جامعة دمشق

كلية الطب البشري

قسم الأورام

فعالية الـ Pazopanib في علاج سرطان الكلية رائق الخلايا الناكس و \ أو النقيلي في مشفى البيروني الجامعي.

Pazopanib efficacy in the treatment of recurrent & \ or metastatic Clear Cell Renal Carcinoma at Al Bairuni University Hospital.

بحث علمي أعد لنيل شهادة الدراسات العليا (الماجستير) في المعالجة الكيماوية للأورام.

الأستاذ المشرف

أ.د. ماهر سيفو

رئيس قسم الأورام

أ.د. آصف ديوب

إعداد الطالب

د. مضر عبد الرزاق أبو نبوت

2015

الـــدراسة النـــظـــرية

سرطـــان الكليـــة رائـــق الخلايـــا المتقـــدم والنقيلـــي

الفصل الأول

البيولوجيا الجزيئية لسرطان الكلية Molecular Biology Of Kidney Cancer:

1- لمحة تاريخية:

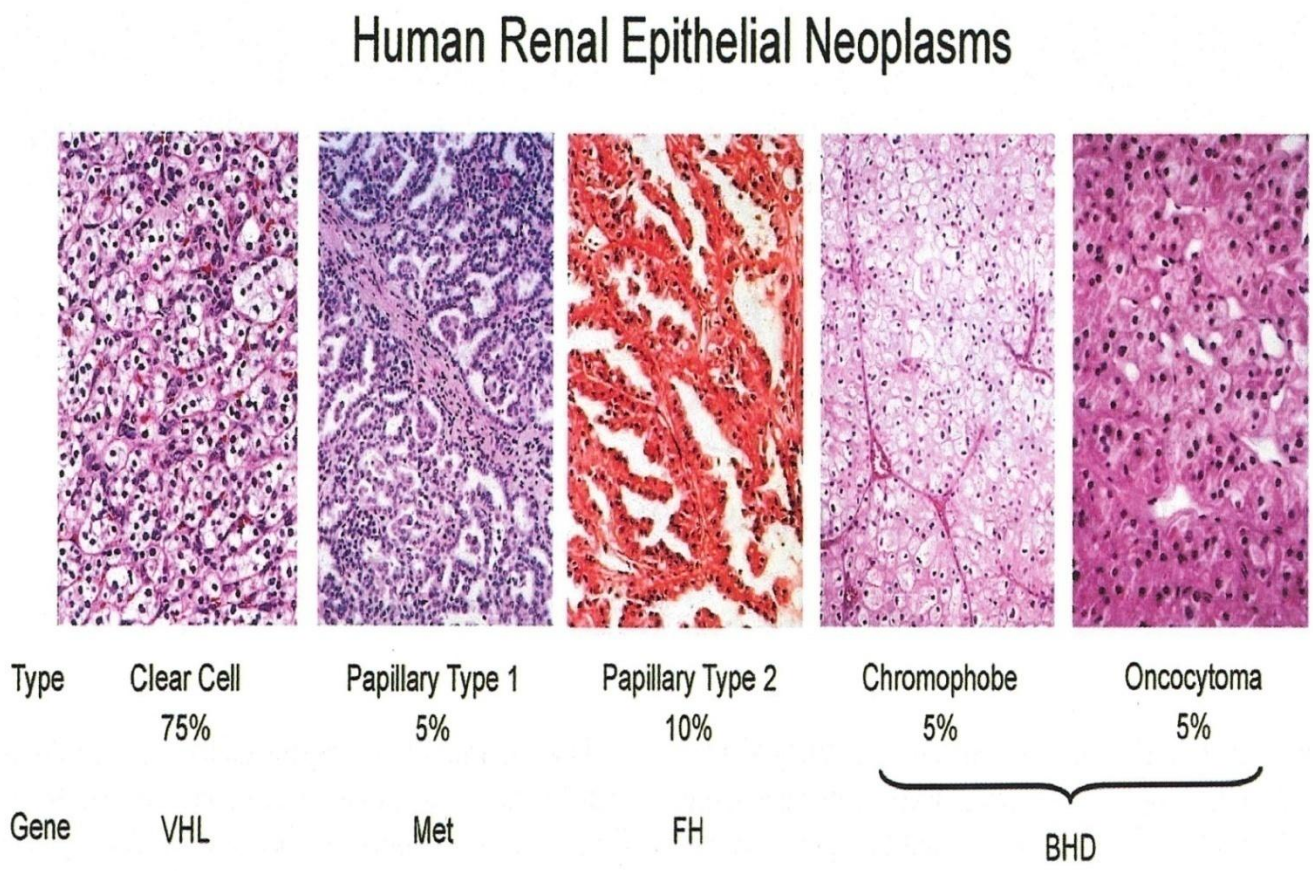
تم وصف سرطان الكلية لأول مرة سنة 1826 من قبل Konig، و استنتج Robin في عام 1855 أن النسيج الظهاري للأنابيب الكلوية هو الأكثر احتمالا لأن يكون منشأ للسرطان. جرى تأكيد هذه الملاحظة من قبل Waldeyer في سنة 1867، وفي سنة 1883 لاحظ Grawitz أن المكون الشحمي في الخلايا السرطانية مشابه لما هو عليه في الخلايا الكظرية مستنتجا أن الورم نشأ من النسيج الكظري المتبقي ضمن الكلية وأدخل مصطلح Stromal Lipomatodes aberrata renis (السلعة الشحمية الكلوية الزائغة) لهذه الأورام الرائقة الخلايا. تم ادخال مصطلح الأورام الكظرانية Hypernephroid من قبل Birch-Hirschfeld في سنة 1984. ومنذ ذلك الوقت، فإن مصطلح Hypernephroid كان مقبولا لوصف أورام الكلية بالرغم من عدم دقته.[1، 2]

2- الوبائيات:

يصاب بسرطان الخلية الكلوية Renal Cell Carcinoma (RCC) أكثر من 209,000 شخص سنويا في أرجاء العالم، ويتسبب في وفاة 102,000 شخص كل سنة.[3] تشخص في الولايات المتحدة الأمريكية في كل سنة 57000 حالة جديدة لسرطان الكلية والطرق البولية مسببة 12900 وفاة.[4] تمثل هذه الأورام 3% من السرطانات عند البالغين، وتحدث لدى الذكور والإناث بنسبة 1:1.6 وهي أكثر حدوثا لدى المقيمين في المدن منها في الأرياف. بالرغم من كون معظم المصابين بكارسينوما الكلية يكونون بعمر 50 - 70 سنة، فقد تم تسجيل اصابات لأطفال ابتداء من عمر 6 أشهر.[3]

3- الأنماط النسيجية لسرطان الكلية:

لا يمثل سرطان الكلية مرضا وحيدا، حيث يتم تصنيفه إلى عدة تحت أنماط يميز بينهم نسيجيا.[5] تشمل رائق الخلايا (clear cell) (75%)، الحليمي النمط 1 و 2 (papillary type 1 & 2) (15%)، الكاره للون (chromophobe) (5%) وورم المنتبجات (oncocytoma) (5%). وتبين أن هذة السرطانات ليست مختلفة نسيجيا فقط، بل في سيرها السريري أيضا، كما أنها تحدث بواسطة شذوذات جينية مختلفة (الشكل 1).[6]



الشكل 1: نلاحظ هنا أن سرطان الكلية ليس مرضا وحيدا، وإنما توجد عدة أنماط مختلفة نسيجيا، وتحدث بواسطة شذوذات جينية مختلفة. (المرجع 6.)

4- الأشكال الوراثية لسرطان الكلية:

يحدث سرطان الكلية في كلا الحالتين الفردانية (غير وراثية) والوراثية كما هو الحال بالنسبة لسرطان الثدي، الكولون والأرومي الشبكي. هناك 6 أنواع رئيسية من كارسينوما الخلية الكلوية الوراثي RCC (الجدول 1):

1) متلازمة von Hippel-Lindau (VHL).
2) كارسينوما الكلية الحليمي الوراثي hereditary papillary renal carcinoma (HPRC).
3) متلازمة Birt-Hogg-Dudé (BHD).
4) الكارسينوما الكلوية العضلية الملساء الوراثية hereditary leiomyomatosis renal carcinoma (HLRCC).
5) طفرة succinate dehydrogenase (SDH) العائلي.
6) المركب المصلب الحدبي tuberous sclerosis complex (TSC).

الجدول 1: الأساس الجيني للأشكال الوراثية لسرطان الكلية والأنماط النسيجية الناجمة عنها[6]

GENETIC BASIS OF INHERITED FORMS OF RENAL CARCINOMA

1. Von Hippel Lindau (VHL)
   Histology: Clear Cell RCC
   Gene: *VHL* Gene
2. Hereditary Papillary Renal Carcinoma (HPRC)
   Histology: Papillary Type 1 RCC
   Gene: *MET* Gene
3. Birt Hogg Dubé (BHD)
   Histology: Chromophobe RCC/Oncocytoma
   Gene: *FLCN* Gene
4. Hereditary Leiomyomatosis RCC (HLRCC)
   Histology: Papillary Type 2 RCC
   Gene: *FH* Gene
5. Succinate Dehydrogenase Familial Renal Cancer
   Histology: Clear Cell and Chromophobe RCC
   Gene: *Succinate Dehydrogenase D* Gene
6. Tuberous Sclerosis Complex (TSC)
   Histology: Angiomyolipoma, Clear Cell and Chromophobe RCC
   Gene: *TSC1/TSC2* Genes

تمكنت الدراسات خلال العقدين الماضيين من تحديد الجينات المؤهبة لستة متلازمات وراثية لسرطان الكلية (الجدول 2)، مما يقتضي بتنوع السبل البيولوجية لتكون سرطان الكلية.[7] اكتشف الجين الكابح للورم von-Hippel-Lindau (VHL) في سنة 1993.[8] فيما بعد، تم تحديد الطفرة الفعالة في طليعة الجين الورمي MET في مرضى كارسينوما الكلية الحليمي الوراثي (HPRC).[9] وتم تحديده جين أنزيم حلقة الـ krebs وهو fumarate –hydratase (FH) المسؤول عن الورام العضلي الأملس وكارسينوما الخلية الكلوية الوراثي (HLRCC) في وقت لاحق.[10] كذلك تم اكتشاف جين FLCN المسبب لمتلازمة BHD أيضا.[11] كما وجدت لدى المرضى بسرطان الكلية العائلي طفرات في الخط الإنتاشي لترميز جين أنزيم آخر في حلقة كريبس وهو succinate dehydrogenase subunit B (SDHB).[12] مكن اكتشاف جينات الأشكال الوراثية لسرطان الكلية من تطوير فحوص تشخيص جينية للتشخيص قبل العرضي وحسن من الإنذار للأشخاص المعرضين للخطورة.

الجدول 2: المتلازمات الوراثية المسببة لسرطان الكلية، موقعها على الصبغي والجين المؤهب

Syndrome	Chromosome Location	Predisposing Gene	Histology	Frequency of Gene Mutation	
				Germline (ref.)	Sporadic RCC (ref.)
VON Hippel-Lidau (VHL)	3p25	VHL	Clear cell	100% (13)	92% (14)
Hereditary papillary renal carcinoma type 1 (HPRC)	7q31	MET	Type 1 papillary	100% (9,15,16)	13% (17)
Birt-Hogg-Dudé syndrome (BHD)	17p11.2	FLCN	Chromophobe, hybrid	90% (18)	11% (19)
hereditary leiomyomatosis renal carcinoma (HLRCC)	1q42—43	FH	Type 2 papillary	93% (20)	TBD*
succinate dehydrogenase (SDH)-associated familial renal cancer	1p35—36	SDHB	Clear cell, Chromophobe	TBD	TBD
	11q23	SDHD			
tuberous sclerosis complex (TSC)	9q34	TSC1	Angiomyolipoma, Clear cell, Chromophobe, papillary, oncocytoma	TBD	TBD
	16p13	TSC2			

*** TBD: to be determined**

5- الطفرات الجينية المسببة للنمط رائق الخلايا من سرطان الكلية:

1) متلازمة Von Hippel-Lindau (VHL).
2) طفرة Succinate dehydrogenase (SDH) العائلي.
3) المركب المصلب الحدبي tuberous sclerosis complex (TSC).

5-1- سرطان الكلية العائلي: Von Hippel – Lindau (VHL):

إن مورثة VHL هي ذات صفة وراثية جسدية قاهرة، ويسبب اضطرابها أوراما في العديد من الأجهزة، حيث يتظاهر بأورام رائقة الخلايا، أورام وعائية شبكية، أورام أرومة وعائية بالجهاز العصبي المركزي، أورام غدة كظرية (فيوكروموسايتوما أو ورم القواتم pheochromocytoma)، أورام الخلايا الجزيرية بالبنكرياس (islet cell) وكيسات البنكرياس والكلية. وجد أن شخصا من كل 36000 يكون لديه VHL، ويطور سرطانا خلال العقد الثاني إلى الرابع من العمر مع نفوذية 70% حتى عمر 60 سنة. تتطور أورام الكلية ثنائية الجانب، متعددة البؤر مع نمط نسيجي رائق الخلايا عند 25 - 40 % من مرضى VHL،[21] وتصبح النقائل محتملة الحدوث عندما يصل الورم لقطر 3 سم.

5-1-1- وراثيات Von Hippel - Lindau:

يشير فقدان تغاير الزيجوت (Loss of heterozygosity (LOH)) على الصبغي 3p في السرطانات رائقة الخلايا الكلوية للجينة المؤهبة لسرطان الخلية الكلوية RCC.[22] إن VHL هو جين كابح ورمي حيث يجب أن تكون كلا نسختي VHL غير فعالتين من أجل بدء نشوء الورم. تؤهب طفرات الخط الإنتاشي في VHL لكل طيف الطفرات، بما فيها الحذوفات الكبيرة، طفرات حذف البروتينات وطفرات أخطاء تبدل الحموض الأمينية في برتينات VHL. تم تحديد أكثر من 1000 طفرة مختلفة في VHL في 945 عائلة لديها VHL حول العالم. تتوضع الطفرات على كامل الجين باستثناء أول 35 ثمالة في الحيز الحامضي.[22] مع تطور طرق جديدة في اكتشاف الحذوفات، وصل معدل اكتشاف طفرات VHL لـ 100%.[23، 24]

5-1-2- الطفرة الجينية لدى العائلات المصابة بسرطان الكلية مع ازفاء في الصبغي 3p:

تم وصف عائلة مع تبادل مواضع (إزفاء) بنيوي متوازن t(3;8)(p14;q24) من قبل cohen وزملاؤه[25] وذلك في عام 1979، وتميزت بإحداث سرطانات كلية ثنائية الجانب متعددة البؤر رائقة الخلايا. تم تحديد فقدان الصبغي الأساسي الحامل للقطعة 3p والطفرات الجسدية المختلفة في النسخ

المتبقية من VHL في الأورام المصابة بها هذه العائلة. وبناء على هذه البيانات، اقترح Schmidet وزملاؤه[26] نموذجا ثلاثي الخطوات لتشكل الورم في العائلات التي لديها إزفاء في 3p:

الخطوة الأولى: الوراثة البنيوية للإزفاء.
الخطوة الثانية: فقدان الصبغي الأساسي الحامل لـ 3p25.
الخطوة الثالثة: تعطل نسختي VHL بسبب طفرة على النسخة المتبقية له مما يؤهب لحدوث RCC رائق الخلايا.

تم وصف عدد من العائلات التي لديها إزفاء في الصبغي 3p.[27، 28] يقدم فقدان الصبغي المصاحب لطفرة جسدية في النسخة المتبقية من VHL في هذه العائلات دليلا قويا على النموذج ثلاثي الخطوات المشكل للورم ويقضي بحدوث RCC رائق الخلايا لدى العوائل التي لديها إزفاء في الصبغي 3p.

5-1-3- مورثة سرطان الكلية رائق الخلايا:

توجد الطفرات في جين VHL بنسبة عالية من المرضى الذين لديهم سرطان كلية رائق الخلايا.[29] حدد Nickerson وزملاؤه[30] مؤخرا طفرات اضافة جذر الميثيل لجين VHL في 92% من مرضى RCC رائق الخلايا. لا توجد طفرة جين VHL في النمط الحليمي، السرطانات الكاره للون، أو الأنواع الأخرى من سرطانات الكلية.

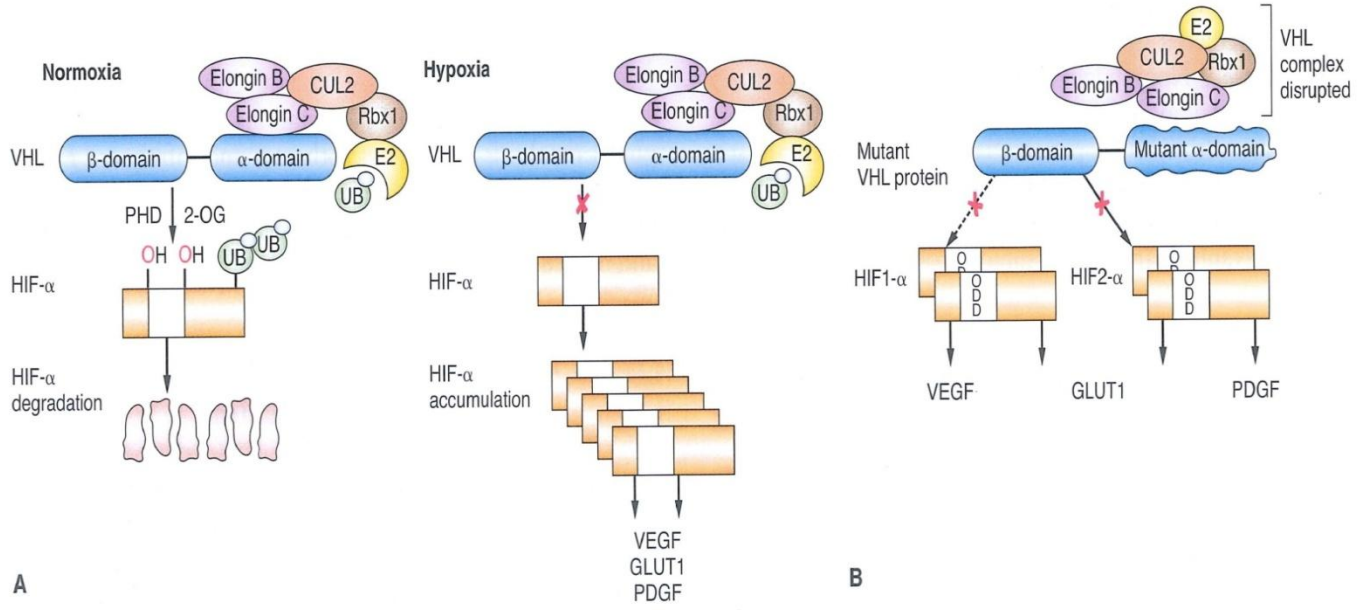
5-1-4- وظيفة بروتين VHL protein (pVHL):

يؤدي فرط تعبيرية Overexpression العامل المحرّض بنقص الأكسجة hypoxia inducible factor-1α (HIF1α) إلى تحريض عامل النمو الوعائي البطاني vascular endothelial growth factor (VEGF)، وعامل النمو المشتق من الصفيحات platelet-derived growth factor (PDGF)، اللذان يؤديان بدورهما إلى تحريض نمو أوعية دموية جديدة وبالمحصلة إلى تزويد الورم بالطاقة والتغذية الضرورية للتكاثر حتى في حالات نقص الأكسجة. ومن المعروف أن مورثة VHL هي مورثة كابحة للنمو الورمي وتؤدي الطفرات المسببة لتثبيط نسختي جين VHL لإحداث الأورام.

يعمل pVHL كركيزة الموقع المعرف للعامل المحرض بنقص الأكسجة ألفا، حيث تقوم مجموعة عوامل الانتساخ باستهدافهم (استهداف HIF-α) من أجل إحداث التدرك المتواسط باليوبيكويتين (الشكل 2) (ubiquitin- mediated).[31] يرتبط pVHL عبر نطاق α الخاص به بالـ elongin C ويشكل معقد يسمى E3 ubiquitin ligase مع الـ elongin B، cullin 2 و Rbx-1. في حالات الأكسجة الطبيعية (الشكل 2، الصورة A)، يتم اضافة جذر الهيدروكسل (OH -) للـ HIF-α على البرولين الحساس بواسطة مجوعة من أنزيمات HIF-α بروليل هيدروكسيلاز (PHD) prolyl

hydroxylases التي تتطلب 2-oxoglutarate (2 OG)، الأكسجين الجزيئي، حمض الإسكوربيك والحديد كعوامل مساعدة. يرتبط pVHL بعدها بالـ HIF-α المضاف له جذر هيدروكسيل عبر نطاق β مستهدفا HIF-α لاحداث عملية التدرك المتواسط باليوبيكوتين (ubiquitylation) بواسطة معقد E3 ligase.

في ظروف نقص الأكسجة أو عندما يكون هناك طفرة في VHL، يكون PHDs غير قادر على التأثير (الشكل 2، الصورة B)، مما يحدث تغير في الارتباط بـ HIF-α أو بالرتباط بالـ elongin C، لذلك لا يمكن التعرف على HIF-α بواسطة pVHL. وعندها يتراكم HIF-α وينتسخ ليزيد من تنظيم عدد من الجينات المهمة في تشكيل الأوعية الدموية (VEGF, EPO)، عوامل التكاثر الخلوي (TGFα, PDGFβ) ومستقلبات الغلوكوز (GLUT-1).[31] تشارك زيادة التنظيم المعتمدة على HIF-α للجينات الهدفية في تكوين الأوعية الجديدة مقدمة تعليلا لزيادة التوعية الدموية للأورام الأرومية الوعائية في الجهاز العصبي المركزي ولسرطان الكلية رائق الخلايا في VHL. تحدث طفرات الخط الإنتاشي في VHL كثيرا ضمن نطاق ارتباط pVHL بـ HIF-α و elongin C.[32] يبدو أن ثبات HIF-2α فضلا عن HIF-1α له دور حاسم في تطور سرطان الكلية.[33، 34] سجلت عدة وظائف اضافية معتمدة على HIF وغير معتمدة عليه لبروتين VHL.[21، 31]



الشكل 2: يقوم معقد E3 ubiquitin ligase مع VHL باستهداف HIF-α لإحداث التدرك المتواسط باليوبيكويتين. A: في حالات الأكسجة الطبيعية، يضاف جذر الهيدروكسل (OH -) للـ HIF-α على البرولين الحساس بواسطة مجوعة من أنزيمات HIF-α برولين هيدروكسيلاز prolyl hydroxylases (PHD) التي تتطلب 2-oxoglutarate (2 OG)، الأكسجين الجزيئي، حمض الإسكوربيك والحديد كعوامل مساعدة. مما يمكن pVHL من التعرف والارتباط بالـ HIF-α المضاف له جذر هيدروكسيل وبالتالي إحداث الـ ubiquitylation بواسطة معقد VHL E3 ligase ومن ثم إحداث التدرك للـ HIF-α. في حالات نقص الأكسجة، يعجز PHD عن أداء وظيفته، وبالتالي لايتعرف pVHL على HIF-α، مسببا تراكم HIF-α، مؤديا لزيادة تنظيم الجينات المستهدفة بالـ HIF-α وهي (VEGF،GLUT1،PDGF) مما يعزز النمو الورمي وتشكيل أوعية جديدة. B: عندما تحدث طفرة لـ VHL ويعجز pVHL عن الارتباط بـ HIF-α، يصبح HIF-α مستقرا مؤديا لانتساخ زيادة التنظيم للجينات المستهدفة. (المرجع 7.)

