

معدلات البقيا عند مرضى سرطان الموثة المتقدم المعالجين باستئصال الخصيتين مع مضاد اندروجين " دراسة مقارنة مع الأدب الطبي "

الدكتور إسلام ياسين قصاب*

(تاريخ الإبداع 16 / 6 / 2008. قُبِلَ للنشر في 29 / 9 / 2008)

□ الملخص □

أجريت الدراسة في مستشفى الأسد الجامعي باللاذقية بين عامي 1999 / 5 و 2003 / 5 وشملت 67 مريضاً مصاباً بسرطان موثة متقدم، تراوحت أعمارهم بين 50 و 89 سنة (متوسط العمر 71 سنة). عولج هؤلاء المرضى باستئصال الخصيتين مع مضاد اندروجين < ciproteronacetate >. تراوحت قيم الـ PSA بين 60 ناغ/مل و 300 ناغ/مل وكان وسطياً 119 ناغ/مل وعند 60% من المرضى كان بين 100 و 149 ناغ/مل. قدرت المرحلة سريرياً فكانت T3b عند 64% و T3a عند 36%، أما درجة الورم المأخوذة عن طريق التشريح المرضي للخزعة الموجهة بالإصبع فكانت سيئة التميز G3 عند 81% ومتوسطة التميز G2 عند 19%. لقد وجدت نقائل عظمية عند 27% من المرضى عند التشخيص.

كان معدل البقيا في دراستنا لـ 2 و 4 و 5 سنوات 31% و 12% و 7% على الترتيب بينما كانت نسب البقيا في الدراسات العالمية سواء التي أضافت إلى استئصال الخصيتين مضادات الاندروجين أم لا 56% و 22% و 4% على الترتيب عند إعطاء الفلوتاميد بينما كانت 55% و 19% و 3% على الترتيب عند إعطاء دواء وهمي.

الكلمات المفتاحية: سرطان الموثة، استئصال الخصيتين، البقيا لـ 5 سنوات.

* أستاذ مساعد - قسم الجراحة - كلية الطب - جامعة تشرين - اللاذقية - سورية.

Survival Rate in Patients with Advanced Prostate Cancer Treated by Orchidectomy and Antiandrogen "A Comparative Study with Universal Literature "

Dr. Islam Yassin- Kassab *

(Received 16 / 6 / 2008. Accepted 29/9/2008)

□ ABSTRACT □

The trial was performed in Al-assad University Hospital and included 67 patients with advanced prostate cancer. The age was between 50–89 years (range 71 years). The patients were treated with orchidectomy and antiandrogen {ciproteronacetat}. PSA values ranged between 60ng/ml and 300ng/ml and averagely 119 ng/ml. In 60% of patients the PSA was between 100 ng/dl and 149 ng/ml. Clinically, the stage was T3b in 64% and T3a in 36%. According to finger-guided biopsy, the grade was poor G3 in 81% and intermediate G2 in 19%. We discovered bony metastasis in 27% at diagnosis. The survival rate in our study for 2, 4, 5 years was 31%, 12% and 7% respectively. In the universal studies which have performed Orchidectomy with or without antiandrogen drug, the rate was 56%, 22% and 4% respectively with flutamid while it was 55%, 19% and 3% respectively with placebo.

Keywords: Prostate Cancer, Antiandrogen Drug, survival-rate.

*Associate Professor of Urology, Department of Surgery, Faculty of Medicine, Tishreen University, Lattakia, Syria.

مقدمة:

يصيب سرطان الموثة الكهول في أغلب الحالات ولذلك يشكل مشكلة صحية كبيرة في البلدان المتقدمة حيث يشكل سرطان الموثة 15% من الأورام الخبيثة عند الذكور وذلك بخلاف الدول النامية التي يشكل فيها سرطان الموثة 4% الأورام الخبيثة من عند الذكور . وتجدر الإشارة إلى أن هناك اختلافات جغرافية كبيرة نسبياً؛ ففي السويد حيث معدل الحياة طويل ومعدل الوفيات معتدل نسبياً، فإن سرطان الموثة هو الخباثة الأكثر شيوعاً لدى الذكور مشكلاً حوالي 36.8% من كل الحالات الجديدة للسرطان في عام 2004 [1] .

