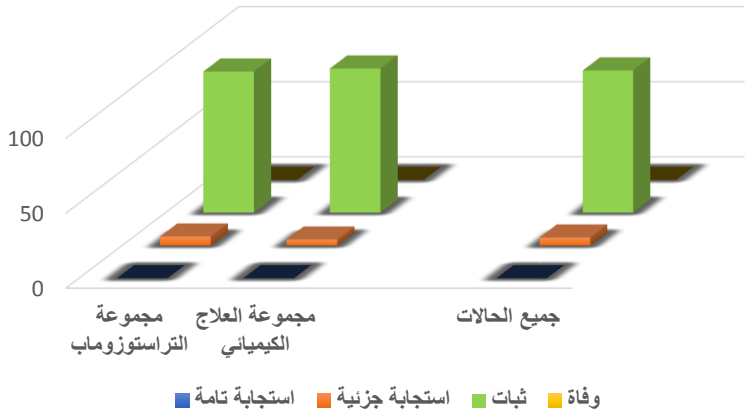


15-توزع النتائج حسب الاستجابة للعلاج خلال التقييم الأول (بعد 3 أشهر):

عموماً لم تحدث استجابة تامة بعد 3 أشهر من المعالجة فيما حدثت استجابة جزئية بنسبة 5.3% وكان هناك ثبات للحالة بنسبة 94.7% ولم تحدث أي حالة وفاة بنسبة 0%، وكانت نسبة الاستجابة الجزئية في مجموعة التراستوزوماب أعلى حيث بلغت 6% مقابل 4% في مجموعة العلاج الكيميائي ، دون وجود فارق إحصائي هام، كما في الجدول (15) المخطط (15).

الجدول (15): توزع النتائج حسب الاستجابة للعلاج خلال التقييم الأول (بعد 3 أشهر)			
الاستجابة للعلاج	مجموعة التراستوزوماب	مجموعة العلاج الكيميائي	جميع الحالات
استجابة تامة	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)
استجابة جزئية	3 (6%)	1 (4%)	4 (5.3%)
ثبات	47 (94%)	24 (96%)	71 (94.7%)
وفاة	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)
المجموع	50 (100%)	25 (100%)	75 (100%)
P-Value	0.93		-

المخطط (15): توزع النتائج حسب الاستجابة للعلاج خلال التقييم الأول (بعد 3 أشهر)

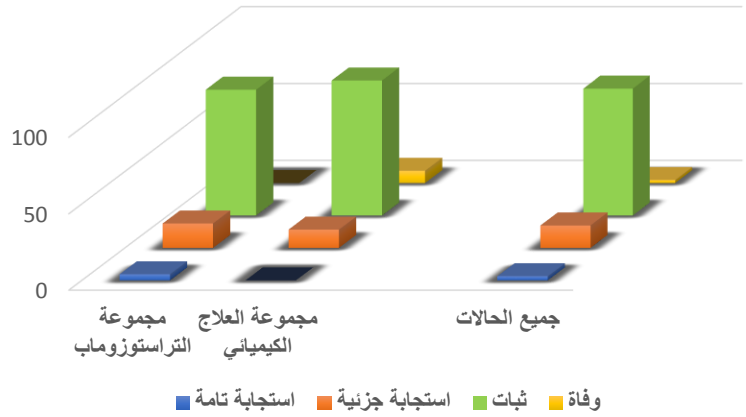


16-توزع النتائج حسب الاستجابة للعلاج خلال التقييم الثاني (بعد 6 أشهر):

عموماً بلغت نسبة حدوث استجابة تامة بعد 6 أشهر من المعالجة 2.7% فيما حدثت استجابة جزئية بنسبة 14.7% وكان هناك ثبات للحالة بنسبة 80.7% وحدثت حالتي وفاة بنسبة 2%، وكانت نسبة الاستجابة التامة والجزئية في مجموعة التراستوزوماب أعلى حيث بلغت 4% و16% مقابل 0% و12% في مجموعة العلاج الكيميائي على الترتيب، دون وجود فارق إحصائي هام، كما في الجدول (16) المخطط (16).

الجدول (16): توزع النتائج حسب الاستجابة للعلاج خلال التقييم الثاني (بعد 6 أشهر)			
الاستجابة للعلاج	مجموعة التراستوزوماب	مجموعة العلاج الكيميائي	جميع الحالات
استجابة تامة	2 (4%)	0 (0%)	2 (2.7%)
استجابة جزئية	8 (16%)	3 (12%)	11 (14.7%)
ثبات	40 (82%)	20 (80%)	60 (80.7%)
وفاة	0 (0%)	2 (8%)	2 (2%)
المجموع	50 (100%)	25 (100%)	75 (100%)
P-Value	0.51		-

المخطط (16): توزع النتائج حسب الاستجابة للعلاج خلال التقييم الثاني (بعد 6 أشهر)

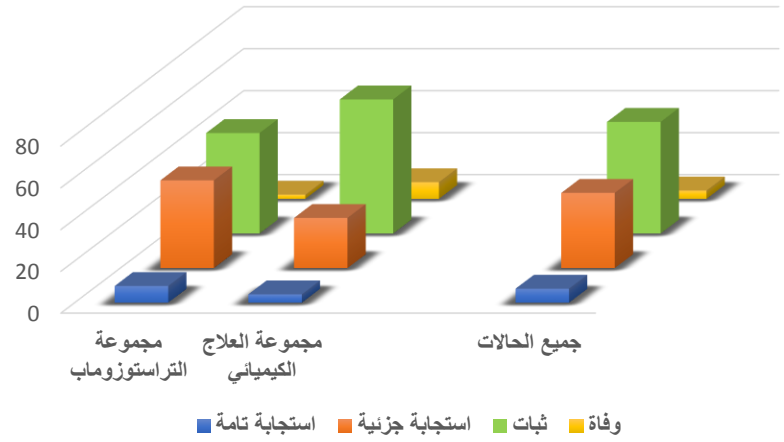


17-توزع النتائج حسب الاستجابة للعلاج خلال التقييم الثالث (بعد 9 أشهر):

عموماً بلغت نسبة حدوث استجابة تامة بعد 9 أشهر من المعالجة 6.7% فيما حدثت استجابة جزئية بنسبة 36% وكان هناك ثبات للحالة بنسبة 53.3% وحدثت الوفاة بنسبة 4%، وكانت نسبة الاستجابة التامة والجزئية في مجموعة التراستوزوماب أعلى حيث بلغت 8% و42% مقابل 4% و24% في مجموعة العلاج الكيميائي على الترتيب، دون وجود فارق إحصائي هام، وبلغت نسبة الوفاة 2% في مجموعة التراستوزوماب مقابل 8% في مجموعة العلاج الكيميائي، دون وجود فارق إحصائي هام، كما في الجدول (17) المخطط (17).

