

دراسة العلاقة بين نقصان مستويات CA19-9 أثناء العلاج الكيميائي وتحسن معدل البقيا لدى مرضى أورام البنكرياس المتقدمة (خبرة مشفى تشرين الجامعي في اللاذقية بين عامي 2014-2015)

الدكتور نديم زحلق*
ليانة اسبر**

(تاريخ الإيداع 24 / 2 / 2016. قُبِلَ للنشر في 18 / 4 / 2016)

□ ملخص □

أثبتت الدراسات وجود قيمة إنذارية للواسم الورمي CA19-9 بعد الجراحة لدى مرضى سرطانة البنكرياس القابلين للجراحة. الهدف من دراستنا هو معرفة فيما إذا كان لهذا الواسم نفس القيمة الإنذارية لدى مرضى سرطانة البنكرياس المتقدمة غير القابلة للجراحة و الذين خضعوا للعلاج الكيماوي .
بين شهري آذار 2014 وكانون الأول 2015 ، خضع 36 مريض (متوسط العمر 57 سنة ، تراوحت الأعمار بين 38-80 سنة ، 9 إناث ، 27 ذكور) لديهم سرطانة بنكرياس غدية متقدمة موضعياً أو نقائلياً مع مشعر karnofsky أكبر أو يساوي 60 للعلاج الكيماوي. فقط المرضى ذوي قيمة الواسم المرتفعة مع قيمة البيليروبين أقل من 2 ملغ/دل هم من أدخلوا في الدراسة. تم قياس البقيا اعتباراً من القيمة الأولى للواسم الورمي بعد العلاج و حتى الوفاة أو حتى آخر متابعة .
تبين أن كانت معدلات البقيا الوسطية لدى المرضى الذين انخفض لديهم الواسم CA19-9 أكثر من 20% من القيمة القاعدية بعد 8 أسابيع من العلاج أفضل بفارق هام إحصائياً عن البقيا لدى بقية المرضى (6.98 مقابل 4.68 شهر ، P=0.007). في حين لم يشكل العمر و قيمة الواسم البدئية عوامل مستقلة في التأثير على البقيا (P=0.987 ، P=0.878 على التوالي). كانت البقيا أفضل عند الإناث منه عند الذكور بفارق هام إحصائياً (7.83 مقابل 5.75 شهر ، P=0.023).

الكلمات المفتاحية: CA19-9، ورم البنكرياس، العلاج الكيماوي.

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

Decrease of CA 19-9 during chemotherapy predicts survival time in patients with advanced pancreatic cancer

Dr. Nadim Zahlouk*
Lyana Esber**

(Received 24 / 2 / 2016. Accepted 18 / 4 / 2016)

□ ABSTRACT □

Studies demonstrated a prognostic role for postoperative CA 19-9 in patients with resectable pancreatic carcinoma following surgery. Our study aimed to investigate whether CA 19-9 provided similar prognostic information in patients with advanced unresectable pancreatic cancer treated with chemotherapy and to determine whether such endpoints should therefore be reported in future randomized trials.

Between Mars 2014 and December 2015, 36 patients (median age 57 years, range 38-80 years, 9 females, 27 males) with locally advanced or metastatic pancreatic adenocarcinoma and a baseline Karnofsky-index more than 60 were treated with chemotherapy . Only patients with a bilirubin of less than 2 mg/dL at the time the CA 19-9 was evaluated were included in the analysis to avoid the confounding effect of hyperbilirubinemia. Only patients with basal high CA19-9 were included in the analysis. Survival was measured from the date of first post CRT CA 19-9 level until death or last follow-up.

Patients with a decrease of > 20 % of the baseline CA19-9 level after 8 weeks of treatment (n=25) had a significantly better median survival than patients with a rise or a decrease > 20% (n=11) (6.98 vs4.68 months; p=0.007).

Age and basal CA19-9 did not show significant or a trend for significant differences regarding survival by univariate analysis (P=0.987, p=0.878 respectively). Females had a significantly better median survival than males (7.83 vs 5.75 months, P=0.023).

Key Words: CA19-9, pancreatic cancer, chemotherapy .

*Professor·Department of medical oncology·Faculty of Medicine· Tishreen University· Lattakia· Syria.

