ا

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

تقييم فعالية السّونيتينيب كخط علاجي أوّل لدى مرضى سرطان الخليّة الكلويّة النّقيلي السوريين– دراسة وحيدة المركز

Efficacy of Sunitinib as First–line Therapy for Syrians Patients with Metastatic Renal Cell Carcinoma – A Single Center study

بحث علمي أُعدَّ لنيل شهادة الدراسات العليا في طب الأورام

إعداد طالب الدراسات العليا:

بشّار توفيق شعاع

بإشراف:

أ.د ماهر صادق سيفو

2025 م – 1446 هـ

قرارُ الحُكمِ مع توقيعِ اللَّجنةِ

تصريحٌ خطيٌّ

أنا المُوقِّعُ أدناهُ أصرِّحُ بعلمي الكامل وقبولي:

١. أنَّ كلَ ما ينتج عن البحث والأطروحة هو ملكيَّةٌ فكريَّةٌ وماليَّةٌ بالتشاركِ مع جامعةِ دمشق، وأنَّني التزمُ بأخذِ موافقةِ الجامعةِ في حالِ رغبتي بنشرِ البحثِ أو الأطروحةِ أو جزءٍ منها نصَّاً أو مضموناً خارجَ إطارِ الجامعةِ (من دورِ نشرٍ أو مكتباتٍ أو مواقع الكترونيَّةٍ وغيرها من وسائلِ النَّشرِ).

٢. أنَّهُ لا يوجدُ جزءٌ من هذهِ الأطروحةِ تمَّ اقتباسهُ من عملٍ آخرَ أو أُنجِزَ للحصولِ على شهادةٍ أخرى في جامعةِ دمشق أو أيَّةِ جامعةٍ أو معهدٍ تعليميٍّ داخلَ أو خارجَ الجمهوريَّةِ العربيَّةِ السُّوريَّةِ.

الاسم والتوقيع

شكر وتقدير

إن الكلمات لتعجز عن الوفاء بحق من كان لهم الأثر الأكبر في مسيرتي العلمية، ومن كانوا سنداً وركناً أساسياً في بلوغي هذه المرحلة من دراستي. لقد كان لأساتذتي الكرام في قسم الأورام الدور الأسمى في إلهامي، وتوجيهي، وإرساء دعائم العلم والمعرفة في نفسي، فأنتم منارة أضاءت لي الطريق، ومرجعاً لا ينضب من العطاء والفكر.

لقد تعلمت منكم أنّ العلم رسالة تتجاوز حدود الكتب والمقررات، وأن قيمته الحقيقية تكمن في غرس مبادئ الصدق، والإخلاص، والنزاهة، والاجتهاد في النفوس. لقد غمرتموني بتشجيعكم، ووجهتموني بحكمتكم، وأثرتم فيّ بقوة حضوركم العلمي والإنساني، فكنتم بحق قدوة ومثالاً يُحتذى.

لذلك، فإنني أرفع أسمى آيات التقدير والعرفان إلى كل أستاذ وأستاذة شارك في تكويني العلمي والفكري، وأسهم في إثراء تجربتي الأكاديمية. ولا أنسى أن أخص بالشكر جميع من دعموني معنوياً خلال هذه المسيرة، فكانوا عوناً لي بكلمة طيبة أو بدعاء صادق

الأستاذ الدكتور ماهر سيفو

أتقدم بخالص الشكر والامتنان الى أستاذي الكريم ماهر سيفو على دعمه وارشاده المستمر ، وعلى جهوده القيمة التي أسهمت بشكل كبير في انجاز هذا البحث ، لقد كان لتوجيهاته ونصائحه أثر بالغ في تطوير قدراتي العلمية والبحثية ، فله مني أسمى ايات الشكر والعرفان .

كما وأتقدم بجزيل الشكر الى جميع الأطباء الأخصائيين في مشفى البيروني الجامعي والى زملائي طلاب الدراسات العليا الذين تشاركت معهم أجمل سنوات حياتي .

إهداء

الى شريكة حياتي و زوجتي الدكتورة ريتا ، شكرا لوجودك بجانبي دائماً ولصبرك وتشجيعك الذي منحني القوة لأكمل هذا الطريق ، هذا النجاح لك بقدر ما هو لي .

الى أبي الدكتور توفيق و أمي الهام الغاليين ، شكراُ لما بذلتماه من حب و دعم وتضحيات طوال حياتي ، هذا النجاح ثمرة دعائكم المستمر وثقتكم بي ، وأهديه اليكما بكل الحب والامتنان .

الى أخي الحبيب الدكتور باسل ، شكراً لدعمك وتشجيعك المستمر ، ولأنك كنت دائماً السند والقوة التي أستند اليها ، هذا الانجاز جزء منك ومن دعمك المتواصل لي .

الى أختي المهندسة يارا ، الطيبة والحنونة ، شكراً لكل لحظة دعم وتشجيع قدمتها لي ، ولكل مساندة جعلت الطريق أسهل .

الى زوج أختي المهندس جميل ، الأخ الذي لم تلده أمي ، شكراً على لطفك ودعمك وعلى كل كلمة تشجيع أو نصيحة قدمتها لي .

الى زوجة أخي الدكتورة هبة ، أختي الثانية ، من وقفت بجانبي طيلة فترة دراستي وكان لها أثر كبير في رحلتي .

الى من ضحكاتهم تملأ قلبي فرح وسعادة : توماس ، مايكل ، راين ، سيبيل ، جولي ، تاليا .

الى أسرتي الثانية : حبيب ، لودي ، كارول ، رودولف ، باسل : شكراً لاحتضانكم لي بمحبتكم ودفئكم ، ولأنكم كنتم دائماً سنداً ودعماً في مسيرتي ، هذا النجاح أهديه لكم بكل تقدير وامتنان .

الى روح الغالية يارا ، التي ستبقى ذكراها العطرة خالدة في القلوب ، ونورها ملهماً في دروبنا ، ولن تفارقنا أبداً .

الى جميع مرضى الأورام ، أنتم رمز القوة والصبر والاصرار ، ولحظاتكم الصعبة تلهمنا جميعاً لنقدّر الحياة ونثابر على العطاء ، هذا العما أهديه لكم تقديراً لشجاعتكم ولأملكم الذي لا ينطفئ .

فهرسُ المحتوياتِ (Table of Contents)

قائمةُ الجداولِ	V
قائمةُ الأشكالِ	VI
قائمة الاختصاراتِ	VI
ملخَّص البحث	١
الباب الأوَّل: القسمُ التَّمهيديُّ	٢
أولا: المقدمة	٢
ثانياً: المشكلة البحثية	٢
ثالثاً: التَّساؤلاتُ	٢
رابعاً: هدفُ البحث	٣
خامساً: أهميَّةُ البحث ومسوغاته	٣
سادساً: مناهجُ البحث وأدواتهُ	٤
سابعاً: الدِّراساتُ المرجعيَّةُ	١٢
الباب الثاني: القسمُ النظريُّ	١٦
الوبائيات وعوامل الخطورة	١٦
الأساس الجيني والوراثي لسرطان الخلية الكلوية النقيلي	١٨
التشريح السريري للكلية	٢٣
علم أمراض سرطان الخلية الكلوية	٢٤
التشخيص والتصنيف	٢٥
علاج سرطان الخلية الكلوية الموضعي	٢٩
علاج سرطان الخلايا الكلوية المتقدم موضعيًا	٣٦
العلاج المساعد لسرطان الخلايا الكلوية النقيلي	٤٠
السونيتينيب	٥٢
القسم العملي	٥٧
الفصلُ الأوَّلُ: هدفُ البحثِ وطريقةُ إجرائهِ	٥٧
الفصل الثاني: الدراسة الإحصائية	٥٩

الفصل الثالث: المقارنة مع الدراسات السابقة	**٧٦**
الفصل الرابع: الاستنتاجات والتوصيات	**٨١**
المراجع	**٨٢**
الملاحق	**٩٣**
المُلخَّص باللُّغةِ الإنكليزيَّةِ	**٩٥**

قائمةُ الجداولِ (List of Tables)

رقم الجدول	محـــــــتـوى الجـــــــدول	رقم الصفحة
الجدول (١)	**الحالةُ الأدائيَّةُ وفقاً للمجموعةِ التعاونيَّةِ الشرقيَّةِ لعلمِ الأورام (ECOG)**	**٥**
الجدول (٢)	**تصنيفُ الاستجابةِ العلاجيَّةِ وفقاً لنظامِ** RECIST	**٩**
(الجدول ٣)	**المتلازمات الوراثية لسرطان الخلية الكلوية**	**١٩**
(الجدول ٤)	**نظام تصنيف مراحل الورم (TNM) (الورم، العقدة، النقائل) للجنة الأمريكية المشتركة للسرطان والاتحاد الدولي لمكافحة السرطان ٢٠١٠**	**٢٨**

قائمةُ الأشكالِ (List of Figures)

رقم الشكل	محـــــــتـوى الشـــــكل	رقم الصفحة
١	بكتلة كلوية مُكتشفة عرضيًا بالأشعة السينية	٢٥
٢	سرطان الخلايا الكلوية شكل نسيجي	٢٥
٣	الدور الأساسي لبروتين الكيناز	٥٠
4	مستقبل التيروين كيناز	٥٣
5	آلية عمل السونيتينيب	٥٤

قائمةُ الاختصاراتِ (List of Abbreviations)

الاختصار	باللغة الإنكليزية	باللغة العربية (إن وجد)
VEGFR	Vascular Endothelial Growth Factor recepter	مستقبل عامل النمو الوعائي البطاني
PFS	Progression Free Survival	البقيا الخالية من التطور الورمي
SLD	Specific learning disability	مقياس أطوال
PD	Progressive disease	تقدم المرض
SPSS	Statistical Package for the Social Sciences	برنامج الحزمة الإحصائية للعلوم الاجتماعية

سرطان الخلية الكلوية	Renal Cell Cancer	**RCC**
التغذية الوريدية	Parenteral nutrition	**PN**
المستضد الورمي	Tumor Antigen	**TA**
فون هيبل ليندا و	Von Hipple Lindao	**VHL**
متلازمة بيرت – هوغ – دوبي	Birt- Hogg- Dube-SYNDROME	**BHD**
سرطان الخلية الكلوية الحليمي الوراثي	Hereditary papillary Renal CELL cancer	**HPRC**
	Fumarate Hydratase	**FH**
داء الورم العضلي الأملس و سرطان الخلية الكلوية	Hereditary Leiomyomatosis and Renal Cell Cancer	**HLRCC**
الجمعية الأمريكية لجراحة المسالك البولية	American Urological Association	**AUA**
القصور الكلوي المزمن	Chronic Kidney Disease	**CKD**
الوريد الأجوف السفلي	Inferior Vena Cava	**IVC**
معدل الرشح الكبي	Estimated Glomerular Filtration Rate	**eGFR**
عامل النمو الوعائي الظهاري	Vascular Endothelial Growth Factor	**VEGF**
مشعر لتقييم الأدائية	Eastern Cooperative Oncology Group	**ECOG**
البقيا الخالية من التطور الورمي	Progression Free Survival	**PFS**
معدل السيطرة على الورم	Disease Control Rate	**DCR**
معدل البقاء الاجمالي	Overall survival	**OS**
معدل الفائدة السريرية	Clinical Benefit Rate	**CBR**
المعهد الوطني للسرطان	National cancer institute	**NCI**
معاييرِ المصطلحاتِ المُشتركةِ للأحداثِ الضَّارَّةِ	Common terminology criteria for adverse events	**CTCAE**
معاييرِ تقويمِ الاستجابةِ في الأورامِ الصَّلبةِ	Response evaluation criteria in solid tumors	**RECIST**
مشعرُ كتلةِ الجسمِ	body mass index	**BMI**

BSA	body surface area	مساحةُ سطحِ الجسمِ
AJCC	American joint committee on cancer	اللجنةُ الأمريكيَّةُ المُشتركةُ للسَّرطانِ
TNM	Tumor nodes metastatic	نمط لتصنيف الورم
SLD	Specific learning disability	مقياس أطوال
PD	Progressive disease	تقدم المرض
SPSS	Statistical Package for the Social Sciences	برنامج الحزمة الإحصائية للعلوم الاجتماعية
BSC	Best supportive care	أفضل معالجة داعمة
ORR	Objective response rate	معدل الاستجابة الموضوعي
IMDC	International Metastatic RCC Database Consoritum	معايير لتصنيف المرضى

ملخص البحث:

خلفية البحث وهدفه: يعتبر سرطان الخلية الكلوية أشيع السرطانات التي تصيب الكلى و يعتبر مقاوماً بشدة للعلاج الكيماوي و لذلك تم تطوير العديد من الأدوية التي تهدف إلى السيطرة على المرض و من أبرز هذه الأدوية المعالجات المناعية مثل بمبروليزوماب و العلاجات الهدفية كالأدوية المثبطة لأنزيم التيروزين كيناز و أهمها سونيتينيب و الأكسيتينيب

تمت الموافقة على السونيتينيب لعلاج سرطان الخلية الكلوية المتقدم و النقيلي من قبل هيئة الغذاء والدواء الأمريكية عام ٢٠٠٦ وذلك بعد أن ثبت تفوقه على الإنترفيرون ألفا وقد أصبح الآن الخط العلاجي الأول لسرطان الخلية الكلوية النقيلي.

و السونيتينيب: هو دواء فموي ينتمي لمثبطات أنزيمات التيروزين كيناز ومنها مستقبل عامل النمو البطاني الوعائي (VEGFR) ومستقبل عامل النمو المشتق من الصفيحات (PDGFR)، التي تلعب دوراً هاماً في سرطان الخلية الكلوية.

و يهدف البحث إلى معرفة معدل البقيا الخالية من التطور الورمي PFS لدى مرضى سرطان الخلية الكلوية المعالجين بالسونيتينيب في مشفى البيروني الجامعي.

مواد البحث وطرائقه: دراسة مقطعية مستعرضة للمرضى المصابين سرطان الخلية الكلوية النقيلي في مشفى البيروني الجامعي. تضمنت البيانات التي تم جمعها العمر والسوابق المرضية والقيم المخبرية وحجم الورم وحالة العقد اللمفاوية ومرحلة الورم ومتابعة تأثير المعالجة المطبقة وتقييم فعاليتها سريرياً وشعاعياً وحساب معدل البقيا الخالية من التطور الورمي ومعدل الاستجابة الموضوعي ومعدل البقيا الإجمالي ودراسة التأثيرات الجانبية و تأثيرها على الحياة النوعية للمرضى.

النتائج: درست حالة ٢٠٧ مريض حيث تم متابعة لمدة عامين كاملين وتم خلال هذه المدة تقييم سريري وشعاعي ودرست النتائج وعلاقتها بالعمر و الإمراضيات السابقة و موقع النقائل و الحالة العامة للمريض عند بدء تطبيق المعالجة و فسرت هذه النتائج وفسرت هذه العلاقة وتأثير المعالجة على نوعية الحياة وأحصيت النتائج وتقديمها وربطها مع الدراسات السابقة.

الخلاصة: يعتبر السونيتينيب خط علاجي هام وفعال لمرضى سرطان الخلية الكلوية النقيلي ولاسيما لسهولة تناوله بشكله الفموي وتقبله من قبل المرضى وبالإضافة إلى تحسن نوعية الحياة وتحسن درجة الألم والأعراض المرتبطة بالورم والسيطرة على تأثيراته الجانبية المحدودة.

الكلمات المفتاحية: النقيلي– التيروزين كيناز–الإمراضيات– سونيتينيب– الخلية الكلوية

البابُ الأوَّلُ: القسمُ التَّمهيديُّ

أولاً: المقدِّمةُ

يحتل سرطان الخلية الكلوية المرتبة التاسعة بين السرطانات من حيث الانتشار عالميا، مع حوالي ٣٣٧٨٦٠ حالة جديدة شخصت عام ٢٠١٢.[1]

ويكون انتشاره أكثر في البلدان المتقدمة وكذلك عند الرجال، رغم أن أسباب ذلك غير واضحة بعد.[٢]

ويعتبر أشيع السرطانات التي تصيب الكلى[3]، وحوالي ٣٠% من المرضى يراجعون في المراحل المتقدمة بعد أن تنتشر الانتقالات الورمية. [4-5]

- يعتبر سرطان الخلية الكلوية مقاوماً بشدة للعلاج الكيماوي_ولذلك تم تطوير العديد من الأدوية لعلاجه كالعلاج المناعي (PEMBROLIZUMAB), والعلاج الهدفي; كال TKIs من أهمها (AXITINIB, SUNITINIB) .

ثانياً: المشكلةُ البحثيَّةُ

إنّ مرضى سرطان الخلية الكلوية يراجعون مشفى البيروني الجامعي بشكل مستمر ونسبة كبيرة منهم يكونون في المراحل المتقدمة مع انتشار النقائل الورمية.

ويعتبر دواء السونيتينيب أول الخطوط العلاجية المستخدمة لعلاجه، ونظراً لعدم وجود دراسات محلية حوله فإن هذا البحث يسعى لتقييم فعالية السونيتينيب من خلال تحديد معدّل البقيا الخالية من التطور المرضي PFS ومعدّل البقيا الإجمالي OS ومعدّل الاستجابة، وكذلك دراسة التأثيرات الجانبية لدواء السونيتينيب ومقارنة ذلك بنتائج الدراسات العالمية ذات الصلة.

ثالثاً: التَّساؤلاتُ

يحاول البحث الإجابة عن التساؤلات:

- ما هو معدّل البقيا الخالية من التطور الورمي PFS لدى مرضى سرطان الخلية الكلوية النّقيلي المعالجين بدواء سونيتينيب؟
- ما هو معدّل البقيا الإجمالي OS لدى مرضى سرطان الخلية الكلوية النّقيلي المعالجين بدواء سونيتينيب؟

- ماهي نسبة الاستجابة على المعالجة بدواء سونيتينيب لدى مرضى سرطان الخلية الكلوية النقيلي؟
- ما هي أهم التأثيرات الجانبية للعلاج بدواء سونيتينيب؟
- ماهي العلاقة بين نسبة الاستجابة وعدد وموقع النقائل؟
- ماهي CBR وال DCR بعد تطبيق المعالجة؟

رابعاً: هدفُ البحث

- **هدف البحث الرئيسي:**

هو معرفة معدّل البقيا الخالية من التطور المرضي PFS لدى مرضى سرطان الخلية الكلوية النّقيلي المعالجين بدواء سونيتينيب في مشفى البيروني الجامعي

- **أهداف البحث الثانوية:**

- تحديد معدل الاستجابة على المعالجة بدواء سونيتينيب لدى مرضى سرطان الخلية الكلوية النّقيلي.
- دراسة السمية الدوائية المحدثة بدواء سونيتينيب لدى مرضى سرطان الخلية الكلوية النّقيلي المعالجين به في مشفى البيروني الجامعي.
- معرفة معدّل البقيا الإجمالي OS لدى مرضى سرطان الخلية الكلوية النّقيلي المعالجين بدواء سونيتينيب في مشفى البيروني الجامعي.

خامساً: أهميَّةُ البحث ومسوغاته:

أهمية البحث:

معرفة معدّل البقيا الخالية من التطور الورمي PFS لدى مرضى سرطان الخلية الكلوية النّقيلي المعالجين بدواء سونيتينيب في مشفى البيروني الجامعي، بالإضافة لتحديد نسبة الاستجابة الكلية ومعدّل البقيا الإجمالي OS ونسبة المرضى الغير مستجيبين على المعالجة وكذلك تحديد أهم التأثيرات الجانبية لدواء سونيتينيب.

مسوغات البحث:

يعتبر دواء سونيتينيب أول الخطوط العلاجية المستخدمة لعلاج سرطان الخلية الكلوية النقيلي ونظراً لعدم وجود دراسات محلية حوله، فإن هذا البحث يسعى لتقييم فعاليته من خلال تحديد معدّل البقيا الخالية من التطور الورمي

PFS ومعدّل الاستجابة الكلي ORR ومعدل البقيا الإجمالي OS ونسبة المرضى الغير مستجيبين وكذلك دراسة التأثيرات الجانبية له ومقارنة ذلك بنتائج الدراسات العالمية ذات الصلة.

سادساً: مناهجُ البحث وأدواتهُ

الفرضية البحثية:

أهمية استخدام السونيتينيب وفعاليته العلاجية عند مرضى سرطان الخلية الكلوية النقيلي.

حدود البحث:

الحد الزماني: من تاريخ الموافقة على مخطط البحث ولمدة عام واحد.

الحد المكاني: مشفى البيروني الجامعي.

أدوات البحث:

- دراسة حشديه راجعة.

حجم العينة:

حُسب حجم العينة بالاعتماد على الموقع الالكتروني

www.raosoft.com/ sample size calculator

وذلك وفق المعطيات التالية: حجم الجمهرة هو مرضى سرطان الخلية الكلوي المراجعين لمشفى البيروني الجامعي خلال الفترة المحددة للدراسة والذي يُقدَّر بـ ٢١٩ مريض.

مستوى الثقة تُقدَّر بـ ٩٥ %

فاصلة الثقة تُقدَّر بـ ٥ %

وبناءً على ذلك يكون حجم العينة المطلوب هو ٢٠٧ مريضاً.

طريقةُ العمل:

تصميمُ البَحثِ: دراسةٌ حشديه راجعة (Retrospective cohort study) في مشفى البيروني الجامعي في دمشق ما بين (2018–2022) شملتِ الدِّراسةُ مرضى سرطانِ الخلية الكلوية النَّقيلي المُشخَّصين و غير المعالجين سابقاً في مشفى البيروني الجامعي في دمشق في الفترةِ ما بين ٢٠١٨–٢٠٢٢. أجريت الدِّراسةُ وفقَ المعايير التالية:

معاييرُ الاشتمالِ:

- ✓ العمر أكبر من ١٨ عاماً.
- ✓ وجود خزعات نسيجية تثبت التشخيص.
- ✓ عدم وجود مرض آخر مهدد للحياة.
- ✓ التصنيف المرحلي: المرض مرحلة رابعة (وجود نقائل ورمية).
- ✓ حالة عامة حسب سلم (ECOG): ٠-١-٢.
- ✓ موافقة المريض على المشاركة في الدراسة.

معاييرُ الاستبعاد:

- ✓ العمر أقل من ١٨ عاماً.
- ✓ وجود خباثات أخرى مرافقة.
- ✓ وجود مرض آخر مهدد للحياة.
- ✓ عدم وجود خزعات نسيجية تثبت التشخيص.
- ✓ التصنيف المرحلي: مراحل باكرة (غياب النقائل).
- ✓ حالة عامة حسب سلم (ECOG) > ٢.
- ✓ مرضى سرطان الخلية الكلوية النقيلي المعالجين سابقاً.

الجدول (١): الحالةُ الأدائيَّةُ وفقاً للمجموعةِ التعاونيَّةِ الشرقيَّةِ لعلمِ الأورام (ECOG) [٦]

حالةُ الأداء	التَّعريف

0	نشِط تماماً، لا يوجدُ تحدُّدٌ في الأداء
1	تحدُّدٌ في النشاطِ البدني الشَّاقِّ، قادرٌ تماماً على الحركةِ والقيامِ بأعمالٍ خفيفةٍ
2	قادرٌ على رعايةِ نفسِهِ بالكاملِ ولكنَّهُ غيرُ قادرٍ على القيامِ بأي أنشطةِ عملٍ. متحرِّكٌ ونشطٌ أكثرَ من ٥٠% من ساعاتِ الاستيقاظِ.
3	قادرٌ فقط على رعايةِ نفسهِ بشكلٍ محدودٍ، محصورٌ في السَّريرِ أو الكرسي أكثرَ من ٥٠% من ساعاتِ الاستيقاظِ.
4	معاقٌ تماماً، لا يستطيعُ القيامَ بأيِّ رعايةٍ لنفسِهِ، محصورٌ تماماً في السَّريرِ أو الكرسي.

❖ بروتوكولُ العلاجِ:

أُعطي السونيتينيب بجرعة ٥٠ مغ فمويَّاً يوميَّاً، لمدة شهر من كل دورة علاجية(٦أسابيع) .سُمح بتعديل الجرعة بناءً على تقديرِ الطَّبيبِ المُعالِجِ، وذلك وفقاً لاستجابةِ الورمِ والآثارِ الجانبيَّةِ (درجات السُّميَّة)، كما هو مُحدَّدٌ في معايير المُصطلحاتِ الشَّائعةِ للآثارِ الجانبيَّةِ الإصدار ٥ (Common Terminology Criteria for Adverse Events) (CTCAE) للمَعهدِ الوطني للسَّرطانِ (National Cancer Institute) (NCI) [٧]

استمرَّ العلاجُ حتَّى تطوُّرِ المرضِ أو ظهورِ عدمِ تحمُّلِ للعلاجِ. تمَّ قياسُ استجابةِ الورم كلَّ ثلاث أشهر بعدَ بدءِ العلاجِ باستخدام معاييرِ تقويمِ الاستجابةِ في الأورامِ الصَّلبةِ الإصدار ١.١ (Response Evaluation Criteria in Solid Tumors) (RECIST) [٨]

❖ جمعُ البياناتِ الدِّيموغرافيَّةِ والسَّريريَّةِ:

وُثِّقَت البياناتُ التَّاليةُ عبرَ أضابيرِ المرضى:

خصائصُ المريض:

- العمرُ عندَ تشخيصِ النقائل.
- الجنسُ.
- مشعرُ كتلةِ الجسمِ (body mass index) (BMI).

- مساحةُ سطحِ الجسمِ (body surface area) (BSA).
- حالةُ أداءِ ECOG.

معايير IMDC لتقدير الإنذار عند مرضى سرطان الخلية الكلوية النقيلي قبل بدء العلاج الجهازي و هي ستة عوامل:

١- مستوى أدائية ضعيف(Karnofsky<80%)

٢- زمن قصير من التشخيص إلى بدء العلاج(< ١ سنة)

٣- الهيموغلوبين منخفض عن الحد الأدنى الطبيعي

٤- الكالسيوم المصحح مرتفع (أكبر من الحد الأعلى الطبيعي)

٥- عدد اعلدلات مرتفع عن الطبيعي

٦- عدد الصفيحات مرتفع عن الطبيعي

- التصنيف حسب عوامل الخطورة:
- خطر جيد (Favorable): ٠ عامل، **أفضل إنذار غالباً يستجيبون للعلاجات الموجهة و المناعية.**
- خطر متوسط(Intermediate): ١-٢ عامل
- خطر سيء (Poor): >= ٣ عوامل

يحتاجون غالباً إلى علاجات مودجهة أوأكثر شدة

يستخدم لتحديد خطة العلاج و توقع البقاء الكلي ()

خصائصُ الورمِ:

- مرحلةُ RCC عندَ تشخيصهِ الأوَّلي وفقاً لنظامِ TNM للطَّبعةِ الثَّامنةِ من دليلِ تحديدِ مرحلةِ السَّرطانِ الذي أصدرتهُ اللجنةُ الأمريكيَّةُ المُشتركةُ للسَّرطانِ (American Joint Commission on Cancer) (AJCC).

- الأعضاءُ التي أصابتها النقائل.

خصائصُ العلاجِ:

- مدَّةُ العلاجِ: استمرار تطبيق المعالجة حتى ظهور الآثار السمية للمعالجة أو عدم الاستجابة للمعالجة.
- تخفيض الجرعةِ أثناءَ العلاجِ: وفق للحالة السريرية وتقييم الطبيب المعالج
- مدَّةُ المتابعةِ .

❖ بياناتُ المتابعةِ:

كلَّ ٦ أسابيعٍ: تقويمُ السَّميَّةِ (الآثارُ الجانبيَّة الضَّارَّة) وفقاً لمعاييرِ المصطلحاتِ المُشتركةِ للأحداثِ الضَّارَّةِ (CTCAE)[٧]، وهو نظامٌ معياريٌّ طوَّرهُ المَعهدُ الوطنيُّ للسَّرطانِ (NCI) في الولاياتِ المُتَّحدةِ لتصنيفِ وتقويمِ شدَّةِ الأحداثِ الضَّارَّةِ (الآثارِ الجانبيَّةِ) المُرتبطةِ بعلاجاتِ السَّرطانِ، سواءً في التَّجارُبِ السَّريريَّةِ أو المُمارسةِ السَّريريَّةِ الروتينيَّةِ. يُستَخدَمُ هذا النظامُ لضمانِ توحيدِ اللُّغةِ بين الفُرَقِ الطبيَّةِ والباحثين، ممَّا يُسهِّلُ تقويمَ سلامةِ العلاجاتِ ومقارنَتِها عبرَ الدِّراساتِ المُختلفةِ. يحتوي التَّصنيفُ على قائمةٍ موسوعةٍ لأكثرَ من ٨٠٠ حدثٍ ضارٍّ، تشملُ أعراضاً جلديَّةً، وعصبيَّةً، وهضميَّةً، وغيرها، مع تفصيلِ كلِّ حدثٍ بناءً على العضو المتأثر. تُدرَّجُ الشدَّةُ (من ١ إلى ٥):[٧]

- الدرجة ١ (خفيفةٌ): أعراضٌ طفيفةٌ لا تتطلَّبُ تدخُّلاً علاجيًّاً.
- الدرجة ٢ (متوسِّطةٌ): أعراضٌ تؤثِّرُ على الأنشطةِ اليوميَّةِ وتتطلَّبُ علاجاً محدوداً.
- درجة ٣ (شديدةٌ): أعراضٌ تُهدِّدُ جودةَ الحياةِ وتستدعي تدخُّلاً طبيًّاً فوريًّاً (مثلَ القبولِ في المشفى).
- الدرجة ٤ (مهدِّدةٌ للحياةِ): مضاعفاتٌ خطيرةٌ تستلزِمُ علاجاً إسعافيًّاً.
- الدرجة ٥ (الوفاةُ): الوفاةُ بسببِ الحدثِ الضَّارِّ.

كلَّ ثلاثةِ أشهرٍ: التَّصويرُ المقطعيُّ المحوسبُ و/أو التَّصويرُ بالرَّنينِ المغناطيسي و/أو التَّصويرُ المقطعيُّ بالإصدارِ البوزيتروني لتقويمِ الاستجابةِ وفقاً لنظامِ معاييرِ تقويمِ الاستجابةِ في الأورامِ الصَّلبةِ (RECIST) [١٦]. وُثِّقَت الاستجابةُ كما يلي: استجابةٌ تامَّةٌ، استجابةٌ جزئيَّةٌ، مرضٌ مستقرٌّ، تطوُّرُ المرضِ. وتمَّ تُحديدُ البقيا الخاليةُ من تطوُّرِ الورمِ (PFS) لكلِّ مريضٍ.

نظامُ RECIST: هو نظامٌ معياريٌّ يُستَخدَمُ في الأورامِ لتقويمِ استجابةِ الأورامِ الصَّلبةِ للعلاجِ عبر التصوير الطبي، مثلَ التَّصويرِ المقطعي المُحوسَب أو التَّصويرِ بالرَّنين المغناطيسي. طوِّرَ لتحسينِ الدقَّةِ وتقليلِ التَّباينِ في التقييمات، ويُعدُّ المعيارَ الذَّهبيَّ في التَّجارُبِ السَّريريَّةِ للأورامِ.

الجدول (٢): تصنيفُ الاستجابةِ العلاجيَّةِ وفقاً لنظامِ **RECIST** [٨]

الاستجابةُ	التَّعريف
الاستجابةُ التَّامَّةُ	اختفاءُ جميعِ الآفاتِ الهدفِ وغيرِ الهدفِ.
الاستجابةُ الجزئيَّةُ	انخفاضٌ ≥ ٣٠% في مجموعُ أطولِ الأقطارِ (SLD) مقارنةً بالقياسِ القاعدي.
المرضُ المُستقرُّ	لا انخفاضٌ كافٍ للوصولِ إلى الاستجابةِ الجزئيَّةِ، ولا زيادةٌ كافيةٌ للوصولِ إلى مرحلةِ تطوُّرِ المرضِ (PD).
تطوُّرُ المرضِ	زيادةٌ ≥ ٢٠% في مجموعُ أطولِ الأقطارِ (SLD) (مع زيادةٍ مطلقةٍ ≥ ٥ مم)، أو ظهورِ آفاتٍ جديدةٍ، أو تفاقُمِ الآفاتِ غيرِ الهدفِ.

المُكوِّناتُ الرَّئيسيَّةُ لنظامِ RECIST:

١- الآفاتُ الهدفُ (Target Lesions):

- العددُ: يُختارُ ما لا يزيدُ عن ٥ آفاتٍ (بحدٍّ أقصى آفتين في كلِّ عضوٍ).
- المعايير: للآفاتِ الصَّلبةِ، أطولُ قطرٍ ≤ ١٠ مم. للعقدِ اللَّمفاويَّةِ: المحورُ القصيرُ ≤ ١٥ مم (تُعتبرُ طبيعيَّةً إذا كان المحورُ القصيرُ < ١٠ مم).
- تُقاسُ الآفاتُ الهدفُ في كلِّ فحصٍ وتُجمَعُ أطوالها (مجموعُ أطولِ الأقطارِ) (Sum of Longest Diameters) (SLD)

٢- الآفاتُ غيرُ الهدفِ (Non-Target Lesions):

- تشملُ الآفاتِ الصَّغيرةَ (< ١٠ مم)، أو الآفاتِ غيرَ القابلةِ للقياسِ الدَّقيقِ (مثلَ انصبابِ الجنب).
- تُقيَّمُ نوعيًّاً (وجود/غياب/تفاقم) دونَ قياسِها.

٣- الآفاتُ الجديدةُ (New Lesions):

يعدُّ ظهورُ أيِّ آفةٍ جديدةٍ تطوُّراً للمرضِ (Progressive Disease) (PD)، إلَّا إذا كانت مرتبطةً بالعلاجِ.

❖ النَّتائجُ المُقاسَةُ:

كان الهدفُ الرَّئيسيُّ لهذهِ الدِّراسةِ وصفُ فعاليَّةِ وسلامةِ استخدامِ السونيتينيب لعلاجِ سرطانِ الخلية الكلوية النَّقيلي في بيئةٍ سريريَّةٍ واقعيَّةٍ.

- النَّتيجةُ الأوَّليَّةُ: البقيا الخاليةُ من تطوُّرِ الورمِ (PFS)، ومعدَّلُ الاستجابةِ الموضوعيَّةِ (ORR)، ومعدَّلُ السَّيطرةِ على المرضِ (disease control rate) (DCR) ومعدل الفائدة السريرية (Clinical Benefit Rate) (CBR).

- النَّتائجُ الثَّانويَّةُ: حدوثُ الآثارِ الجانبيَّةِ من الدرجتين الثالثةِ أو الرَّابعةِ.

