الجمهوريـــة العربيـــة السوريـــة

وزارة التعليـم العالـي

جامعـة دمشـق

قسم الأورام مشفى البيروني الجامعي

فعالية الفينورلبين كخط ثان في علاج سرطان البروستات النقائلي المعند على العلاج الهرموني في مشفى البيروني الجامعي

Vinorelbine efficacy as a second-line in the treatment of metastatic hormone refractory prostate cancer at Al-Bairuni University Hospital

بحث علمي أعد لنيل شهادة الدراسات العليا في طب الأورام (المعالجة الكيميائية)

إشراف :

م.د. مضر بكور

رئاسة :

أ.د. ماهر سيفو

إعداد :

طالب الدراسات العليا رياض بسام العسس

2018/2017

فعالية الفينورلبين كخط ثان في علاج سرطان البروستات النقائلي المعند على العلاج الهرموني في مشفى البيروني الجامعي

الدراسة النظرية

أولاً : وبائيات

ثانياً: عوامل الخطورة

ثالثاً: الأعراض والعلامات

رابعاً: المستضد النوعي للبروستات PSA

خامساً: التشخيص

سادساً: التشريح المرضي ومشعر غليسون

سابعاً: نظام التقييم المرحلي TNM لسرطان البروستات

ثامناً: تدبير سرطان البروستات

تاسعاً: الفينورلبين Vinorelbine

ملخص البحث:

خلفية الدراسة: يعتبر الـ Vinorelbine من الأدوية المضادة للأورام (Semisynthetic vinca alkaloid)، حيث يمتلك تأثيرات مضادة للنبيبات antimicrotubule effects تفيد في بعض الأورام الصلبة بما فيها سرطان الرئة غير صغير الخلايا وسرطان الثدي. إن الذكور كبار السن هم الأعلى خطورةً للإصابة بسرطان البروستات، وهذه المجموعة العمرية هي الأقل تحملاً للعلاج الكيميائي. هدفنا من هذه الدراسة تقييم فعالية الـ Vinorelbine كخيار للعلاج الكيميائي عند مرضى سرطان البروستات النقائلي المعند على العلاج الهرموني بسبب ندرة تأثيراته السمية الشديدة.

المرضى والطرائق: تم اشتمال 17 مريضاً بالدراسة، جميعهم بالغون مع حالة عامة جيدة، مشخص لهم سرطان بروستات نقائلي معند على العلاج الهرموني ومتلقين للخط الأول من المعالجة الكيميائية بـ Docetaxel. تم إعطاء جميع المرضى Vinorelbine بجرعة (25-30) ملغ/م^2 بنظام الإعطاء الأسبوعي على أن يتم التقييم كل 9 أسابيع (كل 3 أشواط) بإجراء معايرة المستضد النوعي للبروستات PSA. الهدف الأساسي هو تحديد معدل الاستجابة Response Rate بالاعتماد على نسبة انخفاض الـ PSA، أما الهدف الثانوي فهو تحديد الفترة الحرة الخالية من تطور المرض PFS.

النتائج: كان معدل الاستجابة RR 29.5%، أما متوسط الفترة الخالية من تطور المرض فقد كانت بحدود 13.2 أسبوع لمجمل العينة.

الاستنتاج: الفينورلبين يحسن من النتائج العلاجية لمرضى سرطان البروستات النقائلي المعند على العلاج الهرموني.

Abstract:

Background: Vinorelbine is a semi-synthetic vinca-alkaloid, which has an antimicrotubule effects. It has shown encouraging results in many solid tumors, such as breast cancer and non-small cell lung cancer. Older males are the highest risk for prostate cancer, and this age group is least tolerant of chemotherapy. The purpose of this study is to evaluate the efficacy of vinorelbine as a chemotherapy option in the treatment of metastatic hormone refractory prostate cancer because of it's rare severe toxicity.

Patients and Methods: 17 patients were included in this study, adults with good performance status, all patients were diagnosed with metastatic hormone refractory prostate cancer, and they received docetaxel as a first line chemotherapy. Vinorelbine was given in a dose of 25-30 mg/m^2 weekly, and a measurement of PSA levels was done after 9 weeks. The primary end point is to determine response rate (RR) depending on reduction of PSA level after the treatment. The second end point was to determine Progression Free Survival (PFS).

Results: a PSA response was observed in 5 patients (29.5%), and median PFS was 13.2 weeks (range 3-55 weeks).

Conclusion : Vinorelbine has an efficacy in the treatment of metastatic hormone refractory prostate cancer.

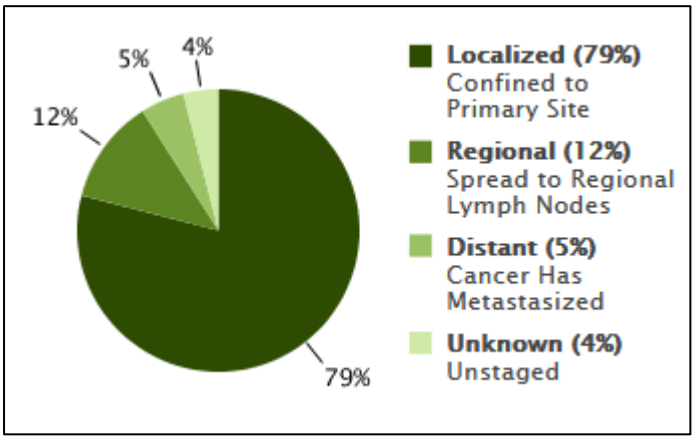
وبائيات Epidemiology :

يشكل سرطان البروستات حوالي 19% من مجمل السرطانات التي تصيب الذكور، وهو مسؤول عن حوالي 8% من وفيات السرطان عند الذكور. [1] وقد انخفضت نسبة الوفاة بسرطان البروستات حوالي 51% بين عامي 1993 و 2014، ويعود هذا الانخفاض إلى زيادة الوعي فيما يتعلق بالكشف المبكر، كما أن المعالجات قد لعبت دوراً في خفض هذه النسبة.

إن الكشف المبكر يمكن أن يؤدي إلى إفراط في معالجة سرطان بروستات لا يؤثر على مأمول الحياة، وبالتالي تعرض المريض لتأثيرات جانبية يمكن أن تؤثر على نوعية الحياة، بالإضافة إلى زيادة النفقات على الرعاية الصحية من دون حاجة. ففي الولايات المتحدة الأمريكية في تسعينات القرن الماضي زادت نسبة حدوث سرطان البروستات ضعفين ونصف بعد عصر الـ PSA مقارنة بالمرحلة التي سبقت اكتشاف الـ PSA. [2]

لذلك فالاستخدام الأمثل للمستضد النوعي للبروستات PSA في الكشف المبكر عن سرطان البروستات يجب أن يخفض من خطورة الإفراط في التشخيص والإفراط في المعالجة، مع المحافظة على خفض نسبة وفيات سرطان البروستات.

وحسب برنامج SEER (Surveillance, Epidemiology, and End Results Program) فإن 79% من حالات سرطان البروستات تشخص في مرحلة المرض الموضَع Localized، 12% من الحالات تشخص في مرحلة المرض الناحي Regional، 5% من الحالات تشخص في مرحلة المرض النقائلي، و 4% من الحالات غير معروفة المرحلة عند التشخيص، والشكل التالي يوضح النسب السابقة :

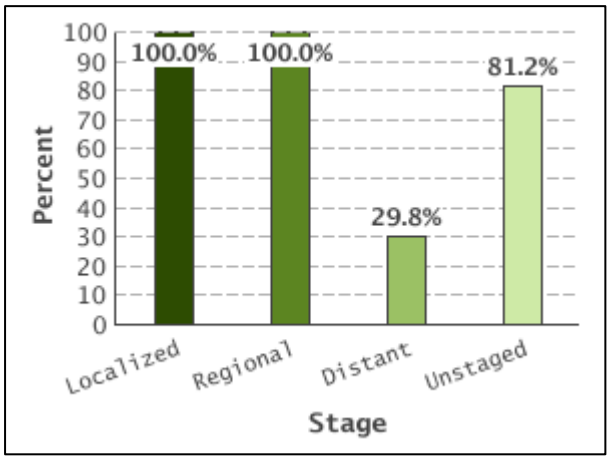


الشكل (1) : نسبة الحالات حسب المرحلة Percent of cases by stage

أما بالنسبة لنسب البقيا لخمس سنوات حسب المرحلة عند التشخيص (حسب برنامج SEER نفسه) فهي على الشكل التالي :

- المرض الموضع : نسبة البقيا لخمس سنوات 100%
- المرض الناحي : نسبة البقيا لخمس سنوات 100%
- المرض النقائلي : نسبة البقيا لخمس سنوات 29.8%
- أما في الحالات غير معروفة المرحلة : نسبة البقيا لخمس سنوات 81.2%

والشكل (2) يوضح ذلك.



الشكل (2) : البقيا لخمس سنوات حسب المرحلة عند التشخيص

5-Year Relative Survival by Stage at Diagnosis

وحسب الموقع نفسه (SEER) فإن متوسط العمر عند التشخيص 66 سنة، ومتوسط عمر الوفاة 80 سنة.