5-2- سرطان الكلية العائلي: مورثة Succinate Dehydrogenase (SDH):

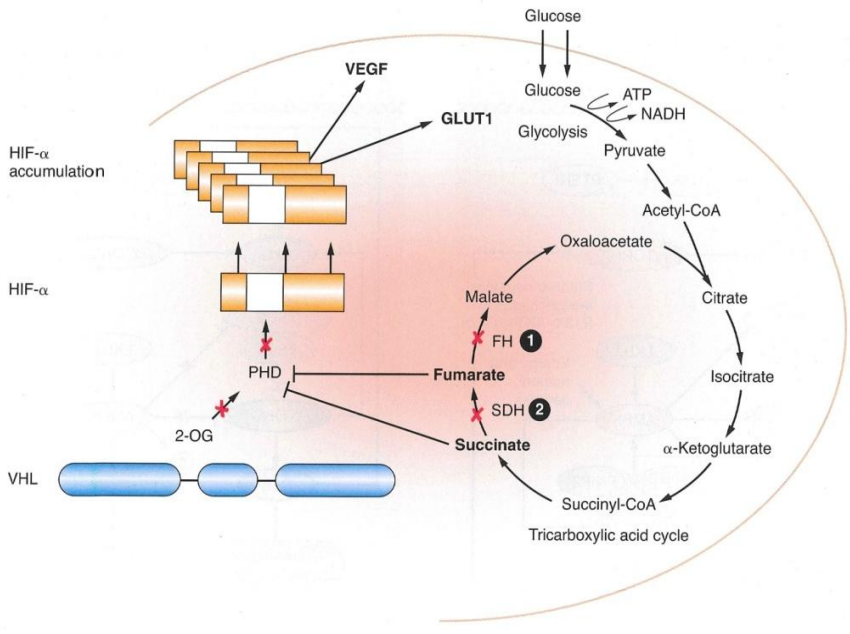
تم اثبات وجود سرطانات كلوية ثنائية الجانب متعددة البؤر مع بدء باكر (< 40 سنة من العمر) في سياق أورام المستقتمات في الرأس والعنق head & neck paragangliomas (HPGL) وورم القواتم الكظري وخارج الكظري.[12] سرطان كلية رائق الخلايا هو النمط الأكثر شيوعا، وعلى أية حال، فإن RCC الكاره للون، RCC الحليمي نمط 2 وورم المنتبجات قد تم وصفها أيضا.[35-37]

5-2-1- وراثيات سرطان الكلية العائلي: طفرات تحت الوحدة B و D للـ SDH:

ترمّز طفرات الخط الإنتاشي في الجين تحت الوحدة D للـ (SDH)، حيث تسبب بشكل باكر HPGL وبشكل متأخر ورم القواتم العائلي والفرداني.[38، 39] وجدت الطفرات المعطلة لـ SDHB في أقارب لعائلات لديها ورم قواتم عائلي ، HPGL وورم القواتم الفرداني.[40] مؤخرا، تم تشخيص البدء الباكر لـ RCC رائق الخلايا في حالتين لمرضى لديهم HPGL وطفرات خط إنتاشي لـ SDHB.[12] لوحظ التنوع نسيجي لكارسينوما الكلية في المرضى الذين لديهم أخطاء في الخط الإنتاشي، تبدل الأطر (frameshift) وطفرات قليلة الأهمية في SDHB و SDHD.[35-37 ، 41]

5-2-2- العواقب الوظيفية لطفرات SDH Subunit B & D:

التعطيل الناجم عن طفرات جينة الـ SDH يؤدي لانتاج انزيم SDH ذو فعالية ضعيفة وبالتالي تراكم الـ succinate في أورام الكلية. يؤدي تراكم الـ succinate لتثبيط تنافسي للـ 2-oxoglutarate ويقيد فعالية PHD.[41، 42] في غياب PHD، تتراكم HIF-α وتؤدي لإنتساخ فعال للجينات الهدفية للـ HIF-α التي تقوم بدورها بدعم تشكل أوعية جديدة مغذية للورم لأجل النمو والغزو (الشكل 3).



الشكل 3: ينقص كلا من الـ FH والـ SDH من إحداث سرطان الكلية. تضعف فعالية أنزيمات الـ FH و SDH عند حدوث طفرات فيهما، مؤدية لتراكم الـ fumarate والـ succinate، وبالتالي لتثبيط تنافسي للـ 2-oxoglutarate عبر تقييد فعالية PHD المثبط للـ HIF-α. تبعا لذلك، لايتم اضافة جذر الهيدروكسيل للـ HIF-α، و لايتم التعرف عليه بواسطة pVHL، فيتراكم HIF-α. يرتبط نقص الأكسجة الكاذب هذا مع تطور أورام شديدة الغزو والتي تلاحظ لدى مرضى HLRCC وسرطان الكلية العائلي المحدث بطفرة SDH. (المرجع 7.)

3-5- المركب المصلب الحدبي Tuberous Sclerosis Complex (TSC):

تعتبر مورثة المركب المصلب الحدبي TSC مورثة جسدية قاهرة، ويؤدي الخلل فيها لإحداث ليفومات وعائية angiofibromas، أورام شحمية عضلية وعائية كلوية angiomyolipomas، ورام عضلي لمفي وعائي في الرئة lymphangiomyomatosis وبعض أعراض العجز العصبي. يعتبر المرض متغاير ظاهريا، حيث أن الكثير من المصابين لديهم أعراض قليلة من المرض.

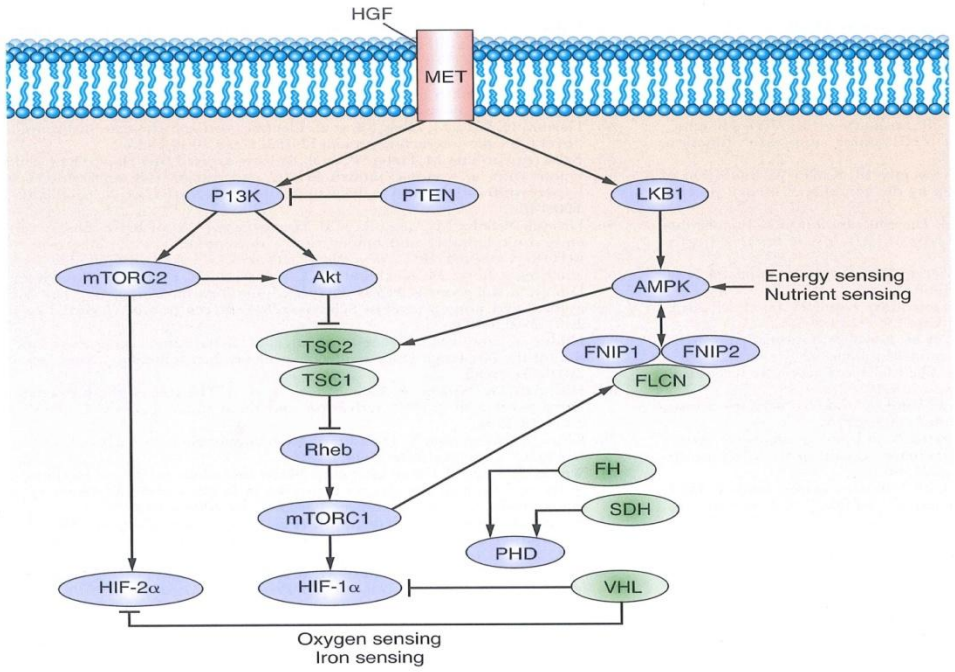
تكون الأورام الكلوية المتعلقة بالـ TCS غالبا ثنائية الجانب ومتعددة البؤر ومن نمط الورم الشحمي العضلي الوعائي، وهو ورم حميد مكون من أوعية شاذة، خلايا عضلية ملساء غير ناضجة وخلايا شحمية. خطر الإصابة بسرطان الكلية لدى مرضى الـ TSC خلال كامل فترة الحياة هو 2% إلى 3%، وهو مقارب لنسبة الإصابة بسرطان الكلية لدى مجمل السكان.[43] يعتبر سرطان الكلية رائق الخلايا هو النمط النسيجي الأكثر شيوعا المشاهد لدى هؤلاء المرضى، وعلى أية حال، سجلت بعض التقارير وجود إصابات بسرطان الكلية الحليمي، الكاره للون وورم المنتبجات.[43]

يسبب الـ TSC بطفرة في أحد الجينين وهما:

a) TSC1: وهو يقوم بترميز الـ hamartin.[44]

b) TSC2: وهو يقوم بترميز الـ tuberin.[45]

تؤدي الطفرة في أحد الجينين لفقدان وظيفة التنظيم العكوس لإشارات الـ Mammalian target of rapamycin (mTOR) (الشكل 4).[46-48] لهذا السبب، ربما تكون أدوية المعالجة الهدفية التي تستهدف سبيل الـ mTOR أكثر فعالية في علاج الورم الشحمي العضلي الوعائي وسرطانات الكلية المرتبطة بالمركب المصلب العقيدي TSC.[49]



الشكل 4: الأساس الجيني لسرطان الكلية. الجينات السبعة المؤهبة لسرطان الكلية هي: VHL، MET، FLCN، FH، SDH، TSC1 و TSC2 وقد تم تحديدها بناء على الدراسات التي أجريت على المتلازمات الوراثية لسرطان الكلية. تتفاعل هذه الجينات عبر السبل الشائعة للتزود بالتغذية والطاقة. فهمنا للآلية الجزيئية لتفاعل هذه الجينات عبر هذه السبل مكن من تطوير عوامل معالجة هدفية لعلاج مرضى سرطان الكلية. (المرجع 7.)

الفصل الثاني

السببيات، المقاربة السريرية، العوامل الفعالة جهازيا والتصنيف المرحلي:

1- السببيات Etiology:

تبين أن كل من عوامل الخطورة التالية التي تشمل السمنة، ارتفاع الضغط، التدخين، والتعرض لعوامل مهنية معينة، تشكل عامل خطورة مستقل لحدوث RCC. فهمنا الحالي للوراثة الجزيئية لسرطان الكلية ناجم عن دراسة العوائل المؤهبة وراثيا لحدوث سرطان الكلية. هناك احتمال تطور سرطان كلية 2.5 ضعف الطبيعي لدى الأشخاص في عائلة لديها قصة RCC وذلك خلال فترة حياتهم[50] ويمثلون 4% من كل مرضى RCC. تمت دراسة عدد من العوامل البيئية، الهرمونية، الخلوية والوراثية كمسبب محتمل لتطور سرطان الكلية. وجد أن تدخين السجائر عامل خطر في دراسات خطر تشكل الأدينوكارسينوما الكلوية.[51] ووجد علاقة احصائية بين كمية السجائر المستهلكة وفقا لمعيار باكيت - سنة والإصابة بأدينوكارسينوما الكلية لدى الجنسين.[52] وتشير التقديرات أن 30% من كارسينومات الكلية لدى الذكور و 24% منها لدى الإناث مرتبطة بشكل مباشر بالتدخين.[53] تشكل السمنة عامل خطر لتطور سرطان الكلية، وبشكل خاص لدى النساء، حيث يؤهب للإصابة بسرطان كلية رائق الخلايا.[54، 55] عرف الإدمان على مسكنات الألم بكونه مرتبطا بإحداث سرطانات الحوض، واكتشف أنه مرتبط بزيادة حدوث سرطان الكلية أيضا. لوحظ زيادة الخطر لتطور كارسينوما كلوية بشكل أساسي في المرضى الذين طوروا اعتلال كلية بسبب المسكنات وكان ذلك لدى مستخدمين المسكنات المحتوية على phenacetin.[56-58]

اثبت أن للعوامل البيئية والمهنية ارتباط بتطور سرطان الكلية. حيث اثبت Brauch وزملاؤه[59] الارتباط بين سرطان الكلية والتعرض المديد لمستويات عالية من المحلول الصناعي ثلاثي كلور ايثيلين Trichloroethylene. هناك زيادة في حدوث كارسينوما الكلية لدى عمال دباغة الجلود، عمال معامل الأحذية، والعمال المتعرضين للإسبستوز.[60] ارتبط التعرض للكادميوم مع زيادة حدوث سرطان كلية خصوصا لدى الرجال المدخنين.[61] كما لوحظ الارتباط بين التعرض لأبخرة الغازولين وسرطان الكلية بالدراسة على الحيوانات. وعلى الرغم من أن هناك زيادة بحدوث سرطان الكلية سجلت عند المتعرضين للمواد البترولية (القطران ومنتجاته)، فإن الدراسات على عمال مصافي النفط والصناعات البترولية لم تحدد بشكل حاسم وجود علاقة بين التعرض للغازولين وسرطان الكلية. ولكن ربما يكون هناك خطر

زائد لحدوث سرطان الكلية لدى العمال الأكبر بالسن أو المتعرضين للغازولين لفترات طويلة من الزمن.[62، 63]

هناك زيادة بالحدوث 100 ضعف لكارسينوما الكلية لدى مرضى القصور الكلوي بالمراحل النهائية الذين تطور لديهم كلى عديدة كيسات مكتسبة.[64] ومن المعروف أن الكلية عديدة الكيسات هي ظاهرة تحدث لدى المرضى الموضوعين على تحال بسبب القصور الكلوي. وجد أن سرطان الكلية له ارتباط مع فرط التنسج الحليمي الملاحظ في ظهارة الكيسات لهذه الكلى. يقدر خطر تطور سرطان الكلية بأكثر من 30 ضعف في مرضى التحال مع تغيرات كيسية في الكلى المصابة مقارنة بباقي السكان.[65] كما تشير التقديرات إلى أن حوالي 35% لـ 47% من المرضى الموضوعين على تحال طويل الأمد سيطورون داء كيسي مكتسب وحوالي 5.8% من مرضى داء الكيسات الكلوية المكتسبة سيطورون سرطان كلية. يمكن أن يتطور سرطان الكلية في أي وقت لدى الأشخاص الذين يعانون من قصور كلوي نهائي، كما يمكن أن يحدث لدى المرضى المزروع لهم كلى. قد يحدث سرطان الكلية لدى المرضى بقصور كلوي نهائي الموضوعين على التحال الدموي أو التحال الجوال المستمر، كما سجلت اصابات بسرطان كلية لدى مرضى قصور كلوي مراحل نهائية ولم يخضعوا للتحال.[64] بالرغم من كون الكثير من هذه السرطانات غير مهمة سريريا وتم كشفها صدفة أثناء تشريح الجثث أو بعد استئصال الكلية ثنائي الجانب، فإن بعض المرضى سيخضعون لعلاج هجومي.[66] يوصى بالمراقبة اللصيقة لمرضى القصور الكلوي النهائي بواسطة الإيكو والطبقي المحوري. القصة العائلية أيضا مرتبطة أيضا بزيادة الإصابة بسرطان الكلية لدى الجنسين.

2- المقاربة السريرية:

ربما يبقى سرطان الكلية كامنا في معظم سيره، يشتكي معظم المرضى نموذجيا من ألم، بيلة دموية وكتلة خاصرة، وغالبا ما تشير هذه الأعراض لورم متقدم. ولكن قد يصل الورم الكلوي لأحجام كبيرة خلف البريتوان بدون أن يلاحظ حتى ظهور النقائل. حوالي 30% من المرضى مع كارسينوما كلية يأتون بورم نقائلي، 25% يأتون بورم متقدم موضعيا و 45% يأتون بورم موضع.[67] أما بالنسبة لتوضع النقائل، فقد سجلت نقائل للرئة لدى 75% من مرضى سرطان الكلية النقائلي، 36% لديهم نقائل للأنسجة الرخوة، 20% نقائل للعظام، 18% نقائل للكبد، 8% نقائل للجلد و 8% للجهاز العصبي المركزي.[68]

يطور عدد مهم من مرضى كارسينوما الكلية أعراض جهازية لهذا المرض. حيث لوحظ عند 29% إلى 88% من المرضى فقر الدم ناقص الصباغ، الذي يحدث بسبب البيلة الدموية أو انحلال الدم، لوحظت الحمى أيضا لدى 20% من المرضى، بينما سجل الدنف، التعب ونقص الوزن لدى 33% من المرضى. كما شوهد الداء النشواني الثانوي لدى 3-5% منهم. تم وصف اضطراب وظيفة كبد غير مسبب بالنقائل من قبل Stauffer في سنة 1961، وهي متلازمة عكوسة مرتبطة مع كارسينوما الكلية وتسبب اعراضا مثل الحرارة، التعب ونقص الوزن وتشفى عندما يتم استئصال الورم البدئي. يحدث اضطراب وظيفة

الكبد غير المسبب بالنقائل الذي عادة ما يرتبط مع انذار سيئ على المدى البعيد، لدى 7% من المرضى الكارسينوما الكلوية.

لوحظ لدى واحد حتى خمسة بالمائة من مرضى سرطان الكلية كثرة الحمر. ترتفع عادة مستويات الرينين لدى مرضى سرطان الكلية ولكنها تميل للعودة للمستويات الطبيعية بعد استئصال الكلية. مازال السبب غير واضح، اذا ما كان الورم بحد ذاته منتجا للرينين أو كونه يحرض على انتاج الرينين بالضغط على الانسجة المجاورة "ضغط كتلة الورم على الأنسجة المحيطة به". اقترحت الدراسات المناعية الكيماوية أن الكارسينوما الكلوية ربما تنتج الرينين، الذي ربما يكون غير فعال حيويا. قد ترتفع مستويات الفيبرونوجين في البلازما في المرضى الذين لديهم كارسينوما كلوية وربما يكون هناك علاقة بين المرحلة الورمية، فعالية الورم، والاستجابة للعلاج.

3- العوامل الفعالة جهازيا المنتجة من الورم:

تؤثر العوامل المنتجة من الورم جهازيا لدى الكثير من مرضى سرطان الكلية وفقا للدراسات. حيث لوحظ وجود ارتباط بين الحمى، الدنف، اضطراب وظيفة الكبد، زيادة مستويات ALP، فرط كالسيوم الدم، كثرة الحمر، اعتلال عصبي عضلي والداء النشواني مع الـ RCC.[69، 70]

يشاهد فرط الكالسيوم الدم الخلطي الورمي كثيرا لدى مرضى RCC المتقدم. يعتقد أنه يسبب بالمنتجات الورمية والعامل الراشف للعظم الفعال جهازيا. ينتج سرطان الكلية عامل ذو فعالية حيوية مشابه لهرمون الدريقات. أثبت Thiede وزملاؤه[71] أن كارسينوما الكلية تعبر عن الببتيد المشابه لهرمون الدريقات مع تشابه كبير بينهما. ويبقى أن نذكر بأن فرط الكلس الخلطي الناجم عن الخباثة لدى مرضى RCC المتقدم مرتبط مع انذار سيئ.[72]

4- التقييم الشعاعي:

أدى تطور التقنيات الشعاعية لزيادة قدرتنا على تمييز طبيعة الكتل الكلوية من حيث كونها سليمة أو خبيثة.[73] تم تطوير طرائق التشخيص المستعملة في وضع التقييم والتصنيف المرحلي للكتل الكلوية تدريجيا، وذلك ابتداء من التصوير الظليل للجهاز البولي حتى الطبقي المحوري (CT)، الإيكو والرنين المغناطيسي (MRI). يعتبر الطبقي المحوري والرنين المغناطيسي الطريقتان الأساسيتان للتقييم المبدئي للآفات الكلوية. لا يعتبر إيكو البطن إجراء دقيقا في تقييم الأورام الكلوية، وبالرغم من ذلك، يمكن للإيكو أن يقدم بعض المعلومات الجيدة حول التشخيص والتصنيف المرحلي، كما أنه يزودنا بتفاصيل عن الغزو خارج الكلوي للورم، الامتداد للكظر، إصابة العقد اللمفية والارتشاح للأحشاء المجاورة.

يعتبر الطبقي المحوري هو الوسيلة النموذجية لتقييم الكتل الكلوية. وبفضل التقنيات المطورة في الطبقي المحوري، فقد أصبح بالإمكان إجراء مقاطع رفيعة (تصل لحوالي 1 ملم) والمقارنة بين قبل وبعد التباين المعزز بحقن المواد الظليلة.[73] زاد استخدام المواد المعززة للتباين من حساسية الطبقي المحوري للكتل

المشتبهة، كما سمح للأطباء باكتشاف التغيرات الصغيرة جدا في كثافة الآفة الكلوية التي تشير لوجود خباثة باكرة.

لا يوجد تقنية تصوير وحيدة يمكن اعتبارها الأفضل لجميع المرضى المصابين بالكارسينوما الكلوية. واعتمادا على حجم الورم البدئي وامتداده لخارج الكلية، يمكن لكل من الإجراءات المستخدمة في التقييم أن يقدم معلومات مميزة لكل مريض على حده. عادة ما يعطي التصوير متعدد الطرائق معلومات كاملة حول الورم، ويستخدم بشكل خاص عندما يكون الاستئصال الجراحي للورم الكلوي كبير الحجم مستطبا.

5- التصنيف المرحلي والإنذار:

قدم تصنيف رابطة اللجنة الأمريكية للأورام American Joint Committee on Cancer (AJCC) المعتمد على TNM (الورم - العقد - النقائل) طريقة دقيقة لتصنيف امتداد الورم.[74] منح T1 للأورام بحجم 7 سم أو أقل في قطرها الأعظمي والمحتوى ضمن الكلية، ويصنف لـ T1a وهي الأورام ≤ 4 سم، و T1b للأورام > 4 سم ولكن ≤ 7 سم في قطرها الأعظمي. كما منح T2 للأورام > 7 سم قطرا وما زالت محتواه ضمن الكلية، ويصف T3 الأورام الممتدة للأوردة الكبيرة أو النسيج حول الكلية ولكن لا يتجاوز لفافة جيروتا Gerotas fascia، ويقسم T3 إلى T3a حيث الورم الممتد للوريد الكلوي أو فروعه أو حول الكلية أو النسيج الشحمي المحيط بالكلية دون تجاوز لفافة جيروتا، T3b للورم الممتد للأجوف السفلي تحت الحجاب الحاجز و T3c للورم الممتد للأجوف السفلي ويصل لفوق الحجاب الحاجز أو الورم الغازي لجدار الأجوف السفلي. وبالنسبة لـ T4 فإنه يصف الورم المتجاوز للفافة جيروتا (بما فيها الإمتداد بالتماس مع الغدة الكظرية الموافقة) (الجدول 3 A,B,C & D).

