



الجمهورية العربية السورية
وزارة التعليم العالي والبحث العلمي
جامعة دمشق
كلية الطب البشري
قسم الأورام

تقييم فعالية السورافينيب لدى مرضى سرطان الخلية الكبدية النقيلي دراسةً وحيدة المركز

بحث علمي أُعدَّ لنيل درجة الدراسات العليا في طب الأورام

إعداد طالبة الدراسات العليا

د. لين إبراهيم خوري

بإشراف

المدرسة الدكتور

نسرین خازم

2025 م – 1446 هـ

قرار لجنة الحكم مع توقيعات لجنة المناقشة

تصريح خطي

أنا الموقع أدناه أصرح بعلمي الكامل وبقبولي:

1. أن كل ما ينتج عن البحث والأطروحة هو ملكية فكرية ومالية بالنتشارك مع جامعة دمشق، وأنني التزم بأخذ موافقة الجامعة في حال رغبتني بنشر البحث أو الأطروحة أو جزء منها نصاً أو مضموناً خارج إطار الجامعة (من دور نشر أو مكاتب أو مواقع الكترونية وغيرها من وسائل النشر).

2. أنه لا يوجد جزء من هذه الأطروحة تم اقتباسه من عمل آخر أو أنجز للحصول على شهادة أخرى في جامعة دمشق أو أية جامعة أو معهد تعليمي داخل أو خارج الجمهورية العربية السورية.

الاسم والتوقيع

شكر وتقدير

▪ إلى روح أبي

رغم الغياب، ما زال حضورك في حياتي ممتداً كظل لا يغيب. أسترجعك في كل لحظة إنجاز، وأسمع صوتك في داخلي يشجّني. رحيلك لم يكن نهاية وجودك في عالمي، بل بداية لرحلة طويلة من الحنين الملهم. هذه الرسالة، بصفحاتها وتفصيلها، هي امتداد لحلم بدأت معي ولم تغب عنه يوماً. أهدىها إليك.

▪ قلبي أمي

حين أنهكني التعب، كنتِ البلم الذي لا يُطلب. صوتك وحده كان كفيلاً بأن يعيدني إلى طمأنينتي. كنتِ الأمان في عالم مليء بالقلق، واليقين في لحظات الشك. هذه الصفحات لم تُكتب فقط بالحبر، بل بكل لمسة حنان منك، وكل لحظة احتواء. لك كل الامتنان، وكل ما أنجزته اليوم هو امتداد لصبرك وجهدك.

▪ إخوتي وعائلتي الجميلة

كنتم المساحة التي أتنفّس فيها بلا خوف. وجودكم حولي، كان كافياً لي يجعلني أشعر أنني لست وحدي. في وقتٍ شعرت فيه أن العالم ضيق، فتحت لي أبواباً من طمأنينة. هذه اللحظة لكم بقدر ما هي لي.

▪ أستاذتي الغالية دكتورة نسرین

في كل لحظة شعرت فيها بالتشتت، كنتِ البوصلة. لم تكوني فقط مشرفة أكاديمية، بل كنتِ شريكة حقيقية في هذه الرحلة. شكراً لصبرك، لدعمك الهادئ، وإيمانك بجهدي. كلماتك، ملاحظاتك، وتشجيعك، كانت تصنع الفرق في كل تفصيلة صغيرة. أهديك هذه الرسالة باعتراز، لأنها لم تكن لتكتمل لولاك.

▪ أساتذتي الأكارم

كنتم أكثر من مجرد معلمين، كنتم من رسموا لي الطريق بصدق. شكراً لكل لحظة وقفتم فيها معي، لكل ملاحظة صغيرة صنعت فارقاً كبيراً، ولكل دفعة غير مرئية دفعتني خطوة إلى الأمام.

▪ رفاق الدرب الطويل زملائي وأصدقائي

كنتم النور وسط الظلمة والسند في أصعب اللحظات، شكراً لقلوبكم التي احتوتني وأعطتني القوة لمتابعة الطريق أهدى هذا الإنجاز لكم.

فهرس المحتويات (Table of Contents)

V	قائمة الجداول
VI	قائمة الأشكال والرسوم البيانية
VII	قائمة الاختصارات
IX	الملخص
1	الباب الأول: القسم التمهيدي
17	الباب الثاني: القسم النظري
18	الفصل الأول: مقدمة عامة عن سرطان الخلية الكلوية
18	1-1- مقدمة
19	1-2- الوبائيات
20	1-3- عوامل الخطر
23	1-4- إمراضية سرطان الخلية الكلوية
31	الفصل الثاني: التظاهر السريري، والتشخيص، وتحديد المرحلة
31	1-2- التظاهر السريري
33	2-2- التقييم التشخيصي
35	2-3- التشخيص النسيجي
36	2-4- دراسات تحديد المرحلة
38	2-5- نظام TNM لتحديد المرحلة
41	الفصل الثالث: علاج سرطان الخلية الكلوية الموضعي
41	1-3- دور العلاج الجراحي
44	2-3- العلاج المساعد في RCC رائق الخلايا
49	الفصل الرابع: علاج سرطان الخلية الكلوية النقيلي
49	1-4- مقدمة
49	2-4- العلاج المناعي
50	3-4- العلاج الموجة جزيئياً
56	4-4- الخيارات العلاجية الأخرى
58	5-4- اختيار العلاج

62	الباب الثالث: القسم العملي
63	الفصل الأول: هدف البحث وطريقته إجرائه
63	1-1- هدف البحث
63	1-2- خلفيّة البحث وأهميّته
65	1-3- مناهج البحث وأدواته
73	الفصل الثاني: نتائج البحث
73	1-2- الخصائص الديموغرافية لمرضى البحث
75	2-2- خصائص RCC لدى مرضى البحث
78	2-3- خصائص العلاج
79	2-4- نتائج العلاج
80	2-5- البقايا الخالية من تطوّر الورم
84	2-6- الآثار الجانبية
85	الفصل الثالث: المناقشة والمقارنة بنتائج الدراسات العالمية
91	الفصل الرابع: الخلاصة، والمحددات، والتوصيات
91	1-4- الخلاصة
92	2-4- المحددات
93	3-4- التوصيات
94	المراجع
100	الملاحق
102	Abstract

قائمة الجداول (List of Tables)

رقم الجدول	محتوى الجدول	رقم الصفحة
1	النسخة التامة من نظام TNM لسرطان الكلية (AJCC) (UICC)	39
2	تحديد مجموعات المرحلة الإنذارية لسرطان الكلية (AJCC) (UICC)	40
3	تصنيف KEYNOTE-564 لخطر النكس في RCC الخاضع للجراحة	45
4	العوامل المعتمدة من FDA لعلاج RCC النقيلي التي تستهدف محور VEGF	52
5	معايير اتحاد قاعدة بيانات سرطان الخلية الكبدية النقيلي (IMDC)	58
6	الحالة الأدائية وفقاً للمجموعة التعاونية الشرقية لعلم الأورام (ECOG)	66
7	تصنيف الاستجابة العلاجية وفقاً لنظام RECIST	69
8	توزع مرضى البحث وفقاً لجنس المريض	73
9	توزع مرضى البحث وفقاً لتصنيف ECOG PS	74
10	توزع مرضى البحث وفقاً لمرحلة RCC عند التشخيص	75
11	توزع مرضى البحث وفقاً للعلاجات السابقة	76
12	توزع مرضى البحث وفقاً لعدد مواقع النقائل	76
13	توزع مرضى البحث وفقاً لمواقع النقائل	77
14	توزع مرضى البحث وفقاً لخط العلاج بالسورافينيب	78
15	توزع المرضى وفقاً لأفضل استجابة شعاعية	79
16	نتائج العلاج والبقيا الخالية من تطوّر الورم وفقاً للخط العلاجي بالسورافينيب	80
17	نتائج العلاج خلال فترات المتابعة وفقاً للخط العلاجي بالسورافينيب	83
18	الآثار الجانبية المرتبطة بالعلاج لدى مرضى البحث	84
19	مقارنة بين نتائج دراستنا ونتائج الفعالية في بعض الدراسات العالمية	89
20	مقارنة بين نتائج دراستنا ونتائج السمية في بعض الدراسات العالمية	90

قائمة الأشكال والرسوم البيانية (List of Figures)

رقم الصفحة	محتوى الشكل	رقم الشكل
19	التباين العالمي في تقديرات معدلات حدوث RCC لدى الرجال والنساء	1
24	محور HIF/VHL ودوره في إِمراضِيّة سرطانِ الخليةِ الكلويّة	2
27	مسار mTOR-PI3K ودوره في إِمراضِيّة سرطانِ الخليةِ الكلويّة	3
29	مسار مُستقبلِ الموتِ المُبرمج-1 (PD-1)	4
33	تصوير مقطعي مُحوسَب لـ RCC كبير في الكلية اليسرى مع نخر مركزي	5
34	تصوير بالرنين المغناطيسي بمقطع جبهِي يُظهرُ RCC رائق الخلايا	6
44	خوارزمية علاج RCC الموضعي أو الموضعي التّاحي	7
50	آليات عمل العوامل المُستخدمة في سرطانِ الخليةِ الكلويّة	8
51	الجدول الزمنيّ للأدوية والعلاجات المُركّبة المُعتمدة من FDA لعلاج RCC النقيلي	9
53	المسارات داخل الخلايا البطانية التي تُسهم في تطوّر سرطانِ الخليةِ الكلويّة	10
59	خوارزمية العلاج الجهازي لسرطان الخليةِ الكلويّة رائق الخلايا المتقدم والنقيلي	11
74	توزّع مرضى البحث وفقاً لتصنيف ECOG PS	12
75	توزّع مرضى البحث وفقاً لمرحلة RCC عند التشخيص	13
77	توزّع مرضى البحث وفقاً لمواقع النقائل	14
79	توزّع المرضى وفقاً للاستجابة للعلاج	15
81	منحنى كابلان-ماير لـ PFS لجميع المرضى وفي الخططين الأول والثاني	16
81	منحنى كابلان-ماير لـ PFS لجميع المرضى	17
82	منحنى كابلان-ماير لـ PFS للمرضى في الخط العلاجي الأول	18
82	منحنى كابلان-ماير لـ PFS للمرضى في الخط العلاجي الثاني	19

قائمة الاختصارات (List of Abbreviations)

الاختصار	باللغة الإنكليزية	باللغة العربية
AJCC	American Joint Commission on Cancer	اللجنة الأمريكية المشتركة للسرطان
BAP-1	BRCA1-associated protein-1	البروتين-1 المرتبط بـ BRCA1
BMI	body mass index	مشرع كتلة الجسم
BSA	body surface area	مساحة سطح الجسم
CA	Cryoablation	الاستئصال بالتبريد
CT	computed tomography	التصوير المقطعي المحوسب
CTCAE	Common Terminology Criteria for Adverse Events	المعايير المشتركة لتصنيف الأحداث الضارة
CTLA-4	cytotoxic t-lymphocyte associated protein 4	البروتين 4 المرتبط بالمفاويات التائية السامة للخلايا
DCR	disease control rate	معدل السيطرة على المرض
DFS	disease free survival	البقاء الخالية من المرض
ECOG PS	Eastern Cooperative Oncology Group Performance status	حالة أداء المجموعة التعاونية الشرقية لعلم الأورام
eGFR	estimated glomerular filtration rate	معدل الترشيح الكبيبي المقدر
EMA	European Medicines Agency	الوكالة الأوروبية للأدوية
FDA	Food and Drug Administration	إدارة الغذاء والدواء الأمريكية
FGF	fibroblast growth factor	عامل نمو الأرومات الليفية
HIFA	hypoxia-inducible factor alpha	العامل المحفز بنقص الأكسجين ألفا
HIFB	hypoxia-inducible factor beta	العامل المحفز بنقص الأكسجين بيتا
ICIs	immune checkpoint inhibitors	مثبطات نقاط التفتيش المناعي
IMDC	International Metastatic Renal Cell Carcinoma Database Consortium	اتحاد قاعدة بيانات سرطان الخلية الكبدية النقيلي
MMPs	matrix metalloproteinases	ميتالوبروتيناز المصفوفة
MRI	magnetic resonance imaging	التصوير بالرنين المغناطيسي

الهدفُ الشديُّ للراباميسين	mammalian target of rapamycin	mTOR
الشبكة الوطنية الشاملة للسرطان	National Comprehensive Cancer Network	NCCN
المعهد الوطني للسرطان	National Cancer Institute	NCI
مضادات الالتهاب غير الستيروئيدية	nonsteroidal anti-inflammatory drugs	NSAIDs
معدل الاستجابة الموضوعية	objective response rate	ORR
البقاء الكلية	overall survival	OS
مسار الموت المبرمج-1	programmed death-1	PD-1
عامل النمو بيتا المشتق من الصفائح	platelet-derived growth factor beta	PDGF-β
ربطة الموت المبرمج-1	programmed death-ligand 1	PD-L1
التصوير المقطعي بالإصدار البوزيتروني	positron emission tomography	PET
البقاء الخالية من تطور الورم	progression free survival	PFS
فوسفاتيديلينوسيتول-3-كيناز	phosphatidylinositol-3-kinase	PI3K
استئصال الكلية الجزئي	partial nephrectomy	PN
حالة الأداء	performance status	PS
سرطان الخلية الكلوية	renal cell carcinoma	RCC
معايير تقويم الاستجابة في الأورام الصلبة	Response Evaluation Criteria in Solid Tumors	RECIST
الاستئصال بالتردد الراديوي	radiofrequency ablation	RFA
استئصال الكلية الجذري	radical nephrectomy	RN
العلاج الشعاعي النجسي	stereotactic body radiotherapy	SBRT
سجل الترصد والوبائيات والنتائج النهائية	Surveillance, Epidemiology, and End Results	SEER
عامل النمو المحول ألفا	transforming growth factor alpha	TGF-α
مُثبطات التيروسين كيناز	tyrosine kinase inhibitors	TKIs
الاتحاد الدولي لمكافحة السرطان	Union for International Cancer Control	UICC
عامل نمو البطانة الوعائية	vascular endothelial growth factor	VEGF
جين "فون هبل-ليندو"	Von Hippel–Lindau	VHL

المُلخَص

الخلفية: يُعدُّ السورافينيب، وهو مُنَبِّطُ تيروزين كيناز مُتعدِّدُ الأهداف، علاجاً راسخاً لسرطان الخلية الكبدية (RCC) النقيلي. ومع ذلك، لا تزال فعاليته وسلامته في العالم الحقيقي لدى المرضى السوريين غير مُستكشفة جيداً.

الهدف: تهدف هذه الدراسة إلى تقييم فعالية وسلامة السورافينيب في العالم الحقيقي لدى المرضى السوريين المصابين بسرطان الخلية الكبدية النقيلي.

المواد والطرائق: أُجريت هذه الدراسة الحشدية الرجعة في مستشفى البيروني الجامعي بين آذار 2024 وآذار 2025. تم تسجيل ما مجموعه 116 مريضاً مصاباً بسرطان الخلية الكبدية النقيلي عولجوا بالسورافينيب كعلاج من الخط الأول (68 مريض) والخط الثاني (48 مريض) بين عامي 2019 و2023. تم تقييم خصائص المرضى، ومدة العلاج، واستجابة الورم، ومعدل السيطرة على المرض، وتحملهُ عند خط الأساس وفي المتابعات الروتينية، وتم تحليل مدة البقاء الخالية من تطوُّر الورم (PFS).

النتائج: بلغ متوسطُّ مدة العلاج بالسورافينيب 6.1 شهر. وتطلَّب الأمرُ تخفيض الجرعة إلى 400 مغ مرةً واحدةً يومياً لدى 18 مريضاً (15.5%) ممَّن ظهرت عليهم آثارٌ جانبيةٌ من الدرجة الثالثة أو الرابعة. كانت الآثار الجانبية الأكثر شيوعاً هي متلازمة اليد-القدم، والإسهال، والتعب، وارتفاع ضغط الدم، والتي كانت قابلةً للعلاج. خلال فترة متابعة متوسطة بلغت 19.2 شهراً، بلغ معدل الاستجابة الموضوعية (ORR) الأفضل المُثبت شعاعياً 22.4%، ومعدل السيطرة على المرض (DCR) 70.7%. بلغ متوسطُّ البقاء الخالية من تطوُّر الورم (PFS) 6.6 شهر (بفاصل ثقة 95%، 5.9-7.7). بالنسبة لمجموعتي العلاج بسورافينيب من الخط الأول والثاني، بلغ معدل الاستجابة الموضوعية (ORR) ومعدل السيطرة على المرض (DCR) والبقاء الخالية من تطور الورم (PFS) 29.4%، 76.5%، و 7.5 شهر (بفاصل ثقة 95%، 6.4-8.6) و 12.5%، 62.5%، و 5.6 شهر (بفاصل ثقة 95%، 4.2-7) على التوالي.

الاستنتاج: أظهر السورافينيب فعاليةً مماثلةً للدراسات العالمية، مع نتائج أفضل لدى مرضى الخط الأول. وعلى الرغم من قيود الرعاية الصحية في سوريا، كانت سلامة العلاج والبقاء الخالية من تطور الورم (PFS) متسقة مع البيانات الدولية، ممَّا يدعم دور السورافينيب في البيئات محدودة الموارد.

كلمات مفتاحية: دراسة رجعة، السورافينيب، سرطان الخلية الكبدية النقيلي، التحمل، البقاء الخالية من تطور الورم، العلاج المُوجَّه، سوريا

الباب الأول: القسم التمهيدي

أولاً: المقدمة

يحتل سرطان الكلية (renal cancer) المركز الرابع عشر كأكثر أنواع الأورام الخبيثة شيوعاً في العالم، حيث شُخصت أكثر من 430 ألف حالة جديدة في عام 2020 ووصل عدد الوفيات إلى قرابة 180 ألف حالة^[1]. يضم سرطان الخلية الكلوية (renal cell carcinoma) (RCC) مجموعة غير متجانسة من السرطانات التي تنشأ من الخلايا الظهارية الأنبوبية الكلوية ويشكل قرابة 90% من جميع سرطانات الكلية، ويمثل ما يقارب 2-3% من جميع الأورام الخبيثة لدى البالغين^{[2] [3]}. هناك عدّة أنواع فرعية من سرطان الخلية الكلوية (RCC) تُصنّف بناءً على الفحص المجهرى لعينة الورم. أكثر الأنواع الفرعية شيوعاً لـ RCC هو سرطان الخلية الكلوية رائق الخلايا (clear cell RCC) (75% من جميع أنواع RCC)، ويُعدّ التشخيص الأكثر خطورة، إذ يترافق هذا النوع الفرعي بوجود نقائل بعيدة وأعلى درجة من الخباثة النسيجية عند التشخيص^{[4] [5]}.

يعتمد إنذار مرضى سرطان الخلية الكلوية (RCC) على المرحلة السريرية للسرطان. حيث يبلغ معدّل البقاء لمُدّة 5 سنوات 80-90% للمرضى في المرحلة الأولى، و50-70% في المرحلة الثانية، و20-30% في المرحلة الثالثة، بينما ينخفض إلى 5% تقريباً في المرحلة الرابعة^[4]. يُشخص معظم المرضى بمرضٍ موضعيٍّ (المرحلة الأولى أو الثانية) يمكنُ علاجه جراحياً. ومع ذلك، قد يعاني 20-30% من المرضى الذين يخضعون للاستئصال الجراحي من نكسٍ وتطوّر النقائل^[7]. فضلاً عن ذلك، فإنّ قرابة 25% من مرضى RCC يعانون من مرضٍ مُتقدّمٍ موضعياً أو نقليٍّ عند التشخيص^[8]. لذلك، من الأهمية بمكان اختيار علاجٍ مناسبٍ يُحسّن البقاء ونوعية حياة المرضى المُصابين بسرطان الخلية الكلوية المُتقدّم.

يعتمد العلاج على مرحلة السرطان عند التشخيص. بالنسبة للمرضى في المراحل المبكرة (الأولى أو الثانية)، تشمل الخيارات العلاجية الأكثر شيوعاً الاستئصال الجراحي للورم أو استئصال الكلية الجزئي أو الكلي [6]. تغيرت الاستراتيجية العلاجية القياسية لسرطان الخلية الكلوية المتقدّم مع التطور في فهم البيولوجيا الجزيئية للمرض وإدخال الأدوية الجزيئية الموجهة التي تثبط انتقائياً نمو الورم دون التأثير على نمو الخلايا الأخرى سريعة الانقسام. يشمل العلاج الموجه لـ RCC ثلاث مجموعات من الأدوية: مثبطات التيروسين كيناز (tyrosine kinase inhibitors) (TKIs)، ومثبطات كيناز mTOR سيرين-ثريونين، والأضداد وحيدة النسيلة لمحور عامل نمو البطانة الوعائية (vascular endothelial growth factor) (VEGF) [9].

السورافينيب (sorafenib) هو مركّب صناعي فموي، مثبط متعدّد الأهداف لأنزيم التيروسين كيناز يتمتع بخصائص مضادة للتكاثر الخلوي ومضادة لتكوين الأوعية الدموية [10]. يستهدف السورافينيب إشارات النمو وتكوّن الأوعية الدموية ويعمل عن طريق تثبيط إنزيم كيناز RAF، وهو عنصر حاسم في مسار إشارات RAF/MEK/ERK الذي يُنظّم انقسام الخلايا وتكاثرها، بالإضافة إلى تثبيط مستقبلات التيروسين كيناز الأخرى مثل FMS-like tyrosine kinase 3 (Flt-3)، وبروتين c-Kit، وRET. ونتيجة لذلك، لا يمتلك السورافينيب تأثيراً مباشراً ساماً للخلايا (cytotoxic) بل يحدث تأثيراً كابحاً للنمو الخلوي (cytostatic). كما يُثبّط السورافينيب شلال إشارات عامل نمو بطانة الأوعية (VEGF) وعامل النمو بيتا المشتق من الصفائح (platelet-derived growth factor beta) (PDGF-β)، ممّا يُعيق تكوّن الأوعية الدموية الورمية [10].

وافقت إدارة الغذاء والدواء الأمريكية (FDA) (Food and Drug Administration) على استخدام السورافينيب كأول علاج موجه لسرطان الخلية الكلوية المتقدّم في عام 2005 بعد أن أثبتت تجربة TARGET (Treatment Approaches in Renal Cancer Global Evaluation Trial) من المرحلة الثالثة (والتي نُشرَت في عام 2007) فعاليتها وسلامتها [11]. قامت هذه الدراسة

بتوزيع عشوائي لأكثر من 900 مريض سبق علاجهم بالسيتوكينات لتلقي إما السورافينيب بجرعة 400 مغ مرتين يومياً أو السوغ، وأظهرت نتائج ذات دلالة إحصائية لصالح السورافينيب مقارنةً بالسوغ، حيث تحسّنت البقايا الخالية من تطوّر الورم (progression free survival) (PFS) (5.5 شهر مقابل 2.8 شهر، $P < 0.01$)، مع انخفاض خطر تطوّر المرض بنسبة 56% [11]. نظراً إلى هذه الفائدة، تمّ تعديل الدراسة وسُمح للمرضى الذين تلقوا السوغ بالانتقال إلى السورافينيب، ممّا قلّل من حجم الفائدة المسجّلة في مدّة البقايا الكلية (overall survival) (OS)، والتي لم تُظهر فرقاً ذا دلالة إحصائية [12].

ثانياً: المشكلة البحثية

في العقدين الماضيين، حقّقت مُثبّطات التيروسين كيناز الأخرى مثل سونيتينيب (sunitinib) أو بازوبانيب (pazopanib) نتائج إيجابية في المرضى الذين لم يسبق لهم تلقي علاج (naïve patients) [13] [14]. في ضوء هذه الأدلة، أصبح استخدام السورافينيب محدوداً في الممارسة السريرية كخطّ علاجيّ ثانٍ أو لاحق [15].

ومع ذلك، فإنّ الأدلة المتعلّقة بفعالية السورافينيب لدى المرضى السوريين محدودة للغاية. إضافةً إلى ذلك، فإنّ معظم الدراسات التي تُقيم فعالية السورافينيب في سرطان الخلية الكبدية (RCC) النقيلي أجريت في دولٍ غربيةٍ أو آسيويةٍ، مع ندرةٍ في البيانات المتعلّقة بمرضى الشرق الأوسط، وخاصةً السوريين. يشكّل هذا النقص في البيانات المحلية مشكلةً حقيقيةً، حيث تُشير البيانات العالمية إلى أنّ الاستجابة للعلاج قد تختلف باختلاف العوامل العرقية والجينية والبيئية ونمط الرعاية الصحية [9]. لذلك، تسعى هذه الدراسة إلى سدّ هذه الفجوة المعرفية من خلال تقييم فعالية وسلامة السورافينيب في عيّنة من المرضى السوريين، مع تحليل العوامل التي قد تؤثر على النتائج.

ثالثاً: التساؤلات

ما هو معدل النجاة الخالية من تطور الورم (PFS) ومعدل الاستجابة الموضوعية (objective response rate) (ORR) لدى مرضى سرطان الخلية الكبدية (RCC) النقيية المُعالَجين بالسورافينيب في مستشفى البيروني الجامعي؟

ما هي الآثار الجانبية (من الدرجتين الثالثة والرابعة) لدى مرضى سرطان الخلية الكبدية (RCC) النقيية المُعالَجين بالسورافينيب؟

رابعاً: هدف البحث

الهدف الرئيسي:

تحليل النجاة الخالية من تطور الورم (PFS) لدى مرضى سرطان الخلية الكبدية (RCC) النقيية المُعالَجين بالسورافينيب في مستشفى البيروني الجامعي.

الهدف الثانوي:

تحليل معدل الاستجابة الموضوعية (ORR) لدى مرضى سرطان الخلية الكبدية (RCC) النقيية المُعالَجين بالسورافينيب، وتقييم ملف السلامة من خلال توثيق الآثار الجانبية الشائعة (مثل متلازمة اليد-القدم، ارتفاع ضغط الدم، الإرهاق، وغيرها) وشدتها.

خامساً: أهمية البحث

تكمن أهمية هذه الدراسة في كونها أول تقييم منهجي لفعالية السورافينيب في سياقٍ سوربي، مما يوفر بيانات حيوية لصناع القرار في مجال الأورام. نظراً إلى ندرة الدراسات التي تُركّز على المرضى في الشرق الأوسط، يمكن لهذا البحث أن يُسلط الضوء على اختلافات الاستجابة العلاجية المرتبطة

بالخصائص العرقية أو الجينية. من الناحية السريرية، قد تُساعد النتائج في تحسين معايير اختيار المرضى الذين يستفيدون أكثر من السورافينيب، مما يقلل من الهدر المالي ويحسن جودة الحياة. كما أن تحليل الآثار الجانبية سيوفر إرشادات مهمة لتدبير العلاج، خاصة في البيئات محدودة الموارد. أخيراً، قد تسهم الدراسة في تحديث البروتوكولات المحلية لتتناسب مع الأدلة العالمية.

سادساً: مناهج البحث وأدواته

تصميم البحث: دراسة حشدية راجعة (retrospective cohort study) في مستشفى البيروني الجامعي في دمشق ما بين شهري آذار 2024 وآذار 2025. شملت الدراسة مرضى سرطان الخلية الكلوية النقيية المُشخصين والمُعالَجين بالسورافينيب (سواءً كخطٍ علاجيٍّ أولٍ أو ثانٍ) في مستشفى البيروني الجامعي في دمشق في الفترة ما بين شهري كانون الثاني 2019 وآب 2023. أُجريت الدراسة وفق المعايير التالية:

معايير الاشتمال:

- العمر 18 عاماً فما فوق.
- المرضى المُشخصين بسرطان الخلية الكلوية من النمط رائق الخلايا (clear cell RCC) النقيي (المرحلة الرابعة).
- وجود خزعات نسيجية تُثبت التشخيص.
- المرضى مع نقائل منذ البدء أو الناكسين أثناء العلاج بخطٍ علاجيٍّ أو أكثر.
- المرضى الذين تلقوا علاجاً بالسورافينيب خلال الفترة المحددة.
- وجود سجلٍ طبيٍّ كاملٍ يشمل:
 - البيانات الديموغرافية (مثل العمر، والجنس، إلخ).

- الخصائص المرضية (مثل النوع النسيجي للمرض، ومرحلة الورم البدئي عند التشخيص، وموقع النقائل، وغيرها).
- تفاصيل العلاج (مثل الجرعات، ومدة العلاج، والآثار الجانبية).
- متابعة لمدة ثلاثة أشهر على الأقل بعد بدء العلاج لتقييم الاستجابة.
- المرضى الذين لديهم حالة أدائية جيدة وفقاً لحالة أداء المجموعة التعاونية الشرقية لعلم الأورام (ECOG PS) (Eastern Cooperative Oncology Group performance status) (نقاط $ECOG PS \geq 2$).
- عدم وجود مرض آخر مهدد للحياة.

معايير الاستبعاد:

- استبعد المرضى عند وجود أحد المعايير التالية:
- وجود خباثات أخرى مرافقة.
- المرضى مع تشخيص غير مثبت نسيجياً أو شعاعياً لـ RCC النقيي.
- سرطان الخلية الكبدية من الأنماط النسيجية الأخرى (غير رائق الخلايا).
- السجلات الطبية غير المكتملة أو المفقودة.
- المرضى مع حالة أدائية سيئة (نقاط $ECOG PS < 2$).

طريقة العمل:

جمعت البيانات في هذه الدراسة بأثر رجعي (retrospectively) من خلال مراجعة السجلات الطبية للمرضى الذين يستوفون معايير الاشتمال بعد أخذ موافقة خطية من إدارة المستشفى (مدرجة ضمن ملاحق البحث). وُثِّقَت البيانات التالية عبر أضافير المرضى واستبيانات مُعدّة مسبقاً:

❖ بروتوكول العلاج:

أعطى السورافينيب بجرعة 400 مغ فموياً مرتين يومياً، بفاصل 12 ساعة، وبشكل مستمر. سُمح بتعديل الجرعة إلى 400 مغ مرة واحدة يومياً بناءً على تقدير الطبيب المعالج، وذلك وفقاً لاستجابة الورم والآثار الجانبية (درجة السمية 3 أو 4)، كما هو مُحدّد في معايير المُصطلحات الشائعة للآثار الجانبية الإصدار 5 (CTCAE) (Common Terminology Criteria for Adverse Events) للمعهد الوطني للسرطان (NCI) (National Cancer Institute) [17].

