



الجمهورية العربية السورية

جامعة دمشق

كلية الطب البشري

قسم الجراحة

دراسة مقارنة بين الضهي الجراحي والضهي الدوائي في معالجة سرطان
البروستات المنتشر للعظم

**A comparative study between surgical castration and
medical castration in the treatment of prostate cancer
spread to bones**

بحث علمي أعدّ لنيل شهادة الدراسات العليا التخصصية في الجراحة البولية

بإشراف

الاستاذ الدكتور

وفيق بركات

إعداد طالب الدراسات العليا

رائد ساطع شيحة

2020م

إهداء

إلى أبي العطوف.... قدوتي، ومثلي الأعلى في الحياة؛ فهو من علّمني كيف أعيش بكرامة وشموخ.

إلى أمي الحنونة..... لا أجد كلمات يمكن أن تمنحها حقها، فهي ملحمة الحب وفرحة العمر، ومثال التفاني والعطاء.

إلى إخوتي.... سندي وعضدي ومشاطري أفراحي وأحزاني.

إلى زوجتي.... أسمى رموز الإخلاص والوفاء ورفيقة الدرب

إلى أولادي..... فلذات الأكباد.

إلى جميع الأخلاء؛ أهدي إليكم بحثي العلمي هذا

كلمة شكر

لابد لنا ونحن نخطو خطواتنا الأخيرة في الحياة الجامعية من وقفة نعود إلى أعوام قضيناها في رحاب الجامعة مع أساتذتنا الكرام الذين قدموا لنا الكثير باذلين بذلك جهودا كبيرة في بناء جيل الغد لتبعث الأمة ... من جديد

وقبل أن نمضي تقدم أسمى آيات الشكر والامتنان والتقدير والمحبة إلى الذين حملوا أقدس رسالة في ... الحياة

إلى الذين مهدوا لنا طريق العلم والمعرفة

إلى جميع أساتذتنا الأفاضل

"كن عالما .. فإن لم تستطع فكن متعلما ، فإن لم تستطع فأحب العلماء ، فإن لم تستطع فلا تبغضهم" وأخص بالتقدير والشكر:

الكتور وفيق بركات

الذي قدم لنا العون ومد لنا يد المساعدة وزودنا البحث وكذلك نشكر كل من ساعد على إتمام هذا بالمعلومات البحث.

إلى من زرعوا التفاؤل في دربنا وقدموا لنا المساعدات والتسهيلات والأفكار والمعلومات، ربما دون يشعروا بدورهم بذلك فلهم منا كل الشكر.

أما الشكر الذي من النوع الخاص فنحن نتوجه بالشكر أيضا إلى كل من لم يقف إلى جانبنا ، ومن وقف في ، ولا البحث طرقنا وعرقل مسيرة بحثنا، وزرع الشوك في طريق بحثنا فلولا وجودهم لما أحسنا بمتعة حلاوة المنافسة الإيجابية، ولولاهم لما وصلنا إلى ما وصلنا إليه فلهم منا كل الشكر.

.....

فهرس المحتويات

رقم الصفحة :

العنوان :

8	<u>الفصل الأول : المقدمة النظرية</u>
9	1- مقدمة.....
10	2- أساسات في سرطان البروستات
12	3- التصنيف المرحلي لسرطان البروستات
14	4- تشخيص سرطان البروستات
20	5- لمحة تاريخية عن العلاج الهرموني لسرطان البروستات
23	6- أساسيات العلاج الهرموني لسرطان البروستات
25	7- طرق العلاج الهرموني لسرطان البروستات
36	8- المتابعة

38	<u>الفصل الثاني : الدراسة العملية</u>
39	خلفية البحث وأهميته
39	هدف البحث
40	عينة البحث
40	مواد وطرق إجراء البحث
42	النتائج
56	المناقشة والمقارنة بالنتائج العالمية
63	الخلاصة والتوصيات
64	المراجع

فهرس الجداول

رقم الصفحة :

رقم الجدول :

13	الجدول (1): طريقة تصنيف درجة التمايز حسب غليسون (مجموع نقاط 7)
17	الجدول (2): الاختلاطات المحتملة للخزعة الموجهة في سرطان البروستات
23	الجدول (3): مصدر, نوع وكمية الإفراز اليومي من الأندروجينات
28	الجدول (4): الأدوية المتوفرة حالياً من زمرة LHRH-analogs
33	الجدول (5): الاضطرابات الاستقلابية المرافقة للعلاج الهرموني
43	الجدول (6): توزع مرضى البحث حسب الفئات العمرية.....
44	الجدول (7): توزع مرضى البحث حسب المجموعات العلاجية الثلاث
44	الجدول (8): توزع أفراد مجموعات البحث الثلاث على الفئات العمرية
46	الجدول (9): توزع مرضى البحث وفقاً لقيمة PSA قبل العلاج
47	الجدول (10): نسبة الاستجابة على العلاج في مجموعات البحث الثلاث
50	الجدول (11): عدد المرضى الذين يشكون من أعراض الداء المتقدم قبل العلاج في المجموعة الأولى
50	الجدول (12): نسب تحسن الأعراض بعد شهر وبعد ستة أشهر في المجموعة الأولى
51	الجدول (13): عدد المرضى الذين يشكون من أعراض الداء المتقدم قبل العلاج في المجموعة الثانية
51	الجدول (14): نسب تحسن الأعراض بعد ثلاثة أشهر من العلاج الدوائي (قبل الضهي الجراحي) وبعد ثلاثة أشهر من الضهي الجراحي في المجموعة الثانية
52	الجدول (15): عدد المرضى الذين يشكون من أعراض الداء المتقدم قبل العلاج في المجموعة الثالثة
52	الجدول (16): نسب تحسن الأعراض بعد شهر وبعد ستة أشهر في المجموعة الثالثة
53	الجدول (17): الحالة الجنسية للمرضى في المجموعتين الأولى والثالثة قبل وبعد العلاج

فهرس الأشكال

رقم الشكل :

رقم الصفحة :

- الشكل (1): شكل ترسمي للمناطق التشريحية الثلاثة للبروستات 11
- الشكل (2): شكل ترسمي لمظهر سرطان البروستات باستخدام الإيكو عبر الشرج..... 15
- الشكل (3): مظهر سرطان البروستات بالإيكو عبر الشرج..... 16
- الشكل (4): تحديد حجم البروستات بالإيكو عبر الشرج 16
- الشكل (5): تطور بروتوكولات خزعة البروستات (1989 - 2001) 18
- الشكل (6): شكل ترسمي لخزعة البروستات المتعددة (13 عينة) 19
- الشكل (7): صورة للطبيب Charles Huggins 20
- الشكل (8): صورة للطبيب Andrew Schally 21
- الشكل (9): مخطط زمني للتطور التاريخي للعلاج الهرموني في سرطان البروستات 22
- الشكل (10): مخطط زمني لمستوى التستستيرون بعد الضهي 24
- الشكل (11): التأثير قصير الأمد لمضاهيات LHRH 27
- الشكل (12): التأثير طويل الأمد لمضاهيات LHRH 27
- الشكل (13): المركبان المتوفران حالياً من LHRH – antagonists 29
- الشكل (14): آلية عمل مضادات الأندروجين في سرطان البروستات 31
- الشكل (15): آلية حدوث التثدي في العلاج الهرموني لسرطان البروستات 34
- الشكل (16): توزع مرضى البحث حسب الفئات العمرية 43
- الشكل (17): توزع أفراد مجموعات البحث الثلاث على الفئات العمرية 45
- الشكل (18): توزع مرضى البحث وفقاً لقيمة PSA قبل العلاج 46
- الشكل (19): نسبة الاستجابة في المجموعة الأولى من المرضى 48
- الشكل (20): نسبة الاستجابة في المجموعة الثانية من المرضى 48
- الشكل (21): نسبة الاستجابة في المجموعة الثالثة من المرضى 49
- الشكل (22): مستويات التستستيرون بعد الضهي الجراحي في الدراسات العالمية 57
- الشكل (23): نسبة المرضى في الدراسات العالمية الذين لم يصل مستوى التستستيرون لديهم إلى 50 نانوغرام/مل بعد العلاج بمركبات LHRH-agonists 58
- الشكل (24): نسبة المرضى في الدراسات العالمية الذين لم يصل مستوى التستستيرون لديهم إلى 20 نانوغرام/مل بعد العلاج بمركبات LHRH-agonists 59

قائمة الاختصارات

EGF	Epidermal growth factor
VEGF	Vascular endothelial growth factor
LHRH	Luteinizing hormone-releasing hormone
TCC	Transitional cell carcinoma
PIN	Prostatic intraepithelial neoplasia
PSA	Prostate-specific antigen
TRUS	Trans-rectal ultrasound
DRE	Digital Rectal examination
ASAP	Atypical small acinar proliferation
MAB	Maximal androgen blockade
LH	Luteinizing hormone
FSH	Follicle-stimulating hormone
SHBG	Sex hormone binding globulin
DHT	Dihydrotestosterone
17 β -HSD	17 β -Hydroxysteroid dehydrogenases
DES	Diethylstilbestrol
IM	Intramuscular
SC	Subcutaneous
IAB	Intermittent androgen blockade
HDL	High-density lipoprotein

أولاً - المُقَدِّمة النظرية

1- مقدمة

يُعتبر سرطان البروستات من أشيع السرطانات عند الرجال، حيث يشكّل السبب الثاني للوفيات الناتجة عن السرطان، وباعتبار أنّ الوفاة تنتج عن الداء في مراحله المتقدمة، فإن معظم العلاجات الدوائية تركز على المرض في هذه المرحلة.

وبالرغم من نجاح الدول الصناعية في وضع آلية فعالة لكشف المرض في مراحله البكرة وبالتالي علاجه علاجاً شافياً فإن سرطان البروستات لدينا ما يزال يُشخّص في مراحله المتقدمة في أغلب الحالات وهذا يجعل من العلاج الهرموني الأساس بالنسبة لعلاج سرطان البروستات في بلادنا. ومع أن العلاج الهرموني لسرطان البروستات قد بدأ منذ فترةٍ طويلةٍ والدراسات التي أجريت حوله كثيرةٌ ومتعددةٌ، ما زالت الاختلافات بينها حول الاستراتيجية الأفضل مستمرةً. وهذا ما دفعنا لدراسة هذا الموضوع.

إن هدف دراستنا هو المقارنة بين الضهي الجراحي والضهي الدوائي وذلك عند مرضى سرطان البروستات المنتشر للعظام. حيث تمت متابعة تغير أرقام الـ PSA , تطوّر الأعراض, وتغيّر نوعية الحياة. ثم تمّت مقارنة النتائج بين طريقتي العلاج لمعرفة أفضلية أحدهما على الأخرى وبالتالي وضع التوصيات لاختيار طريقة العلاج المناسبة.

2- أساسات في سرطان البروستات

2-1- الوبائيات (Epidemiology):

يزداد حدوث سرطان البروستات مع التقدم بالعمر, حيث تُشخّص أكثر من 70% من الحالات بعد عمر 65 سنة, ويعتقد أنه يشبه سرطان الثدي عند النساء لأن كليهما يعتمدان على الهرمونات ويزداد حدوثهما مع التقدم بالسن (1). تم تحديد الكثير من عوامل الخطوة مثل العمر, العرق, الوراثة, التدخين, الحمية وغيرها (2).

ومن الجدير بالذكر أن إحصائيات الدول الغربية تختلف عما يوجد لدينا, حيث أن سرطان البروستات هو الأشيع لديهم, بينما إذا عدنا إلى إحصائية عام 2009 في مشفى البيروني الجامعي نجد أن عدد المرضى المراجعين بشكوى سرطان المثانة قد بلغ 333 مريضاً بينما بلغ عدد مرضى المراجعين لعلاج السرطان البروستات 222 مريضاً. ربما يفسر ذلك بثلاثة أمور:

الأول: متوسط الأعمار في الدول الغربية أعلى مما هو موجود لدينا.

الثاني: الحمية الغنية بالدسم الحيوانية في الدول الصناعية والتي يُعتقد بدورها المسرطن (3).

الثالث: عدم وجود برنامج فعال يضمن تشخيص المرض عند الكثيرين ممن يحملونه.

2-2- السببيات (Etiology):

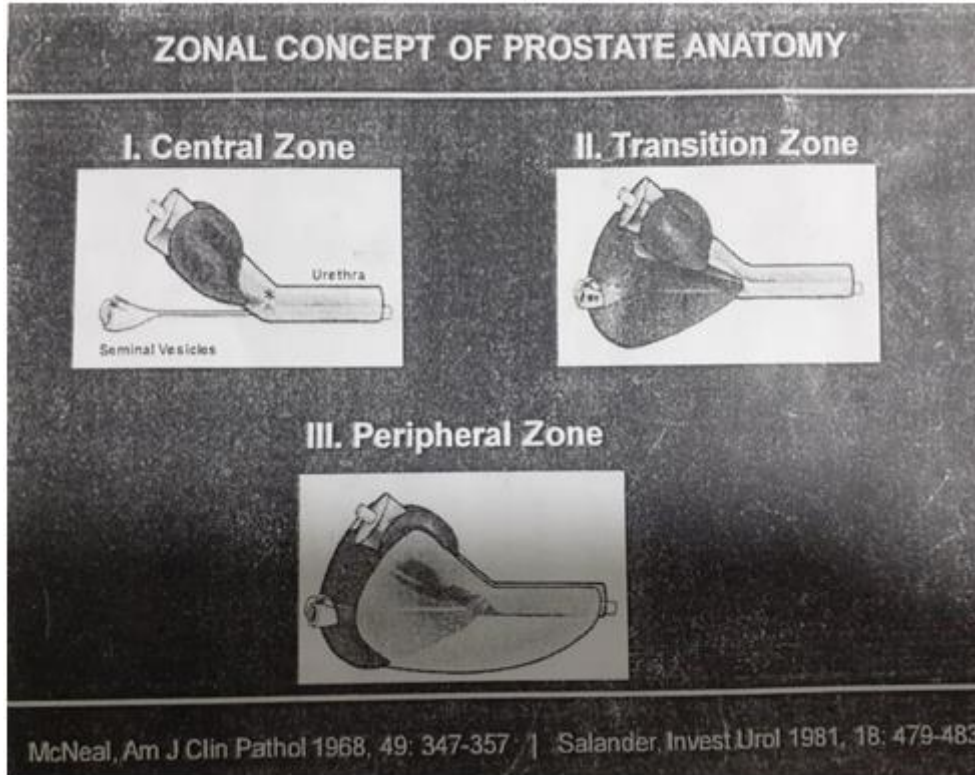
رغم الدراسات الكثيرة حول المورثات الورمية والمورثات الكابحة للورم, وحول عامل النمو الظهاري (EGF) وعامل النمو البطاني الوعائي (VEGF) فإن دورها في تطوير العلاج الهرموني لسرطان البروستات المنتقل المعتمد على الهرمون ما زال محدوداً ببعض الدراسات, فمثلاً دواء الثاليدوميد (Thalidomide) وهو دواء مثبط لتشكل الأوعية ويستخدم في علاج مرض الجذام (Leprosy), تمت مشاركته مع مركبات LHRH-agonists وقد تبين أن المشاركة أفضل من استخدام الأخير لوحده (4). توجد المورثة المسؤولة عن حدوث سرطان البروستات على الصبغي الأول مما يؤهب له أيضاً غياب المورثات الكابحة للورم الموجودة على الصبغيات 8-10-13-16-17-18.

2-3- التشريح المرضي لسرطان البروستات:

إنّ 95% من سرطان البروستات هي من النوع الغدي, 5% الباقية معظمها TCC وما تبقى هو سرطان صغير الخلايا. PIN : هو طليعة لسرطان بروتستات غازي.

إذا قسمنا البروستات الى ثلاث مناطق وهي المنطقة المركزية والانتقالية والمحيطية كما هو موضح في الشكل (1) فإن سرطان البروستات يتوزع كما يلي:

70% في المنطقة المحيطية, 20% في الانتقالية, و10% في المركزية.



الشكل (1): شكل ترسمي للمناطق التشريحية الثلاثة للبروستات

3- التصنيف المرحلي لسرطان البروستات

4-1 Staging (TNM)

T1: ورم غير مجسوس سريريًا ولا مشخص شعاعياً ولكن اكتشف صدفة أثناء تجريف البروستات أو أثناء استئصال البروستات حيث نميز ما يلي:

- **T1a:** شوهد بالدراسة أن أقل من 5% من النسيج الموثي المستأصل يحوي بؤر سرطانية.
- **T1b:** أكثر من 5% من النسيج الموثي يحوي بؤر سرطانية.
- **T1c:** ورم محدد يكشف فقط بارتفاع قيم PSA بينما المس الشرجي طبيعي، الإيكو عبر الشرج (TRUS) طبيعي.

T2: ورم محدد ضمن المحفظة الموثية ونميز حالتين:

- **T2a:** ورم بجهة واحدة (فص واحد).
- **T2b:** ورم يشمل الفصين.

T3: ورم يخترق محفظة البروستات وبالتالي العلاج الشافي غير ممكن ونميز:

- **T3a:** اختراق للمحفظة بجانب واحد.
- **T3b:** اختراق للمحفظة بالجانبين.
- **T3c:** تجاوز المحفظة إلى الحويصل المنوي.

T4: ورم ينتشر للأعضاء المجاورة ونميز الحالتين:

- **T4a:** ورم ينتقل إلى عنق المثانة أو معصرة الإحليل أو المستقيم.
- **T4b:** ورم يغزو العضلة رافعة الشرج و يصل إلى جدار الحوض.

N0: لا يوجد انتقال للعقد اللمفاوية.

N1: يوج انتقال إلى العقد اللمفاوية الناحية.

M0: لا يوجد انتقالات بعيدة.

- **M1a:** يوجد انتقالات إلى العقد اللمفاوية غير الناحية.
- **M1b:** يوجد انتقال إلى العظام.
- **M1c:** يوجد انتقال إلى مناطق أخرى.

4-2- تصنيف غليسون:

وضع العالم الأمريكي غليسون هذا التصنيف اعتماداً على حجم الإصابة ودرجة تمايز الخلايا السرطانية، فمن المعلوم أنه كلما زاد حجم الورم وازدادت درجته كان أشد خبثاً وأسوأ إنذاراً.

عبر غليسون في دراسته التشريحية المرضية للورم عن وجود نموذجين من الخلايا الشاذة هما:

❖ النموذج النسيجي الأكثر مشاهدة في المقطع المدروس يسمى (النموذج البدئي).

❖ ثاني أكثر نموذج نسيجي مشاهدة في نفس المقطع المدروس يسمى (النموذج الثانوي).

تصنف درجة خبث الورم من 1 إلى 5 لكل نموذج، ويعبر عن درجة خبث كل الورم بجمع رقمي تقييم النموذجين حيث:

- إذا بلغ 2-4 كان الورم جيد التمايز.
- إذا بلغ 5-6 كان الورم متوسط التمايز.
- أما 8-10 فالورم سيئ التمايز.