عوامل الخطورة Risk Factors :

أولاً : العمر Age :

من النادر كشف سرطان البروستات سريرياً قبل سن الأربعين، ولكن بعد الأربعين تزداد نسبة الحدوث بشكل أسرع مما هو عليه في باقي السرطانات الأخرى، وتستمر نسبة الحدوث بالارتفاع حتى العقد التاسع من العمر، حيث تكون نسبة إصابة الذكور في هذا العمر حوالي

50–60%، ومع زيادة مأمول الحياة في أنحاء العالم فإن المراضة والوفاة بسبب سرطان البروستات سيزيدان الأعباء في البلدان المتقدمة. [3]

ثانياً : القصة العائلية والأهبة الوراثية :

إن وجود قصة عائلية للإصابة بسرطان البروستات يزيد من خطورة الإصابة، فوجود قريب من الدرجة الأولى مصاب بسرطان البروستات يزيد من خطورة الإصابة 2–3 أضعاف، وفي حال وجود قريبين أو أكثر من الدرجة الأولى مصابون بسرطان البروستات ترتفع نسبة الإصابة إلى 5–11 ضعف مقارنة بباقي الأشخاص. [4]

التقارير الأخيرة تشير إلى أن المصابين بسرطان البروستات قد يكون لديهم طفرة في إحدى مورثات إصلاح الـ DNA الستة عشر، وهي :

BRCA2 (5%), ATM (2%), CHEK2 (2%), BRCA1 (1%), RAD51D (0.4%), PALB2 (0.4%), ATR (0.3%), and NBN, PMS2, GEN1, MSH2, MSH6, RAD51C, MRE11A, BRIP1, or FAM175A. [5]

وقد وجد أن نسبة انتشار هذه الطفرات عند مرضى سرطان البروستات كانت على الشكل التالي: [6]

- 11.8% في المرض النقائلي.
- 6% في المرض الموضع عالي الخطورة.
- 2% في المرض الموضّع منخفض إلى متوسط الخطورة.

تحدث طفرات مورثات إصلاح الـ DNA بتواتر أعلى عند مرضى سرطان البروستات النقائلي المعند على العلاج الهرموني CRPC،[7] ومثل هذه الطفرات _كما تقترح الدراسات الحديثة [8 9]_ يمكن أن تكون عاملاً تنبؤياً على فائدة استخدام مثبطات الـ PARP (Poly–ADP ribose

polymerase inhibitors) مثل Olaparib الذي يمتلك فعالية عند هؤلاء المرضى، والتجارب حالياً على هذا الدواء وغيره من مثبطات الـ PARP هي قيد التقييم لمعرفة الفائدة السريرية الكلية في علاج سرطان البروستات النقائلي المعند على العلاج الهرموني.
أيضاً _وكما هو معلوم في باقي السرطانات_ فإن وجود عيوب في أنزيمات إصلاح الـ DNA يجعل السرطان أكثر حساسية لمركبات البلاتين التي أظهرت فعالية عند مرضى CRPC. [10]

ثالثاً : العِرق والإثنيات Race and Ethnicity :

يعتبر العِرق من عوامل الخطورة في سرطان البروستات بالنسبة لكلٍّ من الحدوث incidence والإماتة mortality، ولكن السبب غير واضح لحد الآن.

يمتلك الأمريكان الأفارقة African–Americans النسبة الأعلى للإصابة بسرطان البروستات أكثر من أي عِرق أو إثنية أخرى في الولايات المتحدة (236 حالة لكل 100.000 رجل سنوياً، بين عامي 2005 و 2009)، أما الأمريكان البيض فنسبة الحدوث (146.9 حالة لكل 100.000 رجل سنوياً)، ونسبة الحدوث عند الآسيويين/جزر المحيط الهادئ (85.4 حالة لكل 100.000 رجل سنوياً)، بينما يمتلك الأمريكان اللاتينيين Hispanics أقل نسبة حدوث (17.8 حالة لكل 100.000 رجل سنوياً) . [11]

الأعراض والعلامات Signs and Symptoms :

أشيع الأعراض التي يتسبب بها سرطان البروستات ناتجة عن انسداد مخرج المثانة، حيث يؤدي ذلك إلى الشعور بالتردد عند بدء التبويل Hesitancy، بوال ليلي Nocturia، عدم تفريغ المثانة بشكل كامل، وضعف رشق البول.

إن وجود هذه الأعراض يحتم علينا إجراء مس شرجي DRE وعيار الواسم الورمي PSA، على الرغم من أن هذه الأعراض أكثر مشاهدةً في ضخامة البروستات الحميدة BPH.

أما التطور الحاد للألم الحوضي أو العجاني، أو مشاكل الانتصاب، أو البيلة الدموية فإنها تستوجب القيام بالمزيد من الإجراءات لتقييم البروستات. وحالياً أصبح من النادر أن يراجع المريض بأعراض المرض المنتشر كالآلام العظمية، الكسور المرضية، فقر الدم، أو نقص عناصر الدم الثلاث بسبب الارتشاح النقوي، أو حتى الخثار المنتشر داخل الأوعية DIC.

المستضد النوعي للبروستات PSA (Prostate-specific antigen):

- هو عبارة عن بروتين سكري Glycoprotein يتألف من 240 حمض أميني.
- يتم إفرازه من البروستات ضمن السائل المنوي، حيث يقوم بحله، على الرغم من أن وظيفته في المصل غير معروفة بشكل كامل.
- للـ PSA المصلي ثلاثة أشكال: الحر، المرتبط مع ألفا-1 أنتي كيموتربسين، والمرتبط مع بيتا-1 أنتي كيموتربسين. [12]

- يستخدم بشكل واسع لتحديد المرضى المصابين بسرطان البروستات، كما يستخدم في التقييم المرحلي staging والمراقبة ما بعد التشخيص.
- تزداد مستويات الـ PSA في سرطان البروستات بسبب الإنتاج الزائد من النسيج الورمي، كما أن الحواجز بين لمعة غدة البروستات والشعيرات الدموية تتمزق محررةً المزيد من الـ PSA ضمن المصل.
- الدراسات تثبت أن ارتفاع الـ PSA يمكن أن يسبق المرض السريري بـ 5–10 سنوات،[13] وكلما كان الارتفاع أكبر كلما زادت احتمالية وجود سرطان في خزعة البروستات.
- إن أشيع قيمة للـ PSA يمكن استخدامها كعتبة لإجراء الخزعة هي 3 نانوغرام/مل،[14] وهذه القيمة يمكن أن توجد عند 5–10% من الرجال بعمر 45–69 سنة.
- ولأن مستويات الـ PSA تتنوع، فإن ارتفاع الـ PSA إلى قيمة جديدة أعلى يجب أن يتم التأكد منه بإعادة التحليل بعد 2–3 أشهر، بعد أن يتم تقييم المريض من خلال القصة المرضية، المس الشرجي، والتحاليل المخبرية لنفي الأسباب الأخرى لارتفاع الـ PSA غير السرطان.
- إن احتمالية وجود سرطان عند ذكر المس الشرجي لديه طبيعي ومستوى PSA لديه بين 2.5–4 نانوغرام/مل حوالي 15–20%.
- من بين الذكور الذين لديهم مستوى الـ PSA من 4–10 نانوغرام/مل فإن 20–30% منهم سيكون لديه سرطان.
- في حال كان مستوى PSA > 10 نانوغرام/مل فإن 60% من هؤلاء الذكور سيكون لديهم سرطان.

- المستويات العالية للـ PSA قبل العلاج تتماشى مع سرطانات أكبر حجماً وأكثر انتشاراً، على الرغم من أن السرطانات سيئة التمايز تنتج PSA أقل من جيدة التمايز، إلا أن المستويات العالية للـ PSA تترافق مع انتشار واسع للسرطان وإنذار أسوء عبر جميع درجات غليسون. وهناك حالات نادرة لسرطانات سيئة التمايز، شديدة العدوانية يمكن أن تترافق مع مستويات منخفضة للـ PSA < 2 نانوغرام/مل، ولكن هؤلاء المرضى عادة ما يراجعون بتطور شديد للأعراض وبمس شرجي غير طبيعي.
- تزداد مستويات PSA مع العمر بسبب زيادة حجم البروستات بسبب الضخامة الحميدة، ولذلك يتم تعديل الحد الأعلى لمستوى الـ PSA الطبيعي حسب العمر، حيث يجب أن يكون مستوى PSA < 2.5 نانوغرام/مل للذكور بعمر 40–49 سنة، وأقل من 3.5 نانوغرام/مل للذكور بعمر 50–59 سنة، وأقل من 4.5 نانوغرام/مل للذكور بعمر 60–69 سنة وأقل من 6.5 للذكور بعمر 70–79 سنة.[15]
- ويمكن أيضاً مناسبة مستوى الـ PSA تبعاً لحجم البروستات، وهذا ما يسمى كثافة الـ PSA (PSA Density)، وهي عبارة عن نسبة الـ PSA إلى حجم الغدة، ويقاس بالنانوغرام/مل/سم^3، وحيث أن المزيد من الـ PSA يتم طرحه في المصل في السرطان (3 نانوغرام/مل) مقارنة بالضخامة الحميدة (0.3 نانوغرام/مل) فإن كثافة الـ PSA يمكن أن تميز السرطان عن الضخامة الحميدة.
- يتم حساب حجم البروستات عبر التصوير بالأمواج فوق الصوتية عبر المستقيم TRUS أو بواسطة المرنان، بينما يعتبر المس الشرجي وسيلة ضعيفة في تحديد حجم البروستات.

- تفيد PSAD في تحديد الإنذار أكثر من كشف السرطان، لذلك كثيراً ما يتم استبدالها بنسبة الـ PSA الحر إلى الكلي (free/total PSA ratio)، حيث أن نسبة الـ PSA الحر تكون أعلى في الضخامة الحميدة مقارنة بالسرطان ويمكن استخدام هذه النسبة في تمييز السرطان عن الضخامة الحميدة، ففي حال كانت نسبة الـ PSA الحر أقل من 10% فإن ذلك يقترح وجود السرطان عند الذكور الذين لديهم عيار PSA بين 4-10 نانوغرام/مل.[16]
- في السرطان تزداد مستويات الـ PSA بسرعة أكبر منها مقارنة في الحالات غير السرطانية، حتى لو كان الـ PSA ضمن الحد الطبيعي، تدعى نسبة التغير هذه بسرعة الـ PSA (PSA Velocity)، وهذه يمكن أن توجه لوجود سرطان، إلا أن لها إيجابيات كاذبة بسبب التغيرات البيولوجية الطبيعية في قيمة الـ PSA.[17]
- إن من أكثر مقيدات استخدام مستوى الـ PSA في المسح والكشف المبكر عن سرطان البروستات هو وجود نسبة عالية من الإيجابية الكاذبة: حيث أن 70-80% من الذكور الذين لديهم مستوى PSA > 3 نانوغرام/مل مع مس شرجي طبيعي ليس لديهم سرطان ضمن الخزعة.