استمرّ العلاج حتّى تطوّر المرض أو ظهور عدم تحملٍ للعلاج. تمّ قياس استجابة الورم كلّ 12 أسبوعاً بعد بدء العلاج باستخدام معايير تقييم الاستجابة في الأورام الصلبة الإصدار 1.1 (Response (RECIST) (Evaluation Criteria in Solid Tumors) [18].

❖ جمع البيانات الديموغرافية والسريّة:

وُثِّقَت البيانات التالية عبر أصابير المرضى:

خصائص المريض:

- العمر عند تشخيص RCC النقيي.
- الجنس.
- مشعر كتلة الجسم (BMI) (body mass index).
- مساحة سطح الجسم (BSA) (body surface area).
- حالة أداء ECOG.

خصائص الورم:

- مرحلة RCC عند تشخيصه الأولي وفقاً لنظام TNM للطبعة الثامنة من دليل تحديد مرحلة السرطان الذي أصدرته اللجنة الأمريكية المشتركة للسرطان (American Joint Commission on Cancer (AJCC).
- العلاجات السابقة لـ RCC الأولي.
- العلاجات السابقة لـ RCC النقيية قبل السورافينيب.
- الأعضاء التي أصابها النقائل.

خصائص العلاج:

- مدة العلاج.
- تخفيض الجرعة أثناء العلاج.
- مدة المتابعة

❖ النتائج المقاسة:

كان الهدف الرئيسي لهذه الدراسة وصف فعالية وسلامة استخدام السورافينيب لعلاج سرطان الخلية الكبدية النقيية في بيئة سريرية واقعية.

- النتيجة الأولية: البقايا الخالية من تطور الورم (PFS).
- النتائج الثانوية: معدل الاستجابة الموضوعية (ORR)، ومعدل السيطرة على المرض (DCR) (disease control rate)، وحدوث الآثار الجانبية من الدرجتين الثالثة أو الرابعة.

سابعاً: الدراسات المرجعية

1- دراسة Li وزملائه [19]

عنوان الدراسة:

Sorafenib exhibits lower toxicity and comparable efficacy to sunitinib as a first-line treatment for metastatic renal cell carcinoma A systematic review and meta-analysis

وهي مراجعة منهجية وتحليل تلوي أجراها Dailong Li وزملاؤه في الصين ونشر عام 2023 في مجلة Medicine. كان الهدف الرئيسي هو تقييم فعالية وسلامة السورافينيب والسونيتينيب كعلاجات من الخط الأول لسرطان الخلية الكلوية (RCC) النقيلي.

حتى 10 نيسان 2023، أُجري بحث شامل في قواعد بيانات PubMed وEMBASE ومكتبة كوكرين وClinicalTrials.gov والبنية التحتية الوطنية الصينية للمعرفة وWanfang لتحديد الدراسات السريرية التي تُقارن السورافينيب بالسونيتينيب كعلاج من الخط الأول لـ RCC النقيلي.

في النتائج، تم تسجيل 3741 مريضاً في 20 دراسة. أشارت نتائج التحليل التلوي إلى عدم وجود فروق ذات دلالة إحصائية في معدلات البقاء الخالية من تطور الورم (PFS) والبقاء الكلية (OS) لمدة سنتين وخمس سنوات بين مجموعتي السورافينيب والسونيتينيب ($P > 0.05$). كان معدل السيطرة على المرض (DCR) متقارباً بين المجموعتين ($P > 0.05$)، بينما كان معدل الاستجابة الموضوعية (ORR) أعلى في مجموعة السونيتينيب ($P = 0.03$). ومع ذلك، لم يكشف تحليل المجموعات الفرعية عن فروق جوهرية في ORR، وDCR، وPFS، وOS بين السورافينيب والسونيتينيب لدى كل من المرضى الآسيويين والأوروبيين والأمريكيين ($P > 0.05$). وفيما يتعلق بالآثار الجانبية المرتبطة بالدواء، كان معدل حدوث ارتفاع ضغط الدم، ونقص الكريات البيض، وقلة العدلات، وقلة الصفائح الدموية، وفقر الدم، والغثيان، والإقياء من الدرجة الثالثة وما فوق أقل بشكل ملحوظ في مجموعة السورافينيب مقارنة بمجموعة السونيتينيب ($P < 0.05$).

خلّصت الدراسة إلى أنه في العلاج الأولي لسرطان الخلية الكلوية (RCC) النقيلي، يُظهر السورافينيب فعاليةً مُماثلةً للسونيتينيب ولكن بسميةً أقل.

2- دراسة Hutson وزملائه [20]

عنوان الدراسة:

Axitinib versus Sorafenib in First-Line Metastatic Renal Cell Carcinoma: Overall Survival from a Randomized Phase III Trial

وهي تحليل نهائي لتجربة عشوائية محكمة متعددة المراكز من المرحلة الثالثة أجراه Thomas E Hutson وزملاؤه ونُشر عام 2017 في مجلة Clinical Genitourinary Cancer. قارنت التجربة العشوائية من المرحلة الثالثة (نُشرت عام 2013) فعالية الأكسيتينيب (axitinib) والسورافينيب لدى مرضى سرطان الخلية الكلوية (RCC) النقيلي غير المعالجين مسبقاً. أظهرت النتائج أن الأكسيتينيب ترافق ببقيا خالية من تطور الورم (PFS) أطول مقارنةً بالسورافينيب (10.1 شهر مقابل 6.5 شهر، $p=0.038$) وبمعدل استجابة موضوعية (ORR) أعلى (32% مقابل 15%)، $(P=0.0006)$. كان الهدف من الدراسة الحالية هو تحليل معدل البقا الكلية (OS) ونتائج السلامة المُحدثة.

خضع 288 مريضاً، لم يتلقوا علاجاً سابقاً، ومصابين بـ RCC النقيلي، للتصنيف الطبقي وفقاً لحالة أداء ECOG (0 مقابل 1)، وتم توزيعهم عشوائياً بنسبة 1:2 لتلقي 5 مغ من الأكسيتينيب مرتين يومياً (192 مريض) أو 400 مغ من السورافينيب مرتين يومياً (96 مريض).

في النتائج، بلغ متوسط البقا الكلية 21.7 شهر مع الأكسيتينيب مقابل 23.3 شهر مع السورافينيب. بين المرضى الذين لديهم حالة أداء ECOG صفر، كان متوسط OS أطول عددياً (دون فرق مهم إحصائي) مع الأكسيتينيب مقارنةً بالسورافينيب (41.2 شهر مقابل 31.9 شهر، $P=0.174$)، بينما لدى المرضى الذين لديهم حالة أداء ECOG 1، كان متوسط OS أقصر مع الأكسيتينيب مقارنةً

بالسورافينيب (14.2 شهر مقابل 19.8 شهر، $P=0.797$). كان معدّل حدوث وشدة الآثار الجانبية الشائعة متوافقاً مع التقارير السابقة.

خلصت الدراسة إلى أنّ متوسط البقاء الكلية كان متشابهاً بين الأكسيتينيب والسورافينيب لدى مرضى RCC النقيلي الذين لم يخضعوا للعلاج سابقاً، دون أي نتائج جديدة أو غير متوقعة تتعلق بالسلامة.

3 - دراسة Jäger وزملائه [21]

عنوان الدراسة:

Sorafenib Treatment of Advanced Renal Cell Carcinoma Patients in Daily Practice: The Large International PREDICT Study

وهي دراسة تقديمية، مفتوحة، غير تدخلية، غير محكمة، متعددة المراكز أجراها Dirk Jäger وزملائه ونشرت عام 2015 في مجلة Clinical Genitourinary Cancer. هدفت الدراسة إلى تقييم فعالية وسلامة السورافينيب لدى المرضى المصابين بسرطان الخلية الكلوية (RCC) المتقدم في بيئة الممارسة السريرية.

أجريت الدراسة عبر 18 دولة، تم تقييم خصائص المريض، ومدة العلاج، وحالة الورم، وتحمل العلاج في البداية وأثناء المتابعة الروتينية.

في النتائج، تم تقييم 2599 مريضاً من حيث السلامة و2311 مريضاً من حيث الفعالية. وشملت هذه المجموعة المتوقعة: مرضى مصابين بنقائل دماغية (5%)، وRCC من النوع غير رائق الخلايا

(17%)، ومرضى بحالة أداء ضعيفة (PS ECOG ≤ 2) (29%)، ومرضى لم يخضعوا لاستئصال كلية سابقاً (16%) أو لم يخضعوا لعلاج جهازى سابق (37%).

بلغ متوسط مدة العلاج بالسورافينيب 7.3 أشهر، وكان متشابهاً في الفئات الفرعية ذات الصلة سريرياً (مثل، المرضى مع PS ECOG = 2، أو نقائل دماغية، أو ارتفاع التوتر الشرياني، أو الداء السكري). كان متوسط مدة العلاج أقصر لدى المرضى مع PS ECOG = 3 (4.6 شهر) أو RCC من النوع غير رائق الخلايا (4.8 شهر). بلغ متوسط PFS منذ بدء العلاج بالسورافينيب 7.3 شهر. بلغ متوسط PFS للمرضى الذين لم يتلقوا أي علاج جهازى سابق للسرطان 7.6 شهر، وللمرضى الذين تلقوا علاجاً واحداً سابقاً على الأقل 7.1 شهر. كانت أكثر الآثار الجانبية المرتبطة بالدواء شيوعاً هي متلازمة اليد-القدم (20%)، والإسهال (17%)، والطفح الجلدي (8%).

خلصت الدراسة إلى أن السورافينيب كان جيد التحمل عموماً، وحقق فائدة سريرية لدى مجموعة كبيرة ومتنوعة من مرضى سرطان الخلايا الكلوية (RCC) المتقدمين الذين عولجوا في الممارسة السريرية الروتينية.

4- دراسة Martín-Aguilar وزملائها [22]

عنوان الدراسة:

Sorafenib as a second-line treatment in metastatic renal cell carcinoma in Mexico: a prospective cohort study

وهي دراسة حشدية تقدمية رصدية أجرتها Ana Elena Martín-Aguilar وزملائها في المكسيك ونشرت عام 2021 في مجلة BMC Cancer. هدفت الدراسة إلى تحديد فعالية وتحمل

السورافينيب كعلاج من الخط الثاني في حالات سرطان الخلايا الكلوية (RCC) النقيلي، الذين غولجوا في البداية بمثبط مختلف لتيروسين كيناز عامل نمو البطانة الوعائية (VEGF).

شملت الدراسة 132 مريضاً مصاباً بـ RCC النقيلي، والذين تطورت حالتهم على الرغم من علاجهم بالسونيتينيب. كانت نقطة النهاية الأساسية هي الوقت اللازم لتطور المرض، الذي تم تقييمه كل 12-16 أسبوعاً.

في النتائج، بلغ متوسط البقايا الخالية من تطور الورم (PFS) 8.6 شهر والبقيا الكلية (OS) 40 شهر بعد بدء العلاج بالسورافينيب. بلغ متوسط OS من تشخيص RCC حتى الوفاة 71 شهر. في التحليلات متعددة المتغيرات، ارتبط العمر الذي يزيد عن 65 عاماً بفترة PFS أطول (معدل الخطر $P=0.018$, 0.51). كان متوسط PFS لدى المرضى الذين تزيد أعمارهم عن 65 عاماً أطول مقارنة بالمرضى الذين تقل أعمارهم عن 65 عاماً (14 شهر مقابل 7.2 شهر، $P=0.012$). حدثت آثار جانبية من الدرجة الثالثة وما فوق مرتبطة بالسورافينيب لدى 38 مريضاً (29%).

خلصت الدراسة إلى أن التثبيط المتسلسل لعامل نمو البطانة الوعائية (VEGF) باستخدام السورافينيب كعلاج من الخط الثاني قد يُفيد مرضى RCC النقيلي، وخاصةً لدى الأشخاص الذين تزيد أعمارهم عن 65 عاماً.

5- دراسة Kim وزملائه [23]

عنوان الدراسة:

Efficacy and Safety of Sorafenib Therapy on Metastatic Renal Cell Carcinoma in Korean Patients: Results from a Retrospective Multicenter Study

وهي دراسة حشدية راجعة متعددة المراكز أجراها Sung Han Kim وزملاؤه في كوريا الجنوبية ونشرت عام 2015 في مجلة PLoS One. كان الهدف هو تقييم فعالية وسلامة السورافينيب للمرضى الكوريين المصابين بسرطان الخلية الكبدية (RCC) النقيية.

تم تسجيل ما مجموعه 177 مريضاً مصاباً بـ RCC النقيية ممن عولجوا باستخدام السورافينيب كعلاج من الخط الأول (116 مريض)، والثاني (43 مريض)، والثالث (18 مريض) من 11 مركزاً كوريّاً بين عامي 2006 و2012. تم تقييم خصائص المرضى، ومدة العلاج، واستجابة الورم، ومعدل السيطرة على المرض (DCR)، وتحمل الدواء في البداية وفي المتابعات الـروتينية، وتم تحليل مدة ومعدل البقاء الخالية من تطور الورم (PFS) والبقاء الكلية (OS).

في النتائج، من بين جميع المرضى، توقف 18 مريضاً عن علاج السورافينيب لمدة 1.7 أسبوع في المتوسط، منهم 15 مريضاً (8.5%) توقفوا نهائياً عن تناول الدواء، بينما احتاج 40 مريضاً (22.6%) إلى تخفيض الجرعة. لوحظت آثار جانبية شديدة من الدرجة الثالثة وما فوق لدى 7.4% من المرضى. خلال فترة متابعة بلغ متوسطها 17.2 شهراً، بلغ معدل الاستجابة الموضوعية (ORR) 22%، ومعدل السيطرة على المرض (DCR) 53%، ومتوسط PFS 6.4 شهر، ومتوسط OS 32.6 شهر لإجمالي 177 مريضاً عولجوا بالسورافينيب عموماً. أما بالنسبة للمرضى الذين عولجوا بالسورافينيب كخطٍ علاجيٍّ أول (116 مريض)، فكان ORR 23.2% و DCR 56%، ومتوسط PFS 7.4 شهر.

خلصت الدراسة إلى أن السورافينيب أظهر سلامة مقبولة، مع معدل آثار جانبية من الدرجة الثالثة وما فوق قدره 7.4% ومعدل سيطرة على المرض مقبول (53%) لدى مرضى سرطان الخلية الكبدية النقيية.

ثامناً: مكوّنات البحث

يتكوّن البحث من ثلاثة أبواب:

الباب الأول: القسم التمهيدي.

الباب الثاني: القسم النظري، ويتحدّث عن الإطار النظري لموضوع الدراسة وعن التعريفات الأساسية

ليكون لدى القارئ الإلمام الكامل، ويتكوّن هذا الجزء من أربعة فصول:

■ الفصل الأول، مقدّمة عامّة عن سرطان الخلية الكلوية: يعطي الفصل بدايةً فكرةً عامّةً عن

سرطان الخلية الكلوية ووبائيات المرض، وعوامل الخطر. يشرح الفصل الآلية الإمراضية

لحدوث سرطان الخلية الكلوية بشكلٍ مفصّلٍ ممّا يجعل هذا الفصل مقدّمةً لفهم تأثير وآلية عمل

العلاجات الحديثة للمرض.

■ الفصل الثاني، التّظاهر السريري، والتّشخيص، وتحديد المرحلة: يستعرض الفصل التّظاهر

السريري والاستقصاءات الشعاعية والمخبرية المطلوبة لتشخيص سرطان الخلية الكلوية.

يستعرض كذلك الفصل دراسات تحديد المرحلة بشيءٍ من التفصيل. يشرح الفصل التّصنيف

المرحلي (staging) ويعرض جداول توضيحية مفصّلة.

■ الفصل الثالث، علاج سرطان الخلية الكلوية الموضعي: يشرح الفصل الخيارات العلاجية

لسرطان الخلية الكلوية في هذه المرحلة مثل دور العلاج الجراحي، والعلاج المُساعد

(adjuvant).

■ الفصل الرابع، علاج سرطان الخلية الكلوية النقيية: يستعرض الفصل في البداية الخيارات

العلاجية لـ RCC النقيية بشكلٍ مفصّلٍ مثل العلاج المناعي، والعلاج الموجّه جزيئياً. يتحدّث

الفصل بإسهابٍ عن العلاج الموجّه لمستقبلات عامل نمو البطانة الوعائية (VEGF) وخاصّةً

السورافينيب (موضوع البحث). يشرح الفصل خوارزمية اختيار العلاج في الخطّ الأول والثاني

والثالث.

الباب الثالث: القسم العملي، وهو الإطار العملي للدراسة والخطط التي اتبعت خلال مدة الدراسة للوصول إلى النتائج في هذا البحث، ويتكوّن هذا الجزء من أربعة فصول:

■ **الفصل الأول، هدف البحث وطريقة إجرائه:** ويحوي خلفية البحث وأهميته، وهدف البحث، ومواد وطرق البحث (تصميم الدراسة، وعينة البحث، ومعايير الاشتمال والاستبعاد، وطريقة العمل وكذلك الدراسة الإحصائية المتبعة ونموذج الموافقة المستنيرة والاستمارة التي استخدمت في البحث).

- **الفصل الثاني، نتائج البحث:** ويحوي عرضاً للنتائج الإحصائية.
- **الفصل الثالث، المناقشة والمقارنة مع الدراسات العالمية:** ويحوي مراجعة للنتائج التي تمّ التوصل إليها ومقارنتها مع نتائج الدراسات العالمية المشابهة.
- **الفصل الرابع، الاستنتاجات والتوصيات:** ويحوي خلاصة نتائج البحث والمقترحات المستقبلية لإجراء دراسات حول هذا الموضوع لاحقاً.

الباب الثاني: القسم النظري

يتألف الباب الثاني من أربعة فصول:

- الفصل الأول: مقدمة عامة عن سرطان الخلية الكلوية
- الفصل الثاني: التظاهر السريري، والتشخيص، وتحديد المرحلة
- الفصل الثالث: علاج سرطان الخلية الكلوية الموضعي
- الفصل الرابع: علاج سرطان الخلية الكلوية النقيلي

الفصل الأول: مقدمة عامة عن سرطان الخلية الكلوية

1-1- مقدمة:

يحتل سرطان الكلية (kidney cancer) المركز الرابع عشر كأكثر أنواع الأورام الخبيثة شيوعاً في العالم، حيث شُخصت أكثر من 430 ألف حالة جديدة في عام 2020 ووصل عدد الوفيات إلى قرابة 180 ألف حالة ^[1]. يختلف معدل حدوث جغرافياً، مع ارتفاع معدل حدوث في أوروبا وأمريكا الشمالية ^[1].

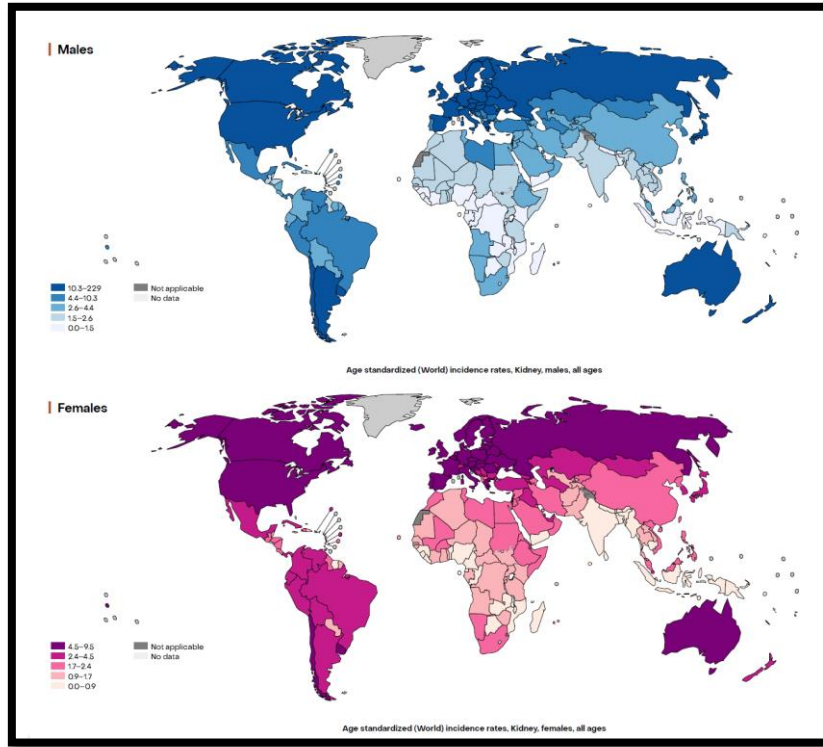
يشمل سرطان الخلية الكلوية (RCC) مجموعة غير متجانسة من السرطانات التي تنشأ من الخلايا الظهارية الأنبوبية الكلوية ويشكل قرابة 90% من جميع سرطانات الكلية ^{[2] [3]}. هناك عدة أنواع فرعية من سرطان الخلية الكلوية تُصنّف بناءً على الفحص المجهرى لعينة الورم. تشمل الأنواع الفرعية الأكثر شيوعاً سرطان الخلية الكلوية ذو الخلايا الزائقة (clear cell RCC) (75%)، وسرطان الخلية الكلوية الخليمي (papillary RCC) (10%)، وسرطان الخلية الكلوية الكاره للون (chromophobic RCC) (5%) ^[4]. يُعد سرطان الخلية الكلوية ذو الخلايا الزائقة التشخيص الأكثر خطورة، إذ يرتبط هذا النوع الفرعي بوجود نقائل بعيدة وأعلى درجة من الخباثة النسيجية عند التشخيص ^[5].

في حين أن معدلات حدوث سرطان الكلية في ازدياد مطرد، بما في ذلك ارتفاع بطيء خلال العقد الماضي، فقد انخفضت معدلات الوفيات ببطء ^[1]. ويمكن تفسير ذلك جزئياً بزيادة معدلات التشخيص العرَضِي (عن طريق الصدفة) عبر تصوير البطن. كما تُسهم التحسينات في العلاجات في انخفاض معدلات الوفيات ^[6].

2-1- الوبائيات:

على الصعيد العالمي، يختلف معدل حدوث سرطان الخلية الكلوية (RCC) اختلافاً كبيراً من منطقة إلى أخرى، مع ملاحظة أعلى المعدلات في أوروبا وأمريكا الشمالية (الشكل 1) [1]. في الولايات المتحدة، هناك ما يقرب من 81 ألف حالة جديدة وما يقرب من 15 ألف حالة وفاة بسبب RCC كل عام [24]. وعلى مستوى العالم، هناك أكثر من 400 ألف حالة جديدة من RCC وأكثر من 170 ألف حالة وفاة سنوياً بسبب سرطان الكلية [1]، وفي سوريا تم تشخيص 459 حالة جديدة من أصل 20959 حالة مشخصة بالسرطان بمعدل وفيات 273 حالة في 2020 [86].

سرطان الخلية الكلوية أكثر شيوعاً بنحو الضعف عند الذكور مقارنةً بالإناث [24]. يحدث RCC بشكل رئيسي في العقد السادس إلى الثامن من العمر مع متوسط عمر عند التشخيص حوالي 64 عاماً. وهو غير شائع لدى المرضى الذين تقل أعمارهم عن 40 عاماً ونادراً ما يُصيب الأطفال [25].



الشكل (1): التباين العالمي في تقديرات معدلات حدوث RCC لدى (A) الرجال و (B) النساء [26]

تُظهر بيانات سجل الترصد والوبائيات والنتائج النهائية (Surveillance Epidemiology and End Results) (SEER) التابع للمعهد الوطني للسرطان (NCI) والذي يغطي الفترة من 2009 إلى 2015 معدل امتداد المرض عند ظهور الأعراض لدى مرضى سرطان الخلية الكلوية (RCC) [27]:

- مرض موضعي (أي محصور في الكلية): 65%
- مرض ناحي (أي منتشر إلى العقد اللمفاوية الناحية): 17%
- مرض نقيلي: 16%
- مرض غير مُحدد المرحلة: 3%

في تحليل لأكثر من 29 ألف حالة من سجل SEER، لوحظ انخفاض مُطرد في حجم الأورام عند ظهور الأعراض [28]. ويرجع ذلك على الأرجح إلى العدد الأكبر من الأورام التي تم اكتشافها صدفة في التصوير البطني. على سبيل المثال، أظهرت بيانات من قاعدة بيانات السرطان الوطنية أن حجم أورام المرحلة الأولى انخفض من متوسط 4.1 سم في عام 1993 إلى 3.6 سم في عام 2003 [28].

ارتفع معدل النجاة لمدة خمس سنوات لمرضى سرطان الكلية إلى أكثر من 75% [27]. كما أن معدل حدوث سرطان الخلية الكلوية (RCC) ارتفع بشكل أسرع من معدل الوفيات [24]. ويعزى هذا التحسن في النتائج إلى الكشف المبكر عن الأورام الصغيرة (خاصة تلك التي تقل عن 4 سم) وإلى العلاج الجراحي الشافي [27].

3-1-عوامل الخطر:

- التدخين: يرتبط تدخين السجائر بزيادة خطر الإصابة بسرطان الخلية الكلوية (RCC). في تحليل تلوي شمل بيانات من 24 دراسة، كان الخطر النسبي للإصابة بـ RCC لدى المدخنين

الحاليين 1.36، ولدى المدخنين السابقين 1.16. كما ارتبطت زيادة استهلاك السجائر بمرض

أكثر تقدماً عند التشخيص (مثل المرحلة T3، أو إصابة العقد اللمفاوية، أو النقائل) [29].

■ **ارتفاع ضغط الدم:** يُعد ارتفاع ضغط الدم عاملاً مساهماً في تطوّر RCC، ويبدو أنّ هذه العلاقة مُستقلة عن أدوية خفض الضغط أو البدانة [30].

■ **البدانة:** يُعد الوزن الزائد عامل خطر للإصابة بـ RCC لدى كلا الجنسين. ويبدو أنّ الخطر النسبي لـ RCC يزداد تدريجياً مع ارتفاع مؤشر كتلة الجسم (BMI). ومع ذلك، يترافق الوزن الزائد لدى مرضى RCC حديثي التشخيص بمرحلة ودرجة مرضية أقلّ تقدماً. كما أن المرضى المُصابين بمرضٍ نقيي والذين يعانون من وزن زائد لديهم معدّل بقيا أطول مقارنةً بالمرضى ذوي الوزن الطبيعي أو المنخفض. قد يُعزى هذا التحسّن في الإنذار إلى انخفاض التعبير عن جين سينثاز الأحماض الدهنية (fatty acid synthase) [31].

■ **الداء الكيسي المُكتسب للكلية والمرض الكلوي المزمن:** يزداد خطر الإصابة بـ RCC بنسبة تصل إلى 30 ضعفاً لدى مرضى التّحال المُصابين بالداء الكيسي المُكتسب مقارنةً بعامّة السكّان. حتّى بين المرضى المُصابين بقصور الكلية المزمن غير المُعتمدين على التّحال، يرتبط انخفاض معدّل الترشيح الكبيبي المقدّر (estimated glomerular filtration rate) (eGFR) بزيادة خطر سرطان الكلية [32].

■ **التعرّض المهني:** يرتبط التعرّض المهني لموادٍ سامّة مثل الكاديوم، والأسبستوس، ومشتقات البترول بزيادة خطر الإصابة بسرطان الخلية الكلوية. قد يكون العمّال المدخّنون المعرّضون للكاديوم أكثر عُرضة للإصابة بـ RCC. كما دُرست العلاقة بين الطّفرات في جين فون هبل-ليندو (Von Hippel-Lindau) (VHL) (المُرتبط بـ RCC) والتعرّض لمادّة ثلاثي كلور الإيثيلين (مُذيب صناعي)، حيث وُجدت طفرة محدّدة في هذا الجين لدى 39% من المُعرّضين لهذه المادّة [33].

■ **المُسكِّنات:** يرتبطُ الاستخدامُ المُزمنُ للمُسكِّناتِ، خاصَّةً التي تحتوي على فيناسيتين (phenacetin) أو الأسبرين بالقصور الكلوي المزمن وزيادة خطر أورام الكلية. كما رُبطت بعضُ الدِّراساتِ بينَ الاستخدامِ المُكثَّفِ للأسبرين، ومضادَّاتِ الالتهابِ غيرِ الستيرويديَّة (NSAIDs) (nonsteroidal anti-inflammatory drugs)، والباراسيتامول وزيادة خطرِ RCC، رُغمَ اختلافِ النُّتائجِ حسبَ نوعِ الدَّواءِ [34].

■ **العواملُ الوراثيَّةُ:** يزدادُ خطرُ الإصابةِ بورمٍ كلويٍّ ثانٍ لدى النَّاجينَ من سرطانِ الخليةِ الكلويَّةِ، خاصَّةً إذا كانتِ الإصابةُ الأولى في سنٍّ مُبكرةٍ. معظمُ حالاتِ RCC تكونُ فرديَّةً (sporadic)، لكن هناك متلازماتٌ وراثيَّةٌ تزيدُ حَظَّها، مثل الطُّفَرَاتِ في الصبغي 3 (متلازمة فون هبل-ليندو، على سبيلِ المثال) [35]، والدَّاءِ الكيسي الكلوي الوراثي، حيث تكونُ الأورامُ أكثرَ عرضةً لأن تكونُ ثنائيَّةَ الجانبِ أو مُتعدِّدةَ البُؤرِ [36].

■ **عواملُ خطرٍ أخرى:** يرتبطُ العلاجُ الكيميائيُّ في الطُّفولةِ (خاصَّةً بأدويةٍ مثل سيكلوفوسفاميد) بزيادةِ خطرِ الإصابةِ بـ RCC لاحقاً. يزدادُ الخُمُجُ المزمنُ بفيروسِ التهابِ الكبدِ C من خطرِ RCC (نسبة الخطر المعدلة 1.77) [37].

يعدُّ الحاملونَ لخلَّةِ الدَّاءِ المنجلي، وبشكلٍ أقلَّ، مرضى الدَّاءِ المنجلي معرَّضونَ لخطرِ الإصابةِ بسرطانِ الكليةِ اللَّبِّي (renal medullary carcinoma) [37]. قد تترافقُ حصيّاتُ الكليةِ بزيادةِ خطرِ الإصابةِ بسرطانِ الخليةِ الكلويَّةِ (RCC) وسرطانِ الخليةِ الانتقاليَّةِ (transitional cell carcinoma) [38].

