

استجابة المرضى المصابين بسرطان البروستات الحساس للعلاج الهرموني لجرعة منخفضة من الكيتوكونازول

د. نادر عبدالله*

(تاريخ الإيداع 15 / 2 / 2017. قُبل للنشر في 30 / 3 / 2017)

□ ملخص □

تعتبر المشاركة بين الكيتوكونازول بجرعة منخفضة مع الستيروئيدات من العلاجات الهرمونية الفعالة في حال سرطان البروستات الحساس للمعالجة الهرمونية كخط علاجي هرموني ثاني والمستخدم منذ أكثر من 30 سنة بسبب دوره في تثبيط تصنيع الأندروجينات الكظرية.

يهدف هذا البحث إلى تقييم الاستجابة للجرعات المنخفضة من الكيتوكونازول عند مرضى سرطان البروستات الحساسين للمعالجة الهرمونية والمراجعين لمركز المعالجة الكيميائية والشعاعية بمشفى تشرين الجامعي بالفترة بين كانون الثاني 2010 وحتى كانون الثاني 2016 والمعالجين بالضهي الجراحي أو الدوائي ولديهم ارتفاع PSA (الواسم الورمي النوعي لسرطان البروستات) بدون ظهور نقائل عظمية جديدة، وذلك بعد اعطاء الكيتوكونازول 200 ملغ 3 مرات يوميا بالمشاركة مع البريدنيزولون 5ملغ مرتين يوميا مع متابعة المعالجة حتى تقاوم الإصابة أو ظهور سمية زائدة.

شملت الدراسة 50 مريض وتمت معايرة ال PSA لديهم قبل تناول العلاج ثم شهريا حتى تقاوم الإصابة أو ظهور سمية دوائية. لوحظ معدل الاستجابة عند 23 مريض ونسبة 46% حدث لديهم نقص PSA $\leq 50\%$ ، 12 مريض حدث لديهم نقص PSA بين 25- 50% ، 5 مرضى حدث لديهم نقص أقل من 25% بينما 10 مرضى لم يستجيبوا أبدا مع متوسط مدة استجابة حوالي 4،5 شهر. بالمقابل كانت السمية قليلة والتحمل جيد للدواء، فقط 3 مرضى من أصل 50 مريض لم يتمكنوا من متابعة المعالجة.

لقد أظهرت الدراسة فعالية متوسطة للكيتوكونازول بجرعة منخفضة بالمشاركة مع البريدنيزولون مع تحمل جيد وتوفير اقتصادي بالمقارنة مع الأجيال الحديثة من مثبطات الأندروجين الكظرية ذات التكلفة الاقتصادية العالية جدا.
الكلمات المفتاحية: الكيتوكونازول - المعالجة الهرمونية لسرطان البروستات - سرطان البروستات الحساس للمعالجة الهرمونية - الواسم النوعي لسرطان البروستات

* مدرس - قسم الأورام - كلية الطب البشري - جامعة تشرين - اللاذقية - سورية

Response to low- dose ketoconazole in patients with Androgen –independent prostate cancer

Dr. Nader Abedallaa *

(Received 15 / 2 / 2017. Accepted 30 / 3 / 2017)

□ ABSTRACT □

Background: low –dose ketoconazole (LDK) in combination with steroids has been recognized as an effective secondary hormonal therapy in androgen-independent prostate cancer (AIPC); we hypothesized that low-dose ketoconazole would likewise possess efficacy and tolerability in the (AIPC).

Methods: in a single institution (Tishreen University Hospital, Lattakia), patients with AIPC treated with LDK (at a dose of 200 mg orally 3 times daily) as secondary hormonal therapy with concomitant steroids were retrospectively identified, After experiencing a rising prostate –specific antigen (PSA) level.