التشخيص Diagnosis :

الخطوة الأولى في التشخيص تكون بإجراء الفحص السريري مع المس الشرجي DRE وعيار الـ PSA المصلي، وفي حال وجود اشتباه بأي من الإجراءات السابقة يمكن عندها القيام بإجراءات تشخيصية إضافية كالإيكو عبر المستقيم TRUS والخزعة الموجهة.

التشريح المرضي ومشعر غليسون Pathology and Gleason score :

أكثر من 95% من سرطانات البروستات هي من نمط السرطانة الغدية Adenocarcinoma، أما الأنماط المتبقية فتشمل السرطانة الغدية المخاطية mucinous adenocarcinoma، الأورام الغدية الصماوية كبيرة الخلايا large cell neuroendocrine tumors، السرطانة صغيرة الخلايا Small cell carcinoma، والكارسينوما الساركومية sarcomatoid carcinoma.

يستخدم مشعر غليسون لتحديد درجة تمايز الورم Grading حيث أنه يعطي تقييماً نسيجياً للسرطانة الغدية باستخدام خمس نقاط تعبر عن درجة التمايز، فالنموذج 1 يعبر عن الأورام الأكثر تمايزاً، بينما النموذج 5 يعبر عن الأورام الأسوء تمايزاً، ويتم حساب مشعر غليسون بناءً على مجموع درجة تمايز النموذج الأشيع من الخلايا الورمية تحت المجهر ودرجة تمايز ثاني أشيع نموذج من الخلايا الورمية، فعلى سبيل المثال في حال كان أشيع نموذج ورمي ذو درجة تمايز 4 وثاني أشيع نموذج ورمي ذو درجة تمايز 3 فيكون مشعر غليسون 4+3=7، وكلما زاد مشعر غليسون كلما كان المشعر أكثر عنفاً.

يعتبر مشعر غليسون من أقوى العوامل الإنذارية في السرطانة الغدية حتى أنه تم اعتماده في التقييم المرحلي وفي تصنيف المرضى حسب المجموعات الإنذارية.

Gleason Pattern

1. Small, uniform glands
2. More stroma between glands
3. Distinctly infiltrative margins
4. Irregular masses of neoplastic glands
5. Only occasional gland formation

Well differentiated

↓

Moderately differentiated

↓

Poorly differentiated/ Anaplastic

↓

نظام التقييم المرحلي TNM لسرطان البروستات :

Primary tumor (T)		
Clinical		
Tx	الورم البدئي لا يمكن تقييمه	
T0	لا دلائل على وجود ورم بدئي	
T1	الورم غير موجود سريرياً لا بالجس ولا مرئي شعاعياً	
	T1a موجودات نسيجية ورمية مكتشفة صدفة تشكل 5% أو أقل من النسيج المستأصل	
	T1b موجودات نسيجية ورمية مكتشفة صدفة تشكل أكثر من 5% من النسيج المستأصل	
	T1c ورم مكتشف بخزعة الإبرة (بسبب ارتفاع PSA مثلاً)	
T2	الورم محصور ضمن البروستات*	
	T2a الورم يشمل نصف فص أو أقل	
	T2b الورم يشمل أكثر من نصف فص واحد ولكن ليس في كلا الفصين	
	T2c الورم يشمل كلا الفصين	
T3	الورم يمتد عبر محفظة البروستات**	
	T3a ارتشاح خارج المحفظة (أحادي أو ثنائي الجانب)	
	T3b الورم يغزو الحويصل أو الحويصلان المنويان	
T4	الورم مثبَّت أو يغزو البنى المجاورة غير الحويصلين المنويين: المثانة، العضلة الرافعة، و/أو جدار الحوض	

* الورم الموجود في فص واحد أو في كلا الفصين بواسطة خزعة الإبرة، ولكن غير مجسوس وغير مرئي شعاعياً يصنف كـ T1c. ** إن الغزو ضمن رأس البروستات apex أو ضمن محفظة البروستات (بدون تجاوز المحفظة) لا يصنف كـ T3 وإنما كـ T2.

Pathologic (pT)*		
pT2	الورم محصور ضمن البروستات	
	pT2a	أحادي الجانب، يشمل نصف الجهة أو أقل
	pT2b	أحادي الجانب، يشمل أكثر من نصف الجهة، ولكن لا يشمل كلا الجهتين
	pT2c	ثنائي الجانب
pT3	ارتشاح خارج البروستات	
	pT3a	ارتشاح خارج البروستات أو غزو مجهري لعنق المثانة**
	pT3b	غزو للحويصل المنوي
pT4		غزو للمثانة، المستقيم

* لا يوجد تصنيف T1 باثولوجي

** الحواف الجراحية الإيجابية يجب أن يشار إليها بالوصف R1 (أي: مرض متبقي مجهري)

Regional Lymph node (N)	
Clinical	
Nx	العقد اللمفاوية الناحية غير مقيمة
N0	لا يوجد نقائل في العقد اللمفاوية الناحية
N1	نقائل في عقدة أو عقد لمفاوية
Pathologic	
pNx	العقد الناحية غير موجودة في العينة not sampled
pN0	لا عقد ناحية إيجابية
pN1	نقائل في عقدة أو عقد لمفاوية

Distant Metastasis (M)		
M0	لا نقائل بعيدة	
M1	M1a	نقائل عقدة أو عقد لمفاوية غير ناحية
	M1b	نقيلة أو نقائل عظمية
	M1c	نقيلة أو نقائل في أماكن أخرى مع أو بدون نقائل عظمية

التقييم المرحلي والإنذاري :

ANATOMIC STAGE/PROGNOSTIC GROUPS *

Group	T	N	M	PSA	Gleason
I	T1a-c	N0	M0	PSA <10	Gleason ≤6
	T2a	N0	M0	PSA <10	Gleason ≤6
	T1-2a	N0	M0	PSA X	Gleason X
IIA	T1a-c	N0	M0	PSA <20	Gleason 7
	T1a-c	N0	M0	PSA ≥10 <20	Gleason ≤6
	T2a	N0	M0	PSA <20	Gleason ≤7
	T2b	N0	M0	PSA <20	Gleason ≤7
	T2b	N0	M0	PSA X	Gleason X
IIB	T2c	N0	M0	Any PSA	Any Gleason
	T1-2	N0	M0	PSA ≥20	Any Gleason
	T1-2	N0	M0	Any PSA	Gleason ≥8
III	T3a-b	N0	M0	Any PSA	Any Gleason
IV	T4	N0	M0	Any PSA	Any Gleason
	Any T	N1	M0	Any PSA	Any Gleason
	Any T	Any N	M1	Any PSA	Any Gleason

تدبير سرطان البروستات :

أولاً : سرطان البروستات الموضع Localized prostate cnacer :

قبل الشروع في معالجة سرطان البروستات ينبغي أخذ النقاط التالية بعين الاعتبار :

- لماذا يجب تقديم المعالجة؟

- ما هي الفوائد المحتملة التي يقدمها العلاج مقارنة بالمراضة المحتملة؟
- التكلفة المالية

بعد تشخيص سرطان البروستات يتم اتخاذ قرار المعالجة بناء على رغبة المريض وعلى فريق طبي متعدد الاختصاصات، ويتم بناء القرار عادة عبر تقسيم المرضى إلى خمس مجموعات، كل مجموعة تعبر عن خطورة النكس، وسنذكر في الجدول التالي مواصفات كل مجموعة:

المجموعة	المواصفات
مجموعة الخطورة المنخفضة جداً Very low	▪ T1c ▪ غليسون ≥ 6 ▪ PSA < 10 نانوغرام/مل ▪ أقل من 3 خزعات بروستات إيجابية، الارتشاح الورمي في كل منها ≤50% ▪ PSAD < 0.15 نانوغرام/مل/غرام
مجموعة الخطورة المنخفضة Low	▪ T2a – T1 ▪ غليسون ≥ 6 ▪ PSA < 10 نانوغرام/مل
مجموعة الخطورة المتوسطة Intermediate	▪ T2c – T2b أو ▪ غليسون = 7 أو ▪ PSA = 10–20 نانوغرام/مل
مجموعة الخطورة العالية High	▪ T3a أو ▪ غليسون = 8–10 ▪ PSA > 20 نانوغرام/مل
مجموعة الخطورة العالية جداً Very high	▪ T4 – T3b أو ▪ درجة غليسون للمجموعة الورمية الأشيع (الأولى) = 5 أو ▪ أكثر من 4 خزع لبية ذات غليسون 8–10

تعتبر المجموعات الأربعة الأولى ذات مرض موضع سريرياً clinically localized، بينما تعتبر المجموعة الأخيرة (الخطورة العالية جداً) ذات مرض متقدم موضعياً Locally advanced.