ازدادت نسبة اكتشاف كارسينومات الكلية بالمصادفة، وذلك بسبب شيوع استخدام الطبقي المحوري والإيكو. ويعتبر انذار هؤلاء المرضى أفضل من أولئك المكتشف لديهم الورم نتيجة للأعراض السريرية، ويفسر ذلك بأن المجموعة الأولى مكونه من مرضى بأورام أصغر وبالتالي تدل على كونها لم تتجاوز الكلية غالبا. كانت البقيا لـ 5 سنوات لـ 37166 مريض لديهم أورام كلية حسب قاعدة بيانات السرطان الوطنية لسنة 2001 حتى 2002، مصنفة وفق النظام الحالي لـ AJCC للتصنيف المرحلي I، II، III و IV هي 81%، 74%، 53 و 8% على التوالي، وكانت البقيا لسنتين لدى 7859 مريض بالمرحلة النهائية (stage IV) هي 19%.[74]

الجدول 3: التصنيف المرحلي لسرطان الكلية وفقا لرابطة اللجنة الأمريكية للأورام (AJCC)[74]

A	Primary Tumor (T) الورم البدئي	
Tx	لا يمكن تقييم الورم البدئي	
T0	لا دلائل على وجود ورم بدئي	
T1	يقيس الورم 7 سم أو أقل في قطره الأعظمي ومحدود ضمن الكلية	
	T1 a	الورم بقطر 4 سم أو أقل ومحدود ضمن الكلية
	T1 b	الورم أكبر من 4 سم وأقل من أو يساوي 7 سم ومحدود ضمن الكلية
T2	يقيس الورم أكثر من 7 سم في قطره الأعظمي ومحدود ضمن الكلية	
	T2 a	الورم أكبر من 7 سم ومحدود ضمن الكلية وأقل من أو يساوي 10 سم
	T2 b	الورم أكبر من 10 سم ومحدود ضمن الكلية
T3	يمتد الورم إلى الأوعية الكبيرة أو النسيج حول الكلية ولكن لايصل للغدة الكظرية الموافقة ولا يتجاوز لفافة جيروتا Gerota's fascia	
	T3 a	يمتد الورم إلى الوريد الكلوي أو أحد فروعه (يشتمل العضلية) أو يغزو النسيج حول الكلوي و/ أو الشحم حول الكلية ولا يتجاوز لفافة جيروتا
	T3 b	يمتد الورم إلى الوريد الأجوف تحت مستوى الحجاب الحاجز
	T3 c	يمتد الورم إلى الوريد الأجوف فوق مستوى الحجاب الحاجز أو يغزو جدار الوريد الأجوف
T4	يتجاوز الورم لفافة جيروتا (بما فيها الامتداد المجاور للغدة الكظرية الموافقة)	

B	Regional Lymph Node (N) العقد اللمفية
	تشمل العقد اللمفية الناحية عقد سرة الكلية، العقد الأجوفية (المجاورة للأجوف، أمام الأجوف و خلف الأجوف)، العقد بين الأجوف والأبهر، العقد الأبهرية (حول الأبهر، أمام الأبهر وخلف الأبهر). العقد اللمفية المجاورة هي العقد الحوضية والعقد المنصفية
Nx	لا يمكن تقييم العقد اللمفية الناحية
N0	لا توجد نقائل للعقد اللمفية الناحية
N1	توجد نقائل للعقد اللمفية الناحية

C	Distant Metastasis (M) النقائل البعيدة
M0	لا يوجد نقائل بعيدة
M1	يوجد نقائل بعيدة

D	التصنيف المرحلي والمجموعات الإنذارية		
المجموعة Group	T	N	M
I	T1	N0	M0
II	T2	N0	M0
III	T1 أو T2	N1	M0
	T3	N0 أو N1	M0
IV	T4	أي N	M0
	أي T	أي N	M1

الفصل الثالث

علاج سرطان الكلية النقائلي:

1- الاستئصال التلطيفي لإنقاص العبء الورمي cytoreductive:

لا يعتبر استئصال الكلية المتمم أو التلطيفي اجراء نادرا لدى مرضى كارسينوما الكلية النقائلي، خصوصا لدى الذين يشكون من ألم، نزف، توعك، فرط كالسيوم الدم، فرط الكريات الحمر أو ارتفاع الضغط. ربما تخفف إزالة الورم البدئي بعض أو كل هذه الاضطرابات.[75] بالرغم من وجود تقارير مفردة أفادت بتراجع النقائل الناجمة عن ورم الكلية بعد أن تم استئصال الورم البدئي، فقد سجلت 4 حالات فقط لتراجع البؤر النقائلية من اصل 474 مريض (0.8%) وذلك في 9 مجموعات لمرضى اجري لهم استئصال كلية.[76]

1-1- استئصال الكلية لإنقاص العبء الورمي في تدبير كارسينوما الكلية الإنتقالي:

سجل Dekernion وزملاؤه[77] نتائج لـ 26 مريض لديهم سرطان كلية نقائلي، حيث تم اجراء استئصال كلية تلطيفي لهم ووجد أن هناك زيادة في البقيا مقارنة ببقيا كامل المجموعة المكونة من 79 مريض سرطان كلية نقائلي. لم يترافق استئصال الكلية لوحده في سياق الورم النقائلي مع فائدة في البقيا، ولم يوص باستئصال الكلية بسبب تحريضه للتراجع العفوي وإنما يتم استئصالها للسيطرة على الأعراض ولإنقاص العبء الورمي ولتحسين نتائج العلاج اللاحق.

وجد Flanigan وزملاؤه[78] في دراسة عشوائية كبيرة اجريت لتحديد دور استئصال الكلية المتبوع بالمعالجة المناعية المعتمدة على الإنترفيرون α مقارنة مع إعطاء الإنترفيرون لوحده في الورم النقائلي لسرطان الكلية، أن متوسط البقيا لـ 120 مريض اخضعوا للجراحة متبوعة بالإنترفيرون α كانت 11.1 شهر مقارنة بـ 8.1 شهر لـ 121 مريض أعطوا الإنترفيرون α لوحده (P=0.05). لاحظ Mickisch وزملاؤه[79] في دراسة مشابهة أن الزمن اللازم حتى الترقي الورمي Time to progression (TTP) كانت 5 أشهر مقارنة بـ 3 أشهر ومتوسط فترة البقيا كانت أفضل لدى المرضى الذين خضعوا للجراحة ثم العلاج بالإنترفيرون α مقارنة مع المرضى الذين تلقوا إنترفيرون α لوحده. بالرغم من عدم وجود بيانات تفيد بأن استئصال الكلية لوحده يحسن البقيا، فإن هاتان الدراستان أوضحتا أن المرضى ذوي الحالة العامة الجيدة والمختارين بعناية قد أدى استئصال الكلية لديهم بالإضافة لإعطاء الإنترفيرون α

إلى تحسين نتائج علاجهم خلافا للمرضى الذين تلقوا الإنترفيرون α لوحده. استئصال الكلية في المرضى مع سرطان كلية متقدم يجب أخذه بعين الإعتبار في سياق خطة المعالجة التي تشمل المعالجة الجهازية. ربما تكون الجراحة التنظيرية لاستئصال الكلية لمرضى سرطان الكلية المتقدم طريقة أقل غزوا لإنقاص العبء الورمي تحضيرا لإعطاء المعالجة الجهازية.[80] العديد من الدراسات قد أجريت لتقييم دور المعالجة الهدفية واستئصال الكلية في علاج سرطان الكلية المتقدم.

1-2- استئصال النقائل:

اكتشفت نقائل معزولة لدى 1.5% إلى 3.5% من حوالي 30% من مرضى سرطان الكلية الذين شخصوا بنقائل.[81] تتناقص البقيا لدى المرضى الذين شخصوا بنقائل معزولة متزامنة مع اكتشاف الورم البدئي عند مقارنتهم بالمرضى الذين طوروا نقائل بعد استئصال الورم البدئي.[82] يعتبر الاستئصال الجراحي إجراء ملائما لمرضى مختارين لديهم سرطان كلية نقائلي. في دراسة واحدة، اخضع 59 مريض لديهم سرطان كلية لاستئصال جراحي للنقائل المعزولة لديهم، كانت البقيا لـ 3 سنوات 45% والبقيا لـ 5 سنوات 34%.[81] في تقرير سجله van der Poel وزملاؤه[82] لوحظ بقيا أفضل لمرضى سرطان الكلية مع نقائل رئوية مقارنتهم مع مرضى RCC لديهم نقائل بمواقع أخرى. في هذه الدراسة، كان لدى 14% من المرضى فتره حرة بدون نكس progression free survival (PFS) لـ 45 شهر، بينما لوحظت البقيا طويلة الأمد (أكثر من 5 سنوات) عند 7%. استئصال النقائل له قيمة علاجية منخفضة ولكنه قد يقدم لبعض المرضى بقيا طويلة الأمد.

1-3- استئصال الكلية الكتلي Debulking Nephrectomy:

يعتبر استئصال الكلية الكتلي حاليا هو الممارسة الطبية المثالية لمرضى RCC مختارين بعناية وذلك بناء على دراستين تنبؤيتين، حيث تم توزيع المرضى عشوائيا بين إجراء استئصال كلية تام أو عدم إجراء جراحة، مع اعطاء المعالجة بالإنترفيرون α لجميع المرضى سواء أجريت لهم جراحة أم لا.[78، 79] اثبت تحليلين مشتركين لهاتين الدراستين وجود فائدة في البقيا العامة للمجموعة التي أجرت استئصال كلية (13.6 شهر بقيا لمرضى الاستئصال الكتلي مقابل 7,8 شهر لمرضى الإنترفيرون لوحده)، بالرغم من عدم وجود اختلاف في معدل الاستجابة الموضوعية (Objective Response Rate).[83] آلية وسبب وجود فائدة بالبقيا لدى الذين أجروا استئصال كلية كتلي غير مفسرة حتى الآن.

تشمل قائمة المرضى الملائمين لإجراء استئصال كلية كتلي ما يلي:

1) مرضى الحالة العامة الجيدة.
2) أن يشكل الورم البدئي القابل للاستئصال غالبية العبء الورمي.
3) غياب الدلائل على نمو سريع للنقائل خارج الكلوية.
4) لا مضادات استطباب للجراحة بسبب الإمراضيات المرافقة.

مما يجدر ذكره أن معايير الإختيار المذكورة أعلاه كانت شخصية بشكل كبير، بناء على المرضى المعالجين في زمن المعالجة بالسيتوكينات، وعدد قليل من البيانات التنبؤية ذات الضوابط الموضوعية. إن تأخير استئصال الكلية لما بعد المعالجة الجهازية هي استراتيجية منطقية أيضا، حيث تسمح بتقييم الاستجابة للمعالجة الجهازية والسرعة الكلية لسير المرض، وهكذا تسمح باختيار مرضى أكثر ملائمة للجراحة، ومن المحتمل أنها تخفض المرحلة الورمية للورم البدئي. ربما يكون هذا الأسلوب الأخير أكثر ملائمة في العصر الحديث مع العوامل التي لها تأثير مضاد ورمي أكبر بشكل عام، ويمكن أن يكون لها تأثير على الورم البدئي. إن قلة المعلومات حول التبدلات البيولوجية لاستئصال الكلية يعيق اتخاذ القرار الحاسم حول التوقيت الملائم نسبيا لإجراء استئصال الكلية الكتلي.

1-4- الإستئصال الجراحي للورم النقائلي:

ببيولوجيا الـ RCC مميزة جدا ومتنوعة، ويشمل ذلك المجموعات الصغيرة من المرضى الذين يشخصون بنقائل محدودة أو معزولة صغيرة الحجم. هذه النقائل قد تكون موجودة عند تشخيص المرض أو تتطور بعد أشهر أو سنوات من استئصال الكلية البدئي. مثل هؤلاء المرضى مع مرض نقائلي محدود ربما يوجهون للجراحة لاستئصال كل الآفات المرئية. يمكن لهذا الأسلوب أن يعطي فائدة لـ 5 سنوات بقيا حرة خالية من الورم لدى 30% من المرضى.

المظاهر التي توحي بنتائج أفضل تشمل:

- الفترة الطويلة بين التشخيص وتطور النقائل، والتي تعكس مسار كامن للورم.
- الأدلة المعززة لأرجحية كون النقائل معزولة بالفعل.
- القدرة على إجراء الاستئصال الكامل (مثلا: نقائل رئوية معزولة).[84، 85]

وبناء على ذلك، فإن الاستئصال الجراحي للنقائل يوضع بعين الاعتبار لدى مرضى RCC منتقين بعناية شديدة. على أية حال، مازال الجدل قائما حول ما إن كان استئصال النقائل يغير بالفعل من السير الطبيعي للورم أو أنه يطيل أمد البقيا لمثل هؤلاء المرضى المعروف أن لديهم أورام صغيرة الحجم وبطيئة النمو.

2- العوامل الإنذارية:

يتميز سير الـ RCC بالقدرة على التغير البيولوجي في القصة المرضية وفي الاستجابة للمعالجة. في هذا السياق، تم وصف المظاهر المرتبطة مع النتائج السريرية والعوامل الإنذارية. أصبح معلوما بشكل دقيق دور العوامل الإنذارية المرتبطة بالقصة الطبيعية للمرض (في غياب المعالجة أو عدم فعالية العلاج) والعوامل التنبؤية التي تصف ارتباط هذه المظاهر مع النتائج المعطاه. لذلك سيستخدم هنا مصطلح *العوامل الإنذارية* في كتقدير عام لوصف العوامل المرتبطة مع النتائج السريرية في RCC.

2-1- العوامل السريرية:

تم دراسة خصائص المريض و المرض سريريا بشكل موسع كعوامل إنذارية محتملة في RCC النقائلي. تعتبر الحالة العامة (الجدول 4) وهي مقياس للحالة الصحية المجملة (overall well-being) العامل المسجل الأكثر ملائمة مع نتائج البقيا في RCC المتقدم.[86، 89] لوحظ في بعض الدراسات أن النقائل الحشوية (للرئة، الكبد والغدة الكظرية)، النقائل العظمية والنقائل الدماغية مرتبطة مع انخفاض بمتوسط البقيا.[86، 87، 90] بينما لم تجد دراسات أخرى هذا الإرتباط بين مواقع النقائل والإنذار.[89، 91] تعتبر عدد النقائل الموجودة أكثر موثوقية، حيث تقدم تقدير تقريبي للعبء الورمي. وجدت أكثر الدراسات أن المرضى الذين لديهم عدد أكبر من المواقع النقائلية (1 أو 2 مقابل أكثر من 2) لديهم احتمالية أكثر ضعفين على الأقل للموت كعامل إنذاري مستقل. بشكل مشابه، فإن المرضى الذين تطورت لديهم النقائل بعد فترة قصيرة من تشخيص سرطان الكلية RCC لديهم نتائج أسوأ من الذين تطورت لديهم النقائل بعد فترة أطول، وتم تفسير ذلك باعتباره يعكس سرعة النمو الورمي.[86، 88، 92، 93]

الجدول 4: مقياس منظمة الصحة العالمية للحالة العامة ومقياس Karnofsky[94، 95]

WHO, SAKK, ECOG, Zubrod Definition	Grade	Karnofsky Definition	Index
No symptoms; fully active	0	Normal activity; no complaints; no symptoms of disease	100%
Symptoms; moderate reduction in physical activity and capacity to work; not bed-ridden	1	Slight reduction in normal activity; minor symptoms of disease	90%
		Normal activity only with effort; some symptoms of disease	80%
Unable to work; cares for self; increasing need for assistance, needs to be in bed < 50% of waking hours	2	Cares for self; unable to carry on normal activity or to do active work	70%
		Requires occasional assistance; mainly cares for self	60%
Cannot care for self; requires permanent care or hospitalization; needs to be in bed > 50% of waking hours	3	Requires considerable assistance and frequent medical care	50%
		Disabled; requires special care and assistance	40%
Rapid progression of disease; confined to bed	4	Severely disabled; hospitalization is indicated although death not imminent	30%
		Very sick; hospitalization necessary; active supportive treatment necessary	20%
		Moribund; fatal processes progressing rapidly	10%
Dead	5	Dead	0%

2-2- المعايرات المخبرية:

قيم الباحثون فعالية فحوصات الدم العديدة لدى مرضى RCC المتقدم، تبين أن لكل من سرعة التثفل (ESR)، البروتين الإرتكاسي C (CRP)، الخضاب و تعداد الكريات البيض والصفيحات دور كعوامل إنذارية. حيث وجد أن ارتفاع ESR و CRP الثابت هي عوامل إنذارية سيئة بشكل مستقل.[93-96، 98] لوحظ أن المرضى الذين لديهم كثرة صفيحات (بالتعريف لديهم صفيحات > 400 ألف / مكرولتر) كعلامة أضافية مرجحة للالتهاب، لديهم نتائج بقيا غير جيدة. وبشكل أخص لدى مرضى RCC موضع. تبدو الدراسات متناقضة عموما في ما يتعلق بحالة النقائل، خصوصا عندما تكون الواسمات الإلتهابية ذات قيمة معتبرة. وجد وبشكل متين أن فقر الدم عامل إنذاري مستقل للنتائج السلبية. المرضى الذين لديهم خضاب منخفض عن الحدود الدنيا الطبيعية قبل بدء المعالجة يكون خطر الوفاة لديهم أكثر من ضعفين المرضى طبيعيي الخضاب وذلك وفق دراسات عديدة وكبيرة.[86، 89] لم تعرف آلية تأثير الشذوذات المخبرية المذكورة آنفا، سواء كانت هذه الشذوذات تعكس اصابة إلتهابية مبطنة "خفية" أو بطريقة ما تسهم في الآلية المرضية للورم بحد ذاته.

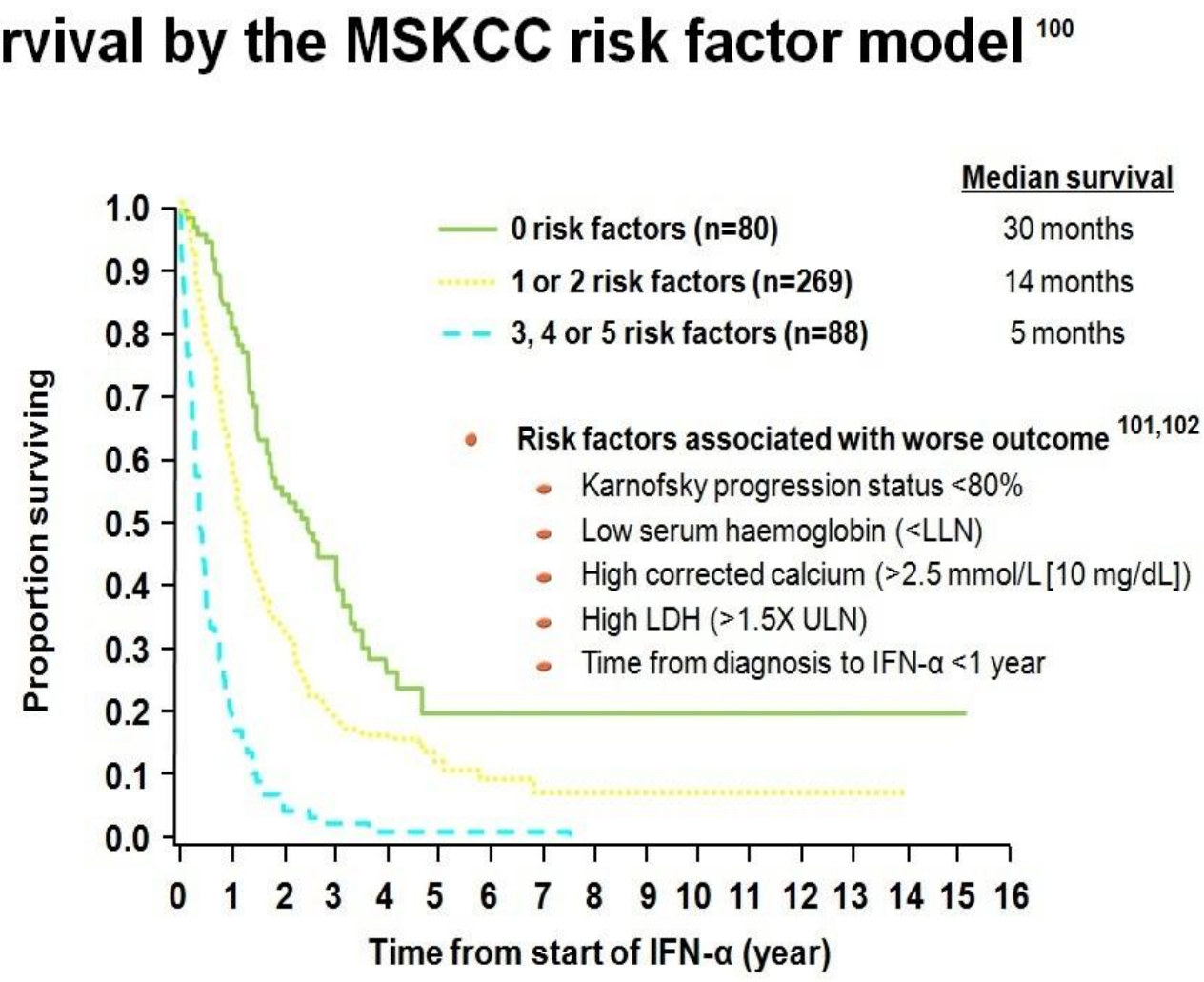
درست العوامل الكيميائية الحيوية بشكل أكبر وتشمل مستويات LDH قبل بدء المعالجة والكالسيوم "المصحح بالألبومين". ارتبط ارتفاع قيم الكالسيوم المصحح أكثر من 10 ملغ / دل و LDH أكثر من 1,5 ضعف الحدود الطبيعية مع زيادة بخطر الوفاة ضعفين لثلاث أضعاف على التوالي.[89، 93] درست العوامل الكيماوية الحيوية الأخرى ولم يكتشف لها قيمة إنذارية، تشمل الفوسفاتاز القلوية ALP، الكرياتينين، GGT غاما غلوتاميل ترانسفيراز، والشحوم الثلاثية TG.

2-3- المخطط الإنذاري:

استخداما لتنوعات التعريف السابق، قام الباحثون بالربط بينها لوضع المرضى ضمن مجموعات خطر لأجل التنبؤ بالنتائج. تساعد المخططات الإنذارية على تقديم استشارات للمرضى بشكل فردي، كل مريض على حدة، كما يتم تقسيم المرضى لإدخالهم ضمن دراسات عشوائية وفقا للمخططات، ويساعد على تفسير وشرح التجارب السريرية الغير عشوائية. المخطط الأكثر إستخداما في مركز Memorial Solan – Kettering لمعالجة السرطان تم تطويره اعتمادا على الدراسات التي أجريت على مرضى تم إعطاؤهم الإنترفيرون.[92] يستعمل هذا المخطط العوامل التالية:

- تقييم الحالة العامة وفق لـ Eastern Cooprative Oncology Group (ECOG).
- خضاب الدم.
- مستوى الـ LDH.
- عيار كالسيوم الدم المصحح.
- الفترة بين التشخيص و بدء المعالجة بالإنترفيرون α.

