

دراسة فعالية المعالجة بأسيئات الأبيراتيرون لدى مرضى سرطان البروستات النقيالي

رزان نبيه حديدي*

مضر بكور**

الملخص

خلفية البحث وهدفه: يُعالج مرضى سرطان البروستات النقيالي بالإخصاء الجراحي أو الدوائي مع الحصول على استجابة علاجية عالية؛ لأن هرمون التستستيرون هو عامل النمو الأساسي للخلايا السرطانية. و لاحقاً عندما يحصل النكس بعد الإخصاء تتم المعالجة بمضادات الأندروجين، وهكذا يُصار إلى الحصول على حصار أندروجيني كامل. ومضادات الأندروجين متعددة، ولكل نوع دوائي آلية عمل مختلفة في منع تصنيع الإندروجين. ومرضى سرطان البروستات النقيالي يعيشون حياة أطول نتيجة العديد من العلاجات الجديدة التي تتحكم في سير المرض مع التحكم الجيد بالأعراض الجانبية و بنوعية الحياة. ويمنع الأبيراتيرون إنتاج الأندروجينات في الورم، وكذلك في الخصيتين، والغدد الكظرية، وذلك عن طريق تثبيط الأنزيم المسؤول عن اصطناع الأندروجين. وفي بحثنا هذا سنتم دراسة فعالية المعالجة بأسيئات الأبيراتيرون؛ لعلاج سرطان البروستات النقيالي لدى المرضى الذين تلقوا معالجات سابقة هرمونية، أو كيميائية وهرمونية.

مواد البحث وطرقه: دراسة مقطعية مستعرضة للمرضى المصابين بسرطان البروستات النقيالي في مشفى البيروني الجامعي. وتضمنت البيانات التي تم جمعها العمر، والخطوط العلاجية السابقة المطبقة، والسوابق المرضية، والقيم المخبرية، ومتابعة تأثير المعالجة المطبقة، وتقييم فعاليتها وعلاقتها بالإمراضات السابقة.

النتائج: درست حالة 131 مريض، و درست فعالية المعالجة؛ إذ تويع المرضى لسنة كاملة، وتم خلال هذه المدة تقييم سريري و مخبري و شعاعي كل شهرين، و درست علاقة النتائج مع السوابق المرضية، وقد لوحظ وجود علاقة مهمة إحصائياً بين الاستجابة و نقص التروية القلبية، وفسرت هذه العلاقة، وكذلك علاقتها مع الخطوط العلاجية السابقة المطبقة وتأثير المعالجة في نوعية الحياة، وأحصيت النتائج و قدمت، و ورُبطت مع الدراسات السابقة.

الاستنتاج: يعد أبيراتيرون الأسيئات خطأً علاجياً مهماً وفعالاً لمرضى سرطان البروستات النقياليين؛ لسهولة تناوله بشكله الفموي، وتقبله من قبل المرضى إضافة إلى تحسن نوعية الحياة، وتحسن درجة الألم والسيطرة على تأثيراته الجانبية المحدودة.

الكلمات المفتاحية: أبيراتيرون الأسيئات، الإخصاء، حصار، أندروجين، نقيال، سرطان البروستات

* طالبة دراسات عليا قسم الأورام، مشفى البيروني الجامعي، كلية الطب البشري، جامعة دمشق، دمشق، سورية.

** مدرس في قسم الأورام، مشفى البيروني الجامعي، كلية الطب البشري، جامعة دمشق، دمشق، سورية.

The efficacy of Abiraterone Acetate treatment for patients with metastatic prostate cancer

Razan Hadidi*

Moudar Bakkour**

Abstract

Background & Aim: Patients with metastatic prostate cancer are treated with surgical or pharmacological castration with a high therapeutic response because testosterone is the primary growth factor for cancer cells. Later, when the relapse occurs after castration, anti-androgen therapy is treated to have a complete androgenic blockade. Anti-androgens are multiple types, and each pharmaceutical type has a different mechanism of action in preventing the manufacture of androgens. Patients with metastatic prostate cancer live longer as a result of many new treatments that prolong survival with good control of side effects and quality of life. Abiraterone prevents the production of androgens in the tumor, as well as in the testicles and adrenal glands by inhibiting the enzyme responsible for the manufacture of androgen. In our research, we will study the efficacy of Abiraterone Acetate in metastatic prostate cancer in patients who have received previous hormonal or chemical with hormonal treatments.