الجدول (17): توزع النتائج حسب الاستجابة للعلاج خلال التقييم الثالث (بعد 9 أشهر)			
الاستجابة للعلاج	مجموعة التراستوزوماب	مجموعة العلاج الكيميائي	جميع الحالات
استجابة تامة	4 (8.2%)	1 (4%)	5 (6.7%)
استجابة جزئية	21 (42.9%)	4 (24%)	25 (36%)
ثبات	24 (48.9%)	16 (64%)	40 (53.3%)
P-Value	0.25		-
وفاة	1 (2%)	2 (8%)	3 (4%)
P-Value	0.24		-

المخطط (17): توزع النتائج حسب الاستجابة للعلاج خلال التقييم الثالث (بعد 9 أشهر)

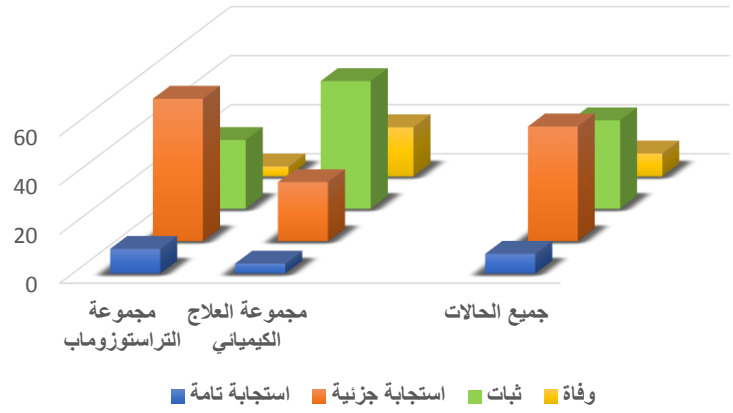


18-توزع النتائج حسب الاستجابة النهائية خلال التقييم الرابع (بعد سنة):

عموماً بلغت نسبة حدوث استجابة تامة بعد سنة من المعالجة 8% فيما حدثت استجابة جزئية بنسبة 46.7% وكان هناك ثبات للحالة بنسبة 36% وحدثت الوفاة بنسبة 9.3%، وكانت نسبة الاستجابة التامة والجزئية في مجموعة التراستوزوماب أعلى حيث بلغت 10% و85% مقابل 4% و24% في مجموعة العلاج الكيميائي على الترتيب، مع وجود فارق إحصائي هام، وبلغت نسبة الوفاة 4% في مجموعة التراستوزوماب مقابل 20% في مجموعة العلاج الكيميائي، مع وجود فارق إحصائي هام، كما في الجدول (18) المخطط (18).

الجدول (18): توزع النتائج حسب الاستجابة النهائية خلال التقييم الرابع (بعد سنة)			
الاستجابة للعلاج	مجموعة التراستوزوماب	مجموعة العلاج الكيميائي	جميع الحالات
استجابة تامة	4 (10%)	1 (4%)	5 (8%)
استجابة جزئية	29 (58%)	6 (24%)	35 (46.7%)
ثبات	14 (28%)	11 (52%)	25 (36%)
P-Value	0.022		-
وفاة	2 (4%)	5 (20%)	7 (9.3%)
P-Value	0.041		-

المخطط (18): توزع النتائج حسب الاستجابة النهائية خلال التقييم الرابع (بعد سنة)



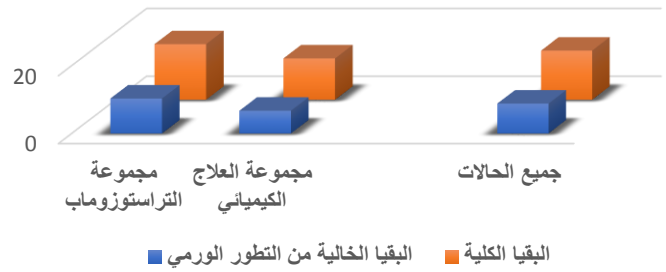
19-توزع النتائج حسب متوسط البقيا الخالية من التطور الورمي والبقيا الكلية:

كان كلاً من متوسط البقيا الخالية من التطور الورمي والبقيا الكلية أعلى في مجموعة التراستوزوماب مقارنة مع مجموعة العلاج الكيميائي ، مع وجود فارق إحصائي هام كما في الجدول (19) المخطط (19).

الجدول (19): توزع النتائج حسب متوسط البقيا الخالية من التطور الورمي والبقيا الكلية

متوسط البقيا الخالية من التطور الورمي (شهر)	مجموعة التراستوزوماب	مجموعة العلاج الكيميائي	جميع الحالات
	10.3±2.2	6.7±2.6	8.8±2.5
P-Value	0.032		-
البقيا الكلية (شهر)	16.4±2.8	12.2±1.7	14.5±2.3
P-Value	0.028		-

المخطط (19): توزع النتائج حسب متوسط البقيا الخالية من التطور الورمي والبقيا الكلية



20-علاقة البقيا الخالية من التطور الورمي والبقيا الكلية بمتغيرات المرضى في مجموعة التراستوزوماب:

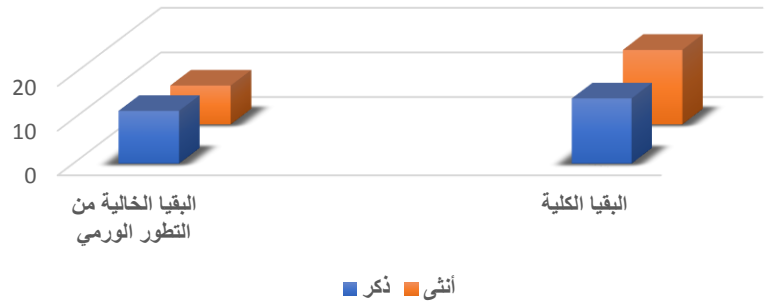
كان متوسط البقيا الخالية من التطور الورمي أعلى عند الذكور مقارنة مع الإناث في مجموعة التراستوزوماب، دون وجود فارق إحصائي هام، في حين كان متوسط البقيا الكلية أعلى عند الإناث مقارنة مع الذكور، دون وجود فارق إحصائي هام. وكان كلاً من متوسط البقيا الخالية من التطور الورمي والبقيا الكلية أعلى عند المرضى الأصغر سناً (65 سنة وأقل) مقارنة مع الأكبر سناً في مجموعة التراستوزوماب، مع وجود فارق إحصائي هام بالنسبة للبقيا الكلية.

وكان كلاً من متوسط البقيا الخالية من التطور الورمي والبقيا الكلية أعلى عند المرضى ذوي الأورام المتوضعة في المعدة (Non-cardiac) مقارنة مع باقي المواقع في مجموعة التراستوزوماب، دون وجود فارق إحصائي هام.

