الجمهوريّة العربيّة السّوريّة

جامعة دمشق

كلّيّة الطّبّ البشريّ

قسم الأورام

تأثير التّعدّد الشّكليّ لجين *CYP2D6* في السّمّيّة المحرّضة بمثبّطات Tyrosine Kinase لدى مرضى سرطان الرّئة غير صغير الخلايا

أطروحة مقدَّمة لنيل درجة الدّكتوراه في طبّ الأورام

إعداد

موسى العليّ

إشراف

أ. د. ماهر سيفو، أستاذ في كلّيّة الطّبّ البشريّ بجامعة دمشق

إشراف مشارك

أ. د. لمى يوسف، أستاذ في كلّيّة الصّيدلة بجامعة دمشق

2024–2023

قرار لجنة الحكم Approval Page

دُققت الأطروحة التي أنجزها طالب الدّكتوراه موسى محمّد العليّ بإشراف الأستاذ الدّكتور ماهر سيفو وإشراف مشارك من الأستاذة الدّكتورة لمى يوسف والمعنونة بـ:

"تأثير التّعدّد الشّكليّ لجين *CYP2D6* في السّمّيّة المحرّضة بمثبّطات Tyrosine Kinase لدى مرضى سرطان الرّئة غير صغير الخلايا"

وأُجيزت بعد المناقشة يوم الأربعاء الواقع في 26 حزيران 2024، من قبل السّادة أعضاء لجنة الحكم التّالية أسماؤهم:

الاسم	المرتبة العلمية	الصفة
الأستاذ الدّكتور ماهر سيفو	أستاذ	عضوًا مشرفًا
الأستاذ الدّكتور ميخائيل جرجس	أستاذ	عضوًا
الأستاذة الدّكتورة سهام سليمان	أستاذ	عضوًا
الأستاذ المساعد الدّكتور مجد الجمالي	أستاذ مساعد	عضوًا
المدرّس الدّكتور مضر بكور	مدرّس	عضوًا

تصريح Declaration

أنا الموقع أدناه، موسى العليّ، طالب دكتوراه في قسم الأورام في كلّية الطّبّ بجامعة دمشق، ومؤلّف هذه الأطروحة بعنوان "تأثير التّعدّد الشّكليّ لجين *CYP2D6* في السّمّيّة المحرّضة بمثبّطات Tyrosine Kinase لدى مرضى سرطان الرّئة غير صغير الخلايا"، بموجب هذا، أصرّح أنّ هذه الأطروحة هي عملي البحثيّ الأصليّ الذي قمت به وأعددته بإشراف الأستاذ الدّكتور ماهر سيفو، الأستاذ في كلية الطّبّ بجامعة دمشق وبإشراف مشارك من قبل الأستاذة الدّكتورة لمى يوسف الأستاذ في كلّية الصّيدلة بجامعة دمشق. لم يُقدَم هذا العمل أو يُنشَر من قبل، ولم يُشكِّل أساسًا لمنح أي درجة أكاديمية أو عنوان مشابه في هذه الجامعة أو أيّ جامعة أخرى. إنّ أيّ مواد مستعارة من مصادر أخرى (سواء كانت منشورة أو غير منشورة) أُعتمد عليها أو ضُمّنت في هذه الأطروحة قد أُستشهد بها وأُسندت بشكل صحيح وفقًا للاتفاقيات الأكاديميّة المناسبة. أعلن كذلك عدم وجود تضاربٍ محتمل في المصالح فيما يتعلق بالبحث أو جمع البيانات أو التّأليف أو العرض أو نشر هذه الأطروحة.

الاسم والتّوقيع: موسى العليّ التّاريخ:

Acknowledgements الشّكر

أودّ في البداية أنْ أشكر أستاذي **الأستاذ الدّكتور ماهر سيفو**. ابتدأ إشراف الأستاذ ماهر وفضله منذ أكثر من 14 سنة، منذ الإقامة وبعدها الإشراف على رسالة الماجستير ثمّ الإشراف على أطروحة الدّكتوراه بكل خطواتها وليس انتهاء بمناقشة الدّكتوراه. تعلّمتُ من الأستاذ ماهر الكثير في العلم والطّب والأخلاق والحياة. حرص الأستاذ ماهر دائمًا على تعليمي البحث العلميّ وتوفير الفرص للمشاركة بأيّ بحث أو نشاط علميّ وكلّ ما يطوّر من مساري العلميّ. رأيت خلال وجودي مع الأستاذ ماهر حب وتقدير كل من حوله له، وكانت بوصلته دائمًا مساعدة الطّلاب والمرضى. وتعلّمت منه أنّ أهمّ ما يجب بناؤه هو الثّقة، سواء بين الطّالب والأستاذ أو المريض والطّبيب أو بين الأشخاص في الحياة العادية. كان الأستاذ ماهر دائمًا ما يساعدني بأكثر وأسرع من توقعاتي. وسأبقى متأكدًا بأنّي سأجد الأستاذ ماهر جاهزًا لمساعدتي في أيّ وقت. كل الشّكر للأستاذ الدّكتور ماهر سيفو وفضله لا ينسى أبدًا.

وأودّ أنّ أشكر أستاذتي **الأستاذة الدّكتورة لمى يوسف** على عظيم مساعدتها لي. ابتدأ إشراف الأستاذة لمى وأعطتني الكثير من وقتها وجهدها منذ اليوم الأول، من العمل على مخطط البحث وكتابة النّشرات والعمل المخبريّ وعبر كلّ تفاصيل الأطروحة ولم تنتهِ مساعدتها لي حتى بعد الدفاع عن الأطروحة. حرصت الأستاذة لمى دائمًا على الالتزام بأعلى معايير الجودة في أيّ عمل وخصوصًا في العمل العلميّ وساعدتني الأستاذة لمى لتطوير مهاراتي من ناحية الكتابة الأكاديميّة. تعرّفتُ من خلال الأستاذة لمى على كلّيّة العلم والرّقي والجمال، الكلّيّة التوأم لكلّيّة الطّب وهي كلّيّة الصّيدلة بجامعة دمشق، وتعلّمتُ منها روح الفريق وتعرّفتُ على زميلات وزملاء شغوفين بالعلم ومتميّزين بأعلى درجات الكفاءة. تلقّيتُ من الأستاذة لمى كلّ الدّعم والتّشجيع والاهتمام. كل الشّكر لا يوافي حق الأستاذة الدّكتورة لمى يوسف.

وأقدّم جزيل الشّكر لأساتذتي في لجنة تحكيم الأطروحة على جهودهم ووقتهم وملاحظاتهم وتصويبهم للأطروحة. **الأستاذ الدّكتور ميخائيل جرجس**، الذي تحمّل مشقّة السّفر للحضور لتحكيم الاطروحة، كلّ الشّكر على سعة الصّدر ووافر العلم. **والأستاذة الدّكتورة سهام سليمان**، أستاذتي في قسم الأورام والتي تعلّمت منها الكثير

في فترة الاختصاص والدّكتوراه. **والأستاذ الدّكتور مجد الجماليّ**، الذي تعلّمت منه الكثير في العمل المخبريّ والأكاديميّ. **والأستاذ الدّكتور مضر بكور**، أستاذي في قسم الأورام والذي تعلّمت منه في فترة الاختصاص والدّكتوراه.

أودّ أيضًا أنْ أشكر أساتذتي في قسم الأورام، رئيسة القسم **الأستاذة الدّكتورة نسرين خازم والأستاذ الدّكتور آصف ديوب والأستاذ الدّكتور لوراند سليمان** على دعمهم وتشجيعهم واهتمامهم خلال فترة الاختصاص والدّكتوراه.

وأقدّم شكرًا كبيرًا وخاصّا لإدارة مستشفى البيرونيّ الجامعيّ، بيتنا الثّاني، الذي قدّم لنا كل ما نحتاجه في الأطروحة من الأدوية والاستقصاءات الشّعاعيّة والمخبريّة وعينة المرضى وغيرها الكثير. وأودّ أنْ أشكر أيضًا **الدّكتورة مها مناشي** المدير الطبي لمستشفى البيرونيّ الجامعيّ ورئيسة الرّابطة السّورية لأطباء الأورام، التي تلقيت منها كل الدعم والتشجيع منذ فترة الإقامة وخلال فترة الدّكتوراه. أودّ أنْ أشكر أيضًا وحدة أورام الصّدر في مستشفى البيرونيّ الجامعيّ رئيسًا وكادرًا طبيًّا وإداريًّا في العيادة والشّعبة على كل المساعدة في اللّجنة الدّوائية وجمع العينة ومتابعة المرضى وغيرها. وأشكر كوادر مستشفى البيرونيّ الجامعيّ التي ساعدت في إكمال هذا البحث، من مخبر وصيدلية وغيرهم. وأشكر قسم الأورام في مستشفى ابن النفيس الذي أُخذ منه جزء من عينة الدّراسة.

وأودّ أنْ أشكر الهيئة العامّة للتّقانة الحيويّة التي أجرينا فيها العمل المخبريّ الجينيّ وقدّمتْ لنا المواد والأجهزة وكل التّسهيلات للعمل بدون أيّ عوائق وفي أيّ وقت. وشكر إضافيّ **للأستاذ الدّكتور مجد الجمالي** مدير مخبر التّقانات الصّيدلانية والمناعيّة في الهيئة **والأستاذة الدّكتورة لمى يوسف** المشرفة في المخبر. وأيضًا شكرٌ كبيرٌ **للدّكتورة رهام أنطاكي والأنسة ولاء والدّكتورة نور** اللواتي ساعدنني بشكل كبير في تعلّم العمل المخبريّ وتأمين كلّ اللّوازم وبأسرع ما يمكن.

وأشكر زميلاتي في كلّيّة الصّيدلة، **الدّكتورة ورود اسماعيل الخليل والدّكتورة لانا الصّالحيّ والدّكتورة سارة الرّجال** اللواتي مهّدن لي الطّريق وساعدنني جوهريًّا في تعلّم العمل المخبريّ وقراءة الـ sequencing واستنتاج النّمط الجينيّ والظّاهريّ وفي مراجعة وكتابة النّشرات ولقيتُ منهن كلّ الدّعم. وأيضًا أشكر الدّكتورة **يارا الطّويل** لمساعدتي في تعلّم العمل المخبريّ في الهيئة العامّة للتّقانة الحيويّة.

الإهداء Dedication

أهدي هذا العمل إلى من كافح ودعم وصبر وشجّع حتى أصل إلى هذا المكان وفَرِح بنجاحي أكثر منّي، **أبي وأمي**، وإلى **إخوتي** على دعمهم وتشجيعهم وحنانهم دائمًا.

Publications المنشورات

Alali M, Ismail Al-Khalil W, Rijjal S, Al-Salhi L, Saifo M, Youssef LA. Frequencies of CYP2D6 genetic polymorphisms in Arab populations. *Hum Genomics*. 2022 Feb 5;16(1):6. https://doi.org/10.1186/s40246-022-00378-z

Alali, M, Youssef, LA, Saifo, MS. Frequencies of CYP2D6 genetic polymorphisms in Syrian patients with advanced non-small-cell lung cancer (NSCLC). *Damascus University Journal for Health Sciences***.** "*In press*"

Alali M, Saifo M. Optimizing the Treatment for Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer with Mutated Epidermal Growth Factor Receptor in Low-Income Countries: A Review. *J Immunother Precis Oncol*. 2023 Jun 12;6(3):140-149. https://doi.org/10.36401/JIPO-22-29

Saifo M, Alali M, Alhabeb H, Awak M, Nahhat F, Manachi M. Lung Cancer in Syria. *J Thorac Oncol*. 2024 Apr;19(4):534-540. https://doi.org/10.1016/j.jtho.2023.12.013

التّمويل Funding

تلقّى هذا العمل دعمًا ماليًّا من قبل جامعة دمشق بمنحة تمويلية ذات رقم 501100020595 ومنحة من صندوق دعم البحث العلمي لوزارة التّعليم العالي والبحث العلميّ وشركة أوبري حبّوش الدّوائيّة. لم يكنْ للممولين أيّ دور في تصميم الدّراسة أو جمع البيانات وتحليلها أو إعداد الأطروحة.

فهرس المحتويات Table of Contents

قرار لجنة الحكم Approval Page II

تصريح Declaration III

الشّكر Acknowledgements IV

الإهداء Dedication VI

المنشورات Publications VII

التّمويل Funding VIII

فهرس المحتويات Table of Contents 1

فهارس الوسائل الإيضاحيّة والإجرائيّة في البحث 5

قائمة الجداول 5

قائمة الأشكال والمخطّطات البيانيّة 7

قائمة الرّسوم التّوضيحيّة 8

المصطلحات والاختصارات 9

الملخّص Abstract 12

الجزء التّمهيديّ: الإطار العامّ 14

الجزء الأوّل: أدبيّات البحث 30

1- الفصل الأوّل: سرطان الرّئة Lung Cancer 31

1-1- وبائيات سرطان الرّئة Epidemiology 31

1-2- عوامل الاختطار Risk Factors 31

1-3- تشخيص سرطان الرّئة Diagnosis 33

1-4- التّشخيص النّسيجيّ لسرطان الرّئة 37

1-5- الأنماط النّسيجيّة لسرطان الرّئة 37

1-6- التّنميط الكيميائيّ النّسيجيّ المناعيّ IHC 40

1-7- العوامل الإنذاريّة Prognostic Factors 41

1-8- طفرات جين *EGFR* 43
1-9- تدبير سرطان الرّئة غير صغير الخلايا NSCLC إيجابي طفرة *EGFR* 46
2- الفصل الثّاني: جيفيتينيب Gefitinib (ZD1839) 52
2-1- تعريف 52
2-2- آلية التّأثير Mechanism of Action 53
2-3- الحرائك الدّوائيّة Pharmacokinetics 53
2-4- تأثيرات جيفيتينيب الضّائرة 55
2-5- تعديل الجرعة 57
2-6- التّداخلات الدّوائية 59
2-7- إحداث جيفيتينيب للتّسرطن والطّفرات 60
3- الفصل الثّالث: جين *CYP2D6* 61
3-1- لمحة تاريخيّة عن اكتشاف التّباينات بين الأفراد في فعّاليّة إنزيم CYP2D6 61
3-2- التّعدّد الشّكليّ لجين *CYP2D6* 61
3-3- التّأثير السّريريّ للتعدّد الشّكليّ لـ *CYP2D6* 62
3-4- ألائل *CYP2D6* ذات الأهمّيّة السّريريّة 66
3-5- طرق التّنميط الجينيّ لـ *CYP2D6* 73
3-6- كيفية تعيين النّمط الظّاهريّ لإنزيم CYP2D6 75
3-7- أهمّيّة اختبار التّركيب الجينيّ/النّشاط لـ CYP2D6 76
3-8- توصيات علم الوراثة الدّوائي ذات الصلة بـ *CYP2D6* 78
3-9- محدوديّة ومحاذير التّنميط الجينيّ لـ *CYP2D6* 79
4- الفصل الرابع: الدّراسات المرجعيّة 82
4-1- الدّراسات المحليّة والعربيّة والعالميّة عن تواتر التّعدّدات الشّكليّة لـ *CYP2D6* 82
4-2- الدّراسات التي تحرّت فعّاليّة جيفيتينيب في علاج سرطان الرّئة غير صغير الخلايا NSCLC. 84
4-3- الدّراسات التي تحرّت تأثير التّعدّد الشّكليّ لـ *CYP2D6* في النّتائج العلاجيّة وسمّيّة جيفيتينيب. 88

الجزء الثّاني: الدّراسة العمليّة 90
5- الفصل الخامس: منهج البحث وإجراءاته Materials and Methods 91
5-1- مبرّرات البحث 91
5-2- أهمّيّة البحث 91
5-3- أهداف البحث 91
5-4- تصميم البحث وطرائقه 92
5-5- التّحليلات الإحصائيّة Statistical Analysis 102
5-6- تعاريف عمليّة 103
5-7- الاعتبارات الأخلاقيّة 104
6- الفصل السّادس: النّتائج Results 105
6-1- الصّفات العامّة لجمهرة الدّراسة 105
6-2- خصائص الورم لدى جمهرة الدّراسة 106
6-3- نتائج التّنميط الجينيّ 106
6-4- نسبة حدوث السّمّيّة والتّأثيرات الضّائرة المحرَّضة بجيفيتينيب والاستجابة على جيفيتينيب 116
6-5- تأثير النّمط الظّاهريّ والتّعدّد الشّكليّ لـ *CYP2D6* على السّمّيّة المحرَّضة بجيفيتينيب 116
6-6- البقيا الخالية من التّطوّر الورميّ PFS والبقيا الكلّيّة OS في جمهرة الدّراسة 116
6-7- تأثير التّعدّد الشّكليّ لـ *CYP2D6* على البقيا الخالية من التّطوّر الورميّ PFS 119
6-8- تأثير العوامل السّريريّة على البقيا الخالية من التّطوّر الورميّ PFS 119
6-9- تأثير التّعدّد الشّكليّ لـ *CYP2D6* في البقيا الكلّيّة OS 124
6-10- تأثير العوامل السّريريّة على البقيا الكلّيّة OS 124
6-11- تأثير تزامن استخدام مثبِّطات CYP2D6 وCYP3A4 ومحرِّضات CYP3A4 وركائزهما على النّتائج العلاجية لدواء جيفيتينيب 128
7- الفصل السّابع: المناقشة Discussion 132
7-1- مناقشة النّتائج 132

7-2- تأطير الإضافة العلميّة وتقييمها 144
7-3- مقارنة بين نتائج دراستنا ونتائج الدّراسات المحليّة والعالميّة 145
7-4- محدّدات الدّراسة Limitations 152
الخاتمة Conclusion 153
المصادر Sources 155
المراجع References 156
الملاحق Appendices 175
الملخّص باللّغة الإنكليزيّة English Abstract 183

فهارس الوسائل الإيضاحيّة والإجرائيّة في البحث

قائمة الجداول

جدول 1. أشيع التّأثيرات الضّائرة المشاهدة لدى مرضى سرطان الرّئة غير صغير الخلايا المعالجين بجيفيتينيب 56

جدول 2. أهمّ محرّضات ومثبّطات إنزيمات CYP3A4,5 وCYP2D6 60

جدول 3. الإجماع النّهائي لترجمة النّمط الظّاهريّ للنّمط الجينيّ لـ *CYP2D6* حسب مرشدات CPIC وDPWG 77

جدول 4. مقارنة تواتر ألائل *CYP2D6* في مجموعات إثنيّة مختلفة 83

جدول 5. دراسات تقارن جيفيتينيب مع العلاج الكيميائيّ ومثبّطات التّيروزين كيناز الأخرى 86

جدول 6. دراسات تحرّت تأثير التّعدّد الشّكليّ لـ *CYP2D6* في النّتائج العلاجيّة لجيفيتينيب 89

جدول 7. تسلسل المشرعات التّقدميّة والعكسيّة وشروط تفاعلات PCR ومكونات التّفاعلات وأطوال منتجات التّفاعلات لدى جمهرة الدّراسة 96

جدول 8. التّعدّدات الشّكليّة مفردة النّكليوتيد المتحرّاة في منتجات PCR بطول 355 زوج أساس 97

جدول 9. التّعدّدات الشّكليّة مفردة النّكليوتيد المتحرّاة في منتجات PCR بطول 271 زوج أساس 98

جدول 10. التّعدّدات الشّكليّة مفردة النّكليوتيد المتحرّاة في منتجات PCR بطول 340 زوج أساس 99

جدول 11. الصّفات العامّة والدّيموغرافية لجمهرة الدّراسة 105

جدول 12. خصائص الورم لدى جمهرة الدّراسة 107

جدول 13. تواتر التّعدّدات الشّكليّة المكتشفة وتواتر الأنماط الجينيّة الثّلاثة (النّمط الشّائع ومتخالف الزّيجوت ومتماثل الزّيجوت) 110

جدول 14. تواتر ألائل *CYP2D6* المكتشفة في جمهرة الدّراسة 112

جدول 15. الأنماط الجينيّة المكتشفة وتواتر كل منها في جمهرة الدّراسة 113

جدول 16. تواتر الأنماط الظّاهريّة المستنتجة من النّمط الجينيّ لإنزيم CYP2D6 في جمهرة الدّراسة 113

جدول 17. تواتر SNPs المكتشفة والنّمط الجينيّ لـ *CYP2D6* ونتائج توازن هاردي–واينبرغ (HWE) ..114

جدول 18. توزّع التّعدّدات الشّكليّة والنّمط الظّاهريّ المكتشفة حسب المناطق الجَغرافيّة السّورية لدى المرضى ممّن تلقّوا جيفيتينيب 115

جدول 19. السّمّيّات المحرَّضة بجيفيتينيب في جمهرة الدّراسة 117

جدول 20. تأثير النّمط الظّاهريّ والتّعدّد الشّكليّ لجين *CYP2D6* في السّمّيّة المحرّضة والاستجابة على جيفيتينيب 118

جدول 21. التّحليل وحيد المتغيّر ومتعدّد المتغيّرات للتّعدّد الشّكليّ لـ *CYP2D6* والعوامل السّريريّة المؤثِّرة في البقيا الخالية من التّطور الورميّ بعد تلقي جيفيتينيب 123
جدول 22. التّحليل وحيد المتغيّر ومتعدّد المتغيّرات للتّعدّد الشّكليّ لـ *CYP2D6* والعوامل السّريريّة المؤثِّرة في البقيا الكلّيّة بعد تلقّي جيفيتينيب 128
جدول 23. علاقة مثبِّطات CYP2D6 وCYP3A4 ومحرِّضات CYP3A4 وركائزهما بالنّتائج العلاجيّة لدواء جيفيتينيب 129
جدول 24. مقارنة بين دراستنا ودراسات أخرى تحرّت التّأثيرات الضّائرة لجيفيتينيب لدى مرضى NSCLC.136
جدول 25. مقارنة تواتر الألائل النّجميّة لجين *CYP2D6* في دول الشّرق الأوسط والعالم 147
جدول 26. الدّراسات التي تحرّت علاقة التّعدّد الشّكليّ لـ *CYP2D6* مع سمّيّة أو فعّاليّة جيفيتينيب.....149

قائمة الأشكال والمخطّطات البيانيّة

الشّكل 1. أشيع طفرات *EGFR* في سرطان الرّئة غير صغير الخلايا 18
الشّكل 2. أهمّ إنزيمات السّيتوكروم Cytochrome P450 ونسبة الأدوية التي تُستقلَب بتواسطها 19
الشّكل 3. تصوير ثنائيّ البعد للصّيغة الكيميائيّة لجيفيتينيب 52
الشّكل 4. تعنقد جينات *CYP2D* وأهمّ التّنويعات الجينيّة في *CYP2D6* 63
الشّكل 5. أهمّ ألائل *CYP2D6* وتوليفة التّعدّدات الشّكليّة المؤلِّفة لهذه الألائل 67
الشّكل 6. عمليّة ترجمة النّمط الجينيّ لـ *CYP2D6* إلى نمط ظاهريّ 76
الشّكل 7. مخطّطات كابلان ماير توضِّح البقيا الخالية من التّطوّر الورميّ بعد إعطاء جيفيتينيب مقارنة بالعلاج الكيميائيّ حسب دراسة IPASS 85
الشّكل 8. الرحلان الكهربائيّ لمنتجات تضخيم PCR لشدف من *CYP2D6* ضمن هلامة أغاروز (1.5%) 109
الشّكل 9 . مخطّط استشرابيّ لسَلْسَلَة منتج PCR بطول 355 أساس آزوتيّ من *CYP2D6* يظهر وجود ثلاثة تعدّدات شكليّة وحيدة النّكليوتيد 110
الشّكل 10. مخطّط استشرابيّ لسَلْسَلَة منتج PCR بطول 340 أساس آزوتيّ من *CYP2D6* يظهر وجود أربعة تعدّدات شكليّة وحيدة النّكليوتيد 111
الشّكل 11. مخطّط استشرابيّ لسَلْسَلَة منتج PCR بطول 271 أساس آزوتيّ من *CYP2D6* يظهر وجود تعدّد شكليّ وحيد النّكليوتيد. 111
الشّكل 12. منحنيات كابلان ماير لقياس البقيا الخالية من التّطور الورميّ والبقيا الكليّة لدى مرضى الدّراسة الذين تلقّوا جيفيتينيب 116
الشّكل 13. منحنيات كابلان ماير للبقيا الخالية من التّطور الورميّ وفقًا للأنماط الظّاهريّة والتّعدّد الشّكليّ لـ *CYP2D6* لدى مرضى الدّراسة الذين تلقّوا جيفيتينيب 120
الشّكل 14. منحنيات كابلان ماير للبقيا الخالية من التّطور الورميّ وفقًا لعوامل سريريّة (معتدّ بها إحصائيًا) في مرضى الدّراسة الذين تلقّوا جيفيتينيب 121
الشّكل 15. منحنيات كابلان ماير للبقيا الخالية من التّطور الورميّ وفقًا لعوامل سريريّة (غير معتدّ بها إحصائيًا) في مرضى الدّراسة الذين تلقّوا جيفيتينيب 122
الشّكل 16. منحنيات كابلان ماير للبقيا الكلّيّة وفقًا للأنماط الظّاهريّة والتّعدّد الشّكليّ لـ *CYP2D6* في مرضى الدّراسة الذين تلقّوا جيفيتينيب. 125

الشّكل 17. منحنيات كابلان ماير للبقيا الكلّيّة وفقًا لعوامل سريريّة (معتدّ بها إحصائيًا) في مرضى الدّراسة الذين تلقّوا جيفيتينيب 126
الشّكل 18. منحنيات كابلان ماير للبقيا الكليّة وفقًا لعوامل سريريّة (غير معتدّ بها إحصائيًا) في مرضى الدّراسة الذين تلقّوا جيفيتينيب 127
الشكل 19. منحنيات كابلان ماير للبقيا الخالية من التّطوّر الورميّ وفقًا لتزامن تناول جيفيتينيب مع مثبِّطات CYP2D6 أو CYP3A4 أو محرِّضات CYP3A4 أو ركائزهما 130
الشكل 20. منحنيات كابلان ماير للبقيا الكليّة وفقًا لتزامن تناول جيفيتينيب مع مثبِّطات CYP2D6 أو CYP3A4 أو محرِّضات CYP3A4 أو ركائزهما 130

قائمة الرّسوم التّوضيحيّة

رسم توضيحيّ 1. تأثير طفرات الأعراس على حرائك جيفيتينيب وخصائصه الفارماكوديناميكية 55
رسم توضيحيّ 2. تعنقد جينات *CYP2D* ومخططات استشرابية لشدف من *CYP2D6* وطريقة تعيين الألائل الأكثر أهمّيّة من النّاحيّة السّريريّة لـ *CYP2D6* بناءً على التّعدّدات الشّكليّة المكتشفة 74

المصطلحات والاختصارات		
المصطلح باللّغة العربيّة	المصطلح باللّغة الإنكليزيّة	الاختصار
الهرمون الموجِّه للغدّة الكظريّة	Adrenocorticotropic Hormone	ACTH
السّرطانة الغدّيّة	Adenocarcinoma	ADK
اللّجنة الأمريكيّة المشتركة للسّرطان	American Joint Committee on Cancer	AJCC
رابطة علم الإمراض الجزيئيّ	Association for Molecular Pathology	AMP
حرز الفعّاليّة	Activity Score	AS
المساحة تحت المنحنى	Area Under Curve	AUC
سرطان القصيبات السّنخيّ	Bronchoalveolar Carcinoma	BAC
فاصلة الموثوقيّة	Confidence Interval	CI
تغيّرات عدد النّسخ	Copy Number Variations	CNVs
التّحالف التّنفيذي لعلم الجينات الدّوائيّ السّريريّ	Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium	CPIC
استجابة كاملة	Complete Response	CR
المسح المقطعيّ المحوسب	Computed Tomography Scan	CT
معايير المصطلحات الشّائعة للتّأثيرات الضّائرة	Common Terminology Criteria for Adverse Events	CTCAE
صورة الصّدر البسيطة	Chest X-Ray	CXR
سيتوكروم P450 عائلة 2 تحت عائلة د النّظير 6	Cytochrome P450 Family 2 Subfamily D Member 6	CYP2D6
سيتوكروم P450 عائلة 3 تحت عائلة أ النّظير 4	Cytochrome P450 Family 3 Subfamily A Member 4	CYP3A4
معدّل السّيطرة على المرض	Disease Control Rate	DCR
البقيا الخالية من المرض	Disease Free Survival	DFS
مجموعة عمل علم الوراثة الدّوائية الهولنديّة	Dutch Pharmacogenomics Working Group	DPWG
المجموعة الشّرقيّة التّعاونيّة للأورام	Eastern Cooperative Oncology Group	ECOG
ثنائي أمين الإيثيلين رباعي حمض الأسيتيك	Ethylenediaminetetraacetic acid	EDTA
عامل النّمو البشرويّ	Epidermal Growth Factor	EGF

EGFR	Epidermal Growth Factor Receptor	مستقبل عامل النّمو البشرويّ
EM	Extensive Metabolizers	مستلِقبون شديدون
FDA	Food and Drug Administration	إدارة الغذاء والدّواء الأمريكيّة
HR	Hazard Ratio	معدّل الاختطار
HWE	Hardy-Weinberg Equation	معادلة هاردي وينبرغ
IHC	Immunohistochemistry Phenotype	التّنميط الكيميائيّ النّسيجيّ المناعيّ
ILD	Interstitial Lung Disease	الدّاء الرّئويّ الخلاليّ
IMs	Intermediate Metabolizers	متوسطو الفعّاليّة الاستقلابيّة
INR	International Normalized Ratio	النّسبة المطبّعة الدّولية
MAPKs	Pathway Mitogen-Activated Protein Kinases	سبيل كينازات البروتينات المفعَّلة بالعامل المحدث للتفتّل
NCCN	National Comprehensive Cancer Network	الشّبكة الوطنيّة الشّاملة للسّرطان
NGS	Next-Generation Sequencing	سَلْسَلَة الجيل التّالي
NMs	Normal Metabolizers	طبيعيّو الفعّاليّة الاستقلابيّة
NSCLC	Non-Small Cell Lung Cancer	سرطان الرّئة غير صغير الخلايا
OR	Odds Ratio	معدّل الأرجحيّة
ORR	Objective Response Rate	معدّل الاستجابة الموضوعيّة
OS	Overall Survival	البقيا الكلّيّة
PBPK	Physiologically Based Pharmacokinetics Modeling	نمذجة حركيّة الدّواء الفيزيولوجيّة
PCR	Polymerase Chain Reaction	تفاعل البوليميراز التّسلسليّ
PCR-RFLP	Polymerase Chain Reaction-Restriction Fragment Length Polymorphism	تعدّد الأشكال لطول الشّدفة المقيّد لمنتجات تفاعل البوليميراز التّسلسليّ
PD	Progression Disease	تطوّر ورميّ
PET	Positron Emission Tomography Scan	المسح المقطعيّ بالإشعاع البوزيترونيّ
PFS	Progression-Free Survival	البقيا الخالية من التّطوّر الورميّ
PGx	Pharmacogenetics Testing	اختبار الوراثيّات الدّوائيّة
PharmVar	Pharmacogene Variation Consortium	تحالف التّباينات الجينيّة الدّوائيّة
PMs	Poor Metabolizers	ضعيفو الفعّاليّة الاستقلابيّة
PR	Partial Response	استجابة جزئيّة

PTH-RP	Ectopic Production of Parathyroid Hormone-Related Peptide	الإنتاج المنتبذ للببتيد المرتبط بهرمون جارات الدّرق
RCT	Randomized Controlled Trial	التّجربة السّريريّة المعشاة
RT	Real Time	في الوقت الحقيقيّ
SCC	Squamous Cell Carcinoma	سرطانة شائكة الخلايا
SCLC	Small Cell Lung Cancer	سرطان الرّئة صغير الخلايا
SD	Stable Disease	مرض مستقر
SIADH	Syndrome of Inappropriate Anti-Diuretic Hormone	متلازمة الإفراز غير الملائم للهرمون المضاد للإدرار
SNP	Single Nucleotide Polymorphism	التّعدّد الشّكليّ وحيد النّكليوتيد
SNVs	Single Nucleotide Variants	التغيّرات وحيدة النّكليوتيد
SSRIs	Selective Serotonin Reuptake Inhibitors	مثبّطات إعادة قبط السّيروتونين الانتقائيّة
TKIs	Tyrosine Kinase Inhibitors	مثبّطات التّيروزين كيناز
TMB	Tumor Mutational Burden	حمل الطّفرات الورميّ
TTF-1	Thyroid Transcription Factor-1	عامل الانتساخ الدّرقيّ−1
UAE	United Arab Emirates	الإمارات العربيّة المتّحدة
UMs	Ultrarapid Metabolizers	فائقو الفعّاليّة الاستقلابيّة
WT	Wild Type	النّمط الشّائع

الملخّص Abstract

خلفيّة وهدف الدّراسة: يُعدّ جيفيتينيب خطًّا علاجيًّا أوّل لسرطان الرّئة غير صغير الخلايا Non-Small Cell Lung Cancer (NSCLC) مع طفرة في جين *EGFR*. لجيفيتينيب سمّيّات متعدّدة تختلف شدّتها بين الأفراد والمجموعات السّكانيّة. يُستقلَب جيفيتينيب بتواسط عدّة إنزيمات ومن أهمّها CYP2D6 وقد تكون التّغيّرات في الجين المرمّزة لإنزيم CYP2D6 مسؤولة عن هذا الاختلاف في السّمّيّة والفعّاليّة بين الأفراد. هدفت هذه الدّراسة لاستعراف تواتر الألائل الأكثر أهمّيّة من النّاحيّة السّريريّة في جين *CYP2D6* وتحرّي تأثير التّعدّد الشّكليّ لجين *CYP2D6* في الفعّاليّة والسّمّيّة المحرّضة بجيفيتينيب، إضافة لتحرّي تأثير أهمّ العوامل غير الجينيّة في فعّاليّة جيفيتينيب وذلك في جمهرةٍ من مرضى سوريين مشخّصين بـ NSCLC. **مرضى وطرائق الدّراسة:** صُمّمت هذه الدّراسة لتكون حشديّة تقدميّة ضمّنت مرضى NSCLC متقدّم. أُستعرِف النّمط الظّاهريّ لجين *CYP2D6* عبر إجراء التّنميط الجينيّ باستخدام التّسلسل القياسيّ المستهدِف لمنتجات تفاعل البلمرة المتسلسل والتي تكتنف مواضع لثلاثة تعدّدات شكليّة مفردة النّكليوتيد في جين *CYP2D6* وهي: 100C>T و1847G>A و2989G>A. قُيّم معدّل الأرجحيّة Odds Ratio (OR) لسمّيّات جيفيتينيب والاستجابة المتعلّقة بحالة التّعدّد الشّكليّ أو بفعّاليّة الإنزيم. قُيّم الارتباط بين الأنماط الجينيّة والعوامل السّريريّة مع البقيا لجيفيتينيب باستخدام منحنيات كابلان ماير واختبار لوغ رانك وحُسب معدّل الاختطار Hazard Ratio (HR) باستخدام نموذج انحدار كوكس Cox proportional hazards regression. **نتائج الدّراسة:** ضمّت الدّراسة 100 مريض NSCLC، بلغ متوسط أعمارهم 59.17 ± 11.70 عامًا، وبنسبة 64% من الذّكور. كانت ألائل *CYP2D6* طبيعيّة الوظيفة 1* و2* و35* الأعلى تواترًا (63%) وبنسب 39.5% و23% و0.5%، على التّرتيب؛ وبلغت تواترات الألائل منخفضة الوظيفة 10* و41* نسبة 10% و9.5%، على التّرتيب؛ في حين كانت الألائل فاقدة الوظيفة 4* و7* و65* و69* بتواترات 11.5% و0.5% و0.5% و5%، على التّرتيب. توزّع مرضى جمهرة الدّراسة حسب الأنماط الظّاهريّة بين غالبيّةٍ من طبيعيّ الفعّاليّة الاستقلابيّة (64%)، تلاهم الأفراد متوسطو الفعّاليّة الاستقلابيّة (29%) مع أقليّة لم تتجاوز 7% من ضعيفي الفعّاليّة الاستقلابيّة. تلقّى 70 مريضًا جيفيتينيب؛ بيّنت نتائجنا عدم وجود ارتباطٍ معتدٍّ به إحصائيًّا بين أيّ من الأنماط الجينيّة والظّاهريّة المدروسة مع السّمّيّات المحرّضة أو الاستجابة أو البقيا لجيفيتينيب. ارتبط الجنس الأنثويّ ببقيا خالية من التّطوّر الورميّ Progression-Free Survival (PFS) أطول بضعفين مقارنة بالجنس الذّكوري (adjusted HR=2.055, 95% CI 1.12-3.75, *P*=0.019) وكذلك أبدى ذوو الحالة الأدائيّة الجيّدة لدى بدء المعالجة بقيا PFS أطول لدى مقارنتهم بذوي الحالة الأدائيّة السّيئة (adjusted HR=2.293, 95% CI 1.24-4.21, *P*=0.008). على نحو مشابه، كانت البقيا الكلّيّة Overall Survival (OS) أطول لدى الإناث مقارنة بالذكور (adjusted HR=2.97, 95% CI 1.60-5.50, *P*<0.001) وأطول لدى ذوي الحالة الأدائيّة الجيّدة مقارنة بذوي الحالة الأدائيّة السّيئة (adjusted HR=4.184, 95% CI 2.18-8.02, *P*<0.001). **الاستنتاج:** تُظهر دراستنا أنّ أكثر من ثلث جمهرة الدّراسة لديهم نقص في فعّاليّة إنزيم CYP2D6، وانتفاء العلاقة بين التّعدّد الشّكليّ لجين *CYP2D6* والسّمّيّات المحرَّضة بجيفيتينيب أو

الفعّاليّة السّريريّة لدى مرضى NSCLC. يُشكِّل الجنس الأنثويّ والحالة الأدائيّة الجيّدة للمريض عاملَين إنذاريَّين مستقلَين لتوقع PFS وOS أطول.

الكلمات المفتاحية: CYP2D6، جيفيتينيب، سرطان الرّئة غير صغير الخلايا، التّنميط الجينيّ، الوراثيّات الدّوائيّة، الإنذار، التّعدّد الشّكليّ وحيد النّكليوتيد، السّمّيّة، البقيا، سورية

الجزء التّمهيديّ: الإطار العامّ

المقدمة Overview

تُعطى أغلب الأدوية حتى الآن بالجرعة ذاتها لأغلب المرضى البالغين مع مراعاة العمر والوزن وحالة الكُليتين والكبد، غير أنّ الاستجابة للدّواء وظهور التّأثيرات الضّائرة تتباين بين الأفراد بصورة لا يمكن التّنبؤ بها اعتمادًا على المعطيات السّريرية، الأمر الذي يُشكِّل سببًا هامًّا للاستشفاء والمواتة، حيث تُشكِّل التّأثيرات الضّائرة للأدوية 7% من أسباب القبول في المستشفيات وهي السّبب السّادس لوفيات المرضى المقبولين بالمستشفى.(1)

شرّع إنجاز مشروع الجينوم البشريّ Human Genome Project الباب لدراسة تأثير العوامل الجينيّة في الصّحّة والمرض، وتلاه مشاريع ودراسات جينية أضاءت على الاختلافات بين الأفراد والأعراق والإثنيّات. لكن لا تزال المعلومات حول تأثير الاختلافات الجينيّة الموروثة في الاستجابة للأدوية ووظيفة نواقل الأدوية والأنماط الظّاهريّة للإنزيمات الاستقلابيّة شحيحة. يُعرَّف علم الوراثة الدّوائي pharmacogenetics بأنه دراسة تأثير الجينات في استجابة الفرد للأدوية، وهو علم حديث العهد يزاوج بين علم الأدوية pharmacology وعلم الوراثة genetics، ويشهد قفزات سريعة تواكب تطوّر تقنيات البيولوجيا الجزيئيّة. ومن المأمول أنّ يسهم في شخصنة العلاج ليتناسب مع الأفراد أو المجموعات السّكانيّة المختلفة في مختلف الأمراض الأمر الذي يُؤمل أن يرفع من نسبة المرضى المستجيبين للعلاج وتقليل نسبة التّأثيرات الضّائرة.(2)

يُعدّ التّعدّد الشّكليّ وحيد النّكليوتيد Single Nucleotide Polymorphism (SNPs) أشيع التغيّرات الجينيّة المُكتشَفة لدى الإنسان وهو يتواجد بشكل طبيعيّ بالحمض النّووي منقوص الرّيبوز (الدّنا) Deoxyribonucleic Acid (DNA) بمعدّل تغيّر واحد في كل 1000 نكليوتيد، وهذا يعني احتمال وجود أكثر من 3 مليون SNPs لدى كلّ إنسان. توجد غالبية الـ SNPs في مناطق غير مرمّزة ومعظمها لا يؤدّي إلى تغيّر في البروتينات النّاتجة أو النّمط الظّاهريّ وليس له تأثير في الصّحّة، لكن يسهم بعضها الآخر في نشوء الأمراض. تُستخدم بعض الـ SNPs كواصمات ورميّة تساعد في تحديد الجينات المتعلّقة بالأمراض وبعضها يستخدم للتنبؤ بالاستجابة للأدوية أو الحساسيّة للعوامل البيئيّة والسّموم.(2)

يُعَدُّ سرطان الرّئة ثاني أشيع خباثة عالميًّا، حيث شهد عام 2020 تسجيلًا لأكثر من مليوني حالة جديدة بنسبة وقوع 11.4%، وكان مسؤولًا عن أعلى نسبة مواتة mortality في العالم، بعدد وفيّاتٍ تجاوز المليون و800 ألف حالة وفاة وبنسبة 18% من مجمل حالات المواتة بسبب السّرطان.(3) كما يُشكِّل سرطان الرّئة ثاني أشيع سرطان في سورية.(4,5)

يُصنَّف سرطان الرّئة نسيجيًّا إلى نمطين رئيسيين هما: سرطان الرّئة غير صغير الخلايا Non-Small Cell Lung Cancer (NSCLC) ويُشكِّل قرابة 80% (ويضمّ بشكل أساسيّ السّرطانة الغدّيّة Adenocarcinoma (ADK) والسّرطانة شائكة الخلايا Squamous Cell Carcinoma (SCC) وسرطان الرّئة كبير الخلايا large cell) وسرطان الرّئة صغير الخلايا Small Cell Lung Cancer (SCLC) ويُشكِّل قرابة 15% من مجمل سرطانات الرّئة.(6)

تصل نسبة البقيا لخمس سنوات في NSCLC إلى حوالي 18%،(6) ويعدّ سرطان الرّئة النّقيليّ غير شافٍ، مع متوسط بقيا (دون معالجة) لا يتجاوز إثني عشر شهرًا.(7) وتشهد هذه النّسبة ازديادًا مطّردًا، ويعود الفضل في ذلك لبرامج الكشف المبكّر عن السّرطان من جهة، والفهم الأفضل للآليات البيولوجيّة لنشوئه والذي قاد بدوره إلى تطوير أدويةٍ استهدافيّةٍ مثل مثبّطات التيروزين كيناز Tyrosine Kinase Inhibitors (TKIs) وأدويةٍ مناعيةٍ مثل مثبّطات نقاط التّفتيش المناعيّة Immune Checkpoint Inhibitors (ICIs).(8–10)

تُعدّ جين مستقبل عامل النّمو البشرويّ Epidermal Growth Factor Receptor (*EGFR*) من أشيع الجينات الورميّة التي تتطفَّر في NSCLC (من النّمط ADK خاصّة) وترمّز لبروتين EGFR وهو مستقبل تيروزين كيناز عابرٍ للغشاء الخلويّ للخلايا الطّبيعيّة والورميّة ويتفعّل بواسطة اللّجائن Ligands من عائلة عامل النّمو البشرويّ Epidermal Growth Factor (EGF).(11)

يؤدّي حدوث طفرة متحسّسة في جين *EGFR* (sensitizing *EGFR* mutations) إلى تفعيلٍ تلقائيّ مستقلّ عن ارتباط اللُّجَين المفعّل للتّيروزين كيناز وفسفرةٍ لسبل نقل الشّارة الخلويّة وأهمّها سبيل كينازات البروتينات

المفعَّلة بالعامل المحدث للتفتّل Mitogen-Activated Protein Kinases Pathway (MAPKs)، والتي تؤدّي بدورها إلى تكاثرٍ غير مضبوطٍ للخلايا الورميّة.(10)

هناك عدّة أنماط للطّفرات التي تحصل في جين *EGFR* ولكن أشيعها الطّفرات المتحسّسة sensitizing على مثبّطات التيروزين كيناز وأهمّها: الطّفرة النّقطيّة L858R في الإكسون 21، وطفرة الحذف بالإكسون 19 (الشّكل 1).(12)

يختلف معدّل حدوث طفرة *EGFR* بين الأعراق، حيث لا تتجاوز نسبة 10% في الولايات المتّحدة الأمريكيّة وأوروبا وتصل إلى 40% لدى الآسيويّين. ويزداد معدّل حدوثها لدى النّساء ولدى غير المدخنين.(13)

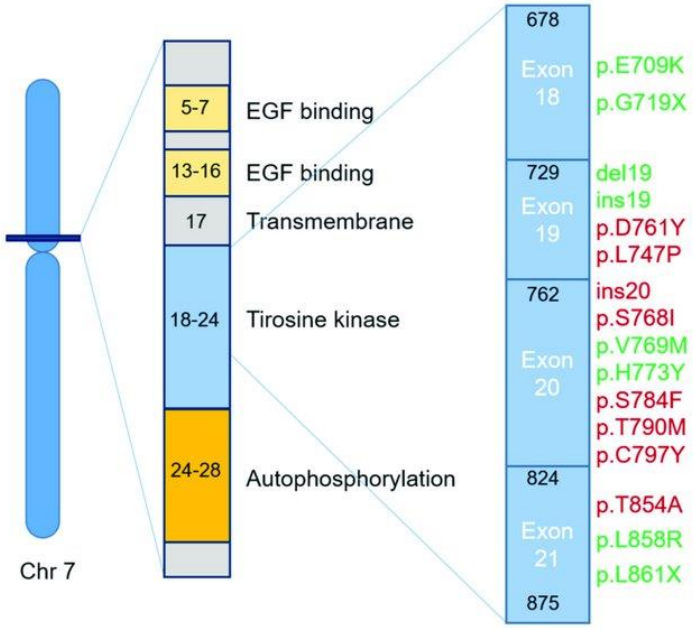
يُعدّ وجود طفرة *EGFR* متحسّسة عاملًا إنذاريًّا جيّدًا وعاملا تنبؤيًّا بالاستجابة على أدوية TKIs، وتعدّ TKIs الخطّ العلاجيّ المفضّل لـ NSCLC النّقيليّ لدى وجود طفرة *EGFR*، حيث أدّت إلى تحسّن في كلٍّ من معدّل استجابة الورم والبقيا الخالية من التّطوّر الورميّ Progression-Free Survival (PFS)، مع تحمّلٍ أفضل مقارنةً بالعلاج الكيميائيّ التقليديّ (مع وجود تحسّن بمعدّل البقيا الكلّيّة لدى استخدام أدوية الجيل الثّالث من TKIs).(14–16) وأهمّها جيفيتينيب gefitinib وإيرلوتينيب erlotinib وأوسيميرتينيب osimertinib وغيرها.(10)

يُعدّ جيفيتينيب من أوائل EGFR-TKIs التي أُعتمدت لعلاج NSCLC النّقيليّ لدى وجود طفرة متحسّسة في جين *EGFR*، ويُعطى حتى حدوث التّطوّر الورميّ أو السّمّيّة الشّديدة.

تشمل التّأثيرات الضّائرة لجيفيتينيب كلًّا من الأذيّة الكبديّة والتّأثيرات الجلديّة (مثل الطّفح والعدّ وجفاف الجلد) والتّأثيرات الهضميّة (مثل الإسهالات والتهاب الأمعاء ونقص الشّهية) والتّأثيرات الرّئويّة التي قد يكون بعضها شديدًا ما قد يستوجب إيقاف الدّواء أو تخفيض الجرعة الدّوائيّة.(17,18)

يُعطى جيفيتينيب عن طريق الفم، ويصل توافره الحيويّ بعد إعطائه إلى 60% ويصل إلى تركيزه الأعظميّ في البلازما خلال 3-7 ساعات ويبلغ نصف عمره الحيوي 41 ساعة. يُطرَح عن طريق البراز بنسبة 86%. يُعدّ جيفيتينيب الشّكل الفعّال للدّواء ويُستقلَب في الكبد بصورة رئيسيّة، وتعدّ إنزيمات CYP3A5 وCYP2D6

و CYP3A4 أكثر الإنزيمات مساهمةً في استقلابه. كُشِفت عدّة مستقلباتٍ لجيفيتينيب والمستقلب الأساسيّ هو M523595 (O-desmethyl gefitinib) ويكون بمستوياتٍ مقاربةٍ لمستويات جيفيتينيب في المصل ويُنتَج بتواسط CYP2D6 حصرًا.(19–22)



الشّكل 1. أشيع طفرات *EGFR* في سرطان الرّئة غير صغير الخلايا

تشير الطّفرات باللون الأخضر للطّفرات المتحسّسة على EGFR-TKIs، بينما تشير الطّفرات باللون الأحمر إلى الطّفرات المعنّدة عليها.

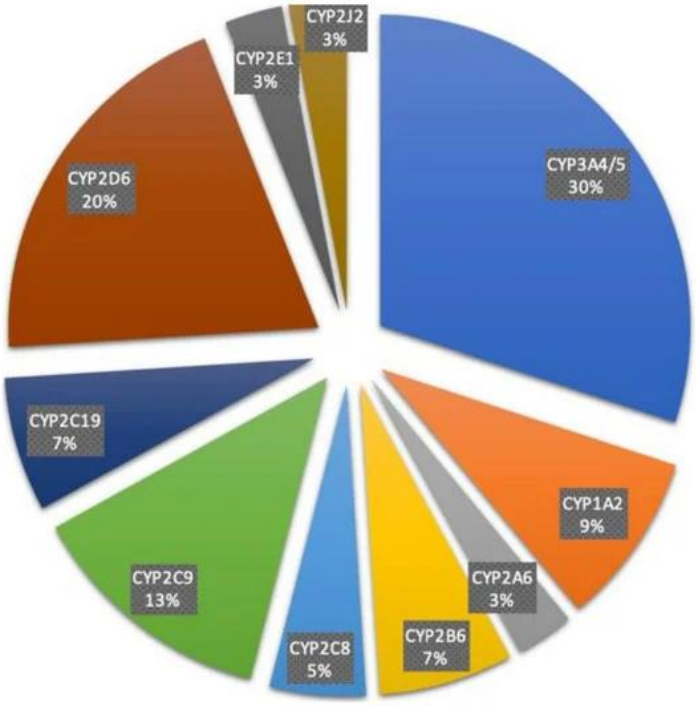
Chr: chromosome, EGF: epidermal growth factor

المصدر: (23)

تُعدُّ إنزيمات السّيتوكروم P450 (CYP 450) أهمّ الإنزيمات المسؤولة عن استقلاب الأدوية، وهناك ما يقارب الخمسين نمطًا لدى الإنسان، ولكن ستّ إنزيماتٍ أساسيّةٍ منها مسؤولةٌ عن استقلاب أكثر من 80% من الأدوية وهي CYP1A2 وCYP2C9 وCYP2C19 وCYP2D6 وCYP3A4 وCYP3A5 (الشّكل 2).(24)

يوجد إنزيم CYP2D6 بصورة أساسيّة في الكبد كما يوجد في أعضاء أخرى أيضًا مثل الأمعاء والكُلية. ويُشكّل أقلّ من 5% من إنزيمات السّيتوكروم P450، ورغم كمّيته المتواضعة، فإنّه يُسهم في استقلاب قرابة 20%

من الأدوية الموصوفة حاليًا وفي طليعتها: الأدوية المضادّة للأورام ومنها جيفيتينيب وتاموكسيفين والمسكّنات (مثل كودئين وترامادول) ومضادات الاكتئاب ثلاثيّة الحلقة ومثبّطات إعادة قبط السيروتونين الانتقائية Selective Serotonin Reuptake Inhibitors (SSRIs) وبعض مضادّات الإقياء وحاصرات بيتا.(25–27)



الشّكل 2. أهمّ إنزيمات السّيتوكروم Cytochrome P450 ونسبة الأدوية التي تُستقلَب بتواسطها

المصدر: (28)

يلعب CYP2D6 دورًا في استقلابِ العوامل الغريبة عن الخليّة xenobiotic والتخلص منها مثل العوامل المسرطنة والمبيدات الحشريّة والمُضافاتِ الغذائيّة. وتذكر بعض الدّراسات أنّ التّعدّد الشّكليّ في *CYP2D6* يُشكِّل عامل خطورةٍ في حدوث بعض أنواع السّرطان مثل سرطان الرّئة والمثانة وبعض الأمراض (مثل داء باركنسون والفصام وغيرها).(29,30)

تتوضّعُ الجين المرمّزة لـ CYP2D6 في الذّراع الطّويل للصّبغيّ 22 (22q13.2) ضمن تعنقدٍ جينيّ cluster يضمّ إضافةً إلى *CYP2D6* جينتين كاذبتين (غير فعّالتين) pseudo-genes هما *CYP2D7*

و*CYP2D8*. تضمّ *CYP2D6* قرابة 4400 شفعًا من النّكليوتيدات التي تتوزّع على 9 إكسونات و8 إنترونات.(31,32)

يمتلك الأفراد نمطًا ظاهريًّا طبيعيّ الوظيفة الاستقلابيّة لإنزيم CYP2D6 [طبيعيّو الفعّاليّة الاستقلابيّة Normal Metabolizers (NMs)] لدى وجود نسختين وظيفيتين من *CYP2D6* وبالتّالي فعّاليّة استقلابيةٍ دوائيّة طبيعيّة.

تُعدّ جين *CYP2D6* شديدة التّعدّد الشّكليّ، حيث كُشف حتى تاريخه عن أكثر من مائة وأربعين (140) تعدّد شكليّ. تقع أغلب هذه التّعدّدات الشّكليّة في مناطق الإنترونات، لكنّ بعضها يقع في مناطق الإكسونات. لبعض التّعدّدات الشّكليّة تأثيرٌ في فعّاليّة الإنزيم، وبالتالي في الحرائك الدّوائية pharmacokinetics لركائزه الدّوائية ممّا يؤدّي إلى تغيّرٍ في فعّاليّة هذه الأدوية أو ظهور تأثيراتها الضّائرة.(33,34)

الإشكالية البحثية Statement of the Problem

أُجري عددٌ من الدراسات الجينيّة الدوائيّة pharmacogenetics لاستعراف تأثير التّعدّدات الشّكليّة لـ *CYP2D6* في حدوث السّمّيّة النّاجمة عن جيفيتينيب؛ حيث أظهرتْ بعض الدّراسات أنّ ضعيفي الفعّاليّة الاستقلابيّة Poor Metabolizers (PMs) لديهم مستوى التّراكيز البلازميّة لجيفيتينيب أكثر من الضّعف مقارنة بـ NMs وترافق ذلك مع زيادةٍ في معدّل حدوث التّأثيرات الضّائرة.(35,36)

كما أنّ المساحة تحت المنحنى Area Under Curve (AUC) التي تعبّر عن تراكيز جيفيتينيب في البلازما تكون أقلّ بنسبة 39% لدى فائقي الفعّاليّة الاستقلابيّة Ultrarapid Metabolizers (UMs) مقارنةً بـ PMs، ورغم عدم وجود دراساتٍ كافية لمعرفة تأثير الاستقلاب فائق السرعة في المحصّلات العلاجيّة لجيفيتينيب، ولكن من المتوقع أن يؤدّي إلى نقصٍ في الاستجابةِ للدّواء.(37–39) وأظهرتْ دراساتٌ أخرى ارتفاعَ معدّل حدوث الطّفح لدى PMs.(40)

على الرّغم من تأثير اضطراب فعّاليّة الإنزيم في استقلاب جيفيتينيب، لكنْ لم تصدر حتى الآن توصياتٌ بتعديل الجرعة الدّوائية له. تبرز أهمّيّة تعديل الجرعة الدّوائية لدى وجود مشاركاتٍ دوائيّة تحرّض أو تثبّط الإنزيمات

المسؤولة عن استقلابه، وهذا يحتاج لإجراء دراساتٍ لاستعراف الفروقات في استقلاب الدّواء وبالتّالي تعديل الجرعة الدّوائية زيادةً أو نقصانًا، للحصول على أفضل استجابةٍ علاجيّةٍ وتجنّب التّأثيرات الضّائرة.

التّساؤلات Questions

- ما السّمّيّات المحرّضة بجيفيتينيب والمحصّلات العلاجية لدى مرضى سوريين مشخصين بـ NSCLC؟
- هل للتّعدّدات الشّكليّة الأشيع لألائل معدومة/منخفضة الوظيفة (4* و10* و41*) لجين *CYP2D6* تأثيرٌ في حدوث السّمّيّة المحرّضة بجيفيتينيب أو المحصّلات العلاجية لدى مرضى سوريين مشخصين بـ NSCLC؟
- ما تواتر أشيع التّعدّدات الشّكليّة لجين *CYP2D6* لدى مرضى سوريين مشخصين بـ NSCLC متقدّم؟
- ما تواتر طفرات *EGFR* لدى مرضى سوريين مشخصين بـ NSCLC متقدّم؟

الفرضيات Hypothesis

- إنّ للتّعدّدات الشّكليّة الأشيع لألائل معدومة/منخفضة الوظيفة (4* و10* و41*) لـ *CYP2D6* تأثيرٌ في السّمّيّة المحرّضة بجيفيتينيب والمحصّلات العلاجية لدى مرضى سوريين مشخصين بـ NSCLC متقدّم.
- تتضمن *CYP2D6* لدى مرضى سوريين مشخصين بـ NSCLC متقدّم عددًا من التّعدّدات الشّكليّة.

المسلّمات

- تتسم الجين المرمّزة لـ CYP2D6 بكونها شديدة التّعدّد الشّكليّ وتمتاز بتغايريّةٍ كبيرةٍ بين الأفراد والأعراق والإثنيّات. تُنقِص بعض التّعدّدات الشّكليّة من فعّاليّة الإنزيم أو كميّته، ممّا يؤدّي إلى تباينٍ في التّوافر الحيويّ للرّكازات الدّوائية وفعّاليتها و/أو تأثيراتها الضّائرة.
- يُعدّ جيفيتينيب ركازة دوائية لإنزيم CYP2D6.
- يتسبّب جيفيتينيب بتأثيرات دوائيّة ضائرة تشمل تأثيرات جلديّة وهضميّة ورئويّة.

أهداف البحث Objectives

الأهداف الرئيسيّة

- استعراف تأثير التّعدّد الشّكليّ للألائل 4* و10* و41* لـ *CYP2D6* في السّمّيّة المحرّضة أو المحصّلات العلاجيّة بجيفيتينيب لدى مرضى NSCLC سوريين
- استعراف تواتر الألائل الأكثر أهمّيّة من النّاحيّة السّريريّة في *CYP2D6* وذلك في جمهرةٍ من مرضى سوريين مشخّصين بـ NSCLC

الأهداف الثّانويّة

- استعراف تواتر طفرات *EGFR* لدى مرضى سوريين مشخصين بـ NSCLC متقدّم
- استعراف السّمّيّات المحرّضة بجيفيتينيب والمحصّلات العلاجيّة لدى مرضى سوريين مشخصين بـ NSCLC

مبرّرات البحث

- شحّ الدّراسات في الأدبيات الطبيّة التي تحرّت التّعدّد الشّكليّ لـ *CYP2D6* لدى أصحّاء أو مرضى سوريين، رغم أهمّية هذا الإنزيم في استقلاب قرابة 20% من الأدوية المسوّقة.(41)
- صدور توصياتٍ لتجنّب أو تعديل جرعات ركازات دوائيّة بناءً على اختبار وراثيّات دوائيّة Pharmacogenetics Testing (PGx) لـ *CYP2D6* تربط الأنماط الجينية بالاستجابة لأدوية مثل كودئين وتاموكسيفين وعدّة مضادات اكتئاب، دون وجود دراسات كافية تدعم توصيات بخصوص دواء جيفيتينيب.(42)
- استعراف دور PGx كجزء من الممارسة السّريريّة لدى وصف الأدوية التي تُستقلَب بتواسط إنزيم CYP2D6 ويُعرف عنها تعدّداتها الشّكليّة المؤثّرة في كمّيّة الإنزيم أو فعاليّته، الأمر الذي قد يسهم في تحسين نتائج المعالجة وتقليل التّأثيرات الضّائرة.

أهمّيّة البحث

تأتي أهمّيّة هذه الدّراسة من استعراف تواتر التّعدّدات الشّكليّة لـ *CYP2D6* لدى مرضى سوريين مشخصين بـ NSCLC متقدّم وعلاقتها بسمّيّة جيفيتينيب وفعّاليّته، ومدى إمكانية الاستفادة من التّنميط الجينيّ للمرضى مشعرًا تنبؤيًّا يسمح بتوقّع الاستجابة للدّواء أو عدمها أو الأهبة لتطوير سمّياتٍ شديدةً، وتعديل الجرعة لدى المرضى المعالجين بجيفيتينيب حسب النّمط الجينيّ لكل مريض على حدة المتوقّع أنْ يطوّروا سمّياتٍ غير مهدّدة للحياة، وسيسهم في خفض تكاليف المعالجة بجيفيتينيب وذلك بالاستبعاد المسبق للمرضى غير المستجيبين، وسيتيح لنا إمكانيّة التّنبّؤ باستجابة المريض لأدوية أخرى تُستقلَب بتواسط CYP2D6 وأهمّها المسكّنات (مثل كودئين وترامادول) ومضادّات الإقياء (مثل أوندانسيترون) ومضادّات الاكتئاب (مثل SSRI) والتي تستخدم بشكل متكرّر لدى مرضى السّرطان بمن فيهم المعالجين بجيفيتينيب.

حدود البحث

تضمّنت هذه الدّراسة مرضى بعمر أكبر من 18 عامًا مصابين بـ NSCLC في المراحل السّريريّة المتقدّمة ممّن لديهم إيجابيّة لطفرة *EGFR* وتناولوا دواء جيفيتينيب. كما اشتملت على مجموعة مقارنة من مرضى NSCLC دون إيجابيّة طفرة *EGFR*.

أُستبعِد من هذه الدّراسة المرضى المصابين بقصور الخلية الكبديّة أو المصابين بورم آخر أو مرض آخر مهدّد للحياة أو المريضات الحوامل. امتدت فترة استقطاب المرضى recruitment في هذه الدّراسة لمدة عامين ونصف.

كان حجم عينة الدّراسة صغيرًا نسبيًا، اقتصرت دراسة جين *CYP2D6* على 3 تفاعلات بوليميراز تسلسليّ Polymerase Chain Reaction (PCR) لكل عينة، نتج عنها 3 شدف أتاحت سَلْسَلَة قرابة 1000 نكليوتيدًا (من أصل قرابة 4 آلاف) ولم يُدرَس عدد نسخ الجين ما قد يؤثّر في التّواتر الحقيقيّ للألائل وبالتّالي النّمط الجينيّ. تجاوزت هذه الدّراسة هذه المحدوديّة إلى حدٍ ما عن طريق دراسة أشيع التّعدّدات الشّكليّة المرمِّزة بشكل

نوعيّ لأشيع الألائل. إنّ السّبب الرّئيسيّ لهذا المحدّد هو الصّعوبات في تأمين الدّعم الماليّ اللّازم لاستكمال سَلْسَلَة كامل الجين أو تحرّي جينات أخرى.