Materials and methods: a cross-sectional study of patients with metastatic prostate cancer admitted to al Bairuny university hospital. data collected included age, previously applied treatment lines, medical history, laboratory data, follow-up the effect of the applied treatment and evaluate its effectiveness and its relationship to previous disease.

Results: the case of 131 patients have been studied and examined the effectiveness of treatment, patients were followed for a whole year, and during this period, a clinical, laboratory and radial assessment every two months. As well as its relationship with previous therapeutic lines applicable and effective effect on the quality of life and the results are obtained and submitted and linked to previous studies.

conclusion: Abiraterone acetate is considered an important and effective line of treatment for patients with metastatic prostate cancer, especially because of its simply of administration in its oral form and its acceptance by patients, in addition to improving the quality of life, improving the degree of pain and controlling its limited side effects

Key words: Abiraterone Acetat, castration, blockade, androgen, metastatic, proatate cacer.

* Department of oncology, Al- Bairouni University Hospital, College of Medicine, Damascus University, Damascus, Syria.

** Department of oncology, Al- Bairouni University Hospital, College of Medicine, Damascus University, Damascus, Syria.

المقدمة:

أصبح عدد المرضى المشخصين لسرطانات الجهاز البولي 708 منهم 210 مرضى مشخصون بسرطان البروستات. وربما يفسر ذلك بعوامل عدّة منها:
الأول: متوسط الأعمار في الدول الغربية أعلى مما هو موجود لدينا.

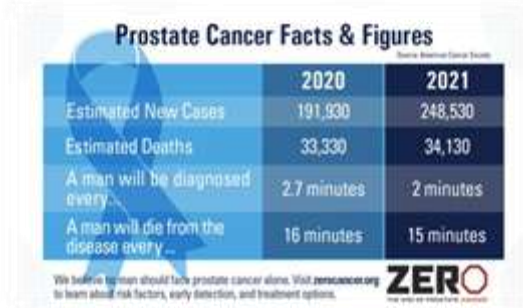
الثاني: الحمية الغنية بالدهن الحيوانية في الدول الصناعية التي يعتقد بدورها المسرطان. [Bostwick, 2004]

الثالث: عدم وجود برنامج فعال يضمن تشخيص المرض عند الكثيرين ممن يحملونه.

ومع الدراسات الكثيرة حول المورثات الورمية والمورثات الكابحة للورم، وحول عامل النمو الظهاري (EGF)، وعامل النمو البطاني الوعائي (VEGF) فإن دورها في تطوير العلاج الهرموني لسرطان البروستات المنتقل المعتمد على الهرمون ما زال محدوداً ببعض الدراسات، فمثلاً دواء التاليدوميد (Thalidomide) وهو دواء مثبط لتشكيل الأوعية يستخدم في علاج مرض الجذام (Leprosy)، وتمت مشاركته مع مركبات LHRH-agonists ، وقد تبين أنّ المشاركة أفضل من استخدام الأخير لوحده⁵ [AuFigg WD, 2009] وتوجد المورثة المسؤولة عن حدوث سرطان البروستات على الصبغي الأول مما يوجب له أيضاً غياب المورثات الكابحة للورم الموجودة على الصبغيات - 17 - 16 - 13 - 10 - 8 .18

وسرطان البروستات معتمد بشكل رئيسي على الأندروجين، والخصيتان تفرز التسترون الذي يشكل حوالي 95% من الأندروجينات في الجسم، والباقي ينتج من الغدد الكظرية ومعظم التسترون يرتبط بالألبومين، والهرمون الجنسي لتشكيل الغلوبين، والجزء الباقي ينتقل بشكله الحر في المصل. عند وصول التسترون الحر إلى الخصيتين يتحول إلى ديهيدروتسترون عن طريق إنزيم 5 ألفا

يعد سرطان البروستات ثاني أكثر أنواع السرطانات شيوعاً في جميع أنحاء العالم، وخامس سبب رئيسي للوفاة بالسرطان عند الرجال [Ferlay J, 2015 - International Journal of Cancer] وفي عام 2021 كان هناك حوالي 248530 تشخيص جديد لسرطان البروستات، وحوالي 34130 حالة وفاة بسرطان البروستات وفق إحصائيات الجمعية الأمريكية للأورام. (الشكل 1)



الشكل (1): إحصائيات الجمعية الأمريكية للأورام.