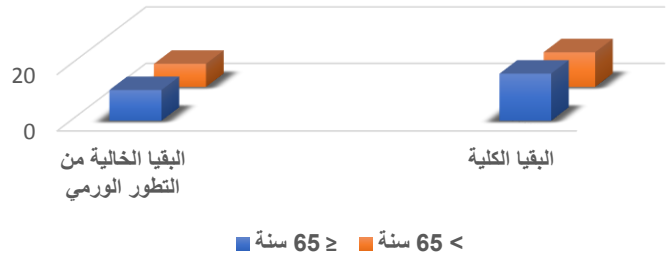
وكان كلاً من متوسط البقيا الخالية من التطور الورمي والبقيا الكلية أعلى عند المرضى ذوي الأورام ذات المرحلة الورمية الأقل مقارنة مع المرضى ذوي المرحلة الأعلى في مجموعة التراستوزوماب، مع وجود فارق إحصائي هام، كما في الجدول (20) المخطط (20).

الجدول (20): علاقة البقيا الخالية من التطور الورمي والبقيا الكلية بمتغيرات المرضى			
المتغير		مجموعة التراستوزوماب	
		البقيا الخالية من التطور الورمي (شهر)	البقيا الكلية (شهر)
الجنس	ذكر	11.8±1.2	14.6±1.74
	أنثى	8.7±0.8	16.7±1.16
P-Value		0.092	0.11
العمر (سنة)	≥ 65	10.9±2.3	16.7±2.8
	< 65	8.2±1.6	12.3±2.1
P-Value		0.083	0.044
موقع الورم	(Cardiac)	9.7±1.13	15.4±1.4
	(Noncardiac)	11.5±0.97	17.3±1.5
	(GEJ)	11.2±1.3	15.8±1.1
P-Value		0.28	0.19
مرحلة الورم	مرحلة III	12.1±0.9	17.1±1.6
	مرحلة IV	8.6±1.17	13.6±1.2
P-Value		0.039	0.046

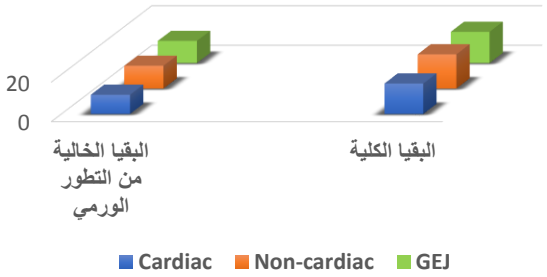
المخطط (20): علاقة البقيا الخالية من التطور الورمي والبقيا الكلية بجنس المرضى



المخطط (21): علاقة البقيا الخالية من التطور الورمي والبقيا الكلية بعمر المرضى



المخطط (22): علاقة البقيا الخالية من التطور الورمي والبقيا الكلية بموقع الورم



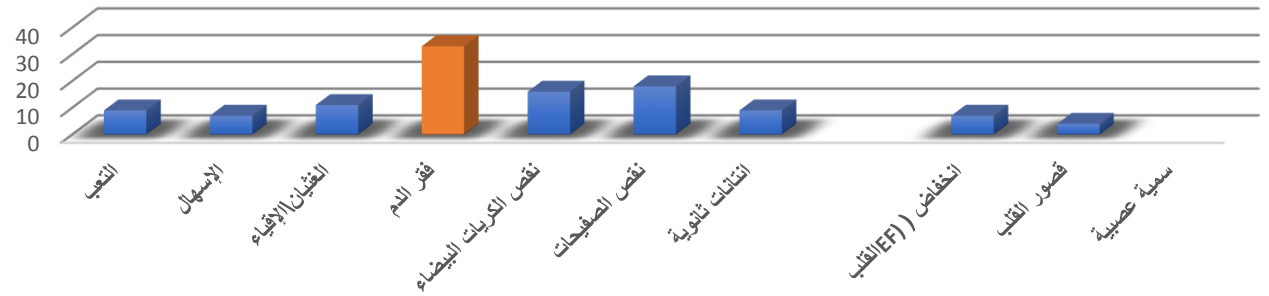
المخطط (23): علاقة البقيا الخالية من التطور الورمي والبقيا الكلية بمرحلة الورم

21-توزع الحالات تبعاً للتأثيرات الجانبية لدى المرضى في مجموعة التراستوزوماب:

كان فقر الدم أشيع التأثيرات الجانبية في مجموعة التراستوزوماب وذلك بنسبة 66%، تلاه نقص الصفيحات بنسبة 42%، ثم نقص الكريات البيضاء (على حساب العدلات) بنسبة 32%، فيما كان الاسهال من أقل التأثيرات الجانبية المشاهدة بنسبة 14% من مجمل الحالات المعالجة بالتراستوزوماب كما في الجدول (21) المخطط (21).

الجدول (21): توزع الحالات تبعاً للتأثيرات الجانبية لدى المرضى في مجموعة التراستوزوماب	
التأثيرات الجانبية	العدد والنسبة
التعب	9 (18%)
الإسهال	7 (14%)
الغثيان\الإقياء	11 (22%)
فقر الدم	33 (66%)
نقص الكريات البيضاء	16 (32%)
نقص الصفيحات	18 (40%)
انتانات ثانوية	9 (20%)
انخفاض القلب EF	7 (14%)
قصور القلب	4 (9%)
السمية العصبية	16 (32%)