نلاحظ من التصنيف السابق أن الدرجة السابعة غير موجودة ولذلك تم تصنيفها كما يلي:

الجدول (1): طريقة تصنيف درجة التمايز حسب غليسون (مجموع نقاط 7)			
النموذج البدئي	النموذج الثانوي	المجموع	الإنذار
4	3	7	سيئ
3	4	7	جيد
5	2	7	سيئ جداً
2	5	7	جيد جداً

فائدة تصنيف غليسون:

- له صفة انذارية في تقييم شدة خبث الورم.
- له فائدة في الاستطباب العلاجي حيث بشكل عام تجري استئصال بروستات جذري عندما يكون غليسون أكبر من 6.

4- تشخيص سرطان البروستات

4-1- المس الشرجي (DRE):

هام جداً حيث تتوضع البروستات على الوجه الأمامي للمستقيم وبالتالي قد يشعر الفاحص بما يلي: عقدة صغيرة, فص أو فصين كاملين قاسيين, وقد يشعر الفاحص بالورم خارج المحفظة أو كتلة كبيرة مثبتة. أظهرت الدراسات أن ثلث عقد البروستات المجسوسة والمثبتة بالخزعة هي سرطان بروستات بينما يمثل الثلثان الباقيان عقد سليمة غير سرطانية (حصىات، التهاب مزمن، تليف، احتشاء).

4-2- المستضد البروستاتي النوعي (PSA):

هو غليكو بروتين وزنه 360 دالتون ويفرز من خلايا العنبات الموثية ويقسم الى قسمين:

(a) القسم الأكبر يفرز إلى السائل المنوي وهو هام جداً حيث يعطي الميوعة للسائل المنوي ويحافظ على النطاف.

(b) قسم قليل يخترق الأوعية ويذهب للدوران الدموي حيث يتوزع الى ثلاث مجموعات:

- 90% يرتبط مع ألفا - 1 كيموتربسين.
- قسم يرتبط مع ألفا - 2 ماكرو غلوبولين.
- قسم حر لا يرتبط.

يجب التأكيد على أن PSA ليس نوعياً لسرطان البروستات خلافاً للاسم حيث قد يكون ارتفاعه كاذباً وعلى العكس شوهدت سرطانات منتشرة في الجسم وكان PSA طبيعياً.

تتراوح النسبة الطبيعية لـ PSA في الدم بين 0-4 نانو غرام/مل. إذا كانت قيم PSA تتراوح بين 4-10 نانو غرام/مل فإن ذلك يثير الشبهة بالسرطان، وعندها للتأكد نعاير النسبة (PSA الحر/PSA الكلي) حيث بينت الدراسات أن نسب الرجال الذين لديهم سرطان بروستات تكون 56% إذا كانت النسبة أقل من 10% بينما تكون فقط 8% إذا كانت النسبة أكثر من 25% (10).

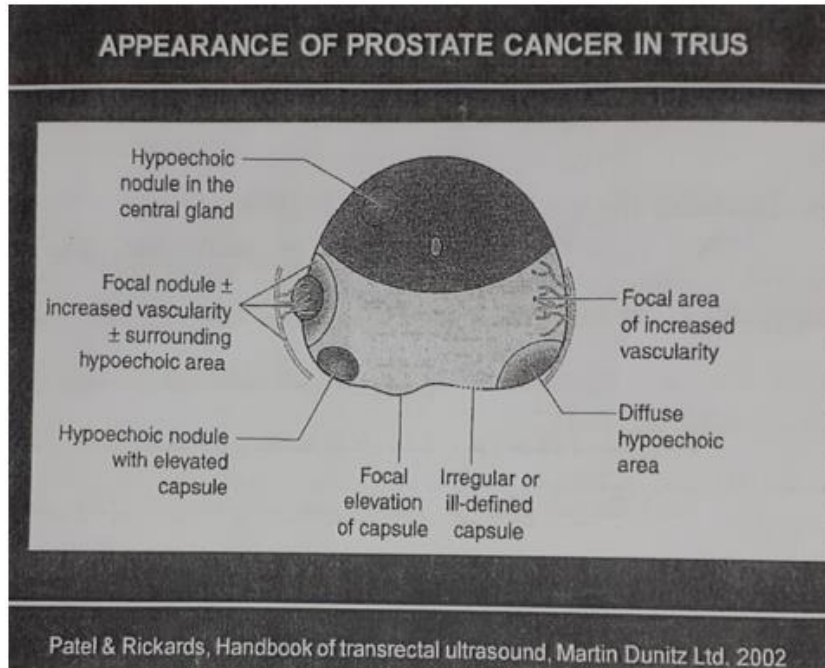
PSA Velocity: هي تغيّر مقدار PSA مع الزمن, حيث يزداد مقدار PSA بشكل طبيعي بمقدار 0.75 نانو غرام/مل كل سنة مع تقدّم العمر عند غير المصابين بالسرطان, وقد يكون ارتفاع هذا الرقم أكثر من ذلك مشعراً للإصابة بالسرطان.

PSA density: هو تغيّر مقدار PSA نسبةً إلى حجم الغدة, حيث أنّ الكثافة الطبيعية هي 0.12 نانو غرام/مل لكل غرام من الضخامة الموثية السليمة وذلك مقابل 0.15 نانو غرام/مل لكل غرام من السرطان الموثي.

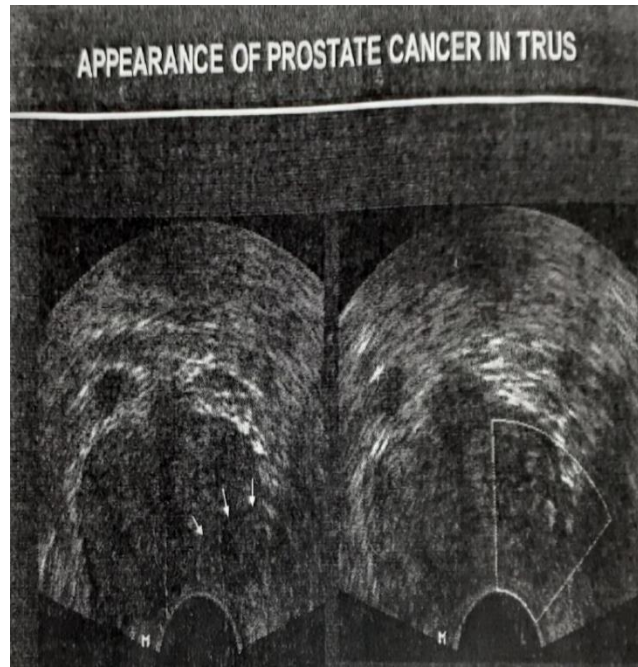
4-3- الإيكو عبر الشرج (TRUS):

هو الفحص الأهم في دراسة مريض سرطان البروستات وذلك للأسباب التالية:

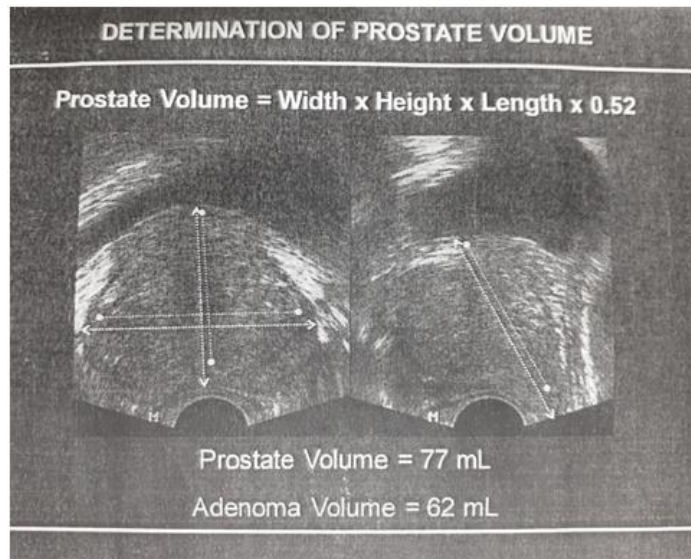
- متوافر وبسيط وغير مكلف للمريض
- قادر على قياس حجم البروستات بشكل كامل وكشف وجود تجانس أو عدم وجوده
- قادر على كشف الارتشاح الموضّع وله دور في تقييم المرحلة أيضاً
- يمكن بواسطته أخذ خزعة بالإبرة الموجهة من المناطق المشبوهة
- نستطيع عبره تطبيق المعالجة القرية و brachytherapy.



الشكل (2): شكل ترسمي لمظهر سرطان البروستات باستخدام الإيكو عبر الشرج



الشكل (3): مظهر سرطان البروستات بالإيكو عبر الشرج



الشكل (4): تحديد حجم البروستات بالإيكو عبر الشرج

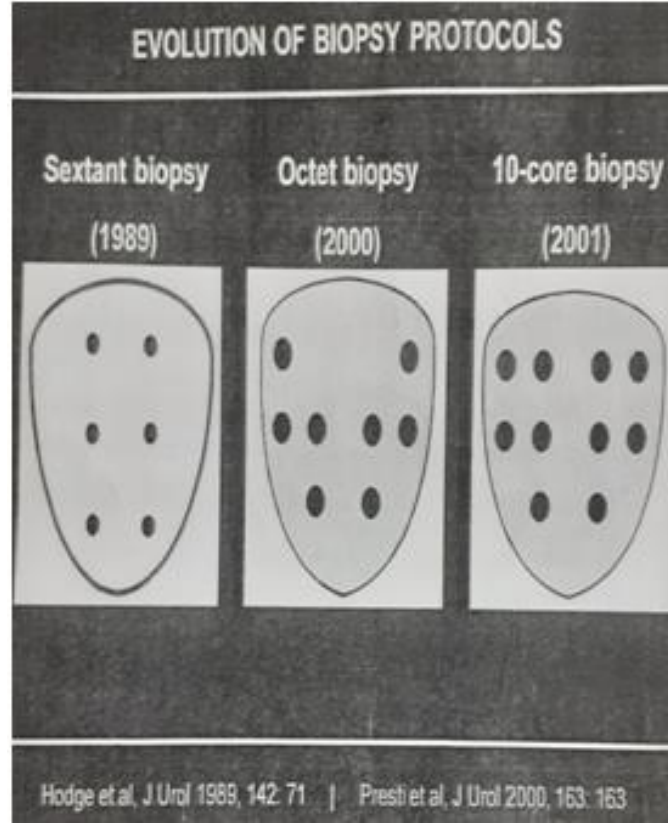
4-4- الخزعة الموجهة:

يتم إجراؤها بسبب ارتفاع في قيم PSA أو وجود اشتباه في السرطان من خلال المس الشرجي (DRE).
تتم إعادة الخزعة إذا كانت طبيعية واستمر وجود قيم مرتفعة لـ PSA أو إذا وجد ضمن الخزعة atypical small acinar proliferation (ASAP).
يوضح الجدول (2) الاختلافات المحتملة للخزعة الموجهة.

الجدول (2): الاختلافات المحتملة للخزعة الموجهة في سرطان البروستات	
الاختلاف	النسبة المئوية
تدمي المني	37%
البيلة الدموية	14%
النزف المستقيمي	2%
التهاب البروستات	1%
الحمى	0.8%
التهاب البربخ	0.7%
الاسر البولي	0.2%

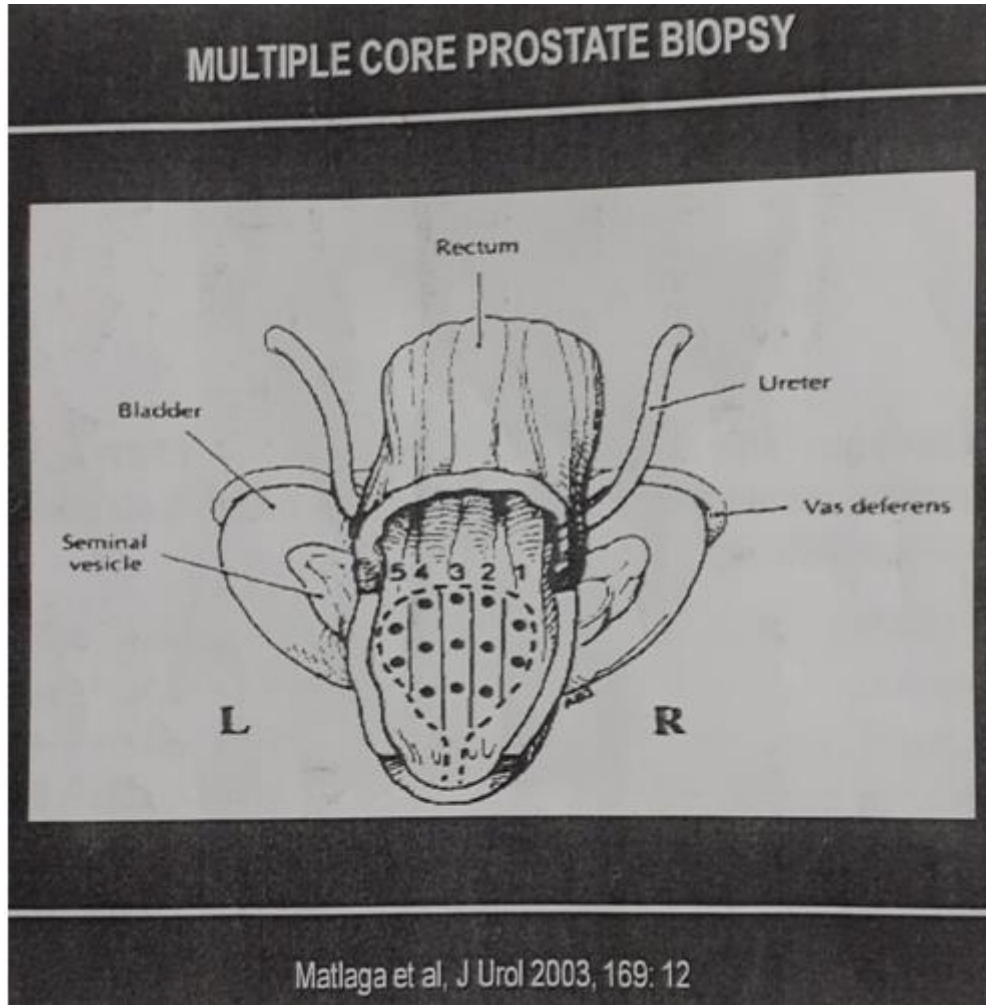
تاريخ تطور الخزعة البروستاتية الموجهة:

كانت الخزعة البروستاتية تتضمن ستة عينات فقط وذلك عام 1989 وأدى ذلك إلى ارتفاع نسبة السلبية الكاذبة (30%). ثم تطورت لتصبح أكثر عدداً وذلك خلال عام 2000 فأصبحت تتضمن 8 عينات. ثم في عام 2001 وصل العدد إلى 10 عينات (الشكل 5).



الشكل (5): تطور بروتوكولات خزعة البروستات (1989 - 2001)

ولكن وبالرغم من ذلك يقيت هناك نسبة من السلبية الكاذبة ولذلك تم اقتراح إجراء الخزعة البروستاتية المتعددة وهي المعتمدة لدينا حالياً حيث يتم أخذ 13 عينة كما هو موضح في الشكل (6).



الشكل (6): شكل ترسمي لخزعة البروستات المتعددة (13 عينة)

خففت هذه الطريقة من نسبة السلبية الكاذبة وبالتالي جعلت الحاجة لإعادة الخزعة أقل تواتراً.

5- لمحة تاريخية عن العلاج الهرموني لسرطان البروستات

5-1- Dr.charies Huggins:

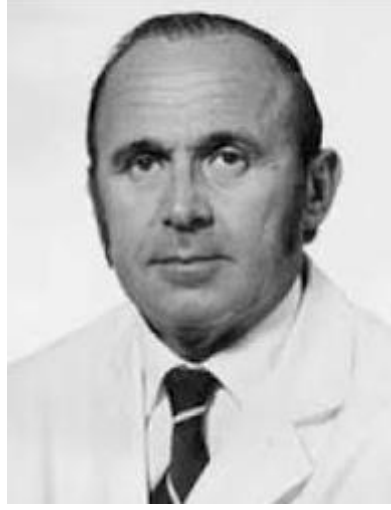
وهو طبيب كندي اكتشف التأثير الإيجابي للأندروجين والتأثير السلبي للأستروجين على نمو الخلايا البروستاتية وذلك عام 1941 وقد أصبح هذا الاكتشاف هو الأساس في العلاج الهرموني لسرطان البروستات (Orchiectomy and Oestrogen) وقد نال هذا العالم جائزة نوبل عام 1966 وذلك بسبب العيد الفضي لإنجازه ولبقائه العلاج الوحيد لمدة 25 سنة.



الشكل (7): صورة للطبيب Charles Huggins

5-2- LHRH-agonists:

تم اكتشاف هذه المركبات عام 1971 من قبل Guillemin و Schally ولكنها لم تستخدم حتى عام 1980 من قبل Labrie واستطاعت خلال سنوات قليلة أن تصبح الخط الأول في العلاج.



الشكل (8): صورة للطبيب Andrew Schally

3-5- Maximal androgen blockade (MAB):

نظراً لأن 5% من التستوستيرون يأتي من الكظر، فقد اقترح إضافة أندروجيني إلى الضهي الجراحي أو إلى مركبات LHRH-agonists وذلك لإلغاء عمل هذه النسبة الباقية حيث تم تطبيق هذه الطريقة عام 1982 من قبل Labrie ولكن لم تطبق بشكل واسع إلا بعد عام 1989 وذلك بعد دراسة NCI من قبل Crawford.