الدّراسات السّابقة

توجد دراساتٌ قليلةٌ في منطقة الشّرق الأوسط تحرّتْ التّعدّد الشّكليّ لـ *CYP2D6*، سنذكر هنا بعضها:

أجرت الباحثة Fuselli وزملاؤها دراسة نشرت عام 2004 شملت عدّة مجموعات عرقية وبينهم 51 من أصحّاء سوريين وخلصت الدّراسة إلى اختلاف تواتر التّعدّد الشّكليّ بين الأعراق الأوروبيّة والسّوريين كما اقترحت هذه الدّراسة أنّ الطريقة الأفضل لمعرفة تأثير الألائل في قدرة الإنزيم على الاستقلاب هي البدء بالتّنميط الجينيّ لـ *CYP2D6*، ثمّ ربط كلّ أليل بالنّمط الظّاهريّ.(43)

في دراسة أجرتها الباحثة إسماعيل الخليل Ismail Al-khalil وزملاؤها ونشرت في عام 2022 اشتملت على 97 مريضة سرطان ثدي سوريّات يتلقين تاموكسيفين، أظهرت الدّراسة أنّ البقيا الخالية من المرض Disease-Free Survival (DFS) أقلّ عند وجود النّمط الجينيّ متماثل الزّيجوت للأليل 4**CYP2D6* (1847 A/A genotype) مقارنة بالنّمط متخالف الزّيجوت والنّمط الشّائع Wild Type (WT)، ولكن لم يكن للنّمط الظّاهريّ PM لإنزيم CYP2D6 تأثير في نتائج المعالجة بتاموكسيفين.(44)

كما أظهرت مراجعة قام بها الباحث نفسه (العليّ) وزملاؤه ونُشرَت عام 2022 قلّة الدّراسات التي أجريت في الدّول العربيّة وتحرّت تواتر النّمط الجينيّ لـ *CYP2D6*، كما أظهرت أيضًا اختلافًا في انتشار وتواتر التّعدّد الشّكليّ للجين بين الدّول العربيّة.(41)

كما أنّ الدّراسات التي تحرّت تأثير التّعدّد الشّكليّ لـ *CYP2D6* في النّتائج العلاجيّة لدواء جيفيتينيب أيضًا قليلة، ولم يكن أيّ منها في المنطقة العربيّة (على حدّ علمنا)، وسنذكر هنا بعض الدّراسات العالميّة التي أُجريت على مرضى ينتمون لأعراق وإثنيّات أخرى:

نشر الباحث Sugiyama وزملاؤه عام 2015 دراسة راجعة retrospective شملت 60 مريضًا يابانيًّا. كان معدّل السّمّيّة الكبديّة الشّديدة أعلى بشكل ملحوظ لدى ذوي الأنماط الظّاهريّة PM لجين *CYP2D6* وجين

CYP3A5 مقارنة بغير PM واستنتجت هذه الدّراسة أنّه يمكن أنْ يتنبّأ تقييم SNPs في *CYP3A5* و*CYP2D6* بحدوث السّمّيّة الكبديّة الشّديدة التي يُسبّبها جيفيتينيب.(35)

في الصّين، أجرى الباحث Hirose وزملاؤه دراسة نشرت عام 2016 وهي دراسة مستقبليّة على 33 مريضًا. أُجري التّنميط الجينيّ لـ *ABCG2* و*ABCB1* و*CYP3A4* و*CYP3A5* و*CYP2D6*. لم تُظهِر ارتباطًا بين الحرائك الدّوائية وبين السّمّيّة أو النّتائج العلاجيّة لجيفيتينيب.(45)

في عام 2018، نشر الباحث Chen وزملاؤه دراسة قارنت بين التّعرض الجهازيّ لجيفيتينيب في UMs لإنزيم CYP2D6 مقابل NMs لدى القوقازيين. أظهرت الدّراسة أنّ النّمط الظّاهريّ UM أدّى إلى انخفاضٍ ملحوظٍ في AUC (~39%) جيفيتينيب لدى مقارنتها بالأنماط الظّاهريّة NMs، وخلُصَت إلى أنّ مثل هذا التّغيير سيكون له تأثيرٌ محدودٌ لأنّه لا يزال أعلى من IC_{90} لجيفيتينيب في المختبر in vitro لدى مرضى NSCLC.(38)

نشر الباحث Fang وزملاؤه عام 2017 دراسة كان الغرض منها تقييم تأثير 22 أليل جديد لـ *CYP2D6* في استقلاب جيفيتينيب في المختبر in vitro. أظهرت معظم تغيّرات *CYP2D6* انخفاضًا كبيرًا في قيم التّصفية (من 3.11٪ إلى 79.35٪)، في حين انعدمت فعّاليّة الإنزيم في الأليلين 92* و96*. فيما أظهر الأليل 94* ازديادًا في قدرة الإنزيم على الاستقلاب.(39)

من خلال الدّراسات السّابقة نلاحظ أنّ أغلب هذه الدّراسات كانت صغيرة ومجملها كانت على العرق الآسيويّ ولم تُجرَ أي دراسة على العرب أو في منطقة الشّرق الأوسط تحرت تأثير التّعدّد الشّكليّ لـ *CYP2D6* في التّأثيرات الضّائرة لجيفيتينيب، كما أنّ بعض هذه الدّراسات كانت في المختبر فقط أي أنّها غير قابلة للتّطبيق سريريًّا.

تعاريف عمليّة ومصطلحات Definitions and Terminology

- علم الوراثة الدّوائي Pharmacogenetics: هو العلم الذي يدرس كيفية تأثير جين محدّدة لدى الفرد في كيفيّة استجابته للأدوية (أو تركيبته الجينوميّة كاملة وعندها يسمّى Pharmacogenomics).(46)

- التغيّر وحيد النّكليوتيد Single Nucleotide Variants (SNVs): هو استبدال نكليوتيد واحد من تسلسل الدّنا بنكليوتيد آخر، قد يكون هذا التغيّر شائعًا أو نادرًا.(46)
- التّعدّد الشّكليّ وحيد النّكليوتيد Single Nucleotide Polymorphisms (SNPs): هو استبدال نكليوتيد واحد من تسلسل الدّنا بنكليوتيد آخر بتواتر أعلى من 1% في إحدى المجموعات السّكانيّة.(46)
- الأليل Allele: هو نسخة من الجين ذاته تتصف بوجود تغيّر في تسلسل النّكليوتيدات مقارنةً ببعضها البعض.(46)
- النّمط الجينيّ Genotype: هو حالة نسختيَ الجين بالنّسبة لأحد التغيّرات الجينيّة.(46)
- النّمط الفرداني Haplotype: هو ملف مزيج من متغيّرات التّسلسل من مواقع متعدّدة لجين على نفس الصّبغي (إما صبغي الأب أو صبغي الأمّ).(46)
- النّمط المزدوج Diplotype: يتكوّن من اثنين من الأنماط الفردانيّة من صبغي الأمّ وصبغي الأب.(46)
- النّمط الظّاهريّ Phenotype: هو الخصائص الفيزيائيّة التي تحدّدها التّركيبة الجينيّة لدى الفرد، مثل لون البشرة أو لون الشّعر أو مدى سرعة استقلاب الأدوية.(46)
- الاستقلاب Metabolism: هو العمليات التي يتعرّض لها الدّواء داخل الجسم.(46)
- الأليل النّجميّ Star Allele: طريقة لتسمّيّة الأنماط الفردانيّة التي تحصل في الجين (على سبيل المثال 1* و2*...إلخ).(46)
- تعدّد شكليّ جوهريّ Core Polymorphism: تَغيُّر جينيّ يؤدّي إلى تغيّر في الحموض الأمينية أو إلى تضفير شاذّ.(47)

مناهج البحث وأدواته Research Methodology

هذه الدّراسة هي دراسة حشدية Cohort Study، شملت مرضى NSCLC ممّن يتلقّون دواء جيفيتينيب، والمراجعين لمستشفى البيروني الجامعيّ ومستشفى ابن النّفيس. أُخذت المعلومات الشّخصيّة للمريض عند التّشخيص وسُجّلت خصائص الورم ومرحلته السّريريّة، كما سُجِّلت نتيجة الاستقصاءات الشّعاعيّة والمخبريّة.

عُزل الدّنا DNA من الدّم المحيطيّ للمرضى ثمّ أُجريَ التّنميط الجينيّ باستخدام التّسلسل القياسيّ المستهدف لمنتجات PCR والتي تكتنف مواضع لثلاثة SNPs في *CYP2D6* وهي: 100C>T و1847G>A و2989G>A، ثم اُستنتج النّمط الجينيّ والنّمط الظّاهريّ للإنزيم. أُجري العمل المخبريّ في مختبرات الهيئة العامّة للتّقانة الحيويّة في دمشق.

صُنِّف المرضى بحسب النّمط الجينيّ لـ *CYP2D6* إلى ثلاث مجموعات أساسيّة: النّمط الشّائع WT والنّمط متخالف الزّيجوت heterozygous والنّمط متماثل الزّيجوت homozygous ونمِّط المرضى بحسب النّمط الظّاهريّ إلى NMs ومتوسطي الفعّاليّة الاستقلابيّة Intermediate Metabolizers (IMs) وPMs.

سُجّلت التّأثيرات الضّائرة والتي شملت الأذيات الكبديّة والجلديّة والتّأثيرات الهضميّة أو أيّ نوع من التّأثيرات الضّائرة لدواء جيفيتينيب، ثم قُورن تأثير التّعدّد الشّكليّ لجين *CYP2D6* (حسب المجموعات السّابقة) في حدوث التّأثيرات الضّائرة أو الفعّاليّة والبقيا.

وُصِفت البيانات العدديّة وفقًا للمتوسّط الحسابيّ mean والانحراف المعياريّ (ووفقا للوسيط median والمدى في حال كانت لا تتبع التّوزّع الطّبيعيّ) وقُورنت باستخدام اختبار T المستقل (أو اختبار مان وتني Man-Whitney U في حال كانت لا تتبع التّوزّع الطّبيعيّ). وصِفت البيانات الاسميّة باستخدام التّواتر والنّسب، وقُورنت باستخدام اختبار كاي–مربع (أو اختبار فيشر في حال كانت المقارنة من نمط مجموعتين مقابل مجموعتين 2*2). ثمّ تُحرّي تأثير التّعدّد الشّكليّ لجين *CYP2D6* في حدوث السّمّيّات السّريريّة والمخبريّة باستخدام معدّل الأرجحيّة Odds Ratio (OR) وفواصل الموثوقيّة Confidence Interval (CI 95%). تحرّينا القيمة التّنبؤيّة للعوامل الجينيّة والسّريريّة وعلاقتها بالبقيا عن طريق تحليل الانحدار (regression test) وحساب نسبة المخاطر Hazard Ratio (HR) وCI 95%. عُدّت قيمة *P* value ذات أهمّيّة إحصائيّة إذا كانت أصغر من 0.05.

مكوّنات الأطروحة Dissertation parts

يتكوّن البحث من جزأين وخاتمة:

- **الجزء الأوّل:** يتحدّث عن الإطار النّظري لموضوع الأطروحة، أُستعرضت فيه معلومات عن سرطان الرّئة وعن التّعدّد الشّكليّ لـ *CYP2D6* ومراجعة للأدبيات الطبيّة literature review لدراسات تناولت موضوع البحث. ويتكون هذا الجزء من أربعة فصول هي:

- الفصل الأوّل: قُدّمت في هذا الفصل شروحات عن سرطان الرّئة، وتضمّنت وبائياته وعوامل خطورته ثمّ مقاربة سرطان الرّئة من حيث القّصة والفحص السّريريّ والتّشخيص الشّعاعيّ والنسيجيّ والواصمات الورميّة المناعيّة النّسيجيّة والجزيئيّة. تناول هذا الفصل أيضًا تحت الأنماط النّسيجيّة لسرطان الرّئة وشُرح حول طفرات جين *EGFR* ومعالجة NSCLC إيجابيّ طفرة *EGFR*، وخصوصًا الأجيال الثّلاثة من TKIs والفروق بينها والفائدة السّريريّة لكل منها. وخُتم الفصل بمقاربة للجدوى الاقتصاديّة لـ TKIs لاختيار العلاج المناسب لدول منخفضة الدّخل مثل سورية.

- الفصل الثّاني: تناول هذا الفصل دواء جيفيتينيب من حيث تركيبه الكيميائيّ وآليّة عمله وحرائكه الدّوائيّة وكيفيّة استقلابه وإطراحه وطريقة استخدامه والجرعة الموصى بها وتعديل الجرعة حسب التّداخلات الدّوائية. ثم وصّفنا التّأثيرات الجانبيّة للدّواء ولمحة عن طرق تدبيرها. وخُتم بالاعتبارات الخاصّة لاستخدامه في حالات خاصّة (مثل القصور الكبديّ أو الكلويّ).

- الفصل الثّالث: تناول هذا الفصل جين *CYP2D6* وشرح خصائصها الجزيئيّة، كما تطرّق لتعقيد تعدّداتها الشّكليّة وتبايناتها الكبيرة بين المجموعات الإثنيّة والمناطق الجَغرافيّة. تحدّث الفصل أيضًا عن التّغيّرات ذات الأهمّيّة السّريريّة، ثمّ استعرضنا طرق التّنميط الجينيّ ومميّزات كلّ منها. انتقل بعدها لكيفيّة تحديد أليل جين *CYP2D6* بناءً على توليفة التّعدّدات الشّكليّة المكتشفة ثمّ كيفيّة تعيين النّمط الجينيّ والنّمط الظّاهريّ للإنزيم. وخُتم هذا الفصل بشرح بعض تطبيقات استعراف التّعدّدات الشّكليّة لجين *CYP2D6* في الممارسة السّريريّة.

- الفصل الرّابع: راجع هذا الفصل الدّراسات ذات الصّلة في الأدبيات الطّبّية حول دور جيفيتينيب في علاج NSCLC ثمّ ناقش دراسات حول تواتر التّعدّدات الشّكليّة لـ *CYP2D6* في سورية ودول إقليميّة وأظهرت ندرة الأبحاث التي تحرّت هذا التّواتر في هذه المنطقة، وقارن تواترات التّعدّدات الشّكليّة في مجموعات إثنيّة حول العالم. ثم راجع الدّراسات التي تحرّت تأثير التّعدّدات الشّكليّة أو تغايرات فعّاليّة إنزيم CYP2D6 في الحرائك الدّوائية أو المحصّلات العلاجيّة لجيفيتينيب.

- **الجزء الثّاني:** وهو الإطار العمليّ المتّبع في هذه الأطروحة للوصول إلى نتائج واستنتاجات الدّراسة. يتكوّن هذا الجزء من ثلاثة فصول:

- الفصل الخامس: تناول هذا الفصل أهميّة الدّراسة وأهدافها، تلاها ذِكرٌ لتصميم الدّراسة وطريقة العمل والاختبارات الإحصائيّة المستخدمة في تحليل البيانات. كما ذكر تعاريف عمليّة مهمّة والاعتبارات الأخلاقيّة في الدّراسة، وذُكرت الموارد المستخدمة في الدّراسة.

- الفصل السّادس: في هذا الفصل عُرضت نتائج الدّراسة عن طريق جداول ومخطّطات بيانية. عُرضت بدايةً خصائص مرضى الدّراسة، ثم عُرضت نتائج تواتر التّعدّدات الشّكليّة والألائل والأنّماط الجينيّة والظّاهريّة لـ *CYP2D6*، تلاها عرضٌ لنسب التّأثيرات الضّائرة السّريريّة والمخبريّة لجيفيتينيب. عُرضت بعدها نتائج تحرّي تأثير التّعدّدات الشّكليّة المدروسة في التّأثيرات الضّائرة والمحصّلات العلاجيّة لجيفيتينيب. خُتم هذا الفصل بنتائج تأثير عوامل سريريّة (مثل العمر والجنس وعدد النّقائل وغيرها) في البقيا.

- الفصل السّابع: ناقش هذا الفصل نتائج الدّراسة وقارنها مع نتائج دراسات محليّة وعالميّة كما ذُكرت محدّدات الدّراسة وفي ختامه أُطّرت الإضافة العلميّة للأطروحة.

- **الخاتمة:** أوردنا فيها الاستنتاجات والاقتراحات والتّوصيات النّهائية للدّراسة.

الجزء الأوّل: أدبيّات البحث

1-الفصل الأوّل: سرطان الرّئة

2-الفصل الثّاني: جيفيتينيب Gefitinib (ZD1839)

3-الفصل الثّالث: جين *CYP2D6*

4-الفصل الرّابع: الدّراسات المرجعيّة

1-الفصل الأوّل: سرطان الرّئة Lung Cancer

1-1-وبائيات سرطان الرّئة Epidemiology

يعدّ سرطان الرّئة الخباثة الأكثر تسبّبًا بالوفاة عالميًّا، حيث تُسجّل أكثر من 2.2 مليون حالة جديدة وأكثر من 1.8 مليون حالة وفاة حول العالم في عام 2020.(3) لا يزال معدّل البقيا لسرطان الرّئة لمدة 5 سنوات أقل من 25٪، رغم حملات الكشف المبكر وتطوّر العلاج، ويتسبّب سرطان الرّئة بحوالي ثلث وفيات السّرطان في الولايات المتّحدة الأمريكيّة بنسبة تقارب نسب السّرطانات الثّلاثة الرّئيسيّة التّالية مجتمعة (الثّدي والقولون والبروستات).(48,49)

1-2-عوامل الاختطار Risk Factors

1-2-1-التّدخين Smoking

يتسبّب التّدخين في حدوث 85-90٪ من حالات سرطان الرّئة. ويتعاظم خطر الإصابة بسرطان الرّئة لدى المدخنين بأكثر من بـ 30 ضعفًا مقارنة بغير المدخنين، كما يُضاعف تدخين السّيجار أو النّرجيلة أو الغليون أيضًا خطر الإصابة بسرطان الرّئة. من المحتمل كذلك أنْ يزيد التّدخين السّلبيّ من خطر الإصابة بسرطان الرّئة بمقدار الضّعف تقريبًا.(50,51) يرتبط خطر الإصابة بسرطان الرّئة بالجرعة التّراكميّة، والتي تقاس كمّيًا بعدد السّجائر "علبة سجائر/سنة". تبدأ نسبة حدوث الوفاة بسبب سرطان الرّئة بالازدياد لدى 10 باكيت/سنة.(52) ينخفض خطر التّدخين بثبات لدى الأشخاص المدخنين (لأقل من 20 عامًا) بعد الإقلاع عن التّدخين، ويقترب من غير المدخنين بعد 15 عامًا بعد التّوقف. لكن تجدر الإشارة إلى أنّ قرابة 10-15% من سرطان الرّئة لا علاقة لها بالتّدخين.(53)

1-2-2-الحرير الصّخري (الأسبستوس)

يزيد التّعرض للأسبستوس من خطر الإصابة بسرطان الرّئة، خاصّة لدى المدخنين حيث تزداد خطورة الإصابة بسرطان الرّئة من 15-50 ضعفًا عند تزامن التّدخين مع التّعرض المزمن للأسبستوس.(54)

1-2-3-التّعرّض للإشعاع

قد يؤدّي التّعرّض للإشعاع إلى زيادة مخاطر الإصابة بسرطان الرّئة لدى المدخنين وغير المدخنين. وقد ارتبط الرادون بـ 6٪ من حالات سرطان الرّئة. تشمل المواد الأخرى المرتبطة بسرطان الرّئة كلًّا من الزرنيخ والنّيكل وتلوّث الهواء ومركّبات الكروم.(55–57)

1-2-4-الإصابة السّابقة بالسّرطان

ترتبط الإصابة بسرطان الرّئة نفسه بزيادة اختطار الإصابة بسرطان الرّئة مرة أخرى لاحقًا، كما ترتبط السّرطانات الأخرى في الجهازين الهضميّ والتّنفّسي العلويّين (البلعوم والفم والحنجرة والمريء) بزيادة اختطار الإصابة بسرطان الرّئة بسبب تأثير ما يسمى حقل التّسرطن cancer field.(58)

1-2-5-أمراض الرّئة الأخرى

ترتبط أمراض الرّئة التّليفية ومرض الانسداد الرّئويّ المزمن Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD) بزيادة خطر الإصابة بسرطان الرّئة.(59)

1-2-6-عوامل جينيّة

أظهرت عدة دراسات ارتباط الطّفرات في الجين الكابحة للورم Tumor Suppressor Gene *P53* بسرطان الرّئة، ويزداد تطفّر هذه الجين عند المدخنين مقارنة بغير المدخنين.(60) من جهة أخرى، يُشكِّل غير المدخنين قرابة 10٪ من مجمل مرضى NSCLC ويرتبط العديد من هذه الحالات مع طفرات في جين *EGFR*. بالإضافة إلى طفرات إعادةً التّرتيب Rearrangement Mutations في جينتي *EML4/ALK*.(52,61) ويتّصف المرضى الذين يحملون طفرات في *EGFR* أو EML4/*ALK* بالاستجابة لعوامل دوائيّة محدّدة تستهدفها ويكون إنذار المرض لديهم متمايزًا عن مرضى سرطان الرّئة الآخرين.

1-3-تشخيص سرطان الرّئة Diagnosis

1-3-1-التّظاهرات السّريريّة

لا يشتكي ما يزيد عن ربع مرضى سرطان الرّئة من أعراض زمن التّشخيص وتكتشف إصابتهم خلال استقصاء أمراض أخرى أو خلال الكشف المبكر عن سرطان الرّئة.(62) تتنوع تظاهرات سرطان الرّئة من أعراض صدريّة إلى أعراض النّقائل البعيدة إلى أعراض المتلازمات نظيرة الورميّة Paraneoplastic Syndromes.

- **التّظاهرات الصّدرية لسرطان الرّئة**

يُشكِّل السّعال أشيع أعراض سرطان الرّئة ويتميّز بكونه مزمنًا وقد يترافق مع نفث دم، وقد يتظاهر بألم صدريّ يشتد عند السّعال والشّهيق العميق. قد يتظاهر أيضًا بزلّة تنفسيّة تنتج عادةً عن انخماص فص رئويّ أو انصباب الجنب أو انتقالات رئويّة متعدّدة. في حال وجود ارتشاحٍ للورم إلى العصب الحنجريّ الرّاجع، تتجلى شكوى المريض ببحّة في الصّوت. يشتكي المريض في حالات قليلة من وزيز أو صرير ناتج عن ضغط الورم على الرّغامى أو القصبات التّنفّسيّة.(62)

قد تسبب أورام الرّئة المتوضعة في قمة الرّئة (وتسمى ورم بانكوست Pancoast Tumors) ضغطًا على الأعصاب نظيرة الوديّة المتواجدة في هذه المنطقة مسبّبةً متلازمة هورنر Horner Syndrome وتتظاهر بانسدال الجفن العلويّ للعين الموافقة وتضيّق بالحدقة وتعرّق في جانب واحد من الوجه. وقد يسبّب ورم بانكوست ألمًا شديدًا بالكتف.(63)

تسبّب أورام الرّئة اليمنى التي ترتشح إلى الوريد الأجوف العلويّ عائقًا للعود الوريديّ وتسمى مجموعة الأعراض النّاتجة بمتلازمة الأجوف العلويّ Superior Vena Cava Syndrome وتتظاهر بعدد من التّظاهرات وأشيعها تورّم بأعلى الصّدر والعنق والوجه والأطراف العلويّة مع تلوّن الجلد أحيانًا بلون أحمر مزرقّ، وقد تُسبّب في الحالات الشّديدة دوارًا مع تغيّرٍ في الوعي. تُعدّ متلازمة الأجوف العلويّ حالةً إسعافيّةً وتتطلب تشخيصًا وعلاجًا بالسّرعة القصوى.(64)

- **أعراض نقائل سرطان الرّئة**

يُشخَّص سرطان الرّئة في كثير من الحالات بأعراض أو علامات النّقائل البعيدة، حيث تترافق نسبةٌ تصل إلى 50% من سرطان الرّئة مع وجود نقائل عند التّشخيص. وتتظاهر الأعراض بألم عظميّ في حال النّقائل العظميّة، وتغيّرات عصبيّة مثل الصّداع أو الخزل الشّقي أو الاختلاجات أو اضطرابات التّوازن في حال وجود نقائل عصبيّة. قد يتظاهر أحيانًا بوجود يرقان في حال وجود نقائل كبديّة، قد ينتقل ورم الرّئة أيضًا إلى العقد اللمفاويّة النّاحيّة ويتظاهر حينها بضخامة عقد رقبيّة.(38,65)

- **أعراض المتلازمات نظيرة الوديّة Paraneoplastic Syndrome**

تفرز أورام الرّئة أحيانًا موادًا شبيهة بالهرمونات تسبّب أعراضًا خارج الرّئة، وقد تكون هذه الأعراض أوّل تظاهرات سرطان الرّئة، وتسمّى هذه الأعراض بالمتلازمات نظيرة الورميّة. تحدث هذه الأعراض في مختلف تحت الأنماط النّسيجيّة لسرطان الرّئة ولكن تحدث بشكل أشيع في SCLC.(66)

تُعدّ متلازمة الإفراز غير الملائم للهرمون المضاد للإدرار Syndrome of Inappropriate Anti-Diuretic Hormone (SIADH) إحدى أهمّ المتلازمات نظيرة الورميّة في سرطان الرّئة. يسبّب الهرمون المضاد للإدرار حبسًا للسّوائل واضطرابًا في الشّوارد ويتظاهر بتعب مع نقص شهية وضعف عضليّ أو تشنجات عضليّة وغثيان أو إقياء، وقد تسبب تغيّمًا في الوعي أو اختلاجات في الحالات الشّديدة.(66)

قد تفرز بعضُ أورام الرّئة الهرمون الموجِّه للغدّة الكظرية Adrenocorticotropic Hormone (ACTH) الذي يسبّب زيادة في إفراز السّتروئيدات القشريّة، يتسبّب هذا بأعراض مثل زيادة الوزن وسهولة التّكدم وضعف عضليّ وحبس السّوائل وارتفاع سكّر الدّم وأحيانًا الدّاء السّكريّ، تسمى هذه الأعراض متلازمة كوشينغ الثانويّة secondary Cushing syndrome.(66)

يسبب SCLC أحيانًا أعراضًا مناعيّة ذاتيّة تتظاهر بأعراض عصبيّة أو عضليّة. أحد هذه التّظاهرات هي متلازمة إيتون لامبرت Lambert-Eaton syndrome، حيث يشكو المريض بشكل أساسيّ من ضعفٍ

عضليٍّ دانٍ. قد تتظاهر أيضًا بمتلازمة تنكّس المخيخ نظيرة الورميّة paraneoplastic cerebellar degeneration وتسبّب اضطرابًا في التّوازن ومشاكل في البلع والكلام.(66)

قد تكون المتلازمات نظيرة الورميّة paraneoplastic syndromes على شكل فرط كالسيوم الدّم أو اضطراباتٍ خثارية.(66)

1-3-2-التّصوير الشّعاعيّ

تشمل الاستقصاءات الشّعاعيّة عدّة تقنياتٍ تستهدف كشف كتل موجودة في الرّئة أو النّقائل لأعضاء أخرى أو تقيّيمًا لأعراض يشكو منها المريض. أهمّ هذه الاستقصاءات الشّعاعيّة هي:

- **صورة الصّدر البسيطة Chest X-Ray (CXR)**

وهي أول إجراء شعاعيّ يُطلب لتقييم التّظاهرات الرّئويّة لسهولة إجرائها وانخفاض تكلفتها. تُظهر CXR كتل الرّئة وانصباب الجنب وانزياح المنصف وانخماص الرّئة، ولكنّها لا تظهر ارتشاح كتلة إلى مجاوراتها من أعضاء الصّدر. يستدعي الشّكّ بورم رئة بناءً على صورة الصّدر البسيطة استكمال التّقييم الشّعاعيّ باستقصاءاتٍ إضافيّة.(67)

- **المسح المقطعيّ المحوسب Computed Tomography Scan (CT)**

يُظهر CT صورًا مقطعيّة مستعرضة cross-sectional للعضو المصوّر، ويتمتع بحساسيّة ونوعيّة تفوق الـ CXR. يُظهر CT حجم الكتلة الورميّة وشكلها وموضعها وارتشاحها إلى الأعضاء المجاورة، كما يظهر انخماض الرّئة وانحراف المنصف وإصابة العقد اللمفاويّة المنصفيّة وانصباب الجنب. يستطيع CT أيضًا تصوير عدّة أعضاء في جلسة واحدة، الأمر المفيد في كشف النّقائل البعيدة، لذلك يُجرى عادةً للصّدر والبطن والحوض (لكشف النّقائل الكبديّة أو الكظريّة)، ويمكنه تقييم الدّماغ أيضًا ولكنه أقل جودة من التّصوير بالرّنين المغناطيسيّ. يفيد CT أيضًا في أخذ الخزعات الموجّهة (لتأكيد التّشخيص النّسيجيّ) من كتل يصعب أخذ خزعات منها باستخدام تنظير القصبات.(67)

- **التصوير بالرّنين المغناطيسيّ Magnetic Resonance Imaging (MRI)**

تعتمد تقنية MRI على إرسال موجات راديويّة في التّصوير عوضًا عن الأشعة السّينيّة. وهي مفضّلة على CT لكشف آفات النّسج الضّامّة والعظام، كما أنّها مفضّلة لكشف النّقائل الدّماغيّة.(68) ولكن أجهزة التّصوير بالرّنين المغناطيسي أقلّ انتشارًا وأكثر تكلفة من أجهزة CT.

- **المسح المقطعيّ بالإشعاع البوزيترونيّ Positron Emission Tomography Scan (PET)**

يستخدم تصوير PET للمساعدّة في تحديد الحالة الاستقلابيّة للعضو أو النّسيج المستهدف عن طريق حقن مادة مشعّة Fluorodeoxyglucose [^{18}F] (FDG) في الوريد تُقبَط من الخلايا عالية النّشاط بشكل أعلى من الخلايا الطّبيعيّة. تتمتع الخلايا السّرطانية بحالةٍ استقلابيّة عالية لذلك فهي تقبط المادة المشعة بمعدّل عالٍ، مما يُسهم بكشف النّسيج الورميّ بصورة تسبق إمكانية كشفه بطرق التّصوير الأخرى. يفيد PET على وجه الخصوص في تحديد طبيعة آفاتٍ مشكوكٍ فيها مثل آفات كبديّة أو عقد منصفيّة، الأمر الذي يفيد في استعراف مرحلة الورم السّريريّة وبالتّالي الإنذار ووضع الخطّة العلاجيّة. إنّ دور PET متمّم لدور CT ولا يغني عنه، ويدمج تصوير PET عادةً مع تقنيات شعاعيّة أخرى لزيادة دقّة تحديد موقع الورم، وهذه التّقنيات هي تصوير CT ويسمى حينها PET-CT أو تصوير MRI ويسمى حينها PET-MRI.(69)

- **المسح العظميّ Bone Scan**

يُستخدم لإجراء المسح العظميّ عادةً النّظير المشعّ التّكنيسوم Technetium-99 الذي يُحقن وريديًا ويُقبط بشكل أساسيّ في العظام ويُكشَف النّشاط الإشعاعيّ باستخدام كاميرا غاما Gamma Camera. تُقبَط النّظائر المشعّة بشكل أكبر من قبل الخلايا والأنسجة النّشطة استقلابيًّا. ونتيجة لذلك، يمكن استخدام ومضان العظام للعثور على مصدر آلام الهيكل العظميّ عندما يكون السّبب غير واضح. قد يكون مصدر الألم إنتانًا في العظام أو إصابة

في العظام لا تظهر في الأشعة السينية X-ray. ويفيد المسح العظميّ في كشف النّقائل العظميّة. لا داعٍ لإجراء المسح العظميّ في حال إجراء PET لأنّ الأخير يستطيع كشف النّقائل العظميّة.(70)

- **طرق أخرى**

توجد عدّة تقنيات شعاعيّة أخرى مفيدة في تشخيص وتقييم سرطان الرّئة ومنها، تنظير المنصف ويفيد في تقييم وأخذ خزعات من العقد المنصفيّة لتأكيد أو نفي نقائل للعقد المنصفيّة، وتنظير الجنب ويُجرى لتقييم وأخذ خزعات من الجنب إضافة لفائدته في إجراء ايثاق جنب علاجيّ.(71)

1-4-التّشخيص النّسيجيّ لسرطان الرّئة

رغم التقدم الكبير الذي أُحرز في تقنيات التّشخيص الشّعاعيّ وكشف سرطان الرّئة، لكن لا يزال التّأكيد النسيجيّ عن طريق أخذ عينات من الورم وفحصها بطرق التّشريح المرضيّ ضروريًّا لوضع التشخيص. توجد عدّة طرق أو تقنيات للتّأكيد النسيجيّ لسرطان الرّئة.

تستهدف بعض طرق التّأكيد النسيجيّ كشف خلايا ورميّة مثل فحص القشع أو فحص سائل الجنب أو أخذ غسالة قصبيّة بتنظير القصبات أو أخذ خزعات بالإبرة الرفيعة Fine Needle Aspiration Biopsy (FNA) (من خلال تنظير القصبات أو الخزعة الموجهة عبر الصّدر بالتّصوير المقطعيّ المحوسب)، بالرّغم من أنّها يمكن أنْ تميّز بين SCLC وNSCLC، لكن من الصعب التمييز بين الأنماط النّسيجيّة الفرعيّة من NSCLC، وهذا يمكن أنْ يؤدّي في بعض الأحيان إلى خطأ في التّشخيص.(72)

يُفضَّل أخذ خزعة لبّيّة Core Biopsy مع تثبيت بالبارافين لأنّها تسمح بتحليل نسيجيّ أفضل وكذلك إجراء التّنميط الكيميائيّ النسيجيّ المناعيّ Immunohistochemistry Phenotyping (IHC) أو التّحاليل الجينيّة أو الواصمات المناعيّة، والتي يتزايد الاهتمام بها في ضوء أهميّتها في المعالجات الاستهدافيّة والمناعيّة.(73,74) يمكن أخذ الخزعات اللّبّيّة من كتلة الرّئة أو تنظير المنصف، كما يمكن أخذ خزعات من النّقائل البعيدة.(72)

1-5-الأنماط النّسيجيّة لسرطان الرّئة

يُصنّف سرطان الرّئة نسيجيًّا إلى أنماط عدّة، أهمها النمطان NSCLC وSCLC.

1-5-1-سرطان الرّئة صغير الخلايا SCLC

يُشكِّل SCLC ما نسبته 15٪ من جميع سرطانات الرّئة. يتضمّن SCLC عدّة أنواع فرعيّة نسيجيّة تشمل كلًّا من: خلية الشّوفان وسرطان الخلايا متعدّدة الأضلاع والخلايا اللّمفاويّة وسرطان الخلايا المغزليّة.(75) تتطابق هذه الأنواع الفرعيّة تقريبًا من حيث السّير السّريريّ والإنذار. يتوضع SCLC مركزيًّا (في سرّة الرئة) في 95٪ من الحالات. يكشف SCLC عادةً مع وجود نقائل في وقت التّشخيص مع تدهور سريع في الحالة الأدائيّة للمريض، ويُعدّ الدّماغ والكبد والجنب ونقيّ العظام أشيع أماكن النّقائل.(76)

قد يترافق SCLC مع المتلازمات نظيرة الورميّة وتشمل متلازمة SIADH ومتلازمة ACTH وحالة فرط التّخثر ومتلازمة إيتون لامبرت.(77,78)

1-5-2-سرطان الرّئة غير صغير الخلايا NSCLC

يُشكِّل NSCLC النّسبة الأعظم (80٪) من جميع سرطانات الرّئة. يشتمل NSCLC على عدّة تحت أنماط وهي SCC وADK وسرطانة الخلايا الكبيرة. من الضروري تحديد تحت النّمط النسيجيّ لكلّ سرطان رئة بسبب وجود فروقات في علاج SCC مقابل غير SCC.

- **السّرطانة شائكة الخلايا SCC**

تُشكِّل قرابة 20-25٪ من مجموع حالات NSCLC. كان الاعتقاد سائدًا في الماضي بأن SCC يحدث في موقع مركزيّ في الرّئة مقابل الحدوث في موقع محيطيّ لـ ADK، لكن تشير الدّراسات الحديثة إلى أنماط متشابهة من حيث الموقع بين المجموعتين.(79)

يُعدّ فرط كالسيوم الدّم النّاتج عن الإنتاج المنتبذ للببتيد المرتبط بهرمون جارات الدّرق Ectopic Production Of Parathyroid Hormone-Related Peptide (PTH-RP) أشيع المتلازمات نظيرة

الورميّة المصاحبة لـ SCC. وقد تحدث متلازمات أخرى مثل الاعتلال العظميّ الضّخاميّ hypertrophic osteopathic syndromes ونقص العدلات أو فرط التّخثر.(66)

- **السّرطانة الغدّيّة ADK وسرطانة الخلايا الكبيرة**

تُشكِّل ADK وسرطانة الخلايا الكبيرة معًا حوالي 50–60٪ من NSCLC. وهي أكثر أنواع سرطانات الرّئة شيوعًا لدى غير المدخنين، خاصّة الإناث. ومع ذلك، فإنّ معظم الحالات مرتبطة بالتّدخين.(6) يُشخّص معظم المرضى المصابين بـ ADK مع إصابة في العقد النّاحيّة وقت التّشخيص. تتشابه ADK وسرطانة الخلايا الكبيرة من حيث السّير السّريريّ وتميل للانتشار بالطّريق الدّمويّ، وعادةً ما تعطي نقائل للعظام والكبد والدّماغ والجنب. قد تترافق ADK مع المتلازمات نظيرة الورميّة مثل اعتلال المفاصل الضّخاميّ وحالة فرط تخثّر الدّم وفرط كالسيوم الدّم بسبب PTH-RP والتّثدي.(66)

على الرّغم من التّغييرات الحديثة في التّصنيف النسيجيّ لـ ADK، حافظ سرطان القصيبات السّنخيّ Bronchoalveolar Carcinoma (BAC) على تصنيفه نوعًا فرعيًّا من ADK. يتميّز BAC بنمط منتشر داخل القصيبات دون دليل على الغزو. يتميّز المرض شعاعيًا بارتشاحاتٍ قصبيّة متعدّدة وكثيرًا ما يُشخّص بشكل خاطئ على أنّه التهاب قصبات. إنّ أكثر الأنواع شيوعًا من BAC هو ADK مع مكوّن BAC، ويحدث بشكل أكثر تواترًا لدى غير المدخنين من الإناث ويتميّز بمعدّلات استجابة تفوق أنواع سرطانات الرّئة الأخرى لـ TKIs.(80)

- **السّرطانة غير المحدّدة Unspecified carcinoma**

أدّى تطوّر التّنميط الكيميائيّ النّسيجيّ المناعيّ IHC واعتماد واصمات مثل الكروموغرانين chromogranin وإنزيم الخلايا العصبيّة المحدّد Neuronal Specific Enzyme (NSE) وتنامي دورها في التّشخيص، إلى إعادة النظر في تصنيف نسبة من السّرطانة غير المحدّدة unspecified carcinoma لتصبح سرطانة غدّيّة عصبيّة neuroendocrine.(81)

1-5-3-أورام غير شائعة في الرّئة والجنب

مثل السّرطانات الغدّانيّة الكيسيّة (الأسطوانيّة) هي سرطانات غازية موضعيًّا عادةً، لكنّها قد تنتقل أيضًا إلى مناطق أخرى من الرّئة أو تعطي نقائل بعيدة؛ والكارسينوئيد وتتسم آفاتها بالميل للبقاء موضّعة localized وقابلة للاستئصال أكثر من باقي الأورام الخبيثة في الرّئة.(82)

1-5-4-ورم الظّهارة المتوسطة الخبيث Malignant Pleural Mesothelioma (MPM)

يحدث MPM بسبب التّعرض للحرير الصّخري Asbestos بشكل رئيس في الجنب pleura أو البريتوان peritoneum. يتكوّن من تحت أنماط نسيجيّة تشمل كلًّا من تحت النمط الظّهاري epithelioid وتحت النمط ساركوماتوس sarcomatous وأنماط أخرى لديها مظهر نسيجيّ مشابه لـ ADK. يمكن تمييز النّوع الأخير عن ADK الأخرى باستخدام IHC. يتصف MPM بسير سريريّ مختلف، فقد يأخذ شكلًا منتشرًا diffuse (وهو الأشيع) وينتشر بسرعة في الجنب ويغلّف الرّئة، وقد يبقى موضّعًا localized دون تغليفه لكامل الجنب وقد يغزو infiltrate نسيج الرّئة. تحدث النّقائل البعيدة خارج الرّئتين في وقت متأخّر ولكنّها ليست شائعة.(83)

1-6-التّنميط الكيميائيّ النّسيجيّ المناعيّ IHC

يُنظر لـ IHC بوصفه أحد الرّوائز الرّئيسيّة في تشخيص سرطان الرّئة وتحديد تحت أنماطه النّسيجيّة. يجب أنْ تُطلب واصمات IHC بحكمة ويُقتصر على الحد الأدنى من الواصمات اللّازمة لحسم التّشخيص وخصوصًا في الخزعات صغيرة الحجم، وذلك حفاظًا على كفاية من النسيج الورميّ ضمن العينة المحفوظة تسمح باستكمال المقايسات الجينيّة والمناعيّة (إنْ لزمت).

تتميّز ADK الرّئويّة بإيجابية عامل الانتساخ الدّرقي-1 Thyroid Transcription Factor-1 (TTF-1)، كما يكون النابسين أ Napsin A إيجابيًّا في أكثر من 80% من الحالات. تتميّز SCC بإيجابيّة p40 وp63 وسلبيّة TTF-1.(73)

تتّسم أورام الكارسينوئيد النّموذجيّة وغير النّموذجيّة typical and atypical carcinoid بإيجابيّة واصمات الكروموغرانين chromogranin والسابنابتوفيسين synaptophysin. من جانب آخر، تبدي أورام SCLC إيجابيّةً لواصمات التّمايز الغدّيّ الصّماويّ neuroendocrine differentiation مثل [CD56/NCAM والكروموغرانين chromogranin والسّابنابتوفيسين synaptophysin والبروتين المرتبط بالإنسولينوما−1 Insulinoma-associated protein-1 (INSM1)] وتكون واصمات CK34βE12 وp63 سلبيّة.(73)

قد يختلط أحيانًا تشخيص الإصابة الجنبيّة بين ADK أو MPM، وهنا تساعد واصمات IHC في التمييز بينهما، حيث تكون واصمات WT-1 وcalretinin وcytokeratin 5/6 وD2-40 إيجابيّة في MPM.(73)

1−7−العوامل الإنذاريّة Prognostic Factors

1−7−1−المرحلة السّريريّة لسرطان الرّئة Staging

يُعدّ تصنيف "ورم عقد انتقالات Tumor Nodes Metastases" والذي يعرف اختصارًا بـ TNM المُعتمَد من قبل اللّجنة الأمريكيّة المشتركة للسّرطان American Joint Committee on Cancer (AJCC) أكثر أنظمة تصنيف المرحلة السّريريّة موثوقيّة وأكثرها اعتمادًا في تصنيف الأورام الصّلبة ومن ضمنها سرطان الرّئة. وضعت الرّابطة الدّولية لدراسة سرطان الرّئة International Association for the Study of Lung Cancer (IASLC) نظام TNM لسرطان الرّئة واعتمد من قبل AJCC وقد صدر الإصدار الثّامن من هذا التّصنيف في بداية عام 2018. يأخذ تصنيف TNM في الاعتبار حجم الورم وموقعه وارتشاحه في الأعضاء المجاورة وتسبّبه بحدوث انخماص في النّسيج الرّئويّ ووجود بؤر ورميّة بعيدة عن كتلة الورم البدئيّ (في الرّئة المصابة ذاتها)، كما يتضمّن حالة العقد اللمفاويّة النّاحيّة المتوزّعة في الرّئة أو المنصف أو فوق الترقوة، ويتضمن أيضًا حالة النّقائل البعيدة عن الرّئة المصابة.(84)

يُصنّف سرطان الرّئة في المراحل المبكرة (المرحلتين I وII) لدى اقتصار الخباثة على الكتلة الورميّة دون انخراط العقد اللمفاويّة، في حين تُعدّ المرحلة II مع انخراط العقد اللمفاويّة النّاحيّة والمرحلة III مراحل متقدّمة

موضعيًا للورم؛ من جهة أخرى، يُعدّ سرطان الرّئة في المرحلة IV لدى وجود نقائل بعيدة خارج الرّئة المصابة. تُعدّ المرحلة السّريريّة للورم العامل الإنذاريّ الأهمّ وكلما ازدادت المرحلة السّريريّة ازداد إنذار سرطان الرّئة سوءًا.(85) تصنيف سرطان الرّئة وفق المجموعات الفرعيّة اعتمادًا على نظام TNM مرفقًا بالإنذار موضّح بتوسّع في الجدولين الملحقين 1 و2.

1-7-2-الحالة الأدائيّة للمريض Performance Status

إنّ لحالة المريض الأدائيّة performance status تأثيرًا هامًّا على إنذار prognosis سرطان الرّئة. يتميّز المرضى القادرون على أداء المهامّ الشّاقّة كالجري أو حمل أشياء ثقيلة الوزن أو المرضى القادرون على أداء أعمالهم الوظيفيّة خارج المنزل (أي ذوي الحالة الأدائيّة 0 أو 1) ببقيا كلّيّة أطول وتحمّل أكبر للعلاج الكيميائيّ مقارنة بالمرضى غير القادرين على أداء المهامّ سوى الشّخصيّة منها داخل المنزل أو المضطرين (بسبب التّعب) للبقاء في السّرير لأكثر من 12 ساعة يوميًّا (أي ذوي الحالة الأدائيّة 2-4).(86) يبين الجدول الملحق 3 تصنيف الحالة الأدائيّة حسب مجموعة التعاون الشّرقية للأورام Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG).(87)

1-7-3-الجنس Sex

أظهرت عدّة دراسات أنّ إنذار سرطان الرّئة أسوأ والبقيا أقصر لدى الرّجال مقارنة بالنّساء، ولكن قد يعود ذلك لترافق الجنس الذّكوري مع عوامل إنذاريّة أخرى أكثر شيوعًا لدى الرّجال مقارنة بالنّساء (مثل التّدخين والإمراضيات المرافقة).(88)

1-7-4-التّدخين Smoking

يعد التّدخين عاملًا إنذازيًّا prognostic factor إضافة لكونه عامل خطورة risk factor لحدوث سرطان الرّئة. أظهرت عدّة دراسات ومنها دراسة أجراها Garg وزملاؤه، أنّ الاستجابة للمعالجة والبقيا الخالية من المرض والبقيا

الكلّيّة أفضل لدى غير المدخنين مقارنة بالمدخنين، من هنا تظهر أهمّيّة إقلاع المريض عن التّدخين بعد تشخيص المرض.(89)

1-7-5-العوامل الجزيئيّة Molecular Factors

تكون جين *P53* الكابحة للورم طافرة في 50% من NSCLC وأكثر من 90% في SCLC، كما تكون الجينات طليعة الورميّة مثل *ERBB2* و*KRAS* و*C-MYC* طافرة بشكل متكرّر في أورام الرّئة ويترافق وجود هذه الطّفرات مع إنذار سيء. على العكس من ذلك، يترافق وجود طفرات جين *EGFR* وإزفاءات *EML4/ALK* مع إنذار جيد وبقيا أطول، كما أنها تُشكّل أهدافًا لعلاجات مستهدِفة targeted therapies.(73)

1-7-6-عوامل أخرى Other Factors

كانت النّتائج حول تحت الأنماط النسيجيّة بوصفها عوامل إنذاريّة لسرطان الرّئة متضاربة، فيما عدا النّمط الغدّيّ الصّماويّ ذي الإنذار الأسوأ. توجد عدّة عوامل إنذاريّة مقترحة لسرطان الرّئة (مثل العمر ومستويات الخضاب وLDH وكالسيوم الدّم والألبومين) غير أنّها غير مؤكدة الأهمّيّة.(85)

يكتسب تحليل الجينات الورميّة أهمّيّة عالية لأنّه يدلّ على الجينات المؤهّبة لنشوء الورم وتطوّره، كما له أهمّيّة كبيرة في وضع الخطّة العلاجيّة من خلال تطبيق علاجات مستهدِفة للجينات الطّافرة. تظهر أهمية تحليل الجينات خصوصًا في NSCLC لتوفّر عدّة علاجات مستخدمة حاليًّا. سنتحدث هنا عن أهمّ هذه الجينات، وهي جين *EGFR*.

1-8-طفرات جين *EGFR*

1-8-1-الخصائص الجزيئيّة لجين *EGFR*

جين *EGFR* موجودة على الذّراع القصير للصّبغي السّابع (7p11.2) ويبلغ طولها قرابة 244 ألف زوج أساس وتتألّف من 28 إكسونًا exons و27 إنترونًا introns. تُعدّ *EGFR* من أشيع الجينات الورميّة التي تطفر mutated في NSCLC (من النّمط الغدّيّ ADK خاصّة) وترمّز لبروتين EGFR وهو عبارة عن مستقبل

تيروزين كيناز عابرٍ للغشاء الخلويّ يوجد في الخلايا الطّبيعيّة والورميّة ويتفعّل بواسطة اللّجائن ligands من عائلة EGF.(8,9)

يؤدّي حدوث طفرة متحسّسة في *EGFR* (sensitizing *EGFR* mutations) إلى تفعيلٍ تلقائيّ للتّيروزين كيناز وفسفرةٍ لسبل نقل الشّارة الخلويّة وأهمّها سبيل MAPKs، والتي تؤدّي بدورها إلى تكاثرٍ غير مضبوطٍ للخليّة الورميّة.(10)

توصي الشّبكة الوطنيّة الشّاملة للسّرطان National Comprehensive Cancer Network (NCCN) الخاصّة بـ NSCLC باختبار طفرات *EGFR*، بما في ذلك الطّفرات الشّائعة وغير الشّائعة، في المرضى المصابين بـ NSCLC النّقيليّ. توصي اللّجنة أيضًا بإجراء اختبار لطفرات *EGFR* للمرضى في المراحل القابلة للاستئصال من المرحلة السّريريّة IB إلى IIIA لتحديد ما إذا كان العلاج المتمّم باستخدام osimertinib خيارًا.(90)

إنّ أكثر الطّرق شيوعًا لكشف طفرات *EGFR* هي PCR في الوقت الحقيقي (RT- Real-Time PCR وتسلسل سانجر Sanger Sequencing وسَلْسَلَة الجيل التّاليّ Next-Generation Sequencing (NGS). إنّ إجراء السَّلْسَلَة المباشرة للإكسونات 18 إلى 21 طريقة جيّدة لكشف الطّفرات؛ ومع ذلك، تتوفّر طرق أخرى، حيث يمكن للفحص باستخدام PCR المتعدّد multiplex PCR أنْ تكتشف في وقت واحد أكثر من 50 طفرة.(91,92) تُفضّل طريقة NGS للكشف عن طفرات *EGFR*، لأنّ طرق الـ PCR الأخرى قد تُخطئ في بعض طفرات الغرز insertion في الإكسون 20.(93) لا يُنصح باستخدام IHC لكشف طفرات *EGFR*، فقد ذكر Sholl وزملاؤه ألّا فارقًا معتدًّا به إحصائيًّا بمعدل الاستجابة عند إيجابيّة EGFR باستخدام IHC مقارنة بسلبيتّه (33.3 مقابل 31.8%)، وكان معدل الاستجابة عند إيجابيّة EGFR باستخدام طريقة التّهجين في الموضع Chromogenic in Situ Hybridization (CISH) 31.2% مقابل 28.5% (دون فارقٍ معتدّ به إحصائيًّا)؛ في حين كان معدل الاستجابة 63.1% عند إيجابيّة طفرة *EGFR* المكتشفة باستخدام التّحليل الجينيّ مقارنة ب 5% عند سلبيّة الطّفرة (*P*=0.0001).(94)

1-8-2-أنواع طفرات جين *EGFR*

- **الطّفرات المتحسّسة الشّائعة [طفرة الحذف في الإكسون 19 (exon 19 deletion) والطّفرة L858R بالإكسون 21]**

إنّ الطّفرات الجينيّة الأكثر شيوعًا في *EGFR* هي طفرة الحذف في الإكسون 19 في نحو 45٪ من الحالات والطّفرة النّقطيّة L858R في الإكسون 21 في حوالي 40٪ من الحالات. يقارب تواتر طفرات *EGFR* نسبة الـ 10٪ في المرضى القوقازيين المصابين بـ NSCLC وتصل نسبة تواترها إلى ما يقارب 50٪ في المرضى الآسيويّين.(11)

معظم مرضى NSCLC إيجابيي طفرات *EGFR* الشّائعة غير مدخنين أو مدخنين بشكل خفيف أو مدخنين سّابقين من تحت النّمط ADK. توصي NCCN أيضًا بإجراء التّحليل الجينيّ في جميع مرضى سرطان الرّئة من تحت النّمط SCC النّقيليّ لأن هؤلاء المرضى قد تكون لديهم أيضًا طفرات جينيّة قابلة للاستهداف، مثل طفرات *EGFR*، على الرّغم من حدوثها في مرضى SCC بشكل أقلّ تواترًا مقارنة بتحت النّمط ADK النّقيليّ.(95–100)

- **طفرات *EGFR* المتحسّسة الأقلّ شيوعًا**

توجد طفرات *EGFR* أقلّ شيوعًا (نحو 10٪) وأهمّها p.L861Q وp.G719X وp.S768I وهي أيضًا حسّاسة للأجيال الأوّل والثّاني والثّالث من EGFR-TKIs.(101)

- **طفرة T790M**

تحدث لدى معظم المرضى ممّن يتلقّون TKIs من الجيلين الأوّل والثّاني مقاومة على العلاج بعد حوالي 9.7 إلى 13 شهرًا. تُنسب قرابة 60% من أسباب هذه المقاومة إلى طفرة مكتسبة في الإكسون 20 وهي T790M. تشير الدّراسات إلى أنّ T790M نادرًا ما تحدث في المرضى ممّن لم يتلقّوا سابقًا TKIs من الجيلين الأوّل والثّاني، وفي حال وجودها يجب نفي وجود سرطان رئة وراثيّ.(102–105)

- **الطفرات الأخرى في الإكسون Exon 20 Mutations 20**

طفرات الإكسون 20 مجموعة غير متجانسة من الطّفرات، ويستجيب بعضها للعلاج الموجَّه ويتطلّب كشفُ بعضها تقنياتٍ خاصةً لتحقيق معرفة مفصّلة بالتّسلسل الجينيّ المحدّد.

تطرأ عدّة طفرات (عدا طفرة T790M) في الإكسون 20، أغلبها طفرات الغرز insertion وطفرات التّضاعف داخل الإطار in-frame duplication. تعدّ طفرات الغرز في الإكسون 20 ثالث أكثر طفرات *EGFR* شيوعًا. تحدث في نحو 2٪ من مجمل مرضى NSCLC و4–12٪ من المرضى مع ايجابيّة طفرات *EGFR*. طفرات الغرز في الإكسون 20 معنّدة على erlotinib أو afatinib أو gefitinib باستثناء طفرة واحدة وهي p.A763_Y764insFQEA، لطفرات الغرز insertion الأخرى عدّة أدوية تستهدفها مثل amivantamab-vmjw وmobocertinib.(91,92)

1–9–تدبير سرطان الرّئة غير صغير الخلايا NSCLC إيجابي طفرة *EGFR*

يُشكِّل سرطان الرّئة مشكلة عالميّة بسبب العدد الكبير للإصابات وبسبب عدوانيّته وتسبّبه بنسب عالية من المواتة لدى المرضى، حيث أنّ نسبة البقيا لـ 5 سنوات (لدى الأخذ بعين الاعتبار جميع المراحل) لم تتعدّ 25٪ رغم جميع العلاجات المقدّمَة. ما زال سرطان الرّئة النّقيليّ مرضًا غير شافٍ وسيؤدّي بالمحصّلة للوفاة، ولا تتجاوز نسبة البقيا لخمس سنوات الـ 5٪ رغم تطوّر العلاجات المستهدِفة والمناعيّة.(6) ومن هنا برزت أهمّيّة اكتشاف الآليات الإمراضيّة والبيولوجيا الجزيئيّة له ليتسنى تصنيع أدوية تستهدِف هذه الآليات.

اعتمَد علاج سرطان الرّئة النّقيليّ حتى بدايات عام 2000 على العلاج الكيميائيّ السّام للخلايا، حتى اكتشاف تورط طفرات *EGFR* بالآلية الإمراضيّة لسرطان الرّئة NSCLC.(106) طُوِّرَت حتى الآن ثلاثة أجيال من TKIs مضادة لـ EGFR، الجيل الأوّل ويتضمن جيفيتينيب وإيرلوتينيب والجيل الثّاني يتضمن أفاتينيب وداكوميتينيب والجيل الثّالث ويتضمن أوسيميرتينيب. وفيما يلي سنستعرض أهمّ هذه الأدوية، ثم سنفصّل في الشّرح حول جيفيتينيب في الفصل الثّاني.

1-9-1-مثبطات التّيروزين كيناز الخاص بمستقبل عامل النّمو البشرويّ EGFR-TKIs

- **جيفيتينيب Gefitinib**

أعطى جيفيتينيب نتائج أفضل بالمقارنة مع العلاج الكيميائيّ التّقليديّ مقيّمًا بكلٍّ من PFS ومعدّل الاستجابة Response Rate (RR) لدى مرضى NSCLC النّقيليّ وقد حظي بموافقة إدارة الغذاء والدّواء الأمريكيّة US Food and Drug Administration (FDA) للاستخدام خطًّا علاجيًّا ثالثًا في عام 2003. غير أنّ دراسةً لاحقةً أُجريتْ في عام 2005 قد برهنت على عدم وجود فارقٍ معتدٍّ به إحصائيًّا بين جيفيتينيب والغفل placebo، الأمر الذي أدّى إلى سحب الموافقة عليه.(107)

أظهرت دراسة IPASS في عام 2009 أفضليّة لجيفيتينيب على العلاج الكيميائيّ لدى المرضى إيجابيي طفرة *EGFR* مع جودة حياة أفضل، أُعتمد جيفيتينيب بعدها خطًّا علاجيًّا ثانيًّا لدى هذه المجموعة ثم أُعتمد لاحقًا خطًّا علاجيًّا أوّل.(14,108) سيتناول الفصل الثّاني دواء جيفيتينيب بشكل مفصّل.

- **إيرولوتينيب Erlotinib**

يعدّ إيرولوتينيب من أدوية الجيل الأوّل first generation لزمرة EGFR-TKIs. أظهرت الدّراسات فائدة سريريّة له لدى استعماله خطًّا علاجيًّا ثانيًّا، ثم أجريت دراسات عدّة أظهرت أفضليّته لدى مقارنته بالعلاج الكيميائيّ من حيث معدّل الاستجابة الموضوعيّة Objective Response Rate (ORR) وPFS ونسبة التّأثيرات الضّائرة adverse events.(96,99,109,110) كانت النّتائج متقاربة لدى مقارنة إيرولوتينيب مع جيفيتينيب من حيث الفعاليّة efficacy والمأمونيّة safety.(111) ولا يزال حتى تاريخه يصنّف إيرولوتينيب category 1 حسب NCCN.(112)

- **أفاتينيب Afatinib**

ينتمي أفاتينيب للجيل الثّاني second generation من أدوية EGFR-TKIs، أُجريت عدّة أبحاث حملت اسم LUX-lung لدراسته، حيث أُجريت دراسات مقارنة له مع العلاج الكيميائيّ المعتمِد على البلاتين وكانت

المحصّلات العلاجيّة لدى المتداوين بأفاتينيب أفضل من حيث PFS مع نسبة تأثيرات ضائرة adverse events متقاربة، أما بالنّسبة لـ OS فلم يكن هناك فارق معتدٌّ به إحصائيًّا بين المجموعتين.(113) كما كانت الأفضليّة لأفاتينيب لدى مقارنته مع الجيل الأوّل من TKIs من حيث PFS ولكن دون فارقٍ ذي دلالةٍ إحصائيّةٍ في OS.(9,114)

- **داكوميتينيب Dacomitinib**

ينتمي داكوميتينيب Dacomitinib لأدوية الجيل الثّاني من EGFR-TKIs، أظهرت دراسة Janne وزملاؤه والتي أُعطي فيها داكوميتينيب خطًّا علاجيًّا أوّل لدى إيجابيي *EGFR* أنّ OS كانت 40.2 شهرًا مقارنة بـ 19.7 شهرًا لدى سلبيي *EGFR*.(115) في دراسة قارنت بين داكوميتينيب وجيفيتينيب كانت الأفضليّة لداكوميتينيب (OS 34.1 vs 26.8 months, *P*=0.04)، يجدر الذّكر هنا أنّ هذه الدّراسة قد استبعدت مرضى النّقائل الدّماغيّة.(116)

- **أوسيميرتينيب Osimertinib**

ينتمي أوسيميرتينيب لأدوية الجيل الثّالث third generation لزمرة EGFR-TKIs ويمتلك فعّاليّة مضادة لطفرة T790M، وهي الطّفرة الأكثر تسبّبًا بالتّعنيد على أدوية الجيلين الأوّل والثّاني إضافة لفعّاليتّه على الطّفرات المتحسّسة. أُجريت دراسة AURA على أوسيميرتينيب خطًّا علاجيًّا ثانيًا بعد فشل العلاج بـ TKI لدى المرضى إيجابيي طفرة T790M وأعطى فائدة من حيث ORR وPFS، مع هامش مقبول من التّأثيرات الضّائرة (أشيعها الإسهال والطّفح الجلديّ).(105,117) في دراسة AURA3 قُورن أوسيميرتينيب مع العلاج الكيميائيّ (بعد النّكس على الخطّ الأوّل TKI) لدى مرضى الطّفرات المتحسّسة الشّائعة وكانت له أفضليّة من حيث RR وPFS، مع سمّيّة أقل.(118)

كما أظهرت دراسة FLAURA أفضليّة أوسيميرتينيب لدى مقارنته مع TKIs من الجيل الأوّل (جيفيتينيب وإيرلوتينيب) من حيث PFS (18.9 vs. 10.2 months, *P*<0.001) مع فارق معتدٍّ به إحصائيًا بـ OS (38.6 vs. 31.8 months, *P*=0.04) مع نسبة تأثيرات سمّيّة متقاربة.(8,119)

- **إيكوتينيب Icotinib**

هو TKI حاصل على الموافقة في الصّين، أظهرت دراسة قُورن فيها إيكوتينيب مع العلاج الكيميائيّ أفضليّته من ناحية PFS مع تأثيرات سمّيّة أقلّ، ولكن دون فارق معتدّ به إحصائيًّا بما يتعلق بـ OS.(120) وأظهرت دراسة قارنت إيكوتينيب بجيفيتينيب نتائج متقاربة من ناحية PFS وOS ولكن مع أفضليّةٍ لجيفيتينيب من حيث التّحمّل من قبل المرضى.(121)

1-9-2-اختيار المعالجة الأفضل optimal لسرطان الرّئة NSCLC الذي يخفي طفرة *EGFR*

أوسيميرتينيب هو الدّواء الوحيد الذي أعطى فعّاليّة لدى وجود طفرة T790M وتجلّت هذه الفائدة بتحسّن قيم الـ OS مقارنة بالعلاج الكيميائيّ وأدوية الجيلين الأوّل والثّاني. لكن، وبسبب تكلفته المرتفعة وعدم جدواه الاقتصادية، لم يُعتمَد أوسيميرتينيب في عدّة دول وخاصّة الدّول منخفضة الدّخل وما زالت أدوية الجيلين الأوّل والثّاني في هذه الدّول تُعدّ الفئة الأولى (category 1) وتحظى بموافقة عليها كأحد أدوية الخطّ الأوّل في علاج NSCLC إيجابي طفرة الـ *EGFR*.(122–126)

في حال أُعطيت أدوية الجيل الأوّل أو الجيل الثّاني خطًّا أوّل ولدى حدوث تطوّر ورميّ Progression Disease (PD) يجب إجراء خزعات جديدة لنفي الاستحالة transformation لـ SCLC ومعرفة حالة طفرة T790M، في حال إيجابيّة الطّفرة، يكون الخيار العلاجيّ المفضّل أوسيميرتينيب، وقد أظهرت دراسة راجعة أنّ إعطاء أوسيميرتينيب لدى مرضى NSCLC إيجابيي طفرة T790M وبصورة تاليّة للمعالجة بأفاتينيب قد أبدى فائدة علاجيّة وخاصة لدى الآسيويّين.(127) لا يزال إعطاء أدوية الجيلين الأوّل أو الثّاني مبررًا في الدّول منخفضة الدّخل low-income countries في حال عدم القدرة على تغطية تكاليف أوسيميرتينيب. يجب التّنويه أيضًا إلى أنّه في حال أعطي أوسيميرتينيب خطًّا علاجيًّا أول فلا يوجد دراسات كافية عن إمكانية اعطاء TKI خطًّا علاجيًّا ثانيًا، ويعتمد العلاج بالخطّ الثّاني في هذه الحالة على تحرّي طفرات جينيّة واستهدافها أو على العلاج الكيميائيّ.