المخطط (24): توزع الحالات تبعاً للتأثيرات الجانبية في مجموعة التراستوزوماب



الفصل الرابع

المناقشة وتحليل النتائج

- بلغ عدد حالات الدراسة 75 مريضاً ممن لديه سرطان معدة نقائلي إيجابي HER-2 توزعوا في مجموعتين:
  - ✓ الأولى وضمت 50 مريضاً أخذوا العلاج الكيميائي إضافة لتطبيق دواء التراستوزوماب.
  - ✓ الثانية ضمت 25 مريضاً أخذوا العلاج الكيميائي فقط.
- لوحظ غلبة المرضى الذكور المصابين بسرطان معدة نقائلي إيجابي HER-2 حيث بلغت نسبتهم 74.7% مقابل 25.3% للإناث، وكذلك كان الذكور هم الغالبين في كلا مجموعتي الدراسة حيث بلغت نسبتهم 76% في مجموعة التراستوزوماب و72% في مجموعة العلاج الكيميائي.
- تراوحت أعمار مرضى الدراسة بين 50 و78 سنة، وبلغ المتوسط 63.6 سنة، ولدى المقارنة بين مجموعتي الدراسة كان معظم المرضى في مجموعة التراستوزوماب ضمن الفئة (60–50 سنة) بنسبة 54% و32% للفئة (70–61 سنة) وبلغ المتوسط 60.7 سنة، في حين كان معظم المرضى في مجموعة العلاج الكيميائي ضمن الفئة (70–61 سنة) بنسبة 44% والفئة العمرية (78–71 سنة) بنسبة 40% وبلغ المتوسط 66.5 سنة.
- كان التدخين موجوداً لدى معظم المرضى بنسبة 56%، وكذلك كان التدخين غالباً لدى المرضى في كلا مجموعتي الدراسة حيث بلغت نسبته 52% في مجموعة التراستوزوماب و64% في مجموعة العلاج الكيميائي ، وبلغت نسبة وجود الكحولية 17.3% من المرضى، وبلغت نسبة وجود الكحولية 16% في مجموعة التراستوزوماب و20% في مجموعة العلاج الكيميائي.
- بلغت قيمة الحالة الأدائية (1) لدى معظم الحالات وذلك بنسبة 69.3% من المرضى، وكذلك بالنسبة لكلا مجموعتي الدراسة حيث كانت (1) بنسبة 64% في مجموعة التراستوزوماب و80% في مجموعة العلاج الكيميائي.
- بلغت نسبة وجود قصة عائلية إيجابية 21.3% من المرضى، وبلغت نسبة وجودها 20% في مجموعة التراستوزوماب و24% في مجموعة العلاج الكيميائي.
- كان التنظير الهضمي العلوي أشيع طرق الحصول على العينة النسيجية المشخصة للورم حيث بلغت النسبة 73.3% مقابل 18.7% للحصول عليها عبر الجراحة، وبلغت نسبة التنظير الهضمي العلوي في مجموعة التراستوزوماب 74% مقابل 72% في مجموعة العلاج الكيميائي .

- كان توضع الورم في منطقة الفؤاد (Cardiac) هو الأشيع حيث بلغت النسبة 64% مقابل 29.3% للتوضع في باقي مناطق المعدة و6.7% للتوضع في منطقة الوصل المعدي المريئي، وكان توضع الورم في منطقة الفؤاد (Cardiac) هو الأشيع في مجموعة التراستوزوماب 80% في حين كان التوضع في المناطق الأخرى (Noncardiac) هو الأشيع في مجموعة العلاج الكيميائي بنسبة 60%.
- لوحظ غلبة النمط الغدي لسرطان المعدة وذلك بنسبة 90.7% (وكان معظمه من النمط المعوي بنسبة 54.7%) وبلغت نسبة النمط غير الغدي 9.3% من الحالات، وكذلك كان النمط الغدي المعوي هو الغالب في كلا مجموعتي الدراسة حيث بلغت نسبته 54% في مجموعة التراستوزوماب و56% في مجموعة العلاج الكيميائي، وبلغت نسبة وجود خلية (Signet ring) 9.3% من المرضى، وبلغت نسبة وجودها 10% في مجموعة التراستوزوماب و8% في مجموعة العلاج الكيميائي.
- كان الورم من المرحلة (IV) في معظم الحالات وذلك بنسبة 76% مقابل 24% للحالات ذات المرحلة (III)، وبلغت نسبة المرحلة (IV) في مجموعة التراستوزوماب 74% فيما بلغت 80% في مجموعة العلاج الكيميائي.
- وكان الورم من الدرجة (G3) في معظم الحالات وذلك بنسبة 56% مقابل 44% للحالات ذات الدرجة (G2)، وكانت الدرجة (G3) هي الأشيع في مجموعة التراستوزوماب بنسبة 60% فيما كانت الدرجة (G2) هي الأشيع في مجموعة العلاج الكيميائي وذلك بنسبة 52% من الحالات.
- كانت نقائل الكبد الأشيع لدى المرضى وذلك بنسبة 66.7% تلاها نقائل الرئة بنسبة 17.3% من الحالات، وكذلك بالنسبة لكلا مجموعتي الدراسة حيث كانت نقائل الكبد موجودة بنسبة 68% في مجموعة التراستوزوماب و64% في مجموعة العلاج الكيميائي.
- غاب الحبن الورمي عن معظم الحالات وذلك بنسبة 62.7% وكان موجوداً بكمية قليلة بنسبة 29.3% وبكمية متوسطة بنسبة 6.7% فيما كان غزير الكمية بنسبة 1.3% من الحالات، وكذلك الأمر في مجموعتي الدراسة حيث كان غائباً في معظم الحالات بنسبة 66% في مجموعة التراستوزوماب ونسبة 56% في مجموعة العلاج الكيميائي .
- لم تحدث استجابة تامة بعد 3 أشهر من المعالجة فيما حدثت استجابة جزئية بنسبة 5.3% وكان هناك ثبات للحالة بنسبة 94.7% ولم تحدث أي حالة وفاة بنسبة 0%، وكانت نسبة الاستجابة الجزئية في مجموعة التراستوزوماب أعلى حيث بلغت 6% مقابل 4% في مجموعة العلاج الكيميائي، دون وجود فارق إحصائي هام.
- بلغت نسبة حدوث استجابة تامة بعد 6 أشهر من المعالجة 2.7% فيما حدثت استجابة جزئية بنسبة 14.7% وكان هناك ثبات للحالة بنسبة 82.7% ولم تحدث أي حالة وفاة بنسبة 0%، وكانت نسبة الاستجابة التامة

والجزئية في مجموعة التراستوزوماب أعلى حيث بلغت 4% و16% مقابل 0% و12% في مجموعة العلاج الكيميائي على الترتيب، دون وجود فارق إحصائي هام.

- بلغت نسبة حدوث استجابة تامة بعد 9 أشهر من المعالجة 6.7% فيما حدثت استجابة جزئية بنسبة 36% وكان هناك ثبات للحالة بنسبة 53.3% وحدثت الوفاة بنسبة 4%، وكانت نسبة الاستجابة التامة والجزئية في مجموعة التراستوزوماب أعلى حيث بلغت 8% و42% مقابل 4% و24% في مجموعة العلاج الكيميائي على الترتيب، دون وجود فارق إحصائي هام، وبلغت نسبة الوفاة 2% في مجموعة التراستوزوماب مقابل 8% في مجموعة العلاج الكيميائي، دون وجود فارق إحصائي هام.
- بلغت نسبة حدوث استجابة تامة بعد سنة من المعالجة 8% فيما حدثت استجابة جزئية بنسبة 46.7% وكان هناك ثبات للحالة بنسبة 36% وحدثت الوفاة بنسبة 9.3%، وكانت نسبة الاستجابة التامة والجزئية في مجموعة التراستوزوماب أعلى حيث بلغت 10% و58% مقابل 4% و24% في مجموعة العلاج الكيميائي على الترتيب، مع وجود فارق إحصائي هام، وبلغت نسبة الوفاة 4% في مجموعة التراستوزوماب مقابل 20% في مجموعة العلاج الكيميائي ، مع وجود فارق إحصائي هام.
- كان كلاً من متوسط البقيا الخالية من التطور الورمي والبقيا الكلية أعلى في مجموعة التراستوزوماب مقارنة مع مجموعة العلاج الكيميائي، مع وجود فارق إحصائي هام.
- كان متوسط البقيا الخالية من التطور الورمي أعلى عند الذكور مقارنة مع الإناث في مجموعة التراستوزوماب، دون وجود فارق إحصائي هام، في حين كان متوسط البقيا الكلية أعلى عند الإناث مقارنة مع الذكور، دون وجود فارق إحصائي هام، وكان كلاً من متوسط البقيا الخالية من التطور الورمي والبقيا الكلية أعلى عند المرضى الأصغر سناً (65 سنة وأقل) مقارنة مع الأكبر سناً في مجموعة التراستوزوماب، مع وجود فارق إحصائي هام بالنسبة للبقيا الكلية فقط، وكان كلاً من متوسط البقيا الخالية من التطور الورمي والبقيا الكلية أعلى عند المرضى ذوي الأورام المتوضعة في المعدة (Non-cardiac) مقارنة مع باقي المواقع في مجموعة التراستوزوماب، دون وجود فارق إحصائي هام، وكان كلاً من متوسط البقيا الخالية من التطور الورمي والبقيا الكلية أعلى عند المرضى ذوي الأورام ذات المرحلة الورمية الأقل مقارنة مع المرضى ذوي المرحلة الأعلى في مجموعة التراستوزوماب، مع وجود فارق إحصائي هام.