ولا يزال سرطان البروستات النقائلي مرضاً مميتاً مع التطورات العلاجية المهمة خلال العقد الماضي، ومع التقدم بالعمر تشخص أكثر من 70% من الحالات بعد عمر 65 سنة، و يعتقد أنه يشبه سرطان الثدي عند النساء؛ لأن كليهما يعتمد على الهرمونات، ويزداد حدوثهما مع التقدم بالسن [Boyle P, Ann Oncol 2005]. وحُدّدت كثيرٌ من عوامل الخطورة مثل العمر، والعرق والوراثة، والتدخين، والحمية [Quinn M, BJU Int 2002] ومن الجدير بالذكر أن إحصائيات الدول الغربية تختلف عما يوجد لدينا حيث إنّ سرطان البروستات هو الأكثر شيوعاً لديهم، أما لدينا وإذا عدنا إلى إحصائيات مشفى البيروني الجامعي، ففي عام 2019 كان عدد المرضى المشخصين لسرطانات الجهاز البولي 1156 ، منهم 225 مرضى مشخصون بسرطان البروستات، و في عام 2020

(cancer) (mHSPC) عالي الخطورة والذين يظهرون على الأقل عاملين من العوامل الآتية: مشعر غليسون ≤ 8 ، على الأقل 3 آفات عظمية، ووجود ورم خبيث حشوي [Fizazi, N. Engl. J. Med 2017]. ومع أنه لوحظ تفوق أسيئات أبيراتيرون إضافة إلى بريدينزون مع استخدام مناهض للهرمون المطلق لموجهة الغدد القنذية (GnRH) (gonadotropin-releasing hormone) على الدواء الوهمي مع مناهض GnRH في علاج mHSPC عالي الخطورة، إلا أن هناك شكلين بشأن تطبيقه في الممارسة السريرية في اليابان.

أولاً: كما هو مذكور أعلاه يتلقى معظم مرضى سرطان البروستات النقائلي علاجاً عن طريق الحصار الأندروجيني التام (Complete androgen blockade) CAB كخط العلاج الأول في اليابان [Akaza, 2009]؛ لذلك يجب مقارنة فعالية أبيراتيرون أسيئات إضافة إلى بريدينزون مع نظير GnRH مع فعالية علاج حصار الأندروجين (CAB) باستخدام بيكالوتاميد.

ثانياً: أصبح مضاد GnRH الذي لا يؤدي إلى زيادة عابرة في هرمون التستوستيرون لتقاوم الأعراض بدلاً من مناهض GnRH مكوناً رئيسياً في ADT، ولاسيما بالنسبة لأولئك الذين لديهم نقائل متعددة في اليابان [Kashiwabara, BMC Cancer 2018]، ومع ذلك لم تكن هناك تقارير تقارن فعالية أسيئات الأبيراتيرون مع فعالية بيكالوتاميد بالاشتراك مع علاج مضاد GnRH للمHSPC عالي الخطورة.

وكان الهدف من هذه الدراسة هو مقارنة فعالية أسيئات أبيراتيرون مع فعالية بيكالوتاميد بالاشتراك مع علاج مضاد GnRH من أجل mHSPC عالي الخطورة. ويتم امتصاص أسيئات أبيراتيرون عن طريق الفم بسرعة، وتحويلها إلى المستقلب الفعال للأبيراتيرون، مع بلوغ أقصى

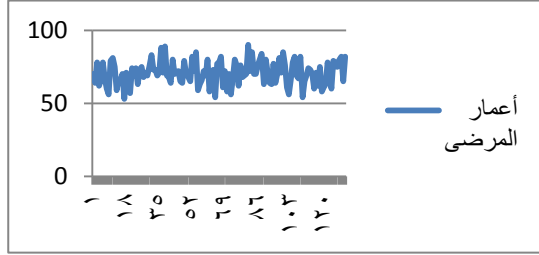
ريدوكتاوز. وديهيدروتسترون لديه خمسة أضعاف فعالية التسترون. وينشأ سرطان البروستات عندما تزداد مستويات الأندروجين في الجسم مما يؤدي إلى اختلال التوازن بين الموت الخلوي المبرمج، ونمو الخلايا بشكل عشوائي حيث تكون الزيادة لصالح الأخيرة [Berthold J Clin Oncol 2008] ومؤخراً طُورت عدة علاجات لكبح مستويات الأندروجين بالجسم، ونمو الخلايا العشوائي حيث وافقت منظمة الصحة والغذاء العالمية على عدة أدوية لاستخدامها بشكل رئيسي في العلاج منها علاجات كيميائية مثل التاكسانات، وعلاجات هرمونية مثل مضادات الأندروجين والتي تطورت منها عدة أجيال مع آليات عمل مختلفة تهدف لكبح نمو الخلايا السرطانية [Berthold J Clin Oncol 2008].