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

مقدمة:

يعتبر سرطان البنكرياس الغدي السبب الرابع للوفيات الناجمة عن الخباثة في الولايات المتحدة الأمريكية ويأتي في المرتبة الثانية بعد أورام الكولون بالنسبة لسرطانات الجهاز الهضمي المسببة للوفيات. يمثل الاستئصال الجراحي للورم الوسيلة الوحيدة للشفاء ولكن بسبب التظاهر المتأخر للورم فإن نسبة المرضى المرشحين للجراحة لا تتجاوز 15-20% . إن إندار ورم البنكرياس سيئ حتى عند المرضى القابلين للاستئصال الجراحي . البقيا لمدة 5 سنوات بعد الاستئصال الجراحي للبنكرياس (وييل) لا تتجاوز 25-30% بحال سلبية العقد و 10% بحال إيجابية العقد . نقترح بعض الدراسات الحالية أن الإنذار يتحسن مع الوقت و يعود السبب في ذلك إما لإجراء الجراحة بشكل مبكر أو لإعطاء العلاج المتمم. [1] في تحليل متعدد المتغيرات كان استخدام العلاج المتمم الكيماوي الشعاعي هو المشعر الأقوى للبقيا و كانت مدة البقيا ل 3 سنوات أعلى عند المرضى الذين تلقوا العلاج المتمم مقارنة مع الذين لم يتلقوه (45% مقابل 30%) .

أهمية البحث وأهدافه:

أهمية البحث: بينت العديد من الدراسات وجود علاقة بين مستويات CA19-9 عند مرضى أورام البنكرياس الذين عولجوا جراحياً وبين معدل البقيا . إن انخفاض الواسم بعد الجراحة وانخفاضه المستمر بعد ذلك تراقف مع تحسن معدل البقيا [2] . على الرغم من أن مستويات الواسم البدئية تنسجم مع معدلات البقيا عند مرضى الورم المتقدم (النقيلي او المتقدم موضعياً غير القابل للجراحة) إلا أن النتائج متناقضة حول القيمة التنبؤية لمستويات الواسم خلال فترة العلاج الكيماوي أو الكيماوي الشعاعي لدى هؤلاء المرضى . ومن هنا أتت فكرة البحث وهي إمكانية معرفة قيمة معايرة مستويات الواسم قبل و أثناء العلاج الكيماوي في التنبؤ بالبقيا لدى هؤلاء المرضى.

هدف البحث : إن الهدف من هذا البحث هو: دراسة العلاقة بين مستويات CA19-9 (قبل وأثناء العلاج الكيماوي لمرضى سرطان البنكرياس المتقدم) وبين معدل البقيا. وهل يمكن أن يساعدنا هذا في اختيار المرضى المرشحين لتغيير استراتيجيات العلاج (إيقاف العلاج مثلاً).

طرائق البحث ومواده:

تم إجراء الدراسة على المرضى المراجعين لمستشفى تشرين الجامعي (وحدة المعالجة الكيماوية) ما بين آذار 2014 وكانون الاول 2015 بتشخيص سرطانة بنكرياس غدية متقدمة غير قابلة للاستئصال الجراحي والمرشحين لإعطاء العلاج الكيماوي (الحالة الوظيفية حسب karnofsky أكبر أو يساوي 60%) . تم استثناء المرضى الذين تعرضوا سابقاً لعلاج كيماوي أو شعاعي ومرضى ارتفاع البيليروبين < 2ملغ/دل.

بالنسبة لمعايرة قيم CA19-9 فقد أجريت عند المرضى قبل البدء بالعلاج و بعد 8 أسابيع من البدء بالعلاج . تم إجراء المعايرة بطريقة enzyme immunoassay (EIA) و كانت القيمة الحدية للارتفاع هي 33 وحدة دولية / لتر. واعتبر انخفاض قيمة CA19-9 مهم عندما يتجاوز نسبة 20% من القيمة القاعدية بعد 8 أسابيع من البدء بالعلاج ، حيث تم تقسيم المرضى الى مجموعتين حسب مقدار انخفاض قيمة CA19-9 (أقل و أكبر من 20% من القيمة القاعدية) . تمت متابعة المرضى حتى وفاة المريض أو حتى آخر متابعة ، و تمت دراسة العلاقة بين نقصان مستويات CA19-9 و معدل البقيا .