Results: 21 of 50 eligible patients(42%) treated with LDK experienced PSA declines $\geq 50\%$ after the start of treatment, while there were 12 patients with low PSA between 25-50% with a median duration of response (5.4 months) 7 patients less than 25 % decrease, while 10 patients did not never respond. The most common complications is the fatigue and general debility in 18 patients , digestive disorders in 21 patients (Summit, nausea and diarrhea) , muscle disorders in 3 patients, and Metabolic disorders in five patients The incidence of drug toxicity grade 3-4 is very few. There were only three patients not able to continue the treatment due to severe side effects.

Conclusion: low dose ketokonazole and Predenisolone is a well – tolerated, relatively inexpensive and clinically active treatment option. PSA response to low – dose ketoconazole historically comparable to that of Abiraterone in patients with AIPC.

Keywords:ketoconazole - secondary hormonal therapy - androgen-independent prostate cancer – prostate specific antigen response

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

مقدمة:

يعتبر سرطان البروستات من السرطانات الأكثر شيوعاً عند الرجال حيث يحتل المرتبة الأولى من حيث الشيوع. ما يقارب 161360 حالة سنوياً في الولايات المتحدة الأمريكية ويحتل المرتبة الثانية من حيث الوفيات بمعدل حدوث 26730 ألف حالة سنوياً [1].

يشتمل التدبير العلاجي المبدئي لسرطان البروستات النفاثي على المعالجة الهرمونية المثبطة للأندروجين (ADT) إما بواسطة الضهي الجراحي (استئصال النسيج الخصوي) أو الدوائي (LH-RH agoniste) مع أو بدون مضادات الاندروجين المحيطية للوصول إلى مستوى إخصائي للتستوستيرون [2].

بالرغم من الاستجابة الجيدة للمعالجة الهرمونية المثبطة للأندروجين، فإن الإصابة تتفاقم لدى العديد من المرضى وغالباً ما تكون العلامة الأولى لتفاقم الإصابة غير عرضية وهي عبارة عن ارتفاع الواسم الورمي النوعي prostate specific antigen (PSA) وأحياناً ظهور نقائل عظمية شعاعية فقط بدون أعراض سريرية. وبالتالي يطور المرضى ما يسمى بالمقاومة للعلاج الهرموني وبالرغم من ذلك يمكن أن يبقى العديد من المرضى حساسين للمناورات الهرمونية الأخرى [3].

تتضمن هذه المناورات الهرمونية: الكيتوكونازول، مضادات الاندروجين المحيطية (bicalutamid, flutamide)، مثبطات الاندروجين فوق الكظرية (الكيتوكونازول) و المعالجة بالأسترودجيين. حيث تؤدي في معظم الأحيان إلى استجابة على مستوى انخفاض PSA [4,5,6].

ويعتبر العلاج الكيميائي أحد الخيارات الهامة في حال عدم الاستجابة البدئية للمعالجة المثبطة للأندروجين. لقد أظهر الدوسيتاكسيل فائدة كبيرة عند هذه المجموعة من المرضى مع زيادة بمعدل البقيا ولكن على حساب سمية زائدة يمكن أن تؤثر على نوعية الحياة وخاصة عند المرضى غير العرضيين [7,8].

من هنا تأتي أهمية ضرورة إيجاد علاج فموي مع سمية قليلة قبل البدء بالمعالجة الكيميائية. يعتبر الكيتوكونازول مضاد فطري مستخدم في علاج سرطان البروستات منذ حوالي 30 سنة، حيث يلعب دوراً في تثبيط أنزيم ضروري لتصنيع الأندروجين الكظري وبالتالي التستوستيرون المحيطي، بالإضافة لتأثيره المباشر في بعض الأحيان على مستوى الخلايا السرطانية في البروستات عبر تأثيره على أنزيم (c17,20- desmolase) وتثبيط تصنيع DNA وبالتالي إحداث الموت الخلوي [9,10,11].

