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

تقييم فعاليّة البيفاسيزوماب مع مركبات البلاتين والباكليتاكسل كخط علاجي أول لسرطان عنق الرحم النقيلي أو الناكس

رسالة مقدمة لنيل شهادة الدراسات العليا التخصصية في طب الأورام

إعداد طالبة الدراسات العليا

د. بانه محمد علي محمد

بإشراف:

أ. د. ماهر سيفو

أستاذ في قسم طب الأورام – كلية الطب البشري

جامعة دمشق

2025 م

شكر وتقدير

يطيب لي وأنا على مشارف الانتهاء من هذه المرحلة الدراسية أن أتقدم بجزيل الشكر وعظيم الامتنان إلى أساتذتي ومعلميّ الأفاضل جميعِهم، الذين زرعوا بعلمهم القيّم، وبالقدوة العظيمة التي هم عليها، صوىً ترشد السائر على الطريق.. وكذا أجزلُ الشكر إلى كل من ساندني وكان لي عوناً في مسيرتي البحثية والعلمية على مدى سنوات إقامتي الطبية وعملي البحثي على هذه الأطروحة في مشفى البيروني الجامعي، الصرح الطبي والإنساني الذي ستبقى كوادره الطيبة والتمريضية والإدارية حاضرة في القلب والذاكرة.

وإنني إذ أتوجه في مستهل هذه الأطروحة، وختام هذه المحطة العلمية التعلّمية من حياتي بخالص التحيَّة لتلك القامات العلمية والإنسانية الجليلة، أساتذتي الكرام في قسم طب الأورام بجامعة دمشق على ما منحوه من وافر علمهم وفائض عطائهم خلال فترة اختصاصي وإقامتي، فإنني أخص بالذكر

الأستاذ الدكتور ماهر سيفو

الذي تكرَّم مشكوراً بالإشراف على هذه الرسالة، وأعانني على إتمامها، فكان الداعم والمحفّز لي في عملي هذا.. له مني أسمى آيات الشكر والعرفان.

كما وأتقدم بجزيل الشكر وعظيم الامتنان إلى جميع الأطباء الأخصائيين في مشفى البيروني الجامعي وإلى زملائي طلاب الدراسات العليا الذين تقاسمت وإياهم سنواتٍ ستبقى حاضرة في الوجدان والذاكرة.

إهداء

إلى روح أبي وأمي الحبيبين اللذين ترافقا في رحلة الحياة، كما في رحلة الغياب إلى حضورهما المتجدّد، حين خطفهما مرض السرطان في يوم واحد من شهر كانون الثاني 2022..

إلى كل مريض سرطان يقاوم، وروحه لا تزال ترابط في خندق الأمل بعلاجٍ شاف..

الفهرس

شكر وتقدير 2

إهداء 3

قائمة الاختصارات 11

الملخص 13

الفصل الأول: الدراسة النظرية 15

سرطان عنق الرحم 16

1- عوامل الخطورة 16

1-1- فيروس الورم الحليمي البشري 16

1-2- التدخين 17

1-3- موانع الحمل الفموية 17

1-4- تعدد الولادات 17

2- التشخيص 18

2-1- الخزعة 18

2-2- الآفات قبل الورمية 18

3- التشريح المرضي 19

4- التصنيف المرحلي 20

5- التدبير 23

6- الإنذار 24

6-1- تبعاً للمرحلة 24

6-2 تبعاً للبلد 25

7- الوقاية 25

7-1- الفحص 25
7-2- التلقيح 26
7-3- الحماية بالعزل 27
7-4- التغذية 27
البيفاسيزوماب في علاج سرطان عنق الرحم 28
1- البيفاسيزوماب 29
2- الآثار الجانبية 31
3- محاذير الاستخدام 32
تحليل PFS كنقطة نهاية 33
نظرة إحصائية ومقاربة فلسفية ومنهجية ذات صلة بالدراسة 33
1- فلسفة البقيا 33
2- البقيا 34
3- الأخطاء الشائعة في حساب PFS 35
4- لماذا دراسة وحيدة الذارع؟ 39
5- مفاهيم أساسية 41
5-1- فرض الرقابة 41
5-2- دالة البقيا 42
5-3- تخمين كابلان-ماير 42
5-4- منحنى كابلان-ماير 43
5-5- معدل الاستجابة الموضوعي 43
الدلالة الإحصائية P-Value 45
عبثية الحساب في التجارب وحيدة الذراع 45

1- ما هي P-Value؟ 45
2- P-Value كدلالة إحصائية هامة بين ذراعين "محليين": 46
3- عبثية P-Value كدلالة إحصائية بين ذراعين "محلي" وذراع خارجي 47
الفصل الثاني: الدراسة العملية 49
هدف الدراسة وطرائق الإجراء 50
تمهيد 50
نمط الدراسة 50
هدف الدراسة 50
محدودية الدراسة 51
أهمية الدراسة 52
مبررات الدراسة 52
طريقة الدراسة 52
مكان الدراسة 53
زمان الدراسة 53
معايير الاشتمال 53
معايير الاستبعاد 54
خطة العمل 54
الموارد المتاحة 55
الاعتبارات الأخلاقية 55
تهجين نمط الدراسة: مقاربة منهجية 56
النتائج 60
1- الإحصاء الوصفي لمجتمع عينات المريضات عند خط الأساس (N=64) 60
1-1- توزع العينات حسب الحالة العمرية 60

1-2- توزع العينات حسب وجود التدخين 61
1-3- توزع العينات حسب الحالة الأدائية..... 61
1-4- توزع العينات حسب نوع الورم (نقيلي أو ناكس) 62
1-5- توزع العينات حسب موقع النقائل..... 62
1-6- توزع العينات تبعاً لمحدد حصول/عدم حصول التطور الورمي خلال مدة الدراسة 63
2- المقاربة الإحصائية لمجتمع العينات 64
2-1 التعامل إحصائياً مع البيانات حسب كابلان-ماير 64
2-2- منحنى معدل البقيا الخالية من التطور الورمي PFS حسب كابلان-ماير 68
2-3- معدل الاستجابة الكلي ORR..... 69
3. مقارنة مع الذراع المرجعية، والبحوث العالمية..... 74
3-1- مقارنة معدل البقيا الخالية من التطور الورمي PFS..... 75
3-2- مقارنة معدل الاستجابة الكلي ORR 85
3-3- مقارنة التأثيرات الجانبية 86
الاستنتاجات والتوصيات.....88
الاستنتاجات 88
التوصيات..... 89
المراجع 91

فهرس الجداول

الجدول (1): تصنيفات مراحل سرطان عنق الرحم وفق نظام FIGO	20
الجدول (2): البروتوكولات العلاجية حسب NCCN	23
الجدول (3): نتائج تجربة GOG-240 ثلاثية الطور، رباعية الأذرع، المعشّاة المعتمَدة دراسة مرجعية	30
الجدول (4): معايير تقييم الاستجابة في الأورام الصلبة RECIST	44
الجدول (5): مثال واقعي لحساب للبيانات المطلوبة سريرياً لحساب P-Value	46
الجدول (6): معيار قبول أو رفض نسبة البيانات الخاضعة للرقابة من حجم العينة الكلي	57
الجدول (7): بيانات إحصائية للعينة حسب التوزع العمري	60
الجدول (8): بيانات إحصائية للعينة حسب كابلان-ماير	69
الجدول (9): حساب معدل الاستجابة الموضوعي كل ثلاثة أشهر حسب بروتوكولي PP، وITT	72
الجدول (10): قيم وسيط معدل البقيا الخالية من التطور الورمي في عدد من الدراسات العالمية	84
الجدول (11): التأثيرات الجانبية للعلاج وفق البروتوكول المتبع على العينة	86

فهرس الصور

الشكل (1): تصنيف الخلايا الظهارية الشائكة الطبيعية والتهابات فيروس الورم الحليمي البشري (HPV) في الآفات ما قبل السرطانية (درجات الأورام داخل الظهارة في عنق الرحم "CIN 1 وCIN 2 و CIN 3") وسرطان عنق الرحم	19
الشكل (2): تصنيف مراحل سرطان عنق الرحم	22
الشكل (3): "تجويع" الورم من قبل بيفاسيزوماب (اليسار: قبل العلاج، اليمين: بعد العلاج مشاركة مع العلاج الكيماوي	29
الشكل (4): منحنى كابلان–ماير	43
الشكل (5): مخطط الدارسة السريرية	58
الشكل (6): اختبار الرقابة	59
الشكل (7): إدراج البيانات الكاملة والخاضعة للرقابة في البرنامج الإحصائي MedCalc	65
الشكل (8): حساب كابلان–ماير برمجياً	66

فهرس المخططات

المخطط (1): توزع عينة الدراسة حسب الحالة العمرية وتصنيف العمر	60
المخطط (2): توزع عينة الدراسة حسب وجود التدخين	61
المخطط (3): توزع عينة الدراسة حسب الحالة الأدائية	61
المخطط (4): توزع عينة الدراسة حسب الورم (نقيلي/ناكس)	62
المخطط (5): توزع عينة الدراسة حسب موقع النقائل	62
المخطط (6): توزع عينة الدراسة حسب نسبة البيانات الخاضعة للمراقبة والبيانات الكاملة (الأحداث)	63
المخطط (7): منحنى معدل البقيا الخالية من التطور الورمي PFS حسب كابلان–ماير (مع فاصل ثقة 95%)	68
المخطط (8): منحنى كابلان–ماير لـ PFS في دراسة البيروني (يسار) مقارنة مع دراسة GOG–240 (يمين)	76
المخطط (9): مقارنة منحنيي كابلان–ماير عبر تحليل RMST عند 3، 6، 9، 12 أشهر	79

قائمة الاختصارات

الاختصار	المعنى باللغة الإنجليزية	المعنى باللغة العربية
CC	Cervical Cancer	سرطان عنق الرحم
mCC	Metastatic Cervical Cancer	سرطان عنق الرحم النقيلي
rCC	Recurrent Cervical Cancer	سرطان عنق الرحم الناكس
HPV	Human Papillomavirus Infection	فيروس الورم الحليمي البشري
PFS	Progression-Free Survival	البقيا الخالية من التطور الورمي
OS	Overall Survival	البقيا الكلية
ORR	Objective Response Rate	معدل الاستجابة الموضوعية
CR	Complete Response	استجابة كاملة
PR	Partial Response	استجابة جزئية
PD	Progressive Disease	تطور ورمي
SD	Stable Disease	مرض مستقر
RECIST	Response Evaluation Criteria in Solid Tumors	معايير تقييم الاستجابة في الأورام الصلبة
GOG-240	Gynecologic Oncology Group Study 240	الدراسة المرجعية GOG-240
HR	Hazard Ratio	نسبة الخطر
CI	Confidence Interval	فاصل الثقة
FDA	Food and Drug Administration	إدارة الغذاء والدواء الأمريكية
PPA	Per Protocol Analysis	التحليل حسب البروتوكول

KM	Kaplan–Meier	كابلان–ماير (طريقة إحصائية لرسم البقيا)
SE	Standard Error	الخطأ المعياري
RWD	Real–World Data	بيانات من الواقع السريري
ITT	Intention–To–Treat	مبدأ النية للعلاج
PP	Per–Protocol	مبدأ حسب البروتوكول
RCT	Randomized Controlled Trial	تجربة سريرية عشوائية مضبوطة
SAT	Single–Arm Trial	تجربة سريرية وحيدة الذراع
RMST	Restricted Mean Survival Time	زمن متوسط البقيا المقيّد
IPD	Individual Participant Data	بيانات المشاركين الفردية
CIN	Cervical Intraepithelial Neoplasia	خلل التنسج داخل الظهارة في عنق الرحم

الملخص

المقدمة: تُعد مشاركة البيفاسيزوماب مع العلاج الكيميائي الخط العلاجي الأول لسرطان عنق الرحم النقيلي أو الناكس. وقد تم اعتماد هذا الخط من قِبل إدارة الغذاء والدواء الأمريكية (FDA) استناداً إلى نتائج دراسة GOG-240 العالمية ثلاثية الطور، متعددة المراكز، المنشورة نتائجها عام 2014. تهدف دراستنا أحادية الذراع إلى تقييم فعالية البيفاسيزوماب بالمشاركة مع مركبات البلاتين والباكليتاكسل كخط أول علاجي لدى مريضات مشفى البيروني الجامعي، والمقارنة مع البيانات المرجعية المستمدة من دراسة GOG-240، باستخدام معدل البقيا الخالية من التطور الورمي (PFS) كهدف أولي، مع تقييم معدل الاستجابة الموضوعية والسمية كهدف ثانوي.

المنهجية: اعتمدت الدراسة تصميماً تقدمياً أحادي الذراع، تم تهجينه بالتوسع بأثر رجعي لزيادة نسبة البيانات الكاملة مقابل البيانات الخاضعة للرقابة بغية تحسين القدرة التحليلية. تم تضمين المريضات اللواتي تلقين نظام العلاج الثلاثي (بيفاسيزوماب + بلاتين + باكليتاكسل)، ومن ثم جرى تخمين ورسم منحنى كابلان-ماير لمعدل PFS مع تقدير فاصل الثقة بنسبة 95%، كما تم إجراء تحليل دلالة إحصائية بالمقارنة مع الدراسة المرجعية باستخدام اختبار RMST.

النتائج: بلغ وسيط PFS في دراستنا 10.101 شهراً بفاصل ثقة 95% CI [9.457-10.745]، مقارنة بقيمة وسيط PFS الذي بلغ 8.2 شهراً في دراسة GOG-240. وكانت الأفضلية في RMST لصالح نتائج دراستنا تراكمياً مع الزمن لمدة 12 شهراً على الأقل، مما يعزز مؤشرات فعالية العلاج واستدامة إيجابية التقييم. كما بلغ معدل الاستجابة الموضوعية 61.33% (ORR) مقارنة بـ 48% في الدراسة المرجعية.

الاستنتاج: تشير النتائج إلى أفضلية نسبية في فعالية بيفاسيزوماب عند استخدامه مع العلاج الكيميائي ضمن بيئة مشفى البيروني الجامعي، مما يعزز إمكانية اعتماده كخيار خط أول.

الكلمات المفتاحية: سرطان عنق الرحم، بيفاسيزوماب، البقيا الخالية من التطور الورمي، العلاج الهدفي، مشفى البيروني الجامعي

Abstract

Background: Bevacizumab combined with chemotherapy has become a standard first-line treatment for metastatic or recurrent cervical cancer, following its approval by the FDA based on the global multicenter phase III trial GOG-240, published in 2014. This single-arm study aimed to evaluate the effectiveness of bevacizumab in combination with platinum and paclitaxel in patients treated at Al-Bairouni University Hospital, compared to the historical reference data from GOG-240. The primary endpoint was progression-free survival (PFS), with secondary endpoints including objective response rate (ORR) and adverse effects.

Methods: Due to clinical trial limitations, the study adopted a prospective single-arm design enhanced by a retrospective-prospective hybrid extension, increasing the ratio of complete to censored data. Patients who received the triplet therapy (bevacizumab + platinum + paclitaxel) were included. Kaplan-Meier estimates for PFS were calculated with 95% confidence intervals, and statistical significance was assessed using a Z-test in comparison to the GOG-240 data.

Results: The median progression-free survival (PFS) in our study was 10.101 months (95% CI: [9.457-10.745], compared to 8.2 months reported in the GOG-240 study. The Restricted mean survival time (RMST) gain consistently favored our cohort, demonstrating a cumulative advantage over a period of at least 12 months. These findings underscore the therapeutic efficacy and sustained clinical benefit of the treatment. Moreover, the objective response rate (ORR) reached 61.33%, notably higher than the 48% observed in the reference study.

Conclusion: Our findings suggest a potentially superior PFS gain for bevacizumab plus chemotherapy in the local clinical setting. These results support its use as an effective first-line option.

Keywords: Cervical cancer, progression-free survival, bevacizumab, targeted therapy, Al-Bairouni University Hospital

الفصل الأول: الدراسة النظرية

سرطان عنق الرحم

يحتل سرطان عنق الرحم المرتبة الرابعة من حيث الشيوع عند الإناث على مستوى العالم، ويعد ثالث سبب رئيسي للوفيات المرتبطة بأمراض السرطان بين الإناث، حيث في عام 2022 تم تشخيص 660 ألف حالة جديدة، وكان مسؤولاً عن 342000 حالة وفاة [2] ,[1].

تختلف نسب الإصابة بسرطان عنق الرحم والوفيات بسببه باختلاف المنطقة الجغرافية، حيث يقع بين 85-90٪ منها في الدول ذات الدخل المنخفض والمتوسط، بحسب الإحصائيات العالمية [3] ,[1]. وتؤكد منظمة الصحة العالمية أن أعلى معدلات الإصابة بسرطان عنق الرحم والوفيات الناجمة عنه تسجل في منطقة أفريقيا، وأمريكا الوسطى، وجنوب شرق آسيا. وتبعاً للمنظمة، فإن الفروقات الإقليمية في انتشار سرطان عنق الرحم تتصل بأوجه عدم المساواة في إتاحة خدمات التطعيم والفحص والعلاج، وبعوامل الخطورة المختلفة كانتشار فيروس الورم الحليمي البشري، والمحددات الاجتماعية والاقتصادية مثل الجنس، والفقر، وغيرها.

1- عوامل الخطورة

تعتبر الإصابة ببعض أنواع فيروس الورم الحليمي البشري عامل الخطر الأكبر للإصابة بسرطان عنق الرحم، يليه التدخين، وموانع الحمل الفموية، وتعدد الولادات، وغير ذلك. وتشكل الإصابة بفيروس نقص المناعة البشرية HIV أيضاً عامل خطر هام في نشوء سرطان عنق الرحم [4]. ومع ذلك، فإن أسباب سرطان عنق الرحم ليست كلها معروفة بشكل كامل [6] ,[5].

1-1- فيروس الورم الحليمي البشري

يُعتقد عموماً أن الإصابة بفيروس الورم الحليمي البشري أمر حاسم في حدوث سرطان عنق الرحم [7]، حيث أنه مسؤول عن معظم حالات الإصابة بسرطان عنق الرحم. ويُعد النوعان 16 و18 من فيروس الورم الحليمي البشري سبباً لـ 75% من حالات سرطان عنق الرحم على مستوى العالم، بينما يُعد النوعان 31 و45 سبباً لـ 10% أخرى [8].

وبما أن العدوى بفيروس الورم الحليمي البشري تنتقل بشكل أساسي عن طريق الاتصال الجنسي، تعتبر النساء اللاتي لديهن علاقات جنسية مع شركاء متعددين، أو لديهن شريك متعدد العلاقات الجنسية، بغض النظر عن الجنس، معرضاتٍ لخطر أكبر للإصابة بسرطان عنق الرحم [10] ,[9].

وفي الواقع، فإن ثمة أكثر من 200 نوع من فيروس الورم الحليمي البشري المعروف، يتم تصنيف 12 نوعاً منها على أنها عالية الخطورة (16، 18، 31، 33، 35، 39، 45، 51، 52، 56، 58، و59) [11]، وثلاثة أنواع على أنها محتملة الخطورة العالية (26، 53، و66)، و12 نوعاً على أنها منخفضة الخطورة (6، 11، 40، 42، 43، 44، 54، 61، 70، 72، 81، وCP6108) [12]. وتعود معظم حالات السرطان شائك الخلايا في عنق الرحم إلى فيروس الورم الحليمي البشري (النوع 16)، بينما ترجع معظم حالات السرطان الغديّ إلى فيروس الورم الحليمي البشري من (النوع 18) [13].

يمكن للأنماط الفرعية عالية الخطورة من فيروس الورم الحليمي البشري دمج حمضها النووي في جينوم المضيف وتحفيز نسخ البروتينات المسببة للسرطان الفيروسي E6 وE7 [14] ,[13]. يحلل E6 بروتين p53 الكابح للورم بينما يحلل E7 ويعطل بروتين pRb الكابح للورم. وفي النهاية، يؤدي فقدان p53 وpRb إلى زيادة نمو الأوعية الدموية التي تغذي الأورام (عبر الإفراط في التعبير عن عامل نمو بطانة الأوعية الدموية (VEGF))، وفقدان السيطرة على خلايا الورم، واضطرابات تنظيم دورة الخلية، وكل ذلك يمكن أن يؤدي إلى سرطان عنق الرحم [13].

1-2- التدخين

يزيد التدخين، سواءً كان إيجابياً أو سلبياً، من خطر الإصابة بسرطان عنق الرحم. ومن بين النساء المصابات بفيروس الورم الحليمي البشري، يزداد احتمال الإصابة بالسرطان الغازي لدى المدخنات أو المدخنات سابقاً بمقدار ضعفين إلى ثلاثة أضعاف تقريباً. كما يرتبط التدخين السلبي بزيادة الخطر، ولكن بدرجة أقل [15]. وقد ارتبط التدخين أيضاً بتطور سرطان عنق الرحم حسب العديد من الدراسات ,[16] [17], [18], [19].

1-3- موانع الحمل الفموية

يرتبط الاستخدام طويل الأمد لموانع الحمل الفموية بزيادة خطر الإصابة بسرطان عنق الرحم لدى النساء المصابات بفيروس الورم الحليمي البشري. وتزيد احتمالية الإصابة بالسرطان الغازي لدى النساء اللاتي استخدمنها لمدة تتراوح بين 5 و9 سنوات بنحو ثلاثة أضعاف، بينما تزيد احتمالية الإصابة لدى من استخدمنها لمدة 10 سنوات أو أكثر بنحو أربعة أضعاف [20] ,[15].

1-4- تعدد الولادات

يرتبط الحمل المتكرر بتزايد خطر الإصابة بسرطان عنق الرحم بشكل واضح حسب الدراسات العالمية. ومن بين النساء المصابات بفيروس الورم الحليمي البشري، فإن النساء اللواتي مررن بسبع حمول كاملة أو أكثر لديهن خطر

الإصابة بالسرطان أعلى بنحو أربعة أضعاف مقارنةً بالنساء اللواتي لم يمررن بأي حمل، وضعف إلى ثلاثة أضعاف مقارنة بالنساء اللواتي مررن بحمل كامل مرة أو مرتين [15].

2- التشخيص

2-1- الخزعة

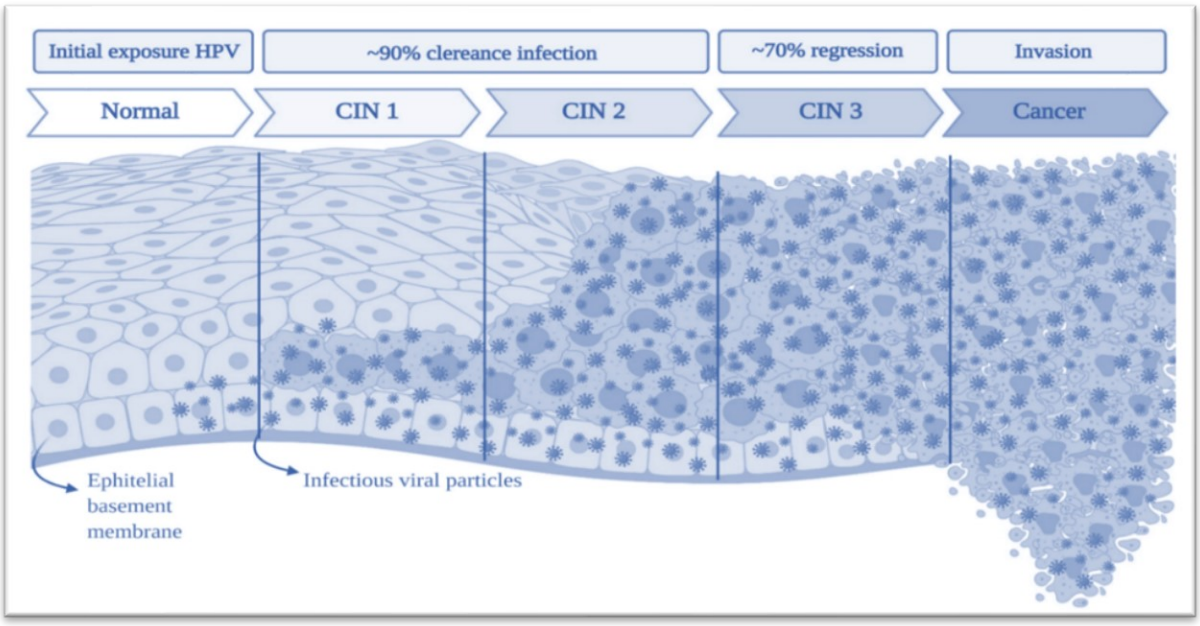
يتطلب تأكيد تشخيص سرطان عنق الرحم إجراء خزعة من عنق الرحم. يتم ذلك غالباً من خلال تنظير المهبل، وهو فحص بصري مكبر لعنق الرحم بمساعدة محلول حمض الأسيتيك المخفف (مثل الخل) لتسليط الضوء على الخلايا غير الطبيعية على سطح عنق الرحم [24] ,[25]. تشمل إجراءات التشخيص والعلاج الأخرى استئصال عنق الرحم المخروطي، حيث يتم إزالة البطانة الداخلية لعنق الرحم وفحصها. يتم اتخاذ هذه الإجراءات إذا أكدت الخزعة وجود خلل شديد في التنسج داخل الظهارة العنقية CIN [27] ,[26].

في كثير من الأحيان، قبل إجراء الخزعة، يطلب الطبيب إجراء تصوير طبي لاستبعاد الأسباب الأخرى لأعراض المرأة. وقد استُخدمت وسائل تصوير مثل الموجات فوق الصوتية، والتصوير المقطعي المحوسب CT Scan، والتصوير بالرنين المغناطيسي MRI لتحديد انتشار الورم، وتأثيره على الأنسجة المجاورة. وعادةً ما تظهر هذه الأورام على شكل كتل غير متجانسة في عنق الرحم [28].

2-2- الآفات قبل الورمية

خلل التنسج داخل الظهارة (CIN) هو نمو خلايا غير طبيعية على سطح عنق الرحم. يحدث هذا الخلل بسبب عدوى فيروس الورم الحليمي البشري، ولكن في معظم الحالات، يتم علاجه بواسطة الجهاز المناعي. ومع ذلك، قد تُصاب نسبة صغيرة من النساء بأنماطه ذات الخطورة العالية، حيث يتطور إلى سرطان عنق الرحم إذا بقي دون علاج. وغالباً ما يتم تشخيص خلل التنسج داخل الظهارة أثناء فحص مسحة عنق الرحم الروتيني أو تنظير المهبل [30] ,[29].

تغيرت تسمية وتصنيف الأنسجة للآفات قبل الورمية في عنق الرحم عدة مرات على مدار القرن العشرين. وقد كان نظام تصنيف منظمة الصحة العالمية وصفياً للآفات، حيث أطلق على خلل التنسج الخفيف (CIN1)، والمتوسط (CIN2) والشديد أو السرطان الموضعي CIS (CIN3) [33] ,[32] ,[31].



الشكل (1): تصنيف الخلايا الظهارية الحرشفية الطبيعية والتهابات فيروس الورم الحليمي البشري (HPV) في الآفات ما قبل السرطانية (درجات الأورام داخل الظهارة في عنق الرحم "CIN 1 و CIN 2 و CIN 3") وسرطان عنق الرحم

3- التشريح المرضي

تشتمل الأنماط الفرعية النسيجية لسرطان عنق الرحم الغازي على ما يلي [35] ,[34]:

أ- السرطان شائك الخلايا Squamous Cell Carcinoma (حوالي 75-80%).

ب- السرطان الغدّي Adenocarcinoma (15-20%)

ت- السرطان الغدّي شائك الخلايا Adenosquamous Carcinoma (5%)

ث- الأورام الغدية الصمَّاوية العصبية Neuroendocrine Tumors (1%)

ج- سرطان الخلايا الزجاجية Glassy Cell Carcinoma (نادر)

ح- السرطان الزغابي الغدّي Villoglandular Adenocarcinoma (نادر)

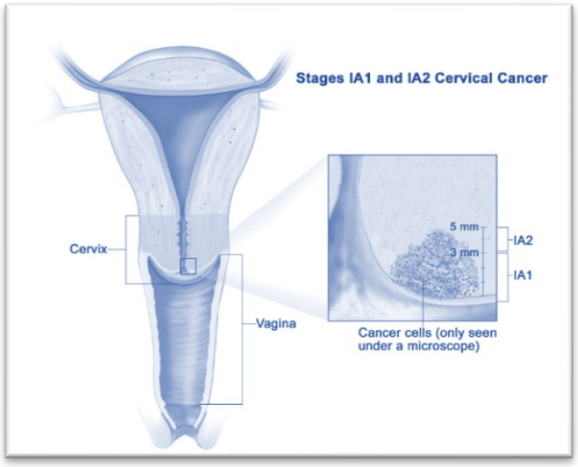
على الرغم من أن السرطان شائك الخلايا هو سرطان عنق الرحم الأكثر شيوعاً، إلا أن معدل الإصابة بسرطان الأدينوكارسينوما في عنق الرحم قد تزايد في العقود الأخيرة [24]، حيث يمثل الأدينوكارسينوما داخل عنق الرحم 15-20٪ من الأنواع النسيجية لسرطان عنق الرحم. أما السرطان الغدي المخاطي المعدي Gastric-type mucinous adenocarcinoma في عنق الرحم فهو نوع نادر من السرطان ذو سلوك عدواني. وفي الواقع، لا يرتبط هذا النوع من الأورام الخبيثة بفيروس الورم الحليمي البشري عالي الخطورة (HPV) [36].

