مجلة جامعة تشرين للبحوث والدراسات العلمية _ سلسلة العلوم الصحية المجلد (37) العدد (1) 2015
Tishreen University Journal for Research and Scientific Studies - Health Sciences Series Vol. (37) No. (1) 2015

دراسة مستوى التستوستيرون االمصلي بعد تطبيق المعالجة المثبطة للأندروجين : ADH عند مرضى سرطان الموثة النقائلي

(خبرة مشفى تشرين الجامعي في اللاذقية بين عامي 2013-2014)

الدكتور سامر عاقل*
الدكتور ميخائيل جرجس**
تغريد مرهج ***

(تاريخ الإيداع 2 / 2 / 2015. قُبِل للنشر في 17 / 2 /2015)

□ ملخّص □

شملت هذه الدراسة 30 مريضا لديهم سرطان موثة نقائلي ، راجعوا قسم الأورام في مشفى تشرين الجامعي في اللاذقية بين عامي 2013- 2014 جميع المرضى درسوا من حيث الgleason score (مشعر غليسون) والعمر ومشعر كتلة الجسم (BMI).

جميع المرضى تلقوا علاج بشادات LHRH(goserelin 3,6 mg) بحقن شهرية تحت الجلد مع مشاركته خلال أول أسبوعين بمثبطات الأندروجين المحيطية.

تم عيار ال PSA وال Testosteron قبل بدء العلاج ثم بعد شهر واحد ثم بعد 6 أشهر من بدء العلاج ،إضافة إلى مراقبة الآثار الجانبية للعلاج الهرموني المستخدم

والنتائج بعد شهر من العلاج:

عدم وجود علاقة بين مشعر كتلة الجسم والتستوستيرون. شادات LHRH تحقق نسبة استجابة تقدر ب 90 %بتخفيضها للتستوستيرون لقيمأاقل من 50 نغ/دل و76% وصل لديهم التستوستيرون لقيم أقل من 20 نغ /دل.أهم الآثار الجانبية : الاكتئاب 72% و الهبات الساخنة 33% والصداع 30%.

الكلمات المفتاحية: سرطان الموثة ، LHRH agonist، التستوستيرون.

* مدرس -قسم الأورام- كلية الطب - جامعة تشرين -اللاذقية- سورية.
** أستاذ- قسم الأورام - كلية الطب - جامعة تشرين -اللاذقية- سورية.
*** طالبة دراسات عليا(ماجستير)- قسم الأورام- كلية الطب- جامعة تشرين- اللاذقية- سورية.

مجلة جامعة تشرين للبحوث والدراسات العلمية _ سلسلة العلوم الصحية المجلد (37) العدد (1) 2015
Tishreen University Journal for Research and Scientific Studies - Health Sciences Series Vol. (37) No. (1) 2015

Effects of serum testosterone levels after Androgen deprivation therapy on the outcome of patients with prostate cancer

Dr. Samer Akel*
Dr. Mekhael Jeorjus**
Taghred Morheg***

(Received 2 / 2 / 2015. Accepted 17 / 2 / 2015)

□ ABSTRACT □

In this study : 30 patients with metastatic prostate cancer who admitted to the department of Oncology, Tishreen University Hospital, Lattakia, Syria between 2013 and 2014 were grouped according to gleason score , age and body mass index.

All patient received treatment with LHRH agonist (goserelin 3,6 mg subcutaneous injection monthly) combined with anti-androgen for two weeks.

PSA and testosterone were measured in all patients before treatment then after 1 and after 6 month and the side effects were documented.

Results post ADH treatment:

There is no relationship between body mass index and testosterone level. Hormonal treatment with LHRH agonist reduced testosterone to 50 ng/dl in 90% of the patients, whereas 76%of the cases achieved testosterone levels 20ng/dl.

The most common treatment-related adverse event was depression 72% ، hot flash %33 and headache 30%.

Key words: prostate cancer, LHRH agonist, testosteron.

*Assistant Professor, Member of the Medical Faculity, Department of Oncology,Tishreen University, Lattakia, Syria.

**Professor, Department of Hematology and oncology, Faculty of Medicine, Tishreen University, Lattakia, Syria.

***Postgraduate student, Department of oncology, Faculty of Medicine, Tishreen University, Lattakia, Syria.

مقدمة:

يعتبر سرطان الموثة من الأورام الأكثر شيوعا عند الرجال ، وهو الورم الأول القابل للتقصي باستخدام التحاليل الدموية، الأمر الذي ساهم بإمكانية التشخيص في المراحل المبكرة وبالتالي احتمال حدوث الشفاء. غير أن هناك نسبة لابأس بها ماتزال تشخص في مرحلة النقائل.

يتميز سرطان الموثة بأنه من الأورام المعتمدة على الأندروجين في نموها، وبالتالي فهو من الأورام الحساسة للعلاج الهرموني والذي يحمل آثارا جانبية قليلة مقارنة بالعلاج الكيماوي .

ونظرا لشيوع استخدام العلاج الهرموني لمرضى سرطان الموثة النقائلي ، كان لابد من وجود طريقة لتحديد الاستجابة على هذه المعالجات ، ويعتبر عيار التستوستيرون من الاستقصاءات السهلة الإجراء والقليلة التكاليف وعالية الحساسية لتحديد فعالية الأدوية المستخدمة إضافة إلى الدور المهم في تحديد المرضى المعندين على العلاج الهرموني وبالتالي الانتقال إلى العلاجات الأخرى .

– من الناحية العلاجية يمكن تقسيم المرضى إلى قسمين:

1)–المرحلة الموضعة: مراقبة فقط عند بعض المرضى أو علاجات أخرى مثل العلاج الجراحي اوالشعاعي

2)– المرحلة المتقدمة أو المرضى النقائليين: فالعلاج الأساسي هرموني .

– العلاج الهرموني: إما بإجراء ضهي جراحي للمريض وإما باستخدام مضادات الأندروجين المحيطية لوحدها خلال أول 10 أيام من العلاج أو بالمشاركة منذ البدء مع شادات الأندروجين المركزية (LHRH) بهدف الوقاية من ظاهرة الـ flair التي تعقب بدء العلاج .