وكابازي تاكسل أحد أهم أنواع التاكسانات، وتبين الدراسات وجود استجابة علاجية للمرضى الذين طوروا مقاومة على التاكسوتير والميتوكزانترون [Kantoff PW, N Engl J Med 2010].

وتوالى اكتشاف الأدوية المناهضة للأندروجين حتى الوصول إلى أبيراتيرون الأستات الذي يعمل على تثبيط أنزيم سيتوكروم 17، ويوجد ضمن النسيج الشبكي للخلايا في الخصيتين، والمبايض، والغدد الكظرية، والمشيمة. ومن ثم تثبيط اصطناع الستيرويدات السكرية، والهرمونات الجنسية، وأهمها الأندروجينات، ومن ثم كبح الخلايا السرطانية [Antonarakis N Engl J Med 2011].

وأجريت في الآونة الأخيرة دراسات عديدة عن العلاج الهرموني باستخدام أسيئات أبيراتيرون، وهو الجيل التالي من مضادات الأندروجين؛ لتحسين البقاء على قيد الحياة (OS)، والبقاء الخالية من التطور الورمي (PFS) لدى المرضى الذين لديهم سرطان بروستات نقائلي، وحساساً هرمونياً (Metastatic hormone-sensitive prostate)

من المرضى وُدُرسَ 131 مريض متوسط أعمارهم 70.6، وأجريت متابعتهم ستة أشهر مع تقييم الاستجابة كل شهرين بالاعتماد على الأعراض السريرية، والنتائج المخبرية، والحالة العامة للمريض.

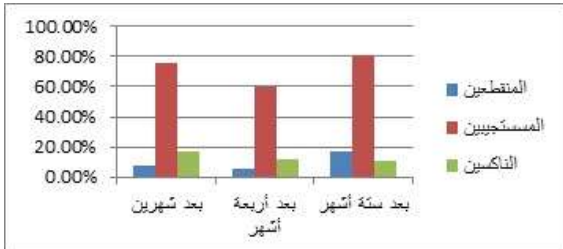


الشكل (2)

النتائج:

كانت نسبة الاستجابة على المعالجة بعد شهرين (91 مريضاً)، و75.57% والنسبة المئوية للمستجيبين بعد أربعة أشهر (71 مريضاً) 60.31%، والنسبة المئوية للمستجيبين بعد ستة أشهر (53 مريضاً) 81.33%. وذلك بعد حذف المرضى المنقطعين عن المتابعة من العينة الإجمالية. والنسبة المئوية للمرضى الذين تلقوا معالجة كيميائية مسبقة كخط واحد فقط 45.04% والنسب المئوية للمرضى الذين تلقوا أكثر من خط كمعالجة كيميائية سابقة 12.98% مع العلم أن جميع مرضانا تلقوا معالجة هرمونية سابقة كخط أول.

وفي المخطط الآتي توضح النسب المئوية للمرضى الذين تلقوا المعالجة، ونسب الاستجابة كل شهرين، و ذلك لمدة ستة أشهر.



الشكل (3): النسب المئوية للمرضى الذين تلقوا المعالجة، ونسب الاستجابة كل شهرين، وذلك لمدة ستة أشهر.

تركيز في البلازما من أبيتيراتيون في فترة زمنية متوسطة تبلغ ساعتين في حالة الصيام [European Medicines Agency, 2017]

وغالباً ما يتميز التطور الطبيعي لسرطان البروستات النقائلي بمرحلة استجابة أولية ل abiraterone، ويليه نكس للمرض على المدى الطويل للوصول للتعبيد على المعالجة بالأبيتيراتيون. ومع ذلك فإن بعض مرضى سرطان البروستات المقاومين على الإخصاء (castration resistant prostate cancer) CRPC يظهر مقاومة تظهر عند بدء المعالجة إذ لا يرتبط بدء العلاج بال AA بانخفاض PSA أو تحسن سريري أو شعاعي. ولوحظت هذه الظاهرة لدى أقل من 10% من المرضى الذين لديهم mCRPC، والذين لم يتلقوا معالجة كيميائية سابقة. [Ryan CJ, study. The Lancet Oncology. 2015] وأقل من 40% من المرضى الذين يعانون من mCRPC بعد العلاج الكيماوي [de Bono JS, n engl j med. 2011].