4-5- العلاج الهرموني المتقطع:

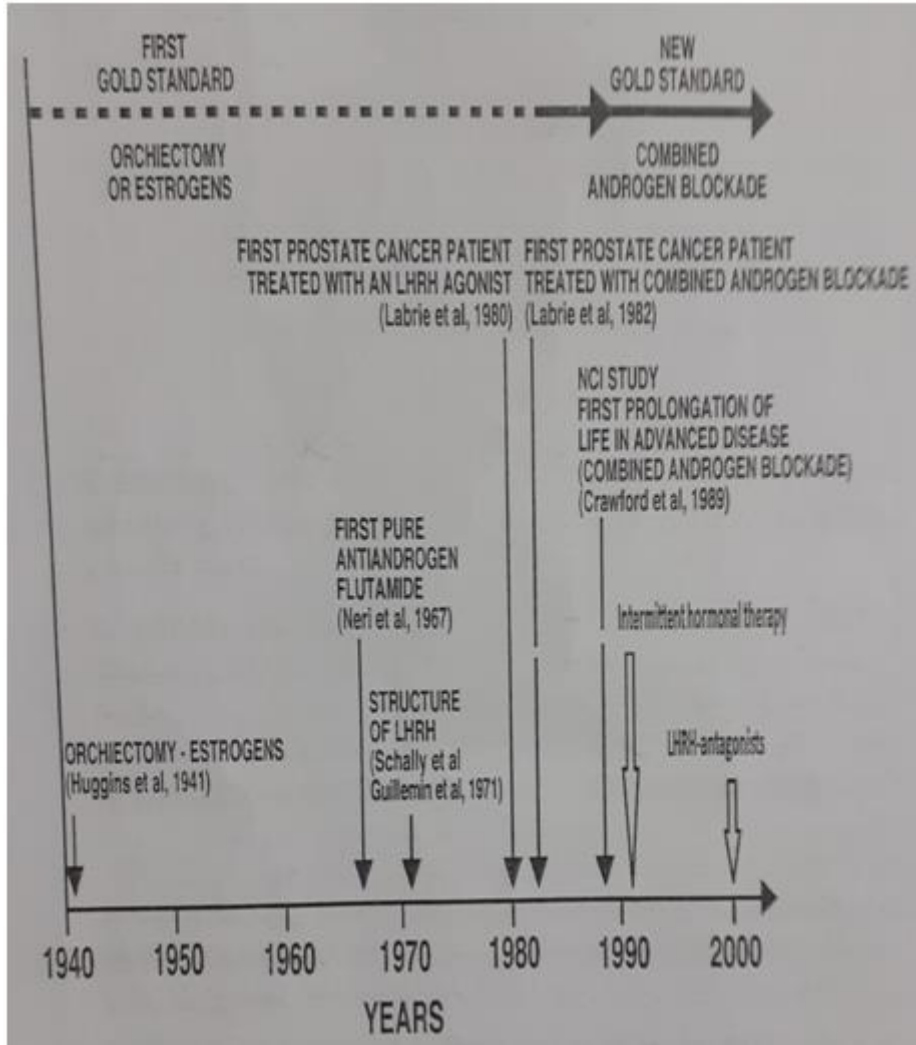
بسبب انتشار المقاومة للعلاج الهرموني بعد فترة من تطبيقه، بالإضافة لرغبة بعض المرضى بالحفاظ على وظائفهم الفيزيائية والجنسية، فقد تم اقتراح تطبيق هذه الطريقة عام 1991 وهي تنتشر بشكل واسع حالياً.

5-5- LHRH-antagonists:

تم اكتشاف هذه المركبات عام 2000 ولكن لم يتم تداولها إلا مؤخراً والدراسات حولها مبشرة وواعدة بأن تصبح الخط الأول في العلاج.

5-6- مضادات الأندروجين الصافية Pure antiandrogens:

تم اكتشاف أول مركباتها وهو flutamide عام 1967 من قبل Neri وقد استخدمت كعلاج وحيد عام 2003 وذلك عند المرضى الأصغر عمراً والراغبين بالحفاظ على وظائفهم الجنسية.



الشكل (9): مخطط زمني للتطور التاريخي للعلاج الهرموني في سرطان البروستات

يتضح لنا من خلال ذلك أنّ العلاج الهرموني لسرطان البروستات المتقدم ما زال يعتمد بشكل أساسي على آلية التأثير نفسها للعلاج المكتشف منذ سبعة عقود (Orchiectomy) وكل ما جرى بعد ذلك هو مجرد مناورات لم تقدم أية فائدة إضافية حقيقية تذكر، وقد قال الطبيب Charles Huggins عند تسلمه جائزة نوبل تعليقا على ذلك :

"Despite regression of great magnitude, it is obvious that there are many failures of endocrine therapy to control the disease"
 "على الرغم من التراجع الكبير في المرض، فإنه من الواضح وجود العديد من حالات الفشل في العلاجات الهرمونية للسيطرة على المرض".

6- أساسيات العلاج الهرموني لسرطان البروستات

يعتبر التستستيرون أساسياً لتطوير الخلايا البروستاتية، الطبيعية منها أو السرطانية، ويتم تنظيم إفرازه عن طريق المحور الوطائي النخامي القندي.

الوطاء: يفرز الهرمون المحرر لهرمون القند LHRH والذي يحرض النخامي الأمامية لإفرازها FSH و LH ويتميز هذا الإفراز بالطبيعة النبضانية الضرورية لاستمرار إفراز الهرمونات النخامية.

النخامي: تفرز FSH & LH تحت تأثير LH المحرض الأساسي لإفراز التستستيرون من الخصية، بينهما يقوم التستستيرون بتنظيم إفراز LH عن طريق التلقيح الراجع السلبي. الخصية: تفرز التستستيرون بطريقة نابضة، يكون 2% منه حراً وهو فقط القسم الفعال بينما يكون القسم الباقي مرتبطاً مع الألبومين ومع الغلوبولين الرابط للهرمون الجنسي SHBG. ويستقلب التستستيرون إلى مستقبلين كبيرين هما:

- 1- ديهيدروتستستيرون DHT وذلك بواسطة إنزيم 5 – ألفا- ريدوكتاز.
- 2- إستراديول بواسطة الأروماتاز (الخمائر العطرية).

يشكل التستستيرون الخصوي 95% بينما تبقى الكمية الباقية منه من الكظر.

يفرز الكظر الأندروستنديون ودي هيدرو ايبي اندروستنديون، واللذان يمكن أن يتحولا إلى التستستيرون بواسطة β -17 هيدروكسي ستيروئيد دي هيدروجيناز β -HSD 17.

الجدول (3): مصدر، نوع وكمية الإفراز اليومي من الأندروجينات		
المصدر	الأندروجين	كمية الإنتاج اليومي (مغ)
الخصيتين	Testosterone	6.6
الخصيتين والنسج المحيطية	Dihydrotestosterone	0.3
الكظر	androstenedione	1.4
الكظر	Dehydroepiandrosterine	29

أظهرت الدراسات أن سحب الأندروجين يؤدي إلى تراجع بحجم النقائل السرطانية بالتالي تحسين الأعراض (غياب الألم وتخفيف الضغط على النخاع الشوكي).

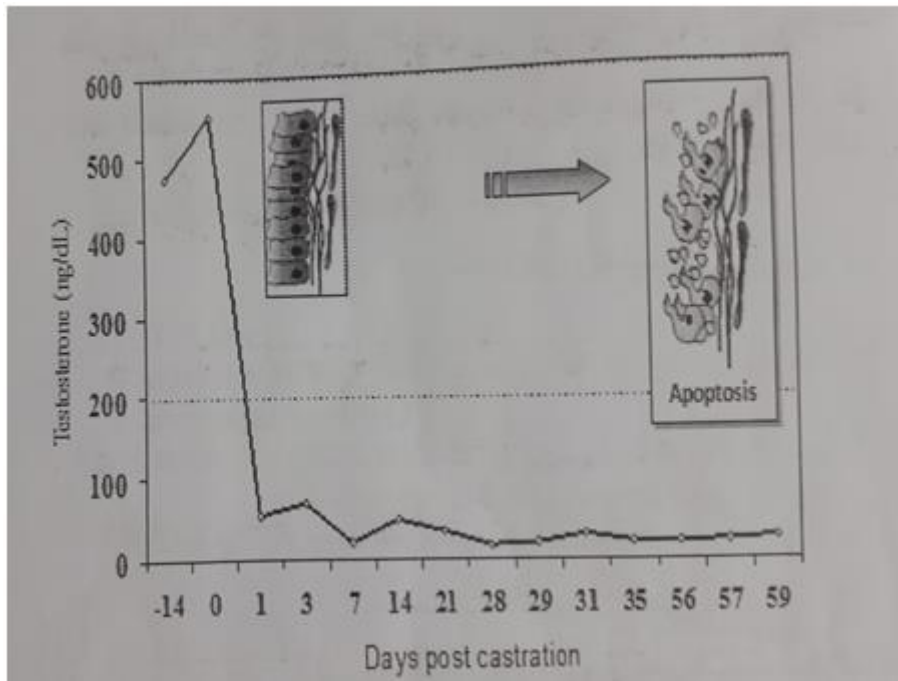
إن الاستجابة الكاملة للعلاج الهرموني هي اختفاء الأعراض كلياً مع علامات مخبرية طبيعية وهي نادرة وتشكل 5-10% فقط.

6-1- مستويات الضهي:

يبلغ تركيز التستستيرون عند الذكر قبل البلوغ 20-60 نانو غرام/مل، بينما يصبح بعد البلوغ 400-800 نانو غرام/مل.

يعتبر تركيز التستستيرون الذي يقل عن 50 نانو غرام/مل دليلاً على حدوث الضهي ولكن البعض يقول أن التركيز المفضل للضهي هو > 20 نانو غرام/مل.

وقد اعتمدوا تلك الحقيقة بناءً على نتائج العلاج الأفضل عند الذين ينخفض عندهم التستستيرون أكثر، بالإضافة إلى أن قيمة التستستيرون بعد الضهي الجراحي تصل إلى 15 نانو غرام / 100 مل.



الشكل (10): مخطط زمني لمستوى التستستيرون بعد الضهي

7- طرق العلاج الهرموني لسرطان البروستات

أولاً: الضهي (Castration):

- 1- جراحي
- 2- دوائي، وضم ما يلي:
 - الاستروجين
 - LHRH-analogs
 - LHRH-antagonists

ثانياً: حصر الأندروجين على مستوى الخلية الهدف:

- 1- حاصرات الأندروجين الستيروئيدية.
- 2- حاصرات الأندروجين غير الستيروئيدية (الصافية).

ثالثاً: الحصر الأندروجيني الأعظمي CAB أو MAB.

رابعاً: الحصر الأندروجيني الأصغري.

خامساً: العلاج بمضاد الأندروجين الوحيد Antiandrogens monotherapy.

7-1- الضهي الجراحي:

مازال المعيار الذهبي لعلاج سرطان البروستات المنتقل و منذ سبعة عقود، و ذلك للأسباب التالية:

- 1- التكلفة الزهيدة لإجرائه.
- 2- يمكن إجراؤه لمريض خارجي تحت التخدير الموضعي.
- 3- يؤدي إلى هبوط شديد، سريع، وثابت بقيم التستوستيرون إلى قيم تصل إلى 15 نانو غرام/100 مل وذلك خلال 12 ساعة فقط.

مساوئ هذه الطريقة:

- رفض بعض المرضى لإجرائها لأسباب نفسية.
- حرمان المريض من خيار المعالجة الهرمونية المتقطعة.
- الاختلاطات المحتملة للجراحة (الانتان.....الخ).

7-2- الضهي الدوائي لسرطان البروستات:

7-2-1- الأستروجين:

يؤدي إلى حدوث الضهي بعدة طرق هي:

- تثبيط إفراز LHRH عن طريق التلقيح الراجع السلبي.
- تعطيل فعالية الأندروجين.
- تثبيط مباشر لخلايا لايدغ في الخصية.

أهم المركبات التي استخدمت هي دي إيتيل سيلسترول (DES) ويعتبر DES مماثلاً بالفعالية للضهي الجراحي، وذلك بجرعة 5 أو 3 أو 1 ملغ يومياً ولكن سميته القلبية الوعائية جعلت استخدامه مثار جدل كبير.

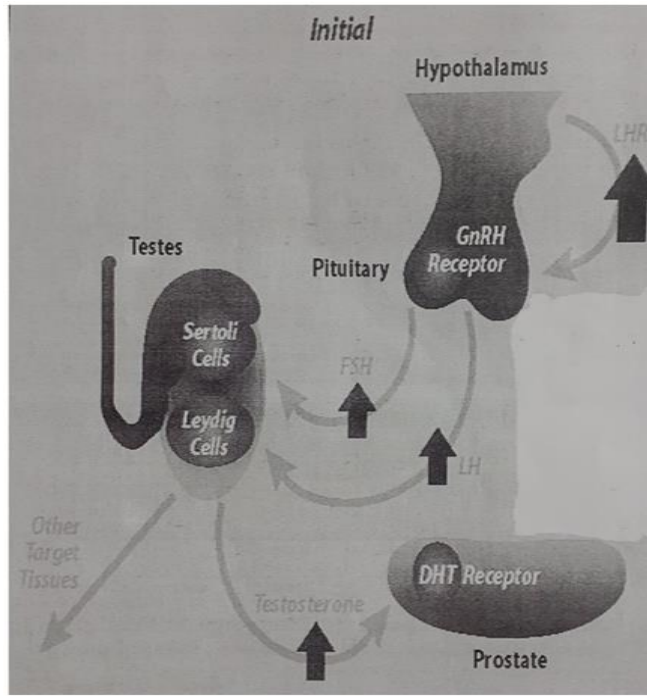
أعادت الدراسة الحالية الاهتمام الى DES وذلك للأسباب التالية:

- 1- LHRH-analogs: يترافق بأعراض جانبية وتكلفة مادية لا تقل عن استخدام DES.
- 2- أثبتت الدراسة أن DES يؤدي الى انخفاض في قيم PSA عند مرضى سرطان البروستات المقوم للعلاج الهرموني.
- 3- اكتشاف مستقبلات جديدة للأستروجين هي Oestrogen-receptor B والتي قد تلعب دوراً في تطوّر سرطان البروستات.

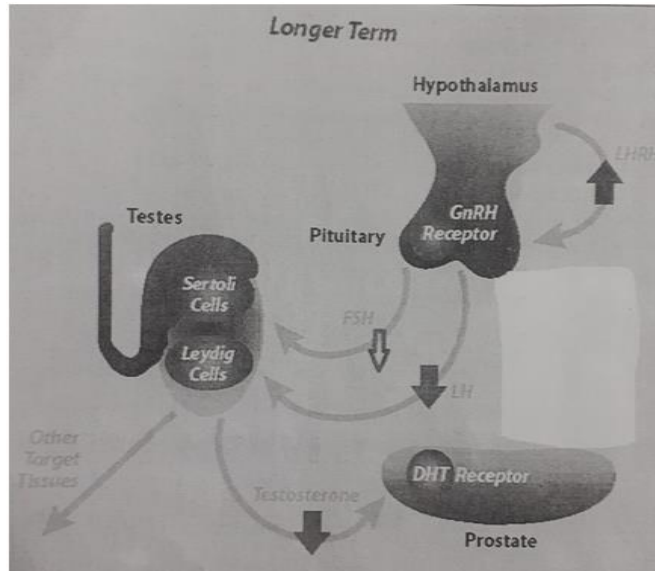
قد يسمح استخدام الجرعة الصغيرة من DES مع الوارفارين أو الهيبارين بتخفيض التأثيرات القلبية الوعائية، وبالتالي عودة استخدامه في المعالجة الهرمونية كخط أول.

7-2-2- LHRH-analogs:

استخدمت منذ أكثر من 20 عاماً، وهي تعطى حقناً تحت الجلد، وذلك كل شهر أو شهرين أو ثلاثة أشهر أو ستة أشهر، وهي تؤدي في البداية إلى ارتفاع في قيم LH، FSH، TESTOSTERONE وبالتالي حدوث ظاهرة (Flare up)، ومع الاستخدام المزمن يحدث انخفاض في قيم الهرمونات السابقة كما هو موضح في الشكلين (11 و 12).



الشكل (11): التأثير قصير الأمد لمضاهيات LHRH



الشكل (12): التأثير طويل الأمد لمضاهيات LHRH

ظاهرة (Flare up): تحدث عادةً بعد يومين أو ثلاثة أيام من بدء المعالجة، وتستمر لمدة أسبوع، وتتميز بازدياد الأعراض (الألم العظمي، الأعراض البولية الانسدادية، الأعراض الانضغاطية للنخاع الشوكي). يقلل استخدام مضادات الأندروجين في بداية المعالجة ولمدة أسبوعين من نسبة هذه الظاهرة. قد تحدث أشكال خفيفة من هذه الظاهرة خلال الاستخدام الطويل لمركبات LHRH-analogs وذلك لأسباب غير معروفة.

تحدث مستويات الضهي بعد مدة تتراوح بين 2 – 4 أسابيع، ولكن لا يصل 10% من المرضى إلى مستويات الضهي، وترتفع هذه النسبة إلى 15% إذا اعتبرنا أن مستوى الضهي هو 20 نانو غرام/100 مل. يوضح الجدول (4) الأدوية المتوفرة حالياً من زمرة LHRH-analogs.

الجدول (4): الأدوية المتوفرة حالياً من زمرة LHRH-analogs				
Generic name	Trade name	Dosages (mg)	Route of administration	Dosing interval (days)
Leuprolide acetate for depot suspension	Lupron depot	7.5	IM	28
		22.5		84
		30		112
Goserelin acetate implant	Zoladex	3.6	SC	28
		10.8		84
Triptorelinpamoate for injectable suspension	Trelstar depot	3.75	IM	28
	Trelstar LA	11.25		84
Leuprolide acetate for injectable suspension	Eligard	7.5	SC	28
		22.5		84
		30		112
Leuprolide acetate implant	Viadur	65	SC	365
HistrelinLeuprolide acetate	Vantas	50	SC	365

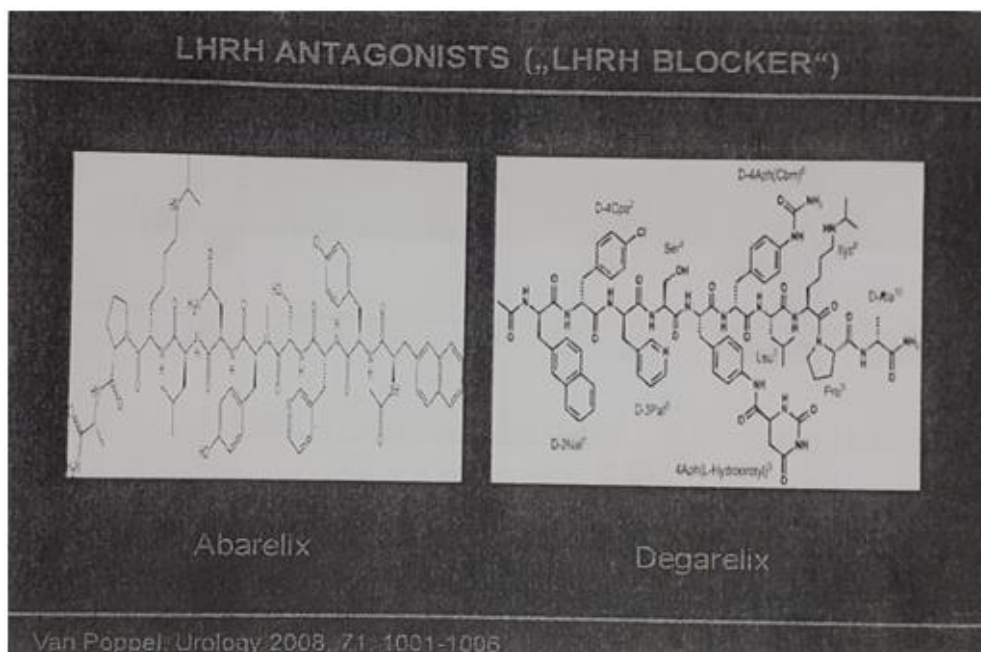
-3-2-7 LHRH-antagonists

تؤدي إلى انخفاض سريع بقيم LH، FSH، Testosterone دون حدوث ظاهرة Flare up ولكن السيئة الكبرى لهذه المركبات هي الحوادث التحسسية المتوسطة بالهستامين والمهددة للحياة.