4-1-إمراضية سرطان الخلية الكلوية (RCC pathogenesis):

4-1-1- التغيرات الجينية في RCC:

التغير الجيني الأكثر شيوعاً المرتبط بتطور سرطان الخلية الكلوية رائق الخلايا هو فقدان الذراع القصير للصبغي 3 (فقدان 3p)، والذي يُلاحظ في حوالي 95% من الحالات. تشمل الجينات الأكثر شيوعاً المشاركة في الإصابة بـ RCC رائق الخلايا: *VHL*، *PBRM1*، *SETD2*، *BAP-1*، *MTOR*، *KDM5C* [39]. تضم التغيرات الجينية الأخرى: زيادة في 5q (69%) وفقداناً جزئياً لـ 14q (42%) وزيادة في 7q (20%) وحذف 8p (32%) وفقدان 9p (29%) [40].

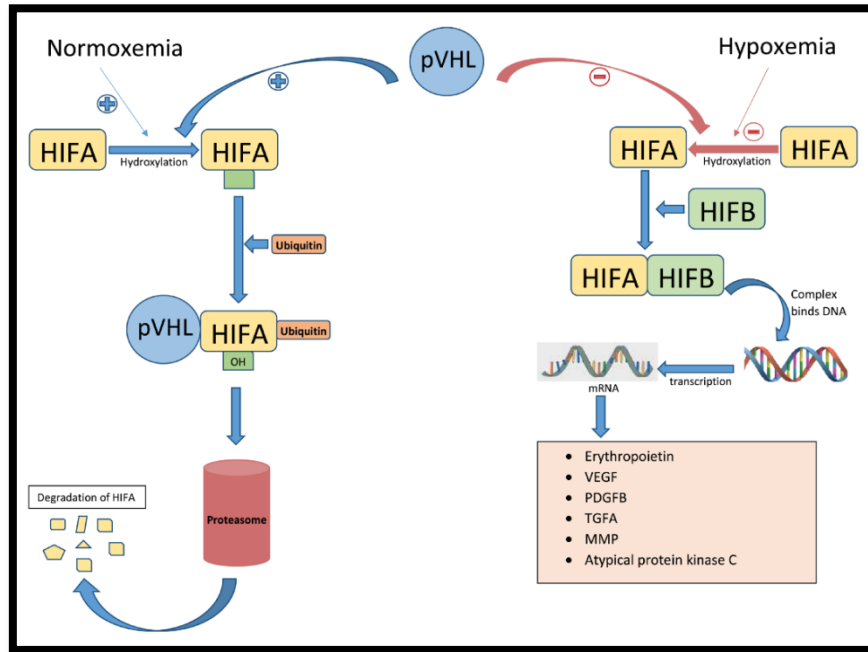
4-1-2- جين فون هبل-ليندو (*VHL*):

هو جين كابح للورم يلعب دوراً محورياً في تطور سرطان الخلية الكلوية رائق الخلايا. يمكن أن يحدث التغير في جين *VHL* وينتقل بوراثة جسمية سائدة (مرض *VHL*) أو بشكل فردي (غير وراثي). يُقدَّر أنَّ 50-60% من حالات RCC رائق الخلايا الفردية تحتوي على خلل في جين *VHL*، وقد تصل النسبة إلى 90% عند أخذ الآليات الجينية وفوق الجينية (epigenetic) في الاعتبار [40].

وُصِفَت فرضية "الضربتين" (two-hit hypothesis) لدى مرضى RCC المتطورين عن مرض *VHL*. وفقاً للفرضية، يولد مريض *VHL* بنسخة واحدة مُعطلة من جين *VHL* في جميع الخلايا، بينما تكون النسخة الثانية سليمة. من أجل حدوث التسرطن، يجب أن تفقد النسخة الثانية وظيفتها (في سياق طفرة جسمية أو حذف للأليل). في مرضى RCC الفردي، يحدث تعطيل كلا النسختين عبر طفرات جسمية [35].

يُشَفَّر جين *VHL* بروتيناً يدعى (pVHL)، والذي يعمل كبروتين كابح للورم. يُشكِّل pVHL معقداً مع بروتينات أخرى داخل الخلية. يُحفَّز هذا المعقد التحطيم البروتيني للعديد من البروتينات داخل

الخلية. إحدى الوظائف الرئيسية لـ pVHL هي تنظيم مستويات عدد من البروتينات داخل الخلايا، بما في ذلك بروتين يُدعى العامل المُحفّر بنقص الأكسجين ألفا (hypoxia-inducible factor alpha) (HIFα) وله شكلان (HIF-1 و HIF-2). عند ارتباط هذه البروتينات داخل الخلايا ببعضها البعض، تعمل كعوامل نسخ من خلال ارتباطها بالحمض النووي منقوص الأكسجين (DNA)، مما يؤدي إلى زيادة تنظيم الحمض النووي الريبوزي الرسول (mRNA) الذي يُشفر العديد من عوامل النمو، بما في ذلك عامل نمو بطانة الأوعية (VEGF) وعامل النمو بيتا المشتق من الصفائح (PDGF-β)، وعامل النمو المُحوّل ألفا (transforming growth factor alpha) (TGF-α). تلعب عوامل النمو هذه دوراً حيوياً في تطوّر الأورام عالية التوعية (مثل سرطان الخلية الكلوية رائق الخلايا) المرتبطة بتغيّرات جين *VHL*. كما يُشفر الحمض النووي الريبوزي الرسول (mRNA) بروتينات وإنزيمات أخرى مسؤولة عن التحكم في البروتينات المعدنية المصفوية (matrix metalloproteinase proteins) (MMPs) (الشكل 2) [35].



الشكل (2): محور HIF/VHL ودوره في إمراضية سرطان الخلية الكلوية [18]

في ظروف الأكسجة الطبيعية، تُهَدَجُ HIF1A و HIF2A على بقايا البرولين وترتبط بـ pVHL، مما يؤدي إلى تعديل متعدد اليوبيكويتين (polyubiquitination) (أي إضافة سلسلة من جزيئات اليوبيكويتين إلى بروتين هدف) وتحطيمهما. في حالات نقص الأكسجة أو غياب pVHL، يتراكم العامل المُحَفَّر بنقص الأكسجين ألفا (HIFα)، ويُشكِّل مُعَقَّدًا مع العامل المُحَفَّر بنقص الأكسجين بيتا (hypoxia-inducible factor beta) (HIFβ)، لينتقل مُعَقَّدُ HIFβ-HIFα إلى النواة ويعمل كعامل نسخ، مما يزيد من إنتاج VEGF و PDGFB، و TGFA، والإريثروبويتين، و MMP [35].

من الناحية العلاجية، تُسْتَخْدَم مُثَبِّطَاتُ عامل نمو بطانة الأوعية (VEGF) كخط أول لعلاج سرطان الخلايا الكلوئية رائق الخلايا النقيلي. يُعَدُّ كُلٌّ من السورافينيب (sorafenib) والسُونيتينيب (sunitinib) وبازوبانيب (pazopanib) من مُثَبِّطَاتِ التيروسين كيناز شائعة الاستخدام، حيث تستهدف مستقبلات VEGF وتحصرها. من مُثَبِّطَاتِ التيروسين كيناز الأخرى التي تحاصر مستقبلات VEGF: الأكسيتينيب (axitinib)، وكابوزانتينيب (cabozantinib)، ولينفاتينيب (lenvatinib) [41].

يُعدُّ بيفاسيزوماب (bevacizumab)، وهو ضدٌ وحيدٌ النسيطة يستهدف VEGF مباشرةً، خياراً علاجياً أيضاً لسرطان الخلايا الكلوئية رائق الخلايا النقيلي [35].

بالإضافة إلى ذلك، فإنَّ الأدوية التي تحاصر HIFα من شأنها نظرياً منع هذا المسار، مما يؤدي إلى انخفاض في إنتاج عوامل تكوين الأوعية الدموية (مثل VEGF و PDGF-β) وانخفاض في نمو الورم. تُجرى حالياً دراسات على مضادات HIF2 الانتقائية (مثل PT2399 و PT2385 و PT2977) وتُظهِرُ نتائجاً واعدة في النماذج ما قبل السريرية [35].

4-1-3 - جين *PBRM1*:

يُعد جين *PBRM1* أيضاً جيناً كابحاً للورم، ويلعب دوراً مهماً في إِمراضِيَّة سرطانِ الخليةِ الكلوِيَّةِ رائقِ الخلايا. وهو يُشَفَّرُ بروتيناً يُسمَّى BAF180، وهو وحدة فرعية من مُركَّبِ إعادة تشكيل النيوكليوزوم (nucleosome remodeling complex). ويُعدُّ مُركَّبُ إعادة تشكيل النيوكليوزوم مجموعة مُعقَّدة من البروتينات التي تتحكَّم في التَّعبيرِ عن جيناتٍ مُعيَّنة من خلال الوصولِ إلى الجزء المُكثَّف من الحمض النَّووي. من غير الواضح كيف يعمل BAF180 كبروتين كابح للورم. ومع ذلك، فقد أظهرت عدَّة دراسات أجريت على الحيوانات أنَّه يلعب دوراً في التَّحكُّم في دورة الخلية والشيخوخة الخلويَّة [42].

4-1-4 - جين *BAP-1*:

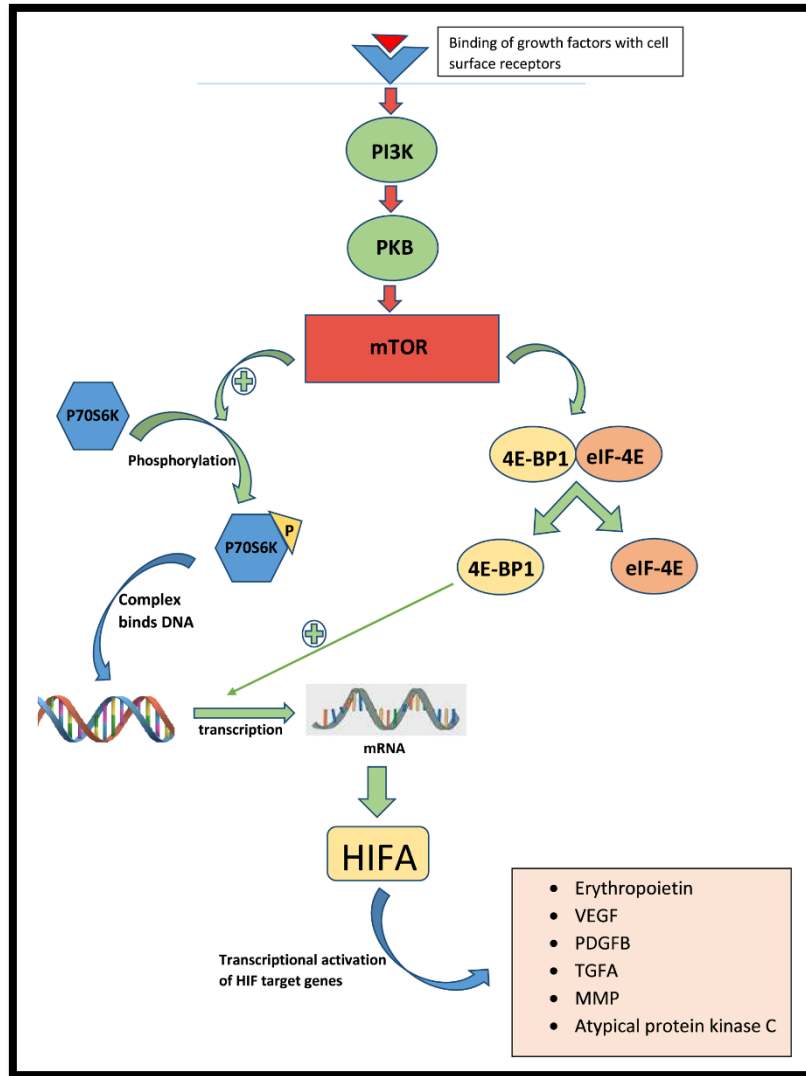
يُعدُّ البروتين-1 المرتبط بـ BRCA1 (BRCA1-associated protein-1) (*BAP-1*) جيناً كابحاً للورم يقع على الذراع القصير للصبغي 3 (3p). يتحوَّر هذا الجين في حوالي 15% من حالات سرطانِ الخليةِ الكلوِيَّةِ رائقِ الخلايا. تميل الأورام التي تملك طفرة في جين *BAP-1* إلى أن تكون أكثر عدوانية، وعادة ما ترتبط بإنذار أسوأ [43].

4-1-5 - مسار mTOR ودوره في RCC:

الهدفُ النديي للراباميسين (mammalian target of rapamycin) (mTOR) هو بروتين كيناز يُشَفَّرُ جين *MTOR*. يلعب دوراً مهماً في تنظيم دورة الخلية، وكان هدفاً علاجياً ذا أهمية في عددٍ من أنواع السرطان الأخرى أيضاً. يبدأ مسار mTOR-PI3K بربط عددٍ من عوامل النمو بسطح الخلية، ممَّا يؤدي إلى تنشيط بروتين فوسفاتيديلنوسيتول-3-كيناز (phosphatidylinositol-3-kinase) (PI3K) (الشكل 3). يُنَشَّطُ PI3K بدوره mTOR، مُكوِّناً معقَّدين هما (mTORC1 و mTORC2)، ممَّا يؤدي إلى فسفرة P70S6K و 4E-BP1/eIF4E. ينتقل بروتين P70S6K المُفسَّرُ إلى النواة ويبدأ عملية نسخ mRNA المُرمَّز لبروتين HIF1A، والذي، كما ذُكِرَ سابقاً، لديه القدرة على زيادة إنتاج

البروتينات المؤيدة للأوعية الدموية مثل VEGF و PDGF- β و TGF β [35]. كما تؤثر فسفرة 4E-BP1 في تأثيرات إشارات Akt المسببة للسرطان على ترجمة mRNA ونمو الخلايا وتطور الورم [44].

يُعد كل من إيفيروليموس (everolimus) وتيمسسيروليموس (temsirolimus) مُثبطات mTOR المعتمدة لعلاج سرطان الخلية الكلوية رائق الخلايا النقيلي [45]. بالإضافة إلى ذلك، تمت الموافقة على الجمع بين لينفاتينيب (مُثبط مُستقبل VEGF) وإيفيروليموس (مُثبط mTOR) لعلاج سرطان الخلية الكلوية النقيلي في الخط الثاني والخطوط اللاحقة [46].



الشكل (3): مسار PI3K-mTOR ودوره في إيمراضية سرطان الخلية الكلوية [35]

4-1-6- دور الجهاز المناعي في سرطان الخلية الكلوئية (RCC):

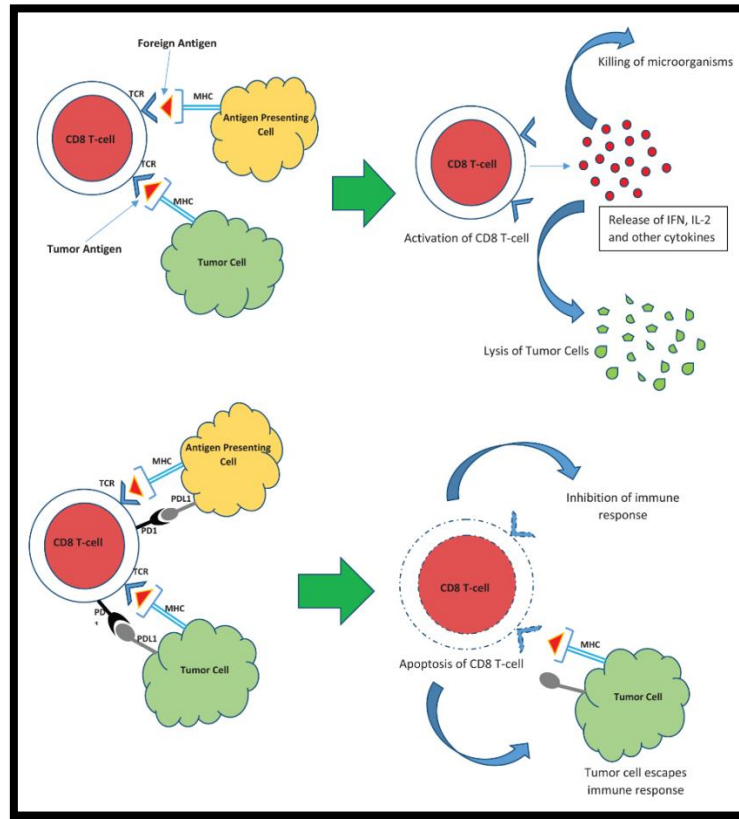
يلعب المكون السام للخلايا (cytotoxic) في الجهاز المناعي دوراً حيوياً في التعرف على أنواع مختلفة من السرطان، بما في ذلك سرطان الخلية الكلوئية (RCC)، ورفضها لاحقاً. وللأسف، لا يكون هذا الجهاز الفطري كافياً دائماً لمهاجمة السرطان والقضاء عليه. وللتغلب على الاستجابة المناعية، تنتج الخلايا السرطانية بروتينات معينة على سطحها، تساعد على محاربة الخلايا التائية السامة عبر مسارات محددة. ومن بين هذه المسارات مسار الموت المبرمج-1 (programmed death-1) (PD-1) [35].

في الظروف العادية، يصمم الجهاز المناعي السام للخلايا للتعرف على "المستضدات الغريبة" الموجودة على سطح الخلايا السرطانية. ومن المفترض أن يؤدي هذا إلى تنشيط الخلايا التائية السامة للخلايا، مما يؤدي إلى إطلاق السيتوكينات مثل الإنترفيرونات، وإنترلوكين-2، وعامل نخر الورم. وهذه السيتوكينات مسؤولة بشكل مباشر عن موت الخلايا السرطانية. من الناحية العلاجية، استخدم كل من الإنترفيرون ألفا وإنترلوكين-2 تاريخياً لعلاج سرطان الخلية الكلوئية رائق الخلايا، على الرغم من تراجع استخدامهما مع ظهور بدائل فعالة وأفضل تحملاً [45]. يُعد ارتشاح الخلايا التائية المناعية سمة شائعة لسرطانات الخلية الكلوئية رقيقة الخلايا، ويمثل هدفاً مهماً للعلاج بمثبطات نقاط التفتيش المناعي (ICIs) (immune checkpoint inhibitors) [45].

4-1-7- مسار مستقبل الموت المبرمج-1:

مستقبل PD-1 هو بروتين غشائي خلوي موجود على سطح الخلايا التائية السامة للخلايا (خلايا CD8 التائية). البروتينات التي تنشط PD-1 هي أيضاً بروتينات سطحية خلوية تسمى ربيطة الموت المبرمج-1 (programmed death lidand-1) (PD-L1) وربطة الموت المبرمج-2 (programmed death lidand-2) (PD-L2). توجد PD-L1 على سطح الخلايا المقدمة

للمُستضدّ وبعض الخلايا الخبيثة، بما في ذلك خلايا سرطان الخلايا الكلوية (RCC). تتمثل الوظيفة الرئيسية لـ PD-1، بعد تنشيطه عن طريق الارتباط بـ PD-L1، في تثبيط الجهاز المناعي السام للخلايا عن طريق تحفيز موت الخلايا المبرمج للخلايا التائية السامة للخلايا. يمنع هذا عادةً الاستجابة المناعية الذاتية غير المنضبطة وغير المراقبة عند تعرّض الجسم لمستضدّ غريب (مثل الفيروسات أو الجراثيم). وبالتالي، يُعدّ PD-1 بروتيناً "مضاداً للمناعة"، حيث يُثبّط تحفيزه الجهاز المناعي ويُقلّل عدد الخلايا التائية السامة للخلايا التي تُهاجم المُستضدات الغريبة والخلايا السرطانية (الشكل 4) [35].



الشكل (4): مسار مُستقبل الموت المبرمج-1 (PD-1) [35]

عادةً ما يؤدي التعرّف على مستضدات الأورام أو الأجسام الغريبة إلى تنشيط الخلايا التائية CD8، مما يؤدي إلى قتل الفيروسات أو الجراثيم أو تحلل خلايا الأورام. مُستقبل الموت المبرمج-1 (PD-1) هو بروتين غشائي خلوي موجود على سطح الخلايا التائية CD8، والذي يؤدي، عند تفاعله مع PD-L1 و PD-L2 على سطح خلايا الأورام، إلى تثبيط الاستجابة المناعية السامة للخلايا، ممّا يؤدي إلى

هروب الورم [35]

يُعبّر عددٌ من أنواع السرطان، بما في ذلك سرطان الخلية الكبدية رائق الخلايا، عن ربيطة الموت المبرمج-1 (PD-L1) على سطحها. يسمح التعبير عن PD-L1 لهذه السرطانات بالهروب من الاستجابة المناعية السامة للخلايا عن طريق تحفيز موت الخلايا اللمفاوية التائية السامة للخلايا. وقد أدى هذا الاكتشاف إلى تطوير أضداد تستهدف وتثبط مستقبل الموت المبرمج-1 (PD-1) وربطة الموت المبرمج-1 (PD-L1). الأضداد المثبطة لـ PD-1 المتاحة حالياً هي نيفولوماب (nivolumab) وبمبروليزوماب (pembrolizumab). وقد اعتُمد نيفولوماب حالياً لعلاج RCC رائق الخلايا النقيلي في الخط الثاني من العلاج [47].

البروتين 4 المرتبط باللمفاويات التائية السامة للخلايا (cytotoxic t-lymphocyte associated protein 4) (CTLA-4) هو مستقبل بروتيني موجود على سطح الخلايا اللمفاوية التائية السامة للخلايا، وتتمثل وظيفته الأساسية في تثبيط الجهاز المناعي (على غرار مسار PD-1 (PD-L1) ولكن بآلية مختلفة. وقد اعتمدت مشاركة مُثبِّط لهذا المستقبل يُسمى إيبيليموماب (ipilimumab) مع مُثبِّطات (PD-1-PD-L1) (نيفولوماب) لعلاج RCC رائق الخلايا النقيلي [45].

OX-40 هو بروتين آخر "مقوٍ للالتهاب" موجود على سطح الخلايا اللمفاوية التائية السامة للخلايا. يؤدي تحفيز هذا المستقبل إلى تنشيط الجهاز المناعي (على غرار ما يُلاحظ مع تثبيط مسار PD-1-PD-L1). ويجري حالياً البحث عن مقلدات OX-40 بالمشاركة مع مُثبِّطات PD-1 لعلاج سرطان الخلية الكبدية النقيلي [35].

الفصل الثاني: التظاهر السريري، والتشخيص، وتحديد المرحلة

1-2- التظاهر السريري:

يمكن أن يتظاهر مرضى سرطان الخلية الكلوية (RCC) بمجموعة من الأعراض. لسوء الحظ، فإن عدداً من المرضى لا تظهر عليهم أعراض حتى يصل المرض إلى مراحل متقدمة. يُشخص معظم المرضى بمرض موضعي (المرحلة الأولى أو الثانية) يمكن علاجه جراحياً. ومع ذلك، قد يعاني 20-30% من المرضى الذين يخضعون للاستئصال الجراحي من نكس وتطور النقائل^[7]. فضلاً عن ذلك، فإن قرابة 25% من مرضى RCC يعانون من مرض متقدم موضعياً أو نقلياً عند التشخيص^[8].

1-2-1 - الأعراض والعلامات:

يمكن أن يتظاهر المرضى المصابون بمرض موضعي بمجموعة واسعة من الأعراض و/أو الاضطرابات المخبرية، أو قد يتم تشخيصهم بالصدفة. يُكتشف أكثر من 50% من حالات سرطان الخلية الكلوية (RCC) عن طريق الصدفة. وقد ازداد الكشف العشوائي عن الكتل الكلوية ازدياداً ملحوظاً بعد إجراء التصوير الروتيني لمختلف الاضطرابات الطبية^[48]. قد تكون الكتلة الكلوية كيسية كلوية بسيطة لا تتطلب أي علاج أو متابعة. ومع ذلك، تكون بعض الكتل آفات كلوية حميدة، مثل الورم المنتبج (oncocytoma) أو الورم الشحمي العضلي الوعائي (angiomyolipoma)، أو كتلاً خبيثة تتطلب تدخلات^[49].

يُشخص 30% فقط من مرضى سرطان الخلية الكلوية بناءً على الأعراض. عادةً لا تُسبب الكتل الصغيرة أعراضاً. لذلك، يبقى عدد من المرضى بدون أعراض لفترة طويلة، ويصاب ما يصل إلى 20-

30% منهم بنقائل عند التشخيص. لا تُعدُّ الأعراض الثلاثية الكلاسيكية المتمثلة في ألم الخصرة، والبيبة الدموية، والكتلة البطنية أعراضاً شائعة لسرطان الخلية الكلوية، وتُلاحظ في 4-17% من الحالات. بالإضافة إلى ذلك، قد يعاني المرضى من ألم في البطن، وحمى، وبيبة دموية، وفقدان الوزن، وإرهاق ناتج عن فقر الدم، أو أعراض ثانوية ناجمة عن انتشار نقيلي مثل آلام العظام والسعال [49].

في جميع مراحله، قد يُنتج سرطان الخلية الكلوية نواتج شبة هرمونية (pseudo-hormonal) أو شبة سايتوكينية (pseudo-cytokine) نشطة بيولوجياً، مما يؤدي إلى متلازمات سريرية نظير ورمية مثل ارتفاع ضغط الدم، وفقر الدم، والهزال، وفقدان الوزن، والحمى، وكثرة كريات الدم الحمراء، ونقص سكر الدم، وفرط كالسيوم الدم، واضطرابات وظائف الكبد، والاعتلال العصبي دون أي ارتباط بالنقائل [50].

على الرغم من أن الفحص السريري له دور محدود في تشخيص سرطان الخلية الكلوية، إلا أن بعض العلامات قد تكون مهمة مثل كتلة البطن، وضخامة العقد اللمفاوية المحيطة، ووذمة الأطراف السفلية، ودوالي الخصية الناتجة عن الخثار الكلوي أو إصابة الوريد الأجوف السفلي [51].

1-2-2- الاستقصاءات المخبرية:

يُعدُّ تقييم وظائف الكلية لدى مريض سرطان الخلية الكلوية (RCC) أمراً بالغ الأهمية، لأن العلاج عادةً ما يتضمن فقداناً كلياً أو جزئياً للكلية. بالإضافة إلى ذلك، قد تتطلب الأورام متعددة البؤر استئصالاً للكليتين. لذلك، يجب مراقبة وظائف الكلية عند التشخيص زيارات المتابعة [52].

كما يتطلب تقييم الآثار الجهازية لسرطان الخلية الكلوية تقييم تعداد الدم الكامل، واختبارات وظائف الكبد، وتحليل البول، ونازعة هيدروجين اللاكتات، والكالسيوم، والفوسفاتاز القلوية [49]. يجب إجراء اختبارات وظائف الغدة الدرقية خاصةً للمرضى الذين سيخضعون للعلاج بمثبطات التيروسين كيناز (TKIs) [53].

2-2- التقييم التشخيصي:

يجب أن يخضع المرضى الذين يعانون من بيلة دموية غير مفسرة أو أعراض أو علامات تشير إلى احتمالية الإصابة بسرطان الخلية الكلوية (RCC) لتقييم تصويري للكشف عن وجود كتلة كلوية. بالإضافة إلى ذلك، أصبح التشخيص العرضي لسرطان الخلية الكلوية أكثر شيوعاً بسبب الاستخدام المتكرر للتصوير المقطعي المحوسب (CT) (computed tomography) و/أو الأمواج فوق الصوتية لتقييم مشكلات غير مرتبطة [48].

2-2-1- التصوير المقطعي المحوسب (CT) أو الأمواج فوق الصوتية:

الفحص الأولي المعتاد هو التصوير المقطعي المحوسب (CT) للبطن (الشكل 5)، أو في بعض الأحيان الأمواج فوق الصوتية للبطن.



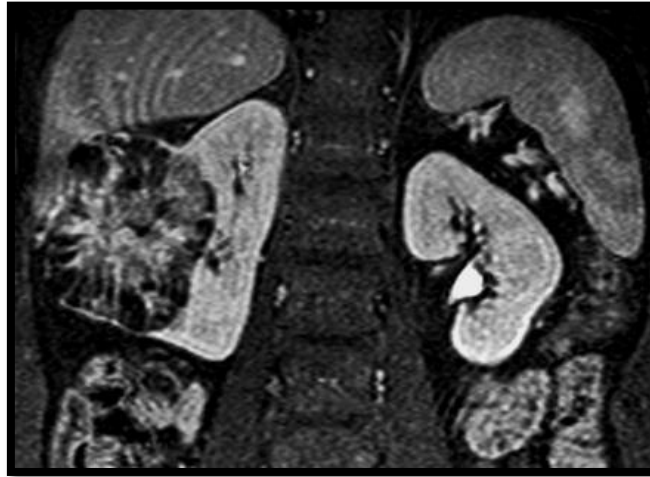
الشكل (5): تصوير مقطعي مُحوسَب لـ RCC كبير في الكلية اليسرى مع نخر مركزي [48]

على الرغم من أن الأمواج فوق الصوتية أقل حساسية من CT في الكشف عن كتلة كلوية، إلا أنها مفيدة في التمييز بين الكيسة البسيطة الحميدة والكيسة المختلطة أو الورم الصلب. هناك ثلاثة معايير رئيسية تسمح بالتفريق بين الكيسة البسيطة والورم أو الخراج باستخدام الأمواج فوق الصوتية:

- الكيسة دائرية ومحددة بوضوح بجدرانٍ ملساءٍ.
 - لا توجد أصداً داخل الكيسة (غير صدىية) (anechoic).
 - وجود صدى قوي للجدار الخلفي، ممّا يُشير إلى انتقالٍ جيّد للإشارة عبر الكيسة.
- إذا توافقت جميع هذه المعايير، فلا حاجة لمزيد من التقييم لأنّ احتمالية الورم الخبيث ضئيلة جداً. أمّا إذا لم تُستوفى معايير الكيسة البسيطة، فيجب إجراء CT مع الحقن.

2-2-2- التصوير بالرنين المغناطيسي:

قد يكون التصوير بالرنين المغناطيسي (magnetic resonance imaging) (MRI) مفيداً عندما تكون نتائج الأمواج فوق الصوتية و/أو CT غير حاسمة، أو إذا تعذر استخدام المادة الظليلة. يمكن أن يساعد MRI مع الحقن بالغادولينيوم في التمييز بين RCC الخليمي أو رائق الخلايا والأورام الكلوية الصلبة الأخرى (الحميدة والخبيثة) (الشكل 6) [54].