1-9-3-لمحة عن تدبير NSCLC يُخفي تغيّرات جينيّة غير طفرات *EGFR*

- ***KRAS* Mutations**

تُخفي قرابة 15% من سرطانات NSCLC (من تحت النّمط ADK) طفرة في *KRAS* وأشيعها الطّفرة النّقطيّة G12C، يتوفّر حاليًا دواء يستهدفها وهو sotorosib. تتصف طفرات *KRAS* بالتّعنيد على EGFR-TKIs، وتواترها أعلى لدى المدخنين مقارنة بغير المدخنين ووجودها يُعدّ عاملًا إنذاريًّا سيّئًا.(128)

- ***ALK* gene rearrangement**

سُجّلت إعادة ترتيب لجين *ALK* لدى 5% تقريبًا من ADK، وتعدّ هذه الطّفرات عاملًا إنذاريًّا وتنبؤيًّا جيدًا وتستجيب الأورام الحاملة لهذا النّوع من الطّفرات لأدوية ALK-TKIs.(128)

- **تغيّرات في جينات أخرى**

توجد أيضًا عدّة جينات طافرة أخرى بانتشار أدنى من 2% لدى NSCLC ولها أدوية مستهدِفة متوافرة للاستخدام السّريريّ، أهمّ هذه الجينات هي: *NTRK1*/2/3 gene fusions و*MET*ex14 skipping mutations و*RET* rearrangements و*ROS1* rearrangements و*BRAF* p.V600E و *ERBB2* (*HER2*) amplification. إنّ الطّفرات السّابقة لا تترافق عادةً مع بعضها mutually exclusive، فوجود إحداها ينفي وجود الطّفرات الأخرى. لذلك ولدى عدم التّمكّن من إجراء ملف جينيّ مشترك combined gene profile واُعتمِد إجراء تحليل مفرد لكلّ جين يمكن البدء بتحليلها من الأشيع للأقل شيوعًا (*KRAS* ثم *EGFR* ثم *ALK* وهكذا). يجب إجراء التّحليل الجينيّ على خزعات نسيجيّة، لكن يمكن في حال وجود مضاد استطباب لأخذ خزعات نسيجيّة إجراء تحليل جينيّ على DNA ورميّ من الدّم المحيطيّ (liquid biopsy).(128)

- **اختبار الواصمات المناعيّة Testing for Immune Biomarkers**

- **لُجَين الموت الخلويّ المبرمج 1 Programmed Death-Ligand 1 (PD-L1)**

تحصر أدوية ICIs مستقبلات PD-1 أو PD-L1 (مما يحسّن ردّ الفعل المناعيّ ضدّ الأورام)؛ يُعبَّر عن مستقبلات PD-1 على الخلايا التّائية النّشطة السّامّة للخلايا activated cytotoxic T cells. تحصر أدوية

nivolumab وpembrolizumab وcemiplimab-rwlc مستقبلات PD-1. على العكس من ذلك، يحصر atezolizumab وdurvalumab مستقبل PD-L1. توصي لجنة NCCN بإجراء تحليل تعبيريّة PD-L1 في جميع مرضى NSCLC النّقيليّ. إنّ ICIs ليست الخط الأوّل للمعالجة في NSCLC النّقيليّ في حال وجود طفرات جينيّة قابلة للاستهداف.(129)

- **حمل الورم من الطّفرات Tumor Mutational Burden (TMB)**

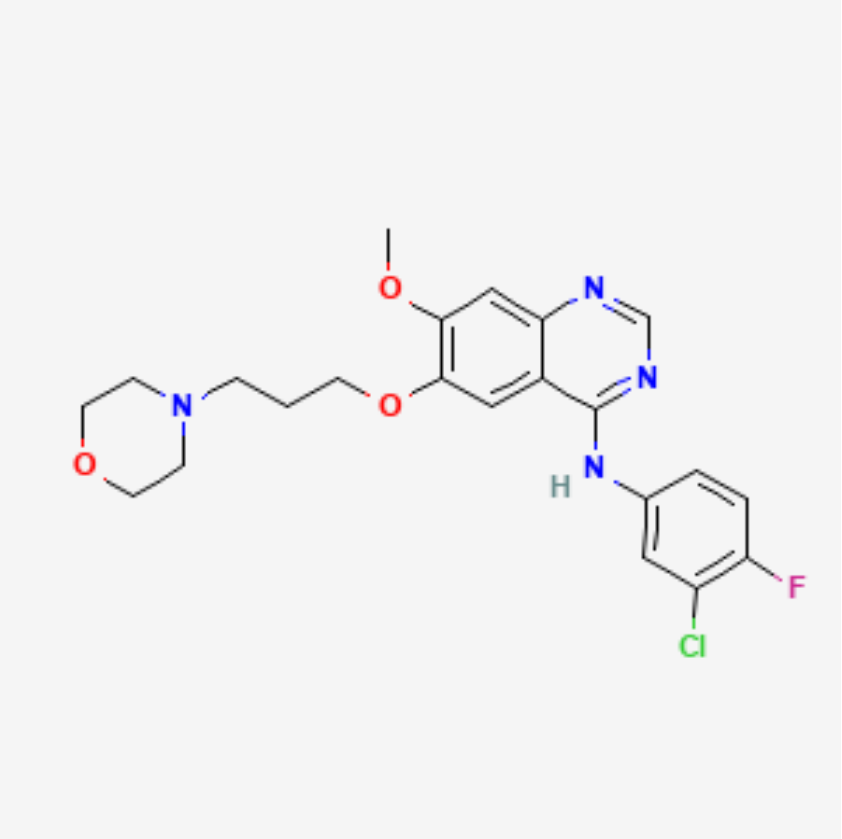
يشير مصطلح حمل الورم من الطّفرات Tumor Mutational Burden (TMB) إلى العدد التّقريبيّ للطّفرات الجسديّة somatic mutations في الخلايا السّرطانيّة. تقترح بعض الدّراسات أنّ ارتفاع مستويات TMB تدلّ على وجود مستويات مرتفعة من المستضدّات الورميّة المستحدثة neoantigen التي تفعّل الاستجابة المناعيّة المضادّة للأورام. تكون مستويات TMB عادةً مرتفعة أكثر لدى المرضى المدخنين مقارنة بغير المدخنين. لم تثبت حتى الآن فائدة TMB واصمًا تنبؤيًّا للاستجابة للعلاج المناعيّ في NSCLC، كما أنّ هناك حاجة لمزيد من البحث لتحديد القيمة الحدّيّة لاعتباره مرتفعًا وكذلك لتوحيد طريقة مقايسة مستوياته مخبريًّا.(129)

2-الفصل الثّاني: جيفيتينيب Gefitinib (ZD1839)

2-1-تعريف

جيفيتينيب مثبّط انتقائيّ تنافسيّ قويّ لـ ATP الخاص بكيناز EGFR وHER2، وهو أول دواء يستهدِف EGFR نال موافقة FDA دواءً مضادًا للسّرطان لعلاج NSCLC.(130) أظهر جيفيتينيب في الدّراسات قبل السّريريّة نشاطًا مضادًّا للورم ضدّ مجموعة متنوعة من خطوط الخلايا السّرطانية البشريّة cancer cell lines التي تعبّر عن مستقبل EGFR، ومنها سرطانات الرّئة والثّدي والقولون، كما أدّى استخدامه بالمشاركة مع عوامل أخرى سامّة للخلايا إلى تأخّر نمو الورم وانكماشه.(131)

يمتلك جيفيتينيب (انيلينكوينازولين anilinequinazoline) الصّيغة الكيميائيّة chemical structure التّالية (الشّكل 3):



الشّكل 3. تصوير ثنائيّ البعد للصّيغة الكيميائيّة لجيفيتينيب

المصدر:

https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/Gefitinib#section=Structures&fullscreen=true

واسمه الكيميائيّ chemical name هو

4-Quinazolinamine, N-(3-chloro-4fluorophenyl) -7-methoxy-6-(3-4-morpholin) propoxy(132)

لجيفيتينيب الصّيغة الجزيئيّة molecular formula ($C_{22}H_{24}ClFN_4O_3$)، ووزنه الجزيئيّ molecular weight 446.9 غ/مول.(132) جيفيتينيب هو أساس حر free base ولجزيئته pK_as تتراوح بين 5.4 إلى 7.2 وبالتّالي يتأين ionizes تدريجيًّا في المحلول مع انخفاض قيمة pH. يكون قابلًا للذّوبان بشكل ضئيل sparingly soluble عند pH=1، ولكنه غير قابل للذّوبان عمليًّا عند pH>7. في المذيبات غير المائيّة non-aqueous solvents، يكون جيفيتينيب قابلًا للذّوبان بحريّة freely soluble في حمض الأسيتيك acetic acid وثنائي ميثيل سلفوكسيد dimethyl sulfoxide، قابلًا للذّوبان في بيريدين pyridine، قليل الذوبان sparingly soluble في رباعيّ هيدرو الفوران tetrahydrofuran، وقابلًا للذّوبان بشكل طفيف slightly soluble في الميثانول methanol والإيثانول ethanol (99.5٪) وخلات الإيثيل ethyl acetate والبروبان-2-أول propane-2-ol والأسيتونيتريل acetonitrile.(132)

2-2-آلية التّأثير Mechanism of Action

تُعبِّر العديد من الخلايا الطّبيعيّة والسّرطانية عن مستقبل EGFR على سطوحها. تؤدّي الطّفرات في *EGFR* إلى التّنشيط التّلقائيّ والفسفرة لمسارات نقل الشّارات الخلويّة، مثل سبيل MAPKs، مما يؤدّي إلى تكاثر غير مضبوط للخلايا. يثبِّط جيفيتينيب التّيروزين كيناز الخّاص بمستقبل EGFR وبالتّالي يوقف نقل الإشارة داخل الخلايا الورميّة مؤدّيًا في المحصّلة إلى موتها (رسم توضيحيّ 1).(133)

2-3-الحرائك الدّوائيّة Pharmacokinetics

2-3-1-الامتصاص والتّوزيع Absorption and Distribution

يُمتّص جيفيتينيب ببطء، وتصل مستوياته البلازميّة إلى ذروتها peak plasma levels خلال 3-7 ساعات عقب تناوله فمويًا ويبلغ توافره الحيويّ bioavailability لـ 60٪، ولا يتأثّر التّوافر الحيويّ لجيفيتينيب بشكل كبير

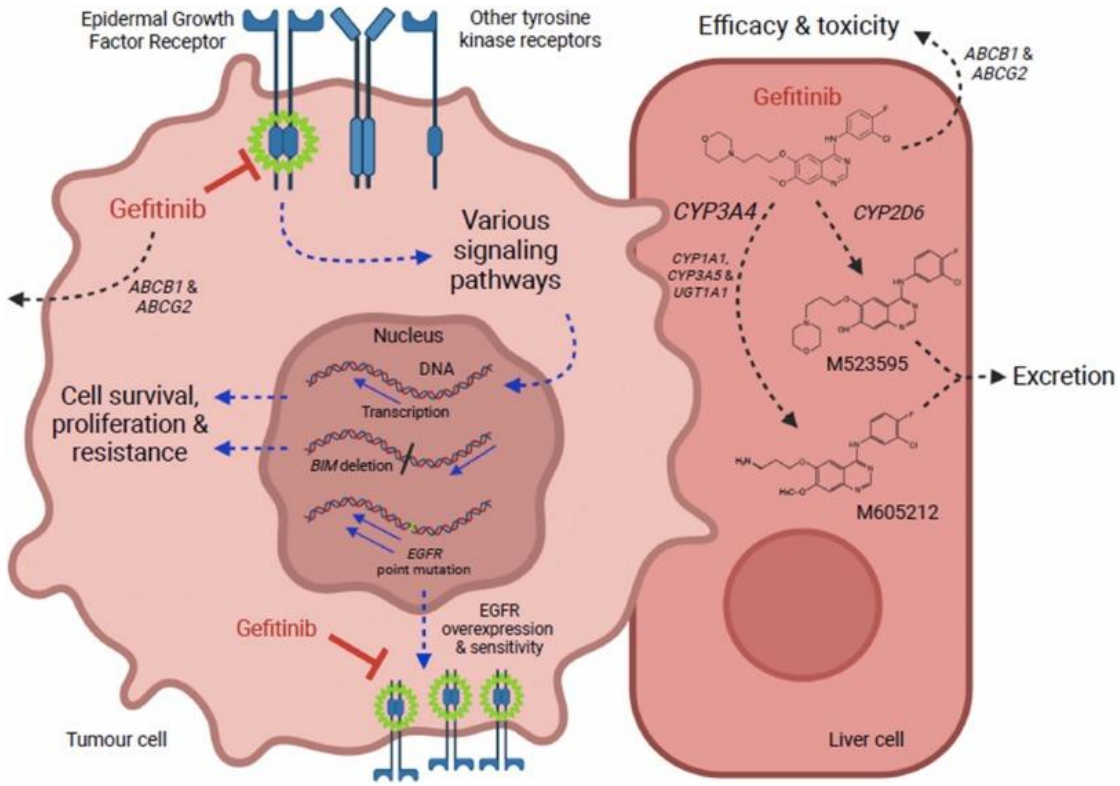
بالطّعام. يمتاز جيفيتينيب بحجم توزّع volume of distribution كبير يبلغ 1400 ليترًا بعد الإيتاء الوريديّ. يصل ارتباط جيفيتينيب ببروتينات البلازما (ألبومين المصل و1α−غليكوبروتين) إلى 90٪، وهذا الارتباط مستقلّ عن تراكيز الدّواء.(134) تصل تراكيز جيفيتينيب في البلازما إلى الحالة المستقرّة steady state في غضون 10 أيّام.(135)

2−3−2−الاستقلاب والإطراح Metabolism and Elimination

يخضع جيفيتينيب للاستقلاب في الكبد على نطاق واسع، وبصورة رئيسيّة بتواسط CYP3A5 وCYP3A4 وCYP2D6. حدّدت ثلاثة مواقع للاستحالة الحيويّة biotransformation أساسيّة لدى الإنسان وهي: أكسدة مجموعة ن−بروبوكسي مورفولينو N-propoxymorpholino ونزع ميثيل بديل الميثوكسي على الكينازولين O-demethylation of the methoxy-substituent on quinazoline وإزالة الفلورة defluorination المؤكسدة لمجموعة فينيل المهلجنة halogenated vinyl group.(136)

أُستعرِف 18 مستقلَبًا لجيفيتينيب في البلازما، ويُعدّ O-desmethyl gefitinib المستقلَب الأساسيّ، والذي ينتج بتواسط إنزيم CYP2D6. على الرّغم من امتلاك هذا المُستقلَب لفعاليّة تُماثل فعالية جيفيتينيب في اختبار الإنزيم المعزول isolated enzyme assay، إلا أنّ فعّاليته بلغت قرابة 8% فقط من فعّاليّة جيفيتينيب في الاختبارات المستندة على الخليّة cell-based assay.(134) كانت مستويات O-desmethyl gefitinib معدومة في الأصحّاء من النّمط الظّاهريّ PMs لـ CYP2D6 وكان متوسط التّعرض لجيفيتينيب أعلى بمرتين مقارنة بـ NMs. قد يكون لهذه الزّيادة في التّعرض أهميّة سريريًّا لأن بعض التّأثيرات الدّوائيّة الضّائرة مرتبطٌ بمستويات عاليّة من جيفيتينيب.(137)

يُطرَح جيفيتينيب بشكل أساسيّ عن طريق الكبد، مع تصفية بلازميّة كلّيّة قدرها 595 مل/دقيقة ويمتلك عمرًا نصفيًّا قدره 48 ساعة عقب الإيتاء الوريديّ. يُطرح بغالبيته عن طريق البراز (86٪)، ولا تتجاوز النّسبة التي تُطرَح عن طريق الكُليتين الـ 4٪ (رسم توضيحيّ 1).(135)



رسم توضيحيّ 1. تأثير طفرات الأعراس على حرائك جيفيتينيب وخصائصه الفارماكوديناميكية

المصدر: (138)

2-4-تأثيرات جيفيتينيب الضّائرة

يتسبّب جيفيتينيب بتأثيرات ضائرة عديدة أهمّها، اضطراب وظائف الكبد والطّفح الجلديّ والإسهال، كما يتسبّب بتأثيرات ضائرة خطيرة بنسبة أقل مثل التهاب الرّئة الخلاليّ Interstitial Lung Disease (ILD). يُوضِّح الجدول 1 أهمّ هذه التّأثيرات مع نسب حدوثها.

تشمل التّأثيرات الضّائرة الأخرى الأقلّ تواترًا (أقلّ من5٪) كلًّا ممّا يلي: الطّفح الجلديّ وتقرّحات الفم والوذمة المحيطيّة والزّلة التّنفّسية والتهاب الملتحمة. كانت نسبة ILD 1٪ ويكون على شكل التهاب رئويّ خلاليّ أو التهاب رئة وأسناخ، يصاب المرضى عادةً ببداية حادّة من الزّلة التّنفّسية وأحيانًا بسعال أو حمّى منخفضة الدّرجة، وتصبح غالبًا شديدة في غضون أيّام وتتطلّب الاستشفاء.(139,140)

سُجّلَت تقارير عن ألم في العين وتآكل أو تقرحٍ في القرنية، بالاقتران مع نموّ رموش شاذّ aberrant eyelash growth أحيانًا. كما أبلغت تقارير نادرة عن التهاب بنكرياس pancreatitis وتقشّر غشاء القرنية

corneal membrane desquamation وانحلال البشرة السّميّ النخريّ toxic epidermal necrolysis والحمامى عديدة الأشكال erythema multiforme وردود فعل تحسسيّة بما في ذلك الوذمة الوعائيّة والشّرى.(141–143)

جدول 1. أشيع التّأثيرات الضّائرة المشاهدة لدى مرضى سرطان الرّئة غير صغير الخلايا المعالجين بجيفيتينيب

التّأثير الضّائر (كل الدرجات)	التّواتر (%)
داء رئة خلاليّ	1-6
اضطراب وظائف الكبد	55-70
نقص عدلات	5-8
اسهال	27-54
إقياء	13-15
التهاب معدة	6-22
الطّفح	37-85
جفاف الجلد	11-54
تعب	10-39
داحس	3-32
غثيان	17-20
إمساك	10-16
حاصّة	3-11
قهم	5-22

المصدر: (144)

يجب نصح المرضى بطلب المشورة الطّبية إذا أصيبوا بالإسهال الشّديد أو المستمر أو فقدان الشّهية أو القيء الشّديد أو ظهور أعراض رئويّة (مثل ضيق التّنفّس أو السّعال) أو تفاقمها، أو تهيّج العين أو أيّ أعراض جديدة أخرى.

تذكر عدّة دراسات اختلاف نسب حدوث التّأثيرات الضّائرة لجيفيتينيب بين الشّعوب المختلفة؛ على سبيل المثال، كانت نسبة التّأثيرات الكبديّة الضّائرة 22% لدى اليابانيين مقابل 4% فقط لدى القوقازيين. يُعدّ اختلاف فعّاليّة إنزيمات الاستقلاب أحد الأسباب المقترحة.(36)

2-5-تعديل الجرعة

تبلغ الجرعة اليوميّة الموصى بها من جيفيتينيب 250 ملغ مرّة واحدة مع الطّعام أو بدونه. يمكن أنْ تُعدَّل الجرعة أو توقف في حالات معينة.

2-5-1-التّوصيات حول تعديل الجرعة في حال ظهور تأثيرات ضائرة/سمّيّة

- في حال حدوث إسهال شديد أو تأثيرات ضائرة جلدّية شديدة، يوقف العلاج لفترة 14 يومًا متبوعًا بإعادة الجرعة اليوميّة 250 ملغ.(145)
- في حالة حدوث هجمة حادّة أو تفاقم الأعراض الرّئويّة (الزّلة التّنفّسية والسّعال والحمى)، يجب إيقاف العلاج والبدء بالعلاج العرضيّ المناسب، وإذا أُكِّد تشخيص الـ ILD، يجب عندها إيقاف المعالجة بجيفيتينيب نهائيًا.(145)
- يجب تقييم المرضى ممّن تظهر عليهم أعراض عينيّة جديدة مثل الألم أو ظهور رموش بشكل شاذّ، بما في ذلك ايقاف العلاج وإزالة الرّمش الشّاذّ. بعد تحسن الأعراض، يجب اتخاذ القرار بحذر بشأن إعادة الجرعة اليوميّة 250 ملغ.(145)
- في المرضى ممّن يتلقّون محفِّزا قويًّا لـ CYP3A4 مثل ريفامبيسين أو فينتوئين، يمكن زيادة الجرعة إلى 500 ملغ يوميًا في حالة عدم حدوث تأثيرات ضائرة شديدة، ويجب مراقبة الاستجابة السّريريّة والتّأثيرات الضّائرة بعناية.(146)
- بيّنت الدّراسات السّريريّة تواترًا منخفضًا للسّمّيّة الحادّة لجيفيتينيب بجرعة 500 ملغ. لا يوجد علاج محدّد للجرعة المفرطة ولم تُحدّد الأعراض المحتملة. في المرحلة الأوّلى من التّجارب السّريريّة، عُولِج عدد محدود من المرضى بجرعات يوميّة تصل إلى 1000 ملغ. لُوحظت زيادة في وتيرة وشدّة بعض التّأثيرات الضّائرة، وخاصّة الإسهال والطّفح الجلديّ. يجب معالجة الأعراض الجانبيّة المرتبطة بالجرعة الزّائدة بشكل موجّه لهذه التّأثيرات.(147)

2-5-2-فئات خاصة

لم تُحدّد أيّ علاقة بين تراكيز جيفيتينيب وبين عمر المريض أو وزن الجسم أو الجنس أو العرق.(145)

2-5-3-القصور الكبديّ

لُوحظت زيادة غير عرضيّة بقيم إنزيمات ناقلات الأمين الكبديّة في المرضى المعالجين بجيفيتينيب؛ لذلك يجب مراقبة وظائف الكبد بشكل دوري (ناقلات الأمين والبيليروبين والفوسفاتاز القلويّة). على الرّغم من عدم تسجيل اختلافات ذات أهميّة في الحرائك الدّوائية لدى مرضى القصور الكبديّ المعتدل ولكن ينبغي النّظر في ايقاف جيفيتينيب في حال كانت التّأثيرات شديدة.(145)

2-5-4-القصور الكلويّ

يُطرح أقل من 4% من جيفيتينيب أو مستقلَباته عن طريق الكليتين، كما أنّ تأثير القصور الكلويّ الشّديد على حرائكه الدّوائيّة غير معروف. يجب التعامل مع المرضى ممّن يعانون من القصور الكلويّ الحادّ بحذر لدى إعطاء جيفيتينيب.(145)

2-5-5-الحمل

لا توجد دراسات كافية لدى النّساء الحوامل اللّواتي يتلقين جيفيتينيب، لذلك يُصنَّف في الفئة D. في حال اُستخدِم أثناء الحمل أو أصبحت المريضة حاملًا أثناء تلقي جيفيتينيب، فيجب إخطارها بالخطر المحتمل على الجنين أو المخاطر المحتملة لفقدان الحمل. يجب نصح النّساء في سن الإنجاب بتجنّب الحمل.(145)

2-5-6-الإرضاع

من غير المعروف ما إذا كان جيفيتينيب يُفرز في حليب الأم. بعد إيتاء جيفيتينيب الموسوم بالكربون 14 للجرذان فمويًّا لمدة 14 يومًا بعد الولادة، كانت مستويات جيفيتينيب ومستقلَباته أعلى بـ 11-19 ضعفًا في الحليب بالمقارنة

بتراكيزها في الدّم. نظرًا لأنّ العديد من الأدوية تُفرَز في حليب الأم وبسبب احتمالية حدوث تأثيرات ضائرة خطيرة لدى الرّضع، يجب نصح النّساء بإيقاف الرّضاعة الطّبيعيّة أثناء تلقّي العلاج بجيفيتينيب.(145)

2-5-7-استخدام جيفيتينيب لدى كبار السن

يُشكِّل المرضى المسّنون (≤65 عامًا) نسبة تقارب 35٪ من المرضى المعالجين بجيفيتينيب. لم يُلاحَظ أي اختلافات في المأمونيّة أو الفعّاليّة بين المرضى الأصغر سنًا مقارنة بكبار السّن.(145)

2-6-التّداخلات الدّوائية

في دراسات الجسيمات الصّغريّة الخلويّة microsome للكبد البشريّ، لم يكن لجيفيتينيب أيّ تأثير مثبّط لفعّاليّة إنزيمات CYP1A2 وCYP2C9 وCYP3A4 بتراكيز تتراوح من 2-5000 نانوغرام/مل. لدى إجراء الدّراسات بتركيز أعلى من 5000 نانوغرام/مل، ثبّط جيفيتينيب إنزيم CYP2C19 بنسبة 24٪ وCYP2D6 بنسبة 43٪. كما زاد التّعرض للميتوبرولول (ركيزة لـ CYP2D6) بنسبة 30٪ لدى إعطائه بالمشاركة مع جيفيتينيب.(145)

خفّض ريفامبيسين (محفِّز لـ CYP3A4) متوسط AUC من جيفيتينيب بنسبة 85٪ في المتطوعين الذّكور الأصحّاء. أدّى الإعطاء المتزامن لـ itraconazole (مثبّط لـ CYP3A4) مع جيفيتينيب لمتطوعين من الذّكور الأصحّاء إلى زيادة متوسط AUC لجيفيتينيب بنسبة 88٪. كما خفّض الإعطاء المتزامن لجرعات عالية من رانيتيدين مع بيكربونات الصوديوم متوسط AUC لجيفيتينيب بنسبة 44٪.(145) يجب النّظر في زيادة الجرعة إلى 500 ملغ يوميًا في حالة عدم حدوث تأثيرات ضائرة شديدة، كما يجب مراقبة الاستجابة السّريريّة والتّأثيرات الضّائرة بعناية لدى المرضى الذين يتلقّون محفِّزا قويًا لـ CYP3A4 مثل ريفامبيسين أو فينتوئين.(146)

أُبلغ عن ارتفاع النّسبة المطبّعة الدّولية International Normalized Ratio (INR) وحدوث النّزف في بعض المرضى ممّن يتناولون الوارفارين أثناء العلاج بجيفيتينيب. يجب مراقبة هؤلاء المرضى بانتظام لمعرفة التّغيّرات في زمن البروثرومبين أو INR.(145) يلخّص الجدول 2 أهمّ محرّضات ومثبّطات إنزيمات CYP3A4,5 وCYP2D6.(22,148)

جدول 2. أهمّ محرّضات ومثبّطات إنزيمات CYP3A4,5 وCYP2D6

محرّضات CYP3A4,5	مثبّطات CYP3A4,5	محرّضات CYP2D6	مثبّطات CYP2D6
الباربيتورات **مضادّات الاختلاج** -كاربامازيبين وفينتوئين وفينوباربيتال **الهرمونات** -بروجسترون **مضادات الاندروجين** -انزالوتاميد **السّتروئيدات القشرية** -ديكساميتازون **الصّادّات** -ريفامبين وسلفاميدين **مضادّات الإقياء** -ابريبيتانت وعشبة القدّيس يوحنا	**مضادّات فيروس نقص المناعة المكتسب** **الصّادات** -كلاريثرومايسين واريثرومايسين وايزونيازيد **مضادّات الفطور** -فوريكونازول وكيتوكونازول **SSRIs** -فلوكسيتين وسرترالين **مثبّطات الهيستامين** -سيميتيدين ورانتيدين **الأدوية المضادّة للأورام** -اناسترازول وايرينوتيكان **خافضات الضّغط الشّرياني** -فيراباميل وديلتيازم **مثبّطات المناعة** -سيكلوسبورين **الهرمونات** -ايثينيل استراديول **مضادّات مضخّة البروتون** -أومبرازول وعصير الغريفون grapefruit	لا توجد محرّضات مهمّة له	**SSRIs** -فلوكسيتين ودولوكسيتين وباروكسيتين وسرترالين **مثبّطات الهيستامين** -سيميتيدين ورانتيدين **الأدوية المضادّة للأورام** -دوكسوروبيسين وفنبلاستين وفنكرستين وفينورلبين **المسكّنات** -سيلوكوكسيب **مضادات اللانظميّات** -أميودارون **مضادّات الملاريا** -كينيدين **معدّلات مستقبلات الاستروجين الانتقائيّة** -كلوميفين
SSRIs: Selective Serotonin Reuptake Inhibitors			

2-7-إحداث جيفيتينيب للتّسرطن والطّفرات

لم يُسبِّب جيفيتينيب ضررًا وراثيًّا في سلسلة من التّجارب في المختبر in vitro وفي الفئران in vivo. لم تُجرَ دراسات كافية حول احتمالية تَسبُّب جيفيتينيب بالتّسرطن أو العقم.(145)

3-الفصل الثّالث: جين *CYP2D6*

3-1-لمحة تاريخيّة عن اكتشاف التّباينات بين الأفراد في فعّاليّة إنزيم CYP2D6

ساهمت التّجارب السّريريّة على دواءَي ديبريسوكوين debrisoquine وسبارتيين sparteine في اكتشاف التّعدّدات الشّكليّة في *CYP2D6*.(149) أُبلغ عن أول تقييم سريريّ لدواء ديبريسوكوين debrisoquine في مرضى ارتفاع ضغط الدّم في دراسة أُجريت في ستينيّات القرن الماضي.(150) عُولج 29 مريضًا بديبريسوكوين debrisoquine في هذه الدّراسة، وتباينت الجرعة اليوميّة الفعّالة بين مريض وآخر وتراوحت من 20 إلى 240 ملغ. كما أظهرت دراسة أخرى على ديبريسوكوين debrisoquine وأُجريت في الفترة ذاتها التّباين الكبير في الجرعة الفعّالة وتراوحت الجرعة اليوميّة لديهم من 10 إلى 360 ملغ. في هاتين الدّراستين المبكّرتين، عُزيَ الاختلاف في الجرعة بين المرضى وحدوث تأثيرات ضائرة شديدة في نسبة من المرضى إلى الاختلاف في استقلاب الدّواء. أُجريت هاتان الدراستان قبل سنوات من اكتشاف التّعدّد الشّكليّ لـ *CYP2D6*. وصُنِّف إنزيم CYP2D6 في حينها في نمطين ظاهريّين هما extensive metabolizer وnon-metabolizer.(151)

أُستخدم سبارتيين sparteine بدايةً لعلاج اضطراب نظم القلب ثم دُرس أيضًا كعقار معجّل للولادة. كشفت الدّراسات على نساء حوامل وغير حوامل تباينًا في سعة وتواتر الانقباضات بسبب إضافة كبريتات سبارتين.(152) تشير هذه البيانات إلى التّباين في استقلاب السبارتين، الأمر الذي قاد لاحقًا إلى اكتشاف دور التّعدّد الشّكليّ في الجين المرمّزة لـ CYP2D6 في استقلابه.(149)

3-2-التّعدّد الشّكليّ لجين *CYP2D6*

تشتمل *CYP2D6* على تسعة إكسونات وثمانية إنترونات وتقع في الصّبغي 22 (22q13.2) بجانب اثنين من الجينات الزّائفة شديدة التماثل، *CYP2D7* و*CYP2D8*. *CYP2D6* هي الجين الوحيدة المرمِّزة للبروتين من فصيلة *CYP2D* في البشر، وهي جينٌ شديدة التّعدّد الشّكليّ مع أكثر من 140 نمطًا فردانيًّا (أليلًا نجميًّا) حدّده تحالف التّباينات الجينيّة الدّوائيّة Pharmacogene Variation Consortium (PharmVar) ويُحدَّث الموقع الإلكتروني الخّاص بتسميات *CYP2D6* بانتظام، وقد يكون هناك المزيد من التّغيّرات الجينيّة الجديدة التي يمكن

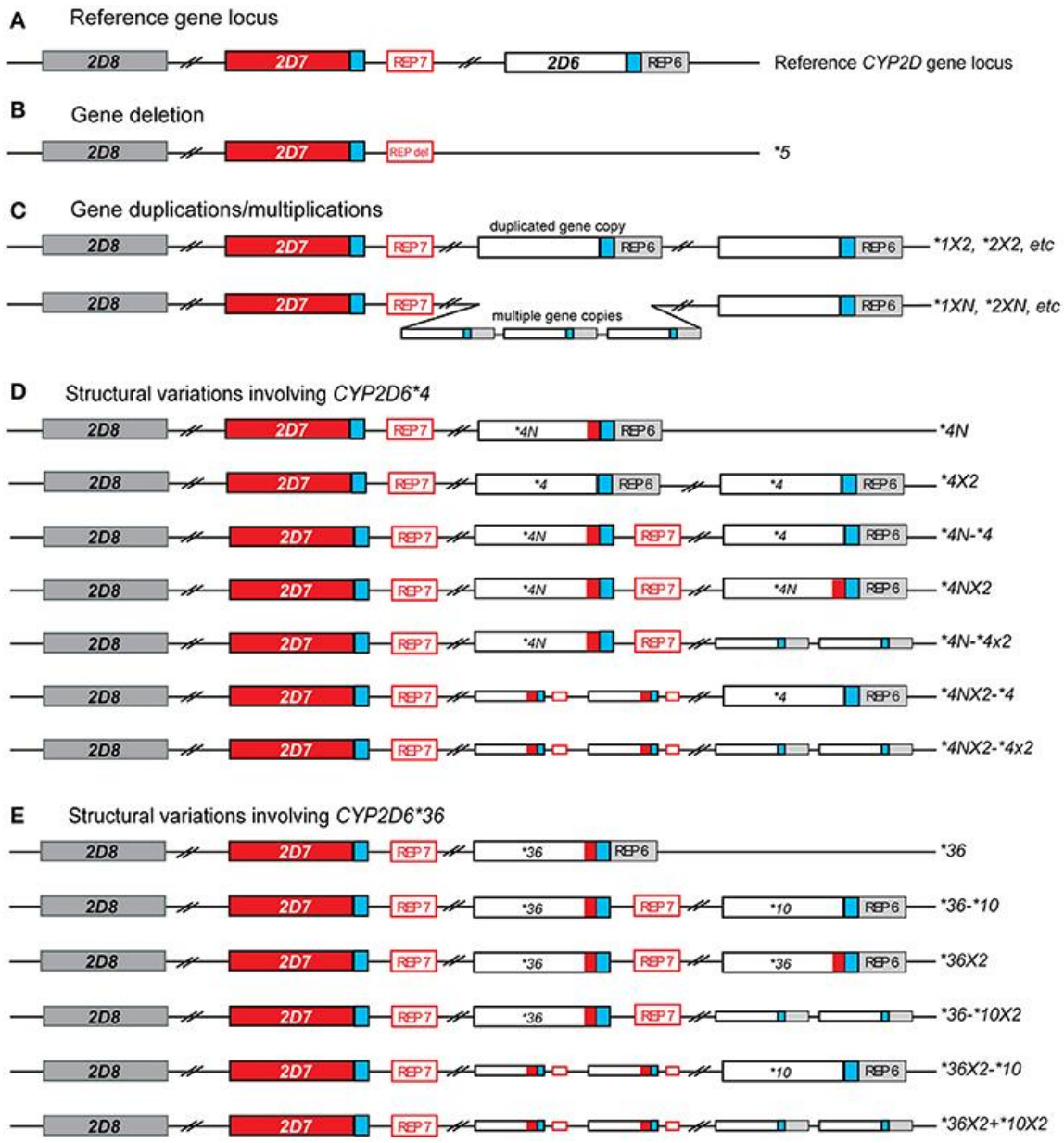
إضافتها إلى هذه القائمة مستقبلًا.(47) تُعرَّف معظم ألائل *CYP2D6* بواسطة متغيّرات وحيدة النّكليوتيد Single Nucleotide Variation (SNV) أو تعددات من نمط غرز/حذف insertion/deletion صغير (الشّكل 4). قد تُخفي *CYP2D6* أيضًا تغيّرًا في عدد النّسخ Copy Number Variations (CNVs؛ حذف الجين أو تضاعفها) أو انقلاباً جينيًّا قريبًا من الجين الزّائف *CYP2D7*، مما يؤدّي إلى ألائل هجينة *CYP2D6-2D7* (الشّكل 4). تؤدّي العديد من هذه التّعدّدات الشّكليّة إلى تغييرات في التّعبير أو الوظيفة. يمكن تصنيف ألائل *CYP2D6* من النّاحيّة الوظيفيّة إلى: ألائل متزايدة الوظيفة increased-function alleles وألائل طبيعيّة الوظيفة normal-function alleles وألائل منخفضة الوظيفة reduced-function alleles وألائل فاقدة الوظيفة (صفرية) null alleles.(153,154)

3-3-التّأثير السّريريّ للتعدّد الشّكليّ لـ *CYP2D6*

رغم أنّه لا يشكّل كمّيًّا أكثر من 5% من مجمل إنزيمات CYP450 الكبديّة، إلّا أنّ CYP2D6 يتواسط استقلاب عدد كبير من الأدوية التي تشمل نحو 20٪ من جميع الأدوية المستخدمة سريريًّا، وتتضمّن أمثلة من زمرٍ دوائيّة مختلفة، مثل مضادّات اضطرابات النّظم (propafenone وflecainide) ومضادّات الاكتئاب ثلاثيّة الحلقة (أميتريبتيلين وباروكسيتين وفينلافاكسين) ومضادّات الذّهان (ريسبيريدون) وحاصرات بيتا (بوفورالول وميتروبرولول) وكذلك أدوية مضادّة للسّرطان مثل تاموكسيفين وجيفيتينيب والعديد من مضادات الإقياء والمسكّنات الأفيونيّة (بما في ذلك كودئين وترامادول) والعديد من المسكّنات الأخرى.(26,27)

وُثّق تأثير التّعدّد الشّكليّ لجين *CYP2D6* في الاستجابة للأدوية في دراسات سريريّة عدّة. يعتمد تأثير التّعدّد الشّكليّ على ماهيّة الرّكازة الدّوائية هل ستتعطّل نتيجة استقلابها إلى مستقلَب غير فعّال inactive metabolite أم أنّها ستتفعّل لكونها طليعة دواء prodrug وسينتج عن استقلابها مستقلَب فعّال active metabolite، وعلى نوع التّعدّد الشّكليّ هل سينجم عنه نمط ظاهريّ يتجلّى بانخفاض في الوظيفة أو كميّة الإنزيم أم زيادة في التّعبير. في حالة الأدوية التي ستُعطّل بواسطة CYP2D6، يُتوقَّع لدى الأفراد الحاملين للنّمط الظّاهريّ PM أنْ يزداد تركيز الدّواء وبالتّالي سيكون هؤلاء في خطرٍ من حدوث التّأثيرات الضّائرة المرتبطة

بالجرعة والتي تتجلّى بفرط التّأثير الدّوائيّ المعروف سلفًا (على سبيل المثال، انخفاض شديد في قيم الضّغط الشّريانيّ بعد العلاج بخافضٍ للضّغط). على النّقيض من ذلك، قد يعاني حاملو النّمط الظّاهريّ UM من فقدان تأثير الدّواء بسبب التّصفية السّريعة للرّكازة الدّوائية. أمّا بالنّسبة لطلائع الأدوية prodrugs، فيحدث العكس. نظرًا لعدم القدرة على إنتاج مُستقلَب فعّال، فإن PMs معرضون لخطر فشل العلاج، بينما يمكن أنْ يعاني UM من تأثيرات ضائرة.(155)



الشّكل 4. تعنقد جينات *CYP2D* وأهمّ التّنويعات الجينيّة في *CYP2D6*

المصدر : (156)

تُعدِّل العديد من العوامل تأثير الجينات على النّتائج السّريريّة بما في ذلك اختلاف الرّكازات الدّوائية والنّافذة العلاجيّة والتّباين في الحرائك الدّوائية والجنس والتّأثيرات الهرمونيّة وغيرها. نحن بحاجة لدراسة مجموعات كبيرة من المرضى مع مجموعات مقارنة (شواهد) control مناسبة، بالإضافة إلى تجارب كبيرة الحجم مستقبليّة لتقييم تأثير الاختلاف الجينيّ في الاستجابة للأدوية، لتطبيق علم الوراثة الدّوائي pharmacogenetics بغية تقديم علاج دوائيّ مشخصن ولتجنّب فشل المعالجة أو حدوث تأثيرات ضائرة خطيرة.(157)

تكشف دراسات علم الوراثة الدّوائي التي انصبّ اهتمامها على *CYP2D6* عن تباينااتٍ كبيرة في التّعدّدات الشّكليّة بين المجموعات الإثنيّة المختلفة وبين الأفراد أيضًا، ممّا يؤدّي بالمحصّلة إلى تباينااتٍ بين هذه المجموعات أو الأفراد في المحصّلات العلاجيّة/التّأثيرات الضّائرة.(24)

تلعب ألائل الوظيفة الطّبيعيّة دورًا أكثر بروزًا في الأوروبيين، ولكن تواترها أقلّ في كل من الأفارقة والآسيويّين. وبالمثل، تلعب الألائل معدومة الوظيفة (الصّفرية) null alleles أيضًا دورًا رئيسًا لدى الأوروبيين؛ ومع ذلك، فإنّ تأثيرها أقلّ أهمّيّة مقارنة بالآسيويّين والأفارقة. بينما تعدّ الألائل منخفضة الوظيفة الأشيع في الآسيويّين والأفارقة، والتي تميّز التّنوّع الجينيّ العالي الموجود داخل هذه المجموعات وفيما بينها. أخيرًا، حُدِّدت مجموعة فرعيّة مميّزة من النّمط الظّاهريّ لـ CYP2D6 تتمتّع بنشاطٍ إنزيميٍّ مفرطٍ، بسبب النّسخ المتعدّدة من *CYP2D6* وتظهر بشكل بارز في مناطق جغرافية مختلفة مثل المملكة العربيّة السّعوديّة وشرق إفريقيا والمحيط الهادئ.(158)

تعتمد الأنظمة الحاليّة المستخدمة في ترجمة التّركيبة الجينيّة إلى نمطٍ ظاهريٍّ على تسمية الأليل النّجميّ (*) (حسب المتغيّرات الموجودة في النّمط الفردانيّ haplotype)، وتعيين وظيفة الألائل النّجميّة (وتصنيفها إلى ألائل: مفرطة الوظيفة أو طبيعيّة الوظيفة أو منخفضة الوظيفة أو معدومة الوظيفة) مع استنتاج النّمط الظّاهريّ على أساس النّمط الجينيّ المحدّد. تستخدمُ بعض الأنظمة نظام حرز الفعّاليّة Activity Score (AS) حيث تُعيَّن "درجة فعاليّة" لكل أليل بين [0−1] حيث تشير الدّرجة (0) لانعدام الوظيفة و(0.5) لوظيفة منخفضة و(1) لوظيفة طبيعيّة. بالإضافة إلى ذلك، يمكن أنْ يحتوي الأليل أيضًا على عدّة نسخ، عندها نستنتج الفعّاليّة من

خلال ضرب قيمة الفعّاليّة للأليل بعدد نسخ الجينات (أي، ×2، ×3، إلخ) في حال كان رقم النّسخ معروفًا. (153,154,159) إنّ الارتباط بين النّمط الجينيّ والنّمط الظّاهريّ لإنزيم CYP2D6 مؤكّد باستخدام إمّا سبارتين أو ديبريسوكوين أو أدوية أخرى تعدّ ركازات للإنزيم.(160)

تتميّز المجموعات العرقيّة والمناطق الجَغرافيّة المختلفة بتواترات متفاوتة للتّعدّدات الشّكليّة، وبالتالي فإنّ فهم هذه الاختلافات وتحديد نِسَبِها قد يساعد في تحسين التّنبؤ بالتّأثيرات الدّوائية (المفيدة) أو الأحداث الضّائرة. نتيجة لذلك، قد يؤدّي دمج علم الوراثة الدّوائي لـ *CYP2D6* بالممارسة السّريريّة إلى تعديل العلاجات على أساس الفعّاليّة الإنزيميّة.

تستخدم رابطة علم الإمراض الجزيئي Association for Molecular Pathology (AMP) حرزًا بمستويين للتّوصية بالأهمّيّة السّريريّة للألائل أو التّغيّرات الواجب إجراؤها في تحليل معطيات الوراثيّات الدّوائية (AMP PGx). يدلّ المستوى الأوّل Tier 1 على الألائل (أو التّنويعات) الموصى بها بشكل واسع للاختبار السّريريّ، وتتصف هذه الألائل بالمعايير التّالية:

1) لها تأثير مؤكّد في التّعبير الجينيّ أو وظيفة البروتين

2) لها تواتر معتبر في إحدى المجموعات السّكانيّة

3) لديها مواد مرجعيّة Reference Materials (RMs) متاحة

بينما تشمل التّوصية من المستوى الثّاني Tier 2 الألائل التي لا تستوفي جميع معايير التّضمين في Tier 1. تتصف الألائل الموصى بها من المستوى Tier 2 على الأقلّ بأحد ولكن ليس جميع معايير المستوى 1، ويمكن ترقية التّوصية بها إلى المستوى 1 إذا توافرت الشروط الباقية.(161)

يتضمّن تحليل *CYP2D6* للاستخدام السّريريّ تحديد التّسلسل sequence والمتغيّرات البنيويّة structural variants عن طريق التّنميط الجينيّ المستهدِف targeted genotyping أو السَلْسَلَة

sequencing، متبوعًا بتحديد الألائل النجميّة alleles (*) star (أو الأنماط الفردانيّة haplotypes) والنّمط الجينيّ genotype (النّمط المزدوج diplotype).(161)

يُجمَع بين استعراف كلٍّ من تحديد التّسلسل sequence والمتغيّرات البنيويّة structural variants وعدد النّسخ وتجميع النّمط الفردانيّ والنّمط المزدوج. يُصنّف النّمط الجينيّ genotype في أربع مجموعات تمثّل الحالة الاستقلابيّة لـ CYP2D6 المتوقّعة للمريض (أو النّمط الظّاهريّ) وهي: UMs وNMs وIMs وPMs. للنّمط الظّاهريّ لإنزيم CYP2D6 تأثيرات سريريّة على مأمونيّة الدّواء وفعّاليّته، ممّا دفع إلى تضمين جين *CYP2D6* على نطاق واسع من قبل FDA في جدول المؤشّرات الحيويّة للوراثيّات الدّوائيّة.(42) يُوضِّح الشكل 5 مواقع أشيع التّعدّدات الشّكليّة وأهمّ الألائل النّجميّة في *CYP2D6*.

3-4-ألائل *CYP2D6* ذات الأهمّيّة السّريريّة

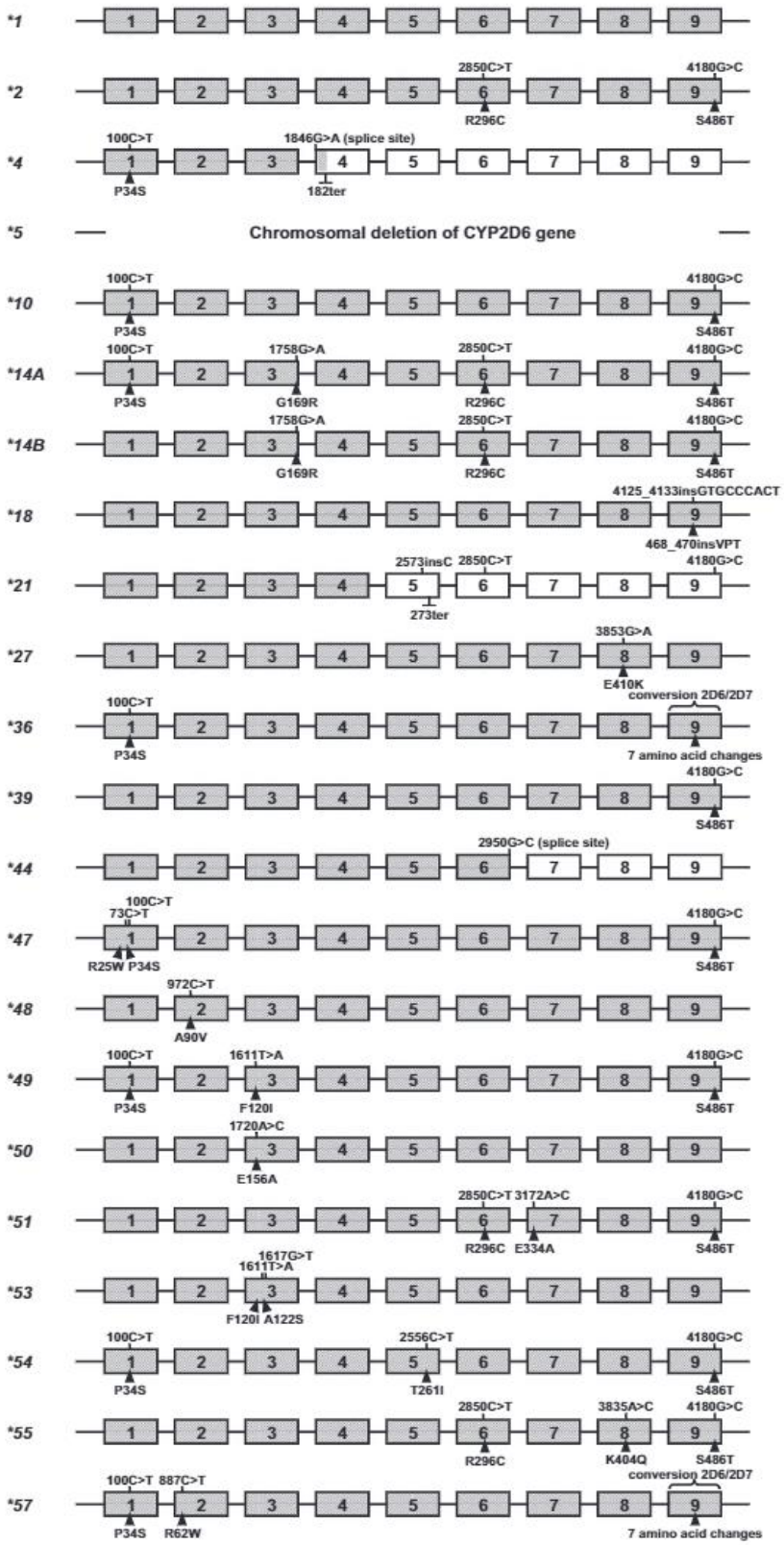
3-4-1-ألائل طبيعيّة الوظيفة Normal-Function Alleles

يمتلك الأفراد من النّمط الظّاهريّ NMs زوجًا من الألائل الوظيفيّة التي تُترجم إلى إنزيم CYP2D6 يعمل بصورة طبيعيّة. يمثِّل الأليلين 1* و2* معًا الأشيع في معظم المجموعات العرقيّة، يبلغ تواترهما معًا في الأوروبيين 64.9٪، مع تواتر أقل في الآسيويّين (58.5٪) والأفارقة (47.6٪).(153,159,162)

- **النّمط الشّائع WT لـ *CYP2D6* (الأليل 1*)**

يعيَّن الأليل 1* بشكل افتراضيّ عند عدم وجود تعدّدات شكليّة ضمن العينة المدروسة وبالتّالي فإنّ نسبته تختلف حسب عدد التغيّرات الشّكليّة المدروسة ولا يمكننا تحديد الفروق الحقيقيّة بتواتر هذا الأليل بين المجموعات السّكانيّة إلا عند دراسة كامل الجين في كل هذه المجموعات.

بلغت نسب التّواتر لدى الأفارقة الأمريكيين والقوقازيين الأمريكيين والأتراك والصّينين 33.2% و37.3% و37% و26.5%، على التّرتيب. وكانت النّسبة الأعلى لدى سكان أمريكا الأصليين Native Americans (62.4%).(156,163–166)



الشّكل 5. أهمّ ألائل *CYP2D6* وتوليفة التّعدّدات الشّكليّة المؤلِّفة لهذه الألائل

المصدر: (167)

- **الأليل 2***

*CYP2D6*2* هو أليل ذو وظيفة طبيعيّة ويتميّز بوجود تعدّدين شكليّين شائعين، أحدهما في الإكسون 6 وهو (NM_000106.6:c.886C>T, p. Arg296Cys, rs16947, legacy 2850C>T) والثّاني في الإكسون 9 وهو (NM_000106.6:c.1457G>C, p.Ser486Thr, rs1135840, legacy 4180G>C).(168) يُعدّ *CYP2D6*2* حاليًا أليلًا طبيعيّ الاستقلاب من قبل التّحالف التّنفيذيّ لعلم الوراثة الدّوائيّ السّريريّ Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium (CPIC) ومجموعة عمل علم الوراثة الدّوائيّ الهولنديّة Dutch pharmacogenetics working group (DPWG)؛ ومع ذلك، فإنّ تعيين فعاليّته يُشكِّل تحديًا، فقد أبلغت بعض المختبرات عن فعاليّة *CYP2D6*2* بشكل مختلف وقد يعاد تقييم وظيفة هذا الأليل عند توفّر بيانات إضافيّة.(154) يختلف تواتر الأليل *CYP2D6*2* بين المجموعات السّكانيّة المختلفة.(158)

يبلغ تواتر الأليل 2* لدى السّكّان الأصليين للقارّة الأمريكيّة 21.8% بينما يصل هذا التّواتر لدى الأمريكيين الأفارقة والقوقازيين والصّينين والإسبان والأتراك والإمارات العربيّة المتّحدة United Arab Emirates (UAE) 19.7% و15.9% و10.3% و18.5% و35.3% و12.2%، على التّرتيب.(156,163,164,166,169)

تشمل الألائل طبيعيّة الوظيفة المعروفة الأخرى كلًّا من 35* و39*، وكلاهما موجود بتواتر أقل بكثير مقارنةً بالأليلين 1* أو 2*. حيث يبلغ تواتر الأليل 35* 6.3٪ لدى الألمان، بينما لا يتجاوز تواتر الأليل 39* نسبة الـ 1٪ في الآسيويّين.(153,159,165)

3-4-2-الألائل فاقدة الوظيفة (الصّفرية) Null Alleles

يحمل الأفراد ذوي النّمط الظّاهريّ PMs اثنين من الألائل فاقدة الوظيفة (الصّفرية)، والتي تؤدّي إلى غياب وظيفة الإنزيم. تُفسِّر مجموعة مكوّنة من ألائل أربعة فاقدة الوظيفة (3* و4* و5* و6*) نحو 98٪ من حالات PMs.(170)

- **الأليل 4***

*CYP2D6*4* هو أليل معدوم الوظيفة يتميّز بوجود تعدّد شكليّ هو (NM_000106.6:c.506-1G>A, rs3892097, legacy 1846G>A) الموجود في مكان الاستجدال splicing بين الإنترون 3 والإكسون 4 وينجم عنه إنزيم غير وظيفيّ.(168) يُعدّ *CYP2D6*4* الأليل الأكثر مساهمة بالنّمط الظّاهريّ PM لـ CYP2D6 في مختلف المجموعات العرقيّة.(158)

يوجد التّغيّر c.100C>T (p.Pro34Ser, rs1065852, legacy 100C>T) أيضًا في جميع تحت ألائل *CYP2D6*4* باستثناء وحيد وهو *4.012 sub-allele. وهو موجود في ألائل أخرى مثل *10 وغيرها.(47)

يصل تواتر *CYP2D6*4* لدى القوقازيين إلى 19.4٪ وهو الأعلى بين المجموعات السّكانيّة، وهو أعلى من التّواترات لدى كلٍّ من الأتراك والصّينيين والأمريكيين الأصليين والأمريكيين الأفارقة والتي تبلغ 11.3% و0.3% و7.9% و4%، على التّرتيب.(156,156,164,166,171–173) نتيجة لذلك، فإنّ تأثيره أقلّ فيما يتعلق باستقلاب الأدوية بتواسط CYP2D6 في كل من الآسيويّين والأفارقة مقارنة بالأوروبيين.

- **الأليل 5***

يتميّز الأليل *CYP2D6*5* فاقد الوظيفة بأنه حذف لكامل الجين، ممّا يؤدّي لفقدان بروتين CYP2D6 وبالتّالي انعدام وظيفته. يبلغ تواتر أليل *CYP2D6*5* 2.8٪ في الأوروبيين و4.2٪ في الآسيويّين و3.3–6.2٪ في الأفارقة.(158,162)

- **الأليل 3***

يتميّز أليل *CYP2D6*3* فاقد الوظيفة بحذف أحادي النّكليوتيد في الإكسون 5 (NM_000106.6:c.775del, p.Arg259fs, rs35742686, legacy 2549delA) وذلك يتسبّب بطفرة تغيير الإطار frameshift

والاقتطاع المبكر premature truncation لبروتين CYP2D6 وبالتّالي انعدام وظيفته. يحدث *CYP2D6*3 بتواتر 1.6٪ لدى القوقازيين، وبتواتر أقلّ من 1٪ في المجموعات السّكانيّة الأخرى.(158)

- **الأليل 6***

يتميّز أليل *CYP2D6*6 بحذف لنكليوتيد واحد في الإكسون 3 (NM_000106.6:c.454del, p.Trp152fs, rs5030655, legacy 1707delT) مما يتسبّب في حدوث طفرة تغيير الإطار والاقتطاع المبكر لبروتين CYP2D6، مما يؤدّي بدوره إلى فقدان وظيفة الإنزيم. إنّ تواتر *CYP2D6*6 حوالي 1٪ في أوروبا و0.5٪ أو أقلّ في المجموعات السّكانيّة الأخرى.(158)

هناك العديد من الألائل الأخرى ينتج عنها غياب أو عدم فعّاليّة CYP2D6 ومنها 36* و7* و11* و12* و19* و20* و21* و38* وغيرها. إنّ هذه الألائل موجودة بتواتر منخفض جدًا في معظم المجموعات العرقيّة.(158)

3-4-3-ألائل منخفضة الوظيفة Reduced-Function Alleles

تعود أغلب الاختلافات العرقيّة لـ *CYP2D6* إلى التّعدّدات الشّكليّة منخفضة الوظيفة. إنّ النّمط الظّاهريّ IM متواتر بشكل كبير لدى الآسيويّين والأفارقة. تُعدّ الألائل منخفضة الوظيفة 10* و41* و17* أشيع الألائل منخفضة الفعاليّة.

