



جامعة دمشق
كلية الطب البشري
قسم الأورام

تقييم فعالية البورتيزوميب في الورم النقوي العديد
الناكس في مشفى البيروني الجامعي

Evaluating The Efficacy Of Bortezomib At Relapsed Multiple Myeloma At Albairouni University Hospital

بحث علمي أعد لنيل شهادة الدراسات العليا (الماجستير)

في طب الأورام

رئيس قسم الأورام

م.د: ماهر سيفو

الأستاذ المشرف

أ.م.د : آصف ديوب

إعداد

طالبة الدراسات العليا: رجاء التركي

2016

فهرس المحتويات

الدراسة النظرية:

٤	مقدمة:
٤	الوبائيات:
٤	المسببات:
٥	الفيزيولوجية المرضية:
٦	التظاهرات السريرية:
٩	تصنيف الورم النقيوي العديد حسب نمط الإفراز:
١٠	الدراسة المخبرية:
١٤	فحص نقي العظم:
١٧	المسح الشعاعي:
١٩	التشخيص:
٢١	مقاربة المريض بالنسبة لطريقة المعالجة:
٢٦	آلية العمل:
٣٠	التأثيرات الجانبية:

الدراسة العملية:

٣١	عنوان الدراسة:
٣٣	أهمية الدراسة:

أهداف البحث:	٣٣
تعريف عملية في الدراسة:	٣٣
تحليل البيانات:	٣٦
الدراسة الإحصائية:	٣٨
المناقشة:	٥٢
محددات الدراسة:	٥٣
الاستنتاج:	٥٤
التوصيات:	٥٤
الملاحق:	٥٥
المراجع	٥٦

مقدمة:

الورم النقوي العديد هو تكاثر خبيث وحيد النسيلة للخلايا البلاسمية والتي بدورها تنتج غلوبولين مناعي وحيد النسيلة. (٣)

يؤدي هذا التكاثر الورمي مع ما ينتج عنه من زيادة بروتينات الدم وخلاياه إلى مجموعة من الأعراض والاضطرابات في وظائف العديد من الأعضاء، مثل: الألم والكسور العظمية والقصور الكلوي والإنتانات وفقر الدم وفرط الكلس وأعراض عصبية وفرط لزوجة دم. (٣)

يحدث هذا التكاثر عادة في نقي العظم ولكن ممكن أن يتوضع في أي مكان خارج النقي مثل الأضلاع.

الوبائيات:

يشكل الورم النقوي العديد ١% من نسبة الخباثات، و ١٠% من الخباثات الدموية، يصيب سنويا من ٤-٥ أشخاص لكل مئة ألف شخص (٣)، حيث سجلت في الولايات المتحدة الأمريكية ٢٢٣٥٠ حالة جديدة في السنة (١)، يصيب كل الأعراق ولكن معدل حدوثه عند الأمريكيان السود هو أكثر ب ٢-٣ مرات من معدل حدوثه عند البيض، بينما معدل حدوثه منخفض في شرق آسيا و المكسيك، أما نسبة إصابة الذكور أكثر من الإناث بثلاثة أضعاف (٢).

متوسط عمر الإصابة حوالي ٦٢ سنة، فهو يصيب المتقدمين بالسن عادة، فقط ١٠% من المرضى يصاب بعمر ٥٠ سنة، و فقط ٢% يصاب بعمر ٤٠ سنة (٢).

المسببات:

الأسباب الأكيدة لهذا المرض غير معروفة ولكن تبين زيادة نسبة الحدوث عند الأشخاص الذين تعرضوا للأشعة، المواد العضوية، البنزن (٢).

تم تأكيد حدوثه العائلي وخاصة عند وجود إصابة لدى أقارب الدرجة الأولى حيث ترتفع نسبة الإصابة بمقدار ٣,٧ ضعف، ولكن لا يوجد دليل مقنع لاعتباره مرضاً موروثاً (٢).

وهناك العديد من الاضطرابات الصبغية والمورثية التي لها دور في نشوء المرض (١).

الفيزيولوجية المرضية:

الفيزيولوجية المرضية للورم النقوي العديد معقدة وغير مفهومة بشكل جيد حتى الآن، لكن من المؤكد أن أصل الخلايا البلازمية هي خلايا لمفاوية البائية (B) الموجودة في المنطقة الهامشية (المنطقة المحيطة بالمركز المنتش في العقدة للمفاوية)، حيث تتعرض الخلايا السليفة للمفاويات البائية (B) إلى تبدلات ورمية مما يؤدي لتشكل خلايا لمفاوية بائية (B) شاذة تعطي فيما بعد خلايا بلازمية شاذة والتي بدورها تنتج غلوبولينات مناعية وحيدة النسيلة. (٢) (٣)

ومن المؤكد أن الورم النقوي العديد يتطور من مرحلة ما قبل ورمية والتي يكون فيها المريض غير عرضي، حيث تتكاثر في هذه المرحلة خلايا بلازمية وحيدة النسيلة وتسمى هذه المرحلة (اعتلال غاما وحيد النسيلة غير محدد الأهمية MGUS). (١)

ومن المؤكد أيضاً أن الورم النقوي العديد خلال تطوره المرضي يمر بمرحلتين: (١)

المرحلة الأولى: والتي تدعى (مرحلة اعتلال غاما وحيد النسيلة غير المحدد الأهمية MGUS)، حيث تتحول الخلايا للمفاوية البائية (B) أو سليفاتها إلى خلايا بلازمية وحيدة النسيلة شاذة والتي تهجر بدورها إلى نقي العظم ويحدث هذا نتيجة الاستجابة الشاذة للتنبية المستضدي مما يؤدي إلى تطور شذوذات جينية أولية.

المرحلة الثانية: حيث يتحول MGUS إلى الورم النقوي العديد ويكون ذلك ناتجاً عن الأذية التراكمية للجينات مما يؤدي إلى زيادة تراكم الخلايا البلازمية وحيدة النسيلة الشاذة في نقي العظم وأهم هذه الآفات الجينية في هذه المرحلة: (٩)

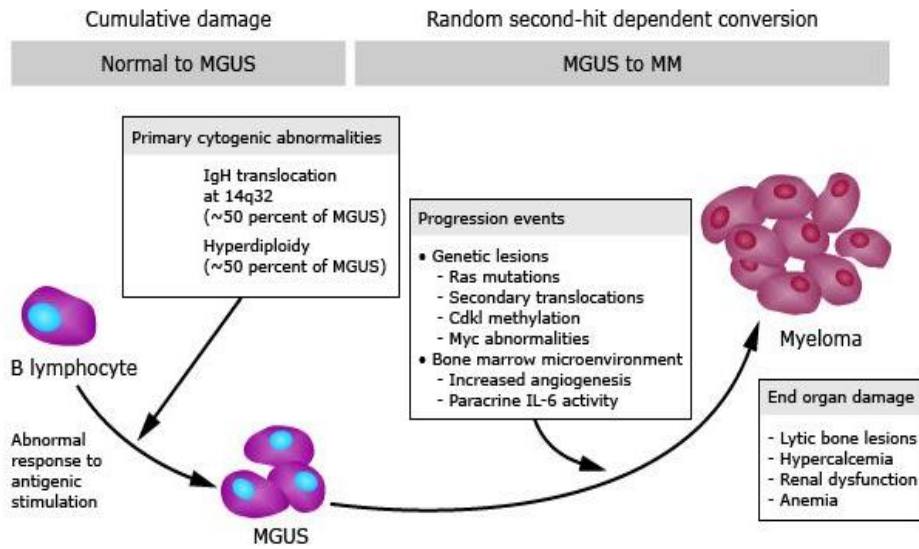
RAS Mutation

Myc Abnormalities

Cdkl Methylation

وتتوافق هذه المرحلة مع تبدلات في البنية المجهرية لنقي العظم حيث: (١٣)

يزداد النمو الوعائي في النقي، ويزداد افراز IL6.



الشكل (١): الفيزيولوجيا المرضية للورم النقوي العديد

التظاهرات السريرية:

مرضى الورم النقوي العديد يراجعون بأعراض وعلامات ناتجة إما عن ارتشاح النقي بالخلايا البلازمية أو ناتجة عن فرط إفراز الغلوبولينات المناعية وتتضمن الأعراض التي يراجع بها المريض ما يلي: (١٠) (٢٣)

الألم العظمي:

أكثر الأعراض شيوعاً في مرض الورم النقوي العديد حيث يوجد لدى ٧٠% من المرضى، تتجم الآلام العظمية عن الآفات العظمية الحالة وممكن أن يكون الألم العظمي معند وموضع وهو يشير عادة إلى كسر مرضي وأكثر ما يتحرض الألم بالحركة (٧) (١٠).

تتجم الآفات العظمية عن تكاثر الخلايا الورمية بالإضافة إلى تفعيل الخلايا الكاسرة للعظم (Osteoclast) بواسطة العديد من السيتوكينات وهذا يؤدي إلى آفات عظمية حالة دون تفعيل بانيات العظم (Osteoblast) وأشيع مكان للكسور المرضية هو عنق الفخذ أما الانحلالات أكثر ما تحدث في العظام المسطحة وخاصة الجمجمة ومن ثم الحوض ثم الفقرات ثم الأضلاع. (٧) (٨)

إن زيادة الارتشاف العظمي ونقص التشكل العظمي هو مظهر مميز لمرضى الورم النقوي العديد حيث تزداد فعالية كاسرات العظم بواسطة الستوكينات وأهما الانترلوكين ٦ (IL6) والانترلوكين ١ (IL1) والعامل المنخر للورم (TNF). (٩)(٢٥)

الإصابة الكلوية:

القصور الكلوي قد يكون التظاهرة التي يراجع المريض في البدء من أجلها حيث تبلغ نسبة القصور الكلوي ٣٠% - ٥٠% عند وضع التشخيص لدى مرض الورم النقوي العديد وحوالي ١٠% من هؤلاء المرضى سيحتاجون لإجراء تحال دموي خلال فترة علاجهم. (٨)(٢٦)

هناك العديد من الآليات التي تساهم في أذية الكلية :

- اعتلال الكلية بالميلوما (Meloma kidney) يتميز بوجود اسطوانات شمعية أو صفائحية الشكل في الأنبوب المعوج البعيد والأنبوب الجامع هذه الاسطوانات تتألف بشكل رئيسي من السلاسل الخفيفة وحيدة النسيلة المترسبة في تلك الأنابيب. (٩)(٥٨)
- فرط الكلس الذي يؤدي إلى إدرار حلولي ونقص حجم السوائل.
- فرط حمض البول.
- الداء النشواني الذي يشابه داء السلاسل الخفيفة ولكنه يتظاهر بمتلازمة نفروزيّة في فحص البول بينما نلاحظ أحيانا بنس جونس في داء السلاسل الخفيفة في فحص البول. (١٥)(٣٨)
- حقن مادة ظليلة.
- الإبتانات والعلاج بالصادات.

فرط كلس الدم:

يحدث فرط كلس الدم نتيجة لازدياد الارتشاف العظمي بشكل رئيسي وتبلغ نسبته ٢٠% - ٤٠%، حوالي ١٣% من المرضى لديهم مستوى الكلس أكثر من ١١ ملغ/دل عند التشخيص. (١٥)

فرط الكلس ممكن أن يسبب تعب، إقياءات، تخليط ذهني، أذية كلوية، إمساك. (٣٥)

الأخماج:

يعزى نقص المناعة في مرضى الورم النقوي العديد إلى اضطراب وظيفة المحببات والمتممة وإنتاج غلوبولينات مناعية شاذة غير وظيفية وتنشيط إنتاج باقي الغلوبولينات الطبيعية وقد تحدث الإنتانات خلال العلاج الكيميائي بسبب نقص العدلات والعلاج بالستيروئيدات أو بسبب القناطر الوريدية المستخدمة. (٥١) حوالي ٦٠% من الوفيات تحدث خلال الشهور الأولى من التشخيص بسبب الإنتانات الجرثومية والجراثيم المسببة الأكثر شيوعاً هي المكورات الرئوية، العنقوديات، الكلبسيلا. (٢٣)

فقر الدم:

تبلغ نسبته ٧٣% وعادة يشاهد فقر الدم سوي الحجم سوي الصباغ وأهم أسبابه هو ارتشاح النقي بالبلازميات وعدم الاستجابة للإريتروبيوتين حيث تنقص فعالية الإريتروبيوتين بسبب السيتوكينات ، وقد ينقص تركيزه بسبب القصور الكلوي.

إعطاء الإريتروبيوتين قد يساهم بالعلاج الداعم حيث يرفع من قيمة الخضاب ٢ ملغ /دل عند ٦٠% من المرضى. (١٦)(١٩)

الأعراض العصبية:

أهم الأعراض هي متلازمة انضغاط الحبل الشوكي لتي تحدث بنسبة ٥% بسبب الانهدامات الفقرية حيث يحدث انضغاط جانب فقري أو انضغاط عظمي بسبب كسور في أجسام الفقرات ويجب الشك به عند وجود ألم شديد في الظهر مع ضعف أو خدر في الأطراف السفلية أو تأذي وظيفة المثانة وحدوث مثل هذه الأعراض يعتبر حالة إسعافية ويتطلب إعطاء العلاج فوراً الذي قد يكون شعاعي أو جراحي إسعافي لتجنب حدوث أذية عصبية مستديمة. (٣٩)(٢١)

يمكن أنت تحدث متلازمة نفق الرسغ بسبب ترسب المادة النشوانية بالأعصاب المحيطية.

الأعراض العصبية الناجمة عن فرط الكلس وخاصة الضعف العضلي والتخليط الذهني. (٣١)

اعتلال أعصاب محيطية وهي غير شائعة في بداية التشخيص وغالبا تكون بسبب التأثيرات الجانبية لمعالجة المرض.

إصابة الجملة العصبية المركزية: تكون ناتجة عن تطور مباشر للأورام البلازمية من الجمجمة باتجاه عناصرها داخل القحف ونادراً ما تشاهد أورام بلازمية داخل القحف غير مرتبطة مع عظام الجمجمة. (٣٠)

تصنيف الورم النقيوي العديد حسب نمط الإفراز:

يصنف الورم النقيوي العديد حسب نمط الإفراز إلى:

النمط المفرز: ويشكل ٩٣,٥% من باقي الأنماط ويتضمن الأنماط التالية:

النمط النموذجي (المثالي): ويشكل ٧٥,٥%, ويكون الإفراز فيه على حساب أحد الغلوبولينات المناعية التالية: (٦٢)

- IgG : ٥٢%

- IgA : ٢١%

- IgD : ٢%

- IgM : ٠,٥%

أما باقي الغلوبولينات المناعية الأخرى فتكون مثبطة أو طبيعية.

النمط ذو السلاسل الخفيفة: ويشكل ١٦%, حيث يكون الإفراز فقط على حساب السلاسل الخفيفة

للغلوبولينات المناعية (Lambda, Kappa). (٦٢)

النمط ثنائي النسيلة: ويشكل ٢%, ويكون الإفراز على حساب نوعين معاً من الغلوبولينات المناعية لا تتضمن أيّاً منها السلاسل الخفيفة، لكن يمكن أن تكون السلاسل الخفيفة مرافقة ل كليهما. (٣٥)

النمط غير المفرز: ويشكل ٦,٥% من مجمل الأنماط، حيث لا يكون هناك غلوبولينات مناعية مفرزة بشكل مرافق لهذا النمط، ويكون رحلان البروتينات طبيعياً والتثبيت المناعي سلبياً. (٦٢)

ويتم تشخيص هذا النمط اعتماداً على بزل النقي والتلوينات المناعية على خزعة العظم.

الدراسة المخبرية:

عند الشك بالورم النقوي العديد يتم تقييم المريض بإجراء مايلي: (١)(٢)(١٠)

- تعداد دم كامل مع صيغة ولطاخة دموية
- وظائف كلية - الألبومين - سرعة التثفل - LDH - بروتين الدم - كلس الدم - حمض البول - CRP.
- عيار ال $\beta 2$ microglobulin.
- عيار الأضداد بالمصل (IgA ، IgM ، IgG) .
- رحلان بروتينات كهربائي ومناعي بالمصل .
- رحلان بروتينات مناعي في البول ، عيار السلاسل الخفيفة في بول ٢٤ ساعة .
- بزل نقي أو خزعة عظم .
- مسح عظمي كامل.

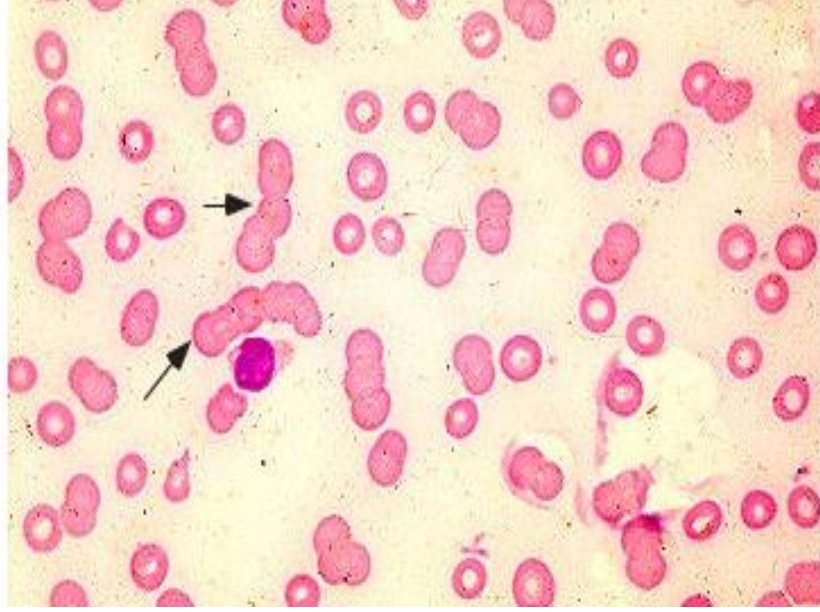
تعداد الدم واللطاخة المحيطية:

نميز فقر دم سوي الحجم سوي الصباغ عند ٧٥% من المرضى عند التشخيص.

ليس هناك معطيات تشخيصية على اللطاخة المحيطية عند مرضى الورم النقوي العديد لكن أهم ما يمكن مشاهدته: (٥٧)

ممكن أن نشاهد في لطاخة الدم المحيطية ظاهرة الرولو للكريات الحمر حيث ممكن أن نشاهدها عند ٥٠% من المرضى ، وجود الخلايا البلاسمية في اللطاخة المحيطية هو أمر غير شائع. (٣٢)

الكريات البيض من النادر أن تكون أقل من ٤٠٠٠ خلية /ميكروليتر وكذلك الصفائح من النادر أن تكون أقل من ١٠٠٠٠٠ خلية /ميكروليتر.