أهمية البحث وأهدافه :

1) اعتماد التستوستيرون كمشعر لمراقبة فعالية المعالجة المثبطة للاندروجين
2) دراسة مشعر كتلة الجسم وعلاقته بمستوى التستوستيرون عند المرضى الخاضعين لـ LHRH
3) الربط بين مستوى التستوستيرون وال PSA لتحديد المرضى المعندين على العلاج الهرموني
4) توثيق الآثار الجانبية للمعالجة الهرمونية
5) دراسة العلاقة بين العمر وقيم التستستيرون قبل وبعد العلاج ومشعر غليسون .

طرائق البحث ومواده:

1) تمت دراسة المرضى المراجعين لمشفى تشرين الجامعي من ناحية : stage، العمر ،مشعر Gleason ومشعر كتلة الجسم .
2) معايرة ال PSA والتستوستيرون قبل العلاج ثم بعد 1– 6أشهر.
3) توثيق الآثار الجانبية للعلاج (الصداع ، الهبات الساخنة ، الاكتئاب و الارتكاس الموضعي).
4) تحديد نسبة المرضى الحساسين للعلاج الهرموني والمرضى المعندين على العلاج .

المرضى جميعهم لديهم سرطان بروستات نمط (adenocarcinoma) وجميعهم في المرحلة النقائلية وتم استبعاد المرضى :

1–الخاضعين لضهي جراحي

2- سرطان البروستات الموضع

كانت استمارة المريض على مخطط بياني التالي:

اسم المريض: رقم الإضبارة : تاريخ القبول :

العمر:

الوزن: الطول: مشعر كتلة الجسم :

مشعر غليسون :

الآثار الجانبية للعلاج:

الهبات الساخنة : الصداع : الاكتئاب: الارتكاس الموضعي:

الاستجابة السريرية :

زوال الألم: تحسن الأعراض البولية :

مستوى التستوستيرون قبل العلاج : مستوى ال PSA قبل بدء العلاج:

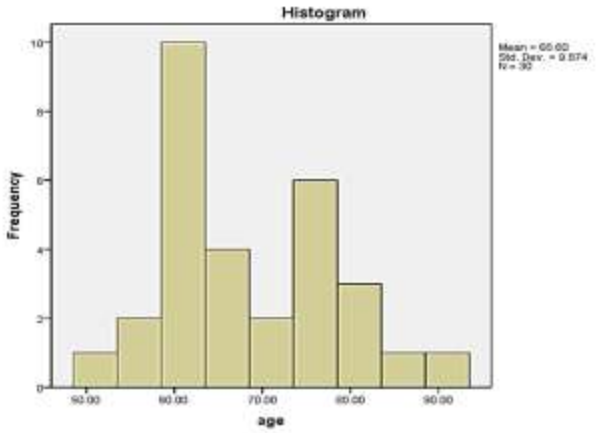
مستوى التستوستيرون بعد الشهر الأول : مستوى ال PSA بعد الشهر الأول:

مستوى التستوستيرون بعد الشهر السادس : مستوى ال PSA بعد الشهر السادس:

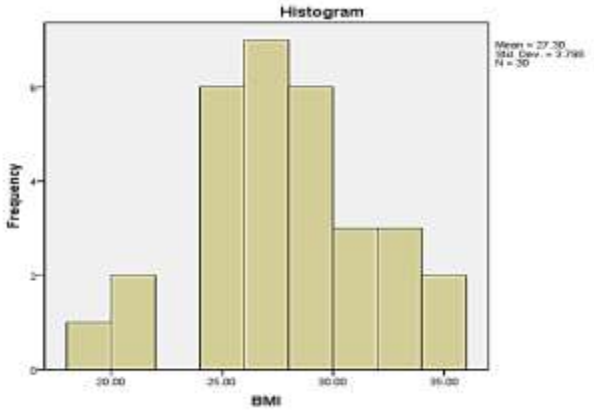
النتائج والمنافشة :

النتائج:

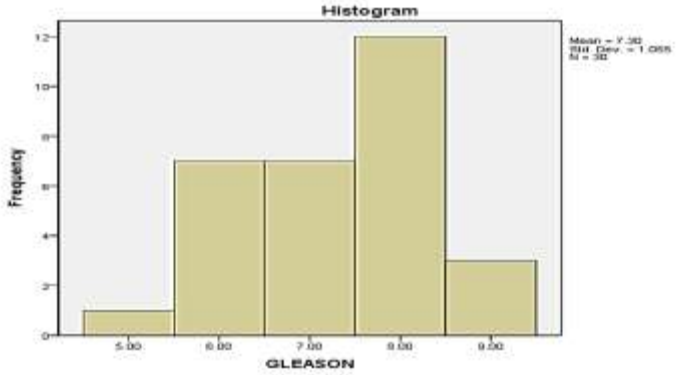
شملت المرضى 30 مريضا راجعوا مشفى تشرين الجامعي خلال ال 2013-2014



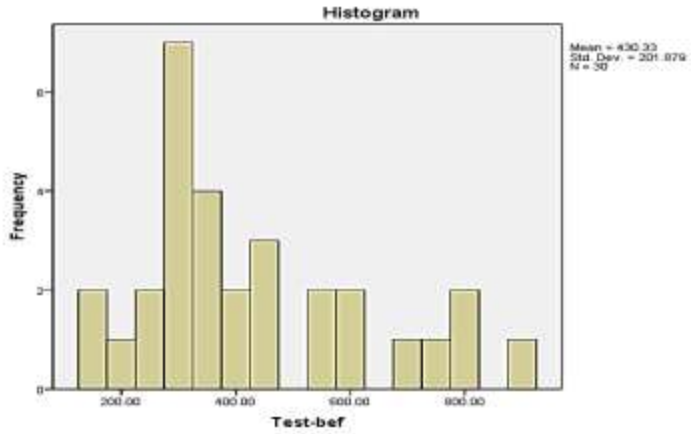
شكل (1) توزع المرضى حسب العمر : تتراوح الأعمار بين 50 و90 سنة