الفصل الخامس

المقارنة مع الدراسات العالمية

تمت مقارنة دراستنا مع نتائج 3 دراسات عالمية.

الدراسة الأولى: وهي دراسة كورية جنوبية قام بها Tae-Hwan Kim[18] وزملاؤه في كوريا الجنوبية، ونشرت في مجلة BMC Cancer عام 2021 بعنوان:

Trastuzumab-based palliative chemotherapy for HER2-positive gastric cancer: a single-center real-world data

الدراسة الثانية: وهي دراسة تركية قامت بها Fatma Bugdayci Basal[19] وزملاؤها في تركيا، ونشرت في مجلة Journal of the College of Physicians and Surgeons Pakistan عام 2020 بعنوان:

Response to Trastuzumab Treatment and Number of Cycles ın Her2-Positive Metastatic Gastric Cancer Survival

الدراسة الثالثة: وهي دراسة اسبانية قام بها Fernando Rivera[20] وزملاؤه في اسبانيا، ونشرت في مجلة Cancer Chemotherapy and Pharmacology عام 2019 بعنوان:

Phase II study to evaluate the efficacy of Trastuzumab in combination with Capecitabine and Oxaliplatin in first-line treatment of HER2- positive advanced gastric cancer: HERXO trial

1-المقارنة حسب عدد مرضى الدراسة:

كان أكبر عدد للمرضى في دراستنا حيث اشتملت على 75 مريضاً (50 منهم وضعوا على دواء التراستوزوماب إضافة للمعالجة الكيميائية تمت المقارنة معهم)، تلتها دراسة Kim حيث اشتملت على 47 مريضاً، ثم دراسة Fernando التي اشتملت على 45 مريضاً، فيما كانت دراسة Fatma بأقل عدد حيث اشتملت على 33 مريضاً.

الجدول (22): المقارنة حسب عدد مرضى الدراسة				
	دراستنا	Kim	Fatma	Fernando
عدد المرضى	50	47	33	-
المرضى المعالجين ب trastuzumab +XELOX	32			45

2-المقارنة حسب متوسط العمر والجنس:

كان متوسط العمر أعلى في دراسة Fernando حيث بلغ 65 سنة مقابل 62.4 سنة في دراسة Fatma 63.7 سنة في دراستنا و59 سنة في دراسة Kim.

وتشابهت جميع الدراسات من حيث غلبة الإصابة بسرطان المعدة النقائلي لدى الذكور أكثر من الإناث، مع رجحان لدراسة Fernando حيث بلغت نسبة الذكور 82.2% مقابل 81.82% للذكور في دراسة Fatma ونسبة 81% للذكور في دراسة Kim ونسبة 76% للذكور في دراستنا.

الجدول (23): المقارنة حسب متوسط العمر والجنس				
المقارنة حسب	دراستنا	Kim	Fatma	Fernando
متوسط العمر (سنة)	63.7±1.9	59	62.4±10.6	65
الجنس	دراستنا	Kim	Fatma	Fernando
ذكر	38 (76%)	38 (81%)	27 (81.82%)	37 (82.2%)
أنثى	12 (24%)	9 (19%)	6 (18.18%)	8 (17.8%)

3-المقارنة حسب الحالة الأدائية للمرضى:

تشابهت جميع الدراسات من حيث أن الحالة الأدائية كانت (1) لدى معظم المرضى مع رجحان لدراسة Fatma وذلك بنسبة 81.82% مقابل 64% لدراستنا ونسبة 60% لدراسة Kim ونسبة 46.7% لدراسة Fernando.

الجدول (24): المقارنة حسب الحالة الأدائية للمرضى				
الحالة الأدائية	دراستنا	Kim	Fatma	Fernando
0	12 (24%)	12 (25%)	3 (9.09%)	19 (42.2%)
1	32 (64%)	28 (60%)	27 (81.82%)	21 (46.7%)
2	5 (10%)	7 (15%)	3 (9.09%)	5 (11.1%)
3	0 (0%)	–	–	–
4	0 (0%)	–	–	–

4-المقارنة حسب موقع الورم:

تشابهت دراستنا مع دراسة Fatma من حيث أن الورم المعدي كان في منطقة (Cardiac) في معظم الحالات مع رجحان لدراستنا حيث بلغت النسبة 80% مقابل 51.5% لدراسة Fatma، وبلغت نسبة وجود الورم في منطقة الوصل المعدي المريئي 31% في دراسة Fernando مقابل 6% في دراستنا.

الجدول (25): المقارنة حسب موقع الورم				
موقع الورم	دراستنا	Kim	Fatma	Fernando
Cardiac	40 (80%)	–	17 (51.5%)	31 (69%)
Non-cardiac	7 (14%)	–	16 (48.5%)	
وصل معدي مريئي (GEJ)	3 (6%)	–	–	14 (31%)

5-المقارنة حسب المرحلة الورمية:

تشابهت جميع الدراسات من حيث أن المرحلة الورمية كانت (IV) لدى معظم المرضى مع رجحان لدراسة Kim وذلك بنسبة 100% مقابل 87.9% في دراسة Fatma ونسبة 74% في دراستنا.

الجدول (26): المقارنة حسب المرحلة الورمية				
المرحلة الورمية	دراستنا	Kim	Fatma	Fernando
مرحلة III	13 (26%)	0 (0%)	4 (12.1%)	-
مرحلة IV	37 (74%)	47 (100%)	29 (87.9%)	-

6-المقارنة حسب النمط الورمي:

تشابهت جميع الدراسات أن النمط الورمي الغدي كان الأشيع لدى معظم المرضى مع رجحان لدراستنا بنسبة 100%.