يوجد منه مركبين حالياً (الشكل 13) هما:

- Abarelix: أظهرت الدراسات أنه مماثل بالفعالية لمركبات LHRH-analogs وقد اجازت FDA استخدامه, ولكن فقط في حال عدم توفر علاج آخر.
- Degarelix: لم تلاحظ معه أي حوادث تحسسية ولكن التأثير السلبي الأساسي له هو الحقن المؤلم والذي يلاحظ في 40% من الحالات. وهذا الدواء تم تداوله حديثاً فقط، والذي ينتظر منه أن يحمل نتائج واعدة ومتميزة، يتم إعطاؤه تحت الجلد فقط، وذلك بجرعة بدئية 240 ملغ يتلوها شهرياً 160 ملغ أو 80 ملغ. يتم إعطاء الاشكال الدوائية المتوفرة منه حالياً شهرياً فقط، بينما يمكن إعطاء مركبات LHRH-analogs كل ثلاثة أو ستة أشهر.

لا تستمر معظم الدراسات المتوفرة أكثر من سنة واحدة، والدراسات الطويلة الأمد غير متوفرة حالياً.



الشكل (13): المركبان المتوفران حالياً من LHRH - antagonists

3-7- مضادات الأندروجين:

ترتبط بمستقبلات الأندروجين على مستوى الخلايا البروستاتية، مما يؤدي إلى توقف النمو والموت الخلوي لهذه الخلايا. تقسم إلى نوعين هما :

• مضادات الأندروجين الستيرويدية:

لا تؤثر فقط بشكل محيطي، بل لها تأثير مركزي أيضاً، حيث تؤدي إلى انخفاض في FSH، LH ، Testosterone والذي يتوافق مع اضطراب بوظيفة الانتصاب وانخفاض في الشهوة الجنسية، ولكن التندي نادر جداً وأهمها:

Ciproterone acetate: هو أول مضاد أندروجيني تم استخدامه، وبالرغم من نصف عمره الطويل (31-41) ساعة، فإنه يعطى ثلاثة مرات يومياً. أظهرت المقارنة بينه وبين الفلوتاميد أنه لا يوجد اختلاف بينهما فيما يتعلق بالبقيا العامة والبقيا الخالية السرطانية.

• مضادات الأندروجين غير الستيرويدية (الصافية):

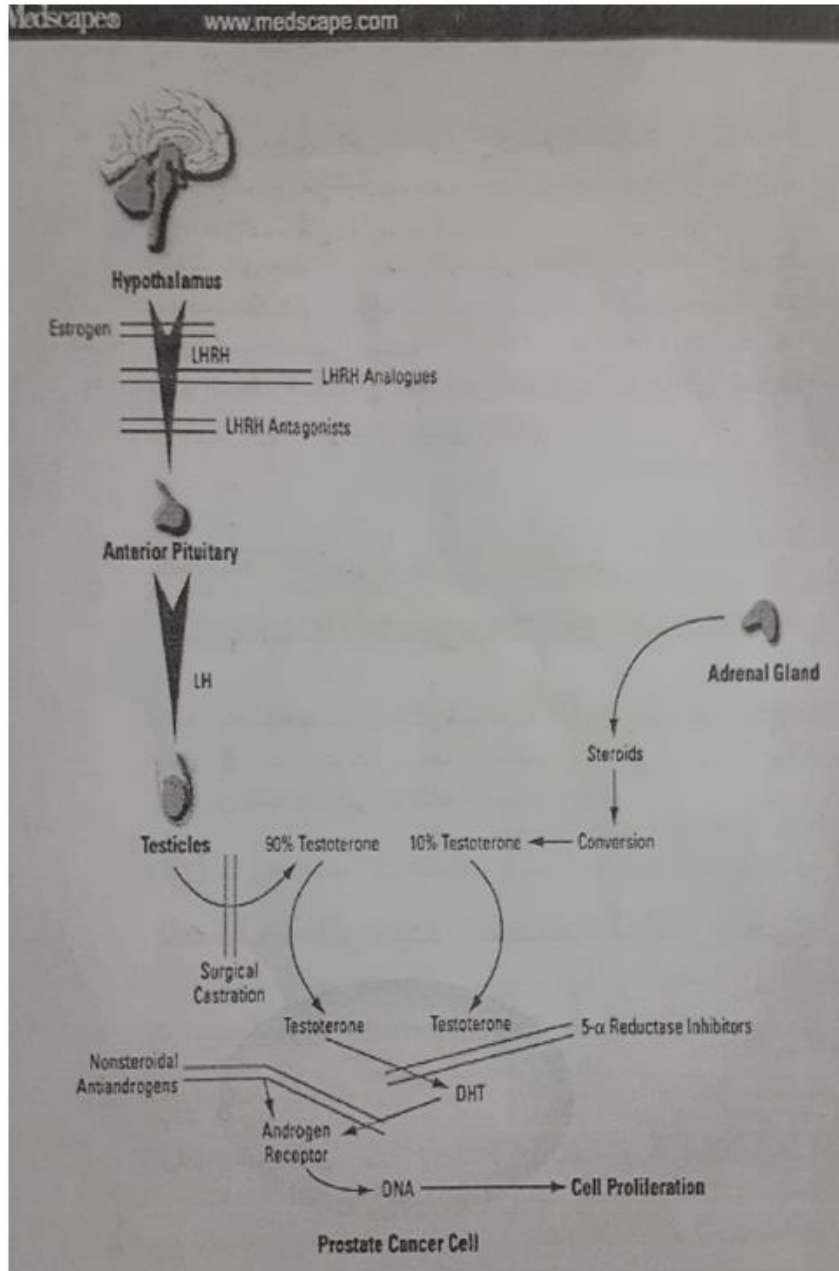
تتميز بعدم تخفيضها لمستويات التستوستيرون، وبالتالي الاحتفاظ بالوظائف الجنسية والكثافة العظمية. يوجد ثلاثة أنواع منها، الفلوتاميد، النيلوتاميد، والبيكلوتاميد، وتتميز جميعها بنفس التأثيرات الجانبية الدوائية (التندي، ألم الثدي، الهبات الحارة) بالإضافة إلى تأثيراتها السمية الكبدية، التي تتطلب مراقبة دورية لوظائف الكبد (32).

(1) **Nilutamide**: تشير بعض الدراسات إلى نتائج أفضل عند استخدامه مع الضهي الجراحي لوحده، التأثيرات الجانبية غير الدوائية هي (اضطرابات الرؤية، عدم تحمل الكحول، الغثيان، التهاب الرئوي الخلالي) ويعتبر هذا الأخير بالرغم من ندرته مهدداً للحياة وهو خاص بهذا الدواء.

(2) **Flutamide**: هو أول الأدوية المستخدمة من بين الأنواع الثلاثة يبلغ نصف عمره 5-6 ساعات ولذلك يعطى ثلاثة مرات يومياً. يحافظ أكثر من 80% من المرضى على الوظائف الجنسية. التأثيرات الجانبية غير الدوائية هي الإسهال والسمية الكبدية وهذه الأخيرة قد تكون قاتلة (34).

(3) **Bicalutamide**: تم استخدامه في البداية بجرعة 50 ملغ يومياً ورغم أن هذه الجرعة لها فوائد علاجية، فقد تبين أن جرعة 150 ملغ يومياً تحمل نتائج أفضل و بدون آثار جانبية إضافية لذلك أصبحت حالياً الجرعة المعتمدة. يعتبر تحمل هذا الدواء أفضل من الدوائين السابقين، ولكن اضطرابات الثدي التي ترافقه قد تؤدي إلى إيقاف المعالجة في 16% من الحالات (35).

يوضح الشكل (14) طرق العلاج المختلفة السابقة.



الشكل (14): آلية عمل مضادات الأندروجين في سرطان البروستات

4-7- الحصر الأندروجيني الأعظمي CAB و MAB:

يؤدي الضهي إلى انخفاض في قيم التستستيرون بمعدل 95% أما البقية التي تأتي من الكظر فيمكن السيطرة عليها بإضافة مضادات الأندروجين (36). بينت الدراسات أن معدل البقيا في هذه المشاركة لم يتحسن إلا بمقدار طفيف (>5%) وذلك بالرغم من ازدياد الآثار الجانبية والتكلفة المادية مقارنة مع الضهي لوحده. أظهرت الدراسات أن الفائدة من المشاركة تكون أكبر عند المرضى الذين لا يصلون إلى مستويات الضهي (37).

5-7- الحصر الأندروجيني الأصغري Minimal androgen blockade:

تتضمن هذه المعالجة مشاركة مضاد الأندروجين مع Finasteride الذي يثبط 5 ألفا ريدوكتاز. إن هذه المعالجة هي خياراً هاماً عند المرضى الذين يريدون الحفاظ على الوظائف الجنسية (38).

6-7- المعالجة الوحيدة المضادة للأندروجين:

تم استخدام دواء Bicalutamide بجرعة 150 ملغ يومياً كعلاج وحيد، وتمت مقارنته مع الضهي الجراحي أو الدوائي. بينت الدراسات أن متوسط البقيا لا يختلف كثيراً بين الطريقتين إلا في حال ارتفاع كبير بقيم PAS (PAS < 400 نانو غرام/100مل) (39).

7-7- المعالجة الهرمونية المتقطعة IAB:

تطبق المعالجة الهرمونية لمدة 9-6 اشهر ثم تتوقف المعالجة وذلك بعد توفر الشروط التالية:

- 1- مريض متعاون بشكل جيد.
 - 2- تحسن سريري ومخبري (PSA أقل من 4 نانو غرام/100 مل في السرطان المنتقل وأقل من 0.5 نانو غرام/100 مل من السرطان غير المنتقل)
 - 3- اجراء مراقبة دورية.
 - 4- تعاد المعالجة اذا حدث تفاقم بالأعراض أو ارتفاع بقيم الـ PSA (أكثر من 4 غرام/100 مل من السرطان غير المنتقل وأكثر من 10-15 نانو غرام/100 مل في السرطان المنتقل).
 - 5- تعاد نفس المعالجة لمدة 3-6 اشهر (40).
- مميزات هذه الطريقة:
- تؤخر المقاومة للعلاج الهرموني.
 - تحسن نوعية الحياة خلال فترة الانقطاع عن تناول الدواء (41).

7-8- المقارنة بين العلاج الهرموني المبكر والمتأخر:

يوجد اختلاف حتى الآن بين الباحثين من حيث الوقت المثالي للبدء بالعلاج الهرموني, هل يجب البدء به فوراً في الداء المتقدم موضوعياً وفي السرطان المتنقل غير العرضي. أم يجب الانتظار حتى حدوث الأعراض السريرية.

أظهرت الدراسات أن العلاج المبكر يؤدي إلى تباطؤ في تقدم السرطان وتراجع في نسبة الاختلاطات المتعلقة بهذا التقدم, بالإضافة إلى تحسن طفيف في البقيا العامة, ولكن لا يوجد أي تحسن في البقيا المتعلقة بالسرطان.

7-9- نتائج العلاج الهرموني:

في مرضى سرطان البروستات المتنقل, يتراوح متوسط البقيا ما بين 28-53 شهراً, ويبقى فقط نسبة 7% من هؤلاء المرضى على قيد الحياة لمدة 10 سنوات أو أكثر, ويبدو أن البقيا تعتمد على قيم PSA عند التشخيص, درجة غليسون, حجم النقائل السرطانية, ووجود الألم العظمي.

في مرضى سرطان البروستات غير المتنقل, غالباً ما تزيد نسبة البقيا عن 10 سنوات (42).

7-10- التأثيرات الجانبية للعلاج الهرموني:

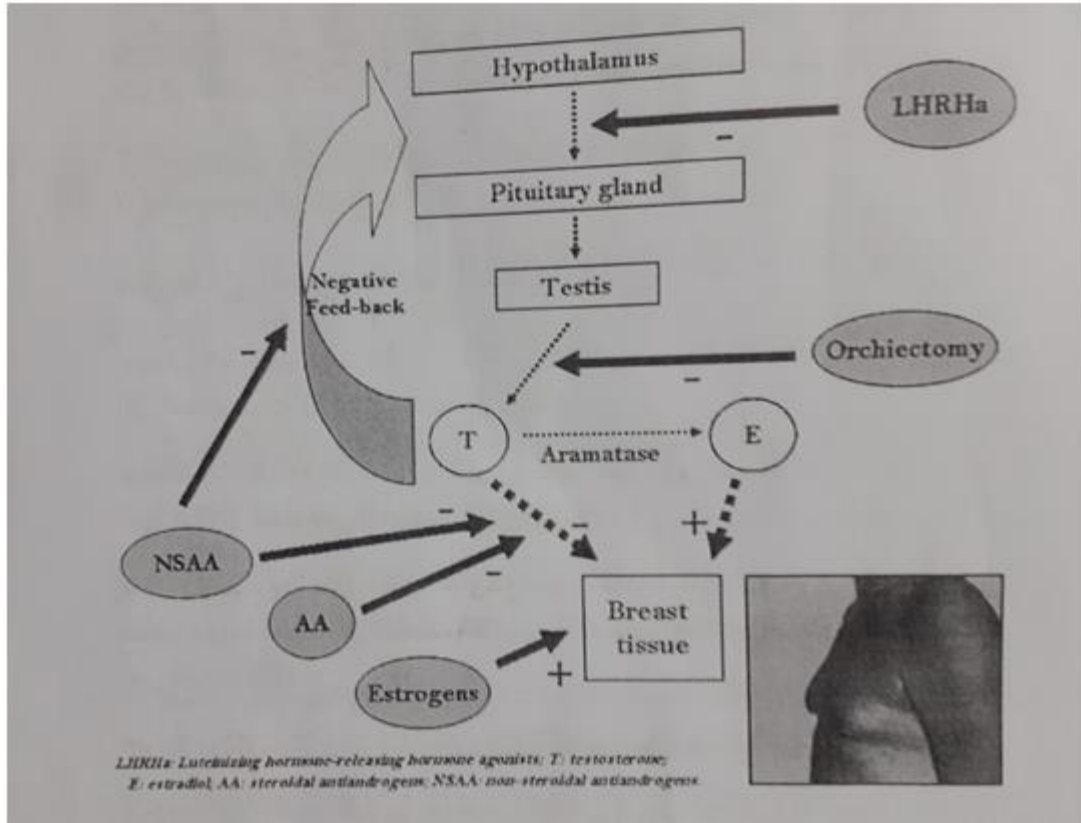
- اضطراب الوظيفة الجنسية:
على الرغم من تأثرها بشكل كبير, فإن هناك نسبة تتراوح بين 10-17% من المرضى المعالجين (سواءً جراحياً أو دوائياً) لديهم القدرة على المجامعة مع العلاج (43).
- المتلازمة الاستقلابية (44):
يحدث ارتفاع في الشحوم الثلاثية, سكر الدم, ضغط الدم, وانخفاض في HDL (الجدول 5).

الجدول (5): الاضطرابات الاستقلابية المرافقة للعلاج الهرموني	
الشحوم الثلاثية	$7.1 < \text{مليمول/ليتر}$
ضغط الدم	$140/90 < \text{مليمتري زئبقي}$
HDL	$1 > \text{مليمول/لتر}$
سكر الدم	$6.1 < \text{مليمول/ليتر}$

• التثدي Gynecomastia:

يحدث بسبب زيادة نسبة الإستروجين الى الأندروجين و تكون نسبة حدوث التثدي أعلى ما يمكن عند المعالجة بالإستروجين (50-80%) ثم يتلوها مضادات الأندروجين غير الستيروئيدية (40-70%) ثم الضهي الجراحي و المعالجة LHRH-agonist (10-20%) (الشكل 15) (45).

يمكن الوقاية من التثدي وألم الثدي باستخدام مضادات الإستروجين أو الاشعة الوقائية, بينما يمكن معالجتهم باستئصال الثدي الجراحي أو استخدام الاشعة (46).



الشكل (15): آلية حدوث التثدي في العلاج الهرموني لسرطان البروستات

• فقر الدم:

يحدث انخفاض في قيم تعداد الكريات الحمر والهيماتوكريت والهيموغلوبين بنسب 9%, 7%, 6% على الترتيب, وذلك بعد 40 يوم من المعالجة والسبب في ذلك هو أن نقص الأندروجين يؤدي إلى نقص إفراز الأندروجين يؤدي إلى نقص إفراز Erythropoietin من الكلية (47) تكون المعالجة بإعطاء Erythropoietin تحت الجلد (48).

- **التهبات الحارة :**
تعتبر من أشيع الآثار الجانبية وهي ذات تأثير كبير على نوعية الحياة, تحدث عادة بعد 3 أشهر وتعالج كما يلي :
- المعالجة الهرمونية: جرعة خفيفة من الاستروجين مثل 1 ملغ يوميا من DES تؤدي الى تخفيف تواتر و شدة هذه التهبات
- مضادات الاكتئاب (49)
- **الكسور غير الانتقالية:**
وذلك بسبب نقص الكثافة العظمية, والتي تبين أن حدوث بعضها مثل كسر الفخذ يترافق مع خطر عالي للوفاة (50).
يمكن الوقاية منها بإجراء التمارين والحمية الغنية بالكالسيوم وإعطاء Bisphosphonates .
- **الأمراض القلبية الوعائية:**
يزداد حدوثها مع العلاج الهرموني, ولكن لا يبدو ان الوفيات بسبب قلبي تزداد (51).

11-7- سرطان البروستات المعند على العلاج الهرموني:

- يعيش المريض غالباً لفترة تتراوح بين 9 أشهر وسنة فقط حيث ينتقل السرطان إلى العظام بنسبة 60 % وخاصة إلى الفقرات.
- يتضاعف PSA كل شهر أو شهرين, وهذا تسارع رهيب لدرجة أنه قد تصل قيمة PSA عند بعض المرضى الى الآلاف (52).
- اذا ضغط الورم على النخاع الشوكي يسبب سلس بولي وغائطي وشلل طرفين سفليين وبهذه الحالة نلجأ للمعالجة الشعاعية الموضعية بالإضافة للمعالجة الكيميائية عبر الوريد (53).
- يوجد دوائين لعلاج سرطان البروستات المعند على العلاج الهرموني وهما:
1- Taxotere عبر الوريد كل 3 أسابيع.
2- Mitoxantrone وذلك عبر الوريد أيضاً كل 3 أسابيع (54).