الشكل (6): تصوير بالرنين المغناطيسي بمقطع جبهى يُظهر RCC رائق الخلايا [54]

3-2- التشخيص النسيجي:

في معظم حالات المرض الموضعي، يُستخدَم استئصال الكلية التامة أو استئصال الكلية الجزئي للحصول على عينة نسيجية لتشخيص سرطان الخلية الكلوية. لا تُستخدَم عادةً خزعات الإبرة قبل الجراحة لآفات الكلية القابلة للاستئصال نظراً إلى انخفاض نوعيتها والمخاوف بشأن انتشار الورم في البريتوان [48].

على الرغم من أن الكتل الكلوية الصلبة التي يقل حجمها عن 3 سم كانت تُعد أوراماً غدية حميدة، إلا أن التمييز بناءً على الحجم لم يعد يُستخدَم، لأنَّ حتى الأورام الصغيرة غالباً ما تُمثل سرطانات ستنمو مع مرور الوقت. تتطلب معظم الكتل الكلوية الصلبة تشخيصاً نسيجياً. وقد يكون "الانتظار بحذر" مناسباً للمرضى الذين يعانون من أمراض مرافقة خطيرة [48].

بالنسبة للمرضى الذين يعانون من مرضٍ نقيي والذين يُخطَّط لتأجيل أو تجنب استئصال الكلية الاختزالي (cytoreductive nephrectomy)، يُفضَّل أخذ خزعة من النقيية بدلاً من الورم البدئي لتأكيد التشخيص [48].

بالإضافة إلى تأكيد التشخيص، يُوفَّر الفحص النسيجي معلوماتٍ مهمة حول النوع النسيجي لسرطان الكلية (رائق الخلايا، الحليمي، وغيرها)، وهو عامل حاسم في تحديد الإنذار والعلاج. على الرغم من أن دور الخزعة عبر الجلد محدود، إلا أنها قد تكون مفيدة في حالات الكتل الكلوية الصغيرة المشبوهة بأنها نقائل من أورام أخرى، أو لمفوما، أو خمجٍ بؤري. يمكن استخدام الخزعة أيضاً لتأكيد تشخيص RCC في المرضى غير المؤهلين للجراحة، حيث يمكن تأكيد التشخيص عبر خزعة الورم البدئي أو النقائل [55].

4-2- دراسات تحديد المرحلة:

4-2-1- التصوير المقطعي المحوسب للبطن:

يُحدّد مدى الإصابة الموضعية والنّاحية بشكلٍ أساسيٍّ بواسطة التصوير المقطعي المحوسب (CT) للبطن، وهو دقيقٌ للغاية في تحديد مرحلة سرطان الخلية الكلوية (RCC). على سبيل المثال، في دراسةٍ راجعةٍ أُجريت على 100 حالة RCC، قورنت نتائج CT قبل الجراحة بالنتائج التي تمّ الحصول عليها أثناء الجراحة [56]. وتمّ التّوصّل إلى النتائج التّالية:

- للكشف عن غزو الوريد الكلوي، كانت حساسية CT 78% والنوعية 96%.
- للكشف عن النقائل إلى العقد اللمفاوية، كانت حساسية CT 83% والنوعية 88%.
- للكشف عن غزو محيط الكلية، كانت حساسية CT 46% فقط، لكنّ النوعية 98%.
- للكشف عن غزو الأعضاء المجاورة، كانت نوعية CT 100%.

تعتمد حساسية ونوعية CT في الكشف عن نقائل العقد اللمفاوية على معيار الحجم المُستخدَم لتحديد العقد المُشْتَبَه بها. تُشير بعض البيانات على الأقل إلى أنّ حوالي 50% من المرضى الذين يعانون من ضخامة في العقد اللمفاوية يتراوح حجمها بين 1 و 2 سم، وفقاً للتصوير الشعاعي، لا يعانون من نقائل [57].

قد تؤدي محدودية التصوير للكشف عن غزو الوريد الكلوي أو المنطقة المحيطة بالكلية إلى ارتفاع مرحلة الورم (upstaging) لدى المرضى الذين يخضعون لاستئصال الكلية. في دراسةٍ شملت 1448 مريضاً يعانون من آفات سريرية من المرحلة T1، تمّ ترفيع مستوى الورم لدى 9% من المرضى إلى مرحلة T3a الباثولوجية [58]. كان معدّل البقايا الخالية من النكس لمدة ثلاث سنوات لدى المرضى المصابين بالمرض T3a الباثولوجي أقلّ مقارنةً بالمرضى المصابين بالمرض T1 الباثولوجي (76% مقابل 93%) [58].

4-2-2- دراسات تصويرية أخرى:

تشمل دراسات التصوير الأخرى التي قد تكون مفيدة لتقييم النقائل البعيدة مسح العظام، والتصوير المقطعي المحوسب للصدر، وMRI، والتصوير المقطعي بالإصدار البوزيتروني (positron emission tomography) (PET):

- **مسح العظام:** يُنصح بإجراء مسح العظام فقط للمرضى الذين يعانون من آلام في العظام و/أو ارتفاع في مستوى الفوسفاتاز القلوية في المصل. في إحدى الدراسات، على سبيل المثال، كان لدى أقل من 5% من هؤلاء المرضى نقائل عظمية خفية [59]. قد يُعطي مسح العظام نتائج سلبية خاطئة لأن نقائل العظام غالباً ما تكون نقائل حالة للعظم (osteolytic) وليست نقائل بانية للعظم (osteoblastic) [57].
- **التصوير المقطعي المحوسب (CT) للصدر:** يُعد CT الصدر مفيداً لتقييم وجود نقائل في العقد اللمفاوية الرئوية أو المنصفية. كبديل، قد يُعرض على المرضى الذين يعانون من كتلة صغيرة في الكلية تصوير الصدر بالأشعة السينية [57].
- **التصوير بالرنين المغناطيسي (MRI):** يُعد MRI باستخدام الغادولينيوم أفضل من CT لتقييم الوريد الأجوف السفلي عند الاشتباه في إصابة بالورم [57].
- **التصوير المقطعي بالإصدار البوزيتروني (PET):** يتميز PET بحساسية ونوعية عاليتين للآفة البدئية. على الرغم من أن PET باستخدام الفلوروديوكسي غلوكوز قد يكون أكثر حساسية من المسح بالنكليوتيدات المشعة للكشف عن نقائل العظام، إلا أنه مكلف واستخدامه محدود في تحديد المرحلة الروتينية [57].
- يمكن استخدام الزركونيوم-89، وهو نظير مشع يُستخدم في PET، مع جبرنتوكسيماب (girentuximab)، وهو ضد أحادي النسيلة هجين يستهدف أنزيم أنهيدراز الكربونيك 9، وهو مستضد ورمي يُعبّر عنه بكثرة في سرطان الخلية الكبدية رائق الخلايا. تُشير الدراسات إلى أن

تصوير PET باستخدام جيرنتوكسيماب-الزركونيوم-89 آمن، ويمكنه تشخيص مرضى سرطان الخلية الكلوية رائق الخلايا الموضعي بدقة (بحساسية 86% ونوعية 87%) [60]. ولا يزال استخدام هذه الدراسة التصويرية لتشخيص سرطان الخلية الكلوية وتحديد مراحل قيد البحث.

5-2- نظام TNM لتحديد المرحلة:

يستخدم نظام TNM (الورم-Tumor، العقد اللمفاوية-Node، النقائل-Metastasis) الصادر عام 2017 لتحديد مراحل جميع الأنواع النسيجية لسرطان الخلية الكلوية، وهو معتمد من اللجنة الأمريكية المشتركة للسرطان (American Joint Committee on Cancer) (AJCC) والاتحاد الدولي لمكافحة السرطان (International Union for Cancer Control) (UICC) [61]. يعتمد هذا النظام على الانتشار التشريحي للمرض لتحديد مجموعات المرحلة الإنذارية.

في نظام تحديد المرحلة هذا، تُصنف الأورام التي تقتصر على الكلية إلى T1 أو T2 بناءً على حجمها. تمتد أورام T3 إلى الوريد الكلوي أو الأنسجة المحيطة بالكلية، ولكن لا تتجاوز لفافة جيروتا (Gerota)، بينما تمتد أورام T4 إلى ما وراء لفافة جيروتا، بما في ذلك امتدادها المباشر إلى الغدة الكظرية في نفس الجانب. تُصنف النقائل العقدية والبعيدة ببساطة على أنها غائبة أو موجودة (الجدول 1) و(الجدول 2) [61].

الجدول (1): النسخة الثامنة من نظام TNM لسرطان الكلية (AJCC) (UICC) [61]

الورم البدئي (T)	
Tx	لا يمكن تقييم الورم البدئي
T0	لا يوجد دليل على ورم بدئي
T1	القطر الأعظمي للورم ≥ 7 سم، ويقتصر على الكلية
T1a	القطر الأعظمي للورم ≥ 4 سم، ويقتصر على الكلية
T1b	القطر الأعظمي للورم < 4 سم ولكن ≥ 7 سم، ويقتصر على الكلية
T2	القطر الأعظمي للورم < 7 سم، ويقتصر على الكلية
T2a	القطر الأعظمي للورم < 7 سم ولكن ≥ 10 سم، ويقتصر على الكلية
T2b	القطر الأعظمي للورم < 10 سم، ويقتصر على الكلية
T3	يمتد الورم إلى الأوردة الرئيسية أو الأنسجة المحيطة بالكلية، ولكن ليس إلى الغدة الكظرية الموجودة على نفس الجانب ولا يتجاوز لفافة جيروتا
T3a	يمتد الورم إلى الوريد الكلوي أو فروع القطعية، أو يغزو البنى الحوضية، أو يغزو الجيوب الشحمية الكلوية و/أو المحيطة بالكلية ولكن لا يتجاوز لفافة جيروتا
T3b	يمتد الورم إلى الوريد الأجوف السفلي تحت مستوى الحجاب الحاجز
T3c	يمتد الورم إلى الوريد الأجوف السفلي فوق مستوى الحجاب الحاجز أو يغزو جدار الوريد الأجوف السفلي
T4	يغزو الورم ما وراء لفافة جيروتا (بما في ذلك الامتداد إلى الغدة الكظرية على نفس الجانب)
العقد اللمفاوية الناحية (N)	
Nx	لا يمكن تقييم العقد اللمفاوية الناحية
N0	لا نقائل إلى العقد اللمفاوية الناحية

N1	نقائل إلى عقدة (عقد) لمفاوية ناحية
النقائل البعيدة (M)	
M0	لا يوجد نقائل بعيدة
M1	يوجد نقائل بعيدة

الجدول (2): تحديد مجموعات المرحلة الإنذارية لسرطان الكلية (AJCC) (UICC) [61]

عندما يكون T	N و	M و	تكون المرحلة:
T1	N0	M0	I
T1	N1	M0	III
T2	N0	M0	II
T2	N1	M0	III
T3	N0, Nx	M0	III
T3	N1	M0	III
T4	أي N	M0	IV
أي T	أي N	M1	IV

الفصل الثالث: علاج سرطان الخلية الكلوية الموضعي

1-3-3 دور العلاج الجراحي:

1-3-3-1 الأورام T1 (7 سم أو أصغر):

يُعدُّ استئصال الكلية الجزئي (partial nephrectomy) (PN) الخيار الأمثل في الأورام المحصورة في الكلية التي يبلغ قطرها 7 سم أو أصغر. تستند هذه التوصية إلى مراجعة منهجية لدراسات رجعية متعددة وتجربة عشوائية مُحكمة تقدمية قارنت استئصال الكلية الجزئي (radical nephrectomy) (RN) مع استئصال الكلية الجزئي (PN) في أورام كلوية مُفردة تقلُّ عن 5 سم أي من المرحلة T1a-bN0M0 مع وظيفة طبيعية في الكلية المقابلة، والتي أظهرت أنَّ استئصال الكلية الجزئي (PN) يترافق بحفاظ أفضل بكثير على وظائف الكلية [62].

يمكن إجراء استئصال الكلية الجزئي (PN) من خلال مقاربات مفتوحة، أو تنظيرية، أو تنظيرية بمساعدة الروبوت. يُنصح باستئصال الكلية الجزئي (PN) التقليدي أو التنظيري بمساعدة الروبوت إذا لم يكن استئصال الكلية التنظيري ممكناً من الناحية التقنية. تُعدُّ استراتيجيات الحفاظ على النيفرون (nephron-sparing strategy)، بما في ذلك استئصال الكلية الجزئي، هي معيار الرعاية للمرضى الذين يعانون من ضعف وظائف الكلية، أو ورم مفرد في كلية واحدة أو في الكليتين، دون وجود قيود على حجم الورم. يُنصح بإجراء خزعة من كتلة الكلية قبل الجراحة للأورام السريرية من الحجم T1a، حيث إنَّ ما يصل إلى 30% منها تكون حميدة وقد لا تتطلب تدخلاً جراحياً. ومع ذلك، لم يتمَّ التوصل إلى إجماع واضح بشأن هذا الموضوع [6].

يُعدُّ الاستئصال بالتردد الراديوي (radiofrequency ablation) (RFA)، والعلاج الشعاعيّ التّجسيميّ (stereotactic body radiotherapy) (SBRT)، والاستئصال بالموجات الدّقيقة (microwave ablation)، والاستئصال بالتبريد (cryoablation) (CA) خياراتٍ غيرٍ جراحيةٍ، خاصّةً لدى المرضى الذين يعانون من أورامٍ قشريّةٍ صغيرةٍ. قد تكون هذه الخيارات مناسبةً بشكلٍ خاصٍ للمرضى الذين يعانون من ضعفٍ في الصّحة، أو يُمثّلون خطراً جراحياً عالياً، أو يعانون من كليةٍ واحدةٍ، أو ضعفٍ في وظائف الكلية، أو سرطان الخلية الكلىة الوراثي، أو أورامٍ متعدّدةٍ في كلا الجانبين، أو يرفضون الجراحة. يُنصَحُ بإجراء خزعةٍ ما قبل التّدخل لتأكيدُ الخباثة والتّوَعُّ الفرعي في هذه الحالة^[63]. تُشيرُ المراجعاتُ المنهجيةُ إلى أنّ معدّلَ البقاء طويل الأمدٍ مع الاستئصال بالتردد الراديوي (RFA) يساوي معدّلَ البقاء في حالة استئصال الكلية الجزئي (PN)، مع معدّلٍ نقائلٍ مُنخفضٍ ولكن معدّلٍ نكسٍ موضعيٍّ أعلى قليلاً مقارنةً باستئصال الكلية الجزئي (PN) والاستئصال بالتبريد (CA)^[6]. تمنعُ جودة الأدلّة المُتاحَة التّوصّل إلى استنتاجاتٍ قاطعةٍ بشأنِ المراضة والنّتائج الورميّة للاستئصال بالتردد الراديوي (RFA) والاستئصال بالتبريد (CA). تدعمُ البياناتُ المُستمدّةُ من التّحليلاتِ النّلوّية، بالإضافة إلى الدراساتِ التّقدميّة والرّجعيّة، فعاليّة وسلامة العلاج الشعاعيّ التّجسيميّ (SBRT)، بما في ذلك النّتائج الإيجابيّة طويلة المدى. هناك حاجةٌ إلى مزيدٍ من التّجارب العشوائيّة لتحديد فعاليّته. ولا يمكنُ التّوصيّةُ بشدّةٍ بالعلاج الشعاعيّ التّجسيميّ (SBRT) بدونِ هذه البيانات^[6].

يعدُّ التّرصّد النّشط (active surveillance) خياراً لمن يعانون من قصرِ العمرِ المُتوقّع وللمرضى الذين يعانون من كتلٍ كلويّةٍ صغيرةٍ (4 سم أو أصغر). في الواقع، معدّلُ نمو أورامِ الكلية مُنخفضٌ في مُعظمِ الحالاتِ (بالمُتوسّط 3 مم/سنة) ويُبلّغُ عن تطوّر المرض إلى مرضٍ نقيليٍّ في 1-2% من المرضى. وفي جميعِ الحالات، يجبُ مناقشةُ المخاطرِ والفوائدِ مع المريض^[6].

1-3-2 - الأورام T2 (أكبر من 7 سم):

يُعدُّ استئصال الكلية الجذري (RN) طفيف التوغل (minimally invasive) الخيار الأمثل. ومن المرجح أن تُسفر المقاربات الأخرى عن نتائج ورميةٍ مُماثلة [6].

1-3-3 - RCC المتقدم موضعياً (T3 و T4):

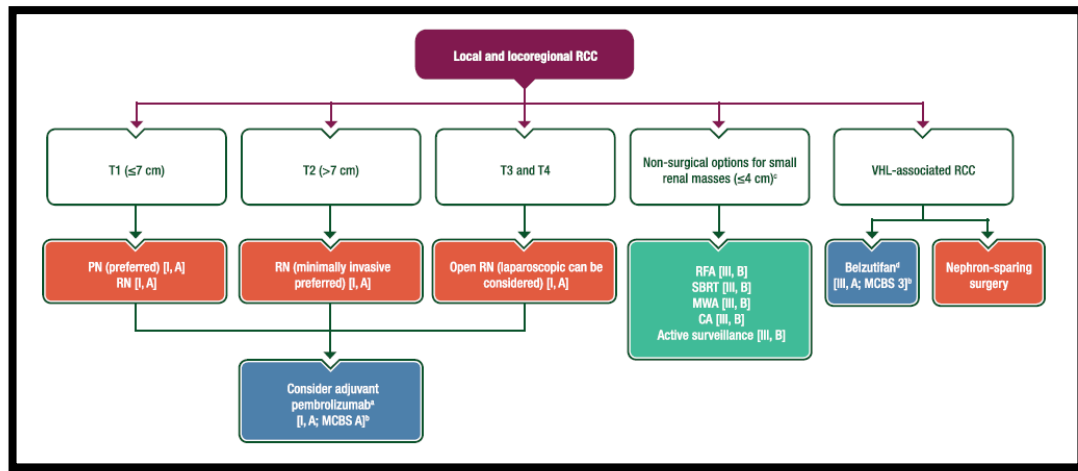
لا يزال استئصال الكلية الجذري (RN) المفتوح هو الخيار الأمثل لعلاج الأورام T3 و T4 المُعقَّدة، على الرغم من إمكانية استخدام الطرائق الروبوتية والتنظيرية. لا يُنصح باستئصال الكظر أو تجريف العقد اللمفاوية روتينياً عندما لا يُظهر التصوير المقطعي المحوسب للبطن والاستكشاف أثناء الجراحة أي دليل على غزو الغدة الكظرية أو العقد اللمفاوية [64].

تستند الأدلة المتعلقة بتدبير خثرة الورم الوريدية إلى دراساتٍ بأثر رجعي. يُعدُّ استئصال الخثرات الوريدية تحدياً ويرتبط بارتفاع خطر حدوث اختلاطات. ينبغي التفكير في التدخل الجراحي، ولكن المقاربة الأكثر فعالية لا تزال غير مؤكَّدة، وتعتمد النتائج على مستوى خثرة الورم. لا يوجد دور محدد للعلاجات المساعدة قبل الجراحة (neoadjuvant) [6].

1-3-4 - اعتبارات خاصة لـ RCC المرتبط بمرض VHL:

مرض فون هيل-ليندو (VHL)، كما ذُكر سابقاً، هو اضطرابٌ وراثي نادر، بوراثية جسيمة سائدة ناتجة عن تغيرات مُمرضة في جين VHL. يُصاب حوالي 70% من مرضى VHL بسرطان الخلية الكلوية (RCC) خلال حياتهم [40]. اعتمدت المقاربات التاريخية لعلاج RCC في هذه الفئة من المرضى في الغالب على الأساليب الجراحية (surgical) أو الاستئصالية (ablation). ومع ذلك، نظراً إلى احتمالية إصابة مرضى VHL بسرطانات خلية كلوية متعددة، فإن هذا غالباً ما يتطلب إجراءات متعددة [6].

بيلزوتيفان (belzutifan) هو مُثَبِّطٌ جَدِيدٌ للعاملِ المُحَفِّزِ بِنَقْصِ الأكسجين ألفا (HIF-1α). وقد أجرت تجربةً حديثةً من المرحلة الثانية، مفتوحة التسمية، لمجموعة واحدة، شملت 61 مريضاً، دراسةً على بيلزوتيفان في سرطان الخلية الكلوية المرتبط بمرض VHL [65]. بلغ معدّل الاستجابة الموضوعيّة (ORR) 64%، وكان هناك انخفاضٌ في الحاجة إلى تدخّلٍ لاحقٍ. يبدو أنّ بيلزوتيفان جيّد التّحمّل، وينبغي التّوصيةُ به للمرضى الذين لا يحتاجون إلى جراحةٍ فوريّةٍ [65].



الشكل (7): خوارزمية علاج RCC الموضعي أو الموضعي النّاحي [6]

2-3- العلاج المُساعدُ في RCC رائق الخلايا:

2-3-1 - بيمبروليزوماب:

في دراسةٍ مزدوجة التّعمية، مُحكّمة بالسّوابع، من المرحلة الثالثة (KEYNOTE-564)، وُزِعَ 994 مريضاً مصابين بسرطان الخلية الكلويّة رائق الخلايا المُؤكّد نسيجيّاً، والذين عولجوا باستئصال الكلية، عشوائيّاً إمّا لتلقّي بيمبروليزوماب بجرعة 200 مغ كلّ ثلاثة أسابيعٍ لمدّةٍ تصل إلى عامٍ واحدٍ (17 دورة) أو لتلقّي السّوابع [66]. بدأ المرضى العلاج المُساعد في غضون 12 أسبوعاً من استئصال الكلية. تمّ تعريفُ خطرِ نكسِ المرضِ وفقاً للجدول (3).

الجدول (3): تصنيف KEYNOTE-564 لخطر النكس في RCC الخاضع للجراحة [66]

التوصيف	التصنيف
- الأورام T2 الباثولوجية من الدرجة 4 أو ذات مظاهر ساركومية. - أو - الأورام T3 الباثولوجية من أي درجة، وسلبية العقد اللمفاوية.	متوسط إلى مرتفع الخطورة
- الأورام T4 الباثولوجية من أي درجة، وسلبية العقد اللمفاوية. أو - الأورام من أي T باثولوجية، وأي درجة، إيجابية العقد اللمفاوية.	مرتفع الخطورة
استئصال جميع مواقع النقائل القليلة (M1) وعدم وجود دليل على المرض في غضون عام واحد من استئصال الكلية.	نقيي، بدون دليل على المرض

بعد متابعة متوسطة لمدة 30 شهراً، حسنَ بيمبروليزوماب نسبة البقايا الخالية من المرض (disease free survival (DFS) مقارنة بالسُّواغ لجميع مرضى الدراسة (نسبة DFS عند 30 شهراً 75% مقابل 66%) لدى المرضى المصابين بأورام متوسطة إلى مرتفعة الخطورة للنكس. بالنسبة للمجموعة الفرعية المكونة من 76 مريضاً مصابين بأورام مرتفعة الخطورة للنكس، كان متوسط البقايا الخالية من المرض (DFS) لبيمبروليزوماب أعلى مقارنة بالسُّواغ (22 شهر مقابل 11 شهر) [66].

بعد متابعة متوسطة لمدة 57 شهراً، حسنَ استخدام بيمبروليزوماب كعلاج مُساعد أيضاً البقايا الكلية (OS) لدى جميع أفراد الدراسة (OS لأربع سنوات: 91% مقابل 86%). كانت معدلات السمية من الدرجة الثالثة وما فوق أعلى مع بيمبروليزوماب مقارنة بالسُّواغ (32% مقابل 18%)، مع عدم وجود ملقّات سمية جديدة. لم يُلاحظ أيُّ تدهور في جودة الحياة مع بيمبروليزوماب مقارنة بالسُّواغ [66].

بناءً على هذه البيانات، وافقت إدارة الغذاء والدواء الأمريكية (FDA) والوكالة الأوروبية للأدوية (EMA) (European Medicines Agency) على استخدام بيمبروليزوماب كعلاج مُساعد لمرضى

سرطان الخلية الكلوية (RCC) المعرضين لخطر نكسٍ متوسطٍ إلى مرتفعٍ أو خطرٍ مرتفعٍ بعدَ استئصال الكلية أو بعدَ استئصال الكلية مع استئصال الآفات النقيية [6].

2-3-2 - سونيتينيب:

على الرغم من اعتماد إدارة الغذاء والدواء الأمريكية (FDA) لدواء سونيتينيب كعلاجٍ مساعدٍ بناءً على تحسين البقاء الخالية من المرض (DFS) لدى المرضى ذوي الخطورة المرتفعة، إلا أنه لم يُظهر فائدةً في البقاء الكلية (OS) في أي فئة فرعية، ويرتبط بالسُميّة [6]. كما فشلت التجارب السريرية التي تُقيّم أدويةً موجهةً أخرى، مثل سونيتينيب وسورافينيب، وبازوبانيب، وأكسيتينيب، في إثبات فائدةٍ في عدم النكس أو البقاء الكلية في العلاج المساعد. لذلك، لا يُوصى بالاستخدام المساعد لأيٍّ من هذه العوامل لعلاج سرطان الخلية الكلوية (RCC) [6].

في تجربة ASSURE من المرحلة الثالثة، وُزِعَ 1943 مريضَ RCC مُستأصلٍ بالكامل (مع خطورةٍ متوسطةٍ أو مرتفعةٍ للنكس) عشوائياً لتلقّي سونيتينيب أو سورافينيب أو السُّواغ لمدةٍ تصل إلى عامٍ واحدٍ. بعدَ متابعةٍ متوسطةٍ لمدةٍ 5.8 سنوات، أظهرت النتائج ما يلي [67]:

- نتائج مماثلة للبقاء الخالية من المرض (DFS) لكل مجموعةٍ علاجيةٍ (سونيتينيب 5.8 سنوات، السُّواغ 6.6 سنوات، سورافينيب 6.1 سنوات).
- نتائج مماثلة للبقاء الكلية (OS) لكل مجموعةٍ علاجيةٍ. كما شهدت النساء الأكبر سناً زيادةً في معدل الوفيات في تحليل المجموعة الفرعية بعد التجربة.
- لوحظت سميّة أعلى من الدرجة الثالثة وما فوق مع كلٍّ من السونيتينيب والسورافينيب مقارنةً بالسُّواغ (ارتفاع ضغط الدم 17% و 16% مقابل 4%، ومتلازمة اليد والقدم 15% و 33% مقابل 1%، والطفح الجلدي 2% و 15% مقابل أقل من 1%، والتعب 18% و 7% مقابل 3%).

2-3-3 - عوامل أخرى:

لم تظهر العوامل التالية فائدة سريرية واضحة في العلاج المساعد، أو أنها قيد البحث في التجارب السريرية:

- **العلاج المناعي:** في تجارب المرحلة الثالثة، فشل أتيزوليزوماب (atezolizumab) في تحسين البقاء الخالية من المرض (DFS) في العلاج المساعد، وفشل نيفولوماب في تحسين البقاء الخالية من النكس في فترة ما حول الجراحة أو البقاء الخالية من المرض في سياق العلاج المساعد [62].

في تجربة من المرحلة الثالثة (Checkmate 914، الجزء A)، فشلت أيضاً مشاركة نيفولوماب مع إيبيليموماب كعلاج مساعد في تحسين البقاء الخالية من المرض (DFS) لدى جميع عينة الدراسة. ومع ذلك، في تحليل مجموعة فرعية، لوحظت فائدة DFS لدى المرضى الذين يعانون من أورام ذات سمات ساركومية (معدل الخطورة 0.29). لا يزال استخدام نيفولوماب مع إيبيليموماب في سياق العلاج المساعد لهذه المجموعة الفرعية قيد البحث، في انتظار الموافقة التنظيمية و/أو إدراجه في الإرشادات السريرية [6].

- **بازوبانيب (pazopanib):** في تجربة من المرحلة الثالثة (PROTECT) شملت 1538 مريضاً مصابين بـ RCC رائق الخلايا المستأصل بالكامل، لم يُحسن بازوبانيب (بجرعة تبلغ 600 مغ يومياً) من البقاء الخالية من المرض أو البقاء الكلية مقارنة بالسواغ. مع ذلك، تحسنت DFS لدى المرضى الذين تلقوا جرعة أعلى (800 مغ يومياً) (66% مقابل 56%) [68].

- **أكسيتينيب (axitinib):** في دراسة عشوائية مزدوجة التعمية، محكمة بالسواغ، من المرحلة الثالثة (ATLAS)، أجريت على 724 مريضاً مصاباً بسرطان الخلية الكبدية الموضعي بعد استئصال الكلية، فشل أكسيتينيب في إثبات أفضلية DFS في إجمالي عينة الدراسة. لم تكن

بيانات البقايا الكلية دقيقة. كانت السمية من الدرجة الثالثة أو أعلى أكثر شيوعاً في مجموعة أكسيتينيب (61% مقابل 30%) [69].

■ **سورافينيب:** في دراسة من المرحلة الثالثة (SORCE)، أُجريت على 1711 مريضاً مصابين بـ RCC المُستأصل بالكامل، مع خطر متوسط أو مرتفع للنكس، لم يُحسن سورافينيب DFS أو OS، وكانت السمية أعلى مقارنة بالسوغا [70].

■ **جيرنتوكسيماب (girentuximab):** فشلت تجربة أخرى كبيرة من المرحلة الثالثة، باستخدام جيرنتوكسيماب (ضدّ يستهدف أنزيم أنهيدراز الكربونيك التاسع)، في إثبات أي فائدة في البقايا الخالية من المرض أو البقايا الكلية [71].

■ **إيفيروليموس (everolimus):** في تجربة من المرحلة الثالثة (EVEREST) شملت 1545 مريضاً مصابين بـ RCC غير النقيية المُستأصل (بما في ذلك رائق الخلايا وغير رائق الخلايا)، فشل العلاج المُساعد بإيفيروليموس في تحسين البقايا الخالية من النكس أو البقايا الكلية مقارنة بالسوغا، وترافق بارتفاع معدلات التوقف عن العلاج بسبب السمية. مع ذلك، تحسّنت البقايا الخالية من النكس لدى المرضى المعرضين لخطر كبير جداً للنكس (57% مقابل 51%) على مدى خمس سنوات، ممّا يُشير إلى فعالية مُحتملة في هذه الفئة [72].