الشكل (٢): لطاخة محيطية تظهر وجود ظاهرة التتضد (Rouleaux) عند مرضى الورم النقوي العديد

البروتينات وحيدة النسيلة:

في البداية لدينا خمسة أنواع من الغلوبولينات المناعية هي IgG، IgA، IgM، IgD، IgE. (٢٠)(٢١)

تتألف جميعها من أربع سلاسل ببتيدية : سلسلتان خفيفتان وسلسلتان ثقيلتان ،يوجد نمطان من السلاسل الخفيفة هي كابا ولمدا وكل جزئ من الغلوبولينات المناعية يملك إما سلسلتي كابا أو سلسلتي لمدا.

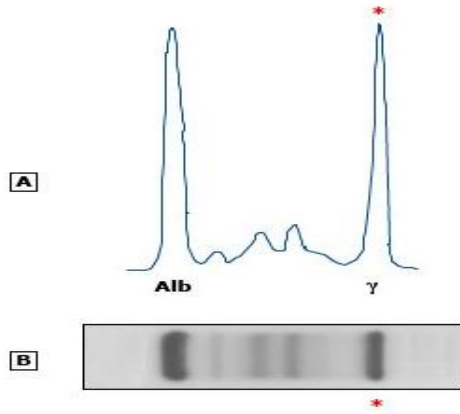
وفي الورم النقوي العديد إنتاج السلاسل الخفيفة أكثر من السلاسل الثقيلة غالبا وهذا الفائض من السلاسل الخفيفة يمر بسرعة إلى كبيبات الكلية ويفرز منها الكميات الزائدة مع البول على شكل بروتين بنس جونس في حوالي ٢٥% من الحالات. (٢٣)(٢٢)

العلامة المخبرية الأكثر أهمية في تشخيص الورم النقوي العديد هو وجود بروتين وحيد النسيلة في المصل أو البول عند ٩٧% من المرضى، يبدي رحلان البروتينات الكهربائي للمصل وجود ذروة وحيدة النسيلة عند ٨٥% من المرضى، بينما يبدي رحلان البروتينات المناعي للبول وجود ذروة عند حوالي ٧٥% من المرضى. (٤٢)

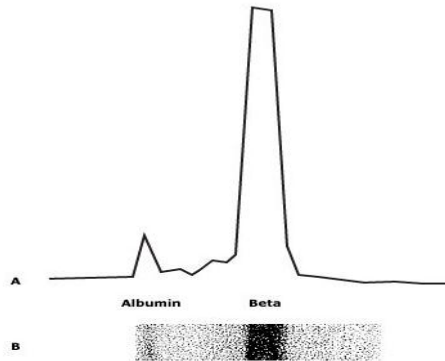
رحلان البروتينات الكهربائي في المصل (SPEP) أو البول (UPEP):

يعتبر رحلان البروتينات في المصل أو البول طريقة جيدة للكشف عن الغلوبولينات المناعية، ويمكن إجراء هذه التقنية على المصل أو البول، ولكن هذه الطريقة تمكننا فقط من معايرة كمية الغلوبولينات المناعية الكلية دون إمكانية إجراء معايرة كمية لكل نمط على حدا. (٤٢)

حيث تظهر عند مرضى الورم النقوي العديد ذروة ضيقة مؤنفة في موضع البروتينات غاما (٢٢)، ويكون رحلان البروتينات إيجابياً في ٨٢ % من مرضى الورم النقوي العديد. (٥)



الشكل (٣): رحلان البروتينات في المصل عند مرضى الورم النقوي العديد يظهر وجود ذروة ضيقة عند بروتينات γ

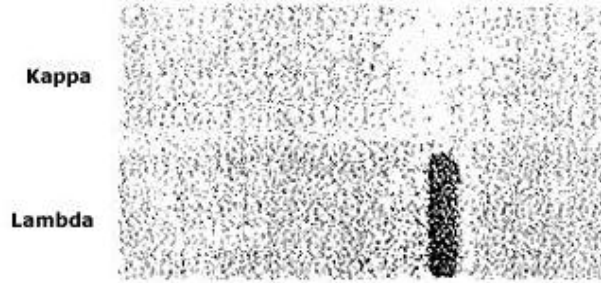


الشكل (٤): رحلان بروتينات البول على وسط السكرورز أسيتات يظهر وجود ذروة ضيقة عند موقع البروتينات β تدل على وجود السلاسل الخفيفة (B.J Protein) في البول (٢٢)

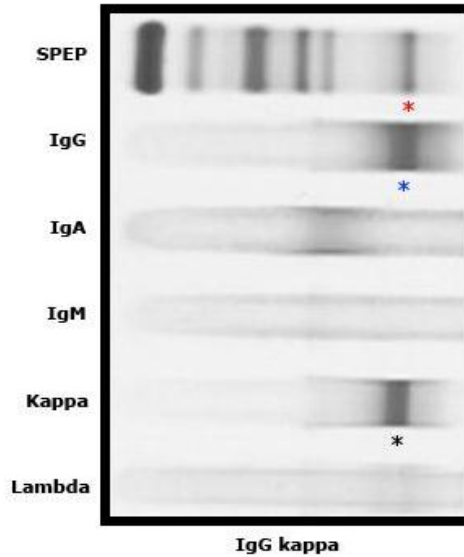
رحلان البروتينات المناعي في المصل أو البول (IF):

يجرى لتأكيد وجود بروتين (M) وتحديد نمطه والمرضى اللذين لم يتم تحديد (M) بروتين لديهم بأية فحص يعتبر لديهم ورم نقوي متعدد غير مفرز، يتم من خلال هذا الرحلان تحديد السلاسل الثقيلة بالضبط والسلاسل الخفيفة (λ, κ) للبروتين M وهو حساس أكثر من رحلان البروتينات الكهربائي في حال التراكيز القليلة والغلوبولينات المختلطة المتغيرة. (٢٥)

وحساسية هذا الاختبار تبلغ ٩٣ %، وترتفع نسبة الحساسية إلى ٩٧ % في حال مشاركته مع رحلان بروتينات المصل. (١٠)



الشكل (٥): التثبيت المناعي على عينة مركزة من البول تدل على وجود السلاسل الخفيفة (λ) في البول



الشكل (٦): التثبيت المناعي في المصل يدل على وجود السلاسل الثقيلة (IgG) مترافق مع وجود السلاسل الخفيفة

(κ)(٢٢)

السلاسل الخفيفة في البول:

إن الرحلان الكهربائي والمناعي للبول هي فحوص حساسة نسبياً لتحديد السلاسل الخفيفة الحرة ويجب أن يكون تركيز السلاسل الخفيفة أضعاف المستويات الطبيعية ليتم تحديدها بهذه الفحوص. (٦٢)

السلاسل الخفيفة لا توجد بالمصل بشكل طبيعي لأن الكلية تقوم بطرحها بالبول حيث يتم تحديدها بواسطة الرحلان الكهربائي بالبول عندما يكون تركيزها يساوي ٥٠ ضعف المستويات الطبيعية وبواسطة الرحلان المناعي عندما يكون تركيزها يساوي ١٥ مرة المستويات المصلية. (٢٥)

التراكيز الطبيعية للسلاسل الخفيفة:

Kappa: 3.3–19.4 mg/L -

Lambda: 5.71–26.3 mg/L -

Kappa/lambda ratio: 0.26–1.65 -

فحص نقي العظم:

يتم تأكيد تشخيص الورم النقوي العديد بفحص نقي العظام ويجب الانتباه أن إصابة نقي العظم في سياق هذا المرض قد تكون بؤرية وهنا نحتاج لإجراء دراسة لنقي العظم من مواقع مختلفة لوضع التشخيص. (٣٥)

نسبة الخلايا البلاسمية في نقي العظم تكون أكثر من ١٠% عند ٩٦% من المرضى لكنها تتراوح بين ٥٠% - ١٠٠%، إضافة إلى أنه ممكن أن ترتفع نسبة الخلايا البلاسمية في أمراض المناعة الذاتية وأمراض الكبد والحمج بفيروس الإيدز. (٣١)

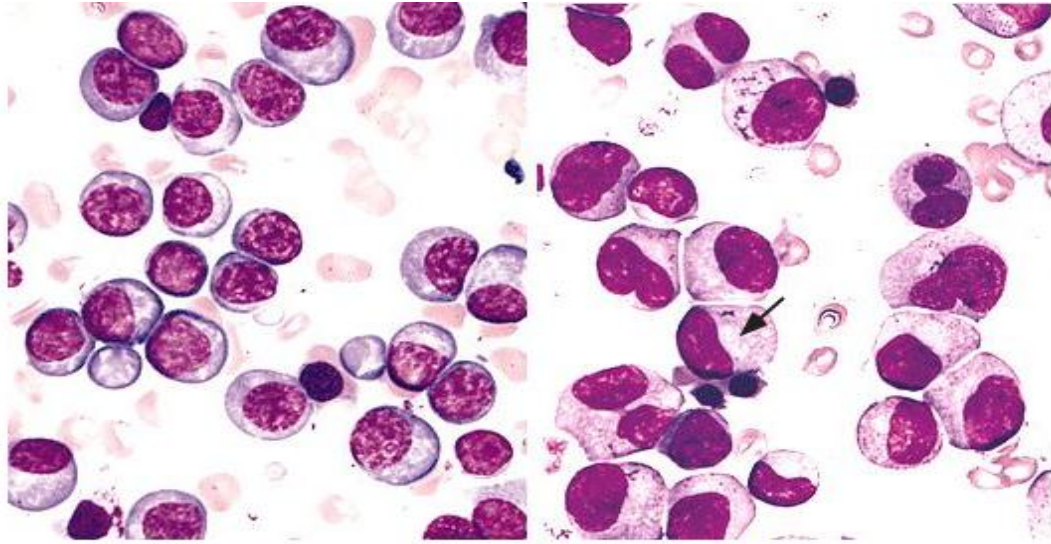
مورفولوجياً:

تختلف الخلايا البلازمية الشاذة عن الخلايا البلازمية الطبيعية بما يلي: (٥٧)

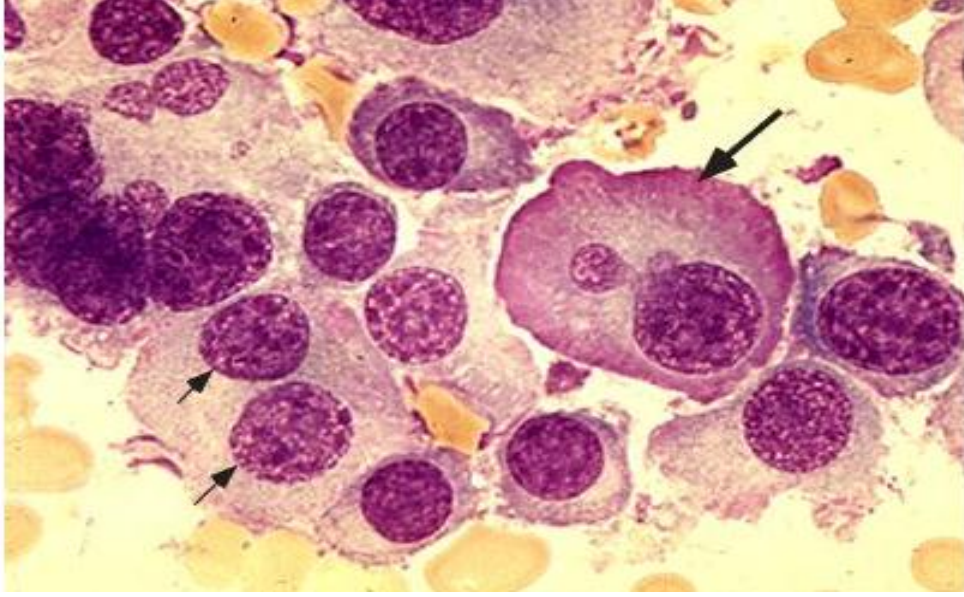
- كروماتين الخلايا الشاذة يكون ناعماً ولا يأخذ شكل عجلة الدراجة (Spoke Wheel).
- زيادة نسبة النواة إلى السيتوبلازما.

أحياناً تحتوي سيتوبلازما الخلايا الشاذة على مكتنفات شاذة من أهمها: (٢٣)

- أجسام روزيل (Russell Bodies): أجسام دائرية كرزية اللون.
- الخلايا اللمبية (Flame Cell): امتلاء الخلايا الشاذة بالـ IgA الذي يتوضع في سايتوبلازم هذه الخلايا.
- الخلايا البلازمية ذات النواتين (Binucleate) أو تجزؤ في نواة الخلية الواحدة.



الشكل (٧): بزل نقي عند مرضى الورم النقوي العديد يظهر وجود الخلايا البلازمية الشاذة مع وجود خلايا بلازمية ثنائية النواة (Binucleate) (تلوين رايت: على اليمين. تلوين غمزا: على اليسار)



الشكل (٨): بزل النقي بالتكبير العالي عند مريض ورم نقوي عديد (IgA) يظهر وجود الخلايا البلازمية ثنائية النواة (Binucleate) مع وجود الخلايا اللمبية (Flame Cell).

التلوينات المناعية:

التلوينات المناعية يتم إجراؤها على خزعة العظم، وأهم هذه التلوينات التي تساعد على تأكيد تشخيص الورم النقوي العديد هي:

تلوينات (Kappa, Lambda): تفيد في تحديد ما إذا كانت الخلايا البلازمية وحيدة النسيلة أو لا، حيث يتم حساب نسبة κ/λ ، ففي حال كانت النسبة $< 4/1$ فإن ذلك يدل على وجود سيطرة لأحد النسيلتين على حساب الأخرى. (٢٣)(٢٥)

تلوينات خاصة لـ (CD38, CD138): والتي هي واسمات نوعية تخص الخلايا البلازمية، وتساعد في تأكيد تشخيص الورم النقوي العديد وذلك في حال وجود شك في التشخيص، أو في حال وجود كشم شديد في الخلايا البلازمية بحيث أن هناك صعوبة في تحديد هويتها مجهرياً. (٣٢)

كذلك يمكن إجراء تلوين لـ (CD56) والذي يكون غائباً في الخلايا الطبيعية وموجوداً في الخلايا البلازمية الشاذة. (٢٣) (٢٥)

أما Flowcytometry فيجرى على بزل النقي، وهو أكثر دقة في الكشف عن الـ (CDs) السابقة الذكر والتي تساهم في تحديد هوية الخلايا البلازمية ونسبتها في النقي أيضاً.^(٢٣)

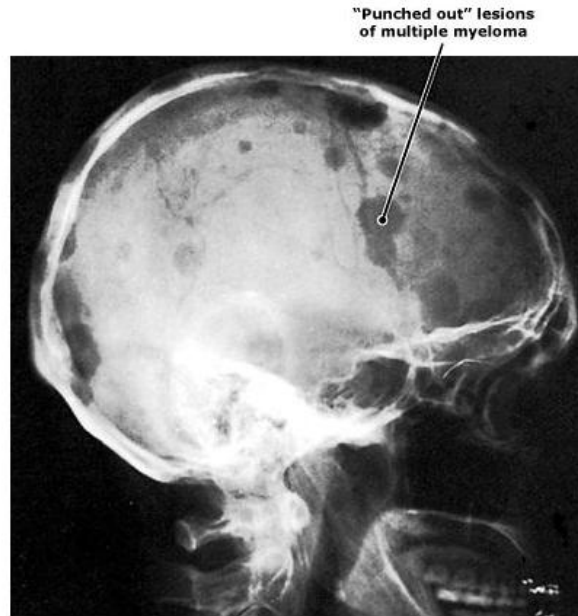
:B2M

يكون مستوى الببتا ٢ ميكروغلوبولين مرتفع أكثر من ٢,٧ ملغ /دل عند ٧٥% من المرضى وقت التشخيص، والمرضى الذين لديهم مستو الببتا ٢ ميكروغلوبولين أكثر من ٤ ملغ/دل يكون معدل البقيا لديهم أقل .

المسح الشعاعي:

يستخدم المسح الشعاعي للكشف عن الآفات الحالة للعظم عند مرضى الورم النقوي العديد.

الصورة البسيطة: حيث يتم إجراء مسح شعاعي للعظام المسطحة والطويلة في الجسم ومن أهمها (الجمجمة، العضد، الفخذ)،^(٢٦) عادة تظهر آفات عظمية ناقصة الكثافة بالإضافة إلى ترقق عظام منتشر أو كسور، تظهر هذه الآفات عند ٨٠% من مرضى الورم النقوي العديد عند التشخيص، والأماكن الأكثر إصابة هي أجسام الفقرات، الجمجمة ، القفص الصدري ، الحوض، القسم الداني من الفخذ والعضد.



الشكل (٩): صورة شعاعية جانبية للجمجمة تظهر الآفات الحالة

PET/CT، MRI ،CT Scan : (٤٤)

يستخدم الطبقي المحوري للكشف عن الآفات الحالة التي لم تتمكن الصور البسيطة من الكشف عنها، حيث أنه أكثر حساسية من التصوير السابق في الكشف عن مثل هذه الآفات.

MRI و PET/CT هما الاستقصاءان الأكثر دقة في الكشف عن الآفات الحالة في العظم عند مرضى الورم النقوي العديدي، وتستخدم فقط من أجل التمييز ما بين الورم النقوي العديدي العرضي (MM) والورم النقوي العديدي غير العرضي (Smoldering MM) وذلك في حال سلبية الفحوص الأخرى (فقر الدم، ارتفاع الكلس، القصور الكلوي). (٦٣)

تحديد مرحلة المرض:

يعتمد تحديد مرحلة المرض عند مرضى الورم النقوي العديدي على نظامين:

* International Staging System (ISS): (٤٣)

وهو النظام الذي يفضلته معظم الأطباء، وذلك لأنه الأسهل تقييماً والأفضل مصداقية في تحديد الإنذار، إلا أنه لا يساعد في تحديد انتشار المرض بشكل دقيق، لا يمكن استخدامه عند المرضى غير العرضيين (SMM, MGUS). يعتمد فقط على كل من الألبومين و B₂ Microglobulin في المصل، حيث يكون:

المرحلة الأولى (Stage I):

$$M_{B_2} > 3,5 \text{ ملغ/ل}$$

$$Alb \leq 3,5 \text{ غ/دل}$$

المرحلة الثانية (Stage II):

ما بين المرحلتين I و III.