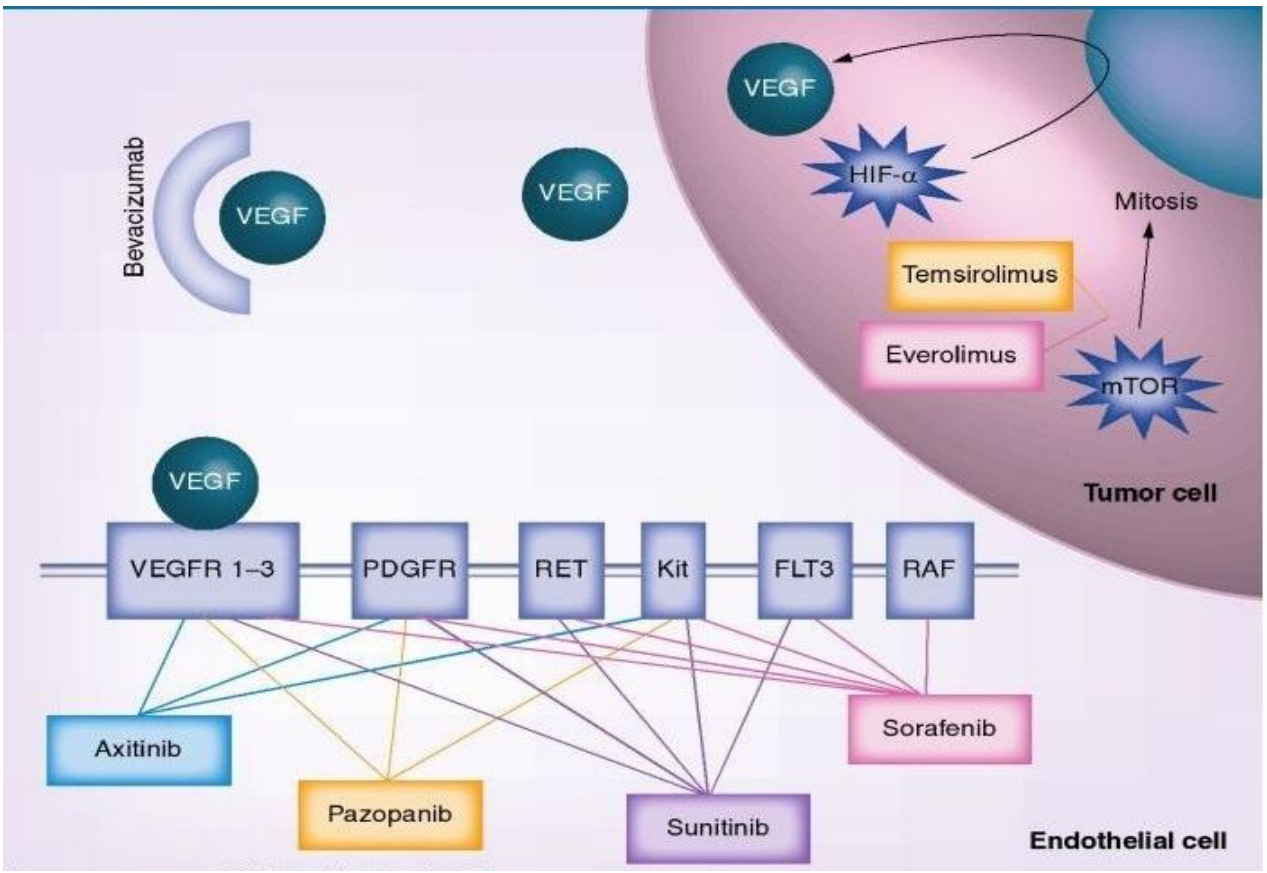
يضع هذا المخطط المرضى ضمن ثلاث مجموعات خطورة. ومازال واسع الاستخدام حتى الآن، بغض النظر عن الاستخدام الحالي المحدود للإنترفيرون. كما لوحظت الفروق أيضا في مجوعات المرضى الذين عولجوا بعوامل أحدث عند تصنيفهم وفقا لهذا المخطط. يتم بذل جهود حاليا لتطوير التباين الإنذاري ومجموعات الخطر بناء على المعالجين بعوامل هدفية. يستخدم المخطط الحديث كلا من الخضاب، الكالسيوم المصحح، الحالة العامة، والفترة بين التشخيص وبدء المعالجة، بالإضافة لتعداد العدلات والصفيحات[99]. ويوضح المخطط التالي أحد نماذج المخططات الإنذارية الأكثر استخداما وهو مخطط Memorial Solan-Kettering Cancer Center (MSKCC) (المخطط 1).[100-102]



المخطط 1: يبين هذا المخطط العلاقة بين عوامل الخطورة (مقياس الحالة العامة، عيار الخضاب، عيار الكالسيوم المصحح، مستوى LDH، الفترة بين التشخيص وبدء العلاج بالإنترفيرون) ومتوسط البقيا للمرضى حسب MSKCC (المراجع 100-102).

3- المعالجة الهدفية- العامل المنمي للظهارة المبطنة للأوعية VEGF:

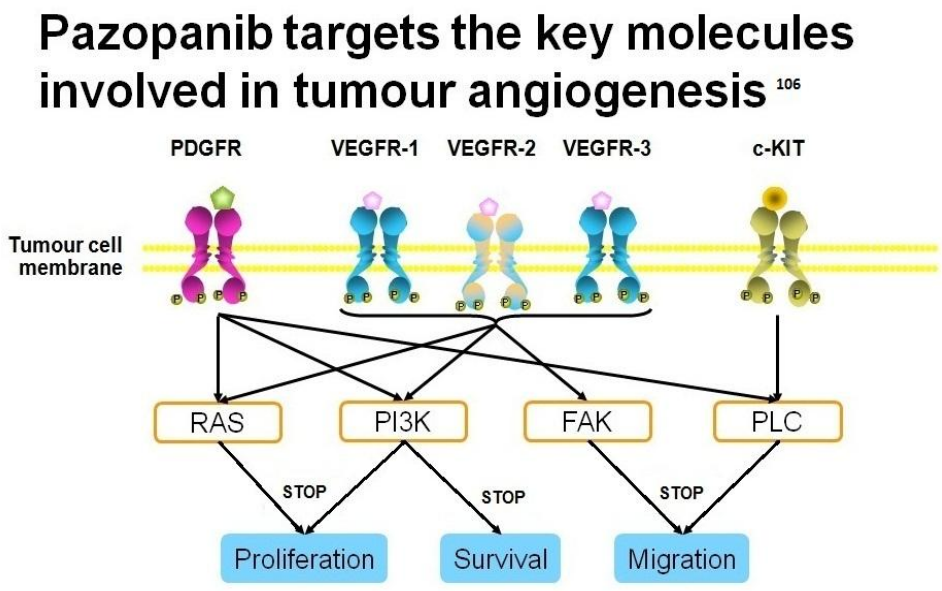
يبدي الـ RCC وضعاً سريريا مميزا عند تطبيق اسلوب المعالجة بمضادات تشكل الأوعية. وذلك انطلاقا من الطفرات في جين VHL أو الاضطرابات الجينية الأخرى التي تسبب خلل انتظام (dysregulated) في التعبير عن عوامل الانتساخ المحرضة بنقص الأكسجة (HIF-1α & HIF-2β)، تتحرض زمرة كبيرة من الجينات المسؤولة عن نقص الأكسجة، وتشمل العامل المنمي لبطانة الأوعية VEGF كواحد من الأهداف الانتساخية التقليدية.[103] لقد أثبتت أنظمة نماذج إزدراع الخلايا للـ RCC وجود صلة مباشرة بين طفرة VHL و زيادة التنظيم للبروتينات المعززة التي تشكل الأوعية وتشمل VEGF و PDGF. وبالتالي ازدياد التعبير عن هذه البروتينات، إن لعواقب زيادة التعبير دور أساسي في تطور معظم أورام RCC. يعتبر VEGF هو العامل الأهم المسؤول عن تشكل الأوعية الورمية، كما يعتبر PDGF بروتين ضروري لإرسال الإشارات حول الخلية، والتي تقوم بوظيفة الخلايا الداعمة لبنية الأوعية الدموية. تم استقصاء العديد من الإستراتيجيات العلاجية في RCC النقائلي لحجب المركبات المكونة لطريق ارسال الإشارات المشكلة للأوعية مثل VEGF و PDGF (الشكل 5). لدينا 6 عوامل تم اعتمادها من قبل FDA لعلاج سرطـان الكلية المتقدم وهـي: Sunitinib، Sorafenib ، Pazopanib، Temsirolimus ، Everolimus و Bevacizumab.[105]



الشكل5: استخدمت العديد من المعالجات الهدفية التي تلعب دورا أساسيا في إيقاف تشكل الأوعية المغذية للورم عن طريق استهداف المستقبلات الضرورية لتشكيل هذه الأوعية (المرجع 104.)

3-1- البازوبانيب Pazopanib:

يعتبر الـ Pazopanib من الأدوية الهدفية و هو مثبط تيروزين كيناز متعدد الأهداف، حيث يستهدف VEGFR1, VEGFR2, VEGFR 3, PDGFR α, PDGFR β & c-kit (الشكل 6).[106] قيمت فعالية وأمان الـ Pazopanib في دراسات Phase III عالمية،[107] وقد صنفت الـ NCCN هذا الدواء (Category 1) كخط أول في علاج سرطان الكلية رائق الخلايا الناكس والنقيلي غير القابل للجراحة. صممت دراسة (VEG102616) مبدئيا كدراسة عشوائية وهي دراسة Phase II،[108] حيث تم إيقافها لتتحول لدراسة open label بناء على معدل الاستجابة الملاحظ في التحليلات التي تم إجراؤها خلال فترة الدراسة. قيمت هذه الدراسة 225 مريض RCC نقائلي الذين تلقوا Pazopanib 800 ملغ حب فموي مرة يوميا، 69% من المرضى لم يكن قد تلقوا أي معالجة سابقة بينما تلقى 31% منهم علاج واحد سابق. كان معدل الاستجابة الموضوعية ORR حوالي 35%، بينما كان متوسط الفترة بدون نكس mPFS هو 52 أسبوع والفترة المتوسطة للاستجابة كانت 68 أسبوع. كانت الآثار الجانبية الرئيسية هي الإسهال والتعب، بينما كان ارتفاع الضغط هو الأكثر شيوعا كأثر جانبي بدرجة 3 أو 4. سجل ارتفاع مستويات خمائر الكبد ALT و AST لدى 54% من المرضى (الجدول 5).[109] في أكتوبر 2009 تم اعتماد الـ Pazopanib في علاج RCC النقائلي من قبل FDA وذلك بناء على نتائج تجربة phase III. هذه الدراسة قيمت 435 مريض لديهم سرطان كلية رائق الخلايا سواء كانوا قد تلقوا علاج سابق بالسيتوكينات قبل المعالجة بالـ Pazopanib أم تلقوا الـ Pazopanib علاج أولي، تم توزيع المرضى عشوائيا بنسبة (1:2) لمن يتلقون Pazopanib 800 ملغ يوميا أو placebo. كان معدل الإستجابة للمرضى الذين عولجوا بالـ Pazopanib هي 30% ومتوسط فترة الإستجابة كانت 58,7 أسبوع، أما متوسط البقيا الحرة بدون ترقي للورم فكانت 9.2 شهر في مجموعة الـ Pazopanib و4.2 شهر في مجموعة الـ Placebo (HR= 0.46; P < 0.0001). الـ PFS كانت أطول في المجموعة التي تلقت الـ pazopanib كعلاج بدئي (11.1 شهر مقابل 4.2 شهر P= 0.0001) والذين سبق أن عولجوا بالسيتوكينات (7.4 شهر مقابل 4.2 شهر P= 0.001).



الشكل 6: يقوم الـ Pazopanib باستهداف VEGFR1, VEGFR2, VEGFR 3, PDGFR α, PDGFR β & c-kit وبالتالي يثبط اصطناع الأوعية الورمية اللازمة للنمو والتكاثر الورمي. (المرجع 106.)

الجدول 6: الآثار الجانبية للبازوبانيب مع نسبة حدوثها[109]

الأثر الجانبي	نسبة الحدوث	الأثر الجانبي	نسبة الحدوث
ارتفاع الضغط	%40	الاسهال	%52
ارتفاع الضغط درجة 3	%4	الاسهال درجة 3	%3
تعب	%19	الاسهال درجة 4	%1 >
تغير لون الشعر	%38	ارتفاع الليباز	%27-4
فرط سكر الدم	%41	غثيان	%26
نقص فوسفور الدم	%34	قهم	%22
نقص صوديوم الدم	%31	إقياء	%21
نقص مغنزيوم الدم	%26	ألم بطني	%11
نقص سكر الدم	%17	ارتفاع ALT	%54
انخفاض تعداد البيض	%37	ارتفاع ALT درجة 3	%10
نقص العدلات درجة 3	%1	ارتفاع ALT درجة 4	%2
نقص العدلات درجة 4	%1 >	ارتفاع AST	%54
نقص الصفيحات	%32	ارتفاع AST درجة 3	%7
نقص الصفيحات درجة 3\4	%1 >	ارتفاع AST درجة 4	%1 >
نقص اللمفاويات	%31	ارتفاع البيليروبين	%36
نقص اللمفاويات درجة 4	%2	ارتفاع البيليروبين درجة 3	%4
نزف	%16-5	ارتفاع البيليروبين درجة 4	%1 >
ألم صدري	%5	وهن	%14
نقص تروية قلبية\ احتشاء	%2	صداع	%10
توذم بالوجه	%1	صلع	%8
تطاول QT بالتخطيط	%1	طفح	%8
حوادث اقفارية قلبية عابرة	%1	متلازمة اليد والقدم	%29
بيلة بروتينية	%9	مناطق زوال صباغ	%3
بيلة دموية	%4	قصور الدرقية	%7
رعاف	%2	نقص وزن	%9
نفث دموي	%2	قصور عضلة قلبية	%1 >
نواسير معدية معوية	%1 >	نزف دماغي	%1 >
انثقاب أحشاء	%1 >	حوادث وعائية دماغية	%1 >
تبدلات بحاسة التذوق	%8	خثار وريدي عميق DVT	%1 >
عسر هضم	%5	أعراض خارج هرمية	%1 >
نزف شرجي	%1	نزف داخل القحف	%1 >
التهاب بنكرياس	%1 >	نزف من الورم	%1 >

3-2- السونيتينيب Sunitinib:

يعتبر السونيتينيب مثبطا للعديد من مستقبلات التيروزين كيناز، تشمل VEGFR1، VEGFR2 ، VEGFR 3، PDGFR β، مستقبلات KIT و FLT-3.[110] تم دراسة الـ Sunitinib لدى مرضى سرطان الخلية الكلوية النقائليين في دراستين متعاقبتين phase II، حيث كان جميع المرضى معندين على المعالجة بالسيتوكينات، اثبت الدواء نسبة استجابة موضوعية ORR حوالي 40% مع معدل بقيا بدون نكس حوالي 8.2 شهر.[111، 112] كانت الآثار الجانبية الأكثر شيوعا المتعلقة بالدواء هي التعب، الاسهال، التهاب المخاطيات، متلازمة اليد والقدم وارتفاع الضغط. أظهرت دراسة phase III عشوائية لإعطاء السونيتينيب كخط أول ضد الانترفيرون α لدى 750 مريض لديهم سرطان كلية نقائلي فائدة احصائية لكل من ORR و PFS، حيث كان متوسط البقيا بدون نكس 11 شهر للـ sunitinib مقابل 5 أشهر للإنترفيرون و ORR 31% للـ sunitinib مقابل 6% للإنترفيرون (P< 0.000001).[113] متوسط البقيا الكلية median overall survival كانت 26.4 شهر للسونيتينيب مقابل 21.8 شهر للإنترفيرون (P= 0.051).[114] تم اعتماد الـ Sunitinib من قبل FDA كمعالجة وحيدة لسرطان الخلية الكلوية المتقدم في كانون الثاني 2006.

3-3- السورافينيب Sorafenib:

السورافينيب هو مثبط عديد كيناز، يثبط مستقبلات VEGF1، VEGF2، VEGF3، PDGFR-β والسيرين ثريونين كيناز Raf-1، التي تؤثر عبر سبيل الاشارة RAF/MEK/ERK وتلعب دورا في التكاثر الخلوي ونمو الورم.[115، 116] في التجربة الأولى للـ sorafenib أعطي الدواء فمويا لـ 202 مريض RCC نقائلي بجرعة 400 ملغ مرتين باليوم و لمدة 12 أسبوع، ثم تم أخذ المرضى الذين حققوا نقص أو زيادة بحجم الورم لا يتجاوز 25% عن الحجم الأساسي ووزعوا عشوائيا بين استكمال السورافينيب أو اعطاء الـ placebo. كان متوسط البقيا بدون نكس 24 اسبوع لمرضى السورافينيب مقابل 6 أسابيع لمرضى الـ placebo (P=0.0087).[117] أكثر الآثار الجانبية للسورافينيب هي الأعراض الجلدية (متلازمة اليد والقدم)، التعب، الاسهال وارتفاع الضغط. تم اعتماد الـ sorafenib كمعالجة وحيدة لسرطان الخلية الكلوية المتقدم من قبل FDA في كانون أول 2005.

3-4- البيفاسيزوماب Bevacizumab:

يصنف البيفاسيزوماب من الأجسام المضادة وحيدة النسيلة، حيث يقوم بالارتباط ببروتين VEGF في الدوران ويزيل تأثيره.[118] تم تقييم فعالية الـ bevacizumab لدى مرضى RCC بتجربة عشوائية صغيرة.[119، 120] كما تم تسجيل تجربيتن phase III مؤخرا وأدتا لاعتماد الـ Bevacizumab مع الإنترفيرون من قبل الـ FDA لعلاج مرضى سرطان الخلية الكلوية المتقدم. في أحدى دراساتي الطور الثالث، تم توزيع 649 مريض RCC نقائلي غير معالجين مسبقا بين تلقي انترفيرون α مع placebo أو انترفيرون α مع البيفاسيزوماب بجرعة 10ملغ\ كغ كل أسبوعين.[121] سجلت فائدة أحصائية بالـ ORR، حيث كانت (31%) للمرضى المتلقين للانترفيرون مع البيفاسيزوماب مقابل (13%) للمرضى المتلقين الانترفيرون مع الـ placebo (P< 0.0001). أما بالنسبة للـ PFS فكانت 10.2 شهر في ذراع الانترفيرون مع البيفاسيزوماب مقابل 5.4 شهر في الذراع الآخر (P< 0.0001). تكمن المشكلة في الآثار السمية لهذه المشاركة حيث سجل كل من التعب، ارتفاع الضغط، القهم والبيلة البروتينية بنسب كبيرة. لذلك يتطلب استخدام الإنترفيرون مع البيفاسيزوماب تقييما لمعدل المخاطر\ الفائدة لكل مريض على حدة.

3-5- التيمسيروليموس Temsirolimus:

يثبط الـ Temsirolimus الهدف الثديوي للرابامايسين mammalian target of rapamycin (mTOR)، وهو جزيء يدخل ضمن آلية تعزيز الإشارة داخل الخلوية للنمو الورمي، ويشمل ذلك ازدياد تنظيم HIF المؤدي لزيادة التعبير عن الـ VEGF. تم إجراء دراسة phase III عشوائية لـ 626 مريض RCC نقائلي ولديهم 3 مؤشرات للخطورة أو أكثر حسب المخطط الإنذاري.[122، 123] حيث وزعوا بالتساوي بين ثلاث مجموعات، تلقت الأولى الإنترفيرون 18 مليون وحدة تحت الجلد 3 مرات بالأسبوع، الثانية أعطيت التيمسيروليموس 25 ملغ وريديا بالأسبوع أما الثالثة فتلقت التيمسيروليموس 15 ملغ اسبوعيا بالإضافة للإنترفيرون α بجرعة 6 مليون وحدة تحت الجلد 3 مرات بالأسبوع. هدف الدراسة الأساسي هو البقيا العامة، أثبت وجود فائدة في الـ PFS في كل من ذراعي الـ Temsirolimus مقابل الإنترفيرون α (3.7 شهر لكل من الذراعين مقابل 1.9 شهر للإنترفيرون، مع قيمة P= 0.0001 للتيمسيروليموس كمعالجة وحيدة وقيمة P= 0.0019 للتيمسيروليموس المشارك مع الإنترفيرون α). كان للمرضى المعالجين بالـ Temsirolimus لوحده بقيا عامة أطول وذات قيمة إحصائية مهمة من المعالجين بالإنترفيرون (10.9 شهر مقابل 7.3 شهر، P= 0.0069). أما بالنسبة للبقيا العامة لدي المعالجين بالإنترفيرون لوحده مقارنة مع المعالجين بالـ Temsirolimus مع الإنترفيرون فلم يكن الفرق ذو أهمية أحصائية (7.3 شهر مقابل 8.4 شهر، P=0.6912).

3-6- الإفيروليموس Everolimus:

يعتبر الـ everolimus مضاهي للرابامايسين يقوم بتثبيط الـ mTOR ويعطى عن طريق الفم. قيمت دراسة phase III 410 مرضى معالجين سابقا بالسورافينيب، السونيتينب أوكلاهما وتم توزيعهم عشوائيا بنسبة (1:2) بين مجموعة تتلقى إفيروليموس 10 ملغ مرة يوميا ومجموعة تتلقى الـ placebo.[124] كان متوسط البقيا بدون نكس لمجموعة الـ everolimus هو 4.9 شهر مقابل 1.9 شهر لمجوعة الـ placebo (P< 0.0001). لوحظ استجابة جزئية لدى 1% من مرضى ذراع الإفيروليموس، بينما استقر الورم لدى 63% منهم مقابل استقرار الورم لدى 32% من مرضى ذراع الـ placebo. تم تسجيل الآثار الجانبية التالية للإفيروليموس: التهاب الفم، الطفح، التعب، الالتهاب الرئوي، الوهن والإسهال. وبناء على هذه النتائج، تم اعتماد الـ Everolimus من قبل FDA لمعالجة RCC النقائلي المعند على الـ sunitinib أو الـ sorafenib.

الـــدراسة العـــمـــلـــيـــة

فعاليـــة الـــ Pazopanib فـــي عـــلاج سرطـــان الكلـــية رائـــق الخلايـــا الناكـــس و \ أو النقيلـــي فـــي مشفـــى البيرونـــي الجامعـــي

ملخص الدراسة العملية:

عنوان الدراسة: فعالية الـ Pazopanib في علاج سرطان الكلية رائق الخلايا الناكس و \ أو النقيلي في مشفى البيروني الجامعي.

خلفية البحث: يعتبر الـ Pazopanib مثبط تيروزين كيناز متعدد الأهداف، حيث يستهدف VEGFR، PDGFR و c-kit. لوحظت فعالية الـ pazopanib لدى مرضى سرطان الكلية رائق الخلايا في دراسات سابقة، حيث حسن معدل الاستجابة والفترة الخالية من النكس لديهم. تعتبر هذه الدراسة دراسة وحيدة المركز طور ثاني لتقييم الفائدة السريرية للبازوبانيب.

طرائق البحث: تم اشتمال 44 مريض بالدراسة، جميعهم بالغون مع حالة عامة جيدة، ورم كلية قابل للقياس ومتقدم موضعيا أو نقائلي. تم اعطاؤهم 800 ملغ Pazopanib فموي يوميا. الهدف الأساسي هو تقييم معدل الاستجابة الموضوعية (الاستجابة التامة + الاستجابة الجزئية) باستخدام معايير RECIST. أما الهدف الثانوي فهو تقييم PFS.

النتائج: كان معدل الاستجابة الموضوعية ORR 34%، والفائدة السريرية 84% وذلك في الأشهر الثلاث الأولى من العلاج. لوحظ تأجيل النكس لدى 59% من المرضى لأكثر من ستة أشهر. و كان متوسط البقيا بدون نكس 9 أشهر لمجمل عينة الدراسة.

الاستنتاج: اتضح في هذه الدراسة وحيدة المركز أن الـ Pazopanib يحسن من النتائج العلاجية لمرضى سرطان الكلية رائق الخلايا المتقدم والنقائلي.

Practical Study Abstract:

Title: Pazopanib efficacy in the treatment of recurrent & \ or metastatic Clear Cell Renal Carcinoma at Al Bairuni University Hospital.

Background: Pazopanib is a multikinase inhibitor of VEGFR, PDGFR, and c-Kit. In previous studies, Pazopanib has showed an improved response rate (RR) and progression free survival (PFS) in clear cell renal carcinoma patients. This is a single institute study to assess the clinical benefit.

Patients and methods: A total of 44 patients were enrolled. Adults with good performance status, measurable and locally advanced or metastatic RCC were receive Pazopanib 800 mg daily. The primary end point was evaluation was the objective response rate (complete response + partial response) using RECIST guidline. Secondary end point was progression free survival (PFS).

Results: Objective response rate was 34%. Clinical benefit rate was 84% for at least 3 months. A delay of progression of more than 6 months was noted in 59% of the study population. Median time to progression was 9 months.

Conclusion: In this single institute study, Pazopinib benefits the clinical outcome in the treatment of recurrent or metastatic renal cell carcinoma (RCC).

1- أهمية الدراسة:

أوضحت الدراسات العالمية الفعالية الكبيرة لمثبطات البروتين كيناز في علاج سرطان الكلية رائق الخلايا المتقدم مقارنة بالخطوط التقليدية، ولذلك فإن أهمية هذه الدراسة تأتي من كونها تتناول فعالية الـ Pazopanib كمثبط للتيروزين كيناز (TKI) Tyrosine Kinase Inhibitors حيث أنه لا توجد دراسة محلية تظهر فعالية هذا العلاج.

2- أهداف البحث:

تقييم فعالية الـ Pazopanib في علاج سرطان الكلية رائق الخلايا المتقدم من خلال:

الهدف الرئيسي: تحديد معدل الاستجابة Response Rate وذلك من خلال تحديد ما يلي:

1- الاستجابة التامة Complete Response (CR).