الفصل الرابع: علاج سرطان الخلية الكلوية النقيية

1-4-4- مقدمة:

يظل عدد من سرطانات الخلية الكلوية صامتاً سريريّاً طوال معظم تاريخها الطبيعي. ولذلك، لا يُشخص المرض غالباً إلا بعد أن يتقدّم موضعياً (ويُصبح غير قابل للاستئصال) أو حتى يعطي نقائل. إضافةً إلى ذلك، ينكس عدد من الأورام التي كان استئصالها ممكناً في البداية. قد يكون للعلاج الجهازي (العلاج المناعي، والعوامل الموجهة جزيئياً)، والجراحة، والعلاج الشعاعي دور في ذلك اعتماداً على امتداد المرض، ومواقع الإصابة، والعوامل الخاصة بالمرضى [62].

2-4-4- العلاج المناعي:

يُعدّ العلاج المناعي خياراً مهماً لتدبير مرضى RCC رائق الخلايا النقيية، سواءً كعلاج أولي أو كعلاج لاحق بعد العلاج الجزيئي الموجه/المضاد لتكوين الأوعية.

2-4-4-1- العلاج المناعي بمثبطات نقاط التفتيش المناعي (ICIs):

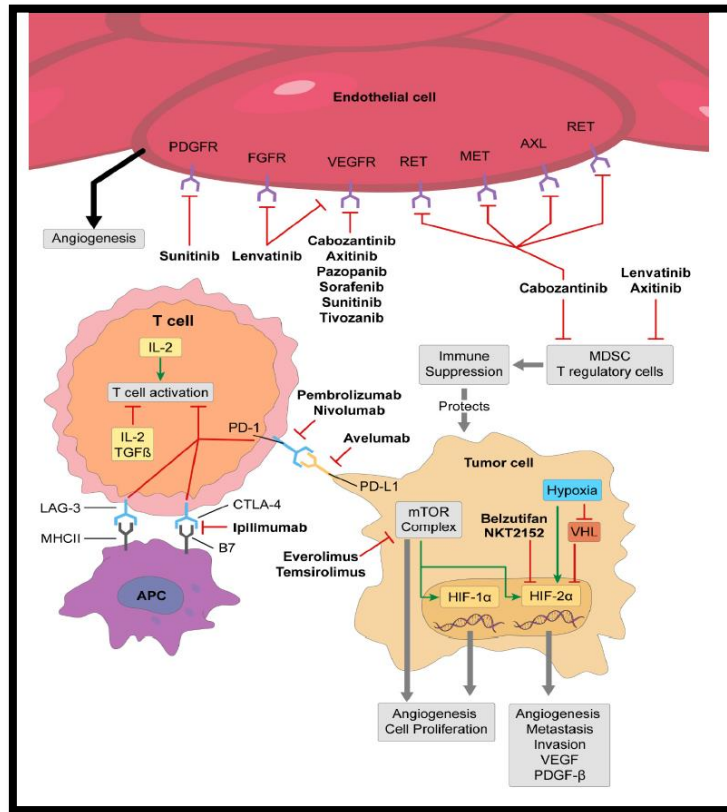
يُمثّل تثبيط نقاط التفتيش المناعي الذي يستهدف إما مسار مستقبل موت الخلايا المبرمج 1 (PD-1) و/أو مستضد الخلايا التائية اللمفاوية السامة 4 (CTLA-4) تقدماً مهماً في علاج عدد من الأورام الخبيثة، بما في ذلك سرطان الخلية الكلوية رائق الخلايا. تلعب مشاركة نيفولوماب (ضد PD-1) وإيبيليموماب (ضد CTLA-4) دوراً راسخاً في علاج المرضى ذوي الخطورة المتوسطة والسيئة. أظهر نيفولوماب كعلاج أحادي فائدة في زيادة البقاء الكلية (OS) لدى المرضى الذين تطوّرت حالتهم بعد العلاج الأولي المضاد لتكوين الأوعية الدموية [62].

2-4-2- العلاج المناعي المركب مع العلاج المضاد لتكوين الأوعية الدموية:

تعدّ مشاركات العلاج المناعي مع العلاج المضاد لتكوين الأوعية الدموية فعالة لدى مرضى سرطان الخلية الكلوية المتقدم أو النقلي. ومن أمثلة هذه المشاركات التي تحسّن البقاء: (أكسيتينيب مع بيمبروليزوماب)، و(كابوزانتينيب مع نيفولوماب)، و(لينفاتينيب مع بيمبروليزوماب). ومن التركيبات الأخرى المتاحة (أكسيتينيب مع أفيلوماب) [6].

3-4- العلاج الموجّه جزيئياً:

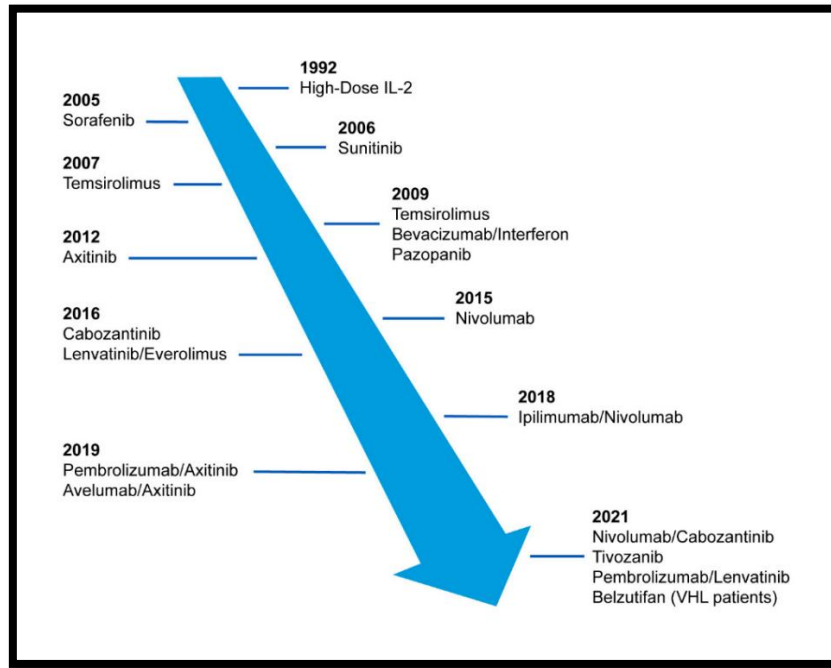
أتاح فهم آلية تطوّر RCC على المستوى الجزيئي تحديد مسار عامل نمو البطانة الوعائية (VEGF) والهدف الندي للراباميسين (mTOR) كأهداف مهمة للتدخل العلاجي (الشكل 8) [62].



الشكل (8): آليات عمل العوامل المستخدمة في سرطان الخلية الكلوية [62]

3-4-1- العلاج المضاد لتكوين الأوعية الدموية (مسار VEGF):

في عامي 2005 و 2006 ، كان السورافينيب والسونيتينيب أول دوائين فمويين مُعتمدين من إدارة الغذاء والدواء الأمريكية (FDA) يستهدفان مُستقبلات عامل نمو البطانة الوعائية (VEGF). وعلى مدى العقد التالي، دخل عددٌ من العلاجات المُوجَّهة لعلاج RCC النقيلي (الشكل 9) [62].



الشكل (9): الجدول الزمني للأدوية والعلاجات المُركَّبة المُعتمَدة من FDA لعلاج RCC النقيلي [62]

هناك نهجان مختلفان لهما فعالية سريرية في حجب مسار VEGF (الشكل 8) [62]:

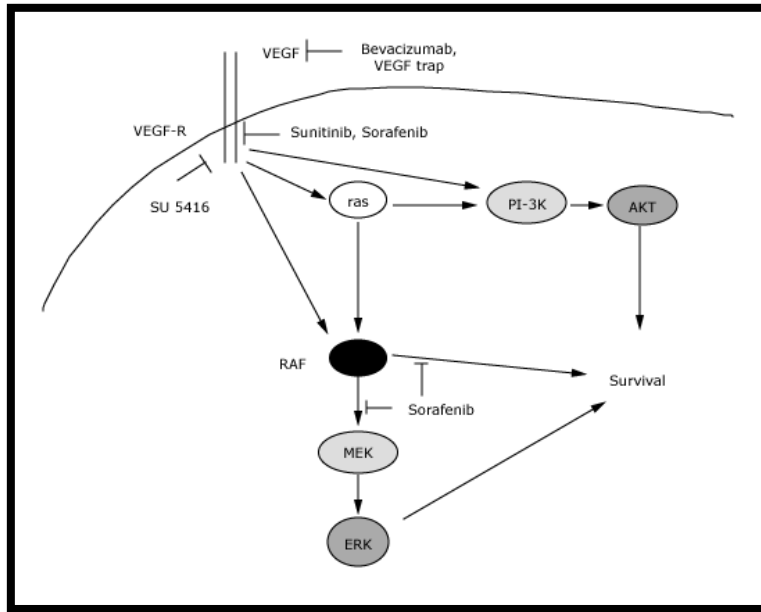
- استخدام مُثبِّطات التيروسين كيناز (TKIs) صغيرة الجزيئات (مثل: سونيتينيب، بازوبانيب، كابوزانتينيب، أكسيتينيب، سورافينيب، لينفاتينيب، تيفوزانيب) لحصار المجال داخل الخلايا لمُستقبل VEGF (الجدول 4).
- استخدام ضدّ وحيد النسيلة (بيفاسيزوماب) لربط VEGF في الدَّوران الدَّموي ومنعه من تنشيط مُستقبل VEGF.

الجدول (4): العوامل المعتمدة من FDA لعلاج RCC النقيلي التي تستهدف محور VEGF [62]

الفعالية	التجربة	المستقبل	مثبط تيروزين كيناز VEGFR
PFS 5.5 شهر مقابل 2.8 شهر. (معدل الخطر 0.44، $P < 0.001$)	تجربة عشوائية محكمة من المرحلة الثالثة، سورافينيب مقابل السواغ، مرضى لم يُعالجوا سابقاً	B-Raf، Raf-1، B-Raf (V599E)، مستقبل VEGF، مستقبل RET، c-Kit، PDGF	سورافينيب (sorafenib)
PFS 11 شهر مقابل 5 شهر. (معدل الخطر 0.42، $P < 0.001$)	تجربة عشوائية محكمة من المرحلة الثالثة، سونيتينيب مقابل إنترفيرون، مرضى لم يُعالجوا سابقاً	مستقبل PDGF، c-Kit، FLT3	سونيتينيب (sunitinib)
PFS 14.6 شهر مقابل 5.5 شهر. (معدل الخطر 0.4، $P = 0.0005$)	تجربة عشوائية محكمة من المرحلة الثانية، لينفاتينيب + إيفيروليموس مقابل إيفيروليموس، مرضى مُعالجين سابقاً	مستقبل PDGF- α ، مستقبل PDGF- β ، FGF1	لينفاتينيب (lenvatinib) (بالمشاركة مع إيفيروليموس)
PFS 7.4 شهر مقابل 3.8 شهر. (معدل الخطر 0.58، $P < 0.001$)	تجربة عشوائية محكمة من المرحلة الثالثة، كابوزانتينيب مقابل إيفيروليموس، مرضى مُعالجين سابقاً	RET، AXL، c-MET، TRKB، FLT3، KIT، Tie-2	كابوزانتينيب (cabozantinib)
PFS 6.7 شهر مقابل 4.7 شهر. (معدل الخطر 0.66، $P < 0.0001$)	تجربة عشوائية محكمة من المرحلة الثالثة، أكسيتينيب مقابل سورافينيب، مرضى مُعالجين سابقاً	مستقبل PDGF- α ، مستقبل PDGF- β ، Kit، BCR-ABL1	أكسيتينيب (axitinib)
PFS 9.2 شهر مقابل 4.2 شهر. (معدل الخطر 0.46، $P < 0.001$)	تجربة عشوائية محكمة من المرحلة الثالثة، بازوبانيب مقابل السواغ، مرضى غير مُعالجين سابقاً	مستقبل PDGF، c-Kit، FGF	بازوبانيب (pazopanib)
PFS 5.6 شهر مقابل 3.9 شهر. (معدل الخطر 0.73، $P = 0.016$)	تجربة عشوائية محكمة من المرحلة الثالثة، تيفوزانيب مقابل سورافينيب، مرضى مُعالجين سابقاً	مستقبل VEGF1، VEGF2، VEGF3	تيفوزانيب (tivozanib)

السورافينيب (sorafenib):

يُعدُّ السورافينيب مثبِّطاً جُزيئياً صغيراً فعالاً للعديد من مسارات التيروزين كيناز، بما في ذلك مستقبلات عامل نمو البطانة الوعائية 2 (VEGF2)، وFLT3، ومستقبل عامل النمو المشتق من الصفائح بيتا (PDGF- β)، ومستقبل عامل نمو الأرومات الليفية (FGF) (الشكل 10). كما أنَّه يُثبِّط جين C-RAF، والنَّوعين المتحوِّرين والبري من جين B-RAF. يُعدُّ كيناز Raf وسيطاً مهماً لمسار ras/Raf/MEK. على الرَّغم من عدم تحديد الطَّفرات المُنشِطة في جين B-RAF (BRAF) في سرطان الخلية الكلوية (RCC)، فقد لوحظ تنشيط تكويني في مسار BRAF (Raf)، وMEK، وERK في حوالي 50% من الأورام [73].



الشكل (10): المسارات داخل الخلايا البطانية التي تُسهم في تطوُّر سرطان الخلية الكلوية [74]

يقتصر استخدام سورافينيب بشكلٍ رئيسيٍّ على العلاج اللاحق المُوجَّه جُزيئياً. ليس للسورافينيب دورٌ واضحٌ في علاج المرضى الذين لم يخضعوا للعلاج سابقاً [6].

▪ **المرضى الذين لم يتلقوا علاجاً سابقاً:** قورن السورافينيب بالإنترفيرون ألفا-2a في تجربة من المرحلة الثانية على مرضى لم يتلقوا علاجاً سابقاً للمرض النقيلي. على الرغم من ملاحظة انكماش أكبر للورم وتحسن في جودة الحياة مع السورافينيب، لم يلاحظ أي زيادة في البقاء الخالية من تطور الورم (PFS) [75].

▪ **المرضى الذين عولجوا سابقاً:** في تجربة TARGET من المرحلة الثالثة، وُزِعَ 903 مريض مصابين بـ RCC المتقدم، والذين تطورت حالتهم رغم العلاج بالإنترلوكين-2، عشوائياً على علاج بالسورافينيب (400 مغ فموياً مرتين يومياً) أو السواغ. كان متوسط البقاء الخالية من تطور الورم (PFS) أطول بشكل ملحوظ لدى المرضى الذين تلقوا السورافينيب مقارنةً بالسواغ (5.5 شهر مقابل 2.8 شهر). لم يُطل السورافينيب البقاء الكلية بشكل ملحوظ مقارنةً بالسواغ (المتوسط: 17.8 شهر مقابل 15.2 شهر). ومع ذلك، تمكّن المرضى الذين خضعوا للعلاج بالسواغ في البداية من الانتقال إلى السورافينيب. في تحليل المجموعة الفرعية، بدا السورافينيب فعالاً لدى مرضى كبار السن (70 عاماً فأكثر) الذين تم اختيارهم بعناية، كما يتضح من التحسن الملحوظ في PFS (26 أسبوع مقابل 14 أسبوع مع السواغ) [11] [12].

الأكسيتينيب مقابل السورافينيب:

يُفضّل عموماً الأكسيتينيب على السورافينيب كعاملٍ مُوجّهٍ لمستقبل VEGF، بناءً على نتائج تجربتين عشوائيتين أظهرتا تحسناً في PFS ومعدّل الاستجابة.

▪ **المرضى الذين لم يخضعوا للعلاج من قبل:** تم تقييم دور الأكسيتينيب لدى مرضى RCC النقيلي الذين لم يخضعوا للعلاج سابقاً في تجربة عشوائية مُتعدّدة المراكز، حيث تم توزيع 288 مريضاً بشكلٍ عشوائيٍ للعلاج بالأكسيتينيب (5 مغ مرتين يومياً) أو السورافينيب (400 مغ مرتين يومياً). أدّى العلاج بالأكسيتينيب إلى تحسن في PFS (10 شهر مقابل 6.5 شهر) ومعدّل الاستجابة الموضوعي (32% مقابل 15%). ومع ذلك، مع مزيد من المتابعة، لم يكن

هناك فرق في البقاء الكلية بين الأكسيتينيب والسورافينيب (المتوسط: 21.7 شهر مقابل 23.3 شهر). ترافق العلاج بالأكسيتينيب بارتفاع معدلات السمية، بما في ذلك الإسهال (50% مقابل 40%)، وارتفاع ضغط الدم (49% مقابل 29%)، وفقدان الوزن (37% مقابل 24%)، والتعب (33% مقابل 26%)، وفقدان الشهية (29% مقابل 19%) [20].

■ **المرضى الذين عولجوا سابقاً:** في تجربة AXIS من المرحلة الثالثة، والتي شملت 723 مريضاً مصاباً بـ RCC المعالجن سابقاً، وزُرعوا عشوائياً على الأكسيتينيب أو السورافينيب [58،59]، خضع جميع المرضى لعلاج سابق بالسيتوكينات (35%) أو علاج آخر مضاد لـ VEGF أو علاج موجّه جزيئياً. حسن العلاج بالأكسيتينيب PFS بشكل ملحوظ مقارنة بالسورافينيب (8 شهر مقابل 6 شهر). كانت الفائدة أعلى لدى المرضى الذين عولجوا سابقاً إما بالسيتوكينات (12 شهر مقابل 8 شهر) أو السونيتينيب (6.5 شهر مقابل 4.4 شهر). كانت هناك زيادة ملحوظة في معدل الاستجابة الموضوعية مع الأكسيتينيب (23% مقابل 12%)، ولكن لم يكن هناك فرق ملحوظ في البقاء الكلية (20 شهر مقابل 19 شهر). كانت الآثار الجانبية الرئيسية لدى المرضى الذين عولجوا بالسورافينيب هي متلازمة اليد والقدم (17%)، وارتفاع ضغط الدم (12%)، والإسهال (8%) [76].

3-4-2- بيلزوتيفان (belzutifan):

هو خيار متاح لمرضى RCC رائق الخلايا المتقدم أو النقيلي المقاوم للعلاج. يُستخدم بيلزوتيفان أيضاً لعلاج أورام مُحَدَّدة مرتبطة بمرض فون هبل-ليندو (VHL)، بما في ذلك RCC [65].

3-4-3- مثبطات mTOR:

على الرغم من أن مثبطات mTOR (تيمسيروليموس، إيفيروليموس) لها بعض الفعالية، إلا أن دورها محدود في علاج سرطان الخلية الكلوية المتقدم.

4-4- الخيارات العلاجية الأخرى:

4-4-1- العلاج الكيميائي:

يقتصر دور العلاج الكيميائي على استخدام العلاج الكيميائي القائم على البلاتين في المرضى المصابين بسرطان الخلية الكلوية غير رائق الخلايا وسرطان الكلية اللبي [6].

4-4-2- الجراحة:

تلعب الجراحة دوراً محدوداً في المراحل المتقدمة من سرطان الخلية الكلوية، لكنها قد تكون خياراً في حالات معينة [2]:

- **استئصال الكلية الجذري:** بالنسبة لمجموعة فرعية من المرضى الذين يكون الدليل الوحيد على تقدم المرض لديهم هو الإصابة المباشرة للغدة الكظرية في نفس الجانب، فإن استئصال الكلية الجذري الذي يشمل استئصال الغدة الكظرية قد يكون علاجاً شافياً.
- **استئصال الكلية الاختزالي:** قد يُوصى به قبل بدء العلاج الجهازي لدى مرضى مختارين (المرضى في حالة أداء جيد، وإمكانية تقليص الحجم بنسبة 75%، وعدم وجود أعراض لمرض نقائلي). دور استئصال الكلية الاختزالي لدى المرضى الذين عولجوا بعوامل موجّهة جزيئياً أقل فائدة.
- **استئصال النقائل:** يُعد الاستئصال الجراحي لنقيلة مفردة أو عدد محدود من النقائل خياراً مناسباً لمرضى مختارين بعناية. يُجرى هذا أحياناً بالتزامن مع استئصال الكلية الجذري، ولكن قد يُجرى أيضاً بعد النكس التالي للجراحة. بالإضافة إلى ذلك، تُجرى الجراحة أحياناً لاستئصال بقايا المرض لدى المرضى الذين استجابوا بشكل كبير للعلاج المناعي الجهازي.
- **العلاج المساعد بعد استئصال النقائل:** بالنسبة للمرضى الذين خضعوا لاستئصال كامل لـ RCC النقيلي قليل النقائل، والذين عولجوا باستئصال الكلية والاستئصال الكامل لجميع النقائل،

يمكن استخدام بيمبروليزوماب المساعد لمدة عام واحد بدلاً من المراقبة. وعلى النقيض من ذلك، فإن العلاج المساعد باستخدام مثبطات VEGF لا تحسن البقاء في هذا السياق.

4-4-3 - العلاج الشعاعي:

على الرغم من أن سرطان الخلية الكلوئية يُوصف بأنه ورم مقاوم للإشعاع، إلا أن العلاج الشعاعي التقليدي والتجسيمي غالباً ما يكون مفيداً لعلاج نقيلة مفردة أو عدد محدود من النقائل. من الأمثلة على الحالات التي يكون فيها العلاج الشعاعي مفيداً [2]:

- نقائل العظام المؤلمة
- نقائل الدماغ
- النكس المؤلم في سرير الكلية

4-4-3 - نقائل الدماغ (قبل العلاج):

ينبغي علاج مرضى نقائل الدماغ بالجراحة و/أو العلاج الشعاعي وتفضل الجراحة الشعاعية التجسيمية (stereotactic radiosurgery) قبل بدء العلاج الجهازي إما بالعلاج المناعي و/أو مثبطات VEGF، نظراً إلى احتمالية حدوث نزف للأورام غير المُعالجة. يُعد نيفولوماب مع إبيليموماب خياراً متاحاً للمرضى الذين يعانون من نقائل دماغية غير عرضية لم تُعالج من قبل، ولا تتطلب الستيرويدات، ولديهم استجابات سريرية للعلاج المناعي لعلاج المرض الجهازي خارج القحف، إلا أن فعالية هذا النهج وسلامته لا تزال قيد البحث [62].

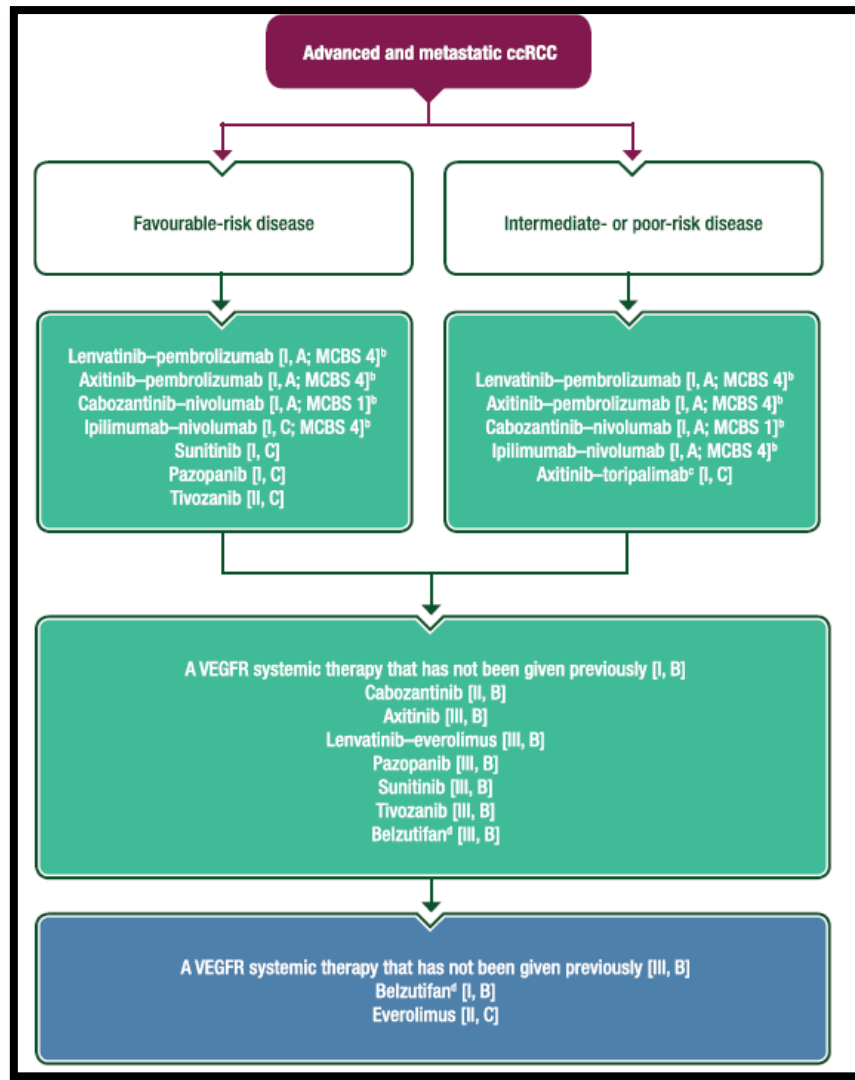
5-4- اختيار العلاج:

يتلقى المرضى الذين لم يخضعوا للعلاج من قبل، والذين يعانون من مرضٍ مُتقدِّمٍ أو نقيليٍّ غير قابلٍ للسيطرة بالعلاج الموضعي النّاحي النهائي، علاجاً جهازياً بالعلاج المناعي (مُثبّطات نقاط التّقشيش المناعي) و/أو العلاج الجُزيئي/المضادّ لتكوين الأوعية (الشكل 11). يبدأ العلاج الجهازى فوراً لدى معظم المرضى الذين يعانون من عبءٍ مرضيٍّ كبيرٍ. قد يُقدّمُ التّرصّدُ النّشطُ للمرضى الذين لا تظهر عليهم أعراضٌ، والذين لديهم إنذارٌ مفضّلٌ وعبءٌ مرضيٍّ محدودٌ، لتحديد وتيرة المرض [6].

يستندُ اختيارُ العلاج للمرضى المُصابين بالمرض المُتقدِّم إلى عوامل الخطر الإنذارية التي تطوّرت تاريخياً في عصرِ مُثبّطات تيروزين كيناز (TKIs) لمستقبلات عامل نمو البطانة الوعائية في الخطّ الأمامي. يدمجُ نموذجُ التنبؤ الخاصّ باتّحاد قاعدة بيانات سرطان الخلية الكلوية النقيية (IMDC) (International Metastatic Renal Cell Carcinoma Database Consortium) ستّة عواملٍ سلبية، ويُصنّفُ المرضى إلى مجموعات ذاتِ مخاطرٍ مفضّلة، أو متوسطة، أو سيئة (الجدول 5) [77].

الجدول (5): معايير اتّحاد قاعدة بيانات سرطان الخلية الكلوية النقيية (IMDC) [77]

حرزُ حالة أداء كارنوفسكي >80
المُدّة من التّشخيص الأصلي إلى بدء العلاج المُوجّه أقلّ من سنةٍ واحدةٍ
الخضابُ أقلّ من الحد الأدنى الطبيعي
كالسيوم المصل أعلى من الحد الأعلى الطبيعي
عدّد العدلات أعلى من الحد الأعلى الطبيعي
عدّد الصّفيحات الدّمويّة أعلى من الحد الأعلى الطبيعي
التصنيف
خطرٌ مفضّلٌ (favorable): لا يوجدُ أيّ من عوامل الخطر المذكورة أعلاه.
خطرٌ متوسّطٌ (intermediate): وجودُ عاملٍ أو عاملين من عوامل الخطر المذكورة أعلاه.
خطرٌ سيءٌ (poor): وجودُ ثلاثة عواملٍ خطرٍ أو أكثر.



الشكل (11): خوارزمية العلاج الجهازي لسرطان الخلايا الكلوية رائق الخلايا المتقدم والنقيلي [6]

5-4-1- الخط الأول للعلاج:

أدى علاج الخط الأول بمُثَبِّطَاتِ بروتين موت الخلايا المبرمج 1 (PD-1) بالتزامن مع العلاج الموجّه لمستقبل VEGF أو تثبيط CTLA-4 إلى تحسين البقاء الكلية (OS) لمرضى سرطان الخلايا الكلوية المتقدم. يبلغ متوسط البقاء الكلية للمرضى غير المختارين الذين يتلقون تركيبات مستهدفة لـ PD-1 أكثر من 4 سنوات [6].

يوصى باستخدام (لينفاتينيب-بمبروليزوماب)، أو (أكسيتينيب-بمبروليزوماب)، أو (كابوزانتينيب-نيفولوماب) كعلاج الخط الأول لـ RCC المتقدم، بغض النظر عن مجموعة خطر IMDC. كما تدعم البيانات الحديثة (استخدام أكسيتينيب-توريباليماب) في حالات المرض ذي الخطورة المتوسطة والسيئة، على الرغم من أن بيانات البقاء الكلية غير مكتملة [6] [9]. لا توجد تركيبة مفضلة، ولا يُنصح بإجراء مقارنات غير مباشرة بين التجارب السريرية. لم تترافق مشاركته (أكسيتينيب-أفيلوماب) بفائدة البقاء الكلية مقارنة بالسونيتينيب [6].

يُوصى أيضاً باستخدام (إبيليموماب-نيفولوماب) كخيار علاجي مساوٍ للعلاج من الخط الأول في حالات المرض ذي الخطورة المتوسطة والسيئة، ويمكن اعتباره توصية أضعف في المرض ذي الخطورة المفضلة [9].

5-4-2- الخط الثاني للعلاج:

توجد بيانات حول فعالية عدة أدوية في الخط الثاني بعد فشل العلاج المناعي (مثبطات PD-1) في الخط الأول، مثل: أكسيتينيب، بازوبانيب، كابوزانتينيب، سونيتينيب، لكن النتائج متغيرة بسبب اختلاف تصميم الدراسات [6]. أظهرت تحليلات فرعية لأدوية مثل كابوزانتينيب، تيفوزانيب، (لينفاتينيب-إيفيروليموس)، (لينفاتينيب-بمبروليزوماب) معدلات استجابة تتراوح بين 20-40% [6]. رغم محدودية البيانات، تُوصى هذه الأدوية بحذر كعلاج في الخط الثاني، حيث تبدو فعاليتها مماثلة للأدوية الموجهة لـ VEGF في الخط الثاني قبل ظهور العلاج المناعي [9].