- **الأليل 10***

يتميّز الأليل *CYP2D6*10 بوجود تعدّد شكليّ وحيد النّكليوتيد مغلِّط missense في الإكسون 1 (NM_000106.6: c.100C>T, p.Pro34Ser, rs1065852, legacy 100C>T) كما يتضمّن الأليل أيضًا التّبديل c.1457G>C.(168)

يُعدّ *CYP2D6*10 الأليل السّائد في الآسيويّين والأليل الأكثر شيوعًا عالميًّا.(158) كانت نسبة الأليل 10* لدى كلٍّ من UAE والأتراك والقوقازيين والأفارقة الأثيوبيين وأمريكا اللّاتينيّة 3.3% و1.4% و1.5%

و8.6% و<1%، على التّرتيب. ولكنها أقلّ من النّسب المسجّلة لدى كلٍّ من الصّينين (42.8%) والإيرانيين (31.8%).(156,163,164,166,174–176)

يؤدّي الأليل 10* إلى انخفاض كبير في نشاط CYP2D6، ويدرس CPIC تغيير تصنيفه إلى أليل معدوم الفعّاليّة عند استخدام بعض الرّكائز الدّوائية.(154) يعدّ تعيين *CYP2D6*10 بدقّة أمرًا صعبًا، إنّ c.100C>T موجود أيضًا في العديد من ألائل *CYP2D6* مثل **4*** و36* و37* و52* و54* و56* و65* و69* وغيرها.(47,158)

- **الأليل 17***

يتميّز الأليل *CYP2D6*17* بوجود SNP في الإكسون 2 (NM_000106.6:c.320C>T, p.Thr107Ile, rs28371706, legacy 1023C>T) ويشتمل أيضًا على التّغيّرَين الشّائعيَن c.886C>T وc.1457G>C.(168)

ويُعدّ **17*CYP2D6* الأكثر شيوعًا في الأفارقة، بتواتر من 17٪ إلى 27٪.(177) ويبلغ تواتره 2.3٪ فقط لدى اللّاتينيين ولا يتجاوز نسبة 0.5٪ لدى الأوروبيين وسكان وسط وجنوب وشرق آسيا.(158)

- **الأليل 41***

يتميّز الأليل *CYP2D6*41* بوجود SNP في الإنترون 6 (NM_000106.6:c.98539G>A, rs28371725, legacy 2988G>A) يُسبِّبُ عيبًا في الاستجدال يؤدّي إلى انخفاض مستويات التّعبير عن الرّنا المرسال mRNA وبالتالي انخفاض كميّة إنزيم CYP2D6. يتضمّن هذا الأليل أيضًا التّغيّرَين c.886C>T وc.1457G>C.(47)

يبلغ تواتر **41*CYP2D6* لدى الإسبان 8% ولدى القوقازيين الأمريكيين 9.6%، وهي نسبة أقلّ من مثيلاتها في كلٍّ من السّعوديّة 18.4% وتركيا 14.6%. وينخفض تواتره لدى الأمريكيين الأفارقة والأمريكيين

الأصليين والصّينين (2.5% و0.9% و3.05%، على التّرتيب).
(156,156,163,166,169,172,173,178,179)

3-4-4-ألائل متزايدة الوظيفة Increased-Function Alleles

يَصِفُ النّمط الظّاهريّ UM الأفراد ممّن لديهم نشاط أعلى لإنزيم CYP2D6 مقارنةً بوظيفة الإنزيم الطّبيعيّة. إنّ موضع *CYP2D6* على الصّبغيّ عرضة للتّنوع البنيويّ، وقد ينتج عن ذلك نسختان أو أكثر من نسخ الجين في نمط فردانيّ واحد single haplotype نتيجة إعادة التّأشيب المتماثل غير الأليلي في الطّور المنصّف meiotic nonallelic homologous recombination. وُصِفَ النّمط الظّاهريّ UM في البداية لتضخيم الأليل الوظيفيّ 2*.(180) ثم اُكتشف وجود نُسَخٍ متعدّدة من *CYP2D6* أيضًا مع ألائل أخرى (مثل 1* و4* و6* و10* و29* و*41 وغيرها)، مما يُعقِّد التّنبؤ بالنّمط الظّاهريّ الصّحيح؛ إنّ تضخيم الأليل 2* هو الأكثر شيوعًا لدى الأوروبيين، كما اُكتشف في بعض الأفراد نحو 13 نسخة *CYP2D6* الفعّالة. في حال كان عدد نسخ الجين المتضاعفة غير محدّد تُعيّن كرقم "N"، أما في حال كان عددها معروفًا، يُشرح عادةً على أنه ×2 (نسختان)، أو ×3 (ثلاث نسخ)، وهكذا.(181,182) من المهمّ ملاحظة أنّ فعّاليّة الإنزيم تعتمد على الأليل المكرّر.(47,158)

عُدّ تحليل تضاعف جين *CYP2D6* في المستوى الأوّل Tier 1 الواجب إجراؤه في تحليل الوراثيّات الدّوائية وفق حرز AMP PGx بسبب تواتره المرتفع في بعض المجموعات الإثنيّة وتأثيره في وظيفة الإنزيم وإمكانيّة الكشف عن التّضاعف باستخدام عدد من المقايسات (على سبيل المثال، TaqMan وPCR الكمّي وتضخيم المسبار المعتمد على الربط multiplex ligation-dependent probe amplification).(181,182)

إنّ تواتر الألائل عاليّة الوظيفة يختلف باختلاف المجموعات السّكانيّة، إذ هذا الأليل غائب بالمطلق لدى الآسيويّين(165) وتواتره منخفضٍ جدًا (1-2٪) في شمال أوروبا، ولكنّه يصل إلى نسبة 7-8٪ لدى الإسبان والأتراك.(164,183) فيما بلغ تواتر UMs في أوروبا الغربيّة 5.5% مع نسختين فعّالتين أو أكثر من

CYP2D6.(184) ومن الجدير بالذّكر الارتفاع الملحوظ في تواتر النّمط UMs لدى كلٍّ من السّعوديين (21%) والإثيوبيين (29%).(174,185)

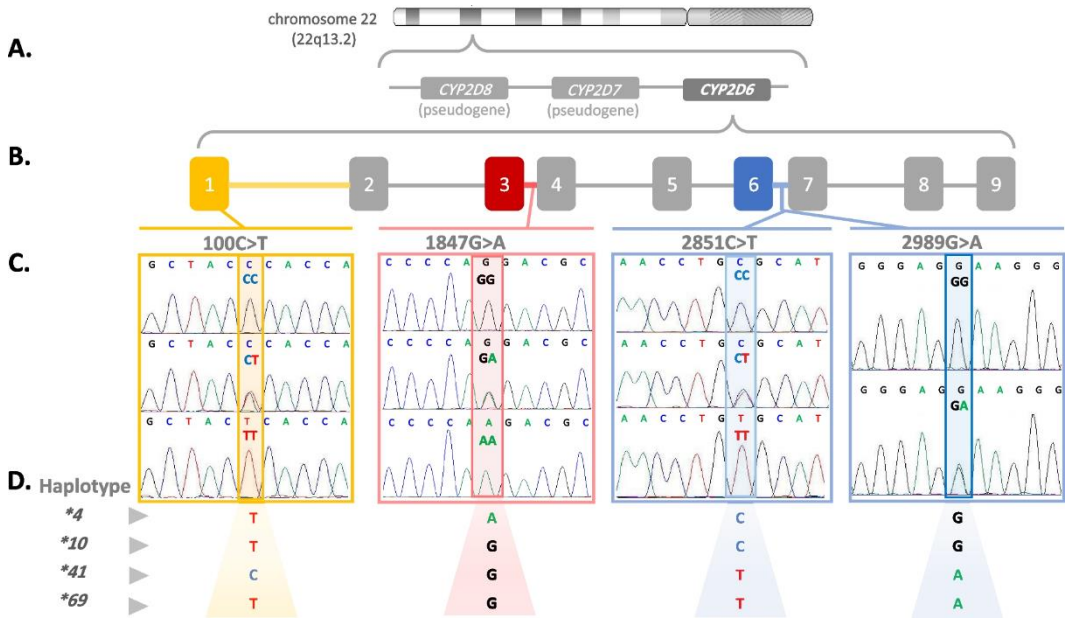
يُسهم CYP2D6 في التّخلص من بعض السّموم النّباتيّة، وبناء عليه، بُنيت الفرضيّة بأنّ التّواتر المرتفع لـ UMs في منطقة شرق إفريقيا (وسكان هذه المناطق يمتازون بحمية نباتيّة عالية) قد يكون بسبب الانتقاء بوساطة الإجهاد الغذائيّ ما أدى إلى تضخيم *CYP2D6* الفعّالة.(186)

يُفسِّر تضاعف الألائل الوظيفيّة ما نسبته 15–30٪ فقط من UM، غير أنّ النّسبة العظمى للنّمط UM لم تفسّرها أسباب أخرى بما في ذلك العوامل الوراثيّة المقترحة.(177,187,188)

3-5-طرق التّنميط الجينيّ لـ *CYP2D6*

تستخدم أغلب اختبارات تنميط *CYP2D6* طريقة التّنميط الجينيّ المستهدِف targeted genotyping approach. ومع ذلك، فإن الأعداد الكبيرة من الألائل والتّعدّدات الشّكليّة البنيويّة structural variants تجعل تحليل هذه الجين تحدّيًا.(189)

تتراوح اختبارات التّعدّد الشّكليّ لـ *CYP2D6* في نطاق كشفها من تلك التي تسمح باستعراف عدد قليل من التّغيّرات المستهدَفة لتحديد النّمط الفردانيّ haplotype إلى تحليل إكسون محدّد أو منطقة التّرميز بأكملها. تشمل طرق الاختبار استخدام طريقة تعدّد الأشكال لطول الشّدفة المقيّد لمنتجات تفاعل البوليميراز التّسلسليّ Restriction Fragment Length Polymorphism (RFLP) والتّنميط الجينيّ التّهديفي والمنصّات التّجاريّة commercial platforms والمصفوفات الدّقيقة للتّعدّدات الشّكليّة وحيدة النّكليوتيد single-nucleotide polymorphism based microarrays والسّلسة الكاملة باستخدام طريقة سانجر Sanger أو طريقة NGS، مع أو بدون تحليل الحذف/التّضاعف deletion/duplication وتحليل المتغيّرات البنيويّة structural variants.(189–191) يوضّح الرسم التوضيحي 2 طريقة تعيين الألائل الأكثر أهمّيّة من النّاحيّة السّريريّة في جين *CYP2D6*.



رسم توضيحيّ 2. تعنقد جينات *CYP2D* ومخططات استشرابية لشدف من *CYP2D6* وطريقة تعيين الألائل الأكثر أهمّيّة من النّاحيّة السّريريّة لـ *CYP2D6* بناءً على التّعدّدات الشّكليّة المكتشفة

المصدر: (44)

كما طُوِّرت العديد من تقنيات PCR بما في ذلك المتعشّشة nested باستخدام تضخيم مسبق pre-amplification لمناطق الجينات ذات الصلة والكشف اللّاحق عن التّغيّرات الأساسيّة المحدّدة بواسطة PCR الخاص بالأليل وPCR طويل المسافة long-distance والمتعدّد multiplex PCR وغيرها. يُعَدّ اختبار AmpliChip® CYP450 الذي طوّرته شركة Roche Molecular Systems طريقة أكثر شمولًا، متاحة تجاريًّا للتّنميط الجينيّ لـ *CYP2D6*؛ تحتوي هذه المصفوفة الدّقيقة microarray على مجسّات لتحديد 33 أليلًا من ألائل *CYP2D6*، بما في ذلك العديد من التّغيّرات النّادرة المسؤولة عن نشاط الإنزيم وسبعة تضاعفات جينيّة، بالإضافة إلى أليلَين من ألائل *CYP2C19*.(192)

يُعنى استعراف التّغيّرات البنيويّة بشكل خاصّ باكتشاف ألائل الحذف والتّضاعف، ويسهم بالتّالي في تحديد النّمط الظّاهريّ. بالنّسبة لتضاعف الجينات، يمكن إجراء اختبارات إضافيّة لما سبق ذكره، على سبيل المثال باستخدام تفاعل البوليميراز المتسلسل طويل المدى long range PCR. كما قَدّمت طريقة TaqMan الكمّي في الزمن الحقيقيّ real-time quantification لـ *CYP2D6* طريقة جديدة لمعايرة تغيّرات رقم النُّسخ لجين *CYP2D6*، وهذه المقايسات المطوَّرة مسبقًا متوفّرة الآن تجاريًّا.(181) علاوة على ذلك، ساهمت الدّراسات على

مستوى الجينوم Genome-Wide studies في وصف التغيّرات البنيويّة في الجينوم البشريّ. تتوفّر البيانات من مثل هذه الدّراسات في قاعدّة بيانات التّغيّرات الجينوميّة Database of Genomic Variants ومن المركز الوطنيّ لمخدّم معلومات التّكنولوجيا الحيويّة National Center for Biotechnology Information (NCBI).(193,194)

كما طُوِّرت باستخدام المعلوماتيّة الحيويّة bioinformatics أدوات لاستنتاج النّمط المزدوج diplotype لـ *CYP2D6* اعتمادًا على بيانات NGS.(189–191)

قد يقود التّباين في طريقة إجراء تحليل الجين، مع أو بدون الكشف عن عدد النُّسخ CNVs والتّغيّرات البنيويّة ووجود جينات زائفة pseudogenes، إلى اختلاف في تسمّيّة الألائل وبالتّالي النّمط الفردانيّ والنّمط الثّنائيّ، الأمر الّذي سيُؤثِّر في ترجمة النّمط الجينيّ إلى نمط ظاهريّ وتفسير النّتائج وفي النّهاية الرّعاية المقدّمة للمريض،(117) الأمر الذي يستوجب تحسينًا مستمرًّا لطرق التّنميط الجينيّ.

3-6-كيفية تعيين النّمط الظّاهريّ لإنزيم CYP2D6

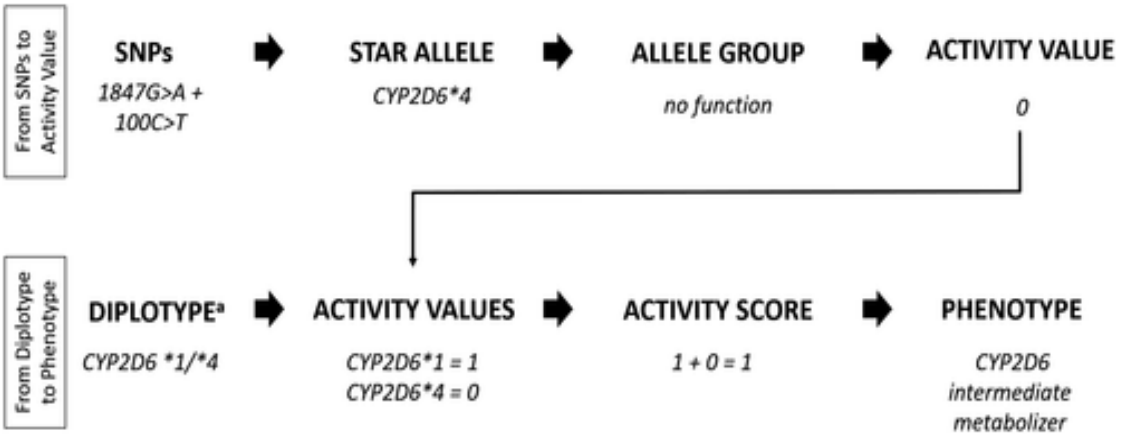
توجد اختلافات في ترجمة النّمط الجينيّ لـ *CYP2D6* إلى نمط ظاهريّ بين المختبرات السّريريّة التي تقدّم اختبار PGx وأيضًا بين مرشدات الممارسة السّريريّة clinical practice guidelines. ونتوقّع أنْ يؤدّي التّبنيّ الواسع لطريقة ترجمة النّمط الظّاهريّ اعتمادًا على التّنميط الجينيّ من قبل مطوريّ المرشدات، مثل CPIC وDPWG، والمختبرات السّريريّة وكذلك الباحثين إلى تفسيرٍ أكثر اتساقًا للنّمط الجينيّ لـ *CYP2D6*.(154)

تتلخّص طريقة تعيين النّمط الظّاهريّ لـ CYP2D6 بعدّة خطوات:

- تبدأ بتحديد التّعدّدات الشّكليّة المكتشفة ضمن العينة.
- ثم تحديد التّوليفة التي تُشكِّلها هذه التّعدّدات لاستنتاج النّمط الفردانيّ haplotype على أحد نسختَي *CYP2D6* (الأليل النّجميّ star allele) اعتمادًا على قاعدّة بيانات (مثل PharmVar أو غيرها).
- يُحدَّد بعدها قيمة فعّاليّة الأليل المكتشَف activity value والتي تتراوح بين 0–1 حسب الأليل.
- تُكرَّر نفس الخطوات السّابقة على النّسخة المقابلة للجين.

- يُحدَّد بعدها النّمط المزدوج diplotype للجين عن طريق وضع النّمط الفردانيّ لكل نسخة جين مع المقابل لها من النّسخة الأخرى.
- يُحدَّد بعدها حرز الفعاليّة AS للنّمط المزدوج عن طريق جمع قيمتَي الفعّاليّة لكل نمط فردانيّ.
- يُحدَّد بعدها وجود تضاعف جينيّ من عدمه، وفي حال وجوده يضرب ناتج AS بعدد النّسخ المتضاعفة.
- يدل الرّقم النّاتج على حالة النّمط الظّاهريّ، ويُستنتج باستخدام مرشدات سريريّة مثل مرشدات CPIC وDPWG.

يصف الشّكل 6 مراحل العمليّة المستخدمة في ترجمة التّغيّرات الجينيّة لـ *CYP2D6* إلى أنماط ظاهريّة.



الشّكل 6. عمليّة ترجمة النّمط الجينيّ لـ *CYP2D6* إلى نمط ظاهريّ

يصف الشكل diplotype مجموعة من أليلين (أو أنماط فردانية)، والتي يمكن أنْ تتضمن تغيّرات متعدّدة.

المصدر: (154)

كما يلخّص الجدول 3 أهمّ الأمثلة لترجمة الأنماط المزدوجة لجين *CYP2D6* وحرز الفعّاليّة AS والنّمط الظّاهريّ المتوقع حسب مرشدات CPIC وDPWG.

3-7-أهمّيّة اختبار التّركيب الجينيّ/النّشاط لـ CYP2D6

إنّ اختبار *CYP2D6* أحد أكثر اختبارات علم الوراثيّات الدّوائيّ PGx المفيدة في الممارسة السّريريّة. كانت الدّراسات المستندة إلى *CYP2D6* من بين الدّراسات الأولى والأكثر شهرة للكشف عن أهمّيّة ارتباط النّمط الظّاهريّ بالنّمط الجينيّ وتغيّرات عدد النّسخ وتطوير خوارزميات قائمة على التّنميط الجينيّ للتّنبؤ بنشاط الإنزيم

في الجسم الحيّ والتّأثيرات المختلفة للطّفرات اعتمادًا على الرّكيزة، بين الأعراق والأفراد، ولوجود إعادة ترتيب جينات gene rearrangements نادرة وغيرها.(154)

جدول 3. الإجماع النّهائي لترجمة النّمط الظّاهريّ للنّمط الجينيّ لـ *CYP2D6* حسب مرشدات CPIC وDPWG

النّمط الظّاهريّ لإنزيم CYP2D6	درجات AS	تفصيل درجات AS	أمثلة عن ترجمة النّمط المزدوج لجين *CYP2D6*
UM	> 2.25	> 2.25	*1/*1xN, *1/*2xNb, *2a/*2xNb, *1x2/*9
NM	1.25 ≤ x ≤ 2.25	1.25	*1/*10
		1.5	*1/*41, *1/*9
		2.0	*1/*1, *1/*2
		2.25	*2x2/*10
IM	0 < x < 1.25	0.25	*4/*10
		0.5	*4/*41, *10/*10
		0.75	*10/*41
		1	*41/*41, *1/*5
PM	0	0	*3/*4, *4/*4, *5/*5, *5/*6

AS, activity score; CPIC, Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium; DPWG, Dutch Pharmacogenomics Working Group; IM, intermediate metabolizer; N, duplicate copies; NM, normal metabolizer; PM, poor metabolizer; UM, ultrarapid metabolizer

المصدر: (154)

ساهمت عوامل عديدة في هذا النّجاح، نذكر منها:

- أولًا، وجود تنويعات جينيّة شائعة لـ *CYP2D6* ذات تأثير كبير في نشاط الإنزيم في الجسم الحيّ.(195) حُدِّد حتى الآن أكثر من 140 تغيّرًا جينيًّا، من بين هذه التّعدّدات الشّكليّة ألائل صفرية null alleles شائعة بتواترٍ يفوق 1٪ في مجموعة عرقيّة واحدة على الأقلّ وتشمل كلًّا من 3* و4* و5* و6*. بالإضافة إلى ذلك، تشمل التّعدّدات الشّكليّة ناقصة الوظيفة بتواتر يزيد عن 1٪ في مجموعة عرقيّة واحدة على الأقل كلًّا من الألائل 9* و10* و17* و41*. كما يوجد تضاعف أو تضخيم لـ *CYP2D6* بتواترات متباينة بين الأعراق.(195,196)
- هناك عامل آخر ساهم في نجاح التّنميط الجينيّ لـ *CYP2D6* وهو التّأثير البسيط نسبيًّا لتحريض الإنزيم في الجسم. يرتبط معظم نشاط إنزيم CYP2D6 ارتباطًا وثيقًا بتسلسل الجين، على عكس إنزيمات CYP الرّئيسة الأخرى. هذا يجعل التّنميط الجينيّ مؤشرًا لفعّاليّة الإنزيم. سمحت هذه الموثوقيّة العالية نسبيًا بين

التّركيب الجينيّ والفعّاليّة بتطوير خوارزميات لترجمة الأنماط الجينيّة إلى أنماط ظاهريّة. كانت الخوارزميات الأوّلى بسيطة نوعًا ما، استنادًا إلى عدد الألائل المتغيّرة فقط، ولكن حاليًا أُدخل مزيد من التّنقيح مع تضمين خوارزميات حرز الفعّاليّة الخاص بـ *CYP2D6* لألائل مختلفة أو لأنماط ثنائيّة مختلفة.(197)

- العامل الثّالث المتعلق بأهمّيّة اختبار النّمط الجينيّ/ الفعّاليّة هو العدد الكبير من الأدوية التي تُستقلَب حصريًّا بتواسط إنزيم CYP2D6. كما أنّ العديد من ركازات CYP2D6 هي عقاقير ذات منسب علاجيّ ضيّق narrow therapeutic index.(25–27)

3-8-توصيات علم الوراثة الدّوائي ذات الصلة بـ *CYP2D6*

تتوفّر مرشدات الوراثة الدّوائية السّريريّة من عدّة مرجعيّات اختصاصية، وأهمّها CPIC وDPWG والشّبكة الكنديّة لاختبارات الوراثة الدّوائية بهدف المأمونيّة Canadian PGx Network for Drug Safety والكلّيّة الأمريكيّة لعلم الجينات والمجائن الطّبيّ American College of Medical Genetics and Genomics.

تتوفّر حاليًا توصيات قائمة على علم الوراثة الدّوائيّ في الممارسة السّريريّة لعدد محدود من الأدوية (نحو 1-2٪ من الأدوية). ومع ذلك، تستند أكثر من ثلث هذه التّوصيات إلى التّنميط الجينيّ لـ *CYP2D6*.(198) هناك عدّة مرشدات guidelines منشورة من قبل CPIC تتضمّن أدوية تُستقلب بتواسط *CYP2D6* مثل: تاموكسيفين وأوندانسيترون ondansetron وتروبيستيرون tropisetron ومضادات الاكتئاب ثلاثيّة الحلقة ومثبّطات إعادة قبط السّيروتونين الانتقائيّة وبعض المشتقات الأفيونيّة (مثل كودئين وترامادول وأتوموكسيتين). توجد أيضًا قائمة تشمل أكثر من 20 دواءً تشملها توصيات معتمَدة من FDA لتعديل جرعاتها بناءً على النّمط الظّاهريّ لإنزيم CYP2D6، وتنويهات لأكثر من 80 دواء حول تأثير النّمط الظّاهريّ لـ CYP2D6 في حرائكها الدّوائية.(199–204)

من بين هذه الأدوية، حظيت مضادات الاكتئاب (خاصة ثلاثيّة الحلقة) ومضادات الذّهان بتوصيات ذات أهميّة خاصّة، وجاءت معظم التّوصيات متحفّظة، ففي بعض الحالات يوصى بمراعاة تعديل الجرعة وفي أحيان أخرى يوصى بمراقبة المستويات البلازميّة للأدوية أو الاستجابة السّريريّة.(42)

تعتمد أهمّيّة الاختبار الجينيّ لـ *CYP2D6* على توافر الإرشادات السّريريّة والأهمّيّة السّريريّة النسبيّة للجينات وللأدوية. ففي بعض الحالات يكون الارتباط بين التّركيب الجينيّ لـ *CYP2D6* والحركيّة الدّوائية للأدوية قويًّا ولكن دون أنْ ينجم عن ذلك تغيير في سمّيّة الدّواء أو الاستجابة السّريريّة للعلاج. على العكس من ذلك، قد يؤدّي الارتباط الضعيف بين التّركيب الجينيّ لـ *CYP2D6* والحركيّة الدّوائية إلى تغيير في المحصّلات العلاجيّة في حالة الأدوية ذات المنسب العلاجيّ الضّيّق، وبالتّالي فإنّ التّنميط الجينيّ لـ *CYP2D6* لمثل هذه الأدوية سيكون ذا أهمّيّة سريريّة كبيرة.

3-9-محدوديّة ومحاذير التّنميط الجينيّ لـ *CYP2D6*

على الرّغم من فائدة الإرشادات السّريريّة لاستخدام الاختبار الجينيّ لـ *CYP2D6*، يجب أنّ نؤكّد على محدوديّة تعديل الجرعة بناءً على التّنميط الجينيّ لـ *CYP2D6* لوحده. أُفترض أنّ التّغييرات في تنميط الجينات ستؤدي إلى تغيير في القدرة الاستقلابيّة للإنزيم ممّا يؤدّي إلى تراكم أو انخفاض مستويات الرّكيزة. لقد تبيّن أنّ هذه النّظرة الأوّلية غير دقيقة بالنّسبة لمعظم الأدوية المستخدمة في الممارسة السّريريّة، إذ لا يرتبط عدد كبير من التغيّرات الجينيّة لـ *CYP2D6* بتغيّرات هامّة في فعّاليّة الإنزيم.(47)

بالإضافة إلى ذلك، حتى لو أدّت التّغييرات في نشاط الإنزيم إلى زيادة التّراكيز البلازميّة للدّواء، فقد لا تسبّب هذه الزيادة تأثيرًا سريريًّا ملموسًا. هناك مشكلة أخرى تكمن في تنميط *CYP2D6* ألا وهي وجود عدد كبير من الألائل التي تؤدّي إلى تغيّر في الوظيفة، وبالتّالي ما لم يتم التّنميط الجينيّ للمرضى باستخدام تسلسل الجين الكامل whole-gene sequencing (على سبيل المثال باستخدام NGS)، فإنّ احتمال الخطأ في التّرجمة إلى نمط ظاهريّ عالٍ نسبيًا. وعلى سبيل المثال، يجب أنْ نكون حذرين في تفسير نتائج التّنميط الجينيّ التي تشير إلى الأليل *CYP2D6*1*، لأنّ هذا الأليل يُعيَّن عن طريق استبعاد الألائل الأخرى.(41)

ينشأ عدم اليقين أيضًا باستنتاج النّمط الظّاهريّ من التّنميط الجينيّ لـ *CYP2D6* من تضاعف الجينات gene duplication وإعادةً ترتيبها rearrangement. تُعدّ إعادة ترتيب الجينات شائعة وتواترها يتباين بين

الأعراق، ولكنْ يجب أنْ يؤخذ في الاعتبار أنّ التّغاير في إعادةً ترتيب *CYP2D6* قد يؤدّي إلى استنتاج خاطئ بما يتعلّق بالنّمط الظّاهريّ.(153,205,206)

وتكمن المسألة الأخرى في التّباين بين المجموعات السّكانيّة بالنّسبة لتواتر ألائل *CYP2D6*. حيث أنّ الدّراسات التي تقارن التّباين العرقيّ في التعدّدات الشّكليّة لـ *CYP2D6* والتّركيبة الجينيّة لا تزال جارية للعديد من المجموعات السّكانيّة، وإنّ إجراء التّنميط الجينيّ للألائل أو للأنماط الشّائعة ليس ملائمًا لجميع الجمهرات السّكانيّة.(158)

إلى جانب عدم اليقين في استدلال النّمط الظّاهريّ، هناك افتراضات غير دقيقة. أحد هذه الافتراضات هو أنّ إنزيم *CYP2D6* سيُظهر نفس درجة الفعّاليّة مع جميع الرّكائز. على سبيل المثال، أظهر الأليل 17* فعّاليّة مختلفة تجاه ركازات مختلفة مثل ريسبيريدون أو كودئين أو ديكستروميثورفان أو هالوبيريدول.(207) يوجد افتراض مغلوط آخر بخصوصية الرّكازة، فما كان يعتقد في البداية أنها ركازات محدّدة للإنزيم تتبع في الواقع العديد من المسارات الاستقلابيّة، وتشير أدلة متزايدة إلى ضرورة التزام الحذر والحيطة لدى استخدام مصطلح "محدّد بإنزيم enzyme specific" لتعريف الدّواء.(208)

يأتي عدم اليقين الإضافيّ في استدلال النّمط الظّاهريّ phenotype من حدوث عمليات التّحريض والتّثبيط التي قد تعدّل من فعاليّة الإنزيم في الجسم الحيّ in vivo بغضّ النّظر عن النّمط الجينيّ genotype. إنّ CYP2D6 هو أحد أقلّ إنزيمات CYP القابلة للتّحفيز.(22,148). بالمقابل، فإنّ المثبّطات القويّة قادرة على إحداث نمط ظاهريّ ضعيف الاستقلاب PM لدى الأفراد الحاملين لألائل *CYP2D6* الوظيفيّة functional alleles. تشمل مثبّطات CYP2D6 القويّة (التي تسبّب زيادة تصل إلى خمسة أضعاف في AUC أو انخفاضًا في التّصفية بأكثر من 80٪) عوامل مضادة للاكتئاب (مثل فلوكستين fluoxetine وباروكسيتين paroxetine) وسيناكالسيت cinacalcet والكينيدين quinidine المضاد للملاريا، وتتضمّن المثبّطات المعتدلة العوامل المضادة للاكتئاب (مثل دولوكستين duloxetine وسيرترالين sertraline) وتيربينافين terbinafine المضاد للفطريّات.(22,148)

قد ينتج تثبيط الإنزيم بسبب مواد غذائيّة وبيئيّة، مثل قلويدات أكريدون acridone alkaloids (209) وعصير الصّبار Aloe Vera juice،(210) بالإضافة إلى مواد أخرى مثل ميثيلين ديوكسي ميثامفيتامين methyl-enedioxy meth-amphetamine.(148,211–214) لا يزال استعراف مثبّطات CYP2D6 مستمرًا وستكون المعلومات الإضافيّة حول استخدام هذه المثبّطات المحتملة مفيدًا لتحسين عمليّة التّوصّل للنّمط الظّاهريّ، وذلك لدى تكاملها مع المعلومات حول المشاركات العلاجيّة واختبارات التّنميط الجينيّ.

وكتلخيص لما سبق، يُعدّ التّنميط الجينيّ لـ *CYP2D6* علامة بيولوجيّة للحالة الاستقلابيّة لفرد محدّد مع دواء محدّد بجرعة محدّدة. إلى جانب المحاذير التي نُوقِشت أعلاه، فإنّ التّنميط الجينيّ لجين *CYP2D6* لا ينفي تأثير الاختلافات الجينيّة الأخرى والعوامل البيئيّة وتطوّر الحالة المرضيّة والتّداخلات الدّوائيّة وغيرها. يُعَدّ الجمع بين التّنميط الجينيّ والحركيّة الدّوائية والدّراسات على مستوى النّمط الظّاهريّ في مجموعات كبيرة من المرضى ممّن يعانون من حالات سريريّة مختلفة أمرًا ضروريًّا بهدف اكتساب المزيد من الفهم في علاقة النّمط الجينيّ بالنّمط الظّاهريّ.

4-الفصل الرابع: الدّراسات المرجعيّة

4-1-الدّراسات المحليّة والعربيّة والعالميّة عن تواتر التّعدّدات الشّكليّة لـ *CYP2D6*

تحرّتْ دراساتٌ قليلةٌ في سورية والدّول العربيّة النّمط الجينيّ والتّعدّد الشّكليّ لـ *CYP2D6*. يلخّص الجدول 4 تواتر ألائل *CYP2D6* في مجموعات سكانيّة في الشّرق الأوسط والعالم. أجرت الباحثة Fuselli وزملاؤها دراسة شملت عدّة إثنيات وبينهم 51 من أصحّاء سوريين، وخَلُصَت الدّراسة إلى اختلاف تواتر التّعدّدات الشّكليّة بين المجموعات الأوروبيّة والسّوريين كما اقترحت هذه الدّراسة أنّ الطريقة الأفضل لمعرفة تأثير الألائل على قدرة الإنزيم على الاستقلاب هي البدء من التّنميط الجينيّ لـ *CYP2D6* ثمّ ربط كلّ أليل بالنّمط الظّاهريّ.(43)

أجرت الباحثة Swadi وزملاؤها في العراق دراسة استنتجوا فيها أنّ للتّعدّدات الشّكليّة لـ *CYP2D6* تأثير في مراضة ووفيّات الدّاء القلبيّ الإقفاريّ.(215) بينما أظهرت دراسة Elouilamine وزملائها ارتباطًا بين *CYP2D6**3 وزيادة خطر الإصابة بسرطان الثّدي بين المريضات المغربيّات.(216)

أظهرت دراسة Bagheri وزملائه اختلافًا في تواتر التّعدّد الشّكليّ بين الإثنيّات الموجودة في إيران. في هذه الدّراسة كان تواتر PM 24.4% وفيها أُعتبر وجود النّمط الجينيّ 10*/10* مسؤولًا عن هذا النّمط، وهنا تجب الإشارة إلى أنّ دليل CPIC الحاليّ يُعدّ النّمط الجينيّ 10*/10* مسؤولًا عن نمط ظاهريّ IM.(176)

استنتجتْ دراسة Del Tredici وزملائه وجود اختلافات بين الأعراق في نفس المنطقة الجَغرافيّة وأنّ جزء من الاختلاف بين النّتائج يعود إلى اختلاف طرق إجراء الاختبارات وكيفيّة تعيين الألائل. وأوصت الدّراسة بضرورة توحيد طريقة إجراء التّحليل الجينيّ وتسمّيّة الألائل، ما سيجعل النّتائج أكثر قابلية للمقارنة عبر المختبرات وتفسيرها أنسب للاستخدام السّريريّ.(156)

نلاحظ لدى المقارنة بين الدّراسات أنّ تواتر ألائل *CYP2D6* تختلف بين بلد عربيّ وآخر وبين الإثنيّات المختلفة، حيث كان الأليل 10* مسيطرًا لدى الصّينين والإيرانيين، بينما كان الأليل 4* شائعًا لدى القوقازيين، الأمر الذي يحتاج لتحديد تواتر هذه الألائل في كل بلد على حدا للوصول إلى تطبيق علاج مشخصن للمرضى.

جدول 4. مقارنة تواتر ألائل *CYP2D6* في مجموعات إثنيّة مختلفة

الجمهرة السّكانيّة	اسم الباحث/تاريخ النشر	طبيعة الجمهرة	حجم عينة الدّراسة	طريقة استعراف الألائل	تواترات الألائل المدروسة								
					طبيعي الفعالية		معدوم الفعاليّة				ناقص الفعاليّة		مفرط الفعاليّة
					*1	*2	*4	*5	*3	*69	*10	*17	*41	
سوريّون	Ismail Al-Khalil et al., 2022 (44)	مريضات سرطان ثدي	97	sequencing	–	–	7.2	–	–	2.5	7.2	–	9.2	–
سوريّون	Fuselli et al., 2004 (43)	أصحّاء	51	SNaPshot	–	30.3	9.8	0.9	0	–	2.9	0	-	7.8*
مصريّون	Mutawi et al., 2021 (217)	أصحّاء	145	TaqMan	–	31.3	9.6	2	–	–	3.4		15.1	3.8*
عراقيّون	Swadi et al., 2019 (215)	مرضى داء قلبيّ إقفاريّ	250	RFLP	–	7.6	6.8	–	–	–	13.4	9.2	–	–
مغربيّون	Elouilamine et al., 2020 (216)	أصحّاء	200	RFLP	-	-	10.1	-	11.1	-	8.5	-	-	-
		مريضات سرطان ثدي	200											
إيرانيّون	Bagheri et al., 2015 (176)	أصحّاء	300	RFLP	-	-	0	-	-	-	31.9	-	-	-
أتراك	Aynacioglu et al., 1999 (164)	أصحّاء	404	RFLP	37	35.3	11.3	1.4	-	-	6	-	-	-
أمريكيّون قوقازيّون	Del Tredici et al., 2018 (156)	مرضى**	37571	TaqMan chemistry-based qPCR	37.3	15.9	19.4	3.1	-	-	1.4	-	9.6	-
صينيّون	Qian et al., 2013 (166)	أصحّاء	1954	sequencing	26.5	10.3	0.3	6.04	-	1	42.8	-	3	-

*. تضاعف الجين. **. مرضى مصابون بأمراض مختلفة طُلب لهم اختبار الوراثيّات الدّوائيّة.

PCR: polymerase chain reaction, RFLP: restriction fragment length polymorphism

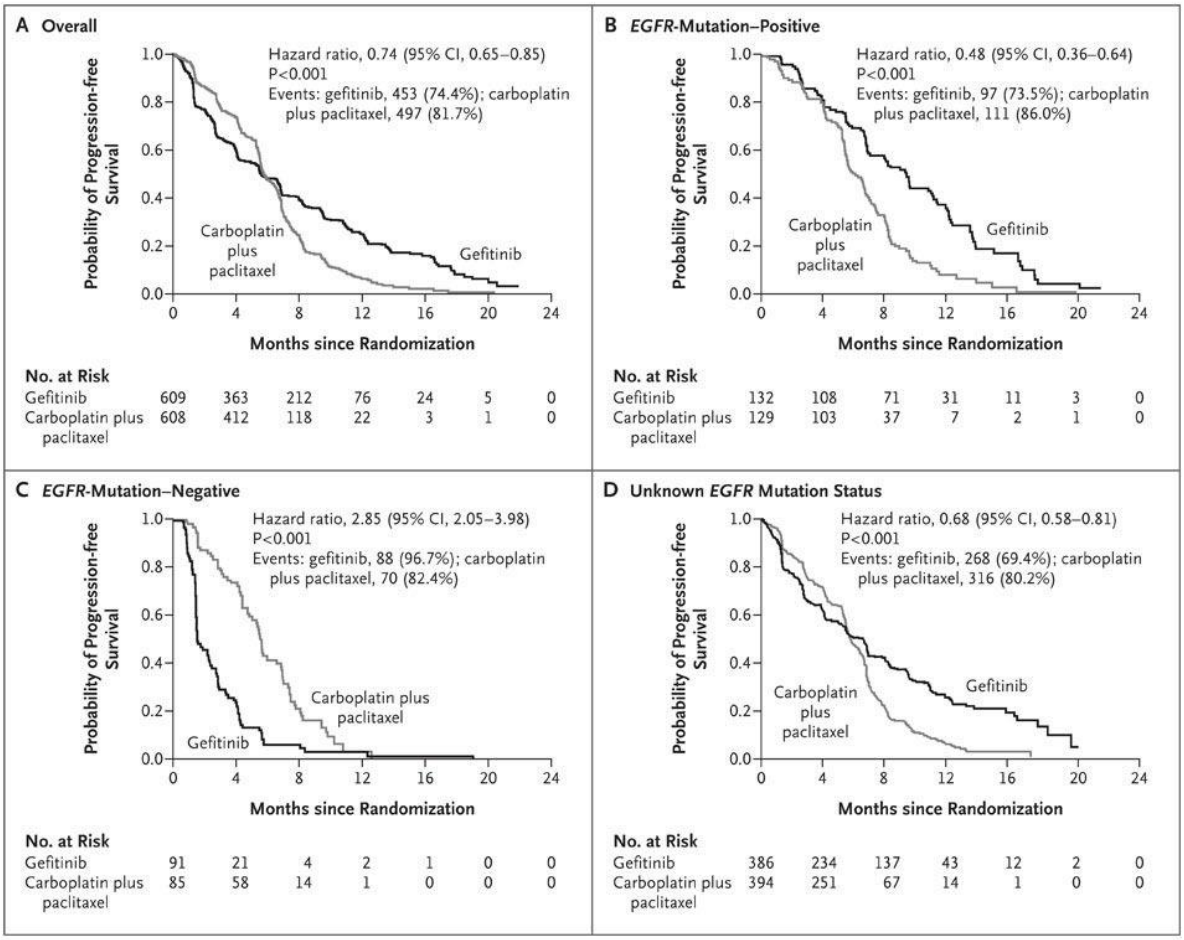
4-2-الدّراسات التي تحرّت فعّاليّة جيفيتينيب في علاج سرطان الرّئة غير صغير الخلايا NSCLC

أعطى جيفيتينيب نتائج أفضل بالمقارنة مع العلاج الكيميائيّ التّقليديّ مقيّمًا بكلٍّ من PFS ومعدّل الاستجابة response rate (RR) لدى مرضى NSCLC النّقيليّ وقد حظي بموافقة إدارة الغذاء والدّواء الأمريكيّة US Food and Drug Administration (FDA) للاستخدام خطًّا علاجيًّا ثالثًا في عام 2003.(107)

في دراسة IPASS، صُنِّف المرضى إلى مجموعتين إحداها تلقت جيفيتينيب والأخرى تلقت كاربوبلاتين مع باكليتاكسيل خطًّا علاجيًّا أول، كما أُدخِل فيها مرضى إيجابيي وسلبيي طفرة *EGFR*. أظهر التّحليل أنّ نتائج مجموعة إيجابيي طفرة *EGFR* ممّن تلقّوا جيفيتينيب كانت أفضل مقارنة بسلبيي الطفرة من حيث PFS كما كانت التّأثيرات الضّائرة الخطرة أقلّ، مع جودة حياة أفضل في مجموعة جيفيتينيب؛ يجدر بالذّكر هنا أنّ نتائج مجموعة العلاج الكيميائيّ كانت أفضل عند سلبيّة *EGFR*.(144). تابع الباحث Fukuoka وزملاؤه المرضى إيجابيي *EGFR* وأظهرت دراسته أنّ OS متشابهة بين المجموعتين، قد يعود السّبب للتّبديل لجيفيتينيب عند حدوث النّكس في مجموعة العلاج الكيميائيّ.(14) اعتمدت FDA جيفيتينيب عام 2015 علاجًا مفضّلًا بالخطّ الأوّل لدى NSCLC إيجابي طفرة *EGFR*. يُوضِّح الشّكل 7 أهمّ نتائج دراسة IPASS.

لدى مقارنة جيفيتينيب بالجيل الأول من مثبطات التيروزين كيناز (إيرولوتينيب وإيكوتينيب)، كانت النّتائج متقاربة من حيث الفعاليّة والمأمونيّة. من جهة أخرى، أظهرت أغلب الدّراسات على الجيلين الثّاني (أفاتينيب وداكوميتينيب) والثّالث (أوسيميرتينيب) نتائج أفضل مقارنةً بجيفيتينيب، ولكن تجدر الإشارة هنا إلى أنّ هذه الفروقات كانت بسيطة وخصوصًا فيما يتعلق بـ OS. فقد أظهرت دراسة LUX-lung 7 أنّ PFS لأفاتينيب 11 مقابل 10.9 شهرًا لجيفيتينيب (P=0.01)، دون أهمّيّةٍ معتدٍّ بها إحصائيًّا بـ OS؛ أمّا في دراسة FLAURA ولدى مقارنة OS لمجموعة أوسيميرتينيب بمجموعة مثبطات تيروزين كيناز أخرى (جيفيتينيب وإيرلوتينيب) فقد كان P=0.046 في حين كان (hazard ratio for death, 0.80; 95.05% CI, 0.64 to 1.00)؛ في حين أظهرت نتائج دراسة ARCHER 1050 أن OS في مجموعة داكوميتينيب أعلى من مجموعة جيفيتينيب وكانت

P=0.044 في حين كان (hazard ratio for death, 0.760; 95% CI, 0.582 to 0.993). يُظهر الجدول 5 أهمّ الدّراسات التي قارنت بين جيفيتينيب والعلاج الكيميائيّ أو TKIs أخرى لدى مرضى مصابين بـ NSCLC.



الشّكل 7. مخطّطات كابلان ماير توضِّح البقيا الخالية من التّطوّر الورميّ بعد إعطاء جيفيتينيب مقارنة بالعلاج الكيميائيّ حسب دراسة IPASS

EGFR: epidermal growth factor receptor

المصدر: (144)

بسبب التكلفة المرتفعة لأوسيميرتينيب وعدم جدواه الاقتصادية، لم يُعتمَد في عدّة دول وخاصة الدّول منخفضة الدّخل ولا يزال إعطاء أدوية الجيلين الأوّل أو الثّاني مبررًا في هذه الدّول.(122–126)

جدول 5. دراسات تقارن جيفيتينيب مع العلاج الكيميائيّ ومثبّطات التّيروزين كيناز الأخرى

Author, year	Country/ population	Study aim	Pts. no.	Study design	Histological subtype	Treatment line	PS	*EGFR* mutation status	Outcomes
Yoshioka et al., 2019(218)	Asian	gefitinib vs. cisplatin/docetaxel	86 vs. 86	RCT	NSCLC	1st line	0,1	+ (Exon 19 deletion or exon 21 L858R mutation)	OS 34.9 vs. 37.3 mo. *P* = 0.2
Mok et al., 2009 (IPASS)(144)	Asian	gefitinib vs. carboplatin/ paclitaxel	609 vs. 608	RCT phase III	ADK	1st line	0-2	+/-	PFS 9.5 vs. 6.3, *P*<0.001 OS 18.6 vs. 17.3
Fukuoka et al., 2011 (IPASS)(14)	Asian	gefitinib vs. carboplatin/ paclitaxel	132 vs. 129	RCT phase III	ADK	1st line	0-2	+	OS 21.9 vs. 21.9, *P*= 0.99
Shi et al., 2013 (ICOGEN)(121)	China	icotinib vs. gefitinib	200 vs. 199	RCT phase III	NSCLC	≥2nd line	0-2	+/-	PFS 4.6 vs. 3.4 mo. *P* = 0.13 AEs 61% vs. 70% *P* = 0.03 OS 13.3 vs. 13.9 mo.
Yang et al., 2017(219)	China	erlotinib vs. gefitinib	128 vs. 126	RCT phase III	NSCLC (ADK>96%)	≥1st line	0-2	+ (Exon 19 deletion or exon 21 L858R mutation)	RR 56.3% vs 52.3% *P* = 0.530 PFS 13 vs. 10.4 mo. *P* = 0. 1 OS 22.9 vs. 20.1 mo. *P* = 0.2 AEs 3/4 5.4% vs. 1.6% *P* = 0.17

Table 5 continues on the next page

Table 5. Continued									
Paz-Ares et al., 2017 (LUX-LUNG 7)(9)	International, Asian 59%	afatinib vs. gefitinib	160 vs. 159	RCT phase 2b	NSCLC	1st line	0,1	+ (Exon 19 deletion or exon 21 L858R mutation)	ORR 72.5% vs. 56.0%; *P* = 0.0018 DCR 91.3% versus 87.4% *P* = 0.2372. PFS 11 vs. 10.9 mo. *P* = 0.01 OS 27.9 vs. 24.5 mo. *P* = 0.25 AEs 56.9% vs. 53.5%
Mok et al., 2018 (ARCHER 1050)(116)	International, Asian 75%	dacomitinib vs. gefitinib	227 vs. 225	RCT phase III	NSCLC	1st line	0,1	+ (Exon 19 deletion or exon 21 L858R mutation)	PFS 14.7 versus 9.2 mo. *P* <0·0001 OS 34.1 vs. 26.8 mo. *P* = 0.04
Ramalingam et al., 2020 (FLAURA)(119)	Asian and non-Asian	osimertinib vs. TKIs	279 vs. 277	RCT	NSCLC	1st line	0,1	Exon 19, 21.	OS 38.6 vs. 31.8 p=0.04 AEs G 3/4 42% VS. 47%

+: positive; –: negative.

AEs: adverse events; ADK: adenocarcinoma; DCR: disease control rate; *EGFR*: epidermal growth factor receptor; NSCLC: non–small-cell lung cancer; ORR: objective response rate; OS: overall survival; PFS: progression-free survival; PS: performance status; Pts: patients; RCT: randomized clinical trial; RR: response rate; SCC: squamous cell carcinoma; TKIs: tyrosine kinase inhibitors

المصدر: معدّل من (220)

4-3-الدّراسات التي تحرّت تأثير التّعدّد الشّكليّ لـ *CYP2D6* في النّتائج العلاجيّة وسمّيّة جيفيتينيب

كان حجم العينة صغيرًا في أغلب الدّراسات التي تحرّت تأثير التّعدّد الشّكليّ لـ *CYP2D6* في النّتائج العلاجيّة وسمّيّة جيفيتينيب، ومجملها كانت على العرق الآسيويّ ودرست تأثيرًا ضائرًا واحدًا أو عدّة تأثيرات محدودة، كما لم تُجرَ (حسب علمنا) أي دراسة في الدّول العربيّة أو في الشّرق الأوسط تتحرّى تأثير التّعدّد الشّكليّ لـ *CYP2D6* على التّأثيرات الضّائرة أو النّتائج العلاجيّة للجيفيتينيب. يلخّص الجدول 6 دراسات تحرّت تأثير التّعدّد الشّكليّ لـ *CYP2D6* في النّتائج العلاجيّة لجيفيتينيب.

توجد على الدراسات السابقة عدّة ملاحظات؛ فقد اعتبر Sugiyama وزملاؤه أنّ 5 مرضى يحملون النّمط الظّاهريّ PM، منهم 2 يحملان النّمط الجينيّ 10*/5* و3 يحملون النّمط الجينيّ 10*/10* وكلا النّمطين الجينيّن يُعدّان IM حسب توصيات CPIC الحاليّة.(35) كما قارنت دراسة Suzumura وزملائه بين النّشاط الإنزيميّ NM وIM، وكان النّمط الجينيّ 10*/10* هو المسؤول عن النّمط IM ولم يوجد نمط جينيّ متماثل الزّيجوت homozygous لأليل فاقد الوظيفة وبالتالي كانت المقارنة بين النّمط الظّاهريّ IM والنّمط NM وهذا يعود لندرة النّمط PM في العرق الآسيويّ.(40)

جدول 6. دراسات تحرّت تأثير التّعدّد الشّكليّ لـ *CYP2D6* في النّتائج العلاجيّة لجيفيتينيب

الجمهرة السّكانيّة	اسم الباحث/تاريخ النّشر	حجم عينة الدّراسة	طريقة استعراف الألائل	نسبة التّأثيرات الضّائرة %			تواترات الأنماط الظّاهريّة لـ CYP2D6 %				تأثير التّعدّد الشّكليّ لـ *CYP2D6* في النّتائج العلاجيّة لجيفيتينيب
				الكبديّة	الجلديّة	الهضميّة	NM	IM	PM	UN	
يابانيّون	Sugiyama et al., 2015(35)	60	DigiTag2	[1]31.6	-	-	[2]91.6		8.4	-	نعم
يابانيّون	Takimoto et al., 2013(36)	55	PCR-RFLP + long-PCR	[3]100	-	-	30.9	[4]69.1	NS	-	لا
يابانيّون	Suzumura et al., 2012(40)	232	RT-PCR	48.3	66.8	5.9	69.6	[5]20.1	-	-	نعم
صينيّون	Hirose et al., 2016(45)	33	Direct sequencing	63	68	46	[4]36.4	[6]63.6		-	لا
صينيّون	Kwok et al., 2022(221)	152	Multiplex SNP microarray	34.2	74.3	34.9	NS				نعم
يابانيّون	Kobayashi et al., 2016(222)	36	Long PCR (*5) and PCR–RFLP (10*)	55.5	61.1	47.2	36.1	63.9	0	-	لا
صينيّون	Ma et al., 2017(223)	59	Matrix-assisted laser desorption/ionization time-of-flight platform	16.5	62	46	NS	NS	NS	-	لا

[1]. نسبة السّمّيّة الكبديّة الشّديدة. [2]. Non-PM. [3]. دُرست التأثيرات الكبديّة فقط. [4]. أُستنتج النّمط الظّاهريّ بناء على النّمط الجينيّ. [5]. 10.3% غير معروفي النّمط الظّاهريّ. [6]. Non-NM.

IM: intermediate metabolizer, NM: normal metabolizer, NS: not specified, PCR: polymerase chain reaction, PM: poor metabolizer, RFLP: restriction fragment length polymorphism, UM: ultra-rapid metabolizer.

الجزء الثّاني: الدّراسة العمليّة

5-الفصل الخامس: منهج البحث وإجراءاته Materials and Methods

6-الفصل السّادس: النّتائج Results

7-المناقشة Discussion

5-الفصل الخامس: منهج البحث وإجراءاته Materials and Methods

5-1-مبرّرات البحث

- ندرة الدّراسات التي تحرّت التّعدّد الشّكليّ لـ *CYP2D6* لدى مرضى أو أصحّاء سوريين، رغم أهميّة هذا الإنزيم في استقلاب قرابة ربع الأدوية المسوّقة.
- صدور توصيات لتجنّب أو تعديل جرعات ركازات دوائيّة بناءً على نتائج اختبار PGx لـ *CYP2D6* (مثل كودئين وتاموكسيفين وعدّة مضادات اكتئاب) وعدم توفّر دراسات كافية للتّوصل إلى توصياتٍ بخصوص دواء جيفيتينيب.(42)
- تقييم جدوى إجراء التّنميط الجينيّ لـ *CYP2D6* لدى مرضى سرطان الرّئة غير صغير الخلايا المتداوين بجيفيتينيب كجزء من الممارسة السّريريّة للأدوية التي تُستقلَب بتواسط إنزيمات تتعرّض جيناتها للكثير من التّعدّدات الشّكليّة، الأمر الذي قد يساهم في تحسين نتائج المعالجة وتقليل التّأثيرات الضّائرة.

5-2-أهمّيّة البحث

- سيُشكِّل التّنميط الجينيّ لـ *CYP2D6* مشعرًا تنبؤيًّا يسمح باستبعاد المرضى المتوقّع أنّ يطوّروا سمّياتٍ شديدةً عند تلقّي جيفيتينيب.
- إمكانيّة التّنبؤ بالاستجابة/السّمّيّة لأدوية أخرى تُستقلَب بتواسط CYP2D6 وتستخدم بشكل متكرّر لدى مرضى السّرطان وأهمّها المسكّنات ومضادّات الإقياء ومضادّات الاكتئاب.

5-3-أهداف البحث

- **الأهداف الرّئيسيّة**

- تقييم تأثير التّعدّد الشّكليّ للألائل 4* و10* و41* لجين *CYP2D6* في السّمّيّة المحرّضة بجيفيتينيب أو المحصّلات العلاجيّة لدى مرضى NSCLC سوريين
- استعراف تواتر الألائل الأكثر أهمّيّة من النّاحيّة السّريريّة في جين CYP2D6 وذلك في جمهرةٍ من مرضى سوريين مشخصين بـ NSCLC

- **الأهداف الثّانويّة**

- استعراف تواتر طفرات *EGFR* لدى مرضى سوريين مشخصين ب NSCLC متقدّم

5-4-تصميم البحث وطرائقه

5-4-1-نوع الدّراسة

- دراسة حشديّة استباقيّة prospective cohort study

5-4-2-زمان الدّراسة ومكانها

- مكان الدّراسة: أجريت الدّراسة في مركزيَن، الأوّل هو مستشفى البيرونيّ الجامعيّ بدمشق الذي يتبع لوزارة التّعليم العاليّ والبحث العلميّ وهو المركز التّخصصيّ الوحيد في سورية لمعالجة الأورام، والمركز الثّاني هو شعبة الأورام في مستشفى ابن النّفيس بدمشق التّابع لوزارة الصحة. يستقبل مستشفيا البيروني الجامعيّ وابن النّفيس أكثر من 60% من مرضى الأورام في سورية.
- أجري العمل المخبريّ في مخابر الهيئة العامّة للتّقانة الحيويّة بدمشق.
- زمان الدّراسة: أُستقطِب المرضى لمدة سنتين ونصف (من 1 كانون الأول، 2019 وحتى 31 أيّار 2022).

5-4-3-مجموعة الدّراسة

- **معايير الاشتمال:** وجب تحقّق **جميع** الشّروط التّالية:
  - العمر أكبر من 18 سنة
  - NSCLC من النّمط غير SCC، أو SCC لدى غير المدخنين
  - سرطان نقيليّ (المرحلة السّريريّة 4) أو متقدّم موضعيًّا (معنّد على العلاج الموضعيّ)
  - إيجابية طفرة *EGFR* متحسّسة sensitizing وتلقّي جيفيتينيب
  - مع مجموعة تحقّق المعايير السّابقة بغض النّظر عن حالة طفرة *EGFR* بهدف استعراف تواتر الألائل في عددٍ أكبر من مرضى NSCLC.

- **معايير الاستبعاد:**

- قصور خليّة كبديّة
- مرض آخر مهدّد للحياة
- ورم آخر غير سرطان الرّئة
- الحمل

5-4-4-الموارد المستخدمة

- ملفات المرضى المراجعين لشعبة الرّئة في مستشفيَي البيرونيّ الجامعيّ وابن النّفيس
- دواء جيفيتينيب (Gefitinib®, Noavaran Daroui Kimia Co., Tehran, Iran) وهو موجود في المستشفى.
- التّجهيزات المكتبيّة في مستشفى البيرونيّ الجامعيّ
- عتيدة عزل الدّنا من الدّم المحيطيّ (Jena Bioscience® GmbH, Germany)
- عتيدة مزيج رئيسيّ KAPA2G Fast ReadyMix PCR (master mix) وهو من ماركة (Kapa,Biosystems®, United States)
- مشرعات تقدميّة وعكسيّة (forward and reverse primers)
- أنابيب لجمع الدّم تحتوي على Ethylenediaminetetraacetic acid (EDTA) كمضاد للتخثّر
- الأجهزة التّالية وهي موجودة في مخبر الهيئة العامّة للتّقانة الحيويّة:
- مقياس الطّيف الضّوئيّ النانويّ Nanodrop spectrophotometer لتحديد تراكيز الدّنا (MaestroGen®, Taiwan)
- جهاز مدوّر حّراريّ لتضخيم الدّنا (PCR) (SensoQuest® GmbH, Germany)
- جهاز الرّحلان الكهربائيّ الأفقيّ (Cleaver scientific Ltd®, UK)
- جهاز تصوير الهلامة بالأشعّة فوق البنفسجيّة (Cleaver scientific Ltd®, UK)

5-4-5-طريقة العمل

1) الحصول على عينة الدّراسة: أجريت مقابلات مع مرضى سرطان رئة في عيادة سرطان الرّئة في مستشفى البيرونيّ الجامعيّ ومستشفى ابن النفيس وقمنا باستجوابهم ومراجعة ملفاتهم وقُيِّموا من حيث تحقيقهم لمعايير الاشتمال، تلا ذلك:
2) تسجيل المعلومات التّفصيليّة الواردة في ملف القبول في المستشفى واستكمال المعلومات والعادات الشّخصيّة للمريض عن طريق الاستجواب واستعمال استبانة البحث (الملحق 2).
3) أخذ قصّة مرضيّة مفصّلة، شملت الشّكوى الرّئيسيّة والسّوابق المرضيّة والجراحيّة والدّوائية والسّوابق العائليّة.
4) إجراء فحص سريريّ مع التّركيز على الجهاز التّنفّسيّ.
5) تسجيل حجم الورم وحالة العقد اللمفاويّة النّاحيّة المصابة من خلال نتيجة التّصوير الشّعاعيّ بـ CT أو نتيجة التّشريح المرضيّ (في حال إجراء جراحة).
6) تحديد مرحلة الورم حسب معيار التّقييم المرحليّ لأورام الرّئة TNM وذلك حسب نتائج CT الصّدر والبطن والحوض أو PET/CT، وCT أو MRI الدّماغ (لتحري النّقائل الدّماغية) وومضان العظام (لتحري النّقائل العظميّة)، أو حسب صورة CXR مع إيكو البطن (في حال عدم القدرة على إجراء ما سبق) وحسب الخزعات النّسيجيّة (في حال إجراء جراحة).
7) تسجيل النّمط النّسيجيّ وIHC والدّرجة النّسيجيّة لكلّ حالة من خلال نتيجة التّشريح المرضيّ للخزعات.
8) تسجيل الخطوط العلاجيّة التي تلقّاها المريض سابقًا (في حال وجودها).
9) تقييم الحالة الأدائيّة حسب تصنيف ECOG للمرضى المرشحين لتلقّي جيفيتينيب.
10) تسجيل المرضى ذوي جين *EGFR* الطّافرة ونوع الطّفرة.
11) تسجيل المرضى المرشحين لتلقّي جيفيتينيب عند إيجابيّة الطّفرة.
12) إجراء التّحاليل التّالية: CBC وUREA وCR وSGPT وSGOT وALB وPT وCA لكل مريض قبل البدء بتلقّي جيفيتينيب.

13) بزل عينة بحجم 3 مل من الدّم الوريديّ من كلّ مريض حقّق معايير الاشتمال على أنبوب يحوي مضاد تخثّر ثنائي أمين الإيثيلين رباعي حمض الأسيتيك Ethylenediaminetetraacetic acid (EDTA) وحُفظت مجمّدةً بدرجة حرارة 20^{o}- لحين إجراء عزل الدّنا.

14) تحرّي التّعدّد الشّكليّ لجين *CYP2D6*، وأُجري على أربع مراحل أساسيّة، وهي:

- عزل الدّنا: عُزل الدّنا باستخدام عتيدة عزل الدّنا حسب تعليمات الشّركة المصنّعة. ثم حُددت تراكيز الدّنا (نغ/مكل) ونقاوته (280/260 نانومتر) باستخدام جهاز مقياس الطّيف الضّوئيّ nanodrop spectrophotometer.
- تفاعل تضخيم المناطق من الجين الحاوية على الـ SNPs المطلوبة: وذلك باستخدام التّسلسل القياسيّ المستهدِف standard targeted sequencing لمنتجات PCR والتي تكتنف مواضع لثلاثة SNPs في جين *CYP2D6* وهي:
  - 100C>T (rs1065852; NC_000022.11: g.42130692G>A)
  - 1847G>A (rs3892097; NC_000022.11: g.42128945C>T)
  - 2989G>A (rs28371725; NC_000022.11: g.42127803C>T)
- يُوضِّح الجدول 7 تسلسل المشرعات primers التّقدميّة forward والعكسيّة reverse (وهي مشرعات أُقتبست وجرى التحقق من نوعيّتها في دراسات سابقة) وشروط تفاعلات PCR ومكونات التفاعلات وأطوال منتجات التّفاعلات.(44,224–226)
- إجراء الرّحلان الكهربائيّ: رُحّلت منتجات الـ PCR على هلامة الآغاروز تركيز 1.5% تحتوي إيتيديوم بروميد ethidium bromide ثم ظُهِّرت العصابات النّاتجة بتعريض الهلامة للأشعّة فوق البنفسجيّة UV للتّأكد من نجاح تفاعل تضخيم المنتجات.
- سلْسَلَة منتجات التّضخيم Sequencing: سُلسلت منتجات التّضخيم في مخابر شركة ماكروجين Macrogen Inc.® (سول، كوريا الجنوبيّة). أُجريت تنقيّة لمنتجات التّضخيم بآليّة إنزيميّة باستخدام

إنزيم EnzSAP™ لإزالة dNTPs والمشرعات الفائضة عن تفاعل PCR. ثم أُستخدمت طريقة الرّحلان الكهربائيّ الشّعري capillary electrophoresis sequencing باستعمال جهاز ABI PRISM® 3730XI DNA analyzer وعتيدة السَلْسَلَة ABI PRISM® BigDye™ terminator cycle sequencing kit، ثم قُرِئت النّتائج باستخدام برمجية CodonCode Aligner®.

جدول 7. تسلسل المشرعات التّقدميّة والعكسيّة وشروط تفاعلات PCR ومكونات التّفاعلات وأطوال منتجات التّفاعلات لدى جمهرة الدّراسة

Loci		**1847G>A**		**100C>T**		**2989G>A**	
Primer sequence	Forward	5'-GCCTTCGCCAACCACTCCG-3'		5'-CCATTTGGTAGTGAGGCAGGTAT-3'		5'-CCGTTCTGTCCCGAGTATGC -3'	
	Reverse	5'-AAATCCTGCTCTTCCGAGGC-3'		5'-CACCATCCATGTTTGCTTCTGGT-3'		5'-CGGCCCTGACACTCCTTCTT -3'	
PCR reaction components	Forward primer	0.4 µl (4 pmol)		0.5 µl (5 pmol)		0.5 µl (5 pmol)	
	Reverse primer	0.4 µl (4 pmol)		0.5 µl (5 pmol)		0.5 µl (5 pmol)	
	Genomic DNA	2 µl (50-70 ng)		2.5 µl (60-90 ng)		2 µl (50-70 ng)	
	Master mix	10 µl		10 µl		10 µl	
	Free nuclease water	7 µl		6.5 µl		7 µl	
PCR conditions	Initial denaturation	95˚	5 min.	95˚	5 min.	95˚	5 min.
	Denaturation	95˚	30 sec.	95˚	30 sec.	95˚	30 sec.
	Annealing	55˚	30 sec.	60˚	45 sec.	55˚	30 sec.
	Extension	72˚	1 min.	72˚	45 sec.	72˚	1 min.
	Final extension	72˚	10 min.	72˚	10	72˚	10 min.
PCR cycles		35		36		35	
Amplicon		355 bp		271 bp		340 bp	
PCR: polymerase chain reaction							

المصدر: (227)

15) قراءة نتائج السّلْسلة: قمنا بقراءة نتائج المخطّطات الاستشرابيّة chromatograms للسَلْسَلَة باستخدام برنامج Chromas® 2.5 (Technelysium Pty Ltd®، أستراليا) بعد استيراد التّسلسل المرجعيّ للنّوكليوتيدات nucleotide reference sequence (M33388) من قاعدة البيانات NCBI، مع التحقّق من خلال الفحص اليدويّ لضمان الدّقة. أتاح إجراء السَلْسَلَة sequencing للمنتجات الثّلاثة

استقصاء 50 تعدّد شكليّ مجاور للتعدّدات الشّكليّة المُستهدَفة. توضِّح الجداول 8 و9 و10 التغيّرات المستقصاة.