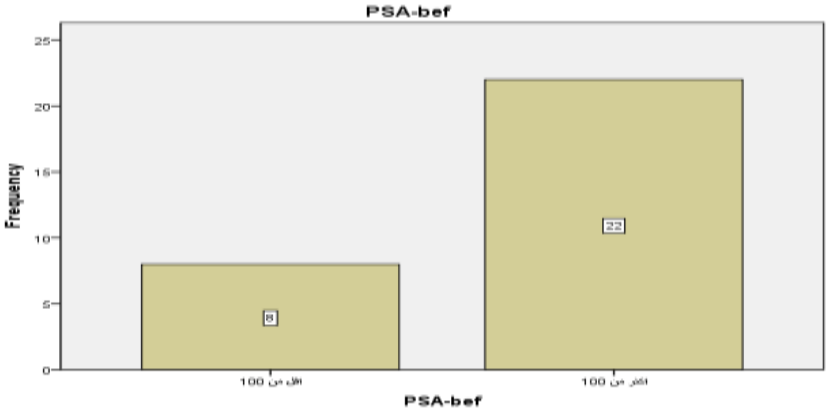
شكل (2) توزع المرضى حسب مشعر الجسم : وتتراوح القيم بين (19–35)



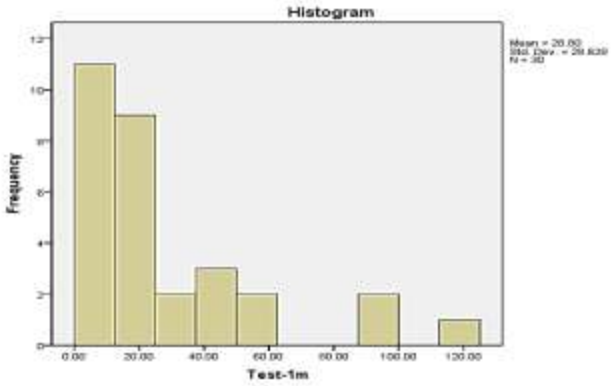
شكل (3) توزع المرضى حسب مشعر ال غليسون : تتراوح القيم بين (5–9)



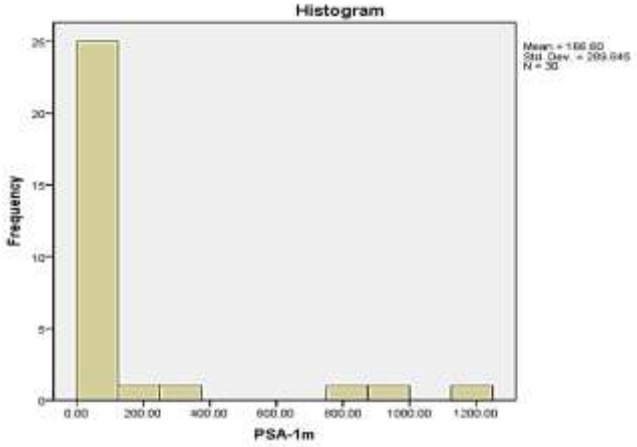
شكل (4) تحليل التستوستيرون قبل العلاج : تتراوح القيم بين (150–900) نغ /دل



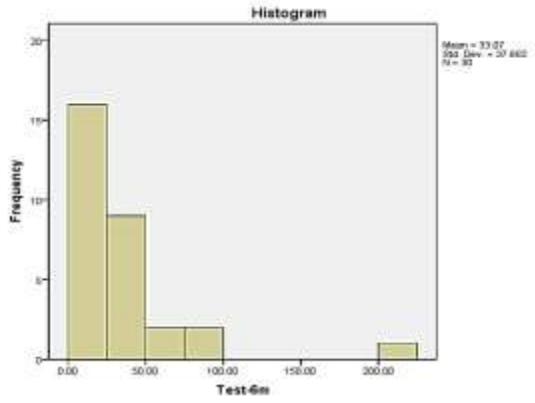
شكل (5) توزع المرضى حسب قيم ال PSA وتتراوح القيم بين (22– 3500)نغ /دل والغالبية أكبر من 100 نغ /دل



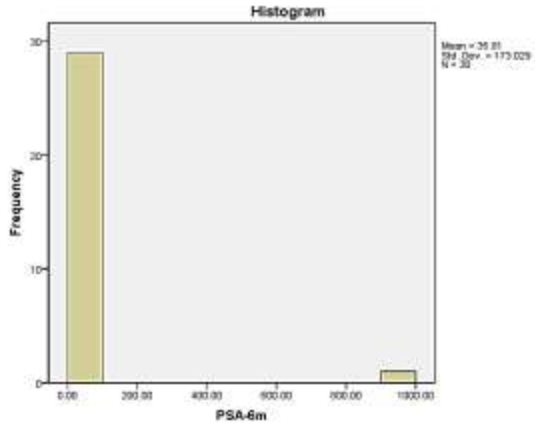
شكل (6) نتيجة تحليل التستوستيرون بعد تلقي جرعة واحدة من العلاج ب LHRH agonist والغالبية أقل من 20 نغ /دل



شكل (7) نتيجة تحليل ال PSA بعد تلقي جرعة واحدة من مركبات LHRH agonist والاستجابة جيدة

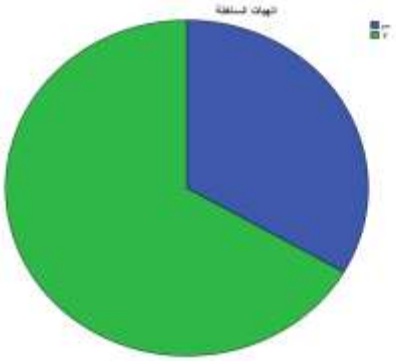


شكل (8) نتيجة تحليل التستوستيرون بعد 6 أشهر من العلاج بمركبات LHRH agonist:
وغالبية المرضى حافظوا على التثبيط بقيم أقل من 20 نغ /دل