لا يُوصى بإعادة استخدام العلاج المناعي (مثل أنيزوليزوماب + كابوزانتينيب) بعد فشل العلاج الأولي، حيث أظهرت دراسة CONTACT-03 عدم تحسن البقاء الخالية من تطور الورم (PFS) أو البقاء الكلية (OS) وزيادة السمية (48% آثار جانبية خطيرة) [78].

يبقى كابوزانتينيب كعلاج أحادي خياراً جذاباً في الخط الثاني، مع معدل استجابة موضوعية 40.9% و PFS 10.8 شهر^[6]. أظهر بيلزوتيفان تفوقاً على إيفيروليموس في بعض الحالات، لكن توصيته في الخط الثاني أضعف مقارنة بالخط الثالث، خاصة مع وجود بدائل مثل كابوزانتينيب^[6].

5-4-3- الخط الثالث للعلاج:

يتمتع بيلزوتيفان بميزة البقاء الخالية من تطور الورم (PFS) مقارنة بإيفيروليموس في حالات RCC المُعالج مسبقاً بكثافة (باستخدام ICIs والعلاج المُوجّه لمستقبل VEGF). كما لوحظ معدل استجابة موضوعية أعلى مع بيلزوتيفان (23% مقابل 4%)، بينما لم يُظهر تحليل البقاء الكلية المؤقت أيّ فائدة. كما أظهرت بيانات السمية وجودة الحياة تفضيل بيلزوتيفان. لذلك، ينبغي استخدام بيلزوتيفان بدلاً من إيفيروليموس في هذه الحالة^[6]. يُعد استخدام مُثبّطات VEGF بالتتابع خياراً بديلاً عن بيلزوتيفان

الباب الثالث: القسم العملي

يتألف الباب الثالث من أربعة فصول:

- الفصل الأول: هدف البحث وطريقة إجرائه
- الفصل الثاني: نتائج البحث
- الفصل الثالث: المناقشة والمقارنة مع الدراسات السابقة
- الفصل الرابع: الخلاصة، المُحدِّدات، والتوصيات

الفصل الأول: هدف البحث وطريقة إجرائه

1-1- هدف البحث:

الهدف الرئيسي:

تحديد البقيا الخالية من تطوّر الورم (PFS) لدى مرضى سرطان الخلية الكلوئية (RCC) النقيلي المُعالَجين بالسورافينيب في مستشفى البيروني الجامعي.

الهدف الثانوي:

تحديد معدّل الاستجابة الموضوعية (ORR)، ومعدّل السيطرة على المرض (DCR) والآثار الجانبية (من الدرجتين الثالثة أو الرابعة) لدى مرضى RCC النقيلي المُعالَجين بالسورافينيب.

1-2- خلفية البحث وأهميته

يُعدّ سرطان الخلية الكلوئية (RCC) النقيلي تحدياً علاجياً كبيراً بسبب طبيعته العدوانية ومقاومته للعلاجات التقليدية مثل العلاج الكيميائي والعلاج الشعاعي^[1]. تغيّرت الاستراتيجية العلاجية القياسية لسرطان الخلية الكلوئية المتقدّم مع التطوّر في فهم البيولوجيا الجزيئية للمرض وإدخال الأدوية الجزيئية الموجهة التي تُنَبِّط انتقائياً نموّ الورم دون التأثير على نمو الخلايا الأخرى سريعة الانقسام. ومع ذلك، لا يزال إنذار المرضى سيئاً في المراحل المتقدّمة، حيث لا يتجاوز معدّل البقيا لخمس سنوات 5% للمرضى في المرحلة الرابعة^[4].

يشمل العلاج الموجه لـ RCC النقيلي ثلاث مجموعات من الأدوية: مُثبّطات التيروسين كيناز (TKIs)، ومُثبّطات كيناز mTOR سيرين-ثريونين، والأضداد وحيدة النسيلة لمحور عامل نمو البطانة الوعائية (VEGF)^[9]. السورافينيب (sorafenib) هو مركّب صُنعي فموي، مُثبّط مُتعدّد الأهداف لأنزيم التيروسين كيناز يتمتّع بخصائص مضادّة للتكاثر الخلوي ومضادّة لتكوين الأوعية الدّموية^[10].

يستهدف السورافينيب إشارات النمو وتكون الأوعية الدموية ويعمل عن طريق تثبيط إنزيم كيناز RAF، وهو عنصر حاسم في مسار إشارات RAF/MEK/ERK الذي ينظم انقسام الخلايا وتكاثرها، بالإضافة إلى تثبيط مستقبلات التيروسين كيناز الأخرى مثل 3 FMS-like tyrosine kinase (Flt-3)، وبروتين c-Kit، وRET. ونتيجة لذلك، لا يمتلك السورافينيب تأثيراً مباشراً ساماً للخلايا (cytotoxic) بل يحدث تأثيراً كابحاً للنمو الخلوي (cytostatic). كما يثبط السورافينيب شلال إشارات عامل نمو بطانة الأوعية (VEGF) وعامل النمو بيتا المشتق من الصفائح (PDGF-β)، مما يعيق تكون الأوعية الدموية الورمية [10].

وافقت إدارة الغذاء والدواء الأمريكية (FDA) على استخدام السورافينيب لعلاج سرطان الخلية الكلوية (RCC) المتقدم في عام 2005 بعد أن أثبتت تجربة TARGET من المرحلة الثالثة فعاليته وسلامته [11]. بعد بضع سنوات، حققت مثبطات التيروسين كيناز الأخرى مثل سونيتينيب (sunitinib) أو بازوبانيب (pazopanib) نتائج إيجابية في المرضى الذين لم يسبق لهم تلقي علاج (naïve patients) [13] [14]. في ضوء هذه الأدلة، أصبح استخدام السورافينيب محدوداً في الممارسة السريرية كخطٍ علاجيٍّ ثانٍ أو لاحقٍ [15].

ومع ذلك، فإن الأدلة المتعلقة بفعالية السورافينيب لدى المرضى السوريين محدودة للغاية. إضافة إلى ذلك، فإن معظم الدراسات التي تُقيم فعالية السورافينيب في سرطان الخلية الكلوية (RCC) النقيلي أجريت في دولٍ غربيةٍ أو آسيويةٍ، مع ندرةٍ في البيانات المتعلقة بمرضى الشرق الأوسط، وخاصة السوريين. يشكل هذا النقص في البيانات المحلية مشكلة حقيقية، حيث تُشير البيانات العالمية إلى أن الاستجابة للعلاج تختلف باختلاف العوامل العرقية والجينية والبيئية ونمط الرعاية الصحية [16]. لذلك، تسعى هذه الدراسة إلى سدّ هذه الفجوة المعرفية من خلال تقييم فعالية وسلامة السورافينيب في عينة من المرضى السوريين، مع تحليل العوامل التي قد تؤثر على النتائج.

3-1-1-1 مناهج البحث وأدواته:

3-1-1-1-1 مكان الدراسة وزمنها:

المكان: مستشفى البيروني الجامعي بدمشق.

الزمن: في الفترة ما بين آذار 2024 وآذار 2025.

3-1-1-2 تصميم البحث:

دراسة حشدية راجعة (retrospective cohort study).

3-1-1-3 معايير الاشتمال والاستبعاد:

شملت الدراسة مرضى سرطان الخلية الكلوية النقيلي المُشخصين والمُعَالَجِينَ بالسورافينيب (سواءً كخطٍ علاجيٍّ أولٍ أو ثانٍ) في مستشفى البيروني الجامعي في دمشق في الفترة ما بين شهري كانون الثاني 2019 وآب 2023، وحققوا الشروط التالية:

- العمر 18 عاماً فما فوق.
- المرضى المُشخصين بسرطان الخلية الكلوية من النمط رائق الخلايا (clear cell RCC) النقيلي (المرحلة الرابعة).
- وجود خزعات نسيجية تُثبت التشخيص.
- المرضى مع نقائل منذ البدء أو الناكسين أثناء العلاج بخطٍ علاجيٍّ أو أكثر.
- المرضى الذين تلقوا علاجاً بالسورافينيب خلال الفترة المحددة.
- المرضى الذين لديهم حالة أدائية جيدة وفقاً لحالة أداء المجموعة التعاونية الشرقية لعلم الأورام (ECOG PS) (نقاط $ECOG PS \geq 2$) (الجدول 6).
- عدم وجود مرضٍ آخر مهدد للحياة.
- وجود سجلٍ طبيٍّ كاملٍ يشمل:

- البيانات الديموغرافية (مثل العمر، والجنس، إلخ).
 - الخصائص المرضية (مثل النوع النسيجي للمرض، ومرحلة الورم البدئي عند التشخيص، وموقع النقائل، وغيرها).
 - تفاصيل العلاج (مثل الجرعات، ومدة العلاج، والآثار الجانبية).
 - متابعة كافية في السجلات الطبية (3 زيارات متابعة على الأقل).
- استبعد المرضى عند وجود أحد المعايير التالية:
- وجود خباثات أخرى مرافقة.
 - المرضى مع تشخيص غير مثبت نسيجياً أو شعاعياً لـ RCC النقيلي.
 - سرطان الخلية الكلووية من الأنماط النسيجية الأخرى (غير رائق الخلايا).
 - السجلات الطبية غير المكتملة أو المفقودة.
 - المرضى مع حالة أدائية سيئة (نقاط ECOG PS < 2) (الجدول 6).

الجدول (6): الحالة الأدائية وفقاً للمجموعة التعاونية الشرقية لعلم الأورام (ECOG) [79]

حالة الأداء	التعريف
0	نشط تماماً، لا يوجد تحدّد في الأداء
1	تحدّد في النشاط البدني الشاق، قادر تماماً على الحركة والقيام بأعمال خفيفة
2	قادر على رعاية نفسه بالكامل ولكنه غير قادر على القيام بأي أنشطة عمل. متحرك ونشط أكثر من 50% من ساعات الاستيقاظ.
3	قادر فقط على رعاية نفسه بشكل محدود، محصور في السرير أو الكرسي أكثر من 50% من ساعات الاستيقاظ.
4	معاق تماماً، لا يستطيع القيام بأي رعاية لنفسه، محصور تماماً في السرير أو الكرسي.

3-1-4 - حجم العينة:

حُسِبَ حجمُ العينة باستخدام حاسبة إلكترونية موجودة على الموقع: www.raosoft.com/samplesize.html. فكان حجمُ الجُمهرة الكلي 275 مريض، وحجمُ العينة المطلوبة لا يقلُّ عن 100 مريض بفاصل ثقة 95% (طُبِّقَت علاقة هيربرت أركين للتأكد من حجم العينة).

Confidence level	95
Confidence interval	5
Population	275
Sample size needed	116

3-1-5 - طريقة الدراسة:

جُمِعَت البياناتُ في هذه الدراسة بأثرٍ راجعٍ (retrospectively) من خلال مراجعة السجلات الطبية للمرضى الذين يستوفون معايير الاشتمال بعد أخذ موافقة خطية من إدارة المستشفى (مدرجة ضمن ملاحق البحث). وثُقَّت البياناتُ التالية عبر أضاير المرضى واستبياناتٍ مُعدَّة مسبقاً.

خصائص المريض:

العمرُ عندَ تشخيصِ RCC النقيي، والجنس، ومشعرُ كتلة الجسم (BMI)، ومساحة سطح الجسم (BSA)، والحالة الأدائية (وفقاً لـ ECOG PS).

خصائص الورم:

مرحلة RCC عندَ تشخيصه الأولي وفقاً لنظام TNM للطبعة الثامنة من دليل تحديد مرحلة السرطان الذي أصدرته اللجنة الأمريكية المشتركة للسرطان (AJCC). العلاجات السابقة لـ RCC الأولي. العلاجات السابقة لـ RCC النقيي قبل السورافينيب. بالإضافة إلى الأعضاء التي أصابها النقائل.

خصائص العلاج:

أُعطى السورافينيب بجرعة 400 مغ فموياً مرتين يومياً، بفاصل 12 ساعة، وبشكل مستمر. سُمح بتعديل الجرعة إلى 400 مغ مرة واحدة يومياً بناءً على تقدير الطبيب المعالج، وذلك وفقاً لاستجابة الورم والآثار الجانبية (درجة السمية 3 أو 4)، كما هو مُحدّد في معايير المصطلحات الشائعة للآثار الجانبية الإصدار 5 (CTCAE) [17]. استمرّ العلاج حتّى تطوّر المرض أو ظهور عدم تحمل للعلاج. تمّ قياس استجابة الورم كلّ 12 أسبوعاً بعد بدء العلاج باستخدام معايير تقييم الاستجابة في الأورام الصلبة الإصدار 1.1 (RECIST) [18]. وثبّت مدّة العلاج ونسبة المرضى الذين تمّ تخفيض الجرعة لديهم.

❖ بيانات المتابعة:

كلّ 4 أسابيع: تقييم السمية (الآثار الجانبية الضارة) وفقاً لمعايير المصطلحات المشتركة للأحداث الضارة (CTCAE)، وهو نظام معياري طوّره المعهد الوطني للسرطان (NCI) في الولايات المتحدة لتصنيف وتقييم شدة الأحداث الضارة (الآثار الجانبية) المرتبطة بعلاجات السرطان، سواء في التجارب السريرية أو الممارسة السريرية الروتينية [17]. يُستخدَم هذا النظام لضمان توحيد اللّغة بين الفرق الطبية والباحثين، ممّا يُسهّل تقييم سلامة العلاجات ومقارنتها عبر الدّراسات المختلفة. يحتوي النّصنيف على قائمة موسوعة لأكثر من 800 حدث ضارّ، تشمل أعراضاً جلدية، وعصبية، وهضمية، وغيرها، مع تفصيل كلّ حدث بناءً على العضو المتأثر. تُدرّج الشدّة (من 1 إلى 5) [17]:

- الدرجة 1 (خفيفة): أعراض طفيفة لا تتطلب تدخلاً علاجياً.
- الدرجة 2 (متوسطة): أعراض تؤثر على الأنشطة اليومية وتتطلب علاجاً محدوداً.
- درجة 3 (شديدة): أعراض تُهدّد جودة الحياة وتستدعي تدخلاً طبياً فورياً (مثل القبول في المستشفى).

▪ الدرجة 4 (مهدة الحياة): مضاعفات خطيرة تستلزم علاجاً إسعافياً.

▪ الدرجة 5 (الوفاة): الوفاة بسبب الحدث الضار.

كل ثلاثة أشهر: التصوير المقطعي المحوسب و/أو التصوير بالرنين المغناطيسي و/أو التصوير المقطعي بالإصدار البوزيتروني لتقييم الاستجابة وفقاً لنظام معايير تقييم الاستجابة في الأورام الصلبة (RECIST) [18]. وثقت الاستجابة كما يلي: استجابة تامة، استجابة جزئية، مرض مستقر، تطور المرض. وتم تحديد البقايا الخالية من تطور الورم (PFS) لكل مريض.

نظام RECIST: هو نظام معياري يُستخدم في الأورام لتقييم استجابة الأورام الصلبة للعلاج عبر التصوير الطبي، مثل التصوير المقطعي المحوسب أو التصوير بالرنين المغناطيسي. طور لتحسين الدقة وتقليل التباين في التقييمات، ويُعد المعيار الذهبي في التجارب السريرية للأورام [18].

الجدول (7): تصنيف الاستجابة العلاجية وفقاً لنظام RECIST [18]

الاستجابة	التعريف
الاستجابة التامة	اختفاء جميع الآفات الهدف وغير الهدف.
الاستجابة الجزئية	انخفاض $\leq 30\%$ في مجموع أطول الأقطار (SLD) مقارنة بالقياس القاعدي.
المرض المستقر	لا انخفاض كافٍ للوصول إلى الاستجابة الجزئية، ولا زيادة كافية للوصول إلى مرحلة تطور المرض (PD).
تطور المرض (PD)	زيادة $\geq 20\%$ في مجموع أطول الأقطار (SLD) (مع زيادة مطلقة ≥ 5 مم)، أو ظهور آفات جديدة، أو تفاقم الآفات غير الهدف.

المكونات الرئيسية لنظام RECIST [18]:

1- الآفات الهدف (Target Lesions):

- العدد: يُختار ما لا يزيد عن 5 آفات (بحد أقصى آفتين في كل عضو).
- المعايير: للآفات الصلبة، أطول قطر ≤ 10 مم. للعقد اللمفاوية: المحور القصير ≤ 15 مم (تُعتبر طبيعية إذا كان المحور القصير > 10 مم).
- تُقاس الآفات الهدف في كل فحص وتُجمع أطوالها (مجموع أطول الأقطار) (Sum of Longest Diameters (SLD))

2- الآفات غير الهدف (Non-Target Lesions):

- تشمل الآفات الصغيرة (> 10 مم)، أو الآفات غير القابلة للقياس الدقيق (مثل انصباب الجنب).
- تُقيم نوعياً (وجود/غياب/تفاقم) دون قياسها.

3- الآفات الجديدة (New Lesions):

- يعد ظهور أي آفة جديدة تطوراً للمرض (Progressive Disease) (PD)، إلا إذا كانت مرتبطة بعلاج (مثل التصلب العظمي كرد فعل للعلاج).

❖ النتائج المقاسة:

كان الهدف الرئيسي لهذه الدراسة وصف فعالية وسلامة استخدام السورافينيب لعلاج سرطان الخلية الكبدية النقيلي في بيئة سريرية واقعية. كانت النتيجة الأولية هي البقاء الخالي من تطور الورم (PFS): وتعرف بأنها المدة الزمنية من بدء العلاج حتى تطور المرض (وفقاً لمعايير RECIST) أو الوفاة (أيهما يأتي أولاً). أما النتائج الثانوية فشملت:

- معدل الاستجابة الموضوعية (ORR): نسبة المرضى الذين حققوا استجابة تامة أو استجابة جزئية وفقاً لمعايير التصوير (معايير RECIST).

- معدل السيطرة على المرض (DCR): نسبة المرضى الذين حققوا استجابة تامة أو استجابة جزئية أو مرضاً مستقراً وفقاً لمعايير التصوير (معايير RECIST).
- حدوث الآثار الجانبية من الدرجتين الثالثة أو الرابعة (وفقاً لمعايير CTCAE).

3-1-6 - الميزانية:

لم يكن هناك أي ميزانية أو كلف إضافية.

3-1-7 - المحددات الأخلاقية:

تقتضي أخلاقيات البحث العلمي احترام حقوق الآخرين وآرائهم وكرامتهم سواء كانوا من الزملاء الباحثين أو المشاركين في البحث أو المستهدفين في البحث، وتتبنى مبادئ أخلاقيات البحث العلمي عامةً قيمتي العمل الإيجابي وتجنب الضرر، وينبغي أن تكون هاتان القيمتان ركيزتي الاعتبارات الأخلاقية خلال عملية البحث. وفي بحثنا هذا، سيتم الالتزام بالاعتبارات الأخلاقية من المصادقية، والثقة، والالتزام بسرية المعلومات من خلال العودة إلى سجلات المرضى والحصول على النتائج دون إلحاق الأذى بهم.

3-1-8 - تحليل البيانات:

جمعت البيانات على استبانة خاصة لكل مشارك، وأدخلت على برنامج Microsoft Excel 365، ومن ثم صُدرت لإجراء التحليل الإحصائي إلى برنامج SPSS IBM النسخة 26. اعتبرت القيمة التنبؤية التي تقل عن 0.05 ($P \text{ value} < 0.05$) مهمة إحصائياً.

الإحصاء الوصفي (Description Statistical): للمتغيرات الفئوية، قمنا بالاعتماد على التكرار، والنسب المئوية، والأشكال البيانية. للمتغيرات المتواصلة، استُخدمت مقاييس النزعة المركزية (المتوسط الحسابي والانحراف المعياري، والوسيط، المجال).

الإحصاء الاستدلالي (Inferential Statistical): بالنسبة لاختبار العلاقات الإحصائية بين

الخصائص القاعدية قمنا باستخدام الأساليب الإحصائية التالية:

❖ اختبار ت - ستودنت (t-test): لاختبار الفروق القاعدية في المتغيرات المرضية بين

المجموعات (مقارنة بين متوسطين حسابيين).

❖ اختبار كاي مربع (X^2 -test): لاختبار الفروق القاعدية في المتغيرات الفئوية بين المجموعات.

❖ طريقة كابلان-ماير (Kaplan-Meier Method): لتقدير معدل البقاء الخالية من تطور

الورم (PFS) مع فواصل ثقة 95%. اختبار Log-rank للمقارنات الأحادية.

3-1-9 - الاستبيان وموافقة المستشفى:

أدرجا في الملاحق في نهاية البحث.

الفصل الثاني: نتائج البحث (Results)

1-2- الخصائص الديموغرافية لمرضى البحث:

1-2-1- العمر والجنس:

شملت هذه الدراسة الراجعة أحاديّة المركز 116 مريضاً بتشخيصٍ مثبتٍ نسيجياً وشعاعياً لسرطان الخلايا الكلوية رائق الخلايا النقيلي. كان متوسطُ عمرِ المرضى عندَ تشخيصِ المرضِ النقيلي $58.2 \pm$ سنة، وتراوحَت أعمارُ المرضى بين 29-84 سنة. شكّلَ المرضى بعمر 65 سنةً وما فوق نسبةً 24.1% من عينة البحث. بلغَ عددُ الذُكورِ في البحثِ 84 مريضاً وعددُ الإناثِ 32 مريضةً. يوضّحُ الجدولُ (8) توزُّعَ مرضى RCC النقيلي وفقاً لجنسِ المريضِ.

الجدول (8): توزُّعُ مرضى البحث وفقاً لجنسِ المريض

الجنس	العدد	النسبة المئوية
ذكور	84	72.4%
إناث	32	27.6%
المجموع	116 مريض	100%

1-2-2- القياساتُ الجسدية:

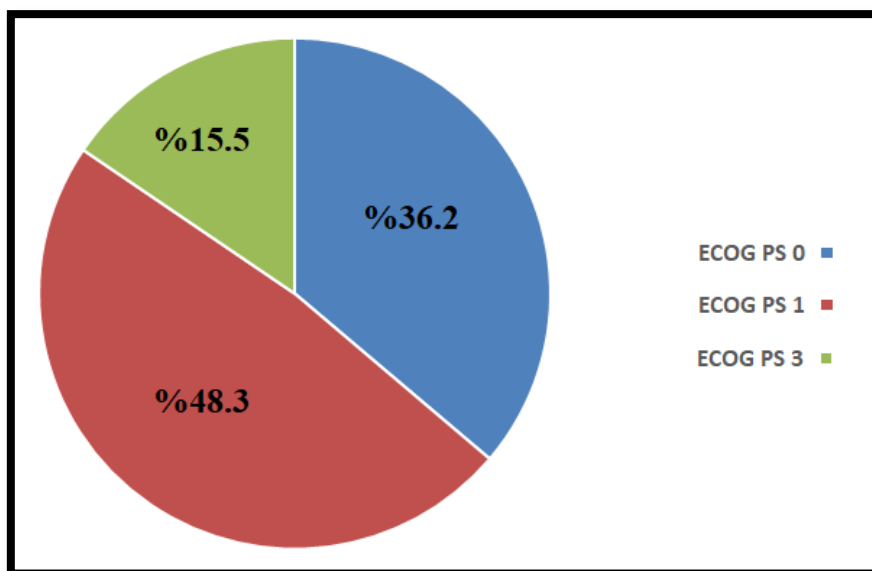
بلغَ متوسطُ كتلةِ الجسمِ (BMI) للمرضى 26.4 ± 4.1 كغ/م² (المجال: 18.2-35.7 كغ/م²)، ومتوسطُ مساحةِ سطحِ الجسمِ (BSA) 1.78 ± 0.21 م² (المجال: 1.45-2.3 م²).

1-2-3- حالة الأداء:

كان قرابة نصف مرضى RCC النقي في البحث ضمن الفئة 1 من تصنيف حالة أداء المجموعة التعاونية الشرقية لعلم الأورام (ECOG PS) بواقع 56 مريضاً (48.3%). يوضح الجدول (9) والشكل (12) توزع مرضى البحث وفقاً لتصنيف ECOG PS.

الجدول (9): توزع مرضى البحث وفقاً لتصنيف ECOG PS

النسبة المئوية	العدد	ECOG PS
36.2%	42	0
48.3%	56	1
15.5%	18	2
100%	116 مريض	المجموع



الشكل (12): توزع مرضى البحث وفقاً لتصنيف ECOG PS

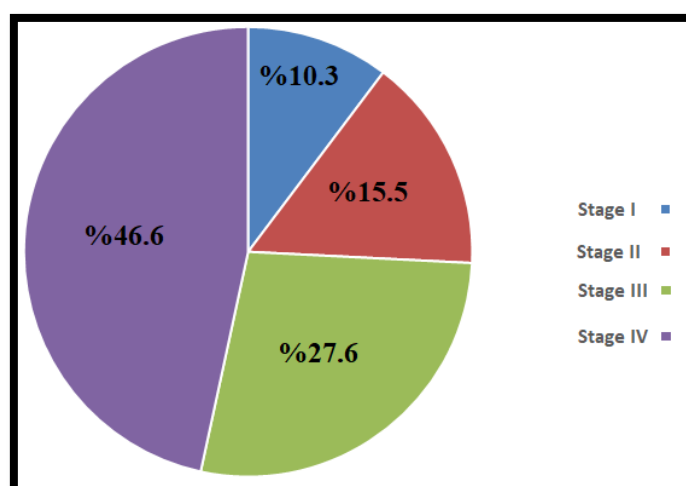
2-2- خصائص RCC لدى مرضى البحث:

2-2-1- مرحلة RCC عند التشخيص:

كان القسم الأكبر (46.6%) من مرضى RCC في المرحلة الرابعة (stage IV) عند التشخيص الأولي. يوضح الجدول (10) والشكل (13) توزع مرضى RCC النقيية وفقاً للمرحلة الورمية عند التشخيص الأولي اعتماداً على تصنيف AJCC TNM الإصدار الثامن.

الجدول (10): توزع مرضى البحث وفقاً لمرحلة RCC عند التشخيص

مرحلة RCC عند التشخيص	العدد	النسبة المئوية
Stage I	12	%10.3
Stage II	18	%15.5
Stage III	32	%27.6
Stage IV	54	%46.6
المجموع	116 مريض	%100



الشكل (13): توزع مرضى البحث وفقاً لمرحلة RCC عند التشخيص

2-2-2- العلاجات السابقة قبل إعطاء السورفينيب:

خضع 100 مريضاً (86.2%) من مرضى البحث لعلاج جراحي سابق (استئصال كلية تام أو جزئي)، وتلقى 48 مريضاً 41.4% علاجاً جهازياً، وتلقى 18 مريضاً 15.5% علاجاً شعاعياً، كما هو موضح في الجدول (11).

الجدول (11): توزع مرضى البحث وفقاً للعلاجات السابقة

العلاجات السابقة	العدد	النسبة المئوية
استئصال كلية (تام أو جزئي)	100	86.2%
علاج جهازى	48	41.4%
علاج شعاعى	18	15.5%

2-2-3- عدد مواقع النقائل:

كان القسم الأكبر من مرضى RCC النقيلي في البحث يعانون من نقائل إلى عضوين. يوضح الجدول (12) توزع مرضى البحث وفقاً لعدد مواقع النقائل.

الجدول (12): توزع مرضى البحث وفقاً لعدد مواقع النقائل

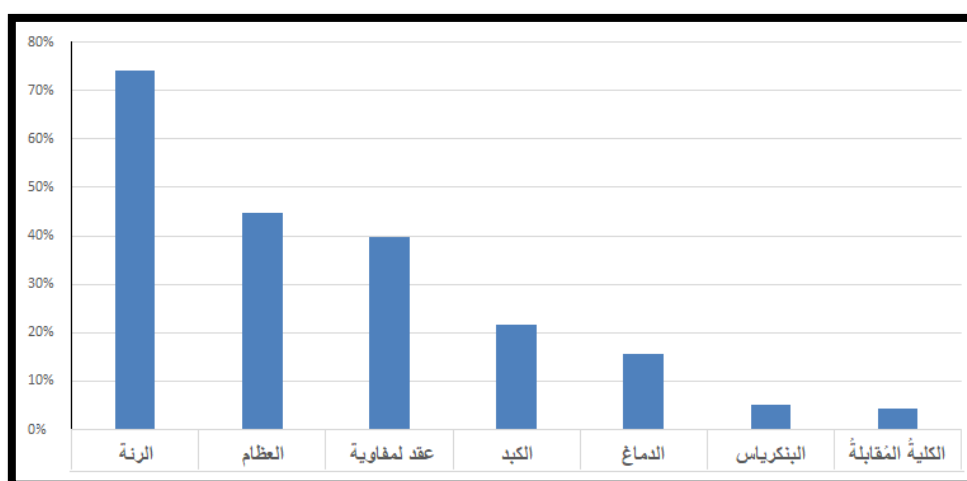
عدد مواقع النقائل	العدد	النسبة المئوية
عضو واحد	28	24.1%
عضوان	46	39.7%
3 أعضاء	32	27.6%
4 أعضاء أو أكثر	10	8.6%
المجموع	116 مريض	100%

2-2-4- مواقع النقائل:

كانت الرئة هي الموقع الأكثر شيوعاً لحدوث النقائل (74.1%) تلتها النقائل العظمية ومن ثم النقائل إلى العقد اللمفاوية. يوضح الجدول (13) والشكل (14) توزع مرضى البحث وفقاً لمواقع النقائل.

الجدول (13): توزع مرضى البحث وفقاً لمواقع النقائل

مواقع النقائل	العدد	النسبة المئوية
الرئة	86	74.1%
العظام	52	44.8%
عقد لمفاوية	46	39.7%
الكبد	25	21.6%
الدماغ	18	15.5%
البنكرياس	6	5.2%
الكلية المقابلة	5	4.3%



الشكل (14): توزع مرضى البحث وفقاً لمواقع النقائل

3-2- خصائص العلاج:

تلقي معظم المرضى السورافينيب كخطٍ علاجيٍّ أوَّلٍ (58.6%)، في حين تلقى (41.4%) من المرضى السورافينيب كخطٍ علاجيٍّ ثانٍ بعدَ فشلِ العلاجِ بمثبطاتِ التيروسين كيناز (السونيتينيب أو البازوبانيب) (الجدول 14).