المرحلة الثالثة (Stage III):

$$M_{B_2} \leq 5,5 \text{ ملغ/ل}$$

وبما أن نظام التصنيف العالمي المذكور سابقاً له قيمة إنذارية مهمة ، فإنه من الممكن تقدير نسبة البقيا كما يلي :

- ✓ المرحلة الأولى نسبة البقيا ٦٢ شهر
- ✓ المرحلة الثانية نسبة البقيا ٤٤ شهر
- ✓ المرحلة الثالثة نسبة البقيا ٢٩ شهر

*Durie-Salamon Staging (D-SS): (٤٣)

هو النظام التقليدي لتحديد مرحلة المرض عند مرضى الورم النقوي العديد، يعتمد في تحديد المرحلة على تحديد كتلة الخلايا الورمية وكمية الغلوبولينات المناعية المفززة من هذه الخلايا، وربطها مع الأعراض السريرية عند المريض ، ويتم تحديد المرحلة وفق الجدول رقم (١) مرفق في الملاحق .

التشخيص:

وضعت الجمعية العالمية للورم النقوي العديد مجموعة من المعايير للتشخيص :

الاعتلال الغامي وحيد النسيلة السليم (MGUS): وهو أشيع مع التقدم بالعمر ونادراً ما يتحول إلى اضطراب خبيث ويحقق مايلي:

- ✓ بروتين المصل > 3 غ/دل.
- ✓ خلايا بلاسمية $> 10\%$ في نقي العظم .
- ✓ لا يوجد قصور أعضاء.

المرضى اللاعرضيين: هؤلاء المرضى حتى نقول عنهم لا عرضيين يجب أن يتحقق ما يلي: (١)

- ✓ بلازميات في النقي ≤ 10 .
- ✓ بروتين المصل ($IgA > 1 \text{ g/dl}$, $IgG \geq 3 \text{ g/dl}$)
- ✓ أو Bence-Jones protein $> 1 \text{ g/24}$
- ✓ لا توجد أي إصابة هدمية أو أعراض .

المرضى العرضيين: تتحقق لديهم المعايير التالية:

- ✓ وجود بروتين (M) في المصل أو البول.
- ✓ وجود $\leq 10\%$ من الخلايا البلاسمية في نقي العظم أو بلاسموسيتوما.
- ✓ وجود قصور أعضاء يتضمن مايلي:
- مستوى كلس الدم $< 11,5$ ملغ/د.ل.
- فقر دم متضمنا خضاب > 10 غ/د.ل.
- قصور كلوي متضمنا كرياتينين < 2 ملغ/د.ل.
- آفات حالة للعظم.

تحديد الإنذار:

هناك العديد من العوامل التي تتدخل في تحديد الإنذار عند مرضى الورم النقوي العديد ، ومن أهم عوامل الخطورة هذه : (٦٤)

١. PS) Performance Status : ٣ و ٤.
٢. ألبومين المصل > 3 غ/د.ل.
٣. كرياتينين المصل ≤ 2 ملغ/د.ل.
٤. الصفائح > 150 ألف/مكل.
٥. العمر ≤ 70 سنة.
٦. $M_2 B_2 < 4$ ملغ/ل.
٧. كالسيوم المصل ≤ 11 ملغ/د.ل.
٨. الخضاب > 10 غ/د.ل.
٩. نسبة الخلايا البلازمية في النقي $\leq 50\%$.
١٠. مشعر وسم الخلايا البلازمية (PCLI) : $\leq 1\%$. (٦٢)

لكن تبقى العوامل الجينية هي ذات الدور الأكبر والأهم في تحديد الإنذار عند مرضى الورم النقوي العديد، وكذلك لأهميتها أيضاً في تحديد طريقة المعالجة المناسبة.

واعتماداً على العوامل الجينية يقسم المرضى إلى : (٩) (٢١)

إنذار سيء: Del 17 – t(14,16) – t(14,20). تبلغ نسبتهم حوالي ١٥% من المرضى ويكون معدل البقاء لديهم ٢-٣ سنوات.

إنذار متوسط: t(4,14) – Del 13 or Hypodiploidy

إنذار جيد: t(6,14) – t(11,14) – Trisomies (Hyperdiploidy)

ومما سبق فإن جميع المرضى المشخص لديهم ورم نقوي عديد يجب أن يجرى لديهم مايلي: (٣٥)

الدراسة الخلوية الوراثية التقليدية (Conventional Cytogenetics) (الصيغة الصبغية Karyotype):
للكشف عن وجود نقص الصبغيات (Hypodiploidy) أو أحادية الصبغي (Monosomy) أو حذف الصبغي ١٣ (Del 13).

FISH : للكشف عن وجود حذف الصبغي ١٧ (Del17)، t(4,14)، t(14,16)، t(11,14)، t(6,14)، Trisomies، t(14,20).

ووجود t(14,16) أو t(14,20) أو Del 17 يجعل لدى هؤلاء المرضى درجة عالية من الخطورة، وهم يشكلون ١٥% فقط من مرضى الورم النقوي العديد. (٦٣)

مقاربة المريض بالنسبة لطريقة المعالجة:

حالما يشخص للمريض الورم النقوي العديد يجب أن يخضع للتقييم لمعرفة إمكانية إجراء زراعة النقي لديه، حيث أن أفضل نتائج البقاء عند هؤلاء المرضى متعلقة بإجرائهم لزراعة النقي، يتم إعطاء جرعة عالية من العلاج البدئي لمدة شهرين لأربعة أشهر قبل الزرع وذلك من أجل قتل أكبر عدد ممكن من الخلايا الورمية في نقي العظم ويجب الانتباه لتجنب العوامل السامة للخلايا الجذعية مثل العوامل المؤلفة وخاصة الميلفان.

وإن جميع مرضى الورم النقوي العديد يمكن أن يجرى لهم زراعة نقي ما لم يكن عندهم واحد أو أكثر من مضادات الاستطباب التالية: (٤١) (٤٩)

- عمر المريض < ٧٠ سنة.
- البيلوروبين المباشر < ٢ ملغ/دل.
- كرياتين المصل < ٢,٥ ملغ/دل.
- PS = ٣ أو ٤. (كما هو موضح في الجدول رقم ٢ في الملاحق)^(١٠)
- الحالة الوظيفية للعضلة القلبية حسب تصنيف نيويورك = ٣ أو ٤.

قبل البدء بالعلاج يجب أن نميز بين مرضى الورم النقوي العديد المستقرين والغير عرضيين والمرض العرضيين.

المرضى اللاعرضيين: أهم ما يميز هؤلاء المرضى هو عدم وجود إصابة أعضاء هدفية مما يجعلهم لا يحتاجون لأي علاج، ومن الممكن أن يبقوا حتى عدة سنوات ليتطور لديهم المرض وسطياً تبلغ المدة ٩٥ شهر، ويكون العلاج بالمراقبة الحثيثة كل ٣ إلى ٦ شهور، حوالي ١٠% من المرضى اللا عرضيين ممكن أن تتطور لديهم الأعراض ويحتاجون للعلاج خلال سنتين وأكثرهم تكون نسبة الخلايا البلاسمية $\leq 60\%$ في نقي العظم .

المرضى العرضيين: تظهر الأعراض مباشرة عند التشخيص وهم بحاجة للعلاج فوراً وبدون علاج فعال فإن هؤلاء يموتون خلال ٦ أشهر وسطياً وأهم استطببات العلاج هي:

- فقر الدم (الخضاب > ١٠ غ/دل).
- فرط الكلس (كالسيوم المصل ≤ ١١ ملغ/دل).
- القصور الكلوي (كرياتين المصل ≤ ٢ ملغ/دل).
- بؤر حالة للعظم .

مقاربة مرضى الورم النقوي العديد المؤهلين لإجراء زراعة النقي: (٤٥) (٤٨) (٤٩) (٦٠)

يعتبر زرع الخلايا الجذعية الجزء الرئيسي في الخطة العلاجية عند مرضى الورم النقوي العديد المشخصين حديثاً، حيث يتوافر ثلاث أنماط للزرع وهي:

- زرع الخلايا الجذعية الذاتي.

- زرع الخلايا الجذعية المتتابع.

- زرع الخلايا الجذعية الغيري.

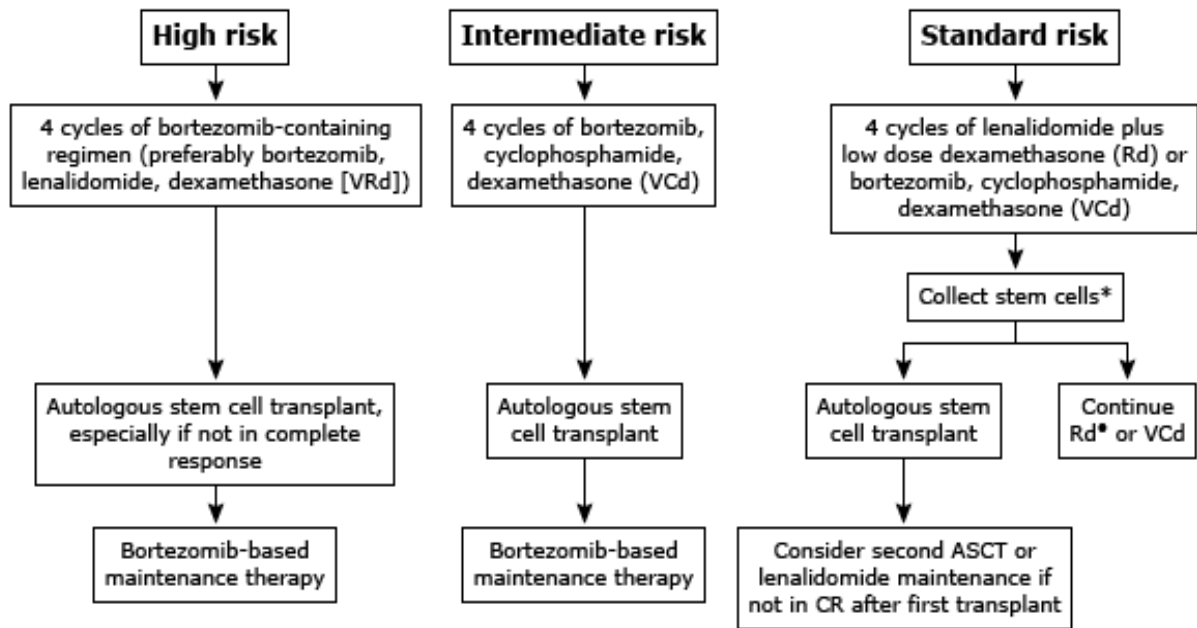
زرع الخلايا الجذعية الذاتي: حقق هذا النمط من الزرع معدلات استجابة عالية ويبقى العلاج المعياري بعد العلاج البدئي عند المرضى، في عام ١٩٩٦ أظهرت دراسة أن زرع الخلايا الجذعية الذاتي حقق معدل استجابة عالية وزاد من البقيا الكلية والفترة الخالية من المرض مقارنة بالاستجابة بعد العلاج التقليدي، كان هناك دراسة أخرى في عام ٢٠٠٣ بينت أن العلاج التحضيري عالي الجرعة حسن من معدل الهوادة التامة والبقيا الكلية مقارنة مع العلاج التحضيري العادي (البقيا الكلية ٥٤ شهر مقابل ٤٢ شهر)، ويوصى به بعد الاستجابة التامة والجزئية للعلاج البدئي أو بعد حدوث النكس وترقي المرض.

في حال حدوث النكس بعد إجراء الزرع الذاتي يتم إعطاء الخط العلاجي الثاني أو إجراء الزرع الغيري وفي حال حدوث استقرار بالمرض يتم إعطاء علاج الصيانة.

زرع الخلايا الجذعية المتتابع أو الترادفي: يتم إعطاء شوط علاجي آخر من العلاج الكيميائي عالي الجرعة ثم إجراء الزرع بعد ستة أشهر من الشوط العلاجي الأول، أظهرت الدراسات أن احتمالية البقيا لسبع سنوات بعد التشخيص ١٠ % عند المرضى الذين أجروا الزرع مرة واحدة مقابل ٢٠ % عند المرضى الذين أجروا الزرع مرتين.

زرع الخلايا الجذعية الغيري: يتم إجرائه كبديل عن الزرع الذاتي لتجنب حقن الخلايا الورمية الذاتية لكن استخدامه محدود حتى الآن بسبب تأثيره السمي عند بعض المرضى وخاصة الكبار بالسن، ويوصى به بعد النكس للزرع الذاتي أو الاستجابة الجزئية للزرع الذاتي ويمكن أن يطبق بعد الاستجابة التامة والجزئية للعلاج البدئي.

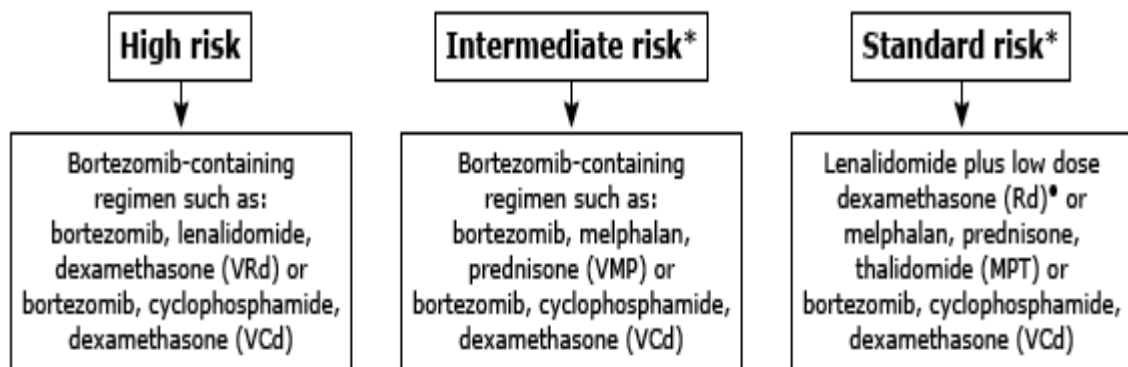
في حال حدوث النكس يتم إعطاء خط العلاج الثاني وفي حال الاستجابة أو الاستقرار بالمرض يتم إعطاء علاج الصيانة أو المراقبة.



لابد من التأكيد في حال تم التحضير لإجراء زرع خلية جذعية ذاتي، الأفضل هو الحصول على على الخلية الجذعية قبل إعطاء العوامل المؤكدة ومن البرتوكولات المفضلة مايلي:

- Bortezomib/dexamethasone
- Bortezomib/cyclophosphamide/dexamethasone
- Bortezomib/doxorubicin/dexamethasone
- Bortezomib/lenalidomide /dexamethasone
- Bortezomib/thalidomide/dexamethasone
- Lenalidomide /dexamethason

مقاربة مرضى الورم النقوي العديد غيرالمؤهلين لإجراء زراعة النقي: (٤٨) (٤٩) (٥٠) (٦٠)



أهم بروتوكولات العلاج لهؤلاء المرضى هي:

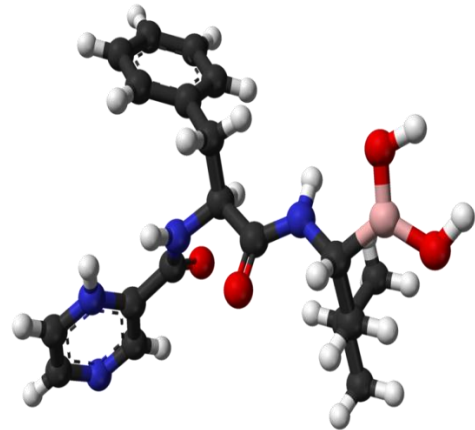
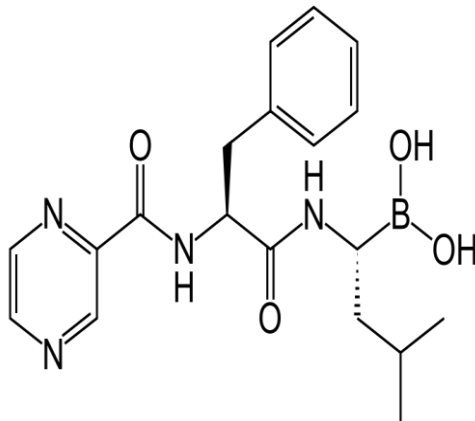
- Bortezomib/dexamethasone
- Lenalidomide/low-dose dexamethasone
- Melphalan/prednisone/bortezomib (MPB)
- Melphalan/prednisone/lenalidomide (MPL)
- Melphalan/prednisone/thalidomide

بعد عدة دراسات أجريت تم إدخال البورتيزوميب الذي حقق بقيا أطول للمرضى وحسن نوعية الحياة بشكل كبير، ويعتبر الخيار الأول عند المرضى عاليي الخطورة والناكسين ، صنع عقار بورتيزوميب لأول مرة سنة ١٩٩٥ في مختبرات Myogenics، وسمي حينها بالرمز PS-341 ، واختبر في تجربة سريرية من المرحلة الأولى على مرضى مصابين بالورم النقوي المتعدد.

في أيار سنة ٢٠٠٣ كانت نتائج التجارب السريرية من المرحلة الثانية جيدة لعلاج المرضى المصابين بالورم النقوي المتعدد، وحصل البورتيزوميب على موافقة إدارة الغذاء والدواء الأمريكية من أجل هذا الغرض.(٢٧)(٥٥)

البورتيزوميب هو عبارة عن ثنائي ببتيد حمض البورونيك، ويكون فيه الطرف N محمياً بمجموعة من حمض البيرازينويك، من جهة الفينيل ألانين، في حين أن مجموعة من حمض البورونيك تكون بدل الحمض الكربوكسيلي من جهة الليوسين.

C19H25BN4O4



آلية العمل: (٢٧)(٣٧)

تقوم ذرة البورون في عقار البورتيزوميب بتنشيط الجسيم البروتيني 26S عن طريق الارتباط معه في الموقع التحفيزي وذلك بألفة عالية وبشكل انتقائي، كما وجد أن البورتيزوميب يسبب حدوث تغير سريع ومفاجئ في مستويات تركيز الببتيدات في الأوساط بين الخلوية والتي تنتج من الجسيمات البروتينية فهو مثبط نوعي للبروتيازوم proteasome في مرضى الورم النقوي العديد.