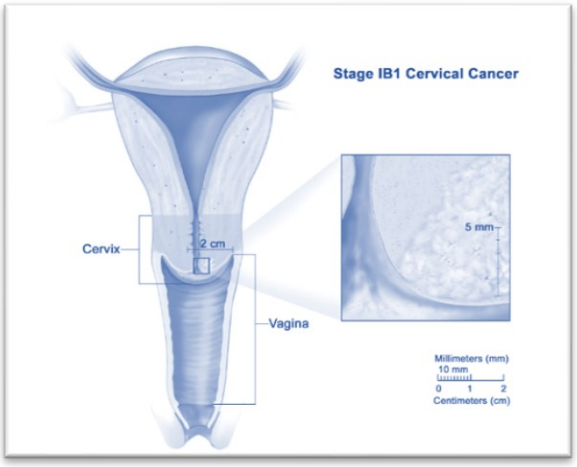
4- التصنيف المرحلي

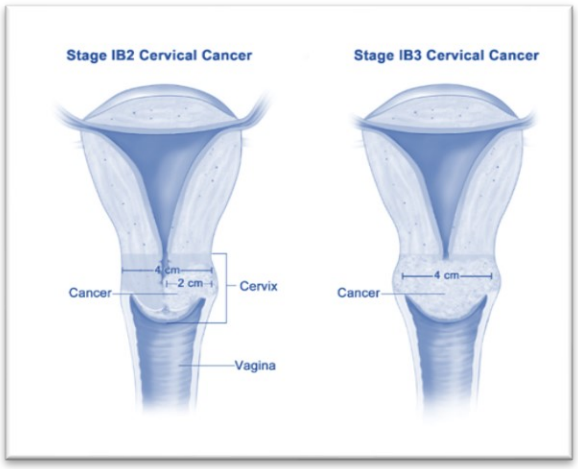
يتم تصنيف سرطان عنق الرحم وفق نظام FIGO إلى أربعة مراحل [37]:

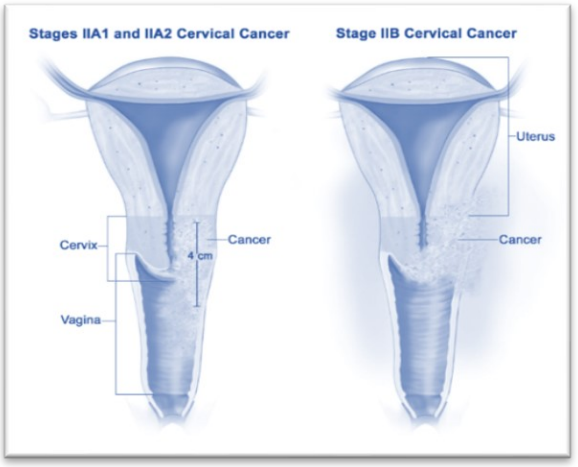
المرحلة (Stage)			الوصف
I	IA	IA_1	عمق الورم 3 مم أو أقل
		IA_2	عمق الورم أكثر من 3 مم، وأقل أو يساوي 5 مم
	IB	IB_1	عمق الورم أكثر من 5 مم، وحجمه أقل أو يساوي 2 سم
		IB_2	عمق الورم أكثر من 5 مم، وحجمه أكثر من 2 سم وأقل أو يساوي 4 سم
		IB_3	عمق الورم أكثر من 5 مم، وحجمه أكثر من 4 سم
II	IIA	IIA_1	يمتد الورم للثلثين العلويين من المهبل، وحجمه أقل أو يساوي 4 سم
		IIA_2	يمتد الورم للثلثين العلويين من المهبل، وحجمه أكبر من 4 سم
	IIB		يغزو الورم الأنسجة المجاورة للرحم
III	IIIA		يمتد الورم للثلث السفلي من المهبل
	IIIB		يغزو الورم جدار الحوض أو يسبب استسقاء كلوي
	IIIC	$IIIC_1$	نقائل للعقد الحوضية
		$IIIC_2$	نقائل للعقد حول الأبهر
IV	IVA		يغزو الورم المثانة أو المستقيم
	IVB		نقائل بعيدة

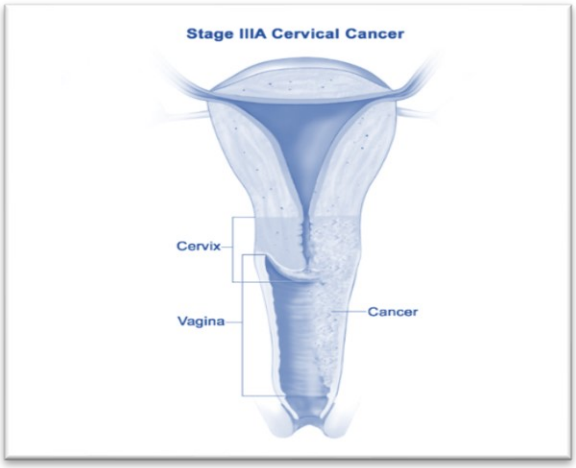
الجدول (1): تصنيفات مراحل سرطان عنق الرحم وفق نظام FIGO

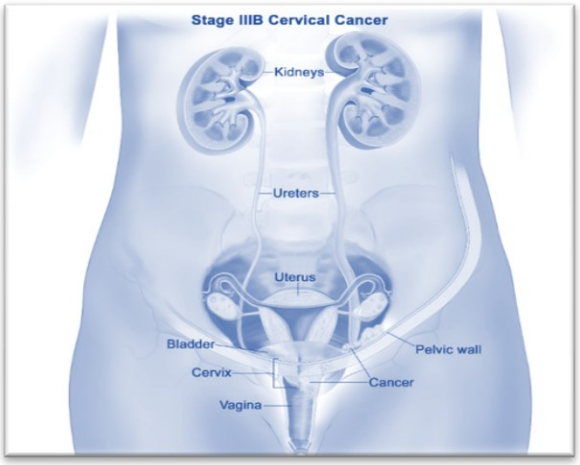

Stages IA1 and IA2 Cervical Cancer
Cervix
Vagina
5 mm
3 mm
IA2
IA1
Cancer cells (only seen under a microscope)

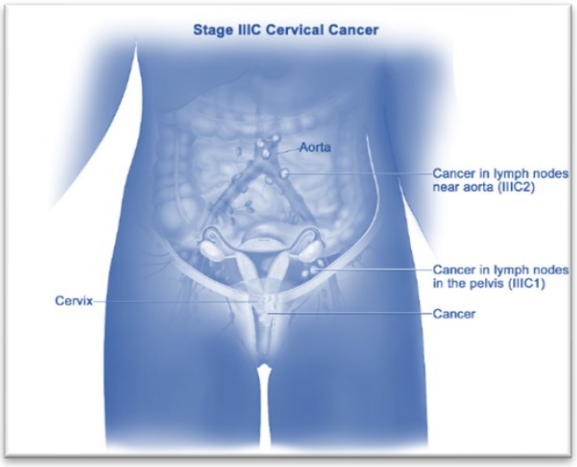

Stage IB1 Cervical Cancer
Cervix
2 cm
Vagina
5 mm
Millimeters (mm)
10 mm
0 1 2
Centimeters (cm)

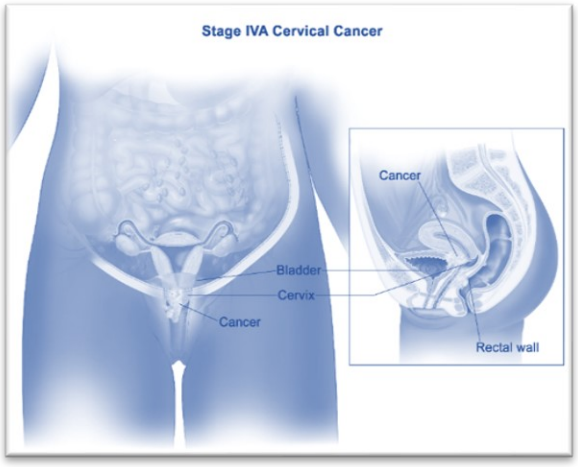

Stage IB2 Cervical Cancer
Stage IB3 Cervical Cancer
4 cm
2 cm
Cancer
Cervix
Vagina
4 cm
Cancer

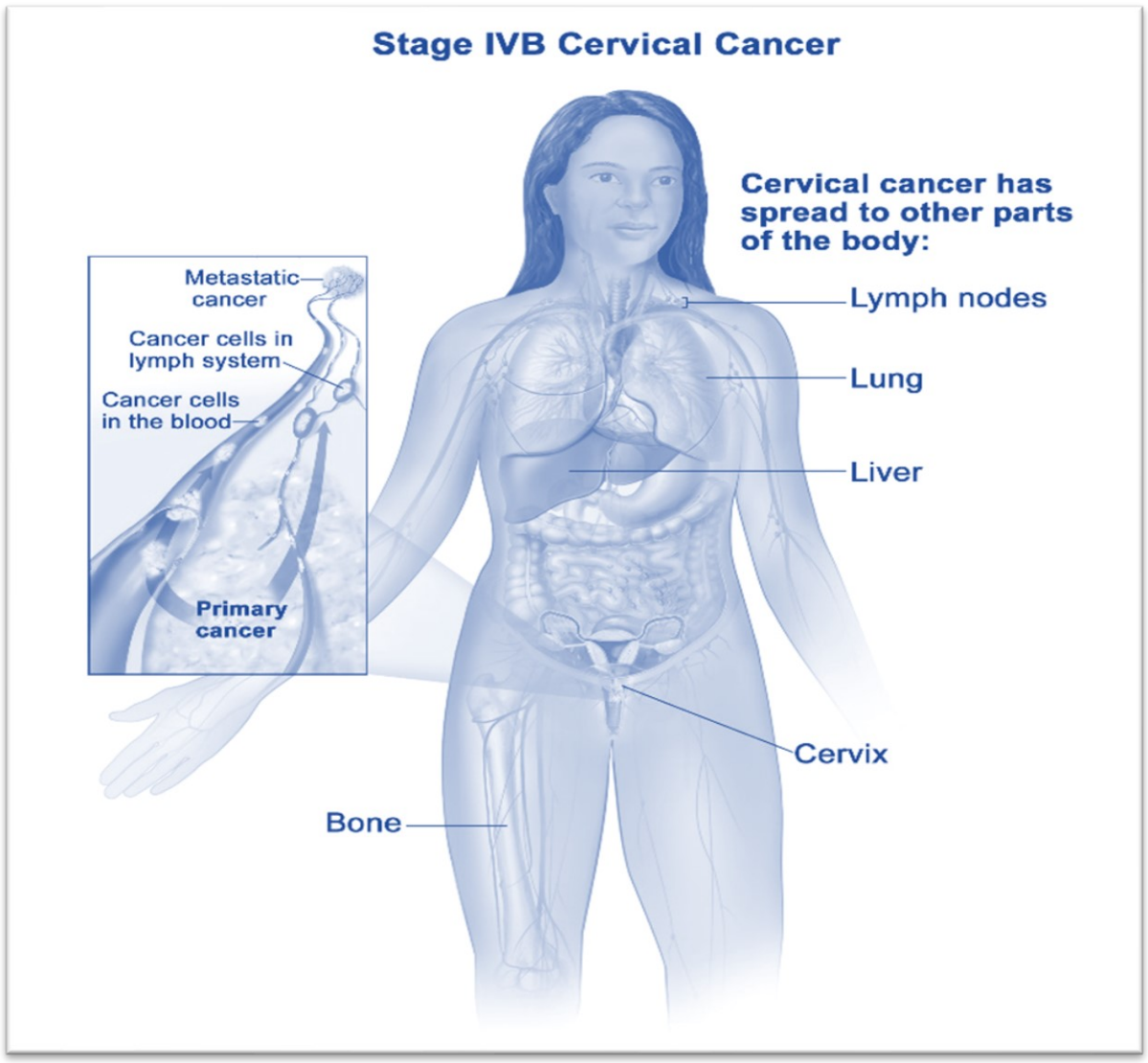

Stages IIA1 and IIA2 Cervical Cancer
Stage IIB Cervical Cancer
Cervix
Cancer
4 cm
Vagina
Uterus
Cancer


Stage IIIA Cervical Cancer
Cervix
Vagina
Cancer


Stage IIIB Cervical Cancer
Kidneys
Ureters
Uterus
Bladder
Pelvic wall
Cervix
Cancer
Vagina







الشكل (2): تصنيف مراحل سرطان عنق الرحم

5- التدبير

يتم تدبير سرطان عنق الرحم استناداً إلى National Comprehensive Cancer Network (NCCN) ver. 2025 وفق ما يلي:

المرحلة (Stage)				التدبير	
				علاج محافظ على الخصوبة	علاج غير محافظ على الخصوبة
I	IA	IA_1	دون LVI	خزعة مخروطية مع حواف ≤ 1 مم	▪ حواف Dysplasia: استئصال رحم نمط A. ▪ حواف Carcinoma: استئصال رحم نمط B + تجريف عقد حوضية.
		IA_2	مع LVI	خزعة مخروطية مع حواف ≤ 1 مم + تجريف عقد حوضية	▪ حواف Dysplasia: استئصال رحم نمط A، أو علاج شعاعي كيمياوي مزامن. ▪ حواف Carcinoma: استئصال رحم نمط B + تجريف عقد حوضية أو علاج شعاعي كيماوي مزامن.
			دون LVI	خزعة مخروطية مع حواف ≤ 1 مم + تجريف عقد حوضية	استئصال رحم نمط A + تجريف عقد حوضية.
	IB	IB_1		خزعة مخروطية مع حواف ≤ 1 مم + تجريف عقد حوضية	استئصال رحم نمط A+ تجريف عقد حوضية
		IB_2		استئصال عنق رحم تام مع تجريف عقد حوضية وعقد حول الأبهر	استئصال رحم نمط C+تجريف عقد حوضية وعقد حول الأبهر أو علاج شعاعي (داخلي وخارجي) وكيماوي مزامن
		IB_3		علاج شعاعي (داخلي وخارجي) وكيماوي مزامن	
II	IIA	IIA_1		استئصال رحم نمط C+تجريف عقد حوضية وعقد حول الأبهر أو علاج شعاعي (داخلي وخارجي) وكيماوي مزامن	
		IIA_2		علاج شعاعي (داخلي وخارجي) وكيماوي مزامن	
	IIB			علاج شعاعي (داخلي وخارجي) وكيماوي مزامن	
III+IVA				علاج شعاعي (داخلي وخارجي) وكيماوي مزامن مع بيمبروليزوماب ثم متابعة بيمبروليزوماب صيانة	
IVB				علاج جهازي	

الجدول (2): البروتوكولات العلاجية حسب NCCN

Stage I

يعتمد تدبير سرطان عنق الرحم في المرحلة الأولى على رغبة المريضة في الحفاظ على الخصوبة. في حال أرادت المريضة الحفاظ على خصوبتها يتم إجراء خزعة مخروطية لعنق الرحم مع حواف ≤ 1 مم، مع تجريف عقد حوضية في حال وجود غزو وعائي لمفاوي أو كانت المرحلة فوق IA_1.

في حال لم ترغب المريضة بالمحافظة على الخصوبة يجرى استئصال الرحم مع/دون تجريف العقد الحوضية تبعاً للحواف والغزو الوعائي اللمفاوي. تستطيع المريضة الحفاظ على خصوبتها حتى المرحلة IB_2، وابتداء من IB_3 تعالج المريضة بالعلاج الشعاعي (الداخلي والخارجي) الكيماوي المزامن.

Stage II, III, IVA

يعطى العلاج الشعاعي (الداخلي والخارجي) الكيمياوي المزامن، ويضاف بيمبروليزوماب ابتداء من المرحلة III.

Stage IVB

في حال كانت النقائل البعيدة قابلة للاستئصال (1–5 نقائل) يتم استئصالها مع إعطاء علاج جهازي (Adjuvant).

في حال كانت النقائل غير قابلة للاستئصال يبدأ بالعلاج حسب الخط الأول.

6- الإنذار

6-1- تبعاً للمرحلة

يعتمد إنذار سرطان عنق الرحم بشكل أساسي على مرحلة السرطان. ويكون إنذار السرطان شائك الخلايا والسرطان الغدي لعنق الرحم هو نفسه لكل مرحلة معينة [13]. يبلغ معدل البقيا على قيد الحياة الكلي (جميع المراحل مجتمعة) لمدة خمس سنوات حوالي 66٪ [41] ,[40] ,[13]. ويبلغ معدل البقيا على قيد الحياة لمدة خمس سنوات لسرطان عنق الرحم في المرحلة الأولى (سرطان محصور في عنق الرحم) 85٪، كما يبلغ معدل البقيا على قيد الحياة لمدة خمس سنوات في مرض المرحلة الثانية (غزو السرطان للثلثين العلويين من المهبل والنسج المجاورة للرحم) 65٪ [13]. أما معدل البقيا على قيد الحياة في مرض المرحلة الثالثة (حيث يصاب الثلث السفلي من المهبل أو جدار الحوض أو يسبب استسقاء كلوي أو يصيب العقد الحوضية/حول الأبهر) فيبلغ 35٪. أما في المرحلة الرابعة من المرض (حيث يمتد السرطان إلى المثانة أو المستقيم أو ينتشر إلى الأعضاء البعيدة) فيبلغ معدل البقيا على قيد الحياة لمدة 5 سنوات 7% [13]. ويعاني حوالي 35% من النساء المصابات بسرطان عنق الرحم الغازي من المرض المعنّد أو الناكس بعد العلاج [42].

6-2 تبعاً للبلد

تفضي مراجعة الدراسات والإحصاءات المنشورة عالمياً إلى أن ثمة تفاوت عرقي السبب في معدلات البقيا على قيد الحياة لمدة خمس سنوات لدى مريضات سرطان عنق الرحم في الولايات المتحدة (البلد متعدد الأعراق والقوميات). ويبلغ متوسط معدلات البقيا على قيد الحياة لسرطان الخلايا الحرشفية السائد 72% لدى النساء من أصول لاتينية وآسيوية –باسيفية، و68% لدى النساء البيض، و61% لدى النساء السود [43]. وقد أدى الفحص المنتظم إلى اكتشاف التغيرات ما قبل السرطانية وسرطان عنق الرحم في مراحله المبكرة وعلاجه مبكراً. وتشير الأرقام إلى أن فحص عنق الرحم ينقذ حياة 5000 امرأة سنوياً في المملكة المتحدة من خلال إجراءات الوقاية. وقد تم دمج اختبار Pap في الممارسة السريرية في دول الشمال الأوروبي منذ ستينيات القرن الماضي [45]. أما في أفريقيا، فغالباً ما تكون النتائج أسوأ بكثير لأن التشخيص يكون في مرحلة متأخرة من المرض [46] ,[47].

7- الوقاية

تذهب منظمة الصحة العالمية إلى أن جميع البلدان المنضوية فيها قد قطعت التزاماً بالقضاء على سرطان عنق الرحم باعتباره مشكلة من مشكلات الصحة العامة. وتُعرِّف الاستراتيجية العالمية للمنظمة القضاء على المرض بأنه خفض عدد الحالات الجديدة سنوياً إلى 4 حالات أو أقل لكل 100000 امرأة، وتحدد ثلاث غايات يتعين تحقيقها بحلول عام 2030 لوضع جميع البلدان على طريق القضاء على المرض في العقود المقبلة:

1. تطعيم 90% من الفتيات باللقاح المضاد لفيروس الورم الحليمي البشري ببلوغهن 15 عاماً؛
2. فحص 70% من النساء باستخدام اختبار HPV DNA ببلوغهن 35 و45 عاماً؛
3. حصول 90% من النساء المصابات بمرض عنق الرحم على العلاج.

وبحسب المنظمة، تشير تقديرات النمذجة إلى أنه يمكن تجنب 74 مليون حالة جديدة من سرطان عنق الرحم، و62 مليون حالة وفاة من خلال تحقيق هدف القضاء على المرض.

7-1- الفحص

يقلل فحص خلايا عنق الرحم باستخدام اختبار بابانيكولا (اختبار Pap) للكشف عن سرطان عنق الرحم بشكل كبير من عدد حالات الإصابة بسرطان عنق الرحم والوفيات الناجمة عنه [48]. ويمكن أن يؤدي اختبار Pap كل ثلاث إلى خمس سنوات مع المتابعة المناسبة إلى تقليل حدوث سرطان عنق الرحم بنسبة تصل إلى 80% [49]. وتبقى النتائج السلبية الخاطئة التي تصل حد 50% للاختبار، والتكلفة المادية العالية لإجرائه قيوداً حقيقية لاستخدامه [22] ,[21], [23].

يكشف فحص مسحة عنق الرحم عن وجود خلايا غير طبيعية على سطح عنق الرحم، تُسمى خلل تنسج داخل ظهارة عنق الرحم (CIN)، والذي قد يتطور بنسبة ضئيلة إلى سرطان عنق الرحم.

تؤكد منظمة الصحة العالمية أن النساء يجب أن يخضعن لفحص سرطان عنق الرحم كل 5 إلى 10 أعوام بدءاً من سن الثلاثين [1]. ويجب أن تخضع النساء المصابات بفيروس العوز المناعي البشري لفحص سرطان عنق الرحم كل 3 أعوام بدءاً من سن الخامسة والعشرين. وتشجّع الاستراتيجية العالمية للمنظمة على إجراء فحصين على الأقل مدى الحياة باستخدام اختبار فيروس الورم الحليمي البشري HPV DNA test عند سن 35 عاماً، ومرة أخرى عند سن 45 عاماً.

وبعد نتيجة إيجابية في اختبار فيروس الورم الحليمي البشري (أو طريقة فحص أخرى)، يمكن لمقدم الرعاية الصحية البحث عن تغيّرات في عنق الرحم (مثل الإصابات السابقة للتسرطن) التي يحتمل أن تتطور لتصبح سرطان عنق الرحم إذا تُرِكت دون علاج. وغني عن القول إن علاج الإصابات السابقة للتسرطن إجراء بسيط ويقي من حدوث سرطان عنق الرحم. وتكون علاجات الإصابات السابقة للتسرطن سريعة وغير مؤلمة عموماً، ويندر معها حدوث مضاعفات.

تشمل خطوات العلاج التنظير المهبلي أو الفحص البصري لعنق الرحم لتحديد مكان الإصابة وتقييمها، ثم يليها:

- الاجتثاث الحراري، الذي يتضمن استخدام مسبار ساخن لحرق الخلايا؛
- المعالجة بالتبريد، التي تتضمن استخدام مسبار بارد لتجميد الخلايا؛
- المعالجة بأسلوب LEETZ (استئصال العروة الكبير للمنطقة المتحوِّلة)، الذي يتضمن إزالة الأنسجة غير الطبيعية باستخدام عروة مسخنة كهربائياً؛
- الخزعة المخروطية، التي تتضمن استخدام سكين لإزالة جزء مخروطي الشكل من الأنسجة.

7-2- التلقيح

ثمة ستة لقاحات مرخصة ضد فيروس الورم الحليمي البشري: ثلاثة ثنائية التكافؤ (تقي من نوعين من فيروس الورم الحليمي البشري)، واثنان رباعي التكافؤ (ضد أربعة)، ولقاح واحد (ضد تسعة) [50]. تقلل ثلاثة اللقاحات ضد فيروس الورم الحليمي البشري (جارداسيل، جارداسيل 9، وسيرفاريكس) من خطر التغيرات السرطانية أو ما قبل السرطانية في عنق الرحم والعجان بنحو 93% و62% على التوالي [51]. وتتمتع جميع هذه اللقاحات بملفات تعريف سلامة ممتازة وفعالة للغاية. وتتراوح فعالية اللقاحات بين 92% و100% ضد فيروس الورم الحليمي البشري 16 و18 لمدة تصل إلى 8 سنوات على الأقل [15].

تُعطى لقاحات فيروس الورم الحليمي البشري عادةً لمن تتراوح أعمارهن بين 9 و26 عاماً، حيث يكون اللقاح أكثر فعالية إذا أُعطي قبل حدوث العدوى. أما الفئة المستهدفة الرئيسية في معظم الدول التي تُوصي بالتطعيم ضد فيروس الورم الحليمي البشري فهي الفتيات المراهقات الصغيرات، اللواتي تتراوح أعمارهن بين 9 و14 عاماً [50]. واعتباراً من عام 2022، أدرجت 125 دولة لقاحات فيروس الورم الحليمي البشري ضمن التطعيمات الروتينية للفتيات، وأوصت بها 47 دولة للفتيان أيضاً.

وفي الواقع، فإن مدة فعالية اللقاح، وما إذا كان ثمة حاجة لجرعة مُعزِّزة، لا يزال أمراً غير معروفٍ حتى الآن. وقد أثار ارتفاع تكلفة هذا اللقاح قلقاً، حيث نظرت (ولا تزال تنظر) عدة دول في برامج لتمويل لقاح فيروس الورم الحليمي البشري. وتتضمن إرشادات الجمعية الأمريكية لعلم الأورام السريري توصياتٍ بشأن مستويات مختلفة من توفير الموارد [52]. وبحسب منظمة الصحة العالمية فإنه يجب إعطاء اللقاحات المضادة لفيروس الورم الحليمي البشري لجميع الفتيات اللاتي تتراوح أعمارهن بين 9 و14 عاماً، قبل أن يدخلن في مرحلة النشاط الجنسي. ويمكن إعطاء اللقاح في شكل جرعة واحدة أو جرعتين. ويجب في الظروف المثلى أن يتلقى الأشخاص الذين يعانون من ضعف في جهاز المناعة جرعتين أو ثلاث جرعات. وقد اختارت بعض البلدان أيضاً تطعيم الفتيان لخفض معدل انتشار فيروس الورم الحليمي البشري في المجتمع وللوقاية من السرطانات التي تصيب الرجال الناجمة عن فيروس الورم الحليمي البشري [1].

7-3- الحماية بالعزل

يقلل استخدام الحماية العازلة، أو الجل القاتل للحيوانات المنوية أثناء الجماع، من خطر انتقال العدوى لكنه لا يزيله تماماً [15]. وقد تحمي الواقيات الذكرية من الثآليل التناسلية [53] كما أنها تحمي من الأمراض الأخرى المنقولة جنسياً، مثل فيروس نقص المناعة البشرية والكلاميديا، والتي ترتبط بمخاطر أكبر للإصابة بسرطان عنق الرحم.

7-4- التغذية

ترتبط المستويات العالية من فيتامين أ بانخفاض المخاطر [54]، وكذلك فيتامين B12، وفيتامين C، وفيتامين E، وبيتا كاروتين [55]. وجدير بالذكر أن منظمة الصحة العالمية توصي بعدد من الطرق المهمة الأخرى للوقاية من عدوى فيروس الورم الحليمي البشري كعدم التدخين، أو الإقلاع عن التدخين؛ واستخدام الواقي الذكري؛ وختان الذكور الطوعي وغير ذلك [1].

البيفاسيزوماب في علاج سرطان عنق الرحم

على مدار سنوات طويلة كانت خيارات العلاج المتاحة لمريضات سرطان عنق الرحم النقيلي أو الناكس محدودة للغاية. وبالرغم من إجراء العديد من التجارب السريرية من الطورين II/III، ظلت المشاركة بين السيسبلاتين والباكليتاكسيل البرتوكولَ العلاجيَ الكيميائيَ الأكثرَ فعالية واعتماداً لفترة من الزمن. ومنذ ورقة Thigpen الأولية المنشورة في العام 1981، ومع تتالي الدراسات والبحوث على عدد من أنظمة الأدوية الفردية والمركبة في علاج سرطان عنق الرحم الناكس والنقيلي، بقيت المكاسب محدودة في معدل البقيا الكلي [57] ,[56]. وفي النهاية، تم اعتماد سيسبلاتين وباكليتاكسيل باعتبارهما العمود الفقري للتجارب المستقبلية، مع اقتراب معدل البقيا الكلي OS من 13 شهراً.

لقد حفّزت النتائج الضعيفة الأولية روح البحث باتجاه مقاربات علاجية جديدة. ومع التقدم الذي حصل في الطب التشخيصي والجزيئي صار تطوير العلاجات البيولوجية، سواءً للاستخدام منفردةً أو بالتزامن مع العلاج الكيميائي للخلايا، أولويةً سريرية. وقد كان دواء بيفاسيزوماب، المضادُ لتكوين الأوعية الدموية المؤنسن، العاملَ البيولوجيَ الأهم في مجال علاج سرطان عنق الرحم المتقدم.

وفي عام ٢٠١٤، مثّل نشر مجموعة الأورام النسائية GOG-240 نتائج تجربتها السريرية إيذاناً بعهد جديد، وذلك عبر ظهور خيار علاجي بديل أكثر فعّالية عماده استخدام عقار بيفاسيزوماب مشاركة مع العلاج الكيميائي. وقد تحرَّت التجربة السريرية المعشاة المستقبلية من الطور III التي أنجزتها المجموعة عن تأثير إضافة بيفاسيزوماب إلى مجموعتين منفصلتين من العلاجات الكيميائية السامة للخلايا. وفي النهاية حققت التجربة آنفة الذكر هدفها الأساسي، وأظهرت نتائجَ جيدةً على صعيد تحسين معدل بقيا على قيد الحياة لمدة ٤ أشهر تقريباً، دون أي تأثير سلبي مهم على جودة الحياة. وقد أدت هذه التجربة إلى موافقة هيئة الغذاء والدواء الأمريكية في 14 آب 2014 على عقار بيفاسيزوماب في هذه الفئة [58]. ولا تزال هذه التجربة التي تعتبر ذراعاً مرجعياً في بحثنا هذا المرجع الأساس لكل البحوث السريرية اللاحقة في العالم حول علاج سرطان عنق الرحم النقيلي أو الناكس.

وغني عن القول، إن سرطان عنق الرحم، النقليلي أو الناكس، نادراً ما يكون الشفاء التام هو النتيجة المرجوة فيه من منظور طبي واقعي. ولذا فإن العلاج يركّز على تخفيف الأعراض والسيطرة على المرض وإطالة العمر بأفضل شرط صحي ممكن [59]. ومع تباين المقاربات التجريبية المعتمدة في دول عدة، وتداخل العوامل الموضوعية وغير الموضوعية التي تنتج تباينات في نتائج البحوث، تبدو مراجعة تأثير عقار بيفاسيزوماب وتطبيقه على مرضى سرطان عنق الرحم في مراحله المتقدمة أمراً بالغ الضرورة في سورية، وعلى مرضى السرطان في البيئة المجتمعية السورية.

1- البيفاسيزوماب

جسم مضاد وحيد النسيلة مؤنسن معاد التركيب يرتبط بشكل انتقائي بالنشاط البيولوجي لـVEGF (عامل نمو بطانة الأوعية) ويحيّده [60]، [61].

يهدف بيفاسيزوماب إلى منع تدفق الدم الذي يغذي الورم، وبالتالي يضعف نموه.

الشكل (3): "تجويع" الورم باستخدام بيفاسيزوماب (اليسار: قبل العلاج، اليمين: بعد العلاج مشاركة مع العلاج الكيماوي)

وكما سبقت الإشارة، فإنه تم تقييم فعالية وسلامة استخدام عقار بيفاسيزوماب مع العلاج الكيميائي (باكليتاكسيل وسيسبلاتين أو باكليتاكسيل وتوبوتيكان) كعلاج للمرضى المصابين بسرطان عنق الرحم الناكس أو النقيلي في دراسة GOG-0240. وقد تم في التجربة المعشَّاة، متعددة المراكز، من الطور الثالث، تعشية 452 مريضة لتلقي طيفين من العلاج الكيماوي مع/دون بياسيزوماب (أربعة أذرع). وقد كان لدى المريضات المؤهلات للتجربة أورام ناكسة أو نقيلية غير قابلة للعلاج الشافي بالجراحة و/أو العلاج الإشعاعي. وكان الهدف الأولي للتجربة تقييم معدل البقيا الكلي (OS)، والهدف الثانوي معدل البقيا الخالية من التطور الورمي (PFS) ومعدل الاستجابة الموضوعية (ORR).

يبين الجدول (3) أدناه قيم الدراسة في أهدافها الأولية والثانوية، حيث تباينت بعض القيم مع تطور سنوات الدراسة وتقدم زمن التقييم بين 2014 و2017. وقد اعتمدنا في دراستنا على القيم المحدَّثة، خصوصاً حول وسيط معدل البقيا الخالية من التطور الورمي PFS. وجاءت النتائج كالتالي:

	المعالجة الكيميائية (n=225)	المعالجة الكيميائية + بيفاسيزوماب (n=227)
معدل البقيا الكلي OS		
الوسيط (بالشهور)[1]	12.9	16.8
نسبة الخطر بـ [95% CI][2]	0.74 [0.58;0.94] (p-value[5] = 0.0132)	
معدل البقيا الخالية من التطور الورمي PFS		
الوسيط (بالشهور)	6.0	8.3 (**Updated later to 8.2**)
نسبة الخطر (HR) [95% CI]	0.66 [0.54;0.81] (p-value[5] = <0.0001)	
الاستجابة الإجمالية المثلى BOR		
معدل الاستجابة[3]	76 (33.8 %)	103 (45.4 %) (**Updated later to 48%**)
معدلات الاستجابة بـ [95% CI][4]	[27.6; 40.4]	[38.8; 52.1]
الاختلاف في معدلات الاستجابة	11.60	
الاختلاف في معدلات الاستجابة بـ[95% CI][4]	[2.4; 20.8]	
p-Value (Chi-squared Test)	0.0117	

[1] حسب مؤشر تقدير كابلان ماير، وهو طريقة إحصائية يتم استخدامها لتقدير دالة البقيا Survival Function لمجموعة من الأفراد أو العينات التي خضعت لدراسة بمرور الوقت.

[2] المريضات بأفضل معدل استجابة BOR، مع استجابة كلية CR أو جزئية PR مثبتة.

نسبة الخطر Hazard Ratio مقياس لمدى تكرار حدوث حدث معين في مجموعة محددة مقارنةً بتكرار حدوثه في مجموعة أخرى مع مرور الوقت. في أبحاث السرطان، تعني نسبة المخاطر التي تساوي واحداً أنه لا يوجد فرق في معدل البقيا على قيد الحياة بين المجموعتين. أما إذا كانت نسبة المخاطر أكبر من واحد أو أقل من واحد، فتعني أن معدل البقيا على قيد الحياة كان أكبر في إحدى المجموعتين.