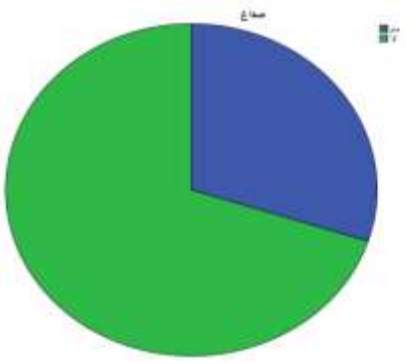


شكل(9) نتيجة تحليل ال PSA بعد تلقي 6 حقن من العلاج ب LHRH agonist:

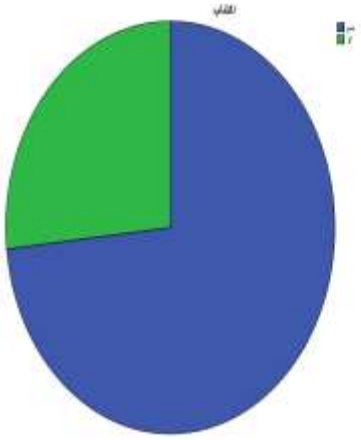
نسبة حدوث الآثار الجانبية :



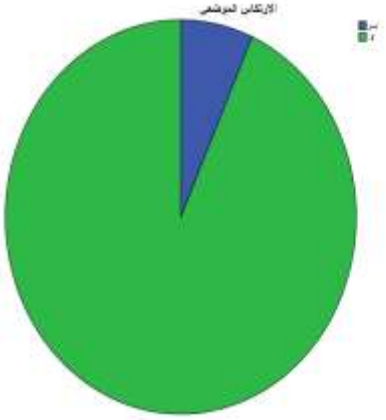
شكل (10 أولا الهبات الساخنة : 33%



شكل(11) الصداع 30%

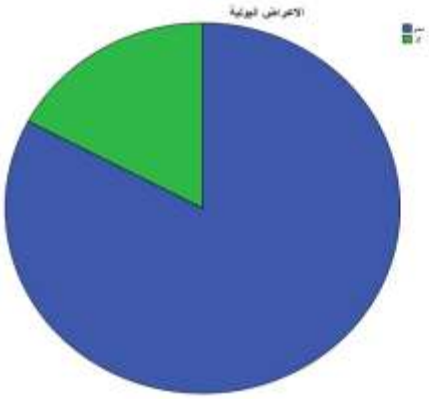


شكل (12) الاكتئاب 73%

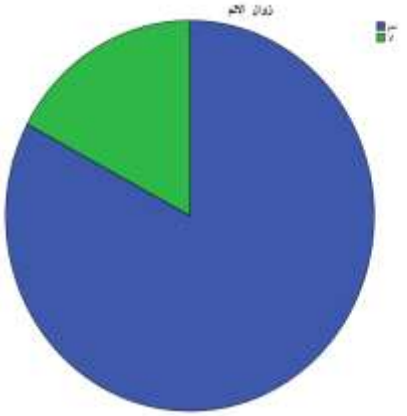


شكل(13) الارتكاس الموضعي 6,7%

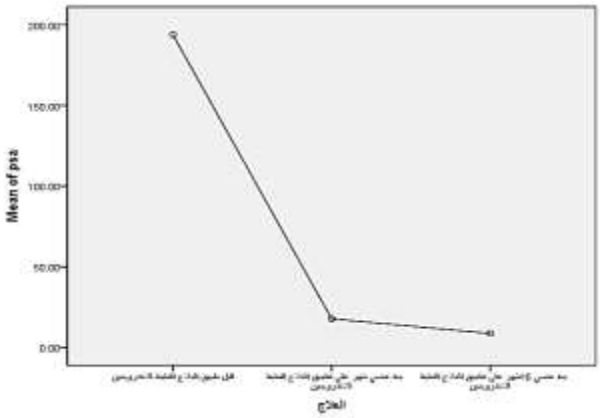
نسبة الاستجابة السريرية:



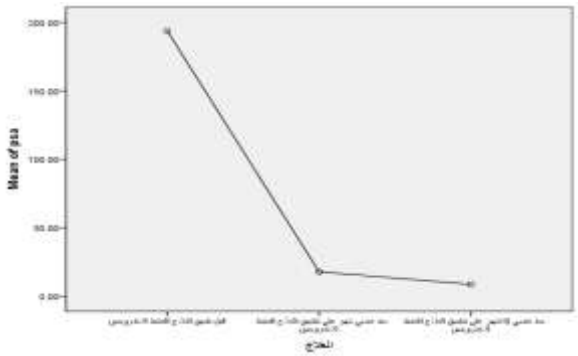
شكل (14) زوال الألم 80%



شكل (15) تحسن الأعراض البولية80%



شكل (16) الاستجابة المخبرية (انخفاض التستوستيرون بشكل سريع خلال الشهر الأول مع المحافظة على قيم التثبيط خلال الستة أشهر اللاحقة).



شكل (17) الاستجابة المخبرية انخفاض ال PSA

نلاحظ أن الانخفاض مهم خلال الشهر الأول ويستمر خلال الستة أشهر الأولى

جدول (1) توزع المرضى بحسب قيمة التستوستيرون بعد شهر من العلاج

توزع المرضى بحسب قيمة التستوستيرون

Percent	Frequency		
76.7%	23	اصغر من 20	توزع بيانات المرضى بحسب قيمة التستوستيرون
13.3%	4	بين 20 و50	
10.0%	3	اكبر من 50	
100.0	30	Total	

الشكل (18) توزع المرضى حسب قيم التستوستيرون

الجدول (1) والشكل (18) يظهران نسبة الاستجابة المخبرية (تثبيط التستوستيرون عند المرضى) حيث بلغت قيم التستوستيرون أقل من 20 نغ/دل عند 76%من المرضى أما القيم بين 20–50 نغ/دل فقد بلغت نحو 13% والقيم الأكبر من 50 نغ/دل بلغت 10%(مع العلم أن غياب التثبيط بالضرورة لم يترافق مع ارتفاع ال PSAوحدث ذلك فقط عند مريض واحد فقط اعتبر أنه معند).