2- الاستجابة الجزئية Partial Response (PR).

3- المرض المستقر Stable Disease (SD).

4- المرض المترقي Progression Disease (PD).

حيث أن معدل الاستجابة الموضوعية Objective Response Rate (ORR) يساوي معدل الاستجابة التامة + معدل الاستجابة الجزئية.

ومعدل الفائدة السريرية Clinical Benefit Rate (CBR) تساوي معدل معدل الاستجابة التامة + معدل الاستجابة الجزئية + معدل المرض المستقر.

الهدف الثانوي: البقيا الحرة بدون نكس Progression Free Survival (PFS).

3- تعاريف عملية في الدراسة:

- ❖ TNM: (Tumor- Node- Metastasis) نظام التقييم المرحلي للأورام.
- ❖ ECOG: (Eastern Cooperative Oncology Group) تقييم الحالة العامة حسب الجمعية الشرقية للأورام.
- ❖ RECIST: (Response Evaluation Criteria in Solid Tumors) معايير الاستجابة على العلاج في الأورام الصلبة.
- ❖ الاستجابة التامة Complete Response (CR): وفق معايير RECIST الملحق 5.

- ❖ الاستجابة الجزئية Partial Response (PR) وفق معايير RECIST الملحق 5.
- ❖ المرض المستقر Stable Disease (SD) وفق معايير RECIST الملحق 5.
- ❖ المرض المترقي Progression Disease (PD) وفق معايير RECIST الملحق 5.

4- تصميم الدراسة:

4-1- نوع الدراسة: دراسة سريرية Phase II، غير معشاة Open-Label، مستقبلية Prospective، وحيدة الذراع ووحيدة المركز.

4-2- سبب التداخل: علاجي.

4-3- مكان وزمان الدراسة: مكان الدراسة: مشفى البيروني الجامعي.

مدة الدراسة: تبدأ منذ 1\8\2013 وتنتهي في 2014/7/30 مع متابعة المرضى لحين تطور نكس لديهم على الـ pazopanib.

4-4- عينة الدراسة: جميع مرضى سرطان الكلية رائق الخلايا المراجعين لمشفى البيروني، والذين تلقوا المعالجة بالـ Pazopanib سواء تم تلقي الدواء كمعالجة بدئية أو كخط ثاني بعد الإنترفيرون، وقد شملت العينة 44 مريضا.

4-4-1- معايير الاشتمال Inclusion Criteria:

1- أن يكون ورم كلية رائق الخلايا.

2- الورم في مرحلة الورم الناكس أو الانتقالي والمرض ككل غير قابل للإستئصال التام.

3- بالنسبة لمرضى الخط الثاني، يجب أن يكون الورم مترقيا أثناء العلاج بالإنترفيرون أو خلال 3 أشهر من إيقافه. ولا يوجد معالجة سابقة بمثبطات التيروزين كيناز (TKI).

4- الورم قابل للقياس شعاعيا.

5- الحالة العامة جيدة PS : 0 or 1 وفقا لمعيار ECOG.

6- بروتين بول 24 ساعة لا يتجاوز 2 غرام.

2-4-4- معايير الاستبعاد Exclusion Criteria:

1- الورم قابل للاستئصال التام.

2- معالجة سابقة بمثبطات التيروزين كيناز (TKI).

3- وجود ارتفاع توتر شرياني غير مسيطر عليه.

4- وجود أكثر من عاملين من العوامل التالية التي توحي بسوء الإنذار والبقيا قصيرة الأمد وهي:

- LDH الدم أكثر من 1.5 ضعف الحد الأعلى للمجال الطبيعي.
- خضاب الدم أقل من 10.
- كلس الدم المصحح أعلى من الحد الأعلى للطبيعي.
- الفاصل بين تشخيص المرض والحاجة لبدء العلاج الجهازي أقل من سنة.
- الانتقالات في عضوين أو أكثر.

حقق جميع مرضى العينة شروط الاشتمال ولم يتم استبعاد أي مريض.

5- مراحل العمل:

5-1- طريقة الإعطاء: يعطى الـ Pazopanib 800 ملغ \ يوم حب فموي على معدة فارغة، قبل الطعام بساعة أو بعده بساعتين، تبلع الحبة مع الماء ولا تطحن لأن طحن الحبة قد يسبب امتصاص سريع للدواء وبالتالي وصول الدواء لتراكيز سمية وزيادة الآثار الجانبية. في حال نسيان أخذ الدواء في موعده، لا تؤخذ الجرعة إلا إذا كان الوقت المتبقي للجرعة التالية > 12 ساعة.

5-2- إجراءات الدراسة: لدى قبول المريض في الدراسة يتم إجراء ما يلي:

1. موافقة مستنيرة كتابية من المريض، بعد شرح مفصل لمضمون الدراسة و خطة المعالجة.
2. قصة سريرية شاملة.
3. فحص سريري كامل مع أخذ طول و وزن المريض و تقييم الحالة العامة حسب سلم ECOG.
4. إجراء تحاليل دموية عامة (تعداد دم كامل- وظائف كلية- خمائر كبد).
5. إجراء تصوير طبقي محوري للصدر و البطن والحوض والاستقصاءات الشعاعية اللازمة الأخرى حسب الأعراض (ومضان عظام- مرنان دماغ).
6. تعبئة المعلومات الشخصية و الطبية بالاستمارة الخاصة بالدراسة (الملحق رقم 3).
7. يتم البدء بتلقي الـ Pazopanib 800 مغ فمويا (مع شرح طريقة الإعطاء للمريض) مرة واحدة يوميا لمدة 3 أشهر، حيث يتم إجراء تحاليل تعداد دم كامل، وظائف كلية ووظائف كبد بعد كل شهر للتأكد من ملائمة المريض لتلقى الجرعة الكافية للشهر الذي يليه لحين استكمال الإعطاء لـ 3 أشهر.
8. بعد انتهاء الحبات الكافية لـ 3 أشهر يتم اجراء طبقي محوري للصدر والبطن والحوض مع اجراء مقارنة شعاعية للصور السابقة (عند بدء المعالجة) مع الصور الجديدة وتحديد نسبة تراجع أو تقدم المرض وفق معايير RECIST.
9. في حال تراجع المرض أو ثباته (استقرار الورم) يستكمل الـ Pazopanib بنفس الجرعة السابقة ولثلاث أشهر إضافية أما في حال ترقي المرض فيتم ايقاف العلاج وتحويل المريض لخط علاجي آخر.
10. يعاد التقييم بعد كل 3 أشهر من تناول الـ Pazopanib وذلك بمقارنة الصور الشعاعية للمرض قبل آخر تلقي للدورة العلاجية (3 أشهر) مع الموجودات الشعاعية الجديدة وتحديد نسبة الاستجابة أو ترقي المرض ويعامل حينها حسب الخطوة رقم 9 المذكورة أعلاه.

3-5- تحليل البيانات: تم استخدام الاختبارات الإحصائية التالية:

- t student test (اختبار t لمجموعتين مستقلتين): لمقارنة متوسطين حسابيين.
- Wilcoxon Rank-Sum test (اختبار ويلكوكسن لمجموع الرتب للعينات المستقلة): عندما لا تكون شروط استخدام اختبار t محققة.
- Kruscal-Wallis test (اختبار تحليل التباين من الدرجة الأولى لـ "كروسالواليس"): لاختبار الفروق بين ثلاث مجموعات أو أكثر ذات بيانات رتيبة. لا يتطلب الإختبار أن تكون المجموعات متساوية العدد حيث يمكن استخدامه مهما كان عدد أفراد العينة.
- Chi-square test (اختبار كاي مربع): لمقارنة النسب المئوية للمتغيرات الفئوية بين المجموعتين المدروستين.
- Ficher's exact test (الاختبار الدقيق لفيشر): لدراسة العلاقات بين المتغيرات الفئوية عندما لا تكون شروط استخدام اختبار Chi-square محققة.
- تمت دراسة البقيا بدون نكس عند مرضى سرطان الكلية رائق الخلايا المتقدم باستخدام منحنيات البقيا لكابلان- ميير Kaplan-Meier.

الفروق عند عتبة الدلالة p value أقل أو تساوي 0.05 اعتبرت هامة إحصائيا.

تم التحليل الإحصائي بمساعدة البرنامج الإحصائي Stata (version 6.0) وبإشراف اختصاصي مستقل بتحليل البيانات.

6- مضامين البحث:

تفيد النتائج في تحديد فعالية الـ Pazopanib في علاج ورم الخلية الكلوية رائق الخلايا المتقدم والنقائلي في مشفى البيروني الجامعي.

7- الاعتبارات الأخلاقية:

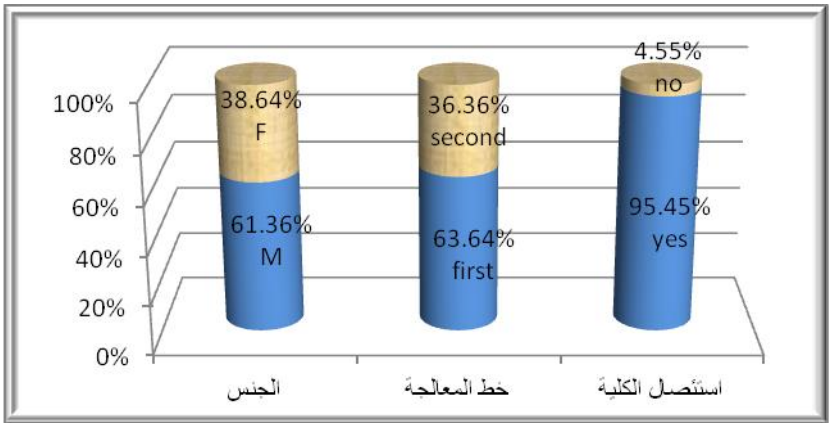
- ❖ الالتزام بالسرية التامة للمعلومات و تشفير أسماء المرضى المشاركين في الدراسة.
- ❖ العمر المؤهل للإدخال في الدراسة: 18 سنة فما فوق .
- ❖ لا تقبل المريضات الحوامل كون الأدوية معروفة تأثيرها المشوه للأجنة (تصنيف حملي D).
- ❖ يتطلب الدخول في الدراسة الحصول على الموافقة المستنيرة من المريض .
- ❖ لا يترتب على المريض أي تكاليف إضافية كون الدواء مجاني والاستقصاءات والتحاليل المطلوبة للتقييم تجرى بشكل روتيني لجميع المرضى.

8- النتائج:

8-1- صفات المرضى: شملت الدراسة 44 مريضا مصابا بسرطان الكلية رائق الخلايا المتقدم. يظهر الجدول رقم 1 خصائصهم ويظهر الشكل 1 التمثيل البياني لهذه الخصائص. كانت نسبة الذكور أعلى من نسبة الإناث (61% مقابل 39%). تراوحت أعمار المرضى بين 25 و 81 سنة، بمتوسط قدره 52 سنة وانحراف معياري قدره 11 سنة. استخدم الـ pazopanib كخط أول في المعالجة عند أكثر من 60% من المرضى. تم استئصال الكلية قبل البدء بالعلاج عند الغالبية العظمى من المرضى (42 من أصل 44 مريضا).

الجدول 1: خصائص المرضى

الخاصية	تفصيل الخاصية	العدد (%)
الجنس	• Female	17 (38.64)
	• Male	27 (61.36)
خط المعالجة بالـ pazopanib	• خط أول	28 (63.64)
	• خط ثاني بعد الإنترفيرون	16 (36.36)
استئصال الكلية قبل البدء بالمعالجة	• نعم	42 (95.45)
	• لا	2 (4.55)
العمر عند تشخيص الورم (سنة)	القيمة الدنيا- القيمة العظمى 25 سنة- 81 سنة	
	المتوسط 52.55 سنة بانحراف معياري 11.15 سنة	



الشكل 1:التمثيل البياني لخصائص المرضى.

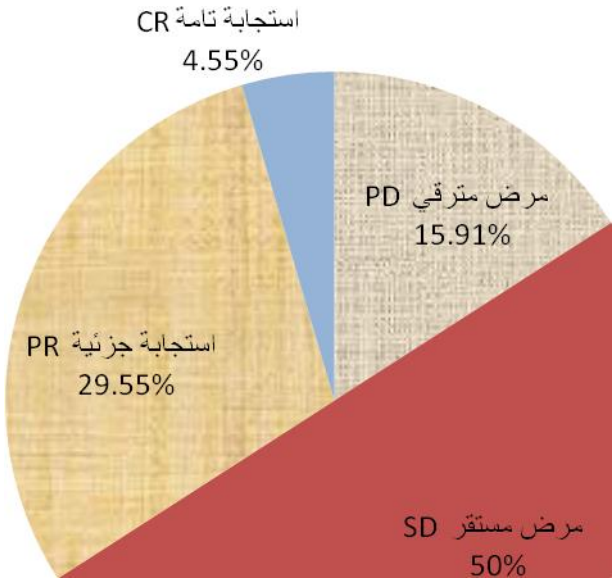
8-2- تقييم نمط الإستجابة بعد ثلاثة أشهر:

8-2-1- تقييم نمط الاستجابة بعد 3 أشهر لدى جميع المرضى:

توزع نمط الاستجابة بعد ثلاثة أشهر من المعالجة على الشكل التالي: لوحظ استجابة تامة عند حوالي 5%، حدثت استجابة جزئية عند 30% تقريبا منهم، استقر المرض عند 50% من المرضى، بينما ترقى المرضى عند 16% تقريبا من المرضى (الجدول 2 والشكل 2).

الجدول 2: تقييم الاستجابة بعد 3 أشهر عند جميع المرضى

نمط الاستجابة بعد 3 أشهر	العدد	النسبة المئوية
• استجابة تامة CR	2	%4.55
• استجابة جزئية PR	13	%29.55
• مرض مستقر SD	22	%50
• مرض مترقي PD	7	%15.91
• الاستجابة الموضوعية ORR	15	%34.09
• الفائدة السريرية CBR	37	%84.09



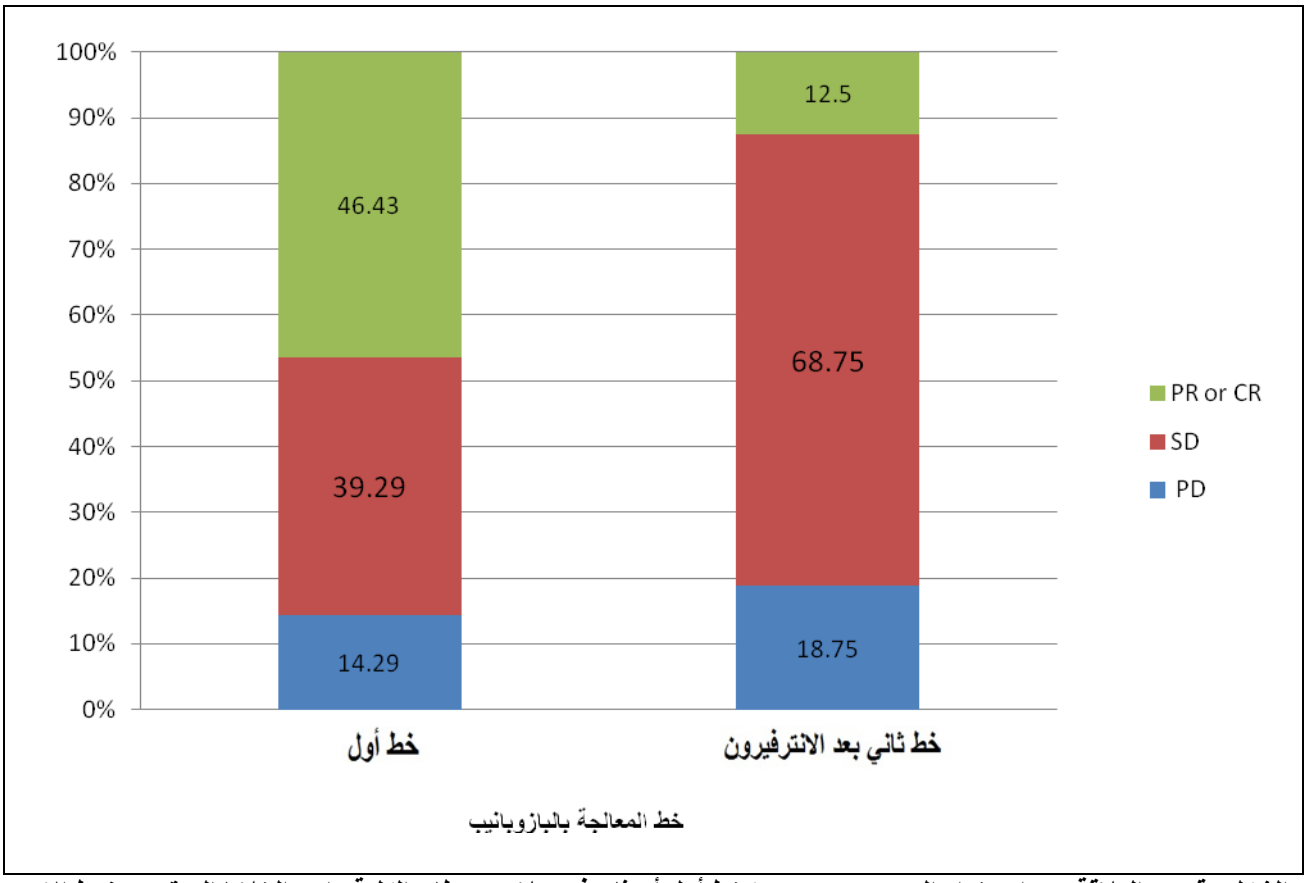
الشكل 2: توزع نمط الاستجابة بعد 3 شهور من المعالجة بالـ pazopanib عند مرضى سرطان الكلية رائق الخلايا.

8-2-2- العوامل المتعلقة بنمط الاستجابة بعد 3 أشهر:

يظهر الجدول رقم 3 العوامل المتعلقة بنمط الاستجابة بعد 3 أشهر من المعالجة. كانت نسبة وجود استجابة جزئية أو تامة أعلى عندما استخدم الـ pazopanib كخط أول في المعالجة منه عندما استخدم كخط ثان بعد الانترفيرون (46.43% مقابل 12.5%) وكان ذلك على حدود درجة الأهمية الإحصائية (p value=0.062)، الشكل رقم 3. بالمقابل، لم نلاحظ وجود علاقة هامة إحصائيا بين العوامل الأخرى المدروسة ونمط الاستجابة (درجة الأهمية الإحصائية أكبر من 5%).

الجدول رقم 3: العوامل المتعلقة بنمط الاستجابة بعد 3 أشهر من المعالجة

العامل المدروس		نمط الاستجابة بعد 3 أشهر العدد (%)			p value
		PD	SD	ORR	
الجنس (عدد المرضى الكلي)		(15.91) 7	(50) 22	(34.09) 15	
• Female		(5.88) 1	(58.82)10	(35.29)6	0.382
• Male		(22.22) 6	(44.44) 12	(33.33) 9	
خط المعالجة بالبازوبانيب (العدد الكلي)		(15.91) 7	(50) 22	(34.09) 15	
• خط أول		(14.29) 4	(39.29) 11	(46.43) 13	0.062
• خط ثاني بعد الانترفيرون		(18.75) 3	(68.75) 11	(12.5) 2	
استئصال الكلية قبل البدء بالمعالجة		(15.91) 7	(50) 22	(34.09) 15	
• لا		(0) 0	(100) 2	(0) 0	0.651
• نعم		(16.67) 7	(47.62) 20	(35.71) 15	
العمر عند تشخيص الورم (سنة)	المتوسط الحسابي	48.00	53.45	53.33	0.433
	الانحراف المعياري	13.08	9.55	12.64	

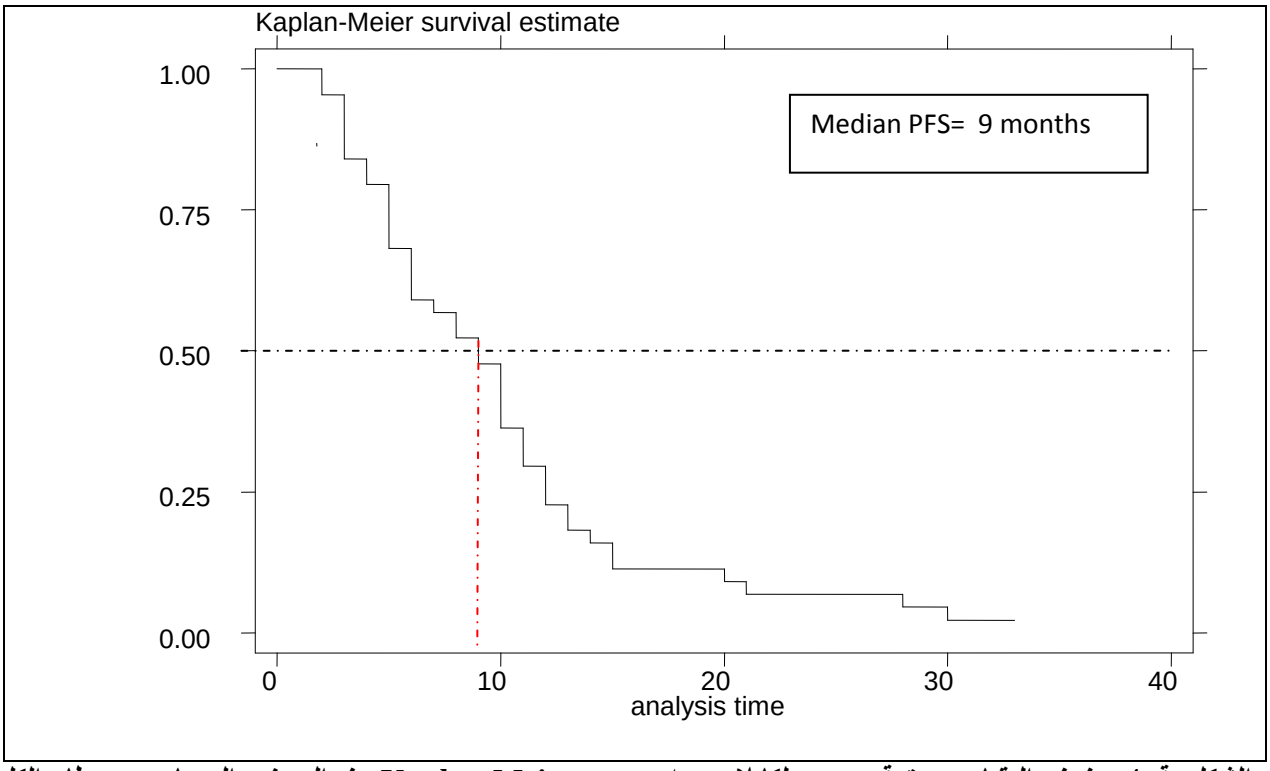


الشكل رقم 3: العلاقة بين استخدام الـ pazopanib كخط أول أو ثان في علاج سرطان الكلية رائق الخلايا المتقدم، ونمط الاستجابة بعد 3 شهور.

8-3- تقييم الفترة الحرة الخالية من النكس Progression Free Survival (PFS):

8-3-1- تقييم الفترة الحرة الخالية من النكس (PFS) لدى جميع المرضى:

تراوحت الفترة الحرة الخالية من النكس بين شهرين و33 شهرا بمتوسط قدره 10 شهور وانحراف المعياري 7 شهور، أما الوسيط median PFS فكان 9 أشهر. يظهر الشكل رقم 4 منحنى البقيا بدون ترقي ورمي لكابلان مييه Kaplan-Meier curve عند المرضى المصابين بسرطان الكلية رائق الخلايا المتقدم، المعالج بالـ pazopanib سواء تم تلقيه كخط أول أو ثاني بعد الانترفيرون. ونلاحظ في الجدول رقم 4 الخاص بمعدل البقيا بدون ترقي ورمي أن معدل البقيا بدون ترقي ورمي لتسعة أشهر بلغت 50% تقريبا ولمدة سنة 23% من مجمل المرضى.