[3] فاصل ثقة 95% (CI %95) لعينة ثنائية الحدين باستخدام طريقة بيرسن-كلوبر Pearson-Clopper method

[4] فاصل ثقة 95% تقريبي للفرق بين معدلين باستخدام طريقة هاوك-أندرسون Hauck-Anderson method

[5] اختبار رتبة السجل log-rank (مُرضي Satisfied) هو اختبار فرضية إحصائية يستخدم لمقارنة توزيعات البقيا على قيد الحياة لمجموعتين أو أكثر.

الجدول (3): نتائج تجربة GOG-240 ثلاثية الطور، رباعية الأذرع، المعشّاة المعتمَدة دراسة مرجعية في بحثنا

ويمكن القول إنه مع نشر التجربة السريرية العشوائية GOG-240، ثبت لأول مرة أن بيفاسيزوماب يُحسّن كلاً من معدل البقيا الكلي OS، ومعدل البقيا على قيد الحياة دون تطور المرض PFS، ودون انخفاض كبير في جودة الحياة QoL لدى فئة من المرضى كانت تفتقر سابقاً إلى خيارات علاجية فعالة (أي النساء المصابات بسرطان عنق الرحم المتقدم).

- تم تسجيل 452 مريضة مصابات بسرطان عنق الرحم في مرحلة متقدمة (نقيلي أو ناكس) على مدى 3 سنوات.
- أظهرت التجربة إيجابية على صعيد كل من معدل البقيا الخالية من التطور الورمي PFS، ومعدل البقيا الكلي OS عبر إضافة بيفاسيزوماب إلى العلاج الكيميائي.

2- الآثار الجانبية

تختلف استجابات المرضى عموماً تجاه بيفاسيزوماب. ويشتمل العلاج بدواء بيفاسزوماب على عدد من الآثار الجانبية المحتملة منها:

- **انثقاب الجهاز الهضمي:** قد يحدث انثقاب في المعدة أو الأمعاء
- **نواسير**
- **عدم التئام الجروح:** يجب عدم استخدام بيفاسيزوماب لمدة 28 يوماً على الأقل قبل الجراحة أو بعدها، وحتى تلتئم الجروح تماماً.
- **النزف:** يشمل ذلك نزف في المعدة أو الأمعاء، نزف دماغي، رعاف، ونزف مهبلي.
- **ارتفاع التوتر الشرياني:** ارتفاع ضغط الدم بشكل حاد أو ظهور علامات تشير إلى تأثيره على الدماغ. يجب مراقبة ضغط الدم كل أسبوعين إلى ثلاثة أسابيع أثناء تناول بيفاسزوماب وبعد التوقف عن العلاج.
- **مشاكل في الكلى:** قد يكون سببها وجود كمية كبيرة من البروتين في البول، وقد تكون قاتلة في بعض الأحيان.
- **آثار جانبية أثناء التسريب:** كانت هذه الآثار نادرة الحدوث مع الجرعة الأولى (أقل من 3% من المرضى). عانى 0.4% من المرضى من تفاعلات حادة. تشمل التفاعلات المرتبطة بالتسريب هبوط في الضغط، وصعوبة في التنفس، ونقص الأكسجين في خلايا الدم الحمراء، وتفاعلات تحسسية خطيرة، وألم في الصدر، وصداع، ورعشة، وتعرق مفرط.
- **الخثار الوريدي**

- **مشاكل في الجهاز العصبي والرؤية:** تشمل الأعراض الصداع، نوب اختلاج، وارتفاع ضغط الدم، والخمول، والتخليط، والعمى.

3- محاذير الاستخدام

يحذر من استخدام بيفاسزوماب في الحالات التالية:

- **الخضوع لعملية جراحية:** لا يُستخدَم بيفاسزوماب لمدة ٢٨ يوماً قبل أو بعد الجراحة وحتى التئام الجروح تماماً.
- **الحمل أو الاشتباه بالحمل:** أظهرت البيانات أن بيفاسزوماب قد يضر بالجنين. وينصح باستخدام وسائل منع الحمل أثناء تناول العقار. إذا تم التوقف عن تناول البيفاسيزوماب، يجب على المريضة الاستمرار في استخدام وسائل منع الحمل لمدة 6 أشهر قبل محاولة الحمل.
- **التخطيط للحمل:** يقلل تناول بيفاسزوماب من قدرة المرأة على الإنجاب.
- **الرضاعة الطبيعية:** قد تُؤذي الرضاعة الطبيعية أثناء تناول بيفاسزوماب الطفل الرضيع، ولذا يُنصح بعدم الرضاعة الطبيعية أثناء تناول العقار لمدة 6 أشهر بعده.

تحليل PFS كنقطة نهاية

نظرة إحصائية ومقاربة فلسفية ومنهجية ذات صلة بالدراسة

1- فلسفة البقيا

تُعدّ التجارب السريرية إحدى أكثر أدوات الطب التجريبي تعقيداً، إذ لا تكتفي بقياس أثر التدخلات العلاجية فحسب، بل تسعى لإعادة تمثيل الزمن السريري بما يحمله من احتمالات ومسارات متعددة. وفي سياق الأمراض الخبيثة، حيث لا يكون "الزمن إلى الحدث" مجرد رقم، بل جزءاً أساسياً من الحدث عينه، ودلالةً على الاستجابة أو الانتكاس أو الوفاة، يفرض تحليل البقيا (Survival Analysis) نفسه كخيارٍ منهجي لا غنى عنه. وخلافاً لما تقدمه الإحصاءات الوصفية التقليدية التي تفترض التوزيع الطبيعي للبيانات، يواجه تحليل البقيا بنية زمنية غير متماثلة (asymmetric) ومُراقبة للعينات التي لم تبلغ الحدث (censored)، لا تسمح بقياس متوسطات بسيطة دون تحريف دلالة الحدث قيد الدراسة [73]. في هذا السياق، تُعدّ أدوات مثل Kaplan–Meier و Restricted Mean Survival Time (RMST) وسائل تُمكّن الباحث من إدماج المرضى الذين لم يبلغوا "الحدث" في لحظة التحليل، دون استبعادهم أو إسقاط قيمهم من الاعتبار الإحصائي.

من منظور علمي محض، لا يعني منطق الرقابة (Censoring) فقدان المعلومات، بل تمثيلاً جزئياً لها يجب احترامه ضمن النماذج. وإن تجاهل هذا المبدأ، عبر استبعاد المرضى الخاضعين للرقابة أو اختزال البقيا إلى متوسط حسابي، يُعدّ خطأً منهجياً وفلسفياً، لأنه يُخضع سيرورة احتمالية غير خطية إلى أدوات تحليلية تفترض التماثل والاكتمال [74].

ومن منظور فلسفي، لا يُعد تحليل البقيا مجرد خيارٍ تقني وحسابي، بل تموضعاً فلسفياً في صلب العلم السريري، يعترف بالزمن كعنصر احتمالي، لا يمكن حسمه لصالح الحياة أو الموت دون تمثيل دقيق لموقع كل مريض على المنحنى. فالرقابة ليست غياباً للمعلومة، بل حضوراً مشروطاً بالاحتمال. وكل محاولة لـ "تطبيع" (normalize) حدثٍ لا يخضع للتوزيع الطبيعي، أو "تسطيح" الزمن السريري إلى قيمة عددية واحدة، تُعد تشويهاً علمياً وبحثياً.

لقد بني تحليل البقيا (Survival Analysis) منذ نشأته على مبدأ احترام الزمن وموقع الإنسان فيه. وحين لا يبلغ أحد المرضى الحدث، ويخضع للرقابة (Censoring)، فإن هذا لا يعني أن بياناته غير مكتملة أو غير صالحة، بل على العكس: هي معلومة قائمة بذاتها تقول "لم يحدث الحدث بَعدْ في هذه اللحظة"، وهذا جوهر ما تحاول نماذج البقيا التقاطه بدقة. فتحليل البقيا ليس مجرد تتبع لمن يموت أو ينتكس أولاً، بل هو إنصات لزمن البقاء والمقاومة،

رصد لتراكم النجاة من السرطان، لا تعداد الهزائم أمامه. فكل لحظة يقضيها المريض دون حدوث الحدث هي معلومة، هي حياة وفعلٌ مقاومة سريريّ حقيقي ينبغي أن يرصد ويسجل. ولهذا جاءت دالة البقيا لتمنح لكل ثانية من النجاة والمقاومة معنى وقيمة. وحين تُختزل التجربة السريرية إلى مراقبة من ينتكسون فقط، تكون قد انزلقت من دراسة "البقيا" إلى دراسة "الوفاة". إن الفارق هنا ليس فقط إحصائياً، بل وجودي فلسفي. فالمريض الخاضع للرقابة، الذي لم ينتكس بعد، يحمل في ذاته إمكانية الاستمرار. هو رمز الاحتمال، والأمل، والإصرار على البقاء. وحين نُقصي الناجين، فنحن نختار أن نحكي قصة المرض من نهايتها فقط. وهنا تكمن المفارقة الأخلاقية والعلمية معاً: إذا كانت البقيا زمناً، فهل نقيسها بمن سقطوا فقط؟ أم بمن قاوموا أيضاً؟ أو بالأحرى، هل نقيسها بمن سقطوا فقط، أم بمن "بقوا" أو لا يزالون "باقين"؟! فكل لحظة لا يموت فيها المريض أو يتطور الورم، هي معلومة. بل هي في التحليل الزمني أغنى من حدث الموت أو التطور الورمي نفسه، لأنها تقول شيئاً عن تأجيل القدر، عن تدخل العلاج، عن فعل الزمن. وإذا كان العلم يُقاس بقدرته على التقاط هذا التعقيد، فإننا نخذله حين نغضّ الطرف عن كل من عاش أكثر من الزمن المقطوع. **إن جوهر فلسفة البقيا يقوم على تحليل لا يسأل: "متى مات المريض أو متى تطور الورم؟"، بل يسأل: "كم عاش المريض، وكم قاوم الانتكاس او التطور الورم**

إن طريقة Kaplan–Meier لم تُبتكر إلا لحل هذه المعضلة، لأنها تحتضن الزمن كاملاً، وتمنح كلاً من:

- من وصلوا إلى الحدث،
- ومن لم يصلوا بعد،
- ومن فُقد تتبعهم،
- دورهم الكامل في رسم القصة السريرية

إن الالتزام بمنهجية تحليل البقيا، وبناء المنحنيات التي تعكس القصة الكاملة لكل مريض، يمثل التزاماً بصدق التمثيل الإحصائي، وعدالة المقارنة، وأخلاقيات البحث السريري. وهو ما يجب أن يُؤطَّر منهجياً في جميع الدراسات، خاصةً عند مقارنة نتائج محلية بدراسات مرجعية دولية، كما هو الحال في هذه الدراسة.

2- البقيا

يعتبر تحليل البقيا بشكل عام وسيلة لدراسة المدة التي يستغرقها حدوث "حدث" ما ابتداء من نقطة القياس الزمنية حتى انتفاء البقيا. يمكن أن يكون هذا الحدث في تحليل البقيا أشياءَ عديدةً مثل الموت، أو تطور المرض، أو تعطل جهاز ما أو منتجٍ ما، أو غير ذلك. وتتجلى أهمية هذا التحليل خصوصاً عند النظر إلى عينات الدراسات التي يكون الزمن حتى وقوع الحدث (أو بلوغ ما يعرف بنقطة النهاية End–Point) هو التركيز الرئيسي.

تتميز بيانات البقيا بشكل عام بأنها بيانات فوضوية، وملتوية، وغير طبيعية التوزيع، وغير كاملة في أغلب الأحيان. وبالتالي، من البدهي القول إنه لا يمكن اعتماد المقاربات الإحصائية التقليدية المبنية على التوزيع الطبيعي العشوائي للعينات (كحساب المتوسط الحسابي والأخطاء المعيارية للاستجابات وأزمنة البقيا وغير ذلك).

ورغم أن معدل البقيا الخالية من التطور الورمي PFS يعد نقطة مهمة ومعيارية للتقييم، وحدثاً سريع الوقوع في الدراسات السريرية القصيرة نسبياً، إلا أن اعتمادها كهدف أساسي في الدراسة (كحال دراستنا هذه) دون النظر في عيوبها ومحاولة تلافيها قد يؤدي إلى تقديرات مضللة حول فعالية العلاج. ولذا فإنه من المهم بمكان دمج تحليل كابلان–ماير مع وعي منهجي بالنقاط المذكورة أعلاه، وربط النتائج دائماً بمؤشرات بقاء أكثر رصانة ودقة واستقراراً كتوظيف تحليلات تكاملية مثل RMST (يفصل به في سياق القسم العملي)، أو تحليل المخاطر النسبية المعتمدة على الوقت لتقديم صورة أدق وأكثر اكتمالاً ودقة.

3- الأخطاء الشائعة في حساب PFS

تقود مراجعة الدراسات التي تنكب على منهجة الدراسات السريرية إلى التقاط الكثير من الأخطاء الشائعة التي ترتكب في بعض الدراسات السريرية في سياق التعامل مع دالة البقيا بشكل عام (وضمناً بطبيعة الحال دالة البقيا الخالية من التطور الورمي). ويمكن اختزال أهم تلك الأخطاء الشائعة بما يلي:

أ- التعامل مع حدث البقيا كحدث بتوزيع عشوائي طبيعي ("تطبيع" توزيع البقيا)

يتمثل الخطأ الشائع الأول في بعض التجارب السريرية بمحاولة "تطبيع" التوزيع العشوائي لحدث البقيا غير الطبيعي في توزعه. وبمعنى آخر، ينظر لحدث البقيا (أو النجاة) كحدث احتمالي بتوزيع طبيعي (توزيع الجرس)، بحيث تتمركز الكثافة الاحتمالية حول قيمة المتوسط الحسابي Mean. وفي الواقع، فإن التجارب السريرية التي تتخذ مثل هذه المقاربات في محاولة تخمين قيمة PFS ترتكب خطأ منهجياً كبيراً حين تقوم بتخمين PFS عبر المتوسط الحسابي. فالمتوسط الحسابي في دالة البقيا خدّاع، وهو حسَّاس جداً للقيم المتطرفة Outliers، ولذلك فإن الدراسات الرصينة التي تركز على حسابات البقيا الخالية من التطور الورمي تتعامل مع الوسيط Median PFS لا مع المتوسط الحسابي Mean PFS، حيث الوسيط أكثر تعبيراً عن القيم الواقعية المتركزة قرب بعضها، وأقل حساسية للقيم المتطرفة.

ولتقريب الفكرة فيما سبق ذكره عن الفرق بين المتوسط والوسيط، لنفترض أن لدينا تجربة سريرية مدتها ثلاثة أعوام، بعينة مصغَّرة من 6 مريضات سرطان عنق رحم نقيلي أو ناكس. بلغت في نهاية التجربة السريرية 8 مريضات الحدث (أي حصل لهن تطور ورمي عند الأشهر 3، 6، 3، 6، 9، 6، 9، 36) ولم تبلغ مريضتان الحدث (مريضةٌ غاب أثرها وانقطع التواصل معها عند الشهر 20، ومريضة أخرى انتهت الدراسة ولمَّا تبلغ الحدث بعد).

في الحسابات التقليدية التي تحاول "تطبيع" حدث البقيا تُستبعد المريضات اللواتي لم يصلن إلى الحدث، ثم يتم الحساب أولاً بترتيب القيم الزمنية لأزمنة وقوع الحدث تصاعدياً [3, 3, 6, 6, 6, 9, 9, 36].

يقود حساب المتوسط الحسابي إلى:

$$Mean\ PFS = \frac{3 + 3 + 6 + 6 + 6 + 9 + 9 + 36}{8} = 9.75$$

بينما يقود حساب الوسيط في عينة ذات عدد عينات زوجي إلى تنصيف القيمتين المركزيتين في المجموعة المرتبة تصاعدياً:

$$Median\ PFS = \frac{\mathbf{6 + 6}}{2} = 6$$

وكما هو واضح فإن قيمة متطرفة واحدة رفعت المتوسط الحسابي Mean عن مقدار تمركز القيم الأكثر واقعية بين 3 و9 بمقدار 3.75 شهراً.

إن هذه الحساسية الشديدة للقيم المتطرفة هي ما استدعى اعتماد الوسيط Median في الدراسات السريرية بدلاً من المتوسط الحسابي Mean. ومع ذلك فإن حساب Median PFS لا يتم بهذه الطريقة البسيطة التي تستبدعي العينات التي لم تصل الحدث (كما حصل في المثال). وبكلماتٍ أكثرَ دقة، فإن الوسيط لـ PFS بالأحرى لا يُحسَب حساباً، بل يخمّن تخميناً احصائياً توقُّعياً عبر اختبارات إحصائية مختصة بتحليل البقيا أهمها اختبار كابلان–ماير، وتكون نتيجة التخمين قيمة مجرَّدة لوسيط معدل البقيا Median PFS، وفاصل ثقة تحدده القيمة المعنوية لهامش الدقة α المحددة من قبل الإحصائي (غالباً ما تكون α تساوي 5%، وبالتالي فاصل ثقة عند CI 95%).

ب– استبعاد العينات التي لم تصل الحدث (لم يحصل عندها تطور ورمي)

يصنّف علم الإحصاء الأحداث تبعاً لطبيعة المتغيرات، وسلوكها، وعشوائية توزيعها (طبيعية وغير طبيعية)، وبالتالي تبعاً لقابلية التنبؤ بوقوع الحدث أو تخمينه من عدمها. وبناء عليه تُخصص مقارباتٌ إحصائيةٌ مختلفة تبعاً لاختلاف طبيعة الأحداث. فرمي حجر النرد – على سبيل المثال – هو حدث عشوائي قابل للتنبؤ (بعلم الاحتمالات)، أما حركة السير، وأحوال الطقس، ورصد هطول المطر على أشخاص واقفين في الشارع ليوم كامل، وحدث البقيا بشكل عام، فكلها أحداث فوضوية وملتوية وغير قابلة للتنبؤ بعلم الاحتمالات الذي يشكل عماد الإحصاء التقليدي.

تؤكد الدراسات المهتمة بمنهجة التجارب السريرية على أن أكثر الأخطاء المنهجية التي تتصل بمحاولة "تطبيع" حدث البقيا إنما تحصل عندما يتم نفي واستبعاد العينات التي لا تصل إلى الحدث (في سياق دراستنا، العينات التي لا يحصل لها تطور ورمي). إن استبعاد العينات التي لا تصل الحدث في تحليل البقيا هو خطأ منهجي كبير، ذلك أنه

يسبب انحيازاً كبيراً في النتائج يسمى "انحياز الاختيار Selection Bias". وهو يعني أننا نختار أو ننتخب العينات انتخاباً لحساب PFS، ونستبعد من التحليل النهائي للتجربة عيناتٍ تحمل وزناً معلوماتياً كبيراً قد تحدث فرقاً لمجرد أننا لم نستطع رصد وقوع الحدث. ولعل هذا الأمر يكتسب أهمية خاصة في التجارب السريرية. ففي الكثير من الدراسات السريرية، في علم الأورام على وجه التحديد، لا يشهدُ المرضى "الحدثَ" المطلوبَ بحلول نهاية الدراسة لأسبابَ مختلفةٍ. وفي حالاتٍ عدةٍ تنتهي المدة الزمنية للدراسة قبل أن تشهد بعض العينات الحدث، أو تبلغ "نقطة النهاية"، سواء كان الحدث هو الموت (في حالة تحديد البقيا الكلية OS كهدف أساسي للدراسة)، أو كان الحدث هو التطور الورمي (في حالة كان الهدف الأساسي هو البقيا الخالية من التطور الورمي PFS كحال دراستنا). تسمى مثل هذه البيانات غير الكاملة للعينات بـ "البيانات الخاضعة للرقابة" Censored Data. وثمة ثلاثة أنواع رئيسية لها:

أ- **الرقابة الصحيحة (الرقابة اليمنى)**، وتعني أن الحدث لم يحدث بحلول نهاية الدراسة لسبب ما (سواء كان الحدث موت المريض، أو تطور الورم، أو انقطاع الدواء، أو ما سوى ذلك من الأسباب التي تمنع رصد حدوث الحدث (وهذا النوع من البيانات الخاضعة للمراقبة هو ما ينظر إليه بشكل خاص في دراستنا هذه).

ب- **الرقابة اليسرى**، وهي تعنى بالحدث الذي يُحتَمل حدوثه قبل بدء الدراسة، وزمنه غير معروف. ومثل هذا النوع من الرقابة غير شائع في التجارب السريرية التي تبدأ غالباً بقيم صفرية للبيانات.

ت- **الرقابة الفاصلة أو المرحلية**، وتعني أن الحدث قد وقع بين زمنين معروفين ومحددين بفاصل زمني، لكن الزمن الدقيق لوقوعه في الفاصل غير معروف (كما يحصل مثلاً خلال تسجيل التطور الورمي بين فترتي تقييم، مثلاُ حصول التطور الورمي بين 3 و6 شهور. فالتطور الورمي غير معروف متى حصل خلال 3 أشهر بين تقيمين، لكنه يسجل عند التقييم التالي فقط). ولعل هذا التباين بين زمن حدوث الحدث، وزمن اكتشافه وتسجيله واعتماده كزمن "حدوث" يشكل أهم منابع الخطأ في التجارب السريرية (بما فيها تجربتنا هذه).

وفي الواقع، فإن المقاربات التي تستبعد العينات الخاضعة للرقابة، وتتعامل فقط مع العينات التي وصلت الحدث (حصل لها تطور ورمي) هي مقاربات غير منهجية، وتقود إلى نتائج مضللة للأسباب التالية:

- تستبعد عيناتٍ لها ثقل معلوماتي هام جداً من تحليل نتائج العملية الحسابية لوسيط PFS.
- تعتبر تدخلاً مقصوداً في التجربة السريرية وتنقض مبدأ "**النية للعلاج Intention-To-Treat**" الموصى به في المعايير الدولية للتجارب السريرية. ويقضي هذا المعيار بـ:

إدراج جميع المرضى الذين خضعوا للتوزيع العشوائي ضمن التحليل النهائي، بغض النظر عن مدى التزامهم بالخطة العلاجية أو مدة متابعتهم، وذلك لضمان تقليل التحيز والحفاظ على صلاحية التوزيع العشوائي.

(Pocock, 1983 Schulz et al., 2010 ICH E9)

ويعد هذا المبدأ ضرورياً لمحاكاة الظروف الواقعية في التطبيق السريري، حيث قد يتوقف بعض المرضى عن العلاج لأسباب متنوعة تشمل التسمم الدوائي، أو التدهور السريري أو لأسباب اجتماعية أو لوجستية مختلفة. إن مبدأ "النية للعلاج ITT" يعني أنَّ التجربة ملك نفسها ما إن يتم تحديد معايير الاستبعاد والاشتمال الأولى، ولا يجوز "التلصص" على العينات فرادى بعد بدء التجربة، وبغض النظر عن سلوك العينات خلال فترة سير التجربة. وكمثال بسيط على هذا المبدأ، فإن التجربة السريرية المرجعية GOG-240، ثلاثية الطور، رباعية الذراع، والمعتمدة كذراع مقارنة في دراستنا هذه لم تستبعد أية عينة من التحليل بعد دخول التجربة، بل تعاملت مع عينات تفاوت زمن خضوعهن للخط العلاجي بين (0 و36 دورة علاج) بمتوسط 7 دورات علاج. وكما هو واضح فإن العينات التي خضعن لـ 0 دورة علاج تم إدراجهن، ودخلن في تحليل كابلان-ماير (المخصص للتعامل بدقة واستقرار تجاه هذه الحالات)، وبما يعكس التزاماً صارماً بتحليل ITT.

ومع ذلك، فإن ثمة مبدأ آخر هو مبدأ Per-Protocol (PP)، يكمّل المبدأ السابق، لكنه يستخدم في حالات خاصة جداً عند الرغبة في تقييم الفعالية الحقيقية للعلاج في ظروف مثالية جداً، أي بين المرضى الذين التزموا جميعاً بالخطة العلاجية بشكل كامل، وأكملوا عدد الجرعات أو مدة العلاج المحددة بدقة، ولم يخالفوا – لأي سبب ذاتي أو موضوعي – بروتوكول الدراسة (كتغيير الجرعة، الانسحاب المبكر من الدراسة، تلقي علاج آخر.. إلخ)، ولم يكن ثمة تباين في زمن الخضوع للعلاج وزمن المراقبة بينهم. ومن الواضح أن أهم عيوب التحليل PP هو حتمية إجرائه في ظروف مثالية ومعيارية، وعيب انحياز الاختيار، لأنه يستبعد المرضى الذين خالفوا البروتوكول وقد يكون سبب انسحابهم مرتبطاً بنتائج العلاج نفسه. وتبعاً لذلك، فإن بروتوكول PP، لا يستخدم عادة في التجارب السريرية إلا كبروتوكول ثانوي واستكشافي ومكمّل للبرتوكول الأساسي ITT، وبحيث تقارن نتائج التحليلين في التجارب ذات الطابع التفضيلي (دواء أفضل أو أسوأ من دواء)، لاستخلاص مؤشرات تأكيدية داعمة لتحليل ITT، وليست بديلة عنه.

وفي مجال الأورام تحديداً، يساعد تحليل البقيا الخالية من التطور الورمي PFS في فهم المدة التي يستغرقها المرض حتى يتطور. ومن خلال النظر في تحليلات البقيا التي توفرها تخمينات الإحصاء اللابرامتري المتقدمة يَفيد

الباحثون من آليات التعامل مع البيانات غير الكاملة، ويحسّن ذلك نتائجهم عن أنواع المرض واستجابات المرضى على العلاجات المتبعة بما يساعد الأطباء على اتخاذ خياراتٍ علاجيةً أفضل للسرطان. وفي الواقع، فإن دون التحديد الدقيق لمعامل PFS صعوباتٍ جمّةً تستلزم مقارباتٍ سريريةً وإحصائيةً حصيفة.

ت- تجاهل أخطاء مدد التقييم عند مقارنة وسيط PFS

يؤثر انخفاض تواتر التقييم الدوري لاكتشاف التطور الورمي كثيراً في دقة النتائج. ويولّد الفرقُ بين زمن تطور الورم وزمن اكتشافه وتسجيله خطأً قد يصل في التجارب السريرية التي تعتمد روتين المشافي (تقييم كل ثلاثة أشهر) إلى 3 أشهر، وبمعدل وسطي للخطأ شهر ونصف. وبالتالي فإن أية مقارنة بين دراسة سريرية أُنجزت حسب روتين المشفى (كحالة دراستنا السريرية) ودراسة مرجعية معيارية أنجزت حسب تواتر تقييم أفضل يجب أن تنطلق من لحظ ذلك الهامش من الخطأ خلال مقارنة الاستجابة الخالية من التطور الورمي PFS (وهو ما سيشكل أساس دراستنا العملية فيما يأتي).

4- لماذا دراسة وحيدة الذارع؟

تعتمد دراستنا هذه نمط التجارب السريرية أحادية الذراع Single-arm trials (SATs). ويُعتبر هذا النمط شائع الاستخدام في الدراسات العالمية على السرطان بمراحله المتقدمة، وكذلك على العديد من الأمراض النادرة، والأمراض المعدية ، وطرق العلاج الجديدة، والأجهزة الطبية [62] وغير ذلك. وتتميز التجارب السريرية أحادية الذراع SATs ببعض المزايا الأخلاقية مقارنةً بالتجارب السريرية العشوائية المنضبطة RCTs، مثل توفير علاجٍ عادلٍ لمجتمع الدراسات التقدمية، واحترام تفضيلات المرضى، ومعالجة الأمراض النادرة والخطرة لهم بأحدثِ الأدويةِ والبرتوكولاتِ العلاجيةِ المعتَمدة عالمياً، والإدارة المُناسبة للآثار الجانبية الناشئة. ويعيب التجارب السريرية أحادية الذراع عدم الاستيفاء الكامل لمتطلبات التوزيع العشوائي والتعمية، مما يقلّص من قدرتها على تقديم الأدلة مقارنةً بالتجارب العشوائية المضبوطة.

وفي علم الأورام على وجه التحديد، يشيع استخدام التجارب السريرية أحادية الذراع لتصميم بروتوكولات لعلاج السرطانات المعنّدة والناكسة والنقيلية، حيث يكون لدى المرضى فترة بقاء قصيرة، وحيث ثمة حاجةٌ إلى تلقيهم علاجاتٍ جديدةٍ وأكثرَ فعاليةً واتصالاً بالمتطلبات الأخلاقية. وعلى مدار السنوات الأخيرة، تم استخدام عدد متزايد من نتائج التجارب السريرية أحادية الذراع لدعم طرح أدوية جديدة في السوق. على سبيل المثال، بحلول 31 كانون الأول 2020، تمت الموافقة على 125 دراسة من أصل 254 دراسة دوائية جديدة من قبل الولايات المتحدة. وكان برنامج الموافقة السريعة التابع لإدارة الغذاء والدواء عبارة عن تجارب سريرية أحادية الذراع، تمثل 49٪ من العدد الإجمالي للدراسات

[63]، بينما تم اعتماد 11 من أصل 54 تجربة سريرية على الأدوية المضادة للأورام المعتمدة في أوروبا بين عامي 2014 و2016 كتجارب سريرية أحادية الذراع [64].

وفي النتيجة، يمكن إجمال المزايا الإيجابية للتجارب السريرية أحادية الذراع SATs (نمط دراستنا هذه) عن التجارب السريرية المعشاة المضبوطة RCTs بما يلي:

أ- **العدالة في العلاج:** تتيح التجارب التقدمية أحادية الذراع تلقي جميع المشاركات التدخل ذاته، مما يُزيل أي تمييز محتمل قد ينشأ عن التوزيع العشوائي. يضمن هذا حصول كل مشاركة على فرصة متساوية لتلقي العلاج الحديث قيد الدراسة. وبصورة عامة، يعتبر هذا الأمر التزاماً أخلاقياً بالغ الأهمية خاصةً عندما تتلقى المجموعة الضابطة علاجاً وهمياً أو علاجاً قياسياً آخر في بعض التجارب السريرية المعشّاة المضبوطة.

ب- **احترام اختيار المريض:** تُتيح التجارب السريرية أحادية الذراع خياراً للمرضى الذين لا يرغبون في الانضمام إلى مجموعة ضابطة تتلقى علاجاً وهمياً أو علاجاً قياسياً. فهي تحترم استقلالية المرضى من خلال تمكينهم من الوصول إلى التدخل التجريبي دون الحاجة إلى توزيعهم عشوائياً على مجموعة غير خاضعة للتدخل. ويعتبر هذا الأمر هاماً في البلدان التي يتم فيها معيرة التجارب السريرية وفق قوانين خاصة صارمة. وقد نحت الكثير من البلدان في العالم (ومنها دول عربية كمصر والأردن وغيرها) إلى إصدار قوانين خاصة ذات صلة بمعيرة التجارب السريرية.

ت- **فرصة الوصول إلى علاجات جديدة:** تتيح التجارب السريرية أحادية الذراع للمرضى فرصة الوصول إلى أساليب أو تدخلات علاجية جديدة. ويكتسب هذا أهمية خاصة في حالة الأمراض المتقدمة (حال دراستنا هذه)، والنادرة أو خيارات العلاج المحدودة. فهو يتيح للمرضى الاستفادة من العلاجات المبتكرة، مما يُحسّن نوعية حياتهم، ويُوفر لهم فوائد قد تُنقذ حياتهم أو تحسّنها خلال فترة العلاج.