8- المتابعة Follow up

يتابع مرضى سرطان البروستات المتقدم بشكل دوري وبحسب خطورة المرض لديهم, عادةً يراجع المرضى مرة واحدة كل شهرين لكشف تطور المرض السريري من حيث الأعراض, والكيميائي من حيث تطور أرقام المستضد البروستاتي النوعي PSA, والشعاعي من حيث مراقبة تطور الانتقالات العظمية عبر إجراء ومضان العظام أو التصوير الطبقي المحوري للحوض والبطن أو حتى مرنان الدماغ عند ظهور أعراض دماغية.

أولاً: PSA يعتبر علامة هامة جداً لمتابعة مرضى الداء النقائلي وله قيمة إنذارية في الاستجابة على العلاج حيث:

- 1- تنخفض قيمة PSA إلى أقل ما يمكن بعد ثلاثة إلى ستة أشهر من العلاج الهرموني.
- 2- قد تعكس قيمة PSA البدئية فوعة السرطان مع العلم أن بعض الأورام سيئة التمايز لا تفرز PSA.
- 3- القيمة التي يصل إليها PSA بعد 3-6 أشهر هي التي تعطي القيمة الإنذارية للمرض, حيث أن $PSA < 0.2$ نانو غرام/100مل يحمل نتائج أفضل من القيم التي تتراوح بين 0.2-4 نانو غرام/100 مل .
- 4- في السرطان المنتقل, يحصل الترقى في قيم PSA عادةً بعد 12-18 شهر من بدء المعالجة (55)(56).

8-1- المراقبة المخبرية للخضاب ووظائف الكبد والكليتين:

الخضاب: ينخفض عادة بمقدار 10-20% بفعل المعالجة الهرمونية.

الكرياتين: قد يرتفع بسبب انسداد الطرق البولية الناتج عن تقدم المرض, وبالتالي فإن محاولة إجراء STENT DJ أو نفرستومي تكون مفيدة.

وظائف الكبد: تتم مراقبتها لمعرفة التأثيرات الجانبية للعلاج الهرموني وخاصة مضادات الأندروجين غير الستيروئيدية (57).

الفوسفاتاز القلوية: يشير ارتفاعها إلى النقائل العظمية, لذلك تراقب للدلالة على فعالية العلاج الهرموني, علماً أن ارتفاعها قد يكون سبب الانحلال العظمي الناتج عن الحصر الأندروجيني (58).

Bone scan: لا يُجرى إذا كان المريض غير عرضي وقيم PSA أقل من 20 نانو غرام/100 مل والورم جيد أو متوسط التمايز.

إنّ صور الصدر والإيكو والتصوير الطبقي المحوري للبطن والحوض ومرنان الدماغ غير مستطبة في المريض غير العرضي (59).

8-2- التستستيرون:

لا يصل 17-2% من المرضى المعالجين بـ LHRH-analogs إلى مستويات الضهي (50 نانو غرام/100 مل), بينما لا يصل 13-38% منهم إلى مستوى 20 نانو غرام/100 مل.

ظاهرة Breakthrough: هي ارتفاع بقيم التستستيرون خلال المعالجة بـ LHRH-analogs وتشاهد بنسبة 2-13% (60).

مراقبة الاضطرابات الاستقلابية: يجب مراقبة سكر الدم, الشحوم, و ضغط الدم بشكل دوري.

كيف نراقب ؟

إذا كانت نتائج المعالجة جيدة (لا يوجد أعراض , PSA > 4 نانو غرام/100مل) فإن المراقبة تكون كل ثلاثة أشهر.

8-3- نوعية الحياة والتكلفة المادية في العلاج الهرموني لسرطان البروستات:

تم سؤال المرضى عن اهتمامهم الجنسي, وظائفهم الجنسية, القدرة الفيزيائية, الألم, والقبول الاجتماعي, و قد تبين أن المعالجة الهرمونية المتقطعة أفضل من المعالجة الهرمونية المستمرة, وتحمل المعالجة الوحيدة المضادة للأندروجين نتائج أفضل من الضهي الجراحي أو الدوائي.

يبقى الضهي الجراحي الطريقة الأقل تكلفة في العلاج الهرموني والأفضل من حيث حدوث الضهي السريع والمستقر (62).

الدراسة العملية

خلفية البحث وأهميته:

يُعتبر سرطان البروستات من أشيع السرطانات عند الرجال، حيث يشكّل السبب الثاني للوفيات الناتجة عن السرطان، وباعتبار أنّ الوفاة تنتج عن الداء في مراحله المتقدمة، فإن معظم العلاجات الدوائية تركز على المرض في هذه المرحلة.

بالرغم من نجاح الدول الصناعية في وضع آلية فعالة لكشف المرض في مراحله الباكرة وبالتالي علاجه علاجاً شافياً فإن سرطان البروستات لدينا ما يزال يُشخّص في مراحله المتقدمة في أغلب الحالات وهذا يجعل من العلاج الهرموني الأساس بالنسبة لعلاج سرطان البروستات في بلادنا.

ومع أن العلاج الهرموني لسرطان البروستات قد بدأ منذ فترةٍ طويلةٍ والدراسات التي أجريت حوله كثيرةٌ ومتعددةٌ، ما زالت الاختلافات بينها حول الاستراتيجية الأفضل مستمرةً. وهذا ما دفعنا لدراسة هذا الموضوع.

هدف البحث :

إن هدف دراستنا هو المقارنة بين الضهبي الجراحي والضهبي الدوائي وذلك عند مرضى سرطان البروستات المنتشر للعظام. من خلال متابعة تغير أرقام الـ PSA , تطوّر الأعراض, وتغيّر نوعية الحياة. بالإضافة إلى مقارنة النتائج بين طريقتي العلاج لمعرفة أفضلية أحدهما على الأخرى وبالتالي وضع التوصيات لاختيار طريقة العلاج المناسبة.

عينة البحث :

مرضى سرطان البروستات المنتشر للعظام والذين تلقوا العلاج الهرموني في مستشفى البيروني الجامعي والتزموا بالمراجعة المنتظمة خلال عامي 2009-2010 .

- معايير الاستبعاد من الدراسة :

تم استبعاد المرضى من الدخول في الدراسة في حال لم تتوفر لدينا معلومات عنهم أثناء فترة المتابعة

فكانت عينة البحث النهائية مؤلفة من 108 مريض سرطان بروستات

مواد وطرائق إجراء البحث :

نمط الدراسة : رقابية بأثر رجعي (observational retrospective study)

مكان الدراسة : مستشفى البيروني الجامعية في دمشق, سوريا.

زمن الدراسة : سنة واحدة ما بين 2018 – 2019

تمّت العودة إلى أرشيف وأضابير مرضى سرطان البروستات المعالجين بالضهي الدوائي و/أو الجراحي في مستشفى البيروني الجامعي في الفترة ما بين 2009 – 2010.

تم تقسيم المرضى إلى ثلاث مجموعات وهي:

- 1- المجموعة الأولى: المرضى الذين خضعوا للضهي الجراحي.
- 2- المجموعة الثانية: المرضى الذين تلقوا علاجاً دوائياً في البداية لمدة لا تقل عن ثلاثة أشهر ثم خضعوا للضهي الجراحي لاحقاً وذلك لأسباب مختلفة غالباً السكن البعيد, والتي جعلت من مراجعتهم للمشفى لتلقي العلاج شهرياً أمراً صعباً.
- 3- المجموعة الثالثة: المرضى الذين تلقوا العلاج الدوائي فقط.

تم تسجيل أرقام الـ PSA قبل العلاج ثم متابعتها لمدة سنة على الأقل في كل المرضى في المجموعات الثلاث وتصنيف النتائج ضمن مجموعتين:

1- الاستجابة للعلاج

2- المقاومة للعلاج

تمت متابعة تغير الأعراض الخاصة بالداء المتقدم, وذلك بعد تصنيفها ضمن ثلاث مجموعات:

1- الألم العظمي

2- الأعراض العصبية الانضغاطية

3- الأعراض البولية السفلية الانسدادية

حيث تم تحديد عدد المرضى في كل مجموعة على حدى قبل المعالجة, ثم الاعتماد على تحسن الأعراض بعد شهر وبعد ستة أشهر من المعالجة.

تم سؤال المرضى عن حياتهم الاجتماعية والجنسية قبل وبعد المعالجة ومتابعتها وتسجيل النتائج.

الطرق الإحصائية المتبعة :

أجري التحليل باستخدام برنامج الحزمة الإحصائية للعلوم الاجتماعية (SPSS) (النسخة 20) وكذلك برنامج Excel 2010. تم اعتبار القيمة التنبؤية الأقل من 0.05 ($P \text{ value} < 0.05$) هامة إحصائياً.

• توصيف العينة:

في المتغيرات الوصفية: قمنا بالاعتماد على النسب المئوية والأشكال البيانية (Pie chart) و (Bar chart).

في المتغيرات الكمية المتواصلة: تم استخدام مقاييس التشتت (المتوسط الحسابي والانحراف المعياري, المجال).

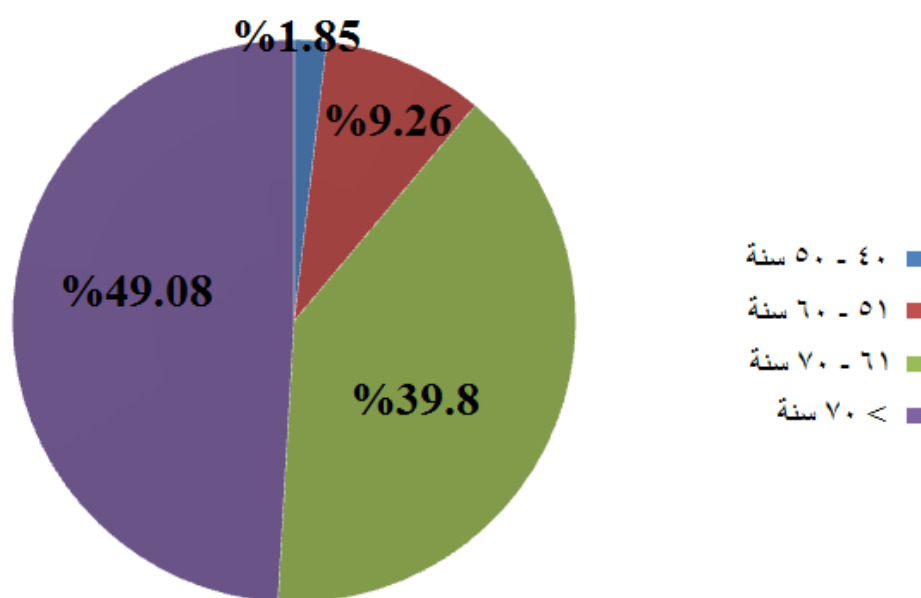
• بالنسبة لاختبار العلاقات الإحصائية, تم اختبار الفروق القاعدية في المتغيرات المرضية بين المجموعات باستخدام اختبار كاي مربع ($\text{Chi} - \text{square test}$) و التعبير عنه ب " X^2 " للمتغيرات الفئوية .

النتائج

شملت الدراسة 108 مرضى، تراوحت أعمارهم بين 43 - 93 سنة (متوسط الأعمار 68 سنة) مع ملاحظة أنّ النسبة الأكبر منهم تفوق أعمارهم السبعين عاماً (الجدول 6 والشكل 16) وقد توزعوا على كافة المحافظات بدون استثناء، وللأسف فإنّ بعضهم يعالج في عيادات خارجية دون مراقبة مخبرية وسريية وذلك قبل مراجعتهم لمشفى البيروني الجامعي، ولا يراجعون المشفى إلا بعد تفاقم حالتهم العامة، وهذا يسيئ الى نتائج العلاج.

تبين أن أغلب المرضى تم تشخيصهم خارجياً والقسم الأصغر تمّ تشخيصه ضمن المشفى، ومن الجدير بالذكر أن التشريح المرضى الخارجي المرافق غالباً ما يكون منقوصاً (عدم ذكر غزو الأعصاب أو عدد الخزعات المصابة).

الجدول (6): توزع مرضى البحث حسب الفئات العمرية					
العمر	50-40 سنة	60-51 سنة	70-61 سنة	< 70 سنة	المجموع
عدد المرضى	2	10	43	53	108
النسبة المئوية	1.85%	9.26%	39.8%	49.08%	100%



الشكل (16): توزع مرضى البحث حسب الفئات العمرية

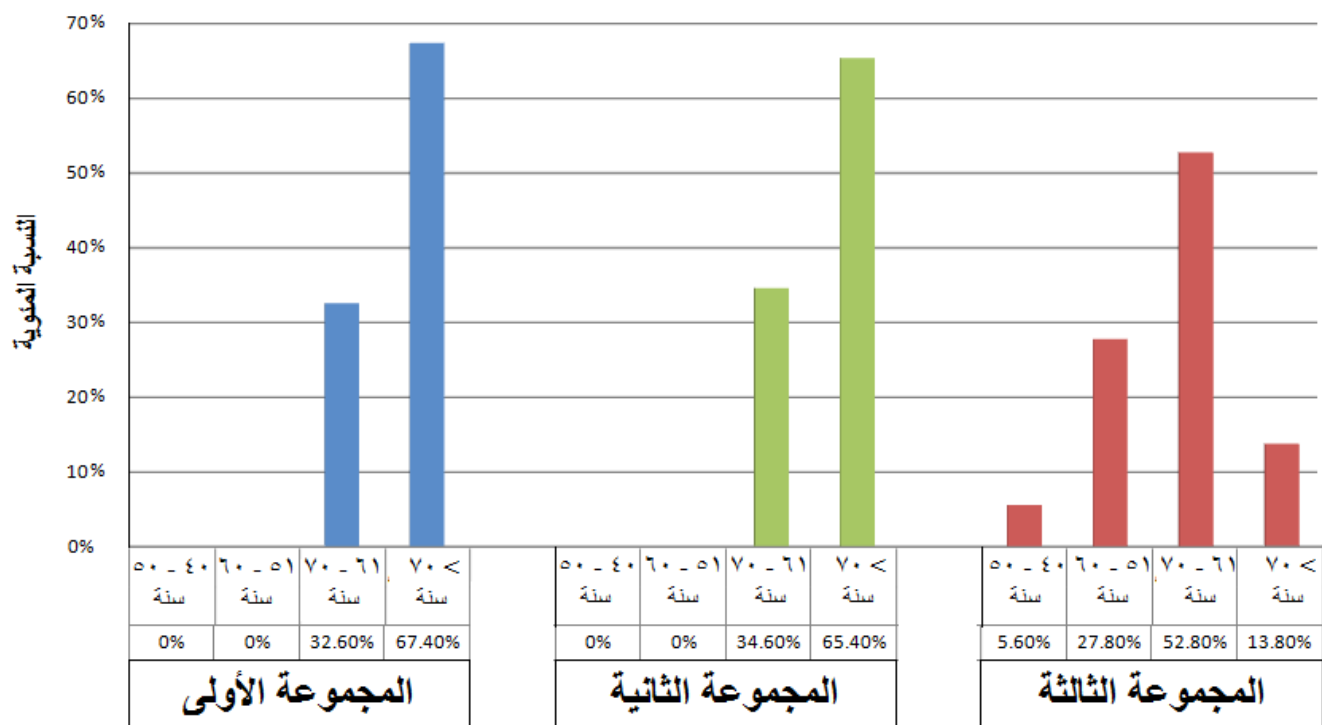
يوضّح الجدول (7) توزّع أفراد البحث حسب المجموعات العلاجية.

الجدول (7): توزّع مرضى البحث حسب المجموعات العلاجية الثلاث			
عدد المرضى	المجموعة الأولى	المجموعة الثانية	المجموعة الثالثة
46	26	36	
42.6%	24.07%	33.33%	

علاقة المجموعات الثلاث مع أعمار المرضى:

شكّل المرضى ذوي الأعمار المتقدمة النسبة العظمى من المرضى الذين خضعوا للذهني الجراحي، وعلى العكس، يميل المرضى ذوي الأعمار الأصغر أكثر للذهني الدوائي بفارق هام من الناحية الإحصائية ($P < 0.05$) (الجدول 8 والشكل 17).

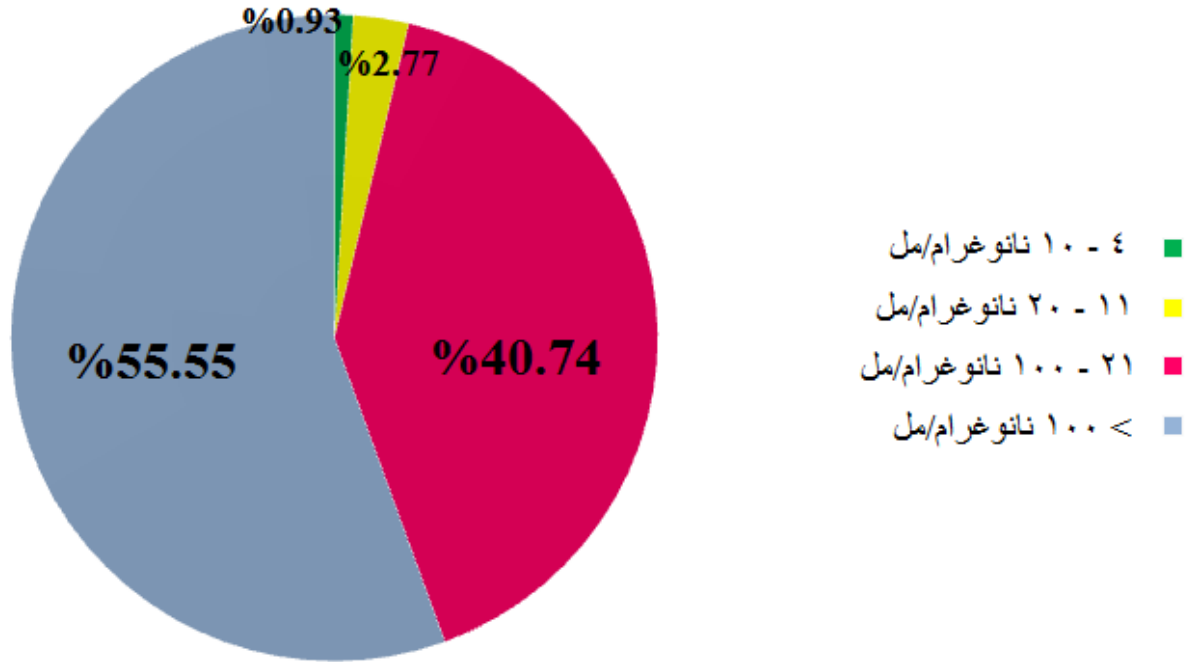
الجدول (8): توزّع أفراد مجموعات البحث الثلاث على الفئات العمرية						
P-value	Chi – square test	الفئات العمرية				مجموعات البحث
		< 70 سنة	70-61 سنة	60-51 سنة	50-40 سنة	
أصغر من 0.0001	39.9	31 (%67.4)	15 (%32.6)	0 (%0)	0 (%0)	المجموعة الأولى
		17 (%65.4)	9 (%34.6)	0 (%0)	0 (%0)	المجموعة الثانية
		5 (%13.8)	19 (%52.8)	10 (%27.8)	2 (%5.6)	المجموعة الثالثة



الشكل (17): توزع أفراد مجموعات البحث الثلاث على الفئات العمرية

يوضّح الجدول (9) والشكل (18) توزّع مرضى البحث وفقاً لقيمة PSA قبل العلاج

الجدول (9): توزّع مرضى البحث وفقاً لقيمة PSA قبل العلاج				
قيم PSA	10-4 نغ/مل	20-11 نغ/مل	100-21 نغ/مل	< 100 نغ/مل
عدد المرضى	1	3	44	60
النسبة المئوية	%0.93	%2.77	%40.74	%55.55



الشكل (18): توزّع مرضى البحث وفقاً لقيمة PSA قبل العلاج

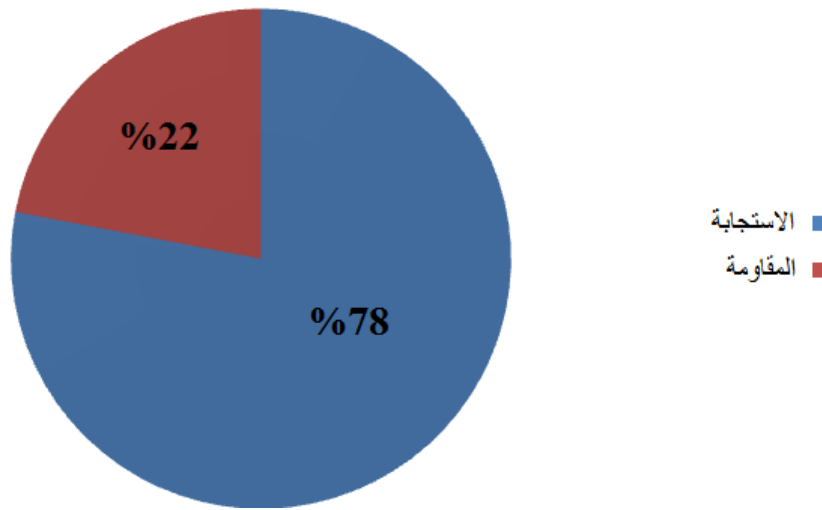
• تغير أرقام الـ PSA في المجموعات الثلاثة:

يوضح الجدول (10) نسبة الاستجابة في المجموعات الثلاث.