مكونات البحث:

الجزء الأول: يتحدث عن الإطار النظري لموضوع الدراسة وعن التعريفات الأساسية حتى يكون لدى القارئ الإلمام الكامل بكل المصطلحات الواردة في الدراسة العملية ويتكون هذا الجزء من عدة فصول.

الجزء الثاني: الإطار العملي للدراسة والاستراتيجيات المُتبعَة خلال فترة الدراسة للوصول للنتائج المقدمة أمامكم.

تمّ تفصيل جمع العينات وطريقة الدراسة المتبعة ومعايير القبول والاستبعاد وحجم العينة، مع الاعتبارات الأخلاقية والموافقة المستنيرة واستمارة البحث العلمي المستخدمة والبرامج الإحصائية والطرق التحليلية المتبعة للوصول إلى نتائج دراستنا.

كما قُورنت في الخاتمة مع الدراسات العالمية المشابهة ونوقشت النتائج التي تم الوصول إليها وبُسطَت الاستنتاجات النهائية ومُحدّدات الدراسة ومُعوقاتها والتوصيات المُقترَحة وأُكِد على النتائج النهائية الناتجة.

تحليل البيانات:

بالنسبة للمتغيرات الكمية تم استخدام مقاييس التشتت (المتوسط الحسابي، الانحراف المعياري والمجال).

تم استخدام برنامج الحزمة الإحصائية للعلوم الاجتماعية (SPSS) (Statistical Package for the Social Sciences)

وإدخال البيانات على برنامج (EXCEL 2010)

وتم استخدام الاختبارات الإحصائية التالية مع مستوى دلالة ٩٥% ومستوى أهمية ٠.٠٥

الدراسة الإحصائية:

- ✓ ستُعتبر قيمة P< ٠.٠٥ قيمة مهمة إحصائياً.
- ✓ بالنسبة للمتغيرات الكميّة: سيُحسب الوسيط أو المتوسط الحسابي والانحراف المعياري ثم يُستخدم اختبار T–test.

- ✓ أما بالنسبة للمتغيرات الكيفيّة: ستُحسب النسبة المئوية ويُستخدم اختبار chi-square.
- ✓ سيتم حساب معدّلات البقيا باستخدام منحنيات البقيا لكابلان مييز وسيطبق اختبار Log-Rank test لتقييم الفروق في معدّلات البقيا واستخدام نموذج كوكس للأخطار النسبية Proportional Hazards Models- Cox- لتحديد العوامل المتعلقة بترقي المرض وذلك بمساعدة خبير إحصائي.

الاعتبارات الأخلاقية:

- ✓ الالتزام بالسرية التامة للمعلومات.
- ✓ لن تُذكر أي معلومات شخصية حساسة.
- ✓ ستؤخذ الموافقة المستنيرة وموافقة مدير المشفى وفق النموذج التالي:

الموافقة المستنيرة:

نحن بصدد إجراء بحث علمي عن (تقييم فعالية سونيتينيب عند مرضى سرطان الخلية الكلوية النّقيلي) في مشفى البيروني الجامعي، بناءً على ذلك ندعوكم للمشاركة في هذا البحث، ولكم مطلق الحرية في قبول أو رفض ذلك، لكن قبل اتخاذ قراركم نرجو منكم قراءة المعلومات التالية:

- سيطّلع الأطباء والباحثين المشاركين في هذه الدراسة على معلومات من ملفكم الطبي وذلك بعلم إدارة المشفى ولا يمكن لأحد من غير المشاركين بالبحث أن يطّلع عليها.
- سيُرمّز المشاركين والمشاركات بإعطائهم أرقام دون ذكر أسمائهم كما لن تُنشر أي معلومات ذات طابع شخصي متعلقة بهم.
- إنَّ عدم الموافقة على الدخول في الدراسة لن يؤثر على تدبير الحالة الطبية خلال إقامتكم في المشفى وستُعتمد الخطة العلاجية المتّبعة أصولاً في المشفى.
- لقد قرأت المعلومات الواردة أعلاه وكانت لدي الفرصة لأطرح الأسئلة وحصلت على إجابة مقنعة، وبذلك أعلن موافقتي على الدخول في الدراسة.
- اسم المشارك: .....

- توقيعه: .....
- الرقم المتسلسل للمشارك: .....
- اسم الطبيب وتوقيعه: .....
- في حال الموافقة على الدخول في الدراسة سوف تُتابَع حالتكم وتُستخدَم المعلومات الموجودة في الملف الطبي ضمن الدراسة أو ستُسألون عن بعض المعلومات إن لم تكن واردة في الملف.
- إذا كان لديك أي استفسار أو سؤال عن البحث بشكل عام، أو عن دورك في البحث بشكل خاص فلا تتردد في اتخاذ أي من الخطوات التالية:
- طرحه على الباحث بشكل مباشر: د. بشار شعاع
- أو من خلال الاتصال على الرقم: 963994014070+
- أو التواصل من خلال البريد الإلكتروني التالي:bashar.t.shoua@gmail.com
- ملاحظة: بالنسبة للأشخاص الذين لا يجيدون القراءة والكتابة؛ تم شرح هدف البحث لهم وأخذ موافقتهم الشفهية بحضور فرد من عائلاتهم.

سابعاً: الدِّراساتُ المرجعيَّةُ:

إن أبرز الدراسات الكبرى هي:

دراسة مورتز و زملاؤه[5]: درست سونيتينيب مقابل أنترفيرون و هي تجربة عشوائية مفتوحة تضمنت ٧٥٠ مريضاً تلقوا ٥٠ ملغ (أربع أسابيع علاج و أسبوعين راحة) و أظهرت النتائج تفوق السونيتينيب في البقيا الخالية من التطور الورمي(١١ شهر لذراع السونيتينيب مقابل ٥ أشهر لذراع الأنترفيرون) و معدل الاستجابة الموضوعية (٣١% لصالح السونيتينيب مقابل ٦% لذراع الأنترفيرون) و البقيا الكلية تفوق غير هام في المرحلة الأولى و لاحقاً عند المتابعة في المرحلة الثانية لوحظ تفوق و هنا أعلن السونيتينيب كمعيار أول في علاج سرطان الخلية الكلوية النقيلي

دراسة كومبارز و زملاؤه[9] و هي متابعة لدراسة مورتز السابقة ٢٠١٣ قارنت مع بازوبانيب: شملت ١١١٠ مريض كانت الناتئج كالتالي : ٩.٥ شهر لذراع البازوبانيب مقابل ٨.٤ شهر لذراع السونيتينيب بالنسبة للبقيا الخالية من التطور الورمي ٢٩.٣ شهر لذراع بازوبانيب مقابل ٢٨.٤ شهر لذراع السونيتينيب بالنسبة للبقيا الكلية و بالتالي كانت الفعالية متقاربة و لكن بعض المرضى يفضلون البازوبانيب بسبب تحمله الأفضل.

و بالتالي أثبت السونيتينب تفوقه الكبير على العلاج التقليدي من حيث التحكم بالمرض و الاستجابة و عند مقارنته مع بازوبانيب كانت الفعالية متكافئة لكن تحمل البازوبانيب كان افضل (آثار جانبية أفضل و رضا مرضى أفضل)

دراسة مصرية في جامعة القاهرة[10] شملت ٤٤ مريض تلقوا سونيتينيب و كان البقيا الخالية من التطور الورمي ١٢ شهر و البقيا الكلية ٢٣ شهر وبالتالي نتائج أقرب للدراسات الغربية

دراسة أوسمار[11] متعددة المراكز في الشرق الأوسط و أفريقيا: شملت ٢٨٩ مريض في ١٠ مراكز و كان متوسط مدة العلاج ٩.٦ شهر

كانت النتائج تشير إلى فعالية عامة أقل مقارنة بالبيانات العالمية حيث بعد سنة كانت البقيا الكلية ٣٤.٣ % و بعد سنتين ١١.٤% و كانت البقيا الخلية من التطور الورمي ٥.٧ شهر

و بالتالي الفعالية في العالم العربي مقاربة للعالم الغربي في البقيا الكلية و معدل الاستجابة الموضوعية و لكن البقيا الكلية كانت أطول في العالم الغربي و يعود هذا لعدة أسباب أهمها انتشار الفئات عالية المخاطر و انخفاض معدل استئصال الكلية قبل بدء العلاج بالإضافة للعوامل المناخية و البيئية و الوراثية.

ثامناً: مكوِّناتُ البحث

يتكوَّنُ البحثُ من ثلاثةِ أبوابٍ:

البابُ الأوَّلُ: القسمُ التَّمهيدي.

البابُ الثاني: القسمُ النظريُّ، ويتحدَّثُ عن الإطارِ النَّظري لموضوعِ الدراسةِ وعن التعريفات الأساسيَّةِ ليكون لدى القارئ الإلمامُ الكامل، ويتكوَّنُ هذا الجزءُ من عدة بنود درست بشكل تفصيلي

البابُ الثالث: القسمُ العمليُّ، وهو الإطارُ العمليُّ للدراسةِ والخططُ التي اتُّبِعَت خلال مدَّةِ الدراسة للوصولِ إلى النتائج في هذا البحث، ويتكوَّنُ هذا الجزءُ من عدة بنود تتضمن: هدفُ البحثِ وطريقةُ إجرائِه ونتائج البحث وعرضاً للنتائج الإحصائية وأخيراً المناقشة والمقارنة مع الدراسات العالمية ومن ثم الاستنتاجات والتوصيات.

البابُ الثَّاني: القسمُ النظريُّ

لا يُعد سرطان الخلية الكلوية شائعاً ليُسبب نسبة كبيرة من الوفيات المرتبطة بالسرطان، ولا نادرًا بما يكفي لاعتباره ورمًا خبيثًاً يتيماً.

في هذا السياق، يُعد التقدم المحرز في الكشف عن الأساس الجيني لسرطان الخلايا الكلوية (RCC) ومساراته الجزيئية، والموافقة على علاجات جديدة لتعطيل تلك المسارات على مدار العقد الماضي، إنجازاً ملحوظاً خلال فترة قصيرة نسبياً، تطورت خيارات علاج سرطان الخلية الكلوية الموضعي من القبول شبه العالمي لاستئصال الكلية الجذري المفتوح (RN) إلى الاستخدام الروتيني لاستئصال الكلية الجزئي (PN)، والاستئصال الحراري (TA)، والمراقبة النشطة (AS).

في الوقت نفسه، تطور سرطان الخلايا الكلوية النقيلي من قابلية علاج ضئيلة، إلى معدلات استجابة إجمالية (استجابة كاملة + استجابة جزئية + مرض مستقر) تزيد عن ٥٠%، مع تضاعف تقريباً لمعدلات البقاء على قيد الحياة لمرضى السرطان.

وبالنظر إلى المستقبل، من المتوقع أن يصبح سرطان الخلية الكلوية قريباً اضطراباً مزمناً مع تحسن فهمنا للتباين البيولوجي والعلاجات الجهازية لسرطان الخلايا الكلوية. نستعرض في هذا البحث التطور الحالي والسريع في فهمنا لسرطان الخلية الكلوية وإدارته.

١-الوبائيَّاتُ و عوامل الخطورة:

يصيب سرطان الخلايا الكلوية (RCC)، أكثر من ٢٧١,٠٠٠ شخص سنوياً حول العالم، ويؤدي إلى ١١٦,٠٠٠ حالة وفاة سنوياً.[١٢]

يُمثل سرطان الخلية الكلوية ما يقارب ٢% من الأورام الخبيثة في جميع أنحاء العالم، حيث يتم تشخيص حوالي ٣٠٠,٠٠٠ حالة سنويًا و ١٠٠,٠٠٠ حالة وفاة.[١٢] وتشير البيانات إلى أن معدل الإصابة بسرطان الخلايا الكلوية أكثر شيوعاً في البلدان الصناعية، وقد يكون ذلك مرتبطاً بزيادة الكشف العرضي. في الولايات المتحدة، تُمثل أورام الكلية ما بين ٣% و٤% من جميع تشخيصات السرطان، مع ما يُقدر بنحو ٦٥,٠٠٠ حالة و١٤,٠٠٠ حالة وفاة.[١٣]

وهناك غلبة بين الذكور والإناث، حيث يبلغ خطر الإصابة بسرطان الخلايا الكلوية مدى الحياة ١:٦٩ لدى الرجال و١:١١٦ لدى النساء.[١٤]

وعلى الرغم من أنّ سرطان الخلية الكلوية يصيب كبار السن في الغالب (متوسط العمر عند التشخيص ٦٥ عامًا)، يبدو أن عدد حالات سرطان الخلية الكلوية الجديدة آخذة في الارتفاع لدى الأفراد الأصغر سنًا.[١٣]

ويمكن تفسير ذلك إما بالاستخدام المتزايد للتصوير غير الجراحي لدى المرضى الأصغر سناَ.[١٥-١٦]

أو ربما بالاختلافات البيولوجية الحقيقية في المرض[١٧] وبالمثل، وُصفت أيضاً اختلافات عرقية مع زيادة المعدلات وانخفاض معدلات البقاء على قيد الحياة لدى الأمريكيين من أصل أفريقي وتحسين معدلات البقاء على قيد الحياة لدى السكان الآسيويين.[١٨]

تشمل عوامل الخطر الأكثر شيوعًا للإصابة بسرطان الخلايا الكلوية التدخين والسمنة وارتفاع ضغط الدم.[١٩]

وتبدو البيانات المتعلقة بالتدخين كعامل خطر للإصابة بسرطان الخلايا الكلوية قوية. في تحليل لتقييم ١٩ دراسة حالة وشاهد و٥ دراسات جماعية، وجد هانت وآخرون [٢٠] زيادة في خطر الإصابة بنسبة ٣٨% لدى المدخنين الحاليين والسابقين، مشيرين ليس فقط إلى وجود علاقة بين الجرعة والخطر، بل أيضًا إلى انخفاض الخطر مع الإقلاع عن التدخين لأكثر من ١٠ سنوات.

أما العلاقة بين السمنة وسرطان الخلايا الكلوية فهي أقل دراسة، على الرغم من أن علم الأوبئة يشير إلى وجود علاقة سببية.

في مراجعة كمية للأدبيات بين عامي ١٩٦٦ و١٩٩٨، حسب رينيهان وآخرون[٢١] لوحظ وجود خطراً نسبياً قدره ١.٠٧ لكل زيادة في وحدة مؤشر كتلة الجسم، وخلصوا إلى أن ما يقرب من ثلث حالات سرطان الخلايا الكلوية قد تُعزى إلى السمنة. تشير البيانات التي تشير إلى وجود ارتباط أقوى بين السمنة وسرطان الخلايا الكلوية لدى النساء إلى فرضيات مفادها أن هذه العلاقة قد تكون ناجمة عن خلل في تنظيم الهرمونات الجنسية، أو استقلاب الأنسولين، أو الجهاز المناعي[١٤]

وتستند العلاقة بين ارتفاع ضغط الدم وسرطان الخلايا الكلوية بشكل كبير على البيانات الوبائية بأثر رجعي. في تحليل لـ ١٣ دراسة حالة مضبوطة، لاحظ جروسمان وآخرون [٢٢] أن مرضى ارتفاع ضغط الدم أظهروا نسبة احتمالات مجمعة للإصابة بسرطان الخلايا الكلوية بلغت ١.٧٥. في حين قد تكون هناك علاقة بين شدة ارتفاع ضغط الدم ومدته، إلا أنه بالنظر إلى محدودية البيانات، يصعب التأكد من وجود مثل هذه العلاقة.[١٤] وكذلك، ارتبط التعرض لمدرات البول المزمنة،[٢٣]والمسكنات غير الستيرويدية[٢٤] وثلاثي كلورو إيثيلين، وهو عامل تنظيف، بزيادة خطر الإصابة بسرطان الخلايا الكلوية.[١٤]

في حين أن فحص أمراض الكلية وغيرها من الأمراض المميتة المحتملة أمرٌ مهم، إلا أن تحليل المخاطر والفوائد محدود نظراً لانخفاض معدل انتشار سرطان الخلايا الكلوية بشكل عام بين عامة السكان.

وقد وجدت دراسة كبيرة، شملت أكثر من ٢٠٠,٠٠٠ بالغ للكشف عن الأورام الخبيثة في البطن باستخدام الموجات فوق الصوتية، ١٩٢ حالة فقط من سرطان الخلايا الكلوية (٠.٠٩%).[١٥]

لذلك، اقتُرح إجراء الفحص في الفئات السكانية المستهدفة، بما في ذلك الأفراد المصابون بمتلازمات سرطان الخلايا الكلوية العائلية مثل داء فون هيبل ليندو (VHL) وأولئك الذين يخضعون لغسيل الكلية، والذين يُعرف أنهم أكثر عرضة للإصابة بسرطان الخلايا الكلوية.

لدى مرضى غسيل الكلية، على الرغم من وجود زيادة في معدل الإصابة بسرطان الخلايا الكلوية (RCC) في الكلية الأصلية أو حتى في الطعم المزروع، فقد يُعزى ذلك إلى المتابعة الطبية. في الواقع، يُجرى "فحص" لمعظم مرضى القصور الكلوي في مرحلته النهائية أثناء تقييم وإدارة القصور الكلوي/التصوير الكلوي، مما يجعل من الصعب تحديد أسباب هذا الارتباط.

٢-الأساس الجيني و الوراثي لسرطان الخلية الكلوية النقيلي:

في العائلات التي تحمل طفرات معروفة في الجينات المسؤولة عن سرطان الخلايا الكلوية الحليمي الوراثي (VHL)، وسرطان الخلايا الكلوية الحليمي الوراثي (RCC)، وورم الخلايا الكلوية العضلي الأملس الوراثي (RCC)، ومتلازمة بيرت–هوغ–دوبي (BHD)، والتصلب الدرني المحتمل، و/أو مرض الكلية المتعدد الكيسات السائد، قد يكون التصوير بالموجات فوق الصوتية للكلى وسيلة غير مكلفة ومنخفضة المخاطر وحكيمة للفحص المُستهدف. ولم يتم بعد تحديد التوقيت الأولي، أو وتيرة، أو فعالية الفحص في هذه الفئات المعرضة للخطر.

لقد استمد فهمنا الحالي للجينات الجزيئية لسرطان الخلية الكلوية من دراسات أجريت على عائلات لديها استعداد وراثي للإصابة بأورام الكلية. وتزداد احتمالية الإصابة بسرطان الخلية الكلوية لدى الأفراد الذين لديهم تاريخ عائلي للإصابة بسرطان الخلايا الكلوية بمقدار ٢.٥ مرة خلال حياتهم، ويشكلون حوالي ٤% من جميع حالات سرطان الخلايا الكلوية.

سرطان الخلية الكلوية ليس مرضاً واحداً، بل يُصنف إلى أنواع فرعية من الأورام بناءً على علم الأنسجة.[١٤]

وعلى مدى العقدين الماضيين، مكنت الدراسات التي أُجريت على العائلات المصابة بسرطان الخلية الكلوية الوراثي من تحديد خمس متلازمات وراثية لسرطان الخلية الكلوية وجيناتها المهيئة (الجدول ٣)،والتي تُشير إلى مسارات بيولوجية متنوعة في تكوّن سرطان الكلية.

TABLE 62.1
Hereditary Renal Cancer Syndromes

Syndrome	Chromosome Location	Predisposing Gene	Histology	Frequency of Gene Mutations	
				Germ Line	Sporadic RCC
Von Hippel-Lindau (VHL) disease	3p25	*VHL*	Clear cell	100%[14]	92%[22]
Hereditary papillary renal carcinoma type 1 (HPRC)	7q31	*MET*	Type 1 papillary	100%[6,41,42]	13%[45]
Birt-Hogg-Dubé syndrome (BHD)	17p11.2	*FLCN*	Chromophobe, hybrid	90%[65]	11%[76]
Hereditary leiomyomatosis and renal cell carcinoma (HLRCC)	1q42–43	*FH*	Type 2 papillary	93%[105]	TBD
Succinate dehydrogenase (SDH)–associated familial renal cancer	1p35–36 1q23.3 11q23	*SDHB* *SDHC* *SDHD*	Clear cell, chromophobe, oncocytic neoplasm	TBD	TBD
Tuberous sclerosis complex (TSC)	9q34 16p13.3	*TSC1* *TSC2*	Angiomyolipoma, all histologies	80%–90%	TBD

TBD, to be determined.

اكتُشف جين فون هيبل ليندلو (VHL) الكابت للورم عام ١٩٩٣ . ولاحقًا، حُددت طفرات مُنشِّطة في بروتونكوجين MET لدى مرضى سرطان الخلية الكلويةالحليمي الوراثي(HPRC) [١٦] وفي الآونة الأخيرة، حُددت طفرات في جين إنزيم دورة كريبس فومارات هيدراتاز(FH) ، المسؤول عن الورم العضلي الأملس الوراثي وسرطان الخلايا الكلوية (HLRCC)[١٧] و جين FLCN في متلازمة بيرت–هوغ–دوبي(BHD) [١٨]

.وُجدت طفرات في جينات تُشفِّر الوحدات الفرعية B و Cو D من إنزيم آخر في دورة كريبس، وهو سكسينات ديهيدروجيناز (SDHB/SDHC/SDHD) ، لدى مرضى سرطان الخلية الكلوية العائلي.

اكتشاف جينات الأشكال الموروثة من سرطان الخلية الكلوية مكّن من تطوير اختبارات جينية تشخيصية للتشخيص قبل ظهور الأعراض وتحسين التشخيص للأفراد المعرضين للخطر.

١ – مرض فون هيبل ليندلو:

مرض فون هيبل ليندلو (VHL) هو اضطراب ورمي وراثي متعدد الأجهزة، سائد جسميًا، يتميز بأورام كلوية ذات خلايا رائقة، وأورام وعائية شبكية، وأورام وعائية دموية في الجهاز العصبي المركزي، وأورام في الغدة الكظرية (ورم القواتم)، وخلايا جزر البنكرياس، وأكياس في البنكرياس والكلية. يحدث مرض فون هيبل ليندلو لدى شخص واحد تقريبًا من كل ٣٦,٠٠٠ شخص، ويتطور خلال العقدين الثاني والرابع من العمر، مع نسبة غزو تصل إلى ٧٠% تقريبًا بحلول سن الستين. تتطور أورام كلوية ثنائية ومتعددة البؤر ذات نسيج خلوي صافي لدى ٢٥% إلى ٤٥% من مرضى فون هيبل ليندلو[٢٢]، وقد يكون لها احتمالية انتشار خبيث عندما يصل حجمها إلى ٣ سم.

علم الوراثة لمرض VHL:

أشار فقدان التماثل الزيجوتي (LOH) على الكروموسوم 3p في أورام الخلايا الرائقة الكلوية إلى موقع جين مُهيئ للإصابة بسرطان الخلايا الكلوية (RCC)[٢٣]

حدد الاستنساخ الموضعي في أقارب VHL موقع المرض على الكروموسوم (3p−25−26)، مما أدى إلى استنساخ جين VHL عام ١٩٩٣

يُعد VHL جينًا مثبطًا للورم، حيث يجب تعطيل نسختي VHL لبدء الورم. تشمل طفرات VHL في الخلايا الجرثومية التي تُهيئ الأفراد للإصابة بـ VHL طيف الطفرات بأكمله، بما في ذلك الحذف الكبير، والطفرات المبتورة للبروتين، والطفرات المغلوطة التي تتبادل الأحماض الأمينية في بروتين VHL. تم تحديد أكثر من ٧٠٠ طفرة مختلفة في VHL في أكثر من ٩٤٥ عائلة من VHL حول العالم.[٢٢]

ومع تطوير أساليب جديدة للكشف عن الحذف، تقترب معدلات اكتشاف طفرة VHL من ١٠٠% وقد تم تحديد فئات فرعية من VHL بناءً على الاستعداد للإصابة بأورام القواتم وخطر الإصابة بسرطان الخلايا الكلوية المرتفع أو المنخفض، مع ظهور ارتباطات واضحة بين النمط الجيني والنمط الظاهري.

اقترح شميدت وآخرون[٢٧]نموذجًا من ثلاث خطوات لتكوين الورم في عائلات انتقال 3p:

(١) وراثة الانتقال البنيوي

(٢) فقدان الكروموسوم المشتق الحامل للقطعة (3p25)

و(٣) طفرة في النسخة المتبقية من VHL، مما يؤدي إلى تعطيل كلتا نسختي VHL، مما يُهيئ الأفراد للإصابة بسرطان الخلايا الكلوية الرائقة. وُصف عدد من عائلات انتقال الكروموسوم٣. [٢٨-٢٩]

يُقدم فقدان الكروموسوم المشتق المصاحب للطفرة الجسدية للنسخة المتبقية من VHL في هذه العائلات دليلاً قوياً على نموذج تكوّن الورم ثلاثي الخطوات، ويُشير إلى فقدان VHL في سرطان الخلايا الكلوية ذي الخلايا الرائقة الذي يتطور في عائلات انتقال الكروموسوم.[١٤]

جينات إضافية لسرطان الخلايا الرائقة في الكلية:

كشفت الدراسات التي استخدمت أساليب تسلسل الجيل التالي لتحديد الأساس الجيني لسرطان الخلايا الرائقة في الكلية عن عدد كبير من التغيرات الجينية في جينات إعادة تشكيل الكروماتين، وهي مهمة للحفاظ على حالات الكروماتين. تشمل الجينات المتحولة بشكل ملحوظ، والتي تم تحديدها في سرطان الخلايا الرائقة المتفرق في الكلية، بالإضافة إلى VHL، PBRM1، وهي وحدة فرعية من مركب إعادة تشكيل الكروماتين PBAF SWI/SNF (٤١%)، وSETD2

(٤%)، و SETD2 (٤%)، و JARID1C (KDM5C؛ ٣%)، و UTX (KMD6A؛ ٣%)، و BAP1 (١٥%)، وهو جين جديد مثبط للورم، وهو ديوبيكويتيناز هيستون. يتعرض جين BAP1 أيضًا، وإن كان نادرًا، للتحور في السلالة الجرثومية لعائلات سرطان الخلية الكلوية ذي الخلايا الرائقة الموروثة[٣٠-٣١]، ويرتبط بانخفاض معدلات البقاء على قيد الحياة.

٢- سرطان الخلية الكلوية الحليمي الوراثي من النوع ١:

HPRC هو متلازمة سرطان وراثية سائدة جسميًا، حيث يكون الأفراد المصابون به معرضين لخطر الإصابة بسرطان الخلية الكلوية الحليمي متعدد البؤر وثنائي الجانب من النوع١ [٣٢]

يتطور HPRC في العقدين الخامس والسادس، مع نسبة غزو تعتمد على العمر تقدر بنحو ٦٧% بحلول سن الستين[٣٣]؛ ومع ذلك، فقد وُصفت حالة HPRC المبكرة. وقد أُبلغ عن هذا الاضطراب النادر في أقل من ٤٠ سلالة حول العالم.[٣٤]

وراثيات سرطان الخلية الكلوية الحليمي الوراثي:

الجين الأولي (MET):في عام ١٩٩٥، وصف زبار وآخرون عشر عائلات وُرثت فيها أورام الكلية الحليمية متعددة البؤر وثنائية الجانب بطريقة سائدة جسميًا، واقترحوا أن هذه العائلات قد تُمثل نظيرًا وراثيًا للأورام الحليمية المتفرقة.

حدد شميدت وآخرون[١٦]موقع مرض HPRC في الكروموسوم (7q.31.1) من خلال تحليل الارتباط الجيني. ولأن التثلث الصبغي للكروموسوم[١٧] وُصف بأنه سمة مميزة لأورام الكلية الحليمية.[٣٥]

فقد بدا الجين الورمي المرتبط باكتساب الوظيفة جيناً مُرشحاً محتملاً للمرض؛ في الواقع، تم تحديد طفرات جينية مغلوطة المعنى في نطاق كيناز التيروزين في بروتونكوجين MET الموجود في (7q31) لدى أفراد عائلة HPRC المصابين.[١٦]

كما تم الكشف عن طفرات في جين MET في ١٣% من أورام الكلية الحليمية المتفرقة. وتجري حاليًا دراسات إضافية لتحديد دور MET والجينات ذات الصلة في سرطان الخلية الكلوية الحليمي من النوع الأول.

٣- سرطان الخلايا الكلوية الانتقالي XP11.2 :

تُعد سرطانات الخلايا الكلوية الانتقالية XP11.2 ، والتي عادةً ما تظهر ببنية حليمية وسيتوبلازم شفاف أو حمضي، أورامًا نادرة لدى البالغين (١.٦%)، ولكنها تُسبب ما بين ٢٠% و٤٥% من سرطانات الكلية لدى الأطفال والشباب. تُؤدي انتقالات الجينَين Xp11.2 و ١ q21.2 المرتبطة بسرطان الخلية الكلوية الحليمي المتفرق، والتي وُصفت لأول مرة لدى طفل يبلغ من العمر عامين[٣٦]

٤- متلازمة بيرت–هوغ–دوبيه:

متلازمة بيرت–هوغ–دوبيه هي متلازمة سرطان وراثية نادرة، سائدة وراثيًا، تتميز بأورام حميدة في بصيلات الشعر (الورم الجريبي الليفي)، وأكياس رئوية، واسترواح صدري تلقائي، وزيادة خطر الإصابة بسرطانات الكلية سبعة أضعاف.[٣٧]

تُعدّ الأورام الجريبية الليفية وأكياس الرئة أكثر الأعراض شيوعًا (أكثر من ٨٥%) لدى مرضى بيرت–هوغ–دوبيه. تتطور أورام الكلية ذات التركيب النسيجي المتغير لدى حوالي ٣٠% من الأفراد المصابين ببيرت–هوغ–دوبيه (متوسط العمر، ٤٨ إلى ٥٠ عامًا)[٣٨]قد تتطور النقائل من أورام الكلية بيرت–هوغ–دوبيه، ولكنها نادرة.

٥- داء الليوميا العضلية الوراثي وسرطان الخلايا الكلوية:

يُعد سرطان الخلايا الكلوية الحليمي الكلوي (HLRCCC) اضطراباً وراثياً سائداً، يُهيئ الأفراد للإصابة بأورام عضلية ملساء في الجلد والرحم، بالإضافة إلى شكل عدواني من سرطان الخلايا الكلوية الحليمي من النوع الثاني.

تم الإبلاغ عن أقل من ١٥٠ عائلة مصابة بسرطان الخلايا الكلوية الحليمي الكلوي (HLRCCC) حول العالم أورام كلوية، غالبًا ما تكون أحادية الجانب ومنفردة قد تتطور في سن مبكرة لدى ١٥% إلى ٢٥% من الأفراد المصابين

ويمكن أن تكون عدوانية، وتنتشر، وتسبب الوفاة في غضون ٥ سنوات من التشخيص.[٣٩-٤٠-٤١]

٦- سرطان الخلية الكلوية العائلي: جين سكسينات ديهيدروجيناز:

يوجد العديد من حالات أورام كلوية متعددة البؤر ثنائية الجانب، تبدأ مبكرًا (أقل من ٤٠ عامًا) في سياق متلازمات لأورام الغدد التناسلية الوراثية في الرأس والرقبة (HPGL) وأورام القواتم الكظرية أو خارجها.[١٩]

في أغلب الأحيان، يتطور شكل فريد من سرطان الخلايا الكلوية الورمي؛ ومع ذلك، تم وصف سرطان الخلايا الكلوية ذو الخلايا الرائقة، وسرطان الخلايا الكلوية الكروموفوبي، وسرطان الخلايا الكلوية الحليمي من النوع ٢، وورم الخلايا الكلوية الورمي.

٧- مُركب التصلب الدرني:

مُركب التصلب الدرني (TSC) هو اضطراب متعدد الأنظمة، سائد وراثيًا، يصيب الأطفال والبالغين على حد سواء، ويتميز بأورام ليفية وعائية في الوجه، وأورام عضلية شحمية وعائية كلوية، وورم عضلي وعائي لمفي في الرئة، ومظاهر عصبية مُعيقة.

يتميز هذا المرض بتنوع ظاهري، ولا يُعاني العديد من المرضى إلا من أعراض طفيفة.

تتمثل المظاهر الكلوية السائدة في مُركب التصلب الدرني في أورام عضلية شحمية وعائية متعددة البؤر ثنائية الجانب، وأورام حميدة تتكون من أوعية غير طبيعية، وخلايا عضلية ملساء غير ناضجة، وخلايا دهنية.

يتراوح خطر الإصابة بسرطان الخلية الكلوية مدى الحياة لدى مرضى مُركب التصلب الدرني بين ٢% و٣%، وهو ما يُقارب خطر الإصابة لدى عامة السكان. سرطان الدم النخاعي الحاد المرتبط بـ TSC وأورام الكلية.

وأخيراً تم تحديد اثني عشر جينًا مُهيئاً لسرطان الخلية الكلوية– وهي VHL، وMET، وFLCN، وTFE3، وTFEB، وMITF، وTSC1، وTSC2، وPTEN، وFH، وSDHB، وSDHD – بشكل رئيسي من خلال دراسات متلازمات سرطان الخلية الكلوية الوراثية، بما في ذلك VHL، وHPRC، وBHD، وHLRCC، وسرطان الخلية الكلوية العائلي المرتبط بـ SDH، وTSC وقد وفرت هذه الدراسات رؤى قيّمة حول الأحداث الجينية التي تؤدي إلى تطور أورام الكلية، والآليات الكيميائية الحيوية التي تساهم في تطورها، وفي النهاية، في بعض الحالات، إلى النقائل. وقد مكنت هذه النتائج من تطوير الاختبارات الجينية التشخيصية، ووفرت الأساس لتطوير عوامل علاجية مُستهدفة لمرضى النوع الشائع من سرطان الخلية الكلوية المتفرق.

٣–التشريح السريري للكلية:[٢٦]

تتوضع الكليتان في الحيز خلف البريتواني و تمتد من الفقرة الظهرية الثاني عشر حتى الفقرة القطنية الثالثة، و تبلغ طول ١١–١٢ سم و لها محفظة ليفية مباشرة تغلفها و دهن حول الكلية و لفافة جيروتا و دهن خلف الكلية و بالمقطع الطولاني تظهر القشرة و اللب الذي يحوي أهرامات مالبيكي و تنتهي بالحليمات الكلوية و الكؤوس و الحويضة

أماكن توضع الكتل سريرياً:

١– في القشرة الكلوية: غالباً سرطانات الخلية الكلوية (RCC) قد تكون مجسوسة ككتلة في الخاصرة أو تظهر في الأشعة كتلة غير منتظمة ذات تروية دموية قوية.

٢– في الحوض الكلوي: سرطان الخلية الانتقالية تسبب بيلة دموية.