جدول 8. التّعدّدات الشّكليّة مفردة النّكليوتيد المتحرّاة في منتجات PCR بطول 355 زوج أساس

NG_008376.4, ATG Start	Star Allele	GRCh38 (NC_000022.11)	db SNP	Variant Impact
1784A>C	35*	42129008	rs200002499	No change
1791A>G	129*, 133*	42129001	rs76326664	No change
1824C>A	1*.003	42128968	rs754171670	No change
1847G>A	4*	42128945	rs3892097	Splice defect
1859C>T	4*	42128933	rs67780109	No change
1864-1865Ins.	58*, 36*, 145*	42128942_42128943	rs72549356	174_175insFRP
1864-1865Ins.	40*, 147*	42128942_421289	rs72549356	174_175insFRPx2
1870T>C	1.005*	42128922	rs111606937	No change
1888-1889 Ins.	60*	42128903_42128904	-	S183X
1913+1914T>C + G>T	130*	42128878_42128879delinsAG	-	C191L
1944G>A	37*	42128848	rs745365204	R201H
1977G>A	6*	42128815	rs5030866	G212E
1977-1978Ins.	20*	42128817_42128818	rs72549354	L213fs
1979C>T	1.003*, 20*, 124*	42128813	rs150163869	No change
1980T>C	20*	42128812	rs199535154	L213P
1996Del.	92*	42128796	No rs.	L220fs
1999T>C	2*.023	42128793	rs28371713	No change
2018G>A	4*.030	42128774	rs368129875	No change
2021A>G	4*.030	42128771	rs1413970459	No change
PCR: polymerase chain reaction, SNP: single nucleotide polymorphism				

جدول 9. التّعدّدات الشّكليّة مفردة النّكليوتيد المتحرّاة في منتجات PCR بطول 271 زوج أساس

NG_008376.4, ATG Start	Star Allele	GRCh38 (NC_000022.11)	dbSNP	Variant Impact
64Del. C	120*	42130728	-	L22X
73C>T	47*	42130719	rs267608313	R25W
77G>A	43*, 46*, 146*	42130715	rs28371696	R26H
82C>T	22, 44, 142*	42130710	rs138100349	R28C
100C>T	4*, 6*, 10, 36*, 37*, 47*, 52*, 54*, 57*, 64*, 65*, 69*, 72*, 87*, 94*, 95*, 99*, 100*, 114*, 132*, 142*, 147*	42130692	rs1065852	P34S
102A>G	15*, 85*	42130690	rs151226748	No change
108C>T	15*	42130684	rs143218187	No change
124G>A	12*	42130668	rs5030862	G42R
125G>A	71*	42130667	rs118203758	G42E
137_138 Ins. T	15*	42130655_ 42130656	rs774671100	L47fs
214G>C	1*, 2*, 11, 14, 15, 17, 28, 35, 39*, 40, 41, 42*, 51*, 58*, 59*, 73*, 84*, 88*, 98*, 102*, 103*, 104*, 105*, 111*, 117*, 121*, 123*, 126*, 129*, 135*, 136*, 138*, 141*, 144*	42130578	rs1080995	No change
221C>A		42130571	rs1080996	No change
223C>G		42130569	rs1080997	No change
227T>C		42130565	rs748737577	No change
232G>C		42130560	rs29001518	No change
233A>C		42130559 235	rs28695233	No change

PCR: polymerase chain reaction, SNP: single nucleotide polymorphism

جدول 10. التّعدّدات الشّكليّة مفردة النّكليوتيد المتحرّاة في منتجات PCR بطول 340 زوج أساس

NG_008376.4, ATG Start	Star Allele	GRCh38 (NC_000022.11)	dbSNP	Variant Impact
2851C>T	2*, 8*, 12*,14*, 17*, 19*, 21*, 28*, 29*, 30*, 32*, 40*, 42*, 45*, 46*, 51*, 55*, 56*, 58*, 59*, 65*, 69*, 73*, 84*, 85*, 91*, 98*, 102*, 103*, 104*, 105*, 111* 114*, 115*, 117*, 121*, 123*, 125*, 126*, 128*, 129*, 133*, 135*, 136*, 138*, 141*, 146*, 149*	42127941	rs16947	R296C
2854A>C	24*	42127938	rs949717872	I297L
2870T>C	123*	42127922	rs1406719554	L302P
2893A>G	118*	42127899	-	T310A
2928Del.	101*	42127846_42127864	rs730882170	M321fs
2936A>C	7*	42127856	rs5030867	H324P
2939C>T	4G*	42127853	rs140513104	P325L
2940G>A	59*	42127852	rs79292917	splice defect
2985G>A	106*	42127807	rs192090178	No Change
2989G>A	32*, 41*, 69*, 91*, 119*, 123*, 138*	42127803	s28371725	splice defect
3006G>T	1*	42127786	rs187334823	No Change
3031G>A	46*	42127761	rs267608291	No Change
3034G>A	1*	42127758	rs539070953	No Change
3073C>T	4*	42127719	rs867265808	No Change
3091G>A	2*	42127701	rs149172985	No Change
PCR: polymerase chain reaction, SNP: single nucleotide polymorphism				

16)تحديد النّمط الجينيّ لكل مريض: حُدّد اسم الأليل والنّمط الجينيّ بناء على توليفة SNPs النّاتجة وفقًا لإرشادات PharmVar. استند تعيين الألائل النّجميّة على الأنماط الفردانيّة haplotype لجين *CYP2D6*، والتي عُرِّفَت على أنّها توليفة معيّنة من التّعدّدات الشّكليّة التي تُحدَّد أثناء التّحليل الجينيّ؛ وكانت كالتّالي:

- *CYP2D6**4 (100T, 1847A)
- *CYP2D6**7 (2936C)
- *CYP2D6**10 (100T, 1847G)
- *CYP2D6**35 (1784C)
- *CYP2D6**41 (100C, 2851T, 2989A)
- *CYP2D6**65 (100T, 2851T)
- *CYP2D6**69 (100T, 2851T, 2989A)

عُيِّن النّمط الفردانيّ المتضمّن للتّعدّد الشّكليّ 2851C>T لوحده على أنّه أليل *CYP2D6*2 بشكل افتراضيّ. كما عُيِّن الأليل *CYP2D6*1 (أليل WT) في حالة غياب أي من التّغيّرات المذكورة أعلاه (أو وجود 3006G>T فقط).(44,47)

17) تعيين النّمط الظّاهريّ: عُيِّن النّمط الظّاهريّ عن طريق حساب حرز الفعّاليّة AS وفقًا لدراسة Caudle وزملائها، حيث عُيِّنت قيمة 0 للألائل فاقدة الوظيفة (الصّفريّة) (4* و7* و65* و69*)، وعُيِّنت قيمة 0.25 للألائل منخفضة الوظيفة (10* و41*)، في حين عُيِّنت قيمة 1 للألائل طبيعيّة الوظيفة (1* و2* و35*). حُدّد بعدها النّمط الظّاهريّ للإنزيم عن طريق حساب AS المخصصة لكل متغيّر أليلي، وفقًا لإرشادات CPIC.(154) عُدَّ المرضى ضعيفي الاستقلاب PMs في حال كان حرز الفعاليّة مساويًا للصّفر (AS=0)، ومتوسطي الفعّاليّة الاستقلابيّة IMs في حال كان AS من 0.25 إلى 1، وطبيعيّ الفعّاليّة الاستقلابيّة NMs في حال كان AS بين 1.25 و2. ثم صُنّف المرضى في مجموعتين:

- المجموعة الأوّلى: تبدي نمطًا متماثل الزّيجوت homozygous لأحد التّعدّدات الشّكليّة فاقدة الوظيفة لجين *CYP2D6* أو نمطًا ظاهريًّا PM.
- المجموعة الثّانية: تبدي نمطًا WT أو متخالف الزّيجوت لأحد التّعدّدات الشّكليّة لجين *CYP2D6* أو نمطًا ظاهريًّا NM أو IM.

18) إيتاء المعالجة: عُولِج المرضى باستخدام جيفيتينيب (عند إيجابيّة طفرة *EGFR*) بجرعة 250 ملغ يوميًّا بدورة قدرها 30 يومًا. أُدخل في تقييم السّمّيّة كل مريض تلقّى على الأقل شهرًا واحدًا من جيفيتينيب، وُثّقت السّمّيّات وصُنِّفت وفقًا لمصطلحات NCI الشّائعة لمعايير التّأثيرات الضّائرة Common v5.0 Terminology Criteria For Adverse Events v5.0 (CTCAEs).(228) في حال حدوث سمّيّة شديدة (درجة⩾3)، أوقف جيفيتينيب وأُجري التّدبير المناسب حتى تراجع السّمّيّة إلى الدّرجة⩽1، وأُوقف العلاج نهائيًّا عند تكرار السّمّيّة بالدّرجة⩾3. سُجّلت الحالة الأدائيّة للمريض حسب معايير ECOG في كلّ زيارة أثناء فترة المتابعة.

19) متابعة المرضى Follow-up: أُخذت القصّة السّريريّة وأُجري الفحص السّريريّ وسُجِّلت في كل زيارة المعلومات الخاصّة بالتّأثيرات الضّائرة بصورة دوريّة (كل شهر، أُخذت كل شهرين لدى بعض المرضى أثناء فترة انتشار وباء فيروس كورونا المستجد بسبب إعطاء جيفيتينيب لمدة شهرين لتخفيف مراجعة المرضى للمستشفى): التّأثيرات الضّائرة للدواء، وخاصة الجلديّة والهضميّة والرّئويّة، والحالة الأدائيّة للمريض ونتيجة المقايسات الدّمويّة.

20) قُيّمت الاستجابة على العلاج بعد 3 دورات من جيفيتينيب (باستخدام CT أو PET-CT أو MRI). وُثِّقت الاستجابة باستخدام معايير Response Evaluation Criteria In Solid Tumors (RECIST) الإصدار 1.1، وصُنِّفت على أنّها استجابة كاملة Complete Response (CR) أو استجابة جزئية Partial Response (PR) أو مرض مستقرّ Stable Disease (SD) أو تطوّر ورميّ Progression Disease (PD). عُرِّفت ORR على أنّها مجموع حالات CR بالإضافة إلى PR، كان معدّل السّيطرة على المرض Disease Control Rate (DCR) محصّلة مجموع CR وPR وSD. أُستبعِد من تقييم الاستجابة كل مريض لم يُقيّمْ بعد 3 دورات من العلاج.

21) عُرّفت البقيا الخالية من التّطور الورمي PFS على أنّها الزمن من بدء إيتاء جيفيتينيب وحتى حدوث PD أو الوفاة من أيّ سبب أو انقطاع المريض عن المتابعة أثناء تلقّي جيفيتينيب، وعُرِّفت البقيا الكلّيّة OS على أنّها الزمن منذ التشخيص وحتى حدوث الوفاة من أيّ سبب أو انقطاع المريض عن المتابعة.

22) كما أُخذت عينة من مرضى سرطان الرّئة من نمط NCSLC النّقيليّ منذ بدء التّشخيص أو النّاكس، والمتقدّم موضعيًّا ممّن لم يتلقّوا دواء جيفيتينيب (مرضى كانوا مرشحين لتلقّي جيفيتينيب عند بداية التّشخيص ولكن كانت حالة جين *EGFR* سلبيّة أو لم يجرَ التّحليل) وسُجِّلت بياناتهم الشّخصيّة والقصّة المرضيّة والسّوابق وحالة الورم، وحُدِّد لهم النّمط الجينيّ والظّاهريّ بنفس الخطوات السّابقة وذلك لتحرّي تواتر الألائل الأكثر أهمّيّة من النّاحيّة السّريريّة في جين *CYP2D6* وذلك في جمهرةٍ من مرضى سوريين مشخصين بـ NSCLC (الهدف الثّانويّ للدّراسة).

5-5-التّحليلات الإحصائيّة Statistical Analysis

جُمعت البيانات وأُدخلت إلكترونيًّا على محرر جداول البيانات إكسل Excel ودُقِّقت عمليّة إدخال المعلومات مرتين متتاليتين للتأكّد من صحّة الإدخال. أُجريت بعدها الاختبارات الإحصائيّة باستخدام برنامج SPSS version 24.

في حالة المتغيّرات الرّقميّة numeric variable: جُمعَت البيانات ولُخِّصت باستخدام اختباراتٍ توصيفيةٍ descriptive statistics وعُرِضت على شكل المتوسط الحسابيّ mean والانحراف المعياريّ standard deviation للبيانات ذات التّوزّع الطّبيعيّ أو الوسيط median والمدى range للبيانات التي لا تتبع التّوزّع الطّبيعيّ. أُستخدم اختبار T المستقلّ independent T test للمقارنة بين متوسطَي المتغيّرات الرّقمية ذات التّوزّع الطّبيعيّ.

في حالة المتغيّرات الإسمّيّة nominal variable: لُخِّصت البيانات باستخدام اختبارات توصيفيّة descriptive statistics وعُرضت على شكل نسب مئويّة وتكرار. أُستخدام اختبار كاي مربع Chi-square test (أو اختبار فيشر Fisher's exact test في حال كانت المجموعات 2*2 أو لا تتحقّق معايير اختبار كاي مربع) للمقارنة بين المجموعات.

حُسِبت نسب تكرار كل نمط جينيّ باستخدام معادلة هاردي وينبرغ Hardy-Weinberg Equation (HWE) وأُظْهِرتْ باستخدام اختبار كاي مربع.

تُحرِّي تأثير التّعدّد الشّكليّ والنّمط الظّاهريّ لجين *CYP2D6* في تكرار السّمّيّات السّريريّة والمخبريّة مع حساب OR و95% CI.

حُسِبت PFS وOS باستخدام منحنيات كابلان ماير وحُسِبت الفروق بين المجموعات باستخدام اختبار لوغ رانك log-rank test. رُسمَت منحنيات كابلن ماير باستخدام برمجية داتا تاب DATA*tab* (DATA*tab* e.U. Graz, Austria. https://datatab.net).

أُجري تحليل الانحدار (regression test, Cox-proportional hazard model) وحيد المتغيّر univariate لتحديد القيمة التّنبؤيّة للعوامل الجينيّة والسّريريّة على البقيا مع حساب نسب المخاطر hazard Ratio (HR) و95% CI، وأُجري تحليل انحدار متعدّد العوامل multivariate للعوامل الجينيّة وللعوامل السّريريّة التي أظهرت تأثيرًا ذا أهمّيّة إحصائيّة في تحليل الانحدار وحيد المتغيّر.

أُعتبرت الاختلافات ذات أهمّيّة إحصائيّة في حال كانت قيمة *P*-value *P* أقل من 0.05.

5-6-تعاريف عمليّة

- التّعدّد الشّكليّ وحيد النّكليوتيد Single Nucleotide Polymorphism (SNP): هو استبدال نكليوتيد واحد من تسلسل الدّنا بنكليوتيد آخر، ولكن يكون تواتر هذا التّغيّر أكثر من 1% في إحدى المجموعات السّكانيّة.(46)
- النّمط الفرداني Haplotype: هو ملف مزيج من متغيّرات السَّلْسَلَة من مواقع متعدّدة لجين على نفس الصّبغي (إما صبغي الأب أو صبغي الأمّ).(46)
- الأليل النّجميّ Star Allele: طريقة لتسمّيّة الأنماط الفردانية التي تحصل في الجين (على سبيل المثال 1* و2*).(46)
- النّمط الجينيّ Genotype: حالة نسختَي الجين بالنّسبة لأحد التغيّرات الجينيّة.(46)
- النّمط الظّاهريّ Phenotype: هو الخصائص الفيزيائيّة التي تحدّدها التّركيبة الجينيّة لدى الفرد، مثل لون البشرة أو لون الشّعر أو مدى سرعة استقلاب الأدوية.(46)
- طبيعيّو الفعّاليّة الاستقلابيّة Normal Metabolizers (NMs): الأفراد ذوو المستويات الطّبيعيّة لفعّاليّة أحد الإنزيمات الاستقلابيّة.(154)
- متوسّطو الفعّاليّة الاستقلابيّة Intermediate Metabolizers (IMs): الأفراد ذوو المستويات النّاقصة لفعّاليّة أحد الإنزيمات الاستقلابيّة.(154)

- ضعيفو الفعّاليّة الاستقلابيّة Poor Metabolizers (PMs): الأفراد ذوو الفعّاليّة المعدومة لأحد الإنزيمات الاستقلابيّة.(154)
- فائقو الفعّاليّة الاستقلابيّة Ultrarapid Metabolizers (UMs): الأفراد ذوو الفعّاليّة المفرطة لأحد الإنزيمات الاستقلابيّة.(154)

5-7-الاعتبارات الأخلاقيّة

- أُجريت الدّراسة بعد نيل الموافقة من لجنة أخلاقيّات البحث العلميّ في جامعة دمشق (قرار رقم 169 بتاريخ 1 كانون الأول 2019)، وأعطى كلّ مريض موافقته المستنيرة بعد تقديم شروحات كافية له (الملحق 3).
- أُجريت جميع الإجراءات على المرضى وفقًا لإعلان هلسنكي لعام 1964 وتعديلاته اللّاحقة أو المعايير الأخلاقيّة المماثلة.
- أُلتزم بالسّريّة التّامّة للمعلومات.

6-الفصل السّادس: النّتائج Results

6-1-الصّفات العامّة لجمهرة الدّراسة

بلغ حجم عينة الدّراسة التي استوفت معايير الاشتمال 100 مريض NSCLC، منهم 71 مريض إيجابيّ طفرة *EGFR* و29 مريض لم تُكشَف لديهم طفرة *EGFR* (منهم 15 مريض سلبيّ الطّفرة و14 مريض غير معروف حالة الطّفرة إما لعدم توفّر تحليل الطّفرة حين دخول المريض في الدّراسة أو لتفضيل الطّبيب المعالج للعلاج الكيميائيّ بعد تحقّق استجابة الورم أو عدم إجراء التّحليل لأسباب تتعلق بالمريض).

تراوحت أعمار المرضى عند التّشخيص بين 83-34 عامًا وبلغ المتوسط الحسابيّ mean للعمر (± الانحراف المعياريّ) 59.29 (±11.70) عامًا. كان أغلب المرضى من الذّكور (64%) وأكثر من نصفهم من المدخنين (55%).

يبيّن الجدول 11 الصّفات العامّة والدّيموغرافيّة لجمهرة الدّراسة.

جدول 11. الصّفات العامّة والدّيموغرافية لجمهرة الدّراسة

Characteristics		**Total N (%)**	***EGFR* mutant n (%)**	***EGFR* non-mutant (WT+X) n (%)**	***P* value**
Patient's No		100 (100)	71	29	
Age (year)	Mean ± SD	59.17±11.70	58.90±12.57	60.03±8.91	0.591
	Range	34-83	34-83	40-79	
Sex	Male	64 (64)	39/71 (54.9)	25/29 (86.2)	**0.003**
	Female	36 (36)	32/71 (45.1)	4/29 (13.8)	
Region	Capital	28 (28)	22 (31)	6 (20.7)	0.100
	Coast	3 (3)	3 (4.2)	0 (0)	
	East	16 (16)	13 (18.3)	3 (10.3)	
	Middle	27 (27)	13 (18.3)	14 (48.3)	
	North	11 (11)	8 (11.3)	3 (10.3)	
	South	15 (15)	12 (16.9)	3 (10.3)	
Smoking	Yes	53 (53)	30 (42.3)	23 (79.3)	**<0.001**
	No	42 (42)	38 (53.5)	4 (13.8)	
	Previous	5 (5)	3 (4.2)	2 (6.9)	
ECOG performance status	0	3 (3)	3 (4.2)	0 (0)	0.170
	1	73 (73)	47 (66.2)	26 (89.7)	
	2	9 (9)	7 (9.9)	2 (6.9)	
	3	13 (13)	12 (16.9)	1 (3.4)	
	4	2 (2)	2 (2.8)	0 (0)	
ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group, EGFR: Epidermal growth factor receptor, WT: wild type					

كون الدّراسة أجريت في مركزَين رئيسيَّن، الأوّل هو مستشفى البيروني الجامعيّ وهو المركز التخصّصي الوحيد في سورية لمعالجة الأورام، والمركز الثّاني هو شعبة الأورام في مستشفى ابن النّفيس (يستقبل هذان المركزان أكثر من 60% من مرضى الأورام في سورية)، فإنّ جمهرة الدّراسة توزّعت على أغلب المناطق السّورية.

6-2-خصائص الورم لدى جمهرة الدّراسة

كان توضع الورم بين الرّئتين متقاربًا (54% للرّئة اليمنى مقابل 46% للرّئة اليسرى)، وشكّلت ADK الغالبيّة العظمى من تحت الأنماط النّسيجيّة (95%). كانت الدّرجة النّسيجيّة G3 هي الأشيع (53%). شُخّص 94% من المرضى مع وجود نقائل بعيدة (مرحلة سريريّة رابعة حسب تصنيف TNM) عند التّشخيص.

تنوّعت أماكن النّقائل على عدّة أعضاء في الجسم، كان أشيع مكان للنّقائل هو الجنب (39%) والعظام (39%) والدّماغ (30%). تراوح عدد أماكن النّقائل من 0 (لدى 6 مرضى لديهم سرطان متقدّم موضعيًّا وغير قابل للجراحة) إلى 5 أماكن للنّقائل، كان أغلب المرضى لديهم مكانَين للنقائل (37%). شُخّص 84% من المرضى مع وجود نقائل بعيدة عند التّشخيص (سرطان مع نقائل متزامنة synchronous).

أُستقصي 290 مريضًا كانوا مرشحين للانضمام للدّراسة وطلب لهم تحليل طفرة *EGFR*، من بين هؤلاء كان 71 مريضًا لديهم طفرة إيجابيّة و15 مريضًا كانت لديهم الطّفرة سلبية (WT)، أما الباقي فلم تُعرَف نتيجة الطّفرة لديهم (إما لعدم إجراء الاختبار أو أنّه أُجريَ ولم تُسجّل حالة الطّفرة لكون المريض قد تلقى العلاج الكيميائيّ)، ضمنّت دراستنا 14 مريضًا غير معروفي حالة الطّفرة. لدى المرضى مع إيجابيّة طفرة *EGFR*، كانت الطّفرات الأشيع هي الطّفرات المتحسّسة الشّائعة، وأشيعها طفرة الحذف بالإكسون 19 (61.97%) والطّفرة النّقطيّة L858R في الإكسون 21 (22.53%) وبلغت نسبة الطّفرات المتحسّسة غير الشّائعة 11.26%، ولم تُكتشَف طفرة T790M عند بدء التّشخيص (0%). يُفصِّل الجدول 12 في خصائص الورم لدى جمهرة الدّراسة.

6-3-نتائج التّنميط الجينيّ

6-3-1-تركيز ونقاوة الدّنا المجينيّ المُسْتَخْلَص

بلغ متوسط تراكيز الدّنا المجينيّ في العينات المعزولة 34.7 نانوغرام/مكل وكان متوسط نقاوة الدّنا 1.89.

جدول 12. خصائص الورم لدى جمهرة الدّراسة

Characteristics		**Total N (%)**	***EGFR* mutant n (%)**	***EGFR* non-mutant (WT+X) n (%)**	***P* value**
Patient's No		100 (100)	71	29	
Tumor location					
Right lung	Hilar	9 (9)	7 (9.9)	2 (6.9)	0.400
	Upper lobe	29 (29)	17 (23.9)	12 (41.4)	
54 (54)	Middle lobe	5 (5)	4 (5.6)	1 (3.4)	
	Upper and middle (both)	1 (1)	1 (3.4)	0 (0)	
	Lower lobe	10 (10)	8 (11.3)	2 (6.9)	
Left lung	Hilar	11 (11)	10 (14.1)	1 (3.4)	
46 (46)	Upper	20 (20)	14 (19.7)	6 (20.7)	
	Lower	15 (15)	11 (15.5)	4 (13.8)	
Histology	ADK	95 (95)	68 (95.8)	27 (93.1)	0.260
	Adenosquamous	2 (2)	2 (2.8)	0 (0)	
	Large cell	3 (3)	1 (1.4)	2 (6.9)	
Grade	G1	3 (3.2)	1/65 (1.5)	2/27 (7.4)	0.190
	G2	40 (43.5)	31/65 (44.7)	9/27 (33.3)	
	G3	49 (53.3)	33/65 (50.8)	16/27 (59.3)	
	Unknown	8	6	2	
***EGFR* status**	Mutant	71 (71)	71 (100)	0 (0)	NA
	WT	15 (15)	0 (0)	15 (51.7)	
	Unknown	14 (14)	0 (0)	14 (48.3)	
Clinical stage	3	6 (6)	2 (2.8)	4 (13.8)	0.57
	4	94 (94)	69 (97.2)	25 (86.2)	
Metastasis Site (single and/or combined)	Bone	39 (39)	31 (43.7)	8 (27.6)	0.177
	Another lung	29 (29)	22 (31)	7 (24.1)	0.629
	Pleura	39 (39)	30 (42.3)	9 (31)	0.369
	Liver	26 (26)	22 (31)	4 (13.8)	0.085
	Adrenal	15 (15)	12 (16.9)	3 (10.3)	0.543
	Brain	30 (30)	23 (32.4)	7 (24.1)	0.478
	Lymph node	8 (8)	7 (9.9)	1 (3.4)	0.432
	Pericardial	2 (2)	1 (1.4)	1 (3.4)	0.498
	Ascites	1 (1)	0 (0)	1 (3.4)	0.290
Metastasis Number	0	6 (6)	2 (2.8)	4 (13.8)	**0.030**
	1	32 (32)	18 (25.4)	14 (48.3)	
	2	37 (37)	29 (40.8)	8 (27.6)	
	3	17 (17)	15 (21.1)	2 (6.9)	
	4	5 (5)	4 (5.6)	1 (3.4)	
	5	3 (3)	3 (4.2)	0 (0)	
Metastasis Number	2 or less	75 (75)	49 (69)	26 (89.7)	**0.041**
	3 or more	25 (25)	22 (31)	3 (10.3)	
***EGFR* mutation status**	Exon 19 deletion	44 (44)	44 (61.9)	0 (0)	NA
	Exon 21 (L858R)	16 (16)	16 (22.5)	0 (0)	
	TIER 1 (19 deletion or 21 (L858R)	3 (3)	3/ 71 (4.2)	0 (0)	
	Exon 21 (L861Q)	1 (1)	1/ 71 (1.4)	0 (0)	
	Exon 18 G719C	1 (1)	1/ 71 (1.4)	0 (0)	
	Exon 18 G719A	4 (4)	4/ 71 (5.6)	0 (0)	
	Exon 18 G719S	2 (2)	2/ 71 (2.8)	0 (0)	
	Unknown	14 (14)	0/ 71 (0)	14/ 29 (48.3)	
	WT	15 (15)	0/ 71 (0)	15/ 29 (51.7)	

ADK: adenocarcinoma, *EGFR*: Epidermal growth factor receptor, WT: wild type

6-3-2-التّحقّق من نوعيّة المشرعات

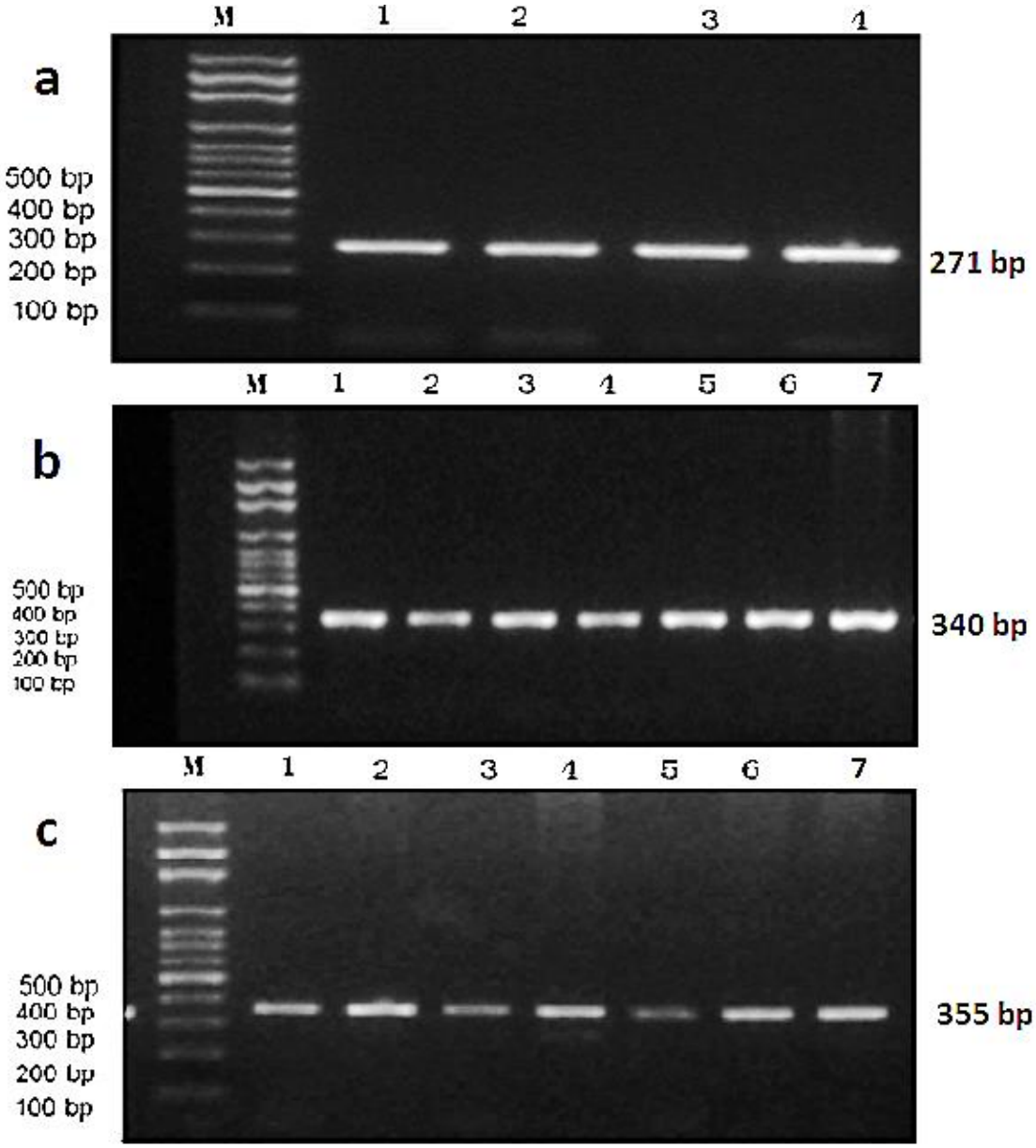
أُكِّدت نوعية المشرعات السّتّة (مشرع تقدميّ forward primer ومشرع عكسيّ reverse primer لكلّ تفاعل) من خلال نجاح تضخيمها لمنتجٍ وحيدٍ لكل تفاعل دون وجود منتجاتٍ ثانوية. يحتوي كلّ منها على أحد التّعدّدات الشّكليّة التّالية: التّعدّد الشّكليّ 100C>T في المنتج بطول 271 أساس آزوتيّ أو التّعدّد الشّكليّ 1847G>A في المنتج بطول 355 أساس آزوتيّ أو التّعدّد الشّكليّ 2989G>A في المنتج بطول 340 أساس آزوتيّ. ذُكر تسلسل المشرعات وشروط تفاعل PCR المستخدمة في الجدول 7. يُوضِّح الشّكل 8 نتائج ترحيل منتجات تضخيم تفاعل PCR ضمن هلام الأغاروز.

6-3-3-تواتر التّعدّدات الشّكليّة لـ *CYP2D6* في جمهرة الدّراسة

أُجري التّنميط الجينيّ لـ 100 مريض NSCLC؛ أتاح إجراء السَلْسَلَة sequencing للمنتجات الثّلاثة استقصاء 50 تعدّد شكليّ مجاور للتعدّدات الشّكليّة المُستهدَفة. توضِّح الجداول 8 و9 و10 التغيّرات المستقصاة.

أُكتشِفت 8 تعدّدات شكليّة وحيدة النّكليوتيد وهي موزعة كالتّالي:

- تعدّد شكليّ واحد في المنتج بطول 271 وهو 100C>T وبلغ تواتره 27.5%.
- ثلاث تعدّدات شكليّة في المنتج بطول 355 وهي: 1784A>C و1847G>A و1977G>A وبلغ تواترها 0.5% و11.5% و0.5%، على التّرتيب.
- أربع تعدّدات شكليّة في المنتج بطول 340 وهي: 2851C>T و2936A>C و2989G>A و3006G>T وبلغ تواترها 45.5% و0.5% و14.5% و1%، على التّرتيب.
- لم يُكتشَفْ أي تعدّد شكليّ آخر غير هذه التّعدّدات الثّمانية في جمهرة الدّراسة وبالتّالي فإنّ تواتر التّعدّدات الشّكليّة المستقصاة الأخرى هو الصفر.



الشّكل 8. الرحلان الكهربائيّ لمنتجات تضخيم PCR لشدف من *CYP2D6* ضمن هلامة أغاروز (1.5%)

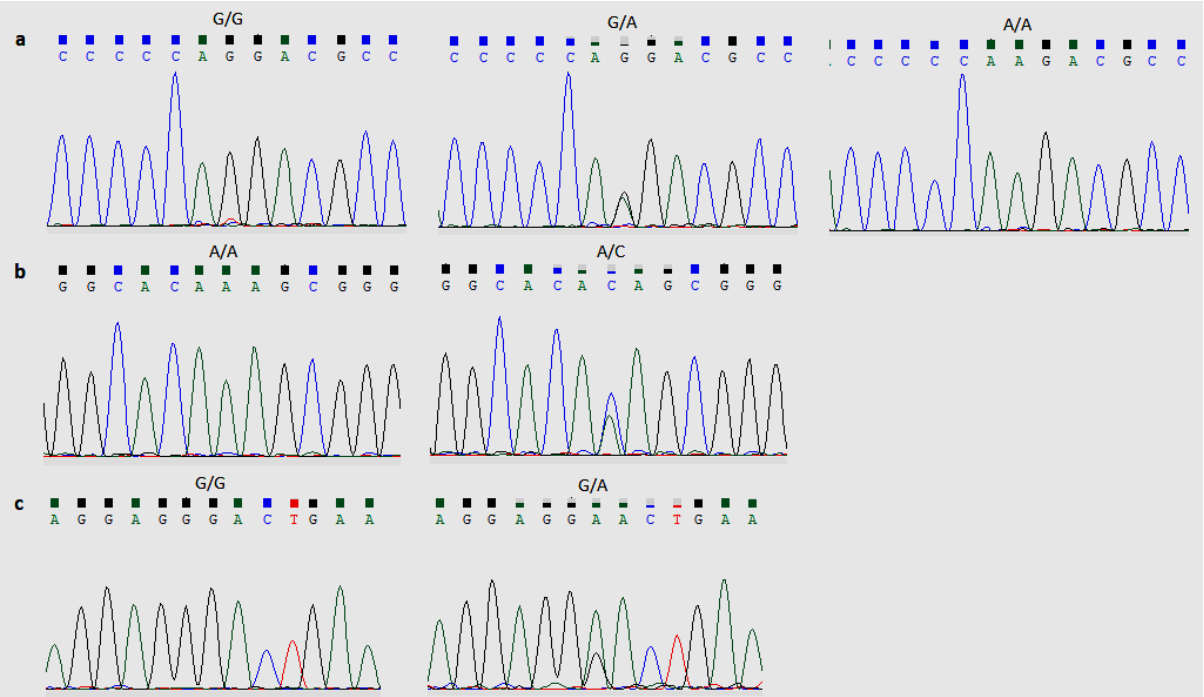
a. منتجات تضخيم PCR مستهدِفة للتعدّد الشّكليّ 100C>T بطول 271 أساس آزوتيّ. b. منتجات تضخيم PCR مستهدِفة للتعدّد الشّكليّ 2989G>A بطول 340 أساس آزوتيّ. c. منتجات تضخيم PCR مستهدِفة للتعدّد الشّكليّ 1847G>A بطول 355 أساس آزوتيّ.

يُوضِّح الجدول 13 تواتر التّعدّدات الشّكليّة المكتشَفة مع تواتر النّمط الجينيّ WT ومتخالف الزَّيجوت ومتماثل الزَّيجوت لكلّ منها.

توضِّح الأشكال 9 و10 و11 مخطّطاتٍ استشرابيّةً chromatogram للتعدّدات الشّكليّة المكتشَفة في كلّ منتج تضخيم من المنتجات الثّلاثة.

جدول 13. تواتر التّعدّدات الشّكليّة المكتشفة وتواتر الأنماط الجينيّة الثّلاثة (النّمط الشّائع ومتخالف الزّيجوت ومتماثل الزّيجوت)

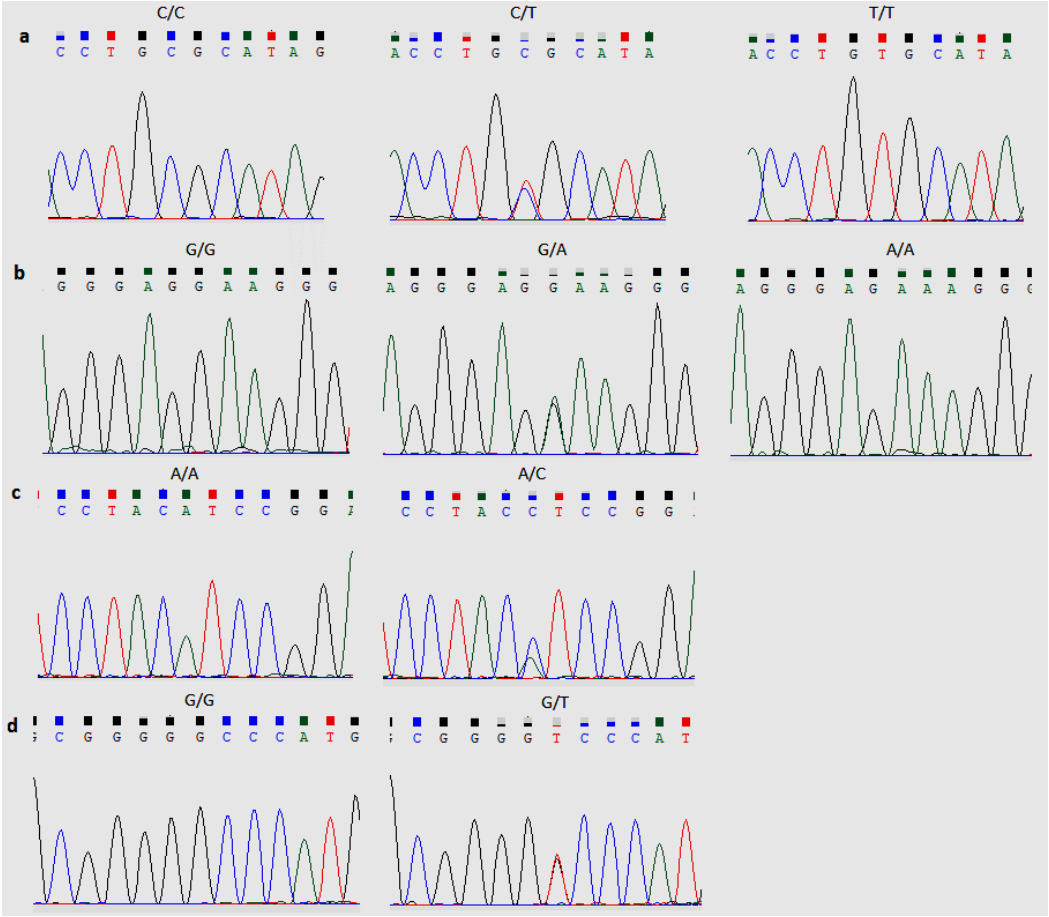
SNP	WT N (%)	Hetero. N (%)	Homo. N (%)	X	SNP. Freq. %
100C>T	61 (62.24)	19 (19.39)	18 (18.37)	2	27.5
1784A>C	96 (98.97)	1 (1.03)	0 (0)	3	0.5
1847G>A	78 (78)	21 (21)	1 (1)	0	11.5
1977G>A	99 (99)	1 (1)	0 (0)	0	0.5
2851C>T	31 (31)	47 (47)	22 (22)	0	45.5
2936A>C	99 (99)	1 (1)	0 (0)	0	0.5
2989G>A	74 (74)	23 (23)	3 (3)	0	14.5
3006G>T	98 (98)	2 (2)	0 (0)	0	1
Hetero: heterozygous, Homo: homozygous, SNP: single nucleotide polymorphism, WT: wild type					



الشّكل 9 . مخطّط استشرابيّ لسَلْسَلَة منتج PCR بطول 355 أساس آزوتيّ من *CYP2D6* يظهر وجود ثلاثة تعدّدات شكليّة وحيدة النّكليوتيد

a. التّعدّد الشّكليّ وحيد النّكليوتيد 1847G>A يظهر بنمطه الشّائع G/G ومتخالف الزّيجوت G/A ومتماثل الزّيجوت A/A. b. التّعدّد الشّكليّ وحيد النّكليوتيد 1784A>C يظهر بنمطه الشّائع A/A ومتخالف الزّيجوت A/C. c. التّعدّد الشّكليّ وحيد النّكليوتيد 1977G>A يظهر بنمطه الشّائع G/G ومتخالف الزّيجوت G/A.

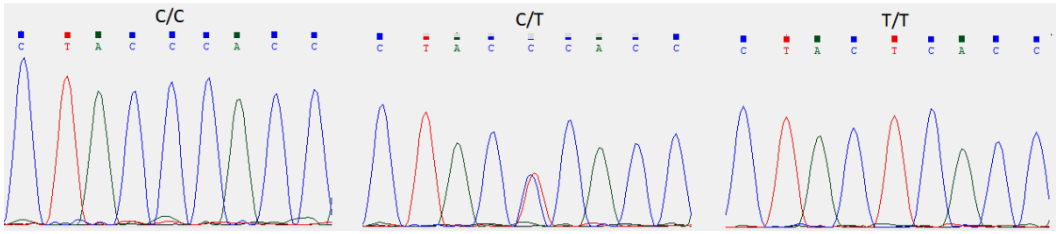
PCR: polymerase chain reaction



الشّكل 10. مخطّط استشرابيّ لسَلْسَلَة منتج PCR بطول 340 أساس آزوتيّ من *CYP2D6* يظهر وجود أربعة تعدّدات شكليّة وحيدة النّكليوتيد

a. التّعدّد الشّكليّ وحيد النّكليوتيد 2851C>T يظهر بنمطه الشّائع C/C ومتخالف الزّيجوت C/T ومتماثل الزّيجوت T/T. b. التّعدّد الشّكليّ وحيد النّكليوتيد 2989G>A يظهر بنمطه الشّائع G/G ومتخالف الزّيجوت G/A ومتماثل الزّيجوت A/A. C. التّعدّد الشّكليّ وحيد النّكليوتيد 2936A>C يظهر بنمطه الشّائع A/A ومتخالف الزّيجوت A/C. d. التّعدّد الشّكليّ وحيد النّكليوتيد 3006G>T يظهر بنمطه الشّائع G/G ومتخالف الزّيجوت G/T.

PCR: polymerase chain reaction



الشّكل 11. مخطّط استشرابيّ لسَلْسَلَة منتج PCR بطول 271 أساس آزوتيّ من *CYP2D6* يظهر وجود تعدّد شكليّ وحيد النّكليوتيد.

التّعدّد الشّكليّ وحيد النّكليوتيد 100C>T يظهر بنمطه الشّائع C/C ومتخالف الزّيجوت C/T ومتماثل الزّيجوت T/T.

PCR: polymerase chain reaction

6-3-4-تواتر الأنماط الفردانيّة haplotypes (الألائل النّجميّة star alleles) لجين *CYP2D6* في جمهرة الدّراسة

كُشفت 9 ألائل نجميّة في جمهرة الدّراسة. كانت الألائل طبيعيّة الوظيفة 1* و2* و35* الأعلى تواتراً (39.5% و23% و0.5%، على التّرتيب)؛ في حين بلغ تواتر الألائل فاقدة الوظيفة 4* (11.5%) و69* (5%) و7* (0.5%) و65* (0.5%)؛ وكان تواتر الألائل منخفضة الوظيفة 10* (10%) و41* (9.5%). يُوضِّح الجدول 14 الألائل النّجميّة المكتشَفة وتواتر كل منها.

جدول 14. تواتر ألائل *CYP2D6* المكتشفة في جمهرة الدّراسة

Alleles	Allele frequency (%) All (n= 200 alleles)	Allele frequency (%) *EGFR* mutant (n= 142 alleles)	Allele frequency (%) *EGFR* non-mutant (WT+X) (n= 58 alleles)
*1	39.5	36.6	46.55
*2	23	21.12	27.58
*4	11.5	14.78	3.44
*7	0.5	0.704	0
*10	10	11.26	6.89
*35	0.5	0.704	0
*41	9.5	9.15	10.34
*65	0.5	0	1.72
*69	5	5.63	3.44
Total	100	100	100
EGFR: epidermal growth factor receptor, NSCLC: non-small cell lung cancer			

6-3-5-تواتر الأنماط الجينيّة genotypes (النّمط المزدوج diplotype) لجين *CYP2D6* في جمهرة الدّراسة

كُشف في هذه الدّراسة 21 نمطًا جينيًّا. كان النّمط الجينيّ 1*/2* هو الأعلى تواترًا (23%). يُوضِّح الجدول 15 الأنماط الجينيّة المكتشَفة وتواتر كل منها.

6-3-6-تواتر الأنماط الظّاهريّة لـ CYP2D6 في جمهرة الدّراسة

توزّع مرضى جمهرة الدّراسة حسب الأنماط الظّاهريّة بين غالبيّةٍ من NMs (64%) تلاهم IMs بنسبةٍ بلغت 29% وأقليّة (7%) من PMs. يُوضِّح الجدول 16 تواتر الأنماط الظّاهريّة في جمهرة الدّراسة.

جدول 15. الأنماط الجينيّة المكتشفة وتواتر كل منها في جمهرة الدّراسة

	CYP2D6 genotype	Predicted phenotype	All n (%)	*EGFR* mutant n (%)	*EGFR* non-mutant (WT+X) n (%)	*P* value
1	***1/*1**	NM	19 (19)	12 (16.9)	7 (24.1)	0.740
2	***1/*2**	NM	23 (23)	13 (18.3)	10 (34.5)	
3	***1/*4**	IM	9 (9)	8 (11.3)	1 (3.4)	
4	***1/*10**	NM	2 (2)	2 (2.8)	0 (0)	
5	***1/*35**	NM	1 (1)	1 (1.4)	0 (0)	
6	***1/*41**	NM	6 (6)	4 (5.6)	2 (6.9)	
7	***2/*2**	NM	8 (8)	5 (7)	3 (10.3)	
8	***2/*7**	IM	1 (1)	1 (1.4)	0 (0)	
9	***2/10***	NM	2 (2)	2 (2.8)	0 (0)	
10	***2/*41**	NM	3 (3)	3 (4.2)	(0)	
11	***2/*69**	IM	1 (1)	1 (1.4)	0 (0)	
12	***4/*4**	PM	1 (1)	1 (1.4)	0 (0)	
13	***4/*10**	IM	6 (6)	6 (8.5)	0 (0)	
14	***4/*41**	IM	1 (1)	1 (1.4)	0 (0)	
15	***4/*69**	PM	5 (5)	4 (5.6)	1 (3.4)	
16	***10/*10**	IM	1 (1)	1 (1.4)	0 (0)	
17	***10/*41**	IM	5 (5)	3 (4.2)	2 (6.9)	
18	***10/*65**	IM	1 (1)	0 (0)	1 (3.4)	
19	***10/*69**	IM	2 (2)	1 (1.4)	1 (3.4)	
20	***41/*41**	IM	2 (2)	1 (1.4)	1 (3.4)	
21	***69/*69**	PM	1 (1)	1 (1.4)	0 (0)	
	Total		100 (100)	71 (100)	29 (100)	

EGFR: epidermal growth factor receptor, IM: Intermediate metabolizer, NM: normal metabolizer, NSCLC: non-small cell lung cancer, PM: poor metabolizer, WT: wild type

جدول 16. تواتر الأنماط الظّاهريّة المستنتجة من النّمط الجينيّ لإنزيم CYP2D6 في جمهرة الدّراسة

CYP2D6 predicted phenotype frequencies in Syrian patients with advanced NSCLC				
Predicted phenotype	**All n (%)**	***EGFR* mutant n (%)**	***EGFR* non-mutant (WT+X) n (%)**	***P* value**
NM	64 (64)	42 (59.1)	22 (75.9)	0.272
IM	29 (29)	23 (32.4)	6 (20.7)	
PM	7 (7)	6 (8.5)	1 (3.4)	
Total	100 (100)	71 (100)	29 (100)	

EGFR: epidermal growth factor receptor, IM: Intermediate metabolizer, NM: normal metabolizer, NSCLC: non-small cell lung cancer, PM: poor metabolizer, WT: wild type

6-3-7-توازن هاردي-واينبرغ HWE

أُجري اختبار كاي مربع لـ HWE للمقارنة بين التّواتر المشاهَد والمتوقَّع للأنماط الجينيّة بناء على التّواتر الأليليّ المستقصَى لدينا. أظهر التّوازن وجود انحراف في التّواتر المشاهد للأنماط الجينيّة للتعدّد الشّكليّ 100C>T عن التّواتر المتوقّع، فقد وُجد ارتفاع في تواتر النّمطين WT ومتماثل الزَّيجوت مقابل انخفاض في تواتر النّمط متخالف

الزَّيجوت ($P<0.0001$). كان تواتر الأنماط الجينيّة لباقي التّعدّدات الشّكليّة على توافق مع HWE ولم يُكشف وجود انحراف في التّواتر المشاهد عن التّواتر المتوقَّع. يُظهِر الجدول 17 توازن HWE لتواتر الأنماط الجينيّة المشاهَدة والمتوقَعة للتعدّدات الشّكليّة.

جدول 17. تواتر SNPs المكتشفة والنّمط الجينيّ لـ *CYP2D6* ونتائج توازن هاردي–واينبرغ (HWE)

SNP	%	Genotype	Overall patients (n=100)		
			Observed n (%)	Expected n (%)	HWE *P*-value
100C>T	27.5	CC	61 (62.24)	50.7	**<0.0001**
		CT	19 (19.3)	39.6	
		TT	18 (18.3)	7.7	
		Missing	2		
1784A>C	0.5	AA	96 (98.97)	96.0	0.959
		AC	1 (1.03)	1.0	
		CC	0 (0)	0.0	
		Missing	3		
1847G>A	11.5	GG	78 (78)	78.3	0.751
		GA	21 (21)	20.4	
		AA	1 (1)	1.3	
		Missing	0		
1977G>A	0.5	GG	99 (99)	99	0.959
		GA	1 (1)	1	
		AA	0 (0)	0	
		Missing	0		
2851C>T	45.5	CC	26 (25.5)	35.9	0.60
		CT	69 (67.6)	49.2	
		TT	7 (6.9)	16.9	
		Missing	1		
2936A>C	0.5	AA	99 (99)	99	0.959
		AC	1 (1)	1	
		CC	0 (0)	0	
		Missing	0		
2989G>A	14.5	GG	74 (74)	73.1	0.46
		GA	23 (23)	24.8	
		AA	3 (3)	2.1	
		Missing	0 (0)		
3006G>T	1	GG	98 (98)	98	0.919
		GT	2 (2)	2	
		TT	0 (0)	0	
		Missing	0		

HWE: Hardy-Weinberg equation, SNP: single nucleotide polymorphism

6-3-8-انتشار التّعدّدات الشّكليّة لدى المرضى حسب المناطق الجَغرافيّة

كان تواتر التّعدّدات الشّكليّة المكتشَفة متجانسًا بين المناطق السّوريّة. يُظهِر الجدول 18 تواتر التّعدّدات الشّكليّة في مختلف المناطق السّوريّة.

جدول 18. توزّع التّعدّدات الشّكليّة والنّمط الظّاهريّ المكتشفة حسب المناطق الجَغرافيّة السّورية لدى المرضى ممّن تلقّوا جيفيتينيب

Geographic region	WT SNP n (%)	Non-WT (heterozygous+ homozygous) n (%)	*P* value
100C>T			
Capital	13/22 (59.1)	9/22 (40.9)	0.670
Coast	1/2 (50)	1/2 (50)	
East	7/13 (53.8)	6/13 (46.2)	
Middle	8/12 (66.6)	4/12 (33.3)	
North	4/8 (50)	4/8 (50)	
South	5/12 (41.7)	7/12 (58.3)	
1847G>A			
Capital	18/22 (81.8)	4/22 (18.2)	0.660
Coast	1/2 (50)	1/2 (50)	
East	10/13 (76.9)	3/13 (23.1)	
Middle	8/13 (61.5)	5/13 (38.5)	
North	6/8 (75)	2/8 (25)	
South	7/12 (58.3)	5/12 (41.7)	
2851C>T			
Capital	18/22 (81.8)	4/22 (18.2)	0.490
Coast	1/2 (50)	1/2 (50)	
East	6/13 (46.2)	7/13 (53.8)	
Middle	5/13 (38.5)	8/13 (61.5)	
North	2/8 (25)	6/8 (75)	
South	5/12 (41.7)	7/12 (58.3)	
2989G>A			
Capital	17/22 (77.3)	5/22 (22.7)	0.230
Coast	1/2 (50)	1/2 (50)	
East	9/13 (69.2)	4/13 (30.8)	
Middle	9/13 (69.2)	4/13 (30.8)	
North	6/8 (75)	2/8 (25)	
South	11/12 (91.7)	1/12 (8.3)	
Predicted phenotype			
Capital	15/22 (68.2)	7/22 (31.8)	0.780
Coast	1/2 (50)	1/2 (50)	
East	8/13 (61.5)	5/13 (38.5)	
Middle	7/13 (53.8)	6/13 (46.2)	
North	4/8 (50)	4/8 (50)	
South	6/12 (50)	6/12 (50)	
SNP: single nucleotide polymorphism, WT: wild type			

6-4-نسبة حدوث السّمّيّة والتّأثيرات الضّائرة المحرَّضة بجيفيتينيب والاستجابة على جيفيتينيب

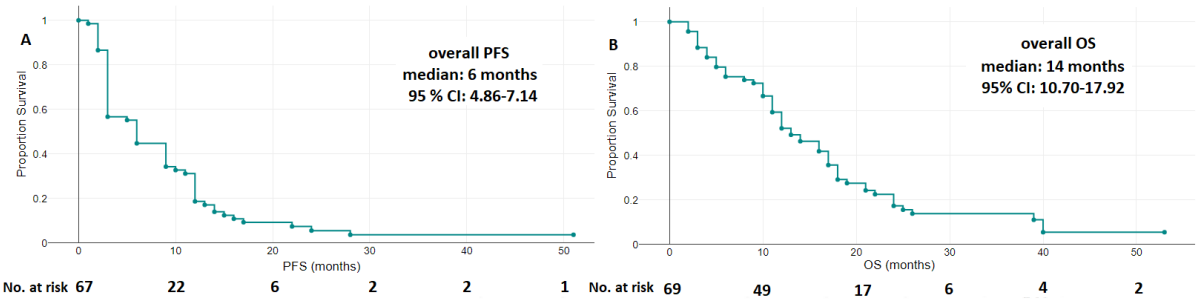
من بين 100 مريض أُجري لهم التّنميط الجينيّ، تلقّى 70 مريضًا منهم دواء جيفيتينيب. كانت أشيع التّأثيرات الضّائرة لجيفيتينيب العدّ الشّائع (50%) والإسهالات (44.3%) وفقر الدّم (38.5%). كانت أغلب التّأثيرات الضّائرة خفيفة (G1/2) وكانت التّأثيرات الضّائرة شديدة (G3/4) لدى 4 مرضى (5.7%)، كما أُوقفت المعالجة مؤقّتًا (ريثما يتراجع التّأثير الضّائر) لدى 4 مرضى (5.7%). لم يطوّر أيّ من المرضى ILD. استجاب غالبية المرضى على العلاج بجيفيتينيب وكانت ORR 53.44% وكانت DCR 70.68%. يُوضِّح الجدول 19 التّأثيرات الضّائرة لجيفيتينيب لدى المرضى مع شدّتها ونسبة حدوثها، كما يُوضِّح الاستجابة على العلاج بجيفيتينيب.

6-5-تأثير النّمط الظّاهريّ والتّعدّد الشّكليّ لـ *CYP2D6* على السّمّيّة المحرَّضة بجيفيتينيب

لم يوجد ارتباط بين النّمط الظّاهريّ أو التّعدّد الشّكليّ لجين *CYP2D6* على التّأثيرات الضّائرة أو الاستجابة؛ يُوضِّح الجدول 20 هذه النّتائج. تضمّن هذا الجدول التّعدّدات الشّكليّة والتّأثيرات الضّائرة ذات النّسبة أعلى أو تساوي 10%، لم يكن هناك ارتباط بين النّمط الظّاهريّ أو التّعدّدات الشّكليّة الأخرى على التّأثيرات الضّائرة الأخرى (بيانات غير مُمَثَّلة).