الجدول (10): نسبة الاستجابة على العلاج في مجموعات البحث الثلاث					
P-value	Chi – square test	المقاومة	الاستجابة	مجموعات البحث	
0.824	0.903	10 مرضى (%22)	36 مريض (%78)	المجموعة الأولى	
		8 مرضى (%31)	18 مريض (%69)	قبل الضهي الجراحي	المجموعة الثانية
		6 مرضى (%23)	20 مريض (%77)	بعد الضهي الجراحي	
		10 مرضى (%28)	26 مريض (%72)	المجموعة الثالثة	

لم يكن هنالك فرق هام إحصائياً في نسبة الاستجابة بين مجموعات البحث الثلاث ($P > 0.05$).

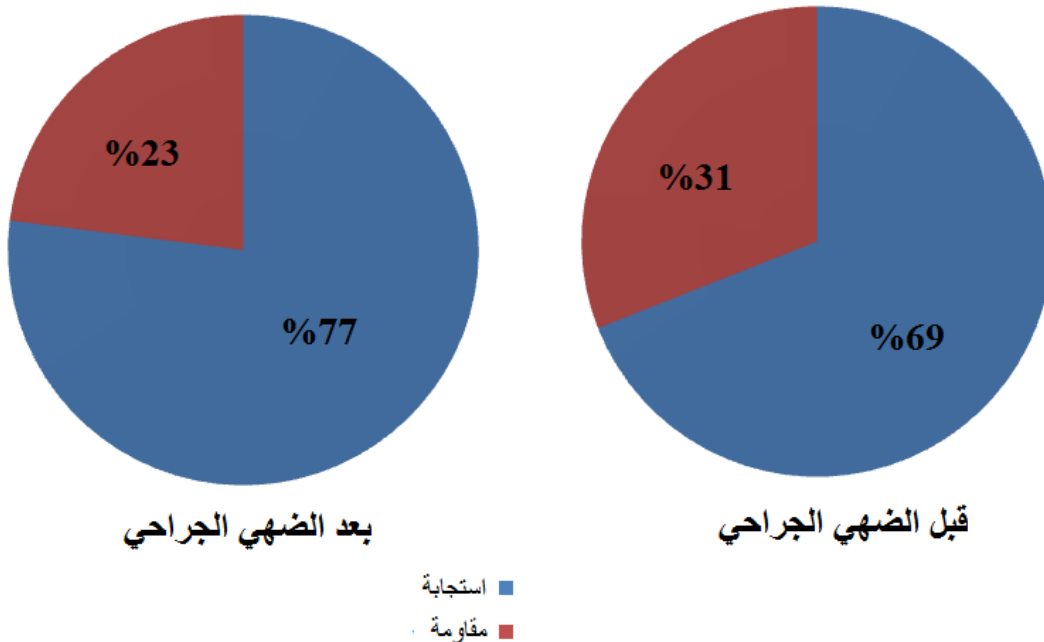
المجموعة الأولى: وصلت نسبة الاستجابة إلى 78% بينما لم يستجب 22% من المرضى للعلاج، وقد كان الانخفاض في قيم الـ PSA سريعاً عند المرضى المستجيبين، حيث أنّ معظمهم وصل إلى مستويات 4 نانوغرام/مل وما دون بعد شهر من العلاج، والبقية بعد ثلاثة أشهر (الشكل 19).



الشكل (19): نسبة الاستجابة في المجموعة الأولى من المرضى

المجموعة الثانية:

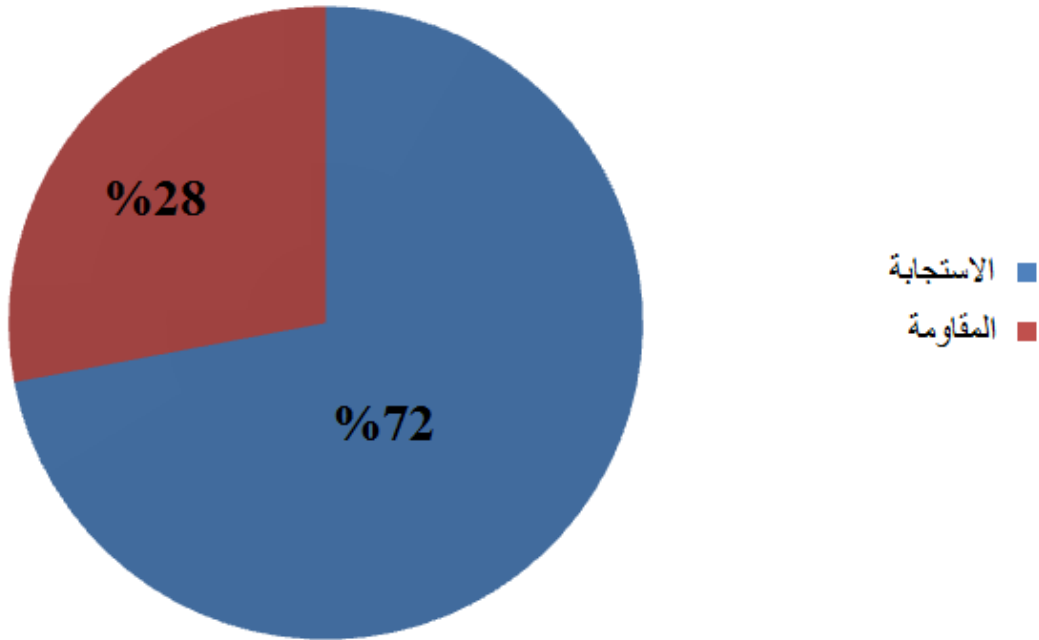
وصلت نسبة الاستجابة إلى 69% بينما لم يستجيب للعلاج 31%, وقد ارتفعت نسبة المستجيبين للعلاج إلى 77% بعد الضهي الجراحي (الشكل 20).



الشكل (20): نسبة الاستجابة في المجموعة الثانية من المرضى

المجموعة الثالثة :

وصلت نسبة الاستجابة إلى 72% بينما لم يستجيب للعلاج 28% من المرضى وكان الانخفاض في قيم ال PSA تدريجياً حيث أن معظمهم لم يصل إلى مستويات 4 نانو غرام/مل إلا بعد ثلاثة أشهر والبقية بعد ستة أشهر (الشكل 21)



الشكل (21): نسبة الاستجابة في المجموعة الثالثة من المرضى

• تطور العراض:

المجموعة الأولى:

يوضح الجدول (11) عدد المرضى الذين يشكون من أعراض الداء المتقدم قبل العلاج.

الجدول (11): عدد المرضى الذين يشكون من أعراض الداء المتقدم قبل العلاج في المجموعة الأولى		
الأعراض	عدد المرضى	النسبة المئوية
الألم العظمي	38	82.6%
الأعراض البولية الانسدادية	32	69.6%
الأعراض العصبية الانضغاطية	6	13%

يوضح الجدول (12) نسب تحسن الأعراض بعد شهر وبعد ستة أشهر من العلاج.

الجدول (12): نسب تحسن الأعراض بعد شهر وبعد ستة أشهر في المجموعة الأولى				
الأعراض	التحسن بعد شهر	التحسن بعد ستة أشهر	Chi – square test	P-value
الألم العظمي (38 حالة)	30 (79%)	30 (79%)	0	1
الأعراض البولية الانسدادية (32 حالة)	22 (68.75%)	24 (75%)	0.309	0.578
الأعراض العصبية الانضغاطية (6 حالات)	3 (50%)	4 (66.6%)	0.343	0.558

تمت متابعة تحسن أعراض المرضى بعد شهر وبعد ستة أشهر من العلاج، وكان الألم العظمي هو الأكثر قابلية للتحسن، ولم نلاحظ زيادة واضحة في الاستجابة بعد ستة أشهر بالمقارنة مع الاستجابة بعد شهر واحد حيث وصلت نسبة الاستجابة للألم العظمي إلى 79% ولم تتغير هذه النسبة بعد ستة أشهر. بينما ارتفعت نسبة الاستجابة من 68.75% إلى 75% (دون فرق هام إحصائياً) فيما يتعلق بالأعراض البولية الانسدادية، وارتفعت نسبة الاستجابة من 50% إلى 66.6% (دون فرق هام إحصائياً) بالنسبة للمرضى الذين يعانون من الأعراض العصبية الانضغاطية.

المجموعة الثانية:

يوضح الجدول (13) عدد المرضى الذين يشكون من أعراض الداء المتقدم قبل العلاج.

الجدول (13): عدد المرضى الذين يشكون من أعراض الداء المتقدم قبل العلاج في المجموعة الثانية		
الأعراض	عدد المرضى	النسبة المئوية
الألم العظمي	20	77%
الأعراض البولية الانسدادية	16	61.5%
الأعراض العصبية الانضغاطية	2	7.7%

يوضح الجدول (14) نسب تحسن الأعراض بعد ثلاثة أشهر من العلاج الدوائي (قبل الضهي الجراحي) وبعد ثلاثة أشهر من الضهي الجراحي.

الجدول (14): نسب تحسن الأعراض بعد ثلاثة أشهر من العلاج الدوائي (قبل الضهي الجراحي) وبعد ثلاثة أشهر من الضهي الجراحي في المجموعة الثانية				
الأعراض	التحسن بعد ثلاثة أشهر من الضهي الدوائي	التحسن بعد ثلاثة أشهر من العلاج الجراحي	Chi – square test	P-value
الألم العظمي (20 حالة)	14 (70%)	16 (80%)	0.533	0.46
الأعراض البولية الانسدادية (16 حالة)	8 (50%)	10 (62.5%)	0.508	0.476
الأعراض العصبية الانضغاطية (حالتان)	1 (50%)	1 (50%)	0	1

1

تمت متابعة المرضى بعد الضهي الدوائي (قبل الضهي الجراحي) ثم بعد الضهي الجراحي حيث كان الألم العظمي هو الأكثر استجابةً أيضاً، وقد تحسنت أعراض بعض المرضى بعد الضهي الجراحي بينما لم يستفد البعض الآخر من هذا الإجراء، حيث ارتفعت نسبة استجابة الألم العظمي من 70% إلى 80% بينما ارتفعت نسبة استجابة الأعراض البولية الانسدادية الحادة من 50% إلى 62.5% ولم تتغير بالنسبة للأعراض العصبية الانضغاطية.

المجموعة الثالثة:

يوضّح الجدول (15) عدد المرضى الذين يشكون من أعراض الداء المتقدم قبل العلاج.

الجدول (15): عدد المرضى الذين يشكون من أعراض الداء المتقدم قبل العلاج في المجموعة الثالثة		
الأعراض	عدد المرضى	النسبة المئوية
الألم العظمي	30	83.3%
الأعراض البولية الانسدادية	26	72.2%
الأعراض العصبية الانضغاطية	4	11.1%

يوضّح الجدول (16) نسب تحسّن الأعراض بعد شهر وبعد ستة أشهر من العلاج.

الجدول (16): نسب تحسّن الأعراض بعد شهر وبعد ستة أشهر في المجموعة الثالثة				
الأعراض	التحسن بعد شهر	التحسن بعد ستة أشهر	Chi – square test	P-value
الألم العظمي (30 حالة)	20 (66.67%)	24 (80%)	1.364	0.242
الأعراض البولية الانسدادية (26 حالة)	16 (61.54%)	18 (69.24%)	0.34	0.559
الأعراض العصبية الانضغاطية (4 حالات)	1 (25%)	2 (50%)	0.533	0.465

تمّت متابعة المرضى بعد العلاج حيث كان تحسّن الأعراض بطيئاً وخاصة الأعراض العصبية الانضغاطية وأصبحت الاستجابة أكثر وضوحاً بعد ستة أشهر حيث ارتفعت نسبة استجابة الألم العظمي للعلاج من 66.67% إلى 80% وارتفعت نسبة استجابة الأعراض البولية الانسدادية من 61.54% إلى 69.24% وارتفعت نسبة استجابة الأعراض العصبية الانضغاطية من 25% إلى 50%.

• نوعية الحياة:

تم سؤال المرضى في المجموعتين الأولى والثانية عن حياتهم الجنسية (الرغبة الجنسية, تواتر النشاط الجنسي, القدرة على الجماع) وذلك قبل وبعد المعالجة كما هو موضح في الجدول (17).

الجدول (17): الحالة الجنسية للمرضى في المجموعتين الأولى والثالثة قبل وبعد العلاج							
P-value	Chi – square test	المجموعة الثالثة (ضهي جراحي) (36 مريض)		المجموعة الأولى (ضهي دوائي) (46 مريض)		الحالة الجنسية	
		بعد العلاج	قبل العلاج	بعد العلاج	قبل العلاج		
		12 (%33.3)	22 (%61.1)	4 (%8.7)	15 (%32.6)	جيدة	الرغبة الجنسية
		5 (%13.9)	9 (%25)	1 (%2.2)	10 (%21.7)	قليلة	
0.0003	13.38	19 (%52.8)	5 (%13.9)	41 (%89.1)	21 (%45.6)	غير موجودة	
		2 (%5.5)	20 (%55.5)	2 (%4.4)	10 (%21.7)	أسبوعياً	تواتر النشاط الجنسي
		6 (%16.7)	6 (%16.7)	2 (%4.4)	8 (%17.4)	شهرياً	
0.088	2.895	28 (%77.7)	10 (%27.7)	42 (%91.2)	28 (%60.8)	لا نشاط	

تبين أن المرضى الذين يعالجون دوائياً هم الأكثر قدرةً على الحفاظ على وظائفهم الجنسية بالمقارنة مع أولئك الذين خضعوا للضهي الجراحي, مع ملاحظة الاختلاف بين المجموعتين. قبل العلاج, كان عدد المرضى الذين ليس لديهم رغبة جنسية في المجموعة الأولى هو 21 من أصل 46 أي بنسبة 45.6% أما المجموعة الثالثة فقد كان عدد المرضى الذين ليس لديهم رغبة جنسية هو 5 من أصل 36 أي بنسبة 13.9%. بينما القدرة على النشاط الجنسي فقد كان عدد المرضى غير القادرين على ذلك في المجموعة الأولى هو 28 من أصل 46 أي بنسبة 60.8% أما في المجموعة الثالثة فقد وصل عدد المرضى غير القادرين على النشاط الجنسي إلى 10 من أصل 36 أي بنسبة 27.7% و هذا الاختلاف يعود بشكل أساسي للاختلاف بين أعمار المرضى في المجموعتين.

بعد العلاج, ارتفع عدد المرضى الذين لديهم رغبة جنسية في المجموعة الأولى من 21 إلى 41 مريضا من أصل 46 أي أصبحت نسبة هؤلاء المرضى 89.1% وأما في المجموعة الثالثة فقد ارتفع عدد هؤلاء المرضى من 5 إلى 19 مريضا من أصل 36 أي أصبحت نسبة المرضى الجديدة 52.8% .
أما القدرة على النشاط الجنسي بعد العلاج فقد ارتفع عدد المرضى غير القادرين على ذلك في المجموعة الأولى من 28 إلى 42 مريضا من أصل 46 أي أصبحت النسبة الجديدة 91.2% وفي المجموعة الثالثة فقد ارتفع عدد المرضى من 10 إلى 28 مريضا من أصل 36 أي أصبحت النسبة الجديدة 77.7% .

من ناحية أخرى فإن الحياة اليومية للمرضى (النشاط الاجتماعي, تحدد النشاط الفيزيائي) لم تختلف كثيرا بين المجموعتين.

النتائج:

1. كانت سرعة الانخفاض في قيم PSA أكبر عند الذين خضعوا للضهي الجراحي مما هي عليه عند المرضى الذين خضعوا للضهي الدوائي.
2. التحسن في الأعراض كان أسرع أيضاً عند مرضى الضهي الجراحي مما هو عليه عند مرضى الضهي الدوائي.
3. كانت نسبة المرضى المستجيبة للضهي الجراحي أعلى بشكل طفيف من نسبة المرضى المستجيبة للضهي الدوائي.
4. بعض المرضى اللذين لم يستجيبوا للضهي الدوائي حصلت لديهم استجابة بعد اجراء الضهي الجراحي.
5. كانت نوعية الحياة أفضل عند الذين تلقوا العلاج الدوائي, ولكن الأعمار الكبيرة عند مرضى الضهي الجراحي قد تكون السبب في بعض حالات تدني نوعية الحياة أكثر من الضهي الجراحي نفسه.