٣– في الأنسجة المحيطة: غالباً تكون خراجات، نزوف (تجمعات دموية)، امتداد ورم من الكلية أو من الغدة الكظرية.

٤– الكيسات الكلوية: في القشرة غالباً ، فردية أو متعددة وبسيطة أو معقدة

أهم أعراض الكتلة الكلوية:

- ألم في الخاصرة

- كتلة مجسوسة أحياناً
- بيلة دموية
- ارتفاع حرارة في حال كانت خراج
- أعراض انضغاط على الأعضاء المجاورة (نادرة)

التقييم السريري يكون: بالأمواج فوق الصوتية ، الطبقي المحوري، التحاليل الدموية

٤-علم أمراض سرطان الخلية الكلوية:

تساعد التصنيفات المرضية في التشخيص والتنبؤ، وتُرشد للعلاج. تُركز معظم التصنيفات المرضية على مورفولوجيا الورم ونسيجه، مع أنها تُدمج بشكل متزايد الخصائص الجينية.[٤٢]

يوجد ١٠ أنواع فرعية من الأورام في نظام تصنيف منظمة الصحة العالمية الحالي لسرطان الخلايا الكلوية (الجدول ٤). تشمل المتغيرات النسيجية الرئيسية أورام الخلايا الرائقة، والحليمية، والكروموفوبية، وأورام القناة الجامعة، والتي تُمثل ٩٠% إلى ٩٥% من سرطانات الكلية،[٤٣] على الرغم من وجود أنواع فرعية أقل شيوعًا وفئة "غير مصنفة".

تشمل الأنواع الفرعية غير الشائعة من سرطان الخلايا الكلوية، غير المُدرجة في تصنيف منظمة الصحة العالمية، السرطان الكيسي الأنبوبي، والسرطان الكيسي الأنبوبي الحليمي ذو الخلايا الرائقة، والسرطان الجريبي الشبيه بالغدة الدرقية، والسرطان الكيسي المكتسب المرتبط بأمراض التكيسات. يأتي التحرك السريع نسبيًا في سرطان الخلايا الكلوية نحو التصنيف الجزيئي في أعقاب التقدم في فهمنا الجزيئي لهذه المتغيرات، وقد يحل قريبًا محل التصنيف المورفولوجي البسيط.

تشمل المتغيرات المرضية الأخرى ذات الصلة في سرطان الخلايا الكلوية الدرجة النووية، والتمايز الساركومي والرابودي، ونخر الورم، والغزو الوعائي. عادةً ما يتبع التصنيف النووي نظام تصنيف فورمان[٢٧]

ويُستخدم غالبًا وبشكل أفضل في سرطان الخلايا الكلوية الرائقة (ccRCC)، حيث لا تزال القيمة التنبؤية في غير سرطان الخلايا الكلوية الرائقة غير مثبتة إلى حد كبير.

يوجد التمايز الساركومي في ٥% من سرطانات الخلايا الكلوية، ويمكن رؤيته في أي نوع فرعي. وبالتالي، لا يُعتبر كيانًا مستقلًا، بل مكونًا عالي الدرجة أو ضعيف التمايز. وقد ارتبط وجود ومدى النخر المجهري أو الكبير

بالتشخيص في سرطان الخلايا الكلوية الرائقة.[٢٨] ويُعتقد أن الغزو المجهري أو الكبير للأوعية الدموية خطوة ضرورية نحو المرض الجهازي؛ ومع ذلك، فإن الارتباط بين مدى الغزو والتشخيص لا يزال غير دقيق.

٥- التشخيص والتصنيف:

يُصاب معظم مرضى سرطان الخلايا الكلوية بكتلة كلوية مُكتشفة عرضيًا بالأشعة السينية (**الشكل ١**).

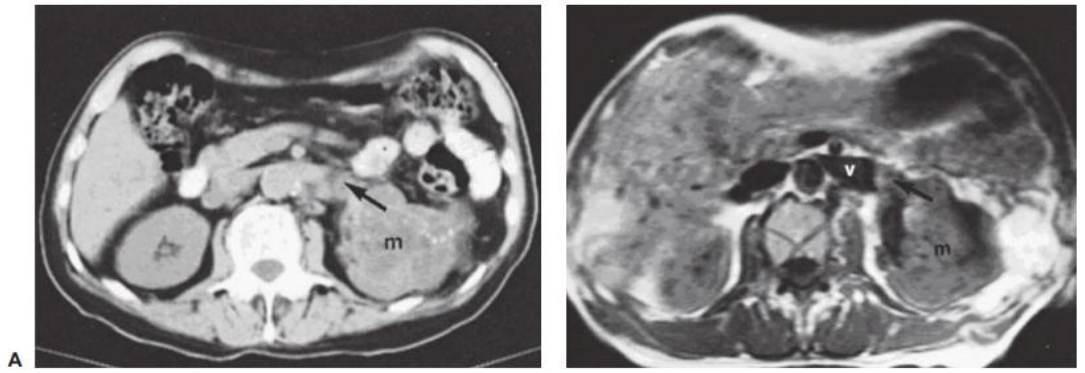
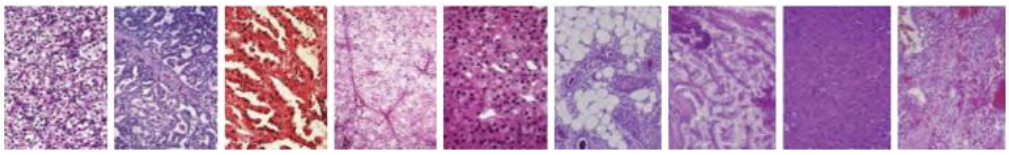


Figure 63.1 Cross-sectional imaging of kidney cancer using computed tomography and magnetic resonance imaging. **(A)** Contrast-enhanced computed tomography imaging (parenchymal phase) reveals a left renal mass with tumor thrombus within the left renal vein. **(B)** Magnetic resonance imaging in the same patient shows that the renal vein thrombus extends within the renal vein, but not to the confluence with the inferior vena cava (level 0 thrombus). m, mass; v, vein.

في حين أن أعراضًا تشمل البول الدموي المجهري أو الغزير، وألماً في الخاصرة، واضطرابات الجهاز الهضمي و/أو الألم، والنزيف، أو الاضطرابات الجهازية المرتبطة بالنقائل قد تُؤدي إلى التشخيص، إلا أن استخدام التصوير المقطعي الروتيني أدى إلى السيناريو الأكثر شيوعًا المتمثل في اكتشاف كتلة كلوية عرضيًا. في حين أن الاشتباه في الإصابة بسرطان الخلايا الكلوية قد يكون مرتفعًا في مثل هذه الحالات، فإن سرطان الخلايا الكلوية هو تشخيص مرضي/ نسيجي، وليس سريريًا (**الشكل ٢**).



Histological type:	Clear cell	Papillary type 1	Papillary type 2	Chromophobe	Oncocytoma	Angiomyolipoma	TFE3	Oncocytic	Clear/chromophobe
Hereditary gene:	*VHL*	*Met*	*FH*	*FLCN*		*TSC1, TSC2*	*MITF*	*SDHB, SDHD*	*PTEN*
Sporadic gene:	*VHL* (89%)	*Met* (89%)	TBD*	TBD*		*TSC1, TSC2*	*TFE3, TFEB*	TBD*	TBD*

Figure 63.2 Human renal epithelial neoplasms. Renal cortical tumors do not conform to a single pathology. There are a number of different tumor subtypes that display the full range of oncologic activity, ranging from benign to indolent to aggressive. Each histologic type is characterized by distinct gross and microscopic appearance, gene associated with their familial forms, and genetic changes commonly detected in sporadic cases. (Used with permission from Linehan WM, Ricketts CJ. The metabolic basis of kidney cancer. *Semin Cancer Biol* 2013;23:46–55.)

يتطلب التقييم الشعاعي السليم للكتلة الكلوية تصويرًا مقطعيًا محوسبًا قبل وبعد التباين، أو تصويرًا بالرنين المغناطيسي (MRI) لتقييم التحسن[٢٠] قد تكون الموجات فوق الصوتية المزدوجة، وخزعة الكتلة الكلوية، والتصوير بالرنين المغناطيسي الموزون بالانتشار بدون تباين مع رسم خرائط مركبات الأدوية المضادة، اختبارات مساعدة مفيدة في مختلف الحالات السريرية.

يُظهر التصوير المقطعي بالإصدار البوزيتروني لـ [18F]2–deoxy–d–glucose fluoro حساسية منخفضة لتشخيص سرطان الخلايا الكلوية، ولذلك لا يُنصح به لتقييمه. يُظهر التصوير المقطعي بالإصدار البوزيتروني المناعي مع G–250 باستخدام جسم مضاد مُوسوم باليود ضد أنزيم الكربونيك أنهيدراز IX (CA–IX)، المعروف بفرط التعبير عنه في سرطان الخلايا الكلوية الكلوية، حساسية وخصوصية تقترب من ٩٠% لهذا النوع الفرعي من سرطان الخلايا الكلوية.[٤٤]

يتميز التشخيص التفريقي للكتلة الكلوية بشموليته، ويشمل قائمة طويلة من الحالات الحميدة والخبيثة والالتهابية.

يمكن للخصائص السريرية والشعاعية أن تساعد الطبيب في تضييق نطاق تشخيص الكتلة الكلوية، وخاصةً بالنسبة للآفات الحميدة والالتهابية. على سبيل المثال، غالبًا ما تكون الآفات الكيسية حميدة،[٤٥] بينما تُعتبر الآفات الصلبة المحتوية على الدهون في أغلب الأحيان أورامًا دهنية وعائية (حميدة أيضًا). حوالي ٢٠% من أورام الكلية المتضخمة و١٥% من الأورام المُستأصلة جراحيًا غير خبيثة، وأكثر التشخيصات شيوعًا هي الورم المنجلي والورم الشحمي الوعائي قليل الدهون[٤٥] والنساء في منتصف العمر، على وجه الخصوص، أكثر عرضة للإصابة بأمراض حميدة، بنسبة تصل إلى ٤٠% في بعض الحالات، بينما يتناقص احتمال الإصابة بالأورام الخبيثة تدريجيًا مع تقدم العمر لدى الرجال[٤٦] يُعد حجم الورم أهم مُحدد لعلم الأمراض والعدوانية البيولوجية، حيث من المرجح أن تكون الأورام الأكبر حجمًا عالية الدرجة، ومُنتشرة موضعيًا، و/أو من النوع النسيجي الضار.[٤٧–٤٨]

إن دمج السمات المتاحة بسهولة يُمكن أن يسمح للطبيب بتقديم تقييم فردي لخطر الإصابة بالسرطان (يتراوح بين ٥٠% و٩٩% تقريبًا)، ولكن يتطلب تشخيص مُعين تأكيدًا مرضيًا.[٤٨]

يقدم مخطط النوموغرام الأكثر دقةً والمتوفر حاليًا تقديراتٍ للتنبؤ قبل الجراحة بنسيج الورم بمساحةٍ تحت المنحنى تبلغ ٠.٧٦، والورم الخبيث عالي الدرجة بمساحةٍ تحت المنحنى تبلغ ٠.٧٣.

يُجرى الآن أخذ عينات من كتلة الكلية عن طريق الجلد بانتظامٍ متزايد في العديد من المراكز. هناك مبررٌ قويٌّ لإجراء الخزعة عندما تُغير النتائج الإدارة، كما هو الحال عندما يكون هناك سببٌ للاشتباه في الإصابة بالورم الليمفاوي/اللوكيميا أو الخراج، أو لتوجيه العلاج الجهازي للأمراض النقيلية. حتى في حالة أورام الكلية الموضعية

سريريًا، يمكن لخزعة الكتلة الكلوية التقليدية أن تُقدم تشخيصًا نهائيًا في ٨٠% إلى ٩٠% من الحالات، ويمكن أن تزداد القدرة على تحديد النوع الفرعي ودرجة سرطان الخلايا الكلوية باستخدام التحليلات الكيميائية المناعية والجزيئية الأخرى.[٤٩]

لذلك، ينبغي النظر في أخذ عينات من الكتلة الكلوية لدى المرضى الذين يعانون من كتل كلوية متفاقمة والذين يُعدون مرشحين لمجموعة واسعة من استراتيجيات العلاج.[٥٠]

ومع ذلك، ينبغي علاج المرضى الأصغر سنًا والأكثر صحة الذين لا يرغبون في قبول عدم اليقين المرتبط بخزعة الكتلة الكلوية، وكذلك المرضى المسنين والضعفاء الذين سيتم علاجهم بشكل متحفظ (بغض النظر عن نتائج الخزعة)، بدون خزعة.[٥٠]

توفر أنظمة تحديد المراحل السريرية والمرضية أساسًا للتواصل والمقارنة والتنبؤ الموحد. تُستخدم هذه الأنظمة لتوضيح المخاطر لاتخاذ قرارات العلاج وتخطيط التجارب السريرية. وقد تم اقتراح العديد من أنظمة تحديد المراحل لسرطان الخلايا الكلوية. الأكثر استخدامًا هو الإصدار ٧ من نظام تصنيف مراحل الورم (TNM) (الورم، العقدة، النقائل) للجنة الأمريكية المشتركة للسرطان والاتحاد الدولي لمكافحة السرطان، والذي تم تحديثه عام ٢٠١٠ (الجدول ٤).

TABLE 63.2

International Tumor, Node, Metastasis Staging System for Renal Cell Carcinoma and Survival Rates

				Five-Year Survival (%)
T: Primary Tumor				
TX	Primary tumor cannot be assessed			
T0	No evidence of primary tumor			
T1a	Tumor ≤4 cm and confined to the kidney			90–100
T1b	Tumor >4 cm and ≤7 cm and confined to the kidney			80–90
T2a	Tumor >7 cm and ≤10 cm and confined to the kidney			65–80
T2b	Tumor >10 cm and confined to the kidney			50–70
T3a	Tumor grossly extends into the renal vein or its segmental (muscle containing) branches, or tumor invades perirenal and/or renal sinus fat but not beyond Gerota fascia			40–65
T3b	Tumor grossly extends into the vena cava below the diaphragm			30–50
T3c	Tumor grossly extends into the vena cava above the diaphragm or invades the wall of the vena cava			20–40
T4	Tumor invades beyond Gerota fascia (including contiguous extension into the ipsilateral adrenal gland)			0–20
N: Regional Lymph Nodes				
NX	Regional lymph nodes cannot be assessed			
N0	No regional lymph nodes metastasis			
N1	Metastasis in regional lymph node(s)			0–20
M: Distant Metastases				
MX	Distant metastasis cannot be assessed			
M0	No distant metastasis			
M1	Distant metastasis present			0–10
Stage Grouping				
Stage I	T1	N0	M0	
Stage II	T2	N0	M0	
Stage III	T3	Any N	M0	
	T1 or T2	N1	M0	
Stage IV	T4	Any N	M0	
	Any T	Any N	M1	

يُميز هذا النظام بين T1a وT1b وT2a وT2b بناءً على حجم الورم[٥١] بالإضافة إلى ذلك، تم تغيير مرحلة تأثر الغدة الكظرية من المرحلة المرضية T3a إلى T4، وتم فصل الغزو الوريدي إلى وريد كلوي/فروع قطعية (T3a) والوريد الأجوف السفلي (IVC) أسفل (T3b) أو أعلى الحجاب الحاجز (T3c). يُصنف المرض العقدي والنقيلي فقط على أنه سلبي (N0/M0) أو إيجابي (N1/M1). تشمل السمات التنبؤية المحتملة الأخرى للورم الأولي غير المدرجة في تصنيف TNM النخر، وتأثر الظهارة البولية، والغزو الدقيق للأوعية الدموية، والسمات الجزيئية. تتوفر مراجعة لهذه السمات التشخيصية وغيرها من السمات التشخيصية لسرطان الخلايا الكلوية.[٥٢]

٦-علاج سرطان الخلايا الكلوية الموضعي:

ساهم الاستخدام المتزايد للتصوير المقطعي في الكشف المبكر عن سرطان الخلايا الكلوية في كثير من الحالات. يتم اكتشاف ما بين ٥٠% و٧٠% من حالات سرطان الخلايا الكلوية عرضيًا، وتكون غالبيتها "أورامًا كلوية صغيرة" (SRM) أو أورامًا قشرية كلوية موضعية سريريًا يصل حجمها إلى ٤ سم. لقد تغيرت وجهات نظرنا حول علاج أورام الكلية السريرية من النوع T1 بشكل كبير خلال العشرين عامًا الماضية. في حين كان يُفترض سابقًا أن جميع هذه الآفات خبيثة وتُدار بشكل مكثف، فإننا نُدرك الآن التباين البيولوجي الهائل لهذه الآفات، (الشكل ٦٣.٤).[٥٣-٥٤-٥٥] وقد أنتج التحليل المُستمر للمزايا النسبية للتمريض المُسجل واستراتيجيات الإدارة الأخرى أدبيات ثرية على مدار السنوات القليلة الماضية.[٥٦]

أصدرت كل من الجمعية الأمريكية لجراحة المسالك البولية (AUA) والجمعية الأوروبية لجراحة المسالك البولية إرشادات لإدارة الكتل الكلوية الموضعية في السنوات الأخيرة، مما يوفر تحليلًا دقيقًا للدراسات المتاحة.[٥٧] لكل نهج مخاطر وفوائد مُصاحبة، ولا يوجد نهج واحد هو الأفضل على الإطلاق.

استئصال الكلية الجذري لسرطان الخلايا الكلوية:

يهدف العلاج الجراحي لسرطان الخلايا الكلوية إلى استئصال كامل الورم مع هامش جراحي مناسب. وقد مورس استئصال الكلية البسيط لعقود عديدة، ولكن استُبدل باستئصال الكلية الموضعي عندما أقر روبسون وزملاؤه (١٩٦٩) هذا الإجراء بأنه النهج "المعياري" لسرطان الخلايا الكلوية الموضعي. ويُمكن وصف استئصال الكلية الموضعي، كما يُمارس حاليًا، بأنه "استئصال الكلية الكلي"، لأنه غالبًا ما يغفل العديد من مكونات استئصال الكلية "الجذري" الأصلي، والذي كان يشمل دائمًا استئصال الكلية خارج اللفافة، واستئصال الغدة الكظرية، واستئصال العقد اللمفاوية الممتدة من ساق الحجاب الحاجز إلى التشعب الأبهر. لا يزال تشريح اللفافة يُمارس بشكل روتيني للأورام الأكبر حجمًا، حيث يمتد ≤ ٢٥% من هذه الأورام إلى الدهون المحيطة بالكلية.[٥٨]

لم يعد يُنصح بإزالة الغدة الكظرية من نفس الجانب، إلا إذا كان هناك اشتباه في غزو ورم مباشر للغدة أو ورم كظري مشبوه شعاعيًا أو سريريًا، نظرًا للميل المماثل لسرطان الخلايا الكلوية للانتقال إلى الغدة الكظرية من نفس الجانب أو المقابل.[٥٩]

وأخيرًا، ثبت أن استئصال العقد اللمفاوية الموسع لا يُجدي نفعًا للمرضى الذين يعانون من سرطان الخلايا الكلوية الموضعي سريريًا، ولا يزال مثيرًا للجدل بالنسبة لأولئك الذين يعانون من أمراض أكثر خطورة.[١٧]

لا يزال استئصال العقد اللمفاوية الموسع خيارًا مفضلًا للعديد من المرضى الذين يعانون من سرطان الخلايا الكلوية الموضعي، مثل أولئك الذين يعانون من أورام كبيرة جدًا (معظم أورام T2 السريرية) أو المجموعة الفرعية المحدودة نسبيًا من المرضى الذين يعانون من أورام T1 السريرية التي لا تستجيب لأساليب الحفاظ على الأنبوب الكلوي.[٦٠]

النهج الجراحي يعتمد على حجم الورم وموقعه، بالإضافة إلى طبيعة المريض/ة وتاريخه/تاريخها الطبي/الجراحي. في الحالات المتقدمة موضعياً و/أو تضخم الغدد اللمفاوية الضخم، يُستخدم عادةً نهج جراحي مفتوح باستخدام شق ممتد تحت الضلع، أو خط الوسط، أو شق صدري بطني.

تتيح الأساليب الجراحية قليلة التوغل الحالية تنفيذ جميع الخطوات الأساسية مع ما يرتبط بها من فوائد تتمثل في تقصير فترة النقاهة وانخفاض معدلات المراضة. تعد الجراحة بالمنظار الآن نهجًا مُفضلًا للأورام متوسطة إلى كبيرة الحجم (≥١٠ سم إلى ١٢ سم)، دون غزو الأعضاء المجاورة، مع تأثر وريدي محدود (أو معدوم)، مع تضخم عقد لمفاوية قابل للإدارة (أو معدوم). لذلك، يُعد النهج قليل التوغل مناسبًا لمعظم مرضى أورام الكلية، حتى أنه يشمل بعض المرضى الذين يعانون من سمات كان يُعتقد سابقًا أنها تستدعي إجراء جراحة مفتوحة. من ناحية أخرى، لم يعد استخدام RN شائعًا في أورام الكلية الصغيرة بسبب المخاوف المتعلقة بمرض الكلية المزمن (CKD)، ويجب إجراؤه فقط عند الضرورة في هذه الفئة من المرضى.

أظهرت العديد من الدراسات زيادة خطر الإصابة بمرض الكلية المزمن عند المتابعة الطولية بعد RN أفاد هوانغ وآخرون لأول مرة أن ٢٦% من المرضى الذين يعانون من كتلة كلوية صغيرة، وكلية مقابلة طبيعية، وكرياتينين مصل "طبيعي" كانوا يعانون مسبقًا من مرض الكلية المزمن من الدرجة الثالثة (معدل الترشيح الكبيبي المقدر [eGFR] <60 مل/دقيقة لكل ١.٧٣ متر مربع). بعد الجراحة، كان مرض الكلية المزمن من المرحلة ٣ب أو أعلى (معدل الترشيح الكبيبي المقدر <٤٥ مل/دقيقة لكل ١.٧٣ متر مربع) أكثر شيوعًا بعد RN مقارنةً بـ PN (٣٦% مقابل ٥%، p <0.001). لقد ثبت أن مرض الكلية المزمن يؤدي إلى زيادة معدلات الإصابة بأمراض القلب والأوعية الدموية والوفاة، مع تأثير أكبر نسبيًا مع ارتفاع مرحلة مرض الكلية المزمن (وانخفاض معدل الترشيح الكبيبي). على سبيل المثال، في دراسة سكانية شملت أكثر من مليون شخص، كانت معدلات الوفيات النسبية ١.٢، ١.٨، ٣.٢، و٥.٩ لمعدل الترشيح الكبيبي المقدر (مل/دقيقة لكل ١.٧٣ متر مربع) من ٤٥ إلى ٦٠، ٣٠ إلى ٤٥، ١٥ إلى ٣٠، و<١٥، على التوالي، حتى بعد ضبط ارتفاع ضغط الدم والسكري وعوامل التداخل المحتملة الأخرى.[٦١] إلى جانب التباين البيولوجي للكتل الكلوية الصغيرة، والتي لن يؤدي الكثير منها إلى تعريض حياة المريض للخطر، فإن العواقب السلبية المحتملة لـ RN على وظائف الكلية قد أبرزت أهمية مناهج الحفاظ على الأنبوب الكلوي.

استئصال جزئي للكلية لعلاج سرطان الخلايا الكلوية:

وُصفت جراحة الحفاظ على الكلية لعلاج أورام الكلية لأول مرة من قِبل تشيرني عام ١٨٩٠؛ ومع ذلك، حدّت معدلات الإصابة الكبيرة من استخدامها لنصف القرن التالي. أعاد فيرموتن (١٩٥٠) النظر في مفهوم الاستئصال الموضعي مع هامش من النسيج الحشوي الطبيعي للأورام الكلوية المغلفة والموجودة في محيطها. وقد شجعت الخبرة المكتسبة في جراحة الأوعية الدموية الكلوية لحالات أخرى، والتقدم المحرز في تصوير الكلية، والأعداد المتزايدة من الكتل الكلوية الصغيرة المكتشفة عرضيًا، والتقدير المتزايد للآثار الضارة لمرض الكلية المزمن، وإدخال تقنيات طفيفة التوغل، وتشجيع البقاء على قيد الحياة على المدى الطويل لدى المرضى الذين خضعوا لهذا النوع من العلاج خلال السنوات الخمسين الماضية، على استخدام جراحة الحفاظ على الكلية.[٦٢]

تتضمن جراحة الحفاظ على الكلية استئصالًا موضعيًا كاملًا للورم مع ترك أكبر قدر ممكن من النسيج الحشوي السليم في الكلية المصابة . تم وصفه في البداية للمرضى الذين لديهم مؤشر "مطلق" لإجراء جراحة الحفاظ على الكلية أو للمؤشر "الاختياري" لورم كلوي صغير في حالة وجود كلية طبيعية في الجانب المقابل، ويتم الآن النظر بقوة في PN عندما يكون الحفاظ على وظائف الكلية مهمًا بشكل محتمل. تشمل المؤشرات الشائعة الحالات التي تُشكل تهديدًا لوظائف الكلية في المستقبل، مثل ارتفاع ضغط الدم، وداء السكري، وأمراض الشرايين الطرفية أو التاجية، أو حصوات الكلية، والمرضى الذين يعانون من مرض الكلية المزمن الأساسي، أو كلية غير طبيعية في الجانب المقابل، أو أولئك الذين يعانون من سرطان الخلايا الكلوية متعدد البؤر أو العائلي. يُعتبر التنظير الكلوي ممكنًا بشكل عام للغالبية العظمى من الكتل الكلوية الموضعية التي يقل حجمها عن ٥ سم، وغالبًا للأورام التي يقل حجمها عن ٧ سم، من قبل ذوي الخبرة في جراحة الحفاظ على الكلية.[٦٣] وخاصةً بالنسبة لأولئك الذين لديهم مبرر قوي لجراحة الحفاظ على النفرون، يمكن إجراء التنظير الكلوي حتى للأورام التي تنتشر بعمق في هياكل الأوعية الدموية الكلوية أو مع وجود خثرة وريدية محدودة، ولكن من الواضح أن مثل هذه الإجراءات تحمل معدلات اعتلال أعلى في الفترة المحيطة بالجراحة. بلغ متوسط معدلات التكرار الموضعي بعد التنظير الكلوي للمؤشرات الحتمية من ٣% إلى ٥٪ أو أعلى في السلسلة التاريخية.[٦٤]يجب أن يكون قرار إجراء عملية تنظير الكلية في مثل هذه الظروف فرديًا، مع الموازنة بين المخاطر التقنية والأورامية المحتملة المتزايدة لمثل هذه العملية والعواقب الوظيفية الكلوية لعملية تنظير الكلية

يؤدي العلاج بالتغذية بالحقن (PN) بوضوح إلى تحسين النتائج الوظيفية، مقارنةً بالتغذية المُسجلة (RN)، حتى في الحالات المعقدة.[٦٥-٦٦] وقد أُفيد بأن العلاج التعويضي الكلوي المؤقت أو الدائم ضروري لدى أقل من ٥% من المرضى الذين يخضعون للتغذية بالحقن في كلية واحدة، ونادرًا ما يكون ضروريًا للمرضى الذين لديهم كلية في الجانب المقابل تعمل بشكل جيد.[١٠٦] في الواقع، ستتجنب الغالبية العظمى من المرضى الغسيل الكلوي الدائم، حتى بعد جراحات متعددة لأورام متعددة في كلتا الكليتين، طالما تم الحفاظ على ما لا يقل عن ٣٠% من الكلية المتبقية

التي تعمل بشكل جيد. وفي الحالات التي يُعتبر فيها العلاج بالتغذية بالحقن مستحيلًا، يكون العلاج بالتغذية بالحقن مع غسيل الكلية اللاحق ضروريًا في بعض الأحيان، ولكن العلاج قبل الجراحة باستخدام مثبط التيروزين كيناز هو نهج بديل أثبت نجاحه لدى بعض المرضى.[٦٧]

بالنسبة للمرضى الذين يعانون من كتل كلوية سريرية من النوع T1، تتراوح معدلات التكرار الموضعي بين ١% و٢% بعد العلاج بالتغذية بالحقن و غالبًا ما تقع هذه الأورام بعيدًا عن مكان الاستئصال الأولي. وتتحقق نسبة بقاء خالية من السرطان لدى أكثر من ٩٠% من المرضى [٦٥]

كما أن الكلية المقابلة معرضة لخطر الإصابة بالأمراض المتزامنة، والتي تحدث أيضًا لدى ١% إلى ٢% من المرضى، حتى مع استخدام وسائل التصوير الحديثة. وهذا يوفر مبررًا إضافيًا لتجنب استئصال الأنبوب الكلوي غير الضروري للأورام القابلة للجراحة مع الحفاظ على الأنبوب الكلوي. الهدف من الجراحة مع الحفاظ على الأنبوب الكلوي هو استئصال جميع الأورام ذات الهوامش الجراحية المجهرية السلبية؛ ويتم ذلك عادةً باستخدام حافة رقيقة من النسيج الحشوي الطبيعي، استنادًا إلى دراسات سابقة تشير إلى أن عرض الهامش غير مهم.

تُجري بعض المراكز الآن استئصالًا روتينيًا لأورام الكلية بنتائج أورام ممتازة، على الرغم من أن الحماس لاستخدام هذا النهج على نطاق أوسع قد خفت حدته بسبب ارتفاع معدل التكرار إلى حد ما بين مرضى سرطان الخلايا الكلوية (RCC) ذوي الهوامش الإيجابية، وميل بعض الأنواع الفرعية من سرطان الخلايا الكلوية إلى غزو الكبسولة الكاذبة الموجودة عادةً.

خلال العقد الماضي، أُحرز تقدم كبير في مجال التنظير الداخلي الأقل توغلًا، وهو الإجراء الأكثر شيوعًا حاليًا للأورام الكلوية الصغيرة. يُجرى التنظير الداخلي بالمنظار، بمساعدة الروبوت أو بدونه، وفقًا لنفس مبادئ التنظير الداخلي المفتوح. تبدو حالة الهامش والنتائج الأولية مع التنظير البطني والتنظير الداخلي المفتوح متكافئة في سلسلة من المرضى الذين تم اختيارهم بشكل مناسب لكل من هذه الطرق.[٦٣]

على الرغم من أن الخبرة المبكرة والمتوسطة مع التنظير البطني للتنظير الداخلي أشارت إلى زيادة في المضاعفات البولية مقارنةً بالتنظير الداخلي المفتوح،إلا أن الخبرة اللاحقة مع التنظير البطني الخالص والاستخدام الأكثر شيوعًا للتنظير الداخلي الروبوتي قد قللت بشكل كبير من معدلات الإصابة بالأمراض أثناء الجراحة.[٦٨]

يظل تعقيد الورم مؤشرًا رئيسيًا للمضاعفات أثناء الجراحة وبعدها، بغض النظر عن النهج الجراحي، ويجب النظر في إجراء عملية جراحية مفتوحة في المواقف الصعبة بشكل خاص.

برزت تقنيات الاستئصال الحراري لسرطان الخلايا الكلوية، بما في ذلك جراحة الكلية بالتبريد والاستئصال بالترددات الراديوية (RFA)، كعلاجات بديلة للحفاظ على الكلية لدى المرضى الذين يعانون من أورام كلوية صغيرة (<٣ سم). ويمكن تطبيق كلا العلاجين عن طريق الجلد أو بالتنظير البطني، مما يوفر إمكانية تقليل معدلات الإصابة والتعافي بشكل أسرع مقارنةً بالطرق الاستئصالية. وبشكل عام، لم تُثبت فعالية الاستئصال الحراري على المدى الطويل بشكل جيد مقارنةً بالاستئصال الجراحي، وتشير البيانات الحالية إلى أن معدلات الانتكاس الموضعي أعلى إلى حد ما من تلك المُبلغ عنها مع الطرق الاستئصالية.[٥٤] ومن المخاوف الأخرى عدم وجود معلومات نسيجية ومرضية دقيقة يتم الحصول عليها بهذه الطرق، نظرًا لأن الآفة المعالجة تُترك في مكانها. المرشحون المثاليون لجراحة التبريد الكلوي هم المرضى المتقدمون في السن و/أو المصابون بأمراض مصاحبة خطيرة والذين يفضلون النهج الاستباقي (بدلاً من المراقبة)، لكنهم ليسوا المرشحين الأمثل للجراحة التقليدية، والمرضى الذين يعانون من انتكاس موضعي بعد جراحة سابقة للحفاظ على الكلية، والمرضى المصابين بسرطان الخلية الكلوية الوراثي الذين يعانون من آفات متعددة البؤر قد يكون من الصعب إجراء عمليات جراحية متعددة فيها.[٥٤]

يجب أيضًا مراعاة تفضيل المريض، حيث قد يختار بعض المرضى الذين لا تنطبق عليهم هذه المعايير جراحة التبريد الكلوي بعد استشارة متوازنة حول الوضع الحالي لهذه الوسائل.[٦٩] يُعد حجم الورم عاملاً مهمًا في اختيار المريض، لأن التقنية الحالية لا تسمح بعلاج موثوق للآفات التي يزيد حجمها عن ٤ سم، ويبدو أن معدلات النجاح تكون أعلى للأورام التي يتراوح حجمها بين ٢.٥ سم و٣ سم.[٧٠]

تشير الخبرة السريرية ومتابعة المرضى بعد جراحة التبريد الكلوي إلى نجاح السيطرة الموضعية في حوالي ٩٠% من المرضى، على الرغم من أن العديد من الدراسات توفر متابعة محدودة، وغالبًا ما تكون غير مكتملة. قد يكون تشخيص الانتكاس الموضعي بعد جراحة استئصال الورم (TA) أمرًا صعبًا، نظرًا لصعوبة تمييز التليف المتطور داخل سرير الورم عن السرطان المتبقي. بشكل عام، يُعتبر التعزيز المركزي أو العقدي داخل سرير الورم، مع المتابعة المطولة، تشخيصًا للانتكاس الموضعي، وقد دعمت التجربة السريرية مع الاستئصال بالتبريد هذا حتى الآن.[٧١] تشمل النتائج الأخرى التي تشير إلى الانتكاس الموضعي: عدم تراجع الآفة المعالجة بمرور الوقت، أو زيادة تدريجية في حجم الورم المُستأصل، أو ظهور عقد جديدة في المنطقة المعالجة أو حولها، أو آفات تابعة أو في موقع المنفذ.[١٤٣] في حال العثور على هذه السمات، ينبغي النظر في إجراء خزعة وإمكانية إعادة العلاج. تتضمن إرشادات الجمعية الأمريكية للأورام (AUA) للمراقبة بعد استئصال الكلية (TA) إجراء مسح مقطعي (تصوير مقطعي محوسب أو تصوير بالرنين المغناطيسي) مع أو بدون تباين وريدي بعد ٣ و٦ أشهر من العلاج الاستئصالي، وسنويًا مع تصوير الصدر بالأشعة السينية لمدة ٥ سنوات بعد ذلك.[٧٢]

توفر البيانات الأكثر حداثة من عدد محدود من الدراسات الآن نتائج مشجعة للأورام الأصغر حجمًا، وخاصة تلك التي يقل حجمها عن ٣ سم، إلا أن التجربة التراكمية لا تزال تشير إلى أن السيطرة الموضعية بعد العلاج الاستئصالي بالتبريد لا تزال دون المستوى الأمثل عند مقارنتها بالاستئصال الجراحي. تراوحت معدلات الانتكاس الموضعي لمدة ٥ سنوات في سلسلتين بين ٨% و٩%، وهي أعلى بكثير من نسبة ١% إلى ٢% التي تم الإبلاغ عنها باستمرار مع الاستئصال الجراحي للكتل الكلوية الصغيرة المماثلة.