الشكل رقم 4: منحنى البقيا بدون ترقي ورمي لكابلان ميير Kaplan-Meier curve عند المرضى المصابين بسرطان الكلية رائق الخلايا المتقدم، المعالج بالـ pazopanib.

الجدول 4: معدل البقيا بدون ترقي للورم عند جميع المرضى

الزمن (شهر)	مجموع عدد حالات النكس من أصل 44 مريض	عدد المرضى الذين لم يتطور لديهم ترقي للورم	معدل البقيا بدون تطور المرض	حدود الثقة %95	
3	7	37	%84	0.70	0.92
6	18	26	%59	0.43	0.72
9	23	21	%48	0.33	0.61
12	34	10	%23	0.12	0.36
15	39	5	%11	0.04	0.23
18	39	5	%11	0.04	0.23
21	41	3	%7	0.02	0.17
24	41	3	%7	0.02	0.17
27	41	3	%7	0.02	0.17
30	43	1	%2	0.00	0.10
33	44	0	%0	0.00	0.00

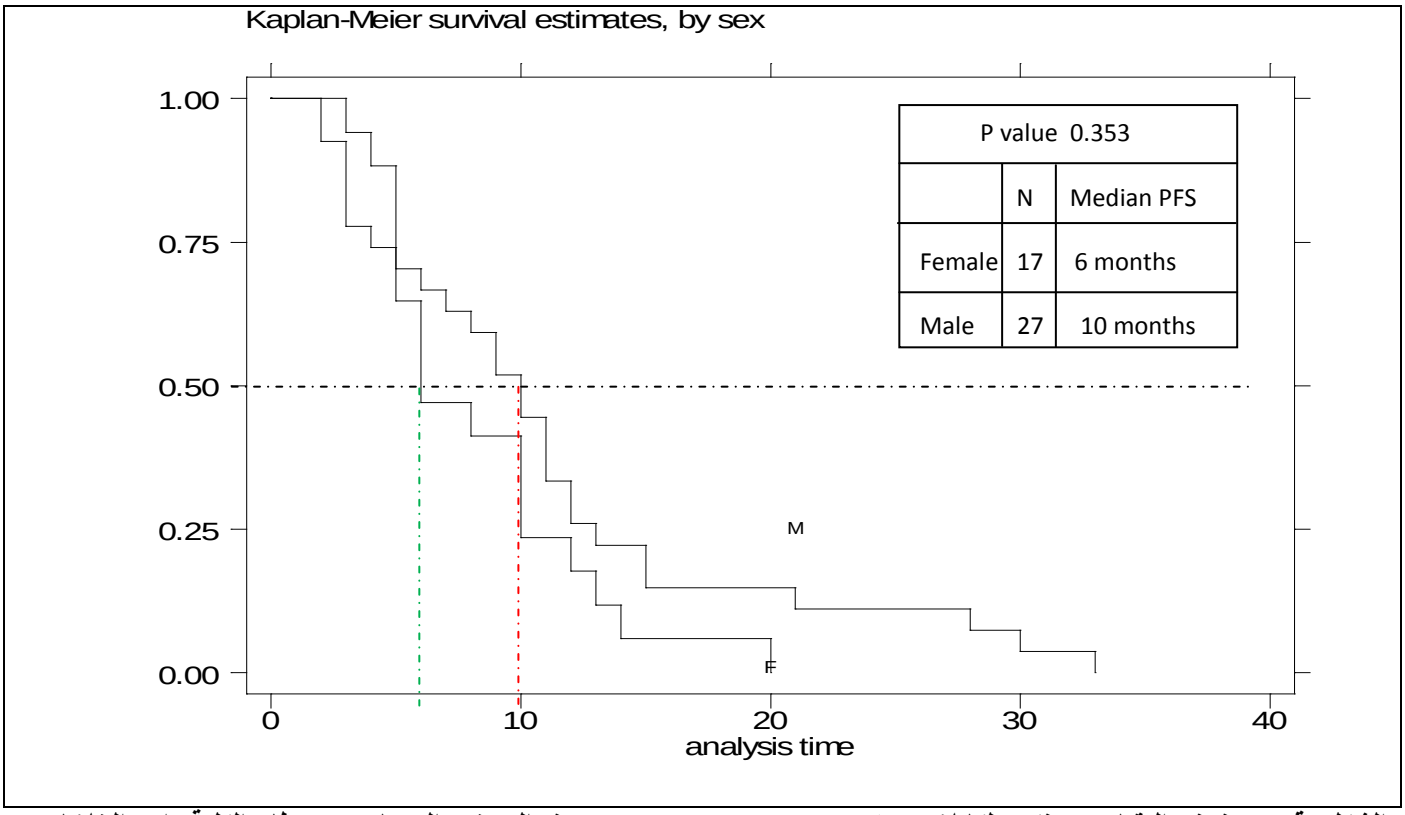
8-3-2- العوامل المتعلقة بالفترة الحرة الخالية من النكس (PFS):

يظهر الجدول رقم 6 العوامل المتعلقة بالفترة الحرة الخالية من النكس. تم تقسيم هذه الفترة بحسب قيمة الوسيط الى أقل من 9 أشهر وأكثر من 9 أشهر. لاحظنا وجود علاقة هامة إحصائيا بين نمط الاستجابة بعد 3 أشهر والفترة الحرة الخالية من النكس (p value=0.01). كانت نسبة البقاء بدون ترقي ورمي لمدة أكثر من 9 أشهر أعلى عند وجود استجابة تامة أو جزئية (67%) أو عند استقرار المرض (55%) منه عند وجود نكس (0%).

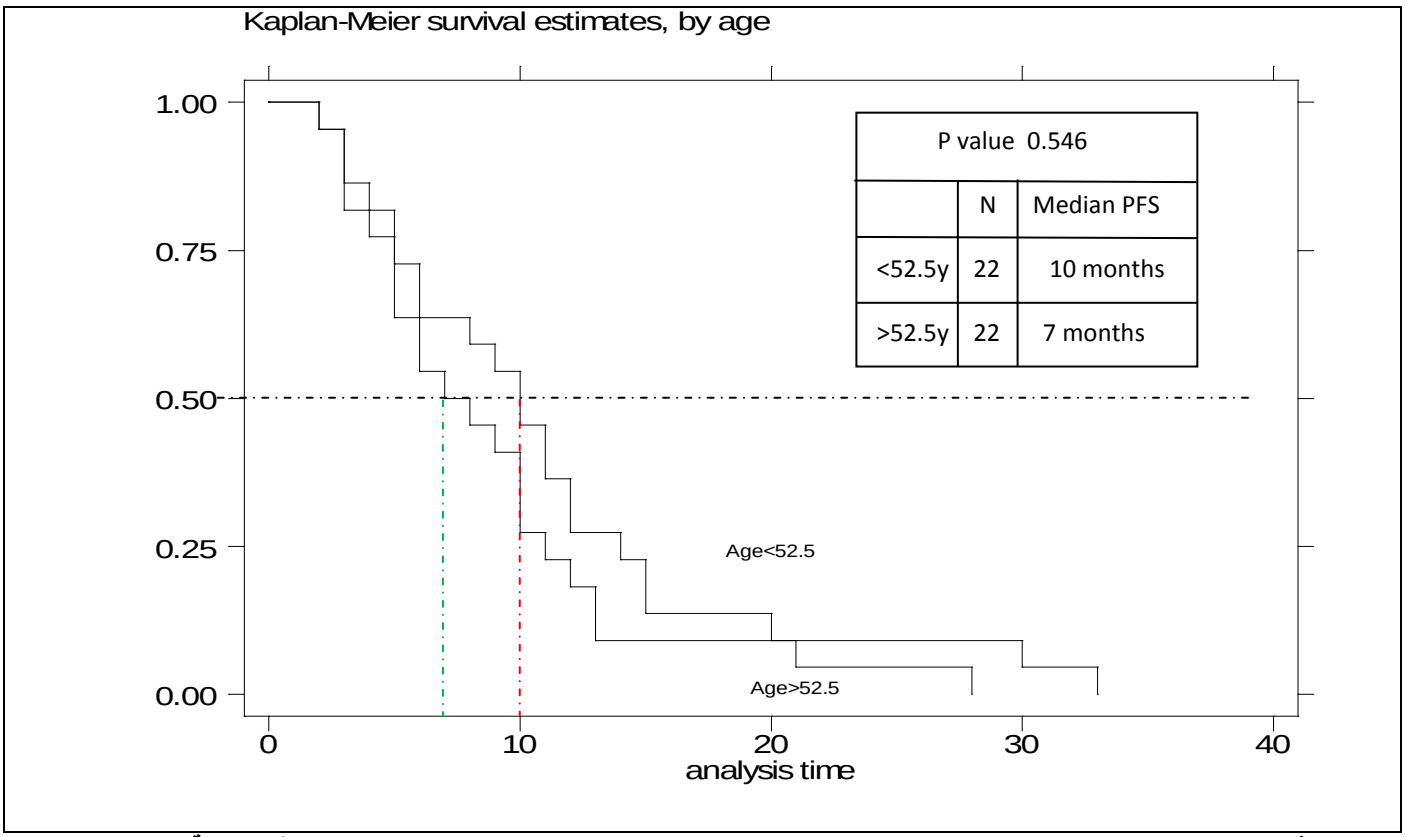
على الرغم من أننا لم نجد علاقة هامة إحصائيا بين كل من الجنس والعمر عند تشخيص الورم وخط المعالجة بالـ pazopanib من جهة، وطول الفترة الحرة الخالية من النكس من جهة ثانية، لاحظنا أن طول الفترة الخالية من النكس الأكبر من 9 أشهر كانت أعلى عند الذكور منه عند الاناث (الشكل 6)، وعند الأعمار الأصغر من 52.5 سنة عند تشخيص الورم منه عند الأعمار الأكبر من 52.5 سنة (الشكل رقم 7)، وكذلك عند استخدام الـ pazopanib كخط أول منه عند استخدامه كخط ثان (الشكل رقم 8).

الجدول رقم 6: العوامل المتعلقة بطول الفترة الحرة الخالية من النكس

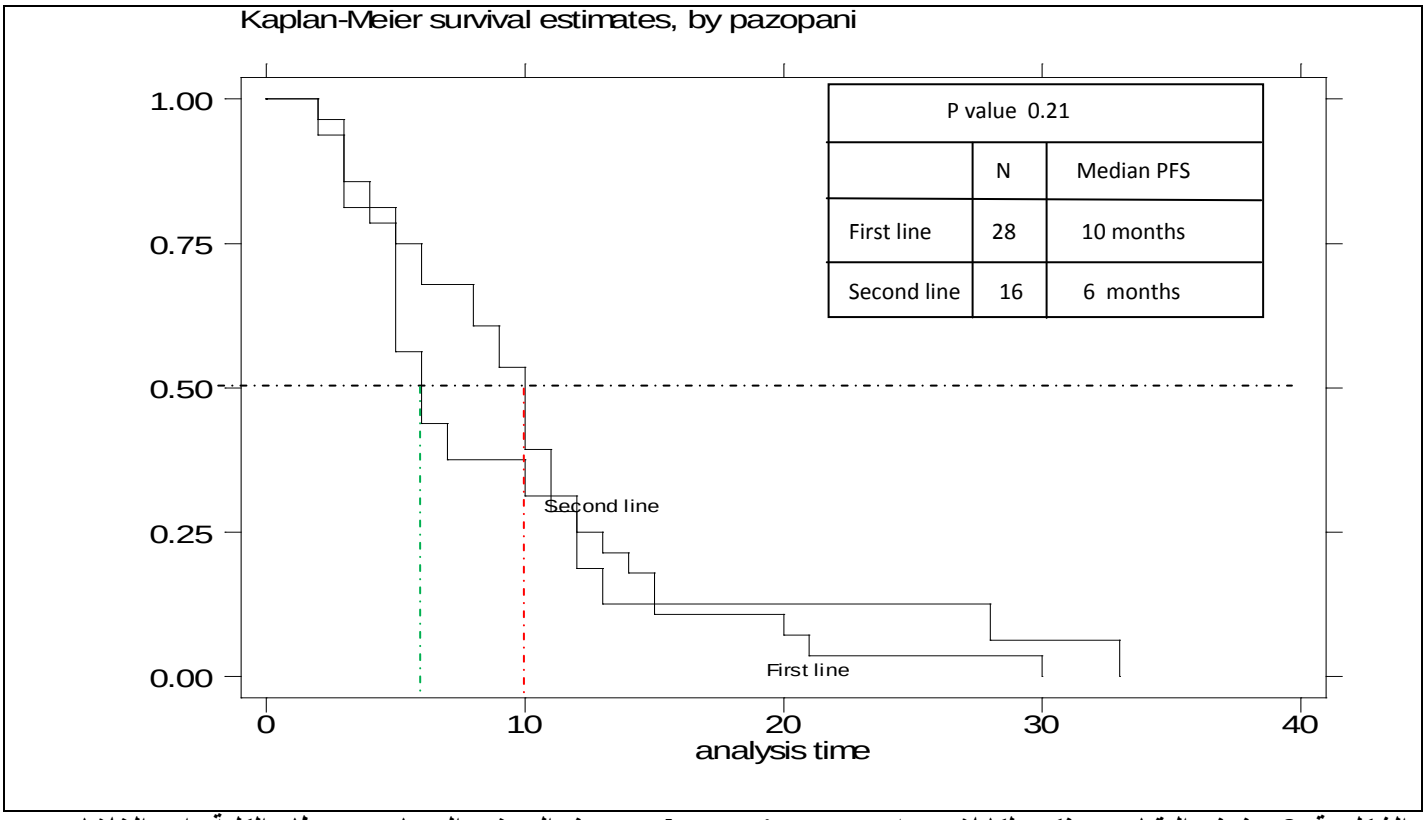
العامل المدروس		الفترة الحرة الخالية من النكس العدد (%)		p value
		<9 months	>9 months	
الجنس				
• Female		10 (58.82)	7 (41.18)	0.353
• Male		12 (44.44)	15 (55.56)	
العمر عند تشخيص الورم (سنة)	المتوسط الحسابي	53.55	51.55	0.39
	الانحراف المعياري	11.80	10.64	
العمر عند التشخيص				
• <52.5		10 (45.45)	12 (54.55)	0.546
• >52.5		12 (54.55)	10 (45.45)	
خط المعالجة بالبازوبانيب				
• خط أول		12 (42.86)	16 (57.14)	0.21
• خط ثاني بعد الانترفيرون		10 (62.5)	6 (37.5)	
استئصال الكلية قبل البدء بالمعالجة				
• لا		2 (100)	0 (0)	0.244
• نعم		20 (47.62)	22 (52.38)	
نمط الاستجابة بعد 3 أشهر				
• PD		7 (100)	0 (0)	0.01
• SD		10 (45.45)	12 (54.55)	
• ORR		5 (33.33)	10 (66.67)	



الشكل رقم 6: منحنى البقيا بدون نكس لكابلان ميير Kaplan-Meier curve عند المرضى المصابين بسرطان الكلية رائق الخلايا المتقدم، المعالج بالـ pazopanib، بحسب الجنس.



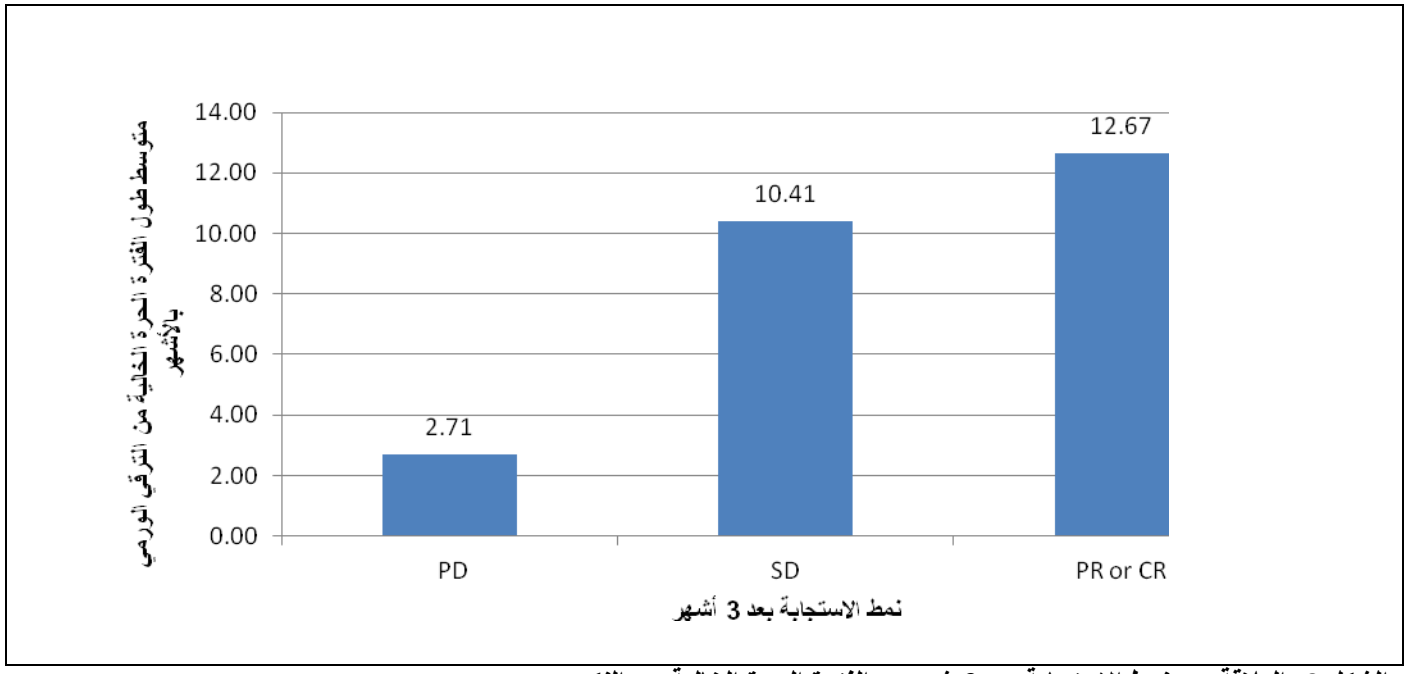
الشكل رقم 7: منحنى البقيا بدون نكس لكابلان ميير Kaplan-Meier curve عند المرضى المصابين بسرطان الكلية رائق الخلايا المتقدم، المعالج بالـ pazopanib، بحسب العمر عند تشخيص الورم.



الشكل رقم 8: منحنى البقيا بدون نكس لكابلان ميير Kaplan-Meier curve عند المرضى المصابين بسرطان الكلية رائق الخلايا المتقدم، المعالج بالـ pazopanib، بحسب خط المعالجة بالـ pazopanib.

4-8- تقييم علاقة نمط الاستجابة بالفترة الحرة الخالية من النكس:

لوحظ وجود علاقة هامة إحصائيا بين نمط الاستجابة بعد 3 أشهر والفترة الحرة الخالية من النكس. كان متوسط الفترة الحرة الخالية من النكس أكبر عند وجود استجابة جزئية أو تامة منه عند استقرار المرض أو ترقيه (12.7 شهرا مقابل 2.7 شهرا)، (p value=0.001)، (الشكل رقم 9 والجدول رقم 7).



الشكل 9: العلاقة بين نمط الاستجابة بعد 3 شهور والفترة الحرة الخالية من النكس.

الجدول رقم7: علاقة الفترة الحرة الخالية من النكس مع نمط الاستجابة بعد 3 أشهر

العامل المدروس		نمط الاستجابة بعد 3 أشهر			p value
		PD	SD	ORR	
الفترة الحرة الخالية من النكس (شهر)	المتوسط الحسابي	2.71	10.41	12.67	0.001
	الانحراف المعياري	0.49	6.41	7.93	

9- المناقشة:

أظهرت نتائج هذه التجربة فعالية الـ pazopanib عند اعطاءه كخط أول وثاني في معالجة سرطان الكلية رائق الخلايا المتقدم حيث كان نسبة الإستجابة الموضوعية ORR 34% والفائدة السريرية 84% وذلك خلال أول 3 أشهر من تلقي الدواء. حقق 4% من المرضى استجابة تامة، 30% استجابة جزئية، 50% استقر الورم لديهم وترقى الورم لدى 16% من المرضى. أما بالنسبة لمتوسط الفترة الحرة بدون نكس فكانت 9 أشهر لجميع المرضى، 10 أشهر للمرضى المتلقين للـ pazopanib كخط أول و 6 أشهر لمرضى الخط الثاني ($P = 0.21$).

لم نلاحظ وجود علاقة مهمة إحصائيا بين العوامل الأخرى المدروسة ونمط الاستجابة، وهذه العوامل هي الجنس، تلقي الـ pazopanib كخط أول أو ثاني و استئصال الكلية قبل البدء بالعالجة من عدمها، بالرغم من أن نسبة وجود استجابة جزئية أو تامة أعلى عندما استخدم الـ pazopanib كخط أول في المعالجة منه عندما استخدم كخط ثان بعد الانترفيرون (46.43% مقابل 12.5%) إلا أن حدود درجة الأهمية الإحصائية (p value=0.062).

تبين أن طول الفترة الخالية من النكس الأكبر من 9 أشهر كانت أعلى عند الذكور منه عند الاناث، وعند الأعمار الأصغر من 52.5 سنة عند تشخيص الورم منه عند الأعمار الأكبر من 52.5 سنة، وكذلك عند استخدام الـ pazopanib كخط أول منه عند استخدامه كخط ثان، ولكن حدود درجة الأهمية الاحصائية غير مهمة.

عند مقارنة نتائج هذه الدراسة بالدراسات العالمية نواجه مشكلة احصائية متعلقة بوجود عدد من المرضى الداخلين في الدراسات العالمية والغير مقيمين (not evaluable) وذلك لأسباب مثل انقطاعهم عن المتابعة أو عدم الوضوح نتائج التقييم الشعاعي أو الشك فيه، وهم يشكلون نسبة محسوبة من المرضى في الدراسات العالمية، لذلك سنضع جداول بالأرقام الإحصائية للدراسات العالمية مع تعديلها وذلك لتكون المقارنة منطقية مع دراسة مشفى البيروني.

9-1- نتائج الدراسات العالمية المجراة حول الـ pazopanib:

9-1-1- دراسة VEG102616:[108]

نشرت نتائج هذه الدراسة في تشرين ثاني 2008 وهي دراسة phase II، عشوائية و متعددة المراكز. كان الهدف من الدراسة تقييم فعالية وأمان الـ pazopanib لدى مرضى سرطان الكلية رائق الخلايا المتقدم. تم تقييم 225 مريض، 69% تلقوا البازوبيب كخط أول و 31% كخط ثاني بعد الإنترفيرون. كانت البقيا بدون نكس 51.7 أسبوع أي 11.6 شهر (95% CI, 0.44 to 0.60)، في الجدول رقم 8 نتائج الدراسة الأصلية والنتائج بعد التعديل فيما يتعلق بنمط الإستجابة.