6-6-البقيا الخالية من التّطوّر الورميّ PFS والبقيا الكلّيّة OS في جمهرة الدّراسة

كان وسطيّ median PFS ووسطيّ median OS لجميع المرضى ممّن تلقّوا جيفيتينيب 6 و14 شهرًا، على التّرتيب (الشّكل 12)



الشّكل 12. منحنيات كابلان ماير لقياس البقيا الخالية من التّطور الورميّ والبقيا الكليّة لدى مرضى الدّراسة الذين تلقّوا جيفيتينيب

CI: Confidence interval, OS: overall survival, PFS: progression-free survival

جدول 19. السّمّيّات المحرَّضة بجيفيتينيب في جمهرة الدّراسة

Adverse event	**All Grades**	**Grade 1**	**Grade 2**	**Grade 3**	**Grade 4**
Diarrhea	31 (44.3)	28 (40)	2 (2.9)	1 (1.4)	0 (0)
Skin rash (acne)	35 (50)	25 (35.7)	9 (12.9)	1 (1.4)	0 (0)
Dry Skin	12 (17.1)	10 (14.3)	2 (2.8)	0 (0)	0 (0)
Fatigue	1 (1.4)	1 (1.4)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Nail changes	4 (5.7)	4 (5.7)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Dyspnea	1 (1.4)	1 (1.4)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Chest pain	5 (7.1)	5 (7.1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Sputum	4 (5.7)	4 (5.7)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Pruritus	3 (4.3)	3 (4.3)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Anorexia	2 (2.9)	2 (2.9)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Headache	1 (1.4)	1 (1.4)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Numbness	5 (7.1)	5 (7.1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Back pain	3 (4.3)	3 (4.3)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Joint pain	1 (1.4)	1 (1.4)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Asthenia	1 (1.4)	1 (1.4)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Constipation	5 (7.1)	5 (7.1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Nausea	1 (1.4)	1 (1.4)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Abdomen pain	4 (5.7)	4 (5.7)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Skin pigmentation	3 (4.3)	1 (1.4)	2 (2.9)	0 (0)	0 (0)
Nail changes	4 (5.7)	4 (5.7)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Weight gain	2 (2.9)	2 (2.9)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Aberrant eyelashes growth	1 (1.4)	1 (1.4)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Eyelid edema	1 (1.4)	1 (1.4)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Conjunctivitis	1 (1.4)	1 (1.4)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Exacerbation of hemorrhoids	1 (1.4)	1 (1.4)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Delayed wound healing	1 (1.4)	1 (1.4)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Hair loss	5 (7.1)	5 (7.1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Edema	1 (1.4)	0 (0)	0 (0)	1 (1.4)	0 (0)
Jaundice	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Skin dimples	2 (2.9)	0 (0)	1 (1.4)	1 (1.4)	0 (0)
Interstitial lung disease	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Grade 3/4 toxicity	4 (5.7)	NA	NA	NA	NA
Treatment interruption	4 (5.7)	NA	NA	NA	NA
Decreased number of WBC	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Anemia	27 (38.5)	20 (28.5)	7 (10)	0 (0)	0 (0)
Thrombocytopenia	3 (4.3)	3 (4.3)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Creatinine Clearance	1 (1.4)	1 (1.4)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Aminotransferase increase	8/60 (13.3)	4/60 (6.6)	3/60 (5)	1/60 (1.7)	0 (0)
Increased bilirubin	0/58 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Response after 3 months on gefitinib					
Yes 41 (70.68)	CR	1 (1.72)			
	PR	30 (51.72)			
	SD	10 (17.24)			
	ORR (CR & PR)	31 (53.44)			
	DCR (CR & PR & SD)	41 (70.68)			
No 17 (29.31)	Radiologic PD	14 (24.13)			
	Death	4 (6.89)			
missed		12			

CR: complete response, PR: partial response, SD: stable disease, IM: intermediate metabolizers, NM: normal metabolizers, PM: poor metabolizers, pts: patients, WT: wild type

جدول 20. تأثير النّمط الظّاهريّ والتّعدّد الشّكليّ لجين *CYP2D6* في السّمّيّة المحرّضة والاستجابة على جيفيتينيب

Effect of CYP2D6 predicted phenotype on gefitinib-induced toxicity N (%)						
Toxicity	**Predicted phenotype**	**NM & IM**	**PM**	**OR**	**95% CI**	***P* value**
diarrhea		28/64 (43.75)	3/6 (50)	1.334	0.126-14.144	0.811
acne		31/64 (48.43)	4/6 (66.66)	3.986	0.317-50.141	0.284
dry Skin		11/64 (17.18)	1/6 (16.66)	1.318	0.048-36.299	0.870
Anemia		26/64 (40.6)	1/6 (16.66)	0.170	0.012-2.422	0.191
Aminotransferase increase		8/64 (12.50)	0/6 (0)	>99.00	<0.01–>99.00	>0.999
DCR		37/53 (69.81)	4/5 (80)	1.032	0.036-29.647	0.985
Effect of 2989G>A polymorphism on gefitinib-induced toxicity N (%)						
Toxicity	**2989G>A**	**GG & GA**	**AA**	**OR**	**95% CI**	***P* value**
Diarrhea		30/68 (44.11)	1/2 (50)	1،371	0.058-32.270	0.845
Acne		33/68 (48.52)	0/2 (0)	>99.00	<0.01–>99.00	>0.999
Dry skin		11/68 (16.17)	1/2 (50)	0.310	0.011-8.767	0.493
Anemia		27/68 (39.70)	0/2 (0)	>99.00	<0.01–>99.00	>0.999
Aminotransferase increase		7/58 (12.06)	1/2 (50)	>99.00	<0.01–>99.00	>0.999
DCR		40/56 (71.42)	1/2 (50)	4.475	0.135-148.871	0.402
Effect of 1847G>A polymorphism on gefitinib-induced toxicity N (%)						
Toxicity	**1847G>A**	**GG & GA**	**AA**	**OR**	**95% CI**	***P* value**
Diarrhea		30/69 (43.47)	0/1 (0)	>99.00	<0.01–>99.00	>0.999
Acne		34/69 (49.27)	1/1 (100)	>99.00	<0.01–>99.00	>0.999
dry Skin		12/69 (17.39)	0/1 (0)	>99.00	<0.01–>99.00	>0.999
Anemia		27/69 (39.13)	1/1 (100)	>99.00	<0.01–>99.00	>0.999
Aminotransferase increase		9/59 (15.25)	1/1 (100)	>99.00	<0.01–>99.00	>0.999
DCR		40/57 (70.17)	1/1 (100)	>99.00	<0.01–>99.00	>0.999
Effect of 100C>T polymorphism on gefitinib-induced toxicity N (%)						
Toxicity	**100C>T**	**CC & CT**	**TT**	**OR**	**95% CI**	***P* value**
Diarrhea		24/54 (44.44)	6/15 (40)	1.48	0.331-6.682	0.605
Acne		28/54 (51.85)	6/15 (40)	3.421	0.637 18.374	0.152
dry skin		10/54 (18.51)	2/15 (13.33)	1.634	0.180-14.828	0.662
Anemia		19/54 (35.18)	7/15 (46.66)	0.274	0.061-1.233	0.092
Aminotransferase increase		8/47 (17.02)	0/12 (0)	<0.01	<0.01–>99.00	>0.999
DCR		32/47 (68.08)	8/10 (80)	0.440	0.044-4.396	0.485
Effect of 2851C>T polymorphism on gefitinib-induced toxicity N (%)						
Toxicity	**2851C>T**	**CC & CT**	**TT**	**OR**	**95% CI**	***P* value**
Diarrhea		22/55 (40)	9/15 (60)	0.469	0.130-1.693	0.248
Acne		24/55 (43.63)	11/15 (73.3)	0.383	0.100-1.473	0.163
dry Skin		8/55 (14.54)	4/15 (26.7)	0.544	0.119-2.497	0.434
Anemia		21/55 (38.18)	6/15 (40)	0.839	0.227-3.106	0.793
Aminotransferase increase		6/48 (12.5)	2/12 (16.66)	1.548	0.162-14.767	0.704
DCR		31/45 (68.89)	10/13 (76.92)	0.578	0.101-3.312	0.538

CI: confidence interval, DCR: disease control rate, OR: odds ratio, IM: intermediate metabolizer, NM: normal metabolizer, PM: poor metabolizer

6-7-تأثير التّعدّد الشّكليّ لـ *CYP2D6* على البقيا الخالية من التّطوّر الورميّ PFS

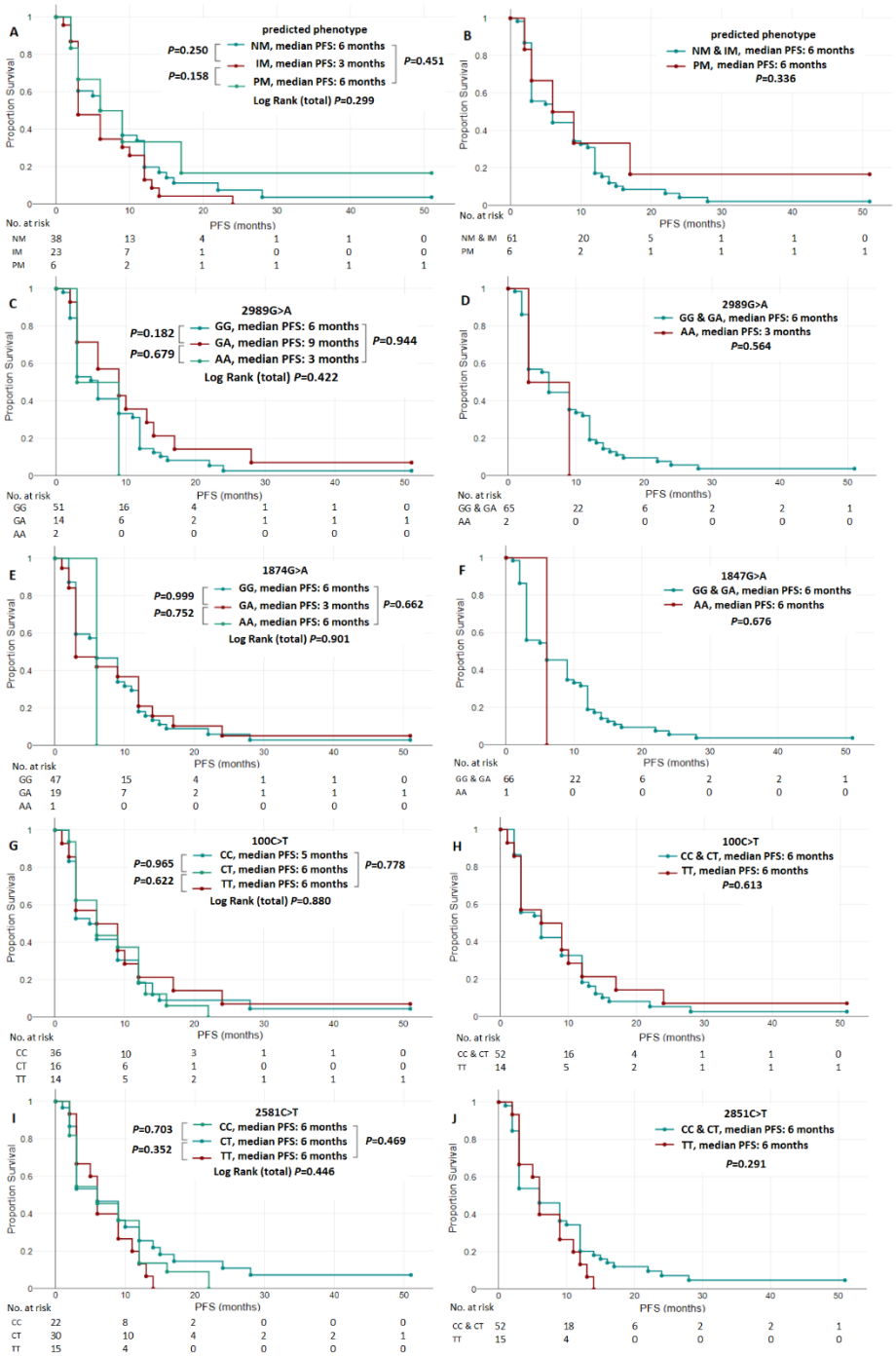
لم يكن هناك ارتباط بين التّعدّد الشّكليّ لجين *CYP2D6* أو النّمط الظّاهريّ والبقيا الخالية من التّطوّر الورميّ PFS (الشّكل 13).

6-8-تأثير العوامل السّريريّة على البقيا الخالية من التّطوّر الورميّ PFS

ارتبط الجنس الأنثويّ والحالة الأدائيّة الجيّدة (0، 1) وتوضّع الورم في الرّئة اليسرى وإيجابيّة طفرتي *EGFR* الشّائعتين وإيجابيّة طفرة الحذف بالإكسون 19 والمرحلة السّريريّة الرابعة مع PFS أطول مقارنة بالجنس الذّكوريّ والحالة الأدائيّة السّيّئة وتوضّع الورم البدئيّ بالرّئة اليمنى وإيجابيّة طفرات *EGFF* غير الشّائعة وإيجابيّة الطّفرة النّقطيّة L858R بالإكسون 21 والمرحلة السّريريّة الثّالثة، على التّرتيب وذلك باختبار لوغ رانك (الشّكل 14).

على النّقيض من ذلك، لم ترتبط الدّرجة النّسيجيّة وعدد أماكن النّقائل والخط العلاجيّ لجيفيتينيب والعمر مع PFS أطول باختبار لوغ رانك. يجدر بالذّكر هنا وجود نزعة trend لـ PFS أقصر عند المدخنين مقارنة بغير المدخنين (log-rank P=0.052) (الشّكل 15).

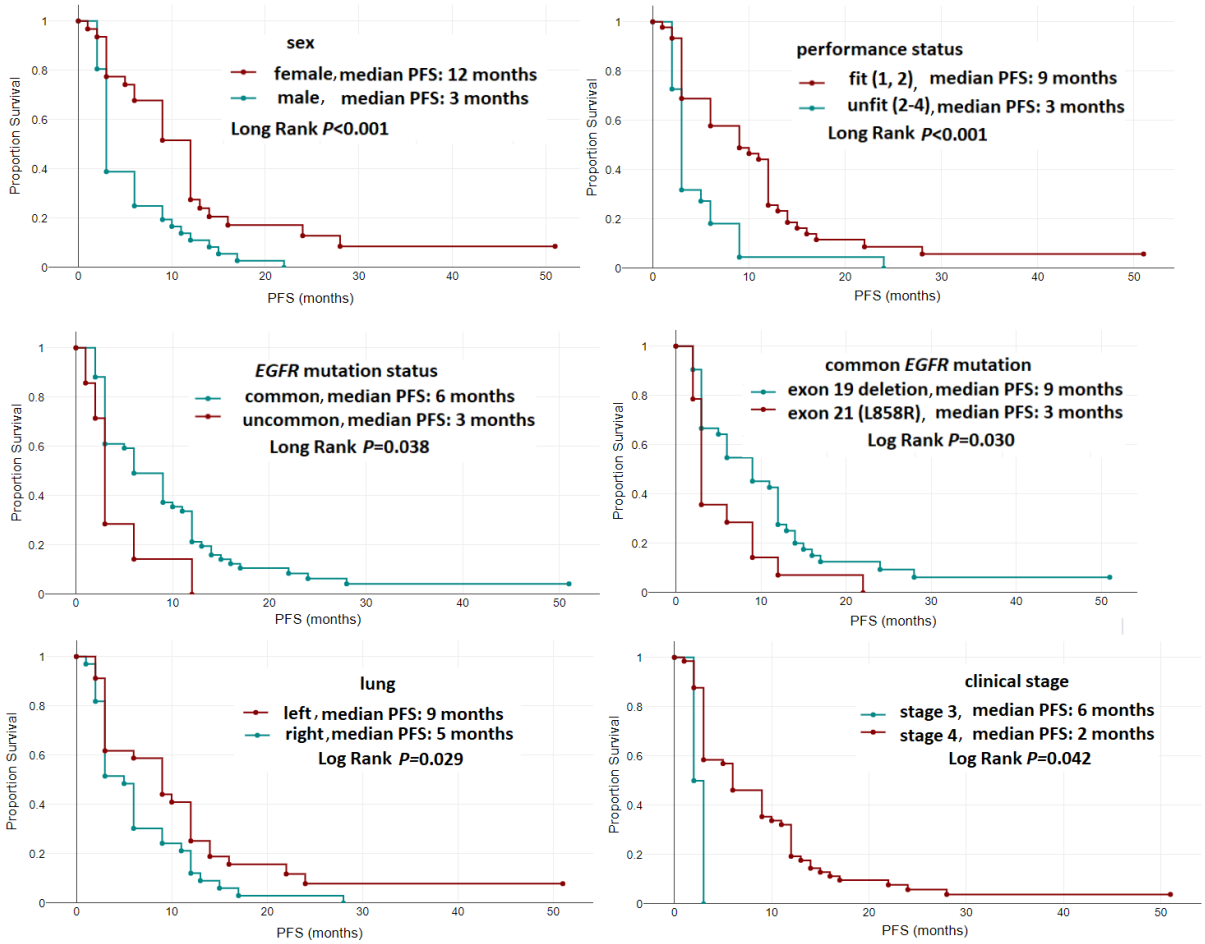
على الرّغم من أنّ عدّة عوامل (الجنس الأنثويّ والحالة الأدائيّة الجيّدة (0، 1) وتوضّع الورم في الرّئة اليسرى وإيجابيّة طفرتي *EGFR* الشّائعتين وإيجابيّة طفرة الحذف بالإكسون 19 والمرحلة السّريريّة الرابعة) اتّصفت ببقيا أطول مع أهمّيّة إحصائيّة باختبار log rank، فإنّ اختبار cox-regression المفرد والمتعدّد أظهر أنّ الجنس الأنثويّ والحالة الأدائيّة الجيّدة فقط عاملان مستقلّان يرتبطان بزيادة PFS، بينما لم يكن لبقية العوامل أيّ قيمة إنذاريّة على PFS. حيث كان متوسط PFS لدى الإناث 12 شهرًا مقابل 3 أشهر لدى الذّكور (HR=2.055, 95% CI 1.12-3.75, P=0.019)؛ وكان متوسط PFS لدى ذوي الحالة الأدائيّة الجيّدة 9 أشهر مقابل 3 أشهر لدى ذوي الحالة الأدائيّة السّيئة (HR=2.293, 95% CI 1.24-4.21, P=0.008) (الجدول 21).



الشّكل 13. منحنيات كابلان ماير للبقيا الخالية من التّطور الورميّ وفقًا للأنماط الظّاهريّة والتّعدّد الشّكليّ لـ *CYP2D6* لدى مرضى الدّراسة الذين تلقّوا جيفيتينيب

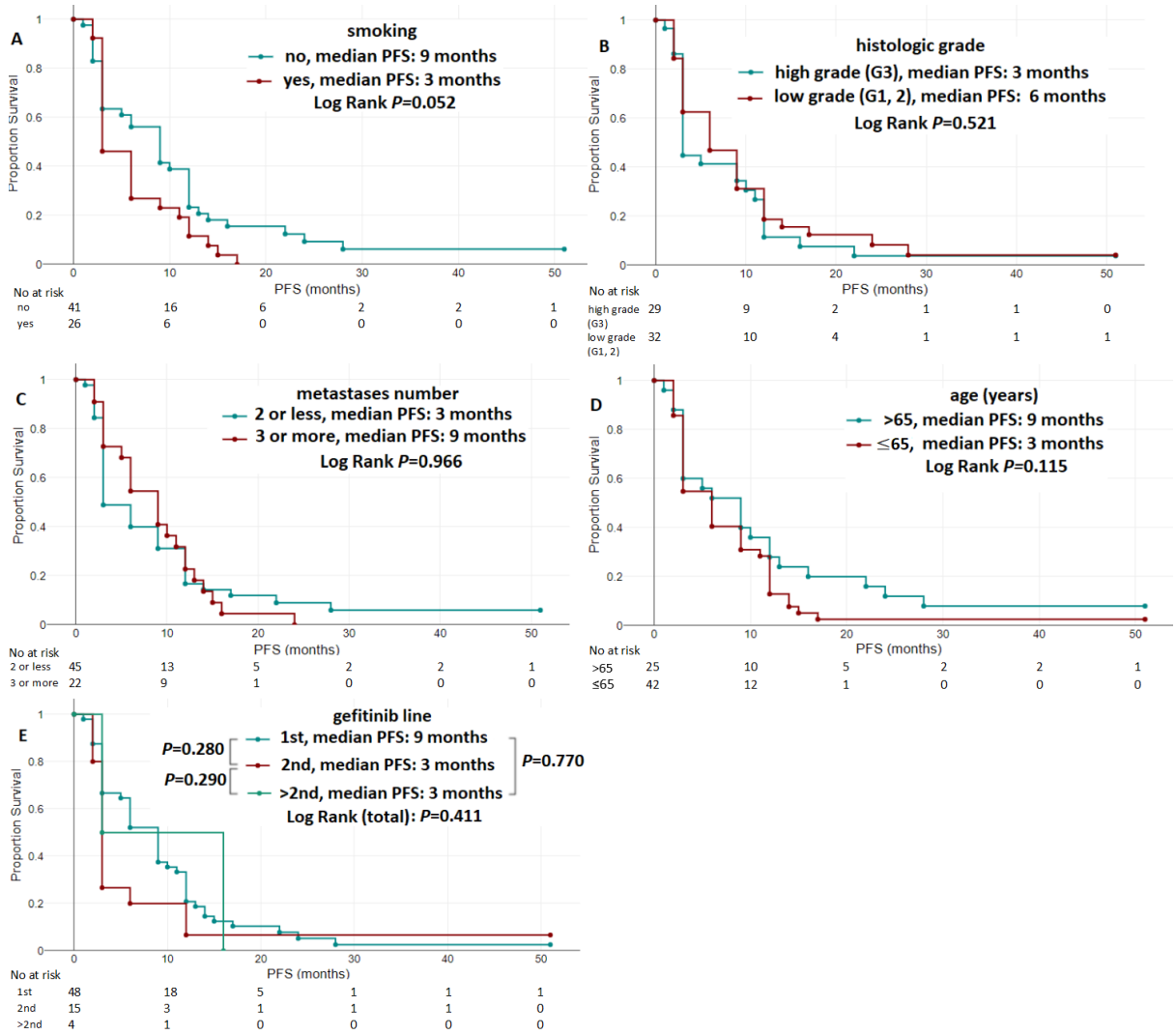
A. جميع الأنماط الظّاهريّة المدروسة. B.PM مقابل IM وNM مجتمعين. C وE وG وI. التّعدّدات الشّكليّة المدروسة بأنماطها الجينيّة الثّلاثة. D وF وH وJ. التّعدّدات الشّكليّة مصنّفة إلى متماثل الزّيجوت مقابل النّوع الشّائع ومتغاير الزّيجوت مجتمعَين.

IM: intermediate metabolizer, NM: normal metabolizer, OS: overall survival, PFS: progression-free survival, PM: poor metabolizer



الشّكل 14. منحنيات كابلان ماير للبقيا الخالية من التّطور الورميّ وفقًا لعوامل سريريّة (معتدّ بها إحصائيًا) في مرضى الدّراسة الذين تلقّوا جيفيتينيب

PFS: progression-free survival



الشّكل 15. منحنيات كابلان ماير للبقيا الخالية من التّطور الورميّ وفقًا لعوامل سريريّة (غير معتدّ بها إحصائيًا) في مرضى الدّراسة الذين تلقّوا جيفيتينيب

PFS: progression-free survival

جدول 21. التّحليل وحيد المتغيّر ومتعدّد المتغيّرات للتّعدّد الشّكليّ لـ *CYP2D6* والعوامل السّريريّة المؤثِّرة في البقيا الخالية من التّطور الورميّ بعد تلقي جيفيتينيب

		Univariate analysis PFS			**Multivariate analysis PFS**		
Variable*		**HR**	**95% CI**	***P* value**	**HR**	**95% CI**	***P* value**
Predicted phenotype	IM & NM	1.00 (ref)	-	0.426	-	-	-
	PM	1.341	0.67-2.57		-	-	
2989G>A	GG & GA	1.00 (ref)	-	0.616	-	-	-
	AA	0.696	0.16-2.87		-	-	
1847G>A	GG & GA	1.00 (ref)	-	0.715	-	-	-
	AA	1.204	0.44-3.25		-	-	
100C>T	CC & CT	1.00 (ref)	-	0.652	-	-	-
	TT	1.152	0.62-2.13		-	-	
2851C>T	CC & CT	1.00 (ref)	-	0.357	-	-	-
	TT	1.150	0.85-1.54		-	-	
Sex	male	1.00 (ref)	-	**0.003**	1.00 (ref)	-	**0.019**
	female	2.199	1.30-3.71		2.055	1.12-3.75	
smoking	No	1.00 (ref)	-	0.091	-	-	-
	Yes	0.674	0.61-1.03		-	-	
lung	right	1.00 (ref)	-	0.065	-	-	-
	left	1.630	0.98-2.69		-	-	
EGFR mutation status	uncommon	1.00 (ref)	-	0.076	-	-	-
	common	1.36	0.96-2.14		-	-	
common *EGFR* mutation	Exon 21 (L858R)	1.00 (ref)	-	0.075	-	-	-
	Exon 19 deletion	1.808	0.94-3.46		-	-	
PS	Unfit (2-4)	1.00 (ref)	-	**0.002**	1.00 (ref)	-	**0.008**
	Fit (0, 1)	2.367	1.36-4.09		2.293	1.24-4.21	
Clinical stage	3	1.00 (ref)	-	0.094	-	-	-
	4	0.292	0.69-1.23		-	-	

***.** Polymorphisms and predicted phenotype along with clinical factors that showed statistical significance in log-rank tests were included in the univariate analysis.

CI: Confidence interval, *EGFR*: epidermal growth factor receptor, HR: hazard ratio, IM: intermediate metabolizer, NM: normal metabolizer, PFS: progression-free survival, PM: poor metabolizer, PS: performance status

6-9-تأثير التّعدّد الشّكليّ لـ *CYP2D6* في البقيا الكلّيّة OS

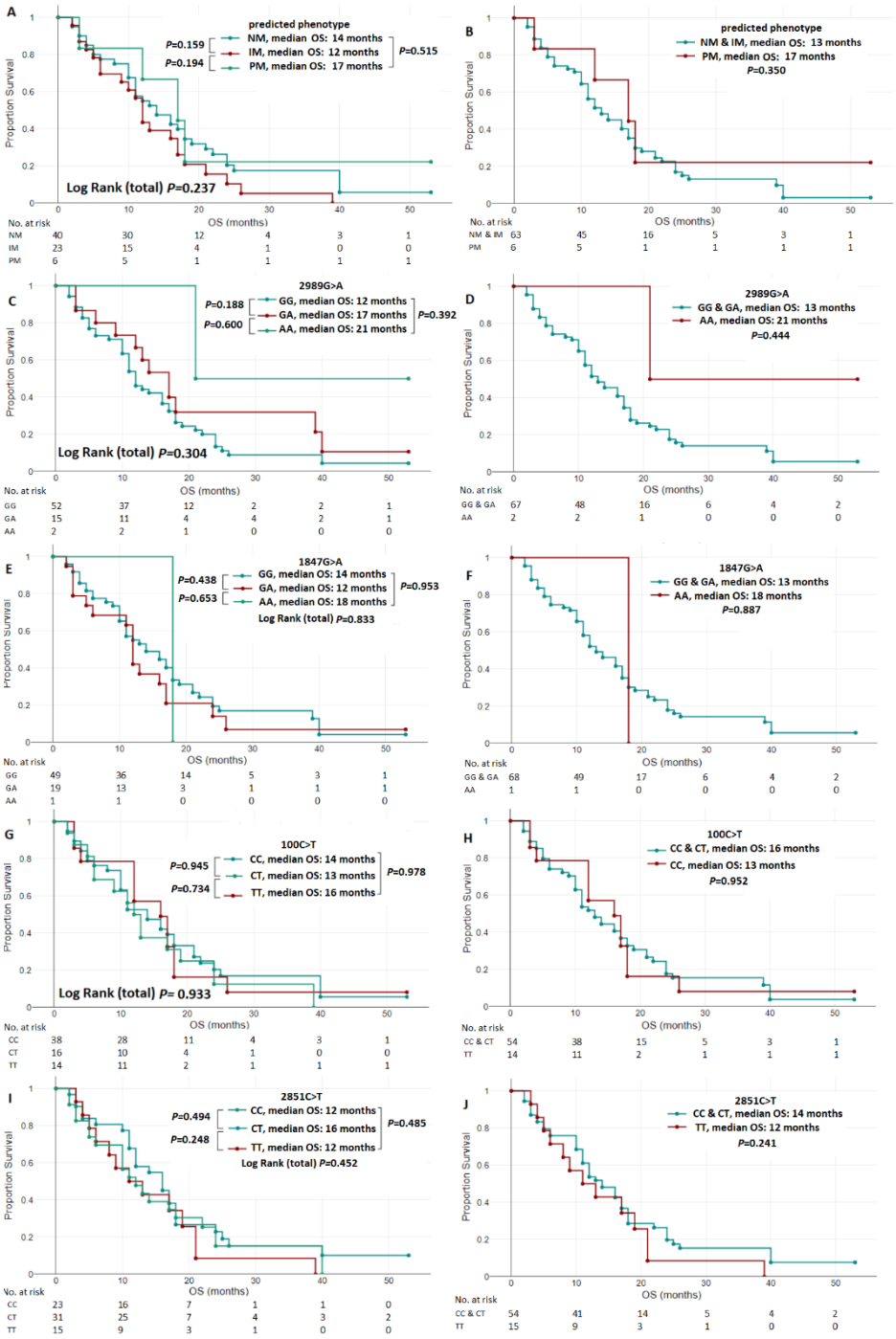
لم يكن هناك ارتباط بين التّعدّدات الشّكليّة لجين *CYP2D6* أو النّمط الظّاهريّ المستنتج والبقيا الكلّيّة OS (الشّكل 16).

6-10-تأثير العوامل السّريريّة على البقيا الكلّيّة OS

ارتبط الجنس الأنثويّ والحالة الأدائيّة الجيّدة وإيجابيّة إحدى طفرتي *EGFR* الشّائعتين والمرحلة السّريريّة الرّابعة مع OS أطول مقارنة بالجنس الذّكوريّ والحالة الأدائيّة السّيّئة وإيجابيّة طفرات *EGFF* غير الشّائعة والمرحلة السّريريّة الثّالثة، على التّرتيب، وذلك باختبار لوغ رانك (الشّكل 17).

لم يرتبط التّدخين والدّرجة النّسيجيّة وعدد أماكن النقائل وتوضّع الورم والخطّ العلاجيّ لجيفيتينيب والعمر بـ OS أطول (الشّكل 18).

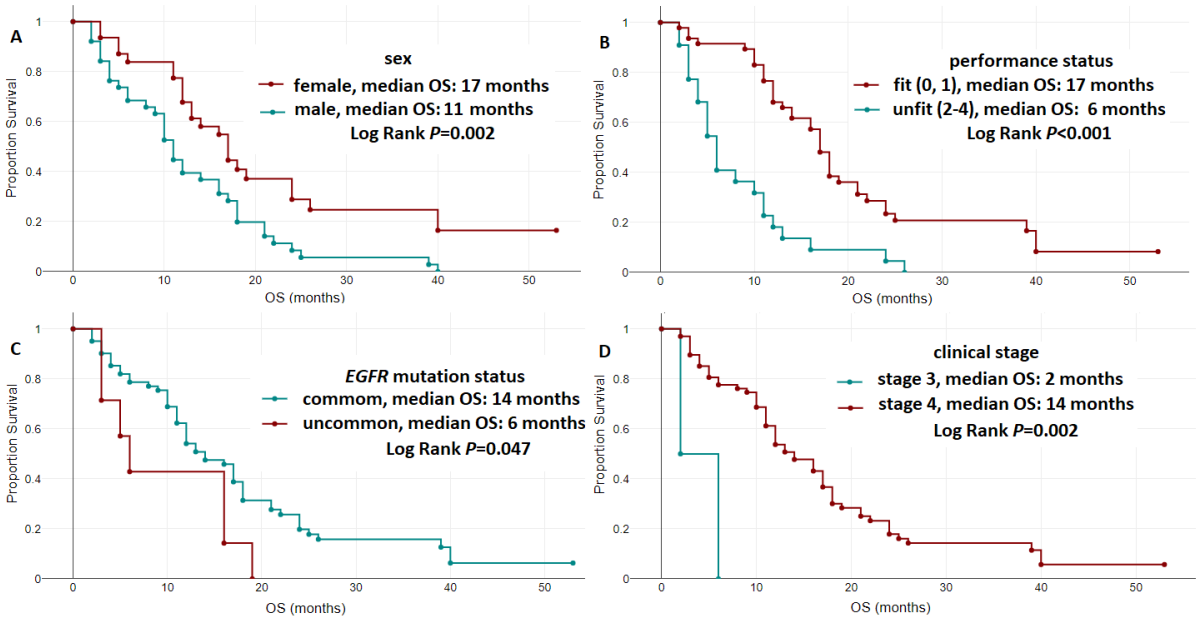
وبشكل مشابه للبقيا الخالية من التّطور الورميّ PFS، على الرّغم من أنّ عدّة عوامل (الجنس الأنثويّ والحالة الأدائيّة الجيّدة والمرحلة السّريريّة وإيجابيّة إحدى طفرتي *EGFR* الشّائعتين) اتصفت بـ OS أطول مع أهمّيّة إحصائيّة باختبار لوغ رانك log rank، فإنّ اختبار cox-regression المفرد والمتعدّد أظهر أنّ الجنس الأنثويّ والحالة الأدائيّة الجيّدة فقط عاملان مستقلّان يرتبطان بزيادة OS، بينما لم يكن لبقيّة العوامل أيّ قيمة إنذاريّة. كانت البقيا الكلّيّة OS أطول لدى الإناث منه لدى الذّكور حيث كان متوسط OS لدى الإناث 17 شهرًا مقابل 11 شهرًا لدى الذّكور (HR=2.97, 95% CI 1.60-5.50, *P*<0.001). كان OS أطول لدى ذوي الحالة الأدائيّة الجيّدة منه لدى ذوي الحالة الأدائيّة السّيئة حيث كان متوسط OS لدى ذوي الحالة الأدائيّة الجيّدة 17 شهرًا مقابل 6 أشهر لدى ذوي الحالة الأدائيّة السّيئة (HR=4.184, 95% CI 2.18-8.02, *P*<0.001) (الجدول 22).



الشّكل 16. منحنيات كابلان ماير للبقيا الكلّيّة وفقًا للأنماط الظّاهريّة والتّعدّد الشّكليّ لـ *CYP2D6* في مرضى الدّراسة الذين تلقّوا جيفيتينيب.

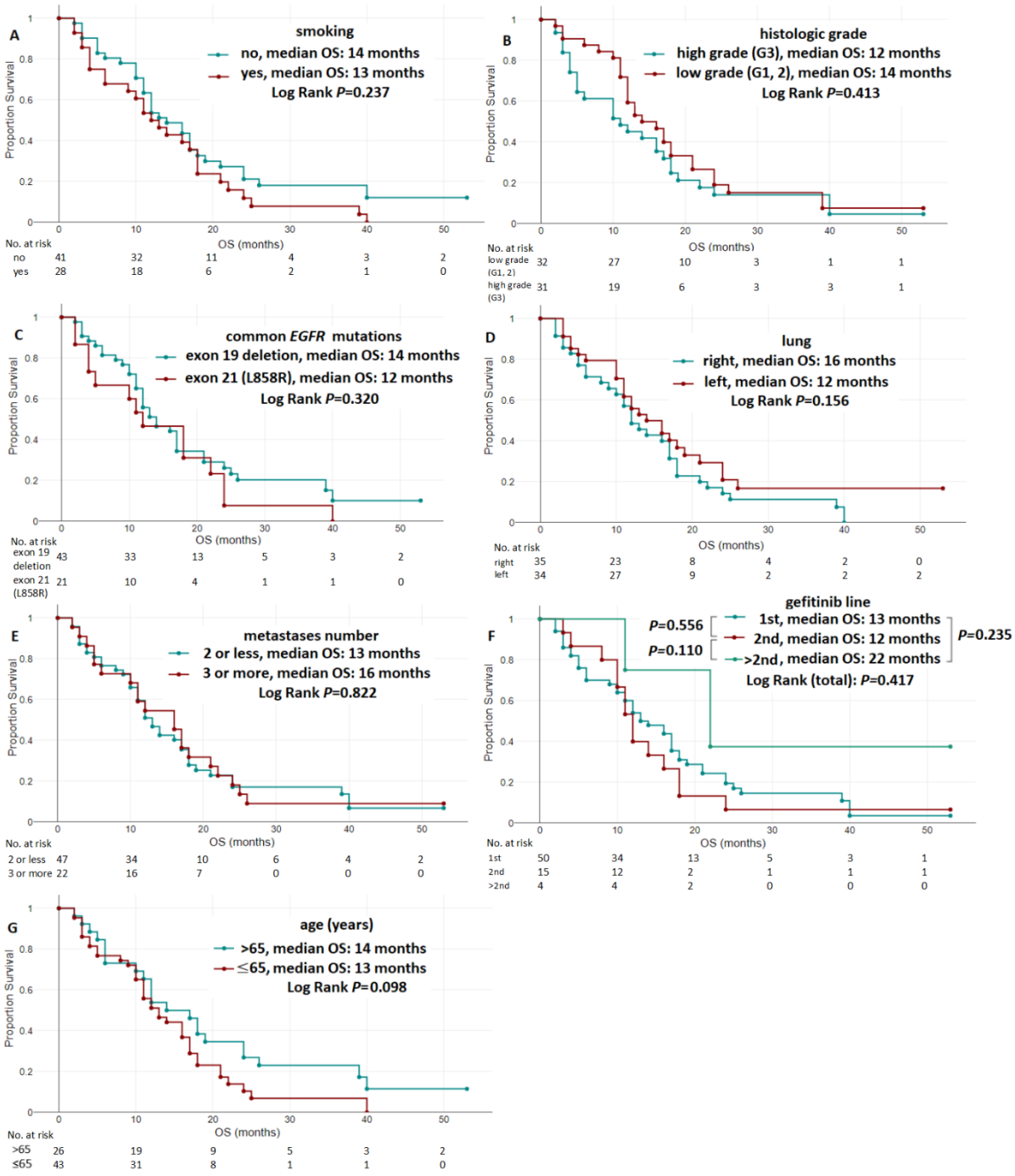
A. جميع الأنماط الظّاهريّة المدروسة. B.PM مقابل IM وNM مجتمعين. C وE وG وI. التّعدّدات الشّكليّة المدروسة بأنماطها الجينيّة الثّلاثة. D وF وH وJ. التّعدّدات الشّكليّة مصنّفة إلى متماثل الزّيجوت مقابل النّوع الشّائع ومتغاير الزّيجوت مجتمعَين.

IM: intermediate metabolizer, NM: normal metabolizer, OS: overall survival, PM: poor metabolizer



الشّكل 17. منحنيات كابلان ماير للبقيا الكلّيّة وفقًا لعوامل سريريّة (معتدّ بها إحصائيًا) في مرضى الدّراسة الذين تلقّوا جيفيتينيب

EGFR: epidermal growth factor receptor, OS: overall survival



الشّكل 18. منحنيات كابلان ماير للبقيا الكليّة وفقًا لعوامل سريريّة (غير معتدّ بها إحصائيًا) في مرضى الدّراسة الذين تلقّوا جيفيتينيب

EGFR: epidermal growth factor receptor, OS: overall survival

جدول 22. التّحليل وحيد المتغيّر ومتعدّد المتغيّرات للتّعدّد الشّكليّ لـ *CYP2D6* والعوامل السّريريّة المؤثِّرة في البقيا الكلّيّة بعد تلقّي جيفيتينيب

		Univariate analysis OS			**Multivariate analysis OS**		
Variable*		**HR**	**95% CI**	***P* value**	**HR**	**95% CI**	***P* value**
Predicted phenotype	IM & NM	1.00 (ref)	-	0.356	-	-	-
	PM	1.617	0.58-4.47		-	-	
2989G>A	GG & GA	1.00 (ref)	-	0.469	-	-	-
	AA	2.080	0.28-15.07		-	-	
1847G>A	GG & GA	1.00 (ref)	-	0.892	-	-	-
	AA	0.933	0.34-2.51		-	-	-
100C>T	CC & CT	1.00 (ref)	-	0.954	-	-	-
	TT	1.019	0.53-1.92		-	-	-
2851C>T	CC & CT	1.00 (ref)	-	0.258	-	-	-
	TT	1.191	0.87-1.61		-	-	-
Sex	male	1.00 (ref)	-	**0.006**	1.00 (ref)	-	- **<0.001**
	female	2.068	1.23-3.53		2.97	1.60-5.50	
smoking	No	1.00 (ref)	-	0.257	-	-	-
	Yes	0.861	0.66-1.11		-	-	
lung	right	-	-	-	-	-	-
	left	-	-		-	-	
EGFR mutation status	uncommon	1.00 (ref)	-	0.060	-	-	-
	common	1.473	0.98-2.20		-	-	
common *EGFR* mutation	Exon 21 (L858R)	-	-	-	-	-	-
	Exon 19 deletion	-	-		-	-	
PS	Unfit (2-4)	1.00 (ref)	-	**<0.001**	1.00 (ref)	-	**<0.001**
	Fit (0, 1)	3.332	1.91-5.78		4.184	2.18-8.02	
Clinical stage	3	1.00 (ref)	-	**0.010**	-	-	0.270
	4	0.142	0.32-0.62		0.419	0.89-1.967	

***.** Polymorphisms and predicted phenotype along with clinical factors that showed statistical significance in log-rank tests were included in the univariate analysis.

CI: Confidence interval, *EGFR*: epidermal growth factor receptor, HR: hazard ratio, IM: intermediate metabolizer, NM: normal metabolizer, OS: overall survival, PFS: progression-free survival, PM: poor metabolizer, PS: performance status

6-11-تأثير تزامن استخدام مثبِّطات CYP2D6 وCYP3A4 ومحرِّضات CYP3A4 وركائزهما على النّتائج العلاجية لدواء جيفيتينيب

تلقّى مريض واحد فقط علاجًا مثبّطًا لإنزيم CYP2D6 أثناء تلقيه لجيفيتينيب (celecoxib)، بينما تلقّى 9 مرضى أحد ركائز CYP2D6 بشكل متزامن (5 منهم تلقّوا codeine واثنان تلقّيا omeprazole وواحد تلقّى

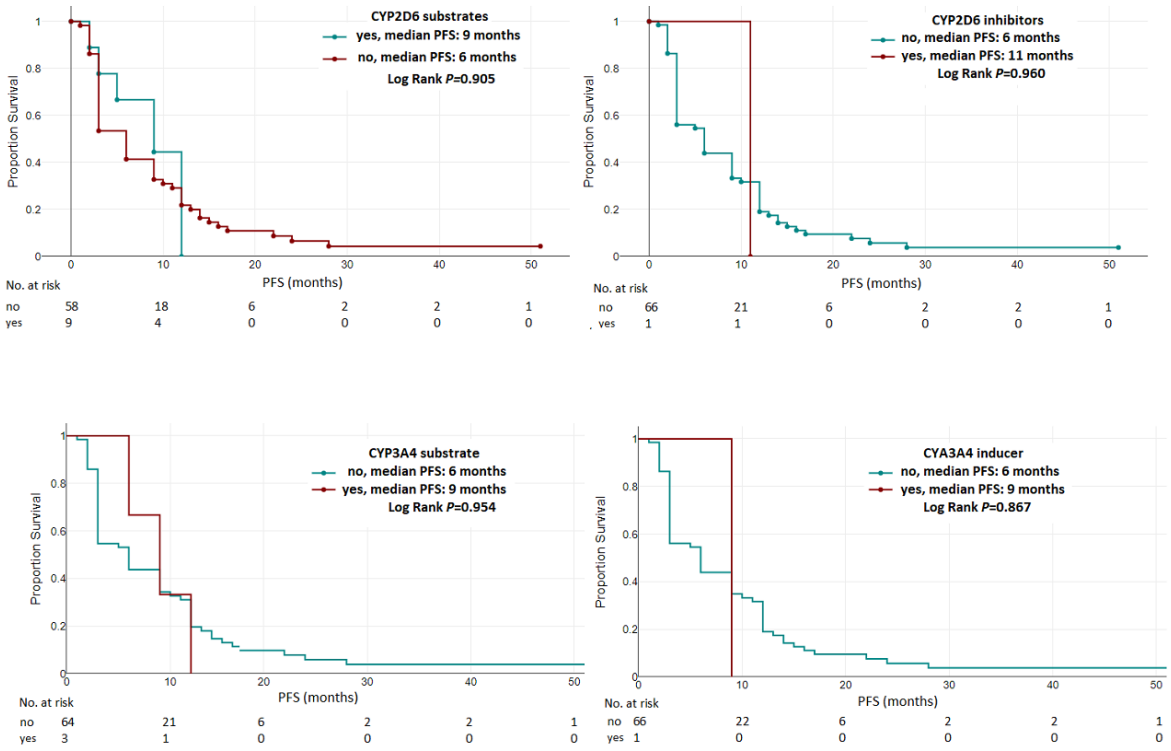
metoprolol وواحد تلقّى bisoprolol). في المقابل، تلقّى مريضٌ واحدٌ فقط محرِّضًا لإنزيم CYP3A4 (phenytoin)، في حين تلقّى 3 مرضى أحد ركائز CYP3A4 (اثنان تلقّيا amlodipine وواحد تلقّى atorvastatin)، ولم يتلقَّ أي مريض مثبّطًا لـ CYP3A4.

لم تتواجد فوارق معتدّ بها إحصائيًّا عند تزامن تناول مثبِّطات CYP2D6 أو CYP3A4 أو محرِّضات CYP3A4 أو ركائزهما على استجابة الورم لدواء جيفيتينيب مقارنة بعدم وجود هذا التّزامن (الجدول 23).

جدول 23. علاقة مثبِّطات CYP2D6 وCYP3A4 ومحرِّضات CYP3A4 وركائزهما بالنّتائج العلاجيّة لدواء جيفيتينيب

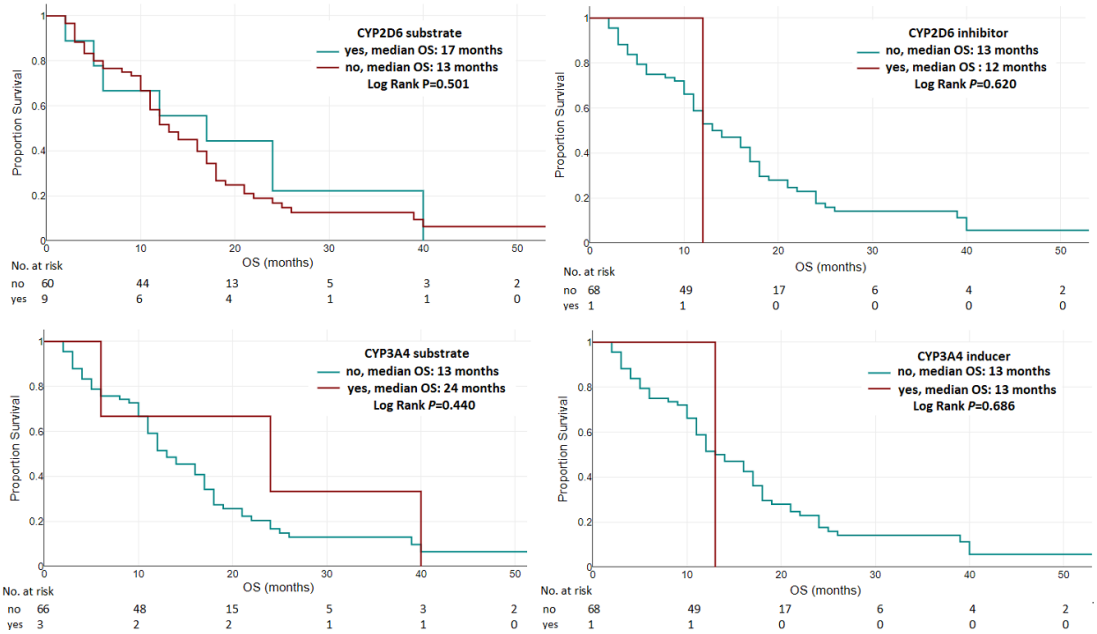
		Response n (%)	Progression n (%)	*P*-value
CYP2D6 Substrates	Yes	7 (77.8%)	2 (22.2%)	0.473
	No	34 (69.4%)	15 (30.6%)	
CYP2D6 inhibitors	Yes	1 (2.4%)	0 (0%)	0.707
	No	40 (70.2%)	17 (29.8%)	
CYP3A4 inducers	Yes	1 (2.4%)	0 (0%)	0.707
	No	40 (70.2%)	17 (29.8%)	
CYP3A4 inhibitors	Yes	0 (0%)	0 (0%)	NA
	No	41 (70.7%)	17 (29.3%)	
CYP3A4 substrate	Yes	3 (100%)	0 (0%)	0.345
	No	38 (69.1%)	17 (30.9%)	
NA: not applicable				

وبشكل مشابه، على الرّغم من أنّ تزامن تناول جيفيتينيب مع مثبِّطات CYP2D6 أو CYP3A4 أو محرِّضات CYP3A4 أو ركائزهما اتّصفت بـ PFS أفضل ولكنْ كانت دون أهمّيّة إحصائيّة باختبار log rank (الشكل 19). بلغت OS 24 شهرًا عند تزامن إعطاء جيفيتينيب مع ركيزة لـ CYP3A4 مقابل 13 شهرًا عند عدم وجود تزامن، ولكن دون وجود فارق معتدّ به إحصائيًّا (log rank P=0.440). ولم يتواجد تأثير معتدّ به إحصائيًّا لتناول مثبِّطات CYP2D6 أو CYP3A4 أو محرِّضات CYP3A4 أو ركائزهما على OS عند تزامنها مع إعطاء جيفيتينيب (الشكل 20).



الشكل 19. منحنيات كابلان ماير للبقيا الخالية من التّطوّر الورميّ وفقًا لتزامن تناول جيفيتينيب مع مثبِّطات CYP2D6 أو CYP3A4 أو محرِّضات CYP3A4 أو ركائزهما

PFS: progression-free survival



الشكل 20. منحنيات كابلان ماير للبقيا الكليّة وفقًا لتزامن تناول جيفيتينيب مع مثبِّطات CYP2D6 أو CYP3A4 أو محرِّضات CYP3A4 أو ركائزهما

OS: overall survival

7-الفصل السّابع: المناقشة

7-الفصل السّابع: المناقشة Discussion

ما زال سرطان الرّئة الخباثة الأكثر تسبّبًا بالوفاة وثاني أشيع خباثة انتشارًا حول العالم. تُستخدم مثبّطات التيروزين كيناز Tyrosine Kinase Inhibitors (TKIs) في علاج سرطان الرّئة غير صغير الخلايا Non-Small Cell Lung Cancer (NSCLC) بشكلٍ متكررٍ وخصوصًا في المراحل السّريريّة المتقدّمة موضعيًّا والنّقيليّة، ورغم أمانها النّسبيّ فلها تأثيرات ضائرة قد تكون خطيرة أو مهدّدة للحياة ولا يمكن حتى الآن معرفة المرضى ممّن يحملون خطرًا عاليًا لهذه التّأثيرات. تُعدّ التّغيّرات في الجينات المرمّزة لإنزيمات استقلاب الأدوية مسؤولةٌ عن 20-95% من أسباب الاختلاف باستجابة الأفراد لهذه الأدوية.(229)

إنّ هذه الدّراسة من نوع الوراثيّات الدّوائية Pharmacogenetics (PGx) وهي من أوائل الدّراسات التي أجريت في سورية في هذا المجال، وهدفت لتحرّي تأثير التّعدّدات الشّكليّة لجين *CYP2D6* في السّمّيّة المحرَّضة بجيفيتينيب لدى مرضى NSCLC. أظهرت هذه الدّراسة أنّ التّعدّد الشّكليّ لجين *CYP2D6* ليس له تأثيرٌ في السّمّيّة المحرَّضة بجيفيتينيب أو في الاستجابة أو البقيا، على الجهة الأخرى كان لبعض العوامل السّريريّة تأثيرٌ في البقيا.

7-1-مناقشة النّتائج

صفات مرضى الدّراسة وصفات الورم

تضمّنت دراستنا 100 مريض NSCLC، منهم 71 مريضًا إيجابيّ طفرة *EGFR* والـ 29 الباقيين لا يحملون هذه الطّفرة أو لم يُجرَ لهم تحليل الطّفرة.

تُقسَم طفرات *EGFR* إلى صنفين رئيسين، الصّنف الأوّل هي الطّفرات المعدِّة على الجيلين الأوّل والثّاني لـ TKIs ومنها طفرة T790M، والصّنف الثّاني هي الطّفرات المتحسّسة على الجيلين الأوّل والثّاني من TKIs وتقسم بدورها إلى طفراتٍ شائعةٍ وهي طفرة الحذف بالإكسون exon 19 deletion 19 والطّفرة النّقطية في الإكسون exon 21 L898R 21 وطفراتٍ غير شائعةٍ أقل انتشارًا مثل G719X.(8,9) تراوح تواتر طفرة exon 19 deletion في الدّراسات السّابقة بين 46.5-59.1% بينما تراوح تواتر طفرة L858R بين 40.9-

48.5%، في حين تراوح تواتر الطّفرات المتحسّسة غير الشّائعة بين 1.2–8.1% وكان تواتر طفرة T790M المعنِّدة أقل من 1%.(9,105,116,119,219,230–232) اختلف تواتر طفرة *EGFR* في دراستنا عن الدّراسات السّابقة، فقد كان تواتر طفرة exon 19 deletion 69.1% وتواتر L858R 22.5% وتواتر الطّفرات المتحسّسة غير الشّائعة 11.2% ولم تُكتشف أي طفرة T790M عند التّشخيص.

استنتجت بعض الدّراسات التي أجريت على جين *EGFR* الطّافرة أنّ النّتائج العلاجيّة لأدوية TKI لدى exon 19 deletion أفضل مقارنة بطفرة exon 21،(219,233) ولكن دراسات أخرى عديدة وعلى عدد كبير من المرضى أثبتت عدم وجود فارقٍ بالنّتائج بين الطّفرتين، وهذا يتوافق مع نتائج دراستنا.(232,232,234,234–236)

الفعّاليّة والبقيا

حصلت سيطرة على الورم بعد إعطاء جيفيتينيب لدى حوالي ثلاثة أرباع المرضى وبلغ معدّل السّيطرة على المرض Disease Control Rate (DCR) في دراستنا 70.6% وهي نسبة مقاربة لأغلب الدّراسات السّابقة، حيث أظهرت الدّراسات السّابقة أنّ DCR تراوحت بين 66.7 إلى 87.4%. كان وسيط median البقيا الخالية من التّطوّر الورميّ Progression-Free Survival (PFS) في دراستنا 6 أشهر بينما تراوح في الدّراسات السّابقة بين 9.2 إلى 13.3 شهرًا. بلغ وسيط البقيا الكلّيّة Overall Survival (OS) في دراستنا 14 شهرًا، بينما تراوحت في الدّراسات السّابقة بين 24.5 إلى 31.8 شهرًا.(9,105,116,119,219,230,231)

نلاحظ أنّ نسبة الاستجابة في دراستنا مقاربة للدّراسات السّابقة بينما كانت البقيا في دراستنا أقلّ من باقي الدّراسات. قد يعود ذلك لاختلاف معايير التّضمين، فقد كانت دراستنا من نوع real-world حيث ضُمّن المرضى في دراستنا بغض النّظر عن الحالة الأدائيّة للمريض، بينما اقتصرت أغلب الدّراسات السّابقة على مرضى الحالة الأدائيّة الجيّدة (0, 1)، كما كان نسبة المدخنين في دراستنا (42.3%) أعلى من باقي الدّراسات السّابقة (تراوحت من 8.3 إلى 21%)، وكلّ من التّدخين والحالة الأدائيّة عاملان إنذاريّان للبقيا لدى مرضى NSCLC.(107) أظهرت دراسة Thatcher وزملائه(107) أنّ البقيا والاستجابة على جيفيتينيب أفضل لدى الآسيويّين وهذا قد

يُشكِّل عاملًا إضافيًّا لاختلاف البقيا، فمرضى دراستنا سوريين بينما كان أغلب مرضى الدّراسات السّابقة ذوي أصول آسيوية.

يجدر بالذّكر أيضًا أنّ أغلب الدّراسات ضمّنت المرضى مع طفرات *EGFR* الشّائعة (exon 19 deletion & exon 21 L858R) المعروفة بإنذارها المفضّل على الطّفرات غير الشّائعة.(9,87,89,116) كما أنّ بعض الدّراسات الحديثة أُعطي المرضى علاجًا بالأوسيميرتينيب بعد حدوث تطوّر ورميّ Progression Disease (PD) على جيفيتينيب، بينما في دراستنا أُعطي المرضى العلاج الكيميائيّ (لعدم توفّر الأوسيميرتينيب حتى نهاية فترة استقطاب المرضى recruitment) وهذا قد يفسِّر طول فترة OS في هذه الدّراسات مقارنة مع دراستنا. وأخيرًا، فإنّ دراستنا أجريت في فترة وباء كورونا المستجد COVID-19 الأمر الذي قد يكون سببًا للتّسرّب أو للوفاة عند بعض المرضى.

السّمّيّة

إنّ أشيع التّأثيرات الضّائرة لجيفيتينيب هي التّأثيرات الجلديّة والهضميّة والكبديّة، ففي الدّراسات السّابقة تراوحت نسبة حدوث الطّفح (أو العدّ acne) الجلديّ بين 29–81% والإسهالات بين 18.8–65% وارتفاع الإنزيمات الكبديّة بين 10.2–50.9%.(9,105,116,119,144,219,230,231) توافقت دراستنا مع الدّراسات السّابقة فكانت أشيع التّأثيرات الضّائرة هي الطّفح الجلديّ (50%) ثم الإسهالات (44.3%) ثم فقر الدّم (38.5%) ثم جفاف الجلد (17.1%) ثم ارتفاع الإنزيمات الكبديّة (13.3%).

على خلاف العلاج الكيميائيّ، فإنه من غير الشّائع أنْ يسبِّب جيفيتينيب سمّيّة دمويّة أو إقياء أو حاصّة أو تعب. في دراستنا، لم يحدث نقص كريات بيض وكانت نسبة نقص الصّفيحات منخفضة (4.3%) وكانت نسبة الغثيان 1.4% وحدث تساقط الأشعار بنسبة 7.1% والتعب 1.4% وكانت جميع هذه السّمّيّات خفيفة (درجة 1، 2 حسب مصطلحات NCI الشّائعة لمعايير التّأثيرات الضّائرة common terminology criteria for adverse events v5.0 [CTCAEs] v5.0)؛ وهذه النّتائج تتوافق مع نتائج أغلب الدّراسات السّابقة.(9,105,116,119,144,219,230,231)

تَطوَّرت خلال تلقي جيفيتينيب في دراستنا عدّة تأثيرات نادرة الحدوث ولم يُبلَّغ عنها في كثير من الدّراسات السّابقة مثل النّمو الشّاذ للرموش ووذمة الأجفان والتهاب الملتحمة وزيادة في شدّة الباسور الشّرجي وتأخر اندمال الجروح وتصبُّغ الجلد. لم يطوِّر أي من مرضى دراستنا التهاب الرّئة الخلاليّ Interstitial Lung Disease (ILD)، وهذا العرض هو أحد السّمّيّات المهدّدة للحياة التي تحدث بنسبة أقل من 5% من المرضى ويتطلب تدبيرها إيقاف جيفيتينيب وعلاجًا عاجلًا وقبولًا في المستشفى.

إنّ حدوث سمّيّة من الدّرجة 1 أو 2 لا يستدعي إيقاف الدّواء أو تعديل جرعته، ويبدأ تعديل الجرعة أو إيقاف الدّواء بدءًا من الدّرجة 3 فأكثر. تراوحت نسبة حدوث التّأثيرات الضّائرة درجة 3 أو أكثر في الدّراسات السّابقة بين 1.6–41%،(9,105,116,119,144,219,230,231) بينما بلغت في دراستنا 5.7% وهو ما استدعى إيقاف الدّواء مؤقتًا لمدة أسبوعين ريثما تحسنت الأعراض. يُوضِّح الجدول 24 مقارنة لأهمّ التّأثيرات الضّائرة لجيفيتينيب بين دراستنا ودراسات أخرى.

جدول 24. مقارنة بين دراستنا ودراسات أخرى تحرّت التّأثيرات الضّائرة لجيفيتينيب لدى مرضى NSCLC

Author	Rash %	Dry skin %	Diarrhea %	Hepatoxicity %	Fatigue %	Nausea %	Alopecia %	Nail changes %	ILD %	P. Neuro %	Conjunctivitis %	Anemia %	G3/4 AE %
Our study	50	17.1	44.3	13.3	1.4	1.4	7.1	5.7	0	7.1	1.4	38.5	5.7
Kim S, 2012(230)	62.5	16.7	33.4	-	0	6.3	6.3	-	0	8.4	-	-	4.2
Mok TS, 2018(116)	29	17	65	39	-	21	13	-	-	-	-	7	41
Park K, 2016(114)	81	3	61	25.	14	14	15	-	3	-	10	1	19.5
Mok TS, 2009(144)	66.2	23.9	46.6	9.4 (G≥3)	-	16.6	11	-	-	4.9	-	1.8 (G≥3)	28.7
Yang JJ, 2017(219)	62.5	8.6	18.8	10.2	-	-	-	12.5	0	-	-	-	1.6
Urata Y, 2016(231)	74.7	-	42.6	50.9	28.9	19.5	-	-	4.3	-	-	23.5	-

AE: adverse event, ILD: interstitial lung disease, NSCLC: non-small cell lung cancer, P. Neuro: peripheral neuropathy

تواتر الألائل Allele frequency

أظهرت دراستنا أنّ الأليل الأكثر انتشارًا في سورية هو الأليل 1* [النّمط الشّائع Wild Type (WT)] بتواتر 39.5%. إنّ الأليل 1* يُعيَّن بشكل افتراضيّ عند عدم وجود تغيّرات شكليّة ضمن العينة المدروسة وبالتّالي فإنّ نسبته تختلف حسب عدد التغيّرات الشّكليّة المدروسة. كما أظهرت هذه الدّراسة وجود تواتر عالٍ للتعدّد الشّكليّ 2851C>T بنسبة 45.5%. إنّ هذا التغيّر الشّكليّ يكون مترافقًا مع عدّة تغيّرات شكليّة أخرى، ويكون متضمّنًا في أكثر من 50 أليلًا وأهمّها الأليل 2*. كان تواتر الأليل 2* في دراستنا بنسبة 23%. يُعيَّن النّمط الجينيّ كأليل 2* إذا ترافق اثنين من التّعددات الشّكليّة وحيدة النّكليوتيد (2581C>T & 4181G>C) وهي التغيّرات اللّبيّة core المحدّدة له بشكل أساسيّ.(47) في دراستنا لم نتحرَّ التغيّر الشّكليّ 4181G>C الأمر الذي قد يكون له تأثير في تواتر الأليل 2*.

كان تواتر التّعدّد الشّكليّ 1847G>A 11.5% وهو مميز للأليل 4* معدوم الوظيفة null allele الذي بلغ تواتره 11.5% ويُعدّ من بين التّواترات الأعلى عالميًّا.

كان تواتر التّعدّد الشّكليّ 100C>T 27.5%. كانت نسبة الأليل 10* 10% وهو أليل ناقص الفعّاليّة. درس مؤتمر التّحالف التّنفيذي لعلم الوراثة الدّوائيّ السّريريّ Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium (CPIC) تغيير تصنيف هذا الأليل أليلًا معدوم الفعّاليّة ولكن كان التّصويت لصالح إبقائه أليلًا ناقص الفعّاليّة ولكن مع مراعاة الرّكيزة.(154)

أما تواتر التّعدّد الشّكليّ 2989G>A (المميّز للأليل 41*) فقد كان في دراستنا 14.5%، بينما كان تواتر الأليل 41* 9.5%، هنا يجب أنْ نذكر أنّ هذا التّواتر أعلى من دراسة سابقة أجرتها الباحثة Fuselli وزملاؤها على 51 من أصحّاء سوريين حيث كانت النّسبة 2.9% فقط وهذا قد يكون بسبب الاختلاف بطريقة التّنميط الجينيّ أو بسبب اختلاف العينة حيث كانت لأصحّاء سوريين في دراسة Fuselli مقارنة بمرضى NSCLC في دراستنا.(43)

كانت نسبة تواتر الأليل 69* 5% وهو أليل صفريّ يُعيَّن عند ترافق التغيّرات الشّكليّة (100C>T و2851C>T و2989G>A و4181G>C).(47) كان تواتر التغيّر الشّكليّ 2936A>C 0.5% وهو تعدّد شكليّ وحيد النّكليوتيد Single Nucleotide Polymorphism (SNP) نادر الحدوث ذو فعّاليّة معدومة يؤدّي إلى تغيير على مستوى البروتين H324P وهو التغيّر اللّبيّ في الأليل 7*.(47) كان تواتر الأليل 7* في دراستنا 0.5%.

بالنّسبة لتواتر النّمط الظّاهريّ، يمكن استنتاج النّمط الظّاهريّ بناء على النّمط الجينيّ وبدقة تصل لـ 90% ويُحدَّد النّمط الظّاهريّ حسب توصيات التّحالف التّنفيذي لعلم الوراثة الدّوائيّ السّريريّ Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium (CPIC).(237)

إنّ النّمط الظّاهريّ طبيعي الفعّاليّة الاستقلابيّة Normal Metabolizer (NM) يعبِّر عن فعّاليّة طبيعيّة للإنزيم ($2.25 \geq AS \geq 1.25$)، كان تواتره الأعلى في هذه الدّراسة (64%). إنّ النّمط الظّاهريّ متوسط الفعّاليّة الاستقلابيّة Intermediate Metabolizer (IM) يعبّر عن نقص في فعّاليّة الإنزيم ($1 \leq AS \leq 0.25$) وكان تواتره في هذه الدّراسة 29%، قد تصبح فعّاليّة الإنزيم في حالة IM معدومة عند تناول أدوية مثل SSRI أو أغذية تثبّط CYP2D6 مثل نبات خاتم الذهب goldenseal.(238) وهذا النقص في الفعّاليّة يصبح هامًّا سريريًّا في الأدوية ذات المجال الضيق. وقد كانت الألائل 10* و41* هي المسؤولة بشكل أساسيّ عن هذا النّمط الظّاهريّ في هذه الدّراسة. إنّ النّمط الظّاهريّ ضعيف الفعّاليّة الاستقلابيّة Poor Metabolizer (PM) يترافق مع انعدام فعّاليّة الإنزيم حسب حرز الفعّاليّة Activity Score (AS) ($AS = 0$)، كان تواتره في هذه الدّراسة 7% وهي نسبة منخفضة نسبيًّا وكانت بسبب الألائل 4* و7* و69*.

لم يُدرَس الأليل 5* وهو عبارة عن حذف لكامل الجين؛ ولكن عند إجراء تفاعل البوليميراز التّسلسليّ Polymerase Chain Reaction (PCR) وإجراء سَلْسَلَة للمنتجات، كلّها أظهرت منتجًا ولكن بسبب وجود نسختين للجين لا يمكن استنتاج تواتر الأليل 5*. أظهرت الدّراسات أنّ العرق العربيّ لديه تواتر عالٍ لتضاعف

الجين والنّمط الظّاهريّ فائق الفعّاليّة الاستقلابيّة Ultrarapid Metabolizer (UM) فقد كان في السّعوديّة ولبنان بنسبة 10.4% و9.45%، على التّرتيب.(41) لم يُدرس التّضاعف الجينيّ في دراستنا.