أما بالنسبة للخيارات العلاجية لكل مجموعة فهي كالتالي:

مجموعة الخطورة المنخفضة جداً:

- في حال مأمول الحياة ≤ 20 سنة :
  - مراقبة فعالة Active surveillance :
    - ✓ PSA ليس بأكثر من مرة كل 6 أشهر، إلا في حال الاستطباب السريري
    - ✓ DRE ليس بأكثر من مرة كل 12 شهر، إلا في حال الاستطباب السريري
    - ✓ تعاد خزعة البروستات ليس بأكثر من مرة كل 12 شهر، إلا في حال الاستطباب السريري
    - ✓ يؤخذ بعين الاعتبار إجراء multiparametric MRI في حال الشك بوجود سرطان أمامي و/أو عدواني عند ارتفاع الـ PSA وفي حال خزعات البروستات الجهازية Systematic سلبية
  - علاج شعاعي خارجي EBRT أو كثبي Brachytherapy
  - استئصال بروستات جذري RP ± تجريف عقد حوضية
- في حال مأمول الحياة 10–20 سنة:

- مراقبة فعالة Active surveillance (كالسابق)

- في حال مأمول الحياة < 10 سنوات :

- مراقبة Observation (وتتضمن مراقبة السير السريري للمرض _بدون إجراء خزعات_ مع توقع تقديم المعالجة التلطيفية في حال تطور أعراض أو تغير في الفحص السريري أو ارتفاع قيم الـ PSA _> 100 نانوغرام/مل مثلاً_ بما يوحي بأن الأعراض على وشك الحدوث)

مجموعة الخطورة المنخفضة:

- في حال مأمول الحياة ≤ 10 سنوات:
  - مراقبة فعالة (كالسابق)
  - علاج شعاعي خارجي EBRT أو كثبي Brachytherapy
  - استئصال بروستات جذري RP ± تجريف عقد حوضية
- في حال مأمول الحياة < 10 سنوات:
  - مراقبة Observation

مجموعة الخطورة المتوسطة:

- في حال مأمول الحياة ≤ 10 سنوات:
  - استئصال بروستات جذري RP ± تجريف عقد حوضية

- علاج شعاعي خارجي EBRT ± علاج هرموني بالحرمان من الأندروجين ADT (4–6 أشهر) أو علاج كثبي لوحده

- في حال مأمول الحياة < 10 سنوات:

- علاج شعاعي خارجي EBRT ± علاج هرموني بالحرمان من الأندروجين ADT (4–6 أشهر) أو علاج كثبي لوحده
- مراقبة Observation

مجموعة الخطورة العالية:

- علاج شعاعي خارجي EBRT + ADT (لمدة 2–3 سنوات) أو
- EBRT + علاج كثبي ± ADT (2–3 سنوات) أو
- استئصال بروستات جذري + تجريف العقد الحوضية

مجموعة الخطورة العالية جداً:

- علاج شعاعي خارجي EBRT + ADT (لمدة 2–3 سنوات) أو
- EBRT + علاج كثبي ± ADT (2–3 سنوات) أو
- استئصال بروستات جذري + تجريف العقد الحوضية (عند مرضى معينين) أو
- علاج هرموني بالحرمان من الأندروجين ADT أو مراقبة للمرضى غير المؤهلين على المعالجة النهائية definitive therapy

ثانياً : سرطان البروستات النقائلي Metastatic prostate cancer :

لسرطان البروستات النقائلي شكلان سريريان : الحساس على المعالجة الهرمونية hormone-sensitive state، والمعند على المعالجة الهرمونية castration-resistant state، ويعتبر الأخير الشكل القاتل لسرطان البروستات، وعليه يتم حالياً التركيز في الدراسات وفي اكتشاف استراتيجيات علاجية جديدة.

يعتبر سرطان البروستات من السرطانات المعتمدة على الأندروجين، ومعظم المرضى المشخصين حديثاً بسرطان بروستات نقائلي يكونون حساسين على المعالجة الهرمونية بالحرمان من الأندروجين Androgen Deprivation Therapy (ADT)، حيث أن حوالي 70% من المرضى يتراجع لديهم مستوى الـ PSA للطبيعي < 4 نانوغرام/مل بعد الضهي، وحوالي 30-50% من الكتل الورمية تتراجع بنسبة حوالي 50% أو أكثر. وتعتبر قيمة الـ PSA بعد 7 أشهر من العلاج قيمة تنبؤية لنتائج المعالجة، حيث أنه في حال كانت أقل قيمة للـ PSA > 4 نانوغرام/مل يكون متوسط البقيا حوالي 13 شهراً، أما في حال كانت أقل قيمة للـ PSA بعد العلاج بين 0.2-4 نانوغرام/مل فعندها يكون متوسط البقيا حوالي 44 شهراً، والمرضى الذين تنخفض قيمة الـ PSA لديهم إلى أقل من 0.2 نانوغرام/مل يكون متوسط البقيا لديهم حوالي 75 شهراً.[18]

يعتبر العلاج الهرموني بالحرمان من الأندروجين ADT الخط الأول الذهبي في تدبير سرطان البروستات النقائلي، وله شكلان :

- الجراحي: وذلك باستئصال الخصية ثنائي الجانب Bilateral Orchiectomy.
- الدوائي: وذلك بإعطاء:

- مضاهئات GNRH (GNRH analogs): مثل Leuprolide أو Goserelin.
- معاكسات GNRH (GNRH antagonists): مثل Degarelix.

يعرّف سرطان البروستات المعند على العلاج الهرموني HRPC بأنه تطوّر مرضي مثبت بارتفاع المستضد النوعي للبروستات PSA و/أو تطور مرضي مثبت بالدراسة الشعاعية، وذلك على الرغم من كون التستوستيرون ضمن مستويات الضهي (< 50 نانوغرام/مل)، وتعتبر مرحلة التعنيد على المعالجة الهرمونية (الضهي) مرحلة قاتلة لمعظم مرضى سرطان البروستات. قد يكون مرضى HRPC نقائليين أو غير نقائليين، عرضيين أو غير عرضيين.

عند مرضى HRPC اللاعرضيين يتم محاولة سحب مضادات الأندروجين، حيث أنها تحقق استجابة عند حوالي 20% من المرضى المعالجين بمضادات الأندروجين مثل Flutamide و Bicalutamide.

لقد شهد العقد الماضي زيادة كبيرة في الخيارات العلاجية لمرضى HRPC النقائليين، حيث تمت الموافقة على العديد من الأدوية سواء الكيميائية منها (مثل Docetaxel أو Cabazitaxel)، أو الأدوية التي تستهدف سبيل الأندروجين (مثل Abiraterone أو Enzalutamide)، أو الأدوية المشعة المستهدفة للعظم (مثل الراديوم 223-radium)، والعلاجات المناعية (مثل Sipuleucel-T)، حيث أثبتت هذه العلاجات تحسناً في البقيا الكلية OS عند مرضى HRPC النقائليين.

مبادئ العلاج الهرموني بالحرمان من الأندروجين ADT:

الخيارات العلاجية في المرض الموضّع أو الناكس غير النقائلي أو في المرض النقائلي غير المعالج سابقاً :

- LHRH agonist alone
  - Goserelin
  - Histrelin
  - Leuprolide
  - Triptorelin
- LHRH agonist (as above) plus first-generation antiandrogen:
  - LHRH agonist plus nilutamide
  - LHRH agonist plus flutamide
  - LHRH agonist plus bicalutamide
- LHRH agonist (as above) plus second-generation antiandrogen:
  - LHRH agonist plus enzalutamide
- LHRH antagonist:
  - Degarelix

العلاج الهرموني الثانوي للمرض الناكس (Mo أو M1) المعالج بالضهي:

- First-generation antiandrogen:
  - Nilutamide

- Flutamide
- Bicalutamide

- Second-generation antiandrogen:
  - Enzalutamide
- Ketoconazole
- Ketoconazole plus hydrocortisone
- Corticosteroids (hydrocortisone, prednisone, dexamethasone)
- DES or other estrogen

العلاج الجهازي للمرض النقائلي M1 الناكس المعالج بالضهي:

- Second generation antiandrogen:
  - Enzalutamide
- Androgen biosynthesis inhibitor:
  - Abiraterone + prednisone

<u>مبادئ العلاج الكيميائي والمناعي:</u>

العلاج الجهازي للمرض النقائلي الناكس المعالج بالضهي:

- العلاج الكيميائي:
  - Docetaxel + Prednisone
  - Cabazitaxel + Prednisone
- العلاج المناعي:

- Sipuleucel-T (فقط للمرضى غير العرضيين، أو للأعراض الخفيفة، بدون وجود نقائل كبدية، ومأمول الحياة > 6 أشهر، والحالة الأدائية PS 0-1). [19]

المرضى الذين لديهم مرض نقائلي ذو حمل ورمي عالي high-volume (وهم الذين لديهم 4 نقائل عظمية أو أكثر بما في ذلك العظام خارج المحوريةextra-axial، أو نقائل حشوية) وغير معالجين هرمونياً ADT فإنه يجب معالجتهم هرمونياً ADT مع الـ Docetaxel بناء على دراسة (CHAARTED) ECOG 3805. [20]

يتم إعطاء Docetaxel (مع أو بدون Prednisone) كل 3 أسابيع بجرعة 75 ملغ/م2، وهو الخط الأول المفضل عند مرضى سرطان البروستات النقائلي المعند على العلاج الهرموني العرضي.

المرضى غير المرشحين لتلقي المعالجة المعتمدة على Docetaxel يمكن إعطاءهم الراديوم 223، حيث تمت دراسته عند المرضى العرضيين وتبين أنه يحسن من البقيا OS.

أيضاً الـ Abiraterone والـ Enzalutamide يحسنان البقيا في حال تطور المرض على المعالجة بالـ Docetaxel. [21 22 23 24]

الـ Mitoxantrone و Prednisone يمكن استخدامهما بشكل تلطيفي لتخفيف الأعراض، إلا أنهما لا يحسنان البقيا. [25]

أيضاً الـ Cabazitaxel مع Prednisone يعتبر أحد الخيارات عند المرضى غير المرشحين (أو غير المتحملين) للعلاج بالـ Docetaxel، حيث أنه أظهر فعالية سريرية عند مرضى mCRPC. [26]

أظهر الـ Denosumab والـ Zoledronic acid فعالية في الوقاية من الحوادث الهيكلية التي تتضمن الكسور وانضغاط النخاع الشوكي، أو الحاجة للجراحة أو المعالجة الشعاعية على العظام عند مرضى mCRPC الذين لديهم نقائل عظمية. [27] [28]

الفينورلبين Vinorelbine[29]:

يعتبر الـ Vinorelbine من الأدوية المضادة للأورام (Semisynthetic vinca alkaloid)، حيث يمتلك تأثيرات مضادة للنبيبات antimicrotubule effects تفيد في بعض الأورام الصلبة بما فيها سرطان الرئة غير صغير الخلايا وسرطان الثدي

آلية العمل:

يقوم الفينورلبين بتثبيط بلمرة التوبولين tubulin (وهو البروتين المسؤول عن تكوين النبيبات الخلوية)، كما يقوم بتعطيل تشكيل النبيبات الدقيقة microtubule في طور الانقسام الفتيلي mitosis، حيث أن الفينورلبين نوعي للطور M.