وتتعلق المخاوف الأخرى المتعلقة باستئصال الكلية (TA) بالإنقاذ الجراحي واحتمالية حدوث أمراض. يمكن إنقاذ معظم الانتكاسات الموضعية عن طريق الاستئصال المتكرر، ولكن بعض المرضى الذين يعانون من مرض متقدم قد يحتاجون في النهاية إلى الاستئصال الجراحي. أظهر نجوين وزملاؤه (٢٠٠٨ب) أن منهجيات PN والأساليب الأقل توغلاً تُستبعد أحيانًا في هذه الحالة بسبب التفاعل التليفي الواسع النطاق الناتج عن TA وكما هو متوقع، فإن معدل فشل العلاج أو حدوث مضاعفات بعد TA يرتبط بحجم الورم وتعقيده.

وكانت تجربة العلاج بالترددات الراديوية أكثر تباينًا، ويرتبط ذلك على الأرجح بخبرة الجراح، وتوافر منصات مختلفة للإجراء، وعدم القدرة على مراقبة تقدم العلاج.

وتُقدر نسبة السيطرة الموضعية بعد RFA بنسبة ٨٠% إلى ٩٠%، على الرغم من أن تعريفات التكرار الموضعي في الأدبيات كانت غير متسقة.[٥٣-٥٤]

على الرغم من أن فقدان التعزيز في التصوير المقطعي داخل الآفة قد تم قبوله عمومًا كمؤشر على النجاح، فقد تم الكشف عن خلايا سرطانية قابلة للحياة في خزعة سرير الورم حتى في غياب التعزيز في التصوير بالرنين المغناطيسي بعد ٦ أشهر من العلاج.[٧١]

مسألة احتمال لا تزال نتائج التصوير السلبية والإيجابية الكاذبة بعد TA مصدر قلق، وقد دعت لجنة إرشادات AUA مؤخرًا إلى تعريفات أكثر صرامة للتحكم المحلي بعد TA[٧٢]

تستمر تقنية RFA في التحسن، حيث تُبلغ معظم سلاسل العلاج الحديثة عن معدلات منخفضة نسبيًا للتكرار الموضعي. يحتاج بعض المرضى إلى علاجات متكررة لتحقيق السيطرة الموضعية، وهو أمر نادر الحدوث مع الاستئصال بالتبريد، ونادرًا ما يكون مطلوبًا مع العلاجات الجراحية التقليدية لسرطان الخلايا الكلوية الموضعي. وقد وثّقت سلسلة حديثة السيطرة الموضعية لدى ٩١% من ١٧٩ مريضًا مصابين بسرطان الخلايا الكلوية الموضعي بعد خزعة، وذلك بمتوسط متابعة ٢٧ شهرًا.

وتُبلغ بعض سلاسل RFA عن نتائج أكثر تشجيعًا، خاصةً للأورام التي يقل قطرها عن ٣ سم، بينما أبلغت سلاسل أخرى عن معدلات تكرار موضعي لمدة ٥ سنوات تصل إلى ٣٩%.

تُعد مضاعفات الاستئصال غير شائعة، ولكنها شملت الفشل الكلوي الحاد، وتضيق الوصلة الحالبية الحوضية، والتهاب البنكرياس الناخر، واعتلال الجذور العصبية القطني. لذلك، يُعدّ الاختيار الدقيق والحكيم للمرضى أمرًا ضروريًا. تُعدّ المقارنات المباشرة بين الاستئصال بالتبريد والاستئصال بالترددات الراديوية أمرًا لا مفر منه، ولكنها ربما تكون غير عادلة نظرًا لأن الاستئصال بالترددات الراديوية لا يزال في مرحلة مبكرة من تطويره، وتشير التقارير الأخيرة إلى نتائج واعدة.[٧٠]

كما أن تقنيات جديدة أخرى، مثل الموجات فوق الصوتية المركزة عالية الكثافة، والعلاجات الجراحية الإشعاعية الموجهة بالصور بدون إطار (CyberKnife)، قيد التطوير، وقد تسمح بعلاج أورام الكلية الصغيرة خارج الجسم في المستقبل. ومع ذلك، فإن قتل الخلايا بهذه الطرق ليس موثوقًا به بدرجة كافية في الوقت الحالي، ولا يزال ينبغي اعتبارها قيد التطوير.

المراقبة النشطة لسرطان الخلايا الكلوية الموضعي سريريًا

يُعد مفهوم الإفراط في التشخيص والعلاج المفرط لسرطانات الكلية مفهومًا جديدًا نسبيًا. تُشكل المخاطر والعواقب المرتبطة بالعلاج غير الضروري لسرطان الخلايا الكلوية منخفض الخطورة ضررًا غير مقصود، وإن كان غير مُقدَّر، يرتبط بالكشف العرضي عن هذه الأورام. في حين أن الكشف المبكر يُؤدي إلى "الشفاء"، إلا أن تحيزات المهلة الزمنية في سلسلة العمليات الجراحية المُبلَّغ عنها، والإدراك المتزايد بأن بعض أورام الكلية الموضعية تُظهر تاريخًا طبيعيًا خاملًا، قد شكّلت تحديًا لنمط ممارسة "اكتشفه، ثم استأصله". مع ظهور البيانات، يظل العلاج بالخلايا الجذعية خيارًا علاجيًا منطقيًا، لا سيما لدى كبار السن أو المرضى، حيث قد تتجاوز المخاطر الصحية أو الجراحية أو الوظيفية الكلوية المتنافسة المخاطر البيولوجية للورم.

ويظل تحديد موضوعية ومقارنة مخاطر العلاج (الاستئصال/الاستئصال الجزئي) مع العلاج بالخلايا الجذعية أمرًا صعبًا، حيث إن البيانات التي تستند إليها نماذج المخاطر المتنافسة لا تزال إلى حد كبير ذات أثر رجعي وغير مكتملة.٢٨ ومع ذلك، فقد ظهرت بيانات تشير إلى أن الكتل الكلوية الصغيرة الموضعية بالأشعة السينية، ومعظمها سرطان خلايا كلوية[٧٣] تُظهر نموًا خطيًا/حجميًا بطيئًا (٠.٣ سم/سنة في المتوسط) مع احتمالية نقائل منخفضة (١.١% إلى ١.٤%) خلال أول ٢٤ إلى ٣٦ شهرًا بعد التشخيص.

وعلاوة على ذلك، يبدو أن خطر النقائل لدى المرضى الذين يعانون من أورام كلوية صغيرة موضعية عند التشخيص مرتبط بحجم الورم الأولي، وربما الأهم من ذلك، حركية النمو. من الآفة.[٧٤]

ومن المثير للاهتمام أن ما يصل إلى ٢٠% إلى ٣٠% من أورام الكلية الصغيرة لا تُظهر أي نمو شعاعي خلال الـ ٢٤ شهرًا الأولى بعد التشخيص.٥٥ بالنظر إلى هذه البيانات، فإن ممارسة العلاج بالخلايا الجذعية مع التدخل المتأخر المستند إلى تقييم موضوعي للمخاطر لدى كبار السن، والضعفاء، و/أو ذوي المعرفة الجيدة آخذة في الظهور.

وتُعد هذه الممارسة مخاطرة محسوبة يقبلها المريض ويديرها الطبيب. وستواصل الخزعة الجلدية والعلامات البيولوجية والوراثية الناشئة تحسين عملية اتخاذ القرار. في غضون ذلك، لا تزال العلاج بالخلايا الجذعية خياراً عملياً للمرضى ذوي الحماس العالي والأطباء ذوي المشاركة العالية.

متابعة سرطان الخلايا الكلوية الموضعي

تركز متابعة المصابين من السرطان بشكل عام على الكشف المبكر عن تكرار الإصابة بالسرطان. ومع التشخيص المبكر للعديد من أنواع السرطان وطول العمر بعد التشخيص والعلاج، يبقى عدد متزايد من الناجين تحت رعاية أخصائي السرطان وأطباء الرعاية الأولية. أدت الاختلافات الواسعة في الممارسات الموصى بها إلى وضع إرشادات من قِبل منظمات مختلفة. أصدرت الجمعية الأمريكية لأورام السرطان (AUA) إرشادات لمتابعة حالات سرطان الخلايا الكلوية الموضعي سريريًا في عام ٢٠١٣، تعكس نهجًا متسقًا يأخذ في الاعتبار أيضًا تباين فئة الناجين من السرطان [٧٢]

يجب أن يدرك الأطباء السريريون أنه عند إدارة الناجين من السرطان البالغين، فإنهم لا يبحثون فقط عن تكرار الإصابة بسرطان الخلايا الكلوية، بل يراقبون أيضًا الأورام الخبيثة الثانوية وآثار علاج السرطان، وتطبيق العلاجات لمنع تكرار الإصابة أو ظهور أورام جديدة، وفهم عواقب السرطان وآثاره العلاجية، وتنسيق الرعاية الشاملة بين أخصائي السرطان وطبيب الرعاية الأولية لتلبية احتياجات كل فرد.

٧-علاج سرطان الخلايا الكلوية المتقدم موضعيًا:

جراحة خثرة الورم في الوريد الأجوف السفلي

تتميز أورام الكلية بقدرتها على تكوين خثرات ورمية يمكن أن تنتشر من الوريد الكلوي المجاور إلى الوريد الأجوف السفلي، وتمتد حتى الأذين الأيمن للمريض. يُصاب ما يقارب ٤% إلى ١٠% من المرضى الذين يعانون من كتل

كلوية بخثرة ورمية مصاحبة. يُصنف مستوى خثرة الورم إلى المستوى ٠ (خثرة تقتصر على الوريد الكلوي)، والمستوى الأول (خثرة تمتد إلى الوريد الأجوف السفلي على بُعد ≤٢ سم فوق الوريد الكلوي)، والمستوى الثاني (خثرة تمتد إلى الوريد الأجوف السفلي على بُعد أكثر من ٢ سم فوق الوريد الكلوي، ولكن أسفل الأوردة الكبدية)، والمستوى الثالث (خثرة تمتد إلى الوريد الأجوف السفلي إلى مستوى الأوردة الكبدية أو أعلى منه، ولكنها لا تزال أسفل الحجاب الحاجز)، والمستوى الرابع (خثرة تمتد إلى الوريد الأجوف السفلي وفوق مستوى الحجاب الحاجز) . يجب الاشتباه في وجود خثرة ورمية لدى المرضى المصابين بورم كلوي والذين يعانون أيضًا من وذمة حديثة في الأطراف السفلية، أو دوالي خصية معزولة في الجانب الأيمن، أو دوالي خصية لا تتراجع عند الاستلقاء، أو توسع أوردة البطن السطحية، أو بيلة بروتينية، أو انسداد رئوي، أو كتلة في الأذين الأيمن، أو خلل في وظائف الكلية المصابة.

تتراوح نسبة البقاء على قيد الحياة لمدة خمس سنوات لمرضى سرطان الخلايا الكلوية (RCC) مع امتداد وريدي بين ٤٥% و٧٠%، ويمكن أن يكون العلاج الجراحي، سواءً باستئصال الخثرة الوريدية أو الوريد الأجوف السفلي، علاجًا شافيًا. ومن المثير للاهتمام أن العديد من المرضى الذين يعانون من امتداد الوريد الأجوف السفلي سيظهرون دون وجود أي ورم خبيث.

وقد كانت الأهمية التنبؤية لمستوى خثرة الوريد الأجوف السفلي مثيرة للجدل. تشير معظم الدراسات إلى أن معدل حدوث تطور موضعي أو جهازي أعلى لدى المرضى المصابين بجلطة وريدي وريدي من المستوى الثالث والرابع، مما قد يفسر انخفاض معدلات البقاء على قيد الحياة المبلغ عنها في هذه المجموعة الفرعية في بعض السلاسل.

يكون لعوامل أخرى، مثل الإصابة العقدية أو النقيلية ودرجة الورم، تأثير أكبر على معدل البقاء على قيد الحياة بشكل عام.[٧٥]

وعلى الرغم من هذا الجدل، يمكن علاج المرضى المصابين بأي مستوى من الجلطة الورمية بالاستئصال الجراحي، حتى المستوى الرابع، في حالة عدم وجود نقائل أو أعراض جانبية أخرى[٧٦]

أعادت سلاسل أحدث تقييم المتغيرات السريرية التنبؤية بمعدل البقاء على قيد الحياة بعد الجراحة للمرضى المصابين بجلطات الورم. في سلسلة مؤسسية واحدة شملت ٩٩ مريضًا، بلغ متوسط البقاء على قيد الحياة للمرضى المصابين بجلطات ورمية من المستوى الأول/الثاني ٦.٦ سنوات، مقارنةً بـ ١.٤ سنة للمرضى المصابين بجلطات ورمية من المستوى الثالث/الرابع. وقد دلّ ارتفاع مستوى جلطات الورم ([III/IV مقابل I/II]، نسبة الخطر 1.84 = [HR]، فاصل الثقة ٩٥% 1.03 = [CI] إلى ٣.٣٠، قيمة 0.041 = P) ووجود مرض نقائلي وقت الجراحة (= HR 2.97، فاصل الثقة ٩٥% = ١.٦٥ إلى ٥.٣٦، قيمة 0.001> P) على بقاء كلي أسوأ عند التحليل متعدد المتغيرات.

وقد درس باحثون آخرون تأثير علم الأنسجة الورمية على النتائج السريرية والمرضية لدى المرضى المصابين بامتداد الورم الوريدي. وجد باحثون في عيادة مايو أن المرضى الذين يعانون من نسيج خلوي غير واضح يعانون من حجم ورم أكبر بكثير، ومعدل إصابة أعلى بأمراض العقد الليمفاوية، ودرجة نووية أعلى، وتمايز ساركومي أكثر تواتراً.[٧٧]

ونتيجة لهذه المتغيرات السريرية والمرضية، كان لدى هؤلاء المرضى معدل بقاء على قيد الحياة لمدة ٥ سنوات من السرطان أسوأ بكثير مقارنةً بالمرضى الذين يعانون من نسيج خلوي واضح .(p = 0.03) وبالمثل، قامت دراسة استعادية دولية حديثة متعددة المؤسسات بتحليل دور نسيج الورم في البقاء على قيد الحياة لدى المرضى الذين يخضعون لاستئصال الخثرة الوريدية الوريدية والجوفية. في هذه السلسلة التي شملت ١٧٧٤ مريضًا، بلغ معدل البقاء على قيد الحياة لمدة ٥ سنوات من السرطان ٥٣.٤%.

وفي التحليل متعدد المتغيرات لهذه السلسلة، كانت الأنسجة الحليمية (معدل الخطورة = ١.٦٢، فاصل ثقة ٩٥% = ١.٠١ إلى ٢.٦١، قيمة P <0.05)، وغزو الدهون (معدل الخطورة = ١.٤٩، فاصل ثقة ٩٥% = ١.١٠ إلى ٢.٠٣، قيمة P <0.01)، ومستوى الخثرة (قيمة P <0.01) جميعها مؤشرات مستقلة لضعف معدل البقاء على قيد الحياة من السرطان.

على عكس سلسلة مايو، عندما اقتصر الباحثون على مرضى N0M0 فقط، كان مستوى الخثرة والأنسجة الحليمية لا يزالان مرتبطين بشكل كبير بانخفاض معدل البقاء على قيد الحياة من السرطان.[٧٧]

تظل الجراحة جزءًا لا يتجزأ من نموذج العلاج لمرضى الأورام امتداد وريدي بسبب عواقب هذا الاضطراب الوعائي. تُصمم الأساليب والتقنيات الجراحية لعلاج هذه الأورام الصعبة بما يتناسب مع مستوى خثرة الوريد الأجوف السفلي، ولكنها تبدأ عادةً بتحريك الكلية بعناية وربط إمداد الدم الشرياني مبكرًا.[٧٨]

مع تزايد مستوى خثرة الورم، يلزم استخدام تقنيات جراحية أكثر تقدمًا للسيطرة على الأوعية الدموية واستئصال الورم تمامًا، بما في ذلك مجازة الوريد الأجوف السفلي ومجازة القلب والرئة، مع احتمال توقف الدورة الدموية بسبب انخفاض حرارة الجسم في بعض الحالات. وتحديدًا بالنسبة للخثرات من المستوى الثالث والرابع، بالنسبة لجلطات المستويين الثالث والرابع تحديدًا، غالبًا ما يتطلب الأمر فريقًا جراحيًا متعدد التخصصات لإجراء مناورات جراحية متقدمة، بما في ذلك جراح كبد للمساعدة في تحريك الكبد وكشف الوريد الأجوف السفلي داخل الكبد، وجراح أوعية دموية و/أو جراح قلب إذا لزم الأمر.

على الرغم من القدرة الجراحية على استئصال هذه الجلطات الورمية، فقد أُبلغ عن معدلات وفيات ما حول الجراحة المرتبطة باستئصال خثرة الوريد الأجوف السفلي والرئة السفلية تتراوح بين ٥% و ١٠% في بعض الحالات، وذلك حسب الأمراض المصاحبة للمريض وخصائص الورم.[٧٥]

على الرغم من أن الجراحة قد تكون ذات دور تلطيفي لدى بعض المرضى المصابين بالنقائل والذين يعانون من إعاقة شديدة بسبب الوذمة المستعصية، والاستسقاء، وخلل وظائف القلب، أو الأعراض الموضعية المصاحبة مثل آلام البطن ووجود دم في البول، إلا أن معظم هؤلاء المرضى لن يستفيدوا بسبب خطر الإصابة بالأمراض أثناء الجراحة وقصر العمر المتوقع.[٧٩]

استئصال العقد اللمفاوية

لا تزال الحاجة إلى استئصال العقد اللمفاوية بشكل شامل لدى المرضى الخاضعين لاستئصال العقد اللمفاوية المرخص موضع جدل. على الرغم من أن دراسات سابقة متعددة أظهرت فائدة في البقاء على قيد الحياة مع تشريح العقد اللمفاوية الذي أُجري وقت استئصال الكلية[٨٠-٨١] إلا أن تجربة عشوائية حديثة لم تُظهر أي فائدة تُذكر.[٨٢-٨٣]

على الرغم من أن هذه التجربة تُمثل دليلاً من المستوى الأول، إلا أن تعميمها محدود نظرًا لشمولها العديد من المرضى المعرضين لخطر منخفض للإصابة بنقائل عقدية (٨١% من المرضى مصابون بأورام من الدرجة الأولى أو الثانية، و٧٢% مصابون بأمراض محصورة في الأعضاء).[٨٣]

علاوة على ذلك، في المجموعة بأكملها، وُجدت نقائل العقد اللمفاوية لدى ٤% فقط من المرضى الذين خضعوا لتشريح كامل للعقد اللمفاوية.[٨٣]

بناءً على هذه التجربة، لا يمكن دعم حجة مقنعة لتشريح العقد اللمفاوية لدى المرضى المصابين بسرطان الخلايا الكلوية الموضعي سريريًا. الدراسة التي أجراها بلوت وزملاؤه (١٦٤) كانت الأكثر تأثيرًا، حيث أوضحت السمات المرضية المرتبطة بزيادة خطر الإصابة بالنقائل العقدية: درجة الورم (الدرجة ٣ أو ٤)، ووجود مكون ساركومي، وحجم الورم ≤ ١٠ سم، ومرحلة الورم pT3 أو pT4، ونخر الورم النسيجي. بناءً على هذه الدراسة والتقييم المستقبلي اللاحق لهذا النهج، ينبغي النظر في إجراء تشريح شامل للعقد الليمفاوية للمرضى الذين يعانون من عاملين أو أكثر من عوامل الخطر هذه، بما في ذلك منطقة هيلا الكلوية من نفس الجانب، والأوعية الدموية الكبيرة من نفس الجانب، ومنطقة ما بين الأبهر و الأجوف. يجب أن يمتد هذا التشريح من ساق الحجاب الحاجز إلى الشريان الحرقفي المشترك. في دراسة استعادية، كان لدى ٤٥% من المرضى عقد ليمفاوية إيجابية خارج منطقة هيلارية الكلوية، مما استلزم استخدام نموذج أوسع.[٨١]

وأخيرًا، قامت دراسة استعادية نُشرت مؤخرًا على ١٩٨٣ مريضًا عولجوا من سرطان الخلايا الكلوية بتقييم العوامل التي تتبئ بغزو العقد الليمفاوية و/أو تطورها.

في هذه الدراسة، بلغ معدل الانتشار الإجمالي لغزو العقد الليمفاوية ٦.١%، وكانت العوامل السريرية التي تتبئ بشكل مستقل بإصابة العقد الليمفاوية هي مرحلة الورم (T3–T4)، والحالة السريرية للعقد، ووجود مرض نقيلي، وحجم الورم كمتغير مستمر. وباستخدام هذه المتغيرات، أنشأ المؤلفون مخططًا بيانيًا يحسب احتمالية إصابة المريض بمرض العقد الليمفاوية وقت استئصال الكلية أو أثناء متابعة المرض.

ويبدو من العدل أن نستنتج أن تشريح العقدة الليمفاوية ليس ضروريًا بشكل روتيني للمرض المحصور في الأعضاء؛ ومع ذلك، يبدو أن وجود العديد من السمات المرضية الضارة (مثل حجم الورم الكبير، والمرض المتقدم محليًا، وما إلى ذلك) يفضل إجراء تشريح العقدة الليمفاوية على نطاق أوسع من مجرد منطقة الفرج.

٨- العلاج المساعد لسرطان الخلايا الكلوية النقيلي:

على الرغم من إمكانية اعتبار نسبة كبيرة من المرضى قد شُفوا أو في حالة هدأة بعد العلاج الجراحي لسرطان الخلايا الكلوية غير النقيلي، إلا أنه يتم اكتشاف نقائل بعيدة لدى ٢٠% إلى ٣٥% من المرضى، بينما يُكتشف انتكاس موضعي لدى ٢% إلى ٥% منهم.

يكون المرضى المصابون بسرطان الخلايا الكلوية المتقدم موضعيًا وغيره من السمات عالية الخطورة أكثر عرضة لخطر الانتكاس، ويمكن استخدام أدوات تنبؤية مختلفة لتقديم تقدير فردي. على الرغم من الاحتمالية الكبيرة للانتكاس لدى المرضى ذوي السمات منخفضة الخطورة، لم يُثبت أي علاج فائدة في العلاج المساعد. وقد قيّمت التجارب السابقة العلاج الهرموني، والعلاج الإشعاعي، والعلاج المناعي، ولقاحات الأورام، وكانت جميعها نتائج سلبية في الغالب. بناءً على النشاط المضاد للأورام الملحوظ للعلاجات الجزيئية المستهدفة في حالات سرطان الخلايا الكلوية المتقدم، أكمل عدد من التجارب العشوائية التي تُقيّم قدرة هذه العوامل على منع النقائل ، ويمكن توقع نتائج هذه التجارب في وقت مبكر من عام ٢٠١٥ .

الإدارة الجراحية لسرطان الخلايا الكلوية المتقدم أو النقيلي: استئصال الكلية بالاستئصال الخلوي(cytoreductive nephrectomy)

يُصاب ما يقرب من ٣٠% إلى ٤٠% من المرضى بسرطان الخلايا الكلوية النقيلي أو المتقدم. بالنسبة لهؤلاء المرضى، أدى العلاج متعدد الوسائط، الذي يشمل الجراحة، إلى تحسين معدلات البقاء على قيد الحياة دون تطور (PFS) والبقاء الكلي. تُدرج إرشادات الشبكة الوطنية الشاملة للسرطان لسرطان الخلية الكلوية استئصال الكلية

المُختزل (CN) , والذي يشمل استئصال الكلية المصابة بالسرطان المنتشر بغرض تقليل الكتلة الورمية و تحسين الاستجابة للعلاج أو تخفيف الأعراض مع أو بدون استئصال النقائل قبل العلاج الجهازي كخيار علاجي أساسي لمرضى سرطان الخلايا الكلوية في المرحلة الرابعة.[٨٤] وتأتي البيانات الداعمة لهذه التوصية من ثلاث تجارب عشوائية تُظهر فائدة في البقاء على قيد الحياة للمرضى الذين تلقوا علاجًا مناعيًا جهازيًا باستخدام الإنترفيرون (IFN)–ألفا بعد الاستئصال الجراحي للورم الأولي[٨٥-٨٦]. وجد فلانيجان وآخرون.[٨٥] أن متوسط البقاء على قيد الحياة لـ ١٢٠ مريضًا خضعوا للجراحة، متبوعًا بالإنترفيرون–ألفا، بلغ ١١.١ شهرًا، مقارنةً بـ ٨.١ شهرًا لـ ١٢١ مريضًا خضعوا للإنترفيرون–ألفا وحده (p = 0.05). وبالمثل، وجد ميكيش وآخرون [٨٦] أن مدة تطور المرض (٥ أشهر مقابل ٣ أشهر) ومتوسط مدة البقاء على قيد الحياة كانا أفضل لدى المرضى الذين خضعوا لعملية جراحية مع الإنترفيرون ألفا، مقارنةً بالمرضى الذين خضعوا لعملية جراحية مع الإنترفيرون ألفا وحده. أدى دمج بيانات البقاء على قيد الحياة من جميع هذه التجارب إلى متوسط بقاء على قيد الحياة قدره ١٣.٦ شهرًا مقابل ٧.٨ شهرًا للمرضى الذين خضعوا لعملية جراحية مع الإنترفيرون ألفا، مقارنةً بمن خضعوا لعملية جراحية مع الإنترفيرون ألفا وحده. وقد أكدت البيانات الأحدث التي تتناول الاستخدام الحالي للعلاجات الموجهة كعلاج جهازي من الخط الأول لمرضى سرطان الخلايا الكلوية النقيلي، ميزة البقاء على قيد الحياة المرتبطة بسرطان الخلايا الكلوية النقيلي. في إحدى الدراسات الاسترجاعية، كان لدى المرضى (ن = ٢٠١) الذين خضعوا لعملية زرع نخاع عظمي ميزة بقاء مستقلة ذات دلالة إحصائية مقارنةً بالمرضى (ن = ١١٣) الذين لم يخضعوا لها (معدل الخطورة = ٠.٦٨؛ فاصل الثقة ٩٥% = ٠.٤٦ إلى ٠.٩٩، قيمة P = 0.04).[١٨٦] وكانت ميزة البقاء هذه موجودة حتى عند تعديل عوامل الخطر السلبية المعاصرة (مثل حالة الأداء، والوقت من التشخيص إلى بدء العلاج، وفقر الدم، وفرط كالسيوم الدم، وكثرة العدلات، وكثرة الصفيحات الدموية). [٨٨]وعلى الرغم من هذه النتائج الواعدة، فقد أظهرت دراسات أخرى أن العلاج بالخلايا الجذعية قد لا يمنح ميزة البقاء على قيد الحياة لدى المرضى الذين يعانون من نسيج خلوي غير واضح، وخاصةً أولئك الذين يعانون من سمات ساركومية. ولحسن الحظ، تُجرى حاليًا دراسة استباقية لتقييم فائدة الجراحة مع السونيتينيب مقارنةً بالسونيتينيب وحده لدى مرضى سرطان الخلايا الكلوية النقيلي.

على الرغم من أن استخدام تقنيات التنظير البطني/الجراحة الأقل توغلًا لدى المرضى الذين يعانون من مرض متقدم يمكن أن يوفر طريقة أقل توغلًا وأقل إمراضًا لتقليل الخلايا كتحضير لإعطاء العلاجات الجهازية، إلا أن العلاج بالخلايا الجذعية لا يزال غير خالٍ من المخاطر، ويجب مراعاة تقييم المخاطر الجراحية قبل الجراحة. وفقًا لتقارير سابقة، فإن المرضى الأكثر احتمالًا للاستفادة من العلاج الكيميائي هم المرضى الذين يعانون من مرض نقائل في الرئة فقط، ولديهم سمات تشخيصية جيدة وفقًا لمعايير موتزر (أو غيرها)، وحالة أداء جيدة. على العكس من ذلك، تشمل مؤشرات البقاء على قيد الحياة القصيرة لمرضى سرطان الخلايا الكلوية المتقدم ارتفاع مستوى لاكتات ديهيدروجيناز في المصل (LDH؛ >١.٥ مرة الحد الأعلى من المعدل الطبيعي)، ومستوى الهيموغلوبين <الحد

الأدنى من المعدل الطبيعي، ومستوى الكالسيوم المصحح في المصل <١٠ ملغ/ديسيلتر، وفترة زمنية أقل من عام واحد من التشخيص الأصلي إلى بدء العلاج الجهازي، ودرجة أداء كارنوفسكي ≥٧٠، وموقعين أو أكثر من نقائل الأعضاء.[٨٩]

ومع ذلك، فإن التحدي المرتبط بمعايير المخاطر هذه هو أنها تأخذ في الاعتبار في الغالب المخاطر المرتبطة بالمرض ولا تأخذ في الاعتبار المخاطر المحيطة بالجراحة التي قد يتعرض لها المريض، والتي ليست ضئيلة الأهمية. على سبيل المثال، حدد عبد الله وآخرون ١٧,٦٨٨ مريضًا ضمن قاعدة بيانات مرضى فلوريدا الداخليين الذين خضعوا لاستئصال الكلية بين عامي ١٩٩٩ و٢٠٠٨. وحددوا ١,٠٦٣ مريضًا (٦%) خضعوا لجراحة استئصال الكلية، ووجدوا أن هؤلاء المرضى كانوا أكثر عرضة لطول مدة إقامتهم في المستشفى (٨.٤ يومًا مقابل ٥.٧ يومًا، قيمة P <0.001)، ولإجراء جراحي ثانوي (٢٨.٣% مقابل ١٠%، قيمة P <0.001)، ولمعدل وفيات داخل المستشفى (٢.٤% مقابل ٠.٩%، قيمة P <0.001)، ولمضاعفات ما بعد الجراحة (٢٦.٥% مقابل ١٨.٩%، قيمة P <0.001).

في هذا التقرير، كان التقدم في السن مؤشرًا على زيادة معدل الوفيات داخل المستشفى والمضاعفات لدى المرضى الذين خضعوا لجراحة استئصال الكلية. أجرى ترينه وآخرون تحليلًا مشابهًا[٩٠] باستخدام سجل عينة المرضى الداخليين على مستوى البلاد. عانى واحد وثلاثون بالمائة من عينة الدراسة (عددهم ١٦,٢٨٥) من مضاعفات ما بعد الجراحة، وكان المرضى الذين تبلغ أعمارهم ٧٥ عامًا فأكثر والذين كانت درجة أمراضهم المصاحبة ≤ ٣ أكثر عرضة للمضاعفات بعد العلاج الإشعاعي (قيمة الاحتمالية <٠.٠٠٠١).[٩٠]من بين المرضى (عددهم ٤,٩٧٤) الذين عانوا من آثار جانبية، توفي ٥% (عددهم ٢٤٥ مريضًا) أثناء فترة دخولهم المستشفى.[٩٠] وأخيرًا، تجدر الإشارة إلى أنه على الرغم من ميزة البقاء على قيد الحياة الناتجة عن العلاج الإشعاعي المتبوع بالعلاج الموجه، إلا أنه لا يُقبل على نطاق واسع. في دراسة مؤسسية واحدة أجراها مركز فوكس تشيس للسرطان، تلقى ٦٩.٥% فقط من المرضى علاجًا جهازياً بعد الجراحة. وكان السبب الأكثر شيوعًا في هذه الدراسة لعدم تلقي المرضى للعلاج الجهازي هو التطور السريع للمرض، والذي حدث لدى ٣٠% من المرضى. كما سُجلت ثماني وفيات أثناء الجراحة، وهو ما يمثل ١٩% من المرضى الذين لم يتلقوا علاجًا جهازيًا.

باختصار، يوفر العلاج بالخلايا الجذعية للمرضى المصابين بسرطان الخلايا الكلوية النقيلي ميزة البقاء على قيد الحياة، وتوصي إرشادات الشبكة الوطنية الشاملة للسرطان بالعلاج بالخلايا الجذعية للمرضى الذين لديهم حالة أداء في مجموعة الأورام التعاونية الشرقية أقل من ٢ والذين لا يوجد لديهم دليل على وجود نقائل في الدماغ.[٨٤] وعلى الرغم من هذه التوصيات، فقد أظهرت البيانات الحديثة أن المخاطر الجراحية المرتبطة بالعلاج بالخلايا الجذعية

ليست ضئيلة، خاصة لدى كبار السن والمصابين بأمراض مصاحبة، ويجب موازنتها مع بيولوجيا مرض المريض (وجود مرض منخفض الخطورة) قبل الشروع تلقائيًا في الجراحة.

الإدارة الجراحية للأمراض الناكسة والنقيلية:

يُصاب حوالي ثلث المرضى الذين شُخِّصوا بسرطان الخلايا الكلوية (RCC) في البداية بمرض نقيلي. كما يُصاب ٤٠% من المرضى الذين يُعانون من مرض موضعي بمرض نقيلي في نهاية المطاف. وكما توضح هذه الإحصائيات، فإن بيولوجيا سرطان الخلايا الكلوية فريدة ومتغيرة، وبالتالي فإن علاج مرضى سرطان الخلايا الكلوية النقيلي فريد ومتغير أيضًا. في المرضى الذين يعانون من مرض نقيلي منتشر، لا يُستخدم استئصال النقائل بشكل روتيني لأغراض علاجية. ومع ذلك، بالنسبة لمجموعة فرعية من المرضى الذين يعانون من نقائل صغيرة الحجم، أو نقائل منفردة شعاعيًا، أو نقائل محدودة، سواء كانت متزامنة أو متزامنة، غالبًا ما يكون الاستئصال جزءًا لا يتجزأ من نموذج العلاج ويمكن أن يمنح ميزة البقاء على قيد الحياة.[٩١] ارتبط استئصال النقائل الكامل بانخفاض مضاعف في خطر الوفاة من سرطان الخلايا الكلوية.