البروتيازوم هو معقد أنزيمي متعدد موجود بكل الخلايا وهو يحطم البروتينات التي تنظم دورة الخلايا وتسبب انحلال مثبط العامل النووي داخلي المنشأ (endogenous inhibitor of nuclear factor- κ B, I κ B) وبالتالي يزيد العامل النووي (NF- κ B) ويزيد فعاليته ويزيد الاستتساخ الخلوي والعمر الخلوي وينقص الموت الخلوي المبرمج.(٥٥)

وزيادة تفعيل العامل النووي يؤدي إلى زيادة المقاومة الدوائية ويزيد إفراز السيتوكينات من خلايا اللحمية النقي العظم التي تزيد هجرة الخلايا النقية (Myeloma cell).

البورتيزوميب هو حمض البورونيك ثنائي الببتيد (Boronic acid dipeptide) وهو مثبط فعال وعكوس للبروتيازوم يعطى عن طريق الوريد من (٣-٥) ثواني أو تحت الجلد ويختفي بسرعة من داخل الأوعية والعمر النصف الحيوي له ٢٤ ساعة وهو ذو فعالية مضادة للأورام سواء كان لوحده أو بمشاركة دواء آخر أو مع العلاج الشعاعي وبحرض على الموت الخلوي المبرمج في الخلايا النقية عند المرضى المعنفين على الأدوية التقليدية وينقص من المقاومة الدوائية وينقص إفراز السيتوكينات المحرصة على نمو الخلايا النقية. (٥٤)

يعطى البورتيزوميب بجرعة ١,٣ ملغ/م^٢ وريدياً مرتين في الأسبوع لمدة أسبوعين في اليوم الأول والرابع والثامن والحادي عشر وبعدها عشرة أيام راحة (١٢-٢١) أي مدة الدورة العلاجية ثلاث أسابيع لمدة ثماني دورات أو أكثر بحسب حالة كل مريض ومدى تحمل العلاج أو يعطى مرة واحدة أسبوعياً في اليوم الأول والثامن والخامس عشر والثاني والعشرين يتبع بأسبوع راحة ، بالإضافة إلى ٢٠ ملغ ديكساميثازون تعطى مع البورتيزوميب و في اليوم الذي يليه.(٢٤)

النكس في الورم النقوي العديد:

يعرف بزيادة أكثر من ٢٥% من بروتين M في المصل أو في البول أو زيادة الخلايا البلاسمية أكثر من ١٠% في نقي العظم أو ارتفاع بمستوى كلس الدم في المصل أكثر من ١١,٥ ملغ/دل أو تطور آفات عظمية جديدة أو بلاسماسيتوما جديدة في النسيج الرخوة أو زيادة حجم الآفات الموجودة سابقاً، حيث نلاحظ عدم الاستجابة أثناء العلاج أو خلال ٦٠ يوم من آخر خط علاجي.

أغلب المرضى الذين نكسوا بفترة أقل من سنة على الخط الأول يعتبرون مرضى عاليي الخطورة حتى لو كانت الاضطرابات الصبغية لديهم تتدرج تحت مجموعة الإنذار الجيد ،على العكس من المرضى الذين نكسوا بعد سنتين من العلاج البدئي فإننا نعتبر إنذارهم جيد أياً كان اضطرابهم الصبغي ، في دراسة راجعة أجريت على ١٠٢ مريض ناكس بفترة أقل من ١٢ شهر مقارنة مع مرضى كانت فترة النكس لديهم أكثر من ١٢ شهر وجد أن معدل البقاء كان ٢٠ شهر مقابل ٥٩ شهر، جميع المرضى الناكسين يعتبر الخيار الأول لديهم في العلاج هو البورتيزوميب وهذا ما أكدته الدراسات ،حيث أجريت دراسة استباقية phase II ، phase III قيمت فعالية البورتيزوميب في معالجة المرضى الناكسين كان معدل الاستجابة ٣٠% ولكن بمشاركة خطوط علاجية أخرى وصلت الاستجابة إلى ٦٥% ، وفي دراسة phase III APEX تمت مقارنة البورتيزوميب وجرعة عالية من الديكسون في ٦٦٩ مريض ناكسين وكانت النتائج كما يلي :

- معدل الاستجابة ٣٨% للبورتيزوميب مقابل ١٨%.
- الفترة الخالية من النكس ٦,٢ شهر للبورتيزوميب مقابل ٣,٥ شهر .
- البقاء لسنة واحدة ٨٠% للبورتيزوميب مقابل ٦٦%.
- نسبة التأثيرات الجانبية ٧٥% للبورتيزوميب مقابل ٦٠%.

جميع المرضى الذين حققوا استجابة تامة أو جزئية على البورتيزوميب وضعوا على جرعة صيانة إما بورتيزوميب أو تاليدومايد أو ليندومايد.

تعديل الجرعة حسب الوظيفة الكلوية:

ليس بحاجة لتعديل الجرعة في حال وجود قصور كلوي عند المريض.^(٥٨)

تعديل الجرعة حسب الوظيفة الكبدية:

يعطى بحذر عند مرضى اضطراب الوظيفة الكبدية حيث يستقلب البورتيزوميب في الكبد وبالتالي في حال وجود قصور شديد بالخلية الكبدية فإنه يجب تخفيف الجرعة إلى ٠,٧ ملغ/م^٢ حسب تحمل المريض. (٢٦)

السمية القلبية:

يعطى بحذر عند المرضى الذين لديهم حوادث غشي وقيد العلاج بخوافض ضغط فموية حيث يسبب البورتيزوميب هبوط ضغط ، كما يجب إجراء تخطيط قلب قاعدي عند مرضى قصور القلب والمرضى الذين يعانون من اضطرابات نظم قلبية خوفا من تطاول QT عند هؤلاء المرضى. (٥٤)

السمية العصبية: (٢١)(٣٩)

يسبب البورتيزوميب اعتلال أعصاب محيطية عند ٣٠-٤٠% من المرضى الذين يتلقونه مرتين بالأسبوع بينما تكون نسبته ٢٠% عند المرضى الذين يتلقونه مرة واحدة أسبوعيا ويكون حسي غالبا مع حس حرق وخدر ونمل وألم أحيانا وهذه الأعراض تكون أخف عندما يعطى تحت الجلد بدل الطريق الوريدي، يجب الانتباه لتطور هذه الأعراض في حال كانت السمية العصبية درجة ثالثة يجب أن نوقف العلاج حتى تختفي الأعراض ثم يمكن العودة للعلاج بعد إنقاص ٢٥% من الجرعة، أما في حال كانت السمية درجة رابعة يجب إيقاف العلاج بشكل نهائي، كما يجب الانتباه للحالات التي يكون فيها المريض يعاني من اعتلال أعصاب محيطية بسبب علاجات سابقة مثل التاليدومايد وهذا ما يجعلنا نؤكد على سؤال المريض عن العلاجات السابقة وإجراء تخطيط أعصاب قاعدي قبل البدء بالعلاج.

تم تقسيم السمية العصبية إلى ٤ درجات:

- G1 : لا عرضي، شواس حسي متضمناً الوخز دون أن تتأثر الأعمال الاعتيادية اليومية وهنا لسنا

بحاجة لتعديل الجرعة.

- G2 : اضطراب حسي وشعور بالوخز مع تأثير وظيفي لكنه لا يعيق عن القيام بالأعمال اليومية،

نخفض ٢٥% من الجرعة حتى زوال السمية.

- G3 : تغير حسي مع إعاقة وظيفية عن القيام بالحاجات اليومية وهنا نوقف الدواء حتى زوال

السمية ونعاود العلاج ولكن بجرعة مخفضة ٥٠% من الجرعة

- G4 : فقدان الإحساس وخدر دائم وإعاقة وظيفية وهنا يجب إيقاف الدواء فوراً.

السمية الدموية:

يعتبر نقص الصفيحات من أشيع السميّات الدموية ويحدث عند ٣٠% من المرضى تقريباً ،نوقف العلاج بشكل نهائي فقط في حال كانت السمية الدموية درجة رابعة، في حال كانت السمية درجة ثالثة ممكن إيقاف العلاج حتى زوال السمية الدموية ومن ثم البدء بجرعة ١ ملغ /م٢ (٥٣).٢

تم تقسيم السمية الدموية إلى ٥ درجات وفق الجدول رقم (١):

الدرجات	G0	G1	G2	G3	G4
الخضاب	WNL	١٠<	١٠-٨	٨-٦,٥	٦,٥>
البييض	WNL	١,٥<	١,٥-١	١-٠,٥	٠,٥>
الصفيحات	WNL	٧٥<	٧٥-٥٠	٥٠-١٠	١٠>

الجدول (١): تصنيف السمية الدموية

اعتبارات خاصة: (٥٣)(٥٤)

- ✓ ممكن أن يسبب إعطاء الدواء غثيان وإقياء وإسهال لذلك يجب الانتباه لاضطراب الشوارد وتعويض السوائل عند الضرورة وفي حال كانت الأعراض شديدة يجب إيقاف العلاج.
- ✓ لايعطى عند الحوامل والمرضعات وتصنيفه بالحمل D.

- ✓ الإصابة الفيروسية بالحلأ البسيط تحدث بنسبة ١٣% من المرضى لذلك يجب إعطاء المرضى مضادات فيروسية أثناء العلاج والانتباه لتطور مثل هذه الإصابات.
- ✓ تعتبر طريقة الإعطاء الوريدي وتحت الجلد نفس الفعالية العلاجية ولكن التأثيرات الجانبية أقل عندما تكون طريقة الإعطاء تحت الجلد .

التأثيرات الجانبية: (٢١) (٥٣) (٥٤)

- الأعراض العصبية: التعب العام (٥٠%)، صداع (١٩%)، اعتلال الأعصاب الحسي (٥٤%)، اعتلال الأعصاب الحركي (٢٢%)، حمى (٣٥%)، دوار (٤%).
- الأعراض الدموية: نقص عدلات (٢٧%)، فقر دم (١٣%)، نقص الصفائح (٣٠%).
- الأعراض الهضمية: إسهال (١٩%)، غثيان (١٦%)، قهيم (٢٨%)، ارتفاع الخمائر الكبدية (٤%).
- الأعراض الصدرية: زلة تنفسية (١١%).
- الأعراض الجلدية: طفح جلدي (٣٠%).
- الأعراض الهيكلية: ضعف عضلي (٤٠%)، رجفان (٤%)، آلام عضلية (٢٢%)، آلام مفصلية (١٣%).
- الأعراض القلبية الوعائية: وذمات (٥٧%)، هبوط ضغط (٨%).

ملخص الدراسة العملية

عنوان الدراسة:

تقييم فعالية البورتيزوميب في الورم النقوي العديدي الناكس في مشفى البيروني الجامعي.

خلفية البحث:

البورتيزوميب مثبط نوعي للبروتيازوم proteasome في مرضى الورم النقوي العديدي، لوحظت فعالية البورتيزوميب مرضى الورم النقوي العديدي في دراسات سابقة، حيث حسن معدل الاستجابة والفترة الخالية من النكس لديهم ، تعتبر هذه الدراسة دراسة وحيدة الذراع وحيدة المركز لتقييم الفائدة السريرية للبورتيزوميب.

طرائق البحث:

تم اشتمال ٢٦ مريض بالدراسة، جميعهم بالغين مع حالة عامة جيدة ، ناكسين على علاجات تقليدية سابقة، تم إعطاؤهم ١,٣ملغ/م٢ بورتيزوميب تسريب وريدي بشكل أسبوعي لمدة أربعة أشهر بالإضافة إلى ديكساميثازون ٢٠ملغ، الهدف الأساسي هو تقييم معدل الاستجابة Response Rate، أما الهدف الثانوي فهو تقييم PFS.

النتائج:

كان معدل الاستجابة الموضوعية (OOR) ٦٥,٣%، والفائدة السريرية (CBR) ٨٤,٥% وذلك في أول شهرين من العلاج، لوحظ تأخير النكس عند ٧٥% من المرضى لأكثر من ستة أشهر، كان متوسط البقيا بدون نكس ٩ أشهر لمجمل عينة الدراسة.

الاستنتاج:

اتضح في هذه الدراسة وحيدة المركز أن البورتيزوميب يحسن من النتائج العلاجية لمرضى الورم النقوي العديدي الناكس.

Practical Study Abstract:

Title: Evaluating The Efficacy Of Bortezomib At Relapsed Multiple Myeloma At Albairouni University Hospital.

Background: Bortezomib, a boronic acid dipeptide and a potent, selective, and reversible inhibitor of the proteasome, bortezomib showed a number of different anti-myeloma effects including disruption of the cell cycle and induction of apoptosis, alteration of the bone marrow microenvironment and inhibition of nuclear factor kappa B (NFκB). bortezomib has been shown to induce responses in previously refractory patients, and results in an increased progression free and in relapsed patients .

Patients and methods: 26 patients were enrolled .adults with good performance status , relapsed myeloma that was refractory to the therapy they had received most recently. Patients received 1.3 mg of bortezomib per square meter of body-surface area once weekly for 4 weeks, followed by 1 week without treatment, for 4 months . In addition to oral dexamethasone (20 mg daily, on the day of and the day after bortezomib administration, The primary end point was evaluation response rate ,Secondary end point was progression free survival .

Results: Objective response rate was 65,3% , Clinical benefit rate was 84,5 % for at least 2 months. A delay of progression of more than 6 months was noted in 75 % of the study population, Median time to progression was 9 months.

Conclusion: Bortezomib, a member of a new class of anticancer drugs, is active in patients with relapsed multiple myeloma that is refractory to conventional chemotherapy.

أهمية الدراسة:

يعتبر الورم النقوي العديد من الخباثات الدموية واسعة الانتشار، مع نسبة وفيات عالية ناتجة عنه، ويعتبر البروتينوزميب (Bortezomib) من الأدوية الهدفية الحديثة في علاج هذا المرض ، ولاتوجد أي دراسة عملية لدينا حتى الآن لتقييم استجابة المرضى على هذا الدواء، ومن هنا هدفنا لإجراء دراسة محلية لتقييم هذه الاستجابة ومقارنتها مع الدراسات العالمية.

أهداف البحث:

تقييم فعالية البورتيزوميب في الورم النقوي العديد الناكس كخط علاج ثاني من خلال:

الهدف الرئيسي: تحديد معدل الإستجابة Response Rate من خلال تحديد مايلي:

١. الاستجابة التامة (complete response).

٢. الاستجابة الجزئية (partial response).

٣. المرض المستقر (stable disease).

٤. المرض المتزقي (Progressive disease).

الهدف الثانوي: البقاء الخالية من النكس (Progression free survival (PFS).

تعريف عملية في الدراسة:

- **الاستجابة التامة:** هي عودة الفحوص المناعية للبروتينات ضمن الحدود الطبيعية في المصل والبول وغياب البلاسماسيتوما في الأنسجة الرخوة واستقرار الآفات العظمية أو عودتها طبيعية مع تركيز طبيعي للكالسيوم في المصل بالإضافة لخلايا البلاسمية أقل من 5% في النقي.
- **الاستجابة الجزئية:** هي تراجع أكثر من 50% من بروتين M في المصل و تراجع أكثر من 90% من بروتين M في بول ٢٤ ساعة وتراجع أكثر من 50% من حجم البلاسماسيتوما في النسيج الرخوة و تراجع أكثر من 50% من الخلايا البلاسمية في النقي بعد العلاج .

- **استقرار المرض:** لا يتوافق مع معايير الاستجابة التامة والجزئية والنكس مع بقاء النتائج السريرية والمخبرية والشعاعية ثابتة رغم إعطاء العلاج دون ترقى المرض .
- **نكس المرض:** زيادة أكثر من ٢٥% من بروتين M في المصل أو في البول أو زيادة الخلايا البلاسمية أكثر من ١٠% في نقي العظم أو ارتفاع بمستوى كلس الدم في المصل أكثر من ١,٥ ملغ/دل أو تطور آفات عظمية جديدة أو بلاسماسيتوما جديدة في النسيج الرخوة أو زيادة حجم الآفات الموجودة سابقا.
- **البقاء الحرة من النكس Free Survival Progression:** المدة الزمنية التي لا يشكو منها المريض من أعراض أو علامات متعلقة بالمرض بعد العلاج البدئي للسرطان .
- **ECOG/WHO Performance Status:** تقييم الحالة العامة للمريض حسب منظمة الصحة العالمية.
- **معدل الاستجابة الموضوعية Objective Response Rate (ORR):** هو معدل الاستجابة التامة والاستجابة الجزئية معاً.
- **معدل الفائدة السريرية Clinical Benefit Rate (CBR):** هو معدل الاستجابة التامة والاستجابة الجزئية والمرض المستقر معاً.

تصميم الدراسة:

- نوع الدراسة: دراسة راجعة، وحيدة الذراع، وحيدة المركز، للمرضى المحققين لمعايير الاشتمال.
- سبب التداخل: علاجي.

مكان وزمان الدراسة:

- مكان الدراسة: مشفى البيروني الجامعي.
- مدة الدراسة : من ٢٠١٤/٣/١ و تنتهي بـ ٢٠١٥/١١/١.

مجموعة الدراسة: مرضى الورم النقوي العديد الناكسين على الخطوط العلاجية التقليدية السابقة و المراجعين لمشفى البيروني الجامعي بالفترة ما بين ٢٠١٢ حتى ٢٠١٥، وقد شملت العينة ٢٦ مريضاً.

معايير الاشتمال:

- المريض ناكس على الخط العلاجي الأول .
- حالة المريض الـ PS : ٠ ، ١ ، ٢ .
- لا يوجد إصابات ورمية ثانوية .

معايير الاستبعاد:

- حالة المريض الـ PS : ٣ ، ٤ .
- خمائر الكبد (AST ، ALT) أكثر من ٣ أضعاف المستوى الطبيعي.
- البيلروبينات أكثر من ضعفي المستوى الطبيعي.
- اعتلال أعصاب محيطي حسي درجة ثالثة أو رابعة.
- تصفية الكرياتينين أقل من ١٠ مل / دقيقة.
- قصور قلب واضطرابات نظم.
- العدلات أقل من ٥٠٠ ، الخضاب أقل من ٨ ملغ / دل ، الصفائح أقل من ٣٠ ألف.
- الحمل.