ث- **التعامل مع الآثار الجانبية في الوقت المناسب:** التجارب السريرية أحادية الذراع هي تجارب غير مُعمّاة، مما يُمكّن الباحثين من توفير متابعة أفضل ومراقبة أفضل للحالة الصحية للمشاركين. في حال حدوث آثار جانبية، يُمكن للباحثين تقديم العلاج المناسب على الفور، مما يُوفر وقت الكشف عن الآثار الجانبية، ويُجنّب العواقب التي لا رجعة فيها.

وحيث أن التجربة أحادية الذراع RCT لا تفي تماماً بمبادئ التوزيع العشوائي والتعمية، فإن اتباع تصميم الدراسة مبادئ التحكم والتوازن قدر الإمكان لضمان الدقة والموثوقية هو أمر من الأهمية بمكان.

مبدأ التحكم

على الرغم من أن التجربة أحادية الذراع تفتقر إلى استخدام ضابط موازٍ في تصميمها التجريبي (ذراع ثانٍ)، إلا أن مجموعة الضبط عادةً ما تكون حاضرة في شكل ضابط خارجي، مثل قيمةٍ هدفٍ أو دراسة تاريخية قيّمة. يحدد ضابط القيمة المستهدفة والمراد تحقيقها في التجربة بناءً على أفضل قيمة تأثير تم الحصول عليها من دراسة سابقة أو علاج معياري في هذا المجال.

تعتمد دراسة الضبط التاريخية كدراسة عالية الجودة، وتستخدم كضابط خارجي (غير محلي) للتجربة السريرية، بشرط أن تكون خصائص العيّنات ومؤشرات التأثير المُقيّمة متوافقة مع خصائص الدراسة الجارية قدر الإمكان. وفي حالة دراستنا السريرية هذه نعتمد دراسة GOG–240 من الطور الثالث، التي اعتمد بيفاسيزوماب على أساسها من قبل FDA عام 2014، وتم الإشارة لها سابقاً كضابط مرجعي تاريخي.

مبدأ الموازنة

يُعد مبدأ الموازنة بالغ الأهمية عند تصميم التجارب السريرية أحادية الذراع، إذ يتعين على الباحثين دراسة معايير الإدراج والاستبعاد بعناية فائقة، بحيث تنسجم والدراسةَ التاريخيةَ الضابطةَ، ولا تؤثر، في الوقت نفسه، على سير التجربة وحجم العينات، وتفسير النتائج وسلامة المرضى. قد تؤدي معايير الإدراج والاستبعاد الصارمة إلى عدم تمثيل مجتمع الدراسة للمجتمع ككل، مما يؤثر على القدرة على استقراء النتائج وتحديد فعالية العلاجات. لذلك، يجب مراعاة الصلاحية الداخلية والخارجية للدراسة عند وضع معايير الإدراج والاستبعاد.

عند مطابقة المجموعة الضابطة، يجب توخي الحذر لتجنب الإفراط في المطابقة، إذ قد يؤدي ذلك إلى صغر حجم العينة، مما يحدّ من القدرة الإحصائية وتعميمات الدراسة. لذلك، من الضروري اختيار مؤشرات وخوارزميات المطابقة بعناية عند مطابقة المجموعة الضابطة لضمان موازنة المقارنة بين المجموعات، لكن مع الحفاظ على حجم عينة كافٍ.

5- مفاهيم أساسية

5-1- فرض الرقابة

تعد الرقابة تحدياً شائعاً في تحليل البقيا، حيث لم يحدث الحدث محل الاهتمام لبعض الأفراد بحلول نهاية فترة الدراسة. يمكن أن تحدث الرقابة لأسباب مختلفة، مثل فقدان المتابعة أو نهاية الدراسة نفسها أو لأي سبب آخر. يستوعب منحنى بقاء كابلان–ماير الرقابة من خلال دمج الملاحظات الخاضعة للرقابة في التحليل. وتتم الإشارة إلى الملاحظات

الخاضعة للرقابة من خلال علامات التجزئة الرأسية على المنحنى، والتي تمثل الأفراد الذين كانوا لا يزالون على قيد الحياة أو لم يعانوا من أي حدث (تطور ورمي) في نهاية الدراسة (الرقابة اليمنى الأكثر شيوعاً).

5-2- دالة البقيا

هي دالة إحصائية تستخدم لوصف احتمال البقيا لدى فرد (أو مريض) من عينة ما لفترة زمنية معينة دون حدوث الحدث المدروس (مثل الوفاة في حالة OS أو التطور الورمي في حالة PFS).

$$S(t) = P(T - t)$$

أي احتمال أن تبقى المريضة فترة أطول من الزمن t دون أن يحدث الحدث. وعلى سبيل المثال إذا كان $S(6) =$ 0.70 فهذا يعني أن 70% من المريضات بقين دون تطور ورمي بعد 6 أشهر من بدء العلاج والمراقبة.

5-3- تخمين كابلان-ماير

يعتبر تخمين كابلان-ماير Kaplan-Meier أحد طرق اللابارامترية المستخدمة لتخمين دالة البقيا، التي لا تقوم على أي افتراضات حول توزيع زمن البقيا. وقد اقترح هذه المقاربة العالمان (Kaplan and Meier) عام 1958، لتحليل بيانات البقيا بصورة فردية لكل عينة من عينات الدراسة مع المتغير التابع، وهو الزمن، بحيث يساهم في حساب مقدّر كابلان-ماير جميع عينات الدراسة دون استثناء أو استبعاد.

تعتبر دالة البقيا $S(t)$ الجوهر الإحصائي الذي يقدمه كابلان-ماير حسب التخمين التالي الذي يعتمد الجداء التراكمي لنسبة من "نجوا" أو "بقوا على قيد الحياة" بعد كل حدث (كل تسجيل لتطور ورمي لعينة ما):

$$\hat{S}(t) = \prod_{t_i<t} (1 - \frac{d_i}{n_i})$$

حيث $\hat{S}(t)$ هي تقدير احتمال البقيا بعد الزمن t.

و t_i كل وقت حدث مثل الوفاة أو التطور الورمي.

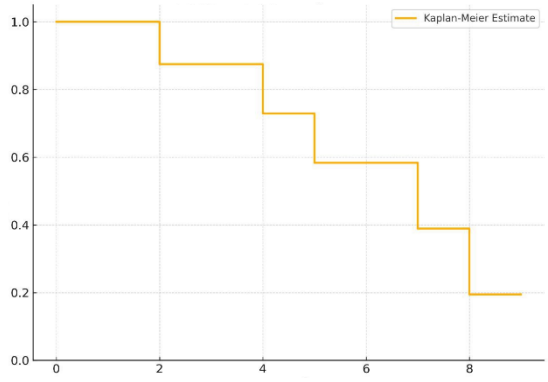
و d_i عدد الأحداث التي حصلت عند الزمن t_i.

و n_i عدد المريضات المعرضات للخطر (at risk) عند الزمن t_i.

حيث يعمل كابلان ماير على حساب نسبة من بقوا على قيد الحياة (أو دون تطور) $(1 - \frac{d_i}{n_i})$ في كل وقت يحدث فيه حدث t_i.

5-4- منحنى كابلان-ماير

يشير منحنى كابلان-ماير إلى البقيا بنسبة 100% عند زمن البدء (حيث كل العينات ناجية بنسبة 100%)، ثم ينخفض المنحنى تدريجياً مع مرور الزمن ووقوع الأحداث (التطور الورمي). المنحنى متدرج بشكل خطوي، حيث تمثل كل خطوة حدثاً، مثل الموت أو حصول تطور في الورم (كما في دراستنا) أو تعطل جهاز ما (في التجارب المهتمة بتقييم أعمار الأجهزة الطبية مثلاً). ويتم تحديد ارتفاع كل خطوة من خلال نسبة الأفراد الذين نجوا حتى تلك اللحظة من الزمن.



الشكل (4): منحنى كابلان-ماير

إحدى المزايا الرئيسية لمنحنى بقيا كابلان-ماير هي قدرته على مقارنة نتائج البقيا بين المجموعات المختلفة. يمثل منحنى Kaplan-Meier المرسوم جانباً دالة البقيا التقديرية لثماني مريضات خضعن للعلاج (المثال السابق)، حيث يعرض احتمال البقيا عبر الزمن.

يبدأ المنحنى بقيمة 1 (أي 100% من المرضى الناجين من الحدث تماماً)، ثم ينخفض تدريجياً مع حدوث الأحداث. وتقابل كل خطوةِ هبوط في المنحنى حدثاً (موتاً أو تطوراً ورمياً)، بينما تُمثل الفترات الأفقية استمرارية البقيا دون حدث. تظهر النقاط التي لا يحدث فيها هبوط على الرغم من مرور الزمن بسبب وجود حالات "رقابة" (censored)؛ أي مرضى لم يُسجّل منهم حدثٌ عند آخر متابعة، أو خرجوا من المتابعة لسبب ما.

يُعد هذا النوع من المنحنيات مفيداً في الدراسات السريرية لمقارنة فعالية العلاجات أو تقييم العوامل المؤثرة على البقيا. وكلما كان المنحنى أعلى وأكثر استقراراً لفترة أطول، دلّ ذلك على فعالية أكبر للعلاج. وكما هو واضح فإن انحدار المنحنى بخطواته يجب أن يكون مترافقاً مع زمن التقييم. وعلى سبيل المثال فإن منحنى كابلان-ماير يجب ألا ينحدر بخطوة ما إلا عند 3، 6، 9، 12 حيث يحصل التقييم وتسجيل التطور الورمي للمريضات.

5-5- معدل الاستجابة الموضوعي

يعرف معدل الاستجابة الموضوعي ORR بأنه النسبة المئوية لعدد الأشخاص في دراسة ما أو مجموعة علاج، الذي أبدوا استجابة جزئية أو كلية للعلاج ضمن فترة محددة من الزمن. وفي التجارب السريرية ثمة تشابه في هذا المفهوم مع مفهوم آخر هو معدل ضبط المرض Disease Control Rate، واختصاره DCR، الذي يضم أيضاً المرضى عند حالة ورم مستقر SD.

يستخدم الباحثون معايير متنوعة لتقييم معدل استجابة مرض ما لعلاج ما، ويعتمد في أغلب الأبحاث العالمية ذات الصلة بالسرطان، وبموضوع دراستنا هذه، ما يُسمى بمعايير تقييم الاستجابة في الأورام الصلبة Response Evaluation Criteria in Solid Tumors لتحليل مدى فعالية العلاجات التجريبية، واختصارها RECIST.

في دراسة GOG−240 المرجعية ثلاثية الطور، التي تعتبر بمثابة ذراعٍ ضبط لدراستنا السريرية، ونال بيفاسيزوماب على أساس نتائجها موافقة هيئة الغذاء والدواء الأمريكية في 14 آب 2014 على عقار بيفاسيزوماب اعتمد الباحثون على نسخة محدَّثة من معايير تقييم الاستجابة في الأورام الصلبة RECIST.

يحدد ORR بأنه العدد الإجمالي للأشخاص الذين اختفى السرطان لديهم (استجابة كاملة) أو تقلص (استجابة جزئية):

$$ORR = \frac{PR + CR}{PR + CR + SD + PD}$$

معايير تقييم الاستجابة في الأورام الصلبة (RECIST)		
استجابة جزئية	**PR**	انكمش السرطان بمقدار الثلث على الأقل (30%) ولا توجد علامات على نمو السرطان في أي مكان آخر في الجسم
استجابة كاملة	**CR**	لا توجد علامات للسرطان قابلة للقياس في الفحوصات أو الاختبارات
ورم مستقر	**SD**	ظل السرطان بنفس الحجم، ولم يتحسن أو يسوء، فلا تحسن كاف لـ PD ولا تدهور كاف لـ PR
تطور المرض	**PD**	نما السرطان بنسبة لا تقل عن الخمس (20%) أو ظهرت مناطق جديدة من السرطان

الجدول (4): معايير تقييم الاستجابة في الأورام الصلبة RECIST

الدلالة الإحصائية P-Value

عبثية الحساب في التجارب وحيدة الذراع

1- ما هي P-Value؟

هي اختصار للكلمة اللاتينية Probare وتعني الاحتمال، أي أن P-value هي عبارة عن رقم تشير وتدل إلى الاحتمالية، وبالتالي هي مصطلح إحصائي بحت يستخدم بغرض التفسير والتأويل للقيم الرقمية الإحصائية. ويتم استخدام هذه القيمة الاحتمالية لاتخاذ قرار حيال فرضية ما من حيث القبول بها أو رفضها.

تعتمد قيمة P-value على مستوى المعنوية أو مستوى الاحتمال α وهو احتمال الوقوع في الخطأ، الذي يتم تحديده من قبل الباحث نفسه منذ بداية التجربة. وفي معظم العلوم التطبيقية يتم اختيار مستويين للمعنوية هما 5% أو 1%. وبهذا المعنى، فإن القيمة الاحتمالية P-value تخبر عن حجم احتمال أن يكون الفرق المقاس في التجربة بين ذراعين يعود إلى عوامل تتعلق بالمصادفة إذا كانت الفرضية H_0 صحيحة. إن أيّة قيمة احتمالية أصغر من 0.05 تعني بأن أقل من 5% من نتائج التجربة تعود إلى المصادفة، وليس إلى عوامل التجربة. وبكلماتٍ أخرى، فإن عوامل التجربة هي التي أثّرت على القياسات الرقمية للتجربة وأحدث فعلاً ذلك الفرق، وبالتالي يوجد فرق ذو دلالة إحصائية (معنوي). وفي التجارب السريرية في ميدان الطب، تعتبر قيمة P-Value أداة إحصائية بالغة الأهمية لاختبار الفرضية الصفرية (Null Hypothesis)، التي تنطلق عادة من عدم وجود فرق حقيقي بين المجموعات المدروسة (أذرع التجربة). **وتمثل قيمة P-Value احتمال أن يكون الفرق في النتائج بين المجموعتين ناجم عن مجرد المصادفة، في حال كانت الفرضية الصفرية صحيحة.**

- إذا كانت قيمة P-Value صغيرة (عادةً أقل من القيمة المعنوية 0.05)، فإن ذلك يُشير إلى أن الفرق المرصود بين المجموعتين دال إحصائياً، ومن غير المرجّح أن يكون ناتجاً عن المصادفة وحدها، وبالتالي يتم رفض الفرضية الصفرية لصالح الفرضية البديلة التي تفترض وجود فرق حقيقي ناجم عن عوامل (متغيرات) في التجربتين بعيد عن المصادفة (تأثير دواء مضاف في ذراع ما مثلاً).

- أما إذا كانت قيمة P–Value كبيرة (أكبر من 0.05)، فإن الفرق غير دالٍ إحصائياً، والبيانات لا تقدم دليلاً كافياً لرفض الفرضية الصفرية وتبني الفرضية البديلة (وبالتالي فإن الفرق لا يبوح بجزمٍ كامل حول أفضلية ذراع على أخرى، لأن ذلك الفرق قد يكون خاضعاً للمصادفة المحضة). وبطبيعة الحال لا يمكن رفض الفرضية الصفرية H_0 لصالح الفرضية البديلة H_1.

ومن المهم التأكيد أن قيمة P–Value لا تمثل حجم التأثير أو أهميته السريرية، بل تقيس فقط قوة الدليل الإحصائي ضد الفرضية الصفرية. ولذلك يُنصح دوماً بمرافقة قيمة P–Value بمقاييس أخرى مثل الفرق المطلق، وفواصل الثقة (Confidence Intervals)، أو تحليل RMST لتقديم تقييم أكثر شمولاً للنتائج.

2- P–Value كدلالة إحصائية هامة بين ذراعين "محليين":

لنفترض أنه يتم مقارنة خطين علاجيين لعلاج سرطان عنق الرحم النقيلي أو الناكس بتجربة من ذراعين محليين (حيث البيانات متوفرة لإجراء كل الاختبارات الإحصائية الممكنة):

- الذراع الأول: مجموعة العلاج الكيميائي فقط (C).
- الذراع الثاني مجموعة العلاج الكيميائي مع بيفاسيزوماب (C+B).

ولنفترض أن بيانات المريضات كانت كالتالي:

المجموعة	الرقابة (1 = نعم، 0 = لا)	الزمن	المريضة
C	1	4	1
C	1	6	2
C	0	8	3
C	1	10	4
C+B	1	5	5
C+B	0	9	6
C+B	1	11	7
C+B	1	14	8

الجدول (5): مثال واقعي لحساب للبيانات المطلوبة سريرياً لحساب P–Value

للوصول إلى P–Value حول القيمة المحددة كنقطة نهاية (هدف أولي) في المقارنة بين الذراعين (لنقل إنها PFS) نقوم بالخطوات التالية:

أ- بناء منحنى كابلان–ماير لكلا المجموعتين:

- نحسب احتمال البقيا الخالية من التطور الورمي PFS لكل مجموعة.
- نرسم منحنى كابلان–ماير باستخدام Python أو R.

ب- نضع الفرضية الصفرية Null Hypothesis

- لا يوجد فرق بين منحنيي البقيا بين المجموعتين

ت- نقوم باختبار Log–rank (Mantel–Cox)

- يقوم الاختبار بمقارنة عدد الاحداث المرصودة (O) في كل مجموعة، مع العدد المتوقع (E) إذا لم يكن هناك فرق بين المجموعتين حسب المعادلة $X^2 = \frac{(O_1 - E_1)^2}{VAR_1}$

  ولنقل إن: $O_1 = 3$ و$E_1 = 2.2$ و$VAR = 0.49$

  بعد تطبيق اختبار Log–rank، تم الحصول على $X^2 = 1.306$ ،

ث- نقوم بحساب P–Value = 0.25 (تبعاً لجداول إحصائية)

- بما أن $0.05 <$ P–Value، فإن الفرق بين المجموعتين لم يكن ذا دلالة إحصائية، وبالتالي لا يوجد دليل كافٍ لرفض الفرضية الصفرية.

إن أهم ما يجدر التوقف عنده في هذا المثال هو أن حساب P–Value مرتبط ارتباطاً تاماً بوجود بيانات كافية حول كلا ذراعي المقارنة.

3- عبثية P–Value كدلالة إحصائية بين ذراعين "محلي" وذراع خارجي

من الناحية الإحصائية والعملية، لا يُعد حساب قيمة P–Value ممكناً أو ذا معنى عند مقارنة نتائج دراسة سريرية محلية (ذراع محلية) بنتائج دراسة مرجعية خارجية (ذراع خارجية) نشرت بياناتها باقتضاب في ورقة علمية محكّمة. وفي حال غياب البيانات الفردية (Individual Participant Data – IPD) الخاصة بالذراع المرجعية (وهو ما ينطبق تماماً على حالة تجربتنا السريرية) فإن أي محاولة لحساب P–Value هي في واقع الأمر مقاربة عبثية، إذ إن اختبار الفرضيات الإحصائية، بما في ذلك اختبار Log–rank يتطلب معرفة دقيقة بعدد المرضى، وعدد الأحداث، والحالات الخاضعة للرقابة، وتوزيع تلك القيم عبر الزمن لكل مجموعة. وبمعنى آخر، فإنه عند استخدام منحنى كابلان–ماير

منشور فقط في الدراسات المرجعية العالمية (كحالة دراستنا مع الذراع المرجعية الخارجية)، ودون توفر بيانات الحدث أو تباين النتائج عند كل نقطة زمنية، فإن حساب قيمة P–Value يصبح غير ممكن من الناحية الرياضية، أو على الأقل سيكون مضللًا من الناحية العلمية، لأن الفروق المرصودة لا يمكن تقييم دلالتها الإحصائية دون تقدير التباين والاحتمال الناتج عن المصادفة المحضة. وكبديل عن ذلك، فإن مقارنة الذراع المحلي مع منحنى خارجي مرقمَن يمكن أن تقدم مؤشراً وصفياً (Descriptive) عن الانحراف أو الاتجاه العام، لكن لا يجوز استنتاج تفوق إحصائي أو رفض للفرضية الصفرية باستخدام P–Value دون الأدلة الكاملة.

تكتسب هذه المقارنة التمهيدية الإحصائية أهمية بالغة في تجربتنا السريرية أحادية الذراع، التي تقيّم فعالية علاج بناء على مقارنته مع دراسة مرجعية خارجية معتمدة (ذراع خارجي). وفي الواقع، فإن اتباع الأسلوب الإحصائي الأكثر اتصالاً بالواقع والدقة هو أمر غاية في الأهمية، ذلك أن غاية الدراسة تأكيدي إثباتي للدراسة المرجعية، أو دحض لها. وبهذا المعنى فإن غياب البيانات الرقمية الكاملة حول سلوك بيانات الدراسة المرجعية (سواء في دراستنا أو في أغلب المقاربات وحيدة الذراع) يجب أن ينطلق من "مؤشرات" ليس من ضمنها قيمة P–Value العصية على الحساب.

في مقاربتنا التي سيتم التفصيل بها في القسم العملي، اتبعنا نهجين من المقارنة بين الذراعين المحلي والخارجي: مقارنة "قيمة بقيمة" (الوسيط PFS)، ومقارنة "منحنى بمنحنى" عبر زمن متوسط البقيا التراكمي المقيَّد RMST.

الفصل الثاني: الدراسة العملية

هدف الدراسة وطرائق الإجراء

تمهيد

تعد الدراسات السريرية جزءاً مهماً في مسار البحوث الطبيَّة لتحسين العلاجات وانتخاب أكثرها فعالية وأماناً للمرضى وفق بروتوكولات تفضيلية. وإذ تخضع الدراسات السريرية للمبادئ التوجيهية وقواعد السلوك الأخلاقية الطبية المعتمدة عالمياً فإن نمطَ الدراسة، وشموليَّتها، وموضوعيةَ نتائجها محكومةٌ كلُّها بعواملَ مختلفةٍ اختلافَ الأمكنة والظروف التي تُجرى بها.

إن تحديد الأهداف الأساسية والثانوية للدراسة السريرية موضوع البحث، والتأصيل لمنهجٍ بحثيٍ متصل بالإمكانيات المتاحة في مشفى البيروني الجامعي، وبمعايير الدقة العلمية، أخذاً بالاعتبار زمن الدراسة وتواتر تقييم المرضى، وتباين التعرض للجرعات المحددة هو أمرٌ حاسمٌ، وذو أهمية بالغة في مستهل دراستنا العملية. وبناء عليه، فإن مطالعةً تمهيديةً للطرائق والمنهجيات البحثية المتبعة في الدراسة السريرية في مجال الأورام المتقدمة كان من الأهمية بمكان لجهة تحديد طرائق إجراء التجربة، وتحليل سلوك وبيانات العينات فيها، وبالتالي الوصول إلى أهدافَ واقعيةٍ ونتائجَ موضوعيةٍ غيرِ متحيّزةٍ قدرَ الإمكان.

نمط الدراسة

دراسة سريرية تقدمية مهجَّنة رجعياً، أحادية الذراع، أحادية المركز.

هدف الدراسة

تهدف الدراسة إلى تقييم فعالية بيفاسيزوماب بالمشاركة مع مركبات البلاتين والباكليتاكسل كخط علاجي أول لمريضات سرطان عنق الرحم النقيلي أو الناكس في مشفى البيروني الجامعي.

ولهذا الغرض ستشتمل دراستنا هذه على:

- **هدف أساسي** يتجلى في تحديد وسيط البقيا الخالية من التطور الورمي Median PFS لعينة دالة إحصائية من مريضات سرطان عنق الرحم النقيلي أو الناكس في مشفى البيروني الجامعي بطريقة إحصائية واحتمالية رصينة، ودقيقة ما أمكن، ومن ثم إجراء مقارنة موضوعية مع الذراع المرجعية التي اعتمد بيفاسيزوماب على أساسها عام 2014، أخذاً بالاعتبار كل احتمالات أخطاء التجربة السريرية، وذلك بغية التقييم الدقيق لفعالية الخط العلاجي في البيئة السريرية لمشفى البيروني. وينطلق هذا الهدف من واقع أن محدد الـ PFS يُعتبر من

المحددات الأكثر شيوعاً (بعد معدل البقيا الكلي OS) في فهم تأثير العلاجات المتبعة في ميدان الأورام المتقدمة [65].

- **هدف ثانوي (نقطة نهاية ثانوية)** يتجلى بتحديد معدل الاستجابة الموضوعي ORR لمشاركة البيفاسيزوماب مع العلاج الكيميائي، وتقييم الآثار الجانبية لتلك المشاركة لدى مريضات سرطان عنق الرحم النقيلي أو الناكس مقارنةً مع ذراع مرجعي هو الدراسة المرجعية التاريخية GOG-240، والتجارب السريرية العالمية ذات الصلة.

محدودية الدراسة

واجهت دراستنا صعوباتٍ عدةً حدّت من إمكانية الوصول إلى الدلالة المعنوية والإحصائية بأعلى درجة من اليقين أو القطع بمؤشرات النتائج بغية تقييم فعالية الخط العلاجي موضوع الدراسة. وقد كان لتلك الصعوبات دور هام في تحديد وجهة سير التجربة ومقارباتها الإجرائية والمنهجية. وتشتمل الصعوبات على:

- **كانت المقارنة مع دراسة GOG-240 التي تشكل الذراع المرجعية لدراستنا مقارنة غير مباشرة بسبب اختلاف البيئة السريرية من جهة، وغياب البيانات الفردية IPD للعينات من جانب الدراسة المرجعية. فبينما كان الوسيط Median PFS الهدف الرئيسي في تجربتنا كان هدفاً ثانوياً في التجربة المرجعية، الأمر الذي سبب شحاً في البيانات المتوفرة حوله في الدراسة المرجعية (على سبيل المثال قدَّمت الدراسة المرجعية GOG-240 محدد Median PFS كقيمة مجردة هي 8.2 شهراً، وكمنحنى كابلان ماير (صورة)، دون أدنى ذكر لفاصل الثقة لـ Median PFS، وبطبيعة الحال دون تفصيل في سلوك العينات التي وقع لها حدث التطور الورمي، أو لم يقع (خضعت للرقابة)).**

لتجاوز هذا الأمر، قمنا بإجراءين اثنين:

أ- لم نكتفِ في دراستنا بالمقارنة التقليدية لقيم "وسيط PFS" بين ذراع تجربتنا والذراع الخارجية المرجعية (لما تحمله المقارَنة من عيوب واحتمالات خطأ وانحياز تم ذكرها في سياق الدراسة النظرية)، بل تم دعم ذلك بتحليل RMST وهو أدق وأكثر استقراراً ودلالة.

ب-لتجاوز غياب بيانات المرضى IPD من جانب الذراع الخارجية واقتصار المتوفَّر على بياناتٍ ونتائجَ منشورةٍ نصياً وصورياً حول منحنى كابلان-ماير لقيمة PFS، اتجهنا إلى رقمنة المنحني المصوّر لـ PFS في GOG-240، بغية إجراء مقارناتٍ إحصائية وصفية ودلالية تقريبية. وإن هذا الأمر ليحدُّ من إمكانية ضبط الفروقات الفردية لكنه يبقى بطبيعة الحال أكثر دقة منَ قصر المقارنة على قيمة "المتوسّط" لمعدل البقيا الخالية من التطور الورمي PFS في الدراستين.

- **غياب التعشية والتعمية والسلوك اللابارامتري لبيانات المريضات الموزعة توزيعاً غير طبيعي للعينات من الناحية الإحصائية**

إن افتقار التصميم أحادي الذراع في الدراسة إلى قابلية التعشية، وإلى مجموعة مقارنة معشّاة في ذات البيئة السريرية يزيد من خطر الانحياز في تقدير الفعالية. فغني عن القول إن الأخطاء المعيارية والانحرافات في التخمينات الإحصائية تتقلص عند مقارنة ذراعي تجربة خضعا للتعشية في بيئة سريرية واحدة.

- **اختلاف فواصل التقييم الدورية بين ذراع تجربة البيروني والتجربة المرجعية**

يسبب مثل هذا الاختلاف تباينات عدة تفضي إلى عدم مثالية المقارنة بين ذراع تجربة البيروني والذراع المرجعي. فعلى سبيل المثال، بينما ينجز التقييم الدوري في مشفى البيروني الجامعي كل ثلاثة أشهر (ما يسبب احتمال خطأ قد يصل إلى ثلاثة أشهر، ويبلغ كمتوسط شهراً ونصف)، تتواتر عملية التقييم في الدراسة المرجعية بمعدل تقييم كل شهر (أسبوع بعد كل دورة 21 يوم من تلقي العلاج).

أهمية الدراسة

تتنوع البحوث التي تتناول علاج سـرطان عنق الرحم في دول العالم بشـكل كبير. وتشـتمل تلك البحوث على طيف واسع من المقاربات التي لا تغفل التأثير المستقل أو المتداخل للعوامل السيكوسوماتية والسمات الديمغرافية والتباينات العرقية للنسـاء حول العالم في تطور السـرطان وتفاعله مع العلاجات المقدمة. وبناء عليه، تلحّ الحاجةُ إلى إجراء الدراسات البحثية الاستقصائية محلياً، وبشكل متصل بالنساء السوريات سواء في هذا النمط من الأمراض، موضوع الدراسة، أو على غيرها من الأمراض عامة. ومن هنا، فإن دراسة تأثير بيفاسيزوماب بالمشاركة مع مركبات البلاتين والباكليتاكسل على البقيا الخالية من التطور الورمي PFS لدى مريضات سرطان عنق الرحم النقيلي أو الناكس في بيئة محلية هي مشـفى البيروني الجامعي – كعينة معبّرة عن نسـاء المجتمع في سـورية – ومقارنتها مع الدراسـات العالمية يبدو من الأهمية بمكان.

مبررات الدراسة

تُعَدّ هذه الدراسة الأولى من نوعها في مشفى البيروني الجامعي، التي تركّز على تقييم فعالية البيفاسيزوماب بالمشاركة مع مركبات البلاتين والباكليتاكسل في علاج مريضات سرطان عنق الرحم النقيلي أو الناكس. وقد تم إجراء هذه الدّراسة لتحديد معدل البقيا الخالية من التطور الورمي PFS، ومعدل الاستجابة الموضوعية ORR، بالإضافة للآثار الجانبية، ومن ثمّ مقارنة النتائج مع الدّراسات العالميّة، والخروج باقتراحات واقعية.

طريقة الدراسة

حددت الدراسة الهدف الأساسي، أو نقطة النهاية End–Point، بتقييم معدل البقيا الخالية من التطور الورمي PFS لمريضات سرطان عنق الرحم المتقدم، النقيلي أو الناكس اللواتي تلقين باكليتاكسيل (175 ميليغرام/م^2 على مدار 3 ساعات)، وسيسبلاتين (50 ميليغرام/م^2) أو كاربوبلاتين (AUC=5) وبيفاسيزوماب (15 ميليغرام/كغم)، كل 3 أسابيع.

وقد تم متابعة المريضات في مشفى البيروني الجامعي تبعاً لهذا المحدد حتى تطور المرض أو حصول السميّة أو غياب أثر المريضات لسبب ما.

تم تقييم عينة من 64 مريضة من مريضات سرطان عنق الرحم النّقيلي أو الناكس في مشفى البيروني الجامعي، وفق ما يلي:

1. تحديد مرحلة الورم حسب تصنيف FIGO.
2. معرفة وتسجيل مكان وجود النقائل وعددها بكل عضو.
3. تسجيل النّمط النسيجيّ والدرجة النسيجيّة لسرطان عنق الرحم لكلّ حالة من خلال نتيجة التّشريح المرضيّ للخزعات.
4. معرفة وتسجيل نسبة الفائدة السريرية المحقّقة كل 3 أشهر منذ البدء بالعلاج حتى 12 شهر.
5. معرفة وتسجيل نسبة استجابة سرطان عنق الرحم للعلاج سريريّاً وشعاعيّاً (الطبقي المحوري MRI– – PET–CT).
6. حساب معدل البقيا الخالية من التّطور الورمي PFS في سرطان عنق الرحم النقيلي أو الناكس بطريقة إحصائية مناسبة (عبر الوسيط PFS، وRMST).
7. حساب معدل الاستجابة الموضوعي ORR.
8. معرفة وتسجيل التأثيرات الجانبية وتحديد النسبة لكل منها.
9. مقارنة النتائج مع الدراسة المرجعية التاريخية المعتمدة GOG-204.
10. مقارنة النتائج مع عدد من الدراسات العالمية.