الآلية السابقة تمنع الخلية من الانقسام، مما يقود في النهاية إلى الموت الخلوي.

هناك أيضاً آليات أخرى مثل تعطيل تشكيل الـ DNA و RNA والبروتينات.

الحرائك الدوائية:

يعطى الفينورلبين عبر الطريق الوريدي والفموي، وينتشر بسرعة وبشكل واسع في معظم أنسجة الجسم، ويرتبط حوالي 80% منه ببروتينات المصل بشكل سريع.

يتم الاستقلاب في الكبد بواسطة السيتوكروم P450، ويتم طرح 50% من المستقلبات عبر البراز (بواسطة الجهاز الكبدي الصفراوي)، وحوالي 15–20% من المستقلبات يتم طرحها عبر الكليتين.

الاستطبابات Indications:

1. سرطان الرئة غير صغير الخلايا NSCLC.
2. سرطان الثدي.
3. سرطان المبيض.

الجرعة :

يعطى الفينورلبين بجرعة اعتيادية 30 ملغ/م^2 بشكل أسبوعي كدواء وحيد أو كمشاركة مع السيسبلاتين.

اعتبارات خاصة:

- يعطى الفينورلبين بحذر في حال وجود اضطراب بوظائف الكبد، حيث أن السمية الدوائية تزداد بشكل مهم، ويوصى عندها بتخفيض الجرعة.
- يعطى الفينورلبين بحذر عند المرضى الذين تلقوا سابقاً معالجات كيميائية أو شعاعية، حيث يكون لدى هؤلاء المرضى ضعف في احتياطي نقي العظم compromised bone marrow reserve.
- التصنيف الحملي: D، ويجب تجنب إعطاء الفينورلبين في أثناء الإرضاع.

السمية الدوائية:

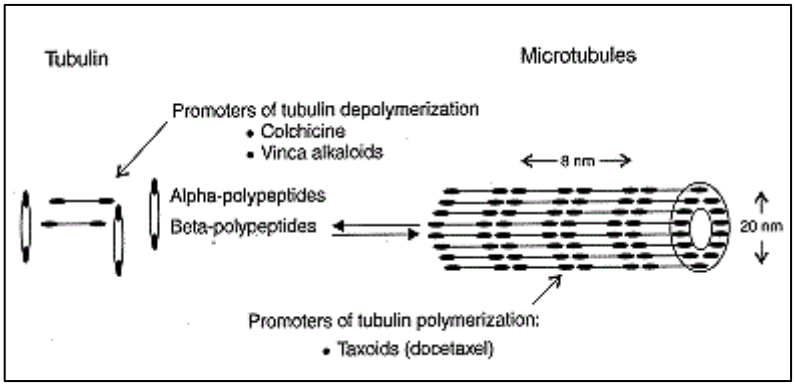
1. التثبيط النقوي: الأشيع هو حدوث نقص في العدلات، ويحدث ذلك في اليوم السابع للإعطاء، ويعود للطبيعي في اليوم 14. نقص الصفيحات وفقر الدم أقل شيوعاً.
2. الغثيان والإقياء: متوسط الشدة عادة، يحدث خلال 24 ساعة من الإعطاء.
3. سمية هضمية: وتتضمن حدوث الإمساك (35%)، الإسهال (17%)، التهاب الفم (<20%)، والقهم (<20%).
4. ارتفاع عابر في اختبارات وظائف الكبد، مثل ارتفاع SGOT والبيليروبين، غير عرضية عادة.
5. في حال حدوث تسريب خارج الوريد فإن الفينورلبين قد يسبب أذية نسيجية والتهابية.
6. سمية عصبية: متوسطة الشدة عادة، وتحدث بتواتر أقل مقارنة بباقي الـ Vinca alkaloids، حيث أن الفينورلبين لديه ولع أقل بالنبيبات الخاصة بالمحاور العصبية

مقارنة بالفينكريستين والفنبلاستين. وتزداد السمية العصبية في حال وجود مرض عضلي عصبي سابق.

7. تحدث الحاصّة alopecia عند حوالي 10-15%
8. فرط التحسس للدواء.
9. تعب ووهن عام: يحدث عند 35% من المرضى، ويزداد مع تراكم الجرعات.

ملاحظة: يعتبر كلاً من التاكسانات Taxanes والـ Vinca alkaloids من الأدوية النوعية للطور M من الانقسام الخلوي، ولكن تختلف آلية التأثير بينهما، حيث:

- Vinca alkaloids: تقوم بتثبيط تجمع وتكون النبيبات الدقيقة، عن طريق الارتباط بالتوبولين tubulin، مما يؤدي إلى تفكك مغزل الانقسام الضروري من أجل توزع الصبغيات.
- Taxanes: ترتبط بالنبيبات الدقيقة حال تشكلها، مما يؤدي إلى إيقاف الانقسام الفتيلي وبالتالي الدخول في الموت الخلوي.



الدراسة العملية:

مقدمة الدراسة:

يعرّف سرطان البروستات المعند على العلاج الهرموني HRPC بأنه تطوّر مرضي مثبت بارتفاع المستضد النوعي للبروستات PSA و/أو تطور مرضي مثبت بالدراسة الشعاعية، وذلك على الرغم من كون التستوستيرون ضمن مستويات الضهي (< 50 نانوغرام/مل)، وتعتبر مرحلة التعنيد على المعالجة الهرمونية (الضهي) مرحلة قاتلة لمعظم مرضى سرطان البروستات. قد يكون مرضى HRPC نقائليين أو غير نقائليين، عرضيين أو غير عرضيين.

لقد شهد العقد الأخير زيادة كبيرة في الخيارات العلاجية بالنسبة لمرضى سرطان البروستات النقائلي المعند على المعالجة الهرمونية ، فهناك المعالجات الكيميائية (مثل Docetaxel وCabazitaxel)، الأدوية التي تستهدف سبل الإشارة الأندروجينية (مثل Abiraterone وEnzalutamide)، الأدوية المشعة التي تستهدف النقائل العظمية (مثل الراديوم 223)، الأدوية المناعية (مثل Sipuleucel–T)، وهذه الأدوية جميعها أثبتت فائدتها في إطالة البقيا OS عند مرضى سرطان البروستات النقائلي المعند على المعالجة الهرمونية.

يعتبر الفينورلبين من الأدوية المضادة للأورام، حيث يمتلك تأثيرات مضادة للنبيبات تفيد في بعض الأورام الصلبة بما فيها سرطان الرئة غير صغير الخلايا وسرطان الثدي، وقد تمت دراسة فعاليته عند مرضى سرطان البروستات النقائلي المعند على العلاج الهرموني في عدة دراسات سنذكرها لاحقاً، وجميع هذه الدراسات أكدت على فعاليته في إطالة الفترة الخالية من تطور المرض PFS، بالإضافة إلى فائدته السريرية في تخفيف الألم العظمي عند مرضى النقائل العظمية.

وانطلاقا من هذه الدراسات العالمية سنحاول من خلال هذا البحث دراسة وجود تأثير هام إحصائيا للفينورلبين عند إعطائه لمرضى سرطان البروستات النقائلي المعند على العلاج الهرموني.

الدراسة هي دراسة راجعة سريرية غير معشاة لمجموعة واحدة من المرضى، وهم المرضى المشخص لهم سرطان بروستات نقائلي معند على العلاج الهرموني المراجعين لمشفى البيروني الجامعي من 2014/1 إلى 2015/12 (معايير الاشتمال والاستبعاد ستذكر لاحقا) ممن تلقوا الفينورلبين كخطٍ ثانٍ بعد المعالجة بـ Docetaxel، حيث سيتم العودة إلى أضابير هؤلاء المرضى وجمع البيانات اللازمة لتحديد نسبة الاستجابة Response Rate (RR)، والفترة الخالية من تطور المرض Progression Free Survival (PFS)، وذلك على استمارة معدة لذلك، ومن ثم تتم دراسة جميع البيانات المسجلة.

أهداف البحث:

تقييم فعالية الـ Vinorelbine في علاج سرطان البروستات النقائلي المعند على العلاج الهرموني من خلال :

- **الهدف الرئيسي** : تحديد معدل الاستجابة Response Rate (RR)، وذلك بالاعتماد على تغير مستوى المستضد النوعي للبروستات PSA، حيث يعتبر انخفاض مستوى الـ PSA $\geq$ 50% استجابة على العلاج الكيميائي، أما انخفاض مستوى الـ PSA < 50% أو ارتفاعه فيعتبر عدم استجابة على العلاج، وذلك حسب توصيات Prostate-Specific Antigen Working Group [30]، وبالاعتماد على

العديد من الدراسات أكدت على أن انخفاض الـ PSA $\geq$ 50% بعد المعالجة قد ترافق مع زيادة في فترة البقيا، والبقيا الخالية من تطور المرض، ومتوسط فترة تطور الألم. [31] [32] [33]

- **<u>الهدف الثانوي</u>** : البقيا الحرة بدون ترقي للمرض PFS.

<u>تصميم الدراسة:</u>

نمط الدراسة : دراسة راجعة سريرية غير معشاة لمجموعة واحدة من المرضى Phase II .

مكان الدراسة : مشفى البيروني الجامعي في دمشق .

مجموعة الدراسة : مرضى سرطان البروستات النقائلي المعند على العلاج الهرموني المراجعين لمشفى البيروني والذين تلقوا المعالجة بالـ Vinorelbine من 2014/1 وحتى 2015/12 (أي 24 شهراً) كخط ثانٍ بعد Docetaxel.

معايير الاشتمال :

1. أن يكون ورم بروستات من نمط السرطانة الغدية Adenocarcinoma.
2. الورم في مرحلة الورم الانتقالي المعند على العلاج الهرموني، المثبت بترقي أرقام الـ PSA رغم العلاج الهرموني (الضهي الجراحي أو الدوائي)

3. أن يكون المريض قد تلقى خطاً علاجياً كيميائياً أولياً بـ Docetaxel .