النتائج والمناقشة:

خلال فترة الدراسة الواقعة بين آذار 2014 وكانون الأول 2015 بلغ عدد المرضى المراجعين للمستشفى بقصة سرطانة بنكرياس غدية متقدمة 53 مريضاً.

تم استثناء 17 مريض من الدراسة للأسباب الآتية :

- ✓ 7 مرضى كانت لديهم قيمة CA19-9 البدئية طبيعية .
- ✓ 5 مرضى كانت لديهم قيمة البيلروبين أكبر من 2 ملغ/دل .
- ✓ 5 مرضى لم يمكن متابعتهم .

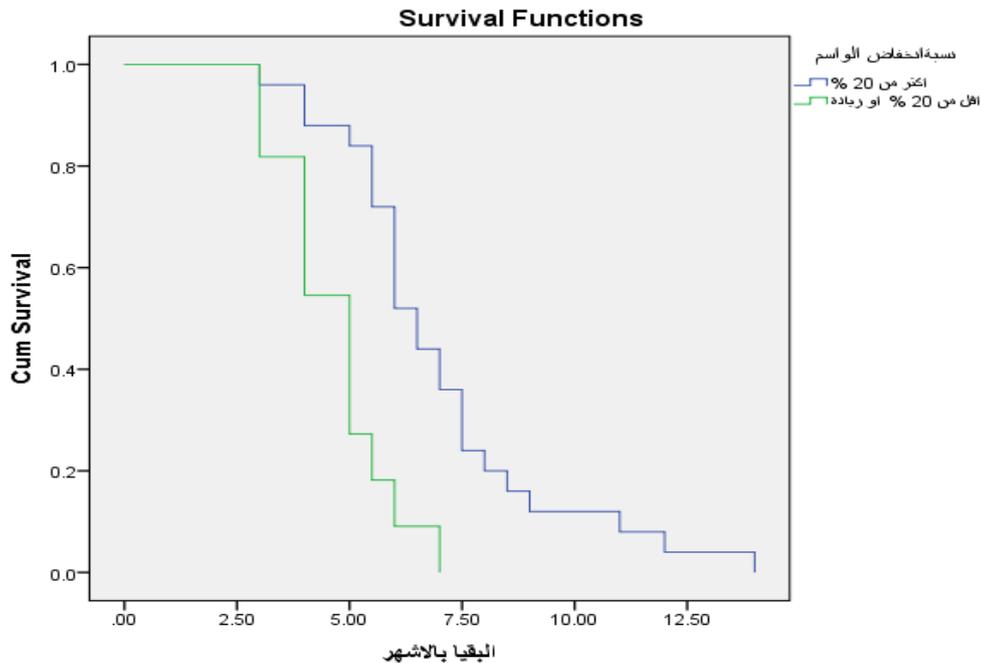
و بالتالي بلغ عدد المرضى المتبقي الذين أدخلوا في دراستنا 36 مريض ، 9 منهم إناث بنسبة 25 % و 27 منهم ذكور بنسبة 75%. تراوحت الاعمار بين 38 سنة و 80 سنة بمتوسط حسابي قدره 57.33 و انحراف معياري قدره 7.88 . تمت معايرة CA19-9 بعد 8 أسابيع من البدء بالعلاج و تم تقسيم المرضى إلى مجموعتين بناء على نسبة انخفاض قيمة الواسم القاعدية (انخفاض اكبر من 20 % مقابل انخفاض أقل أو يساوي 20 %). توزعت النتائج حسب الآتي :