تأثير التّعدّد الشّكليّ على السّمّيّة المحرَّضة بجيفيتينيب

يُستقلَب جيفيتينيب بشكل مكثّف في الكبد وهو ركيزة لمضخات النّقل الفعّال لنواقل الفيلم الرّابط لـ ATP- ATP binding cassette مثل بروتين مقاومة سرطان الثّدي breast cancer resistance protein [ترمّزه جين العائلة الكبرى G للفيلم الرابط لـ ATP العضو 2 ATP-Binding Cassette Super-Family G Member 2 (*ABCG2*)] والبروتين السّكّري−P P-glycoprotein [ترمّزه جين تحت العائلة B للفيلم الرابط لـ ATP العضو 1 1 ATP-Binding Cassette Sub-Family B Member 1 (*ABCB1*)]، وتُطرَح معظم مستقلَباتِه عن طريق الصّفراء (86%).(239,240)

يُستقلَب جيفيتينيب بتواسط عدّة إنزيمات وأهمّها CYP3A5 وCYP2DA6 وCYP3A4 وCYP1A1. لم يثبت بعد أنّ للتّعدّد الشّكليّ لجينتَي *CYP3A4* أو *CYP1A1* أيّ أهمّيّة سريريّة في استقلاب جيفيتينيب.(239,240) تُستقلَب عدّة أدوية بتواسط CYP2D6 بشكل حصريّ أو رئيسيّ مثل تاموكسيفين وكودئين وغيرها. أظهرت عدّة دراسات أنّ التّعدّد الشّكليّ لجين *CYP2D6* له تأثير في السّمّيّة المحرّضة أو فعّاليّة الدّواء، على سبيل المثال، فإنّ النّمط الظّاهريّ PM يترافق مع مستويات بلازميّة أقل من إندوكسيفين (وهو المستقلب الفعّال لتاموكسيفين) مما يؤدّي إلى زيادة في نسبة نكس سرطان الثّدي.(241)

يعمل CYP2D6 طريقًا استقلابيًّا بديلًا لجيفيتينيب، حيث يحوّله إلى ortho-desmethyl-gefitinib وهو المُستقلَب الأساسيّ المشاهد لدى الإنسان. إنّ انخفاض استقلاب جيفيتينيب (الشّكل الفعّال من الرّكيزة) يؤدّي إلى تراكمه داخل الكبد وبالتّالي حدوث الأذيّة الكبديّة.(240) تحدث السّمّيّة الكبديّة المحرّضة بالأدوية بآليات متعدّدة، تتضمن أذيّة الخلية الكبديّة المعتمدة على الجرعة dose-dependent hepatocellular injury وفرط الحساسيّة hypersensitivity والأذيّة المناعيّة immunological injury.(242) إنّ العامل الأساسيّ في تحرّيض الأذيّة الكبديّة هو المستويات البلازميّة لجيفيتينيب. يصل التوافر الحيوي لجيفيتينيب (بجرعة 250 ملغ

يوميًا) لحوالي 60%. بعد امتصاص جيفيتينيب، تتباين حرائكه الدّوائية بشكل كبير بين الأفراد (قد يتباين مستوى C_{max} إلى 15 ضعف بين الأفراد)، وقد يعود هذا التّباين للتعدّد الشّكليّ الذي تتعرّض له الجينات المرمّزة للإنزيمات المسؤولة عن استقلابه.(135)

أظهرت هذه الدّراسة أنّ التّعدّد الشّكليّ لجين *CYP2D6* ليس له تأثير في السّمّيّة المحرَّضة بجيفيتينيب، فَلَمْ يُطوِّر أيّ من المرضى السّتّة ذوي النّمط الظّاهريّ PM سمّيّة كبديّة، في حين طوَّر 12.5% من ذوي النّمطين NM & IM سمّيّة كبديّة ولكن دون فارق معنويٍّ بين المجموعتين (P=0.999). اقترحت دراسة Takimoto وزملائه(36) أنّ السّمّيّة الكبديّة المحرَّضة بجيفيتينيب تتعلّق بعدّة إنزيمات معًا وليس بإنزيم واحد لوحده.

في غضون الأشهر الثّلاثة الأوّلى من إعطاء جيفيتينيب، زادت مستويات الإنزيمات الكبديّة في 80٪ من المرضى ممن لديهم مستوى جيفيتينيب C_0>334 نانوغرام/مل في اليوم 14. في المرضى ممّن طوّروا سمّيّة كبديّة من الدّرجة 2 أو أعلى، كان التّعرض لجيفيتينيب أكثر في اليوم 14 (متوسط C_0، 422 نانوغرام/مل).(243)

تزيد نسبة حدوث السّمّيّة الكبديّة الشّديدة عند استخدام جيفيتينيب مقارنة بـ EGFR-TKIs الأخرى على الرّغم من تشابهها في الآليات والتّأثيرات العلاجيّة،(219,231) قد يعود هذا إلى الاختلاف في كيفية استقلابها. على سبيل المثال، أظهرت الدّراسات في المختبر in vitro أنّ التّصفية الاستقلابيّة العظمى maximum metabolic clearances عبر إنزيمات CYP3A4 وCYP3A5 وCYP1A1 أعلى ضعفين بالنّسبة لجيفيتينيب مقارنة بإيرلوتينيب، بينما كانت أعلى بثمانية أضعاف بالنّسبة لـ CYP2D6؛(21) أي إنّ إيرلوتينيب قد يكون أقل حساسيّة للاستقلاب عن طريق إنزيمات CYP مقارنة بجيفيتينيب ما يبرّر استخدام إيرلوتينيب كبديل لجيفيتينيب عند حدوث سمّيّة كبديّة شديدة. علاوة على ذلك، في دراستنا لم يحدث ارتفاع في مستويات البيليروبين، حتى لدى مَن طوّروا سمّيّات كبديّة، من الجدير بالذّكر هنا أنّ السّمّيّة الكبديّة التي يُسبّبها إيرلوتينيب غالبًا ما تكون مصحوبة بارتفاع في البيليروبين وقد ذكر Liu وزملاؤه(244) أنّ التّعدّد الشّكليّ لجين *UGT1A1* مرتبط باستقلاب إيرلوتينيب ما قد يبرر الاختلاف في السّمّيّة بين جيفيتينيب وإيرلوتينيب.

ذكرَتْ عدّة دراسات أنّ مستويات جيفيتينيب البلازميّة (C_0) لها علاقة بحدوث الإسهال والاستجابة السّريريّة.(245) عندما تكون مستويات جيفيتينيب البلازميّة مرتفعة فإنّ حجم إطراحه عن طريق الصّفراء يزداد وبالتّالي سيتسبّب بحدوث الإسهال. وقد تُسبِّب المستويات المرتفعة من جيفيتينيب تحرّيضًا للجهاز العصبيّ المركزيّ الأمر الذي يحرِّض الإسهال.(243) اقترح Kobayashi وزملاؤه(243) أنّ التّعرض المرتفع للرّكيزة الأساسيّة (جيفيتينيب) gefitinib parent compound قد يرتبط بالحدوث المبكر للإسهال والسّمّيّة الكبديّة. في دراستنا لم يكن هناك دور للتّعدّد الشّكليّ أو النّمط الظّاهريّ لجين *CYP2D6* في حدوث الإسهال المحرّض بجيفيتينيب، وحَدَثَ الإسهال بنسب متشابهة بين مجموعة PM (50%) ومجموعة non-PM (43.75%) (P=0.811). اقترحت عدّة دراسات أنّ التّعدّد الشّكليّ لجين *ABCG2* قد يكون له دور مشارك في حدوث الإسهال،(246) ولكن عدّة دراسات أظهرت عدم وجود علاقة.(45,243,247)

إنّ التّأثيرات الضّائرة الأخرى أيضًا حدثت بمعدّلات مختلفة بين TKIs. ذكرت دراسة Suzumura وزملائه(40) أنّ انخفاض وظيفة CYP2D6 يرتبط بزيادة حدوث الطّفح الجلديّ في مجموعة gefitinib، هذه البيانات مختلفة عن نتائجنا حيث طور 66.66% من مرضى PM طفحًا جلديًا مقابل 48.43% لدى مرضى non-PM دون فارق معنوي (P=0.284). ذكرت دراسة Kim وزملائه(230) أنّ حدوث الطّفح من الدّرجة 3/2 أعلى عند تلقي إيرلوتينيب مقارنة بجيفيتينيب (43.7% vs 10.4%) وكذلك التعب (16.7% vs 0%). على الجهة الأخرى، كانت نسبة اعتلال الأعصاب المحيطيّ أعلى لدى جيفيتينيب مقارنة بإيرلوتينيب (8.4 vs 6.3% P=0.034). عند مقارنة كلا الدّواءَين من ناحية جودة الحياة أو الاستجابة أو البقيا لم توجد أي فروقات بين جيفيتينيب وإيرلوتينيب.(230) قد يعود سبب التّباين إلى الاختلاف في الحرائك الدّوائية، حيث يتراكم جيفيتينيب في الأنسجة بشكل أكبر من الدّم مقارنة بإيرلوتينيب وهذا الأمر قد يُفسَّر بأنّ جيفيتينيب يعطي الفعّاليّة المطلوبة بجرعة مقاربة للحدّ الأدنى الفعّال مقارنة بجرعة إيرلوتينيب المقاربة للجرعة القصوى المتحمّلة maximum tolerated dose.

لم تُظهِر دراسة Swaisland وزملائه(248) علاقة بين الأليل *CYP3A5*1 أو النّمط الجينيّ *3/*3 وبين مستويات جيفيتينيب بعد تلقّي أفراد أصحّاء لجرعة وحيدة منه.

تحدث لدى معظم المرضى ممّن يتلقّون TKIs من الجيلين الأوّل والثّاني مقاومة على العلاج بعد قرابة 9.7 إلى 13 شهرًا. إنّ ما يقارب 60% من أسباب هذه المقاومة هي طفرة مكتسبة بالإكسون 20 وهي T790M.(102–105) كما يبدي 20–30% ممّن يتلقّون جيفيتينيب مقاومة داخليّة intrinsic resistance ولا تزال أسبابها غير محدّدة بشكل واضح. اقترح Nakamura وزملاؤه(249) وجود علاقة بين المستوى البلازميّ لجيفيتينيب plasma trough levels في اليوم 3 و8 مع معدّل PFS. كما ذكر Kobayashi وزملاؤه(243) أنّ مستوى جيفيتينيب $C_0 \geq 200$ نغ/مل يترافق مع فترة بقيا كلّيّة أطول (OS; 14.6 vs 4.7 months). إنّ أغلب المرضى يحقّقون هذه النّسبة عند تلقّي جرعة 250 ملغ يوميًا. إنّ معرفة SNPs التي تتسبّب بمستويات تعرّض منخفضة لجيفيتينيب أو تحديد المستويات البلازميّة يُمكِّن من تعديل الجرعة المناسب لتجاوز عتبة الفعّاليّة والبقاء تحت عتبة السّمّيّة الشّديدة (بين 200–400 نغ/مل).

إنّ العلاقة بين الحرائك والوراثيّات الدّوائية من جهة وبين فعّاليّة جيفيتينيب من جهة أخرى ما زالت غير محدّدة، وقد تكون أحد أسباب التّعنيد على جيفيتينيب. أظهرت دراستنا تقارب نسبة التّعنيد على جيفيتينيب لدى مرضى النّمط الظّاهريّ PM (20%) مقارنة ب non-PM (30.19%) دون وجود فارق معنويّ (P=0.985)، كما لم يكن للنّمط الظّاهريّ تأثير في PFS (log rank P=0.515)، وعلى الرّغم من أنّ البقيا الكلّيّة لدى النّمط الظّاهريّ PM كانت 17 شهرًا مقابل 13 شهرًا لـ non-PM ولكن دون أهمّيّة إحصائيّة (log rank P=0.350).

تأثير العوامل السّريريّة في البقيا

اقترحت الدّراسات السّابقة عدّة عوامل إنذاريّة لتوقّع البقيا لدى مرضى NSCLC المتقدّم موضعيًّا الحاملين لطفرة *EGFR* مثل العمر والجنس والتّدخين والنّمط النّسيجيّ ومواضع النّقائل وموقع طفرة *EGFR* وبعض الواصمات الجينيّة مثل *p53* و*KRAS* وغيرها، وكانت نتائج هذه الدّراسات متضاربة.(73,85,87–89)

تُعدّ المرحلة السّريريّة عاملًا مهمًّا لاتخاذ قرارات شاملة والتّنبؤ بإنذار سرطان الرّئة. بالنّسبة لمرضى سرطان الرّئة في المرحلتين الثّالثة والرّابعة، كان متوسط البقيا لمدة 5 سنوات 32.6% و21.4% على التّرتيب.(250) في دراستنا كان متوسط البقيا الكلّيّة في المرحلة السّريريّة الثّالثة أقل مقارنة بالمرحلة الرابعة (2 مقابل 14 شهرًا، على التّرتيب؛ log rank P=0.002)، وهذا يتعارض مع الدّراسات السّابقة. قد يعود سبب التّعارض بين دراستنا والدّراسات السّابقة لصغر حجم العينة لدينا (6 مرضى فقط في المرحلة السّريريّة الثّالثة). على كلّ الأحوال، فإن اختبار cox-regression المتعدّد أظهر ألّا تأثيرًا للمرحلة السّريريّة على البقيا الكلّيّة (P=0.270).

تضاربت نتائج الدّراسات السّابقة حول تأثير جنس المريض في البقيا فبعضها أظهرت أنّ البقيا أطول لدى الإناث والبعض الآخر استنتج ألّا فارقًا بين الجنسين وأنّ سوء الإنذار لدى الرّجال قد يعود للترافق مع عوامل إنذاريّة أخرى أكثر شيوعًا لدى الرّجال مقارنة بالنّساء مثل التّدخين.(89) في دراستنا، إن اختبار cox-regression المفرد والمتعدّد أظهر أنّ OS أطول لدى الإناث منه لدى الذّكور (17 vs 11 months, HR=2.97, 95% CI 1.60-5.50, P<0.001).

أظهرت دراسات عديدة أنّ للحالة الأدائيّة للمريض تأثيرًا هامًّا على الإنذار والبقيا لسرطان الرّئة. فقد تميّز ذوو الحالة الأدائيّة 0 أو 1 ببقيا كلّيّة أطول وتحمّل أكثر للعلاج الكيميائيّ مقارنة بذوي الحالة الأدائيّة 2-4.(86,251) وهذا يتوافق مع نتائج دراستنا فقد كانت الحالة الأدائيّة الجيّدة عاملًا مستقلًّا يرتبط بزيادة PFS وOS.

في دراستنا، لم يكنْ لباقي العوامل السّريريّة (المنطقة الجَغرافيّة والعمر والدّرجة النّسيجيّة والتّدخين وعدد أماكن النّقائل والخط العلاجيّ لجيفيتينيب) أيّ قيمة إنذاريّة على PFS أو OS. لسنوات عديدة كانت الخطّة العلاجيّة لسرطان الرّئة تُوضَع حسب المرحلة السّريريّة ومؤخرًا أضيفت طفرات الجينات القائدة driver mutations كعاملٍ إضافيٍّ لاختيار العلاج في المراحل الباكرة والنّقيليّة. تُجرى حاليًّا عدّة دراسات لوضع حرز

criteria يضمّ عدّة عوامل سريريّة وجينيّة وفوق جينيّة epigenetic ومناعيّة لوضع خطة المعالجة في إطار الطّبّ الدّقيق.(86)

7-2-تأطير الإضافة العلميّة وتقييمها

هدف هذا البحث إلى تحديد تواتر الألائل الأكثر صلة سريريّا لجين *CYP2D6* لدى مرضى سوريين مصابين بـ NSCLC ودرس تأثير هذا التّعدّد الشّكليّ في السّمّيّة والفعّاليّة بعد إعطاء جيفيتينيب. وبالإضافة إلى ذلك، تأثير عوامل سريريّة في البقيا.

إنّ هذا البحث من أولى الدّراسات التي بحثت في تواتر التّعدّد الشّكليّ لجين *CYP2D6* لدى سكان الشّرق الأوسط.(41) وهو أيضًا بحثٌ في مجال الوراثيّات الدّوائيّة والطّبّ الدّقيق بَحَثَ في أسباب السّمّيّات المرتبطة بأحد الـ TKIs (جيفيتينيب).

تأتي أهمّيّة هذا البحث من كونه يُوضِّح تواتر أهمّ الأنماط الجينيّة لجين *CYP2D6* لدى مرضى سرطان الرّئة. هذه الفئة من المرضى تتلقّى العديد من الأدوية التي تُستقلَب بتواسط هذا الإنزيم، وأهمّها مضادّات الإقياء مثل أوندانسيترون والمسكّنات مثل ترامادول وكودئين ومضادّات الاكتئاب ثلاثيّة الحلقة والأدوية المضادّة للأورام مثل جيفيتينيب وتاموكسيفين.(42,203) إنّ معرفة النّمط الظّاهريّ وبالتّالي فعّاليّة الإنزيم تسمح باستبعاد أدوية محدّدة لدى ذوي النّمط الظّاهريّ PM أو تنبِّه لعدم المشاركة بين أدوية تُستقلَب بتواسط الإنزيم مع أدوية تثبِّط هذا الإنزيم، وفي حالة جيفيتينيب يمكن استخدام إيرولوتينيب erlotinib أو TKIs الأخرى كعلاج بديل للمرضى ممّن يصابون بسمّيّة كبديّة شديدة يُسبِّبها جيفيتينيب، الأمر الذي يساهم في تقليل التّأثيرات الضّائرة وبالتّالي تقليل نسبة قبول المستشفيات وتقليل التّكاليف الاقتصاديّة.

رغم أنّ دراستنا دراسة حشديّة أجريت لفترة استقطاب recruitment زمنية بلغت سنتين ونصف في مركزَين رئيسين لعلاج السّرطان في سورية (مستشفى البيروني الجامعيّ ومستشفى ابن النّفيس، ومجموع ما يستقبلاه يتجاوز 60% من مرضى السّرطان من كلّ المناطق في سورية) وأُجري التّنميط الجينيّ بطريقة فعّالة لكشف أكبر عدد من التّعدّدات الشّكليّة (التّسلسل القياسيّ المستهدِف لمنتجات PCR)، فإنّ صغر حجم العينة

(100 مريض أجري لهم التّنميط الجيني، منهم 70 مريضًا تلقّوا جيفيتينيب) والتّعقيد الكبير في جين *CYP2D6* يُشكِّلان تحديًا أمام تعميم النّتائج ويستدعي إجراء الدّراسة الجينيّة على عدد أكبر من المرضى مع سَلْسَلَة كامل الجين ودراسة العوامل الجينيّة والحرائك الدّوائيّة الأخرى التي قد تُؤثِّر على استقلاب جيفيتينيب.

7-3-مقارنة بين نتائج دراستنا ونتائج الدّراسات المحليّة والعالميّة

تواتر الألائل Allele frequency

كان تواتر الأليل 1* (WT) بنسبة 39.5% في دراستنا وهي نسبة متقاربة مع السكان في الإمارات العربيّة المتّحدة United Arab Emirates (UAE) والأفارقة الأمريكيين والقوقازيين الأمريكيين والأتراك بنسب 39.1% و33.2% و37.3% و37%، على التّرتيب؛ بينما كانت أعلى من الصّينين (26.5%)، وكانت أقل من الأمريكيين الأصليين والفلسطينيين (62.4% و40.2% على التّرتيب).(156,163-166)

أظهرت هذه الدّراسة وجود تواتر عالٍ للتعدّد الشّكليّ 2851C>T بنسبة 45.5% وهي نسبة مشابهة للمجتمع السعودي 44%.(178) كان تواتر الأليل 2* بنسبة 23% وهي نسبة قريبة من الأمريكيين الأصليين (21.8%) وأعلى من UAE والأمريكيين الأفارقة والقوقازيين والصّينين والإسبان (12.2% و19.7% و15.9% و10.3% و18.5%، على التّرتيب) ولكنها أقل من النّسبة لدى الأتراك (35.3%).(156,163,164,166,169)

كان تواتر 1847G>A (11.5%) أعلى من الفلسطينيين والصّينين والإيرانيين والأفارقة، حيث كان التّواتر لديهم 9% و7.8% و0-2.8% و0% و2.2%، على التّرتيب. وكانت النّسبة مقاربة للكرواتيين (14%) والأتراك (11.3%)، ولكنها أقل من النّسبة لدى القوقازيين (20-25%). إنّ التّعدّد الشّكليّ 1847G>A مميّز للأليل 4* فاقد الوظيفة null allele. كان تواتر الأليل 4* 11.5% وهي نسبة قريبة من التّواتر في الأردن (12.8%) ولبنان (15.9%) وتركيا (11.3%) ولكنها أقل من التّواتر لدى القوقازيين (19.4%)، وكان التّواتر لدى الصّينيين والأمريكيين الأصليين والأمريكيين الأفارقة الأقلّ عالميًا (0.3% و7.9% و4%، على التّرتيب).(156,164,166,171-173)

كان تواتر التّعدّد الشّكليّ 100C>T 27.5%، وكانت نسبة الأليل 10* 10% وهي نسبة أعلى من النّسبة لدى UAE والأتراك والقوقازيين والأفارقة الأثيوبيين وأمريكا اللّاتينيّة (3.3% و1.4% و1.5% و8.6% و<1%، على التّرتيب). ولكنّها نسبة أقلّ من النّسبة لدى الصّينين (42.86%) والإيرانيين (31.8%).(176,252–156,164,166,174)

أما تواتر 2989G>A فقد كان 14.5% وهي نسبة أعلى من مثيلاتها في القوقازيين والصّينين وأميركا اللّاتينيّة والأفارقة وبنسب 9.8% و3.8% و2.2%، على التّرتيب؛ وقريبة من UAE (15.2%)، بينما كانت أقلّ من تواتره في السّعودية 18.4%. كان تواتر الأليل 41* 9.5%، هذا التّواتر قريب من الأسبان (8%) والقوقازيين الأمريكيين (9.6%)، وأقلّ من مثيلاته في لبنان (12.1%) والسّعوديّة (18.4%) وUAE (15.2%) والأتراك (14.6%)، وكان التّواتر أعلى من الأفارقة الأمريكيين والأمريكيين الأصليين والصّينين (2.5% و0.9% و3.05%، على التّرتيب).(156,163,166,169,172,173,178,179)

كان تواتر الأليل 69* في هذه الدراسة 5% وهو أعلى من الصّينين (1.2%).(166) أمّا تواتر الأليل 7* في دراستنا فكان 0.5% وهي أقلّ من الصّينيين (3%)، ولكنها مشابهة للأتراك (0.5%) وأعلى من القوقازيين (0%).(164,166,253)

كان تواتر النّمط الظّاهريّ NM الأعلى في هذه الدّراسة (64%) وهو تواتر قريب من القوقازيين الأمريكيين (55.4%) وأعلى من التّواتر لدى الأسبان (50%)، ولكنه أقلّ من التّواتر لدى الأمريكيين الأصليين (75.1%) والأتراك (66.1%). كان تواتر النّمط الظّاهريّ IM في هذه الدّراسة 29%، هذا التّواتر أعلى من الأمريكيين الأصليين (15.3%) والأتراك (23.8%) ومقارب للتّواتر لدى القوقازيين الأمريكيين (31.8%). في حين كان تواتر النّمط الظّاهريّ PM في هذه الدّراسة 7% وهذا النّسبة أقل من نسبتها لدى العرق القوقازيّ (9.3%) ومقاربة للأسبان (7.1%)، ولكنها أعلى من UAE (2%) والأمريكيين الأصليين (1.6%) والأتراك (1.49%).(156,163,164,169,173,254,255)

يلخّص الجدول 25 تواتر الألائل لجين *CYP2D6* في مجموعات سكانيّة مختلفة في الشّرق الأوسط والعالم.

جدول 25. مقارنة تواتر الألائل النّجميّة لجين *CYP2D6* في دول الشّرق الأوسط والعالم

Population (References)	No. of Subjects	Allele's activity (٪)						
		Normal		Reduced		Null		
		*1	*2	*10	*41	*4	*7	*69
Syrians (present study)	100	39.5	23	10	9.5	11.5	0.5	5
Saudi Arabians (178)	192	-	-	-	18.4	-	-	-
Palestinians (165)	51	40.2	27.5	2	12.7	7.8	-	-
Jordanians (171)	192	-	-	14.8	-	12.8	-	-
Lebanese (172)	111	-	-	-	12.1	15.9		
Emiratis (163)	151	39.1	12.2	3.3	15.2	9	-	-
Turks (164)	404	37	35.3	6.06	-	11.3	0.5	-
Turks (179)	160	-	-	-	15	-	-	-
Iranians (176)	300	-	-	31.9	-	0	-	-
Indians (253)	105	42	32	6	12.3	7	1	-
Han Chinese (166)	1954	26.5	10.3	42.8	3.05	0.3	0.03	1.2
Caucasians (US) (156)	35571	37.3	15.9	1.4	9.6	19.4	-	-
Spanish/ Hispanics (169)	70	41.4	18.5	2.14	8.5	22.1	0	-
Native Americans (173)	1366	62.4	21.8	0.2	0.9	7.9	-	-
African Americans (US) (156)	6762	33.2	16.7	3.7	2.5	4.02	-	-

تأثير التّعدّد الشّكليّ في السّمّيّة المحرّضة بجيفيتينيب والبقيا

إنّ الدّراسات التي تحرّت تأثير التّعدّد الشّكليّ لجين *CYP2D6* في سمّيّة أو فعّاليّة جيفيتينيب قليلة. أُجريت أغلبها في دول شرق وجنوب آسيا مثل اليابان والصّين ولا توجد (على حسب علمنا) دراسة تحرَّت هذا التّأثير في الشّرق الأوسط. يعرض الجدول 26 أهمّ الدّراسات التي تحرَّت تأثير التّعدّد الشّكليّ لجين *CYP2D6* في سمّيّة أو فعّاليّة جيفيتينيب. تراوح حجم العينة في هذه الدّراسات بين 31 و232 مريضًا، اثنتان من هذه الدّراسات الثّمانية كان حجم العينة فيها أكبر من عدد دراستنا، كما كانت أغلب هذه الدّراسات راجعة retrospective. قد يعود صغر حجم العينة ونوع الدّراسة (الراجعة) في هذه الدّراسات لوجود معايير تضمين صارمة لقبول المريض في الدّراسة ما يتسبّب بقلّة عدد المرشحين للدّخول في الدّراسة.

تحرّت أغلب الدّراسات السّابقة تأثير عدد قليل من الـ SNPs في جين *CYP2D6* وأغلبها مسؤول عن نمط ظاهريّ IM. بعض هذه الدّراسات تحرّت الأليل 4* والأليل 5* ولكن لم يُكتشَف ضمن العينة المدروسة، وهذا جعل مقارنة النّتائج تجري بين النّمطين الظّاهريّين NM وIM دون توفّر المقارنة مع النّمط الظّاهريّ

PM.(40,45,222) اعتبرت بعض هذه الدّراسات أنّ النّمطيَن الجينيّن 10*/5* و10*/10* مسؤولان عن نمط ظاهريّ PM،(35) وهذا يخالف التّوصيات الحاليّة لـ CPIC حيث تُعدّهما مسؤولَين عن نمط ظاهريّ IM.(154) كما أنّ دراسة Ma وزملائه(223) تحرّت 3 SNPs مسؤولة عن نمط ظاهريّ NM فقط، ما يُشكِّل محدوديّة استنتاجها بعدم تأثير النّمط الجينيّ في نتائج جيفيتينيب. تحرّت دراستنا أشيع الألائل الهامّة سريريًّا والمسؤولة عن الأنماط الظّاهريّة الثّلاثة PM وIM وNM.

يجدر بالذّكر هنا أنّ دراستنا وباقي الدّراسات جميعها لم تتحرَّ تأثير التّضاعف الجينيّ أو النّمط الظّاهريّ UM في النّتائج العلاجيّة لجيفيتينيب لدى مرضى NSCLC. نشر الباحث Chen وزملاؤه(38) دراسةً قارنت بين التّعرض الجهازيّ لجيفيتينيب في CYP2D6 لـ UMs مقابل NMs لدى القوقازيين؛ أظهرت الدّراسة أنّ النّمط الظّاهريّ UM أدّى إلى انخفاضٍ ملحوظٍ في AUC (~39%) لدى مقارنته بالنّمط الظّاهريّ NM، وخَلُصَت إلى أنّ مثل هذا التّغيير سيكون له تأثير محدود لأنه لا يزال أعلى من IC_{90} في المختبر لدى مرضى NSCLC.

لم تظهر دراستنا تأثيرًا للتّعدّد الشّكليّ أو النّمط الظّاهريّ لجين *CYP2D6* في السّمّيّة المحرّضة بجيفيتينيب أو فعّاليته السّريريّة. تضاربت نتائج الدّراسات السّابقة حول تأثير النّمط الجينيّ لجين *CYP2D6*، فقد أظهرت دراسة Ma وزملائه(223) ودراسة Hirose وزملائه(45) ودراسة Kobayashi وزملائه(243) عدم ارتباط النّمط الجينيّ بالسّمّيّات المحرَّضة بجيفيتينيب. أما دراسة Takimoto وزملائه(36) فقد أظهرت أنّ النّمط الجينيّ له تأثير مشارك في السّمّيّة عند ترافقه مع مثبّطات CYP3A4 دون تأثيره بشكل مستقلّ، كما أظهرت دراسة Kobayashi, 2016 وزملائه(222) أنّ النّمط الجينيّ له تأثير في التّراكيز البلازميّة لجيفيتينيب ولكنْ لم يكنْ للنّمط الجينيّ أو التّراكيز البلازميّة تأثيرًا في سمّيّة جيفيتينيب. من جهة أخرى، أظهرت دراسة Sugiyama وزملائه(35) ودراسة Kwok وزملائه(221) أنّ للتّعدّد الشّكليّ لجين *CYP2D6* تأثيرًا في سمّيّة جيفيتينيب، بينما أظهرت دراسة Suzumura وزملائه(40) تأثيرًا على حدوث الطّفح دون التّأثير على حدوث الإسهال أو الأذيّة الكبديّة. دَرَسَتْ دراستان تأثير التّعدّد الشّكليّ لجين *CYP2D6* في فعّاليّة جيفيتينيب، وقد أظهرتا عدم وجود ارتباط بينهما،(45,223) وهو ما يتوافق مع نتائج دراستنا.

جدول 26. الدّراسات التي تحرّت علاقة التّعدّد الشّكليّ لـ *CYP2D6* مع سمّيّة أو فعّاليّة جيفيتينيب

Country/References	**No. of pts.**	**Studied genes**	**Study method**	**Genotyping method**	***CYP2D6* Variant allele studied**	***CYP2D6* Allele (or phenotype) frequency (%)**	**Toxicity rate (%)**	***CYP2D6* Results**
Our study	70	*CYP2D6*	Prospective	Standard targeted sequencing	*1, *2, *4, *7, *10, *35, *41, *65, *69	NM: 64 IM: 29 PM: 7	Hepatotoxicity: 13.3 Acne: 50 Diarrhea: 44.3 ORR: 53.44 PFS: 6 months OS: 14 months	No significant association between *CYP2D6* polymorphism with the toxicity or efficacy of gefitinib.
Japanese/ Sugiyama E, 2015(35)	60	*CYP2D6* and *CYP3A5* (and other 6 genes)	Retrospective	Multiplex SNP typing method in a DigiTag2 assay	*4, *5, *10, *14, *41	PM :8.4 Non- PM : 91.6	Severe hepatotoxicity: 31.6	Hepatotoxicity caused by gefitinib can be effectively predicted by *CYP3A5* and *CYP2D6* SNPs.
Japanese / Kobayashi H, 2015(243)	31	*CYP3A5*, *CYP2D6*, *ABCG2*, and *ABCB1*	Retrospective	Long PCR analysis and the PCR-RFLP method	*5 and *10	NM (*1/*1): 32.1% non-NM (*1/*5, *1/10, *5/*5, *10/*10): 67.9%	Diarrhea: 48.4 Rash : 64.5 Hepatotoxicity: 54.8	No significant difference was found in the $AUC_{0\text{-}24}$ or C_0 of gefitinib among the genotype of *CYP2D6* or other studied genes. No significant differences were found in gender or the incidence of diarrhea, skin rash, and hepatotoxicity among these genotypes.
Chinese/ Ma Y, 2017(223)	59	CYP2D6 and other genes	Prospective	Matrix-assisted laser desorption/ionization time-of-flight platform	rs1135840, *2A and *2A	NS	Diarrhea: 46 Rash: 62 Hepatotoxicity: 16.5 ORR: 94.7	No significant association between *CYP2D6* with the toxicity or efficacy of gefitinib.

تكملة جدول 22								
Japanese/ Takimoto, 2013(36)	55	*CYP2D6*	Retrospective	Long PCR analysis and the PCR-RFLP method	*5, *10 (and *1, *2, *39)	NM: 30.9 IM (for *5, *10): 69.1* PM: NS	100 (Included only patients with hepatotoxicity)	The allele *5 or *10 was not associated with clinical factors such as hepatotoxicity and tolerability to dose reduction or rechallenge of gefitinib. Gefitinib-induced liver toxicity may be partially attributed to reduced CYP2D6 activity when CYP3A4 is inhibited. Erlotinib could be safe for patients with decreased CYP2D6 activity even after experiencing hepatotoxicity from gefitinib.
Japanese / Suzumura T, 2012(40)	232	*CYP2D6*	Retrospective	RT-PCR	*1, *2, *10, *14A	EM*: 69.6 IM: 20.1 Unknown: 10.3	Rash: 66.8 Diarrhea: 5.9 Liver dysfunction: 48.3	Patients with reduced CYP2D6 activity who were treated with gefitinib had a significantly higher incidence of rash than those with functional CYP2D6. CYP2D6 phenotypes are associated with a risk of gefitinib-induced rash.
Chinese/ Kwok WC, 2022(221)	152	*CYP2D6*, *CYP3A4*, and *CYP3A5*	Retrospective	Multiplex SNP microarray	*41, *10	NS	Hepatotoxicity: 34.2 Cutaneous: 74.3 Gastrointestinal: 34.9	*CYP2D6**41 C/T, *CYP2D6**10 A/A and *CYP3A4**1/*1G T/T genotypes may be associated with increased risks of gefitinib-induced toxicities in the liver, skin and gastrointestinal tract.

تكملة جدول 22

Japanese/ Hirose T, 2016(45)	35 (PGx in 33 pts)	*CYP2D6* and other genes	Prospective	Direct sequencing	*1, *10, *36	NM (*1/*1): 36.4 Non-NM (*1/*10, *1/*36, *10/*10, *10/*36, *36/*36): 63.6	Skin toxicity: 68 Diarrhea: 46 Liver injury: 63 ILD: 2.85 ORR: 82.9 PFS: 10 months OS: 25 months	No significant association was found between the pharmacokinetics of gefitinib and pharmacogenomics. Neither the pharmacokinetics of gefitinib nor pharmacogenomics was found to be statistically associated with the toxicity or efficacy of gefitinib.
Japanese / Kobayashi H, 2016(222)	36	CYP2D6 and other genes	Prospective	Long PCR (*5) and PCR–RFLP (*10)	*1, *2, *5, *10	EM : 36.1 IM : 63.9	Rash: 61.1 Diarrhea: 47.2 Liver dysfunction: 55.5	*CYP2D6* polymorphisms were associated with the formation of O-desmethyl gefitinib from gefitinib. Side effects induced by gefitinib were unrelated to O-desmethyl gefitinib exposure.
Chinese/ Ma Y, 2017(223)	59	CYP2D6 and other genes	Prospective	Matrix-assisted laser desorption/ionization time-of-flight platform	rs1135840, *2A and *2A	NS	Diarrhea: 46 Rash: 62 Hepatotoxicity: 16.5 ORR: 94.7	No significant association between CYP2D6 with the toxicity or efficacy of gefitinib.

*. أُستنتج النمط الظاهري بناء على الأنماط الجينية.

CI: Confidence interval, *EGFR*: epidermal growth factor receptor, EM: extensive metabolizer, HR: hazard ratio, IM: intermediate metabolizer, NM: normal metabolizer, NS: not specified, ORR: objective response rate, OS: overall survival, PCR: polymerase chain reaction, PFS: progression-free survival, PM: poor metabolizer, Pts: patients: RFLP: restriction fragment length polymorphism, SNP: single nucleotide polymorphism

7-4-محدّدات الدّراسة Limitations

امتدّت فترة استقطاب recruitment المرضى للدّراسة لفترة مناسبة نسبيًا (سنتين ونصف) وشملت مركزَين رئيسين في سورية يستقبلان أكثر من 60% من مرضى السّرطان في سورية، رغم ذلك فإنّ حجم عينة الدّراسة (100 مريض للتّنميط الجينيّ منهم 70 مريض تلقّوا جيفيتينيب) صغير نسبيًا مما قد يؤثر على الاختبارات الإحصائيّة وبالتّالي نتائج البحث. إنّ صغر حجم العينة يعود إلى الانتشار القليل نسبيًا لمرضى NSCLC المتقدّم مع إيجابيّة طفرة *EGFR* وأيضًا إلى الصعوبات المتكرّرة في توفّر الدّواء أو توفّر تحليل طفرة *EGFR*. كما يعود أيضًا إلى عدم القدرة على تضمين مرضى إضافيين مع سلبيّة طفرة *EGFR* أو أفراد أصحّاء نتيجة الصعوبات في الدّعم الماديّ لتغطية تكاليف تحاليل التّنميط الجينيّ لجين *CYP2D6*.

اقتصرت دراسة جين *CYP2D6* على 3 تفاعلات PCR لكل عينة نتج عنها 3 شدف أتاحت سَلْسَلَة حوالي 1000 نكليوتيدًا (من أصل قرابة 4 آلاف) ولم تدرس عدد نسخ الجين ما قد يؤثر على التّواتر الحقيقيّ للألائل وبالتّالي النّمط الجينيّ. تجاوزت هذه الدّراسة هذه المحدوديّة إلى حدٍ ما عن طريق دراسة أشيع التّعدّدات الشّكليّة المرمّزة بشكل نوعيّ لأشيع الألائل. إنّ السّبب الرّئيسيّ لهذا المحدّد هو الصّعوبات في تأمين الدّعم الماليّ اللّازم لاستكمال سَلْسَلَة كامل الجين.

لم تتحرّ هذه الدّراسة تأثير التّعدّد الشّكليّ لجين *CYP3A5* في السّمّيّة المحرّضة بجيفيتينيب وهذا قد يؤثّر في النّتائج. فقد أظهرت دراسة Sugiyama وزملائه(35) أنّ المرضى ذوي الأنماط الظّاهريّة PM لكل من CYP2D6 وCYP3A5 معًا أكثر عرضةً للإصابة بسمّيّة كبديّة شديدة من ذوي النّمط الظّاهريّ PM لواحد فقط من CYP2D6 أو CYP3A5 أو ذوي الأنماط الظّاهريّة non-PM لكلا الإنزيميّن (P=0.0011).

الخاتمة Conclusion

الاستنتاجات

- كانت الطّفرات الأشيع في جين *EGFR* هي الطّفرات المتحسّسة، وأشيعها طفرة الحذف بالإكسون 19 (61.97%) والطّفرة النّقطيّة L858R في الإكسون 21 (22.53%) وبلغت نسبة الطّفرات النّادرة 11.26%، ولم تُكتشَف أي طفرة T790M عند بدء التّشخيص.
- أُكتشِفت 8 SNPs و9 ألائل نجميّة و21 نمطًا جينيًّا لـ *CYP2D6* في جمهرة الدّراسة. كانت الألائل طبيعيّة الوظيفة 1* و2* و35* الأعلى تواترًا (39.5% و23% و0.5%، على التّرتيب)؛ في حين بلغ تواتر الألائل فاقدة الوظيفة 4* و69* و7* و65* النّسب 11.5% و5% و0.5% و0.5%، على التّرتيب؛ وكان تواتر الألائل منخفضة الوظيفة 10* و41* النّسب 10% و9.5%، على التّرتيب.
- توزّع مرضى جمهرة الدّراسة حسب الأنماط الظّاهريّة لـ CYP2D6 بين غالبيّةٍ من NMs (64%) تلاهم IMs (29%) وأقليّة (7%) من PMs.
- إنّ أشيع التّأثيرات الضّائرة لجيفيتينيب هو العدّ الشّائع والإسهالات وفقر الدّم وكانت أغلب التّأثيرات الضّائرة خفيفة ومحمولة.
- استجاب غالبية المرضى على العلاج بجيفيتينيب وأعطى فائدة سريريّة على مستوي PFS وOS.
- لا توجد علاقة بين التّعدّد الشّكليّ لجين *CYP2D6* وبين السّمّيّات المحرَّضة بجيفيتينيب أو الفعّاليّة السّريريّة لدى مرضى NSCLC.
- يُشكِّل الجنس الأنثويّ والحالة الأدائيّة للمريض عاملَين إنذاريَّين مستقلَّين لتوقع PFS وOS أطول.

التّوصيات

- وفق المعطيات الحاليّة، لا يوصى بإجراء تحليل PGx لجين *CYP2D6* بشكل روتينيّ قبل إيتاء دواء جيفيتينيب.

- التّفكير بإجراء اختبار PGx لجينَتي *CYP2D6* و*CYP3A5* عند حدوث سمّيّات شديدة محرَّضة بجيفيتينيب لتحرّي سبب هذه السّمّيّات.
- الأخذ بالحسبان كلًا من جنس المريض وحالته الأدائيّة عند التّشخيص لتوقّع الإنذار والبقيا لسرطان NSCLC الذي يخفي طفرة *EGFR*.

الاقتراحات

- إجراء سَلْسَلَة لكامل الجين مع تحرّي عدد النُّسخ لمرضى سرطان الرّئة غير صغير الخلايا قبل تلقّيهم جيفيتينيب حتى يكون لدينا فكرة أشمل عن النّمط الجينيّ والظّاهريّ لجين *CYP2D6*.
- إجراء التّنميط لجينات أخرى ترمِّز إنزيمات الطّور الأوّل والثّاني لاستقلاب جيفيتينيب مثل *CYP3A4* و*CYP3A5* و*ABCG2* و*ABCB1*.
- إجراء دراسات لتحرّي تأثير النّمط الجينيّ والظّاهريّ لجين *CYP2D6* في أدوية أخرى تستقلَب بتواسط هذا الإنزيم وتُستخدَم بشكل متكرر لدى مرضى السّرطان مثل كودئين وأوندانسيترون ومضادات الاكتئاب.

Sources المصادر

- Talevi and C. L. Bellera, “Cytochrome P450,” in The ADME Encyclopedia: A Comprehensive Guide on Biopharmacy and Pharmacokinetics, Cham: Springer International Publishing, 2021, pp. 1–8.
- https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/Gefitinib#section=Structures&fullscreen=true
- N. Heersche et al., “Clinical implications of germline variations for treatment outcome and drug resistance for small molecule kinase inhibitors in patients with non-small cell lung cancer,” *Drug Resistance Updates*, vol. 62, p. 100832.
- Mok, Tony S et al. Gefitinib or carboplatin-paclitaxel in pulmonary adenocarcinoma. *The New England journal of medicine* vol. 361,10 (2009): 947-57
- Del Tredici, A. L. et al. Frequency of CYP2D6 alleles including structural variants in the United States. *Front. Pharmacol*. 9, (2018).
- E.-U. Griese *et al.*, “Assessment of the predictive power of genotypes for the in-vivo catalytic function of CYP2D6 in a German population,” *Pharmacogenet Genomics*, vol. 8, no. 1, 1998.
- Caudle, K.E., Sangkuhl, K., Whirl-Carrillo, M., Swen, J.J., Haidar, C.E., Klein, T.E., Gammal, R.S., Relling, M.V., Scott, S.A., Hertz, D.L., Guchelaar, H.-J. and Gaedigk, A. (2020), Standardizing CYP2D6 Genotype to Phenotype Translation: Consensus Recommendations from the Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium and Dutch Pharmacogenetics Working Group. *Clin Transl Sci*, 13: 116-124.
- M. Alali, L. A. Youssef, and M. Saifo, “Frequencies of CYP2D6 genetic polymorphisms in Syrian patients with advanced non-small-cell lung cancer (NSCLC),” *Damascus University Journal for Health Sciences*. “*In press*”.

References المراجع

1. Lazarou J, Pomeranz BH, Corey PN. Incidence of adverse drug reactions in hospitalized patients: a meta-analysis of prospective studies. JAMA. 1998 Apr;279(15):1200–5.

2. Genetics Home Reference. http://ghr.nlm.nih.gov/Genomic Research. 2019.

3. Sung H, Ferlay J, Siegel RL, Laversanne M, Soerjomataram I, Jemal A, et al. Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. CA Cancer J Clin. 2021;71(3):209–49.

4. Manachi M, Chatty E, Sulaiman S, Fahed Z. General Oncology Care in Syria. In: Al-Shamsi HO, Abu-Gheida IH, Iqbal F, Al-Awadhi A, editors. Cancer in the Arab World [Internet]. Singapore: Springer Singapore; 2022. p. 265–84. Available from: https://doi.org/10.1007/978-981-16-7945-2_17

5. Saifo M, Alali M, Alhabeb H, Awak M, Nahhat F, Manachi M. Lung Cancer in Syria. Journal of Thoracic Oncology [Internet]. 2024 Apr 1;19(4):534–40. Available from: https://doi.org/10.1016/j.jtho.2023.12.013

6. Horner MJ. SEER Cancer Statistics Review 1975-2006 National Cancer Institute SEER Cancer Statistics Review 1975-2006 National Cancer Institute. Cancer. 2011;1992–2015.

7. Wao H, Mhaskar R, Kumar A, Miladinovic B, Djulbegovic B. Survival of patients with non-small cell lung cancer without treatment: a systematic review and meta-analysis. Syst Rev [Internet]. 2013;2(1):10. Available from: https://doi.org/10.1186/2046-4053-2-10

8. Soria JC, Ohe Y, Vansteenkiste J, Reungwetwattana T, Chewaskulyong B, Lee KH, et al. Osimertinib in Untreated EGFR -Mutated Advanced Non–Small-Cell Lung Cancer . New England Journal of Medicine. 2018;378(2):113–25.

9. Paz-Ares L, Tan EH, O'Byrne K, Zhang L, Hirsh V, Boyer M, et al. Afatinib versus gefitinib in patients with EGFR mutation-positive advanced non-small-cell lung cancer: Overall survival data from the phase IIb LUX-Lung 7 trial. Annals of Oncology. 2017;28(2):270–7.

10. Miller VA, Riely GJ, Zakowski MF, Li AR, Patel JD, Heelan RT, et al. Molecular characteristics of bronchioloalveolar carcinoma and adenocarcinoma, bronchioloalveolar carcinoma subtype, predict response to erlotinib. J Clin Oncol. 2008 Mar;26(9):1472–8.

11. Hirsch FR, Bunn PA. Keynote Comment EGFR testing in lung cancer is ready for prime time. Lancet Oncology. 2009;10(5):432–3.

12. Riely GJ, Politi KA, Miller VA, Pao W. Update on epidermal growth factor receptor mutations in non-small cell lung cancer. Clin Cancer Res. 2006 Dec;12(24):7232–41.

13. Zhou W, Christiani DC. East meets West: ethnic differences in epidemiology and clinical behaviors of lung cancer between East Asians and Caucasians. Chin J Cancer. 2011;30(5):287–92.

14. Fukuoka M, Wu YL, Thongprasert S, Sunpaweravong P, Leong SS, Sriuranpong V, et al. Biomarker analyses and final overall survival results from a phase III, randomized, open-label, first-line study of gefitinib versus carboplatin/paclitaxel in clinically selected patients with advanced non - small-cell lung cancer in Asia (IPASS). Journal of Clinical Oncology. 2011;29(21):2866–74.

15. Douillard JY, Shepherd FA, Hirsh V, Mok T, Socinski MA, Gervais R, et al. Molecular predictors of outcome with gefitinib and docetaxel in previously treated non-small-cell lung cancer: Data from the randomized phase III INTEREST trial. Journal of Clinical Oncology. 2010;28(5):744–52.

16. Douillard JY, Ostoros G, Cobo M, Ciuleanu T, McCormack R, Webster A, et al. First-line gefitinib in Caucasian EGFR mutation-positive NSCLC patients: A phase-IV, open-label, single-arm study. Br J Cancer. 2014;110(1):55–62.

17. Han JY, Park K, Kim SW, Lee DH, Kim HY, Kim HT, et al. First-SIGNAL: first-line single-agent iressa versus gemcitabine and cisplatin trial in never-smokers with adenocarcinoma of the lung. J Clin Oncol. 2012 Apr;30(10):1122–8.

18. Carotenuto P, Roma C, Rachiglio AM, Pasquale R, Franco R, Antinolfi G, et al. Optimizing response to gefitinib in the treatment of non-small-cell lung cancer. Pharmgenomics Pers Med. 2011;4(1):1–9.

19. Swaisland HC, Cantarini M V, Fuhr R, Holt A. Exploring the relationship between expression of cytochrome P450 enzymes and gefitinib pharmacokinetics. Clin Pharmacokinet. 2006;45(6):633–44.

20. Mckillop D, McCormick AD, Millar A, Miles GS, Phillips PJ, Hutchison M. Cytochrome P450-dependent metabolism of gefitinib. Xenobiotica. 2005 Jan 1;35(1):39–50.

21. Li J, Zhao M, He P, Hidalgo M, Baker SD. Differential metabolism of gefitinib and erlotinib by human cytochrome P450 enzymes. Clinical Cancer Research. 2007;13(12):3731–7.

22. Ogu CC, Maxa JL. Drug interactions due to cytochrome P450. Proc (Bayl Univ Med Cent). 2000;13(4):421–3.

23. Ferreira D, Miranda J, Martins-Lopes P, Adega F, Chaves R. Future perspectives in detecting egfr and alk gene alterations in liquid biopsies of patients with nsclc. Vol. 22, International Journal of Molecular Sciences. MDPI; 2021.

24. Zanger UM, Schwab M. Cytochrome P450 enzymes in drug metabolism: Regulation of gene expression, enzyme activities, and impact of genetic variation. Pharmacol Ther [Internet]. 2013;138(1):103–41. Available from: http://dx.doi.org/10.1016/j.pharmthera.2012.12.007

25. FDA US. Table of pharmacogenomic biomarkers in drug labeling. 2018.

26. Shimada T, Yamazaki H, Mimura M, Inui Y, Guengerich FP. Interindividual variations in human liver cytochrome P-450 enzymes involved in the oxidation of drugs, carcinogens and toxic chemicals: studies with liver microsomes of 30 Japanese and 30 Caucasians. J Pharmacol Exp Ther. 1994 Jul;270(1):414–23.

27. Ingelman-Sundberg M. Genetic polymorphisms of cytochrome P450 2D6 (CYP2D6): Clinical consequences, evolutionary aspects and functional diversity. Pharmacogenomics Journal. 2005;5(1):6–13.

28. Zhao M, Ma J, Li M, Zhang Y, Jiang B, Zhao X, et al. Cytochrome p450 enzymes and drug metabolism in humans. Vol. 22, International Journal of Molecular Sciences. MDPI; 2021.

29. Abdel-Rahman SZ, Anwar WA, Abdel-Aal WE, Ghoneim MA, Au WW. The CYP2D6 extensive metabolizer genotype is associated with increased risk for bladder cancer. Cancer Lett. 1997 Oct;119(1):115–22.

30. Mann A, Miksys SL, Gaedigk A, Kish SJ, Mash DC, Tyndale RF. The neuroprotective enzyme CYP2D6 increases in the brain with age and is lower in Parkinson's disease patients. Neurobiol Aging. 2012;33(9):2160–71.

31. Daly AK, Fairbrother KS, Andreassen OA, London SJ, Idle JR, Steen VM. Characterization and PCR-based detection of two different hybrid CYP2D7P/CYP2D6 alleles associated with the poor metabolizer phenotype. Pharmacogenetics. 1996 Aug;6(4):319–28.

32. Scantamburlo G, Tziolia K, Zopf M, Bernardinelli E, Soyal SM, Civello DA, et al. Allele Drop Out Conferred by a Frequent CYP2D6 Genetic Variation For Commonly Used CYP2D6*3 Genotyping Assays. Cell Physiol Biochem. 2017;43(6):2297–309.

33. 1000 Genomes Project Consortium, Auton A BL. . A global reference for human genetic variation. Nature. 2015;526(7571):68–74.

34. CYP2D6 allele nomenclature. http://www.cypalleles.ki.se/cyp2d6.htm.

35. Sugiyama E, Umemura S, Nomura S, Kirita K, Matsumoto S, Yoh K, et al. Impact of single nucleotide polymorphisms on severe hepatotoxicity induced by EGFR tyrosine kinase inhibitors in patients with non-small cell lung cancer harboring EGFR mutations. Lung Cancer. 2015 Nov;90(2):307–13.

36. Takimoto T, Kijima T, Otani Y, Nonen S, Namba Y, Mori M, et al. Polymorphisms of CYP2D6 gene and gefitinib-induced hepatotoxicity. Clin Lung Cancer. 2013 Sep;14(5):502–7.

37. Zhang H, Li Q, Zhu X, Wu M, Li C, Li X, et al. Association of variability and pharmacogenomics with bioequivalence of gefitinib in healthy male subjects. Front Pharmacol. 2018;9(AUG):1–11.

38. Chen Y, Zhou D, Tang W, Zhou W, Al-Huniti N, Masson E. Physiologically Based Pharmacokinetic Modeling to Evaluate the Systemic Exposure of Gefitinib in CYP2D6 Ultrarapid Metabolizers and Extensive Metabolizers. J Clin Pharmacol. 2018 Apr;58(4):485–93.

39. Fang P, Zheng X, He J, Ge H, Tang P, Cai J, et al. Functional characterization of wild-type and 24 CYP2D6 allelic variants on gefitinib metabolism in vitro. Drug Des Devel Ther. 2017;11:1283–90.

40. Suzumura T, Kimura T, Kudoh S, Umekawa K, Nagata M, Matsuura K, et al. Reduced CYP2D6 function is associated with gefitinib-induced rash in patients with non-small cell lung cancer. BMC Cancer [Internet]. 2012;12(1):1. Available from: BMC Cancer

41. Alali M, Ismail Al-khalil W, Rijjal S, Al-Salhi L, Saifo M, Youssef LA. Frequencies of CYP2D6 genetic polymorphisms in Arab populations. Hum Genomics [Internet]. 2022 Dec 5;16(1):6. Available from: https://humgenomics.biomedcentral.com/articles/10.1186/s40246-022-00378-z

42. Table of Pharmacogenetic Associations | FDA [Internet]. [cited 2022 Jul 30]. Available from: https://www.fda.gov/medical-devices/precision-medicine/table-pharmacogenetic-associations

43. Fuselli S, Dupanloup I, Frigato E, Cruciani F, Scozzari R, Moral P, et al. Molecular diversity at the CYP2D6 locus in the Mediterranean region. Eur J Hum Genet. 2004 Nov;12(11):916–24.

44. Ismail Al-Khalil W, Al-Salhi L, Rijjal S, Aljamali M, Youssef LA. The frequencies of CYP2D6 alleles and their impact on clinical outcomes of adjuvant tamoxifen therapy in Syrian breast cancer patients. BMC Cancer. 2022 Oct;22(1):1067.

45. Hirose T, Fujita K ichi, Kusumoto S, Oki Y, Murata Y, Sugiyama T, et al. Association of pharmacokinetics and pharmacogenomics with safety and efficacy of gefitinib in patients with EGFR mutation positive advanced non-small cell lung cancer. Lung Cancer. 2016 Mar;93:69–76.

46. Pharmacogenomics Glossary [Internet]. [cited 2024 Jan 2]. Available from: https://www.pharmgkb.org/page/glossary

47. PharmVar [Internet]. [cited 2022 Jul 29]. Available from: https://www.pharmvar.org/gene/CYP2D6

48. Howlader N, Noone AM, Krapcho M, Miller D, Brest A, Yu M, Ruhl J, Tatalovich Z, Mariotto A, Lewis DR, Chen HS, Feuer EJ CK (eds). SEER Cancer Statistics Review, 1975-2018, National Cancer Institute. Bethesda, MD, https://seer.cancer.gov/csr/1975_2018/, based on November 2020 SEER data submission, posted to the SEER web site.

49. Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer Statistics , 2018. 2018;68(1):7–30.

50. Secretan B, Straif K, Baan R, Grosse Y, El Ghissassi F, Bouvard V, et al. A review of human carcinogens--Part E: tobacco, areca nut, alcohol, coal smoke, and salted fish. Vol. 10, The Lancet. Oncology. England; 2009. p. 1033–4.

51. Alberg AJ, Brock M V, Ford JG, Samet JM, Spivack SD. Epidemiology of Lung Cancer 3rd ed : American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. Chest. 2013;143(5):e1S-e29S.

52. Subramanian J, Govindan R. Lung cancer in never smokers: a review. J Clin Oncol. 2007 Feb;25(5):561–70.

53. Rivera GA, Wakelee H. Lung Cancer in Never Smokers. Adv Exp Med Biol. 2016;893:43-57.

54. de Groot P, Munden RF. Lung cancer epidemiology, risk factors, and prevention. Radiol Clin North Am. 2012 Sep;50(5):863–76.

55. Straif K, Benbrahim-tallaa L, Baan R, Grosse Y, Secretan B, Ghissassi F El, et al. Special Report : Policy A review of human carcinogens — Part C : metals , arsenic , dusts , and fi bres. Lancet Oncology. 2009;10(5):453–4.

56. Arsenic, metals, fibres, and dusts. IARC Monogr Eval Carcinog Risks Hum. 2012;100(Pt C):11–465.

57. Huang Y jhih, Huang T wang, Lin F huang. Radiation Therapy for Invasive Breast Cancer Increases the Risk of Second Primary Lung Cancer : A Nationwide Population-Based Cohort Analysis. Journal of Thoracic Oncology. 2017;12(5):782–90.

58. Kadara H, Wistuba II. Field cancerization in non-small cell lung cancer: implications in disease pathogenesis. Proc Am Thorac Soc. 2012 May;9(2):38–42.

59. Hubbard R, Venn A, Lewis S, Britton J. Lung Cancer and Cryptogenic Fibrosing Alveolitis A Population-based Cohort Study. 2000;161:5–8.

60. Aldakheel FM, Abuderman AA, Alali BH, Mateen A, Alduraywish SA, jamil K, et al. Smoking and P53 polymorphism association with chromosomal aberration in lung cancer. J King Saud Univ Sci [Internet]. 2021;33(6):101533. Available from: https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1018364721001944

61. Takahashi T, Nau MM, Chiba I, Birrer MJ, Rosenberg RK, Vinocour M, et al. p53: a frequent target for genetic abnormalities in lung cancer. Science. 1989 Oct;246(4929):491–4.

62. Ruano-Raviña A, Provencio M, Calvo de Juan V, Carcereny E, Moran T, Rodriguez-Abreu D, et al. Lung cancer symptoms at diagnosis: results of a nationwide registry study. ESMO Open. 2020 Nov;5(6):e001021.

63. Gundepalli SG, Tadi P. Lung Pancoast Tumor. In Treasure Island (FL); 2022.

64. Quencer KB. Superior Vena Cava Syndrome: Etiologies, Manifestations, and Treatments. Semin Intervent Radiol. 2022 Jun;39(3):292–303.

65. Wang X, Wang Z, Pan J, Lu ZY, Xu D, Zhang HJ, et al. Patterns of Extrathoracic Metastases in Different Histological Types of Lung Cancer. Front Oncol. 2020;10:715.

66. Anwar A, Jafri F, Ashraf S, Jafri MAS, Fanucchi M. Paraneoplastic syndromes in lung cancer and their management. Ann Transl Med. 2019 Aug;7(15):359.

67. Panunzio A, Sartori P. Lung Cancer and Radiological Imaging. Curr Radiopharm. 2020;13(3):238–42.

68. Kim M, Suh CH, Lee SM, Kim HC, Aizer AA, Yanagihara TK, et al. Diagnostic Yield of Staging Brain MRI in Patients with Newly Diagnosed Non–Small Cell Lung Cancer. Radiology. 2020;297(2):419–27.

69. Hochhegger B, Alves GRT, Irion KL, Fritscher CC, Fritscher LG, Concatto NH, et al. PET/CT imaging in lung cancer: indications and findings. J Bras Pneumol. 2015;41(3):264–74.

70. Puglisi F. Bone scanning in lung cancer: pretest probability is of value. Vol. 329, BMJ (Clinical research ed.). England; 2004. p. 231.

71. Ceruti P, Lonni S, Baglivo F, Marchetti G. Endoscopic diagnosis and management of pleural effusion in malignant pleural mesothelioma. J Thorac Dis. 2018 Jan;10(Suppl 2):S269–75.

72. Anzidei M, Porfiri A, Andrani F, Di Martino M, Saba L, Catalano C, et al. Imaging-guided chest biopsies: techniques and clinical results. Insights Imaging. 2017;8(4):419–28.

73. Inamura K. Update on Immunohistochemistry for the Diagnosis of Lung Cancer. Cancers (Basel). 2018 Mar;10(3).

74. Travis WD, Brambilla E, Burke AP, Marx A, Nicholson AG. Introduction to the 2015 World Health Organization Classification of Tumors of the Lung, Pleura, Thymus, and Heart. Journal of Thoracic Oncology. 2015;10(9):1240–2.

75. Raso MG, Bota-Rabassedas N, Wistuba II. Pathology and classification of SCLC. Cancers (Basel). 2021;13(4):1–11.

76. Kalemkerian GP, Akerley W, Bogner P, Borghaei H, Chow LQ, Downey RJ, et al. Small cell lung cancer. J Natl Compr Canc Netw. 2013 Jan;11(1):78–98.

77. Gandhi L, Johnson BE. Paraneoplastic syndromes associated with small cell lung cancer. J Natl Compr Canc Netw. 2006 Jul;4(6):631–8.

78. Tantisattamo E, Ng RCK. Dual paraneoplastic syndromes: small cell lung carcinoma-related oncogenic osteomalacia, and syndrome of inappropriate antidiuretic hormone secretion: report of a case and review of the literature. Hawaii Med J. 2011;70(7):139–43.

79. Krimsky W, Muganlinskaya N, Sarkar S, Vulchi M, Patel P, Rao S, et al. The changing anatomic position of squamous cell carcinoma of the lung - a new conundrum. J Community Hosp Intern Med Perspect. 2016;6(6):4–7.

80. Chakraborty RK, Sharma S. Bronchoalveolar Cancer. In Treasure Island (FL); 2022.

81. Rodak O, Peris-Díaz MD, Olbromski M, Podhorska-Okołów M, Dzięgiel P. Current Landscape of Non-Small Cell Lung Cancer: Epidemiology, Histological Classification, Targeted Therapies, and Immunotherapy. Cancers (Basel). 2021;13(18).

82. Savu C, Melinte A, Lukadi J, Mirvald C, Savu C, Belu E, et al. Neuroendocrine syndrome in bronchial carcinoid tumors. Exp Ther Med. 2020;20(6):1–1.

83. Nicolini F, Bocchini M, Bronte G, Delmonte A, Guidoboni M, Crinò L, et al. Malignant Pleural Mesothelioma: State-of-the-Art on Current Therapies and Promises for the Future. Front Oncol. 2019;9:1519.

84. Lababede O, Meziane MA. The Eighth Edition of TNM Staging of Lung Cancer: Reference Chart and Diagrams. Oncologist. 2018 Jul;23(7):844–8.

85. Chansky K, Sculier JP, Crowley JJ, Giroux D, Van Meerbeeck J, Goldstraw P. The International Association for the Study of Lung Cancer Staging Project: prognostic factors and pathologic TNM stage in surgically managed non-small cell lung cancer. J Thorac Oncol. 2009 Jul;4(7):792–801.

86. Garinet S, Wang P, Mansuet-Lupo A, Fournel L, Wislez M, Blons H. Updated Prognostic Factors in Localized NSCLC. Vol. 14, Cancers. MDPI; 2022.

87. Azam F, Latif MF, Farooq A, Tirmazy SH, AlShahrani S, Bashir S, et al. Performance Status Assessment by Using ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group) Score for Cancer Patients by Oncology Healthcare Professionals. Vol. 12, Case reports in oncology. Switzerland; 2019. p. 728–36.