مكان الدراسة

مشفى البيروني الجامعي في ريف دمشق

زمان الدراسة

دراسة تقدمية/رجعية لعينة من مريضات سرطان عنق الرحم المتقدم، الناكس أو النقيلي خلال الفترة الممتدة بين 1 كانون الثاني 2023 إلى 30 كانون الأول 2024.

معايير الاشتمال

1- سرطان عنق رحم مثبت نسيجياً.

2- سرطان عنق رحم نقيلي أو ناكس.

3- الحالة الأدائية حسب ECOG = 2-1-0.

معايير الاستبعاد

1. كل سرطان عنق رحم نقيلي أو ناكس غير مثبت نسيجياً.
2. كل سرطان عنق رحم غير نقيلي أو غير ناكس.
3. المريضات اللواتي لديهن حالة نزف نشطة أو جروح غير شافية.
4. كل سرطان عنق رحم نقيلي أو ناكس وتلقى علاجاً آخر كخط أول.
5. الحالة الأدائية حسب ECOG>2.

خطة العمل

1. تم اختيار المريضات المشخصات حسب معايير الاشتمال بطريقة حشدية تقدمية لمدة عام اعتباراً من 1/1/2024 إلى 31/12/2024، وحشدية رجعية لمدة عام من 1/1/2023 إلى 31/12/2023، وبحيث بلغ حجم العينة الكلي 64 مريضة.
2. تم تعبئة استمارة لكل مريضة تتضمن معلومات الهوية الشخصية (الاسم الكامل، العمر، المحافظة، إلخ).
3. تم تحديد معدل البقيا الخالية من التطور الورمي PFS كـ "هدف أساسي"، ومعدل الاستجابة الموضوعية ORR والتأثيرات الجانبية كـ"هدف ثانوي" للدراسة.
4. بالاستعانة ببرنامج MedCalc الإحصائي الطبي تم رسم منحنى كابلان–ماير للعينة الكلية، وتخمين وسيط PFS لعينة الدراسة.
5. تم حساب معدل الاستجابة الكلي ORR للعينة، وتقييم التأثيرات الجانبية للعلاج ونسبها في العينة.
6. أجريت المقارنة مع الدراسة المرجعية التاريخية ثلاثية الطور، رباعية الذراع GOG–240 التي اعتمد الخط الدوائي موضوع البحث على أساسها من قبل FDA. ونظراً للأخطاء التي قد تشوب مقارنة الوسيط PFS، تم اتباع منهج المقارنة ثنائي المسار للتأكد من دلالة النتائج. يعتمد المنهج على تخمين وسيط PFS عبر كابلان–ماير ومقارنة قيمته مع الذراع المرجعية، ثم إجراء تكامل منحني البقيا الخالية من التطور الورمي لحساب RMST لعينة مشفى البيروني، ومقارنته مع نظيره في الدراسة المرجعية (بعد رقمنة منحنى كابلان–ماير للذراع المرجعية).

7. إجراء المقارنة مع نتائج 6 دراسات لتجارب سريرية أحادية الذراع وثنائية الذراع حول العالم.

الموارد المتاحة

موارد مشفى البيروني الجامعي بدمشق.

الاعتبارات الأخلاقية

- الالتزام بالسرية التامة للمعلومات.
- أخذ موافقة الشعبة البولية النسائية وإدارة مشفى البيروني الجامعي للاطلاع على ملفات المرضى والحصول على العينات والمعلومات اللازمة.

تهجين نمط الدراسة: مقاربة منهجية

تنطلق الدراسة السريرية من تحليل سريري تقدمي/راجع هجين أحادي الذراع غير عشوائي، وذلك بهدف تقييم فعالية بروتوكول علاجي يحتوي على بيفاسيزوماب عند استخدامه بالمشاركة مع العلاج الكيميائي كخط أول لدى مريضات مصابات بسرطان عنق الرحم النقيلي أو الناكس خلال عامين اعتباراً من 1/1/2023.

لقد تم اعتماد بيانات دراسة GOG-240 المرجعية التاريخية كمرجع (ذراع) خارجي للمقارنة نظراً لكونها التجربة العشوائية الرصينة ثلاثية الطور رباعية الذراع التي أثبتت فعالية بيفاسيزوماب بالمشاركة مع العلاج الكيمياوي في ذات الفئة المستهدفة، واعتُمد الدواء على إثر نتائجها في العام 2014 من قبل FDA. ولا تزال تعتبر الدراسة المرجع المعتَمد للمقارنة في أغلب التجارب السريرية حول فعالية بيفاسيزوماب في العالم.

وفي الواقع، فإن تقييم جدوى وفعالية العلاج موضوع الدراسة في سورية كخط أول عبر تجربتنا السريرية أحادية الذراع يشتمل على منهج مقارَن لتحقيق هدف إثباتي تأكيدي حول نجاعة الخط العلاجي من عدمه. وبالتالي، فإن نمط التجربة ينضوي بشكل ما تحت النمط التأكيدي Confirmatory Clinical Trial، الأمر الذي يقتضي، والحال هذه، ما يلي:

أ- موازنة تصميم تجربتنا السريرية بالمقارنة مع الدراسة التاريخية الضابطة (External Control Arm):

- أن تكون الدراسة متشابهة مع الذراع المرجعي (GOG-240) ما أمكن من حيث خصائص المرضى عند خط الأساس (العمر، الحالة الأدائية، مرحلة الورم، التعرض للعلاج، مدة المراقبة.. إلخ).
- أن يتم الحصول على البيانات من الذراع المرجعي التاريخي بشكل كمّي ومرقمن (مثل منحنى البيانات الفردية لكابلان-ماير)، وهو أمر متعذر جداً بطبيعة الحال من الأوراق العلمية المنشورة، حيث يتوفر فقط رسمٌ بياني بدقة جيدة لمنحنى PFS. ولذا تم اللجوء إلى الرقمنة عبر برنامج رقمنة مختص هو WebPlotDigitizer.
- أن تستخدم اختبارات إحصائية متينة مثل Log-rank أو Cox لضبط الفروقات.

ب- استخدام تحاليل دقيقة ومعايير صارمة للنتائج:

- أن يكون حساب نقطة النهاية، المحدد في الدراسة بـ PFS، عبر تخمين كابلان ماير دقيقاً (مع فاصل ثقة ضيقٍ قدر الإمكان)، حيث يمكن استخدام طريقة Brookmeyer & Crowley للحصول على CI دقيق حتى في عينات صغيرة.

ت- تطبيق معايير STROBE أو CONSORT المعدّلة للدراسات غير العشوائية:

- لتعزيز الطابع الإثباتي نتبع إطاراً منهجياً شفافاً يشمل وصفاً وتحديداً دقيقاً لاختيار العينات ومعايير الإدراج، وتقديراً غير متحيز للنتائج، وتقييماً موضوعياً نقدياً للمقاربات المعتمدة في المقاربَة.

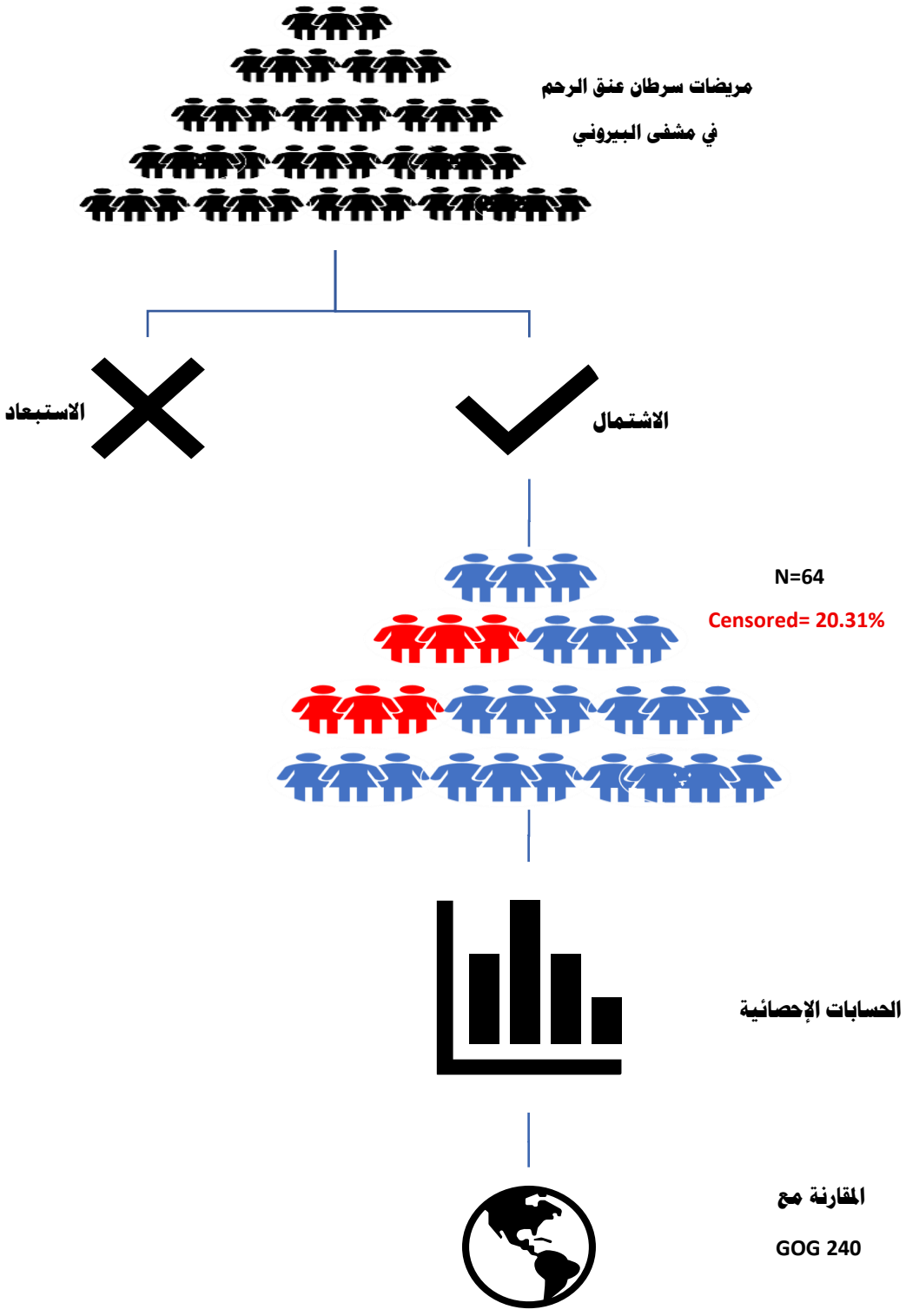
يقوم مبدأ تهجين تجربتنا السريرية على توسيع قاعدة البيانات للمريضات اللواتي تتم متابعتهن تقدمياً لمدة عام (2024)، وتحسين جودتها بمفعول رجعي (2023). ويعتبر هذا الخيار حلاً مثالياً، وفي المتناول. وتبرز أهميته بشكل خاص نظراً للحاجة إلى تحسين القدرة الإحصائية ودقة التقديرات الزمنية لدالة البقيا الخالية من التطور الورمي (PFS) حسب كابلان-ماير، وذلك عبر تسحين نسبة البيانات الخاضعة للمراقبة على البيانات الكلية Censored Data/Total Data.

يؤثر ارتفاع نسبة البيانات الخاضعة للمراقبة على البيانات الكليَّة بشكل وزان على الدقة في النتائج، فكلما زادت نسبة البيانات الخاضعة للمراقبة قلَّ عدد الأحداث Events، وبالتالي قلَّت دقة التقدير (فواصل ثقة أوسع). وبطبيعة الحال، فإنه ليس ثمة نسبٌ معياريةٌ عالمية للحد الأدنى المقبول لنسبة البيانات الخاضعة للمراقبة على البيانات الكاملة، إلا أن المتعارف عليه في الدراسات العالمية هي النسب التالية:

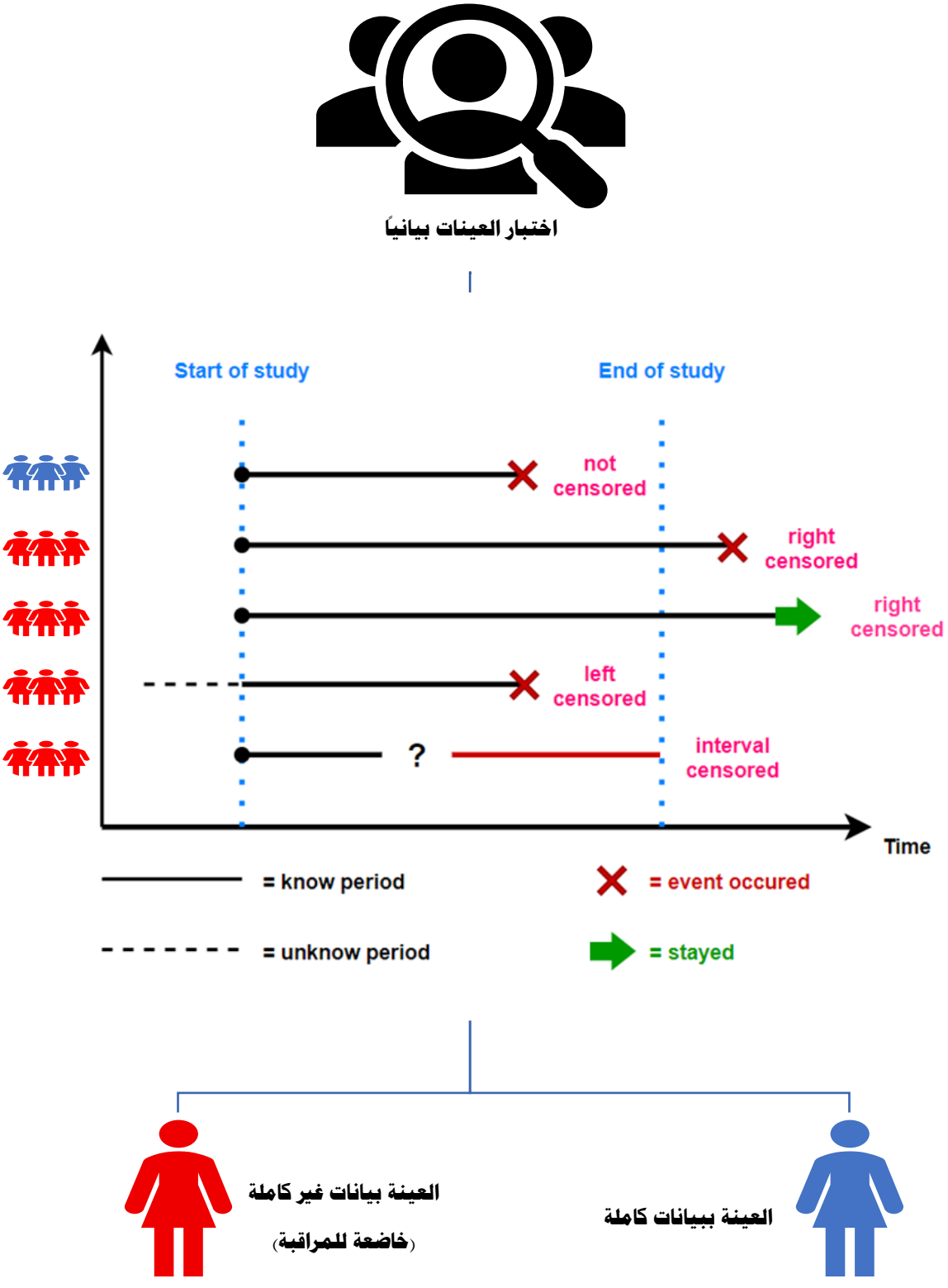
نسبة البيانات الخاضعة للمراقبة	التقييم
أصغر من 30%	جيد
30-50%	مقبول، مع بعض الحذر
أكبر من 50%	سيء ويفضل تفسير النتائج بحذر

الجدول (6): معيار قبول أو رفض نسبة البيانات الخاضعة للرقابة من حجم العينة الكلي

وقد بلغت نسبة البيانات الخاضعة للرقابة في تجربتنا السريرية المهجّنة هذه 20.31% من البيانات الكلية، وهي نسبة مقبولة من حيث قابلية تفسير النتائج، حسب الجدول (6).



الشكل (5) مخطط الدارسة السريرية



الشكل (6): اختبار الرقابة

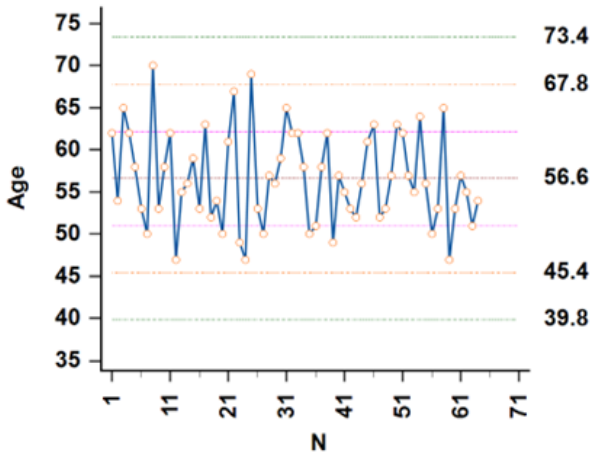
النتائج

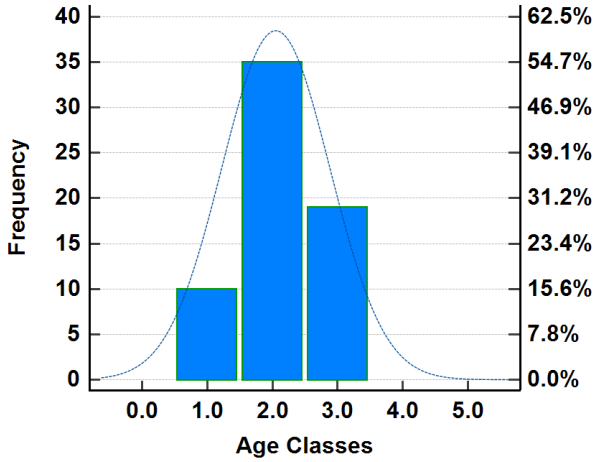
1- الإحصاء الوصفي لمجتمع عينات المريضات عند خط الأساس (N=64)

1-1- توزع العينات حسب الحالة العمرية

بلغ حجم عينة مريضات سرطان عنق الرحم النقيلي والناكس في دراستنا 64 مريضة من مريضات مشفى البيروني، تراوحت أعمارهن بين 47 و70 عاماً، بمتوسط عمري 56 عاماً. تشكّل المريضات اللواتي تقع أعمارهن بين 40-50 (المجال 1) ما نسبته 15.6% من عينة الدراسة، بتواتر 10 مريضات من أصل 64، بينما تشكل المريضات اللواتي تقع أعمارهن بين 51- 60 (المجال 2) ما نسبته 54.7% من عينة الدراسة بتواتر 35 مريضة من أصل 64، واللواتي تقع أعمارهن بين 61-70 (المجال 3) ما نسبته 29.7% بتواتر 19 مريضة من أصل 64.

المخطط (1): توزع عينة الدراسة حسب الحالة العمرية وتصنيف العمر





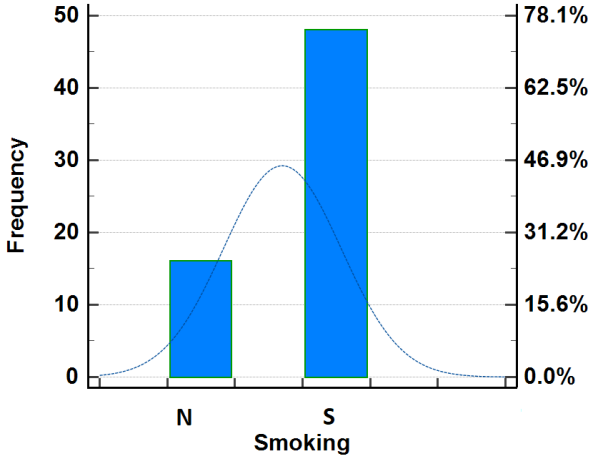
Sample size	64
Lowest value	47.0000
Highest value	70.0000
Arithmetic mean	56.5938
95% CI for the Arithmetic mean	55.1985 to 57.9890
Median	56.0000
95% CI for the median	54.0000 to 58.0000

الجدول (7): بيانات إحصائية للعينة حسب التوزع العمري

1-2- توزع العينات حسب وجود التدخين

بلغت نسبة المريضات المدخنات في العينة 73.4% من الحجم الكلي للعينة بواقع 47 مدخنة من أصل 64.

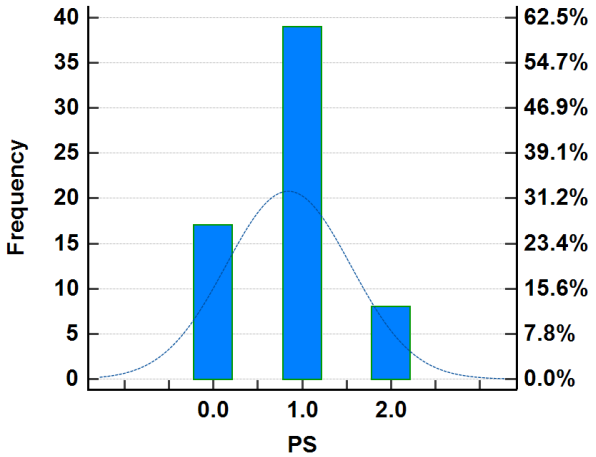
المخطط (2): توزع عينة الدراسة حسب وجود التدخين



1-3- توزع العينات حسب الحالة الأدائية

توزعت الحالة الأدائية Performance Status لعينة المريضات في الدراسة بنسبة 26.5% للمريضات بحالة أدائية من الدرجة (0) بواقع 17 مريضة، ونسبة 61% للمريضات بحالة أدائية (1) بواقع 39 مريضة، ونسبة 12.5% للمريضات بحالة أدائية من الدرجة (2) بواقع 8 مريضات.

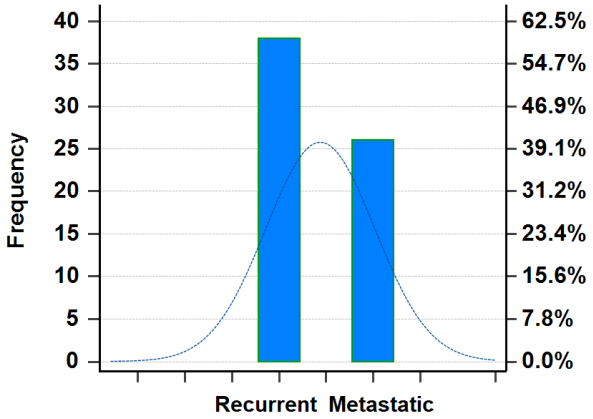
المخطط (3): توزع عينة الدراسة حسب الحالة الأدائية



1-4- توزع العينات حسب نوع الورم (نقيلي أو ناكس)

بلغت نسبة المريضات اللواتي يعانين من سرطان عنق الرحم الناكس 59.375% من الحجم الكلي للعينة بواقع 38 مريضة من أصل 64، والمريضات اللواتي يعانين من سرطان عنق الرحم النقيلي 40.625% من الحجم الكلي للعينة بواقع 26 مريضة.

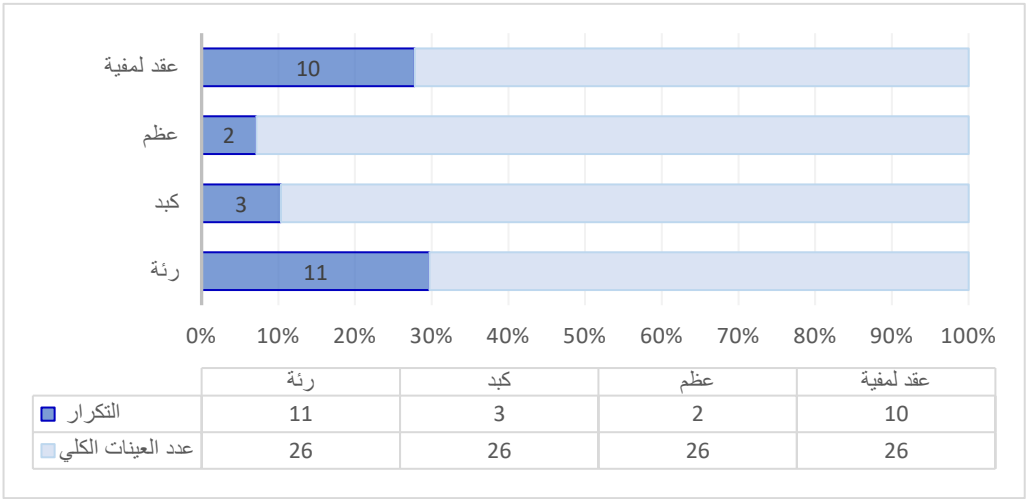
المخطط (4): توزع عينة الدراسة حسب الورم (نقيلي/ناكس)



1-5- توزع العينات حسب موقع النقائل

توزعت النقائل الورمية لدى المريضات اللواتي يعانين من سرطان عنق الرحم النقيلي (26 مريضة من أصل 64)، بنسبة 11.5% نقائل كبدية، 7.7% نقائل عظمية، و42.3% نقائل رئوية، ونقائل العقد اللمفية بنسبة 38.5%.

المخطط (5): توزع المريضات اللواتي يعانين سرطان عنق الرحم النقيلي حسب موقع النقائل



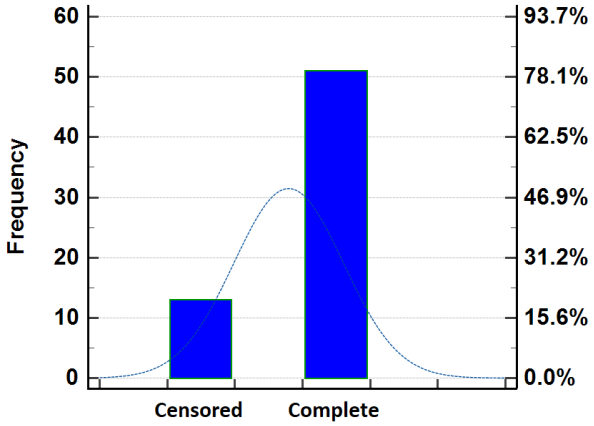
	رئة	كبد	عظم	عقد لمفية
التكرار	11	3	2	10
عدد العينات الكلي	26	26	26	26

1-6- توزع العينات تبعاً لمحدد حصول/عدم حصول التطور الورمي خلال مدة الدراسة

تتوزع العينات في مجموعة الدراسة بين 13 عينة خاضعة للمراقبة Censored Data بنسبة 20.31% من المجموعة الكلية، و51 عينة كاملة البيانات Complete Data بنسبة 79.69% (نسبة المريضات اللواتي حصل لهن تطور ورمي (وقع "الحدث").

المخطط (6): توزع عينة الدراسة حسب نسبة البيانات

الخاضعة للمراقبة والبيانات الكاملة (الأحداث)



تجدر الإشارة إلى أنه ضمن فواصل الفحص الدورية التي تجري في مشفى البيروني الجامعي كل ثلاثة أشهر، وحيث حدث التطور الورمي لا يمكن تحديد الزمن الدقيق والحقيقي لحصوله ضمن الفاصل، تم اتباع مقاربة شبه منتظمة لتوزيع أزمنة "الحدث" داخل الفواصل بين تقييمات كابلان-ماير (كل 3 أشهر)، وذلك بدلاً من تكديسها جميعها عند 3 أو 6 أو 9 أشهر.. إلخ. ويهدف هذا الإجراء إلى تخفيف التحيز الزمني والانحدارات الاصطناعية في المنحنى. لم يتم استخدام تعشية بيانات Randomization، بل تم التقريب الزمني يدوياً Manual Temporal Approximation بطريقة منسَّقة تراعي واقع البيانات السريرية للمريضات حيث توفَّرت. يفسّر هذا انحدار منحني كابلان ماير عند الأشهر 4، 5، 7، 8 .. إلخ.

2- المقاربة الإحصائية لمجتمع العينات

2-1 التعامل إحصائياً مع البيانات حسب كابلان-ماير

تنطلق دراستنا السريرية من مقاربة إحصائية واقعية لحساب معدل البقيا الخالية من التطور الورمي PFS بوصفه الهدف الأساسي للتجربة، و"نقطة النهاية" للتحليل والتقييم، بدلاً من معدل البقيا الكلي OS.

ولعل السؤال الأساس الذي يطرح نفسه قبل الشروع بالحسابات الإحصائية للعامل الهام في تقييم فعالية بيفاسيزوماب PFS، هو كيف نراقب "حدث" العينة ونستخلص بياناتٍ موضوعيةً حوله؟ وبتعبيرٍ آخرَ، كيف "نعرف" وصول المريضة إلى "نقطة النهاية" المطلوبة للحدث؟ ماذا لو انتهت الدراسة ولم تحسم تلك المعرفة يقيناً؟ ماذا لو توقف ورود الدواء إلى المشفى بعد أشهر من المتابعة (كما حصل في سياق تجربتنا السريرية)، ولم تتلقَّ مريضة ما أو أكثر بيفاسيزوماب بعد ذلك؟ ماذا لو انسحبت عينة من العلاج بعد أشهر من المتابعة والمراقبة وتسجيل البيانات، ثم انقطع الاتصال معها كلياً لظرف ما؟

في التجارب السريرية، وكما سبقت الإشارة في القسم النظري، يلقى الوقت الذي يستغرقه المشاركون في الدراسة حتى يُظهروا "حدثاً" ما معبّراً أو يبلغوا نقطة نهاية محدَّدة اهتماماً خاصاً لتسجيله ومتابعته. وعادةً ما يكون هذا الحدث نتيجة سريرية، كالوفاة (في حالة OS)، أو تطور الورم (في حالة PFS)، وما إلى ذلك. وفي الواقع، فإن الكثير من الدراسات السريرية حول العالم (حال دراستنا هذه) عادةً ما تنتهي قبل أن يُظهر جميع المشاركين ذلك الحدث، وبتعبيرٍ آخرَ "قبل أن يبلغوا نقطة النهاية"، وتكون – بالتالي – نتائجُ المريضات مجهولة. وينطبقُ ذلك أيضاً على نتائج المريضات اللواتي انسحبن من الدراسة لأسبابَ مختلفةٍ معروفةٍ أو غير معروفة. في جميع هذه الحالات، يُسجَّل وقتُ المتابعة في البيانات الإحصائية كـ "بيانات خاضعة للمُراقَبة Censored Data" ويؤخذ بالحسبان ضمن معايير إحصائية.

يقدم البرنامج الإحصائي الطبي MedCalc، الذي نستخدمه لإجراء الإحصاءات المطلوبة في دراستنا هذه، خياراتٍ إحصائيةً مُثلى لتحليل وحساب البيانات الإحصائية، الكاملةِ منها والخاضعةِ للمراقبة على حدّ سواء. ويقوم البرنامج بأداء الحسابات الإحصائية عن طريق تحليل البقيا لكابلان-ماير Kaplan-Meier Survival Analysis، الطريقة الأكثر شيوعاً لوصف خصائص دالة البقيا في التجارب السريرية. وبغية تحليل البيانات الأساسية الخاصة بحساب PFS في عينة دراستنا، تُدرج البيانات الإحصائية في جدول Excel بأربعة أعمدة، بما يلي:

أ- **العمود الأول:** ويعبّر عن رقم تعريف العينة ID.