✓ 25 مريض (69%) من المرضى حدث لديهم انخفاض الواسم بنسبة أكبر من 20 %

✓ 9 مرضى حدث لديهم ارتفاع قيمة الواسم رغم العلاج

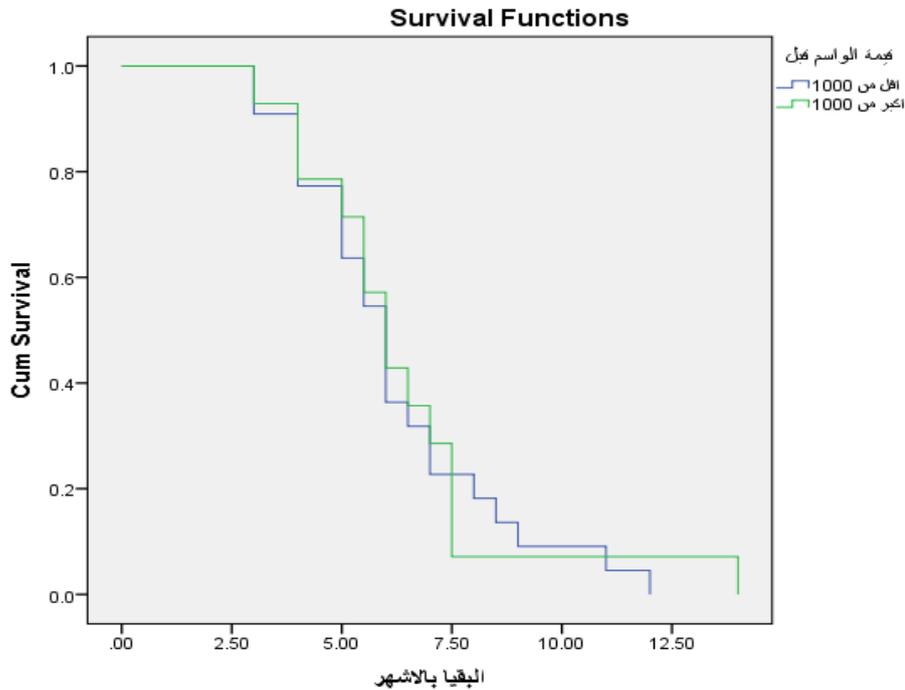
✓ مريضين حدث لديهم انخفاض قيمة الواسم بنسبة أقل من 20 %

بلغ معدل البقيا الوسطي لدى المرضى ال 36 مريض الذين كانت قيمة الواسم البدئية لديهم مرتفعة 6.27 شهر و بلغ معدل البقيا الوسطي لدى مجموعة المرضى التي انخفض عندها الواسم اكثر من 20 % 6.98 شهر بفارق هام احصائياً عن معدل البقيا لدى المجموعة الثانية الذي بلغ 4.68 شهر ($P=0.007$). و هذا ما توضحه منحنيات كابلان و ماير كما في الشكل الآتي (شكل رقم 1) :



شكل رقم 1 : منحنيات البقيا حسب كابلان و ماير تظهر الفرق في البقيا بين مجموعتي الدراسة ($P=0.007$)

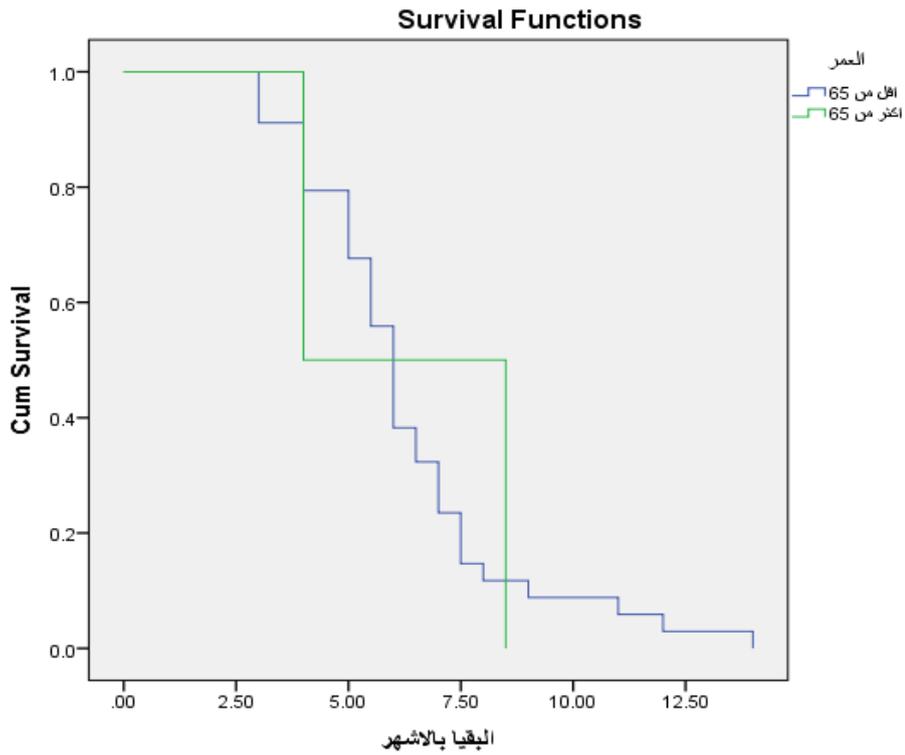
وبدراسة العلاقة بين قيمة الواسم البدئية قبل العلاج و معدل البقيا حيث تم تقسيم المرضى إلى مجموعتين حسب قيمة الواسم (أصغر أو أكبر من 1000) توضح منحنيات كابلان وماير الفرق في البقيا بين المجموعتين . شكل رقم (2).