لقد أظهر الكيتوكونازول بالمشاركة مع الستيروئيدات فعالية متوسطة كعلاج هرموني كخط ثاني وخاصة عند الأشخاص غير العرضيين لسرطان البروستات في العديد من الدراسات.

ففي دراسة أجريت على 28 مريض معالج بالكيتوكونازول ظهرت استجابة جيدة عند 46% من المرضى (نقص PSA < 50%) وكانت مدة الاستجابة حوالي 7,5 شهر مع سمية منخفضة حوالي 10% فقط حدث لديهم سمية درجة ثالثة بينما لم يلاحظ أي سمية درجة رابعة، وفي نفس الدراسة تلقى المرضى الذين حدث لديهم ارتفاع PSA المتزامن مع الجرعة المنخفضة من الكيتوكونازول جرعات عالية وبدون حدوث أية استجابة إضافية [12]. وفي دراسة رابعة أخرى شملت 138 مريض منهم 39 مريض عولجوا بالكيتوكونازول 200ملغ 3 مرات يومياً مع أو بدون ستيروئيدات، كان معدل الاستجابة 35,9% (انخفاض PSA < 80% مع مدة استجابة بدون نكس حوالي 3 أشهر) بالمقابل عولج 55 مريض بالكيتوكونازول بجرعة 400 ملغ 3 مرات يومياً وكان معدل الاستجابة 45,2% (انخفاض PSA < 50% مع مدة استجابة بدون نكس حوالي 3,6 شهر) مع آثار سمية زائدة. وخلصت الدراسة إلى القول

بأن العلاج بالكيتوكونازول بجرعة منخفضة يملك نفس فعالية المعالجة بالجرعات العالية مع سمية دوائية أقل [5]. وفي دراسة ثالثة أظهرت أهمية الكيتوكونازول بجرعة منخفضة (200ملغ 3 مرات يوميا بالمشاركة مع الهيدروكورتيزون 30 ملغ يوميا) عند 30 مريض معند على المعالجة الهرمونية ومعالج سابقا بالدوسيتاكسيل حيث كان معدل الاستجابة السريرية وانخفاض PSA $\leq 50\%$ (48%) مع معدل استجابة بدون نكس حوالي 4,6 شهر [13].

طرائق البحث و مواده:

(1) معايير الدخول في الدراسة

- i. مرضى لديهم سرطان بروتات نقائلي مثبت بالتشريح المرضي ومعالجين بالضهي الجراحي أو الهرموني وناكسين شعاعيا أو مخبريا بارتفاع PSA.
- ii. أن يتجاوز عمر المريض 18 سنة.
- iii. حالة عامة مقبولة (0-2) PS.
- iv. يتم البدء بالمعالجة بعد 28 يوم من إيقاف المعالجة عند المرضى المعالجين سابقا بمضادات الاندروجين المحيطة.

(2) معايير الاستبعاد

- i. مرضى لديهم سرطان آخر.
- ii. المرضى المعالجين بنفس الوقت بالمعالجة الكيميائية أو المعالجين بالأستروجين.
- iii. مرضى معالجين سابقا بالكيتوكونازول لسبب آخر.
- iv. فرط الحساسية للكيتوكونازول.

(3) أهمية البحث وأهدافه : تقييم فعالية الكيتوكونازول بجرعة منخفضة كخط علاجي هرموني عند

المرضى الحساسين للمعالجة الهرمونية والمعالجين سابقا بالضهي الجراحي أو الدوائي.

(4) موضوع الدراسة:

دراسة راجعة للمرضى المراجعين لمركز المعالجة الكيميائية والشعاعية بمشفى تشرين الجامعي بين كانون الثاني 2010 وكانون الثاني 2016 معالجين بالضهي الدوائي agoniste LH-RH أو الضهي الجراحي مع تقاوم الإصابة (زيادة بمعدل PSA) بدون ظهور نقائل عظمية جديدة وبحيث يتابع المرضى الضهي الدوائي بدون معالجة كيميائية. عولج المرضى بالكيتوكونازول بجرعة 200 ملغ 3 مرات يوميا مع اليردينزولون بجرعة 5ملغ مرتين يوميا وتتابع المعالجة حتى تقاوم الإصابة (ارتفاع PSA أو ظهور نقائل جديدة أو سمية زائدة).