من بين حوالي ٣٠% من مرضى سرطان الخلايا الكلوية الذين يعانون من نقائل، يعاني ١.٥% إلى ٣.٥% فقط من نقائل منفردة.

انخفضت معدلات بقاء المرضى المصابين بآفة نقيلية متزامنة وحيدة مقارنةً بالمرضى الذين يُصابون بالنقائل بعد إزالة الورم الرئيسي. ومع ذلك، فقد ثبت أن الاستئصال الجراحي للمرض النقيلي، سواءً بمفرده أو مع العلاج المناعي/العلاج الموجه، يُحقق نتائج علاجية أو يُعزز فرص البقاء على قيد الحياة مقارنةً بالمرضى الذين لم يخضعوا لاستئصال النقيليات التوطيدي(consolidative metastasectomy) بمعنى الاستئصال الجراحي للنقائل بعد تحقيق استقرار أو استجابة جيدة للعلاج الجهازي (العلاج الموجه أو العلاج المناعي أو العلاج الكيماوي) بهدف ترسيخ(consolidation) الفائدة العلاجية و تقليل خطر عودة الورم. ومع ذلك، يجب تفسير هذه البيانات في سياق أن مجموعة صغيرة فقط من المرضى ستكون المرشح الأمثل لاستئصال الآفات النقيلية جراحيًا.

في سلسلة كبيرة من مايو كلينك[٩٢]، تم تحديد ٨٨٧ مريضًا مصابين بمواقع نقيلية متعددة من سرطان الخلايا الكلوية، والذين خضعوا لاستئصال جراحي. من بين هذه المجموعة الكبيرة، خضع ١٢٥ مريضًا فقط (١٤%) لاستئصال كامل لمرضهم النقيلي، بينما توفي ٦٩٨ مريضًا (٧٨.٧%) بسبب سرطان الخلايا الكلوية بعد متوسط ١.٢ سنة من أول ظهور لمرضهم النقيلي.[٩٢] في هذا التحليل، أظهر الباحثون أن الاستئصال الجراحي الكامل للمرض النقيلي، في جميع الفئات الفرعية، كان مؤشرًا على تحسن معدلات البقاء على قيد الحياة. على سبيل المثال، كان متوسط معدل البقاء الكلي والبقاء النوعي للمرضى الذين خضعوا لاستئصال كامل للنقائل ٤.٨ و٤.٠ سنوات على التوالي.[٩٢]

وكانت معدلات البقاء الكلي والبقاء النوعي للمرضى الذين لم يُجرَ لهم استئصال جراحي كامل ١.٣ و١.٣ سنة على التوالي.

كما شهد المرضى تحسنًا في معدلات البقاء على قيد الحياة إذا خضعوا لاستئصال جراحي كامل بغض النظر عن مواقع النقائل (الرئة مقابل غير الرئة، p <0.001)، وعدد مواقع النقائل (p <0.001)، وتوقيت المرض النقيلي – متزامن (p <0.001) وغير متزامن 200.(p = 0.002) وأخيرًا، في التحليل متعدد المتغيرات، كان المرضى الذين لم تحقق لهم الجراحة استئصالًا كاملًا للنقائل أكثر عرضة للوفاة بسبب سرطان الخلايا الكلوية بثلاث مرات تقريبًا (HR = 2.91؛ ٩٥% CI = 2.17 إلى ٣.٩٠، p <0.001).[٢٠٠] في هذه السلسلة، تلقى ما يقرب من نصف المرضى (٤٥.٦%) شكلًا من أشكال العلاج الجهازي أثناء مسار علاجهم، وارتبط تلقي العلاج الجهازي بتحسن كبير في معدلات البقاء على قيد الحياة فقط لدى المرضى الذين لم يخضعوا لاستئصال كامل للنقائل، مما يسلط الضوء على أهمية الجراحة في علاج سرطان الخلايا الكلوية النقيلي/المتكرر.[٩٢]

في المرضى الذين عولجوا بالعلاج المناعي، أظهرت سلاسل رجعية متعددة أن المرضى الذين خضعوا لاستئصال النقائل حققوا نتائج أفضل من أولئك الذين لم يخضعوا لاستئصال المواقع النقيلية. في هذه السلاسل، كان ٢٤% إلى ١٠٠% من المرضى خالين من المرض لمدة تتراوح بين سنة وأربع سنوات بعد الجراحة. أظهرت بيانات أحدث عن المرضى الذين تلقوا علاجات موجهة نتائج مماثلة، وإن كانت في مجموعات صغيرة من المرضى. في دراسة رجعية متعددة المؤسسات، تم تحديد ٢٢ مريضًا فقط مصابين بسرطان الخلايا الكلوية النقيلي الذين خضعوا لاستئصال النقائل بعد العلاج الموجه. في فترة متابعة متوسطة لمدة ٤٢ أسبوعًا بعد الجراحة، عانى ٥٠% من المرضى من تكرار الورم؛ مع ذلك، توفي مريض واحد فقط بسبب سرطان الخلايا الكلوية بعد ١٠٥ أسابيع من الجراحة.[٩٣]

يلعب العلاج الجراحي لسرطان الخلايا الكلوية المتكرر والنقيلي دوراً مهماً في نموذج علاج هذه المجموعة من المرضى، ويبدو أنه يمنح ميزة البقاء على قيد الحياة في سلسلة العلاج بأثر رجعي. ومع ذلك، لن يكون جميع المرضى في النهاية مرشحين مثاليين للجراحة، والقدرة على تحقيق استئصال جراحي كامل أمر بالغ الأهمية للمساعدة في توجيه عملية اتخاذ القرار الجراحي قبل الجراحة.

العلاج الجهازي لسرطان الخلايا الكلوية المتقدم و النقيلي:(MA)

العوامل التنبؤية

دُرست الخصائص السريرية على نطاق واسع كعوامل تنبؤية محتملة في حالات سرطان الخلايا الكلوية النقيلي. تُعد حالة الأداء مقياسًا للرفاهية العامة، وهي العامل الأكثر شيوعًا في الإبلاغ عن ارتباطها بالبقاء على قيد الحياة في

حالات سرطان الخلايا الكلوية المتقدم، بينما تُعتبر السمات الديموغرافية الأخرى، مثل العمر والجنس والعرق، ذات قيمة محدودة.[٩٤]

وجدت بعض الدراسات أن وجود نقائل حشوية (مثل الرئة والكبد والغدة الكظرية) والعظام والدماغ يرتبط بانخفاض معدلات البقاء على قيد الحياة، بينما لم تجد دراسات أخرى أي علاقة بين هذه المواقع والتنبؤ. ومن النتائج الأكثر موثوقية عدد المواقع النقيلية الموجودة، والتي توفر تقديرًا تقريبيًا لعبء الورم. وجدت معظم الدراسات أن المرضى الذين لديهم عدد أكبر من مواقع النقائل (أكثر من موقعين) يرتبطون بشكل مستقل باحتمال وفاة أكبر بمرتين على الأقل. وبالمثل، وُجد أن المرضى الذين لديهم فترة زمنية قصيرة بين التشخيص الأولي لسرطان الخلايا الكلوية والنقائل لديهم نتائج أسوأ، على الأرجح كانعكاس لسرعة نمو المرض. أما المرضى الذين يعانون من نقائل متزامنة، فنتائجهم متوسطة بين أولئك الذين يعانون من نقائل تتطور خلال عام واحد من التشخيص وأولئك الذين يعانون من نقائل غير متزامنة تتطور لاحقًا.[٩٥] قيّم الباحثون آثار العديد من المعايير المخبرية لدى المرضى المصابين بسرطان الخلايا الكلوية المتقدم.

تم تقييم معايير معدل ترسيب كريات الدم الحمراء، والبروتين التفاعلي–سي، والهيموغلوبين، وخلايا الدم البيضاء، والصفائح الدموية.

وُجد باستمرار أن ارتفاع معدل ترسيب كريات الدم الحمراء والبروتين التفاعلي–سي يُمثلان عاملين تشخيصيين ضعيفين مستقلين. أُفيد بأن المرضى المصابين بكثرة الصفيحات (التي تُعرّف بأنها عدد الصفائح الدموية >٤٠٠,٠٠٠/ميكرولتر)، وهي علامة محتملة أخرى للالتهاب، لها تأثير سلبي على البقاء على قيد الحياة، خاصةً لدى المرضى المصابين بسرطان الخلايا الكلوية الموضعي. وكانت الدراسات بشكل عام متضاربة في سياق الانتشار، خاصةً عند أخذ علامات الالتهاب الأخرى في الاعتبار. كما وُجد باستمرار أن فقر الدم يُعد عاملاً تشخيصيًا مستقلاً للنتائج السلبية. وُجد أن المرضى الذين لديهم هيموغلوبين قبل العلاج أقل من الحد الأدنى للقيم الطبيعية المختبرية لديهم ضعف خطر الوفاة مقارنةً بالمرضى الذين لديهم هيموغلوبين طبيعي في العديد من الدراسات الكبيرة. [٩٤] آلية تأثير هذه المعايير الدموية غير معروفة – ما إذا كانت هذه العلامات تعكس مرضًا التهابيًا كامنًا و/أو تساهم بطريقة ما في عملية المرض نفسها غير واضحة. تشمل العوامل الكيميائية الحيوية الأخرى المتورطة في تشخيص سرطان الخلايا الكلوية (RCC) مستويات LDH والكالسيوم في مصل الدم قبل العلاج (المُصحَّح بالألبومين)، بينما لم يُثبت أن مستويات الفوسفاتاز القلوي، والكرياتينين، وجاما غلوتاميل ترانسفيراز، والدهون الثلاثية في مصل الدم لها قيمة تشخيصية.

ارتبط الكالسيوم المصحح في مصل الدم > ١٠ ملغ/ديسيلتر، و1.5 < LDH ضعف الحد الأعلى الطبيعي، بارتفاع خطر الوفاة بمقدار ضعفين إلى ثلاثة أضعاف، على التوالي.[٩٤]

باستخدام المتغيرات المحددة سابقًا، جمع الباحثون هذه المتغيرات لتصنيف المرضى إلى فئات خطر للتنبؤ بالنتائج. يُساعد هذا المخطط في تقديم المشورة الفردية للمرضى، وتصنيف المرضى للمشاركة في التجارب السريرية العشوائية، وتفسير التجارب السريرية غير العشوائية

طُوِّر المخطط الأكثر استخدامًا من مركز ميموريال سلون كيترينج للسرطان بناءً على مرضى عولجوا بأنظمة علاجية قائمة على الإنترفيرون. يستخدم هذا المخطط حالة الأداء لمجموعة الأورام التعاونية الشرقية، وفقر الدم، ونقص كريات الدم البيضاء، ونسبة الكالسيوم المصححة في المصل، والمدة من التشخيص إلى المرض النقيلي، لتصنيف المرضى إلى ثلاث مجموعات خطر. لا يزال هذا المخطط مستخدمًا على نطاق واسع حتى اليوم على الرغم من الاستخدام المحدود للإنترفيرون حاليًا، وقد ثبت أنه يصنف أيضًا المرضى الذين عولجوا بعوامل أحدث. وقد طورت الجهود الحديثة متغيرات تشخيصية ومجموعات خطر بناءً على المرضى الذين عولجوا بعوامل مستهدفة. يستخدم هذا المخطط الهيموغلوبين، والكالسيوم المصحح، وحالة الأداء، والمدة من التشخيص إلى العلاج، بالإضافة إلى عدد العدلات والصفائح الدموية.[٨٨] يُستخدم كل من مركز ميموريال سلون كيترينج للسرطان ومعايير هينج لوصف فئات المرضى الذين عولجوا في عصر العلاج الموجه.

مع التحول في العلاج الجهازي لسرطان الخلايا الكلوية (RCC) إلى عوامل مستهدفة جزيئيًا، بدأ النظر في الخصائص الجزيئية للأورام لتحديد عوامل تشخيصية إضافية. وقد تم البحث في حالة جين VHL لارتباطها بالنتائج السريرية.

على مدار سلاسل دراسات استرجاعية متعددة وتجارب مستقبلية، لم يتم ربط حالة VHL (وعناصر مسار VHL الأخرى، مثل التعبير عن عامل نقص الأكسجين القابل للتحريض) بشكل ثابت بالاستجابة للعوامل المستهدفة بعامل نمو بطانة الأوعية الدموية .(VEGF) ينظم CA–IX، وهو عضو في عائلة أنهيدراز الكربونيك، درجة الحموضة (pH) أثناء نقص الأكسجين، وهو ناتج عن فرط التعبير عن معقد عامل النسخ القابل للتحريض بنقص الأكسجين (HIF). الغالبية العظمى من عينات أورام سرطان الخلايا الكلوية الكلوية (ccRCC) إيجابية لصبغة CA–IX، وقد وُجد أن صبغة CA–IX المرتفعة (أكثر من ٨٥% صبغًا بالتحليل الكيميائي المناعي) تُمثل مؤشرًا تشخيصيًا إيجابيًا مستقلًا للبقاء على قيد الحياة لدى مرضى سرطان الخلايا الكلوية الكلوية النقيلي.٢٢٣ أشارت البيانات الاستعادية في البداية إلى أن CA–IX قد يكون مرتبطًا بالاستجابة لجرعة عالية من الإنترلوكين .2–(IL)

. ومع ذلك، فشلت تجربة SELECT المستقبلية في تأكيد هذه النتيجة، وبالتالي لا توجد مؤشرات حيوية تنبؤية لتحديد النسبة المئوية الصغيرة من المرضى الذين سيستجيبون تمامًا لجرعة عالية من الإنترلوكين (IL–2.225). كما تم التحقيق في تعدد أشكال النوكليوتيدات المفردة، وهي اختلافات طبيعية في تسلسلات الحمض النووي للورم و/أو الخلايا الجرثومية، فيما يتعلق بفعالية العلاج المستهدف وسميته في سرطان الخلايا الكلوية.

بينما وجدت العديد من السلاسل الاستعادية ارتباطات بين تعدد أشكال النوكليوتيدات المفردة المرتبطة بـ فيما يتعلق بمسار عامل نمو بطانة الأوعية الدموية (VEGF) و/أو استقلاب الدواء مع النتيجة، لم يكن أيٌّ منها متسقًا أو قويًا بما يكفي للتأثير حاليًا على الممارسة السريرية. وأخيرًا، تم استكشاف العلامات السريرية، مثل ارتفاع ضغط الدم الناجم عن العلاج.

حددت العديد من مجموعات البيانات الاستعادية ارتباطًا قويًا بين ارتفاع ضغط الدم الناجم عن العلاج والنتائج السريرية استجابةً لعوامل استهداف عامل نمو بطانة الأوعية الدموية.[٩٦]

وقد تم تحديد ذلك من خلال آلية العامل، بما في ذلك الأمراض غير المرتبطة بسرطان الخلايا الكلوية ولا تزال الآلية البيولوجية الدقيقة التي تكمن وراء هذه الملاحظة بحاجة إلى توضيح. بالإضافة إلى ذلك، تتطلب هذه الملاحظة علاج جميع المرضى في البداية، ونتيجةً لذلك، لا تُعفي العلاج غير الفعال المرضى الذين لن يستفيدوا.

العلاج الجهازي:

على الرغم من وجود العديد من العوامل الفعالة حاليًا لسرطان الخلايا الكلوية النقيلي (كما سيُناقش لاحقًا)، إلا أنها تُعتبر غير علاجية لغالبية المرضى، وبالتالي تتطلب علاجًا مزمنًا. وبالتالي، يجب موازنة الفوائد مع السمية، والالتزام بالوقت، والتكلفة. توجد مجموعة فرعية من مرضى سرطان الخلايا الكلوية النقيلي، الذين يعانون من مرض بطيء النمو وقليل الحجم، حيث قد يكون إيقاف العلاج الجهازي حتى ظهور تطور شعاعي نهجًا معقولًا. ولا يزال البحث جاريًا في هذه الاستراتيجية.

تاريخيًا، تم البحث في استخدام عوامل بروجسترونية، مثل أسيتات ميدروكسي بروجستيرون، في سرطان الخلايا الكلوية النقيلي.

وثّقت هذه التقارير بعض التراجع في الورم وانخفاض الأعراض، وطُبّقت بشكل كبير على مجموعة متقدمة جدًا من مرضى سرطان الخلايا الكلوية الذين يعانون من أعراض. تُظهر التجارب العشوائية متعددة المراكز معدلات استجابة منخفضة بشكل موحد.[٩٧]

في العصر الحالي، قد تكون عوامل بروجسترونية مفيدة في تخفيف الأعراض، ولكن لا يبدو أن لها أي تأثيرات مضادة للأورام تُذكر.

نظرًا للنجاح في علاج أورام صلبة أخرى، فقد دُرست المعالجة الكيميائية لسرطان الخلايا الكلوية المتقدم على نطاق واسع خلال العقود الأربعة الماضية. أشار ملخص للتجارب السريرية من عام ١٩٨٣ إلى عام ١٩٩٣ إلى معدل استجابة إجمالي قدره ٦% لدى ٤٠٩٣ مريضًا مصابًا بسرطان الخلايا الكلوية المتقدم.

وأشار تقرير آخر، شمل ٥١ تجربة سريرية منشورة من المرحلة الثانية (عددها ١٣٤٧) شملت ٣٣ عاملًا علاجيًا كيميائيًا، إلى معدل استجابة إجمالي قدره ٥.٥%. وقد أنتجت تركيبات ٥–فلوروبوراسيل ونظائرها مع جيمسيتابين معدلات استجابة أعلى بشكل طفيف، تتراوح بين ١٠% و١٥%. وبالمثل، لم تُسفر إضافة العلاج الكيميائي إلى أنظمة السيتوكينات عن فائدة كبيرة مقارنةً بالسيتوكينات وحدها عند دراستها في تجارب المرحلة الثالثة.٢٣٩،٢٤٠ وأشار تقرير لـ ١٨ مريضًا مصابًا بسرطان الخلايا الكلوية النقيلي بسمات نسيجية ساركومية و/أو مرض سريع التطور، وعولجوا بالدوكسوروبيسين وجيمسيتابين إلى معدل استجابة موضوعي (ORR) بنسبة ٢٨%، مما قد يُحدد مجموعة فرعية من مرضى سرطان الخلايا الكلوية حيث قد يكون للعلاج الكيميائي بعض الفائدة.

بشكل عام، لا يلعب العلاج الكيميائي حاليًا دورًا يُذكر في علاج سرطان الخلايا الكلوية النقيلي، وذلك في انتظار مزيد من الدراسات حول عوامل أو تركيبات علاجية كيميائية جديدة، أو ربما من خلال جهود إضافية لاختيار المرضى.

العلاج المناعي

كان الإنترلوكين ٢ والإنترفيرون هما المعيار العلاجي لمرضى سرطان الخلايا الكلوية النقيلي حتى تطوير العلاج المُستهدف. هذه العوامل هي سيتوكينات غير محددة يُفترض أن يكون لها تأثير مضاد للأورام من خلال تحفيز استجابة مناعية مضادة للأورام

العلاج المناعي التجريبي

لطالما اعتُبرت سرطانات الخلايا الكلوية (RCC) مستجيبة للعلاج المناعي، نظرًا لاستجابتها المتواضعة للسيتوكينات المذكورة سابقًا.

وتُبذل جهود إضافية لتوسيع نطاق تطبيق العلاج المناعي.

على وجه التحديد، وُجد أن لقاح IMA901، وهو لقاح مكون من عدة ببتيدات مرتبطة بالورم، آمن ويُحفز مناعة مضادة للأورام لدى مرضى سرطانات الخلايا الكلوية النقيلي.[٩٨]

واستنادًا جزئيًا إلى بيانات تُشير إلى أن السونيتينيب قد يُعدّل مناعة الجسم بشكل إيجابي،[٩٩]

فقد اكتملت مرحلة التراكم في تجربة من المرحلة الثالثة، وزعت عشوائيًا مرضى سرطانات الخلايا الكلوية النقيلي على السونيتينيب وحده أو السونيتينيب مع IMA901. بالإضافة إلى ذلك، أظهر لقاح الخلايا الشجيرية الذاتية، المُشتق من مستضدات الورم النوعية للمريض الأولي، نتائج إيجابية في دراسات المرحلة الثانية، وهو حاليًا في المرحلة الثالثة من الاختبار.

بالإضافة إلى ذلك، دخلت مثبطات نقاط التفتيش، وهي عوامل تُحفز المناعة المضادة للأورام عن طريق إطلاق "المكابح" الطبيعية للجهاز المناعي، مرحلة الاختبارات السريرية في سرطان الخلايا الكلوية النقيلي، محققةً نتائج أولية واعدة.[١٠٠] يُعدّ نيفولوماب، الذي يرتبط بمستقبل الموت المبرمج ١، أحد مثبطات نقاط التفتيش هذه.

أفادت دراسة توسعية من المرحلة الأولى لسرطان الخلايا الكلوية بنسبة استجابة إجمالية بلغت ٣٠%، مرتبطة باستجابات طويلة الأمد حتى بعد توقف العلاج. وتجري حاليًا تجارب إضافية من المرحلة الثانية، وتجربة تسجيل من المرحلة الثالثة. بالإضافة إلى ذلك، يجري البحث في العديد من العوامل المضادة لمستقبل الموت المبرمج ١، والأجسام المضادة لربيطه، PD-L1، في سرطان الخلايا الكلوية النقيلي.

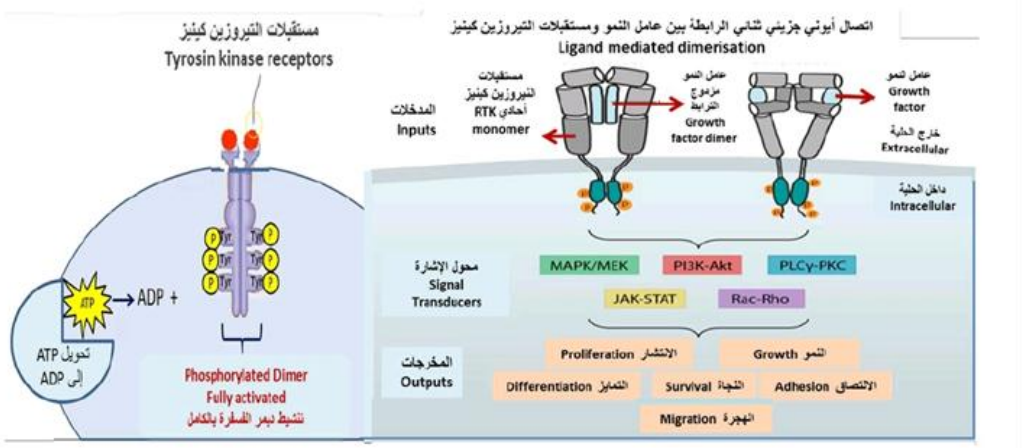
العلاج الموجه بعامل نمو بطانة الأوعية الدموية:

يُقدم سرطان الخلايا الكلوية (RCC) بيئة سريرية فريدة لتطبيق مناهج مُضادة لتكوين الأوعية الدموية. فمن خلال الطفرات في جين VHL و/أو الأحداث الجينية الأخرى التي تُؤدي إلى اختلال تنظيم التعبير عن عوامل النسخ المُستحثة بنقص الأكسجين، HIF-1α و/أو HIF-2α، يتم تحفيز مجموعة كبيرة من الجينات المُستجيبة لنقص الأكسجين، بما في ذلك VEGF كأحد الأهداف النسخية الكلاسيكية.[١٠١]

هناك صلة مباشرة بين طفرة VHL وزيادة تنظيم البروتينات المُعززة لتكوين الأوعية الدموية، بما في ذلك VEGF وعامل النمو المُشتق من الصفائح الدموية (PDGF). وبالتالي، فإن زيادة التعبير عن هذه البروتينات وعواقبها تُمثل أحداثًا محورية في تطور معظم أورام سرطان الخلايا الكلوية.

يُعد VEGF العامل الرئيسي المسؤول عن تكوين الأوعية الدموية في الورم. وقد تم التحقيق في العديد من استراتيجيات العلاج في سرطان الخلايا الكلوية النقيلي لحجب مكونات مسار الإشارة الوعائية، مثل عامل نمو الأوعية الدموية.

يوضح الشكل (3) الدور الأساسي لبروتين الكيناز:



الدور الأساسي لكينازات البروتين (بروتين التيروزين كينيز) داخل وخارج الخلية
(https://hotcore.info/act/kareff-100791.html)

سونيتينيب:

سونيتينيب هو دواء فموي ذو نشاط مثبط خلوي واختباري مخبريًا ضد العديد من مستقبلات بروتين تيروزين كيناز ذات الصلة، بما في ذلك مستقبل-PDGF بيتا، ومستقبل عامل الخلايا الجذعية(KIT) ، وكيناز تيروزين شبيه Fms-3 (FLT-3)، بالإضافة إلى مستقبلات VEGF 1 و٢ و٣

دُرس سونيتينيب في البداية في حالات سرطان الخلايا الكلوية النقيلي في دراستين متتاليتين من المرحلة الثانية على مرضى مقاومين للسيتوكينات، حيث أظهرتا معدل استجابة إجمالية يقارب ٤٠% مع متوسط بقاء خالٍ من التقدم في المرض مجتمعًا يبلغ ٨.٢ شهرًا.

تشمل الآثار الجانبية الأكثر شيوعًا مع سونيتينيب التعب، والإسهال، والتهاب الغشاء المخاطي، ومتلازمة اليد والقدم، وارتفاع ضغط الدم. أظهرت تجربة عشوائية من المرحلة الثالثة[١٠٢]، أُجريت على ٧٥٠ مريضًا مصابًا بسرطان الخلايا الكلوية الكلوية النقيلي، تحسنًا ملحوظًا إحصائيًا في معدل الاستجابة الإجمالي (OCR) والبقاء الخالي من التقدم (PFS) باستخدام السونيتينيب مقارنةً بالإنترفيرون. وبلغ متوسط البقاء الخالي من التقدم(PFS) ، وفقًا لتقييم مستقل، ١١ شهرًا في مجموعة السونيتينيب مقابل ٥ أشهر في مجموعة الإنترفيرون، وبلغ معدل الاستجابة الإجمالي 31% (OCR)مقابل ٦%، على التوالي($p < 0.000001$) .

وكان متوسط البقاء الكلي 26.4 (OSM) شهرًا للسونيتينيب مقابل ٢١.٨ شهرًا للإنترفيرون 264.($p = 0.051$) وتعكس بيانات البقاء الكلي (OSM) ليس فقط نشاط السونيتينيب، بل أيضًا العديد من الأدوية الفعالة الأخرى التي تلقاها المرضى عند تطور المرض، مما أدى إلى إطالة متوسط فترات البقاء على قيد الحياة بشكل ملحوظ مقارنةً بمجموعة الضوابط التاريخية. تمت الموافقة على سونيتينيب من قبل إدارة الغذاء والدواء الأمريكية كعلاج وحيد لسرطان الخلايا الكلوية المتقدم في يناير ٢٠٠٦، ويظل معيارًا أوليًا للرعاية في سرطان الخلايا الكلوية النقيلي.

بازوبانيب

بازوبانيب هو مثبط تيروزين كيناز فموي متعدد الأهداف، يستهدف مستقبلات عامل نمو بطانة الأوعية الدموية من ١ إلى ٣، ومستقبل عامل نمو بطانة الأوعية الدموية، ومجموعة سي–كيت. صُممت دراسة من المرحلة الثانية في البداية كدراسة عشوائية للتوقف عن العلاج، ثم عُدِّلت إلى دراسة مفتوحة بناءً على معدل الاستجابة لتحليل مؤقت مُخطط له. قيّمت هذه الدراسة ٢٥٥ مريضًا مصابًا بسرطان الخلايا الكلوية النقيلي، والذين تلقوا بازوبانيب بجرعة ٨٠٠ ملغ مرة واحدة يوميًا؛ ٦٩% منهم لم يتلقوا أي علاج سابق، و ٣١% تلقوا علاجًا سابقًا واحدًا.

بلغ معدل الاستجابة الإجمالي ٣٥%، وبلغ متوسط البقاء الخالي من التقدم ٥٢ أسبوعًا، ومتوسط مدة الاستجابة ٦٨ أسبوعًا. كانت الآثار الجانبية الرئيسية هي الإسهال والتعب، وكان ارتفاع ضغط الدم هو الأثر الجانبي الأكثر شيوعًا من الدرجتين ٣–٤. حدث ارتفاع في مستويات ناقلة أمين الألانين وناقلة أمين الأسبارتات لدى ٥٤% من المرضى. في أكتوبر/تشرين الأول ٢٠٠٩، وافقت إدارة الغذاء والدواء الأمريكية على دواء بازوبانيب لعلاج سرطان الخلايا الكلوية النقيلي، بناءً على نتائج تجربة من المرحلة الثالثة.

قيّمت هذه الدراسة ٤٣٥ مريضًا مصابًا بسرطان الخلايا الكلوية النقيلي المتقدم، إما دون أي علاج سابق أو بعلاج سابق واحد بالسايتوكين. وُزّع المرضى عشوائيًا (٢:١) لتلقي ٨٠٠ ملغ من بازوبانيب يوميًا أو دواءً وهميًا.

بلغ معدل الاستجابة للمرضى الذين عولجوا ببازوبانيب ٣٠%، وبلغ متوسط مدة الاستجابة ٥٨.٧ أسبوعًا. وبلغ متوسط البقاء خاليًا من التقدم ٩.٢ شهرًا في مجموعة بازوبانيب و ٤.٢ شهرًا في مجموعة الدواء الوهمي (معدل الخطورة = ٠.٤٦؛ قيمة الاحتمال <٠.٠٠٠١). طالت مدة البقاء الخالي من التقدم (PFS) لدى كلٍّ من المرضى الذين لم يخضعوا للعلاج (١١.١ شهرًا مقابل ٢.٨ شهرًا؛ قيمة P <0.0001) والمرضى الذين عولجوا مسبقًا بالسايتوكين (٧.٤ شهرًا مقابل ٤.٢ شهرًا؛ قيمة P <0.001). خضع بازوبانيب لمزيد من الدراسة في دراسة عدم الدونية (noninferiority design) مقارنةً بسونيتينيب في العلاج الأولي لسرطان الخلايا الكلوية النقيلي (دراسة COMPARZ).[١٠٣] تم توزيع أكثر من ١١٠٠ مريض مصاب بسرطان الخلايا الكلوية النقيلي غير المعالج سابقًا بشكل عشوائي إما على بازوبانيب أو سونيتينيب (١:١) في تصميم عدم الدونية(هامش عدم الدونية هو أقصى فرق سلبي مقبول بين العلاج الجديد و العلاج القياسي). بلغ متوسط مدة البقاء الخالي من التقدم 9.5 (PFS) شهرًا مع سونيتينيب و ٨.٤ شهرًا مع بازوبانيب، مع نسبة خطر ١.٠٤٧ (٩٥% CI = 0.898 إلى ١.٢٢٠). كان الحد الأعلى لفاصل الثقة أقل من ١.٢٥، مُلبيًا الحد المُحدد مسبقًا لعدم الدونية. بلغ متوسط البقاء الإجمالي حوالي ٢٩ شهرًا في كلتا المجموعتين.

كانت بعض حالات السمية أكثر شيوعًا مع السونيتينيب، بما في ذلك التعب ومتلازمة اليد والقدم، بينما تسبب البازوبانيب في حدوث تشوهات كبدية أكبر. أظهرت هذه التجربة أن كلاً من السونيتينيب والبازوبانيب خياران

علاجيان مناسبان في الخط الأول لسرطان الخلايا الكلوية النقيلي، وأن اختلاف ملف السمية قد يسمح للطبيب بتخصيص العلاج لكل مريض على حدة.