مراحل العمل:

طريقة الدراسة:

لدى قبول المريض في الدراسة وبعد الرجوع للأضابير وتحديد المرضى الناكسين وفق معايير الاستجابة المذكورة في التعاريف العملية للدراسة تم الحصول على المعلومات التالية:

- موافقة مستنيرة كتابية من المريض .
- الحالة العامة للمريض .
- التحاليل الدموية العامة (تعداد دم كامل - وظائف كلية - خمائر كبد- الألبومين-سرعة التثفل - LDH - بروتين الدم- كلس الدم- حمض البول) .

- عيار الـ $\beta 2$ microglobulin.
- عيار الأضداد بالمصل (IgA ، IgM، IgG).
- رحلان بروتينات مناعي في المصل والبول، عيار السلاسل الخفيفة في بول ٢٤ ساعة.
- نتيجة بزل نقي أو خزعة عظم.
- قراءة الصورة البسيطة للجمجمة بالوضعين و العمود الفقري والقطني.
- نتيجة تخطيط أعصاب محيطية والاستشارة العصبية.
- إيكو قلب.
- تعبئة المعلومات الشخصية و الطبية بالاستمارة الخاصة بالدراسة.

طريقة الإعطاء:

يعطى البورتيزوميب للمرضى الناكسين على الخط العلاجي الأول أربعة أشواط حيث مدة الشوط الواحد شهر و خلال هذا الشهر يعطى الدواء بجرعة ١,٣ ملغ/م^٢ مرة واحدة أسبوعياً في اليوم الأول والثامن والخامس عشر والثاني والعشرين يتبع بأسبوع راحة ، بالإضافة إلى ٢٠ ملغ ديكساميثازون تعطى مع البورتيزوميب و في اليوم الذي يليه .

التقييم:

تم تقييم سريري ومخبري وشعاعي كما هو مذكور أعلاه بعد شوطين خلال العلاج أي بعد شهرين من البدء بالعلاج، في حال عدم استجابة المريض يوضع على خط علاجي آخر، وفي حال كانت استجابة المريض تامة أو جزئية يكمل أخذ الدواء حتى ينهي الشوط الرابع ثم تقييم جديد فإذا كان كالسابق أي استجابة تامة أو جزئية يوضع المريض على جرعة الصيانة مع مراقبة كل ثلاثة أشهر (تقييم سريري ومخبري وشعاعي) حتى النكس مرة أخرى.

تحليل البيانات:

- Chi-square test (اختبار كاي مربع): لمقارنة النسب المئوية للمتغيرات الفئوية بين

المجموعتين المدروستين.

- Fisher's exact test (الاختبار الدقيق لفischer): لدراسة العلاقات بين المتغيرات الفئوية عندما لا تكون شروط استخدام اختبار Chi-square محققة.
- تمت دراسة البقيا بدون نكس عند مرضى الورم النقوي العديد الناكس باستخدام جدول تكراري لتطور معدل النكس مع التقدم في الزمن.
- الفروق عند عتبة الدلالة p value أقل أو تساوي 0.05 اعتبرت هامة إحصائيا.
- تم التحليل الإحصائي بمساعدة البرنامج الإحصائي (spss22).

مضامين البحث:

إمكانية تطبيق نتائج دراستنا المتوقع أن تكون إيجابية في تقييم فعالية البورتيزوميب لدى مرضى الورم النقوي العديد الناكسين وجدواها الاقتصادية.

الاعتبارات الأخلاقية:

- ✓ الالتزام بالسرية التامة للمعلومات و تشفير أسماء المرضى المشاركين في الدراسة.
- ✓ العمر المؤهل للإدخال في الدراسة : البالغين .
- ✓ يتطلب الدخول في الدراسة الحصول على الموافقة المستتيرة من المريض.
- ✓ لا يترتب على المريض أي تكاليف إضافية كون العلاج الدوائي متوفر والتحليل المطلوبة للتقييم تجري بشكل روتيني لجميع المرضى.
- ✓ إن هذه الدراسة غير ملزمة للمريض و بإمكانه الانسحاب منها متى يشاء و هي غير مجزية لا يتقاضى عليها أية مكافأة.

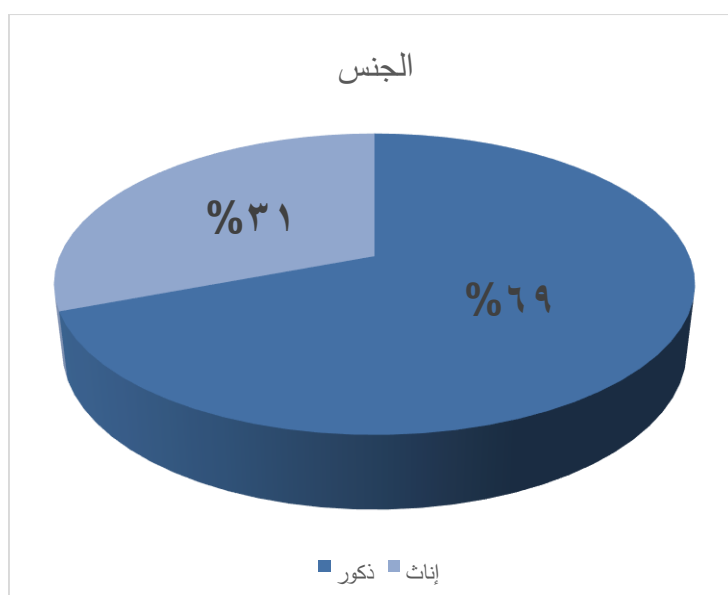
الدراسة الإحصائية:

وصف العينة:

شملت الدراسة ٢٦ مريض مشخص لهم ورم نقوي عديد وناكسين على علاجات تقليدية سابقة (١٨ ذكر، ٨ إناث) حيث كانت نسبة الذكور أعلى من نسبة الإناث (٦٩,٢% مقابل ٣٠,٨%), تراوحت أعمارهم بين ٤١ و ٧٢ سنة بمتوسط قدره ٥٢,١ سنة وانحراف معياري قدره ٨,٩ سنة.

المتغيرات			SD
العمر	المتوسط	52,1	8.7±
	المجال	41-72	
الجنس	ذكور	69,2% (18)	
	إناث	30,8% (8)	

الجدول رقم (٢) يبين توزع العينة حسب الجنس.

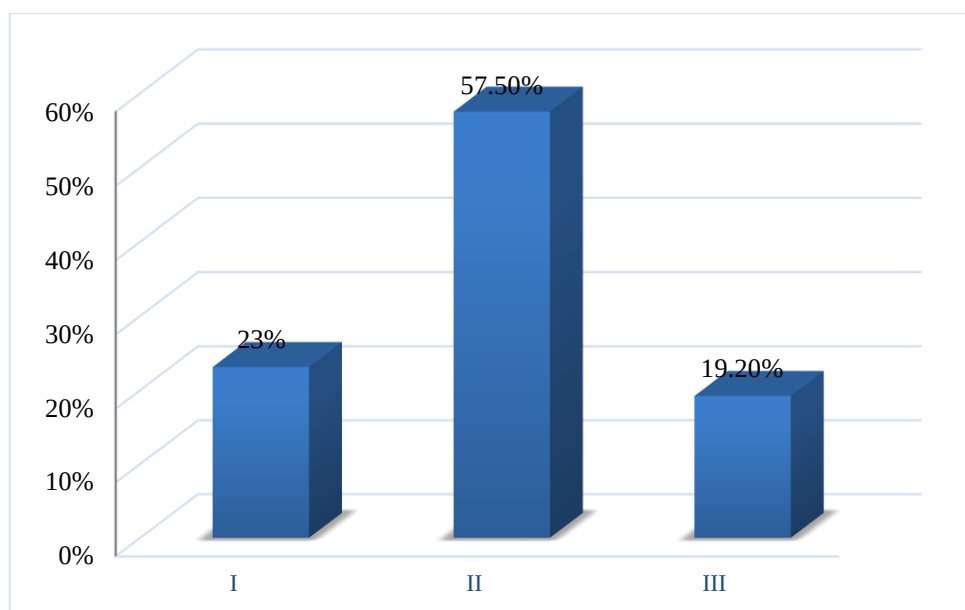


الشكل (١٠): يمثل النسبة المئوية لتوزع المرضى حسب الجنس

المتغيرات		
المرحلة (%)	I	6 (23,1%)
	II	15 (57,7%)
	III	5 (19,2%)

الجدول (٣): يبين مراحل الإصابة وتعدادها.

نلاحظ أغلب المرضى كانت مرحلة المرض لديهم مرحلة ثانية.

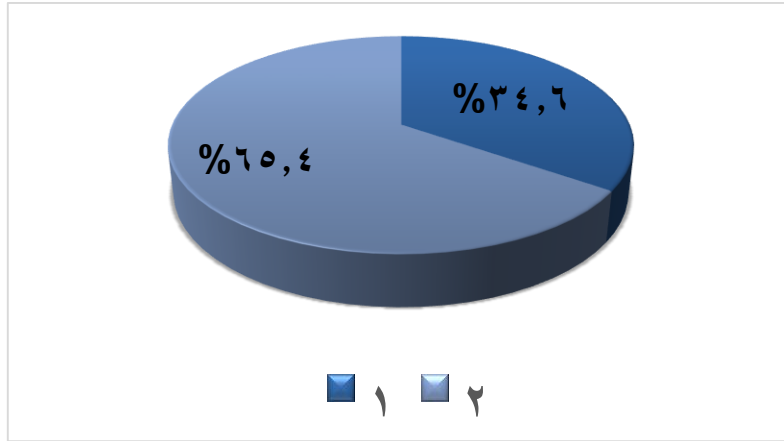


الشكل (١١): يمثل النسبة المئوية للتوزيع المرحلي للمرضى

أغلب المرضى المشمولين بالدراسة كانت الحالة العامة لديهم جيدة وفق الجدول (١٥) المذكور في الملاحق.

PS	التعداد	النسبة المئوية
١	٩	٣٤,٦%
٢	١٧	٦٥,٤%
المجموع	٢٦	١٠٠%

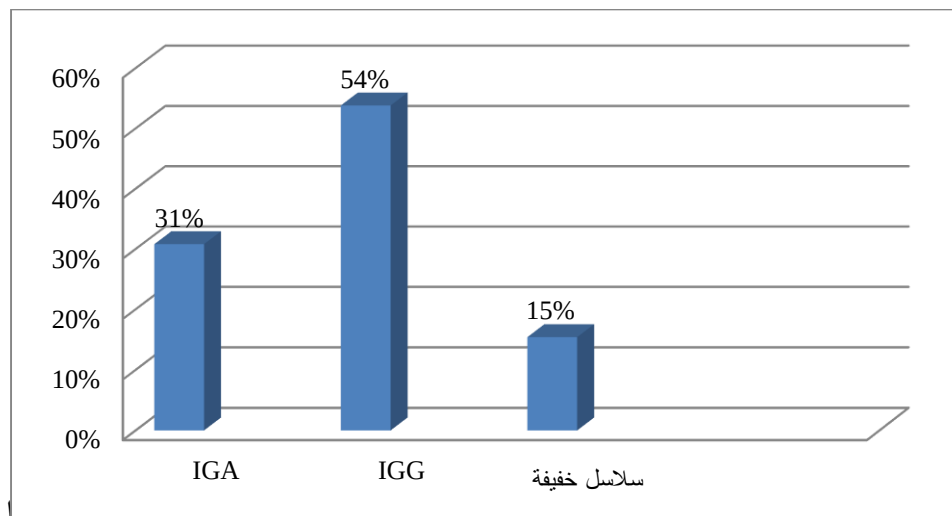
الجدول (٤): يبين فئات ال PS



الشكل (١٢): يمثل النسبة المئوية للحالة العامة للمرضى

المتغيرات		SD
M-Protein Isotype(%)	IgG	14 (53,8%)
	IgA	8 (30,8%)
	سلاسل خفيفة	4 (15,4%)
نسبة البلازيمات في النقي (%)	المتوسط	21.32±
	المجال	%46 - %15

الجدول (٥): يبين تعداد مجموعات الغلوبينات المناعية



الشكل (١٣): يمثل النسبة المئوية لتوزع الغلوبولينات المناعة عند المرضى

المتغيرات			SD
الخضاب غ/دل	المتوسط	١٠	1.7±
	المجال	١١,٥ – ٨,٥	
كرياتنين المصل ملغ/دل	المتوسط	١,٦٣	0.5088±
	المجال	٢,٨ – ٠,٨	
ألبومين المصل غ/دل	المتوسط	٣,٤	0.595±
	المجال	٤,٥ – ٢,٣	
كالسيوم المصل ملغ/دل	المتوسط	١٠,٧	1.645±
	المجال	١٣,٣ – ٨	
B ₂ -Microglobulin mg/l	المتوسط	٣,٩	1.975±
	المجال	٦,٣ – ١,٦	

الجدول (٦): يمثل متوسط أهم التحاليل المخبرية لمرضى الدراسة

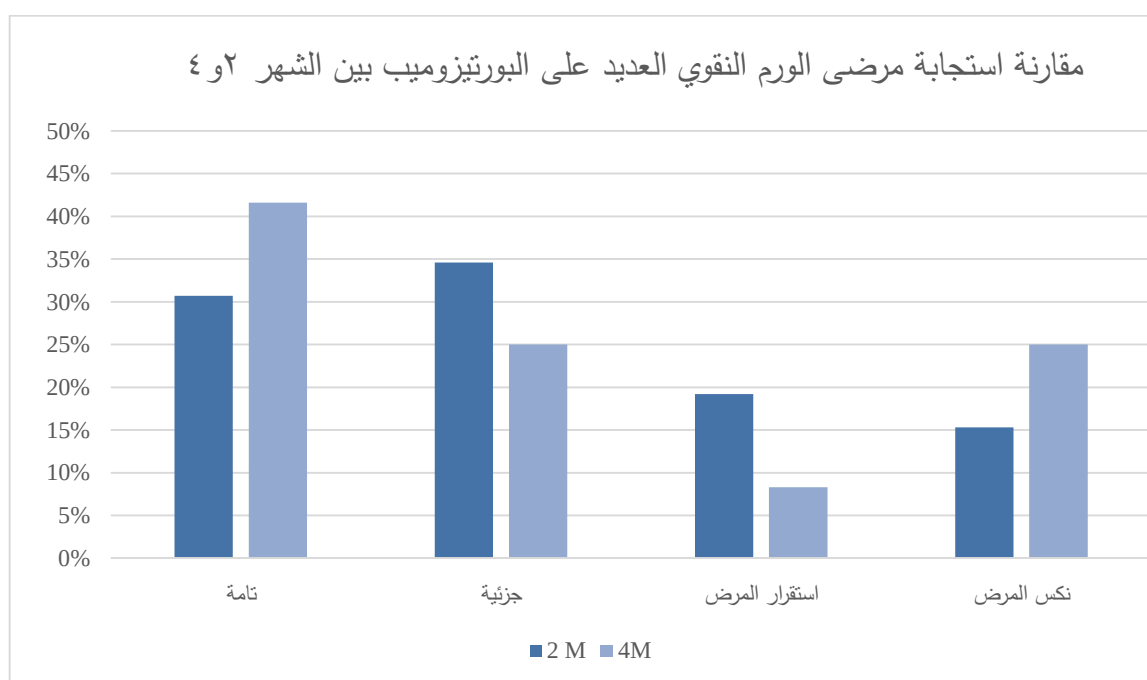
تقييم الاستجابة:

بعد إجراء التقييم الأولي تم إخضاع جميع المرضى المقبولين في الدراسة للمعالجة بالبورتيزوميب حيث أن:

- ✓ ٢٦ مريض تلقوا المعالجة على شهرين.
- ✓ لم يتمكن مريضين بعد شهرين من الالتزام بمواعيد إعطاء المعالجة فتم إيقاف العلاج لهم واستمر
- ٢٤ مريض بالمعالجة حتى أربعة أشهر أشهر .
- ✓ اعتمد في تقييم الاستجابة على رحلان البروتينات ، التثبيت المناعي على البول، بزل نقي العظم.

نمط الاستجابة	عدد المرضى المستجيبين بعد شهرين (%)	عدد المرضى المستجيبين بعد ٤ أشهر (%)
تامة	٨ (٣٠,٧%)	١٠ (٤١,٦%)
جزئية	٩ (٣٤,٦%)	٦ (٢٥%)
استقرار مرض	٥ (١٩,٢%)	٢ (٨,٣%)
نكس المرض	٤ (١٥,٣%)	٦ (٢٥%)
المجموع	٢٦ (١٠٠%)	٢٤ (١٠٠%)

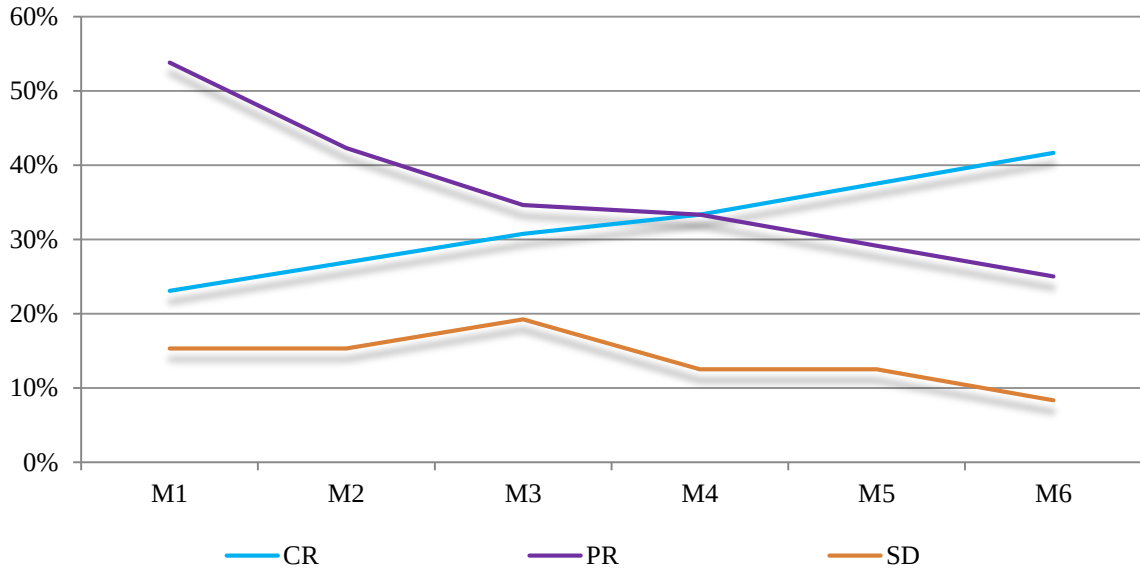
الجدول (٧): نتائج تقييم العلاج في الشهر الثاني والرابع



الشكل (١٤): يمثل مقارنة استجابة مرضى الورم النقوي العديدي على البورتيزوميب بين الشهر ٢ و ٤

تم دراسة العلاقة بين الاستجابة مصنفة حسب أنماط الاستجابة والزمن مقدراً بالأشهر حيث لوحظ مايلي:

- المرضى الذين كان نمط استجابتهم استجابة تامة كان لديهم استجابة سريعة ما بين الشهر الثاني والثالث وصولاً حتى الهوادة التامة.
- المرضى الذين حققوا استجابة جزئية تأرجحت الاستجابة عندهم من الشهر الاول للشهر السادس.
- المرضى الذين لم يحققوا استجابة جزئية لوحظ بطء في الاستجابة ولم يصلوا في نهاية العلاج للاستجابة الجزئية.