(5) التقييم

- i. فحص سريري ودموي كل أربعة أسابيع.
- ii. يجرى التقييم الشعاعي كل 8 أسابيع للمرضى الذين لديهم نقائل مقاسة شعاعيا وفي الحالات الأخرى لا يجرى التقييم الشعاعي بشكل روتيني إلا عند ظهور الأعراض.
- iii. معايرة PSA قبل البدء بالمعالجة وكل أربعة أسابيع.

(6) معايير الاستجابة:

نقصان معدل PSA $< 25\%$ من القيمة البدئية بعد بدء المعالجة بالكيتوكونازول.

يعتبر ارتفاع قيمة PSA بنسبة تتجاوز 25% من قيمته البدئية معيار لعدم الاستجابة وبالتالي إيقاف العلاج.

النتائج والمناقشة:

شملت الدراسة 50 مريض معالج بالكيوتوكونازول 200 ملغ 3 مرات يوميا مع البردينيزولون 10 ملغ باليوم. متوسط عمر المرضى 67 سنة حيث تراوحت أعمار المرضى بين 44-87 سنة. 76% من المرضى لديهم حالة عامة جيدة (PS 0-1) مقابل 24% لديهم (PS 2). متوسط معدل PSA عند بدء المعالجة 40.4 حيث تراوح بين 0,75 - 270. يلخص الجدول رقم (1) الخصائص السريرية للمرضى. تراوحت مدة المراقبة بعد بدء المعالجة بالكيوتوكونازول من 8-60 شهرا".

الجدول (1)

الخصائص السريرية للمرضى المشمولين في البحث	
متوسط العمر (السنة)	67 سنة (44-87)
PSA (ng/ml)	عند التشخيص عند بدء المعالجة بالكيوتوكونازول
Score cleason	6-4 7 10-8 غير معروف
المرحلة السريرية	T1 T2 T3-4 Tx
الحالة العامة	1-0 2
المعالجة الموضعية	استئصال البروستات الجذري المعالجة الشعاعية الخارجية لا يوجد
التثبيط الهرموني	

28 مريض (56%) 22 مريض (44%)	LH-RH agonist الضهي الجراحي
38 مريض (76%) 6 مريض (12%) 6 مريض (12%)	النقائل نعم لا غير معروف
38 مريض (76%) 8 مريض (16%) 4 مريض (8%)	مكان النقائل عظمية خلف البريتوان رئوية
27 مريض (54%) 23 مريض (46%)	سوابق معالجة هرمونية بيكالوتاميد فلوتاميد

1. الفعالية:

أظهر 21 مريض من بين 50 مريض نقص بمعدل $PSA \leq 50\%$ بعد بدء المعالجة بينما كان هناك 12 مريض لديهم نقص قيمة PSA بنسب تتراوح بين 25-50% مع متوسط مدة استجابة (4,5 شهر)، 5 مريض لديهم انخفاض أقل من 25% في قيمة PSA بينما لم يستجيب 10 مريض للعلاج كما هو موضح في الجدول (2).

جدول (2):

عدد المرضى (50 مريض)	الفعالية
21 مريض (42%)	انخفاض $PSA < 50\%$
12 مريض (24%)	انخفاض PSA بين 25-50%
7 مريض (14%)	انخفاض $PSA > 25\%$
10 مريض (20%)	ارتفاع PSA
5,4 شهر	متوسط مدة الاستجابة بدون نكس (شهر)

2. الآثار الجانبية

وجدنا من خلال المتابعة الدورية والمراقبة السريرية أن أكثر الاختلاطات شيوعاً التعب والوهن العام عند 18 مريض، والاضطرابات الهضمية عند 21 مريض (قمه، غثيان وإسهالات) والاضطرابات العضلية عند 3 مريض، والاضطرابات الاستقلابية عند 5 مريض.