التصنيف حسب TNM [1]

T الورم البدئي:

- T x- لا يمكن تقييم الورم البدئي
- T 0- لا يوجد دليل على وجود ورم بدئي
- T 1- ورم غير ظاهر سريرياً (غير عرضي) وغير مجسوس وغير مرئي بالوسائل الشعاعية .
 - T1 a : الموجودات النسيجية الورمية المكتشفة عفويّاً تشكل 5% أو أقل من النسيج المجروف
 - T1 b : الموجودات النسيجية الورمية المكتشفة عفويّاً تشكل أكثر من 5% من النسيج المجروف
 - T1 c : ورم مكتشف بالخزعة (بسبب ارتفاع PSA مثلاً)
- T 2- ورم محدود بالموثة :
 - T2a : الورم يشمل نصف أحد فصي الموثة .
 - T2 b : الورم يشمل أكثر من نصف أحد فصي الموثة
 - T2c : الورم يشمل كلا فصي الموثة
- T 3 - الورم يمتد خارج محفظة الموثة
 - T 3 a : امتداد خارج المحفظة (وحيد أو ثنائي الجانب)
 - T 3b : الورم يغزو الحويصل المنوي
- T 4- الورم يتثبت أو يغزو البنى المجاورة باستثناء الحويصلين المنويين : عنق المثانة، المعصرة الخارجية، المستقيم، العضلات الرافعة للشرح، جدار الحوض .

مقياس غليسون:

وهو النظام الأكثر استخداماً لتحديد درجة السرطانة الغدية للموثة . إن الخزعة -سواء أكانت الخزعة المخروطية أم عينات العمل الجراحي- ضرورية لنكون قادرين على تحديد مقياس غليسون. يشمل هذا النظام مقياس مدرّج من 2 إلى 10 حيث إن 2 هو الأقل خباثة و 10 هو الأكثر خباثة . [2]

عوامل الخطورة :

إن العوامل الوراثية هامة في تحديد خطورة الإصابة بسرطان موثة سريري . وكذلك العوامل الخارجية المنشأ قد يكون لها تأثير هام على هذا الخطر . والسؤال الأهم هو إذا ما كان هناك دليل كافٍ للتوصية بنظام حياة معين (واردة قليل من الشحوم الحيوانية، واردة عالٍ من الفواكه والحبوب والخضار) وذلك من أجل التقليل من خطر الإصابة . في الحقيقة يوجد بعض الدلائل على ذلك وهذه المعلومات يمكن أن تزود لأقارب مرضى سرطان الموثة الذين يسألون عن تأثير الغذاء. [3 - 4]

التشخيص :

المس الشرجي: معظم سرطانات الموءة تتوضع في المنطقة المحيطة للموءة ويمكن كشفها بالمس الشرجي عندما يكون حجمها 0.2 مل أو أكثر ، وإن وجود مس شرجي ايجابي واحتمال كونه سرطان يعتمد بشكل كبير على مستوى ال PSA .

PSA : إن المعايير الحديثة لقيم ال PSA المصلي قد تحسن من نوعية ال PSA في الكشف المبكر عن سرطان الموءة حيث تتضمن :1. كثافة ال PSA 2. كثافة ال PSA للمنطقة الانتقالية 3. الحدود المرجعية وفقاً للعمر 4. الأشكال الجزئية لل PSA 5. سرعة ال PSA 6. زمن تضاعف ال PSA كل هذه التطورات قد تساعد على التفريق بين سرطان الموءة والاضطرابات الحميدة للموءة وخاصة في المجالات المتوسطة لقيم ال PSA 10 - 4 ناغرام/مل. ولكن النقاش لم يتوصل حتى الآن الى تطبيق هذه المعايير في الممارسة العملية [5 - 6 - 8 - 9]

الإيكو عبر الشرج : تظهر سرطانات الموءة بأشكال مختلفة بالإيكو عبر الشرج ، الصورة الكلاسيكية لمنطقة ناقصة الصدى في المنطقة المحيطة للموءة لا يمكن رؤيتها دائماً. لذا يجب التأكيد على أن العديد من السرطانات سوية الصدى ويمكن كشفها فقط من خلال الخزعة. ELLIS J وزملاؤه لاحظوا أن 37.6% من السرطانات المكتشفة لديهم كانت قد شخضت في مناطق سوية الصدى للموءة وقد تم التوصل لنتائج مشابهة في دراسات عديدة سابقة. [7]

خزعة الموءة : الخزعة بالإبرة الموجهة بالإصبع تسمح بتشخيص الدرجة الخلوية للورم وتحديدتها، مع أقل خطورة لحدوث الاختلاطات وعلى كل حال تتطلب هذه الطريقة مشرحاً مرضياً جيداً يعطي نتائج جيدة ولم تشهد هذه الطريقة رواجاً خارج البلدان الاسكندنافية وحاليا أصبحت الخزعة للبية 18G عبر الشرج الموجهة بالإيكو هي الطريقة المعيارية للحصول على عينة للفحص النسيجي . يمكن أخذ عينات متعددة مع معدل اختلاطات منخفض في حال استخدام الصادات الوقائية. [7]