٨-السونيتينيب:

هو دواء مضاد للسرطان[١٠٤] مثبط لمستقبلات التيروزين كيناز (RTK) ذو جزيء صغير ومتعدد الأهداف تمت الموافقة عليه من قبل إدارة الغذاء والدواء الأمريكية لعلاج سرطان الخلايا الكلوية (RCC) وورم اللحمة المعدية المعوية المقاوم للإيماتينيب (GIST) في يناير ٢٠٠٦. كان Sunitinib أول دواء للسرطان تمت الموافقة عليه في وقت واحد لمؤشرين مختلفين[١٠٥-١٠٦]

الاستطبابات:

ورم اللحمة المعدية المعوية

كما هو الحال في سرطان الخلية الكلوية، لا تستجيب أورام اللحمة المعدية المعوية بشكل عام للعلاج الكيميائي أو الإشعاعي القياسي. كان إيماتينيب أول عامل علاج كيميائي أثبت فعاليته في علاج أورام اللحمة المعدية المعوية النقيلية ويمثل تطوراً مهماً في علاج هذا المرض النادر. ومع ذلك ، فإن ما يقرب من ٢٠٪ من المرضى لا يستجيبون للإيماتينيب (المقاومة المبكرة أو الأولية) ، ومن بين أولئك الذين يستجيبون في البداية ، يطور ٥٠٪ مقاومة إيماتينيب ثانوية وتطور المرض في غضون عامين. قبل sunitinib ، لم يكن لدى المرضى خيار علاجي بمجرد أن يصبحوا مقاومين للإيماتينيب[١٠٧-١٠٨]

الورم السحائي

تتم دراسة سونيتينيب لعلاج الورم السحائي المرتبط بالورم الليفي العصبي .[١٠٩]

الورم الليفي العدواني

اعتبارا من عام ٢٠٢٤، يتم دراسة سونيتينيب للورم الليفي العدواني (الأورام الرباطية).[١١٠]

أورام الغدد الصم العصبية في البنكرياس

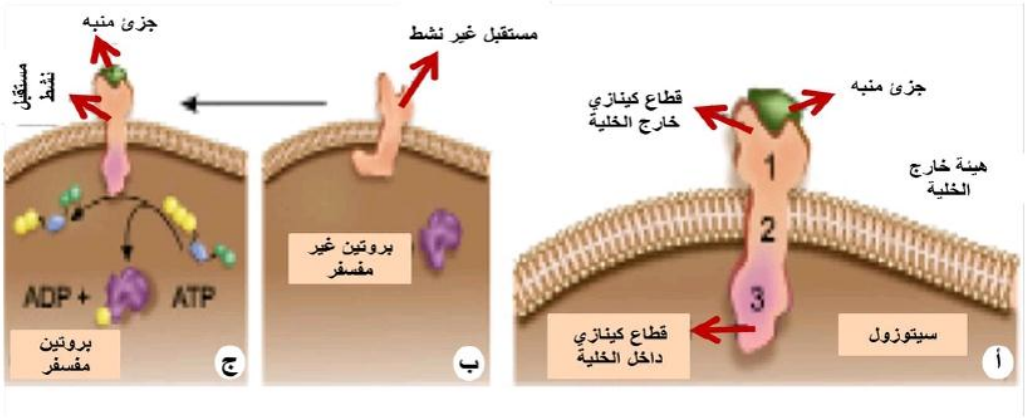
في نوفمبر ٢٠١٠ ، تم ترخيص sunitinib في الاتحاد الأوروبي لعلاج أورام الغدد الصم العصبية البنكرياسية غير القابلة للاستئصال أو النقيلية والمتمايزة جيدا مع تطور المرض لدى البالغين.[١١١]في مايو ٢٠١١ ، وافقت إدارة الغذاء والدواء الأمريكية على سونيتينيب لعلاج الأشخاص الذين يعانون من "أورام سرطانية عصبية صم تقدمية موجودة في البنكرياس لا يمكن إزالتها عن طريق الجراحة ، أو التي انتشرت إلى أجزاء أخرى من الجسم (نقيلية) .[١١٢]

سرطان الخلايا الكلوية

تمت الموافقة على Sunitinib لعلاج سرطان الخلايا الكلوية النقيلي. سرطان الخلايا الكلوية مقاوم بشكل عام للعلاج الكيميائي أو الإشعاعي. قبل RTKs ، كان من الممكن علاج المرض النقيلي فقط باستخدام السيتوكينات إنترفيرون ألفا (IFNα) أو إنترلوكين -٢. ومع ذلك ، أظهرت هذه العوامل معدلات منخفضة من الفعالية (٥٪ -٢٠٪).[١١٣]

آلية العمل[١١٤-١١٥]

يوضح الشكل(4) مستقبل التيروزين كيناز



مخطط لبنية مستقبِل كيناز تيروزيني ووظيفته: (أ) أجزاء المستقبِل الثلاثة، (ب) المستقبِل الكينازي بحالة غير منَشَّطَة، (ج) تنشيط المستقبِل من خلال ارتباط المنبه به، ثم قيام جزئ الكيناز في داخل الخلية بفسفرة (تنشيط) بروتين خلوي عبر جزيء ATP، (arab-ency.com.sy)

يثبط سونيتينيب الإشارات الخلوية عن طريق استهداف مستقبلات التيروزين كينازات متعددة.(RTKs) [١١٦]

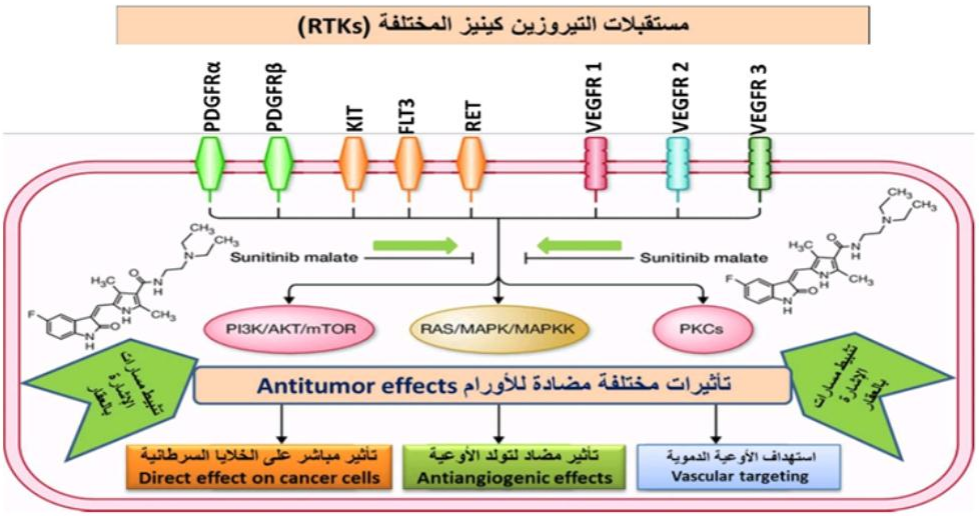
وتشمل هذه جميع مستقبلات عامل النمو المشتق من الصفائح الدموية (PDGF-Rs) ومستقبلات عامل النمو البطاني الوعائي (VEGFRs) ، والتي تلعب دورا في كل من تكوين الأوعية الدموية للورم وتكاثر الخلايا السرطانية. وبالتالي فإن التثبيط المتزامن لهذه الأهداف يقلل من الأوعية الدموية للورم ويؤدي إلى موت الخلايا المبرمج للخلايا السرطانية وبالتالي يؤدي إلى انكماش الورم.

يثبط سونيتينيب أيضا CD117 (c-KIT) ، [١١٧] مستقبل التيروزين كيناز الذي (عندما يتم تنشيطه بشكل غير صحيح عن طريق الطفرة) يقود غالبية أورام الخلايا اللحمية المعدية المعوية. [١٦] وقد أوصى به كعلاج من الخط الثاني للمرضى الذين تظهر لديهم أورام طفرات في c-KIT تجعلهم مقاومين للإيماتينيب ، أو الذين لا يستطيعون تحمل الدواء. [١١٩-١٢٠]

بالإضافة إلى ذلك ، يربط sunitinib المستقبلات الأخرى[١٠٤] وتشمل هذه: RET, CD135, CD115

حقيقة أن sunitinib يستهدف العديد من المستقبلات المختلفة ، يؤدي إلى العديد من آثاره الجانبية مثل متلازمة اليد والقدم الكلاسيكية والتهاب الفم والسمية الجلدية الأخرى.

يوضح الشكل (5) آلية العمل:



يوضح آلية عمل عقار السونيتينيب Sunitinib في الحد من تطور السرطان و التغيرات الورمية المختلفة
(Aparicio–Gallego et al, 2011; Pineiro et al, 2018)

تم اكتشاف الدواء في SUGEN ، وهي شركة تكنولوجيا حيوية رائدة في مثبطات كيناز البروتين. كان الثالث في سلسلة من المركبات بما في ذلك SU5416 و .SU6668 كان المفهوم عبارة عن تقليد ATP من شأنه أن يتنافس مع ATPللارتباط بالموقع التحفيزي لمستقبلات التيروزين كيناز. أدى هذا المفهوم إلى اختراع العديد من مثبطات التيروزين كيناز ذات الجزيئات الصغيرة ، بما في ذلك Gleevec و Sutent و Tarceva وغيرها الكثير.

الآثار الجانبية:

تعتبر أحداث سونيتينيب الضائرة قابلة للإدارة إلى حد ما وحدوث الأحداث الضائرة الخطيرة منخفض. [١١٣]

الأحداث السلبية الأكثر شيوعا المرتبطة بالعلاج بالسونيتينيب هي التعب والإسهال والغثيان وفقدان الشهية وارتفاع ضغط الدم وتغير لون الجلد الأصفر ورد فعل جلد اليد والقدم والتهاب الفم. [١٢١] في دراسة المرحلة الثالثة من GIST التي تسيطر عليها الدواء الوهمي ، تضمنت الأحداث الضائرة التي حدثت في كثير من الأحيان مع sunitinib أكثر من الدواء الوهمي الإسهال وفقدان الشهية وتغير لون الجلد والتهاب الغشاء المخاطي / التهاب الفم والوهن وتغير الطعم والإمساك. [١٠٨]

تحدث الأحداث الضائرة الخطيرة (الدرجة ٣ أو ٤) في ≥١٠٪ من المرضى وتشمل ارتفاع ضغط الدم والتعب والوهن والإسهال والحمامي الرقيقة الناجمة عن العلاج الكيميائي. تشمل التشوهات المعملية المرتبطة بالعلاج بالسونيتينيب الليباز والأميلاز والعدلات والخلايا الليمفاوية والصفائح الدموية. كما ارتبط قصور الغدة الدرقية وكثرة الكريات الحمراء [١٠٤-١٢٢]

قارنت دراسة أجريت في مركز إم دي أندرسون للسرطان نتائج مرضى سرطان الخلايا الكلوية النقيلي الذين تلقوا سونيتينيب وفقا للجدول الزمني القياسي (٥٠ مجم / ٤ أسابيع في أسبوعين إجازة) مع أولئك الذين تلقوا سونيتينيب مع إجازات دوائية أكثر تواترا وقصيرة (جدول بديل: إعطاء نفس الدواء لكن بجرعات مختلفة أو فترات أقصر بحيث يهدف إلى تقليل التأثيرات الجانبية و تحسين تحمل المريض للعلاج و أحياناً الحفاظ على الفعالية مع نوعية

حياة أفضل و بالتالي هو نظام مختلف عن النظام الكلاسيكي). لوحظ أن البقاء على قيد الحياة بشكل عام، والبقاء على قيد الحياة بدون تقدم والالتزام بالأدوية كانت أعلى بشكل ملحوظ في المرضى الذين تلقوا سونيتينيب في الجدول البديل. كان لدى المرضى أيضا تحمل أفضل وشدة أقل للأحداث السلبية التي تؤدي في كثير من الأحيان إلى التوقف عن علاج مرضى سرطان الخلايا الكلوية النقيلي[١٢٣]

التفاعلات

قد يقلل Epigallocatechin-3-gallate ، وهو مكون رئيسي للشاي الأخضر ، من التوافر البيولوجي لل sunitinibعند تناولها معا.[١٢٤]

تم العثور على ارتفاع ضغط الدم (HTN) ليكون مؤشرا حيويا للفعالية في المرضى الذين يعانون من سرطان الخلايا الكلوية النقيلي المعالج بـsunitinib [١١٦] كان لدى المرضى الذين يعانون من mRCC وارتفاع ضغط الدم الناجم عن السونيتينيب نتائج أفضل من أولئك الذين لم يتلقوا HTN الناجم عن العلاج.

يوصى باستخدام sunitinib كخيار علاجي من الخط الأول للأشخاص المصابين بسرطان الخلايا الكلوية المتقدم و / أو النقيلي المناسبين للعلاج المناعي ولديهم حالة أداء ECOG 0 أو ١

الأورام الصلبة الأخرى

يتم حاليا تقييم فعالية sunitinib في مجموعة واسعة من الأورام الصلبة، بما في ذلك سرطان الثدي والرئة والغدة الدرقية والقولون والمستقيم. أظهرت الدراسات المبكرة فعالية عامل واحد في عدد من المجالات المختلفة. يمنع Sunitinibأنشطة التيروزين كيناز ل KIT و PDGFR و VEGFR2 وكينازات التيروزين الأخرى المشاركة في تطور الأورام.

وجدت دراسة المرحلة الثانية على المرضى الذين عولجوا سابقاً ومصابين بسرطان الثدي النقيلي أن السونيتينيب "له نشاط عامل واحد كبير[١٢٤]

وجدت دراسة المرحلة الثانية لسرطان الرئة المقاوم للخلايا غير الصغيرة أن Sunitinib" لديه نشاط تحفيزي (تنشيط المستقبل) أحادي العامل في PTS التي عولجت سابقا مع NSCLC المتكررة والمتقدمة، مع مستوى نشاط مشابه للعوامل المعتمدة حالياً[١٢٥-١٢٦]

في دراسة المرحلة الثانية للمرضى الذين يعانون من أورام الغدد الصم العصبية غير القابلة للاستئصال، استجاب ٩١٪ من المرضى لسونيتينيب (٩٪ استجابة جزئية + ٨٢٪ مرض مستقر)[١٢٧]

تم العثور على Sunitinib لحماية خلايا سرطان الثدي JIMT-1 من السمية الخلوية الطبيعية بوساطة الخلايا القاتلة ، والتي زعم أنها تمنع الاستجابة المناعية المضادة للسرطان. إذا تم إقران sunitinib بالعلاجات المناعية المضادة للسرطان ، فقد يلزم أخذ هذه النتيجة في الاعتبار.[١٢٨-١٢٩]

تم استخدام سونيتينيب لعلاج سرطان الدم لباحث في سرطان الدم بجامعة واشنطن في سانت لويس أصيب بالمرض بنفسه. استخدم فريقه التسلسل الجيني ولاحظ أن جين FLT3 كان مفرط النشاط في خلايا سرطان الدم واستخدم السونيتينيب كعلاج.[١٢٩-١٣٠-١٣١]

التجارب غير الناجحة:[١٣٢-١٣٣]

بين أبريل ٢٠٠٩ ومايو ٢٠١١ ، أبلغ عن تجارب غير ناجحة في المرحلة المتأخرة في سرطان الثدي ، وسرطان القولون والمستقيم النقيلي ، وسرطان الرئة المتقدم ذو الخلايا غير الصغيرة ، وسرطان البروستات المقاوم للإخصاء.

السونيتينيب و ارتفاع التوتر الشرياني:[134]

استجابة مرضى سرطان الكلية المصابين بارتفاع ضغط الدم (الضغط) للعلاج بـ سوتينيب (Sunitinib) تعود إلى آلية عمل الدواء وعلاقته بضغط الدم.

بما ان السوتينيب هو دواء ينتمي إلى فئة مثبطات التيروزين كيناز.، يُستخدم لعلاج سرطان الخلايا الكلوية (Renal Cell Carcinoma) وغيره من السرطانات.

يعمل عن طريق تثبيط مستقبلات معينة مثل:

VEGFR (Vascular Endothelial Growth Factor Receptor)

PDGFR (Platelet-Derived Growth Factor Receptor)

هذه المستقبلات تلعب دورًا كبيرًا في تكوين الأوعية الدموية الجديدة (angiogenesis) التي تعتمد عليها الأورام للنمو.

و بالتالي: السوتينيب يثبط VEGFR، وهذا يقلل من إنتاج أكسيد النيتريك (NO) في بطانة الأوعية الدموية، أكسيد النيتريك ضروري لتوسيع الأوعية الدموية.

انخفاض NO ← تضيق الأوعية الدموية ← ارتفاع ضغط الدم.

لماذا يُعتبر ارتفاع ضغط الدم علامة جيدة؟

عدة دراسات لاحظت أن المرضى الذين يصابون بارتفاع ضغط الدم أثناء تلقي السوتينيب يكون لديهم:

معدلات استجابة أفضل للعلاج

بقاء أطول دون تطور المرض

معدلات بقاء إجمالية أعلى

ارتفاع الضغط يُعتبر مؤشرًا حيويًا (biomarker) على أن السوتينيب يعمل بشكل فعّال في تثبيط VEGFR، وبالتالي يُؤثر فعلاً في آلية المرض.

ارتفاع ضغط الدم أثناء علاج السوتينيب ليس فقط تأثيرًا جانبيًا، بل قد يكون علامة على فعالية الدواء.

لهذا السبب، المرضى الذين يصابون بالضغط خلال العلاج قد يُظهرون استجابة أفضل مقارنة بمن لا يظهر لديهم هذا التأثير.

القسم العملي:

يتألَّف البابُ الثَّالثُ من أربعةِ فصولٍ:

- **الفصلُ الأوَّلُ:** هدفُ البحثِ وطريقةُ إجرائهِ .
- **الفصلُ الثَّاني:** الدراسة الإحصائية و نتائجها.
- **الفصلُ الثالثُ:** المقارنةُ مع الدِّراساتِ السَّابقةِ.
- **الفصلُ الرَّابعُ:** الاستنتاجات و التوصيات.

الفصلُ الأوَّلُ: هدفُ البحثِ وطريقةُ إجرائهِ

1-هدفُ البحثِ:

الهدفُ الرَّئيسيُّ:

تحديدُ البُقيا الخاليةِ من تطوُّرِ الورمِ (PFS) لدى مرضى سرطانِ الكلية النَّقيلي (RCC) المُعالَجينَ بالسونيتينيب في مستشفى البيروني الجامعي.

الهدفُ الثَّانويُّ:

تحديدُ معدَّلِ الاستجابةِ الموضوعيَّةِ (ORR)، ومعدَّلِ السَّيطرةِ على المرضِ (DCR) والآثارِ الجانبيَّةِ لدى مرضى سرطان الكلية(RCC) النَّقيلي المُعالَجينَ بالسونيتينيب في مستشفى البيروني الجامعي.

2-المواد و الطرائق:

مرضى سرطان الكلية النَّقيلي المشخصين حديثاً و لم يتلقوا أي معالجات سابقة في مشفى البيروني الجامعي في دمشق و ذلك بعد أخذ الموافقة المستنيرة من المرضى.

ستجرى معرفة مرضى سرطان الكلية النَّقيلي من خلال العودة إلى أضابير المرضى في مشفى البيروني الجامعيّ المقبولين خلال الفترة (٢٠١٨-٢٠٢٢)، ثم:

١. تحديد حجم الورم وحالة العقد اللمفاوية الناحيّة المصابة من خلال نتيجة التّشريح المرضيّ للخزعات.

٢. تحديد مرحلة الورم حسب معيار التقييم المرحليّ لسرطان الكلية النَّقيلي (TNM) حسب نتائج الطبقي المحوري للصّدر والبطن والحوض وحسب الخزعات النسيجيّة.

٣. تسجيل الحالة الأدائية للمرضى من خلال الاستجواب والفحص السريري.

٤. معرفة وتسجيل الخطوط العلاجيّة التي تلقاها المريض.

٥. معرفة نسبة استجابة سرطان الكلية النَّقيلي للعلاج سريريّاً وشعاعيّاً (باستخدام الطبقي المحوري أو صورة الصّدر مع إيكو البطن).

6. حساب معدّل البقيا الخالية من التطور الورمي PFS (الزمن المنقضي منذ بداية العلاج وحتى حدوث تقدم الورم أو حدوث الوفاة) ومعدّل البقيا الإجمالي (OS) (الزمن المنقضي منذ بداية العلاج وحتى حدوث الوفاة بغض النظر عن السبب).

٧. تسجيل قيم التحاليل المخبرية الروتينية للمريض (أهمها تعداد الكريات البيضاء والصفيحات والخضاب ووظائف الكلية والكبد.....).

٨. تسجيل التأثيرات الجانبية التي طرأت على المريض.

٩. سيتم تقييم المرضى على عدة فترات: بعد ٣ أشهر، بعد ٦ أشهر، بعد ٩ أشهر، بعد ١٢ شهر...

تم دراسة حالة ٢٠٧ مريض مقبولين خلال الفترة منذ ٢٠١٨ وحتى ٢٠٢٢ و متابعتهم لمدة سنتين كاملة و قيمت الاستجابة العلاجية كل ثلاث أشهر عن طريق التقييم السريري و المخبري و الشعاعي بالإضافة إلى درجة تحسن الأعراض و الألم و الحالة العامة للمريض و نوعية الحياة.

في دراستنا أستخدم الدواء كخط أول للمعالجة لدى المرضى النَّقيليين

تم دراسة التأثيرات الجانبية للمعالجة وتم مقارنتها مع الدراسات السابقة وكيفية التعامل معها والوقاية منها كتخفيض الجرعة واستخدام الأدوية المساعدة.

تم دراسة الإمراضيات السابقة للمرضى المعالجين وعلاقتها بتطبيق المعالجة والفعالية العلاجية للدواء

تم تصنيف المرضى حسب نوع وعدد النقائل وعلاقتها بالاستجابة العلاجية

كان معيار الاستجابة العلاجية يتم بتقييم المريض سريرياً و مخبرياً و شعاعياً وفق البيانات المتوفرة

الفصل الثاني: الدراسة الإحصائية

لتوصيف العينة قمنا بالاعتماد على النسبة المئوية والأشكال البيانية في المتغيرات الوصفية +(Bar chart) (Box Plot).

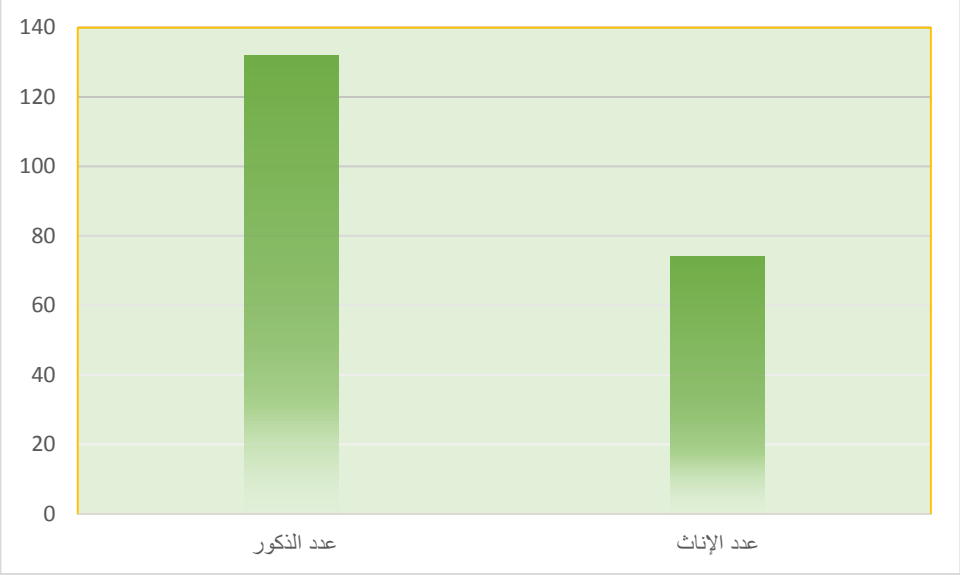
وبالنسبة للمتغيرات الكمية استُخدمت مقاييس التشتت (المتوسط الحسابي، الانحراف المعياري والمجال).

أُستخدم برنامج الحزمة الإحصائية للعلوم الاجتماعية(SPSS) وأُدخلت البيانات على برنامج (EXCEL 2010)

واستخدمت الاختبارات الإحصائية الآتية مع مستوى دلالة ٩٥% ومستوى أهمية ٠.٠٥

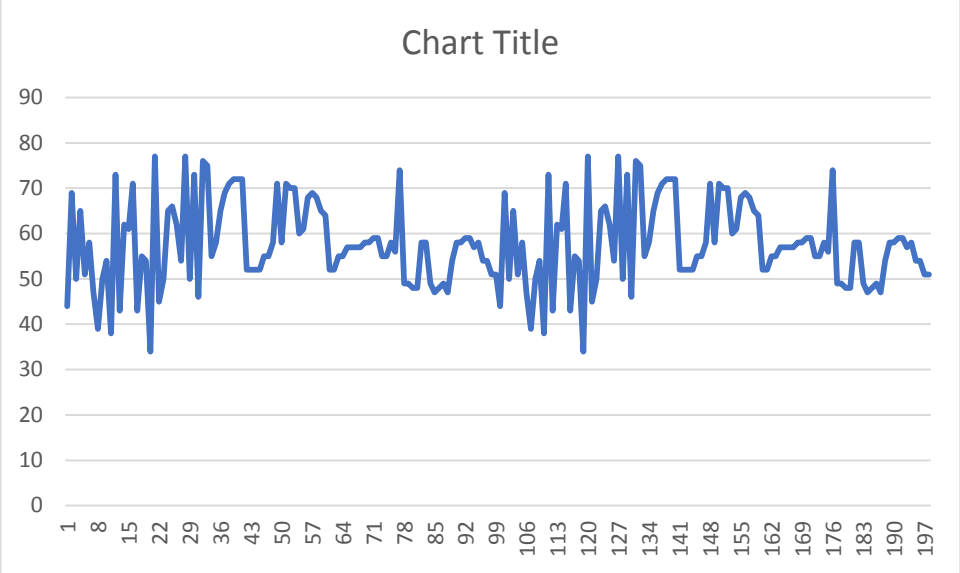
نتائج الدراسة الإحصائية:

درست حالة ٢٠٧ مريض بينهم ١٣٢ ذكور و ٧٥ إناث تم اختيارهم لتلقي المعالجة



-دراسة متوسط العمر للعينة:

كانت الأعمار في دراستنا تتراوح بين ٤٤ و٧٢ سنة، وكان متوسط عمر العينة ٥٨ سنة.



معدلات الاستجابة الموضوعية(ORR) و مدة البقاء (OS) متقاربة في المرضى الأصغر<٦٥ و المرضى الأكبر> ٦٥

المرضى الأصغر سناً يتحملون جرعات أعلى و مدة علاج أطول مما يزيد فرص الاستجابة.

المرضى الأكبر سناً قد يكون لديهم معدل سمية أعلى (التعب و ارتفاع الضغط) أحياناً يؤدي لتقليل الجرعة. ولكن الفئة العمرية وحدها ليست عاملاً قوياً يحدد الاستجابة.

الخصائص المرضية:

الصفة	العدد(%)
نوع النسيج	Clear cell 180(87%), non-clear 27(13%)
أماكن النقائل	رئة – كبد – دماغ- العقد اللمفاوية-عظام (ستذكر مفصلاً لاحقاً)
درجة انتشار المرض(IMDC Risk)	منخفض: ٧٢(٣٥%)

	متوسط:٩٥(٤٦%) مرتفع :٤٠(١٩%)

تم توزيع المرضى وفق درجة الأداء (ECOG):

الحالة الأدائية	العدد الكلي	بعد سنة	بعد سنتين
ECOG ١-٠	١٠١	٦٥	٣١
ECOG أكبر أو يساوي ٢	١٠٦	٤١	٨

تم دراسة العوامل التنبؤية وفق تصنيف IMDC/MSKCC

- الهيموغلوبين
- الكالسيوم
- التعداد الدموية
- الأدائية
- الوقت من التشخيص حتى بدء العلاج

مدة العلاج

- متوسط مدة العلاج: ٩ أشهر (المدى ٢-٢٤)

سبب التوقف:

- تقدم المرض: ٤٨%
- السمية: ٣٥%
- قرار المريض / الطبيب: ١٧%

تم توصيف المرضى إلى عدة مجموعات وفق العوامل التنبؤية:

المجموعات		عدد المرضى	معدل الاستجابة	Median OS	Median PFS	P Value
الأولى	منخفض الخطورة	٦٠	%٣٤	٣٣ شهر	١٤.٥ شهر	<٠.٠٠٠١
الثانية	متوسط الخطورة	١١٠	%٢٣	١٩ شهر	٨.٢ شهر	
الثالثة	عالي الخطورة	٣٧	%٧	٩ شهر	٤.٣ شهر	

هذه الفروق سببها أن هذه العوامل تعكس عدوانية الورم و قلة الاحتياطي الوظيفي للمريض مما يسرع التقدم الورمي

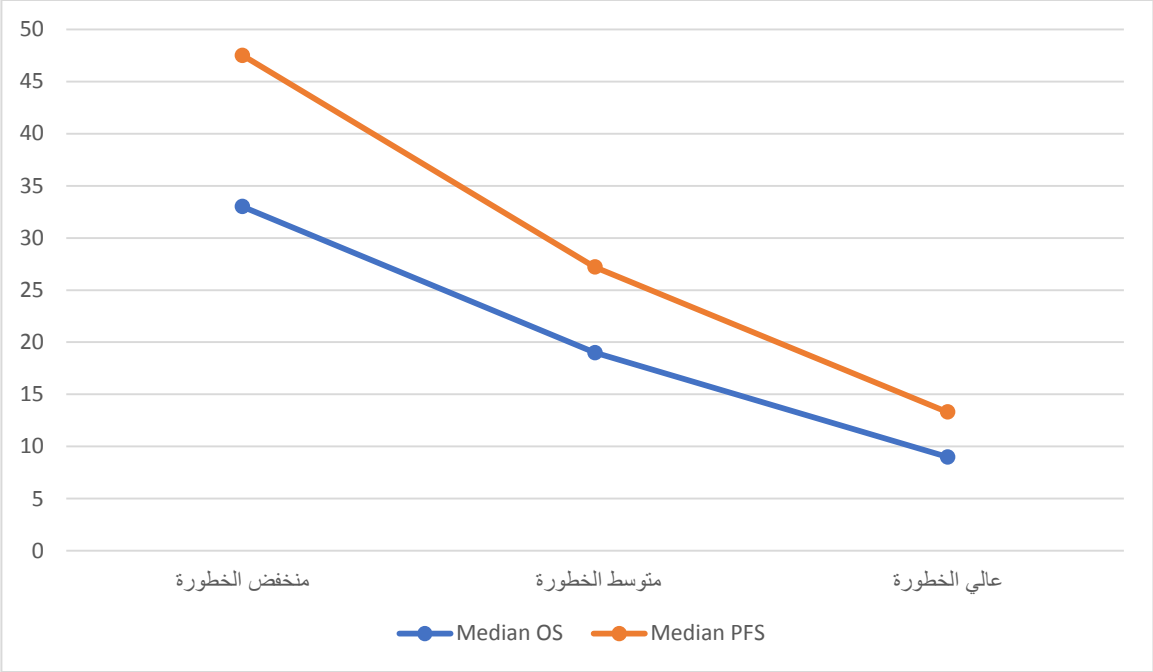
هذه المعدلات تشمل الاستجابة الجزئية و الكاملة

أغلب المرضى يحققون (استجابة جزئية + ثبات المرض) لكن النسبة التي تحقق تراجعاً حقيقياً للورم تقل بوضوح مع زيادة عوامل الخطورة

بإجراء التحليل الإحصائي بين مجموعات المرضى حيث تم مقارنة Median PFS كالتالي :

HR بين مجموعة الأولى و الثانية = ١.٩ (95%CI:1.3–2.7) و كان P= 0.001

HR بين مجموعة الثانية و الثالثة = 3.4 (95%CI:2.0–5.6) و كان P<0.001



تم متابعة المرضى كل ثلاث أشهر حتى السنتين و تسجيل النتائج الإحصائية و كانت كالتالي:

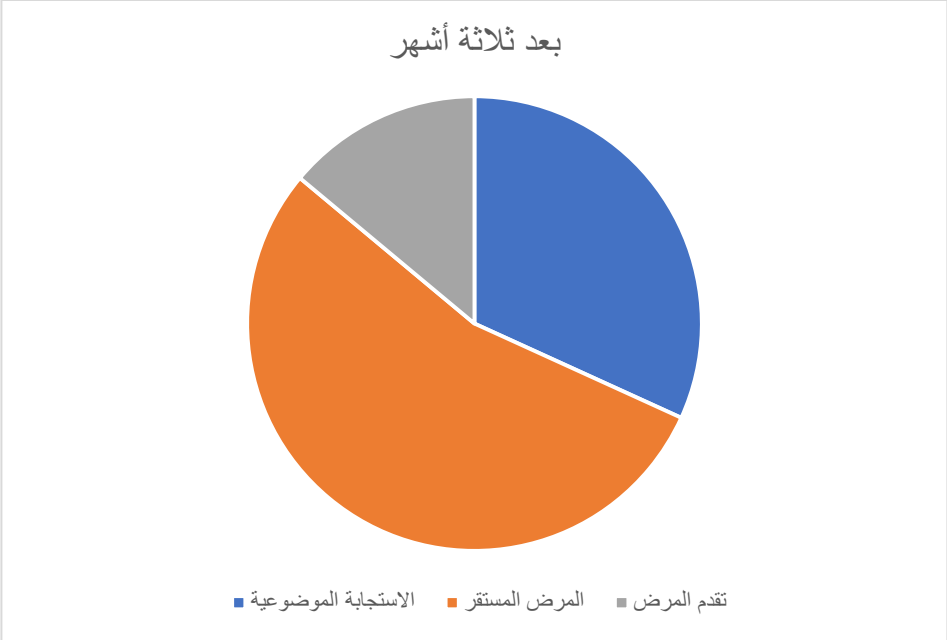
بعد ثلاث أشهر من المعالجة:

نسبة الاستجابة الموضوعية(Objective Response Rate ORR): كانت ٣٤% (لدى المرضى الذين حدث لديهم تراجع واضح للورم و تراجع حجم أو عدد النقائل): ٧٠مريض

نسبة المرض المستقر (Stable Disease)حوالي ٥٨%:١٢٠مريض.

نسبة تقدم المرض (Progressive Disease)حوالي٨%: ١٧ مريض.

و بالتالي حوالي ربع إلى ثلث المرضى ظهر لديهم استجابة كاملة و نصف المرضى بقي المرض مستقراً (لايتراجع و لا يتفاقم) و البقية حدث لديهم تقدم في المرض.



بعد ستة أشهر :

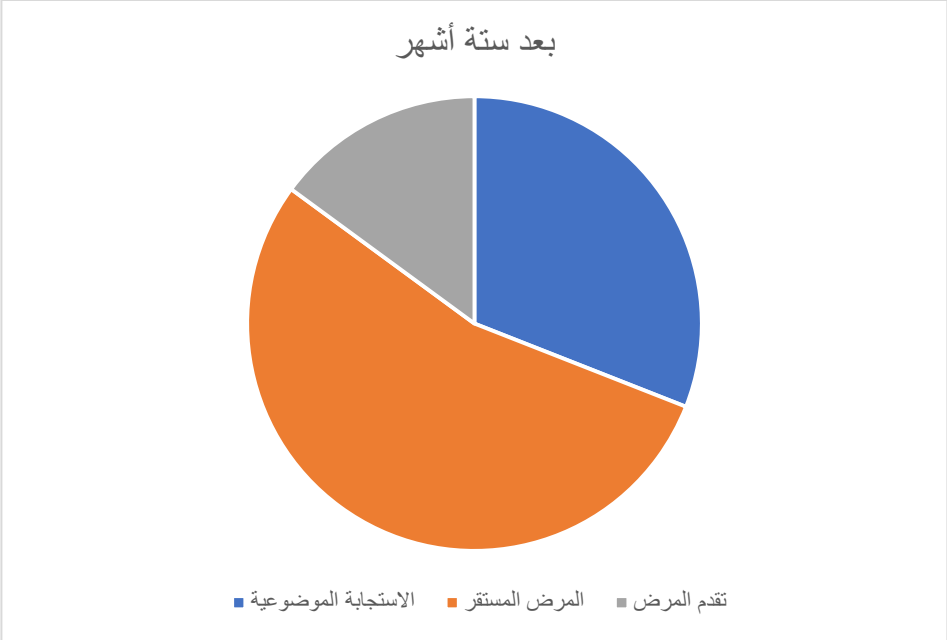
نسبة الاستجابة الموضوعية (ORR) بقيت تقريباً 30.9% (و ذلك لأن معظم التراجعات حدثت بأول ثلاث أشهر):٦٤ مريض

نسبة المرض المستقر: 54%: ١١٢ مريض

تقدم المرض: تزداد نسبته مع الوقت و قد كان بدراستنا تقريباً14.9%: ٣١ مريض

و بالتالي نقول: ربع المرضى تقريباً يستمر لديهم تراجع واضح للورم حتى ٦ أشهر و نصفهم لديهم المرض مستقراً و ثلثهم تقدم المرض

و بالتالي مازلنا نحصل على استجابة علاجية هامة بعد ستة أشهر من تطبيق الدواء على الرغم من تناقص النسبة مقارنة مع الاستجابة بعد ثلاث أشهر و يوضح المخطط البياني أدناه توزع النسب المئوية.