الجدول (27): المقارنة حسب النمط الورمي				
النمط الورمي	دراستنا	Kim	Fatma	Fernando
غدي	75 (100%)	43 (91%)	30 (90.9%)	33 (73.3%)
غير ذلك	0 (0%)	4 (9%)	3 (9.1%)	12 (26.7%)
وجود خلية (Signet ring)	5 (10%)	4 (9%)	3 (9.1%)	-

7-المقارنة حسب أماكن توضع النقائل:

تشابهت جميع الدراسات من حيث أن النقائل الكبدية كانت الأشيع لدى معظم المرضى مع رجحان لدراسة Fatma وذلك بنسبة 81.8% مقابل 68% في دراستنا ونسبة 62.2% في دراسة Fernando ونسبة 51% في دراسة Kim، فيما كانت النقائل الرئوية الثانية من حيث الشيوع.

الجدول (28): المقارنة حسب أماكن توضع النقائل				
النقائل	دراستنا	Kim	Fatma	Fernando
عظم	4 (8%)	-	4 (12.1%)	-
كبد	34 (68%)	24 (51%)	27 (81.8%)	28 (62.2%)
رئة	9 (18%)	-	7 (21.2%)	11 (24.4%)
دماغ	0 (0%)	-	-	-
أخرى	3 (6%)	15 (32%)	13 (39.4%)	16 (35.6%)

8-المقارنة حسب الاستجابة للعلاج:

تشابهت جميع الدراسات من حيث أن الاستجابة الجزئية كانت الأشيع لدى المرضى مع رجحان لدراستنا حيث بلغت النسبة 58% مقابل 56.4% للاستجابة الجزئية في دراسة Kim ونسبة 48.5% للاستجابة الجزئية في دراسة Fatma ونسبة 37.8% في دراسة Fernando، وكانت الاستجابة التامة أعلى في دراستنا حيث بلغت 10% مقابل 8.9% في دراسة Fernando ونسبة 7.7% في دراسة Kim ونسبة 3.03% في دراسة Fatma.

الجدول (29): المقارنة حسب الاستجابة للعلاج				
الاستجابة للعلاج	دراستنا	Kim	Fatma	Fernando
استجابة تامة	5 (10%)	3 (7.7%)	1 (3.03%)	4 (8.9%)
استجابة جزئية	29 (58%)	22 (56.4%)	16 (48.5%)	17 (37.8%)
ثبات	14 (28%)	5 (12.8%)	16 (48.5%)	14 (31.1%)

9-المقارنة حسب متوسط البقيا الخالية من التطور الورمي والبقيا الكلية:

كان أعلى متوسط للبقيا الخالية من التطور الورمي في دراسة Fatma حيث بلغت 11.11 شهراً مقابل 10.3 شهراً في دراستنا و7.1 شهراً في دراسة Fernando و6.9 شهراً في دراسة Kim، كما كان أعلى متوسط للبقيا الكلية في دراستنا حيث بلغت 16.4 شهراً مقابل 15.97 شهراً في دراسة Fatma و13.8 شهراً في دراسة Fernando و12.8 شهراً في دراسة Kim.

الجدول (30): المقارنة حسب متوسط البقيا الخالية من التطور الورمي والبقيا الكلية				
متوسط البقيا الخالية من	دراستنا	Kim	Fatma	Fernando
التطور الورمي (شهر)	10.3±2.2	6.9	11.11	7.1
البقيا الكلية (شهر)	16.4±2.8	12.8	15.97	13.8

10-مقارنة علاقة متوسط البقيا الخالية من التطور الورمي والبقيا الكلية بمختلف المتغيرات:

تشابهت دراستنا مع دراسة Fatma ودراسة Kim من حيث أن متوسط البقيا الخالية من التطور الورمي كانت أعلى عند الذكور فيما كان متوسط البقيا الكلية أعلى لدى الإناث دون وجود فارق إحصائي هام، كما أن كلاً من متوسط البقيا الخالية من التطور الورمي والبقيا الكلية كان أعلى لدى المرضى الأصغر سناً مقارنة مع المرضى الأكبر سناً مع وجود فارق إحصائي هام بالنسبة للبقيا الكلية في دراستنا فقط، كما تشابهت دراستنا مع دراسة Fatma من حيث أن

كلاً من متوسط البقيا الخالية من التطور الورمي والبقيا الكلية كانت أعلى في المرضى ذوي المرحلة الورمية الأقل، مع وجود فارق إحصائي هام في دراستنا فقط.

الجدول (31): مقارنة متوسط البقيا الخالية من التطور الورمي والبقيا الكلية تبعاً للمتغيرات					
المتغير		دراستنا		Fatma	
		متوسط PFS (شهر)	متوسط OS (شهر)	متوسط PFS (شهر)	متوسط OS (شهر)
الجنس	ذكر	11.8±1.2	14.6±1.74	11.89	14.29
	أنثى	8.7±0.8	16.7±1.16	10.94	22.28
P-Value		0.092	0.11	0.964	0.375
العمر (سنة)	≥ 65	10.9±2.3	16.7±2.8	14.25	18.3
	< 65	8.2±1.6	12.3±2.1	8.34	12.38
P-Value		0.083	0.044	0.066	0.285
مرحلة الورم	مرحلة III	12.1±0.9	17.1±1.6	14.58	19.68
	مرحلة IV	8.6±1.17	13.6±1.2	10.94	14.29
P-Value		0.039	0.046	0.437	0.294
المتغير		Kim		Fernando	
		متوسط PFS (شهر)	متوسط OS (شهر)	متوسط PFS (شهر)	متوسط OS (شهر)
الجنس	ذكر	7.7	12.6	–	–
	أنثى	3.9	14.9	–	–
P-Value		0.171	0.223		–
العمر (سنة)	≥ 70	7.4	15.2	–	–
	< 70	6.4	10.3	–	–
P-Value		0.236	0.645		–
مرحلة الورم	مرحلة III	–	–	–	–
	مرحلة IV	–	–	–	–
P-Value		–	–	–	–

11-المقارنة حسب التأثيرات الجانبية للعلاج:

كانت السمية العصبية أشيع التأثيرات الجانبية للمعالجة في دراسة Fernando وذلك بنسبة 77.8% تلاه التعب بنسبة 73.3%، في حين كان فقر الدم الأشيع في دراستنا بنسبة 66% تلاه نقص الصفيحات بنسبة 42% من مجمل الحالات.