شكل رقم (2) : منحنيات كابلان وماير تظهر الفرق في البقيا حسب قيمة الواسم البدئية (P=0.878)

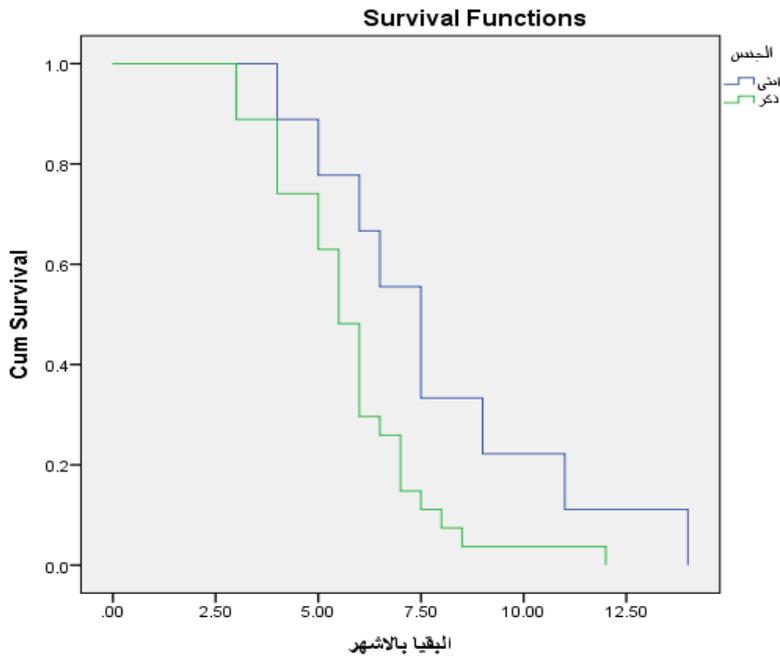
نجد أن متوسط البقيا لدى المرضى ذوي قيمة الواسم البدئية الأقل من 1000 بلغ 6.22 شهر مع انحراف معياري قدره 2.33 . بينما متوسط البقيا لدى المرضى ذوي قيمة الواسم أكبر من 1000 بلغ 6.35 شهر مع انحراف معياري قدره 2.61 . نجد أن $P=0.878$ و بالتالي لا يوجد فارق هام إحصائياً بين المجموعتين . أي أن قيمة الواسم البدئية لم تشكل عاملاً مستقلاً في التأثير على البقيا .

ولدى تقسيم المرضى إلى مجموعتين حسب العمر : المجموعة الأولى ذات الاعمار أقل من 65 سنة (و بلغوا 34 مريض) والمجموعة الثانية ذات الأعمار الأكبر أو يساوي 65 سنة (مريضان) ، نجد أن $P=0.987$ أي أن الفارق في البقيا بين المجموعتين غير هام إحصائياً و بالتالي لم يشكل العمر حسب دراستنا عاملاً مستقلاً في التأثير على البقيا . يظهر الشكل التالي رقم (3) مخططات كابلان و ماير للبقيا حسب العمر (أقل مقابل أكثر من 65 سنة):



شكل رقم (3) يظهر منحنيات كابلان و ماير للبقيا حسب المجموعة العمرية (أقل مقابل أكثر من 65 سنة) ($P=0.987$)

وبدراسة العلاقة بين الجنس والبقيا (9 إناث و 27 ذكور) نجد أن متوسط البقيا لدى الإناث كانت أفضل منه عند الذكور، $P=0.023$ أي أن الفارق في البقيا بين المجموعتين هام احصائياً. وبالتالي شكل الجنس حسب دراستنا عاملاً مستقلاً في التأثير على البقيا لصالح الإناث. وهذا ما تمثله منحنيات كابلان وماير في الشكل رقم (4).