بلغَ متوسطُ مدَّةِ العلاجِ 6.1 شهرٍ بمجالٍ تراوَحَ ما بين شهر -18 شهر. خلالَ فترةِ العلاجِ تمَّ تخفيضُ جرعةِ السورافينيب لدى 18 مريضاً (15.5%).

الجدول (14): توزُّعُ مرضى البحث وفقاً لخطِّ العلاجِ بالسورافينيب

الخط العلاجي	العدد	النسبة المئوية
أوَّل	68	58.6%
ثاني	48	41.4%
المجموع	116 مريض	100%

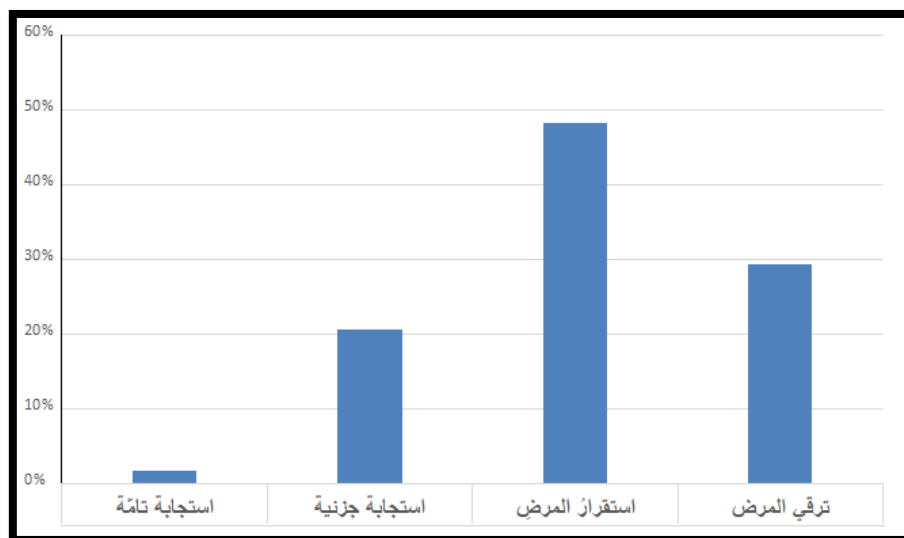
4-2- نتائج العلاج:

4-2- الاستجابة للعلاج:

حقّق فقط 1.7% من المرضى استجابةً تامّةً للعلاج و20.7% استجابةً جزئيةً. بلغ معدّل الاستجابة الموضوعيّة (ORR) 22.4% (116/26). وتحقّق معدّل السيطرة على المرض (DCR) (استجابة تامّة + استجابة جزئية + مرض مستقر) بنسبة 70.7%. يوضّح الجدول (15) والشكل (15) الاستجابات المُقيّمة وفقاً لمعايير RECIST.

الجدول (15): توزّع المرضى وفقاً لأفضل استجابة شعاعية

الاستجابة	العدد	النسبة المئوية
استجابة تامّة	2	1.7%
استجابة جزئية	24	20.7%
استقرار المرض	56	48.3%
ترقي المرض	34	29.3%



الشكل (15): توزّع المرضى وفقاً للاستجابة للعلاج

5-2- البقايا الخالية من تطوّر الورم:

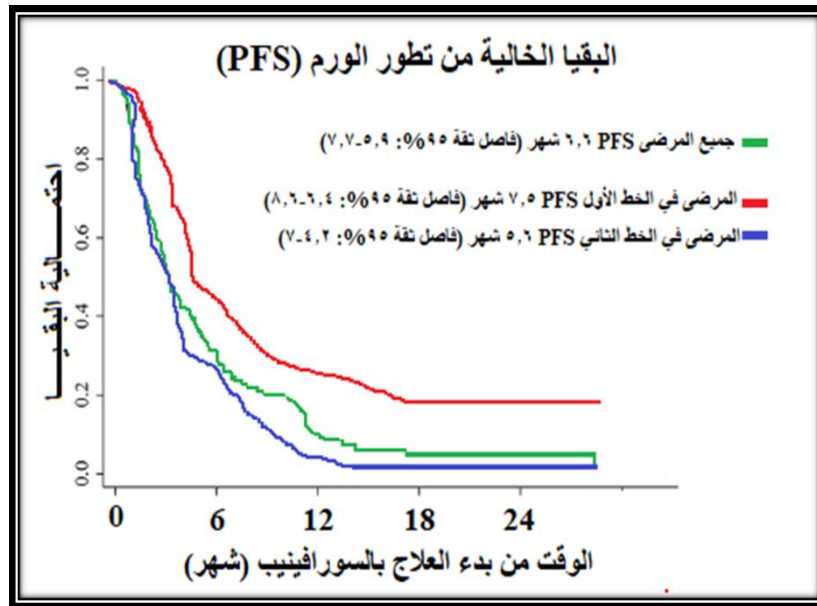
كان متوسط مدة المتابعة 19.2 شهراً. بلغ متوسط البقايا الخالية من تطوّر الورم (PFS) لجميع المرضى الذين تلقوا السورافينيب في الدراسة 6.6 شهر (فاصل ثقة 95%: 5.9-7.7). وكان متوسط PFS للمرضى الذين تلقوا السورافينيب كخطّ علاجيّ أولّ 7.5 شهر (فاصل ثقة 95%: 6.4-8.6)، وللمرضى الذين تلقوا السورافينيب كخطّ علاجيّ ثانٍ 5.6 شهر (فاصل ثقة 95%: 4.2-7). كما هو موضّح في الجدول (16).

الجدول (16): نتائج العلاج والبقايا الخالية من تطوّر الورم (PFS) وفقاً للخطّ العلاجي بالسورافينيب

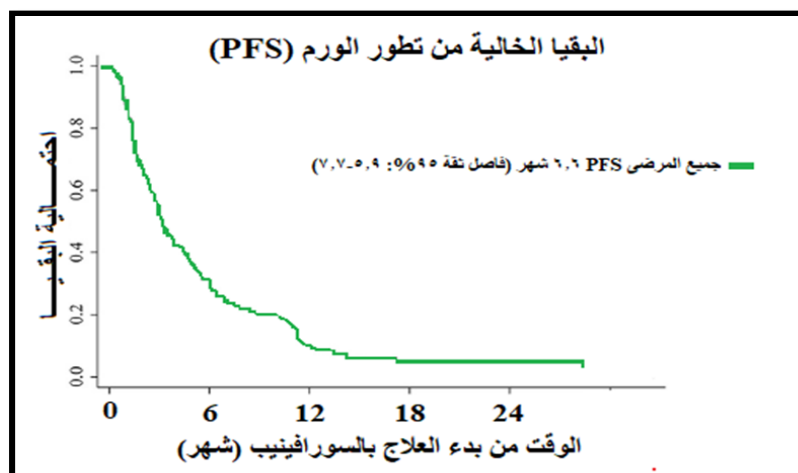
المتغير	السورافينيب من أيّ خطّ علاجيّ (116 مريض)	السورافينيب كخطّ علاجيّ أولّ (68 مريض)	السورافينيب كخطّ علاجيّ ثانٍ (48 مريض)
استجابة تامة	2 (1.7%)	2 (2.9%)	0 (0%)
استجابة جزئية	24 (20.7%)	18 (26.5%)	6 (15.5%)
استقرار المرض	56 (48.3%)	32 (47.1%)	24 (50%)
ترقي المرض	34 (29.3%)	16 (23.5%)	18 (37.5%)
معدّل الاستجابة الموضوعيّة (ORR)	22.4%	29.4%	12.5%
معدّل السيطرة على المرض (DCR)	70.7%	76.5%	62.5%
PFS	6.6 شهر	7.5 شهر	5.6 شهر
(فاصل ثقة 95%)	(7.7-5.9)	(8.6-6.4)	(7-4.2)
مقارنة PFS بين الخطتين الأول والثاني (log-rank test)	P=0.368		

لم يكن هنالك فرق مهم إحصائياً في البقيا الخالية من تطوّر الورم (PFS) بين المرضى الذين تلقوا السورافينيب كخطّ أولٍ وأولئك الذين تلقّوه كخطّ ثانٍ ($P=0.368$).

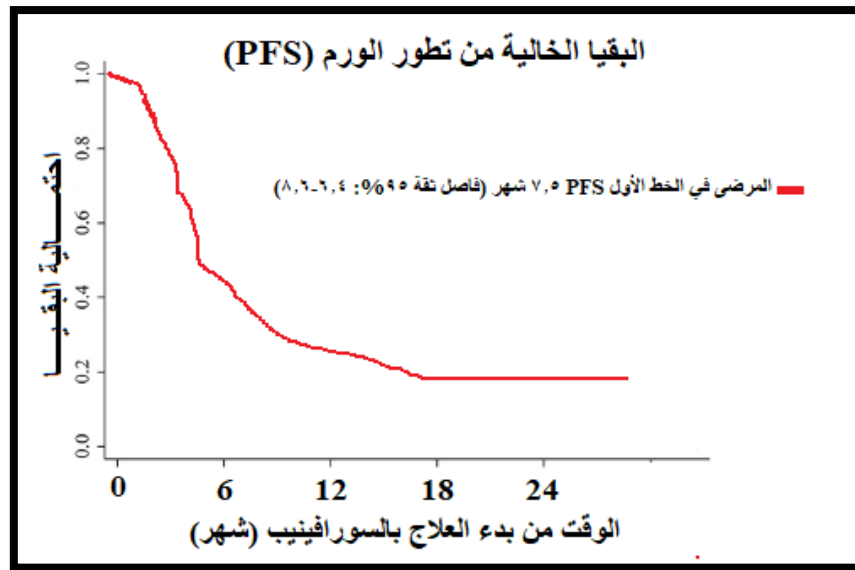
يعرضُ الشكّل (16) اختطاط كابلان-ماير للبقيا الخالية من تطوّر المرض (PFS) لجميع المرضى الذين تلقّوا السورافينيب في الدّراسة.



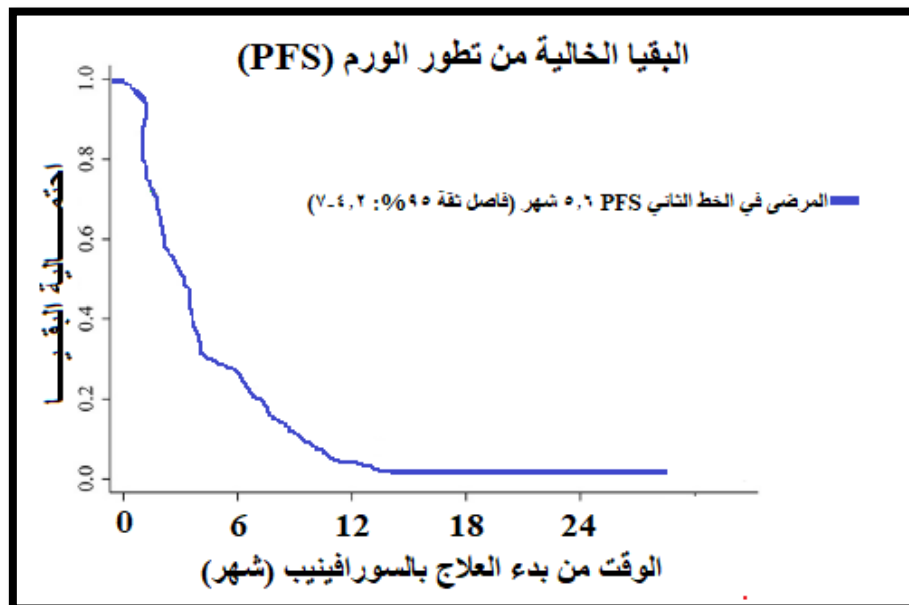
الشكّل (16): منحني كابلان-ماير لـ PFS لجميع المرضى وفي الخطين الأول والثاني



الشكّل (17): منحني كابلان-ماير لـ PFS لجميع المرضى



الشكل (18): منحني كابلان-ماير لـ PFS للمرضى في الخط العلاجي الأول



الشكل (19): منحني كابلان-ماير لـ PFS للمرضى في الخط العلاجي الثاني

الجدول (17): نتائج العلاج خلال فترات المتابعة وفقاً للخط العلاجي بالسورافينيب

بعد 12 شهر	بعد 9 أشهر	بعد 6 أشهر	بعد 3 أشهر	
خط علاجي أول أو ثاني (116 مريض)				
2 (1.7%)	8 (6.9%)	14 (12.1%)	26 (22.4%)	معدل الاستجابة الموضوعية (ORR)
14 (12.1%)	25 (21.5%)	42 (36.2%)	82 (70.6%)	معدل السيطرة على المرض (DCR)
خط علاجي أول (68 مريض)				
2 (2.9%)	6 (8.8%)	10 (14.7%)	20 (29.4%)	معدل الاستجابة الموضوعية (ORR)
14 (20.6%)	20 (29.4%)	30 (44.1%)	52 (76.5%)	معدل السيطرة على المرض (DCR)
خط علاجي ثاني (48 مريض)				
0 (0%)	2 (4.2%)	4 (8.3%)	6 (12.5%)	معدل الاستجابة الموضوعية (ORR)
0 (0%)	5 (10.4%)	12 (25%)	30 (62.5%)	معدل السيطرة على المرض (DCR)

6-2- الآثار الجانبية:

خلال فترة العلاج، حدثت الآثار الجانبية من أي درجة لدى 74 مريضاً (63.8%). وحدثت الآثار الجانبية من الدرجة الثالثة أو الرابعة لدى 18 مريضاً (15.5%). يوضح الجدول (18) الآثار الجانبية المرتبطة بالعلاج والتي لوحظت خلال فترة الدراسة.

الجدول (18): الآثار الجانبية المرتبطة بالعلاج لدى مرضى البحث

الآثار الجانبية	من أي درجة	الدرجة 3-4
متلازمة اليد-القدم	45 (38.8%)	10 (8.6%)
الإسهال	36 (31.1%)	6 (5.2%)
التعب	32 (27.6%)	5 (4.3%)
ارتفاع ضغط الدم	29 (25%)	3 (2.6%)
الطفح الجلدي	25 (21.6%)	2 (1.7%)
فقدان الشهية	21 (18.1%)	2 (1.7%)
الغثيان/الإقياء	13 (11.2%)	2 (1.7%)
تغيرات صوتية	10 (8.6%)	0 (0%)
تساقط الشعر	7 (6.1%)	0 (0%)

الفصل الثالث: المناقشة والمقارنة بالدراسات العالمية

يظل معدل البقاء على قيد الحياة لمدة خمس سنوات لمرضى سرطان الخلية الكبدية (RCC) النقيية منخفضاً، كما أن العلاج الشعاعي والعلاج الكيميائي التقليديين لهما فعالية محدودة في علاج هذا التحدي السريري [4]. ومع ذلك، فإن الفهم المتعمق لكيفية تطور سرطان الخلية الكبدية قد أدى إلى ظهور علاجات موجهة مثل مثبطات التيروسين كيناز (TKIs)، والتي برزت كوسائل مهمة لتدبير المرض المتقدم. وافقت إدارة الغذاء والدواء الأمريكية (FDA) على استخدام السورافينيب كأول علاج موجه لسرطان الخلية الكبدية المتقدم في عام 2005. السورافينيب هو مثبط تيروزين كيناز متعدد الأهداف، يستهدف السورافينيب إشارات النمو، عن طريق تثبيط إنزيم كيناز RAF و Flt-3، و c-Kit، و RET، وإشارات تكوين الأوعية الدموية عن طريق تثبيط إشارات عامل نمو بطانة الأوعية (VEGF) وعامل النمو بيتا المشتق من الصفائح (PDGF-β) [10].

في حين تم تأكيد فعالية وسلامة السورافينيب لعلاج RCC النقيية من خلال دراسة تعاونية دولية شملت في الغالب مرضى غربيين، والتي أفادت بتحسين ملحوظ في البقاء الخالية من تطور الورم (PFS) والبقاء الكلية (OS) وتحمل مقبول مع عدد من الآثار الجانبية [11]، إلا أن فعالية وسلامة السورافينيب في مرضى RCC النقيية السوريين سواء كخط أول أو ثانٍ للعلاج لا تزال غير واضحة، ولا توجد حالياً أي دراسة سورية في هذا السياق. فضلاً عن ذلك، لا تزال فعالية وسلامة السورافينيب في علاج RCC النقيي موضع جدل في الممارسة السريرية، وخاصة في العلاج الأولي [19]. كشفت هذه الدراسة الراجعة في مستشفى البيروني الجامعي بدمشق عن فعالية وسلامة السورافينيب كعلاج من الخط الأول والثاني لدى مجموعة من المرضى المصابين بـ RCC النقيي.

في هذه الدراسة، بلغ معدل الاستجابة الموضوعية (ORR) 22.4%، ومعدل السيطرة على المرض (DCR) 70.7%، والبقاء الخالية من تطور الورم (PFS) 6.6 شهر (الجدول 16).

بالمقارنة مع الدراسات التي أجريت في بلدان غربية، أظهرت دراستنا نتائج أفضل من حيث ORR و DCR و PFS. في دراسة TARGET وهي تجربة عشوائية من المرحلة الثالثة أجريت عبر 19 دولة معظمها من الدول الغربية، كان معدل الاستجابة الموضوعية 10.2%، ومعدل السيطرة على المرض 62%، والبقاء الخالية من تطور الورم 5.5 شهر [11].

أما في تجربة PREDICT، وهي دراسة تقدمية غير محكمة متعددة المراكز أجراها Jäger وزملاؤه وشملت مرضى من 18 دولة حول العالم بهدف تقييم فعالية وسلامة السورافينيب لدى مرضى RCC المتقدم في بيئة الممارسة السريرية، فقد كانت النتائج متشابهة تقريباً مع دراستنا مع ORR 23.4% و DCR 70.4% و PFS 7.3 شهر [21].

بالمقارنة مع دراسات أجريت في بلدان آسيوية ومن منطقة المحيط الهادي، أظهرت دراستنا نتائج أقل من حيث ORR و DCR و PFS [80] [81] [82]. ففي دراسة Ye وزملائه، وهي دراسة ضمت مرضى RCC نقيي من الصين واليابان وتايوان وكوريا الجنوبية وأستراليا، أظهرت النتائج أن السورافينيب ترافق بمعدل استجابة موضوعية (ORR) يتراوح بين 21-36.6% وبمعدل سيطرة على المرض (DCR) يتراوح بين 84.2-88.1%، وبقاء خالية من تطور الورم (PFS) تتراوح بين 9.6-9.7 شهر [80].

وقد تم بالفعل الإبلاغ عن فعالية ونتائج سريرية أفضل للسورافينيب في المرضى الآسيويين مقارنة بالمرضى الغربيين المصابين بـ RCC النقيي [80] [82]. تشمل الأسباب المحتملة لهذه النتائج التفاضلية الاختلافات العرقية، بما في ذلك التعبيرات التفاضلية لواسمات الورم والخصائص الجزيئية، كما هو موضح سابقاً في أورام خبيثة أخرى [82]. فضلاً عن ذلك، اختلفت خصائص المرضى بين كل دراسة.

في دراستنا، بالنسبة لنتائج العلاج بالسورافينيب في الخط الأول لدى مرضى RCC النقيلي (68 مريض)، كانت ORR 29.4%، وDCR 76.5%، وPFS 7.5 شهر. وكانت أفضل ممّا أظهرته الدراسات في الدول الغربية. ففي دراسة Hutson وزملائه، وهي تجربة عشوائية من المرحلة الثالثة أجريت عبر 13 دولة غربية، تمت مقارنة السورافينيب والأكسيتينيب كخط أول لعلاج سرطان الخلية الكلوئية النقيلي. أظهرت النتائج أنّ السورافينيب ترافق بمعدل استجابة موضوعية (ORR) 15% وبمعدل سيطرة على المرض (DCR) 68%، وببقيا خالية من تطوّر الورم (PFS) 6.5 شهر [20]. فضلاً عن ذلك، في دراسة PREDICT، ترافق العلاج بالسورافينيب كخط أول بمتوسط بقيا خالية من تقدّم الورم (PFS) بلغ 7.6 شهر، وهو مماثل تقريباً لما ورد في دراستنا. بالمقارنة مع دراسات أخرى من آسيا، كانت تجارب الكوريين مع السورافينيب كعلاج من الخط الأول مماثلة لتجاربنا، حيث أبلغت دراسة Kim وزملائه عن ORR 23.2%، وDCR 56%، وPFS 7.4 شهر [23]. ومع ذلك، في الدراسات الصينية، أبلغ عن استجابات أفضل أو مماثلة، حيث تراوحت ORR بين 21-24.5%، وDCR 87.8%، وPFS 60 أسبوعاً [81] [82].

في دراستنا، ترافق استخدام السورافينيب كعلاج من الخط الثاني (48 مريض) لمرضى RCC النقيلي الذين تلقوا علاجاً جهازياً سابقاً بمعدل ORR 12.5%، وDCR 62.5%، وPFS 5.6 شهر (الجدول 16). أفادت الدراسات من البلدان الغربية أنّ السورافينيب في الخط الثاني يحقق معدّل ORR 10.1%، مع PFS 3.9-4.8 شهر [76]. من ناحية أخرى، أجرت Martín-Aguilar وزملاؤها دراسة حشدية تقدمية رصدية في المكسيك لتقييم فعالية السورافينيب كخط علاجي ثانٍ بعد فشل العلاج الأولي بالسونيتينيب لسرطان الخلية الكلوئية النقيلي. بلغ متوسط PFS 8.6 شهر وبمعدل ORR 10% ومعدل DCR 20% [22]. في دراسة Kim وزملائه في كوريا الجنوبية، كانت نتائج العلاج للمرضى الذين عولجوا بالسورافينيب كخط علاجي ثانٍ أسوأ من الخط العلاجي الأول: ORR 18.6% وDCR 46.5%، وPFS 5.2 شهر [23].

أظهر عددٌ من الدِّراساتِ الرَّاجعةِ والتَّقدِّميَّةِ أنَّ العلاجَ المُتسلسلَ بالسُّورافينيب والسُّونيتينيب يوفِّرُ فائدةً سريريَّةً [83] [84]. في معظمِ هذه الدِّراساتِ، وبما يتوافقُ مع نتائجِ دراستنا، كانت PFS مع العلاج من الخطِّ الثاني أقصرَ من تلكِ المُبلَّغِ عنها في العلاجِ من الخطِّ الأوَّلِ. في دراسة SWITCH-1، وهي أوَّلُ دراسةٍ سريريَّةٍ عشوائيَّةٍ من المرحلةِ الثَّالثةِ تُجرى بشكلٍ تقدِّميٍّ (prospective) للبحثِ في الاستخدامِ المُتسلسلِ لمُتَبَطِّاتِ التيروزين كيناز، كانت PFS للسُّورافينيب بعدَ السُّونيتينيب أقصرَ منها في العلاجِ من الخطِّ الأوَّلِ بالسُّورافينيب، وينطبقُ الأمرُ نفسهُ على السُّونيتينيب المُعطى قبلَ أو بعدَ السُّورافينيب [85].

في دراستين من المرحلةِ الثَّالثةِ في سياقِ الخطِّ الثاني بعدَ العلاجِ بالسُّونيتينيب من الخطِّ الأوَّلِ (INTORSECT) التي قارنتِ تيمسيروليموس مقابلَ السُّورافينيب كعلاجٍ من الخطِّ الثاني في مرضى RCC النقيي الذي فشلَ علاجُهُم مع السُّونيتينيب من الخطِّ الأوَّلِ [84] ومجموعة فرعيَّةٍ من دراسةِ AXIS [85]، كان متوسطُ PFS من 3.4 إلى 3.9 شهر (السُّورافينيب)، و4.3 شهر (تيمسيروليموس)، و4.8 شهر (أكسيتينيب).

يمكنُ الاستنتاجُ ممَّا سبق أنَّ أفضلَ الاستجاباتِ، بما في ذلك PFS، قد تحقَّقت لدى مرضى RCC النقيي من مناطقِ آسيا والمحيطِ الهادي الذين عولجوا بالسُّورافينيب في بيئاتِ الخطِّ الأوَّلِ والثَّاني، بينما كانت الفعاليَّةُ أضعفَ لدى المرضى الغربيين، ممَّا يُشيرُ إلى أنَّ الاختلافاتِ العرقية في السِّماتِ الجينيَّةِ، وتعبيراتِ واسماتِ الورمِ، والخصائصِ الجزيئيَّةِ، بالإضافة إلى الاختلافاتِ في تكوينِ الجسمِ، عواملٌ مهمَّةٌ للفعاليةِ العلاجية. وبناءً على ذلك، أشارت الدِّراساتُ السَّابِقَةُ على RCC النقيي والأورامِ الخبيثةِ الأخرى إلى أنَّ مرضى RCC النقيي الآسيويين لديهم نتائجُ سريريَّةٌ أفضلَ مقارنةً بالمرضى الغربيين [80].

الجدول (19): مقارنة بين نتائج دراستنا ونتائج الفعالية في بعض الدراسات العالمية

دراستنا	Hutson وزملاؤه ^[20]	Martín- Aguilar وزملاؤها ^[22]	Kim وزملاؤه ^[23]	Jäger وزملاؤه ^[21]	
2025	2017	2021	2015	2015	
سوريا	13 دولة غربية	المكسيك	كوريا الجنوبية	18 دولة حول العالم	مكان الدراسة
دراسة حشدية راجعة وحيدة المركز	تجربة عشوائية محكمة متعددة المراكز من المرحلة الثالثة	دراسة حشدية تقدمية رصدية	دراسة حشدية راجعة متعددة المراكز	دراسة تقدمية غير تدخلية غير محكمة، متعددة المراكز	نوع الدراسة
116 مريض	96 مريض	132 مريض	177 مريض	2599 مريض	حجم العينة
أول أو ثاني	أول	ثاني	أول أو ثاني	أول أو ثاني	الخط العلاجي
ORR: 22.4% DCR: 70.7% PFS: 6.6 شهر			ORR: 22% DCR: 51.1% PFS: 6.4 شهر	ORR: 23.4% DCR: 70.4% PFS: 7.3 شهر	نتائج جميع المرض
ORR: 29.4% DCR: 76.5% PFS: 7.5 شهر	ORR: 15% DCR: 68% PFS: 6.5 شهر		ORR: 23.2% DCR: 56% PFS: 7.4 شهر	PFS: 7.6 شهر	نتائج الخط الأول
ORR: 12.5% DCR: 62.5% PFS: 5.6 شهر		ORR: 10% DCR: 20% PFS: 8.6 شهر	ORR: 18.6% DCR: 46.5% PFS: 5.2 شهر	PFS: 7.1 شهر	نتائج الخط الثاني

عند اختيار الأدوية المثبطة للتيروزين كيناز، يجب مراعاة الآثار الجانبية المرتبطة بالدواء.

فرغم أن سمية الدواء لا تؤثر على مدة بقاء المريض على قيد الحياة، إلا أنها قد تقلل بشكل كبير من التزامه بالعلاج وتؤثر على جودة حياته، مما يؤثر في النهاية على فعالية العلاج. تُعد الوقاية من الآثار الجانبية للدواء وتحديثها وتدبيرها في الوقت المناسب أمراً ضرورياً لتجنب تخفيض الجرعة أو إيقاف العلاج دون داعٍ، مما قد يُضعف فعالية العلاج المضاد للأورام.

كان ملف السلامة للسورافينيب في الدراسة الحالية متوافقاً مع الأحداث السلبية المُبلَّغ عنها في الدراسات العالمية (الجدول 20). خلال فترة العلاج، حدثت الآثار الجانبية من أي درجة لدى 74 مريضاً (63.8%)، من بينها كان (15.5%) أثر جانبي من الدرجة الثالثة أو الرابعة لدى 18 مريضاً. كانت أكثر الآثار الجانبية من الدرجتين الثالثة أو الرابعة شيوعاً متلازمة اليد-القدم (12.1%) وارتفاع ضغط الدم (10.3%) والتعب (8.6%)، والإسهال (6.9%)، والطفح الجلدي (5.2%).

الجدول (20): مقارنة بين نتائج دراستنا ونتائج السمية في بعض الدراسات العالمية

دراستنا	Hutson وزملاؤه [20]	Martín- Aguilar وزملاؤها [22]	Kim وزملاؤه [23]	Jäger وزملاؤه [21]	
2025	2017	2021	2015	2015	
سوريا	13 دولة غربية	المكسيك	كوريا الجنوبية	18 دولة حول العالم	مكان الدراسة
دراسة حشدية راجعة وحيدة المركز	تجربة عشوائية محكمة متعددة المراكز من المرحلة الثالثة	دراسة حشدية تقدمية رصدية	دراسة حشدية راجعة متعددة المراكز	دراسة تقدمية غير تدخلية غير محكمة، متعددة المراكز	نوع الدراسة
116 مريض	96 مريض	132 مريض	177 مريض	2599 مريض	حجم العينة
أول أو ثاني	أول	ثاني	أول أو ثاني	أول أو ثاني	خط العلاج
المعدل: 15.5%	المعدل: 14.3%	المعدل: 31%	المعدل: 7.4%	المعدل: 0.34%	الآثار الجانبية من الدرجة 3 أو 4
من مجمل الآثار الجانبية	من مجمل الآثار الجانبية	من مجمل الآثار الجانبية	من مجمل الآثار الجانبية	من مجمل الآثار الجانبية	
متلازمة يد-قدم: 12.1%	متلازمة يد-قدم: 16%	متلازمة يد-قدم: 14%	متلازمة يد-قدم: 10.2%	متلازمة يد-قدم: 0.6%	
ارتفاع ضغط: 10.3%	نقص وزن: 6%	تعب: 9%	فقر دم: 5.6%	إسهال: 0.5%	
تعب: 8.6%	تعب: 5%	التهاب أغشية مخاطية: 5%	ارتفاع ضغط: 4%	طفح جلدي: 0.5%	
إسهال: 6.9%	إسهال: 5%	إسهال: 4%	إسهال: 2.3%	إقياء: 0.3%	
طفح جلدي: 5.2%	غثيان: 2%	طفح جلدي: 2%	نقص شهية: 2.3%	تعب: 0.2%	

الفصل الرابع: الخلاصة، المحددات، والتوصيات

1-4- الخلاصة:

أظهر السورافينيب فعالية علاجية مقبولة في مرضى RCC النقيلي السوريين ومُشابهة للدراسات العالمية، حيث حقق معدل استجابة موضوعية 22.4% (29.4% كخط أول و 12.5% كخط ثانٍ)، ومعدل سيطرة على المرض 70.7% (76.5% كخط أول و 62.5% كخط ثانٍ)، وبقيًا خالية من تطوّر الورم 6.6 شهر.