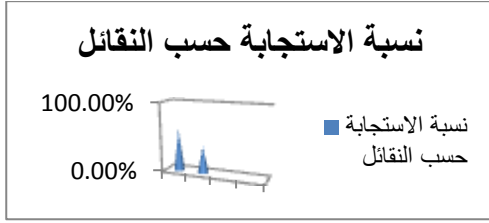
و لانتزاع آليات المقاومة لمثبط CYP17A1 غير مفهومة تتلخص بسلسلة طفرات تصيب المستقبل الأندروجيني أو أحد سبل تنشيط الأندروجي [Buttiglierio C, Cancer Treatment Reviews. 2015].

وقد تؤدي إلى التنشيط الدائم ل AR، وهو المفسر في آلية عدم فعالية الأبيتيراتيون [Han D, Oncotarget [Internet]. 2017].

وأظهرت دراسة سريرية إجراء RT PCR للكشف عن mRNA، ولتكشف مقاومة أبيتيراتيون وإنزالاتاميد [Cattrini C, Cancer Patients. Cancers. 2019].

مواد البحث وطرقه:

مرضى سرطان البروستات النقائلي الذين تلقوا معالجة سابقة هرمونية فقط أو هرمونية مع كيميائية المراجعون في مستشفى البيروني الجامعي، وذلك بعد أخذ الموافقة المستنيرة



الشكل (5): نسبة الاستجابة حسب النفاثل

الجدول (2): بالنسبة للتأثيرات الجانبية كانت متفاوتة.

التأثير الجانبي	النسبة (%)
التعب	62.3%
آلم مفاصل	18%
رجفان أذني	3%
هبات ساخنة	56%
ارتفاع توتر شرياني	12.3%
تبدل بعدادات التغوط	49.7%
الغثيان	14.8%

علاقة الاستجابة مع قيمة ال PSA

قُسمت قيم PSA إلى 3 مجموعات وفق تصنيف

AJCC (American Joint Committee on Cancer):

المجموعة الأولى: تتراوح قيم PSA من 0-20 نانوغرام/دل

المجموعة الثانية: تتراوح قيم PSA من 21-50 نانوغرام/دل

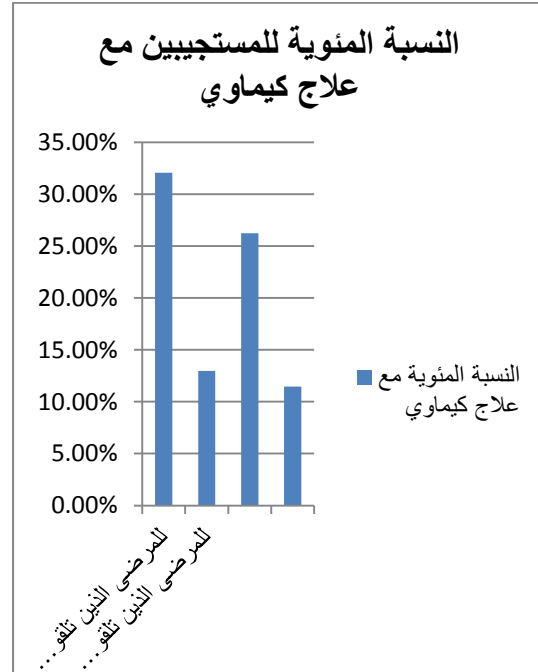
المجموعة الثالثة: قيم PSA أكبر من 50 نانوغرام/دل

وذلك بعد حذف المرضى المنقطعين أول شهرين.