الجدول (32): المقارنة حسب التأثيرات الجانبية للعلاج				
التأثيرات الجانبية	دراستنا	Kim	Fatma	Fernando
التعب	9 (18%)	–	–	33 (73.3%)
الإسهال	7 (14%)	–	–	24 (53.3%)
الغثيان	16 (32%)	–	–	21 (46.7%)
الإقياء		–	–	17 (37.8%)
فقر الدم	33 (66%)	–	–	17 (37.8%)
نقص الكريات البيضاء	16 (32%)	–	–	10 (22.2%)
نقص الصفيحات	21 (42%)	–	–	12 (26.7%)
انتانات ثانوية	13 (26%)	–	–	–
انخفاض (EF) القلب	7 (14%)	–	–	2 (4.4%)
قصور القلب	4 (9%)	–	–	1 (2.2%)
التهاب الأغشية المخاطية	–	–	–	6 (13.3%)
سمية عصبية	16 (32%)	–	–	35 (77.8%)

الاستنتاجات والتوصيات

الاستنتاجات:

- إن مشاركة التراستوزوماب مع العلاج الكيماوي لدى مرضى سرطان المعدة النقائلي يُحقق:

✓ نسبة استجابة أعلى 10% مقابل 4% للمرضى الذين لم يتلقو التراستوزوماب ووفيات أقل بنسبة 4% لمجموعة التراستوزوماب مقابل 20% لمرضى المعالجين دون تراستوزوماب

✓ كما يُحقق فترة بقيا خالية من التطور الورمي أعلى بنسبة 10.3 شهر مقابل 6.7 شهر

✓ وبقيا كلية أعلى أعلى 16.4 شهر مقابل 12.2 شهر مقارنة مع العلاج الكيماوي بمفرده.

- عند استخدام التراستوزوماب تكون البقيا الكلية أعلى عند مرضى سرطان المعدة النقائلي الأصغر سناً بنسبة 16.7 شهر مقابل 12.3 للمرضى أكبر من 65 سنة .

- عند استخدام التراستوزوماب تكون البقيا الخالية من التطور الورمي والبقيا الكلية أعلى عند مرضى سرطان المعدة النقائلي ذوي المرحلة الورمية الأخفض.

التوصيات:

ضمن ظروف ومعطيات دراستنا فإننا نوصي بما يلي:

- إضافة التراستوزوماب إلى مرضى سرطان المعدة المتقدم المعالجين كيماوياً لتحسين الاستجابة والبقيا.
- المتابعة الدورية بإجراء ايكو قلب أثناء المعالجة لتحري التأثيرات الجانبية للتراستوزوماب وتدبيرها .
- إجراء أبحاث قادمة للمقارنة بين أنواع العلاجات الكيميائية التي تحقق استجابة أفضل بالمشاركة مع التراستوزوماب عند مرضى دراستنا.

وتم أخذ موافقة مستنيرة وفق النموذج التالي:

عنوان البحث: تقييم فعالية دواء التراستوزوماب لدى مرضى سرطان المعدة النقائلي إيجابي HER-2.

أنا الدكتورة ميريه مخول طالبة الدراسات العليا اختصاص طب أورام في كلية الطب البشري في جامعة دمشق.

إن موافقتكم على الاشتراك في بحثنا هذا تعني تزويدنا بالمعلومات الخاصة بمرضكم لملء استبيان خاص بالبحث مع التأكيد على أن هذه البيانات ستبقى سرية ولا يمكن لأحد الاطلاع عليها، كما سيتم ترميز المشاركات (إعطاؤهنّ أرقام دون ذكر أسماء)، إن المشاركين لن يحصلوا على أية تعويضات أو مقابل مادي، كما أن رفض المشاركة ليس له أية تبعات وسينال المريض حقه من العناية الطبية اللازمة، وعليه فإن المشاركة ليست إلزامية ولك الحرية الكاملة في اختيار المشاركة من عدمها ولك حق الانسحاب متى تشاء.

يرجى تسجيل الاسم مع التوقيع أسفل الاستمارة في حال الموافقة على المشاركة في البحث.

الموافقة على المشاركة:

- لقد قرأت الاستمارة الخاصة بالموافقة المستنيرة وأوافق طوعاً على الاشتراك في هذا البحث كمشارك، وأدرك أنني أملك حق الاستفسار عن أي تفصيل مع ضرورة الإجابة، كما وأملك حق الانسحاب في أي وقت أشاء وأن ذلك لن يعرضني لأي ضرر وعليه أوقع.
- الرقم المتسلسل للمشاركة:

التاريخ: التوقيع:

REFERENCES

المراجع

[1] Ferlay J, Colombet M, Soerjomataram I, Mathers C, Parkim DM, Piñeros M, et al. Estimating the global cancer incidence and mortality in 2018: GLOBOCAN sources and methods. Int J Cancer. 2019;144(8):1941–53.

[2] Avital I, Stojadinovic A, Pisters PWT, Kelsen DP, Willett CG. Cancer of the Stomach. DeVita VT, Lawrence TS, Rosenberg SA. DeVita, Hellman, and Rosenberg's Cancer: Principles and Practice of Oncology. 10th ed. Philadelphia, PA: Wolters Kluwer; 2015. 613-42

[3] Surveillance, Epidemiology, and End Results Program. SEER Stat Fact Sheets: Stomach Cancer. National Cancer Institute .Accessed: February 22, 2021.

[4] Breast cancer care trastuzumab factsheet .2013

[5] Shwartz's Principles of Surgery, 9E, 2010 F. Charles Burnicardi, Dana K. Andersen, Timothy R. Billiar, David R. Dunn, G. Hunter, Jeffery B. Matthews, Raphael E. Pollock.

[6] Richard Drake, A. Wayne Vogl, Adam Mitchell. Gray's Anatomy, 4th Edition.

[7] Etemadi A, Safiri S, Sepanlou SG, et al. The global, regional, and national burden of stomach cancer in 195 countries, 1990-2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease study 2017. Lancet Gastroenterol Hepatol 2020;5:42-54.

[8] Brooks M. A new gastric cancer subtype responds to 5-FU. Medscape Medical News. September 4, 2013

[9] Amin MB, Edge SB, Greene FL. AJCC cancer staging manual (ed 8). New York, NY: Springer; 2017.

[10] "Upchurch E, Ragusa M, Cirocchi R. Stent placement versus surgical palliation for adults with malignant gastric outlet obstruction. Cochrane Database Syst Rev 2018;5:CD012506 ."

[11] "Kang JH, Lee SI, Lim do H, et al. Salvage chemotherapy for pretreated gastric cancer: a randomized phase III trial comparing chemotherapy plus best supportive care with best supportive care alone. J Clin Oncol 2012;30:1513-1518 .".

[12] Al-Batran SE, Pauligk C, Homann N, et al. The feasibility of tripledrug chemotherapy combination in older adult patients with oesophagogastric cancer: a randomised trial of the Arbeitsgemeinschaft Internistische Onkologie (FLOT65+). Eur J Cancer 2013;49:835-842.