تدبير سرطان الموءة:

سنقتصر بالتنبؤ على العلاج الهرموني كون مرضانا مصابين بسرطان موءة متقدم

العلاج الهرموني: [11 - 14]

1. في السرطان المتقدم يؤخر العلاج الهرموني الترقى ويمنع الاختلاطات الكارثية المحتملة ويلطف الأعراض بشكل فعال ولكنه لا يطيل معدل البقيا .

2. أشكال العلاج الهرموني :

❖ جراحی : استئصال الخصيتين orchectomy

❖ مثبطات تصنيع الاندروجين : كيتوكينازول ketoconazol ، أمينوغليكوتاميد aminoglycotamide

❖ مضادات الاندروجين : سيبريترون اسينات ciproteronacetate ، فلوتاميد ، بيكالوتاميد ، نيلوتاميد

❖ مثبطات ال LH - RH أو ال LH : دي اتيل ستيبيسترون ، ليوبروليد ، غوسيرلين ، تريبتولين ، هيسترين ،

ستيروريكس ، اباريلكس

3. في سرطان الموءة المتقدم، كل أشكال الخصى (استئصال الخصى ، DES, LHRH) لها فعالية علاجية

متشابهة .

4. مضادات الاندروجين غير الستيرويدية كعلاج وحيد (بيكلوتاميد) علاج بديل فعال للخصي في المرضى

مع سرطان متقدم.

5. في السرطان المتقدم، تؤدي إضافة مضادات الاندروجين غير الستيرويدية مع الخصي إلى رفع معدل البقاء الكلي قليلاً مقارنة مع الخصي لوحده ولكنها تترافق مع زيادة التأثيرات الجانبية بالإضافة إلى تكلفتها العالية .
6. في سرطان البروستات المتقدم، تقلل مضادات الأندروجين الفورية التي تعطى فور التشخيص بشكل ملحوظ ترقى الورم والاختلاطات مقارنة مع تأخير الحرمان الأندروجيني الذي يعطي عند الترقى العرضي .
7. استئصال الخصية ثنائي الجانب أكثر أشكال العلاج الهرموني فعالية وخاصة إذا أجري بعد ظهور أعراض المرض النقائلي .

أهمية البحث وأهدافه:

يعتبر سرطان المثة من الأورام البولية الشائعة جداً، لكن غالباً ما يتأخر تشخيصه في الدول النامية حتى مراحله المتقدمة حيث من الصعب حينها تقديم العلاج الشافي ويقتصر تدبير السرطان عندها على العلاج التلطيفي الموجه إلى الأعراض التي تززع المريض.

و يهدف البحث إلى:

- دراسة إحصائية استرجاعية لتحديد معدل البقاء عند مرضى سرطان المثة المتقدم المشخصين في مشفى الأسد الجامعي باللاذقية والمعالجين باستئصال الخصيتين مع مضاد اندروجين
- بيان النتائج لدينا مع مثيلاتها في الأدب الطبي العالمي .

طرائق البحث ومواده:

تمت مراجعة أرشيف مستشفى الأسد الجامعي باللاذقية بين عامي 1999/5 - 2003 /5 حيث وجدنا 67 مريضاً خضعوا لاستئصال خصيتين ومضاد اندروجين حيث قمنا بدراسة بيانات المرضى من حيث تصنيف الورم سريريّاً ودرجة تمايز الورم G والعمر وعتار الـ PSA.

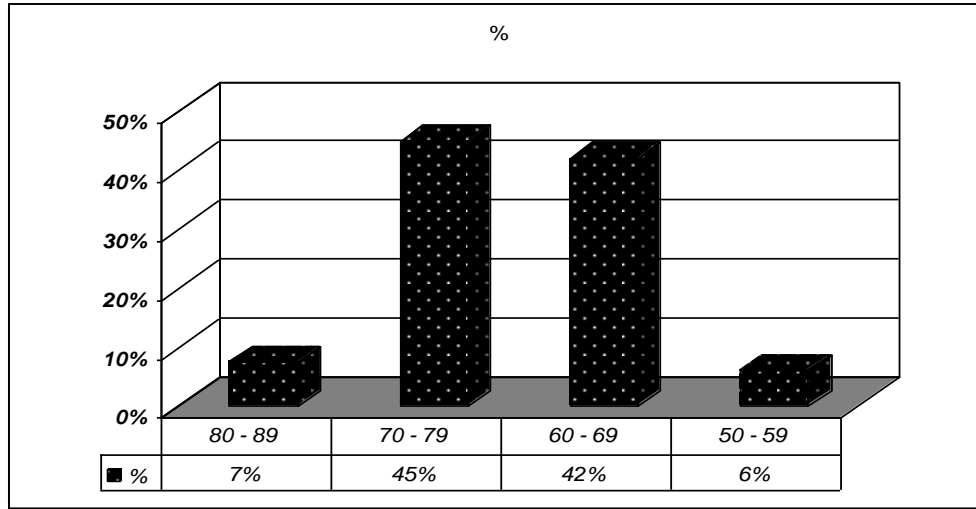
النتائج والمناقشة:

شملت الدراسة 67 مريضاً مصاباً بسرطان مثة متقدم تم تشخيصه في مشفى الأسد الجامعي بين عامي 1999/5 و 5/2003 وعولجوا باستئصال الخصيتين ومضاد اندروجين بسبب مرحلة السرطان المتقدمة وعدم إمكانية الاستئصال الجذري للبروستات من جهة وعدم جدواها من جهة أخرى.

يبين الجدول 1 توزع المرضى وفقاً لأعمارهم حيث تبين أن الغالبية العظمى من مرضانا متقدمين بالسن بين 60 و 79 سنة حيث شكلت هذه المجموعة 87% من المرضى بينما كان متوسط العمر في دراستنا 71 سنة.

الجدول 1 : توزع المرضى حسب العمر

العمر	50 - 59	60 - 69	70 - 79	80 - 89
N	4	28	30	5
%	6%	42%	45%	7%

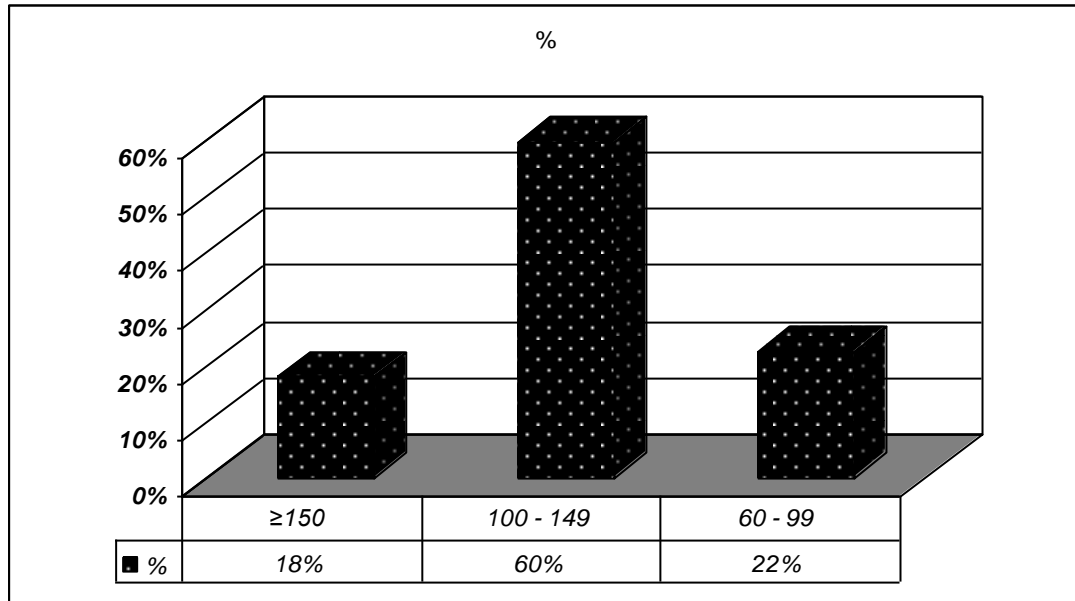


الشكل 1 : : توزع المرضى حسب العمر

لقد كانت قيم الـ PSA عالية جداً عند كل المرضى فقد كان الحد الأدنى لهذه المجموعة 60 ناغ/مل وهو أعلى من الحد الأعلى للطبيعي بعشر مرات بينما كان عند 18% من المرضى أعلى من 150 ناغ/مل. أما قيمة الـ PSA المتوسط عند مرضى دراستنا فكانت 119 ناغ/مل. أما غالبية المرضى (60%) فكانت قيم الـ PSA لديهم بين 100 و 149 ناغ/مل. ويبين الجدول 2 توزيع قيم الـ PSA عند مرضى الدراسة.