كان معدل حدوث سمية دوائية درجة 3-4 قليل جداً، ثلاثة مريض فقط لم يتمكنوا من متابعة المعالجة بسبب الأعراض الجانبية الشديدة (سمية قلبية عند مريضين وسمية كبدية حادة عند مريض واحد) كما هو مبين بالجدول رقم (3).

جدول (3):

درجة 4	درجة 3	درجة 2	درجة 1	الاختلاط	
-	-	8 مرضى	10 مرضى	التعب والوهن العام	
-	-	4 مرضى	6 مرضى	الغثيان والاقياء	الاختلاط الهضمية
		4	2	الاسهالات	
		3	2	الألم البطني	
		2 مريض	1 مريض	الالام العضلية	
		2 مريض		فرط البوتاسيوم	الاضطرابات الاستقلابية
		2 مريض	1 مريض	نقص الصوديوم	
	1 مريض			رجفان أذيني	الاضطرابات القلبية
	1 مريض			قصور قلب	
1 مريض				السمية الكبدية الحادة	

1. المناقشة:

لقد أظهر الكيتوكونازول بالمشاركة مع البرينديزولون فعالية متوسطة كخط علاجي هرموني ثاني في سرطان البروستات الحساس للمعالجة الهرمونية عند المرضى المعالجين سابقا بالضهي الجراحي أو الدوائي وما زالوا قيد الحساسية للمعالجة الهرمونية مع سمية وآثار جانبية خفيفة إلى متوسطة. حيث أدى لانخفاض معدل PSA بنسبة < 50% من القيمة البدئية عند بدء المعالجة عند 21 مريض (42%) مع متوسط مدة الاستجابة (5,4) شهر وهي مطابقة للعديد من الدراسات العالمية [5,12]. نذكر أن السمية الدوائية كانت قليلة جدا فقط 3 مرضى لم يتمكنوا من متابعة المعالجة بسبب الأعراض الجانبية.

كما لوحظ أن المرضى الذين لديهم قيمة مرتفعة من PSA عند بداية المعالجة بالكيتوكونازول هم أكثر المرضى استجابة بنقصان معدل PSA، وهذا قد يفسر بأن المرضى المستجيبين للمعالجة لديهم خلايا ورمية أكثر تمايزا وبالتالي أكثر حساسية واستجابة للكيتوكونازول من المرضى غير المستجيبين. كما أن المرضى الذين لديهم فترة استجابة طويلة للضهي الجراحي والدوائي هم أكثر المرضى الذين اظهروا مدة استجابة أطول للمعالجة بالكيتوكونازول. لقد أظهرت العديد من الدراسات فعالية زائدة للمعالجة بالكيتوكونازول بجرعات عالية 400ملغ 3مرات يوميا من حيث انخفاض معدل PSA وكذلك من حيث مدة الاستجابة بالمقارنة مع المعالجة بجرعات منخفضة ولكن بدون دلالة

إحصائية هامة وعلى حساب سمية زائدة وبالتالي ليس من المنطقي إعطاء جرعات مرتفعة من الكيتوكونازول عند المرضى غير المستجيبين للجرعات المنخفضة بالمقارنة مع مضادات الأندروجين الحديثة ذات التكلفة الباهظة لوحظ أن متوسط مدة الاستجابة للكيتوكونازول بجرعات منخفضة قريب من هذه الأدوية 5,6 شهر ل Abiraterone [14] و 8,3 شهر ل Enzalutamide [15] مما يعكس أهمية المعالجة بالكيتوكونازول من الناحية الاقتصادية.