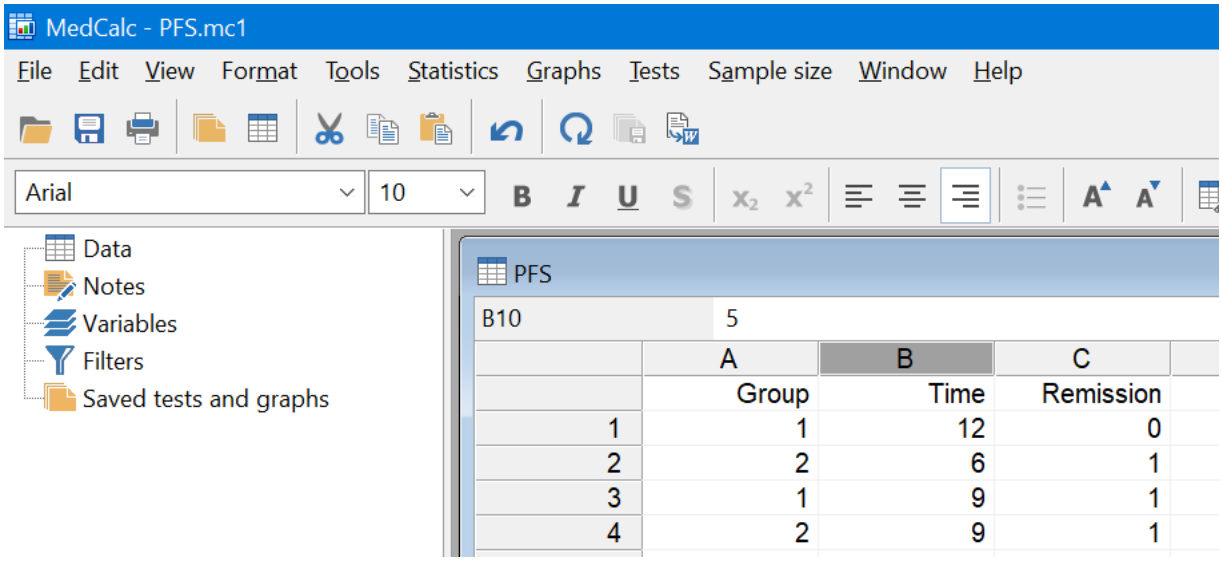
ب- **العمود الثاني:** ويعبّر عن المجموعة التي تُسند إليها العينة (تُنشأ أعمدة مشابهة تبعاً لعدد المقارنات المرغوبة).

يمكن أن تُعتمَد مجموعةُ العيناتِ الكلية (64 عينة) كمجموعةٍ واحدة، أو تُقسَم إلى مجموعتين (مجموعة دراسة ومجموعة تحكم) أو أكثر. يتيح هذا الخيار إمكانية مقارنة البقيا الخالية من التطور الورمي بين أكثر من مجموعة فرعية تبعاً لمتغيراتٍ مؤثرة (أو يفترض ذلك) على الحدث. على سبيل المثال:

- رسم منحنيات البقيا الخالية من التطور الورمي حسب كابلان–ماير بين مجموعة المريضات اللواتي يعانين من سرطان عنق الرحم الناكس، والمريضات اللواتي يعانين من سرطان عنق الرحم النقيلي.
- رسم منحنيات البقيا الخالية من التطور الورمي حسب كابلان–ماير بين مجموعة المريضات اللواتي تقع أعمارهن بين 40–50، 51–60، 61–70.. إلخ.
- رسم منحنيات البقيا الخالية من التطور الورمي حسب – كابلان ماير بين مجموعة النساء المدخنات وغير المدخنات.
- غير ذلك

ت- **العمود الثالث** يسجَّل فيه زمن البقيا لكلّ عيّنة من العينات حتى زمن إجراء الحساب الإحصائي النهائي.

ث- **العمود الرابع** تُصنف في هذا السجل "البيانات الكاملة" و"البيانات تحت المراقبة"، ويسجَّل فيه فيما إذا كانت العينة وصلت الحدث (بلغت نقطة النهاية End–Point)، حيث يسجل (1)، أو أنَّ الزمن لبلوغها لمّا يُعرف بَعد مع انتهاء زمن الدراسة لأي سببٍ من الأسباب، حيث يسجل (0).

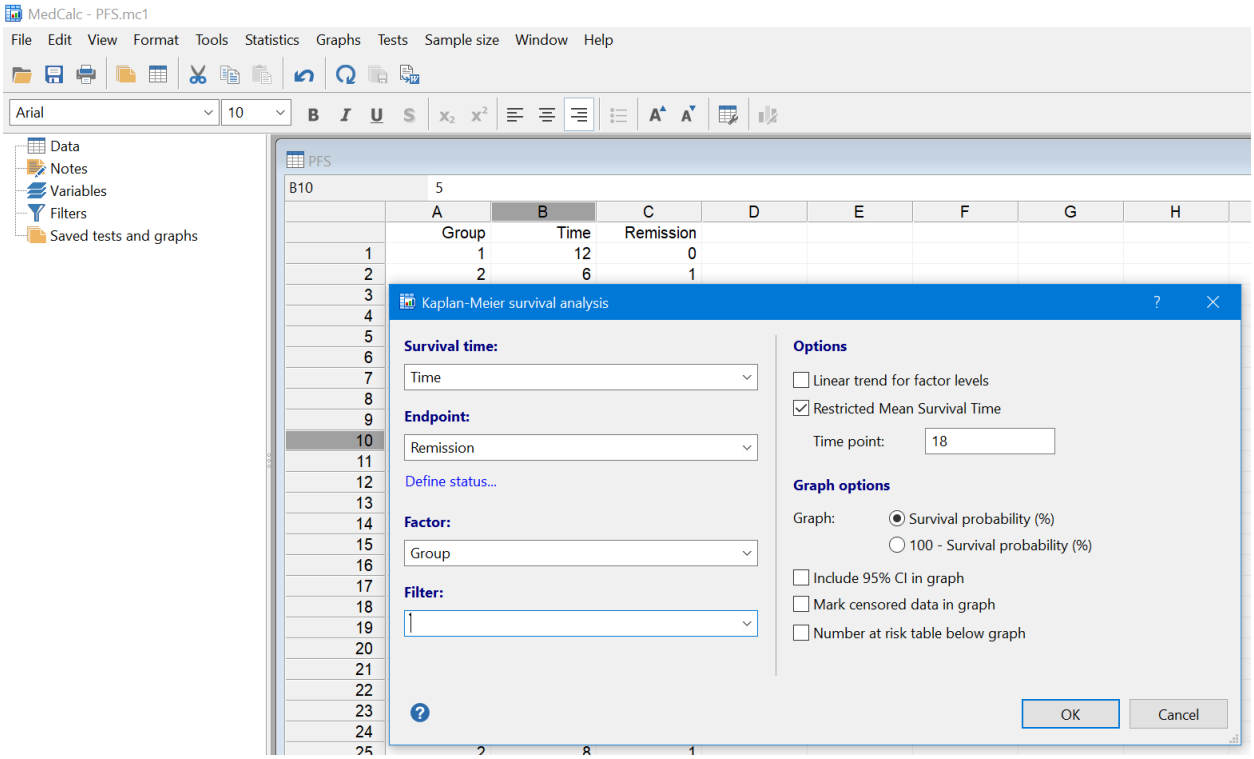


الشكل (7): إدراج البيانات الكاملة والخاضعة للرقابة في البرنامج الإحصائي MedCalc

وعلى سبيل المثال، إذا كان المجموعة Group تعبّر عن تصنيف (مدخنة/غير مدخنة)، فإن عينة المريضة في السطر الرابع تنتمي إلى المجموعة الثانية ("مدخنة")، وقد وصلت إلى نقطة النهاية (حصل لها تطور ورمي) بعد تسع وحدات زمنية (تسعة أشهر في دراستنا) أي أنها أبدت بياناتٍ كاملةً حول تطُّور مرضها في ذلك الوقت. أما العينة

في السطر الأول فتنتمي إلى المجموعة الأولى ("غير مدخنة")، وقد تم متابعتها لاثني عشر شهراً لكنها لم تصل الحدث، أو تبلغ بعدْ نقطة نهاية الدراسة، وبقيت نتيجتها من ناحية التطور الورمي مجهولة.

وما إن يتم إدخال البيانات للعينة الإحصائية في جدول Excel لكل المريضات في عينة الدراسة، يتيح البرنامج رسم منحنيات كابلان–ماير وفق خيارات عدة. ويظهر في نافذة البرنامج في الصورة (9) أدناه:



الشكل (8): الخيارات الإحصائية في حساب كابلان–ماير برمجياً

- **Survival time**

متغير محور السينات هو الزمن، زمن الوصول إلى نقطة النهاية المحددة في الدراسة (PFS)، أو زمن المتابعة.

- **Endpoint**

متغير يحتوي على الكود 1 إن وصلت العينة إلى نقطة النهاية، أو الكود 0 إن لم تصل (خاضعة للمراقبة، إما لانسحاب العينة من الدراسة لسبب ما أو لأن الدراسة وصلت إلى نهايتها قبل حصول التطور الورمي للعينة.

- **Factor**

يتيح هذا الخيار إمكانية أن يكون رقماً تُسند إليه مجموعة من العينات، بحيث تقسم المجموعة الكلية للدراسة إلى مجموعات فرعية. ويتيح برنامج MedCalc دراسة منحنيات البقيا حتى 6 مجموعات معاً.

- **Filter**

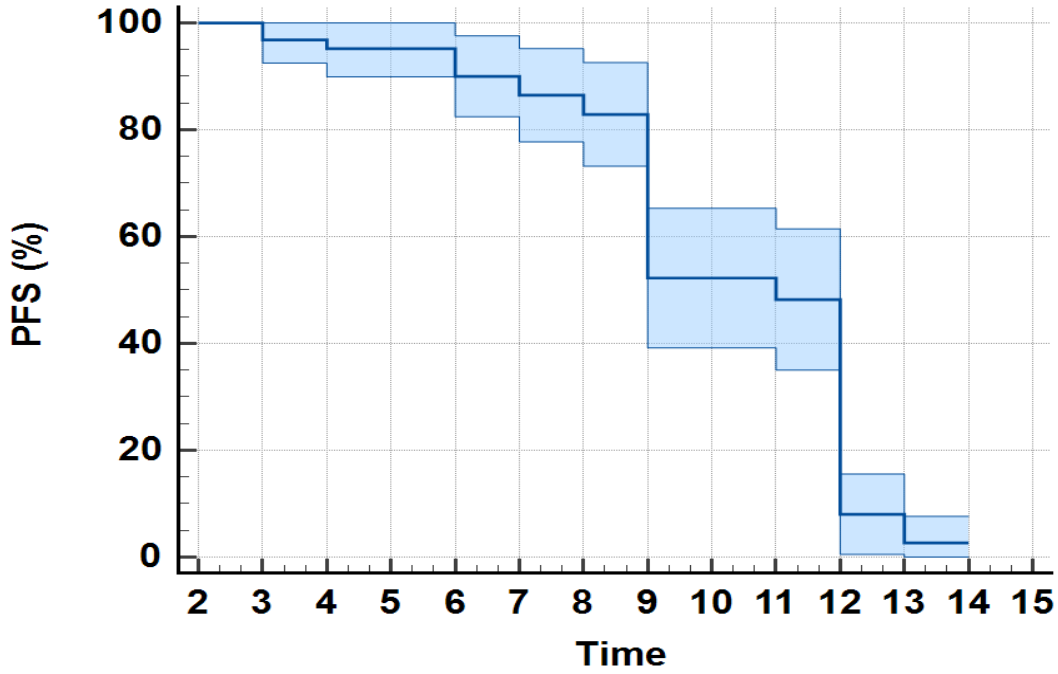
يتيح هذا الخيار إمكانية اختيار مجموعة فرعية ما من العينات للعرض.

وكما هو واضح في الشكل (9)، يتيح البرنامج أيضاً حساب الزمن التراكمي الذي تبقى فيه العينات دون حدث حتى قيد زمني ما T (محدد في الشكل بـ 18 شهراً كمثال)، وتسمى هذه المقاربة بتحليل **R**estricted Mean **S**urvival **T**ime (RMST). وقد شاع في السنوات الأخيرة استخدام هذه المقاربة لمقارنة منحنيات البقيا كبديلٍ أكثر رصانة عن مقارنة قيم وسيط البقيا Median PFS المشوبة بعيوب واحتمالات كثيرة للفشل في التعبير عن الفروق في سلوك المنحنيات (يفصّل في ذلك في سياق ما يأتي من الدراسة العملية).

2-2- منحنى معدل البقيا الخالية من التطور الورمي PFS حسب كابلان-ماير

يعبّر منحنى كابلان-ماير، المخطط (7)، عن معدَّل البقيا الخالية من التطور الورمي لمريضات سرطان عنق الرحم الناكس والنقيلي في مشفى البيروني في مجموعة الدراسة عند كل لحظة زمنية (بفاصل ثقة 95%). وقد بلغ وسيط معدل البقيا الخالية من التطور الورمي لمجموعة الدراسة 10.101 شهراً بفاصل ثقة 95% CI [9.457-10.745]، وكما سبقت الإشارة، فإن الوسيط Median PFS تعريفاً يقدّر عند وصول 50% من العينات الكلية إلى الحدث، أي عند PFS=50% (وليس 50% من العينات التي بلغت الحدث فقط).

المخطط (7): منحنى معدل البقيا الخالية من التطور الورمي PFS حسب كابلان-ماير (مع فاصل ثقة 95%)



وكما يُظهر المنحنى أعلاه، والبيانات الناتجة من تخمين كابلان-ماير (الجدول (8))، فإن:

- **المنحنى ينحدر، والبيانات تتغير فقط عند حدوث حدث، أي حصول تطور ورمي لإحدى المريضات.**
- **قيمة الوسيط بلغت حسب تخمين كابلان ماير 10.101 شهراً (PFS 50%).**
- **خطوة انحدار منحنى كابلان-ماير ودقته تعتمدان على تواتر التقييم الدوري لاكتشاف وتسجيل التطور الورمي (محددة بـ 3 أشهر في مشفى البيروني الجامعي). ونظراً لآلية التقريب اليدوي التي سبق ذكرها فإن الخطوة انخفضت إلى شهر واحد.**
- **يصل متوسط الخطأ ما بين زمن حصول الورم وزمن اكتشافه إلى شهر ونصف، وكحد أعظمي إلى 3 شهر، تبعاً للفاصل الدوري المعتمد في مشفى البيروني الجامعي.**

N = 64				
Number of events [a]		Number censored [b]		
N	%	N	%	sample size
51	79.69	13	20.31	64

[a] Remission = 1, [b] Remission = 0

Survival time	Survival Proportion	Standard Error
2	–	–
3	0.968	0.0221
4	0.952	0.0270
5	–	–
6	0.900	0.0387
7	0.865	0.0445
8	0.829	0.0494
9	0.523	0.0667
10.101	0.5	0.067
11	0.482	0.0674
12	0.0804	0.0384
13	0.0268	0.0253

الجدول (8): بيانات إحصائية للعينة حسب كابلان–ماير

2–3– معدل الاستجابة الكلي ORR

يتم حساب ORR في كل من RECIST 1.0 و RECIST 1.1 بالطريقة نفسها، إلا أنَّ ORR عادةً ما تحسب بإحدى طريقتي حساب، تبعاً لما ينص عليه التحليل المتبع في بروتوكول الدراسة:

- **تحليل حسب النية للعلاج (Intention–To–Treat – ITT)**: يتم تضمين جميع المرضى الذين تلقوا جرعة واحدة على الأقل من العلاج في المقام لحساب ORR كنسبة مئوية، بغض النظر عن اكتمال التقييم الشعاعي. وكل المرضى الذين لم يتمكنوا من إكمال التقييم لأي سبب كان (تدهور سريري، انسحاب، وفاة مبكرة، انقطاع

الدواء.. إلخ) يتم احتسابهم ضمن المقام، لكن دون وجود استجابة في البسط، ما يجعل التقدير أكثر تحفظاً من بروتوكول PP.

- **تحليل حسب البروتوكول (Per-Protocol):** يُحسب ORR فقط بين المرضى الذين أكملوا تقييماً واحداً على الأقل بعد بدء العلاج، مما يعكس استجابة المرضى الذين كانوا قابلين للتقييم فعلياً.

ولتوضيح أثر الطريقة التحليلية المستخدمة في حساب معدل الاستجابة الموضوعية (ORR)، نفترض السيناريو التالي ضمن دراسة تشمل 50 مريضاً بدأوا العلاج فعلياً:

- عدد المرضى الذين حققوا استجابة كاملة (CR): 6 مرضى
- عدد المرضى الذين حققوا استجابة جزئية (PR): 10 مرضى
- عدد المرضى الذين لم يخضعوا لأي تقييم شعاعي بعد بدء العلاج (بسبب تدهور سريري أو انسحاب مبكر): 5 مرضى

وفق مبدأ النية للعلاج (Intention-to-Treat – ITT)، يتم حساب ORR كما يلي:

البسط: مجموع المرضى الذين حققوا استجابة كاملة أو جزئية = 6 + 10 = 16

المقام: إجمالي عدد المرضى الذين بدأوا العلاج = 50

المعادلة:

$$(ORR_{ITT}) = (16 \div 50) \times 100 = 32\%$$ معدل الاستجابة الموضوعية

أما في حال اعتماد تحليل حسب البروتوكول (Per-Protocol Analysis)، والذي يستبعد المرضى الذين لم يخضعوا للتقييم، فإن عدد المرضى الذين تم تقييمهم فعلياً هو:

إجمالي المرضى القابلين للتقييم = 50 − 5 = 45، أما البسط فهو نفسه = 16 مريضاً لديهم استجابة كاملة أو جزئية، وبالتالي يصبح:

$$(ORR_{Per-Protocol}) = (16 \div 45) \times 100 \approx 35.6\%$$ معدل الاستجابة الموضوعية

يتبين من هذ المثال أن استخدام تحليل ITT يؤدي إلى قيمة متحفظة أقل من ORR الناتجة بالتحليل حسب البروتوكول PP، وذلك لأنه يشمل جميع المرضى الذين تلقوا العلاج بغض النظر عن استكمالهم للتقييم، مما يمنع التضخيم

الاصطناعي لمعدل الاستجابة. ولهذا السبب، يُفضَّل استخدام مبدأ ITT في الدراسات التي تهدف إلى تقييم الفعالية الواقعية للعلاج (real–world effectiveness)، حيث يعكس بصورة أكثر دقة تحديات التطبيق السريري الفعلي.

ولعله من الجدير ذكره أيضاً أن المريض يحتسب ضمن معدل الاستجابة الموضوعية (ORR) في حال تحقيقه استجابة كاملة (CR) أو جزئية (PR) مثبتة خلال التقييمات الدورية المعتمدة، حتى وإن تطور المرض لاحقاً. ولا يؤثر حدوث التطور الورمي بعد تسجيل الاستجابة على احتسابها ضمن ORR، لكنه يُؤخذ بعين الاعتبار عند تحليل مدة الاستجابة (DoR) والبقاء دون تقدم (PFS). ويعكس هذا المعيار تركيز ORR على الحد الأقصى من الانكماش الورمي الموثق خلال العلاج، بصرف النظر عن النتائج اللاحقة.

وبما أن الهدف في دراستنا هذه هو تقييم فعالية العلاج في ظروف ممارسة سريرية واقعية، فقد تم شمل جميع المرضى الذين تلقوا على الأقل جرعة واحدة من العلاج ضمن حساب ORR، وفق مبدأ ITT. يسمح هذا التوجه بعكس الأداء العلاجي في الواقع العملي، ويعزّز أيضاً قابلية المقارنة مع نتائج الدراسة المرجعية GOG–240، التي اعتمدت تحليل البقيا والاستجابة الكلية باستخدام بروتوكول ITT.

في تجربة GOG–240، جرى حساب معدل الاستجابة الموضوعية (ORR) وفق معيار RECIST v1.1، وتم تطبيق التقييم الأول بعد 6 أسابيع، ثم كل 6 أسابيع حتى التطور أو الانسحاب من التجربة. وقد دخل جميع المرضى الدراسة في لحظة واحدة تقريباً، مما سهل تطبيق مبدأ تحليل ITT (النية للعلاج) بحيث يكون المقام في حساب ORR هو العدد الكلي للمرضى الذين تلقوا العلاج. أما في دراستنا، فقد تم إجراء تقييم الاستجابة الورمية بعد مرور 3 أشهر من بدء العلاج لكل مريضة على حدة، وذلك انسجاماً مع البروتوكول السريري المعتمد في المشفى، حيث يتم التقييم الروتيني كل 3 أشهر. ونظراً لأن العينات تدخل دراستنا بشكل متتابع، فقد تم حساب معدل الاستجابة الموضوعية (ORR) كل ثلاثة أشهر، أخذاً بالاعتبار المريضات اللواتي لم يكملن ثلاثة أشهر من العلاج.

التقييم الدوري عند الشهر الثالث (عدد العينات 61/64)			
نوع الاستجابة	عدد العينات	النسبة المئوية من المقيَّمات (PP)	النسبة المئوية من كامل العينة (ITT)
CR	5	8.2%	7.8%
PR	33	54.1%	51.6%
SD	10	16.4%	15.6%
PD	13	21.3%	20.3%
ORR		**62.3%**	**59.4%**
التقييم الدوري عند الشهر السادس (عدد العينات 54/64)			
CR	4	7.4%	6.2%
PR	22	40.7%	34.4%
SD	12	22.2%	18.8%
PD	16	29.6%	25.0%
ORR		**48.1%**	**40.6%**
التقييم الدوري عند الشهر التاسع (عدد العينات 46/64)			
CR	3	6.5%	4.7%
PR	15	32.6%	23.4%
SD	13	28.3%	20.3%
PD	15	32.6%	23.4%
ORR		**39.1%**	**28.1%**
التقييم الدوري عند الشهر 12 (عدد العينات 41/64)			
CR	2	4.9%	3.1%
PR	10	24.4%	15.6%
SD	12	29.3%	18.8%
PD	17	41.5%	26.6%
ORR		**29.3%**	**18.8%**

الجدول (9): حساب معدل الاستجابة الموضوعي كل ثلاثة أشهر حسب بروتوكولي PP، وITT

تفضي القراءة التحليلية للنتائج وتغيراتها مع الزمن إلى جملة من الملاحظات والمؤشرات:

1. ارتفاع ORR عند الشهر الثالث (60%)

يُعد ذلك متوقعاً لأن ORR يُحسب تقليدياً عند أول تقييم، عندما تكون استجابات PR/CR أكثر حضوراً، ولم يتطوّر المرض بَعدْ في معظم الحالات.. ويكن القول إن ثمة أفضلية في معدل الاستجابة الموضوعية ORR بتجربة مشفى البيروني على التجربة المرجعية GOG-240 (البالغة 48%) **بنسبة 25%.**

2. التحفظ على نسبة أفضلية الدراسة

يجب النظر إلى هذه النسبة من الأفضلية في قيمة ORR لصالح ذراع تجربة مشفى البيروني الجامعي بقدر من التحفظ في التفسير، واعتبارها مؤشراً أكثر منها دليلاً يحمل دلالة قاطعة، نظراً لتفاوت ظروف التجربتين.

3. انخفاض تدريجي لـ ORR مع مرور الزمن (45% عند 6 أشهر، 30% عند 9 أشهر، 20% عند 12 شهراً)

يعكس هذا طبيعة تطور المرض وانتكاس العديد من الحالات بعد الاستجابة الأولية، ما يؤكد أن ORR المبكرة لا تعكس دائماً استدامة الفعالية.

4. الاختلاف بين حساب ORR حسب ITT وPP

ITT: يُظهر ORR أدنى نتيجة واقعية، ويمثل الرؤية المحافظة والأكثر صرامة، كما فعلت GOG-240.

PP: يعطي نسباً أعلى بعض الشيء وأكثر منطقية في الحساب المثالي، لكنه عرضة لتحيز الاختيار (selection bias)، خاصة إذا كانت العينات غير المقيمة تميل للانسحاب بسبب سوء الحالة.

5. القيمة التفسيرية لانخفاض ORR مع الوقت

تشير النتائج المعبر عنها في الجدول (9) إلى أن معظم الاستجابات غير مستدامة، وأن الاستفادة من العلاج محدودة بالزمن، وتعكس بالتالي أهمية تتبع الاستجابة طولياً وليس الاكتفاء بالتقييم الأول عند 3 أشهر.

6. يبقى التفاوت بين قيم ORR تبعاً لمنهجي الحساب PP، وITT (خصوصاً عند المراحل المبكرة الأكثر أهمية في حساب ORR) أقل من الخطأ المحتمل نشوؤه جراء عدم تواتر التقييم بشكل أكبر (الخطأ الناجم عن الفرق بين الزمن الحقيقي لحصول التطور الورمي وزمن اكتشافه وتسجيله كل 3 أشهر، والذي يصل إلى 3 أشهر تبعاً لبروتوكول العمل في المشفى، وكمعدل وسطي شهر ونصف).

3. مقارنة مع الذراع المرجعية، والبحوث العالمية

تعتمد جدوى مقارنة نتائج التجارب السريرية العالمية بعضِها ببعض على مقدار التطابق في معايير التجربة وضوابطها. وتلعب الخصائص الوظيفية لعينة المريضات محطّ الدراسة عند خط الأساس، وكذا السمات الديمغرافية والاستجابات السيكوسوماتيكية وغيرها دوراً بارزاً جداً في تباين النتائج. وبطبيعة الحال، فإنه ليس من اليسير تأمين التطابق في معايير التجارب السريرية بدقة كبيرة، خصوصاً مع اختلاف أنماط التجارب السريرية، وطرائق إجرائها، ودرجات أذرعها، وعدد عيناتها، وكذلك درجة اليقين حول وصول العينات إلى نقطة النهاية المحددة، إضافة إلى تباين زمن المتابعة للعينات، وتباين عدد الجرعات التي تلقتها المريضات خلال زمن المتابعة، وتباين دخول العينات إلى التجربة (تباعاً أو دفعة واحدة)، وما سوى ذلك.

وبناء على ما سبق ذكره، فإن الواقعية تقتضي القول إن مقارنة دراستنا هذه مع نتائج التجارب السريرية العالمية تفضي إلى "مؤشرات" لتأكيد أو نفي فعالية الخط العلاجي المدروس أكثر مما تعطي يقيناً مطلقاً. وفي الواقع، وكما سبقت الإشارة في القسم النظري، فإن حساب P–Value بين ذراعي تجربة محلي وخارجي هو أمر ليس بالمتناول، عدا عن كونه لا يعبّر عن دلالة إحصائية في غياب ذراعٍ ثانية من ذات البيئة السريرية، وغياب البيانات الرقمية الفردية للعينات IPD في الذراع الخارجية.

ولعل الصعوبة في التجارب السريرية التقدمية لدراسة تحليلات البقيا تتجلى بشكل أساس بما يطرأ على الحدث المحدد كـ "نقطة نهاية" من طوارئَ كثيرةٍ مع مرور الوقت، حيث:

- لا يدخل جميع المرضى إلى الدراسة في نفس الوقت؛
- ينسحب المرضى من الدراسة أو يغيبون عنها في فترات زمنية مختلفة بعد دخول الدراسة؛
- يحدث متغير الحدث محل الاهتمام أو لا يحدث أثناء فترة ملاحظة الدراسة.
- ينقطع توفر الدواء محطّ الدراسة (كما حصل في نهاية دراستنا) بعد فترة من الزمن، قبل بلوغ العينات نقطة النهاية.
- غير ذلك..

إن كل ما سبق استدعى أن تكون مقارنة النتائج عند أعلى مستوى من التأكد من أهلية القيم الناتجة في دراستنا للحديث عن فعالية الخط العلاجي المدروس، وأن تكون هوامش الأفضلية في نتائج دراسة مشفى البيروني الجامعي (إن وجدت) أعلى من هوامش الخطأ المحتملة.

3-1- مقارنة معدل البقيا الخالية من التطور الورمي PFS

3-1-1- المقارنة مع الذراع المرجعية من ناحية وسيط PFS ("قيمة" بـ "قيمة")

بلغ وسيط معدل البقيا الخالية من التطور الورمي PFS لمريضات سرطان عنق الرحم النقيلي أو الناكس في مشفى البيروني الجامعي **(10.101 شهراً)** بفاصل ثقة CI 95% [9.457-10.745]، بينما بلغ في الدراسة المرجعية **(8.2 شهراً)** بفاصل ثقة غير مصرح عنه.

تظهر المقارنة **أفضلية لدراسة مشفى البيروني في معدل البقيا الخالية من التطور الورمي PFS قدره 23.17% عن دراسة GOG-240 المرجعية**. وأخذاً بالاعتبار منابع الخطأ العديدة التي سيتم نقاشها لاحقاً في سياق مناقشة النتائج، تعتبر هذه الأفضلية "مؤشراً" مقبولاً حتى الآن للقول إن العلاج ضمن البيئة السريرية لمشفى البيروني الجامعي يسلك سلوك الفعالية التي سلكها ضمن البيئة السريرية التي جرت فيها التجربة المرجعية لناحية قيم البقيا الخالية من التطور الورمي (يساوي أو يزيد).

وكما سبقت الإشارة في القسم النظري، فإن مقارنة وسيط البقيا الخالية من التطور الورمي Median PFS تبقى مشوبة بالكثير من الحذر، ذلك أن الارتكاس لهذه المقاربة التي تقارن "قيمة بقيمة" فقط لا تعطي دلالة حصيفة بالضرورة. ولعلَّ الحالات التي يفشل الوسيط Median فيها بالتعبير عن سلوك البيانات في المنحنيات المقارَنة (بشكل عام وليس فقط في منحنى كابلان ماير)، وحساسيته الشديدة للقيم المتطرفة أكثر من أن تحصى، ومنها على سبيل المثال لا الحصر:

- عندما لا يصل 50% من المرضى إلى الحدث (لا يوجد وسيط أصلاً).
- عندما يتقاطع المنحنيان **(Cross-over)** في لحظة ما، بينما يعطي الوسيط انطباعاً خاطئاً بالأفضلية المستدامة (حالة دراستنا كما يظهر فيما يأتي من الدراسة العملية). بكلمات أخرى، عندما يكون الفرق في البداية فقط، ثم ينعكس لاحقاً، لكن الوسيط لا يلتقط ذلك.
- عندما تكون المنحنيات متقاربة لكن أحدهما يصل لـ 50% قبل الآخر بزمن قليل، ما يضخم الفرق ظاهرياً.
- عندما تختلف أشكال ذيل المنحنيَين لكن الوسيط لا يراها.
- غير ذلك الكثير من الحالات التي تناقشها المقاربات الإحصائية عادة.

إن كل الاحتمالات السابقة ترتبط بأشكال وسلوك وتسارع انحدار المنحنيات، وتعبر بالتالي عن حالاتٍ لفشل محتمل لوسيط PFS في الدلالة على الفرق سلباً أو إيجاباً بين ذراعي المقارنة. ويقود هذا بالضرورة إلى حتمية تبني مقاربة

أكثر استقراراً ودلالية واستدامة في الدقة، وأقل حساسية للقيم المتطرفة، وذلك ما سنقوم به فيما سيأتي من الدراسة عبر مقاربة "منحنى" بـ "منحنى" حسب RMST.