شكل رقم (4) : منحنيات كابلان و ماير للبقيا حسب الجنس ($P=0.023$)

الدراسات المقارنة :

أولاً : دراسة أمريكية بعنوان [3]

Change in CA 19-9 levels after chemoradiotherapy predicts survival in patients with locally advanced unresectable pancreatic cancer

من قبل Gary Y. Yang و زملائه منشورة في

Journal of Gastrointestinal Oncology, Vol 4, No 4 December 2013

شملت هذه الدراسة 253 مريض بين عامي 1998 و عام 2009، فقط 54 مريض أمكن متابعتهم

بقيم الواسم قبل و بعد العلاج .

ثانياً : دراسة ألمانية بعنوان [4]

Decrease of CA 19-9 during chemotherapy with gemcitabine predicts survival time in patients with advanced pancreatic cancer

من قبل U Halm و زملائه منشورة في

British Journal of Cancer (2000) 82(5), 1013–1016

شملت الدراسة 43 مريض . يوضح الجدول الآتي المقارنة بين نتائج دراستنا و نتائج الدراسات العالمية (جدول

رقم 1) .

جدول رقم (1) يبين المقارنة بين نتائج دراستنا ونتائج الدراسات العالمية

الدراسة الألمانية	الدراسة الأمريكية	دراستنا	
43	253	53	عدد المرضى الكلي
36	54	36	عدد المرضى المتبقي للدراسة
(61) (39-76)	68	(57.33) (38-80)	متوسط الأعمار
% 53.48	%52	%25	نسبة الإناث
(1515) (34-43553)	363	(1445.18) (44.2-9600)	قيمة الواسم الورمي البدئية الوسطية (المدى) وحدة/مل
8.93 شهر (انخفاض أكثر من 20 %)	16.2 شهر (الانخفاض أكثر من 90 %)	6.89 شهر (عند الانخفاض أكثر من 20%)	متوسط البقيا لدى انخفاض الواسم
لا يوجد علاقة (p>0.20)	لا يوجد علاقة (p=0.11)	البقيا أفضل عند الإناث (p=0.023)	العلاقة بين الجنس والبقيا
لا يوجد علاقة (p>0.20)	لا يوجد علاقة (p=0.38)	لا يوجد علاقة (p=0.987)	العلاقة بين العمر والبقيا
يوجد علاقة (p=0.04)	لا يوجد علاقة (p=0.10)	لا يوجد علاقة (p=0.878)	العلاقة بين قيمة الواسم البدئية والبقيا (أكبر أو أقل من 1000)
يوجد علاقة (p<0.001)	يوجد علاقة (p=0.01)	يوجد علاقة (p=0.007)	العلاقة بين انخفاض الواسم والبقيا

شملت الدراسات العالميتان السابقتان معطيات لم تدخل في دراستنا نلخصها في الجدولين الآتيين.
(جدولين رقم 2 ، 3)
أولاً الدراسة الأمريكية

جدول رقم (2) يبين المعطيات المدروسة في الدراسات الامريكية لم ترد في دراستنا

نقصان الوزن (أكثر من 10%)	لا يوجد فرق هام إحصائياً (p=0.06)
العرق (الأبيض مقابل غير البيض)	لا يوجد فرق
نمط العلاج الكيماوي (معتمد على gemcitabine أو لا)	لا يوجد فرق
حجم الورم (أكبر من 30 ملم)	لا يوجد فرق
موقع الورم (الرأس، الجسم والذيل ، متداخل ، غير ذلك)	لا يوجد فرق
مرحلة الورم T3 vs T4	لا يوجد فرق
حالة العقد (إيجابية أو سلبية)	لا يوجد فرق
الدرجة النسيجية (1و2 مقابل 3 و 4)	يوجد فرق هام (p=0.028)
قيمة الواسم بعد العلاج (أكبر مقابل أقل من 50)	يوجد فرق هام (p=0.0287)
قيمة الواسم بعد العلاج (أكبر مقابل أقل من 85.5)	يوجد فرق هام (p=0.0242)
قيمة الخضاب عند التشخيص (أقل مقابل أكبر من 12)	لا يوجد فرق هام
السمية الجهازية (درجة 3 أو 4)	لا يوجد فرق هام (p=0.06)

ثانياً الدراسة الألمانية:

جدول (3) يبين المعطيات المدروسة في الدراسة الألمانية لم ترد في دراستنا

الدرجة النسيجية للورم (1و2 مقابل 3و4)	يوجد فرق هام إحصائياً (p=0.008)
مرحلة الورم (III/IVa vs. IVb)	لا يوجد فرق هام إحصائياً
علاج تلطيفي قبل العلاج الكيماوي (سواء جراحي أو تنظيري بوضع ستنت)	لا يوجد فرق هام إحصائياً

الاستنتاجات والتوصيات:

الاستنتاجات :

تلعب متابعة قيمة الواسم الورمي CA19-9 أثناء العلاج الكيماوي لمرضى ورم البنكرياس المتقدم دوراً في تحديد الإنذار لدى هؤلاء المرضى ، حيث أن انخفاض الواسم أكثر من 20 % من القيمة القاعدية بعد 8 أسابيع من البدء بالعلاج ترافق مع معدل بقيا أكبر بفارق هام إحصائياً عن المرضى الذين لم تتخفص لديهم قيمة الواسم بهذا المقدار .

لم تشكل قيمة الواسم البدئية قبل البدء بالعلاج عاملاً مستقلاً في التأثير على البقيا . حيث لم يوجد فرق هام إحصائياً في البقيا بين مجموعتي الدراسة (قيمة الواسم أكبر أو أصغر من 1000) .

شكل الجنس في دراستنا عاملاً مستقلاً في التأثير على البقيا ، حيث كانت البقيا أفضل عند الإناث منه عند الذكور مع فارق هام إحصائياً .

لم يشكل العمر في دراستنا عاملاً مستقلاً في التأثير على البقيا . حيث لم يوجد فارق هام إحصائياً في البقيا بين الذين أعمارهم أكبر من 65 سنة و الذين أعمارهم أقل من 65 سنة .

التوصيات:

بناء على نتائج دراستنا نوصي بما يلي :

إجراء معايرة الواسم الورمي CA19-9 لدى جميع مرضى سرطانة البنكرياس الغدية قبل البدء بالعلاج و إعادة معايرة الواسم أثناء العلاج . حيث يمكننا ذلك من تحديد الإنذار لدى المرضى . و يمكن أن يفيدنا في إيقاف العلاج الكيماوي لدى المرضى الذين لم تنخفض لديهم قيمة الواسم مع عدم تحسن الحالة العامة على العلاج (حيث قد يكون العلاج الكيماوي هنا موضع تساؤل) .

متابعة الدراسة لتشمل عدد مرضى أكبر و تكون النتائج بالتالي أكثر مصداقية ، إضافة لإدخال المعطيات الأخرى الموجودة في الدراسات العالمية (درجة الورم النسيجية ، مرحلة الورم ، نمط العلاج الكيماوي ، السمية الجهازية، حجم الورم و موقعه ، حالة العقد اللمفاوية) و دراسة علاقتها مع البقيا .

المراجع:

1. GONZALEZ, G, N; KRISHNAN, S; et al. *Is CA19-9 Response Following Chemoradiation Therapy for Borderline Resectable Pancreatic Cancer an Early Surrogate for Eventual Survival Outcomes?* .Volume 87, ASTRO's 55th Annual Meeting , Elsevier, USA, October 2013, 312.
2. VAINSHTEIN, J, M; SCHIPPER, M, N; et al. *Prognostic Significance of Carbohydrate Antigen 19-9 in Unresectable Locally Advanced Pancreatic Cancer Treated With Dose-Escalated Intensity Modulated Radiation Therapy and Concurrent Full-Dose Gemcitabine: Analysis of a Prospective Phase 1/2 Dose Escalation Study.* Volume 86, International Journal of Radiation Oncology, Biology, and Physics, Elsevier, Boston, May 2013, 96-101
3. YANG, G, Y;MALIK, N, K. *Change in CA 19-9 levels after chemoradiotherapy predicts survival in patients with locally advanced unresectable pancreatic cancer.*V4(4), J Gastrointest Oncol, California, 2013, 361-369.
4. HALM, U; SCHUMANN. *Decrease of CA 19-9 during chemotherapy with gemcitabine predicts survival time in patients with advanced pancreatic cancer.* 82(4), British Journal of Cancer, London, 2000, 1013-1016.