4. الحالة العامة جيدة PS = 0 أو 1 حسب ECOG .

5. أن يكون المريض قيد العلاج الهرموني سواء بالضهي الجراحي (استئصال لب الخصيتين) أو الدوائي (مشابهات LHRH)

معايير الاستبعاد :

1. أورام البروستات غير السرطانة الغدية .

2. الأورام الموضّعة أو غير النقائلية .

3. الأورام النقائلية المستجيبة على العلاج الهرموني .

4. الحالة العامة PS $\leq$ 2 .

طريقة الدراسة:

يتم العودة إلى أضابير المرضى المصابين بسرطان البروستات النقائلي المعند على العلاج الهرموني والمتلقين للـ Vinorelbine كخط ثانٍ بعد Docetaxel ضمن الشروط المحددة أعلاه، ويتم جمع المعلومات اللازمة لتقييم معدل الاستجابة RR (عيار PSA قبل وبعد المعالجة بـ 3 أشواط من الـ Vinorelbine {أي 9 مرات}) وتحديد البقيا الخالية من تطور المرض PFS (الفترة الزمنية منذ بدء المعالجة بالـ Vinorelbine لحين ترقي المرض)، وذلك على استمارة معدة لذلك، ومن ثم تتم دراسة جميع البيانات المسجلة.

تحليل البيانات:

أجري التحليل الإحصائي باستخدام برنامج SPSS v24 وبإشراف اختصاصي مستقل بتحليل البيانات، استخدم الاختبارات التالية:

- معدل الاستجابة: باستخدام تحليل التكرارات Frequency Analysis
- لحساب تأثير العوامل (العمر، قيم PSA..) بنمط الاستجابة: استخدم اختبار تحليل التباين الأحادي One-way ANOVA.
- البقيا الحرة بدون ترقي للمرض PFS: باستخدام منحينات البقيا Kaplan-Meier

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

النتائج والمناقشة:

أولا: صفات المرضى:

شملت الدراسة 17 مريضاً بين عامي 2014 و 2015، يظهر الجدول رقم 1 خصائصهم. تراوحت أعمار المرضى بين 40 و 90 سنة، بمتوسط مقداره 66.9 سنة، وانحراف معياري قدره 13.23 سنة . تم استخدام الفينورلبين عند جميع المرضى كخط ثانٍ بعد حدوث التطور المرضي على العلاج بالدوسيتاكسيل.

الجدول 1 خصائص المرضى:

الخاصية	تفصيل الخاصية	العدد (%)
عدد المرضى		17
المرحلة عند التشخيص	المرحلة 3	2 (11.8%)
	المرحلة 4	15 (88.2%)
العلاج البدئي	هرموني	15 (88.2%)
	شعاعي	2 (11.8%)
	جراحي	0
أماكن النقائل	عظمية	17 (100%)
	عقدية	5 (29%)
	رئوية	5 (29%)
	كبدية	3 (17%)
عيار PSA قبل المعالجة (نانوغرام/مل)	الوسطي	707.7
	المجال	(4.9 – 10000)

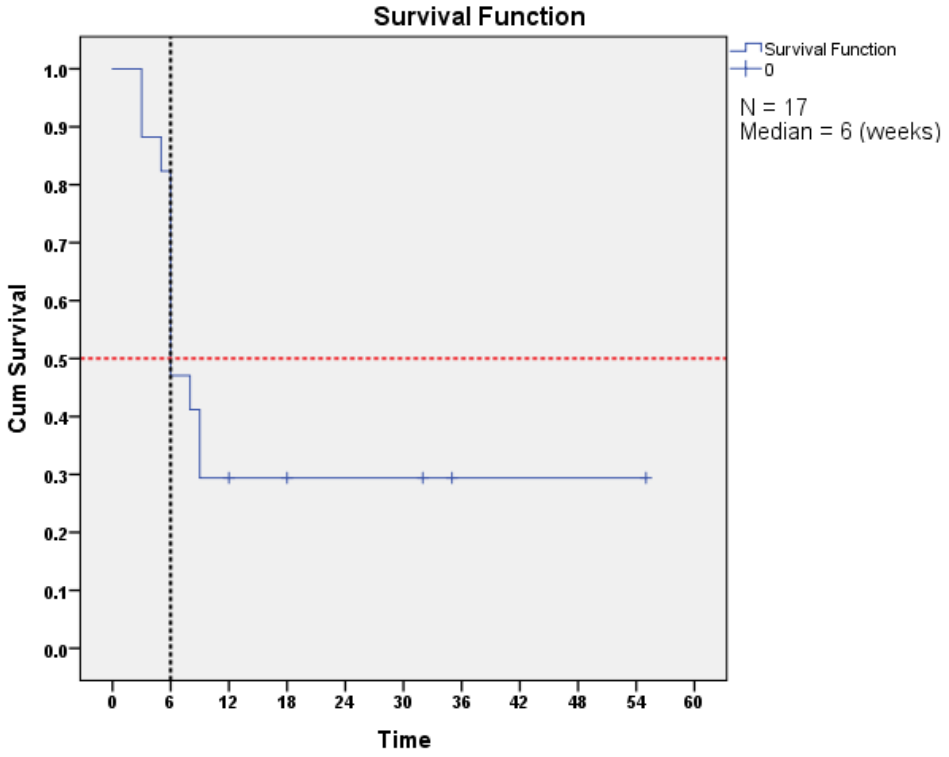
عيار PSA بعد 3 أشواط (نانوغرام/مل)	الوسطي	186
	المجال	(960 – 1.28)
الاستجابة على العلاج	نعم	5 (29.5%)
	لا	12 (70.5%)
العمر (سنة)	الوسطي	66.9
	المجال	90–40

ثانياً: تقييم نسبة الاستجابة RR بعد ثلاثة أشواط من المعالجة بالفينورلبين:

حدث الانخفاض ≤ 50% في عيار الـ PSA عند حوالي 29.5% من المرضى (5 مرضى)، بينما أبدى 70.5% من المرضى (12 مريض) ارتفاعاً في عيار PSA، وبذلك تكون نسبة الاستجابة Response Rate على المعالجة بالفينورلبين 29.5%.

ثالثاً: تقييم الفترة الحرة الخالية من تطور المرض PFS عند جميع المرضى:

تراوحت الفترة الخالية من تطور المرض بين 3 أسابيع و 55 أسبوع، بمتوسط مقداره 13.2 أسبوع، وانحراف معياري قدره 14.25 أسبوع، أما الوسيط median PFS فكان 6 أسابيع، ويظهر الشكل رقم (1) منحنى الفترة الخالية من تطور المرض لكابلان ماير Kaplan–Meier curve عند مرضى سرطان البروستات النقائلي المعند على العلاج الهرموني المعالجين بالفينورلبين كخط ثانٍ بعد الدوسيتاكسيل. ويوضح الجدول رقم (2) معدل الفترة الخالية من تطور المرض عند جميع المرضى.



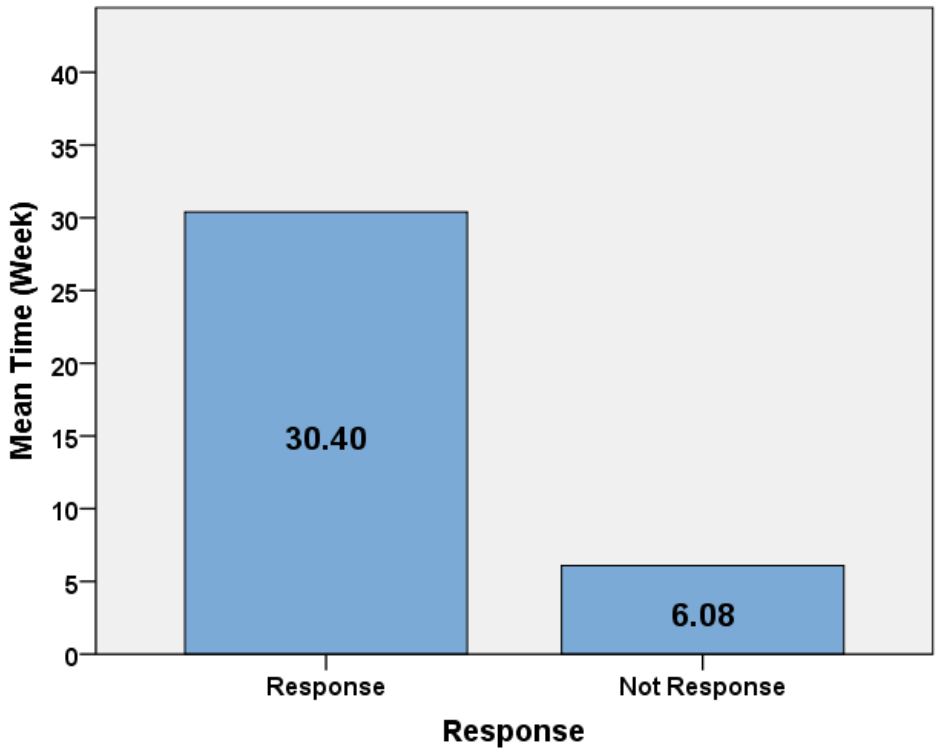
الشكل رقم (1) منحنى الفترة الخالية من تطور المرض لكابلان ماير Kaplan-Meier curve عند مرضى سرطان البروستات النقائلي المعند على العلاج الهرموني المعالجين بالفينورلبين كخط ثانٍ بعد الدوسيتاكسيل

<u>الجدول رقم (2) معدل البقيا بدون ترقي للورم عند جميع المرضى:</u>

الزمن (أسبوع)	عدد حالات التطور المرضي من أصل 17 مريض	عدد حالات الاستجابة على العلاج من أصل 17 مريض	معدل البقيا دون تطور للمرض	حدود الثقة %95	
3	12	5	%29.5	0.05	0.54
12	13	4	%23	0.01	0.46
18	14	3	%17	−0.03	0.38
32	15	2	%11	−0.05	0.29
35	16	1	%5	−0.07	0.18
55	17	0	%0	0	0

رابعاً: العوامل المتعلقة بنمط الاستجابة على العلاج:

لوحظ وجود علاقة هامة إحصائياً بين نمط الاستجابة والفترة الخالية من تطور المرض، حيث كان متوسط الفترة الخالية من تطور المرض أكبر عند وجود استجابة على العلاج منه عند عدم وجود استجابة (30.4 أسبوع مقابل 6.08 أسبوع) P.Value=0.0001 (الشكل رقم 2)



الشكل رقم (2) : العلاقة بين نمط الاستجابة والفترة الحرة الخالية من تطور المرض

وبالمقابل لم يكن هناك أي علاقة مهمة إحصائياً بين نمط الاستجابة من جهة والعوامل الأخرى (العمر، متوسط الـ PSA قبل وبعد العلاج، توضع النقائل الورمية) من جهة أخرى، والجدول رقم (3) يوضح ذلك.