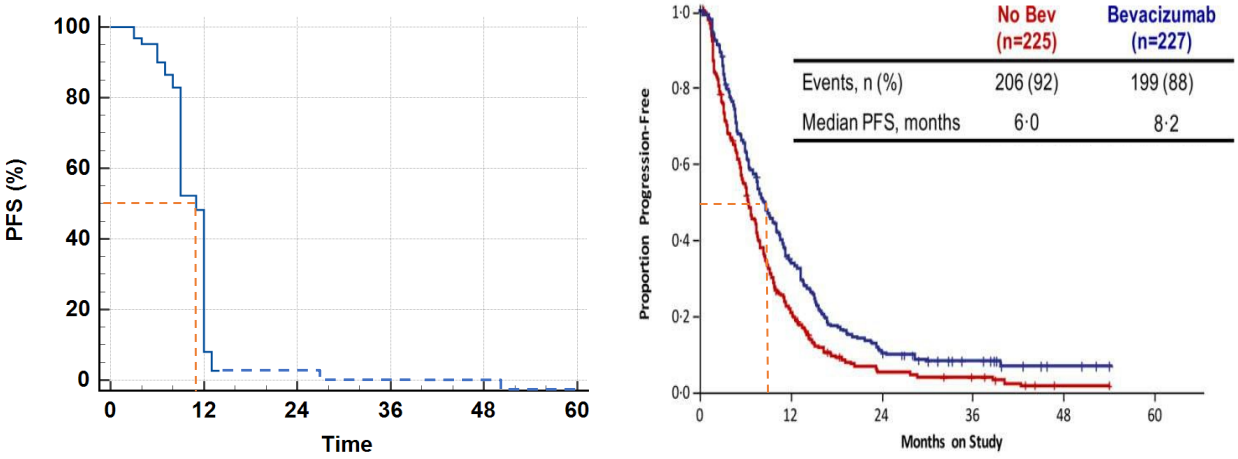
بالعودة إلى الأوراق العلمية المنشورة تباعاً حول الدراسة المرجعية GOG-240، تم استخلاص منحني كابلان-ماير كصورة مجردة (دون بيانات رقمية دقيقة). وفي المخطط (15) أدناه عرض لمنحنى كابلان-ماير في دراستنا (المخطط (8)، اليسار) بمقياس زمني موسّع Scaling لملاءمته مع المقياس الزمن في منحنى كابلان-ماير للدراسة المرجعية الممتد على 5 سنوات (المخطط (8)، اليمين)، وذلك بغرض المقارنة البصرية والحسابية لسلوك PFS.

وكما يبدو أدناه:

- حجم العينات N_{ref}=227 في الدراسة المرجعية أوسع من دراستنا أحادية المركز N=64.
- نسبة البيانات الكاملة Events في الدراسة المرجعية ($\frac{199}{227} = 88\%$) أعلى منها في دراستنا ($\frac{51}{64} = 79.69\%$).
- زمن الدراسة المرجعية وتواتر مدة المتابعة أعلى منها في دراستنا.

يعزز كل ما سبق من دقة النتائج في الدراسة المرجعية التاريخية ثلاثية الطور رباعية الذراع GOG-240، وضيق خطوية منحنى PFS فيها.

المخطط (8): منحنى كابلان-ماير لـ PFS في دراسة البيروني (يسار) مقارنة مع دراسة GOG-240 (يمين)



تظهر الأوراق العلمية المحكَّمة المنشورة بين 2014 و2017 لنتائج الدراسة السريرية التاريخية المرجعية GOG-240 أن وسيط معدّل البقيا الخالية من التطور الورمي PFS (كان هدفاً ثانوياً لتلك الدراسة)، قد بلغ 8.2 شهراً بفاصل ثقة مجهول (لم يتم عرضه في أية ورقة علمية ذات صلة).

3-1-2- رقمنة بيانات الذراع المرجعية

لا يفضي الاكتفاء بمقارنة قيمتي وسيط PFS بين دراستنا والدراسة المرجعية إلى الكثير من اليقين حول دلالة النتائج. ولذا سنلجأ إلى مقاربة RMST الأكثر استقراراً ورصانة، والتي تقوم على مقارنة "منحنى بمنحنى". تقود مقارنة "منحنى بمنحنى" إلى فهم أوسع لـ "سلوك" المنحنيين مع الزمن، ومقارنة أكثر رصانة ودقة. ولأجل هذا الغرض نقوم بما يلي:

أ- رقمنة صورة منحنى كابلان-ماير لقيمة PFS في الدراسة المرجعية بحسب ما هو منشور في المجلات المحكمة دولياً. وقد تمت عملية الرقمَنة ببرامج رقمنةِ للمخططاتِ الصُوَريةٍ بدقّة كافية.

ب-توزيع البيانات الرقمية الناتجة (المرقمَنة) في ملف Excel يحتوي متغيري الزمن Time ومعدل البقيا الخالية من التطور الورمي لـ$PFS_{GOG-240}$.

ت-رسم المنحنيين اللذين نقوم بمقارنة سلوكهما معاً (منحنى الدراسة المرجعية المرقمن، ومنحنى دراستنا) حول PFS، كما يظهر في المخطط (16) أدناه.

ث-إجراء المقارنة الوصفية السلوكية والحسابية لكلا المنحنيين باستخدام RMST (**R**estricted **M**ean **S**urvival **T**ime) -.

3-1-3- تحليل RMST المساحة تحت منحنى كابلان-ماير (AUC)

تم اعتماد طريقة شبه المنحرف (Trapezoidal Rule) لحساب AUC، المساحة تحت منحنى البقيا الخالية من التطور الورمي (PFS) لكلٍ من دراسة مشفى البيروني الجامعي (Beiruni) والدراسة المرجعية (GOG-240). تمثل هذه المساحة التكامل العددي لمنحنى كابلان-ماير، **وهي مؤشر كمّي يقيس متوسط الزمن الذي تقضيه المريضات دون تطور للمرض خلال فترة المتابعة المحددة بالقيد.**

$$\mathrm{AUC} = \int_0^T PFS(t)dt \approx \sum \frac{PFS(t_i) + PFS(t_{i+1})}{2} \times (t_{i+1} - t_i)$$

وفق المعادلة السابقة تم استخدام تحليل "زمن متوسط البقيا المقيد" (Restricted Mean Survival Time – RMST) كمؤشّر بديل معياري يتفوق على مقارنة قيمتي الوسيط لـ PFS فقط. وتفيد RMST في قياس الفعالية التراكمية للعلاج ضمن فترات محددة من المتابعة (على سبيل المثال، 3، 6، 9، و12 شهراً)، وذلك عبر مقارنة فرق

المساحة تحت المنحنى (AUC) لمعدل لبقيا الخالية من التطور الورمي (PFS) بين دراسة البيروني ودراسة GOG–240 المرجعية.

أظهرت النتائج أنه عند 3 أشهر يتزايد معدل البقيا الخالية من التطور الورمي في دراسة البيروني بنسبة 4.2% عنه في الدراسة المرجعية، وعند 6 أشهر يتزايد بنسبة 15.6%، وعند 9 أشهر بنسبة 25.6%، وعند 12 شهراً (الوقت الافتراضي لنهاية المراقبة في البيروني) بنسبة 25.7%، ثم تبدأ نسبة الفرق حسب RMST تدريجياً بالانخفاض مع الزمن حتى تصبح نسبة الفرق سلبية (يفترض أن ذلك بسبب دخول دراستنا في الرقابة، وبالتالي غياب أية بيانات واقعية من جانب دراستنا).

يمكن من قراءة النسب أعلاه، الموضحة في المخطط (18) استخلاص المؤشرات التالية:

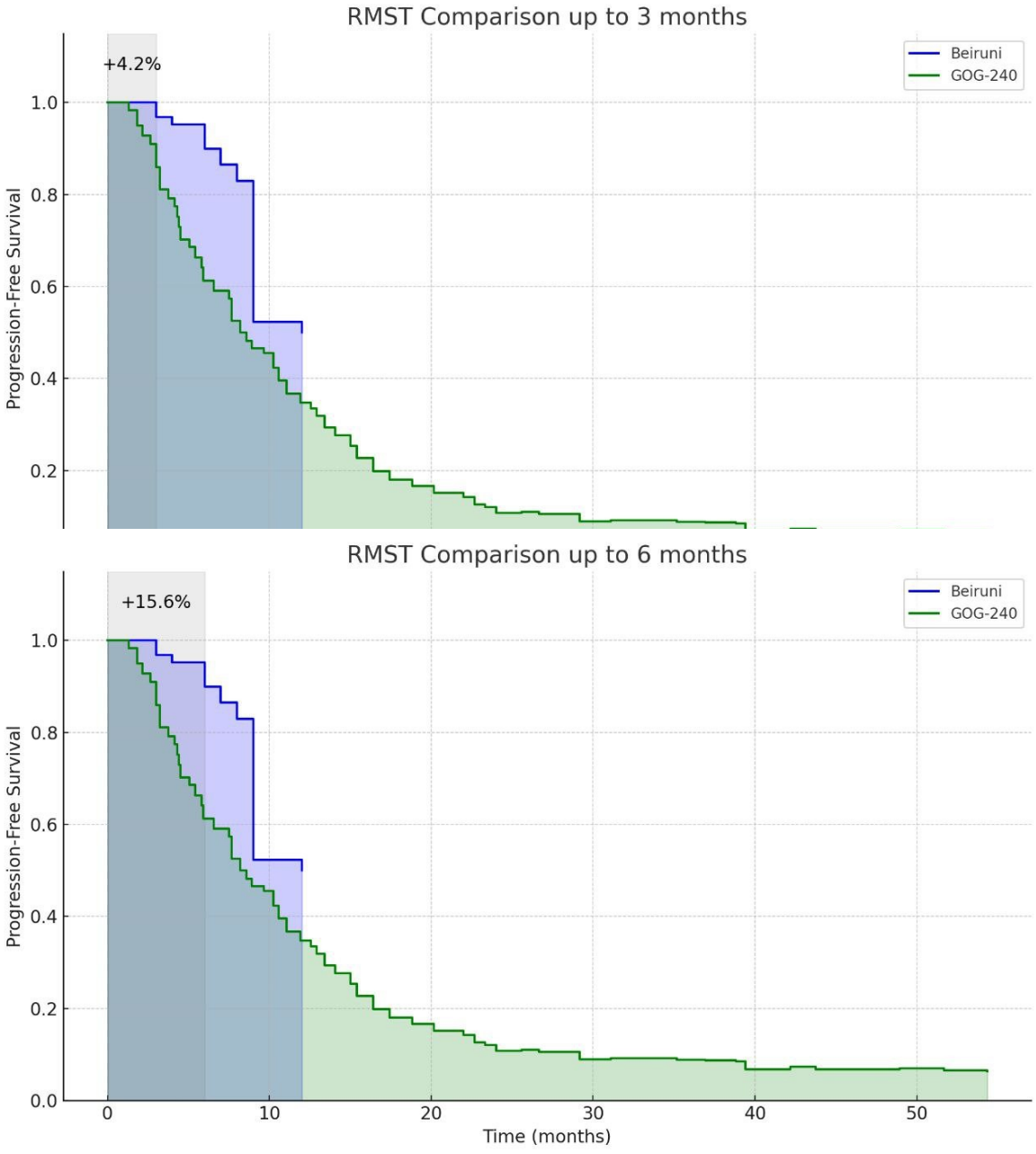
- تعكس الزيادات المتتالية في أفضلية أداء منحنى كابلان–ماير لمعدل البقيا الخالية من التطور الورمي PFS بدراسة البيروني (مقارنة بدراسة GOG–240 المرجعية) أفضلية تراكمية للخط العلاجي المدروس في المشفى خلال 12 شهراً. وبمعنى آخر، لا تقتصر الأفضلية في قيمة PFS فقط على النتائج المبكرة جداً في دراستنا، فالزيادة تتراكم بمرور الوقت، الأمر الذي يشير إلى استدامة أكبر في الأفضلية لتأثير العلاج ضمن البيئة السريرية لمشفى البيروني الجامعي، أقله حتى 12 شهراً.
- يعزّز هذا النمط التصاعدي في الافضلية (الفرق الإيجابي بين المنحنيين) لمصلحة دراسة البيروني من مصداقية نتائج GOG–240، وبالتالي من موثوقية العلاج المتبع كخطّ أول، ويؤكده ويثبت فعاليته، على الأقل في نطاق قيمة المتوسط في دراستنا وفي الدراسة المرجعية (حتى 12 شهراً). ويُظهر هذا أن **فائدة العلاج ليست آنية فحسب بل تراكمية أيضاً.**
- تفيد مقارنة RMST بدل مقارنة متوسط PFS في قراءة أفضل لسلوك العينات، ذلك أنها أقل حساسية للقيم المتطرفة.

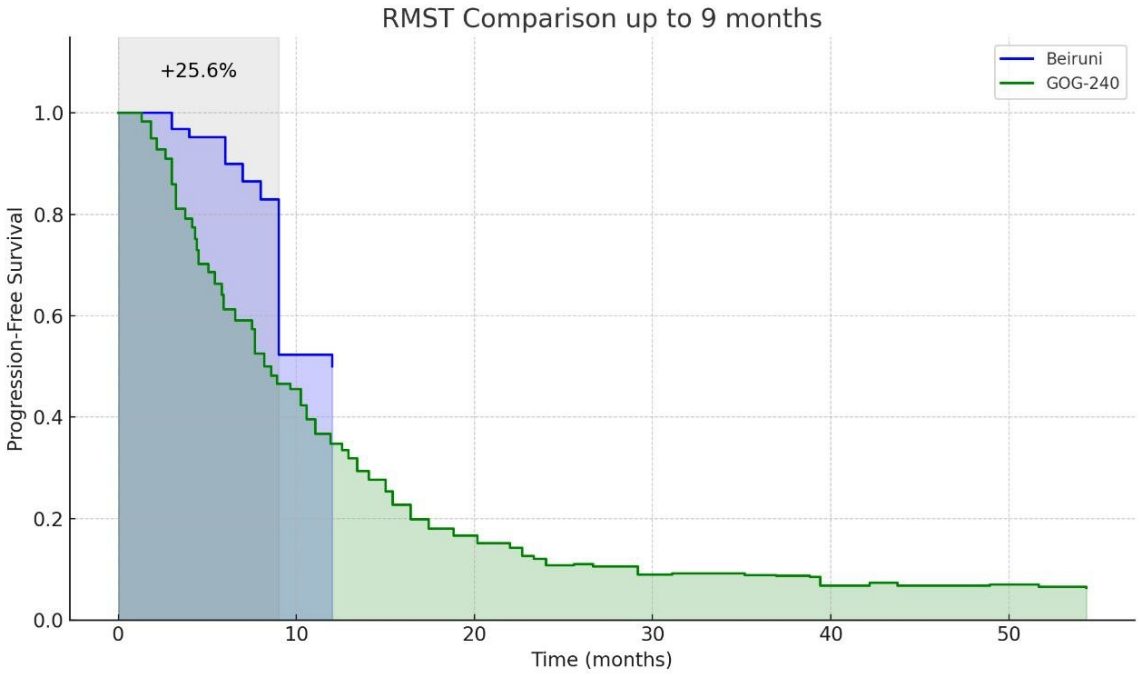
ويبقى السؤال المهم في معرِض تفسير الأفضلية في دراسة مشفى البيروني الجامعية على الدراسة المرجعية هو إن كانت أفضلية ناجمةً عن **عواملَ موضوعيةٍ** خارجةٍ عن ظروف التجربتين (كتباين السمات الديمغرافية للعينات في الدراستين، والاختلاف في البنية الجينية والبيئية للمريضات)، أم عن **عواملَ ذاتيةٍ** متصلةٍ بعدم مثالية الضبط بين ذراعين المقارنة (ذراع البيروني، وذراع GOG–240) بشكل مثالي، سواء ضبط الطريقة الإجرائية، أو ضبط خصائص المريضات عند خط الأساس (متوسط العمر، الحالة الأدائية، وغير ذلك).

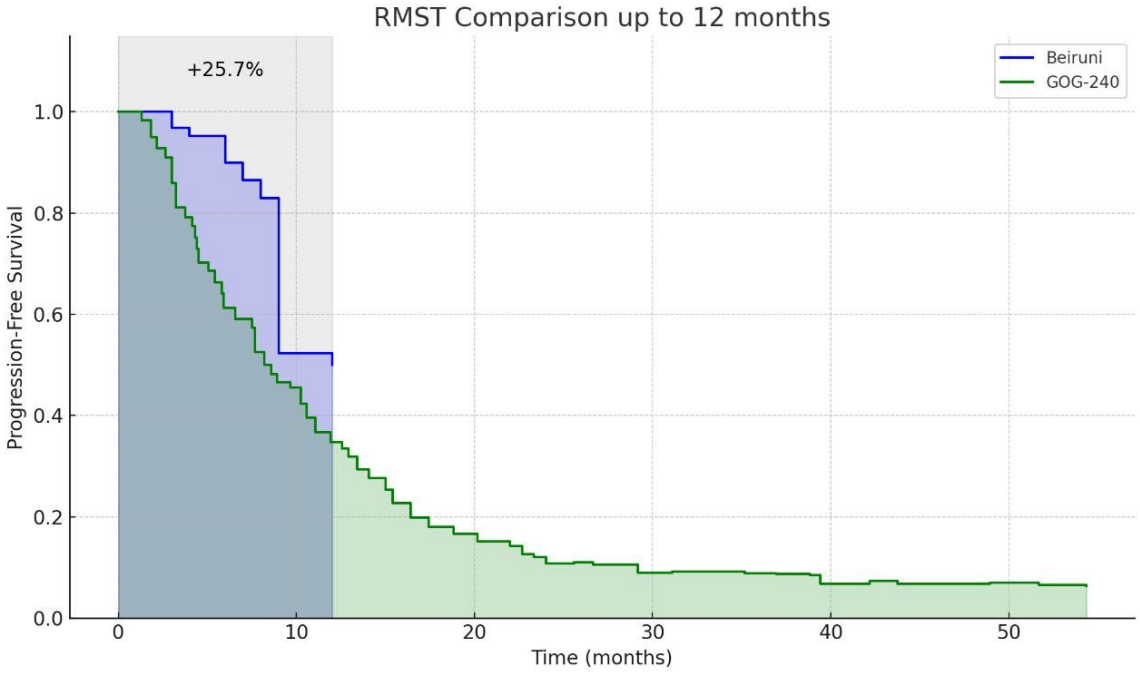
وفي كل الأحوال السابقة، ما يهمّ في هذه الدراسة التقييمة التي تشتمل على هدف "تأكيدي" لفعالية الخط العلاجي المدروس هو أن هذه الأفضلية هي أفضلية مستدامة مع الزمن حتى لحظة زمنية هي أعلى من وسيط

PFS المصرّح عنه في الدراسة العالمية المرجعية بـ 8.2 شهراً، الأمر الذي يسمح بدرجة جيدة من الثقة بتأكيد فعالية العلاج في بيئة مشفى البيروني الجامعي السريرية، وضمن العوامل المؤثرة بمسارات العلاج فيها.

المخطط (9): مقارنة منحنيي كابلان–ماير عبر تحليل RMST عند 3، 6، 9، 12 أشهر




RMST Comparison up to 9 months
+25.6%
Beiruni
GOG-240
Progression-Free Survival
Time (months)
0.0
0.2
0.4
0.6
0.8
1.0
0
10
20
30
40
50


RMST Comparison up to 12 months
+25.7%
Beiruni
GOG-240
Progression-Free Survival
Time (months)
0.0
0.2
0.4
0.6
0.8
1.0
0
10
20
30
40
50

3-1-4- محاكاة سلوك البيانين

تم إجراء محاكاة رقمية بصرية لسلوك منحنيي كابلان-ماير، وتطور الأفضلية عبر RMST مع الزمن، إيجاباً في الشهور الأولى (حتى انتهاء زمن متابعة دراسة البيروني)، وسلباً مع تقدم الزمن بعد ذلك (تعرض المحاكاة في سيمينار المناقشة النهائية للرسالة).

ومن أجل إجراء المحاكاة، وحساب ورسم ومقارنة سلوك منحنيي دراسة البيروني والدراسة المرجعية قمنا باستخدام البرمجية بلغة Python أدناه باستخدام مكتبة `lifelines` لحساب RMST حتى وقت معين:

```
# Install required packages
!pip install matplotlib opencv-python scipy
!pip install scipy

# Imports
import numpy as np
import pandas as pd
import matplotlib.pyplot as plt
import os
from scipy import integrate
from scipy.integrate import simpson
import cv2
from google.colab import files
import shutil

# Data input
time = [0, 1.333,… 54.333]
pfs_gog240 = [1, 0.983,… 0.063]
pfs_beiruni = [1, 1,… 0.0268]

min_len = min(len(time), len(pfs_gog240), len(pfs_beiruni))
df = pd.DataFrame({
    'Time': time[:min_len],
    'PFS_GOG240': pfs_gog240[:min_len],
    'PFS_Beiruni': pfs_beiruni[:min_len]
})

# Create images folder
img_dir = 'rmst_images'
os.makedirs(img_dir, exist_ok=True)

# Generate images from month 0 to 60
```

```
for month in range(0, 61):
    mask = df['Time'] <= month
    t_cut = df['Time'][mask].values
    pfs_beiruni_cut = df['PFS_Beiruni'][mask].values
    pfs_gog240_cut = df['PFS_GOG240'][mask].values
    if len(t_cut) < 2: continue
    rmst_beiruni = integrate.simpson(pfs_beiruni_cut,
t_cut)
    rmst_gog240 = integrate.simpson(pfs_gog240_cut, t_cut)
    gain = (rmst_beiruni - rmst_gog240)
    gain_pct = (gain / rmst_gog240 * 100) if rmst_gog240
else 0

    plt.figure(figsize=(16, 10))
    plt.step(df['Time'], df['PFS_GOG240'], where='post',
label='GOG-240', linestyle='--', color='blue')
    plt.step(df['Time'], df['PFS_Beiruni'], where='post',
label='Beiruni Study', linestyle='-', color='red')
    plt.fill_between(t_cut, pfs_beiruni_cut, step='post',
alpha=0.3, color='red')
    plt.fill_between(t_cut, pfs_gog240_cut, step='post',
alpha=0.3, color='blue')
    plt.axvline(month, color='gray', linestyle=':',
linewidth=1)
    plt.text(month*0.6, 0.4, f'RMST Gain =
{gain_pct:.1f}%', fontsize=20,
             bbox=dict(facecolor='white',
edgecolor='black', boxstyle='round'))
    plt.title(f'RMST up to Month {month}', fontsize=24)
    plt.xlabel('Time (months)').set_fontsize(18)
    plt.ylabel('PFS%').set_fontsize(18)
    plt.xlim(0, 60)
    plt.ylim(0, 1.05)
    plt.legend(fontsize = 22)
    #plt.grid(True)
    plt.tight_layout()
    plt.savefig(f'{img_dir}/rmst_{month:02}.png')
    plt.close()

# Create video
frame_size = (1600, 1000)
video = cv2.VideoWriter('rmst_video.mp4',
cv2.VideoWriter_fourcc(*'mp4v'), 2, frame_size)
```

```
for i in range(61):
    path = f'{img_dir}/rmst_{i:02}.png'
    if os.path.exists(path):
        frame = cv2.imread(path)
        frame = cv2.resize(frame, frame_size)
        video.write(frame)
video.release()

# Download
shutil.make_archive("rmst_images", 'zip', "rmst_images")
files.download("rmst_images.zip")
files.download("rmst_video.mp4")
```

3-1-5- المقارنة مع التجارب السريرية في العالم

تظهر مقارنة وسيط معدل البقيا الخالية من التطور الورمي في دراسة مشفى البيروني الجامعي مع تجاربَ سريريةٍ مشابهةٍ في كل من كوريا والصين وإسبانيا [70], [71], [68] انخفاضاً عنها بنسبة 15.46%، و11.7% و7% على التوالي. كما تظهر مقارنة وسيط معدل البقيا الخالية من التطور الورمي في دراستنا مع قيمته في دراسة سريرية أجريت في تركيا [67] زيادة في دراستنا بنسبة 26.8%، ومع دراسة تركية أخرى تقارباً كبيراً بالقيم مع أفضلية نسبية للدراسة التركية بنسبة وسطية تقدر بـ5% (3.5% - 6.5%) [72].

وبشكل عام يمكن استخلاص المؤشرات التالية من المقارنة:

1. تعتبر دراسة GOG-240 التي أجريت في 186 مركزاً في الولايات المتحدة الأمريكية وإسبانيا الذراع المرجعية الأساس لكل التجارب السريرية العالمية حول الخط العلاجي المدروس، ولذا تكتسب المقارنة التي قمنا بها فيما سبق مع هذه الدراسة أهميةً عن سواها من كل مقارنة أخرى.
2. تتباين نسب الأفضلية في معدل البقيا الخالية من التطور الورمي PFS في دراستنا والدراسات المشابهة في دول مختلفة من العالم عن دراسة GOG-240 المرجعية، بتباين أماكن الدراسات في البيئات السريرية التي أجريت فيها حول العالم، لكنها تبقى في مجملها أعلى أو تقارب النسبة الأساس للدراسة المرجعية البالغة 8.2 شهراً كقيمة متوسطة.
3. في غياب البيانات الرقمية الكاملة IPD في الدراسات العالمية، تقتصر المقارنة مع دراستنا على لحظ الاختلاف في وسيط PFS بين الدراسات ليس إلاَّ.
4. لا يقينَ كاملاً حول أسباب التباين، إلا أنه من المرجح جداً أن تلعب السمات الديمغرافية للمريضات دوراً في ذلك (إضافة إلى التباينات الطبيعية بين شروط تجربتنا مع التجارب السريرية حول العالم).

5. بشكل عام، تبدي النتائج في دراسة مشفى البيروني الجامعي سلوكاً منسجماً ومتقارباً مع النتائج العالمية، وتعزز المقارنة من جدوى وفعالية استخدام بيفاسيزوماب بالمشاركة مع العلاج الكيمياوي كخط أول لعلاج سرطان عنق الرحم الناكس أو النقيلي، ودوره في تحسين البقيا دون تطور ورمي لدى المريضات.
6. تتبع الكثير من الدراسات العالمية مقاربات مختلفة ومعايير متباينة في عرض نتائجها. فعلى سبيل المثال تعرض الدراسة التركية [67] قيمة معدل الاستجابة الكلية ORR عند 78%. وغالباً ما يحصل التباس عند مقارنتها مع معدل الاستجابة الموضوعية (التي تختصر أيضاً بـ ORR). فبينما يشتمل البسط في معدل الاستجابة الكلية على CR, PR, SD، يقتصر بسط معدل الاستجابة الموضوعية على CR, PR.

Ref. ID	Paper Title	Country	ORR%	PSF (Months)	PFS IC 95%	Time Exposure
	Al Beirouni 2024	**Syria**	**59.4%**	**10.101**	**,9.457] [10.745**	
[66]	**GOG-240**	**US, Spain**	**48%**	**8.2**	-	7 (0-36) cycle
[67]	Efficacy and safety of bevacizumab in Turkish patients with metastatic and recurrent cervical cancer	Turkey	%78	8	-	**12 months (range, 2-53)**
[68]	Effect of addition of bevacizumab to chemoradiotherapy in newly diagnosed stage IVB cervical cancer: a single institution experience in Korea	Korea	90.9% (at 3 Months)	Has used 12-Month PFS Comparison	-	
[69]	A single-arm study evaluating bevacizumab, cisplatin, and paclitaxel followed by single-agent bevacizumab in Japanese patients with advanced cervical cancer	Japan	86%	-	-	**9 (7-12) cycle**
[70]	Bevacizumab combined with first-line carboplatin and paclitaxel for metastatic/recurrent/persistent cervical cancer: primary results from the global single-arm phase II CECILIA study	Spain (Multi-Centre)	61%	10.9	[10.1, 13.7]	**6.7 (range <1-39) months**
[71]	Cisplatin-based chemotherapy with or without bevacizumab for Chinese postmenopausal women with advanced cervical cancer: a retrospective observational study	China	-	11.5	[10.6, 12.4]	
[72]	Cisplatin plus paclitaxel and bevacizumab versus carboplatin plus paclitaxel and bevacizumab for the first-line treatment of metastatic or recurrent cervical cancer	Turkey	**64.5%**[a] **55.8%**[b]	10.5[a] 10.8[b]	[9.0, 10.8][a] [8.6, 13][b]	**13.6 (range 0.5-86) months**

الجدول (10): قيم وسيط معدل البقيا الخالية من التطور الورمي في عدد من الدراسات العالمية

3-2- مقارنة معدل الاستجابة الكلي ORR

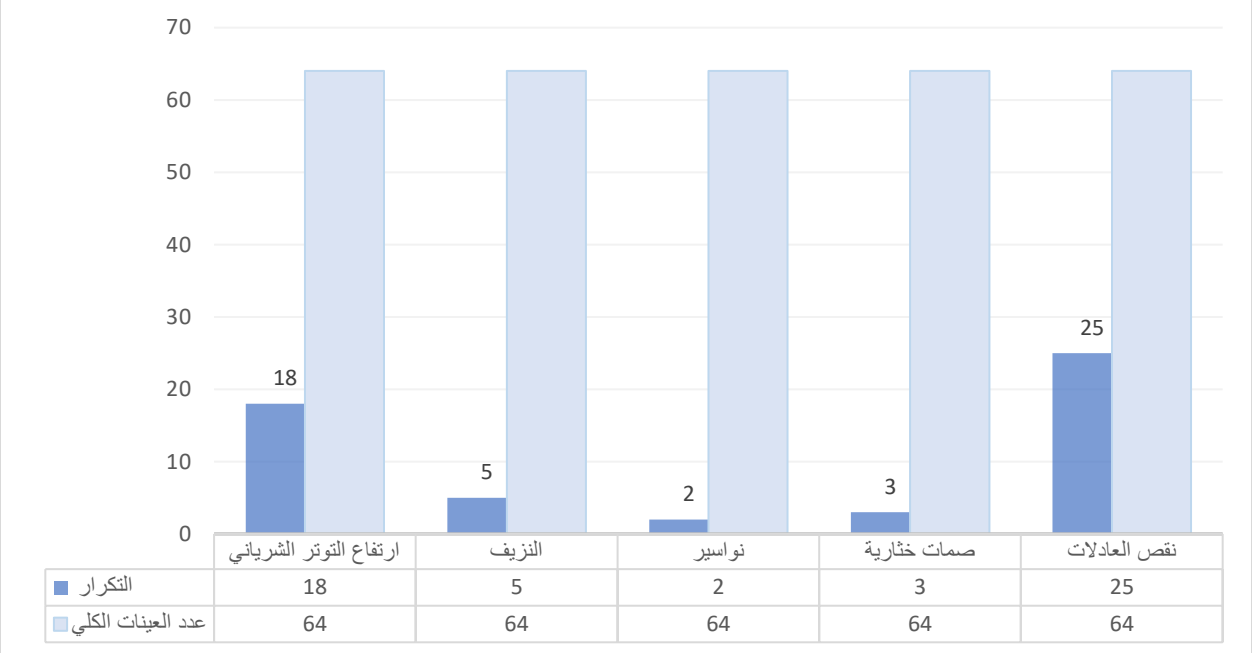
في تحليل النتائج النهائية لدراسة GOG-240، التي نُشرت في مجلة The Lancet عام 2017، تم الإبلاغ عن معدلات الاستجابة الموضوعية (ORR) للعلاج العلاج الكيميائي مع بيفاسيزوماب بقيمة 48%، والعلاج الكيميائي وحده 36%. ويشير هذا الفرق في معدلات الاستجابة الموضوعية أن إضافة بيفاسيزوماب إلى العلاج الكيميائي يعزز من فعالية العلاج في حالات سرطان عنق الرحم المتقدم. وبالمقارنة مع دراستنا نجد أن معدل الاستجابة الموضوعية بلغ في دراستنا 61.33% بزيادة حوالي 28% عن معدل الاستجابة الموضوعية في الدراسة المرجعية.

3-3- مقارنة التأثيرات الجانبية

كان نقص العادلات التأثير الجانبي الأكثر شيوعاً وذلك بنسبة 40%، تلاه ارتفاع التوتر الشرياني بنسبة 28%، ثم النزف بنسبة 8%، فيما كان حصول النواسير والصمّات الخثارية الأقل تواتراً بنسبة 3% و5% على التوالي، كما هو موضح في الجدول (11) والمخطط (19).