بعد تسعة أشهر:

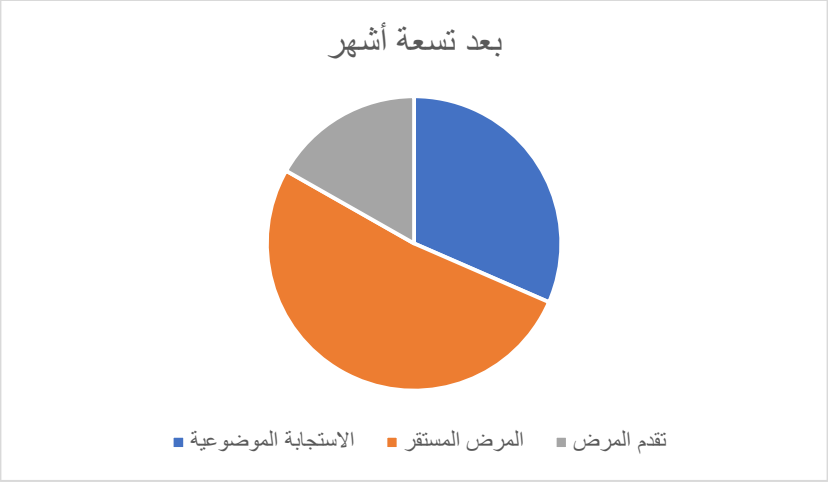
عموماً مع مرور الوقت، تقل نسبة المرضى الذين يحافظون على استجابة الموضوعية (تراجع الورم) بسبب احتمالية تطور المقاومة أو تقدم المرض.

نسبة الاستجابة الموضوعية (ORR) تبقى في حدود 28%: ٥٨ مريض

المرض المستقر 45.89%: ٩٥ مريض

تقدم المرض تزداد مع الوقت: 26%: ٥٤مريض

مازلنا نحصل على استجابة علاجية هامة بعد تسع أشهر من تطبيق الدواء عل الرغم من انخفاض هام في نسبة الاستجابة العلاجية

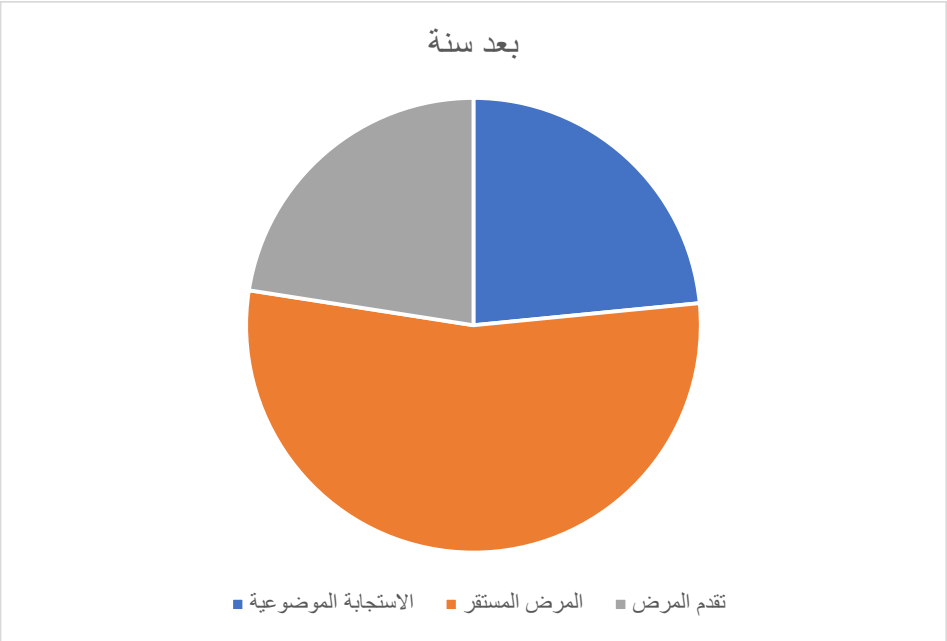


بعد سنة من المعالجة :

نسبة الاستجابة الموضوعية حوالي ١٥.٥%: ٣٢ مريض

المرض المستقر: 35.7%: ٧٤ مريض

نقدم المرض تزداد وتصل تقريباً إلى ٤٨.٨%: ١٠١ مريض



معيار RECIST	العدد (%)
استجابة كاملة (CR)	٦ (%٣)
استجابة جزئية (PR)	٢٦(%١٢.٥)
استقرار المرض (SD)	٧٤(%٣٥.٧)
تطور المرض (PD)	١٠١(%٤٨.٨)

معدل السيطرة على المرض (DCR): يشمل المرضى الذين لديهم استجابة كاملة و جزئية و استقرار المرض و بالتالي (٦+٢٦+٧٤)/٢٠٧ = **%٥١.٢**

معدل الفائدة السريرية(CBR) : يشمل الاستجابة الكاملة و الجزئية و استقرار المرض لمدة زمنية محددة و بالتالي لدينا هنا شرطاً زمنياً (غالباً أكبر أو يساوي ٦ أشهر) و هنا لدينا فقط ٥٠ حالة SD استمرت >=٦ أشهر (٦+٢٦+٥٠)/٢٠٧=**%٣٩.٦**

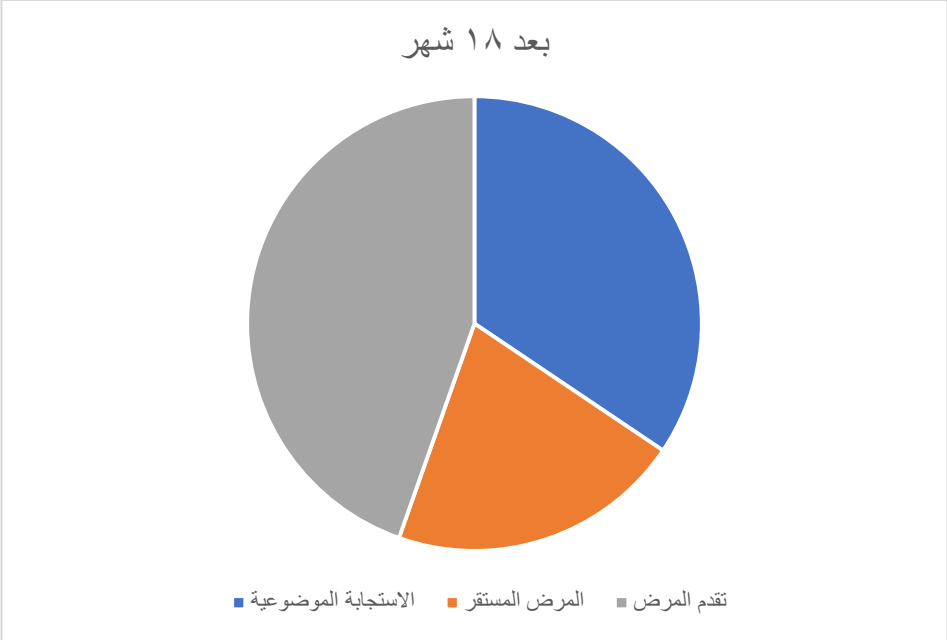
بعد ١٨شهر(سنة و نصف):

استجابة موضوعية مستمرة:11.5%: ٢٤ مريض

المرض المستقر:21.7%:٤٥ مريض

تقدم المرض (سريرياً أو شعاعياً) 66.6%: ١٣٨ مريض

و تفسر هذه النتائج إن السرطان غالباً يطوّر مقاومة دوائية خاصة مع العلاجات المستهدفة (TKI)



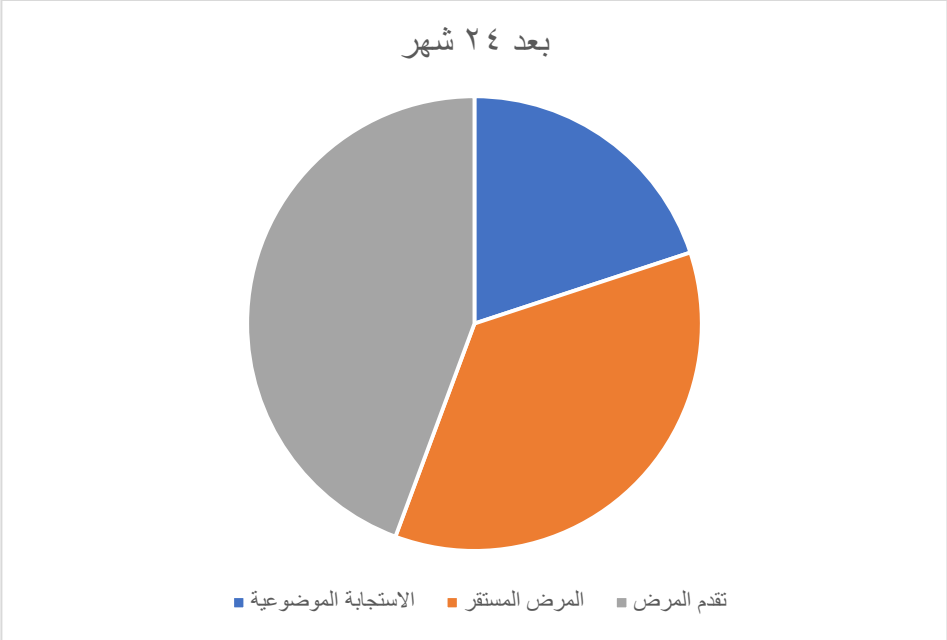
بعد ٢٤شهر(سنتين):

الاستجابة الموضوعية المستمرة (ORR): 6.7% (و هؤلاء المرضى عادة يكون لديهم طفرات معينة تجعل الورم حساساً للمعالجة): ١٤ مريض

المرض المستقر12%: لا يوجد تطور واضح و عادة تكون الاستجابة جزئية و ثابتة لفترة طويلة لكن خطر التقدم يظل قائماً: ٢٥ مريض

81% من المرضى حدث لديهم تقدّم سريري أو شعاعي خلال عامين من تطبيق المعالجة. و كان التقدم (زيادة حجم الورم – ظهور نقائل جديدة– تدهور الحالة السريرية): ١٦٨ مريض

المرضى الذين استمروا على السونيتينيب لمدة سنتين دون تقدّم يعتبر من المستجيبين طويل الأمد و هي فئة نادرة نسبياً

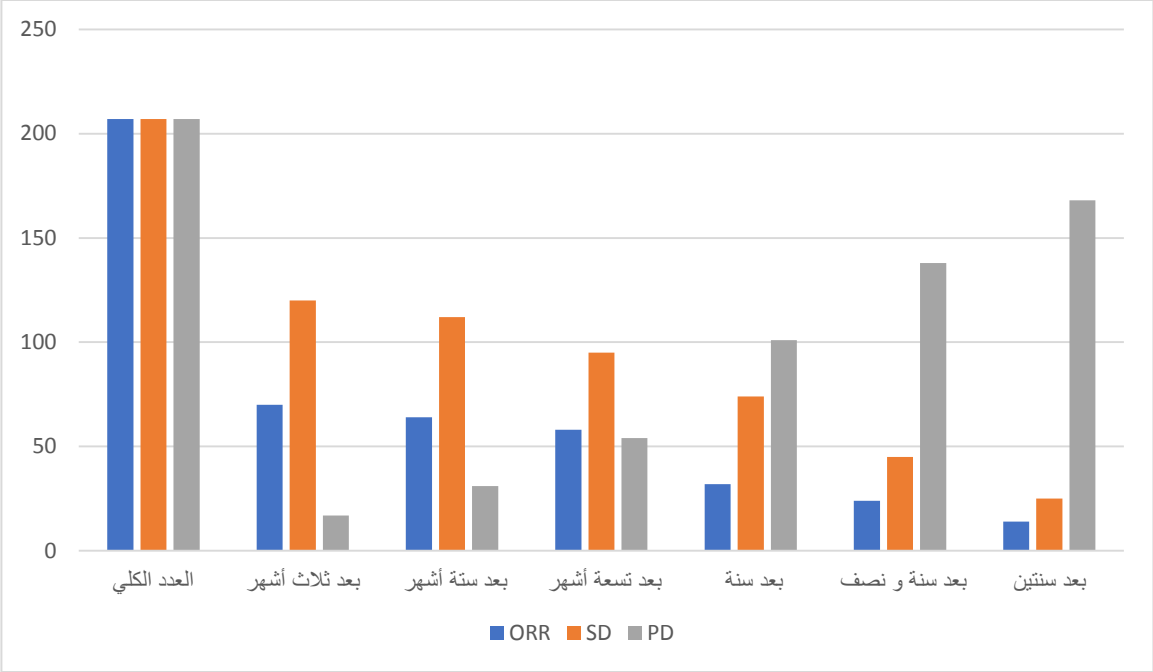


معيار RECIST	العدد (%)
استجابة كاملة (CR)	٢(٠.٩٦%)
استجابة جزئية (PR)	١٢(٥.٧٤%)
استقرار المرض (SD)	٢٥(١٢%)
تطور المرض (PD)	١٦٨(٨١%)

معدل السيطرة على المرض (DCR): **١٨.٨٤%**

معدل الفائدة السريرية(CBR) : يشمل الاستجابة الكاملة و الجزئية و استقرار المرض لمدة زمنية محددة و بالتالي لدينا هنا شرطاً زمنياً (غالباً أكبر أو يساوي ٦ أشهر) و هنا لدينا فقط ١١ حالة SD استمرت >=٦ أشهر =**١٢%**

يوضح المخطط البياني أدناه الاستجابة بالمعالجة مع الفترة الزمنية:

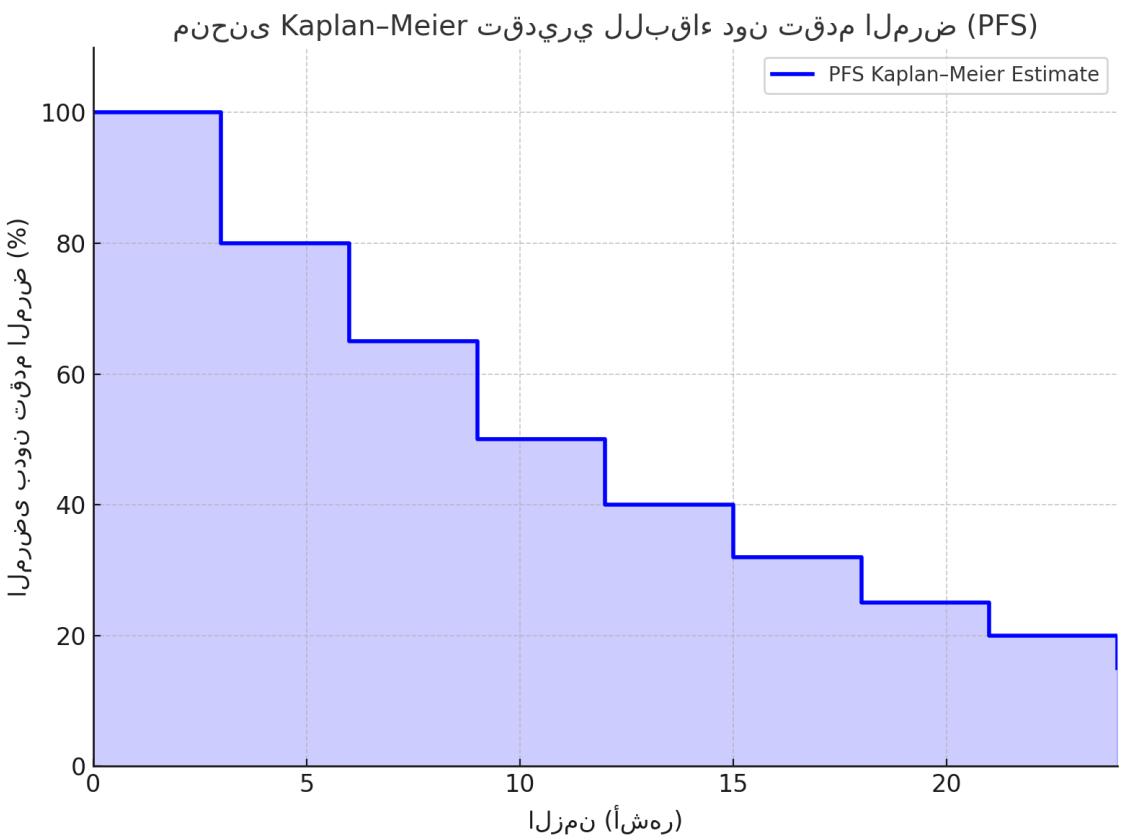


عدد المرضى الكلي (٢٠٧)	نسبة الاستجابة (PFS)	الزمن
١٥٣ مريض	٧٣.٩% بدون تقدم	٦ أشهر
١٠٦مريض	٥١.٢% بدون تقدم	١٢ شهر
٦٩ مريض	٣٣.٣% بدون تقدم	١٨ شهر
٣٩ مريض	١٨.٨% بدون تقدم	٢٤شهر

و بالتالي فإن PFS هي نسبة المرضى الذين لم يتطور لديهم المرض عند نقاط زمنية محددة

و كان (Median PFS) : الوقت الذي عنده نصف المرضى (١٠٣ أو ١٠٤ مريض من ٢٠٧) قد حدث عندهم تقدم هو تقريباً في دراستنا: ٩–١١ شهراً

منحنى كابلان ل PFS:



كان Median OS (الزمن الذي عنده نصف عدد المرضى بقوا على قيد الحياة) لمجموعة المرضى لدينا :٢٤ شهراً

معدل البقاء بعد سنة : ٨١%

معدل البقاء بعد سنتين: ٦٤%

كانت قيمة ال Pvalue <٠.٠٠١ أي دالة إحصائياً.

تم تصنيف المرضى إلى نمطين وفق موقع الإصابة:

تم دراسة عدد وموقع النقائل وعلاقتها بالاستجابة العلاجية حيث لوحظ استجابة علاجية ضئيلة للمرضى الذين لديهم أكثر من نقيلة.

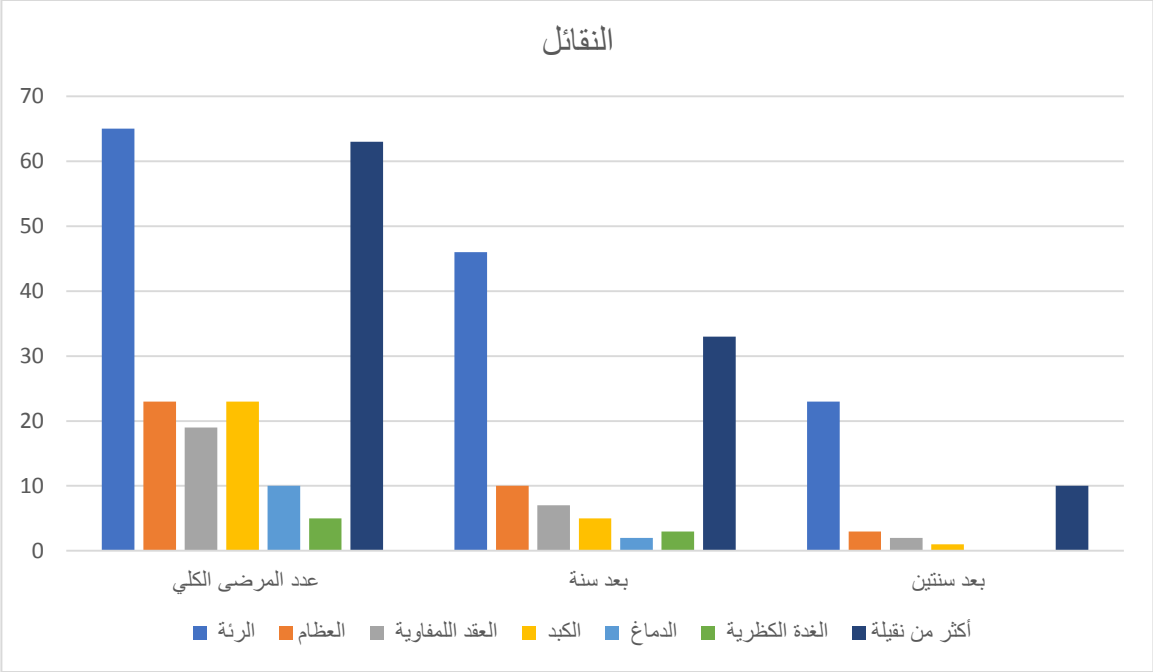
تم اختيار رالمرضى الذي لديهم نقائل دماغية غير نشطة و معالجة.

كما لوحظ هناك علاقة بالاستجابة العلاجية ونوع النقائل نجد أن النقائل الكبدية و الدماغية سيئة الإنذار و أفضل استجابة علاجية كانت لدى المرضى ذوي نقائل رئوية فقط

حيث في دراستنا تم إدخال المرضى الذين لديهم نقائل دماغية و قد بلغوا ١٠ مرضى و ذلك بعد السيطرة على النقائل (جراحة أو أشعة)

ونجد أن هذه الفروق ذات دلالة إحصائية (Pvalue= 0.003)

مكان النقيلة	عدد المرضى	بعد سنة	بعد سنتين	Pvalue
الرئة	٦٤	٤٦	٢٣	**0.003**
العظام	٢٣	١٠	٣	
العقد اللمفاوية	١٩	٧	٢	
الكبد	٢٣	٥	١	
الدماغ	١٠	٢	٠	
الغدة الكظرية	٥	٣	٠	
أكثر من نقيلة	٦٣	٣٣	١٠	



تفسر هذه النتائج بعدة تفسيرات منها:

١– الخصائص البيولوجية للورم وذلك لأن الأورام التي تنتقل للرئة فقط تميل إلى معدل تكاثر أبطأ وقدرة أقل على الغزو العميق للأعضاء الأخرى

٢– الأداء الوظيفي للمريض

٣– نفاذية الدواء

٤– وكانت أسوأ إنذاراً النقائل الكبدية و ذلك لأن الكبد لديه أوعية دموية و بيئة مناعية مختلفة قد تجعل النقائل أكثر مقاومة

٥– الضغط الورمي لأن حجم النقائل الورمية أصغر وعددها أقل نسبياً

٦– غياب المضاعفات المبكرة حيث النقائل في الدماغ أو العظام تسبب أعراضاً شديدة بسرعة (كسور ، نوبات) أما النقائل الرئوية صامتة نوعاً ماو بالتالي تحقيق استجابة قبل التدهور السريري.

تم دراسة الإمراضيات السابقة و علاقتها بالاستجابة العلاجية

إن الإمراضيات السابقة لها دور كبير في:

تحمل العلاج (السمية)

الاستجابة للعلاج

مدة البقاء على قيد الحياة

أولاً: ارتفاع ضغط الدم : لوحظ لدى (٦٠%) من مجموعة المرضى مصابين و تطور لديهم أرقام ضغط غير مضبوطة وفق البيانات المتوفرة و لوحظ له دور إيجابي حيث حدوث ارتفاع ضغط الدم مبكراً خلال العلاج مؤشراً على فعالية المعالجة حيث ال 0.032 =pvalue علاقة مهمة إحصائياً في حين لم تسعفنا البيانات المتوفرة عن حال أرقام الضغط لدى المرضى غير المشخصين

و تفسر هذه العلاقة إلى آلية الدواء، و بالتالي ارتفاع الضغط يعتبر مؤشراً حيوياً لفعالية العلاج.

ثانياً: مرضى السكري لاتوجد علاقة قوية مثبتة للاستجابة حيث ال 0.12 =pvalue غير مهمة إحصائياً و لكنه زاد من خطر السمية الكلوية و الالتهابات

ثالثاً: المرض القلبي الوعائي (نقص التروية القلبية المثبط بالقثطرة القلبية و مرضى المجازات الإكليلية): يزيد احتمالية السمية القلبية للسونيتينيب و يؤثر على تحمل الجرعات لكنه لا يؤثر على الاستجابة حيث 0.63 =pvalue غير مهمة إحصائياً

	العدد الكلي (٢٠٧)	**المصابين بالضغط (١٢٤)**	**المصابين بالسكري (٣١)**	**المرض القلبي الوعائي(٣٧)**
بعد سنة	106	100	27	29
بعد سنتين	39	35	7	8
P–Value		0.032	0.12	0.63

تم دراسة التأثيرات الجانبية للمعالجة و كانت كالتالي:

التأثيرات الجانبية		التدبير الوقائي	الملاحظات
التعب	%٦٥	الإيقاف حسب شدة التعب	
ارتفاع ضغط الدم	%٣٨	مراقبة الضغط وإدخال الأدوية المناسبة	يبدأ خلال الأسابيع الأولى
متلازمة اليد والقدم	%٤٨	الترطيب المستمر للجلد	يبدأ خلال الأسابيع الأولى
الإسهال	%٥٠	المعالجة العرضية	إيقاف المعالجة إن كانت التأثيرات شديدة غير مسيطر عليها
الغثيان و الإقياء	%٦٥	المعالجة العرضية	
التأثيرات الدموية	%٤٣	مراقبة دورية	
ارتفاع الأنزيمات الكبدية	%٣٢	مراقبة دورية	
تناقص الوظيفة القلبية	%١٢	مراقبة دورية وإدخال الأدوية القلبية إن لزم	

الفصل الثالث: المقارنة مع الدراسات السابقة

أولاً: دراسة تانير وزملاؤه: وهي دراسة أمريكية نشرت عام ٢٠١٤ من مركز أندرسون للسرطان جامعة تكساس حول استخدام السونيتينيب في سرطان الكلية النقيلي(mRCC)

تقييم فعالية و أمان مرضى سرطان الكلية النقيلي بما فيهم مرضى النقائل الدماغية و هي دراسة راجعة شملت ١١٤ مريض فترة مابين ٢٠٠٤–٢٠١١ (٢٢ مريض مع نقائل دماغية و ٩٢ مريض بدون نقائل دماغية)

تلقوا جرعة ٥٠ ملغ يومياً (٤ أسابيع علاج وأسبوعين راحة) درست: معدل الاستجابة الموضوعية ومدة الاستجابة و البقيا الخالية من التطور الورمي و البقيا الكلية بالإضافة إلى الآثار الجانبية المرتبطة باالعلاج

النتائج الأساسية:

الاستجابة لدى المرضى الذين لديهم نقائل دماغية أقل من المرضى بدون نقائل دماغية (ORR)

متوسط PFS:

٥–٦ أشهر لدى مرضى نقائل دماغية

٧–٨ أشهر بدون نقائل دماغية

متوسط OS:

٨ أشهر لدى مرضى النقائل الدماغية

٢٢ شهر لدى مرضى بدون نقائل دماغية

أهمية الدراسة أظهرت أن السونيتينيب يظل خياراً فعلاً نسبياً حتى مع نقائل دماغية و كذلك أوضحت أنها عامل إنذار سيء.

أجريت في مركز رائد و شملت شريحة مستبعدة من الدراسات السابقة.

	دراستنا	دراسة تانير و زملاؤه
عدد المرضى	٢٠٧	١١٤

المكان	مشفى البيروني	جامعة تكساس– أمريكا
نوع المعالجة	خط أول	خط أول أو ثاني
النقائل الدماغية	١٠ مرضى	٢٢مريض
متوسط PFS	٩–١١ شهر مشمولين مرضى النقائل الدماغية	٥–٦ أشهر مع نقائل دماغية ٧–٨ شهر بدون نقائل دماغية
متوسط OS	٢٤شهر	٨ أشهر مع نقائل دماغية ٢٢ شهر بدون نقائل دماغية
مدة متابعة	سنتين	سنتين

ثانياً: دراسة مورتز: دراسة عشوائية مفتوحة التسمية دولية من المرحلة الثالثة (Phase III) شملت ٧٥٠ مريضاً، و فيها تم مقارنة بين سونيتينيب (٥٠ ملغ مرة يومياً مدة أربع أسابيع مقابل أسبوعين راحة) و أنترفيرون ألفا (IFN–a) (٩ ملايين وحدة ٣ مرات أسبوعياً). و المعيار الأساسي للتقييم : PFS باستخدام RECIST criteria و المعايير الثانوية: معدل الاستجابة الموضوعي و البقيا الكليّة و نوعية الحياة.

النتائج: PFS: ١١ شهر مع سونيتينيب مقابل ٥ أشهر مع أنترفيرون ألفا

معدل الاستجابة الموضوعي: ٣١% للسونيتينيب مقابل ٦% للأنترفيرون ألفا

الأعراض الجانبية: التعب و ارتفاع الضغط و عسر الهضم و متلازمة القدم – اليد

بعد متابعة المرضى كانت ال OS : ٢٦.٤ شهراً في مجموعة السونيتينيب مقابل ٢١.٨ شهراً في مجموعة الأنترفيرون

و أظهرت هذه الدراسة أهمية السونيتينيب كخط أول في سرطان الكلية النقيلي.

	دراستنا	دراسة مورتز
عدد المرضى	٢٠٧	٧٥٠ مريض
ORR	%٦.٧	%٣١
النقائل الدماغية	١٠	٢٣
متوسط PFS	٩–١١ شهر	١١ شهر
متوسط OS	٢٤ شهر	٢٦.٤ شهر
الأعراض الجانبية	الغثيان و التعب و متلازمة القدم و اليد	الغثيان و التعب العام
مدة الدراسة	سنتين	١٤ شهر

ثالثاً: دراسة غور و زملاؤه: هي دراسة مفتوحة أجريت على أكثر من ٤٥٠٠ مريض في ٥٠ دولة، و كانت النتائج:

ORR :١٧%

PFS:٩.٤ شهر

OS : ١٨.٤شهر

أكدت هذه الدراسة الفعالية و الأمان في مجموعة كبيرة و متنوعة من المرضى (دراسة واقعية)

	دراستنا	دراسة غور و زملاؤه
عدد المرضى	٢٠٧	٤٥٠٠ مريض <
ORR	%٦.٧	%١٧
متوسط PFS	٩–١١ شهر	٩.٤ شهر

متوسط OS	٢٤ شهر	١٨.٤شهر
الأعراض الجانبية	الغثيان و التعب و متلازمة القدم و اليد	متلازمة القدم و اليد
مدة الدراسة	سنتين	١١.٥ شهر

رابعاَ: دراسة كومبارز:

دراسة عشوائية مفتوحة ، درست ١١١٠ مرضى ، تم مقارنة سونيتينيب مع بازوبانيب

PFS: متساوي تقريباً ٩.٥ شهر للسونيتينيب مقابل ٨.٤ شهر للبازوبانيب

أخذ للمقارنة ذراع السونيتينيب

ORR : مماثل بين مجموعتين

البازوبانيب كان تحمله أفضل لبعض الأعراض.

أهمية هذه الدراسة ثبت أن سونيتينيب معيار للمقارنة للجيل التالي من الأدوية.

	دراستنا	**دراسة كومبارز**
عدد المرضى	٢٠٧	١١١٠ مريض
ORR	%٦.٧	%٣١
متوسط PFS	٩–١١ شهر	٩.٥ شهر
متوسط OS	٢٤ شهر	٢٦.٤ شهر
الأعراض الجانبية	الغثيان و التعب و متلازمة القدم و اليد	الغثيان و الإسهال و التعب
مدة الدراسة	سنتين	٢٥ شهر

خامساً: دراسة إسكودير و زملاؤه:

دراسة تحليلية مجمعة راجعة شملت٥٧٣٩مريض في مراكز متعددة في أوروبا و أمريكا الشمالية بما فيها الولايات المتحدة و تم دراسة استخدام السونيتينيب كخط علاجي أول في سرطان الخلية الكلوية النقيلي و كانت النتائج: مدة العلاج وسطياً: ٦.٧ شهر، ORR:٢٦%، PFS: متوسط ٩.٩ شهر، OS: متوسط: ٢٣.٤ شهر و كانت أهم التأثيرات الجانبية: متلازمة القدم و اليد و التعب و ارتفاع ضغط الدم

	دراستنا	**دراسة إسكودير و زملاؤه**
عدد المرضى	٢٠٧	٥٧٣٩ مريض
المكان	مشفى البيروني – دمشق	أوروبا و أمريكا الشمالية
ORR	%٦.٧	%٢٦
متوسط PFS	٩–١١ شهر	٩.٩ شهر
متوسط OS	٢٤ شهر	٢٣.٤ شهر
الأعراض الجانبية	الغثيان و التعب و متلازمة القدم و اليد	متلازمة القدم و اليد، التعب
مدة الدراسة	سنتين	سنتين

الفصل الرابع: الاستنتاجات والتوصيات

أولاً: الاستنتاجات:

١- فعالية المعالجة: أظهر السونيتينيب فعالية ملحوظة في تحسين البقايا الخالية من التطور الورمي و البقاء الكلية و كانت نسبة الاستجابة الجزئية مقبولة
٢- مدة الاستجابة : كانت الاستجابة واضحة خلال أول ثلاث أشهر من المعالجة واستمر تأثير المعالجة في تثبيط تقدم المرض عند نسبة جيدة من المرضى حتى بعد ١٢ شهر
٣- ارتبطت بعض العوامل بنتائج أفضل (الأداء الوظيفي الجيد – غياب النقائل الدماغية و العمر أصغر من ٦٠)
٤- أغلب المرضى يحققون (استجابة جزئية + ثبات المرض) لكن النسبة التي تحقق تراجعاً حقيقياً للورم تقل بوضوح مع زيادة عوامل الخطورة
٥- تم دراسة العوامل التنبؤية وعلاقتها بالاستجابة حيث لوحظ فروق في الاستجابة و هذه الفروق سببها أن هذه العوامل تعكس عدوانية الورم و قلة الاحتياطي الوظيفي للمريض مما يسرع التقدم الورمي
٦- تم دراسة الإمراضيات السابقة وعلاقتها بالاستجابة و لوحظ استجابة أفضل لدى مرضى الضغط
٧- تم تحمل المعالجة في أغلب الحالات وأهم التأثيرات الجانبية كانت التعب العام ومتلازمة القدم و اليد و تم تدبيرها

ثانياً: التوصيات:

١- استخدام السونيتينيب كخط علاجي أول خصوصاً في الأماكن التي لا يتوفر فيها علاجات مناعية حسب المرشدات العالمية أو عندما يكون المريض غير مرشح لها
٢- التحكم الدقيق بالتأثيرات الجانبية كالمراقبة المنتظمة للضغط الدموي و السمية الكبدية والوظائف الدموية.
٣- تصنيف المرضى مسبقا اعتماد على عوامل الخطورة لتوجيه العلاج و توقع النتائج
٤- أجراء دراسات مستقبلية تشمل مقارنات مع العلاجات المناعية و كذلك دراسات لتقييم المؤشرات الحيوية و التنبؤ بالاستجابة
٥- مراقبة الضغط لدى جميع المرضى المعالجين باعتباره قد يعتبر مؤشراً حيوياً على فعالية العلاج.