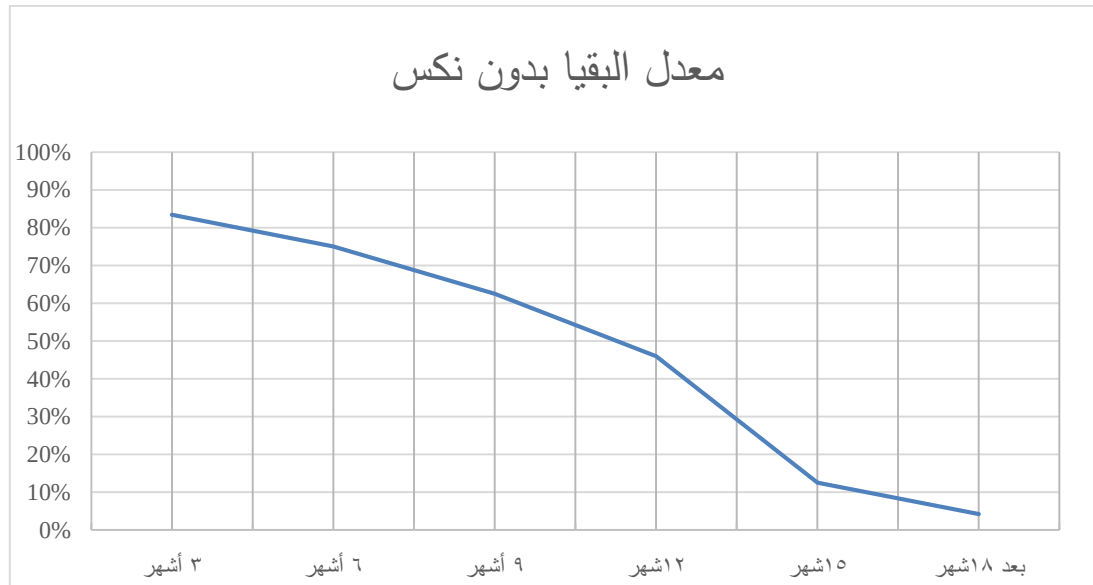
الشكل (١٥): يمثل استجابة المرضى للبروتينوزوميب مع الزمن مقدراً بالأشهر مصنف حسب أنماط الاستجابة السابقة الذكر

تقييم الفترة الخالية من النكس (PFS):

تراوحت الفترة الخالية من النكس بين شهرين و ١٨ شهر بمتوسط قدره ٩ أشهر و انحراف معياري ٤,٧ شهر ويظهر الشكل رقم (١٦) منحنى البقاء دون ترقى المرض حيث نلاحظ أن معدل البقاء لتسعة أشهر بلغ ٦٠% تقريباً ولمدة سنة ٤٦% .

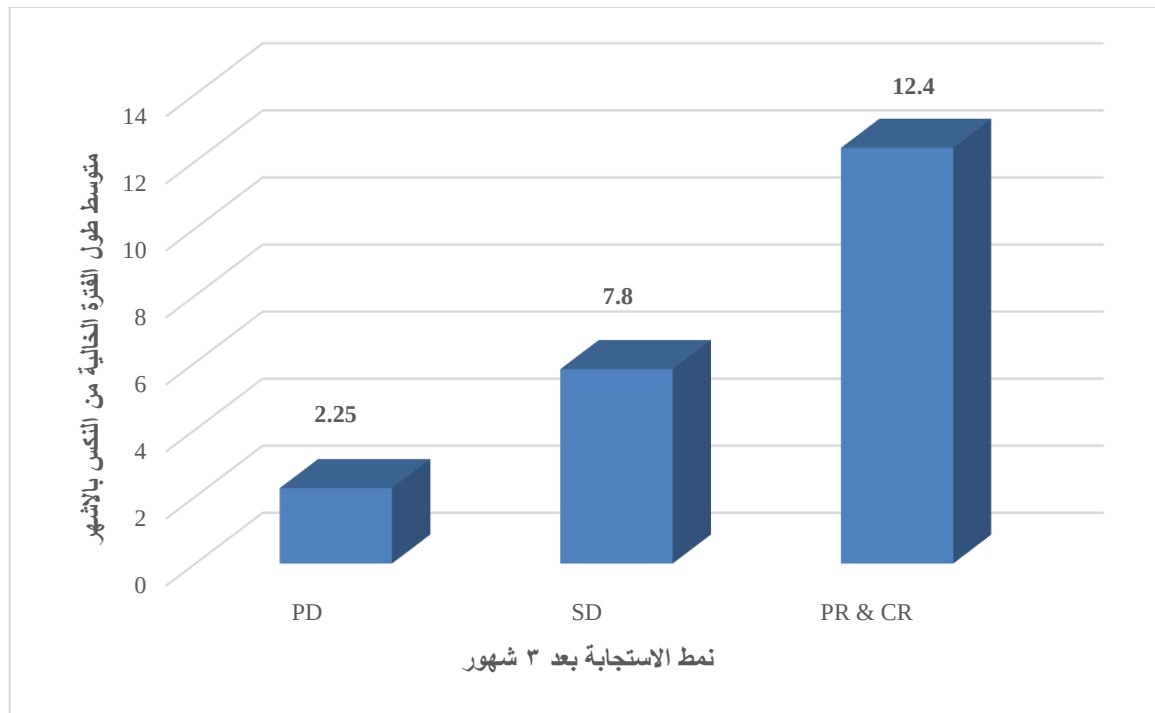
المدة الزمنية	عدد الذين نكسوا	عدد الذين استجابوا	معدل البقيا بدون نكس
بعد ٣ أشهر	٤	٢٠	%٨٣,٤
بعد ٦ أشهر	٦	١٨	%٧٥
بعد ٩ أشهر	٩	١٥	%٦٢,٥
بعد ١٢ أشهر	١٣	١١	%٤٦
بعد ١٥ أشهر	٢١	٣	%١٢,٥
بعد ١٨ أشهر	٢٣	١	%٤,٢

الجدول (٩): يبين أعداد الذين نكسوا واستجابوا في كل فترة زمنية



الشكل (١٦): يوضح الجدول التكراري لتطور معدل النكس مع التقدم في الوقت

لوحظ وجود علاقة هامة إحصائياً بين نمط الاستجابة بعد ثلاثة أشهر والفترة الحرة الخالية من النكس. كان متوسط الفترة الحرة الخالية من النكس أكبر عند وجود استجابة جزئية أو تامة منه عند استقرار المرض أو ترقيه (١٢،٤ شهر، ٧،٨ شهراً و ٢،٢٥ شهراً على التوالي)، (p value=0.003).



الشكل (١٧): علاقة الاستجابة بعد ٣ شهور بالفترة الخالية من النكس

نسبة التأثيرات الجانبية المرافقة للعلاج:

تم دراسة التأثيرات الجانبية اعتماداً على الاستجواب والفحص السريري والفحوص المخبرية الدموية (CBC) التي تتضمن مايلي:

١. الأعراض العصبية: الرجفان، الخدر والنمل، الوسن، التخليط، الاكتئاب.
٢. السمية الدموية: نقص العدلات، فقر الدم، نقص الصفائح.
٣. الإنتانات: انتان الطرق التنفسية العلوية، ذات الرئة، الإصابة الفيروسية بالحلأ.

٤. الأعراض الهضمية: وأهمها الإقياء والاسهال.

٥. الأعراض الجلدية: طفح.

الآثار الجانبية للأدوية	التعداد	النسبة المئوية
نقص عدلات	١	٣,٨%
نقص صفيحات	٧	٢٧%
أعراض عصبية	٢	٧,٦%
إقياء	٣	١٢%
إسهال	٤	١٥%
طفح جلدي	٣	١٢%
إنتانات فيروسية	٢	٧,٦%

الجدول (١٣): يبين وجود الآثار الجانبية للبورتيزوميبي في دراستنا

- ✓ أهم الأعراض الجانبية في الدراسة كان الإسهال ونقص الصفيحات ومعظم هذه الأعراض أمكن تدبيرها ولم نوقف العلاج لأي مريض بسبب أعراضه الجانبية.
- ✓ بالنسبة لنقص الصفيحات كان الأشيع وحدث عند المرضى الذين دخلوا العلاج و عدد الصفيحات على الحد الأدنى وكان عابرا وغير مرتبط بحوادث نزفية .
- ✓ نقص العدلات وحمى نقص العدلات كانت نادرة .
- ✓ اعتلال الأعصاب المحيطي لاحظناه عند مريضين وكانت درجته أولى (G1) وبالنتيجة لا تحدث أعراض عصبية إلا نادرا في حال عدم حدوثه على الخطوط العلاجية السابقة.
- ✓ تم وضع جميع المرضى على مضادات فيروسية وقائية مثل الاسكلوفير ٤٠٠ ملغ مرتين يوميا.

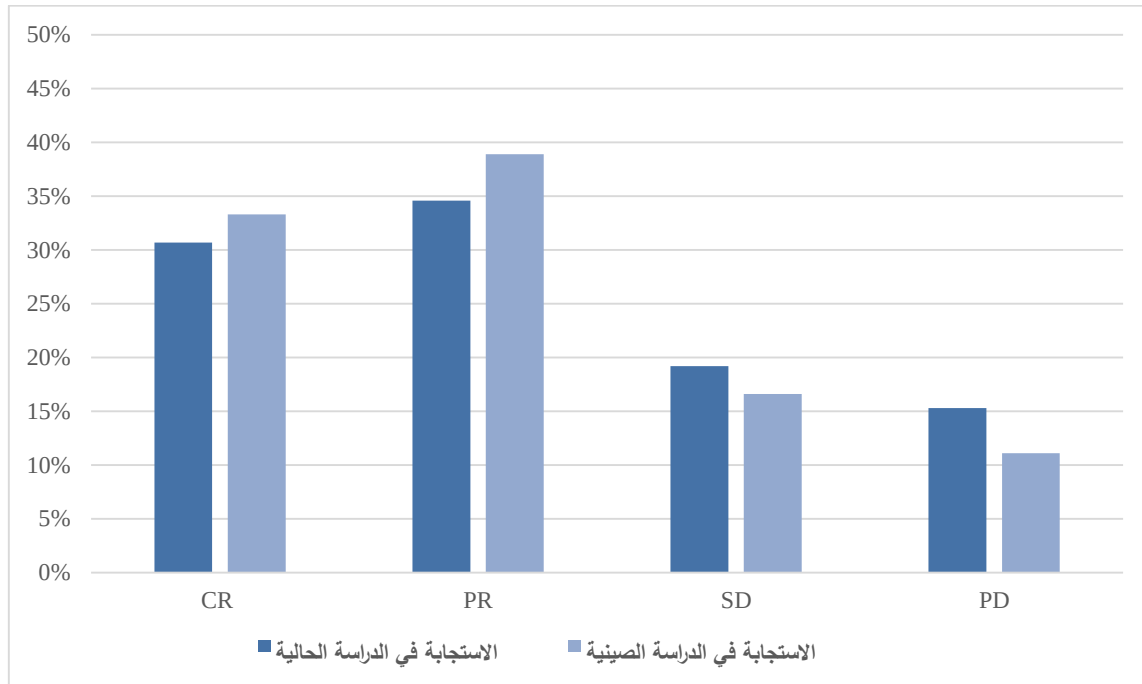
مقارنة نتائج الدراسات العالمية المجرة حول البورتيزوميب (BORTEZOMIB):

دراسة Yuan ZG, et al:

دراسة صينية أجريت في ٣٦ مركز لعلاج الأورام نشرت نتائج هذه الدراسة في شباط ٢٠١١ وهي دراسة استباقية غير معشاة متعددة المراكز phase III درست إعطاء البورتيزوميب والديكساميثازون بجرعات مختلفة لمرضى الورم النقوي العديدين، بلغ عدد المرضى في هذه الدراسة ١٦٨ مريض تم تقسيمهم إلى أربع مجموعات ، المجموعة الأولى والتي تتوافق مع دراستنا بلغ عدد مرضاها ٢٠ مريض تلقوا البورتيزوميب بجرعة ١,٣ ملغ/م^٢ والديكساميثازون ٢٠ ملغ تم تقييمهم ومعظم هؤلاء المرضى كانوا stage II، متوسط أعمارهم ٦١ سنة وكان، بلغ معدل الاستجابة الموضوعية ٧٢,٢%، والفترة الخالية من النكس ٨,٥ شهر، حققت مشاركة البورتيزوميب مع الديكساميثازون في هذه الدراسة استجابة عالية لدى المرضى الناكسين مع عدم وجود أي فرق في فعالية الدواء عند استخدامه سواء بجرعة ١ ملغ/م^٢ أو ١,٣ ملغ/م^٢، وكانت الفروق ملحوظة بالنسبة للآثار الجانبية للدواء حيث أن تخفيض جرعة البورتيزوميب ساهم في خفض نسبة حدوث اعتلال الأعصاب المحيطي، وفيما يلي مقارنة للنتائج بين هذه الدراسة ودراستنا في مشفى البيروني، حيث نسب الاستجابة مقارنة بين الدراستين.

نمط الاستجابة	عدد المرضى المستجيبين في الدراسة المحلية (%)	عدد المرضى المستجيبين في الدراسة الصينية (%)
	العدد الكلي للمرضى ٢٦	العدد الكلي للمرضى ٢٠
CR	٨ (٣٠,٧%)	٦ (٣٣,٣%)
PR	٩ (٣٤,٦%)	٧ (٣٨,٩%)
SD	٥ (١٩,٢%)	٣ (١٦,٦%)
PD	٤ (١٥,٣%)	٢ (١١,١%)

الجدول (١٠): يمثل مقارنة الاستجابة بين الدراسة المحلية والدراسة الصينية



الشكل (١٧): يمثل مقارنة الاستجابة بين الدراسة المحلية والدراسة الصينية

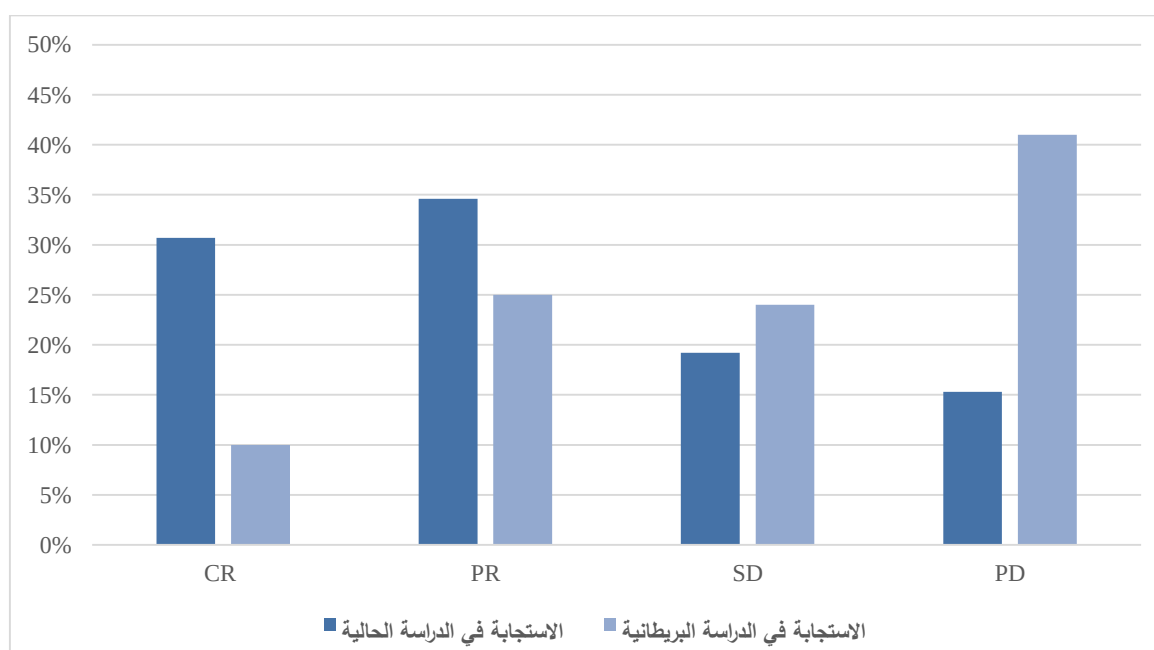
دراسة Richardson PG, et al

نشرت هذه الدراسة في بريطانيا في حزيران ٢٠٠٣ وهي دراسة وحيدة الذراع متعددة المراكز غير عشوائية phase II، كان الهدف منها هو معرفة معدل الاستجابة الكلية والفترة الخالية من النكس عند إعطاء البورتيزوميب والديكساميثازون لمرضى الورم النقوي العديدي الناكسين على العلاجات التقليدية، حيث بلغ عددهم ٢٠٢ مريض ولكن ١٩٣ مريض فقط تم تقييمهم على مدى سنة، بلغ معدل الاستجابة الموضوعية ٣٥%، والفترة الخالية من النكس ١١ شهر، ولوحظ في هذه الدراسة أن المرضى الذين أعمارهم أكبر من ٦٥ سنة كانت نسبة الاستجابة لديهم ١٩% مقابل ٣٢% من هم في سن أصغر بقيمة ($P = 0.06$) ولوحظ أن المرضى الذين لديهم نسبة الخلايا البلاسمية أكبر من ٥٠% في نقي العظم لديهم استجابة أسوأ ٢٠% مقابل ٣٥% للمرضى الذين لديهم خلايا بلاسمية أقل من ذلك بقيمة ($P=0.03$)، تم إجراء مقارنة بين نسب الاستجابة في كل من الدراستين وكانت النتائج كما موضحة في الجدول رقم (١١):

عدد المرضى المستجيبين في الدراسة البريطانية (%)	عدد المرضى المستجيبين في الدراسة المحلية (%)	نمط الاستجابة
العدد الكلي للمرضى ١٩٣	العدد الكلي للمرضى ٢٦	
١٩ (٩,٨%)	٨ (٣٠,٧%)	CR
٤٨ (٢٥%)	٩ (٣٤,٦%)	PR
٤٦ (٢٤%)	٥ (١٩,٢%)	SD
٨٠ (٤١%)	٤ (١٥,٣%)	PD

الجدول (١١): يمثل مقارنة الاستجابة بين الدراسة المحلية والدراسة البريطانية

لوحظ أن نسبة الاستجابة التامة كانت أعلى في دراسة مشفى البيروني مقارنة مع الدراسة البريطانية وهذا يعود للعدد القليل من المرضى في دراستنا ، أما بالنسبة للاستجابة الجزئية فكانت النسبة مقارنة للدراسة العالمية، أما بالنسبة لاستقرار المرض والنكس فكانت أخفض ويعود تفسير هذا الفرق لنفس السبب المتعلق بعدد المرضى وربما يعود أيضا لتأخر بعض المرضى عن مواعيد تلقي المعالجة وعدم الالتزام بها، بالنسبة للبقيا بدون نكس تعتبر نتيجة دراسة مشفى البيروني متوافقة مع الدراسات العالمية.