الاستنتاجات والتوصيات :

تعتبر هذه الدراسة الراجعة من الدراسات المهمة التي أظهرت فعالية جيدة للكيتوكونازول بجرعات منخفضة بالمشاركة مع الستيروئيدات القشرية على مستوى انخفاض PSA مع تحمل سريري جيد وتكلفة اقتصادية منخفضة بالمقارنة مع مضادات الأندروجين المحيطة وبالتالي يمثل خيار علاجي هام عند المرضى الحساسين للمعالجة الهرمونية وخاصة الذين لديهم مدة استجابة مديدة للضهي الجراحي أو الدوائي. يوصى بإجراء دراسات مقارنة بين الكيتوكونازول ومضادات الأندروجين المحيطة الحديثة ولكن هذا غير ممكن في الوقت الحالي نتيجة عدم توفر الأجيال الحديثة من مضادات الأندروجين المحيطة لدينا بالإضافة لتكلفتها الباهظة

المراجع

1. Rebecca L. Siegel; Kimberly D. Miller; Ahmedin Jemal, *Cancer Statistics, CA Cancer J Clin* 2017; Vol. 67:7–30.
2. Oh WK, Kantoff PW. *Management of hormone refractory prostate cancer: current standards and future prospects*. J Urol. 1998, Vol. 160:1220–1229.
3. Oh WK. *Secondary hormonal therapies in the treatment of prostate cancer*. Urology. 2002, Vol. 60:87–92; discussion 93.
4. Ngo LS, et al. *Efficacy of low-dose ketoconazole in hormone refractory prostate cancer patients at the National Cancer Centre and The Cancer Institute, Singapore*. Ann Acad Med Singapore. 2007, Vol. 36, 811–4.
5. Nakabayashi M, et al. *Response to low-dose ketoconazole and subsequent dose escalation to high-dose ketoconazole in patients with androgen-independent prostate cancer*. Cancer. 2006, Vol. N.107, 975–81.
6. Harris KA, et al. *Low dose ketoconazole with replacement doses of hydrocortisone in patients with progressive androgen independent prostate cancer*. J Urol. 2002, N.168, 542–5.
7. Petrylak DP, et al. *Docetaxel and estramustine compared with mitoxantrone and prednisone for advanced refractory prostate cancer*. N Engl J Med. 2004, Vol. 351, N.15, 1513–20.
8. Tannock IF, et al. *Docetaxel plus prednisone or mitoxantrone plus prednisone for advanced prostate cancer*. N Engl J Med. 2004, Vol. 351, N.15, 1502–12
9. Pont A, Williams PL, Azhar S, et al. *Ketoconazole blockstestosterone synthesis*. Arch Intern Med. 1982; Vol. 142, 2137–2140.
10. Eichenberger T, et al. *Ketoconazole: a possible direct cytotoxic effect on prostate carcinoma cells*. J Urol. 1989, Vol. 141, N.1, 190–1.
11. Rochlitz CF, et al. *Cytotoxicity of ketoconazole in malignant cell lines*. Cancer Chemother Pharmacol. 1988, Vol. 21, N.4, 319–22.

12. Harris KA, Weinberg V, Bok RA, *et al.* *Low dose ketoconazole with replacement doses of hydrocortisone in patients with progressive androgen independent prostate cancer.* J Urol. 2002, Vol.168, 542–545.

13. Ernest N. lo•*et al.* *prospective Evaluation of low –dose ketoconazole plus hydrocortisone (HC) in docetaxel pre-treated castration-resistance prostate cancer (CRPC) patients.* Prostate cancer prostatic Dis. 2015 June, Vol.18,N. 2, 144 -148

14. De Bono JS, *et al.* *Abiraterone and increased survival in metastatic prostate cancer.* N Engl J Med. 2011, Vol. 364,N.21,1995–2005.

15. Scher HI, *et al.* *Increased survival with enzalutamide in prostate cancer after chemotherapy.* N Engl J Med. 2012, Vol. 367,N.13,1187–97.