الجدول (2) انخفاض التستوستيرون على العلاج

اولا: هل يوجد اختلاف ذو دلالة إحصائية لدى المرضى في مستوى التستوستيرون مع مضي الوقت على العلاج

ANOVA

test

p-value	F	Mean Square	df	Sum of Squares	
.000	111.317	1595340.133	2	3190680.267	Between Groups
		14331.510	87	1246841.333	Within Groups
			89	4437521.600	Total

يظهر الجدول (2)انخفاض التستوستيرون على العلاج نلاحظ أن قيمة p-valueاصغر من 0.05 وبالتالي هناك علاقة بين العلاج و انخفاض في التستوستيرون.

-من العلاقات المهمة التي درست العلاقة بين مشعر كتلة الجسم ومستويات التستوستيرون قبل العلاج حيث تم تقسيم المرضى حسب مشعر كتلة الجسم الى 3 مجموعات المجموعة الأولى BMI بين 20-25كغ/م2 أما المجموعة الثانية فتراوحت قيم ال BMI بين 26-30كغ/م2،وأما المجموعة الثالثة فتراوحت قيم ال BMI بين ال31-35 كغ / م2، وأما من ناحية التستوستيرون قبل العلاج فقد قسم المرضى إلى مجموعتين : الأولى مع تستوستيرون أقل 300 نغ /دل والثانية مع تستوستيرون أكبر أو يساوي 300 نغ /دل فنلاحظ أن قيمة p-value أكبر من 0.05 قبل العلاج وبالتالي ليس هناك علاقة بين التستوستيرون قبل العلاج ومشعر كتلة الجسم.

وتمت دراسة العلاقة بين مشعر كتلة الجسم والتستوستيرون بعد العلاج بشهر وستة أشهر حيث قسم المرضى حسب قيم التستوستيرون بعد العلاج إلى 3 مجموعات : الأولى مع تستوستيرون أقل من 20 نغ/دل والثانية مع تستوستيرون بين 20-50 نغ /دل والثالثة مع تستوستيرون أكبر من 50 نغ /دل حيث نلاحظ أن قيمة p-valueأكبر من 0.05 قبل العلاج وبعده بشهر أو 6 أشهر وبالتالي ليس هناك علاقة بين التستوستيرون قبل العلاج ومشعر كتلة الجسم.

الجدول (3) العلاقة بين مشعر كتلة الجسم(BMI)ومستوى التستوستيرون قبل البدء بالعلاج

			التستوستيرون قبل العلاج		العدد	p-value
			اقل من 300	اكثر من 300		
مشعر كتلة الجسم	بين 20 و25	العدد	3	6	9	0.348
	بين 26 و30	العدد	5	10	15	
	بين 31 و35	العدد	2	4	6	
العدد الكلي			10	20	30	

الجدول (4) العلاقة بين مستوى التستوستيرون بعد شهر من العلاج ومشعر كتلة الجسم BMI

			التستوستيرون بعد الشهر الأول			المجموع	p-value
			أقل من 20	بين ال20 و 50	فوق 50		
مشعر كتلة الجسم	بين 20 و25	العدد ➢	5	3	1	9	0.444
	بين 26 و30	العدد	10	4	1	15	
	بين 31 و35	العدد	2	3	1	6	
المجموع			17	10	3	30	

الجدول (5) العلاقة بين مستوى التستوستيرون بعد/6/ أشهر من العلاج ومشعر كتلة الجسم (BMI)

			التستوستيرون بعد الشهر السادس			العدد	p-value
			أقل من 20	بين ال20 و 50	فوق 50		
مشعر كتلة الجسم	بين 20 و25	العدد	2	4	3	9	0.839
	بين 26 و30	العدد	7	7	1	15	
	بين 31 و35	العدد	3	2	1	6	
العدد الكلي			12	13	5	30	

الجدول (3) العلاقة بين مشعر كتلة الجسم مع التستوستيرون قبل العلاج نلاحظ أن قيمة p-valueأكبر من 0.05 قبل العلاج وبالتالي ليس هناك علاقة بين التستوستيرون قبل العلاج ومشعر كتلة الجسم، أما الجداول (4)(5) العلاقة بين التستوستيرون بعد العلاج بشهر وستة أشهر مع مشعر كتلة الجسم فنلاحظ أن قيمة p-valueأكبر من 0.05 وبالتالي ليس هناك علاقة بين التستوستيرون قبل العلاج ومشعر كتلة الجسم.

-كما وتطرقت الدراسة إلى العلاقة بين العمر ومستويات التستوستيرون حيث قسم المرضى حسب العمر إلى مجموعتين الأولى أقل أو يساوي 65سنة والثانية أكبر من/65/سنة أما بالنسبة لمستوى التستوستيرون قبل العلاج فقسم المرضى إلى مجموعتين أقل من 300 نغ/دل والثانية أكبر أو يساوي 300 نغ/دل .

الجدول (6)العلاقة بين العمر والتستوستيرون قبل العلاج

			التستوستيرون قبل العلاج		العدد الكلي	p-value
			أقل من 300	أكثر من 300		
العمر	أقل أو يساوي 65	العدد	2	11	13	0.009
	أكثر من 65	العدد	8	9	17	
العدد الكلي			10	20	30	

جدول (7) العلاقة بين العمر والتستوستيرون قبل العلاج

Symmetric Measures					
Approx. Sig.	Approx. Tb	Asymp. Std. Errora	Value		
.009	-1.756	.146	-.315	Pearson's R	Interval by Interval
.104	-1.682	.180	-.303	Spearman Correlation	Ordinal by Ordinal
			30	N of Valid Cases	

وكذلك تمت دراسة العلاقة بين العمر والتستوستيرون بعد العلاج حيث قسم المرضى حسب قيم التستوستيرون بعد العلاج الى 3 مجموعات الأولى مع تستوستيرون أقل من 20 نغ/دل والثانية مع تستوستيرون بين 20-50 نغ /دل والثالثة مع تستوستيرون أكبر من 50 نغ /دل.