المراجع

1.International Agency for Research on Cancer. Kidney estimated incidence, all ages: both sexes. GLOBOCAN. 2012.

٢.Kidney cancer incidence statistics. Kidney cancer incidence statistics. www.cancerresearchuk.org/cancer-info/cancerstats/types/kidney/incidence/

٣.Parkin DM, Bray F, Ferlay J, Pisani P. Global cancer statistics, 2002. *CA Cancer J Clin*. Mar-Apr 2005;55(2):74-108. doi:10.3322/canjclin.55.2.74

٤.Lam JS, Leppert JT, Belldegrun AS, Figlin RA. Novel approaches in the therapy of metastatic renal cell carcinoma. *World J Urol*. Jul 2005;23(3):202-12. doi:1/٠.١٠٠٧s00345-004-0466-0

٥.Motzer RJ, Hutson TE, Tomczak P, et al. Sunitinib versus interferon alfa in metastatic renal-cell carcinoma. N Engl J Med. 2007;356(2):115–124.

٦-ECOG Performance Status Scale - ECOG-ACRIN Cancer Research Group. 2022.20

٧- Freites-Martinez A, Santana N, Arias-Santiago S, Viera A. Using the Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE - Version 5.0) to Evaluate the Severity of Adverse Events of Anticancer Therapies. Actas Dermosifiliogr. 2021; 112 (1): 90-92.

٨-Schwartz LH, Litière S, de Vries E, Ford R, Gwyther S, Mandrekar S, et al. RECIST 1.1-Update and clarification: From the RECIST committee. Eur J Cancer. 2016; 62: 132-137

٩-Motzer RJ, Hutson TE, Cella D, et al. Pazopanib versus Sunitinib in metastatic renal-cell carcinoma. N Engl J Med. 2013;369(8):722–731.

١٠-Efficacy and Toxicity of Sunitinib in Metastatic Renal Cell Carcinoma Patients in Egypt,https://journal.waocp.org/article_30692.html?utm_source=chatgpt.com#ar_info_pnl_share

١١-OSSMAR: An Observational Study to Describe the Use of Sunitinib in Real-Life Practice for the Treatment of Metastatic Renal Cell Carcinoma,Marwan Ghosn, PMID: 31657977 PMCID: PMC6825247 DOI: 10.1200/JGO.18.00238, https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/pmid/31657977/

١٢. Siegel R, Ma J, Zou Z, et al. Cancer statistics, 2014. CA Cancer J Clin 2014;64:9–29.

١٣. Siegel R, Naishadham D, Jemal A. Cancer statistics, 2013. CA Cancer J Clin 2013;63:11–30.

١٤. Lipsky MJ, Deibert CM, McKiernan JM. Epidemiology, screening, and clinical staging. In: Libertino JA, ed. Renal Cancer: Contemporary Management. New York: Springer Science + Business Media; 2013:1–18

١٥. Linehan WM, Srinivasan R, Schmidt LS. The genetic basis of kidney cancer: a metabolic disease. Nat Rev Urol 2010;7:277–285.

١٦. Schmidt LS, Duh FM, Chen F, et al. Germline and somatic mutations in the tyrosine kinase domain of the MET proto-oncogene in papillary renal carcinomas. Nat Genet 1997;16:68–73.

١٧. Tomlinson IP, Alam NA, Rowan AJ, et al. Germline mutations in FH predispose to dominantly inherited uterine fibroids, skin leiomyomata and papillary renal cell cancer. Nat Genet 2002;30:406–410.

١٨. Nickerson ML, Warren MB, Toro JR, et al. Mutations in a novel gene lead to kidney tumors, lung wall defects, and benign tumors of the hair follicle in patients with the Birt-Hogg-Dubé syndrome. Cancer Cell 2002;2: 157–164.

١٩. Ljungberg B, Campbell SC, Cho HY, et al. The epidemiology of renal cell carcinoma. Eur Urol 2011;60:615–621.

٢٠. Ricketts CJ, Shuch B, Vocke CD, et al. Succinate dehydrogenase kidney cancer: an aggressive example of the Warburg effect in cancer. J Urol 2012; 188:2063–2071.

٢١. Malinoc A, Sullivan M, Wiech T, et al. Biallelic inactivation of the SDHC gene in renal carcinoma associated with paraganglioma syndrome type 3. Endocr Relat Cancer 2012;19:283–290.

٢٢. Nickerson ML, Warren MB, Toro JR, et al. Mutations in a novel gene lead to kidney tumors, lung wall defects, and benign tumors of the hair follicle in patients with the Birt–Hogg–Dube syndrome. Cancer Cell 2002;2: 157–164.

٢٣. Pavlovich CP, Grubb RL 3rd, Hurley K, et al. Evaluation and management of renal tumors in the Birt–Hogg–Dube syndrome. J Urol 2005;173: 1482–1486.

٢٤. Schmidt LS, Nickerson ML, Warren MB, et al. Germline BHD-mutation spectrum and phenotype analysis of a large cohort of families with Birt– Hogg–Dube syndrome. Am J Hum Genet 2005;76:1023–1033.

٢٥. Jebar AH, Hurst CD, Tomlinson DC, et al. FGFR3 and Ras gene mutations are mutually exclusive genetic events in urothelial cell carcinoma. Oncogene 2005;24:5218–5225.

٢٦. Latif F, Tory K, Gnarra JR, et al. Identification of the von Hippel-Lindau disease tumor suppressor gene. Science 1993;260:1317–1320.

٢٧. Houweling AC, Gijezen LM, Jonker MA, et al. Renal cancer and pneumothorax risk in Birt–Hogg–Dube syndrome; an analysis of 115 FLCN mutation carriers from 35 BHD families. Br J Cancer 2011;105:1912–191

٢٨. Singer EA, Bratslavsky G, Middelton L, et al. Impact of genetics on the diagnosis and treatment of renal cancer. Curr Urol Rep 2011;12:47–55.

٢٩. Kang SK, Chandarana H. Contemporary imaging of the renal mass. Urol Clin North Am 2012;39:161–170.

٣٠. Farley MN, Schmidt LS, Mester JL, et al. A novel germline mutation in BAP1 predisposes to familial clear-cell renal cell carcinoma. Mol Cancer Res 2013;11:1061–1071

٣١. Linehan WM, Ricketts CJ. The metabolic basis of kidney cancer. Semin Cancer Biol 2013;23:46–55.

٣٢. Keefe SM, Nathanson KL, Rathmell WK. The molecular biology of renal cell carcinoma. Semin Oncol 2013;40:421–428

٣٣. Jonasch E, Futreal PA, Davis IJ, et al. State of the science: an update on renal cell carcinoma. Mol Cancer Res 2012;10:859–880.

٣٤. Klomp J, Dykema K, Teh BT, et al. Molecular biology and genetics. In: Libertino JA, ed. Renal Cancer: Contemporary Management. New York: Springer Science + Business Media; 2013:19–37.

٣٥. Cancer Genome Atlas Research Network. Comprehensive molecular characterization of clear cell renal cell carcinoma. Nature 2013;4

٣٦. Sidhar SK, Clark J, Gill S, et al. The t(X;1)(p11.2;q21.2) translocation in papillary renal cell carcinoma fuses a novel gene PRCC to the TFE3 transcription factor gene. Hum Mol Genet 1996;5:1333–133

٣٧. Menko FH, van Steensel MA, Giraud S, et al. Birt-Hogg-Dubé syndrome: diagnosis and management. Lancet Oncol 2009;10:1199–1206.

٣٨. Campbell SC, Novick AC, Belldegrun A, et al. Guideline for management of the clinical T1 renal mass. J Urol 2009;182:1271–1279.

٣٩. Lane BR, Campbell SC, Gill IS. Ten-year oncologic outcomes after laparoscopic and open partial nephrectomy. J Urol 2013;190:44–49.

٤٠. Lane BR, Fergany AF, Weight CJ, et al. Renal functional outcomes after partial nephrectomy with extended ischemic intervals are better than after radical nephrectomy. J Urol 2010;184:1286–1290.

٤١. Fergany AF, Saad IR, Woo L, et al. Open partial nephrectomy for tumor in a solitary kidney: experience with 400 cases. J Urol 2006;175:1630–1633.

٤٢. Algaba F, Akaza H, Lopez-Beltran A, et al. Current pathology keys of renal cell carcinoma. Eur Urol 2011;60:634–643.

٤٣. Deng F-M, Melamed J, Zhou M. Pathology of renal cell carcinoma. In: Libertino JA, ed. Renal Cancer: Contemporary Management. New York: Springer Science + Business Media; 2013:51–69.

٤٤. Divgi CR, Uzzo RG, Gatsonis C, et al. Positron emission tomography/computed tomography identification of clear cell renal cell carcinoma: results from the REDECT trial. J Clin Oncol 2013;31:187–194.

٤٥. Bosniak MA. The Bosniak renal cyst classification: 25 years later. Radiology 2012;262:781–785.

٤٦. Corcoran AT, Russo P, Lowrance WT, et al. A review of contemporary data on surgically resected renal masses—benign or malignant? Urology 2013;81:707–713.

٤٦. Lane BR, Babineau D, Kattan MW, et al. A preoperative prognostic nomogram for solid enhancing renal tumors 7 cm or less amenable to partial nephrect

٤٧. Frank I, Blute ML, Cheville JC, et al. Solid renal tumors: an analysis of pathological features related to tumor size. J Urol 2003;170:2217–2220.

٤٨. Kutikov A, Smaldone MC, Egleston BL, et al. Anatomic features of enhancing renal masses predict malignant and high-grade pathology: a preoperative nomogram using the RENAL Nephrometry score. Eur Urol 2011;60:241–248.

٤٩. Samplaski MK, Zhou M, Lane BR, et al. Renal mass sampling: an enlightened perspective. Int J

٥٠. Volpe A, Finelli A, Gill IS, et al. Rationale for percutaneous biopsy and histologic characterisation of renal tumours. Eur Urol 2012;62:49

٥١. Edge SB, Byrd DR, Compton CC. AJCC Cancer Staging Manual. Vol 7. New York, NY: Springer; 2010.

٥٢. Meskawi M, Sun M, Trinh QD, et al. A review of integrated staging systems for renal cell carcinoma. Eur Urol 2012;62:303–314.

53. Campbell SC, Thomas AA, Rini BI, et al. Response of the primary tumor to neoadjuvant sunitinib in patients with advanced renal cell carcinoma. J Urol 2009;181:518–523.

٥٤. Kunkle DA, Chen DYT, Greenberg RE, et al. Metastatic progression of enhancing renal masses under active surveillance is associated with rapid interval growth of the primary tumor. J Urol 2008;179(4 Suppl):375.

٥٥. Russo P, Huang W. The medical and oncological rationale for partial nephrectomy for the treatment of T1 renal cortical tumors. Urol Clin North Am 2008;35:635–643; vii.

٥٦. Kim SP, Thompson RH, Boorjian SA, et al. Comparative effectiveness for survival and renal function of partial and radical nephrectomy for localized renal tumors: a systematic review and meta-analysis. J Urol 2012;188:51–57.

٥٧. Campbell SC, Novick AC, Belldegrun A, et al. Guideline for management of the clinical T1 renal mass. J Urol 2009;182:1271–1279

٥٨. Thompson RH, Blute ML, Krambeck AE, et al. Patients with pT1 renal cell carcinoma who die from disease after nephrectomy may have unrecognized renal sinus fat invasion. Am J Surg Pathol 2007;31:1089–1093.

٥٩. Bratslavsky G, Linehan WM. Surgery: Routine adrenalectomy in renal cancer—an antiquated practice. Nat Rev Urol 2011;8:534–5

٦٢. Nguyen CT, Campbell SC. Salvage of local recurrence after primary thermal ablation for small renal masses. Expert Rev Anticancer Ther 2008;8:1899–1905

٦١. Go AS, Chertow GM, Fan D, et al. Chronic kidney disease and the risks of death, cardiovascular events, and hospitalization. N Engl J Med 2004;351: 1296–1305.

٦٢. Uzzo RG, Novick AC. Nephron sparing surgery for renal tumors: indications, techniques and outcomes. J Urol 2001;166:6–18.

٦٣. Lane BR, Golan S, Eggener S, et al. Differential use of partial nephrectomy for intermediate and high complexity tumors may explain variability in reported utilization rates. J Urol 2013;189:2047–2053.

٦٤. Fergany AF, Hafez KS, Novick AC. Long-term results of nephron sparing surgery for localized renal cell carcinoma: 10-year followup. J U

٦٥. Lane BR, Campbell SC, Gill IS. Ten-year oncologic outcomes after laparoscopic and open partial nephrectomy. J Urol 2013;190:44–49.

٦٦. Lane BR, Fergany AF, Weight CJ, et al. Renal functional outcomes after partial nephrectomy with extended ischemic intervals are better than after radical nephrectomy. J Urol 2010;184:1286–1290.

٦٧. Lane BR, Derweesh IH, Kim HL, et al. Presurgical sunitinib reduces tumor size and may facilitate partial nephrectomy in patients with renal cell carcinoma. Urology (In press)

٦٨. Dulabon LM, Kaouk JH, Haber GP, et al. Multi-institutional analysis of robotic partial nephrectomy for hilar versus nonhilar lesions in 446 consecutive cases. Eur Urol 2011;59:325–330

٦٩. Faddegon S, Cadeddu JA. Does renal mass ablation provide adequate longterm oncologic control? Urol Clin North Am 2012;39:181–190.

٧٠. Atwell TD, Schmit GD, Boorjian SA, et al. Percutaneous ablation of renal masses measuring 3.0 cm and smaller: comparative local control and complications after radiofrequency ablation and cryoablation. AJR Am J Roentgenol 2013;200:461–466.

٧١. Weight CJ, Kaouk JH, Hegarty NJ, et al. Correlation of radiographic imaging and histopathology following cryoablation and radio frequency ablation for renal tumors. J Urol 2008;179:1277–1281.

٧٢. Donat SM, Diaz M, Bishoff JT, et al. Follow-up for clinically localized renal neoplasms: AUA guideline. J Urol 2013;190:407–416.

٧٣. Corcoran AT, Russo P, Lowrance WT, et al. A review of contemporary data on surgically resected renal masses—benign or malignant? Urology 2013; 81:707–713.

٧٤. Smaldone MC, Kutikov A, Egleston BL, et al. Small renal masses progressing to metastases under active surveillance: a systematic review and pooled analysis. Cancer 2012;118:997–1006.

٧٥. Blute ML, Leibovich BC, Cheville JC, et al. A protocol for performing extended lymph node dissection using primary tumor pathological features for patients treated with radical nephrectomy for clear cell renal cell carcinoma. J Urol 2004;172:465–469

٧٦. Libertino JA, Zinman L, Watkins E Jr. Long-term results of resection of renal cell cancer with extension into inferior vena cava. J Urol 1987;137:21–24

٧٧. Kutikov A, Uzzo RG. The R.E.N.A.L. nephrometry score: a comprehensive standardized system for quantitating renal tumor size, location and depth. J Urol 2009;182:844–853.

٧٨. Ciancio G, Gonzalez J, Shirodkar SP, et al. Liver transplantation techniques for the surgical management of renal cell carcinoma with tumor thrombus in the inferior vena cava: step-by-step description. Eur Urol 2011;59:401–406.

٧٩. Culp SH, Tannir NM, Abel EJ, et al. Can we better select patients with metastatic renal cell carcinoma for cytoreductive nephrectomy? Cancer 2010;116:3378–3388

٨٠. Margulis V, Master VA, Cost NG, et al. International consultation on urologic diseases and the European Association of Urology international consultation on locally advanced renal cell carcinoma. Eur Urol 2011;60:673–683.

٨١. Crispen PL, Breau RH, Allmer C, et al. Lymph node dissection at the time of radical nephrectomy for high-risk clear cell renal cell carcinoma: indications and recommendations for surgical templates. Eur Urol 2011;59:18–23

٨٢. Leibovich BC, Blute ML. Lymph node dissection in the management of renal cell carcinoma. Urol Clin North Am 2008;35:673–678; viii

٨٣. Blom JH, van Poppel H, Marechal JM, et al. Radical nephrectomy with and without lymph-node dissection: final results of European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC) randomized phase 3 trial 30881. Eur Urol 2009;55:28–34

٨٤. Motzer RJ, Agarwal N, Beard C, et al. Kidney cancer. J Natl Compr Canc Netw 2011;9:960–977.

٨٥. Flanigan RC, Salmon SE, Blumenstein BA, et al. Nephrectomy followed by interferon alfa-2b compared with interferon alfa-2b alone for metastatic renal-cell cancer. N Engl J Med 2001;345:1655–1659.

٨٦. Mickisch GH, Garin A, van Poppel H, et al. Radical nephrectomy plus interferon-alfa-based immunotherapy compared with interferon alfa alone in metastatic renal-cell carcinoma: a randomised trial. Lancet 2001;358:966–97

٨٧. Choueiri TK, Xie W, Kollmannsberger C, et al. The impact of cytoreductive nephrectomy on survival of patients with metastatic renal cell carcinoma receiving vascular endothelial growth factor targeted therapy. J Urol 2011;185:60–66.

٨٨. Heng DY, Xie W, Regan MM, et al. Prognostic factors for overall survival in patients with metastatic renal cell carcinoma treated with vascular endothelial growth factor-targeted agents: Results From a large, multicenter study. J Clin Oncol 2009;27:5794–5799

٨٩. Hudes G, Carducci M, Tomczak P, et al. Temsirolimus, interferon alfa, or both for advanced renal-cell carcinoma. N Engl J Med 2007;356:2271–2281.

٩٠. Trinh QD, Bianchi M, Hansen J, et al. In-hospital mortality and failure to rescue after cytoreductive nephrectomy. Eur Urol 2013;63:1107–1114.

٩١. Eggener SE, Yossepowitch O, Kundu S, et al. Risk score and metastasectomy independently impact prognosis of patients with recurrent renal cell carcinoma. J Urol 2008;180:873–878; discussion 878.

٩٢. Alt AL, Boorjian SA, Lohse CM, et al. Survival after complete surgical resection of multiple metastases from renal cell carcinoma. Cancer 2011;117: 2873–2882

٩٣. Karam JA, Rini BI, Varella L, et al. Metastasectomy after targeted therapy in patients with advanced renal cell carcinoma. J Urol 2011;185:439–444.

٩٤. Mekhail TM, Abou-Jawde RM, Boumerhi G, et al. Validation and extension of the Memorial Sloan-Kettering prognostic factors model for survival in patients with previously untreated metastatic renal cell carcinoma. J Clin Oncol 2005;23:832–841.

٩٥. Leibovich BC, Blute ML, Cheville JC, et al. Prediction of progression after radical nephrectomy for patients with clear cell renal cell carcinoma: a stratification tool for prospective clinical trials. Cancer 2003;97:166

٩٦. Rini BI, Cohen DP, Lu DR, et al. Hypertension as a biomarker of efficacy in patients with metastatic renal cell carcinoma treated with sunitinib. J Natl Cancer Inst 2011;103:763–773.

٩٧. Interferon-alpha and survival in metastatic renal carcinoma: early results of a randomised controlled trial. Medical Research Council Renal Cancer Collaborators. Lancet 1999;353:14–17

٩٨. Walter S, Weinschenk T, Stenzl A, et al. Multipeptide immune response to cancer vaccine IMA901 after single-dose cyclophosphamide associates with longer patient survival. Nat Med 2012;18:1254–1261.

٩٩. Finke JH, Rini B, Ireland J, et al. Sunitinib reverses type-1 immune suppression and decreases T-regulatory cells in renal cell carcinoma patients. Clin Cancer Res 2008;14:6674–6682.

١٠٠. McDermott DF, Drake CG, Sznol M, et al. Clinical activity and safety of antiPD-1 (BMS-936558, MDX-1106) in patients with previously treated metastatic renal cell carcinoma (mRCC). J Clin Oncol 2012;30(15 Sup

١٠١. Shweiki D, Itin A, Soffer D, et al. Vascular endothelial growth factor induced by hypoxia may mediate hypoxia-initiated angiogenesis. Nature 1992;359: 843–845.

١٠٢. Motzer RJ, Hutson TE, Tomczak P, et al. Sunitinib versus interferon alfa in metastatic renal-cell carcinoma. N Engl J Med 2007;356:115–124.
١٠٣. Motzer RJ, Hutson TE, Cella D, et al. Pazopanib versus sunitinib in metastatic renal-cell carcinoma

١٠٤."Sunitinib MSN sunitinib (as malate) 50 mg hard capsule bottle (Accelagen Pty Ltd)". Therapeutic Goods Administration (TGA). 28 September 2022. Archived from the original on 16 October 2022. Retrieved 19 April 2023.

١٠٥. "Sutent EPAR". European Medicines Agency (EMA). 19 July 2006. Retrieved 12 March 2025.

١٠٦. "FDA approves new treatment for gastrointestinal and kidney cancer". U.S. Food and Drug Administration (FDA). 2006. Archived from the original on 3 February 2006.

١٠٧. "Sunitinib malate: FDA-Approved Drugs". U.S. Food and Drug Administration (FDA). Archived from the original on 25 September 2021. Retrieved 24 September 2021.

١٠٨. Jump up to:a b c d e f g h i Demetri GD, van Oosterom AT, Garrett CR, Blackstein ME, Shah MH, Verweij J, et al. (October 2006). "Efficacy and safety of sunitinib in patients with advanced gastrointestinal stromal tumour after failure of imatinib: a randomised controlled trial". Lancet. 368 (9544): 1329–1338. doi:10.1016/S0140-6736(06)69446-4. PMID 17046465. S2CID 25931515.

١٠٩. "Phase II Trial of Sunitinib (SU011248) in Patients With Recurrent or Inoperable Meningioma". 21 December 2015. Archived from the original on 19 April 2023. Retrieved 19 April 2023 – via clinicaltrials.gov.

١١٠. Mangla A, Agarwal N, Schwartz G (February 2024). "Desmoid Tumors: Current Perspective and Treatment". Current Treatment Options in Oncology. 25 (2): 161–175. doi:10.1007/s11864-024-01177-5. PMC 10873447. PMID 38270798.

١١١. "Pfizer Scores New Approval for Sutent in Europe". 2 December 2010. Archived from the original on 24 September 2015. Retrieved 4 December 2010.

١١٢. "FDA approves Sutent for rare type of pancreatic cancer". U.S. Food and Drug Administration (FDA) (Press release). 20 May 2011. Archived from the original on 23 May 2011. Retrieved 23 April 2023.

١١٣. Jump up to:a b c Motzer RJ, Hutson TE, Tomczak P, Michaelson MD, Bukowski RM, Rixe O, et al. (January 2007). "Sunitinib versus interferon alfa in metastatic renal-cell carcinoma". The New England Journal of Medicine. 356 (2): 115–124. doi:10.1056/NEJMoa065044. PMID 17215529.

١١٤. Figlin RA, Hutson TE, Tomczak P, Michaelson MD, Bukowski RM, Négrier S, et al. (2008). "Overall survival with sunitinib versus interferon (IFN)-alfa as first-line treatment of metastatic renal cell carcinoma (mRCC)". Journal of Clinical Oncology. 26 (15_suppl): 5024. doi:10.1200/jco.2008.26.15_suppl.5024. Abstract no. 5024. Presented at ASCO 2008.

١١٥. Motzer RJ, Hutson TE, Tomczak P, Michaelson MD, Bukowski RM, Oudard S, et al. (August 2009). "Overall survival and updated results for sunitinib compared with interferon alfa in patients with metastatic renal cell carcinoma". Journal of Clinical Oncology. 27 (22): 3584–3590. doi:10.1200/JCO.2008.20.1293. PMC 3646307. PMID 19487381.

١١٦. "Hypertension as a biomarker of efficacy in patients with metastatic renal cell carcinoma treated with sunitinib. | CureHunter". www.curehunter.com. Archived from the original on 19 April 2023. Retrieved 19 April 2023.

١١٧. Hartmann JT, Kanz L (November 2008). "Sunitinib and periodic hair depigmentation due to temporary c-KIT inhibition". Archives of Dermatology. 144 (11): 1525–1526. doi:10.1001/archderm.144.11.1525. PMID 19015436.

١١٨. Quek R, George S (February 2009). "Gastrointestinal stromal tumor: a clinical overview". Hematology/Oncology Clinics of North America. 23 (1): 69–78, viii. doi:10.1016/j.hoc.2008.11.006. PMID 19248971.

١١٩. Blay JY, Reichardt P (June 2009). "Advanced gastrointestinal stromal tumor in Europe: a review of updated treatment recommendations". Expert Review of Anticancer Therapy. 9 (6): 831–838. doi:10.1586/era.09.34. PMID 19496720. S2CID 23601578.

١٢٠. Gan HK, Seruga B, Knox JJ (June 2009). "Sunitinib in solid tumors". Expert Opinion on Investigational Drugs. 18 (6): 821–834. doi:10.1517/13543780902980171. PMID 19453268. S2CID 25353839.

١٢١. Dasanu CA, Alexandrescu DT, Dutcher J (March 2007). "Yellow skin discoloration associated with sorafenib use for treatment of metastatic renal cell carcinoma". Southern Medical Journal. 100 (3): 328–330. doi:10.1097/smj.0b013e31802f01a9. PMID 17396743. Archived from the original on 3 March 2016. Retrieved 7 June 2009.

١٢٢. Alexandrescu DT, McClure R, Farzanmehr H, Dasanu CA (August 2008). "Secondary erythrocytosis produced by the tyrosine kinase inhibitors sunitinib and sorafenib". Journal of Clinical Oncology. 26 (24): 4047–4048. doi:10.1200/jco.2008.18.3525. PMID 18711201.

١٢٣. Atkinson BJ, Kalra S, Wang X, Bathala T, Corn P, Tannir NM, et al. (March 2014). "Clinical outcomes for patients with metastatic renal cell carcinoma treated with alternative sunitinib schedules". The Journal of Urology. 191 (3): 611–618. doi:10.1016/j.juro.2013.08.090. PMC 4015627. PMID 24018239.

١٢٤. Ge J, Tan BX, Chen Y, Yang L, Peng XC, Li HZ, et al. (June 2011). "Interaction of green tea polyphenol epigallocatechin-3-gallate with sunitinib: potential risk of diminished sunitinib bioavailability". Journal of Molecular Medicine. 89 (6): 595–602. doi:10.1007/s00109-011-0737-3. PMID 21331509. S2CID 8334011.

.

١٢٥.^ Devlin K (24 May 2010). "Kidney cancer patients should get Sutent on the NHS, says NICE". The Telegraph. Archived from the original on 30 December 2010. Retrieved 6 July 2021.

١٢٦.^ "Renal cancer". pathways.nice.org.uk. Archived from the original on 15 March 2017. Retrieved 14 March 2017.

١٢٧. "Pharmaceutical Benefits Scheme (PBS)". Australian Government Department of Health and Aged Care. Archived from the original on 19 April 2023. Retrieved 19 April 2023 – via www.pbs.gov.au.

١٢٨. Miller KD, Burstein HJ, Elias AD, Rugo HS, Cobleigh MA, Pegram MD, et al. "Phase II study of SU11248, a multi-targeted tyrosine kinase inhibitor in patients with previously treated metastatic breast cancer". Presented at ASCO 2005. Abstract No: 563. Archived from the original on 25 August 2007.

١٢٩. Socinski MA, Novello S, Sanchez JM, Brahmer JA, Govindan R, Belani CP, et al. (2006). "Efficacy and safety of sunitinib in previously treated, advanced non-small cell lung cancer (NSCLC): preliminary results of a multicenter phase II trial". Journal of Clinical Oncology, 2006 ASCO Annual Meeting Proceedings Part I. 24 (18S: 20 June suppl). Abstract No: 7001. Archived from the original on 18 June 2008.

١٣٠. Kulke M, Lenz HJ, Meropol NJ, Posey J, Ryan DP, Picus J, et al. "A Phase 2 Study to Evaluate the Efficacy of SU11248 in Patients with Unresectable Neuroendocrine Tumors". Presented at ASCO 2005. Abstract No: 4008. Archived from the original on 22 June 2006.

١٣١. Guti E, Regdon Z, Sturniolo I, Kiss A, Kovács K, Demény M, et al. (September 2022). "The multitargeted receptor tyrosine kinase inhibitor sunitinib induces resistance of HER2 positive breast cancer cells to trastuzumab-mediated ADCC". Cancer Immunology, Immunotherapy. 71 (9): 2151–2168. doi:10.1007/s00262-022-03146-z. PMC 9374626. PMID 35066605.

١٣٢. Kolata G (7 July 2012). "In Gene Sequencing Treatment for Leukemia, Glimpses of the Future". The New York Times. Archived from the original on 28 April 2021. Retrieved 28 February 2017.

١٣٣. "FDA Expands Sutent Label to Include Pancreatic Neuroendocrine Tumors". GEN - Genetic Engineering and Biotechnology News. 23 May 2011. Archived from the original on 19 April 2023. Retrieved 19 April 2023.

134.Risk of hypertension and renal dysfunction with an angiogenesis inhibitor sunitinib: systematic review and meta-analysis. Zhu X, Stergiopoulos K, Wu S. Risk of hypertension and renal dysfunction with an angiogenesis inhibitor sunitinib: systematic review and meta-analysis. Acta Oncol. 2009;48(1):9-17. doi: 10.1080/02841860802314720. PMID: 18752081.

الملاحق

المُلحق رقم (١): موافقةُ إدارةِ المستشفى:

السّيّد مدير مستشفى البيرونيّ الجامعيّ المحترم:

تحيَّةً طيِّبةً وبعد

نحنُ بصددِ إجراءِ بحثٍ علميٍّ عن فعاليَّةِ الرّيغورافينيب لدى مرضى سرطان ِالكلية النَّقيلي عند السُّوريين.

نأملُ منكم الموافقةَ والتَّصريحَ بدراسةِ المَلفَّاتِ الطبيَّةِ للمرضى للوصولِ إلى توصياتٍ مفيدةٍ بهذا المجالِ، مع تعهُّدنا بعدمِ نشرِ أيِّ بياناتٍ ذاتِ طابعٍ شخصيٍّ بالنِّسبةِ للمرضى، وتعهُّدنا بالحفاظِ على كلِّ المُستنداتِ والصُّورِ والوثائقِ التي ستُوضَعُ بين أيدينا، وإعادَتِها إلى مكانها الصَّحيحِ كاملةً غيرَ منقوصةٍ، بالتَّعاونِ مع الموظَّفين المُسؤولين عن ذلكَ، على أن تتمَّ الدِّراسةُ والاطِّلاعُ ضمنَ المستشفى نفسها.

وفي حالِ الموافقةِ سيكونُ بإمكاننا دراسةُ حالاتِ المرضى ضمنَ الأرشيفِ ومقارنَتُها بالدِّراساتِ العالميَّةِ، ممَّا سيساعد في الوصولِ إلى توصياتٍ قد تلعبُ دوراً في تطويرِ آليَّةِ العملِ ضمنَ المستشفى.

ولكم جزيل الشُّكر.

اسم المشرف: الأستاذ الدكتور ماهر سيفو
التوقيع: .....

اسم الباحث: د. بشار شعاع
التوقيع: .....

الملحق رقم (٢): استمارةُ البحث:

تقييم فعالية السّونيتينيب كخط علاجي أوّل لدى مرضى سرطان الخليّة الكلويّة النّقيلي – دراسة وحيد المركز

د.بشار شعاع

الاسم:	العمر:	المهنة:
الجنس:	رقم الإضبارة:	رقم الهاتف:
BMI:		
BSI:		
حالةُ الأداءِ ECOG:		
خصائصُ RCC النَّقيلي		
مرحلةُ الورمِ عندَ التَّشخيصِ الأصلي:		
العلاجاتُ السَّابقةُ للورمِ البدئي:		
عددُ الأعضاءِ المصابةِ بالنقائل: الأعضاءُ المصابةُ بالنقائل:		
خصائصُ العلاج		
الخطُّ العلاجيُّ: العلاجُ السَّابقُ لـ RCC النَّقيلي : مدَّةُ العلاج:	الحاجةُ إلى تخفيضِ الجرعةِ: الحاجةُ إلى إيقافِ العلاج:	
الاستجابة أثناء المتابعة		
استجابة تامَّة: استجابة جزئية: مرض مستقر:	ترقي المرض: ORR: DCR:	
نتائجُ البقيا		
تطوُّر المرض بعد بدءِ العلاجِ وتاريخهُ: PFS :		
الآثار الجانبية وشدَّتها:		

المُلخَّص باللُّغةِ الإنكليزيَّةِ (Abstract)

Background and Objective: Renal cell carcinoma (RCC) is the most common type of kidney cancer and is highly resistant to chemotherapy. Therefore, many drugs have been developed to control the disease. Among the most prominent of these are immunotherapies such as pembrolizumab and targeted therapies such as tyrosine kinase inhibitors, most notably sunitinib and axitinib

Sunitinib was approved by the US Food and Drug Administration (FDA) for the treatment of advanced and metastatic RCC in 2006 after demonstrating its superiority over interferon alpha. It is now the first-line treatment for metastatic RCC

Sunitinib is an oral drug belonging to the tyrosine kinase inhibitor class of enzymes, including the vascular endothelial growth factor receptor (VEGFR) and the platelet-derived growth factor receptor (PDGFR), which play an important role in RCC. The study aims to determine the progression-free survival (PFS) rate of renal cell carcinoma .patients treated with sunitinib at Al-Biruni University Hospital

Materials and Methods: A cross-sectional study of patients with metastatic renal cell carcinoma at Al-Biruni University Hospital. Data collected included age, medical history, laboratory values, tumor size, lymph node status, tumor stage, follow-up of the treatment, clinical and radiological evaluation of its efficacy, calculation of the survival rate from tumor progression, objective response rate, and overall survival rate, as well as side .effects and their impact on patients' quality of life

Results: The cases of 207 patients were studied, and they were followed for two full years. During this period, each patient underwent a clinical and radiological evaluation. The outcomes were studied and their relationship to age, previous comorbidities, metastatic site, and the patient's general condition at the start of treatment. These results were interpreted, along with the effect of treatment on quality of life. The results were compiled, presented, and compared with previous studies. Conclusion: Sunitinib is an important and effective first-line treatment for patients with metastatic renal cell carcinoma, particularly due to its ease of oral administration and patient tolerance. It also improves quality of life, reduces pain and tumor-related symptoms, and controls its limited side effects.

Keywords: Metastasis, Tyrosine Kinase, Pathogenesis, Sunitinib, Renal Cell

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

Efficacy of Sunitinib as First–line Therapy for Syrians Patients with Metastatic Renal Cell Carcinoma – A Single Center study

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

Graduate student preparation
Bashar Shoua
Supervisor
Prof. Dr. Maher Saifo

2025– 1446