الجدول 2 : : توزع المرضى وفقاً لقيم الـ PSA

PSA	60 - 99	100 - 149	≥150
N	15	40	12
%	22%	60%	18%

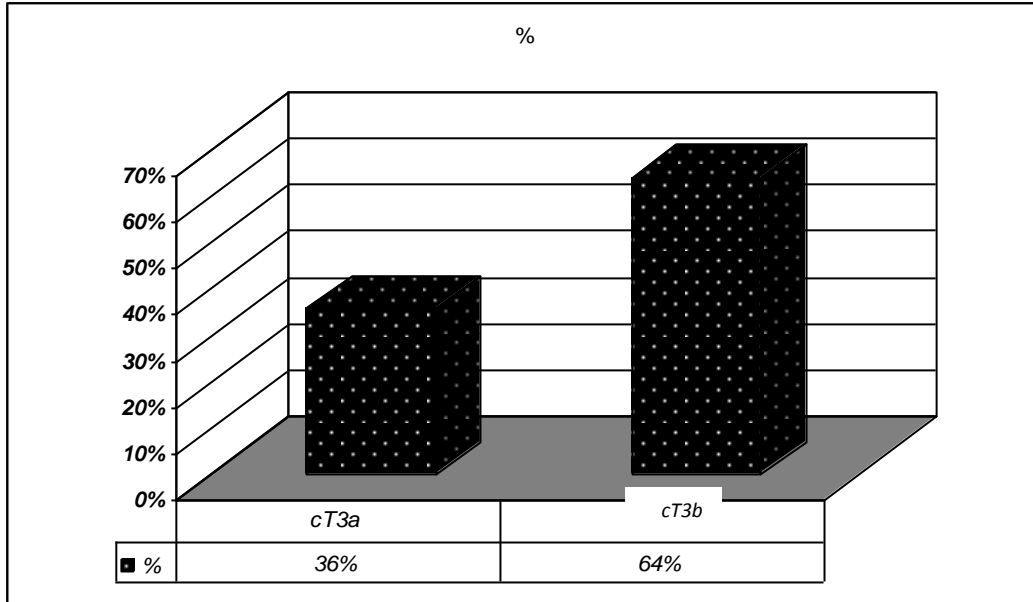


الشكل 2 : : توزع المرضى وفقاً لقيم الـ PSA

كما ذكرنا مقدماً شملت دراستنا فقط - مرضى سرطان الموثة المتقدم وبالتالي كانت المراحل مقدرة سريرياً فقط وفقاً للفحص السريري وموجودات الطبقي المحوري والايكو والخزعة الموجهة بالإصبع. يبين الجدول 3 المراحل السريرية عند مرضى دراستنا فشكلت المرحلة T3b أي سرطان موثة يغزو الحويصل المنوي 64% من المرضى بأغلبية متوسطة على المرحلة T3a أي سرطان موثة امتد خارج المحفظة من جهه او جهتين والتي شكاها 36% من المرضى كما يبين ذلك الجدول 3 والشكل المرافق.