جدول (8)العلاقة بين العمر والتستوستيرون بعد شهر من العلاج

			التستوستيرون بعد شهر من العلاج			العدد الكلي	p-value
			أقل من 20	بين أل20 و 50	فوق 50		
العمر	أقل أو يساوي 65	العدد	7	6	0	13	0.002
					0		
	أكثر من 65	العدد	10	4	3	17	
العدد الكلي			17	10	3	30	

جدول (9) العلاقة بين العمر والتستوستيرون بعد شهر من العلاج

p-value	Approx . Tb	Asymp. Std. Errora	Value		
.002	1.202	.151	-.221	Pearson's R	Interval by Interval
.726	.353	.195	-.067	Spearman Correlation	Ordinal by Ordinal
			30	N of Valid Cases	

تظهر الجداول (6) و(7)العلاقة بين العمر والتستوستيرون قبل العلاج نلاحظ أنه عند دراسة العلاقة بين العمر والتستوستيرون قبل العلاج كانت قيمة p–value أقل من 0.05 وبالتالي هناك علاقة هامة إحصائيا بين التستوستيرون قبل العلاج و العمر لكن الإشارة سالبة وبالتالي العلاقة عكسية حيث إنه مع الزيادة في العمر تنخفض قيمة التستوستيرون أما الجدولان (8) و(9) فهما يدرسان العلاقة بين العمر والتستوستيرون بعد شهر من العلاج، وتظهر النتائج وجود علاقة عكسية هامة إحصائيا بين العمر والتستوستيرون بعد شهر من العلاج، حيث إنه مع المرضى بأعمار أقل من 65 سنة يكون لدينا مستويات أعلى من التستوستيرون وبالتالي الاستجابة تكون أقل على العلاج الهرموني .

وتناولت الدراسة العلاقة بين التستوستيرون قبل العلاج ومشعر الغليسون الجدولان (10) و(11) حيث قسم المرضى حسب قيم الغليسون إلى مجموعتين الأولى أقل أو يساوي /7/ والثانية أكبر من/7/ أما من ناحية قيم التستوستيرون قبل العلاج فقد قسم المرضى إلى مجموعتين أيضا الأولى مع تستوستيرون أقل 300 نغ /دل والثانية مع تستوستيرون أكبر أو يساوي 300 نغ /دل

وبالنتيجة أظهرت الدراسة وجود علاقة هامة إحصائيا بين التستوستيرون قبل العلاج ومشعر غليسون حيث ان(p–value اقل من 0,05) وباعتبار أن الإشارة سالبة في الجدول (11) وبالتالي العلاقة عكسية حيث إنه عند المرضى مع تستوستيرون أقل من 300 نغ/دل يكون مشعر غليسون أعلى وبالتالي ورم أقل تمايز .

جدول (10) العلاقة بين التستوستيرون قبل العلاج ومشعر غليسون

p–value	العدد الكلي	التستوستيرون قبل العلاج				
		أكثر من 300	أقل من 300			
0.049	15	14	1	العدد	أقل أو يساوي 7	مشعر الغليسون
	15	6	9	العدد	أكثر من 7	
	30	20	10		العدد الكلي	

الجدول (11) العلاقة بين التستوستيرون قبل العلاج والغليسون

Approx. Sig.	Approx. Tb	Asymp. Std. Errora	Value		
0,0 49	-2.051	.181	-.361	Pearson's R	Interval by Interval
.14	-3.166	.168	-.513	Spearman Correlation	Ordinal by Ordinal

أما الجدولان (12) و(13) فقد درسا العلاقة بين مشعر غليسون والتستوستيرون بعد العلاج حيث قسم المرضى حسب قيم مشعر الغليسون إلى مجموعتين أقل أو يساوي/ 7/ و الثانية أكثر من /7/ أما من ناحية التستوستيرون بعد العلاج فقد قسم المرضى إلى /3/ مجموعات الأولى مع تستوستيرون أقل من 20 نغ/دل والثانية مع تستوستيرون بين / 20–50 / نغ /دل والثالثة مع تستوستيرون أكبر من 50 نغ /دل وأظهرت الدراسة أن العلاقة غير هامة إحصائيا(0,05<p–value) وبالتالي لا توجد علاقة بين مستويات التستوستيرون بعد العلاج ومشعر غليسون.

الجدول (12) العلاقة بين التستوستيرون بعد شهر من العلاج ومشعر غليسون.

			التستوستيرون بعد الشهر الأول			العدد الكلي	p–value
			أقل من 20	بين أل20و 50	فوق 50		
مشعر الغليسون	أقل أو يساوي 7	العدد	9	4	2	15	0.762
	أكثر من 7	العدد	8	6	1	15	
العدد الكلي			17	10	3	30	

الجدول (13)العلاقة بين التستوستيرون بعد6 أشهر من العلاج والغليسون

			التستوستيرون بعد الشهر السادس			العدد الكلي	p–value
			اقل من 20	بين أل20و 50	فوق 50		
مشعر الغليسون	أقل أو يساوي 7	العدد	8	5	2	15	0.53
	اكثر من 7	العدد	4	8	3	15	
العدد الكلي			12	13	5	30	

–ومن العلاقات الأخرى التي درست العلاقة بين العمر والهبات الساخنة الجدولان(14) و(15) حيث قسم المرضى حسب العمر إلى مجموعتين أقل أو يساوي 65 سنة وأكبر من 65 سنة.

الجدول (14) العلاقة بين الهبات الساخنة والعمر

			الهبات الساخنة		العدد الكلي	p-value
			نعم	لا		
العمر	أقل أو يساوي 65	العدد	8	5	13	0.009
	أكثر من 65	العدد	2	15	17	
العدد الكلي			10	20	30	

الجدول (15) العلاقة بين الهبات الساخنة والعمر

العلاقة بين العمر وحدوث الهبات الساخنة

Symmetric Measures

p-value	Approx. Tb	Asymp. Std. Errora	Value		
.009	2.788	.134	.766	Pearson's R	Interval by Interval
.002	3.395	.150	.540	Spearman Correlation	Ordinal by Ordinal
			30	N of Valid Cases	

يتضح من خلال الجداول وجود علاقة مهمة إحصائيا بين العمر والهبات الساخنة فهي أكثر ظهورا بعمر أقل أو يساوي 65 سنة .