الجدول رقم (3) : العوامل المتعلقة بنمط الاستجابة على العلاج:

العوامل		استجابة المرضى على العلاج		p-value
		استجابة	عدم استجابة	
متوسط العمر (سنة)		65.4	67.58	0.76
متوسط قيمة PSA قبل العلاج (نانوغرام/مل)		2106	125.3	0.12
متوسط قيمة PSA بعد العلاج (نانوغرام/مل)		146.2	202.6	0.67
متوسط مدة المعالجة حتى حدوث تطور مرضي (أسبوع)		30.4	6.08	0.0001
النقائل	عظمية	3	4	0.28
	عظمية + عقدية	0	4	
	عظمية + رئوية	0	2	
	عظمية + كبدية	0	1	
	عظمية + رئوية + كبدية	1	1	
	عظمية + عقدية + رئوية	1	0	

خامساً: تقييم السمية الدوائية:

بشكل عام كان الفينورلبين جيد التحمل عند غالبية المرضى، ولم تحدث أي تأثيرات جانبية شديدة غير متوقعة، وأشيع التأثيرات الجانبية كانت دموية (نقص كريات بيض وحمر وصفيحات)، وبدرجة أقل السمية العصبية، التعب والوهن العام، الغثيان والإقياء (الجدول رقم 4)، ولم تسجل أي حالة حمى نقص عدلات أو وفاة بسبب التأثيرات الجانبية في سياق إعطاء

الفينورلبين. مع التنويه أن المعلومات الواردة في الجدول 4 مأخوذة من الأضابير، لذلك قد يكون تقييم السمية غير دقيق في حال عدم ذكر التأثيرات الجانبية في أضابير مرضى الدراسة.

الجدول رقم (4): تفاصيل التأثيرات الجانبية للفينورلبين في دراستنا:

السمية	الدرجة				
	1 (العدد)	2 (العدد)	3 (العدد)	4 (العدد)	4-3 (%)
نقص الكريات البيض	3	2	5	3	%47
فقر الدم	4	7	2	0	%11
نقص الصفيحات	1	1	2	0	%11
اعتلال الأعصاب المحيطي	1	2	1	0	%5.8
التعب والوهن العام	2	3	2	0	%11
الغثيان والإقياء	3	1	1	0	%5.8

المناقشة:

أظهرت نتائج هذه التجربة فعالية الفينورلبين عند إعطائه كخطٍ ثانٍ في معالجة سرطان البروستات النقائلي المعند على العلاج الهرموني، حيث كانت نسبة الاستجابة RR 29.5%، حيث انخفضت نسبة المستضد النوعي للبروستات PSA عند هؤلاء المرضى أكثر من 50% من مستواه قبل العلاج، وذلك بعد ثلاثة أشواط من المعالجة بالفينورلبين.

أما بالنسبة لمتوسط الفترة الحرة الخالية من تطور المرض فقد كانت 13.2 أسبوع لجميع مرضى الدراسة، 30.4 أسبوع للمستجيبين على العلاج، و 6.08 أسبوع لغير المستجيبين، وقد كانت هناك علاقة إحصائية هامة بين نمط الاستجابة والفترة الحرة الخالية من تطور المرض (*P=0.0001*) .

لم توجد علاقة مهمة إحصائياً بين نمط الاستجابة وبقية العوامل الأخرى المدروسة (العمر، مستوى PSA قبل وبعد العلاج، مكان النقائل).

اقتصرت هذه الدراسة على تقييم فعالية الفينورلبين من خلال الاستجابة البيولوجية عبر مقارنة قيم PSA قبل وبعد العلاج، ولم تتطرق إلى دراسة الاستجابة السريرية (كتخفيف الألم مثلاً، أو تحسن الحالة العامة) أو الاستجابة الشعاعية (كما هو الحال في النقائل الحشوية).

نتائج الدراسات العالمية المجراة حول الفينورلبين:

دراسة R. Morant et al [34]:

وهي دراسة Phase II سويسرية، نشرت بتاريخ 2002/5/3، وكان الهدف منها تقييم فعالية الفينورلبين عند مرضى سرطان البروستات المعند على العلاج الهرموني وذلك بالاعتماد على استجابة المستضد النوعي للبروستات PSA بالإضافة إلى الفائدة السريرية.

في هذه الدراسة تم إعطاء الفينورلبين بجرعة 30 ملغ/م^2 في اليوم الأول والثامن خلال شوط مدته 21 يوم. تم تطبيق العلاج على 44 مريض وكانت نسبة الاستجابة البيولوجية (انخفاض

مستوى PSA أكثر أو يساوي 50%) RR 15.9% (7 مرضى)، وكانت البقيا الخالية من تطور المرض PFS لجميع المرضى حوالي 11.9 أسبوع.

دراسة S. Oudard et al.[35]:

وهي دراسة Phase II فرنسية، نشرت في 2001/1/20 ، وكان الهدف منها تقييم فعالية وسمية الفينورلبين عند مرضى سرطان البروستات المتقدم المعند على العلاج الهرموني.

تم إعطاء الفينورلبين بشكل أسبوعي بجرعة 25 ملغ/م^2، وكانت نسبة الاستجابة البيولوجية RR 17% (6 مرضى من أصل 36)، ومتوسط البقيا الخالية من تطور المرض PFS كان حوالي 12 أسبوع.

مقارنة نتائج دراسة مشفى البيروني بالدراسات العالمية:

	دراستنا	الدراسة السويسرية	الدراسة الفرنسية
عدد المرضى	17	44	36
RR	%29.5	%15.9	%17
PFS	13.2 أسبوع	11.9 أسبوع	12 أسبوع

نلاحظ أن نسبة الاستجابة على الفينورلبين في دراستنا أعلى قليلاً من الدراسات العالمية وقد يعود ذلك لقلة عدد المرضى نسبياً، أما الفترة الحرة الخالية من تطور المرض فقد كانت متقاربة بين الدراسات الثلاث.

محددات الدراسة:

1. قلة عدد المرضى المشمولين في الدراسة.
2. لم يتم أخذ مجموعة من المرضى للمقارنة، سواء المقارنة مع مجموعة تلقت Placebo، أو معالجة بدواء كيميائي آخر، وبالتالي فهي دراسة Phase IV.
3. المقارنة المجراة بين دراستنا والدراسات العالمية هي مقارنة لمرضى من مجموعات عرقية مختلفة، كما أن طريق إعطاء الفينورلبين مختلفة بين دراستنا والدراسة السويسرية.
4. الاقتصار على دراسة الاستجابة البيولوجية للواسم الورمي PSA، وعدم الاعتماد على الاستجابة السريرية أو الشعاعية.

الاستنتاج:

1. إن الفينورلبين Vinorelbine هو علاج فعال لمرضى سرطان البروستات النقائلي المعند على العلاج الهرموني كخط ثانٍ بعد المعالجة بالدوسيتاكسيل، وفقاً للدراسة المجراة في مشفى البيروني الجامعي، وبنسب متوافقة مع الدراسات العالمية.
2. إن متوسط الفترة الحرة الخالية من تطور المرض mPFS تكون أطول عند وجود استجابة على العلاج بالفينورلبين منها عند عدم وجود استجابة.

التوصيات:

- يمكن البدء بالفينورلبين بجرعة أسبوعية 25–30 ملغ/م^2 كخط ثانٍ بعد الدوسيتاكسيل عند مرضى سرطان البروستات النقائلي المعند على العلاج الهرموني بغض النظر عن عمر المريض أو مستوى PSA قبل العلاج أو مكان توضع النقائل.
- إجراء دراسات أخرى تقارن بين الفينورلبين والأدوية الأخرى في علاج سرطان البروستات المعند على العلاج الهرموني من حيث الفعالية والسمية الدوائية.