الجدول 3 : توزيع المرضى وفقاً للمرحلة السريرية

المرحلة	cT3b	cT3a
N	43	24
%	64%	36%

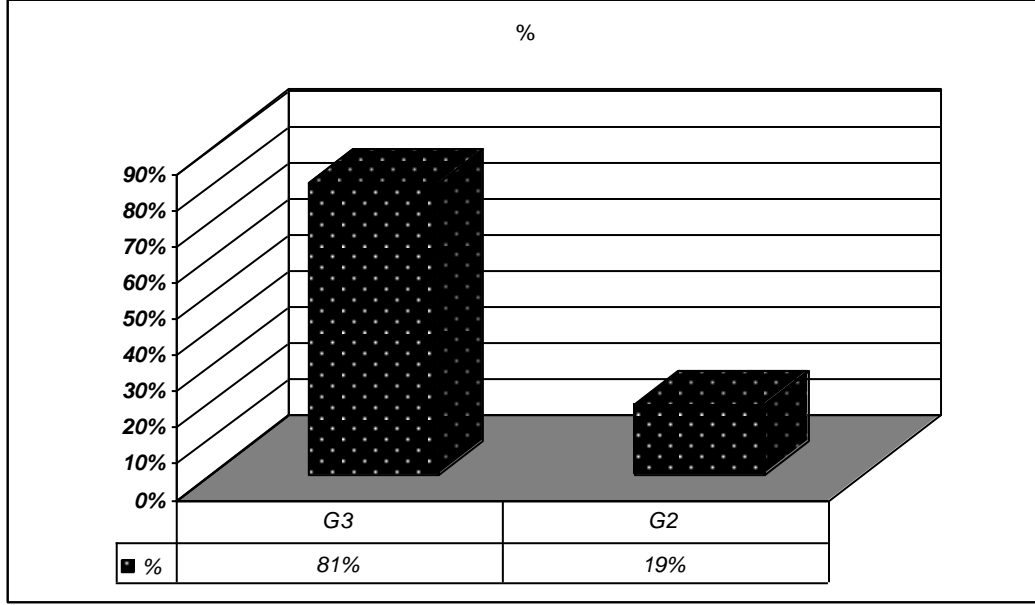


الشكل 3 : توزيع المرضى وفقاً للمرحلة السريرية

أما بالنسبة لدرجة التمايز لسرطان الموثة فقد اعتمدت حسب نتيجة الخزعة الموجهة بالإصبع فكان لدى الغالبية العظمى من مرضانا ورم سيء التمايز G3 بنسبة 81% من المرضى أما البقية فكانوا G2 فقط أي بنسبة 19% كما يبين ذلك الجدول 4 والشكل المرافق له.

الجدول 4 : توزيع المرضى وفقاً لدرجة تمايز الورم

الدرجة	G2	G3
N	13	54
%	19%	81%

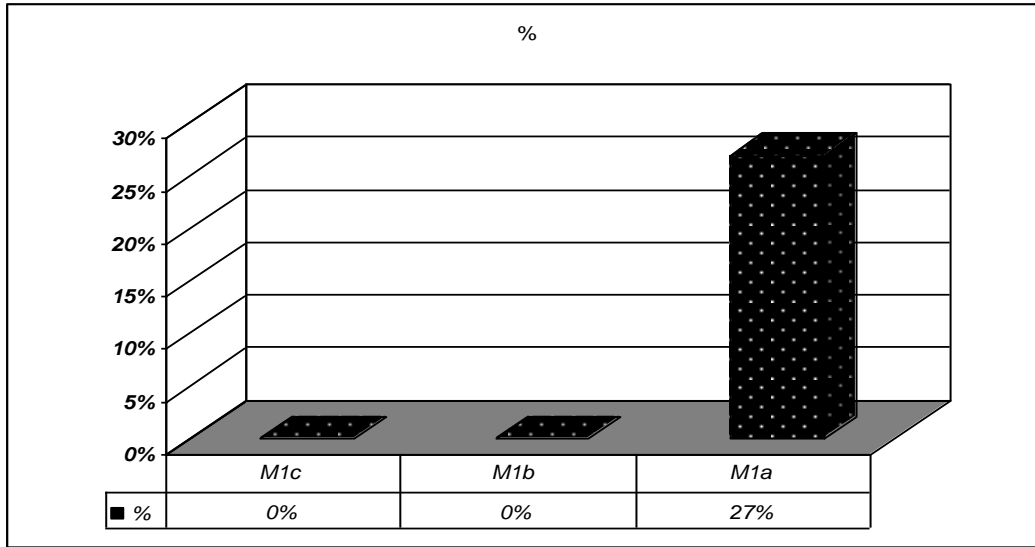


الشكل 4 : توزع المرضى وفقاً لدرجة تمايز الورم

لقد اجري ومضان العظام لتحديد وجود نقائل عظمية عند تشخيص السرطان لأول مرة فوجد لدى 18 مريضاً نقائل عظمية أي بنسبة 27% أما النقائل البعيدة الأخرى فدرست بالطبقي المحوري والايكو وكانت النتائج كما يبين الجدول 5 والشكل المرافق له.