كانت البقايا الخالية من تطوّر الورم (PFS) أعلى عند استخدام الدواء كخط أول (7.5 شهر مقابل 5.6 شهر كخط ثاني)، ولكن لم يكن هنالك فرق مهم إحصائياً في البقايا الخالية من تطوّر الورم (PFS) بين المرضى الذين تلقوا السورافينيب كخط أول وأولئك الذين تلقوه كخط ثانٍ ($P=0.368$).

أظهر ملف السلامة نتائج جيّدة ومتوافقة مع ما أبلغت عنه الدراسات حول العالم دون أي نتائج جديدة أو غير متوقعة، ممّا يؤكّد أنّ السورافينيب آمن كخط أول أو ثانٍ للمرضى السوريين المُصابين بسرطان الخلية الكبدية النقيلي.

تتفق هذه النتائج عموماً مع البيانات العالمية، مع بعض الاختلافات التي قد تعكس الخصائص الفريدة للسكان المدروسين.

2-4- المحددات:

لهذه الدراسة عدد من المحددات:

1- الطبيعة الرجعة للدراسة:

- قد يؤدي الاعتماد على السجلات الطبية إلى نقص أو عدم اكتمال بعض البيانات (مثل التفاصيل الدقيقة للجرعات، أو التقييم المنتظم للآثار الجانبية).
- تحيز الاختيار: قد تكون الحالات المسجلة تمثل مرضى بأوضاع صحية أفضل أو متابعة أكثر انتظاماً مقارنة بالواقع العام.

2- عينة محدودة من مركز واحد:

- حجم العينة (116 مريضاً) قد لا يكون كافياً لتعميم النتائج على جميع مرضى RCC النقلي في سوريا.

3- غياب مجموعة مقارنة:

- يحدّ عدم وجود مقارنة مباشرة مع أدوية أخرى (مثل Pazopanib أو Nivolumab) من قدرة الدراسة على تقييم الميزة النسبية للسورافينيب.
- لم يتم ضبط تأثير عوامل مربكة (مثل اختلاف خطوط العلاج السابقة أو الحالة الصحية العامة) إحصائياً.

3-4-التوصيات:

تقترح نتائج هذه الدراسة ما يلي:

1- استخدام السورافينيب كخطٍ علاجي أولٍ أو ثانٍ دونَ أفضليةٍ لأحدهما على الآخر، وذلك نظراً

لفعاليتيه العلاجية وسلامته من حيث الآثار الجانبية.

2- تعزيز الدراسات المستقبلية بتصميم أقوى: إجراء دراساتٍ تقدميةٍ (prospective) متعددةٍ

المراكز في سوريا لزيادة حجم العينة وتحسين تمثيل المرضى وتضمين مجموعاتٍ مقارنةٍ (مثل

مرضى يعالجون بأدوية أخرى مثل Pazopanib أو Nivolumab) لتقييم الفعالية النسبية

للسورافينيب.

3- إطالة مدة المتابعة وتقييم النتائج طويلة الأمد: تمديد فترة المتابعة لتقييم البقاء الكلية وتأثير

السورافينيب على المدى البعيد. توثيق جودة الحياة للمرضى باستخدام استبيانات معيارية (مثل

EORTC QLQ-C30) لتقييم الفوائد السريرية بشكل أشمل.

المراجع:

1. Bukavina L, Bensalah K, Bray F, Carlo M, Challacombe B, Karam JA, et al. Epidemiology of Renal Cell Carcinoma: 2022 Update. *Eur Urol*. 2022; 82(5): 529-542.
2. Escudier B, Porta C, Schmidinger M, Rioux-Leclercq N, Bex A, Khoo V, et al. Renal cell carcinoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*. 2019; 30(5): 706-720.
3. Huang J, Leung DK, Chan EO, Lok V, Leung S, Wong I, et al. A Global Trend Analysis of Kidney Cancer Incidence and Mortality and Their Associations with Smoking, Alcohol Consumption, and Metabolic Syndrome. *Eur Urol Focus*. 2022; 8(1): 200-209.
4. Padala SA, Barsouk A, Thandra KC, Saginala K, Mohammed A, Vakiti A, et al. Epidemiology of Renal Cell Carcinoma. *World J Oncol*. 2020; 11(3): 79-87.
5. Hsieh JJ, Purdue MP, Signoretti S, Swanton C, Albiges L, Schmidinger M, et al. Renal cell carcinoma. *Nat Rev Dis Primers*. 2017; 3: 17009.
6. Powles T, Albiges L, Bex A, Comperat E, Grünwald V, Kanesvaran R, et al. Renal cell carcinoma: ESMO Clinical Practice Guideline for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*. 2024; 35(8): 692-706.
7. Tyson MD, Chang SS. Optimal Surveillance Strategies After Surgery for Renal Cell Carcinoma. *J Natl Compr Canc Netw*. 2017; 15(6): 835-840.
8. Osawa T, Takeuchi A, Kojima T, Shinohara N, Eto M, Nishiyama H. Overview of current and future systemic therapy for metastatic renal cell carcinoma. *Jpn J Clin Oncol*. 2019; 49(5): 395-403.
9. Chen YW, Wang L, Panian J, Dhanji S, Derweesh I, Rose B, et al. Treatment Landscape of Renal Cell Carcinoma. *Curr Treat Options Oncol*. 2023; 24(12): 1889-1916.
10. Wilhelm SM, Carter C, Tang L, Wilkie D, McNabola A, Rong H, 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): 7099-7109.
11. Escudier B, Eisen T, Stadler WM, Szczylik C, Oudard S, Siebels M, et al. Sorafenib in advanced clear-cell renal-cell carcinoma. *N Engl J Med*. 2007; 356(2): 125-134.
12. Escudier B, Eisen T, Stadler WM, Szczylik C, Oudard S, Staehler M, et al. Sorafenib for treatment of renal cell carcinoma: Final efficacy and safety results of the phase III treatment approaches in renal cancer global evaluation trial. *J Clin Oncol*. 2009; 27(20): 3312-3318.
13. Motzer RJ, Hutson TE, Tomczak P, Michaelson MD, Bukowski RM, Oudard S, 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): 3584-3590.

14. Sternberg CN, Hawkins RE, Wagstaff J, Salman P, Mardiak J, Barrios CH, et al. A randomised, double-blind phase III study of pazopanib in patients with advanced and/or metastatic renal cell carcinoma: final overall survival results and safety update. *Eur J Cancer*. 2013; 49(6): 1287-1296.
15. Iacovelli R, Verri E, Cossu Rocca M, Aurilio G, Cullurà D, Santoni M, et al. Is there still a role for sorafenib in metastatic renal cell carcinoma? A systematic review and meta-analysis of the effectiveness of sorafenib over other targeted agents. *Crit Rev Oncol Hematol*. 2016; 99: 324-331.
16. Choueiri TK, Motzer RJ. Systemic Therapy for Metastatic Renal-Cell Carcinoma. *N Engl J Med*. 2017; 376(4): 354-366.
17. Freitas-Martinez A, Santana N, Arias-Santiago S, Viera A. Using the Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE - Version 5.0) to Evaluate the Severity of Adverse Events of Anticancer Therapies. *Actas Dermosifiliogr*. 2021; 112 (1): 90-92.
18. Schwartz LH, Litière S, de Vries E, Ford R, Gwyther S, Mandrekas S, et al. RECIST 1.1-Update and clarification: From the RECIST committee. *Eur J Cancer*. 2016; 62: 132-137.
19. Li D, Wan S, Li W, Cheng C, Xu L, Gu P. Sorafenib exhibits lower toxicity and comparable efficacy to sunitinib as a first-line treatment for metastatic renal cell carcinoma: A systematic review and meta-analysis. *Medicine*. 2023; 102(36): e34983. doi:10.1097/MD.00000000000034983.
20. Hutson TE, Al-Shukri S, Stus VP, Lipatov ON, Shparyk Y, Bair AH, et al. Axitinib Versus Sorafenib in First-Line Metastatic Renal Cell Carcinoma: Overall Survival From a Randomized Phase III Trial. *Clin Genitourin Cancer*. 2017; 15(1): 72-76. doi:10.1016/j.clgc.2016.05.008.
21. Jäger D, Ma JH, Mardiak J, Ye DW, Korbenfeld E, Zemanova M, et al. Sorafenib treatment of advanced renal cell carcinoma patients in daily practice: the large international PREDICT study. *Clin Genitourin Cancer*. 2015; 13(2): 156-164. doi:10.1016/j.clgc.2014.07.007.
22. Martín-Aguilar AE, Núñez-López H, Ramirez-Sandoval JC. Sorafenib as a second-line treatment in metastatic renal cell carcinoma in Mexico: a prospective cohort study. *BMC Cancer*. 2021; 21(1):16. doi:10.1186/s12885-020-07720-5.
23. Kim SH, Kim S, Nam BH, Lee SE, Kim CS, Seo IY, et al. Efficacy and Safety of Sorafenib Therapy on Metastatic Renal Cell Carcinoma in Korean Patients: Results from a Retrospective Multicenter Study. *PLoS One*. 2015; 10(8): e0135165. doi:10.1371/journal.pone.0135165.
24. Siegel RL, Kratzer TB, Giaquinto AN, Sung H, Jemal A. Cancer statistics, 2025. *CA Cancer J Clin*. 2025; 75(1): 10-45.
25. Thompson RH, Ordonez MA, Iasonos A, Secin FP, Guillonneau B, Russo P, et al. Renal cell carcinoma in young and old patients--is there a difference? *J Urol*. 2008; 180(4): 1262-1266.
26. Sung H, Ferlay J, Siegel RL, Laversanne M, Soerjomataram I, Jemal A, et al. Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. *CA Cancer J Clin*. 2021; 71(3): 209-249.
27. Znaor A, Lortet-Tieulent J, Laversanne M, Jemal A, Bray F. International variations and trends in renal cell carcinoma incidence and mortality. *Eur Urol*. 2015; 67(3): 519-530.

28. Kane CJ, Mallin K, Ritchey J, Cooperberg MR, Carroll PR. Renal cell cancer stage migration: analysis of the National Cancer Data Base. *Cancer*. 2008; 113(1): 78-83.
29. Cumberbatch MG, Rota M, Catto JW, La Vecchia C. The Role of Tobacco Smoke in Bladder and Kidney Carcinogenesis: A Comparison of Exposures and Meta-analysis of Incidence and Mortality Risks. *Eur Urol*. 2016; 70(3): 458-466.
30. Hidayat K, Du X, Zou SY, Shi BM. Blood pressure and kidney cancer risk: meta-analysis of prospective studies. *J Hypertens*. 2017; 35(7): 1333-1344.
31. Lalani AA, Bakouny Z, Farah S, Donskov F, Dudani S, Heng DY, et al. Assessment of Immune Checkpoint Inhibitors and Genomic Alterations by Body Mass Index in Advanced Renal Cell Carcinoma. *JAMA Oncol*. 2021; 7(5): 773-775.
32. Robinson S, Nag A, Peticca B, Prudencio T, Di Carlo A, Karhadkar S. Renal Cell Carcinoma in End-Stage Kidney Disease and the Role of Transplantation. *Cancers*. 2024; 16(1): 3.
33. Ferragu M, Bernhard JC, Fontenil A, Guillotreau J, Panthier F, Branger N, et al. Risk factors for kidney cancer and socio-occupational category: significant impact of chlorinated solvents (UroCCR 111). *World J Urol*. 2024; 42: 642.
34. Karami S, Daugherty SE, Schwartz K, Davis FG, Ruterbusch JJ, Wacholder S, et al. Analgesic use and risk of renal cell carcinoma: A case-control, cohort and meta-analytic assessment. *Int J Cancer*. 2016; 139(3): 584-592.
35. Nabi S, Kessler ER, Bernard B, Flaig TW, Lam ET. Renal cell carcinoma: a review of biology and pathophysiology. *F1000Res*. 2018; 7: 307.
36. Yu TM, Chuang YW, Yu MC, Chen CH, Yang CK, Huang ST, et al. Risk of cancer in patients with polycystic kidney disease: a propensity-score matched analysis of a nationwide, population-based cohort study. *Lancet Oncol*. 2016; 17(10): 1419-1425.
37. Scelo G, Larose TL. Epidemiology and Risk Factors for Kidney Cancer. *J Clin Oncol*. 2018; 36(36): JCO2018791905.
38. Cheungpasitporn W, Thongprayoon C, O'Corragain OA, Edmonds PJ, Ungprasert P, Kittanamongkolchai W, et al. The risk of kidney cancer in patients with kidney stones: a systematic review and meta-analysis. *QJM*. 2015; 108(3): 205-212.
39. Hsieh JJ, Purdue MP, Signoretti S, Swanton C, Albiges L, Schmidinger M, et al. Renal cell carcinoma. *Nat Rev Dis Primers*. 2017; 3:17009.
40. Zhang X, Bolck HA, Rupp NJ, Moch H. Genomic alterations and diagnosis of renal cancer. *Virchows Arch*. 2024; 484(2): 323-337.
41. Michaelis J, Grabbert M, Sigle A, Yilmaz M, Schlager D, Gratzke C, et al. Tyrosine Kinase Inhibitors in the Treatment of Metastasised Renal Cell Carcinoma-Future or the Past? *Cancers*. 2022; 14(15): 3777.
42. Hopson S, Thompson MJ. BAF180: Its Roles in DNA Repair and Consequences in Cancer. *ACS Chem Biol*. 2017; 12(10): 2482-2490.
43. Kapur P, Rajaram S, Brugarolas J. The expanding role of BAP1 in clear cell renal cell carcinoma. *Hum Pathol*. 2023; 133: 22-31.
44. Miricescu D, Balan DG, Tulin A, Stiru O, Vacaroiu IA, Mihai DA, et al. PI3K/AKT/mTOR signalling pathway involvement in renal cell carcinoma pathogenesis (Review). *Exp Ther Med*. 2021; 21: 540.

45. Motzer RJ, Jonasch E, Agarwal N, Alva A, Baine M, Beckermann K, et al. Kidney Cancer, Version 3.2022, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. *J Natl Compr Canc Netw*. 2022; 20(1): 71-90.
46. Motzer RJ, Hutson TE, Ren M, Dutcus C, Larkin J. Independent assessment of lenvatinib plus everolimus in patients with metastatic renal cell carcinoma. *Lancet Oncol*. 2016; 17(1): 4-5.
47. Lasorsa F, di Meo NA, Rutigliano M, Milella M, Ferro M, Pandolfo SD, et al. Immune Checkpoint Inhibitors in Renal Cell Carcinoma: Molecular Basis and Rationale for Their Use in Clinical Practice. *Biomedicines*. 2023; 11(4): 1071.
48. Mazziotti S, Cicero G, D'Angelo T, Marino MA, Visalli C, Salamone I, et al. Imaging and Management of Incidental Renal Lesions. *Biomed Res Int*. 2017; 2017: 1854027.
49. Bahadoram S, Davoodi M, Hassanzadeh S, Bahadoram M, Barahman M, Mafakher L. Renal cell carcinoma: an overview of the epidemiology, diagnosis, and treatment. *G Ital Nefrol*. 2022; 39(3): 2022-vol3.
50. Ikuerowo SO, Ojewuyi OO, Omisanjo OA, Abolarinwa AA, Bioku MJ, Doherty AF. Paraneoplastic Syndromes and Oncological Outcomes in Renal Cancer. *Niger J Clin Pract*. 2019; 22(9): 1271-1275.
51. Mota MMDS, Bezerra ROF, Garcia MRT. Practical approach to primary retroperitoneal masses in adults. *Radiol Bras*. 2018; 51(6): 391-400.
52. Janetschek G. Renal Function: Implications on the Surgical Treatment of RCC. *Kidney Cancer*. 2021; 5: 1-8.
53. Courcier J, de la Taille A, Nourieh M, Leguerney I, Lassau N, Ingels A. Carbonic Anhydrase IX in Renal Cell Carcinoma, Implications for Disease Management. *Int J Mol Sci*. 2020; 21(19): 7146.
54. Chiarello MA, Mali RD, Kang SK. Diagnostic Accuracy of MRI for Detection of Papillary Renal Cell Carcinoma: A Systematic Review and Meta-Analysis. *AJR Am J Roentgenol*. 2018; 211(4): 812-821.
55. Marconi L, Dabestani S, Lam TB, Hofmann F, Stewart F, Norrie J, et al. Systematic Review and Meta-analysis of Diagnostic Accuracy of Percutaneous Renal Tumour Biopsy. *Eur Urol*. 2016; 69(4): 660-673.
56. Johnson CD, Dunnick NR, Cohan RH, Illescas FF. Renal adenocarcinoma: CT staging of 100 tumors. *AJR Am J Roentgenol*. 1987; 148(1): 59-63.
57. Vig SVL, Zan E, Kang SK. Imaging for Metastatic Renal Cell Carcinoma. *Urol Clin North Am*. 2020; 47(3): 281-291.
58. Nayak JG, Patel P, Saarela O, Liu Z, Kapoor A, Finelli A, et al. Pathological Upstaging of Clinical T1 to Pathological T3a Renal Cell Carcinoma: A Multi-institutional Analysis of Short-term Outcomes. *Urology*. 2016; 94: 154-160.
59. Koga S, Tsuda S, Nishikido M, Ogawa Y, Hayashi K, Hayashi T, Kanetake H. The diagnostic value of bone scan in patients with renal cell carcinoma. *J Urol*. 2001; 166(6): 2126-2128.
60. Shuch B, Pantuck AJ, Bernhard JC, Morris MA, Master V, Scott AM, et al. [89Zr]Zr-girentuximab for PET-CT imaging of clear-cell renal cell carcinoma: a prospective, open-label, multicentre, phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2024; 25(10): 1277-1287.
61. Amin MB, Greene FL, Edge SB, Compton CC, Gershenwald JE, Brookland RK, et al. The Eighth Edition AJCC Cancer Staging Manual: Continuing to build a

- bridge from a population-based to a more "personalized" approach to cancer staging. *CA Cancer J Clin.* 2017;67(2): 93-99.
62. Kase AM, George DJ, Ramalingam S. Clear Cell Renal Cell Carcinoma: From Biology to Treatment. *Cancers.* 2023; 15(3): 665.
 63. Pierorazio PM, Johnson MH, Ball MW, Gorin MA, Trock BJ, Chang P, et al. Five-year analysis of a multi-institutional prospective clinical trial of delayed intervention and surveillance for small renal masses: the DISSRM registry. *Eur Urol.* 2015; 68(3): 408-415.
 64. Ljungberg B, Albiges L, Abu-Ghanem Y, Bedke J, Capitanio U, Dabestani S, et al. European Association of Urology Guidelines on Renal Cell Carcinoma: The 2022 Update. *Eur Urol.* 2022; 82(4): 399-410.
 65. Srinivasan R, Iliopoulos O, Beckermann KE, Narayan V, Maughan BL, Oudard S, et al. Belzutifan for von Hippel-Lindau disease-associated renal cell carcinoma and other neoplasms (LITESPARK-004): 50 months follow-up from a single-arm, phase 2 study. *Lancet Oncol.* 2025; 26(5): 571-582.
 66. Choueiri TK, Tomczak P, Park SH, Venugopal B, Ferguson T, Symeonides SN, et al. Overall Survival with Adjuvant Pembrolizumab in Renal-Cell Carcinoma. *N Engl J Med.* 2024; 390(15): 1359-1371.
 67. Haas NB, Manola J, Uzzo RG, Flaherty KT, Wood CG, Kane C, et al. Adjuvant sunitinib or sorafenib for high-risk, non-metastatic renal-cell carcinoma (ECOG-ACRIN E2805): a double-blind, placebo-controlled, randomised, phase 3 trial. *Lancet.* 2016; 387(10032): 2008-2016.
 68. Motzer RJ, Russo P, Haas N, Doehn C, Donskov F, Gross-Goupil M, et al. Adjuvant Pazopanib Versus Placebo After Nephrectomy in Patients With Localized or Locally Advanced Renal Cell Carcinoma: Final Overall Survival Analysis of the Phase 3 PROTECT Trial. *Eur Urol.* 2021; 79(3): 334-338.
 69. Gross-Goupil M, Kwon TG, Eto M, Ye D, Miyake H, Seo SI, et al. Axitinib versus placebo as an adjuvant treatment of renal cell carcinoma: results from the phase III, randomized ATLAS trial. *Ann Oncol.* 2018; 29(12): 2371-2378.
 70. Eisen T, Frangou E, Oza B, Ritchie AWS, Smith B, Kaplan R, et al. Adjuvant Sorafenib for Renal Cell Carcinoma at Intermediate or High Risk of Relapse: Results From the SORCE Randomized Phase III Intergroup Trial. *J Clin Oncol.* 2020; 38(34): 4064-4075.
 71. Chamie K, Donin NM, Klöpfer P, Bevan P, Fall B, Wilhelm O, et al. Adjuvant Weekly Girentuximab Following Nephrectomy for High-Risk Renal Cell Carcinoma: The ARISER Randomized Clinical Trial. *JAMA Oncol.* 2017; 3(7): 913-920.
 72. Gulati S, Tangen C, Ryan CW, Vaishampayan UN, Shuch BM, Barata PC, et al. Adjuvant Everolimus in Non-Clear Cell Renal Cell Carcinoma: A Secondary Analysis of a Randomized Clinical Trial. *JAMA Netw Open.* 2024; 7(8): e2425288.
 73. Turner KJ, Moore JW, Jones A, Taylor CF, Cuthbert-Heavens D, Han C, et al. Expression of hypoxia-inducible factors in human renal cancer: relationship to angiogenesis and to the von Hippel-Lindau gene mutation. *Cancer Res.* 2002; 62(10): 2957-2961.
 74. Atkins MB. Management of advanced renal cancer. *Kidney Int.* 2005; 67(5): 2069-2082.

75. Escudier B, Szczylik C, Hutson TE, Demkow T, Staehler M, Rolland F, et al. Randomized phase II trial of first-line treatment with sorafenib versus interferon Alfa-2a in patients with metastatic renal cell carcinoma. *J Clin Oncol*. 2009; 27(8): 1280-1289.
76. Motzer RJ, Escudier B, Tomczak P, Hutson TE, Michaelson MD, Negrier S, et al. Axitinib versus sorafenib as second-line treatment for advanced renal cell carcinoma: overall survival analysis and updated results from a randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2013; 14(6): 552-562.
77. Heng DY, Xie W, Regan MM, Harshman LC, Bjarnason GA, Vaishampayan UN, et al. External validation and comparison with other models of the International Metastatic Renal-Cell Carcinoma Database Consortium prognostic model: a population-based study. *Lancet Oncol*. 2013; 14(2): 141-148.
78. Pal SK, Albiges L, Tomczak P, Suárez C, Voss MH, de Velasco G, et al. Atezolizumab plus cabozantinib versus cabozantinib monotherapy for patients with renal cell carcinoma after progression with previous immune checkpoint inhibitor treatment (CONTACT-03): a multicentre, randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet*. 2023; 402(10397): 185-195.
79. Oken MM, Creech RH, Tormey DC, Horton J, Davis TE, McFadden ET, et al. Toxicity and response criteria of the Eastern Cooperative Oncology Group. *Am J Clin Oncol*. 1982; 5(6): 649-655.
80. Ye D, Eto M, Chung JS, Kimura G, Chang WC, Chang YH, et al. Use of targeted therapies for advanced renal cell carcinoma in the Asia-Pacific region: opinion statement from China, Japan, Taiwan, Korea, and Australia. *Clin Genitourin Cancer*. 2014; 12(4): 225-233.
81. Zhang H, Dong B, Lu JJ, Yao X, Zhang S, Dai B, et al. Efficacy of sorafenib on metastatic renal cell carcinoma in Asian patients: results from a multicenter study. *BMC Cancer*. 2009; 9:249.
82. Ye DW, Zhang HL. Critical appraisal of sorafenib in the treatment of Chinese patients with renal cell carcinoma. *Onco Targets Ther*. 2014; 7: 925-935.
83. Rini BI, Escudier B, Tomczak P, Kaprin A, Szczylik C, Hutson TE, et al. Comparative effectiveness of axitinib versus sorafenib in advanced renal cell carcinoma (AXIS): a randomised phase 3 trial. *Lancet*. 2011; 378(9807): 1931-1939.
84. Hutson TE, Escudier B, Esteban E, Bjarnason GA, Lim HY, Pittman KB, et al. Randomized phase III trial of temsirolimus versus sorafenib as second-line therapy after sunitinib in patients with metastatic renal cell carcinoma. *J Clin Oncol*. 2014; 32(8): 760-767.
85. Eichelberg C, Vervenne WL, De Santis M, Fischer von Weikersthal L, Goebell PJ, Lerchenmüller C, et al. SWITCH: A Randomised, Sequential, Open-label Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Sorafenib-sunitinib Versus Sunitinib-sorafenib in the Treatment of Metastatic Renal Cell Cancer. *Eur Urol*. 2015; 68(5): 837-847.
86. Global cancer statistics 2020: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin* (2021) 71(3):209–49. doi: 10.3322/caac.21660.

الملاحق

الملحق رقم (1): موافقة إدارة المستشفى:

السيد مدير مستشفى البيروني الجامعي المحترم:

تحية طيبة وبعد

نحن بصدد إجراء بحثٍ علميٍّ عن فعالية السورفينيب لدى مرضى سرطان الخلية الكبدية النقيية. نأمل منكم الموافقة والتصريح بدراسة الملفات الطبية للمرضى للوصول إلى توصيات مفيدة بهذا المجال، مع تعهدنا بعدم نشر أي بيانات ذات طابع شخصي بالنسبة للمرضى، وتعهدنا بالحفاظ على كل المستندات والصُور والوثائق التي ستوضع بين أيدينا، وإعادتها إلى مكانها الصحيح كاملة غير منقوصة، بالتعاون مع الموظفين المسؤولين عن ذلك، على أن تتم الدراسة والإطلاع ضمن المستشفى نفسها. وفي حال الموافقة سيكون بإمكاننا دراسة حالات المرضى ضمن الأرشيف ومقارنتها بالدراسات العالمية، مما سيساعد في الوصول إلى توصيات قد تلعب دوراً في تطوير آلية العمل ضمن المستشفى.

ولكم جزيل الشكر.

اسم المشرف: المدرّسة الدكتورة نسرین خازم
التوقيع:

اسم الباحث: د. لين خوري
التوقيع:

الملحق رقم (2): استمارة البحث:

تقييم فعالية السورافينيب لدى مرضى سرطان الخلية الكلوئية النقيلي دراسة وحيدة المركز

د. لين خوري

الاسم:	العمر:	المهنة:
الجنس:	رقم الإضبارة:	رقم الهاتف:
BMI:		
BSI:		
حالة الأداء ECOG:		
خصائص RCC النقيلي		
مرحلة الورم عند التشخيص الأصلي:		
العلاجات السابقة للورم البدني:		
عدد الأعضاء المصابة بالنقائل:		
الأعضاء المصابة بالنقائل:		
خصائص العلاج		
الخط العلاجي:	الحاجة إلى تخفيض الجرعة:	
العلاج السابق لـ RCC النقيلي:	الحاجة إلى إيقاف العلاج:	
مدة العلاج:		
الاستجابة أثناء المتابعة		
استجابة تامة:	ترقي المرض:	
استجابة جزئية:	ORR:	
مرض مستقر:	DCR:	
نتائج البقيا		
تطور المرض بعد بدء العلاج وتاريخه:		
PFS:		
الآثار الجانبية وشدتها:		

المُلخَص باللغة الإنكليزية (Abstract)

Background: Sorafenib, a multi kinase inhibitor, is an established treatment for metastatic renal cell carcinoma (RCC). However, its real-world efficacy and safety in Syrian patients remain underexplored.

Aim: This study aims to evaluate the real-world efficacy and safety of sorafenib in Syrian patients with metastatic renal cell carcinoma.

Materials and methods: This retrospective cohort study was conducted at Al-Bairuni University Hospital between March 2024 and March 2025. A total of 116 metastatic RCC patients treated with sorafenib as first- line (N = 68), and second-line (N = 48) therapies were enrolled between 2019 and 2023. The patient characteristics, therapy duration, tumor response, disease control rate, and tolerability were assessed at baseline and at routine follow-ups, and the progression-free survival (PFS) time was analyzed.

Results: The median duration of sorafenib therapy was 6.1 months. Dose reduction to 400 mg once daily was required in 18 patients (15.5%) who developed adverse events of grade 3 or 4. Most common adverse events were hand-foot skin reaction, diarrhea, fatigue and elevated blood pressure which were manageable. During a median follow-up of 19.2 months, the radiologically confirmed best objective response rate (ORR) was 22.4% and disease control rate (DCR) was 70.7%. Median progression-free survival (PFS) was 6.6 (95% confidence interval, 5.9–7.7) months. For the first-line and second-line sorafenib groups, ORR, DCR, and PFS were 29.4%, 76.5%, 7.5 (95% confidence interval, 6.4–8.6) months and 12.5%, 62.5%, 5.6 (95% confidence interval, 4.2–7) months, respectively.

Conclusion: Sorafenib demonstrated comparable efficacy to global studies, with better outcomes in first-line patients. Despite Syria's healthcare constraints, treatment safety and PFS were consistent with international data, supporting sorafenib role in resource-limited settings.

Keywords: retrospective study, sorafenib, metastatic renal cell carcinoma, tolerability, progression-free survival, targeted therapy, Syria

Syrian Arab Republic
Ministry of Higher Education and Scientific
Research
Damascus University
Faculty of Medicine
Internal Medicine Department



Evaluation of the Efficacy of Sorafenib for Patients with Metastatic Renal Cell Carcinoma A Single Center Study

Scientific research prepared to obtain a post-graduate certificate
subspecialized in Oncology

Graduate student preparation

Leen Khouri

Supervisor

Prof. Dr. Nisreen Khazem

2025– 1446