المناقشة والمقارنة مع الدراسات العالمية:

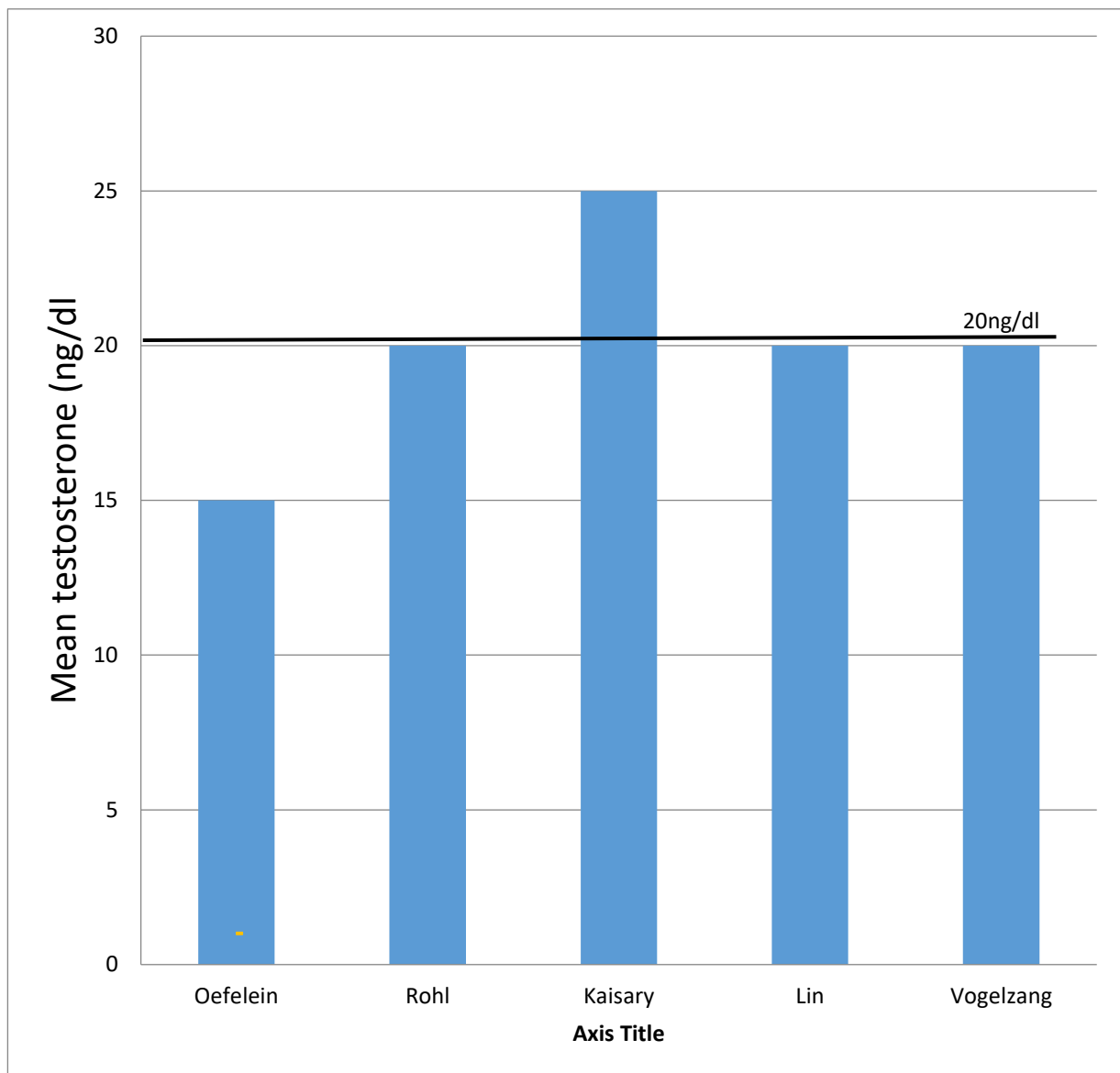
لا بدّ من الذكر أنّ الدراسات العالمية لم تجر أية مقارنة بين الضهي الجراحي والضهي الدوائي فيما يتعلق بقيم الـ PSA وتطور الأعراض, ولكنها قارنت بينهما من ناحية البقيا العامة ونوعية الحياة.

تبين من خلال دراستنا أنّ الضهي الجراحي يؤدّي إلى تراجع أكبر في قيم الـ PSA وتحسّن أفضل في أعراض الداء المتقدم بشكل طفيف بالمقارنة مع الضهي الدوائي وكان مثبّرّاً للانتباه تحسّن بعض المرضى المعالجين دوائياً وذلك بعد أن خضعوا للضهي الجراحي ويبدو أن ذلك يمكن تفسيره من خلال قيم التستستيرون حيث أن بعض هؤلاء المرضى اللذين عولجوا دوائياً لم يصلوا لمستويات الضهي الضرورية للسيطرة على المرض لذلك يجب معايرة مستويات التستستيرون بعد شهر وبعد ستة أشهر من الضهي الدوائي للتأكد من انخفاضه إلى مستويات الضهي واستمرار ذلك الانخفاض ونلاحظ أن العديد من الدراسات العالمية الحديثة تظهر أن مستويات الضهي التي تتحقّق بعد الضهي الجراحي تكون أفضل مما هي عليه بعد الضهي الدوائي وتؤكد على الدور الكبير للتستستيرون في نتائج العلاج.

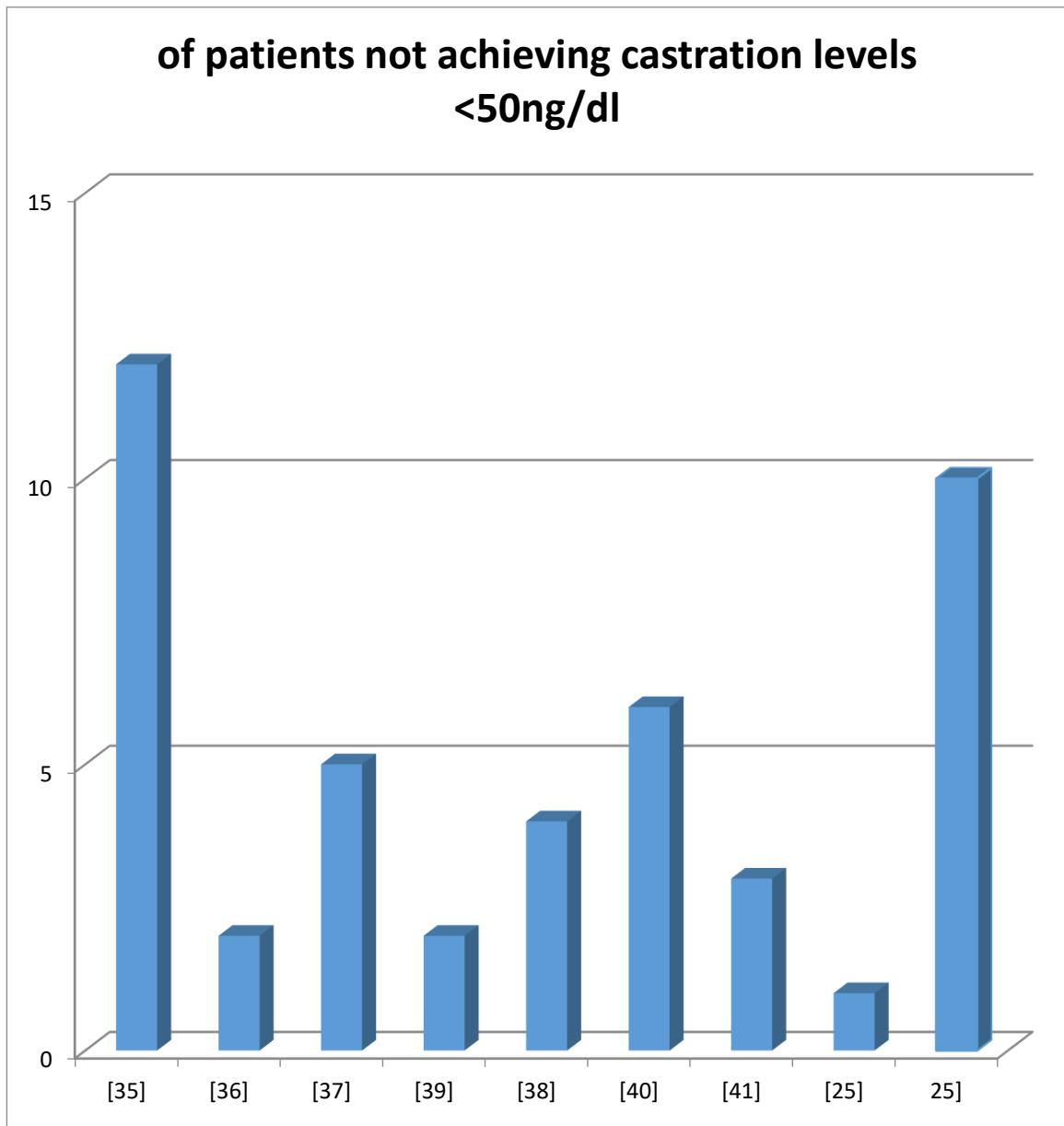
ففي دراسة تم نشرها عام 2010 في المجلة الأوروبية للجراحة البولية (63), أوضح العديد من الباحثين (Oefelein, Rohl, kaisary, lin, vogelzang) أن مستويات التستستيرون التي تحدث بعد الضهي الجراحي تصل إلى ما دون 20 نانو غرام/مل (الشكل 22).

بينما في دراسة تم نشرها في نفس المجلة عام 2009 (64), وهي عبارة عن دراسة راجعة تم فيها مراجعة العديد من الدراسات (65)(66)(67)(68)(69), فقد تبين أنّ ما نسبته بين 1 - 12.5% من المرضى المعالجين بمركبات LHRH-agonists لم تنخفض لديهم مستويات التستستيرون إلى 50 نانو غرام/مل (الشكل 23) بينما وصلت نسبة المرضى الذين لم يصلوا إلى مستويات 20 نانو غرام/مل إلى 13-40% (الشكل 24).

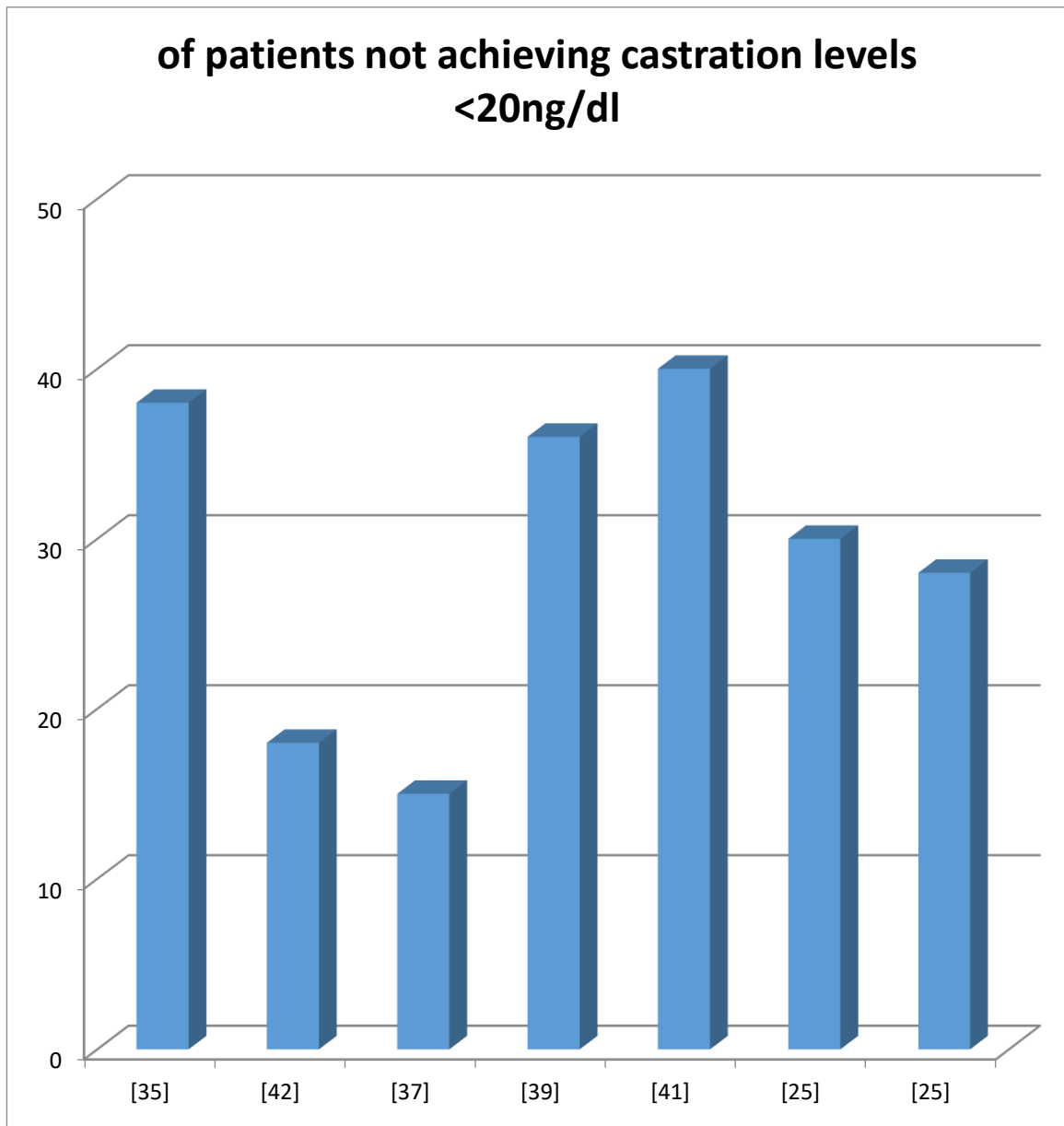
تفسّر هذه النسب العالية للفشل في الوصول إلى مستويات الضهي عدم نجاح المعالجة في بعض حالات الضهي الدوائي.



الشكل (22): مستويات التستوستيرون بعد الضهي الجراحي في الدراسات العالمية



الشكل (23): نسبة المرضى في الدراسات العالمية الذين لم يصل مستوى التستستيرون لديهم إلى 50 نانوغرام/مل بعد العلاج بمركبات LHRH-agonists



الشكل (24): نسبة المرضى في الدراسات العالمية الذين لم يصل مستوى التستوستيرون لديهم الى 20 نانوغرام/مل بعد العلاج بمركبات LHRH-agonists

وفي دراسة أخرى تم نشرها في المجلة الأمريكية للجراحة البولية 207 من قبل morote et al (70) حيث تمت متابعة 73 مريضاً تلقوا العلاج الدوائي (LHRH-agonists) لسرطان البروستات المتقدم و تبين ان نسبة 44% فقط من المرضى قد وصل مستوى التستستيرون لديهم الى 20نانو غرام/مل.

وايضاً في دراسة تم نشرها في المجلة الأوروبية للجراحة البولية عام 2007 من قبل perachino et al (71) فقد تمت متابعة 105 مريضاً تلقوا العلاج الدوائي (LHRH-agonists) وتم قياس مستوى التستستيرون لديهم بعد 6 اشهر حيث تبين ان نسبة 21.9% من المرضى لم يصل عندهم هذا المستوى الى 50 نانو غرام/مل بينما المرضى اللذين لم تصل مستويات التستستيرون لديهم الى 20نانو غرام/مل فقد بلغت نسبتهم 69.5%.

وتبين الدراسات ان البقايا العامة تتناسب طرذاً مع انخفاض التستستيرون ففي دراسة تم نشرها في عام 2008 في المجلة الأوروبية للجراحة البولية من قبل cavalla et al (72) حيث تمت متابعة 162 مريضاً عولجوا بمركبات LHRH-agonists فتبين ان نسبة 26.5% من المرضى لم يصلوا الى مستويات الضهي عند 50نانو غرام/مل بينما وصلت نسبة المرضى اللذين لم يصلوا الى المستوى 20نانو غرام/مل الى 43.2% و قد كان من الواضح العلاقة الوثيقة بين خطورة الوفاة و مستويات التستستيرون.

و في دراسة اخرى تم نشرها في المجلة البريطانية للجراحة البولية عام 2010 من قبل Fabio et al (73) فقد اوضحت الدراسة ان هناك علاقة وثيقة ومباشرة بين قيم التستستيرون و خطورة الوفاة عند مريض سرطان البروستات المتقدم ولذلك يجب مراقبة قيم التستستيرون بعد العلاج و متابعتها بشكل دوري عند المرضى المعالجين دوائياً.

ان الابحاث التي تم اجرائها للمقارنة بين المركبات الحديثة LHRH-antagonists و مركبات LHRH-agonists قد اظهرت علاقة وثيقة بين الانخفاض في قيم ال PSA و الانخفاض في قيم التستستيرون و التفوق التي اظهرته المركبات الاولى نابع من شدة و سرعة الانخفاض في قيم التستستيرون بالمقارنة مع مركبات LHRH-agonists (74).

في دراستنا كانت نوعية الحياة عند المرضى الضهي الدوائي افضل مما هي عليه عند اجراء الضهي الجراحي و خاصة عند تطبيق العلاج الهرموني المتقطع و هذا يتوافق مع الدراسات العالمية (75) و لكن يجي الانتباه الى اختلاف الاعداد بين المجموعتين حيث ان المرضى الذين خضعوا للضهي الجراحي كانوا اكبر سناً او لديهم امراض مرافقة , وهذا يؤدي الى تدني نوعية الحياة و ضعف في المعاوضة قبل العلاج الهرموني , ومن الجدير بالذكر ان بعض الدراسات تشير الى تراجع اكبر في نوعية الحياة عند مرضى الضهي الدوائي مما هو عليه عند مرضى الضهي الجراحي (76) ولكننا لم نلاحظ ذلك في دراستنا.

ولعل من اهم الدراسات التي تم اجراؤها حديثاً دراسة راجعة في المانيا عام 2011 (77) و التي دعت الى عودة اعتماد الضهي الجراحي كخط اول في العلاج الهرموني لسرطان البروستات المتقدم حيث تم الرجوع الى مرضى سرطان البروستات المنتشر للعظام و اللذين خضعوا للضهي الجراحي في مركزين خلال عشرة اعوام (بين عامي 1990-2000) و قد تبين بمتابعة المرضى من حيث تحسن الاعراض وتغير نوعية الحياة و الاعراض الجانبية ان الضهي الجراحي يعتبر خيار هام عند هؤلاء المرضى بسبب سرعة التأثير و التي تبدأ بعد اقل من 12 ساعة حيث لعبت دوراً واضحاً في تخفيف اعراض الداء المتقدم التي تعاني منها الكثير من المرضى (الالم العظمي , الاعراض العصبية الانضغاطية) و كانت سرعة التحسن واضحة حين تقارن بالفترة الطويلة التي تحتاجها مركبات LHRH-agonists لكي تصبح فعالة (من اسبوعين الى اربعة اسابيع).