الجدول 8: نمط الاستجابة لدى مرضى دراسة VEG102616 بعد 12 أسبوع (3 أشهر)

نمط الإستجابة	النتائج الأصلية لـ 225 مريض	النتائج بعد حذف المرضى الغير مقيمين (225-22=203)
CR	(%1.3) 3	(%1.5) 3
PR	(%33.3) 75	(%36.9) 75
SD	(%44.9) 101	(%49.8) 101
PD	(%10.7) 24	(%11.8) 24
Not evaluable	(%9.8) 22	
ORR	(%34.7) 78	(%38.4) 78
CBR	(%70.2) 179	(%88.4) 179

9-1-2- دراسة Sternberg et al.:[107]

نشرت نتائج هذه الدراسة في شباط 2010 وهي دراسة phase III، عشوائية ومتعددة المراكز. قارنت الدراسة بين الـ pazopanib و placebo لمرضى سرطان الكلية رائق الخلايا المتقدم من حيث الفعالية والامان. تم تقييم 435 مريض حيث أعطي في البداية 290 مريض pazopanib و 145 مريض تلقوا الـ placebo ثم تم نقل المرضى الذين نكس لديهم المرض على الـ placebo لذراع البازوبانيب، وفي المجمل، تلقى 233 (54%) مريض الـ pazopanib كخط أول و 202 (46%) مريض تلقوا الـ pazopanib كخط ثاني بعد الإنترفيرون. كان الـ mPFS لجميع المرضى 9.2 شهر مقابل 4.2 شهر على التوالي (HR, 0.46; 95% CI, 0.34 to 0.62; $p < 0.0001$)، كانت النتائج للمجموعة التي تلقت الـ pazopanib خط أول مقارنة بالـ placebo بالنسبة للـ mPFS 11.1 شهر و4.2 شهر على التوالي (HR, 0.40; 95% CI, 0.27 to 0.60; $p < 0.0001$) أما النتائج للمجموعة التي تلقت الـ pazopanib خط ثاني مقارنة بالـ placebo بالنسبة للـ mPFS 7.4 شهر مقابل 4.2 شهر (HR,

0.54; 95% CI, 0.35 to 0.84; $p< 0.001$)، في الجدول رقم 9 نتائج الدراسة الأصلية ونتائج الدراسة بعد التعديل فيما يتعلق بنمط الاستجابة.

الجدول 9: الاستجابة لدى مرضى دراسة Sternberg et al. بعد 12 أسبوع (3 أشهر)

نمط الإستجابة	النتائج الأصلية لـ 290 مريض	النتائج بعد حذف المرضى الغير مقيمين (290-41=249)
CR	(%0.3) 1	(%0.3) 1
PR	(%30) 87	(%34) 87
SD	(%37.9) 110	(%44.2) 110
PD	(%17.6) 51	(%20.5) 51
Not evaluable	(%14.1) 41	
ORR	(%30.3) 88	(%35.3) 88
CBR	(%68.2) 198	(%79.5) 198

9-1-3- دراسة COMPARZ:[125]

نشرت نتائج هذه الدراسة سنة 2013 وهي دراسة phase III، غير عشوائية، متعددة المراكز. قارنت هذه الدراسة بين الـ pazopanib و الـ sunitinib من حيث الفعالية والأمان لمرضى سرطان الكلية رائق الخلايا المتقدم. عدد المرضى الكلي كان 1110 مريض، تلقى 557 مربض الـ pazopanib و 553 الـ sunitinib وأعطي الدواء كخط أول فقط للمرضى في الذراعين، وكانت نتائج الفترة الحرة بدون نكس 8.4 شهر للـ pazopanib مقابل 9.5 شهر للـ sunitinib (HR,1.047; 95% CI, 0.898 to 1.220). أما بالنسبة لنمط الاستجابة بعد 3 أشهر، يوضح الجدول رقم 10 نتائج الدراسة الأصلية ونتائج الدراسة بعد التعديل.

الجدول 10: الاستجابة لدى مرضى دراسة COMPARZ بعد 12 أسبوع (3 أشهر)

نمط الإستجابة	النتائج الأصلية لـ 557	النتائج بعد حذف المرضى الغير مقيمين (557-)
CR	(%0.4) 2	(%0.4) 2
PR	(%30.9) 172	(%35.4) 172
SD	(%38.9) 217	(%44.7) 217
PD	(%16.9) 94	(%19.5) 94
Not	(%12.9) 72	
ORR	(%31.3) 174	(%35.9) 174
CBR	(%70.2) 391	(%80.6) 391

9-1-4- مقارنة نتائج دراسة مشفى البيروني بالدراسات العالمية(الجدول 11):

الجدول 11: مقارنة نتائج دراسة مشفى البيروني بنتائج الدراسات العالمية

Al Bairuni trail 2015	COMPARZ trail 2013	Sternberg et al. trail 2010	VEG102616 study 2008	العامل المدروس
Phase II	Phase III	Phase III	Phase II	طور الدراسة
44	485	249	203	عدد المرضى
%4.5	%0.4	%0.3	%1.5	CR
%29.6	%35.4	%34	%36.9	PR
%50	%44.7	%44.2	%49.8	SD
%15.9	%19.5	%20.5	%11.8	PD
%34.1	%35.9	%35.3	%38.4	ORR
%84.1	%80.6	%79.5	%88.4	CBR
9	8.4	9.2	11.6	البقيا بدون نكس (بالأشهر) mPFS

لوحظ أن نسبة الاستجابة التامة كانت أعلى في دراسة مشفى البيروني مقارنة مع الدراسات الأخرى وهذا يعود للعدد القليل من المرضى في دراستنا (44 مريض حقق 2 منهم استجابة تامة) لذلك فإن كل مريض لوحده يشكل حوالي 2.27%، أما بالنسبة للاستجابة الجزئية فكانت النسبة أخفض بحوالي 5% وأيضا يعود تفسير هذا الفرق لنفس السبب المتعلق بعدد المرضى وربما يعود أيضا لتأخر بعض المرضى عن مواعيد تلقي المعالجة وعدم الالتزام بها، بشكل عام تعتبر النتائج في الدراسة التي أجريت في مشفى البيروني مقاربة لنتائج الدراسات العالمية.

بالنسبة للبقيا بدون نكس تعتبر نتيجة دراسة مشفى البيروني متوافقة مع الدراسات العالمية.

10- محددات الدراسة:

1- قلة عدد المرضى المقبولين للدراسة.

2- عدم توفر الدواء في المشفى لفترات تجاوزت الشهرين أحيانا مما أدى لانتقال بعض المرضى لمشافي أخرى (حيث تم متابعة بعض المرضى الذين نقلت معالجتهم لمشفى آخر) أو شراء الدواء ومن ثم العودة لمشفى البيروني حين توفر الدواء، وبالتالي عدم الانتظام في اوقات اجراء التقييم للمرضى.

3- لم يتم في هذه الدراسة أخذ مجموعة من المرضى للمقارنة، سواء المقارنة مع مجموعة تلقت انترفيرون أو placebo أو معالجة هدفية أخرى وبالتالي فهي دراسة phase II، والمقارنة المجراة مع الدراسات العالمية هي لمرضى من مجموعات عرقية مختلفة مما يضعف نتائج دراساتنا الحالية.

4- ربما كان لتأخر بعض المرضى عن مواعيد تلقي الجرعات (أحيانا كان التأخر يتجاوز الشهر) دور في انخفاض النتائج الملاحظة لدينا.

5- تأخر المواعيد المعطاه من المشفى للتقييم الشعاعي للمرضى مما اضطر العديد من المرضى لإجراء التقييم الشعاعي خارجيا وبالتالي تعدد المراكز التي أجري فيها تقييم الاستجابة الشعاعية و التأخر بالحصول على الموافقات اللازمة لاستمرار المعالجة.

11- الاستنتاج:

1- إن الـ pazopanib هو علاج فعال لمرضى سرطان الكلية رائق الخلايا المتقدم وفقا للدراسة المجراة في مشفى البيروني الجامعي وبنسب متوافقة مع الدراسات العالمية.

2- إن متوسط الفترة الحرة الخالية من النكس mPFS تكون أطول عند وجود استجابة جزئية أو تامة بعد 3 أشهر من البدء بالدواء مما هي عليه عند استقرار المرض أو ترقيه.

12- التوصيات:

يجب البدء بالـ pazopanib بعيار 800 ملغ حبة يوميا لمرضى سرطان الكلية الرائق الخلايا المتقدم بغض النظر عن جنس أو عمر المريض، وحتى في حال وجود نكس على معالجة سابقة بالانترفيرون.

13- الملاحق:

13-1- الموافقة المستنيرة:

نحن بصدد إجراء بحث علمي عن تحديد فعالية الـ Pazopanib (votriant) في علاج سرطان الكلية رائق الخلايا في مشفى البيروني الجامعي. وندعوك للمشاركة في هذا البحث ولك مطلق الحرية في قبول أو رفض ذلك.

لكن قبل أن تتخذ قرارك نرجو منك أن تقرأ بعناية المعلومات التالية:

في حال موافقتك على الاشتراك بهذه الدراسة سيتم إجراء مجموعة من الاستقصاءات الشعاعية والتحاليل المخبرية.

هذه التحاليل والاستقصاءات تجري بشكل روتيني لكل مرضى سرطان الكلية رائق الخلايا المراجعين للمشفى سواء كانوا مشاركين بالدراسة أو غير مشاركين.

سيتم الاطلاع على ملفك الطبي من قبل الأطباء والباحثين المشاركين في هذه الدراسة وذلك بعلم إدارة المشفى.

لن يتم نشر أي معلومات متعلقة بك ذات طابع شخصي.

يمكنك الانسحاب من الدراسة بأي وقت دون أن يتغير التدبير الطبي اللازم لحالتك الصحية ودون أن يترتب عليك أية تكاليف.

أخيرا يجب أن تعلم أن عدم موافقتك على الاشتراك في الدراسة لن تؤثر على تدبير مرضك خلال إقامتك بالمشفى وسيتم اعتماد الخطة العلاجية المتبعة تقليديا في المشفى.

- في حال موافقتك على الاشتراك يرجى التوقيع أدنى هذه الورقة:

لقد قرأت المعلومات الواردة أعلاه وكانت لدي الفرصة لأطرح الأسئلة وحصلت على إجابات مقنعة لذلك أعلن موافقتي على الاشتراك بالدراسة.

اسم المشارك:

توقيع المشارك: التاريخ : \ \ 201

2-13- التصنيف المرحلي لسرطان الكلية TNM حسب AJCC[74]

Primary Tumor (T) الورم البدئي		
Tx	لا يمكن تقييم الورم البدئي	
T0	لا دلائل على وجود ورم بدئي	
T1	يقيس الورم 7 سم أو أقل في قطره الأعظمي ومحدود ضمن الكلية	
	T1 a	الورم بقطر 4 سم أو أقل ومحدود ضمن الكلية
	T1 b	الورم أكبر من 4 سم وأقل من أو يساوي 7 سم ومحدود ضمن الكلية
T2	يقيس الورم أكثر من 7 سم في قطره الأعظمي ومحدود ضمن الكلية	
	T2 a	الورم أكبر من 7 سم ومحدود ضمن الكلية وأقل من أو يساوي 10 سم
	T2 b	الورم أكبر من 10 سم ومحدود ضمن الكلية
T3	يمتد الورم إلى الأوعية الكبيرة أو النسيج حول الكلية ولكن لايصل للغدة الكظرية الموافقة ولا يتجاوز لفافة جيروتا Gerota's fascia	
	T3 a	يمتد الورم إلى الوريد الكلوي أو أحد فروعه (يشتمل العضلية) أو يغزو النسيج حول الكلوي و/ أو الشحم حول الكلية ولا يتجاوز لفافة جيروتا
	T3 b	يمتد الورم إلى الوريد الأجوف تحت مستوى الحجاب الحاجز
	T3 c	يمتد الورم إلى الوريد الأجوف فوق مستوى الحجاب الحاجز أو يغزو جدار الوريد الأجوف
T4	يتجاوز الورم لفافة جيروتا (بما فيها الامتداد المجاور للغدة الكظرية الموافقة)	

العقد اللمفية Regional Lymph Node (N)	
تشمل العقد اللمفية الناحية عقد سرة الكلية، العقد الأجوفية (المجاورة للأجوف، أمام الأجوف و خلف الأجوف)، العقد بين الأجوف والأبهر، العقد الأبهرية (حول الأبهر، أمام الأبهر وخلف الأبهر). العقد اللمفية المجاورة هي العقد الحوضية والعقد المنصفية	
لا يمكن تقييم العقد اللمفية الناحية	Nx
لا توجد نقائل للعقد اللمفية الناحية	N0
توجد نقائل للعقد اللمفية الناحية	N1

النقائل البعيدة Distant Metastasis (M)	
لا يوجد نقائل بعيدة	M0
يوجد نقائل بعيدة	M1

التصنيف المرحلي والمجموعات الإنذارية			
المجموعة Group	T	N	M
I	T1	N0	M0
II	T2	N0	M0
III	T1 أو T2	N1	M0
	T3	N0 أو N1	M0
IV	T4	أي N	M0
	أي T	أي N	M1

13-3- استمارة البحث:

استمارة البحث العلمي الخاص بدراسة فعالية الـ Pazopanib في سرطان الكلية رائق الخلايا المتقدم في مشفى البيروني الجامعي:

البيانات الشخصية	
اسم المريض \ ـة:	الجنس: ذكر □ أنثى □
العمر وسنة الميلاد:	الجنسية:
رقم الإضبارة:	المحافظة:

البيانات المتعلقة بالإصابة السرطانية	
تاريخ الإصابة:	تصنيف TNM عند التشخيص: M: N: T:
الحالة العامة PS عند التشخيص: □ zero □ 1	الوسيلة المستخدمة بالتقييم: □ Echo □ CT

البيانات المتعلقة بالمعالجة بالـ Pazopanib	
إجراء استئصال جراحي للورم: نعم □ لا □	إجراء استئصال جراحي للنقائل: نعم □ لا □ لا نقائل □
تلقي المعالجة كخط: أول □ ثاني □	بدء تلقي المعالجة بتاريخ:
معلومات عن المعالجة السابقة للـ Pazopanib (خط ثاني):	
التقييم بعد أول 3 أشهر (1 ← 3) من المعالجة (مقارنة الطبقي): استجابة تامة □ استجابة جزئية □ ثبات الحالة الورمية □ ترقي للمرض □ نسبة الاستجابة في حال كونها جزئية:	
التقييم بعد ثاني 3 أشهر (4 ← 6) من المعالجة (مقارنة الطبقي): استجابة تامة □ استجابة جزئية □ ثبات الحالة الورمية □ ترقي للمرض □ نسبة الاستجابة في حال كونها جزئية:	
التقييم بعد ثالث 3 أشهر (7 ← 9) من المعالجة (مقارنة الطبقي): استجابة تامة □ استجابة جزئية □ ثبات الحالة الورمية □ ترقي للمرض □ نسبة الاستجابة في حال كونها جزئية:	
التقييم بعد رابع 3 أشهر (10← 12) من المعالجة (مقارنة الطبقي): استجابة تامة □ استجابة جزئية □ ثبات الحالة الورمية □ ترقي للمرض □ نسبة الاستجابة في حال كونها جزئية:	
ملاحظات إضافية:	

13-4- مقياس منظمة الصحة العالمية و Karnofsky للحالة العامة:[94، 95]

WHO, SAKK, ECOG, Zubrod Definition	Grade	Karnofsky Definition	Index
No symptoms; fully active	0	Normal activity; no complaints; no symptoms of disease	100%
Symptoms; moderate reduction in physical activity and capacity to work; not bed-ridden	1	Slight reduction in normal activity; minor symptoms of disease	90%
		Normal activity only with effort; some symptoms of disease	80%
Unable to work; cares for self; increasing need for assistance, needs to be in bed < 50% of waking hours	2	Cares for self; unable to carry on normal activity or to do active work	70%
		Requires occasional assistance; mainly cares for self	60%
Cannot care for self; requires permanent care or hospitalization; needs to be in bed > 50% of waking hours	3	Requires considerable assistance and frequent medical care	50%
		Disabled; requires special care and assistance	40%
Rapid progression of disease; confined to bed	4	Severely disabled; hospitalization is indicated although death not imminent	30%
		Very sick; hospitalization necessary; active supportive treatment necessary	20%
		Moribund; fatal processes progressing rapidly	10%
Dead	5	Dead	0%

5-13- تقييم الاستجابة على العلاج في الأورام الصلبة حسب معايير RECIST:

معاييرتقييم الاستجابة في الأورام الصلبة[126] Response Evaluation Criteria in Solid Tumors (RECIST)

RECIST guideline, version 1.1	
الآفات المستهدفة Target lesions	
الاستجابة التامة CR	**اختفاء كل الآفات المستهدفة وتراجع في قياس المحور القصير لكل العقد اللمفية المصابة حتى ≥ 10 ملم**
الاستجابة الجزئية PR	**تراجع ≤ 30 % من طول القطر الأعظمي للآفة المستهدفة مقارنة مع الطول القاعدي**
المرض المترقي PD	**زيادة ≤ 20 % (بحيث تكون 5 ملم على الأقل) من طول أكبر أقطار الآفة المستهدفة مقارنة بأصغر ذروة لأطول قطر مسجل سابقا أو ظهور آفة جديدة يتم اكتشافها عن طريق FDG-PET**
ثبات الآفة الورمية SD	**بين الاستجابة جزئية و ترقي للمرض Neither PR nor PD**
الآفات غير المستهدفة Non-target lesions	
الاستجابة التامة CR	**اختفاء كل الآفات غير المستهدفة ومستويات طبيعية للواسمات الورمية**
استجابة غيركاملة IR ثبات الآفة الورمية SD	**بقاء واحد أو أكثر من الإفات غير المستهدفة و \ أو بقاء مستويات الواسمات الورمية أعلى من الحدود الطبيعية**
المرض المترقي PD	**ظهور آفة جديدة أو أكثر أو ترقي صريح واضح** **في حال كانت الآفة قابلة للقياس، الزيادة في المستوى الكلي، أو تفاقم أساسي في الآفة غير المستهدفة، حتى في حال كانت الآفة الأساسية SD أو PR** **في حال الورم غير القابل للقياس، فإن الزيادة في المظاهر الورمية المثبتة القابلة للمقارنة بشكل كبير يستلزم ترقيها ليبرهن على وجود مرض مترقي PD (مثال: ترقي انصباب الجنب من قليل إلى كبير الكمية، أو تحول الإصابة العقدية من موضعية إلى منتشرة)**
CR: complete response; IR: incomplete response; PD: progressive disease; SD: stable disease	

References المراجع

1. Grawitz VP. Die sogenannten lipome der niere. *Virchows Arch Pathol Anat Histopathol* 1883;93:39.

2. Doderlein A, Birch-Hirschfeld FV. Embryonale drusengeschwulst der nierengegend im kindesalter. *Sex Organe* 1894;3:88.

3. Rini B I, Campbell S C, Escudier B. Renal cell carcinoma. *Lancet* 2009;373:1119.

4. Jemal A, Siegel R, Ward E, et al. Cancer statistics, 2009. *CA Cancer J Clin* 2009;59:225.

5. Kovacs G, Akhtar M, Beckwith BJ, et al. The Heidelberg classification of renal cell tumours. *J Pathol* 1997;183:131.

6. Linehan WM, Walther MM, Zbar B. The genetic basis of cancer of the kidney. *J Urol* 2003;170(6 Pt 1):2163.

7. Linehan WM, Srinivasan R, Schmidt LS. The genetic basis of kidney cancer: a metabolic disease. *Nat Rev Urol* 2010;7:277.

8. Latif F, Tory K, Gnarra J, et al. Identification of the von Hippel-Lindau disease tumor suppressor gene. *Science* 1993;260:1317.

9. Schmidt L, Duh FM, Chen F, et al. Germline and somatic mutations in the tyrosine kinase domain of the MET protooncogene in papillary renal carcinomas. *Nat Genet* 1997;16:68.

10. Tomlinson IP, Alam NA, Rowan AJ, et al. Germline mutations in FH predispose to dominantly inherited uterine fibroids, skin leiomyomata and papillary renal cell cancer. *Nat Genet* 2002;30:406.

11. Nickerson ML, Warren MB, Toro JR, et al. Mutations in a novel gene lead to kidney tumors, lung wall defects, and benign tumors of the hair follicle in patients with the Birt-Hogg-Dubé syndrome. *Cancer Cell* 2002;2:157.

12. Vanharanta S, Buchta M, McWhinney SR, et al. Early-onset renal cell carcinoma as a novel extraparaganglial component of SDHB-associated heritable paraganglioma. *Am J Hum Genet* 2004;74:153.

13. Cho HJ, Ki CS, Kim JW. Improved detection of germline mutations in Korean VHL patients by multiple ligation-dependent probe amplification analysis. *J Korean Med Sci* 2009;24:77.

14. Nickerson ML, Jaeger E, Shi Y, et al. Improved identification of von Hippel-Lindau gene alterations in clear cell renal tumors. *Clin Cancer Res* 2008;14:4726.

15. Schmidt L, Junker K, Weirich G, et al. Two North American families with hereditary papillary renal carcinoma and identical novel mutations in the MET proto-oncogene. *Cancer Res* 1998;58:1719.

16. Schmidt LS, Nickerson ML, Angeloni D, et al. Early onset hereditary papillary renal carcinoma: germline missense mutations in the tyrosine kinase domain of the met proto-oncogene. *J Urol* 2004;172:1256.

17. Schmidt L, Junker K, Nakaigawa N, et al. Novel mutations of the MET proto-oncogene in papillary renal carcinomas. *Oncogene* 1999;18:2343.

18. Toro JR, Wei MH, Glenn GM, et al. BHD mutations, clinical and molecular genetic investigations of Birt-Hogg-Dubé syndrome: a new series of 50 families and a review of published reports. *J Med Genet* 2008;45:321.

19. Gad S, Lefevre SH, Khoo SK, et al. mutations in BHD and TP53 genes, but not in HNF1beta gene, in a large series of sporadic chromophobe renal cell carcinoma. *Br J Cancer* 2007;96:336.

20. Wei MH, Toure O, Glenn GM, et al. Novel mutations in FH and expansion of the spectrum of phenotypes expressed in families with hereditary leiomyomatosis and renal cell cancer. *J Med Genet* 2006;43:18.

21. Nordstrom-O'Brien M, van der Luijt RB, van Rooijen E, et al. Genetic analysis of von Hippel-Lindau disease. *Hum Mutat* 2010;31(5):521.

22. Zbar B, Brauch H, Talmadge C, Linehan WM. Loss of alleles of loci on the short arm of chromosome 3 in renal cell carcinoma. *Nature* 1987;327:721.

23. Stolle C, Glenn G, Zbar B, et al. Improved detection of germline mutations in the von Hippel-Lindau disease tumor suppressor gene. *Hum Mutat* 1998;12:417.

24. Cho HJ, Ki CS, Kim JW. Improved detection of germline mutations in Korean VHL patients by multiple ligation-dependent probe amplification analysis. *J Korean Med Sci* 2009;24:77.

25. Cohen AJ, Li FP, Berg S, et al. Hereditary renal-cell carcinoma associated with a chromosomal translocation. *N Engl J Med* 1979;301:592.

26. Schmidt L, Li F, Brown RS, et al. Mechanism of tumorigenesis of renal carcinomas associated with the constitutional chromosome 3;8 translocation. *Cancer J Sci Am* 1995;1:191.

27. Meléndez B, Rodríguez-Perales S, Martínez-Delgado B, et al. Molecular study of a new family with hereditary renal cell carcinoma and a translocation t(3;8)(p13;q24.1). *Hum Genet* 2003;112:178.

28. Bodmer D, Van Den Hurk W, van Groningen JJ, et al. Understanding familial and non-familial renal cell cancer. *Hum Mol Genet* 2002;11:2489.

29. Gnarra JR, Tory K, Weng Y, et al. Mutations of the VHL tumour suppressor gene in renal carcinoma. *Nat Genet* 1994;7:85.

30. Nickerson ML, Jaeger E, Shi Y, et al. Improved identification of von Hippel-Lindau gene alterations in clear cell renal tumors. *Clin Cancer Res* 2008;14:4726.

31. Kaelin WG Jr. The von Hippel-Lindau tumor suppressor protein: O2 sensing and cancer. *Nat Rev Cancer* 2008;8:865.

32. Stebbins CE, Kaelin WG Jr, Pavletich NP. Structure of the VHL-ElonginC-ElonginB complex: implications for VHL tumor suppressor function. *Science* 1999;284:455.