88. Yu XQ, Yap ML, Cheng ES, Ngo PJ, Vaneckova P, Karikios D, et al. Evaluating Prognostic Factors for Sex Differences in Lung Cancer Survival: Findings From a Large Australian Cohort. Journal of Thoracic Oncology [Internet]. 2022;17(5):688–99. Available from: https://doi.org/10.1016/j.jtho.2022.01.016

89. Garg A, Iyer H, Jindal V, Vashistha V, Ali A, Jain D, et al. Prognostic factors for treatment response and survival outcomes after first - line management of Stage 4 non - small cell lung cancer : A real - world Indian perspective. 2022;

90. Wu YL, Tsuboi M, He J, John T, Grohe C, Majem M, et al. Osimertinib in Resected EGFR-Mutated Non–Small-Cell Lung Cancer. New England Journal of Medicine. 2020;383(18):1711–23.

91. He C, Wei C, Wen J, Chen S, Chen L, Wu Y, et al. Comprehensive analysis of NGS and ARMS - PCR for detecting EGFR mutations based on 4467 cases of NSCLC patients. J Cancer Res Clin Oncol. 2022;148(2):321–30.

92. Zheng HY, Wang HB, Shen FJ, Tong YQ, Yao Q, Qiao B, Sun S, Li Y. EGFR Gene Mutation and Methodological Evaluation in 399 Patients. Curr Med Sci. 2020 Feb;40(1):78-84.

93. Li T, Kung HJ, Mack PC, Gandara DR. Genotyping and genomic profiling of non-small-cell lung cancer: Implications for current and future therapies. Journal of Clinical Oncology. 2013;31(8):1039–49.

94. Sholl LM, Xiao Y, Joshi V, Yeap BY, Cioffredi L anne, Jackman DM, et al. EGFR Mutation Is a Better Predictor of Response to Tyrosine Kinase Inhibitors in Non – Small Cell Lung Carcinoma Than FISH , CISH , and immunohistochemistry. American journal of clinical pathology, 133(6), 922–934.

95. Sequist L V., Yang JCH, Yamamoto N, O'Byrne K, Hirsh V, Mok T, et al. Phase III study of afatinib or cisplatin plus pemetrexed in patients with metastatic lung adenocarcinoma with EGFR mutations. Journal of Clinical Oncology. 2013;31(27):3327–34.

96. Rosell R, Carcereny E, Gervais R, Vergnenegre A, Massuti B, Felip E, et al. Erlotinib versus standard chemotherapy as first-line treatment for European patients with advanced EGFR mutation-positive non-small-cell lung cancer (EURTAC): A multicentre, open-label, randomised phase 3 trial. Lancet Oncol. 2012;13(3):239–46.

97. Mitsudomi T, Morita S, Yatabe Y, Negoro S, Okamoto I, Tsurutani J, et al. Gefitinib versus cisplatin plus docetaxel in patients with non-small-cell lung cancer harbouring mutations of the epidermal growth factor receptor (WJTOG3405): an open label, randomised phase 3 trial. Lancet Oncol. 2010;11(2):121–8.

98. Maemondo M, Inoue A, Kobayashi K, Sugawara S, Oizumi S, Isobe H, et al. Gefitinib or Chemotherapy for Non–Small-Cell Lung Cancer with Mutated EGFR. New England Journal of Medicine. 2010;362(25):2380–8.

99. Zhou C, Wu YL, Chen G, Feng J, Liu XQ, Wang C, et al. Erlotinib versus chemotherapy as first-line treatment for patients with advanced EGFR mutation-positive non-small-cell lung cancer (OPTIMAL, CTONG-0802): a multicentre, open-label, randomised, phase 3 study. Lancet Oncol [Internet]. 2011;12(8):735–42. Available from: http://dx.doi.org/10.1016/S1470-2045(11)70184-X

100. Yang Z, Hackshaw A, Feng Q, Fu X, Zhang Y, Mao C, et al. Comparison of gefitinib, erlotinib and afatinib in non-small cell lung cancer: A meta-analysis. Int J Cancer. 2017;140(12):2805–19.

101. O'Kane GM, Bradbury PA, Feld R, Leighl NB, Liu G, Pisters KM, et al. Uncommon EGFR mutations in advanced non-small cell lung cancer. Lung Cancer. 2017 Jul;109:137–44.

102. Yu HA, Arcila ME, Rekhtman N, Sima CS, Zakowski MF, Pao W, et al. Analysis of tumor specimens at the time of acquired resistance to EGFR-TKI therapy in 155 patients with EGFR-mutant lung cancers. Clinical Cancer Research. 2013;19(8):2240–7.

103. Riely GJ, Yu HA. EGFR: The paradigm of an oncogene-driven lung cancer. Clinical Cancer Research. 2015;21(10):2221–6.

104. Gainor JF, Shaw AT. Emerging paradigms in the development of resistance to tyrosine kinase inhibitors in lung cancer. Journal of Clinical Oncology. 2013;31(31):3987–96.

105. Ramalingam SS, Yang JCH, Lee CK, Kurata T, Kim DW, John T, et al. Osimertinib as first-line treatment of EGFR mutation-positive advanced non-small-cell lung cancer. Journal of Clinical Oncology. 2018;36(9):841–9.

106. Stewart LA, Pignon JP. Chemotherapy in non-small cell lung cancer: A meta-analysis using updated data on individual patients from 52 randomised clinical trials. Br Med J. 1995;311(7010):899–909.

107. Thatcher N, Chang A, Parikh P, Pereira JR, Ciuleanu T, Von Pawel J, et al. Gefitinib plus best supportive care in previously treated patients with refractory advanced non-small-cell lung cancer: Results from a randomised, placebo-controlled, multicentre study (Iressa Survival Evaluation in Lung Cancer). Lancet. 2005;366(9496):1527–37.

108. Mok TS, Wu YL, Thongprasert S, Yang CH, Chu DT, Saijo N, et al. Gefitinib or Carboplatin–Paclitaxel in Pulmonary Adenocarcinoma. New England Journal of Medicine [Internet]. 2009;361(10):947–57. Available from: https://doi.org/10.1056/NEJMoa0810699

109. Zhou C, Wu YL, Chen G, Feng J, Liu XQ, Wang C, et al. Final overall survival results from a randomised, phase III study of erlotinib versus chemotherapy as first-line treatment of EGFR mutation-positive advanced non-small-cell lung cancer (OPTIMAL, CTONG-0802). Annals of Oncology. 2015;26(9):1877–83.

110. Wu Y, Zhou C, Wu G, Liu X, Zhong Z, Lu S, et al. First-line erlotinib versus gemcitabine / cisplatin in patients with advanced EGFR mutation-positive non-small-cell lung cancer : analyses from the phase III ,. Annals of Oncology. 2015;54–9.

111. Yang JJ, Zhou Q, Yan HH, Zhang XC, Chen HJ, Tu HY, et al. A phase III randomised controlled trial of erlotinib vs gefitinib in advanced non-small cell lung cancer with EGFR mutations. 2017;(January):568–74.

112. Ettinger DS, Wood DE, Aisner DL, Akerley W, Bauman JR, Bharat A, et al. Non-Small Cell Lung Cancer, Version 3.2022, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. JNCCN Journal of the National Comprehensive Cancer Network. 2022 May 1;20(5):497–530.

113. Wu Y long, Zhou C, Hu C ping, Feng J, Lu S, Huang Y, et al. Afatinib versus cisplatin plus gemcitabine for fi rst-line treatment of Asian patients with advanced non-small-cell lung cancer harbouring EGFR mutations (LUX-Lung 6): an open-label , randomised phase 3 trial. Lancet Oncology. 15(2):213–22.

114. Park K, Tan EH, O'Byrne K, Zhang L, Boyer M, Mok T, et al. Afatinib versus gefitinib as first-line treatment of patients with EGFR mutation-positive non-small-cell lung cancer (LUX-Lung 7): A phase 2B, open-label, randomised controlled trial. Lancet Oncol. 2016;17(5):577–89.

115. Jänne PA, Ou SHI, Kim DW, Oxnard GR, Martins R, Kris MG, et al. Dacomitinib as first-line treatment in patients with clinically or molecularly selected advanced non-small-cell lung cancer: A multicentre, open-label, phase 2 trial. Lancet Oncol. 2014;15(13):1433–41.

116. Mok TS, Cheng Y, Zhou X, Lee KH, Nakagawa K, Niho S, et al. Improvement in overall survival in a randomized study that compared dacomitinib with gefitinib in patients with advanced non–small-cell lung cancer and EGFR-activating mutations. Journal of Clinical Oncology. 2018;36(22):2244–50.

117. Yang Y, Botton MR, Scott ER, Scott SA. Sequencing the CYP2D6 gene: From variant allele discovery to clinical pharmacogenetic testing. Pharmacogenomics. 2017;18(7):673–85.

118. Mok TS, Wu YL, Ahn MJ, Garassino MC, Kim HR, Ramalingam SS, et al. Osimertinib or Platinum–Pemetrexed in EGFR T790M–Positive Lung Cancer . New England Journal of Medicine. 2017;376(7):629–40.

119. Ramalingam SS, Vansteenkiste J, Planchard D, Cho BC, Gray JE, Ohe Y, et al. Overall Survival with Osimertinib in Untreated, EGFR -Mutated Advanced NSCLC . New England Journal of Medicine. 2020;382(1):41–50.

120. Shi YK, Wang L, Han BH, Li W, Yu P, Liu YP, et al. First-line icotinib versus cisplatin/pemetrexed plus pemetrexed maintenance therapy for patients with advanced EGFR mutation-positive lung adenocarcinoma (CONVINCE): A phase 3, open-label, randomized study. Annals of Oncology. 2017;28(10):2443–50.

121. Shi Y, Zhang L, Liu X, Zhou C, Zhang S, Wang D, et al. Icotinib versus gefitinib in previously treated advanced non-small-cell lung cancer (ICOGEN): A randomised, double-blind phase 3 non-inferiority trial. Lancet Oncol. 2013;14(10):953–61.

122. Aguiar PN, Haaland B, Park W, Tan PS, Giglio A del, Lopes G de L. Cost-effectiveness of osimertinib in the first-line treatment of patients with EGFR-mutated advanced non-small cell lung cancer. JAMA Oncol. 2018;4(8):1080–4.

123. Khoo T, Gao L. Cost-effectiveness of osimertinib versus standard EGFR-TKI as first-line treatment for locally advanced or metastatic EGFR mutation-positive non-small cell lung cancer in Australia. Expert Rev Pharmacoecon Outcomes Res. 2021 Jun;21(3):415–23.

124. Wu B, Gu X, Zhang Q, Xie F. Cost-Effectiveness of Osimertinib in Treating Newly Diagnosed, Advanced EGFR-Mutation-Positive Non-Small Cell Lung Cancer. Oncologist. 2019 Mar;24(3):349–57.

125. Aguilar-Serra J, Gimeno-Ballester V, Pastor-Clerigues A, Milara J, Marti-Bonmati E, Trigo-Vicente C, et al. Osimertinib in first-line treatment of advanced EGFR-mutated non-small-cell lung cancer: A cost-effectiveness analysis. J Comp Eff Res. 2019;8(11):853–63.

126. Arrieta O, Catalán R, Guzmán-Vazquez S, Barrón F, Lara-Mejía L, Soto-Molina H, et al. Cost-effectiveness analysis of first and second-generation EGFR tyrosine kinase inhibitors as first line of treatment for patients with NSCLC harboring EGFR mutations. BMC Cancer. 2020;20(1):1–8.

127. Hochmair MJ, Morabito A, Hao D, Yang C ta, Ross A. Sequential treatment with afatinib and osimertinib in patients with EGFR mutation-positive non-small-cell lung cancer : an observational study. Future Oncol. 2018 Nov;14(27):2861-2874.

128. Chevallier M, Borgeaud M, Addeo A, Friedlaender A. Oncogenic driver mutations in non-small cell lung cancer: Past, present and future. World J Clin Oncol. 2021 Apr;12(4):217–37.

129. Dong A, Zhao Y, Li Z, Hu H. PD-L1 versus tumor mutation burden: Which is the better immunotherapy biomarker in advanced non-small cell lung cancer? J Gene Med. 2021 Feb;23(2):e3294.

130. Barker AJ, Gibson KH, Grundy W, Godfrey AA, Barlow JJ, Healy MP, et al. Studies leading to the identification of ZD1839 (iressa™): an orally active, selective epidermal growth factor receptor tyrosine kinase inhibitor targeted to the treatment of cancer. Bioorg Med Chem Lett

[Internet]. 2001;11(14):1911–4. Available from: https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0960894X01003444

131. Sirotnak FM, Zakowski MF, Miller VA, Scher HI, Kris MG. Efficacy of cytotoxic agents against human tumor xenografts is markedly enhanced by coadministration of ZD1839 (Iressa), an inhibitor of EGFR tyrosine kinase. Clin Cancer Res. 2000 Dec;6(12):4885–92.

132. Gefitinib: Uses, Interactions, Mechanism of Action | DrugBank Online [Internet]. [cited 2022 Sep 23]. Available from: https://go.drugbank.com/drugs/DB00317

133. Okamoto K, Okamoto I, Okamoto W, Tanaka K, Takezawa K, Kuwata K, et al. Role of survivin in EGFR inhibitor-induced apoptosis in non-small cell lung cancers positive for EGFR mutations. Cancer Res. 2010 Dec;70(24):10402–10.

134. McKillop D, Partridge EA, Hutchison M, Rhead SA, Parry AC, Bardsley J, et al. Pharmacokinetics of gefitinib, an epidermal growth factor receptor tyrosine kinase inhibitor, in rat and dog. Xenobiotica. 2004 Oct;34(10):901–15.

135. Swaisland HC, Smith RP, Laight A, Kerr DJ, Ranson M, Wilder-Smith CH, et al. Single-dose clinical pharmacokinetic studies of gefitinib. Clin Pharmacokinet. 2005;44(11):1165–77.

136. Scheffler M, Di Gion P, Doroshyenko O, Wolf J, Fuhr U. Clinical pharmacokinetics of tyrosine kinase inhibitors: focus on 4-anilinoquinazolines. Clin Pharmacokinet. 2011 Jun;50(6):371–403.

137. Wang C, Zhang J, Zhou S, Yu L, Han F, Ling R, et al. Tentative identification of gefitinib metabolites in non-small-cell lung cancer patient plasma using ultra-performance liquid chromatography coupled with triple quadrupole time-of-flight mass spectrometry. PLoS One. 2020 Jul 1;15(7 July).

138. Heersche N, Veerman GDM, de With M, Bins S, Assaraf YG, Dingemans AMC, et al. Clinical implications of germline variations for treatment outcome and drug resistance for small molecule kinase inhibitors in patients with non-small cell lung cancer. Drug Resistance Updates. 2022 May 1;62:100832.

139. Yoneda KY, Shelton DK, Beckett LA, Gandara DR. Independent Review of Interstitial Lung Disease Associated with Death in TRIBUTE (Paclitaxel and Carboplatin with or without Concurrent Erlotinib) in Advanced Non-small Cell Lung Cancer. Journal of Thoracic Oncology. 2007;2(6):537–43.

140. Cohen MH, Williams GA, Sridhara R, Chen G, Pazdur R. FDA drug approval summary: gefitinib (ZD1839) (Iressa) tablets. Oncologist. 2003;8(4):303–6.

141. Agrawal CR, Goyal P, Doval DC, Dutta K, Domadia K, Kothiwal S. Eyelashes Trichomegaly: An Unusual Side Effect of Gefitinib Therapy. Vol. 10, International journal of trichology. 2018. p. 44–6.

142. Li Y, Fu R, Jiang T, Duan D, Wu Y, Li C, et al. Mechanism of Lethal Skin Toxicities Induced by Epidermal Growth Factor Receptor Inhibitors and Related Treatment Strategies. Front Oncol. 2022;12(February):1–17.

143. Fu C, Gombos DS, Lee J, George GC, Hess K, Hong DS. Ocular toxicities associated with targeted anticancer agents : an analysis of clinical data with management suggestions. Oncotarget. 2017;8(35):58709–27.

144. Mok TS, Wu Y-L, Thongprasert S, Yang C-H, Chu D-T, Saijo N, et al. Gefitinib or carboplatin-paclitaxel in pulmonary adenocarcinoma. N Engl J Med. 2009 Sep;361(10):947–57.

145. No Title [Internet]. [cited 2022 Aug 29]. Available from: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/iressa-epar-product-information_en.pdf

146. Swaisland HC, Ranson M, Smith RP, Leadbetter J, Laight A, McKillop D, et al. Pharmacokinetic drug interactions of gefitinib with rifampicin, itraconazole and metoprolol. Clin Pharmacokinet. 2005;44(10):1067–81.

147. van Zandwijk N. Tolerability of gefitinib in patients receiving treatment in everyday clinical practice. Br J Cancer. 2003 Dec;89 Suppl 2(Suppl 2):S9-14.

148. Drug Development and Drug Interactions | Table of Substrates, Inhibitors and Inducers | FDA [Internet]. [cited 2023 Feb 11]. Available from: https://www.fda.gov/drugs/drug-interactions-labeling/drug-development-and-drug-interactions-table-substrates-inhibitors-and-inducers

149. Eichelbaum M, Spannbrucker N, Steincke B, Dengler HJ. Defective N-oxidation of sparteine in man: a new pharmacogenetic defect. Eur J Clin Pharmacol. 1979 Sep;16(3):183-7.

150. ABRAMS WB, POCELINKO R, KLAUSNER M, HANAUER L, WHITMAN EN. CLINICAL PHARMACOLOGICAL STUDIES WITH DEBRISOQUIN SULFATE, A NEW ANTIHYPERTENSIVE AGENT. The Journal of new Drugs. 1964 Sep-Oct;4(5):268-283.

151. Mahgoub A, Idle JR, Dring LG, Lancaster R, Smith RL. Polymorphic hydroxylation of Debrisoquine in man. Lancet. 1977 Sep;2(8038):584–6.

152. Garg KN, Sharma S, Bala S. Experimental studies of sparteine sulphate on strips of human uterus. Jpn J Pharmacol. 1973 Apr;23(2):195-200.

153. Gaedigk A, Ingelman-Sundberg M, Miller NA, Leeder JS, Whirl-Carrillo M, Klein TE. The Pharmacogene Variation (PharmVar) Consortium: Incorporation of the Human Cytochrome P450 (CYP) Allele Nomenclature Database. Clin Pharmacol Ther. 2018;103(3):399–401.

154. Caudle KE, Sangkuhl K, Whirl-Carrillo M, Swen JJ, Haidar CE, Klein TE, et al. Standardizing CYP2D6 Genotype to Phenotype Translation: Consensus Recommendations from the Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium and Dutch Pharmacogenetics Working Group. Clin Transl Sci. 2020;13(1):116–24.

155. Franczyk B, Rysz J, Gluba-Brzózka A. Pharmacogenetics of Drugs Used in the Treatment of Cancers. Genes (Basel). 2022;13(2).

156. Del Tredici AL, Malhotra A, Dedek M, Espin F, Roach D, Zhu G dan, et al. Frequency of CYP2D6 alleles including structural variants in the United States. Front Pharmacol. 2018;9(APR).

157. Daali Y. Personalized Medicine: Pharmacokinetics. Vol. 12, Journal of personalized medicine. Switzerland; 2022.

158. Gene-specific Information Tables for CYP2D6 [Internet]. [cited 2022 Jul 30]. Available from: https://www.pharmgkb.org/page/cyp2d6RefMaterials

159. Gaedigk A, Sangkuhl K, Whirl-Carrillo M, Twist GP, Klein TE, Miller NA. The Evolution of PharmVar. Clin Pharmacol Ther. 2019;105(1):29–32.

160. Griese EU, Zanger UM, Brudermanns U, Gaedigk A, Mikus G, Mörike K, et al. Assessment of the predictive power of genotypes for the in-vivo catalytic function of CYP2D6 in a German population. Pharmacogenet Genomics [Internet]. 1998;8(1). Available from: https://journals.lww.com/jpharmacogenetics/fulltext/1998/02000/assessment_of_the_predictive_power_of_genotypes.3.aspx

161. Pratt VM, Cavallari LH, Del Tredici AL, Gaedigk A, Hachad H, Ji Y, et al. Recommendations for Clinical CYP2D6 Genotyping Allele Selection: A Joint Consensus Recommendation of the Association for Molecular Pathology, College of American Pathologists, Dutch Pharmacogenetics Working Group of the Royal Dutch Pharmacists Associatio. J Mol Diagn. 2021 Sep;23(9):1047–64.

162. Sistonen J, Fuselli S, Palo JU, Chauhan N, Padh H, Sajantila A. Pharmacogenetic variation at CYP2C9, CYP2C19, and CYP2D6 at global and microgeographic scales. Pharmacogenet Genomics. 2009 Feb;19(2):170-9.

163. Qumsieh RY, Ali BR, Abdulrazzaq YM, Osman O, Akawi NA, Bastaki SMA. Identification of new alleles and the determination of alleles and genotypes frequencies at the CYP2D6 gene in emiratis. PLoS One. 2011;6(12):2–7.

164. Aynacioglu AS, Sachse C, Bozkurt A, Kortunay S, Nacak M, Schroder T, et al. Low frequency of defective alleles of cytochrome P450 enzymes 2C19 and 2D6 in the Turkish population. Clin Pharmacol Ther. 1999 Aug;66(2):185–92.

165. Sistonen J, Sajantila A, Lao O, Corander J, Barbujani G, Fuselli S. CYP2D6 worldwide genetic variation shows high frequency of altered activity variants and no continental structure. Pharmacogenet Genomics. 2007;17(2):93–101.

166. Qian JC, Xu XM, Hu GX, Dai DP, Xu RA, Hu LM, et al. Genetic variations of human CYP2D6 in the Chinese Han population. Pharmacogenomics. 2013;14(14):1731–43.

167. Sakuyama K, Sasaki T, Ujiie S, Obata K, Mizugaki M, Ishikawa M, et al. Functional characterization of 17 CYP2D6 allelic variants (CYP2D6.2, 10, 14A-B, 18, 27, 36, 39, 47-51, 53-55, and 57). Drug Metabolism and Disposition. 2008;36(12):2460–7.

168. Home - SNP - NCBI [Internet]. [cited 2022 Oct 18]. Available from: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/snp/

169. Mas S, Gassó P, Torra M, Bioque M, Lobo A, González-Pinto A, et al. Intuitive pharmacogenetic dosing of risperidone according to CYP2D6 phenotype extrapolated from genotype in a cohort of first episode psychosis patients. European Neuropsychopharmacology. 2017;27(7):647–56.

170. Gaedigk A, Gotschall RR, Forbes NS, Simon SD, Kearns GL, Leeder JS. Optimization of cytochrome P4502D6 (CYP2D6) phenotype assignment using a genotyping algorithm based on allele frequency data. Pharmacogenetics. 1999 Dec;9(6):669–82.

171. Zihlif M, Imraish A, Irshaid YM. Frequency of certain single-nucleotide polymorphisms and duplication of CYP2D6 in the Jordanian population. Genet Test Mol Biomarkers. 2012 Oct;16(10):1201–5.

172. Tfayli A, Zgheib N, Holail J, Habbal MZ, Halawi R, El-Saghir N, et al. The Influence of CYP2D6 Genetic Polymorphisms on Variability of Tamoxifen Metabolism in the Lebanese

Breast Cancer Population. In: Thirty-Fourth Annual CTRC-AACR San Antonio Breast Cancer Symposium. San Antonio, Texas: American University of Beirut; 2011.

173. Naranjo MEG, Rodrigues-Soares F, Peñas-Lledó EM, Tarazona-Santos E, Fariñas H, Rodeiro I, et al. Interethnic variability in CYP2D6, CYP2C9, and CYP2C19 genes and predicted drug metabolism phenotypes among 6060 ibero-and native Americans: RIBEF-CEIBA consortium report on population pharmacogenomics. OMICS. 2018;22(9):575–88.

174. Aklillu E, Persson I, Bertilsson L, Johansson I, Rodrigues F, Ingelman-Sundberg M. Frequent distribution of ultrarapid metabolizers of debrisoquine in an ethiopian population carrying duplicated and multiduplicated functional CYP2D6 alleles. Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics. 1996;278(1):441–6.

175. Leitão LPC, Souza TP, Rodrigues JCG, Fernandes MR, Santos S, Santos NPC. The metabolization profile of the CYP2D6 gene in Amerindian populations: A review. Genes (Basel). 2020;11(3):1–14.

176. Bagheri A, Kamalidehghan B, Haghshenas M, Azadfar P, Akbari L, Sangtarash MH, et al. Prevalence of the CYP2D6*10 (C100T), *4 (G1846A), and *14 (G1758A) alleles among Iranians of different ethnicities. Drug Des Devel Ther [Internet]. 2015 May 13;9:2627–34. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25999696

177. Griese EU, Asante-Poku S, Ofori-Adjei D, Mikus G, Eichelbaum M. Analysis of the CYP2D6 gene mutations and their consequences for enzyme function in a West African population. Pharmacogenetics. 1999;9(6):715–23.

178. Al-Dosari MS, Al-Jenoobi FI, Alkharfy KM, Alghamdi AM, Bagulb KM, Parvez MK, et al. High prevalence of CYP2D6*41 (G2988A) allele in Saudi Arabians. Environ Toxicol Pharmacol. 2013 Nov;36(3):1063–7.

179. Arici M, Özhan G. CYP2C9, CYPC19 and CYP2D6 gene profiles and gene susceptibility to drug response and toxicity in Turkish population. Saudi Pharmaceutical Journal. 2017;25(3):376–80.

180. Johansson I, Lundqvist E, Bertilsson L, Dahl ML, Sjöqvist F, Ingelman-Sundberg M. Inherited amplification of an active gene in the cytochrome P450 CYP2D locus as a cause of ultrarapid metabolism of debrisoquine. Proc Natl Acad Sci U S A. 1993 Dec 15;90(24):11825-9.

181. Schaeffeler E, Schwab M, Eichelbaum M, Zanger UM. CYP2D6 genotyping strategy based on gene copy number determination by TaqMan real-time PCR. Hum Mutat. 2003 Dec;22(6):476-85.

182. Gaedigk A, Twist GP, Leeder JS. CYP2D6, SULT1A1 and UGT2B17 copy number variation: quantitative detection by multiplex PCR. Pharmacogenomics. 2012 Jan;13(1):91-111.

183. Agúndez JA, Ledesma MC, Ladero JM, Benítez J. Prevalence of CYP2D6 gene duplication and its repercussion on the oxidative phenotype in a white population. Clin Pharmacol Ther. 1995 Mar;57(3):265–9.

184. Ingelman-Sundberg M, Rodriguez-Antona C. Pharmacogenetics of drug-metabolizing enzymes: Implications for a safer and more effective drug therapy. Philosophical Transactions of the Royal Society B: Biological Sciences. 2005;360(1460):1563–70.

185. McLellan RA, Oscarson M, Seidegård J, Evans DA, Ingelman-Sundberg M. Frequent occurrence of CYP2D6 gene duplication in Saudi Arabians. Pharmacogenetics. 1997 Jun;7(3):187-91.

186. Aklillu E, Herrlin K, Gustafsson LL, Bertilsson L, Ingelman-Sundberg M. Evidence for environmental influence on CYP2D6-catalysed debrisoquine hydroxylation as demonstrated by phenotyping and genotyping of Ethiopians living in Ethiopia or in Sweden. Pharmacogenetics. 2002 Jul;12(5):375-83.

187. Dahl ML, Johansson I, Bertilsson L, Ingelman-Sundberg M, Sjöqvist F. Ultrarapid hydroxylation of debrisoquine in a Swedish population. Analysis of the molecular genetic basis. J Pharmacol Exp Ther. 1995 Jul;274(1):516–20.

188. Bathum L, Johansson I, Ingelman-Sundberg M, Hørder M, Brøsen K. Ultrarapid metabolism of sparteine: frequency of alleles with duplicated CYP2D6 genes in a Danish population as determined by restriction fragment length polymorphism and long polymerase chain reaction. Pharmacogenetics. 1998 Apr;8(2):119–23.

189. Gaedigk A, Twist GP, Leeder JS. CYP2D6, SULT1A1 and UGT2B17 copy number variation: quantitative detection by multiplex PCR. Pharmacogenomics. 2012 Jan;13(1):91–111.

190. Carvalho Henriques B, Buchner A, Hu X, Wang Y, Yavorskyy V, Wallace K, et al. Methodology for clinical genotyping of CYP2D6 and CYP2C19. Transl Psychiatry. 2021;11(1):596.

191. Chen X, Shen F, Gonzaludo N, Malhotra A, Rogert C, Taft RJ, et al. Cyrius: accurate CYP2D6 genotyping using whole-genome sequencing data. Pharmacogenomics J. 2021;21(2):251–61.

192. Rebsamen MC, Desmeules J, Daali Y, Chiappe A, Diemand A, Rey C, Chabert J, Dayer P, Hochstrasser D, Rossier MF. The AmpliChip CYP450 test: cytochrome P450 2D6 genotype assessment and phenotype prediction. Pharmacogenomics J. 2009 Feb;9(1):34-41.

193. Turner AJ, Aggarwal P, Boone EC, Haidar CE, Relling M V, Derezinski AD, et al. Identification of CYP2D6 Haplotypes that Interfere with Commonly Used Assays for Copy Number Variation Characterization. The Journal of Molecular Diagnostics. 2021;23(5):577–88.

194. Home - dbVar - NCBI [Internet]. [cited 2023 Feb 10]. Available from: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/dbvar/

195. Bertilsson L, Dahl ML, Sjöqvist F, Aberg-Wistedt A, Humble M, Johansson I, et al. Molecular basis for rational megaprescribing in ultrarapid hydroxylators of debrisoquine. Vol. 341, Lancet (London, England). England; 1993. p. 63.

196. Ingelman-Sundberg M. Duplication, multiduplication, and amplification of genes encoding drug-metabolizing enzymes: evolutionary, toxicological, and clinical pharmacological aspects. Drug Metab Rev. 1999 May;31(2):449–59.

197. Gaedigk A, Simon SD, Pearce RE, Bradford LD, Kennedy MJ, Leeder JS. The CYP2D6 activity score: Translating genotype information into a qualitative measure of phenotype. Clin Pharmacol Ther. 2008 Feb;83(2):234–42.

198. Agúndez JA, Del Barrio J, Padró T, Stephens C, Farré M, Andrade RJ, Badimon L, García-Martín E, Vilahur G, Lucena MI. Trends in qualifying biomarkers in drug safety. Consensus of

the 2011 meeting of the spanish society of clinical pharmacology. Front Pharmacol. 2012 Jan 19;3:2.

199. Genes-Drugs – CPIC [Internet]. [cited 2022 Oct 16]. Available from: https://cpicpgx.org/genes-drugs/

200. Relling M V, Gardner EE, Sandborn WJ, Schmiegelow K, Pui C h, Yee SW, et al. Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium Guidelines for Thiopurine Methyltransferase Genotype and Thiopurine Dosing. Clin Pharmacol Ther. 2009;89(3):387–91.

201. Relling M V, Klein TE. CPIC : Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium of the Pharmacogenomics Research Network. Clin Pharmacol Ther. 2009;89(3):464–7.

202. Swen JJ, Nijenhuis M, Boer A De, Grandia L, Zee AHM van Der, Mulder H, et al. Pharmacogenetics : From Bench to Byte — An Update of Guidelines. Clin Pharmacol Ther. 2009;89(5):662–73.

203. Crews KR, Monte AA, Huddart R, Caudle KE, Kharasch ED, Gaedigk A, et al. Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium Guideline for CYP2D6, OPRM1, and COMT Genotypes and Select Opioid Therapy. Clin Pharmacol Ther. 2021;110(4):888–96.

204. Hicks JK, Swen JJ, Thorn CF, Sangkuhl K, Kharasch ED, Ellingrod VL, et al. Clinical pharmacogenetics implementation consortium guideline for CYP2D6 and CYP2C19 genotypes and dosing of tricyclic antidepressants. Clin Pharmacol Ther. 2013 May;93(5):402–8.

205. Ledesma MC, Agúndez JAG. Identification of Subtypes of CYP2D Gene Rearrangements among Carriers of CYP2D6 Gene Deletion and Duplication. Clin Chem. 2005;51(6):939–43.

206. Agúndez JAG, Golka K, Martínez C, Selinski S, Blaszkewicz M, García-Martín E. Unraveling ambiguous NAT2 genotyping data. Clin Chem. 2008 Aug;54(8):1390–4.

207. Zhou SF. Polymorphism of human cytochrome P450 2D6 and its clinical significance: Part II. Clin Pharmacokinet. 2009;48(12):761–804.

208. Agúndez JAG, García-Martín E, Martínez C. Genetically based impairment in CYP2C8- and CYP2C9-dependent NSAID metabolism as a risk factor for gastrointestinal bleeding: is a combination of pharmacogenomics and metabolomics required to improve personalized medicine? Expert Opin Drug Metab Toxicol. 2009 Jun;5(6):607–20.

209. Takahashi N, Subehan, Kadota S, Tezuka Y. Mechanism-based CYP2D6 inactivation by acridone alkaloids of Indonesian medicinal plant Lunasia amara. Fitoterapia. 2012 Jun;83(4):774–9.

210. Djuv A, Nilsen OG. Aloe vera juice: IC_{50} and dual mechanistic inhibition of CYP3A4 and CYP2D6. Phytother Res. 2012 Mar;26(3):445–51.

211. Heydari A, Yeo KR, Lennard MS, Ellis SW, Tucker GT, Rostami-Hodjegan A. Mechanism-based inactivation of CYP2D6 by methylenedioxymethamphetamine. Drug Metab Dispos. 2004 Nov;32(11):1213–7.

212. Van LM, Hargreaves JA, Lennard MS, Tucker GT, Rostami-Hodjegan A. Inactivation of CYP2D6 by methylenedioxymethamphetamine in different recombinant expression systems. European Journal of Pharmaceutical Sciences. 2007;32(1):8–16.

213. Bertelsen KM, Venkatakrishnan K, Von Moltke LL, Obach RS, Greenblatt DJ. Apparent mechanism-based inhibition of human CYP2D6 in vitro by paroxetine: Comparison with fluoxetine and quinidine. Drug Metabolism and Disposition. 2003;31(3):289–93.

214. Desta Z, Wu GM, Morocho AM, Flockhart DA. The gastroprokinetic and antiemetic drug metoclopramide is a substrate and inhibitor of cytochrome P450 2D6. Drug Metab Dispos. 2002 Mar;30(3):336–43.

215. Swadi AA, Mohammad BI, Hadi NR, Al-aubaidy HA. Correlation of CYP2D6 allelic polymorphism to outcome of acute coronary syndrome in mid-Euphrates Iraqi patients on metoprolol therapy. Gene. 2019;703(April):112–9.

216. Elouilamine E, El Akil S, Aznag FZ, Izaabel EH. CYP2D6 gene polymorphisms and breast cancer risk in Moroccan population: a case-control study. Gene Rep. 2020;20:100768.

217. Mutawi TM, Zedan MM, Yahya RS, Zakria MM, El-Sawi MR, Gaedigk A. Genetic variability of CYP2D6, CYP3A4 and CYP3A5 among the Egyptian population. Pharmacogenomics. 2021 Apr;22(6):323–34.

218. Yoshioka H, Shimokawa M, Seto T, Morita S, Yatabe Y, Okamoto I, et al. Final overall survival results of WJTOG3405, a randomized phase III trial comparing gefitinib versus cisplatin with docetaxel as the first-line treatment for patients with stage IIIB/IV or postoperative recurrent EGFR mutation-positive non-small-cell lung. Annals of Oncology. 2019;30(12):1978–84.

219. Yang JJ, Zhou Q, Yan HH, Zhang XC, Chen HJ, Tu HY, et al. A phase III randomised controlled trial of erlotinib vs gefitinib in advanced non-small cell lung cancer with EGFR mutations. Br J Cancer [Internet]. 2017;116(5):568–74. Available from: https://doi.org/10.1038/bjc.2016.456

220. Alali M, Saifo M. Optimizing the Treatment for Advanced Non–Small-Cell Lung Cancer with Mutated Epidermal Growth Factor Receptor in Low-Income Countries: A Review. J Immunother Precis Oncol [Internet]. 2023 Jun 12;6(3):140–9. Available from: https://doi.org/10.36401/JIPO-22-29

221. Kwok WC, Lam DCL, Ip MSM, Tam TCC, Ho JCM. Association of genetic polymorphisms of CYP3A4 and CYP2D6 with gefitinib-induced toxicities. Anticancer Drugs [Internet]. 2022;33(10). Available from: https://journals.lww.com/anti-cancerdrugs/Fulltext/2022/11000/Association_of_genetic_polymorphisms_of_CYP3A4_and.16.aspx

222. Kobayashi H, Sato K, Niioka T, Takeda M, Okuda Y, Asano M, et al. Effects of polymorphisms in CYP2D6 and ABC transporters and side effects induced by gefitinib on the pharmacokinetics of the gefitinib metabolite, O-desmethyl gefitinib. Med Oncol. 2016 Jun;33(6):57.

223. Ma Y, Xin S, Huang M, Yang Y, Zhu C, Zhao H, et al. Determinants of Gefitinib toxicity in advanced non-small cell lung cancer (NSCLC): a pharmacogenomic study of metabolic enzymes and transporters. Pharmacogenomics J [Internet]. 2017;17(4):325–30. Available from: https://doi.org/10.1038/tpj.2016.31

224. Xu Y, Sun Y, Yao L, Shi L, Wu Y, Ouyang T, et al. Association between CYP2D6 *10 genotype and survival of breast cancer patients receiving tamoxifen treatment. Annals of Oncology. 2008;19(8):1423–9.

225. Hinrichs JWJ, Smallegoor WD, Van Baalen-Benedek EH, Welker C, Van Der Weide J. Detection of CYP2D6 polymorphisms *9, *10, and *41 using ARMS-PCR and their allelic frequencies in 400 psychiatric patients [2]. Vol. 45, Clinical Chemistry and Laboratory Medicine. 2007. p. 555–7.

226. Schur BC, Bjerke J, Nuwayhid N, Wong SH. Genotyping of cytochrome P450 2D6*3 and *4 mutations using conventional PCR. Clinica Chimica Acta [Internet]. 2001;308(1):25–31. Available from: https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0009898101004223

227. Alali M, Youssef LA, Saifo M. Frequencies of CYP2D6 genetic polymorphisms in Syrian patients with advanced non-small-cell lung cancer (NSCLC). Damascus University Journal for Health Sciences “In press.”

228. Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) | Protocol Development | CTEP [Internet]. [cited 2023 Aug 20]. Available from: https://ctep.cancer.gov/protocoldevelopment/electronic_applications/ctc.htm

229. Tang WKBK, Endrenyi L. Hypothesis: Comparisons of inter- and intra-individual variations can substitute for twin studies in drug research. Pharmacogenet Genomics [Internet]. 1998;8(4). Available from: https://journals.lww.com/jpharmacogenetics/fulltext/1998/08000/hypothesis__comparisons_of_inter__and.1.aspx

230. Kim ST, Uhm JE, Lee J, Sun J mu, Sohn I, Kim SW, et al. Randomized phase II study of gefitinib versus erlotinib in patients with advanced non-small cell lung cancer who failed previous chemotherapy. Lung Cancer [Internet]. 2012;75(1):82–8. Available from: http://dx.doi.org/10.1016/j.lungcan.2011.05.022

231. Urata Y, Katakami N, Morita S, Kaji R, Yoshioka H, Seto T, Satouchi M, Iwamoto Y, Kanehara M, Fujimoto D, Ikeda N, Murakami H, Daga H, Oguri T, Goto I, Imamura F, Sugawara S, Saka H, Nogami N, Negoro S, Nakagawa K, Nakanishi Y. Randomized Phase III Study Comparing Gefitinib With Erlotinib in Patients With Previously Treated Advanced Lung Adenocarcinoma: WJOG 5108L. J Clin Oncol. 2016 Sep 20;34(27):3248-57.

232. Gazdar A, Robinson L, Oliver D, Xing C, Travis WD, Soh J, et al. Hereditary lung cancer syndrome targets never smokers with germline EGFR gene T790M mutations. Journal of Thoracic Oncology [Internet]. 2014;9(4):456–63. Available from: http://dx.doi.org/10.1097/JTO.0000000000000130

233. Goto K, Nishio M, Yamamoto N, Chikamori K, Hida T, Maemondo M, et al. A prospective, phase II, open-label study (JO22903) of first-line erlotinib in Japanese patients with epidermal growth factor receptor (EGFR) mutation-positive advanced non-small-cell lung cancer (NSCLC). Lung Cancer [Internet]. 2013;82(1):109–14. Available from: http://dx.doi.org/10.1016/j.lungcan.2013.07.003

234. Rosell R, Dafni U, Felip E, Curioni-Fontecedro A, Gautschi O, Peters S, et al. Erlotinib and bevacizumab in patients with advanced non-small-cell lung cancer and activating EGFR mutations (BELIEF): an international, multicentre, single-arm, phase 2 trial. Lancet Respir Med. 2017;5(5):435–44.

235. Yu HA, Arcila ME, Rekhtman N, Sima CS, Zakowski MF, Pao W, Kris MG, Miller VA, Ladanyi M RGJ. Analysis of tumor specimens at the time of acquired resistance to EGFR-TKI therapy in 155 patients with EGFR-mutant lung cancers. Clin Cancer Res. 2013;19(8):2240–7.

236. Kobayashi S, Boggon TJ, Dayaram T, Jänne PA, Kocher O, Meyerson M, et al. EGFR Mutation and Resistance of Non–Small-Cell Lung Cancer to Gefitinib . New England Journal of Medicine. 2005;352(8):786–92.

237. Zanger UM, Raimundo S, Eichelbaum M. Cytochrome P450 2D6: overview and update on pharmacology, genetics, biochemistry. Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol. 2004 Jan;369(1):23–37.

238. Gurley BJ, Swain A, Hubbard MA, Williams DK, Barone G, Hartsfield F, et al. Clinical assessment of CYP2D6-mediated herb-drug interactions in humans: effects of milk thistle, black cohosh, goldenseal, kava kava, St. John's wort, and Echinacea. Mol Nutr Food Res [Internet]. 2008 Jul;52(7):755–63. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18214849

239. Kijima T, Shimizu T, Nonen S, Furukawa M, Otani Y, Minami T, et al. Safe and successful treatment with erlotinib after gefitinib-induced hepatotoxicity: difference in metabolism as a possible mechanism. J Clin Oncol [Internet]. 2011;29(19):e588-90. Available from: http://europepmc.org/abstract/MED/21502555

240. Mckillop D, McCormick AD, Millar A, Miles GS, Phillips PJ, Hutchison M. Cytochrome P450-dependent metabolism of gefitinib. Xenobiotica [Internet]. 2005 Jan 1;35(1):39–50. Available from: https://doi.org/10.1080/00498250400026464

241. Sideras K, Ingle JN, Ames MM, Loprinzi CL, Mrazek DP, Black JL, et al. Coprescription of Tamoxifen and Medications That Inhibit CYP2D6. Journal of Clinical Oncology [Internet]. 2010 May 3;28(16):2768–76. Available from: https://doi.org/10.1200/JCO.2009.23.8931

242. Navarro VJ, Senior JR. Drug-Related Hepatotoxicity. New England Journal of Medicine [Internet]. 2006 Feb 16;354(7):731–9. Available from: https://doi.org/10.1056/NEJMra052270

243. Kobayashi H, Sato K, Niioka T, Miura H, Ito H, Miura M. Relationship among gefitinib exposure, polymorphisms of its metabolizing enzymes and transporters, and side effects in Japanese patients with non-small-cell lung cancer. Clin Lung Cancer. 2015 Jul 1;16(4):274–81.

244. Liu Y, Ramírez J, House L, Ratain MJ. The UGT1A1∗28 polymorphism correlates with erlotinib's effect on SN-38 glucuronidation. Eur J Cancer [Internet]. 2010;46(11):2097–103. Available from: https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0959804910003631

245. Zhao YY, Li S, Zhang Y, Zhao HY, Liao H, Guo Y, et al. The relationship between drug exposure and clinical outcomes of non-small cell lung cancer patients treated with gefitinib. Medical Oncology [Internet]. 2011;28(3):697–702. Available from: https://doi.org/10.1007/s12032-010-9541-0

246. Li J, Cusatis G, Brahmer J, Sparreboom A, Robey RW, Bates SE, et al. Association of variant ABCG2 and the pharmacokinetics of epidermal growth factor receptor tyrosine kinase inhibitors in cancer patients. Cancer Biol Ther [Internet]. 2007 Mar 1;6(3):432–8. Available from: https://doi.org/10.4161/cbt.6.3.3763

247. Akasaka K, Kaburagi T, Yasuda S, Ohmori K, Abe K, Sagara H, et al. Impact of functional ABCG2 polymorphisms on the adverse effects of gefitinib in Japanese patients with non–small-cell lung cancer. Cancer Chemother Pharmacol [Internet]. 2010;66(4):691–8. Available from: https://doi.org/10.1007/s00280-009-1211-6

248. Swaisland HC, Smith RP, Laight A, Kerr DJ, Ranson M, Wilder-Smith CH, et al. Single-Dose Clinical Pharmacokinetic Studies of Gefitinib. Clin Pharmacokinet [Internet]. 2005;44(11):1165–77. Available from: https://doi.org/10.2165/00003088-200544110-00004

249. Nakamura Y, Sano K, Soda H, Takatani H, Fukuda M, Nagashima S, et al. Pharmacokinetics of Gefitinib Predicts Antitumor Activity for Advanced Non-small Cell Lung Cancer. Journal of Thoracic Oncology. 2010 Sep 1;5(9):1404–9.

250. He S, Li H, Cao M, Sun D, Yang F, Yan X, et al. Survival of 7, 311 lung cancer patients by pathological stage and histological classification: a multicenter hospital-based study in China. Transl Lung Cancer Res. 2022 Aug 1;11(8):1591–605.

251. Kawaguchi T, Takada M, Kubo A, Matsumura A, Fukai S, Tamura A, et al. Performance Status and Smoking Status Are Independent Favorable Prognostic Factors for Survival in Non-small Cell Lung Cancer: A Comprehensive Analysis of 26,957 Patients with NSCLC. Journal of Thoracic Oncology [Internet]. 2010 May 1;5(5):620–30. Available from: https://doi.org/10.1097/JTO.0b013e3181d2dcd9

252. Qumsieh RY, Ali BR, Abdulrazzaq YM, Osman O, Akawi NA, Bastaki SM. Identification of new alleles and the determination of alleles and genotypes frequencies at the CYP2D6 gene in Emiratis. PLoS One. 2011;6(12):e28943.

253. Manoharan A, Shewade DG, Ravindranath PA, Rajkumar RP, Ramprasad VL, Adithan S, et al. Resequencing CYP2D6 gene in Indian population: CYP2D6∗41 identified as the major reduced function allele. Pharmacogenomics. 2019;20(10):719–29.

254. Ota T, Kamada Y, Hayashida M, Iwao-Koizumi K, Murata S, Kinoshita K. Combination analysis in genetic polymorphisms of drug-metabolizing enzymes CYP1A2, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 and CYP3A5 in the Japanese population. Int J Med Sci. 2015;12(1):78–82.

255. McGrane IR, Loveland JG. Pharmacogenetics of Cytochrome P450 Enzymes in American Indian and Caucasian Children Admitted to a Psychiatric Hospital. J Child Adolesc Psychopharmacol. 2016;26(4):395–9.

Appendices الملاحق

الملحق 1. جداول ملحقة

الجدول الملحق 1. تصنيف TNM للمرحلة السّريريّة حسب AJCC		
T	**Primary Tumor**	
TX	Primary tumor cannot be assessed, or tumor proven by the presence of malignant cells in sputum or bronchial washings but not visualized by imaging or bronchoscopy	
T0	No evidence of primary tumor	
Tis	Carcinoma in situ Squamous cell carcinoma in situ Adenocarcinoma in situ: adenocarcinoma with pure lepidic pattern, ≤3 cm in greatest dimension	
T1	Tumor ≤3 cm in greatest dimension, surrounded by lung or visceral pleura, without bronchoscopic evidence of invasion more proximal than the lobar bronchus (i.e., not in the main bronchus)	
	T1mi	Minimally invasive adenocarcinoma: adenocarcinoma (≤3 cm in greatest dimension) with a predominantly lepidic pattern and ≤5 mm invasion in greatest dimension.
	T1a	Tumor ≤1 cm in greatest dimension. A superficial, spreading tumor of any size whose invasive component is limited to the bronchial wall and may extend proximal to the main bronchus also is classified as T1a, but these tumors are uncommon.
	T1b	Tumor >1 cm but ≤2 cm in greatest dimension
	T1c	Tumor >2 cm but ≤3 cm in greatest dimension
T2	Tumor >3 cm but ≤5 cm or having any of the following features: (1) Involves the main bronchus, regardless of distance to the carina, but without involvement of the carina; (2) Invades visceral pleura (PL1 or PL2); (3) Associated with atelectasis or obstructive pneumonitis that extends to the hilar region, involving part or all of the lung	
	T2a	Tumor >3 cm but ≤4 cm in greatest dimension
	T2b	Tumor >4 cm but ≤5 cm in greatest dimension
T3	Tumor >5 cm but ≤7 cm in greatest dimension or directly invading any of the following: parietal pleura (PL3), chest wall (including superior sulcus tumors), phrenic nerve, parietal pericardium; or separate tumor nodule(s) in the same lobe as the primary	
T4	Tumor >7 cm or tumor of any size invading one or more of the following: diaphragm, mediastinum, heart, great vessels, trachea, recurrent laryngeal nerve, esophagus, vertebral body, carina; separate tumor nodule(s) in an ipsilateral lobe different from that of the primary	
N	Regional Lymph Nodes	
NX	Regional lymph nodes cannot be assessed	
N0	No regional lymph node metastasis	
N1	Metastasis in ipsilateral peribronchial and/or ipsilateral hilar lymph nodes and intrapulmonary nodes, including involvement by direct extension	
N2	Metastasis in ipsilateral mediastinal and/or subcarinal lymph node(s)	
N3	Metastasis in contralateral mediastinal, contralateral hilar, ipsilateral or contralateral scalene, or supraclavicular lymph node(s)	
M	Distant Metastasis	
M0	No distant metastasis	
M1	Distant metastasis	

تكملة الجدول الملحق 1		
	M1a	Separate tumor nodule(s) in a contralateral lobe; tumor with pleural or pericardial nodules or malignant pleural or pericardial effusion.
	M1b	Single extrathoracic metastasis in a single organ (including involvement of a single nonregional node)
	M1c	Multiple extrathoracic metastases in a single organ or in multiple organs
AJCC: American Joint Committee on Cancer, TNM: tumor, node, and metastasis		

The original source for this information is the AJCC Cancer Staging Manual, Eighth Edition (2017) published by Springer International Publishing.

الجدول الملحق 2. المراحل الإنذاريّة حسب AJCC

	T	**N**	**M**
Occult Carcinoma	TX	N0	M0
Stage 0	Tis	N0	M0
Stage IA1	T1mi	N0	M0
	T1a	N0	M0
Stage IA2	T1b	N0	M0
Stage IA3	T1c	N0	M0
Stage IB	T2a	N0	M0
Stage IIA	T2b	N0	M0
Stage IIB	T1a	N1	M0
	T1b	N1	M0
	T1c	N1	M0
	T2a	N1	M0
	T2b	N1	M0
	T3	N0	M0
Stage IIIA	T1a	N2	M0
	T1b	N2	M0
	T1c	N2	M0
	T2a	N2	M0
	T2b	N2	M0
	T3	N1	M0
	T4	N0	M0
	T4	N1	M0
Stage IIIB	T1a	N3	M0
	T1b	N3	M0
	T1c	N3	M0
	T2a	N3	M0
	T2b	N3	M0
	T3	N2	M0
	T4	N2	M0
Stage IIIC	T3	N3	M0
	T4	N3	M0
Stage IVA	Any T	Any N	M1a
	Any T	Any N	M1b
Stage IVB	Any T	Any N	M1c

The original source for this information is the AJCC Cancer Staging Manual, Eighth Edition (2017) published by Springer International Publishing.

الجدول الملحق 3. حرز الحالة الأدائيّة حسب تصنيف ECOG	
Grade	**Characteristics**
0	Fully active, able to carry on all pre-disease performance without restriction
1	Restricted in physically strenuous activity but ambulatory and able to carry out work of a light or sedentary nature, e.g., light house work, office work
2	Ambulatory and capable of all selfcare but unable to carry out any work activities. Up and about more than 50% of waking hours
3	Capable of only limited selfcare, confined to bed or chair more than 50% of waking hours
4	Completely disabled. Cannot carry on any selfcare. Totally confined to bed or chair
5	Dead
ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group	

المصدر : (87)

الملحق 2. الاستمارة الخّاصة بدراسة: "تأثير التّعدّد الشّكليّ لجين *CYP2D6* في السّمّيّة المحرَّضة بمثبّطات Tyrosine Kinase لدى مرضى سرطان الرّئة غير صغير الخلايا"

❖ معلومات ملف المريض

- رقم الملف في المستشفى:

.....

- رقم الملف في شعبة الرّئة:

.....

- تاريخ القبول في المستشفى: / /

❖ المعلومات الشّخصيّة وعادات المريض

- تاريخ الميلاد: / /
- عمر المريض عند التّشخيص:.....
- الجنس:

ذكر		أنثى	

- مكان الولادة: .....
- السّكن الحالي: .....
- العمل: .....
- الوضع العائليّ:

متزوج		أعزب		متزوج سابقًا	

- عدد الأولاد عند التّشخيص:

.....

- التّدخين

نعم		لا		كم باكيت/ سنة	

- تناول الكحول

نعم		لا		الكميّة	

- الأصل العرقيّ:

عربي		سرياني		تركماني		كردي	
شركسي		أوروبي		أفريقي		غيرها	

- وجود قصّة عائليّة للسّرطان:

نعم		لا		نوعه	

- وجود قرابة بين الوالدين:

نعم		لا		نوعها	

❖ **التّقييم عند التّشخيص**

- السّوابق المرضيّة

.....

- السّوابق الجراحيّة:

.....

- السّوابق الدّوائيّة:

.....

- السّوابق العائليّة:

.....

- أعراض المرض

العرض	وجوده	شدّته	ملاحظات
سعال			
نفث دم			
زلّة تنفسيّة			
ألم صدريّ			
قشع			
نقص وزن			
نقص شهيّة			
أعراض عصبيّة			
أعراض نقائل عظميّة			
إسهالات			
إقياءات			
ألم بطني			
إمساك			
تغوط مدمى			
كميّة البول			
غيرها			

❖ الفحص السّريريّ

	وجوده	شدّته	ملاحظات
إصغاء الصّدر			
الشّحوب			
اليرقان			
الطّفح الجلديّ			
كثافة الشّعر			
حالة الأظافر			
وذمات بالأطراف			

- مكان الورم

.....

- التّصنيف المرحليّ للورم (TNM):

0		1		2		3		4

- تصنيف حجم الورم T:

X		Tis		1		2		3		4	

- تصنيف العقد N :

X		0		1		2		3	

- تصنيف النّقائل البعيدة M:

0		1		X	

- مكان النّقائل:

عظم		كبد		رئة أخرى		دماغ		غيرها	

- حدوث النّقائل:

بدئية		نقائليّة		متقدّم موضعيا معند	

- درجة السّرطان G:

X		1		2		3	

- النّمط النسيجيّ للسّرطان:

ADK		SCC		Large		Other	

- التّلوينات المناعيّة

			Other		Chromogranin		CK5/6		TTF1		CK7

- *EGFR*:

	نوع الطّفرة		X		Wild Type		Mutant

- الحالة الأدائيّة للمريض:

	4		3		2		1		0

- التّحاليل المخبريّة

WBC		GOT	
N/ L		GPT	
HB		ALB	
MCV		PT	
MCHC		CA	
PLT			
UREA			
CR			

❖ **نتيجة تحرّي التّعدّد الشّكليّ لجين *CYP2D6***

	غيرها		***CYP2D6*41**		***CYP2D6*10**		***CYP2D6*4**

❖ **خط العلاج السّرطاني الأوّل المعطى**

العلاج	النّوع	الكميّة	ملاحظات
الجراحة السّابقة			
العلاج الكيميائيّ			
العلاج الشّعاعيّ			
العلاج المستهدِف			
غيره			

❖ **تاريخ موافقة اللّجنة الدّوائيّة على جيفيتينيب:...../...../.....**

❖ **تاريخ صرف اول جرعة من جيفيتينيب:...../...../.....**

❖ **يطلب للزيارة الأوّلى التّحاليل التّالية:** UREA, Cr, SGPT, SGOT, ALB, PT, CA, CBC

الملحق 3. نموذج الموافقة المستنيرة

أنا الطبيب موسى العليّ، طالب دكتوراه بقسم الأورام في كلّيّة الطّبّ البشريّ بجامعة دمشق، أزاول تدريبي البحثيّ في مستشفى البيرونيّ الجامعيّ وأنا أجري دراسة حول **تأثير التّعدّد الشّكليّ لجين *CYP2D6* في السّمّيّة المحرّضة بمثبّطات Tyrosine Kinase لدى مرضى سرطان الرّئة غير صغير الخلايا** في مستشفى البيرونيّ الجامعيّ. أدعوك للمشاركة في هذا البحث ولك مطلق الحريّة في قبول أو رفض ذلك.

<u>قبل الموافقة على المشاركة في هذا البحث أرجو قراءة المعلومات التّالية بعنايّة:</u>

في حال موافقتك على الاشتراك بهذه الدّراسة ستُسأل عن معلوماتك وعاداتك الشّخصيّة التي تتعلق بالمرض وعن أعراض وعلامات مرضك وعن سوابقك المرضيّة والعائليّة وستخضع لمجموعة من الاستقصاءات الشّعاعيّة والتّحاليل المخبريّة التي تجرى بشكل روتينيّ لكلّ المرضى المعالجين في المستشفى سواء كانوا مشاركين بالدّراسة أو غير مشاركين. وستُؤخذ عينة من الدّم المحيطيّ قبل أخذ دواء جيفيتينيب الفمويّ لإجراء دراسة عن جين تدعى *CYP2D6* لمعرفة تأثيرها على المعالجة التي ستتلقاها، الأمر الذي قد يسبّب ألمًا وازرقاقًا مكان الحقن.

سنطّلع على ملفك الطبي من قبل الأطباء والباحثين المشاركين في هذه الدّراسة وذلك بعلم إدارة المستشفى. لن تُنشَر أيّ معلومات متعلّقة بك ذات طابع شخصيّ أو معلومات تتعلّق بالملف الطّبيّ، ولن تُستخدم عينة الدّم لأية أغراض أخرى. يمكنك الانسحاب من الدّراسة بأي وقت دون أنّ يتغيّر التّدبير الطّبيّ اللازم لحالتك الصحية ودون أنّ يترتب عليك أيّ تكاليف.

أخيرًا، يجب أنْ تعلم أنّ عدم موافقتك على الاشتراك في الدّراسة لن يؤثّر على تدبير مرضك خلال إقامتك بالمستشفى وستُعتمَد الخطّة العلاجيّة المتبعة تقليديًّا في المستشفى.

في حال موافقتك على الاشتراك بالدّراسة، يرجى التّوقيع أدنى هذه الورقة.

موافقة المريض: لقد قرأت المعلومات الواردة أعلاه وكانت لديّ الفرصة لأطرح الأسئلة وحصلت على إجابات مقنعة، وأنا على علم بالإجراءات التي قد أخضع لها ولي كامل الحريّة بالانسحاب من هذه الدّراسة متى أشاء دون أنْ يترتب عليّ أي تكاليف أو إجراءات قانونيّة ولي الحق بمتابعة العلاج في مستشفى البيرونيّ الجامعيّ. لذلك أوافق على الاشتراك بالدّراسة.

اسم الطبيب: اسم المشارك :

توقيع الطبيب: توقيع المشارك :

التاريخ: \ \ 201

English Abstract الملخّص باللّغة الإنكليزيّة

Background and Aims: Gefitinib remains the first-line therapy for non-small cell lung cancer (NSCLC) harboring *EGFR* mutations. Multiple toxicities are associated with gefitinib, but severity varies between individuals and populations. One of the most important enzymes that metabolizes gefitinib is CYP2D6. Polymorphisms in *CYP2D6* may result in differences in gefitinib-induced toxicity and efficacy. This study aimed to identify the frequency of the most clinically relevant alleles in the *CYP2D6* gene and investigate the effect of these polymorphisms on gefitinib-induced toxicity and efficacy and the impact of clinical factors on gefitinib efficacy in a cohort of Syrian patients diagnosed with NSCLC. **Patients and Methods:** This prospective cohort study included patients with advanced NSCLC. In order to determine the CYP2D6 phenotype, genotyping of polymerase chain reaction products containing loci of three single nucleotide polymorphisms; 100C>T, 1847G>A, and 2989G>A was conducted using standard targeted sequencing. The odds ratio for the relationship between toxicity and response with genotype was calculated. By using Kaplan-Meier curves and log-rank tests, the association between genotypes and clinical factors with survival was examined, and the hazard ratio (HR) was assessed using the Cox proportional hazards regression model. **Results:** A total of 100 patients with NSCLC were included in the study with a mean age of 59.17 years + 11.70 years, and 64% of them were males. Normal-functional alleles 1*, 2*, and 35* were the most frequent, at 39.5%, 23%, and 0.5%, respectively. The decreased-function alleles were 10* and 41* with a frequency of 10% and 9.5%, respectively. while the null alleles were 4*, 7*, 65*, and 69*, with a frequency of 11.5%, 0.5%, 0.5%, and 5%, respectively. According to the CYP2D6 phenotype, the majority of patients were normal metabolizers (64%), followed by intermediate metabolizers (29%), and a minority of poor metabolizers (7%). Gefitinib was administered to 70 patients without statistically significant associations between genotype and toxicities, responses, or survival. Progression-free survival PFS was longer for females (compared with males) and those who had good performance status (PS) (compared with poor PS) (adjusted HR=2.05, 95% CI 1.12-3.75, *P*=0.019) and (adjusted HR=2.29, 95% CI 1.24-4.21, *P*=0.008), respectively. Additionally, overall survival (OS) was longer among females (adjusted HR=2.97, 95% CI 1.60-5.50, *P*<0.001) and those with good PS (adjusted HR=4.18, 95% CI 2.18-8.02, *P*<0.001). **Conclusions:** CYP2D6 activity was reduced in more than one-third of the study population. Gefitinib-induced toxicity or efficacy were not correlated with *CYP2D6* polymorphisms. An independent prognostic factor for longer PFS and OS was the female sex and a good PS.

Keywords: CYP2D6, gefitinib, non-small cell lung cancer, genotyping, pharmacogenetics, prognosis, single nucleotide polymorphism, survival, Syria, toxicity

Syrian Arab Republic

Damascus University

Faculty of Medicine

Department of Oncology

The Effect of *CYP2D6* Polymorphism on Tyrosine Kinase Inhibitor-Induced Toxicities among Patients with Non-Small Cell Lung Cancer

A dissertation submitted in fulfilment of the requirements for the degree of PhD in Oncology

By

Mousa Alali

Supervisor

Maher Saifo, Professor in Faculty of Medicine, Damascus University

Co- Supervisor

Lama Youssef, Professor in Faculty of Pharmacy, Damascus University

2023-2024