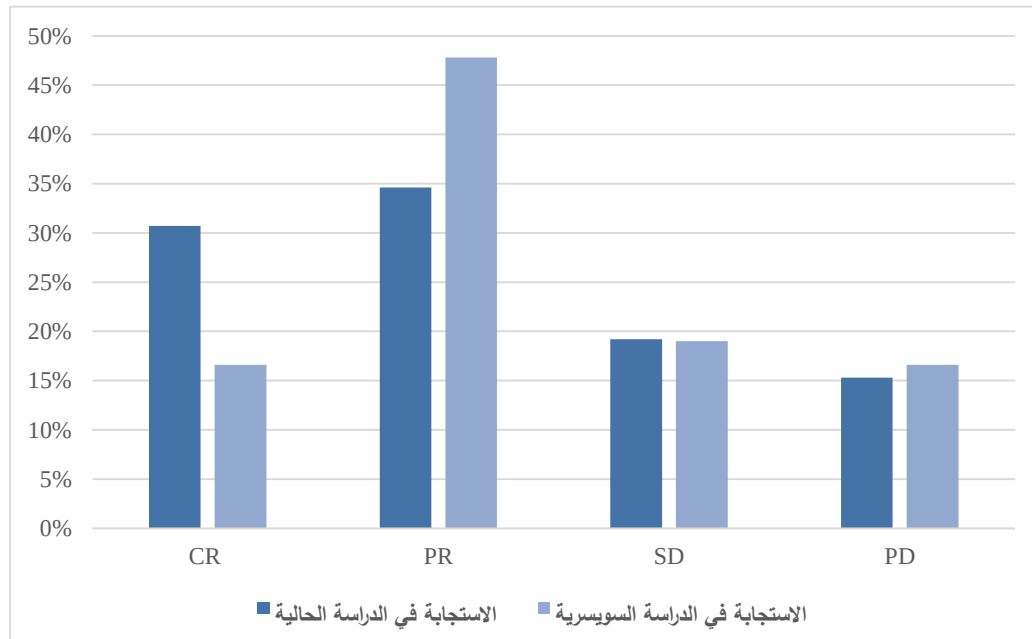
الشكل (١٨): مقارنة بين الاستجابة للدراسة المحلية والدراسة البريطانية

دراسة Taverna C,et al :

نشرت هذه الدراسة في سويسرا في نيسان ٢٠١٢ و هي دراسة وحيدة الذراع متعددة المراكز غير عشوائية phaseII ، كان الهدف منها هو معرفة معدل الاستجابة الكلية والفترة الخالية من النكس عند إعطاء البورتيزوميب والديكساميتازون لمرضى الورم النقوي العديد الناكسين على العلاجات التقليدية ،بلغت نسبة الاستجابة الموضوعية ٦٤,٣% بينما كانت الفترة الخالية من النكس ١٠,٨ شهر وفيما يلي مقارنة النتائج مع الدراسة السويسرية:

نمط الاستجابة	عدد المرضى المستجيبين في الدراسة المحلية (%)	عدد المرضى المستجيبين في الدراسة السويسرية (%)
	العدد الكلي للمرضى ٢٦	العدد الكلي للمرضى ٤٢
CR	٨ (٣٠,٧%)	٧ (١٦,٦%)
PR	٩ (٣٤,٦%)	٢٠ (٤٧,٦%)
SD	٥ (١٩,٢%)	٨ (١٩%)
PD	٤ (١٥,٣%)	٧ (١٦,٦%)

الجدول (١٢): يمثل مقارنة الاستجابة بين الدراسة الحالية والدراسة السويسرية



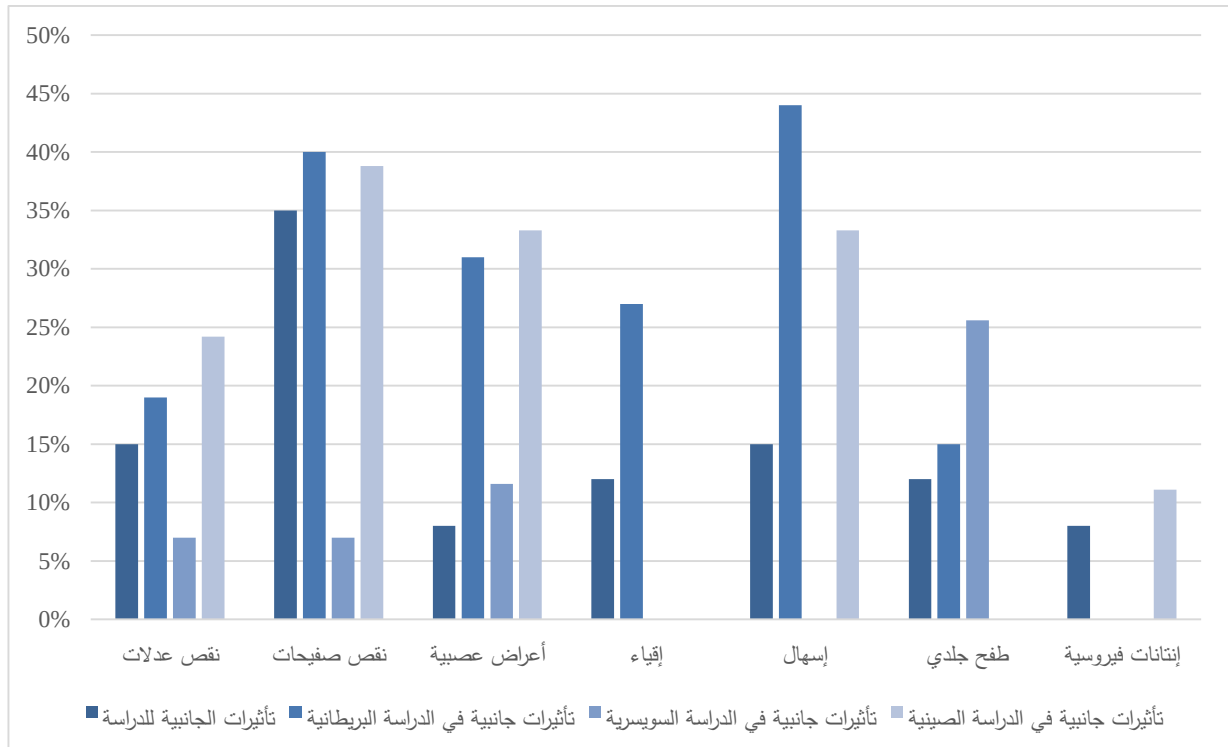
الشكل (١٩): مقارنة بين الاستجابة للدراسة الحالية والدراسة السويسرية

كانت النتائج متقاربة بين دراستنا والدراسة السويسرية بالنسبة لنكس المرض واستقراره واختلفت النتائج بالنسبة للاستجابة التامة والجزئية قد يكون السبب تأخر بعض المرضى عن مواعيد تلقي المعالجة وعدم الالتزام بها.

مقارنة بين التأثيرات الجانبية للدراسة المحلية والدراسات العالمية:

التأثير الجانبي	عدد المرضى في الدراسة الحالية (%)	عدد المرضى في الدراسة البريطانية (%)	عدد المرضى في الدراسة السويسرية (%)	عدد المرضى في الدراسة الصينية (%)
السمية العصبية خدر ونمل في الأطراف	٢ (٨%)	٦٣ (٣١%)	٥ (١١,٦%)	٦ (٣٣,٣%)
السمية الدموية نقص عدلات	٤ (١٥%)	٣٨ (١٩%)	٣ (٧%)	٨ (٢٤,٢%)
نقص خضاب	٧ (٢٧%)	٤٢ (٢١%)	—	—
نقص صفائح	٩ (٣٥%)	٨١ (٤٠%)	٣ (٧%)	٧ (٣٨,٨%)
الأعراض الهضمية (اسهال)	٤ (١٥%)	٨٨ (٤٤%)	—	٦ (٣٣,٣%)
اقياء	٣ (١٢%)	٥٥ (٢٧%)	—	٣ (١٦,٦%)
الإنتانات	٢ (٨%)	—	—	٢ (١١,١%)
طفح جلدي	٣ (١٢%)	٣١ (١٥%)	١١ (٢٥,٦%)	—

الجدول (١٣): مقارنة التأثيرات الجانبية للبورتيزوميب بين الدراسة المحلية والدراسات العالمية



الشكل (٢٠): مقارنة بين التأثيرات الجانبية للدراسة المحلية والدراسات العالمية

المناقشة:

أظهرت نتائج هذه التجربة فعالية البورتيزوميب عند إعطائه كخط ثاني في معالجة مرضى الورم النقوي العديد حيث كان نسبة الإستجابة الموضوعية (ORR) ٦٥% والفائدة السريرية ٨٤,٥% وذلك خلال أول ثلاث شهور من تلقي الدواء، حقق ٣٠,٧% من المرضى استجابة تامة، ٣٤,٦% استجابة جزئية، ١٩% استقر الورم لديهم وترقى الورم لدى ١٥% من المرضى. أما بالنسبة لمتوسط الفترة الخالية من النكس فكانت ٩ أشهر لجميع المرضى، تبين أن طول الفترة الخالية من النكس الأكبر من ٩ أشهر كانت أعلى عند الأعمار الأصغر من ٦٠ سنة عند تشخيص الورم منه عند الأعمار الأكبر من ٦٠ سنة .

وبتطبيق الاختبارات الإحصائية ومنها اختبار (كاي-مربع) كانت النتائج التالية:

- الاستجابة للبريتيزوميب لا تتأثر بالجنس حيث تبين:
- عدم وجود علاقة فيما بين جنس المريض على نوع استجابته خلال العلاج وذلك بقيمة إحصائية $(P_value=0.376)$.
- الاستجابة للبريتيزوميب لا تتعلق بمرحلة المريض:
- عدم وجود ارتباط لمرحلة إصابة المريض على نوع استجابته خلال العلاج و ذلك بقيمة إحصائية $(P_value =0.334)$.
- الاستجابة للبريتيزوميب لم تتأثر بمعدل الخلايا البلاسمية:
- لم يوجد فرق معنوي لنسبة الخلايا البلاسمية بين أنواع الاستجابة و ذلك بقيمة معنوية $(P_value =0.254)$.
- لوحظ استجابة أقل عند المرضى الكبار بالسن (أكبر من ٦٥ سنة):
- تبين وجود تأثير لعمر المريض على نوع استجابته و ذلك بقيمة إحصائية $(P_value =0.032)$.

محددات الدراسة:

١. قلة عدد المرضى المقبولين للدراسة نظراً لعدم توفر الدواء وانقطاعه وبالتالي إيقاف العلاج لدى بعض المرضى قبل انتهاء فترة المتابعة المحددة.
٢. الكلفة العالية للدواء مما أدى لانقطاع في العلاج أو متابعته خارج المشفى ومن ثم العودة لمشفى البيروني حين توفر الدواء، وبالتالي عدم الانتظام في أوقات اجراء التقييم للمرضى.
٣. ربما كان لتأخر بعض المرضى عن مواعيد تلقي الجرعات (أحيانا كان التأخر يتجاوز الشهر) دور في انخفاض النتائج الملاحظة لدينا.
٤. عدم توافر بعض التحاليل المخبرية أحيانا مما اضطر العديد من المرضى لإجراء التقييم المخبري خارجيا وبالتالي تعدد المراكز التي أجري فيها تقييم الاستجابة المخبرية و التأخر بالحصول على الموافقات اللازمة لاستمرار المعالجة.

٥. عدم قدرة المريض على تأمين العلاج بعد انقطاعه من المستشفى وبالتالي الاضطرار الى استخدام خطة علاج بديلة.

الاستنتاج:

- ✓ البورتيزوميبي دواء فعال لمرضى الورم النقوي العديد الناكسين على العلاجات التقليدية السابقة، بالإضافة لتحسين نوعية الحياة بشكل ملحوظ، وتحسن الأعراض السريرية.
- ✓ كما ان التأثيرات الجانبية الناتجة عن استخدام البورتيزوميبي تكاد تكون معدومة فهو دواء آمن .

التوصيات:

- يوصى بالمعالجة بالبورتيزوميبي عند جميع مرضى الورم النقوي العديد الناكسين، خاصة المرضى المسنين الذين لا تسمح حالتهم العامة أن يتلقوا جرعات كيماوية عالية .
- عند المرضى الذين كانت الاستجابة عندهم منخفضة بعد شهرين (انخفاض الغاما غلوبولين في المصل بمقدار 50 -75%) ينصح بمتابعة المعالجة بالبورتيزوميبي حيث يمكن أن يحقق هؤلاء المرضى استجابة في الأشهر التالية.
- المرضى الذين يتطور لديهم المرض أثناء المعالجة (PD) يجب إيقاف المعالجة والانتقال إلى زراعة النقي (في حال كان المريض مؤهلاً لإجراء ذلك) أو مشاركات جديدة (في حال كان غير مؤهل للزراعة) .
- في حال تطور سمية دموية (G2،G3) أثناء المعالجة يجب إيقاف المعالجة بشكل مؤقت حتى تحسن القيم الدموية ثم متابعة العلاج.
- ينصح بإيقاف المعالجة في حال تطور سمية عصبية عالية (G4) والانتقال إلى مشاركات أخرى أقل إحداثاً للسمية العصبية.

الملاحق:

الموافقة المستنيرة:

أنا الطيبة رجاء التركي (طالب الدراسات العليا بقسم الأورام في جامعة دمشق ، أزالول تدريبي السريري في مشفى البيروني الجامعي) أجري دراسة حول فعالية البورتيزوميب لدى مرضى الورم النقوي العديد الناكسين . أدعوك للتسجيل ضمن هذه الدراسة ، حيث سأستعرض و أفسر لك المعلومات المتعلقة بهذه الدراسة .

يعد دخولك بهذه الدراسة طوعياً ، ففي حال رفضك للانضمام لا يؤثر ذلك على نوعية العناية الطبية التي تتلقاها في مشفى البيروني الجامعي . كما يمكنك الانسحاب من الدراسة حتى ولو كنت قد وافقت مسبقاً على الاشتراك بها .

يعد الورم النقوي العديد من الأورام الدموية المعروفة ، ويعد العلاج الأساسي للورم النقوي العديد هو العلاج الكيماوي ، لكن من العلاجات الحديثة حالياً البورتيزوميب ، يتم العلاج بالبورتيزوميب مرة واحدة بالأسبوع لمدة ستة أشهر كحد أقصى حيث يعطى ٣،١ ملغ/م² ويريداً لمدة (٣-٥) ثواني و يتم استجواب المريض و الفحص السريري مع إجراء تعداد دم كامل مرة واحدة اسبوعياً خلال فترة العلاج . وبعد الانتهاء من العلاج يحال المريض للمتابعة و المراقبة الدورية .

تعد المعلومات الشخصية المتعلقة بمرضى هذه الدراسة معلومات سرية ، و لضمان ذلك سيتم وسم مرضى هذه الدراسة بأرقام معينة للتعرف عليهم بحيث لا يمكن تفسيرها إلا من قبل الأطباء القائمين على هذه الدراسة .

لقد قرأت المعلومات السابقة ، كما كان لي الفرصة للاستفسار عن أي سؤال أريده وتمت إجابتي بشكل وافي . و أوافق على تسجيلي في هذه الدراسة بشكل طوعي .