التأثيرات الجانبية	العدد والنسبة
ارتفاع التوتر الشرياني	18 (28%)
النزف	5 (8%)
نواسير	2 (3%)
صمّات خثارية	3 (5%)
نقص العادلات	25 (40%)

الجدول (11): التأثيرات الجانبية للعلاج وفق البروتوكول المتبع على العينة



المخطط (19): التأثيرات الجانبية للعلاج وفق البروتوكول المتبع على العينة

أما في الدراسة المرجعية GOG-240، التي قيّمت فعالية بيفاسيزوماب مع العلاج الكيميائي في سرطان عنق الرحم المتقدم، فقد تم تسجيل عدة تأثيرات جانبية مرتبطة بإضافة بيفاسيزوماب.

وقد كان أبرز هذه التأثيرات ونسب حدوثها:

1. الناسور (Fistula)

حدث الناسور بدرجات مختلفة في 15% من المرضى الذين تلقوا بيفاسيزوماب مع العلاج الكيميائي، مقارنة بـ 1% فقط في مجموعة العلاج الكيميائي وحده. وقد سجل الناسور من الدرجة الثالثة (Grade 3) في 6% من المرضى في مجموعة بيفاسيزوماب، مقابل أقل من 1% في المجموعة الأخرى، وجميع حالات الناسور كانت لدى مريضات سبق أن خضعوا للعلاج الإشعاعي.

2. ارتفاع ضغط الدم (Hypertension)

لوحظ ارتفاع ضغط الدم من الدرجة الثانية أو أعلى في 25% من المريضات اللواتي تلقين بيفاسيزوماب، مقارنة بـ 2% في مجموعة العلاج الكيميائي فقط.

3. الأحداث الخثارية (Thromboembolic Events)

سُجّلت أحداث خثارية من الدرجة الثالثة أو أعلى في 8% من مجموعة بيفاسيزوماب، مقابل 1% في المجموعة الأخرى.

4. الناسور الهضمي (Gastrointestinal Fistula)

حدث الناسور الهضمي من الدرجة الثالثة أو أعلى في 3% من المرضى الذين تلقوا بيفاسيزوماب، بينما لم تُسجّل حالات في مجموعة العلاج الكيميائي وحده.

ومن المهم ملاحظة أن معظم هذه التأثيرات الجانبية، خاصة الناسور، كانت مرتبطة بالمريضات اللواتي خضعن للعلاج الإشعاعي سابقاً. لم تُسجّل حالات طارئة جراحية أو وفيات نتيجة لهذه التأثيرات في مجموعة بيفاسيزوماب. وتُبرز هذه النتائج أهمية تقييم الفوائد مقابل المخاطر عند النظر في إضافة بيفاسيزوماب إلى العلاج الكيميائي، خاصةً لدى المريضات الذين لديهم تاريخ من العلاج الإشعاعي.

الاستنتاجات والتوصيات

الاستنتاجات

1. تظهر مقارنة نتائج دراستنا حول استخدام البيفاسيزوماب بالمشاركة مع مركبات البلاتين والباكليتاكسل كخط علاجي أول لسرطان عنق الرحم النقيلي أو الناكس على مريضات مشفى البيروني في سورية مع نتائج الدراسة المرجعية العالمية **GOG-240** التي اعتمد الدواء على أساسها عام 2014:
   - زيادة إيجابية في وسيط البقيا الخالية من التطور الورمي **Median PFS**.
   - زيادة تراكمية مع الزمن في الأفضلية بقيمة **PFS** تم تأكيدها من خلال مراقبة سلوك منحني **PFS** للبيروني مقارنة بسلوك **PFS** في الدراسة المرجعية (بعد رقمنته)، وذلك لمدة 12 شهراً، تم تقديرها حسب **RMST**.
   - زيادة في معدل الاستجابة الموضوعي بنسبة 25%.
2. تؤشر المقارنة مع الدراسات العالمية ذات الصلة، إلى أن معدل البقيا الخالية من التطور الورمي **PFS** المحدد كنقطة نهاية أساسية في الدراسة لدى مريضات مشفى البيروني يقع ضمن المعيار العالمي المقبول لاعتماده خطاً أولاً في البروتوكلات العلاجية.
3. رغم المقاربة الإحصائية التي تم اتباعها في الدراسة عبر اختبار كابلان-ماير اللابارامتريّ، لا تزال البيانات الإحصائية تحدُّ بشكل واضح من الدقة، وتعطي "مؤشرات" أكثر مما تقدم يقيناً في نتائج التجربة السريرية. وتتوزع أسباب تلك المحدودية في:
   - ضيق زمن المتابعة ومدة التجربة.
   - تباين سلوك المريضات في بلوغ "نقطة النهاية" المحددة (البقيا الخالية من التطور الورمي)، بسبب تداخل عوامل مختلفة.
   - عوامل موضوعية أخرى كالسمات الديمغرافية والجينية المختلفة بين ذراعي المقارنة.
   - غياب البيانات الفردية الكاملة للمريضات في ذراع المقارنة الخارجية.
   - تباين ظروف التجربة مع التجربة المقارنة **GOG-240**.
4. رغم غلاء ثمن دواء بيفاسيزوماب عالمياً يقوم مشفى البيروني الجامعي بإعطائه لجميع مريضات سرطان عنق الرحم النقيلي والناكس دون تمييز. ومن حيث يشكل ذلك امتيازاً للمشفى والتزاماً رائعاً بالمعايير الأخلاقية الطبية في تقديم أحدث العلاجات الدوائية للمرضى، إلا أن ذلك يحدّ، من منظور بحثي محض، من إمكانية إجراء تجارب سريرية ثنائية الذراع تقدمية محلياً، بحيث تكون ثمة مجموعة تحكم محلية (وليس فقط خارجية)

للمقارنة (مع/دون بيفاسيزوماب). وينبغي الإقرار أن غياب ذراع محلي للتجربة – للمقارنة مع خط علاج كيمياوي فقط – قاد إلى أن التجربة بدت وكأنها تقيّم نتائج الدراسة المرجعية التاريخية **GOG-240** أكثر مما تقيّم الدواء.

5. تظهر الدراسة بشكل واضح أهمية فهم واتباع الأساليب الإحصائية المناسبة للوصول إلى نتائج أكثر دقة وموضوعية، وأقل تحيزاً، خصوصاً في التجارب غير المعشّاة. ففي حين يفشل وسيط **PFS** في التعبير عن الدلالة والفرق بين ذارعي مقارنة محلي وخارجي لأسباب كثيرة (تم ذكر بعضها في سياق الدراسة)، تعبّر مقاربة **RMST** عن تراكم الفرق (سلباً أو إيجاباً) مع الزمن، وتعطي مؤشراً دلالياً أكثر دقة وأقل تحيزاً وانحرافاً وتأثراً بالقيم المتطرفة لبعض العينات.

التوصيات

بناء على معطيات ونتائج دراستنا السريرية، وعلى العوامل والمحددات التي كان له ثمة دور وأثر في النتائج، فإننا نوصي بما يلي:

أ- على صعيد موضوع الدراسة

- مشاركة بيفاسيزوماب مع مركبات البلاتين والباكليتاكسل كخط علاجي أول لسرطان عنق الرحم النقيلي أو الناكس على مريضات مشفى البيروني في سورية، لتوافق النتائج مع المعايير العالمية (مع أفضلية تراكمية مع الزمن في فترة زمنية هي أعلى من وسيط **PFS** للدراسة المرجعية).
- تنبيه المريضات اللواتي يتلقين بيفاسيزوماب إلى محاذير استخدامه الأساسية ومراقبة الآثار الجانبية الأكثر احتمالاً له، وعلى وجه الخصوص عدم استخدام بيفاسزوماب لمدة ٢٨ يوماً على الأقل قبل أو بعد الجراحة وحتى التئام الجروح تماماً. وكذلك تنبيه المريضات صغيرات السنّ المؤهلات للحمل أو الرضاعة الطبيعية إلى محاذير استخدام الدواء.
- توسيع قاعدة بيانات الدراسة عبر تجربة سريرية متعددة المركز Muli-Centre بذراعي تجربة لدراسة معدل البقيا الكلي OS ومعدل البقيا الخالية من التطور الورمي PFS، للمزيد من التقصي حول إيجابية وفعالية الخط العلاجي موضوع الدراسة في البيئة السريرية لمشفى البيروني الجامعي.

ب- على الصعيد العام

- العمل على معيرة التجارب السريرية في سورية، واعتماد روتين مختلف عن روتين المشافي أو المراكز الصحية، وذلك لزيادة موضوعية نتائج الدراسات السريرية، وتقليل الأخطاء الناجمة عن عدم مثالية التجربة، وجعلها دالة إحصائياً بشكل أكبر.

- إجراء المقارنات مع الدراسات المرجعية المتصلة بكل دواء أو خط علاجي، وعدم الاكتفاء بمقارنة النتائج بتجارب سريرية مشابهة.
- ضرورة اشتمال الدراسات البحثية على مراجعة مفصلة لمنابع الخطأ وهوامشه في التجربة.
  - على سبيل المثال، إذا كان متوسط الخطأ الناجم عن التباين بين زمن تطور الورم وزمن اكتشافه وتسجيله في التقييم الدوري لكشف التطور الورمي هو شهر ونصف بمجال [0–3] أشهر، فإن الحديث عن أفضلية للنتائج يجب أن يلحظ مثل هذا الخطأ.
- ضرورة اشتمال الدراسات البحثية على مراجعة نقدية للتباين في طرائق الإجراء والمعايير المنهجية المتبعة في الحسابات.
  - يحصل كثيراً أن الأوراق العلمية المنشورة حول التجارب السريرية في العالم لا تصرح بشكل واضح عن طرائق الحساب لبعض المحددات المهمة. وعلى سبيل المثال حين تتم مقارنة قيمة ORR في دراسة سريرية ما مع دراسة أخرى ينبغي أن يتم التأكد من منهج الحساب إن كان تم وفق مبدأ ITT أو مبدأ PP.
  - لا يجوز أن يتم التدخل في التجارب بعد إقلاع التجربة وتحديد معايير الاستبعاد والاشتمال الأولى، توقياً لعدم الدخول في تحيز الاختيار Selection Bias.
- اتباع المنهج الإحصائي المناسب للدراسات السريرية التي يكون فيها توزع العينات غير طبيعياً، أو تكون البيانات غير كاملة.
- أتمتة سجلات المرضى، بما يسهل للباحثين الوصول إلى البيانات بشكل أسرع.
- العمل في مراحل قادمة على إدخال تقنيات الذكاء الاصطناعي AI بما يسهم في مقاربات ذكية قابلة للتعلم، ومراكمة البيانات المعلوماتية لدعم القرار.
  - يقدم الذكاء الاصطناعي خياراتٍ مثالية تسهل عملية الإحصاء الوصفي والحسابي ومحاكاة النتائج والمقارنات.
  - يقدم الذكاء الاصطناعي قدرة على التذكر والتنبؤ، بما يدعم القرار.
  - يقدم الذكاء الاصطناعي إمكانية اكتشاف الانحرافات الناجم عن الخطأ البشري وتصويبها.
  - يقدم الذكاء الاصطناعي خيارات مثلى للباحثين للتأكد من ضبط طرائق إجرائهم بشكل منهجي متصل بالمعايير العالمية للتجارب السريرية.

المراجع

[1] WHO (5 March 2024). "Cervical cancer". WHIO. Retrieved 23 September 2024.

[2] Čerina, D.; Matković, V.; Katić, K.; Belac Lovasić, I.; Šeparović, R.; Canjko, I.; Jakšić, B.; Petrić-Miše, B.; Bajić, Ž.; Boban, M.; et al. Real-World Effica;lcy and Safety of Bevacizumab in the First-Line Treatment of Metastatic Cervical Cancer: A Cohort Study in the Total Population of Croatian Patients. J. Oncol. 2021, 2021, 2815623.

[3] Lin, S.; Gao, K.; Gu, S.; You, L.; Qian, S.; Tang, M.; Wang, J.; Chen, K.; Jin, M. Worldwide trends in cervical cancer incidence and mortality, with predictions for the next 15 years. Cancer 2021, 127, 4030–4039.

[4] Gadducci A, Barsotti C, Cosio S, Domenici L, Riccardo Genazzani A (August 2011). "Smoking habit, immune suppression, oral contraceptive use, and hormone replacement therapy use and cervical carcinogenesis: a review of the literature". Gynecological Endocrinology. 27 (8): 597–604.

[5] Campbell S, Monga A (2006). Gynaecology by Ten Teachers (18th ed.). Hodder Education.

[6] "Cervical Cancer Symptoms, Signs, Causes, Stages & Treatment". medicinenet.com.

[7] Snijders PJ, Steenbergen RD, Heideman DA, Meijer CJ (January 2006). "HPV-mediated cervical carcinogenesis: concepts and clinical implications". The Journal of Pathology. 208 (2): 152–164.

[8] Dillman RK, Oldham RO, eds. (2009). Principles of cancer biotherapy (5th ed.). Dordrecht: Springer. p. 149. ISBN 978-90-481-2289-9. Archived from the original on 29 October 2015.

[9] "What Causes Cancer of the Cervix?". American Cancer Society. 30 November 2006. Archived from the original on 13 October 2007. Retrieved 2 December 2007.

[10] Marrazzo JM, Koutsky LA, Kiviat NB, Kuypers JM, Stine K (June 2001). "Papanicolaou test screening and prevalence of genital human papillomavirus among women who have sex with women". American Journal of Public Health. 91 (6): 947–952.

[11] "HPV and Cancer - NCI". www.cancer.gov. 1 March 2019. Retrieved 13 February 2024.

[12] Muñoz N, Bosch FX, de Sanjosé S, Herrero R, Castellsagué X, Shah KV, et al. (February 2003). "Epidemiologic classification of human papillomavirus types associated with cervical cancer". The New England Journal of Medicine. 348 (6): 518–527.

[13] Tewari, Krishnansu S. (2 January 2025). "Cervical Cancer". New England Journal of Medicine. 392 (1): 56–71

[14] Peng, Qiu; Wang, Lujuan; Zuo, Liang; Gao, Shuichao; Jiang, Xianjie; Han, Yaqian; Lin, Jinguan; Peng, Mingjing; Wu, Nayiyuan; Tang, Yanyan; Tian, Hao; Zhou, Yujuan; Liao, Qianjin (January 2024). "HPV E6/E7: insights into their regulatory role and mechanism in signaling pathways in HPV-associated tumor". Cancer Gene Therapy. 31 (1): 9–17.

[15] "Cervical Cancer Prevention". PDQ. Bethesda, MD: National Cancer Institute, National Institutes of Health. 26 December 2022.

[16] Luhn P, Walker J, Schiffman M, Zuna RE, Dunn ST, Gold MA, et al. (February 2013). "The role of co-factors in the progression from human papillomavirus infection to cervical cancer". Gynecologic Oncology. 128 (2): 265–270.

[17] Remschmidt C, Kaufmann AM, Hagemann I, Vartazarova E, Wichmann O, Deleré Y (March 2013). "Risk factors for cervical human papillomavirus infection and high-grade intraepithelial lesion in women aged 20 to 31 years in Germany". International Journal of Gynecological Cancer. 23 (3): 519–526.

[18] Agorastos T, Miliaras D, Lambropoulos AF, Chrisafi S, Kotsis A, Manthos A, Bontis J (July 2005). "Detection and typing of human papillomavirus DNA in uterine cervices with coexistent grade I and grade III intraepithelial neoplasia: biologic progression or independent lesions?". European Journal of Obstetrics, Gynecology, and Reproductive Biology. 121 (1): 99–103.

[19] Jensen KE, Schmiedel S, Frederiksen K, Norrild B, Iftner T, Kjær SK (November 2012). "Risk for cervical intraepithelial neoplasia grade 3 or worse in relation to smoking among women with persistent human papillomavirus infection". Cancer Epidemiology, Biomarkers & Prevention. 21 (19): 1949–1955.

[20] Asthana S, Busa V, Labani S (April 2020). "Oral contraceptives use and risk of cervical cancer-A systematic review & meta-analysis". European Journal of Obstetrics, Gynecology, and Reproductive Biology. 247: 163–175.

[21] Cecil Medicine: Expert Consult Premium Edition. ISBN 1-4377-3608-4, 9781437736083. Page 1317.

[22] Berek and Hacker's Gynecologic Oncology. ISBN 0-7817-9512-5, 9780781795128. Page 342

[23] Cronjé HS (February 2004). "Screening for cervical cancer in developing countries". International Journal of Gynaecology and Obstetrics. 84 (2): 101–108.

[24] Kumar V, Abbas AK, Fausto N, Mitchell RN (2007). Robbins Basic Pathology (8th ed.). Saunders Elsevier. pp. 718–721.

[25] Sellors JW (2003). "Chapter 4: An introduction to colposcopy: indications for colposcopy, instrumentation, principles and documentation of results". Colposcopy and treatment of

CERVICAL INTRAEPITHELIAL NEOPLASIA: A BEGINNERS' MANUAL. INTERNATIONAL AGENCY FOR RESEARCH ON CANCER.

[26] ATHANASIOU A, VERONIKI AA, EFTHIMIOU O, KALLIALA I, NACI H, BOWDEN S, ET AL. (AUGUST 2022). "COMPARATIVE EFFECTIVENESS AND RISK OF PRETERM BIRTH OF LOCAL TREATMENTS FOR CERVICAL INTRAEPITHELIAL NEOPLASIA AND STAGE IA1 CERVICAL CANCER: A SYSTEMATIC REVIEW AND NETWORK META-ANALYSIS". THE LANCET. ONCOLOGY. 23 (8): 1097–1108.

[27] "PREVENTION OF CERVICAL CANCER: WHAT ARE THE RISKS AND BENEFITS OF DIFFERENT TREATMENTS?". NIHR EVIDENCE (PLAIN ENGLISH SUMMARY). NATIONAL INSTITUTE FOR HEALTH AND CARE RESEARCH. 10 NOVEMBER 2023.

[28] PANNU HK, CORL FM, FISHMAN EK (SEPTEMBER–OCTOBER 2001). "CT EVALUATION OF CERVICAL CANCER: SPECTRUM OF DISEASE". RADIOGRAPHICS. 21 (5): 1155–1168.

[29] MELLO V, SUNDSTROM RK (2023). "CERVICAL INTRAEPITHELIAL NEOPLASIA". STATPEARLS. TREASURE ISLAND (FL): STATPEARLS PUBLISHING. PMID 31335091. RETRIEVED 16 NOVEMBER 2023.

[30] "CERVICAL DYSPLASIA: CAUSES, SYMPTOMS, DIAGNOSIS & TREATMENT". CLEVELAND CLINIC. RETRIEVED 16 NOVEMBER 2023.

[31] "CANCER RESEARCH UK WEBSITE". ARCHIVED FROM THE ORIGINAL ON 16 JANUARY 2009. RETRIEVED 3 JANUARY 2009.

[32] DEMAY M (2007). PRACTICAL PRINCIPLES OF CYTOPATHOLOGY. REVISED EDITION. CHICAGO, IL: AMERICAN SOCIETY FOR CLINICAL PATHOLOGY PRESS.

[33] SALCEDO MP, PHOOLCHAROEN N, SCHMELER KM (2022). "INTRAEPITHELIAL NEOPLASIA OF THE LOWER GENITAL TRACT (CERVIX, VAGINA, VULVA)". COMPREHENSIVE GYNECOLOGY. ELSEVIER. PP. 637–647.E2.

[34] GARCIA A, HAMID O, EL-KHOUEIRY A (6 JULY 2006). "CERVICAL CANCER". EMEDICINE. WEBMD. ARCHIVED FROM THE ORIGINAL ON 9 DECEMBER 2007. RETRIEVED 2 DECEMBER 2007.

[35] DOLINSKY C (17 JULY 2006). "CERVICAL CANCER: THE BASICS". ONCOLINK. ABRAMSON CANCER CENTER OF THE UNIVERSITY OF PENNSYLVANIA. ARCHIVED FROM THE ORIGINAL ON 18 JANUARY 2008. RETRIEVED 2 DECEMBER 2007.

[36] MULITA F, ILIOPOULOS F, KEHAGIAS I (SEPTEMBER 2020). "A RARE CASE OF GASTRIC-TYPE MUCINOUS ENDOCERVICAL ADENOCARCINOMA IN A 59-YEAR-OLD WOMAN". PRZEGLAD MENOPAUZALNY = MENOPAUSE REVIEW. 19 (3): 147–150.

[37] BHATLA N, BEREK JS, CUELLO FREDES M, DENNY LA, GRENMAN S, KARUNARATNE K, ET AL. (APRIL 2019). "REVISED FIGO STAGING FOR CARCINOMA OF THE CERVIX UTERI". INTERNATIONAL JOURNAL OF GYNAECOLOGY AND OBSTETRICS. 145 (1): 129–135.

[38] "CERVICAL CANCER TREATMENT OPTIONS | TREATMENT CHOICES BY STAGE". WWW.CANCER.ORG. RETRIEVED 12 SEPTEMBER 2020.

[39] SZU-TING YANG, PENG-HUI WANG, HUNG-HSIEN LIU, CHE-WEI CHANG, WEN-HSUN CHANG, WEN-LING LEE, CERVICAL CANCER: PART II THE LANDSCAPE OF TREATMENT FOR PERSISTENT, RECURRENT AND METASTATIC DISEASES (I), TAIWANESE JOURNAL OF OBSTETRICS AND GYNECOLOGY, VOLUME 63, ISSUE 5, 2024, PAGES 637-650,ISSN 1028-4559,

[40] MELLO V, SUNDSTROM RK (JANUARY 2022). "CERVICAL INTRAEPITHELIAL NEOPLASIA.". STATPEARLS [INTERNET]. TREASURE ISLAND (FL): STATPEARLS PUBLISHING.

[41] "SURVIVAL RATES FOR CERVICAL CANCER". AMERICAN CANCER SOCIETY. 3 JANUARY 2020. ARCHIVED FROM THE ORIGINAL ON 27 FEBRUARY 2022. RETRIEVED 27 FEBRUARY 2022.

[42] "CERVICAL CANCER". CERVICAL CANCER: PATHOLOGY, SYMPTOMS AND SIGNS, DIAGNOSIS, PROGNOSIS AND TREATMENT. ARMENIAN HEALTH NETWORK, HEALTH.AM. ARCHIVED FROM THE ORIGINAL ON 7 FEBRUARY 2007.

[43] COHEN, CAMRYN M.; WENTZENSEN, NICOLAS; CASTLE, PHILIP E.; SCHIFFMAN, MARK; ZUNA, ROSEMARY; AREND, REBECCA C.; CLARKE, MEGAN A. (1 DECEMBER 2022). "RACIAL AND ETHNIC DISPARITIES IN CERVICAL CANCER INCIDENCE, SURVIVAL, AND MORTALITY BY HISTOLOGIC SUBTYPE". JOURNAL OF CLINICAL ONCOLOGY. 41 (5). ASCO PUBLICATIONS: 1059–1068.

[44] "CERVICAL CANCER STATISTICS AND PROGNOSIS". CANCER RESEARCH UK. ARCHIVED FROM THE ORIGINAL ON 20 MAY 2007. RETRIEVED 24 MARCH 2007.

[45] NYGÅRD M (JUNE 2011). "SCREENING FOR CERVICAL CANCER: WHEN THEORY MEETS REALITY". BMC CANCER. 11: 240.

[46] MULIIRA RS, SALAS AS, O'BRIEN B (2016). "QUALITY OF LIFE AMONG FEMALE CANCER SURVIVORS IN AFRICA: AN INTEGRATIVE LITERATURE REVIEW". ASIA-PACIFIC JOURNAL OF ONCOLOGY NURSING. 4 (1): 6–17

[47] DUTTA T, MEYERSON B, AGLEY J (2018). "AFRICAN CERVICAL CANCER PREVENTION AND CONTROL PLANS: A SCOPING REVIEW". JOURNAL OF CANCER POLICY.

[48] CANAVAN TP, DOSHI NR (MARCH 2000). "CERVICAL CANCER". AMERICAN FAMILY PHYSICIAN. 61 (5): 1369–1376. PMID 10735343. ARCHIVED FROM THE ORIGINAL ON 6 FEBRUARY 2005.

[49] ARBYN M, ANTTILA A, JORDAN J, RONCO G, SCHENCK U, SEGNAN N, ET AL. (MARCH 2010). "EUROPEAN GUIDELINES FOR QUALITY ASSURANCE IN CERVICAL CANCER SCREENING. SECOND EDITION--SUMMARY DOCUMENT". ANNALS OF ONCOLOGY. 21 (3): 448–458.

[50] "HUMAN PAPILLOMAVIRUS VACCINES (HPV)". WORLD HEALTH ORGANIZATION. ARCHIVED FROM THE ORIGINAL ON 7 AUGUST 2024. RETRIEVED 29 SEPTEMBER 2024.

[51] MEDEIROS LR, ROSA DD, DA ROSA MI, BOZZETTI MC, ZANINI RR (OCTOBER 2009). "EFFICACY OF HUMAN PAPILLOMAVIRUS VACCINES: A SYSTEMATIC QUANTITATIVE REVIEW". INTERNATIONAL JOURNAL OF GYNECOLOGICAL CANCER. 19 (7): 1166–1176.

[52] Arrossi S, Temin S, Garland S, Eckert LO, Bhatla N, Castellsagué X, et al. (October 2017). "Primary Prevention of Cervical Cancer: American Society of Clinical Oncology Resource-Stratified Guideline". Journal of Global Oncology. 3 (5): 611–634.

[53] Manhart LE, Koutsky LA (November 2002). "Do condoms prevent genital HPV infection, external genital warts, or cervical neoplasia? A meta-analysis". Sexually Transmitted Diseases. 29 (11): 725–735.

[54] Zhang X, Dai B, Zhang B, Wang Z (February 2012). "Vitamin A and risk of cervical cancer: a meta-analysis". Gynecologic Oncology. 124 (2): 366–373.

[55] Myung SK, Ju W, Kim SC, Kim H (October 2011). "Vitamin or antioxidant intake (or serum level) and risk of cervical neoplasm: a meta-analysis". BJOG. 118 (11): 1285–1291.

[56] Thigpen T, Shingleton H, Homesley H, Lagasse L, Blessing J. Cis-platinum in treatment of advanced or recurrent squamous cell carcinoma of the cervix: a Phase II study of the Gynecologic Oncology Group. Cancer. 1981;48:899–903.

[57] Omura GA, Blessing JA, Vaccarello L, et al. Randomized trial of cisplatin versus cisplatin plus mitolactol versus cisplatin plus ifosfamide in advanced squamous carcinoma of the cervix: a Gynecologic Oncology Group study. J. Clin. Oncol. 1997;15:165–171.

[58] Tewari KS, Sill MW, Long HJ, 3rd, et al. Improved survival with bevacizumab in advanced cervical cancer. N. Engl. J. Med. 2014;370:734–743. doi: 10.1056/NEJMoa1309748. First clinical trial to results in the approval of a targeted agent, bevacizumab, in the treatment of a gynecologic cancer. Resulted in US FDA approval of bevacizumab in this disease setting.

[59] Greer BE, Koh WJ, Abu-Rustum NR, et al. Cervical cancer. J. Natl Compr. Canc. Netw. 2010;8:1388–1416.

[60] Eskander RN, Tewari KS. Emerging treatment options for management of malignant ascites in patients with ovarian cancer. Int. J. Womens Health. 2012;4:395–404. doi: 10.2147/IJWH.S29467.

[61] Roche Bevacizumab Data Sheet (DS 140207) 2014.

[62] Wang M, Ma H, Shi Y, Ni H, Qin C, Ji C. Single-arm clinical trials: design, ethics, principles. BMJ Support Palliat Care. 2024 Dec 25;15(1):46-54.

[63] Ribeiro TB , Colunga-Lozano LE , Araujo APV , et al. Single-arm clinical trials that supported FDA accelerated approvals have modest effect sizes and were at high risk of bias. J Clin Epidemiol 2022;148:193–5.

[64] Sato J , Satouchi M , Itoh S , et al . Lenvatinib in patients with advanced or metastatic thymic carcinoma (REMORA): a multicentre, phase 2 trial. Lancet Oncol 2020;21:843–50.

[65] Rich JT, Neely JG, Paniello RC, Voelker CC, Nussenbaum B, Wang EW. A practical guide to understanding Kaplan-Meier curves. Otolaryngol Head Neck Surg. 2010 Sep;143(3):331-6.

[66] Tewari KS, Sill MW, Penson RT, Huang H, Ramondetta LM, Landrum LM, et al. Bevacizumab for advanced cervical cancer: final overall survival and adverse event analysis of a randomised, controlled, open-label, phase 3 trial (gynecologic oncology group 240).

[67] Ercelep Ö, Tataroğlu D, Özçelik M, Sürmeli H, Değirmenci M, İnanç M, Aliustaoğlu M, Gümüş M. Efficacy and safety of bevacizumab in Turkish patients with metastatic and recurrent cervical cancer. Turk J Obstet Gynecol. 2020 Jun;17(2):123-127.

[68] Effect of addition of bevacizumab to chemoradiotherapy in newly diagnosed stage IVB cervical cancer: a single institution experience in Korea Youn, Sang Hee et al. International Journal of Gynecological Cancer, Volume 30, Issue 6, 764 - 771

[69] Sugiyama T, Mizuno M, Aoki Y, Sakurai M, Nishikawa T, Ueda E, Tajima K, Takeshima N. A single-arm study evaluating bevacizumab, cisplatin, and paclitaxel followed by single-agent bevacizumab in Japanese patients with advanced cervical cancer. Jpn J Clin Oncol. 2017 Jan;47(1):39-46.

[70] Bevacizumab combined with first-line carboplatin and paclitaxel for metastatic/recurrent/persistent cervical cancer: primary results from the global single-arm phase II CECILIA study Colombo, N. et al. International Journal of Gynecological Cancer, Volume 29, A22 - A23

[71] He, X., Liu, J., Xiao, L. et al. Cisplatin-based chemotherapy with or without bevacizumab for Chinese postmenopausal women with advanced cervical cancer: a retrospective observational study. BMC Cancer 20, 381 (2020).

[72] Yusuf Ilhan, Ali Murat Tatli, Fatih Teker, Arif Hakan Onder, Fatih Kose, Caglayan Geredeli, Mustafa Karaagac, Muhammet Ali Kaplan, Mevlude Inanc, Sabin Goktas Aydin, Aysegul Kargi, Haci Arak, Banu Ozturk, Ali Ayberk Besen, Oguzhan Selvi, Mustafa Korkmaz, Zeynep Oruc, Oktay Bozkurt, Ahmet Bilici, Selami Bayram, Shute Ailia Dae, Mustafa Ozdogan, Hasan Senol Coskun, Sema Sezgin Goksu, Cisplatin plus paclitaxel and bevacizumab versus carboplatin plus paclitaxel and bevacizumab for the first-line treatment of metastatic or recurrent cervical cancer, International Journal of Gynecological Cancer, Volume 32, Issue 4, 2022, Pages 502-507.

[73] Collett, D. (2015). Modelling Survival Data in Medical Research (3rd ed.). Chapman and Hall/CRC.

[74] Royston, P., & Parmar, M. K. B. (2013). Restricted mean survival time: an alternative to the hazard ratio for the design and analysis of randomized trials with a time-to-event outcome. BMC Medical Research Methodology, 13(1), 152.

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

Evaluation of Effectiveness of Bevacizumab with Platinum and Paclitaxel as a First Line Treatment for Metastatic or Recurrent Cervical cancer

Thesis for Master Degree in medical oncology

Submitted by:

Dr. Bana Mohamad Ali Mohamad

Supervisor:

Prof. Dr. Maher Seifo

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

2025