الجدول (3): قيم PSA بعد حذف المرضى المنقطعين أول شهرين

عدد المرضى (%)	المجموعة
38 (30.4%)	المجموعة الأولى
25 (20%)	المجموعة الثانية
62 (49.6%)	المجموعة الثالثة
125 (100%)	المجموع

عدد المرضى الذين تلقوا معالجة كيميائية بخط واحد فقط (دوسي تاكسل) هي 42 مريضاً فقط من العينة الإجمالية، واستجاب منهم 16 مريضاً حققوا استجابة على المعالجة لمدة ستة أشهر، وعدد المرضى الذين تلقوا معالجة كيميائية بأكثر من خط (دوسي تاكسل، وميثوكسانترون، ونافلبين) هي 16 مريضاً فقط من العينة الإجمالية، واستجاب منهم 7 مرضى حققوا استجابة على المعالجة لمدة ستة أشهر و يوضح المخطط أدناه نسبة الاستجابة عند المرضى الذين تلقوا معالجة كيميائية:



الشكل (4): نسبة الاستجابة عند المرضى الذين تلقوا معالجة كيميائية.

ولوحظت نسبة استجابة عالية لدى المرضى الذين لديهم نفاثل عظمية فقط مقارنة مع المرضى الذين لديهم نفاثل غير عظمية أو نفاثل متعددة.

الجدول (1): نسبة استجابة المرضى.

عدد المرضى المستجيبين بعد ستة أشهر مع نفاثل عظمية	النسبة المئوية	37 مريضاً
60.65%		

المناقشة:

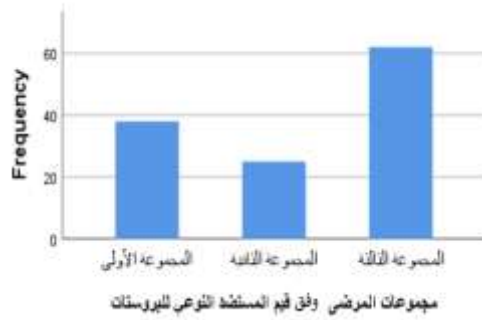
في دراستنا درست فعالية المعالجة بأبيراتيرون الاسبينات بجرعة 1000 ملغ يوميا مع 5 ملغ بريدلون كل 12 ساعة على معدة فارغة دون مشاركة مع أي علاجات أخرى منعا للتداخلات الدوائية ولوحظ استجابة علاجية فعالة للمرضى الذين تلقوا المعالجة خلال ستة أشهر من المتابعة، والتقييم السريري والمخبري والشعاعي.

وكانت الحالة العامة ونوعية الحياة أفضل لدى تطبيق المعالجة مقارنة مع الخطوط السابقة التي تلقاها المرضى. بالمقارنة مع الدراسات السابقة دراسة كوبربيرج ذكرت أن علاج CAB أدى إلى تحسين نسبة البقية بشكل أكبر مقارنة مع العلاجات الأخرى¹⁰، وفي دراسة يابانية بينت تفوق الأبيراتيرون الاسبينات على بيكالوتاميد عند المرضى عاليي الخطورة¹¹.

دراسة **COU-AA-301**: مجموعة مرضى المقاومين على المعالجة الهرمونية: جميع المرضى في العينة المدروسة تلقوا معالجة سابقة بالدوسيتاكسل، وتمت المقارنة بين ذراعين: الأول مرضى تلقوا أبيتريرون مع بريدنيزولون مع ADT، والذراع الثاني الدواء الوهمي مع بريدنيزولون مع ADT ولوحظت زيادة البقية الخالية من التطور الورمي 10.2 أشهر في ذراع الأبيتريرون مقارنة مع الذراع الآخر 6.6 أشهر

في دراسة **COU-AA-302**: مجموعة مرضى المقاومين على المعالجة الهرمونية:

ومجموعة المرضى هنا لم يتلقوا معالجة كيميائية سابقة، ولا يوجد نقائل حشوية، وقُسم المرضى إلى مجموعتين حسب عوامل الخطورة، وفي كلا المجموعتين وجدنا البقية الخالية من التطور الورمي في ذراع الأبيتريرون كان 16.5 شهراً مقارنة مع الذراع الآخر 8.2 أشهر.



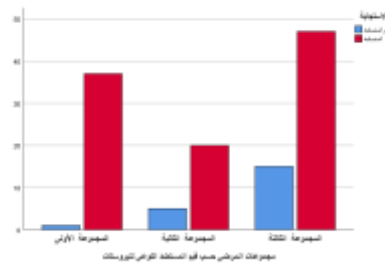
الشكل (6): مجموعات المرضى وفق قيم المستضد النوعي للبروستات.