[13] "Chung HC, Bang YJ, C SF, et al. First-line pembrolizumab/placebo plus trastuzumab and chemotherapy in HER2-positive advanced gastric cancer: KEYNOTE-811. Future Oncol 2021 ."

[14] "Fuchs CS, Tomasek J, Yong CJ, et al. Ramucirumab monotherapy for previously treated advanced gastric or gastro-oesophageal junction adenocarcinoma (REGARD): an international, randomised, multicentre, placebo-controlled, phase 3 trial. Lancet 2014;383:31-3 ."

[15] "Choi JH, Choi YW, Kang SY, Jeong GS, Lee HW, Jeong SH, et al. Combination versus single-agent as palliative chemotherapy for gastric cancer. BMC Cancer ."167:(1)20;2020 .

[16] Daly JM, Olayioye MA, Wong AM, et al. NDF/heregulin-induced cell cycle changes and apoptosis in breast tumour cells: role of PI3 kinase and p38 MAP kinase pathways. *Oncogene*. 1999;18(23):3440–3451

[17] Worthylake R, Opresko LK, Wiley HS. ErbB-2 amplification inhibits down-regulation and induces constitutive activation of both ErbB-2 and epidermal growth factor receptors. *J Biol Chem*. 1999;274(13): 8865–8874

[18] Kim KC, Koh YW, Chang H-M, et al. Evaluation of HER2 protein expression in gastric carcinomas: comparative analysis of 1,414 cases of whole-tissue sections and 595 cases of tissue microarrays. *Ann Surg Oncol*. 2011;18(10):2833–2840

[19] Koopman T, Smits MM, Louwen M, Hage M, Boot H, Imholz ALT. HER2 positivity in gastric and esophageal adenocarcinoma: clinicopathological analysis and comparison. *J Cancer Res Clin Oncol*. 2015;141(8):1343–1 .

[20] Huang J-X, Zhao K, Lin M, et al. HER2 gene amplification in esophageal squamous cell carcinoma is less than in gastroesophageal junction and gastric adenocarcinoma. *Oncol Lett*. 2013;6(1):13–18.

[21] Baykara M, Benekli M, Ekinci O, et al. Clinical significance of HER2 overexpression in gastric and gastroesophageal junction cancers. J Gastrointest Surg. 2015;19(9):1565–1571

[22] Pala EE, Bayol U, Ozguzer A, Akman O. HER2 status in gastric cancer: dual color SISH) and two immunohistochemistry methods (A0485 and HercepTestTM). *Pathol Res Pract*. 2013;209(9):548–554

[23] Bang Y J ,VanCutsem E,Feyereislova A,Chung HC, Shen Let al .Trastuzumab in combination with chemotherapy versus chemotherapy alone for treatment of HER2-positive advanced gastric or gastrooesophageal junction cancer (ToGA): Aphase3,open-label,randomized controlled trial. Lancet 2010;

[24] Hamo CE, Bloom MW, Cardinale D, et al. Cancer therapy-related cardiac dysfunction and heart failure. *Circ Heart Fail*. 2016;9(2): e002843

[25] NICE [webpage on the Internet]. Trastuzumab for the Adjuvant Treatment of Early-Stage HER2-Positive Breast Cancer NICE Technology Appraisal Guidance [TA107]. 2006. Available from: https://www.nice.org.uk/ guidance/TA107/chapter/1-guidance. Accessed August 15, 2016.

[26] Davis CC, Zelnak A, Eley JW, Goldstein DA, Switchenko JM, McKibbin T. Clinical utility of routine cardiac monitoring in breast cancer patients receiving trastuzumab. *Ann Pharmacother*. 2016;50(9):712–717

[27] "Seidman A, Hudis C, Pierri MK, Shak S, Paton V, Ashby M, et al. 2002-cardiac dysfunction in trastuzumab clinical trials experience. Journal of clinical oncology, 20 (5), P: 1215-1221 .".

[28] Ma J, Shen H, Kapesa L, Zeng S. Lauren classification and individualized chemotherapy in gastric cancer. Oncol Lett 2016;11:29592964

Both median progression-free survival and overall survival were higher in the trastuzumab group compared with chemo-only group, with statistical significant.

- ✓ **Median overall survival was higher in younger patients (65 years and younger) than in older patients in the trastuzumab group, with statistical significant.**
- ✓ **Both median progression-free survival and overall survival were higher in patients with lower stage tumors compared with higher stage patients in the trastuzumab group, with statistical significant.**

Conclusion:

In general, Trastuzumab achieves response in patients with metastatic gastric cancer, with better progression-free and overall survival than chemotherapy alone.

Key words: Trastuzumab, HER-2, Positive, Metastatic Gastric .

Abstract

Introduction:

Gastric cancer is the fifth most common and the third most common in the number of deaths resulting from cancer. It has several histological types, and the adenocarcinoma type constitutes about 90-95% of Gastric cancers. In general, the prognosis of Gastric cancer is poor, and is primarily related to the stage of the tumor at Diagnosis, metastatic gastric cancer is incurable and treatment aims to relieve symptoms and prolong survival with a good quality of life, and until now there is no unified global system for its treatment.

Trastuzumab is a monoclonal antibody that targets the HER-2 protein receptor on the tumor cell surface and thus inhibits tumor growth, angiogenesis, and induces apoptosis, so adding trastuzumab to chemotherapy protocols has been a promising option for HER-2-positive metastatic disease.

Aim:

To determine the response rate in patients with HER-2-positive metastatic gastric cancer who received trastuzumab in combination with chemotherapy, evaluate risk factors affecting response and survival, and evaluate the effectiveness of adding trastuzumab on progression-free survival.

Importance:

Due to the high number of deaths resulting from gastric cancer as a result of diagnosis in late stages and the side effects of various treatments, targeted therapy has played an effective role in improving survival and quality of life for these patients, thus improving prognosis and opening new horizons for further studies on the next lines of treatment for metastatic gastric cancer.

Patients and methods:

Data of patients with metastatic gastric cancer was collected through the medical history and reviewing the archives and files of previous patients, in addition to conducting all necessary radiological and laboratory investigations so that the stage of the tumor and its histological type were determined, in addition to registering (HER-2) status and registering patients who received trastuzumab as the first line of treatment with Co-chemotherapy was recorded for the first time or after recurrence, and treatment outcomes were investigated.

Results:

The complete and partial response rate in the trastuzumab group was higher 10% and 58% compared to 4% and 24% in the chemo-only group, respectively, with statistical significant, the mortality rate was 4% in the trastuzumab group compared to 20% in the chemo-only group, with statistical significant

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

Efficacy of Trastuzumab in Patients with HER-2 Positive Metastatic Gastric Cancer

Thesis for Master Degree in medical oncology

Submitted by:

Dr. Meray Imad Makhoul

Supervisor:

Prof. Dr. Assef Dayoub

Professor in Department of Oncology Medicine
Faculty of Medicine-Damascus University

2024