الملاحق :

1. استمارة البحث :

استمارة البحث العلمي الخاص بدراسة فعالية الـ Vinorelbine في سرطان البروستات النقائلي المعند على العلاج الهرموني في مشفى البيروني الجامعي :

البيانات الشخصية	
اسم المريض :	رقم الإضبارة :
العمر وسنة الميلاد :	المحافظة :

البيانات المتعلقة بالإصابة السرطانية		
تاريخ الإصابة :	تصنيف TNM عند التشخيص : M : N : T :	
الحالة العامة PS عند التشخيص : zero □ 1 □	مجموع غليسون عند التشخيص :	
النقائل البعيدة : □ عظمية فقط □ رئوية فقط □ كبدية فقط □ دماغية فقط □ عظمية + رئوية □ غير ذلك :		
العلاج البدني : □ علاج هرموني □ علاج شعاعي □ علاج جراحي		
المدة بين التشخيص والبدء بالعلاج الكيميائي :		

البيانات المتعلقة بالمعالجة بالـ Vinorelbine	
PSA قبل البدء بالمعالجة :	PSA بعد 3 أشواط من المعالجة :
أقل PSA بعد المعالجة :	عدد الأشواط للوصول إلى أقل PSA :
عدد الأشواط حتى حدوث تطور للمرض :	مدة المعالجة حتى حدوث تطور للمرض:
استجابة على العلاج بعد أول 3 أشواط: □ نعم □ لا تحسن الألم العظمي : □ نعم □ لا	
التقييم بعد أول 3 أشواط (1 ← 3) من المعالجة (انخفاض الـ PSA) : ≤ 80% □ ≤ 50% □ ≥ 50% □	
ملاحظات إضافية :	

2. مقياس منظمة الصحة العالمية و ECOG للحالة العامة:

WHO, SAKK, ECOG, Zubrod Definition	Grade
No symptoms; fully active	0
Symptoms; moderate reduction in physical activity and capacity to work; not bed-ridden	1
Unable to work; cares for self; increasing need for assistance, needs to be in bed < 50% of waking hours	2
Cannot care for self; requires permanent care or hospitalization; needs to be in bed > 50% of waking hours	3
Rapid progression of disease; confined to bed	4
Dead	5

3. تصنيف منظمة الصحة العالمية للسمية الدوائية:

Hematologic AE	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4
Anemia (Hb level)	< LLN–10 g/dL	< 10–8 g/dL	< 8–6.5 g/dL	< 6.5 g/dL
Thrombocytopenia (platelet count)	< LLN–75,000/µL	< 75,000–50,000/µL	< 50,000–25,000/µL	< 25,000/µL
Lymphopenia (lymphocyte count)	< LLN–800/µL	< 800–500/µL	< 500–200/µL	< 200/µL
Neutropenia (ANC)	< LLN–1,500/µL	< 1,500–1,000/µL	< 1,000–500/µL	< 500/µL
Febrile neutropenia[a]	N/A[a]	N/A[a]	< 1,000/µL[a]	Life-threatening[a]
Leukopenia (total WBC count)	< LLN–3,000/µL	< 3,000–2,000/µL	< 2,000–1,000/µL	< 1,000/µL

	1	2	3	4	5
Nausea	Loss of appetite without alteration in eating habits	Oral intake decreased without significant weight loss, dehydration, or malnutrition	Inadequate oral caloric or fluid intake; tube feeding, total parenteral nutrition (TPN), or hospitalization indicated	—	—
Vomiting	1–2 episodes (separated by 5 minutes) in 24 hours	3–5 episodes (separated by 5 minutes) in 24 hours	≥6 episodes (separated by 5 minutes) in 24 hours; tube feeding, TPN, or hospitalization indicated	Life-threatening consequences; urgent intervention indicated	Death

	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4	Comments
Neuro motor	Subjective weakness, no objective findings	Mild objective weakness without significant impairment of function	Objective weakness with impairment of function	Paralysis	Validity and reliability not established in CIPN population
Neuro a) sensory	Mild paresthesias; loss of DTRs	Mild or moderate objective sensory loss; moderate paresthesias	Severe objective sensory losss or paresthesias that interfere with function	—	Validity and reliability not established in CIPN population
b) hearing	—	—	Hearing loss interfering with function but correctable with hearing aid	Deafness, not correctable	Validity and reliability not established in CIPN population
c) constipation	Mild	Moderate	Severe	Ileus >96 hours	Validity and reliability not established in CIPN population

4. المراجع :

1. Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer statistics, 2017. CA Cancer J Clin 2017;67:7-30.
2. Potosky AL, Miller BA, Albertsen PC, Kramer BS. The role of increasing detection in the rising incidence of prostate cancer. J AmMed Assoc 1995;273(7):548–552.
3. Center MM, Jemal A, Lortet-Tieulent J, et al. International variation in prostate cancer incidence and mortality rates. *Eur Urol* 2012;61:1079–1092.
4. Smith JR, Freije D, Carpten JD, et al. Major susceptibility locus for prostate cancer on chromosome 1 suggested by a genome wide search. *Science* 1996;274:1371–1374.
5. Pritchard CC, Mateo J, Walsh MF, et al. Inherited DNA-repair gene mutations in men with metastatic prostate cancer. N Engl J Med 2016;375:443-453
6. Pritchard CC, Mateo J, Walsh MF, et al. Inherited DNA-repair gene mutations in men with metastatic prostate cancer. N Engl J Med 2016;375:443-453.
7. Robinson D, Van Allen EM, Wu YM, et al. Integrative clinical genomics of advanced prostate cancer. Cell 2015;161:1215-1228.
8. Kaufman B, Shapira-Frommer R, Schmutzler RK, et al. Olaparib monotherapy in patients with advanced cancer and a germline BRCA1/2 mutation. J Clin Oncol 2015;33:244-250.
9. Mateo J, Carreira S, Sandhu S, et al. DNA-repair defects and olaparib in metastatic prostate cancer. N Engl J Med 2015;373:1697-1708.
10. Hager S, Ackermann CJ, Joerger M, et al. Anti-tumour activity of platinum compounds in advanced prostate cancer-a systematic literature review. Ann Oncol 2016;27:975-984.

11. Howlader N, Noone AM, Krapcho M, et al. (eds). SEER Cancer Statistics Review, 1975–2009 (Vintage 2009 Populations).
12. Higashihara E, Nutahara K, Kojima M, *et al*. Significance of free prostate-specific antigen and gamma- seminoprotein in the screening of prostate cancer. *Prostate Suppl* 1996;7:40–47.
13. Ghann PH, Hennekens CH, Stampfer MJ. A prospective evaluation of plasma prostate-specific antigen for detection of prostatic cancer. *J Am Med Assoc* 1995; 273(4):289.
14. MSKCC Prostate Cancer: Screening Guidelines. Accessed May 6, 2014.
15. Oesterling JE, Jacobsen SJ, Chute CG, et al. Serum prostate-specific antigen in a community-based population of healthy men: establishment of agespecific reference ranges. *JAMA* 1993;270:860–864.
16. Catalona WJ, Richie JP, Ahmann FR, et al. Comparison of digital rectal examination and serum prostate specific antigen in the early detection of prostate cancer: results of a multicenter clinical trial of 6,630 men. *J Urol* 1994;151:1283–1290.
17. O'Brien MF, Cronin AM, Fearn PA, et al. Pretreatment prostate-specific antigen (PSA) velocity and doubling time are associated with outcome but neither improves prediction of outcome beyond pretreatment PSA alone in patients treated with radical prostatectomy. *J Clin Oncol* 2009;27:3591–3597.
18. Hussain M, Goldman B, Tangen C, et al. Prostate-specific antigen progression predicts overall survival in patients with metastatic prostate cancer: data from Southwest Oncology Group Trials 9346 (Intergroup Study 0162) and 9916. *J Clin Oncol*. 2009;27(15):2450–2456.

19. Kantoff PW, Higano CS, Shore ND, et al. Sipuleucel-T immunotherapy for castration-resistant prostate cancer. N Engl J Med 2010;363:411-422.
20. Sweeney CJ, Chen YH, Carducci M, et al. Chemohormonal therapy in metastatic hormone-sensitive prostate cancer. N Engl J Med 2015.
21. de Bono JS, Logothetis CJ, Molina A, et al. Abiraterone and increased survival in metastatic prostate cancer. N Engl J Med 2011;364:1995-2005.
22. Fizazi K, Scher HI, Molina A, et al. Abiraterone acetate for treatment of metastatic castration-resistant prostate cancer: final overall survival analysis of the COU-AA-301 randomised, double-blind, placebo-controlled phase 3 study. Lancet Oncol 2012;13:983-992.
23.. Scher HI, Fizazi K, Saad F, et al. Increased survival with enzalutamide in prostate cancer after chemotherapy. N Engl J Med 2012;367:1187-1197.
24. Fizazi K, Scher HI, Miller K, et al. Effect of enzalutamide on time to first skeletal-related event, pain, and quality of life in men with castration-resistant prostate cancer: results from the randomised, phase 3 AFFIRM trial. Lancet Oncol 2014;15:1147-1156.
25. Tannock IF, Osoba D, Stockler MR, et al. Chemotherapy with mitoxantrone plus prednisone or prednisone alone for symptomatic hormone-resistant prostate cancer: a Canadian randomized trial with palliative end points. J Clin Oncol 1996;14:1756-1764.
26. de Bono JS, Oudard S, Ozguroglu M, et al. Prednisone plus cabazitaxel or mitoxantrone for metastatic castration-resistant

prostate cancer progressing after docetaxel treatment: a randomised open-label trial
27. Saad F, Gleason DM, Murray R, et al. Long-term efficacy of zoledronic acid for the prevention of skeletal complications in patients with metastatic hormone-refractory prostate cancer. J Natl Cancer Inst 2004;96:879-882.
28. Fizazi K, Carducci M, Smith M, et al. Denosumab versus zoledronic acid for treatment of bone metastases in men with castration-resistant prostate cancer: a randomised, double-blind study. Lancet 2011;377:813-822.
29. Physicians'Cancer Chemotherapy Drug Manual 2014; Page 434.
30. Bubley G, Carducci M, Dahut W, et al. Eligibility and Response Guidelines for Phase II Clinical Trials in Androgen-Independent Prostate Cancer: Recommendations From the Prostate-Specific Antigen Working Group. J clin Oncol 1999, 11, 1566-1572.
31. Eric J. Small, Alex McMillan, et al. Serum Prostate-Specific Antigen Decline as a Marker of Clinical Outcome in Hormone-Refractory Prostate Cancer Patients: Association With Progression-Free Survival, Pain End Points, and Survival. J Clin Oncol 19:1304-1311
32. Howard I. Scher, W. M. Kevin Kelly, et al. Post-therapy Serum Prostate-Specific Antigen Level and Survival in Patients With Androgen-Independent Prostate Cancer. [J Natl Cancer Inst 1999;91:244–51]
33. David C. Smith, et al. Change in Serum Prostate-Specific Antigen as a Marker of Response to Cytotoxic Therapy for Hormone-Refractory Prostate Cancer. J Clin Oncol 16:1835-1843.
34. R. Morant, S.-F. Hsu Schmitz, et al. Vinorelbine in androgen-independent metastatic prostatic carcinoma—a phase II study. European Journal of Cancer 38 (2002) 1626–1632

35.S. Oudard, A. Caty, et al. Phase II study of vinorelbine in patients with androgen-independent prostate cancer. Annals of Oncology 12: 847-852. 2001