33. Kondo K, Kico J, Nakamura E, Lechpammer M, Kaelin W. Inhibition of HIF is necessary for tumor suppression by the von Hippel-Lindau protein. *Cancer Cell* 2002;1:237.

34. Maranchie JK, Vasselli JR, Riss J, et al. The contribution of VHL substrate binding and HIF1-alpha to the phenotype of VHL loss in renal cell carcinoma. *Cancer Cell* 2002;1:247.

35. Srirangalingam U, Walker L, Khoo B, et al. Clinical manifestations of familial paraganglioma and phaeochromocytomas in succinate dehydrogenase B (SDH-B) gene mutation carriers. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2008;69:587.

36. Henderson A, Douglas F, Perros P, Morgan C, Maher ER. SDHB-associated renal oncocytoma suggests a broadening of the renal phenotype in hereditary paragangliomatosis. *Fam Cancer* 2009;8:257.

37. Ricketts C, Woodward ER, Killick P, et al. Germline SDHB mutations and familial renal cell carcinoma. *J Natl Cancer Inst* 2008;100:1260.

38. Astuti D, Douglas F, Lennard TW, et al. Germline SDHD mutation in familial pheochromocytoma. *Lancet* 2001;357:1181.

39. Pawlu C, Bausch B, Neumann HPH. Mutations of the SDHB and SDHD genes. *Fam Cancer* 2005;4:49.

40. Astuti D, Latif F, Dallol A, et al. Gene mutations in the succinate dehydrogenase subunit SDHB cause susceptibility to familial pheochromocytoma and to familial paraganglioma. *Am J Hum Genet* 2001;69:49.

41. Ricketts CJ, Forman JR, Rattenberry E, et al. Tumor risks and genotype-phenotype-proteotype analysis in 358 patients with germline mutations in SDHB and SDHD. *Hum Mutat* 2010;31:41.

42. Pollard PJ, Briere JJ, Alam NA, et al Accumulation of Krebs cycle intermediates and over-expression of HIF1alpha in tumours which result from germline FH and SDH mutations. *Hum Mol Genet* 2005;14:2231.

43. Crino PB, Nathanson KL, Henske EP. The tuberous sclerosis complex. *N Engl J Med* 2006;355:1345.

44. Van Slegtenhorst M, de Hoogt R, Hermans C, et al. Identification of the tuberous sclerosis gene TSC1 on chromosome 9q34. *Science* 1997;277:805.

45. The European Chromosome 16 Tuberous Sclerosis Consortium. Identification and characterization of the tuberous sclerosis gene on chromosome 16. *Cell* 1993;75:1305.

46. Inoki K, Corradetti MN, Guan KL. Dysregulation of the TSC-mTOR pathway in human disease. *Nat Genet* 2005;37:19.

47. Inoki K, Li Y, Xu T, Guan KL. Rheb GTPase is a direct target of TSC2 GAP activity and regulates mTOR signaling. *Genes Dev* 2003;17:1829.

48. Shaw RJ, Bardeesy N, Manning BD, et al. The LKB1 tumor suppressor negatively regulates mTOR signaling. *Cancer Cell* 2004;6:91.

49. Bissler JJ, McCormack FX, Young LR, et al. Sirolimus for angiomyolipoma in tuberous sclerosis complex or lymphangioleiomyomatosis. *N Engl J Med* 2008;358:140.

50. Heck JE, Charbotel B, Moore LE, et al. Occupation and renal cell cancer in Central and Eastern Europe. *Occup Environ Med* 2010;67:47.

51. Mellemgaard A, Engholm G, McLaughlin JK, Olsen JH. Risk factors for renal cell carcinoma in Denmark. I. Role of socioeconomic status, tobacco use, beverages, and family history. *Cancer Causes Control* 1994;5:105.

52. Maclure M, Willett W. A case-control study of diet and risk of renal adenocarcinoma. *Epidemiology* 1990;1(6):430.

53. Yu MC, Mack TM, Hanisch R, Cicioni C, Henderson BE. Cigarette smoking, obesity, diuretic use, and coffee consumption as risk factors for renal cell carcinoma. *J Natl Cancer Inst* 1986;77(2):351.

54. Lowrance WT, Thompson RH, Yee DS, Kaag M, Donat SM, Russo P. Obesity is associated with a higher risk of clear-cell renal cell carcinoma than with other histologies. *BJU Int* 2010;105(1):16–20.

55. Shapiro JA, Williams MA, Weiss NS. Body mass index and risk of renal cell carcinoma. *Epidemiology* 1999;10(2):188.

56. Tavani A, La Vecchia C. Epidemiology of renal-cell carcinoma. *J Nephrol* 1997;10(2):93.

57. Vogelzang NJ, Scardino PT, Shipley WU, Coffey DS. Epidemiology of renal cell carcinoma. In: *Comprehensive textbook of genitourinary oncology* . 2nd ed.Baltimore: Williams & Wilkins, 1998.

58. Gago-Dominguez M, Yuan JM, Castelao JE, Ross RK, Yu MC. Regular use of analgesics is a risk factor for renal cell carcinoma. *Br J Cancer* 1999;81(3):542.

59. Brauch H, Weirich G, Hornauer MA, et al. Trichloroethylene exposure and specific somatic mutations in patients with renal cell carcinoma. *J Natl Cancer Inst* 1999;91(10):854.

60. Ross RK, Paganini-Hill A, Landolph J, Gerkins V, Henderson BE. Analgesics, cigarette smoking, and other risk factors for cancer of the renal pelvis and ureter. *Cancer Res* 1989;49:1045.

61. deKernion JB, Smith RB. The kidney and adrenal glands. In: Paulson DF, ed. *Genitourinary surgery.* New York: Churchill, Livingston, 1984:1.

62. Enterline PE, Viren J. Epidemiologic evidence for an association between gasoline and kidney cancer. *Environ Health Perspect* 1985;62:303.

63. McLaughlin JK, Blot WJ, Mehl ES, et al. Petroleum-related employment and renal cell cancer. *J Occup Med* 1985;9(27):672.

64. Doublet JD, Peraldi MN, Gattegno B, Thibault P, Sraer JD. Renal cell carcinoma of native kidneys: prospective study of 129 renal transplant patients. *J Urol* 1997;158(1):42.

65. Brennan JF, Stilmant MM, Babayan RK, Siroky MB. Acquired renal cystic disease: implications for the urologist. *Br J Urol Int* 1991;67:342.

66. Grantham JJ, Levin E. Acquired cystic disease: replacing one kidney disease with another. *Kidney Int* 1985;28:99.

67. Golimbu M, Joshi P, Sperber A, et al. Renal cell carcinoma: survival and prognostic factors. *Urology* 1986;27:291.

68. Maldazys JD, deKernion JB. Prognostic factors in metastatic renal carcinoma. *J Urol* 1986;136:376.

69. Ritchie AWS, Kemp IW, Chisholm GD. Is the incidence of renal carcinoma increasing? *Br J Urol Int* 1984;56:571.

70. Evans BK, Fagan C, Arnold T, Dropcho EJ, Oh SJ. Paraneoplastic motor neuron disease and renal cell carcinoma: improvement after nephrectomy. *Neurology* 1990;40:960.

71. Thiede MA, Strewler GJ, Nissenson RA, Rosenblatt M, Rodan GA. Human renal carcinoma expresses two messages encoding a parathyroid hormone-like peptide: evidence for the alternative splicing of a single-copy gene. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1988;85:4605.

72. Walther MM, Patel B, Choyke PL, et al. Hypercalcemia in patients with metastatic renal cell carcinoma: effect of nephrectomy and metabolic evaluation. *J Urol* 1997;158(3 Pt 1):733.

73. Israel GM, Bosniak MA. Renal imaging for diagnosis and staging of renal cell carcinoma. *Urol Clin North Am* 2003;30(3):499.

74. Edge SB, Byrd DR, Compton CC, et al., eds. *AJCC cancer staging manual* . 7th ed.New York: Springer, 2010.

75. Walther MM, Yang JC, Pass HI, Linehan WM, Rosenberg SA. Cytoreductive surgery before high dose interleukin-2 based therapy in patients with metastatic renal cell carcinoma. *J Urol* 1997;158(5):1675.

76. Montie JE, Stewart BH, Straffon RA, et al. The role of adjunctive nephrectomy in patients with metastatic renal cell carcinoma. *J Urol* 1977;117:272.

77. deKernion JB, Ramming KP, Smith RB. The natural history of metastatic renal cell carcinoma: a computer analysis. *J Urol* 1978;120(2):148.

78. Flanigan RC, Salmon SE, Blumenstein BA, et al. Nephrectomy followed by interferon alfa-2b compared with interferon alfa-2b alone for metastatic renal-cell cancer. *N Engl J Med* 2001;345(23):1655.

79. Mickisch GH, Garin A, Van Poppel H, de Prijck L, Sylvester R. Radical nephrectomy plus interferon-alfa-based immunotherapy compared with interferon alfa alone in metastatic renal-cell carcinoma: a randomised trial. *Lancet* 2001;358(9286):966.

80. Walther MM, Lyne JC, Libutti SK, Linehan WM. Laparoscopic cytoreductive nephrectomy as preparation for administration of systemic interleukin-2 in the treatment of metastatic renal cell carcinoma: a pilot study. *Urology* 1999;53(3):496.

81. Middleton RG. Surgery for metastatic renal cell carcinoma. *J Urol* 1967;97:973.

82. van der Poel HG, Roukema JA, Horenblas S, van Geel AN, Debruyne FM. Metastasectomy in renal cell carcinoma: a multicenter retrospective analysis. *Eur Urol* 1999;35(3):197.

83. Flanigan RC, Mickisch G, Sylvester R, et al. Cytoreductive nephrectomy in patients with metastatic renal cancer: a combined analysis. *J Urol* 2004;171(3):1071.

84. Murthy SC, Kim K, Rice TW, et al. Can we predict long-term survival after pulmonary metastasectomy for renal cell carcinoma? *Ann Thorac Surg* 2005;79(3):996.

85. Pfannschmidt J, Hoffmann H, Muley T, et al. Prognostic factors for survival after pulmonary resection of metastatic renal cell carcinoma. *Ann Thorac Surg* 2002;74(5):1653.

86. Mekhail TM, bou-Jawde RM, Boumerhi G, et al. Validation and extension of the Memorial Sloan-Kettering prognostic factors model for survival in patients with previously untreated metastatic renal cell carcinoma. *J Clin Oncol* 2005;23(4):832.

87. Elson PJ, Witte RS, Trump DL. Prognostic factors for survival in patients with recurrent or metastatic renal cell carcinoma. *Cancer Res* 1988;48(24 Pt 1):7310.

88. Palmer PA, Vinke J, Philip T, et al. Prognostic factors for survival in patients with advanced renal cell carcinoma treated with recombinant interleukin-2. *Ann Oncol* 1992;3(6):475.

89. Motzer RJ, Mazumdar M, Bacik J, et al. Survival and prognostic stratification of 670 patients with advanced renal cell carcinoma. *J Clin Oncol* 1999;17(8):2530.

90. deForges A, Rey A, Klink M, et al. Prognostic factors of adult metastatic renal carcinoma: a multivariate analysis. *Semin Surg Oncol* 1988;4(3):149.

91. Neves RJ, Zincke H, Taylor WF. Metastatic renal cell cancer and radical nephrectomy: identification of prognostic factors and patient survival. *J Urol* 1988;139(6):1173.

92. Motzer RJ, Bacik J, Murphy BA, Russo P, Mazumdar M. Interferon-alfa as a comparative treatment for clinical trials of new therapies against advanced renal cell carcinoma. *J Clin Oncol* 2002;20(1):289.

93. Atzpodien J, Royston P, Wandert T, Reitz M. Metastatic renal carcinoma comprehensive prognostic system. *Br J Cancer* 2003;88(3):348.

94. Buccheri G, Ferrigno D, Tamburini M. Karnofsky and ECOG performance status scoring in lung cancer: a prospective, longitudinal study of 536 patients from a single institution. Eur J Cancer 1996;32A:1135–41

95. Mor V, Laliberte L, Morris JN et al. The Karnofsky Performance Status Scale. An examination of its reliability and validity in a research setting. Cancer 1984;53:2002–7

96. Lopez Hanninen E, Kirchner H, Atzpodien J. Interleukin-2 based home therapy of metastatic renal cell carcinoma: risks and benefits in 215 consecutive single institution patients. *J Urol* 1996;155:19.

97. Ljungberg B, Grankvist K, Rasmuson T. Serum acute phase reactants and prognosis in renal cell carcinoma. *Cancer* 1995;76(8):1435.

98. Fossa SD, Kramar A, Droz JP. Prognostic factors and survival in patients with metastatic renal cell carcinoma treated with chemotherapy or interferon-alpha. *Eur J Cancer* 1994;30A(9):1310.

99. Heng DY, Xie W, Regan MM, et al. Prognostic factors for overall survival in patients with metastatic renal cell carcinoma treated with vascular endothelial growth factor-targeted agents: results from a large, multicenter study. *J Clin Oncol* 2009;27(34):5794.

100. Motzer *et al.* Validation and Extension of the MSKCC prognostic factors model for survival in patients with previous untreated metastatic renal cell carcinoma. *J Clin Oncol* 2002; 20:289-96.

101. Fossa SD, Karmer A, Droz JP: Prognostic factors & survival in Patients with Metastatic Renal Carcinoma treated with Chemotherapy or Interferon-alpha. Eur J Cancer 30A: 1310-1314.1994.

102. Motzer RJ, Bacik J, Murphy Ba, et al: Interferon-alpha as a comparative treatment for clinic trails of new therapies against advanced renal cel carcinoma. J Clin Oncol 20:289-296, 2002.

103. Shweiki D, Itin A, Soffer D, Keshet E. Vascular endothelial growth factor induced by hypoxia may mediate hypoxia-initiated angiogenesis. *Nature* 1992;359(6398):843.

104. Motzwe RJ, Escudier B, Tomczack P, et al: Axitinib versus sorafinib as second line treatment for advanced renal cell carcinoma: over all survival analysis and updated result from randomized phase 3 trail. Lancet Oncol 14(6): 553-63, 2010.

105. NCCN Guidelines version 1.2013 Kidney Cancer : 2013;19.

106. Sonpavde *et al. Expert Opin Investig Drugs* 2008;17:253–61.

107. Sternberg CN, Davis ID, Mardiak J, et al. Pazopanib in locally advanced or metastatic renal cell carcinoma: results of a randomized phase III trial. J Clin Oncol 2010;28:1061-1068.

108. Husten TE, Davis ID, Machiels JP, et al. efficacy and safety of pazopanib (GW786034) in patients wuth metastatic renal cell carcinoma. J Clin Oncol 2010;28(3):475-480.

109. Husten TE, Davis ID, Machiels JH, et al: Biomarker analysis and final efficacy and safety results of a phase II renal cell carcinoma trail with pazopanib (GW786034), a multi-kinase angiogenesis inhibitor. J Clin Oncol 26:261s, 2008 (abstr 5046).

110. Mendel DB, Laird AD, Xin X, et al. In vivo antitumor activity of SU11248, a novel tyrosine kinase inhibitor targeting vascular endothelial growth factor and platelet-derived growth factor receptors: determination of a pharmacokinetic/pharmacodynamic relationship. *Clin Cancer Res* 2003;9(1):327.

111. Motzer RJ, Michaelson MD, Redman BG, et al. Activity of SU11248, a multitargeted inhibitor of vascular endothelial growth factor receptor and platelet-derived growth factor receptor, in patients with metastatic renal cell carcinoma. *J Clin Oncol* 2006;24(1):16.

112. Motzer RJ, Rini BI, Bukowski RM, et al. Sunitinib in patients with metastatic renal cell carcinoma. *JAMA* 2006;295(21):2516.

113. Motzer RJ, Hutson TE, Tomczak P, et al. Sunitinib versus interferon alfa in metastatic renal-cell carcinoma. *N Engl J Med* 2007;356(2):115.

114. Motzer RJ, Hutson TE, Tomczak P, et al. Overall survival and updated results for sunitinib compared with interferon alfa in patients with metastatic renal cell carcinoma. *J Clin Oncol* 2009;27(22):3584.

115. Lyons JF, Wilhelm S, Hibner B, Bollag G. Discovery of a novel Raf kinase inhibitor. *Endocr Relat Cancer* 2001;8(3):219.

116. Wilhelm SM, Carter C, Tang L, et al. BAY 43-9006 exhibits broad spectrum oral antitumor activity and targets the RAF/MEK/ERK pathway and receptor tyrosine kinases involved in tumor progression and angiogenesis. *Cancer Res* 2004;64(19):7099.

117. Ratain MJ, Eisen T, Stadler WM, et al. Phase II placebo-controlled randomized discontinuation trial of sorafenib in patients with metastatic renal cell carcinoma. *J Clin Oncol* 2006;24(16):2505.

118. Presta LG, Chen H, O'Connor SJ, et al. Humanization of an anti-vascular endothelial growth factor monoclonal antibody for the therapy of solid tumors and other disorders. *Cancer Res* 1997;57(20):4593.

119. Bukowski RM, Kabbinavar FF, Figlin RA, et al. Randomized phase II study of erlotinib combined with bevacizumab compared with bevacizumab alone in metastatic renal cell cancer. *J Clin Oncol* 2007;25(29):4536.

120. Yang JC, Haworth L, Sherry RM, et al. A randomized trial of bevacizumab, an anti-vascular endothelial growth factor antibody, for metastatic renal cancer. *N Engl J Med* 2003;349(5):427.

121. Escudier B, Pluzanska A, Koralewski P, et al. Bevacizumab plus interferon alfa-2a for treatment of metastatic renal cell carcinoma: a randomised, double-blind phase III trial. *Lancet* 2007;370(9605):2103.

122. Motzer RJ, Bacik J, Murphy BA, Russo P, Mazumdar M. Interferon-alfa as a comparative treatment for clinical trials of new therapies against advanced renal cell carcinoma. *J Clin Oncol* 2002;20(1):289.

123. Mekhail TM, bou-Jawde RM, Boumerhi G, et al. Validation and extension of the Memorial Sloan-Kettering prognostic factors model for survival in patients with previously untreated metastatic renal cell carcinoma. *J Clin Oncol* 2005;23(4):832.

124. Motzer RJ, Escudier B, Oudard S, et al. Efficacy of everolimus in advanced renal cell carcinoma: a double-blind, randomised, placebo-controlled phase III trial. *Lancet* 2008;372:1432.

125. Motzer RJ, Hutson TE, Cella D, et al. Pazopanib versus sunitinib in metastatic renal-cell carcinoma. N Engl J Med 2013;369:722-731.

126. Eisenhauer E, et al. New response evaluation criteria in solid tumers Revised RECIST guideline (version1.1). Eur J Cancer 2009; 45:228.

الـــفـــهـــرس

الموضوع **رقم الصفحة**

الدراسة النظرية 1

الفصل الأول: البيولوجيا الجزيئية لسرطان الكلية 2

1- لمحة تاريخية 2

2- الوبائيات 2

3- الأنماط النسيجية لسرطان الكلية 3

4- الأشكال الوراثية لسرطان الكلية 4

5- الطفرات الجينية المسببة للنمط رائق الخلايا من سرطان الكلية 6

5-1- سرطان الكلية العائلي: Von Hippel – Lindau (VHL) 6

5-1-1- وراثيات Von Hippel – Lindau 6

5-1-2- الطفرة الجينية لدى العائلات المصابة بسرطان الكلية مع ازفاء في الصبغي 3p .. 6

5-1-3- مورثة سرطان الكلية رائق الخلايا 7

5-1-4- وظيفة بروتين VHL protein (pVHL) 7

5-2- سرطان الكلية العائلي: مورثة Succinate Dehydrogenase (SDH) 9

5-2-1- وراثيات سرطان الكلية العائلي: طفرات تحت الوحدة B و D للـ SDH 9

5-2-2- العواقب الوظيفية لطفرات SDH Subunit B & D 9

5-3- المركب المصلب الحدبي Tuberous Sclerosis Complex (TSC) 10

الفصل الثاني: السببيات، المقاربة السريرية، العوامل الفعالة جهازيا والتصنيف المرحلي .. 11

1- السببيات Etiology 11

2- المقاربة السريرية 12

3- العوامل الفعالة جهازيا المنتجة من الورم 13
4- التقييم الشعاعي 13
5- التصنيف المرحلي والإنذار 14
الفصل الثالث: علاج سرطان الكلية النقائلي 17
1- الاستئصال التلطيفي لإنقاص العبء الورمي cytoreductive 17
1-1- استئصال الكلية لإنقاص العبء الورمي في تدبير كارسينوما الكلية الانتقالي 17
1-2- استئصال النقائل 18
1-3- استئصال الكلية الكتلي Debulking Nephrectomy 18
1-4- الإستئصال الجراحي للورم النقائلي 19
2- العوامل الإنذارية 19
2-1- العوامل السريرية 20
2-2- المعايرات المخبرية 21
2-3- المخطط الإنذاري 21
3- المعالجة الهدفية- العامل المنمي للظهارة المبطنة للأوعية VEGF 23
3-1- البازوبانيب Pazopanib 24
3-2- السونيتينيب Sunitinib 26
3-3- السورافينيب Sorafenib 26
3-4- البيفاسيزوماب Bevacizumab 27
3-5- التيمسيروليموس Temsirolimus 27
3-6- الإفيروليموس Everolimus 28
الدراسة العملية 29
ملخص الدراسة العملية 30
Practical Study Abstract 31
1- أهمية الدراسة 32

2- أهداف البحث 32
3- تعاريف عملية في الدراسة 32
4- تصميم الدراسة 33
4-1- نوع الدراسة 33
4-2- سبب التداخل 33
4-3- مكان وزمان الدراسة 33
4-4- عينة الدراسة 33
4-4-1- معايير الاشتمال Inclusion Criteria 33
4-4-2- معايير الاستبعاد Exclusion Criteria 34
5- - مراحل العمل 34
5-1- طريقة الإعطاء 34
5-2- إجراءات الدراسة 35
5-3- تحليل البيانات 36
6- مضامين البحث 36
7- الاعتبارات الأخلاقية 36
8- النتائج 37
8-1- صفات المرضى 37
8-2- تقييم نمط الإستجابة بعد ثلاثة أشهر 38
8-2-1- تقييم نمط الاستجابة بعد 3 أشهر لدى جميع المرضى 38
8-2-2- العوامل المتعلقة بنمط الاستجابة بعد 3 أشهر 39
8-3- تقييم الفترة الخالية من النكس Progression Free Survival (PFS) 40
8-3-1- تقييم الفترة الحرة الخالية من النكس (PFS) لدى جميع المرضى 40
8-3-2- العوامل المتعلقة بالفترة الحرة الخالية من النكس (PFS) 42
8-4- تقييم علاقة نمط الاستجابة بالفترة الحرة الخالية من النكس 45

9- المناقشة 46
9-1- نتائج الدراسات العالمية المجراة حول الـ pazopanib 47
9-1-1- دراسة VEG102616 47
9-1-2- دراسة Sternberg et al. 47
9-1-3- دراسة COMPARZ 48
9-1-4- مقارنة نتائج دراسة مشفى البيروني بالدراسات العالمية 49
10- محددات الدراسة 50
11- الاستنتاج 50
12- التوصيات 50
13- الملاحق 51
13-1- الموافقة المستنيرة 51
13-2- التصنيف المرحلي لسرطان الكلية TNM حسب AJCC 52
13-3- استمارة البحث 54
13-4- مقياس منظمة الصحة العالمية و Karnofsky للحالة العامة 55
13-5- تقييم الاستجابة على العلاج في الأورام الصلبة حسب معايير RECIST 56
المراجع 57