المناقشة :

تكونت عينة الدراسة من 30 مريض سرطان موثة نقائلي تراوحت أعمارهم بين 50–90 سنة مع وجود ذروة بين 60–70 سنة وهذا هو العمر الأكثر شيوعًا لحدوث سرطان الموثة شكل (1).أما متوسط مشعر كتلة الجسم فقد تراوح بين 19–35 شكل(2).

وبالنسبة لمشعر غليسون فقد تراوح بين 5–9 والغالبية 7–8 شكل (3)

أما بالنسبة للتحاليل المخبرية قبل البدء بالعلاج فقد تراوح معدل التستوستيرون بين 150–900 نغ/دل مع والغالبية بين 300– 500 نغ/دل شكل (4) .

بينما تراوح معدل ال PSA بين 22 حتى 3500 نغ/دل والغالبية أكبر من 100نغ/دل شكل(5).

تم تقييم فعالية الادوية المستخدمة باعادة التحاليل المخبرية بعد شهر من بدء حيث تراوحت قيم التستوستيرون بين 6– 120 نغ/دل مع العلم أن غالبية المرضى حققوا مستوى تستوستيرون أقل من 50 نغ /دل شكل(6) .أما بالنسبة لتحليل ال PSA فقد تراوح بين 20 – 1200 نغ/دل وعند الغالبية انخفض ال PSA لقيم أقل من 100نغ/دل شكل(7).

-تمت إعادة التحاليل المخبرية بعد 6 أشهر من العلاج الهرموني حيث تراوحت قيم التستوستيرون بين 4-200 نغ/دل وأظهرت التحاليل أن غالبية المرضى حافظوا على قيم التستوستيرون المنخفضة شكل(8) وشكل(16)وكذلك الأمر بالنسبة لتحليل ال PSA حيث كانت الاستجابة واضحة وتراوحت القيم بين 0.12 وال 950 نغ/دل (مريض واحد فقط :معند). وغالبية المرضى أقل من 4 نغ/دل شكل(9) وأظهرت الدراسة أن الانخفاض كبير خلال الشهر الأول واستمر بالانخفاض خلال الستة أشهر التالية شكل(17).

هذا وقد تطرقت الدراسة لتوثيق الآثار الجانبية للعلاج حيث بلغت نسبة حدوث الهبات الساخنة 33%والصداع 30% والاكتئاب 82% أما الارتكاس الموضعي فقد بلغ فقط 6,7% الأشكال (10)، و(11)، و(12)، و(13).

وتمت دراسة نسبة الاستجابة السريرية للمرضى بعد تلقي العلاج حيث وصلت نسبة زوال الألم وتحسن الأعراض البولية عند المرضى إلى 82% شكل (14)(15) .وبالنتيجة النهائية أظهرت الدراسة فعالية العلاج الهرموني لسرطان الموثة (تثبيط التستوستيرون حيث بلغت قيم التستوستيرون أقل من 20 نغ/دل عند 78%من المرضى(وهذا مماثل لفعالية الضهي الجراحي في تخفيض نسبة التستوستيرون) أما القيم بين 20-50 نغ/دل فقد بلغت نحو 13% والقيم الأكبر من 50 نغ/دل بلغت 10% مع العلم أن غياب التثبيط لم يترافق مع ارتفاع ال PSA في معظم الحالات شكل(18) و الجدول (1).

وتطرقت الدراسة إلى العلاقة بين مشعر كتلة الجسم والتستوستيرون وبالنتيجة كانت قيمة p-valueأ من 0.05 وبالتالي ليس هناك علاقة بين مشعر كتلة الجسم و التستوستيرون الجداول((3)، و(4)، و(5).

ومن العلاقات الأخرى التي درست العلاقة بين العمر والتستوستيرون قبل العلاج الجدولان (6)، و(7) وبالنتيجة قيمة p-value أقل من 0.05 وبالتالي هناك علاقة بين التستوستيرون قبل العلاج و العمر لكن الإشارة سالبة الجدول (7) وبالتالي العلاقة عكسية حيث إنه مع الزيادة في العمر تنخفض قيمة التستوستيرون، وكذلك الأمر بالنسبة للعلاقة بين العمر والتستوستيرون بعد العلاج، الجدولان (8)، و(9) فالعلاقة نوعية (قيمة p-value تساوي أقل من)0.05وعكسية حيث إن المرضى بعمر أقل من 65 سنة تكون لديهم مستويات تستوستيرون أعلى، أي استجابة أقل على العلاج الجدولان (8)، و(9).

إضافة إلى ذلك تمت دراسة العلاقة بين الغليسون و التستوستيرون قبل العلاج وبعده بشهر ثم 6 أشهر :نلاحظ أن p-value في الجدولين(10)، و(11) أصغر من 0,05 وبالتالي توجد علاقة بين الغليسون والتستوستيرون قبل العلاج حيث إن مستوى التستوستيرون المنخفض قبل العلاج يترافق مع مشعر غليسون أعلى، وبالتالي ورم سيييء التمايز ، غير أن ال P-value أكبر من 0,05 عند دراسة العلاقة بين التستوستيرون بعد تلقي العلاج والغليسون الجدولان (12)، و(13) وبالتالي لا توجد علاقة هامة إحصائيا .

- أخيرا أظهرت دراستنا وجود علاقة بين الهبات الساخنة والعمر حيث إن قيمة p-value تساوي أقل من 0.05 ولكن الإشارة سالبة أي إن العلاقة عكسية، و بالتالي تعتبر الهبات الساخنة أكثر شيوعا عند الأعمار الأقل من 60 سنة الجدولان رقم (14)، و(15).