الجدول 5 : توزع المرضى وفقاً لوجود نقائل بعيدة

M1c	M1b	M1a	النقائل
0	18	0	N
0%	27%	0%	%



الشكل 5 : توزع المرضى وفقاً لوجود نقائل بعيدة

إن هدف الدراسة كما ذكر آنفاً هو دراسة معدل البقيا عند مرضى سرطان الموثة المتقدم المعالجين باستئصال الخصيتين مع مضاد اندروجين لحصر الاندروجين الكظري حيث من المعروف أن سرطان الموثة يعتمد على الهرمون في نموه من جهة ومن جهة أخرى إن مصدر الاندروجين في الجسم هو الخصية بشكل رئيسي والكظر بشكل ثانوي وكان السؤال دائماً عن أهمية المحور الكظري على تقدم الداء والسيطرة على الورم خاصة إذا علمنا أن العلاج الهرموني هو تلطيفي وليس شافياً كما أن تأثيره على بقيا المريض غير مثبت فضلاً عن التأثيرات الجانبية المرافقة للعلاج الهرموني الدوائي. لقد قارنا نتائج دراستنا التي تناولت استئصال الخصيتين مع مضاد اندروجين <ciproteronacetate> مع دراسة أخرى مقارنة [15] تناولت استئصال الخصيتين مع الفلوتاميد > مضاد اندروجيني لا ستيرويدي يؤدي إلى حصر مستقبلات الاندروجين < أو مع دواء وهمي والجدير بالذكر أننا قارنا دراستنا مع الجزء من الدراسة العالمية الذي تناول الداء المتقدم كما سماه الباحثون في هذه الدراسة .

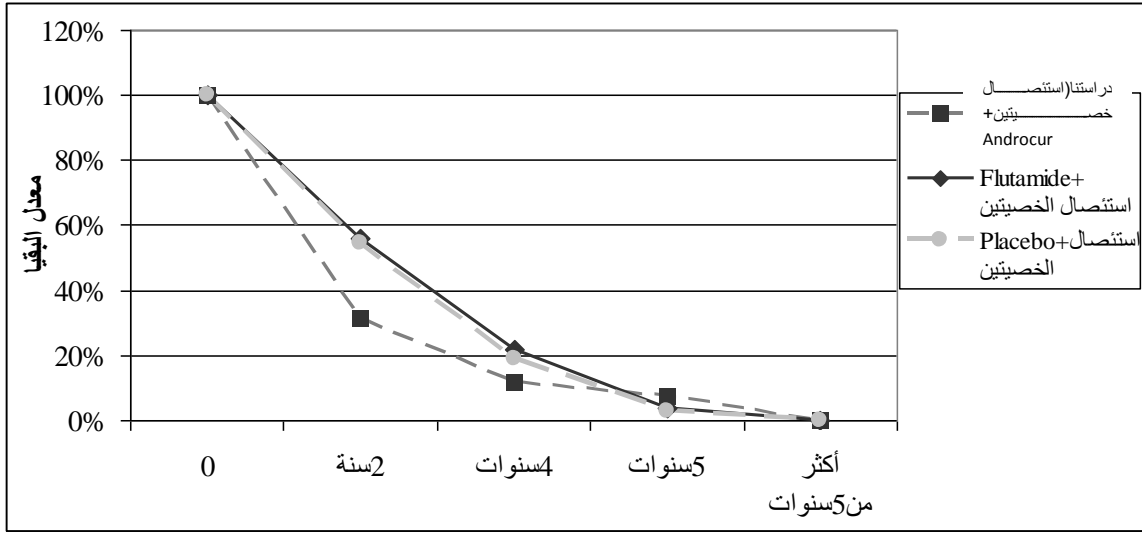
يبين الجدول 6 والشكل المرافق له عدد المرضى الأحياء عند التشخيص وبعد 2 و 4 و 5 سنوات. اما بالنسبة للعمود الذي يشير إلى أكثر من 5 سنوات فيعني حتى 8 سنوات كحد أعظمي ولم يَحْيَ أي مريض سواء في دراستنا أم في الدراسة المقارنة بعد 8 سنوات.

بنظرة واحدة إلى الشكل 6 نلاحظ تقارباً شديداً بين خطي الدراسة العالمية حتى نكاد لا نلاحظ فروقاً بينهما ورقمياً كان معدل البقيا لـ 2 و 4 و 5 سنوات في مجموعة الفلوتاميد 56% و 22% و 4% على الترتيب بينما كان 55% و 19% و 3% على الترتيب في مجموعة الدواء الوهمي.

أما بالنسبة لدراستنا فكان معدل البقيا لـ 2 و 4 و 5 سنوات 31% و 12% و 7% على الترتيب وقد نعزو هذه الفروق غير الكبيرة إلى دراستنا الصغيرة نسبة إلى الدراسة العالمية خاصة وأننا إذا ألقينا نظرة على الشكل 6 نلاحظ أن المخطط البياني لدراستنا مواز تقريباً للدراسة العالمية وهو يلتقي الدراسة العالمية عند الـ 5 سنوات

الجدول 6 : مقارنة معدل البقيا في دراستنا بالدراسات العالمية

البقيا	عدد التشخيص	2 سنة	4سنوات	5سنوات	أكثر من 5 سنوات
دراستنا > استئصال الخصيتين و Androcour <	N	21	8	5	0
%	100%	31%	12%	7%	0%
استئصال الخصيتين + Flutamide [15]	N	310	120	20	0
%	100%	56%	22%	4%	0%
استئصال الخصيتين + Placebo [15]	N	295	101	16	0
%	100%	55%	19%	3%	0%