توقيع المريض:

اسم المريض:

التاريخ : / /

المرحلة	الوصف
I	كتلة الخلايا البلازمية صغيرة $> 0.6 \times 10 \times 10^3$ خلية/م ²
	مع وجود كل ما يلي:
	الخضاب < 10 غ/دل
	IgG المصل > 5 غ/دل
	IgA المصل > 3 غ/دل
	السلاسل الخفيفة في البول > 4 غ/٢٤ ساعة
	مستوى كلس المصل طبيعي
	غياب الآفات الحالة في العظام
II	كتلة الخلايا متوسطة، لا تتضمن معايير المرحلة I ولا معايير المرحلة III
III	كتلة الخلايا البلازمية كبيرة $< 1.2 \times 10 \times 10^3$ خلية/م ²
	مع وجود واحد أو أكثر مما يلي:
	الخضاب > 8.5 غ/دل
	IgG المصل < 7 غ/دل
	IgA المصل < 5 غ/دل
	السلاسل الخفيفة في البول < 12 غ/٢٤ ساعة
	مستوى كلس المصل < 12 ملغ/دل
	وجود آفات حالة في العظام

جدول (١٤): التصنيف المرحلي

جدول تصنيف الحالة العامة للمريض

ECOG PERFORMANCE STATUS*	
Grade	ECOG
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

التعريف	PS
فعالية كاملة: لا إعاقة في الأداء	٠
تحدد في الفعاليات النشطة: قادر على التجوال مع إمكانية القيام بأعمال خفيفة	١
قادر على القيام بأعماله الشخصية: غير قادر على القيام بالأعمال الأخرى، < ٥٠ % من ساعات اليوم مستيقظ	٢
تحدد في القدرة على القيام بأعماله الشخصية: < ٥٠ % من ساعات اليوم مستيقظ على السرير	٣
عجز تام: غير قادر على القيام بأعماله الشخصية، يمضي كامل ساعات اليوم مستلق على السرير	٤

الجدول (١٥): الحالة العامة للمريض

استمارة مرضى دراسة تقييم فعالية البورتيزوميب لدى مرضى الورم النقوي

العديد الناكسين

البيانات الشخصية	
اسم المريض:	الجنس :
العمر وسنة الميلاد :	العمل :
رقم الإضبارة :	السكن :
مدخن: لا ☐ نعم ☐	الوزن :
باكيت/سنة :	

البيانات المتعلقة بالإصابة السرطانية	
تاريخ الإصابة :	التصنيف المرحلي: I ☐ II ☐ III ☐
تاريخ النكس على الخط العلاجي الأول :	تصنيف الخطورة عند التشخيص : منخفض ☐ متوسط ☐ عالي ☐
نسبة الخلايا البلاسمية عند النكس :	الحالة العامة للمريض PS :
التشريح المرضي :	العلاجات السابقة :

البيانات المتعلقة أثناء العلاج بالبورتيزوميب		
بعد شهرين	بعد ٤ أشهر	
استجابة تامة		
استجابة جزئية		
نكس المرض		

البيانات المتعلقة أثناء المراقبة بعد العلاج				
بعد ثلاثة أشهر	بعد ستة أشهر	بعد تسعة أشهر	بعد سنة	
استجابة تامة				
استجابة جزئية				
نكس المرض				
تاريخ النكس على البورتيزوميب:				
الفترة الخالية من المرض:				
تاريخ و سبب الوفاة :				

المراجع

- 1) *NCCN Guidelines Version 2. 2015 Multiple Myeloma .*
- 2) Nikhil C. Munshi , Kenneth C. Anderson. *Devita, Hellman & Rosenberg's Cancer: Principles & Practice of Oncology*, 9th Edition Copyright . 2008 ; 136 : 1998 – 2008.
- 3) Angela Dispenzieri; Martha Q. Lacy ; Philip R. Greipp: *Wintrobe's Clinical Hematology* 12th Edition . 2009 ; 99 : 2373 – 2383.
- 4) Petrucci MT, Blau I, Corradini P, et al. Efficacy and safety of retreatment with bortezomib in patients with multiple myeloma: Interim results from RETRIEVE, a prospective international phase 2 study. 95 (Suppl 2). Abstract 0377 ed. 2010.
- 5) Sood R, Carlsson H, Kerr R, et al. Retreatment with bortezomib alone or in combination for patients with multiple myeloma following an initial response to bortezomib. *Am J Hematol*. 2009;84:657–660.
- 6) Mohty B, El-Cheikh J, Yakoub-Agha I, Avet-Loiseau H, Moreau P, Mohty M. Treatment strategies in relapsed and refractory multiple myeloma: a focus on drug sequencing and “retreatment” approaches in the era of novel agents. *Leukemia*. 2012;26:73–85.
- 7) Rajkumar SV. Multiple myeloma: 2012 update on diagnosis, risk-stratification, and management. *Am J Hematol* 2012; 87:78.
- 8) Rajkumar SV. Treatment of multiple myeloma. *Nat Rev Clin Oncol* 2011; 8:479.
- 9) Kumar S, Fonseca R, Ketterling RP, et al. Trisomies in multiple myeloma: impact on survival in patients with high-risk cytogenetics. *Blood* 2012; 119:2100.
- 10) Velcade. Summary of product characteristics EMEA Janssen-Cilag International NV Summary of product characteristics 2010.
- 11) Taverna C, Bargetzi M, Betticher D, et al. Integrating novel agents into multiple myeloma treatment – current status in Switzerland and treatment recommendations. *Swiss Med Wkly*. 2010;140:w13054.
- 12) Hrusovsky I, Emmerich B, von RA, et al. Bortezomib retreatment in relapsed multiple myeloma – Results from a retrospective multicentre survey in Germany and Switzerland. *Oncology*. 2011;79:247–54.

- 13) Mateos MV, Richardson PG, Schlag R, et al. Bortezomib plus melphalan and prednisone compared with melphalan and prednisone in previously untreated multiple myeloma: updated follow-up and impact of subsequent therapy in the phase III VISTA trial. *J Clin Oncol*. 2010;28:2259–66.
- 14) Moreau P, Pylypenko H, Grosicki S, et al. Subcutaneous versus intravenous administration of bortezomib in patients with relapsed multiple myeloma: a randomised, phase 3, non-inferiority study. *Lancet Oncol*. 2011;12:431–40.
- 15) Rajkumar SV, Dimopoulos MA, Palumbo A, et al. International Myeloma Working Group updated criteria for the diagnosis of multiple myeloma. *Lancet Oncol*. 2014 Nov;15(12):e538-e548. Epub 2014 Oct26.
- 16) Rajkumar SV, Dispenzieri A. Multiple myeloma and related disorders. In: Niederhuber JE, Armitage JO, Doroshow JH, Kastan MB, Tepper JE. *Abeloff's Clinical Oncology*. 5th edition. Philadelphia, PA. Elsevier: 2014:1991-2017.
- 17) Benson DM Jr, Byrd JC. CS1-directed monoclonal antibody therapy for multiple myeloma. *J Clin Oncol* 2012; 30:2013.
- 18) Russell SJ, Rajkumar SV. Multiple myeloma and the road to personalised medicine. *Lancet Oncol* 2011; 12:617.
- 19) Bringhen S, Larocca A, Rossi D, et al, “Efficacy and Safety of Once-Weekly Bortezomib in Multiple Myeloma Patients,” *Blood* , 2010, 116(23):4745-53.
- 20) Cavo M, Pantani L, Petrucci MT, et al, “Bortezomib-Thalidomide-Dexamethasone Is Superior to Thalidomide-Dexamethasone as Consolidation Therapy After Autologous Hematopoietic Stem Cell Transplantation in Patients With Newly Diagnosed Multiple Myeloma,” *Blood* , 2012, 120(1):9-19.
- 21) Dimopoulos MA, Mateos MV, Richardson PG, et al, “Risk Factors for, and Reversibility of, Peripheral Neuropathy Associated With Bortezomib-Melphalan-Prednisone in Newly Diagnosed Patients With Multiple Myeloma: Subanalysis of the Phase 3 VISTA Study,” *Eur J Haematol* , 2011, 86(1):23-31.
- 22) Vanderloo JP, Pomplun ML, Vermeulen LC, et al, “Stability of Unused Reconstituted Bortezomib in Original Manufacturer Vials,” *J Oncol Pharm Pract* , 2011, 17(4):400-2.

- 23) Sonneveld P, Schmidt-Wolf IG, van der Holt B, et al, "Bortezomib Induction and Maintenance Treatment in Patients With Newly Diagnosed Multiple Myeloma: Results of the Randomized Phase III HOVON-65/ GMMG-HD4 Trial," *J Clin Oncol* , 2012, 30(24):2946-55.
- 24) Reece DE, Hegenbart U, Sanchorawala V, et al, "Efficacy and Safety of Once-Weekly and Twice-Weekly Bortezomib in Patients With Relapsed Systemic AL Amyloidosis: Results of a Phase 1/2 Study," *Blood* , 2011.
- 25) Moreau P, Pylypenko H, Grosicki S, et al, "A Phase 3 Prospective Randomized International Study (MMY-3021) Comparing Subcutaneous and Intravenous Administration of Bortezomib In Patients With Relapsed Multiple Myeloma, *Blood* , 2010, 116(21):312 [abstract 312 from 2010 ASH Annual Meeting].
- 26) Leal TB, Remick SC, Takimoto CH, et al, "Dose-Escalating and Pharmacological Study of Bortezomib in Adult Cancer Patients With Impaired Renal Function: A National Cancer Institute Organ Dysfunction Working Group Study," *Cancer Chemother Pharamcol* , 2011, 68(6):1439-47.
- 27) LoRusso PM, Venkatakrishnan K, Ramanathan RK, et al, "Pharmacokinetics and Safety of Bortezomib in Patients With Advanced Malignancies and Varying Degrees of Liver Dysfunction: Phase I NCI Organ Dysfunction Working Group Study NCI-6432," *Clin Cancer Res* , 2012, 18(10):2954-63.
- 28) Rajkumar SV. Multiple myeloma: 2012 update on diagnosis, risk-stratification, and management. *Am J Hematol* 2012; 87:78.
- 29) Lamm W, Willenbacher W, Lang A, et al, "Efficacy of the Combination of Bortezomib and Dexamethasone in Systemic AL Amyloidosis," *Ann Hematol* , 2011, 90(2):201-6.
- 30) Waxman AJ, Mink PJ, Devesa SS, et al. Racial disparities in incidence and outcome in multiple myeloma: a population-based study. *Blood* 2010; 116:5501.
- 31) Bladé J, Dimopoulos M, Rosiñol L, et al. Smoldering (asymptomatic) multiple myeloma: current diagnostic criteria, new predictors of outcome, and follow-up recommendations. *J Clin Oncol* 2010; 28:690.

- 32) Dimopoulos M, Kyle R, Fermand JP, et al. Consensus recommendations for standard investigative workup: report of the International Myeloma Workshop Consensus Panel 3. *Blood* 2011; 117:4701.
- 33) Sher T, Ailawadhi S, Miller KC, et al. A steroid-independent regimen of bortezomib, liposomal doxorubicin and thalidomide demonstrate high response rates in newly diagnosed multiple myeloma patients. *Br J Haematol* 2011; 154:104.
- 34) Beksac M, Haznedar R, Firatli-Tuglular T, et al. Addition of thalidomide to oral melphalan/prednisone in patients with multiple myeloma not eligible for transplantation: results of a randomized trial from the Turkish Myeloma Study Group. *Eur J Haematol* 2011; 86:16.
- 35) Rajkumar SV. Multiple myeloma: 2011 update on diagnosis, risk-stratification, and management. *Am J Hematol* 2011; 86:57.
- 36) Dimopoulos MA, Richardson PG, Schlag R, et al, "VMP (Bortezomib, Melphalan, and Prednisone) is Active and Well Tolerated in Newly Diagnosed Patients With Multiple Myeloma With Moderately Impaired Renal Function, and Results in Reversal of Renal Impairment: Cohort Analysis of the Phase III VISTA Study," *J Clin Oncol* , 2009, 27(36):6086-93.
- 37) Golden EB, Lam PY, Kardosh A, et al, "Green Tea Polyphenols Block the Anticancer Effects of Bortezomib and Other Boronic Acid-Based Proteasome Inhibitors," *Blood* , 2009, 113(23):5927-37.
- 38) Kastritis E, Wechalekar AD, Dimopoulos MA, et al, "Bortezomib With or Without Dexamethasone in Primary Systemic (Light Chain) Amyloidosis," *J Clin Oncol* , 2010, 28(6):1031-7.
- 39) Richardson PG, Sonneveld P, Schuster MW, et al, "Reversibility of Symptomatic Peripheral Neuropathy With Bortezomib in the Phase III APEX Trial in Relapsed Multiple Myeloma: Impact of a Dose-Modification Guideline," *Br J Haematol* , 2009, 144(6):895-903.
- 40) Landgren O, Kyle RA, Pfeiffer RM, et al. Monoclonal gammopathy of undetermined significance (MGUS) consistently precedes multiple myeloma: a prospective study. *Blood* 2009; 113:5412.

- 41) Nucci M, Anaissie E. Infections in patients with multiple myeloma in the era of high-dose therapy and novel agents. *Clin Infect Dis* 2009; 49:1211.
- 42) Ioannou MG, Stathakis E, Lazaris AC, et al. Immunohistochemical evaluation of 95 bone marrow reactive plasmacytoses. *Pathol Oncol Res* 2009; 15:25.
- 43) Dimopoulos M, Terpos E, Comenzo RL, et al. International myeloma working group consensus statement and guidelines regarding the current role of imaging techniques in the diagnosis and monitoring of multiple Myeloma. *Leukemia* 2009; 23:1545.
- 44) Kim PJ, Hicks RJ, Wirth A, et al. Impact of 18F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography before and after definitive radiation therapy in patients with apparently solitary plasmacytoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2009; 74:740.
- 45) Reeder CB, Reece DE, Kukreti V, et al. Cyclophosphamide, bortezomib and dexamethasone induction for newly diagnosed multiple myeloma: high response rates in a phase II clinical trial. *Leukemia* 2009; 23:1337.
- 46) Terpos E, Katodritou E, Tsiftsakis E, et al. Cystatin-C is an independent prognostic factor for survival in multiple myeloma and is reduced by bortezomib administration. *Haematologica* 2009;94:372-9.
- 47) Morabito F, Gentile M, Ciolli S, et al. Safety and efficacy of bortezomib-based regimens for multiple myeloma patients with renal impairment: a retrospective study of Italian Myeloma Network GIMEMA. *Eur J Haematol* 2010;84:223-8.
- 48) Matsui W, Wang Q, Barber JP, et al. Clonogenic multiple myeloma progenitors, stem cell properties, and drug resistance. *Cancer Res* 2008; 68:190.
- 49) Mateos MV, Hernández JM, Hernández MT, et al. Bortezomib plus melphalan and prednisone in elderly untreated patients with multiple myeloma: updated time-to-events results and prognostic factors for time to progression. *Haematologica* 2008; 93:560.
- 50) San Miguel JF, Schlag R, Khuageva NK, et al. Bortezomib plus melphalan and prednisone for initial treatment of multiple myeloma. *N Engl J Med* 2008; 359:906.
- 51) Chanan-Khan A, Sonneveld P, Schuster MW, et al, "Analysis of Herpes Zoster Events Among Bortezomib-Treated Patients in the Phase III APEX Study," *J Clin Oncol* , 2008, 26(29):4784-90.

- 52) Moreau P, Coiteux V, Hulin C, et al, "Prospective Comparison of Subcutaneous Versus Intravenous Administration of Bortezomib in Patients With Multiple Myeloma," *Haematologica* , 2008, 93(12):1908-11.
- 53) San-Miguel JF, Richardson PG, Sonneveld P, et al, "Efficacy and Safety of Bortezomib in Patients With Renal Impairment: Results from the APEX Phase 3 Study," *Leukemia* , 2008, 22(4):842-9.
- 54) Rubio-Martinez A, Recasens V, Soria B, Montanes MA, Rubio-Escuin R, Giraldo P. Response to retreatment on relapse multiple myeloma patients previously treated with bortezomib. *Haematologica* 2008;93:Abstract 0649.
- 55) Wolf J, Richardson PG, Schuster M, LeBlanc A, Walters IB, Battleman DS. Utility of bortezomib retreatment in relapsed or refractory multiple myeloma patients: a multicenter case series. *Clin Adv Hematol Oncol*. 2008;6:755–60.
- 56) Conner TM, Doan QD, Walters IB, LeBlanc AL, Beveridge RA. An observational, retrospective analysis of retreatment with bortezomib for multiple myeloma. *Clin Lymphoma Myeloma*. 2008;8:140–5.
- 57) Kumar SK, Rajkumar SV, Dispenzieri A, et al. Improved survival in multiple myeloma and the impact of novel therapies. *Blood* 2008;111:2516-20.
- 58) Dimopoulos MA, Kastritis E, Rosinol L, et al. Pathogenesis and treatment of renal failure in multiple myeloma. *Leukemia* 2008;22:1485-93.
- 59) Roussou M, Kastritis E, Migkou M, et al. Treatment of patients with multiple myeloma complicated by renal failure with bortezomib-based regimens. *Leuk Lymphoma* 2008;49:890-5.
- 60) Siegel DS, Dimopoulos MA, Yoon S-S, et al. Vantage 095:Vorinostat in combination with bortezomib in salvage multiple myeloma patients: Final study results of a global phase 2 trial [abstract] *Blood* 2011;118:Abstract 480.
- 61) Dimopoulos MA, Jagannath S, Yoon S-S, et al. Vantage 088:Vorinostat in combination with bortezomib in patients with relapsed/refractory multiple myeloma: Results of a global, randomized phase 3 trial [abstract]. *Blood* 2011;118:Abstract 811.
- 62) Dispenzieri A, Kyle R, Merlini G, et al. International Myeloma Working Group guidelines for serum-free light chain analysis in multiple myeloma and related disorders. *Leukemia* 2009;23:215-224.

- 63) American Cancer Society. *Cancer Facts and Figures 2015*. Atlanta, GA: AmericanCancer Society; 2015.
- 64) Mateos MV, Hernández MT, Giraldo P, et al. Lenalidomide plus dexamethasone for high-risk smoldering multiple myeloma. *N Engl J Med*. 2013;369(5):438-447.
- 65) Petrucci MT., Giraldo P., Corradini P., et al. A prospective, international phase 2 study of bortezomib retreatment in patients with relapsed multiple myeloma. *Br J Haematol*. 2013; 160:649–659.
- 66) Munshi NC., Anderson KC. New strategies in the treatment of multiple myeloma. *Clin Cancer Res*. 2013; 19:3337–3344.
- 67) Velcade (bortezomib) for injection [prescribing information]. Cambridge, MA: Millennium Pharmaceuticals [Takeda]; October 2014.
- 68) American Cancer Society. Multiple myeloma: what are the key statistics about multiple myeloma? Revised January 23, 2015. Accessed January 8, 2015.
- 69) Multiple Myeloma Research Foundation. Newly diagnosed patients: what is multiple myeloma. Accessed March 20, 2015.
- 70) Mayo Clinic staff. Diseases and conditions: multiple myeloma: treatments and drugs. September 11, 2014. Accessed March 20, 2015.
- 71) Pozzi S, Marcheselli L, Bari A, Liardo EV, Marcheselli R, Luminari S, et al. Survival of multiple myeloma patients in the era of novel therapies confirms the improvement in patients younger than 75 years: a population-based analysis. *British journal of haematology*. 2013; 163: 40–46.
- 72) Jordan K, Proskorovsky I, Lewis P, Ishak J, Payne K, Lordan N, et al. Effect of general symptom level, specific adverse events, treatment patterns, and patient characteristics on health-related quality of life in patients with multiple myeloma: results of a European, multicenter cohort study. *Supportive care in cancer: official journal of the Multinational Association of Supportive Care in Cancer*. 2013; 22: 417–426.