وفد كانت الاعراض الجانبية للضهي الجراحي في هذه الدراسة مماثلة بنسب الحدوث لتلك التي تحدث في الضهي الدوائي ولم تختلف نوعية الحياة بين الطريقتين الا عند تطبيق العلاج الهرموني المتقطع. في هذه الدراسة تمت مراجعة العديد من الدراسات و التي تتحدث عن اهمية الضهي الجراحي و سنذكر بعضها:

في دراسة Potosky et al (78) تبين ان بعض الآثار الجانبية للضهي الدوائي تحدث بنسبة اكبر مما هي في الضهي الجراحي , فقد حدث التندي بنسبة 25% في الاول بينما حدث بنسبة 10% في الثاني

وايضا كان تراجع الصحة العامة اكبر في الضهي الدوائي مما هو عليه في الضهي الجراحي (35%) بالمقارنة مع (28%) وفي دراسة chadwick et al تبين ان 50% من المرضى يختارون الضهي الجراحي اذ تم تقديم هذه الطريقة كخيار علاجي (79) .

اما في دراسة Mariani et al فلقد ظهر ان المرضى اذا فرض عليهم ان يتحملوا 20% من تكلفة العلاج فإن 24% فقط منهم سوف يختارون الضهي الدوائي(80).

الخلاصة والتوصيات :

بالرغم من تراجع الضهي الجراحي في الدول الغربية خلال العقد السابق, فإن الدراسات الحديثة تؤكد على افضليته بالمقارنة مع مركبات LHRH-agonists في الوصول لمستويات الضهي, وبالتالي دعوتها الجديدة لاعتماده كخط اول في العلاج ولعل كثرة الدراسات في اوروبا و الولايات المتحدة الامريكية و التي تركز على فشل العلاج الدوائي (LHRH-agonists) في الوصول الى مستويات الضهي بنسب عالية يشير الى اهمية المتابعة لقيم التستستيرون بشكل دوري و الذي لا داعي لاتباعه في الضهي الجراحي وهذا له دور كبير في تكلفة العلاج و نتائجه و لذلك ندعوا جميع المرضى اللذين يعالجون دوائيا لقياس قيم التستستيرون بعد ثلاثة اشهر ثم بعد ستة اشهر من العلاج و ذلك للتأكد من كفاية المعالجة والا فأنهم يعرضون انفسهم لخطر تفاقم الاعراض و تدهور حالتهم المرضية.

ان الضهي الجراحي يشكل حجر الاساس في العلاج الهرموني لسرطان البروستات المتقدم في بلادنا , و نعتقد من خلال دراستنا انه ما يزال خيارا هاما من الناحية المخبرية و السريرية بالإضافة الى تكلفته المادية القليلة, ونرى انه لا يوجد ما يبرر استبداله بالعلاج الدوائي وخاصة في الاعمار المتقدمة.

المراجع

- 1- Boyle P, Ferlay J. Cancer incidence and mortality in Europe 2004. Ann Oncol 2005 Mar;16(3):481-8
- 2- Quinn M, Babb P. Patterns and trends in prostate cancer incidence, survival, prevalence and mortality. Part I: international comparisons. BJU Int 2002 Jul;90(2):162-73
- 3- Bostwick et al, 2004. Bostwick DG, Burke HB, Djakiew D, et al: Human prostate cancer risk factors. Concer 2004; 101:2371-2490
- 4- A double-blind randomized crossover study of oral thalidomide versus placebo for androgen dependent prostate cancer AuFigg WD, Hussain MH, Gulley JL, Arlen PM, Aragon-Ching JB, Petrylak DP, Higano CS, Steinberg SM, Chatta GS, Parnes H, Wright 33, Sartor O, DahutwL J Urol. 2009;181(3):1104
- 5- Gleason DF, Mellinger GT. Prediction of prognosis for prostatic adenocarcinoma by combined histological grading and clinical staging JUrol 1974 Jan,111(1) 58-64
- 6- Amin M, Boccon-Gibod L Egevad L, et al Prognostic and predictive factors and reporting of prostate carcinoma in prostate needle biopsy specimens. Scand J UrolNephrol 2005 May (Suppl) 216:20-33
- 7- Carvalhal GF, Smith DS, Mager DE, et al. Digital rectal examination for detecting prostate cancer at prostate specific antigen levels of 4 ng/ml or less. J Urol 1999 Mar;161:835-9
- 8- Stamey TA, Yang N, Hay AR, et al Prostate-specific antigen as a serum marker for adenocarcinoma of the prostate. N Engl 1 Med 1987 Oct;317(15):909-16
- 9- Catalona WI, Richie JP, Ahmann FR, et al. Comparison of digital rectal examination and Serum prostate specific antigen in the early detection of prostate cancer: results of a multicenter clinical trial of 6,630 men. J Urol 1994 May;151(5):1283-90
- 10- Catalona WI, Partin AW, Slawin KM, et al. Use of the percentage of free prostate-specific antigen to enhance differentiation of prostate cancer from benign prostatic disease: a prospective multicenter clinical trial. JAMA 1998 May 20;279(19):1542-7
- 11- Carter HB, Pearson JD, Metter EJ, et al. Longitudinal evaluation of prostate-specific antigen levels in men with and without prostate disease. JAMA 1992 Apr 22 .29,267(16):2215-20
- 12- Arien PM, Bianco F, Dahut WL, et al; Prostate Specific Antigen Working Group. Prostate Specific Antigen Working Group guidelines on prostate specific antigen doubling time. J Urol 2008 Jun;179(6):2181-5; discussion 2185-6
- 13- Lee F, Torp-Pedersen ST, Siders DB, et al. Transrectal ultrasound in the diagnosis and staging of prostate cancer. Radiology 1989 Mar;170(3 Pt 1):609-15

- 14- Epstein JI, Herawi M. Prostate needle biopsies containing prostatic intraepithelial neoplasia or atypical foci suspicious for carcinoma: implications for patient care. *J Urol* 2006 Mar;175(3 Pt 1):820-834
- 15- NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology™ Prostate Cancer Early Detection, V.2.2010
- 16- Walz J, Graefen M, Chun FK, et al. High incidence of prostate cancer detected by saturation biopsy after previous negative biopsy series. *EurUrol* 2006 Sep;50(3):498-505
- 17- Walsh PC. Physiologic basis for hormonal therapy in carcinoma of the prostate. *UrolClin North Am* 1975 Feb;2(1):125-40
- 18- Silver RI, Wiley EL, Davis DL, et al. Expression and regulation of steroid S-a-reductase in prostate disease. *J Urol* 1994 Aug;152(2 Pt 1):433-7
- 19- Oefelein MG, Feng A, Scolieri MJ, et al. Reassessment of the definition of castrate levels of testosterone: implications for clinical decision making. *Urology* 2000 Dec 56(6):1021-4
- 20- Desmond AD, Arnold AI, Hastie KJ. Subcapsular orchiectomy under local anaesthesia. Technique, results and implications. *Br J Urol* 1988 Feb;61(2):143-5
- 21- Melton U 3rd, Alothman KI, Achenbach SJ, et al. Decline in bilateral orchiectomy for prostate cancer in Olmsted county, Minnesota, 1956-2000. *Mayo Clinic Proc* 2001 Dec;76(12):1199-203
- 22- Oh WK. The evolving role of estrogen therapy in prostate cancer. *Clin Prostate Cancer* 2002 Sep;1(2):81-9
- 23- Scherr DS, Pitts WR Jr. The non-steroidal effects of diethylstilbestrol: the rationale for androgen deprivation therapy without estrogen deprivation in the treatment of prostate cancer. *J Urol* 2003 Nov;170(5):1703-8
- 24- Klotz L, McNeill I, Fleshner N. A phase 1-2 trial of diethylstilbestrol plus low dose warfarin in advanced prostate carcinoma. *J Urol* 1999 Jan;161(1):169-72
- 25- Limonta P, Montagnani MM, Moretti RM. LHRH analogues as anticancer agents: pituitary and extrapituitary sites of action. *Expert OpinInvestig Drugs* 2001 Apr;10(4):709-20
- 26- Agarwal DK, Costello AJ, Peters J. et al. Differential response of prostate specific antigen to testosterone surge after luteinizing hormone-releasing hormone analogue in prostate cancer and benign prostatic hypertrophy. *BJU Int* 2000 Apr 85(6):690-5
- 27- Oefelein MG, Cornum R. Failure to achieve castrate levels of testosterone during luteinizing hormone releasing hormone agonist therapy: the case for monitoring serum testosterone and a treatment decision algorithm. *J Urol* 2000 Sep;164 (3 Pt 1):726-9
- 28- Trachtenberg J, Gittleman M, Steidle C. et al. A phase 3, multicentre, open label, randomized study of sipulevir versus leuprolide plus daily antiandrogen prostate cancer. *J Urol* 2002 Apr;167(4):1670-4 in men with
- 29- Van Poppel H, Tombal B, de la Rosette JJ, et al. Degarelix: a novel gonadotropin releasing hormone (GnRH) receptor blocker-results from a 1-yr, multicentre,

- randomised, phase 2 dosage-finding study in the treatment of prostate cancer. EurUrol 2008 Oct;54(4):805-13
- 30- Anderson J. The role of antiandrogen monotherapy in the treatment of prostate cancer. BJU int 2003 Mar;91(5):455-61
 - 31- Moffat LE. Comparison of Zoladex, diethylstilboestrol and cyproterone acetate treatment in advanced prostate cancer. EurUrol 1990;18(Suppl 3):26-7
 - 32- McLeod DG. Tolerability of non-steroidal antiandrogens in the treatment of advanced prostate cancer. Oncologist 1997;2(1):18-27
 - 33- Djavan M, Janknegt RA, de Reijke TM, et al. Long-term efficacy and safety of enzalutamide plus castration in advanced prostate cancer, and the significance of early prostate specific antigen normalization International Anandron Study Group. J Urol 1997;158:1603
 - 34- Delaere P, Van Thillo EL. Flutamide monotherapy as primary treatment in advanced prostatic carcinoma, Semin Oncol 1991 Oct;18(Suppl 6):13-8
 - 35- Boccardo F, Barichello M, Battaglia M, et al. Bicalutamide monotherapy versus flutamide plus goserelin in prostate cancer: updated results of a multicentric trial. EurUrol 2002 Nov;42(5):481-90
 - 36- Collette L, Studer UE, Schroder FH, et al. Why phase II trials of maximal androgen blockade versus castration in M1 prostate cancer rarely show statistically significant differences. Prostate 2001 Jun;48(1):29-39
 - 37- Akaza H, Hinotsu S, Usami M, et al; Study Group for the Combined Androgen Blockade Therapy of Prostate Cancer. Combined androgen blockade with bicalutamide for advanced prostate cancer: long-term follow-up of a phase 3, double-blind, randomized study for survival. Cancer 2009 Aug;115(15):3437-45
 - 38- Oh WK, Manola J, Bittman L, et al. Finasteride and flutamide therapy in patients with advanced prostate cancer: response to subsequent castration and long-term follow-up. Urology 2003 Jul;62(1):99-104
 - 39- Boccardo F, Barichello M, Battaglia M, et al. Bicalutamide monotherapy versus flutamide plus goserelin in prostate cancer: updated results of a multicentric trial EurUrol 2002 Nov;42(5):481-90
 - 40- Abrahamsson PA. Potential benefits of intermittent androgen suppression therapy in the treatment of prostate cancer: a systematic review of the literature. EurUrol 2010 Jan;57(1):49-59
 - 41- Mottet N, Gossard M, Loidi S, et al. Intermittent versus continuous maximal androgen blockade in metastatic (D2) prostate cancer patients. A randomized trial. EurUrol Suppl 2009;8(4):131, abstract 44
 - 42- Tangen CM, Faulkner JR, Crawford ED, et al. Ten-year survival in patients with metastatic prostate cancer. Clin Prostate Cancer 2003 Jun;2(1):41-5
 - 43- Potosky AL, Knopf K, Clegg LX, et al. Quality of life outcomes after primary androgen deprivation therapy: Results from the prostate cancer outcomes study. J Clin Oncol 2001; 19:3750-3757

- 44- McLeod DG, Iverson P. Gynecomastia in patients with prostate cancer a review of treatment options. *Urology* 2000;56 713-720
- 45- Hedlund PO. Side effects of endocrine treatment and their mechanisms castration, antiandrogens, and estrogens, *Prostate Suppl* 2000.10.32-37
- 46- Molinari PF. Erythropoietic mechanism of androgens: a critical review and clinical implications. *Haematologica* 1982;67 442-460
- 47- Fonseca R, Rajkumar SV, White WI et al, Anemia after orchiectomy. *Am J Hematol* 1998;59 230-233
- 48- Irani J, Salomon L, Oba R, et al. Efficacy of venlafaxine, medroxyprogesterone acetate, and cyproterone acetate for the treatment of vasomotor hot flushes in men taking gonadotropin-releasing hormone analogues for prostate cancer: a double-blind, randomised trial. *Lancet Oncol* 2010 Feb;11(2) :147-54
- 49- Smith MR, Boyce SP, Moyneur E, et al. Risk of clinical fractures after gonadotropin-releasing hormone agonist therapy for prostate cancer, *J Urol* 2006 Jan;175(1):136-9; discussion 139
- 50- Braga-Basaria M, Dobs AS, Muller DC, et al. Metabolic syndrome in men with prostate cancer undergoing long-term androgen-deprivation therapy. *J ClinOncol* 2006 Aug 24(24):3979-83
- 51- Stathiou JA, Bae K, Shipley WU, et al. Cardiovascular mortality and duration of androgen deprivation for locally advanced prostate cancer analysis of RTOG 92-02 *EurUrol* 2008 Oct;54(4)816-23
- 52- Collette L, de Reijke TM, Schröder FH: EORTC Genito-Urinary Group. Prostate specific antigen: a prognostic marker of survival in good prognosis metastatic prostate cancer? (EORTC 30892) *EurUrol* 2003 Aug 44(2)182-9
- 53- H Wk, Kantoff PW Management of hormone refractory prostate cancer current standards and future prospects. *J Urol* 1998 Oct, 160(4) 1220-9
- 54- Tannock F, Osoba D, Stockler MR, et al Chemotherapy with mitoxantrone plus prednisone or prednisone alone for symptomatic hormone-resistant prostate cancer: Canadian randomized trial with palliative end points. *J ClinOncol* 1996 Jun 14(16)1756-64
- 55- Kantoff PW, Halabi S Conaway M, et al Hydrocortisone with or without mitoxantrone in men with hormone-refractory prostate cancer: results of the Cancer and Leukemia Group B 98182 Study *J ClinOncol* 1999 Aug 17(8)2506-13
- 56- Stewart AL, Scher HI, Chen MH, et al Prostate-specific antigen nadir and cancer specific mortality following hormonal therapy for prostate-specific antigen failure. *ClinOncol* 2005 Sep 23(27) 60-65
- 57- McDermott T, Scholz MC, et al Anaemia associated with androgen deprivation in patients with prostate cancer receiving combined hormone blockade *Br J Urol* 1997 Jun, 79(6)933-41
- 58- Higano CS. Bone metastases and the evolving role of bisphosphonate therapy in prostate cancer. *UrolOncol* 2003;21(5):392-8

- 59- Miller PD, Eardley I, Kirby RS. Prostate specific antigen and bone scan correlation in the staging and monitoring of patients with prostatic cancer. *Br J Urol* 1992 Sep;70(3):295-8
- 60- Perachino M, Cavalli V, Bravi F. Testosterone levels in patients with metastatic prostate cancer treated with luteinizing hormone-releasing hormone therapy: prognostic significance? *BJU Int* 2010 Mar 1;105(5):648-51
- 61- Morote J, Orsola A, Planas J, et al. Redefining clinically significant castration levels in patients with prostate cancer receiving continuous androgen deprivation therapy. *J Urol* 2007 Oct;178(4 Pt 1):1290-5
- 62- Mohile SG, Mustian K, Bylow K, et al. Management of complications of androgen deprivation therapy in the older man. *Crit Rev OncolHematol* 2009 Jun, 70(3):235-55
- 63- European Urology Volume 9, issue 7. pages 675-692, October 2010 Androgen-Deprivation Therapy in Prostate Cancer: A European Expert Panel Review
- 64- European Urology Volume 6, issue 15, pages 817-846, September 2009 The Importance of Testosterone Control in Prostate Cancer
- 65- J Marote, S Esquena, J.M. Abascal, et al. Failure to maintain a suppressed level of serum testosterone during long-acting depot luteinizing hormone-releasing hormone agonist therapy in patients with advanced prostate cancer. *UrolInt* 77 (2006) (135-138)
- 66- M.G. Ocfelein, R. Cornum. Failure to achieve castrate levels of testosterone during luteinizing hormone releasing hormone agonist therapy: the case for monitoring serum testosterone and a treatment decision algorithm, *JUrol* 164 (2000) (726-729)
- 67- MF Sarosdy, P.F. Schellhammer, M.S Soloway, et al Endocrine effects, efficacy and tolerability of a 10.8-mg depot formulation of goserelin acetate administered every 13 weeks to patients with advanced prostate cancer. *BJU Int* 83 (1999) (801-806)
- 68- D. McLeod, N. Zinner, K. Tomera, et al. A phase 3, multicenter, open-label, randomized study of abiraterone versus leuprolide acetate in men with prostate cancer. *Urology* 58 (2001) (756-761)
- 69- (abstract no. 1135) J. Kawakami, A. Morales. A comprehensive hormonal evaluation in patients with cancer of the prostate on androgen suppression with LHRH agonists. *J Urol* 167 (Suppl) (2002) (288)
- 70- Morote J, Orsola A, Planas J et al. Redefining clinically significant castration levels in patients with prostate cancer receiving continuous androgen deprivation therapy *JUrol* 2007; 178: 1290-5
- 71- (abstract no. 258) M. Perachino, V. Cavalli, V. Ferrarix. Do all patients receiving LHRH therapy for advanced prostate cancer achieve castrate levels of testosterone? Results of a prospective study on 105 patients *ErUrolSuppl*
- 72- ANDROGEN DEPRIVATION THERAPY (ADT) AND TESTOSTERONE IN PROSTATE CANCER PATIENTS: THE LOWER IS REALLY THE BETTER *EurUrolSuppl* 2008;7(3):204

- 73- Testosterone levels in patients with metastatic prostate cancer treated with luteinizing hormone-releasing hormone therapy: prognostic significance? BJU International Volume 105 Issue 5, pages 648-651, March 2010
- 74- Comparing testosterone and PSA for different baseline testosterone concentrations during initiation of degarelix and leuprolide treatment Damber J.E, Tammela T, Abrahamsson P.A., Iversen P., Jensen J.K., Olesen T.K., Persson B.E.