الشكل 6 : مقارنة معدل البقيا في دراستنا بالدراسات العالمية

الاستنتاجات والتوصيات:

- معدل البقيا عند مرضانا المعالين باستئصال الخصيتين ومضاد اندروجين لمدة 2,4,5 سنوات كانت على التوالي 31%، 12%، 7%.
- تشخيص سرطان الموءة الباكر ضروري جداً لتحسين معدل البقيا ونوعية حياة المريض.
- معايرة الـ PSA لكل مريض أكبر من 50 سنة يراجع الطبيب ثم معايرته دورياً وفقاً لعوامل الخطورة لدى المريض.
- إجراء خزعة موءة لكل مريض لديه PSA أعلى من 4 ناغ/مل أو لديه أي اشتباه بفحص الموءة بالمس الشرجي.
- في حالات سرطان الموءة المتقدم، يشكل استئصال الخصيتين مع او بدون مضاد اندروجين مقارنة جيدة لتحسين نوعية الحياة عند هؤلاء المرضى الذين فاتهم التشخيص المبكر.

المراجع:

- 1.SOBIN, L; WITTEKIND, C. *TNM Classification of Malignant Tumours*. 6ed. Wiley-Liss:New York, 2002.
- 2.GLEASON, F; MELLINGER, T. *Prediction of prognosis for prostatic adenocarcinoma by combined histological grading and clinical staging*. J Urol 111(1): 1974;58-64.
- 3.BRATT, O. *Hereditary prostate cancer: clinical aspects*. J Urol 168(3): 2002;906-913.
- 4.ETMINAN, M; TAKKOUCHE, B; CAAMANO-ISORNA, F. *The role of tomato products and lycopenes in the prevention of prostate cancer: a meta-analysis of observational studies*. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev 13(3): 2004;340-45.
- 5.THOMPSON, M; PAULER, K; GOODMAN, J. *Prevalence of prostate cancer among men with a prostate-specific antigen level < or =4.0 ng per millilitre*. N Engl J Med 350(22): 2004;2239-2246.
- 6.AUS, G; BECKER, C; FRANZEN, S; LILJA, H, LODDING, P; HUGOSSON, J. *Cumulative prostate cancer risk assessment with the aid of the free-to-total prostate specific antigen ratio*. Eur Urol 45(2): 2004;160- 165.
- 7.ELLIS, J; CHETNER, P; PRESTON, D; BRAWER, K. *Diagnosis of prostatic carcinoma: the yield of serum prostate specific antigen, digital rectal examination and transrectal ultrasonography*. J Urol 152(5 Pt 1): 1994;1520-1525.
- 8.SCHMID, P; ADOLFSSON, J; AUS, G. *Active monitoring (deferred treatment or watchful waiting) in the treatment of prostate cancer. A review*. Eur Urol 40(5): 2001;488-494.
- 9.BILL, A; HOLMBER, L; Scandinavian Prostate Cancer Group Study No. 4. *Radical prostatectomy versus watchful waiting in early prostate cancer*.NEJM 352(19): 2005;1977-1984.
- 10.NILSSON,S; NORLEN, J; WIDMARKS,A. *A systematic overview of radiation therapy effects in prostate cancer*. Acta Oncol 43(4): 2004;316-381.
- 11.MELTON,L; ALOTHMAN, I, ACHENBACH,J; O'FALLON, M; ZINCKE,H. *Decline in bilateral orchiectomy for prostate cancer in Olmsted county, Minnesota, 1956-2000*. Mayo Clinic Proc 76(12): 2001;1199- 1203.
- 12.ANDERSON,J. *The role of antiandrogen monotherapy in the treatment of prostate cancer*. BJU Int 91(5): 2003;455-461.
- 13.IVERSEN,P. *Antiandrogen monotherapy: indications and results*. Urology 60 (3 Suppl 1): 2002;64-71.
- 14.SAMSON, J; SEIDENFELD, J, SCHMITT, B, HASSELBALD, V. *Systematic review and meta-analysis of monotherapy compared with combined androgen blockade for patients with advanced prostate carcinoma*. Cancer 95(2): 2002;361-376.
- 15.NELSON, B. *Hormone Therapy for Prostate Cancer*. In: WEIN, J; KAVOUSSI, R. *Campbell-Walsh Urology*. SAUNDERS ELSEVIER: Philadelphia, 9ed, 2007,3946