هناك دراسات عدة تناولت موضوعًا مشابها منها :

	دراستنا	دراسة اسبانية *	دراسة يابانية**	دراسة هولندية***	دراسة أمريكية ****	دراسة أخرى *****
عدد المرضى	30	160	510	66	151	156
LHRH agonist المستخدم	Goserelin	Leuoprolide acetat		LHRH agonist	LHRH agonist	LHRH agonist
مستوى التستوستيرون أقل من 50 نغ /دل بعد شهر من العلاج	%90	%96,8			%93,4	
التستوستيرون بين 20– 50 نغ /دل بعد شهر من العلاج	%76	%78				
التستوستيرون أكثر من 50 نغ /دل بعد شهر من العلاج	%10	%3,2				
الهبات الساخنة	%33	%45			%58,3	
الصداع	%30	%6,3				
الاكتئاب	% 72				%24,5	
الارتكاس الموضعي	%6,7	%8,1				
العلاقةبين التستوستيرون بعد العلاج و البدانة	غير موجودة			لايوجد		
العلاقة بين التستوستيرون قبل العلاج والغليسون	موجودة		غير موجودة			موجودة
العلاقة بين البدانة ومشعر غليسون	غير موجودة		موجودة			
العلاقة بين العمر والتستوستيرون	موجودة					

*** Effectiveness, pharmacokinetics, and safety of a new sustained-release leuprolide acetate 3.75-mg depot formulation for testosterone suppression in patients with prostate cancer: A phase III, open-label, international multicenter study[1].**

**** Corpulence is the crucial factor: association of testosterone and/or obesity with prostate cancer stage[2].**

***** Relationship Between Body Mass Index and Serum Testosterone Concentration in Patients Receiving Luteinizing Hormone-releasing Hormone Agonist Therapy for Prostate Cance .[3].**

****High-grade prostate cancer is associated with low serum testosterone levels. [4]**

***** Efficacy and safety of leuprolide acetate 6-month depot for suppression of testosterone in patients with prostate cancer [5].**

الاستنتاجات والتوصيات:

1-العلاج الهرموني علاج تلطيفي مهم (تخفيف الألم إضافة إلى تحسين الأعراض البولية السفلية) بنسبة تصل إلى 80% عند مرضى سرطان البروستات النقائلي

2- يعتبر عيار التستوستيرون وسيلة ناجحة وقليلة التكلفة لمراقبة فعالية الأدوية حيث بلغت نسبة الاستجابة المخبرية (تثبيط التستوستيرون عند المرضى) :أقل من 20 نغ/دل عند 78%من المرضى أما القيم بين 20-50 نغ/دل فقد بلغت نحو 13% والقيم الأكبر من 50 نغ/دل بلغت 10% مع ملاحظة أن عدم حدوث التثبيط لا يترافق بالضرورة مع ارتفاع ال PSA .

3- يمكن الاستفادة من عيار التستوستيرون في التمييز ما بين المرضى المعندين على العلاج الهرموني(ارتفاع ال PSA مع حدوث التثبيط) من المرضى الذين يتلقون العلاج بشكل خاطئ (إعطاء الحقنة بشكل خاطئ أو خلل في استقلاب الدواء) وبالتالي اقتراح طرق علاجية اخرى للمرضى المعندين (إضافة مضاد أندروجين محيطي أو العلاج الكيماوي).

4- يعتبر العلاج الهرموني من العلاجات السهلة الإعطاء والقليلة الآثار الجانبية مقارنة بالعلاج الكيماوي حيث اقتصرت الآثار الجانبية على الهبات الساخنة 33%والصداع 30 % والاكتئاب73% وعند نسبة أقل الارتكاس الموضعي6,7% .

6- وجود علاقة بين الهبات الساخنة كأثر جانبي للعلاج الهرموني والعمر حيث تعتبر أكثر شيوعا عند المرضى بعمر أقل من 65 سنة.

7-عدم وجود علاقة بين مشعر كتلة الجسم (البدانة) ونسبة التستوستيرون بعد العلاج وبالتالي لا داعي من زيادة الجرعة أو تقليل الفترة الفاصلة عند المرضى البدينين .

8- عدم وجود علاقة بين مشعر كتلة الجسم (البدانة) ومشعر غليسون وبالتالي لا تعتبر البدانة مشعرا إنذاريا سيئا.

9- وجود علاقة بين العمر ومستوى التستوستيرون حيث يتناقص مع التقدم بالعمر إضافة إلى إمكانية الاعتماد على العمر كمشعر إنذاري حيث إن المرضى بعمر أقل من 65 سنة لديهم مستوى تستوستيرون أعلى بعد الشهر الأول للعلاج وبالتالي استجابة أقل على العلاج

المراجع:

1)-MARBERGER ,M; KAISARY,A; Neal D. Shore,N ; Gary S. Karlin, SAVULSKY,C; Mis,M ; Chiara Leuratti, Josep, R; Germa, Clinical Genitourinary Cancer ,Volume 11, Issue 3, September 2013, Pages 325–330.e1

2) Jentzmik F[1], Schnoeller TJ, Cronauer MV, Steinestel J, Steffens S, Zengerling F, Al Ghazal A, Schrader MG, Steinestel K, Schrader AJ 2014 The Japanese Urological Association.

3)_ Tim M. van der Sluisa, R. Jeroen A. van Moorselaara, Eric J.H. Meulemana, Ronald W. terHaara, Hong N. Buib, Annemieke C. Heijboerb, André N. Visa,Urology Volume 81, Issue 5, May 2013, Pages 1005–1009.

4) Georg Schatzl[1], Stephan Madersbacher[1,*], Thomas Thurridl[1], Julia Waldmüller[1], Gero Kramer[1], Andrea Haitel[2]andMichael Marberger[1]

Article first published online: 21 MAR 2001 DOI: 10.1002/pros.1046 Copyright © 2001 Wiley-Liss, Inc.

5) BERTAGLIA,V; TUCCI,M ; FIORI,C; AROASIO,E ; POGGIO,M BUTTIGLIERO,C; GRANDE,S; SAINI ,A; PORPIGLIA ,F ;BERRUTI ,A;

Clinical Genitourinary Cancer ,Volume 11, Issue 3, September 2013, Pages 325–330.e1