و درست علاقة الاستجابة بمجموعات قيم المستضد النوعي للبروستات حيث تبين الآتي:

الجدول (4): علاقة الاستجابة بمجموعات قيم المستضد النوعي للبروستات

P.value	عدم استجابة	استجابة (عدد المرضى)	
0.018	1	37	المجموعة الأولى
	5	20	المجموعة الثانية
	15	47	المجموعة الثالثة
	21	104	المجموع

نلاحظ أنه كانت هناك علاقة مهمة إحصائياً بين الاستجابة، وقيم المستضد النوعي للبروستات PSA (P.value=0.018)



الشكل (7): العلاقة بين الاستجابة وقيم المستضد النوعي.

الاستنتاجات:

معالجة بالإيبلرون مناهض للستيروئيدات المعدنية المسببة للنقائليين للوزمة.

المقترحات والتوصيات:

1. يوصى تطبيق المعالجة بالأبيراتيرون للمرضى النقائليين حيث نوعية الحياة أفضل مع استجابة جيدة مع سهولة تناول الدواء وتحمل جيد.
2. ويفضل البدء المبكر ل AA، فهو يحسن البقاء الكلي، ويزيد البقيا الخالية من التطور الورمي.
3. ويفضل تكثيف العلاج الهرموني منذ تشخيص النقائل، حيث أصبح بلا شك معيار الرعاية في الأشهر القادمة وما بعدها.
4. المعالجة بالحرمان من الأندروجين وحده سيأخذ خطوة إلى الوراء؛ لذلك يوصى بأن يصبح خياراً فقط لدى المرضى غير المناسبين، وكبار السن الذين يعانون من نسبة بقيا قصيرة.
5. ويوصى بضبط عوامل الخطورة القلبية لدى المرضى المرشحين للمعالجة للحصول على فعالية علاجية أفضل.
6. ويوصى بضبط أرقام السكر لدى المرضى السكريين مع مراقبة حثيثة عند تطبيق المعالجة، و لاسيما أن الدواء يطبق بالمشاركة مع البريندينزولون.
7. وكانت دراستنا في مركز واحد؛ لذلك تم التوصل إلى نتائج متواضعة، ويوصى بتوسيع الدراسة لتشمل عدداً أكبر من المراكز.
8. إجراء المزيد من الدراسات حول مجموعة المرضى الناكسين على المعالجة، وتحديد آلية المقاومة وإمكانية تحديد الطفرة المسببة للمقاومة على المستقبل الأندروجيني أو في مواقع أخرى.

بالعودة إلى النتائج السابقة لوحظ وجود استجابة علاجية مهمة عند تطبيق المعالجة بأبيراتيرون الاسيتات كون آلية الدواء تعتمد على تثبيط أندروجين في جميع خلايا الجسم، ومنها الخلايا السرطانية التي تعتمد على الأندروجين في نموها ولم نلاحظ تفاوت مهم في الاستجابة العلاجية لدى المرضى الذين تلقوا معالجة كيميائية سابقة، ومعالجة هرمونية مقارنة مع المرضى الذين لم يتلقوا معالجة كيميائية.

ونوعية الحياة كانت أفضل لدى المرضى مع أدائية جيدة. وسيطر على أعراض الألدوستيرونية التالية لتثبيط الستيروئيدات السكرية بإضافة جرعة خفيفة من البريدلون، ولوحظ وجود نقص بوتاسيوم مخبرياً غير عرضي لدى معظم المرضى.

الجدول (5)

مرضى مقاومين على المعالجة الهرمونية	دراستنا	COU-AA-301	J-AA-302
عدد المرضى	131	797	542
الخط العلاجي	AA+P 10mg	AA+P 10mg	A+P 10mg
النقائل الحثوية	%39.62	%29	%+
معالجة كيميائية سابقة	%33.59	%1.1	%+
متابعة	12	2.2	49.2
استجابة وفق معايير recist	%45.28	%69	%62

من التأثيرات الجانبية الأخرى الملاحظة وذمة بالأطراف السفلية، واحتباس سوائل رئيسي التي عُولجت بتطبيق

References:

1. Ferlay J, Soerjomataram I, Dikshit R, et al. Cancer incidence and mortality worldwide: Sources, methods and major patterns in GLOBOCAN 2012 - Ferlay - 2015 - International Journal of Cancer - Wiley Online Library [Internet]. [cited 2019 Jul 6]. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/epdf/10.1002/ijc.29210>.
2. Boyle P, Ferlay J. Cancer incidence and mortality in Europe 2004. *Ann Oncol* 2005 Mar;16(3):481-8
3. Quinn M, Babb P. Patterns and trends in prostate cancer incidence, survival, prevalence and mortality. Part I: international comparisons. *BJU Int* 2002 Jul;90(2):162-73
4. Bostwick et al, 2004. Bostwick DG, Burke HB, Djakiew D, et al: Human prostate cancer risk factors. *Cancer* 2004; 101:2371-2490
5. A double-blind randomized crossover study of oral thalidomide versus placebo for androgen dependent prostate cancer AuFigg WD, Hussain MH, Gulley JL, Arlen PM, Aragon-Ching JB, Petrylak DP, Higano CS, Steinberg SM, Chatta GS, Parnes H, Wright 33, Sartor O, DahutwL J *Urol*. 2009;181(3):1104
6. Attard G, Richards J, de Bono JS. New strategies in metastatic prostate cancer: targeting the androgen receptor signaling pathway. *Clin Cancer Res* 2011; 17: 1649-57
7. Berthold DR, Pond GR, Soban F, de WitR, Eisenberger M et al. Docetaxel plus prednisone or mitoxantrone plus prednisone for advanced prostate cancer: updated survival in the TAX 327 study. *J Clin Oncol* 2008; 26: 242-5.
8. Kantoff PW, Higano CS, Shore ND, Berger ER, Small EJ et al. Sipuleucel-T immunotherapy for castration-resistant prostate cancer. *N Engl J Med* 2010; 363: 411-22
9. Antonarakis ES, Eisenberger MA. Expanding treatment options for metastatic prostate cancer. *N Engl J Med* 2011; 364: 2055-8
10. Fizazi, K. et al. Abiraterone plus prednisone in metastatic, castration-sensitive prostate cancer. *N. Engl. J. Med.* 377, 352-360. [https:// doi. org/ 10. 1056/ NEJMoa 1704 174](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1704174) (2017.)
11. Akaza, H. et al. Combined androgen blockade with bicalutamide for advanced prostate cancer: Long-term follow-up of a phase 3, double-blind, randomized study for survival. *Cancer* 115, 3437-3445. [https:// doi. org/ 10. 1002/ cncr. 24395](https://doi.org/10.1002/cncr.24395) (2009).
12. Kashiwabara, T. & Suda, S. Usefulness of combined androgen blockade therapy with gonadotropin-releasing hormone antagonist for bone metastatic prostate cancer with pretreatment prostate-specific antigen level ≥ 50 ng/mL. *BMC Cancer* 18, 619. [https:// doi. org/ 10. 1186/ s12885- 018- 4541-0](https://doi.org/10.1186/s12885-018-4541-0) (2018)
13. European Medicines Agency. Zytiga 250 mg tablets: summary of product characteristics. 2017. <http://www.ema.europa.eu/>. Accessed 14 Jul 2017
14. Ryan CJ, Smith MR, Fizazi K, et al. Abiraterone acetate plus prednisone versus placebo plus prednisone in chemotherapy-naïve men with metastatic castration-resistant prostate cancer (COUAA-302): final overall survival analysis of a randomised, double-blind, placebo-controlled phase 3 study. *The Lancet Oncology*. 2015;16:152-160. These four references present the main phase III studies showing abiraterone acetate efficacy and toxicity for metastatic prostate cancer
15. de Bono JS, North S, Saad F, et al. Abiraterone and Increased Survival in Metastatic Prostate Cancer. *n engl j med*. 2011;11.
16. Buttiglieri C, Tucci M, Bertaglia V, et al. Understanding and overcoming the mechanisms of primary and acquired resistance to abiraterone and enzalutamide in castration resistant prostate cancer. *Cancer Treatment Reviews*. 2015;41:884-892.
17. Han D, Gao S, Valencia K, et al. A novel nonsense mutation in androgen receptor confers resistance to CYP17 inhibitor treatment in prostate cancer. *Oncotarget* [Internet]. 2017 [cited 2020 Jan 31];8. Available from: <http://www.oncotarget.com/fulltext/14296>.
18. Catrini C, Rubagotti A, Zinoli L, et al. Role of Circulating Tumor Cells (CTC), Androgen Receptor Full Length (AR-FL) and Androgen Receptor Splice Variant 7 (AR-V7) in a Prospective Cohort of Castration-Resistant Metastatic Prostate Cancer Patients. *Cancers*. 2019;11:1365.

