الجمهورية العربية السورية

وزارة التعليم العالي

جامعة دمشق–كلية الطب البشري

تقييم الاستجابة للعلاج بالإيماتينيب عند مرضى الابيضاض النقوي المزمن (CML) بعد ثلاث سنوات من العلاج في مشفى البيروني الجامعي

The assessment of treatment response with imatinib in patients with chronic myelogenous leukemia (CML) after three years in Albayrouni university hospital

بحث علمي أعدّ لنيل درجة الماجيستير في أمراض الدم والأورام

بإشراف: أ.د.غسان عزيز

برئاسة: أ.د.حسام الدين شبلي

إعداد: د.علاء سليمان

مصطلحات:Idioms

CML: الابيضاض النقوي المزمن.

CP: الطور المزمن.

AP: الطور المتسارع.

BC: الطور الارومي.

BCR: breakpoint cluster region

ABL: Abelson murine leukemia

TKI: مثبطات التيروزين كيناز.

CHR: الاستجابة الدمويّة الكاملة.

McyR: الاستجابة الصبغية الكبرى.

CcyR: الاستجابة الصبغية الكاملة.

MMR: الاستجابة الجزيئية الكبرى.

CMR: الاستجابة الجزيئية الكاملة.

Fish: التهجين المتألق في المكان (flurecent in sito hyredization)

PCR: تفاعل سلسلة البوليميراز (polymerase chain reaction)

MRD: الداء الأصغري المتبقي minimal residual disease

Hsc: الخلايا الجذعية المكونة للدم hematopoitec stem cells

ECOG: eastern cooperative oncology group

RT–PCR: reverse transcriptase – RT

BMR: bone marrow registry سجل نقي العظام

ASCT: allogenic stem cell transplantation ازدراع الخلايا الجذعية الخيفي.

Allogenic: خيفي(غيري).

الخلاصة

خلفية البحث: Background

يعد الإيماتينيب الدواء النوعي في معالجة الابيضاض النقوي المزمن، حيث يثبّط التيروزين كيناز الناجم عن الاضطراب الصبغي (BCR–ABL). أكثر من ٨٠% من مرضى الـ CML المشخصين حديثاً في الطور المزمن سيحققون استجابة صبغية كاملة مع الجرعة المعيارية من الإيماتينيب. ترتبط البقيا بدون ترقي المرض بشكل قوي بمستوى الاستجابة، حيث تقارب الـ١٠٠% في أولئك المرضى الذين يحققون هدأة جزيئية كبرى خلال ١٢ شهر، تتحدّد الاستجابة أثناء المعالجة بمتغيرات إنذارية قبل علاجية، حيث تنبّئ الخطورة العالية على سلم سوكال بنتائج أسوأ.

طرائق الدراسة: Methodes

تم اختيار عينة من ٨٢ مريض المعالجين بالايماتينيب، تم تقييم هؤلاء المرضى فيما يتعلق بالإستجابة الدموية والصبغية والجزيئيّة، مع دراسة حالات الترقي إلى الطور المتسارع أو الارومي، بالإضافة للتأثيرات الجانبيّة للعلاج.

النتائج:Results

كانت مدّة متابعة المرضى ثلاث سنوات، و معدّل الاستجابة الصبغية الكاملة بعد سنة ٦٧% وثلاث سنوات هو ٨٣%. كانت نسبة الاستجابة الصبغية الكبرى بعد سنة ٨٢% وثلاث سنوات ٨٩%. ترقّى المرض لدى ٦% من المرضى إلى إلى الطورين المتسارع والأرومي. كانت نسبة الإستجابة الجزيئيّة الكبرى بعد سنة ٤٥% وثلاث سنوات ٧٣%. المرضى الذين حققوا استجابة صبغية كاملة أو جزيئية كبرى كانت خطورة ترقي المرض لديهم أقل بكثير من المرضى الذين لم يحققوا الاستجابة. قلّت التأثيرات الجانبية مع الوقت واستمرار العلاج دون تغير في طبيعة هذه التأثيرات مع مرور الوقت.

الاستنتاج:Conclusion

من خلال المتابعة، وجد أن العلاج المستمر لمرضى الـCML في الطور المزمن بالإيماتينيب يحرّض استجابة طويلة الأمد(دموية، صبغيّة، جزيئيّة) عند نسبة عالية من المرضى.

Abstract:

Background:

Imatinib is the specific drug for the treatment of chronic myelogenous leukemia، it inhibits tyrosine kinase caused by (BCR-ABL). More than 80% of patients recently diagnosed with cml in chronic phase will achieve a complete cytogenetic response with the standard dose of imatinib. Progressionh free survival (PFS) strongly associated wit the level of response, reaching close to 100% in patients achieving major molecular response within 12 months. response is identified during therapy with pretherapeutic prognostic variabilities, high risk on Sokal score predict for worse results.

Methods:

We assigned 82 patients to receive imatinib and then evaluated them for progression to accelerated - phase CML or blast crisis; hematologic, cytogenetic, and molecular responses; and adverse events.

Results:

The duration of follow up was three years, the best rate of (Ccyr) in patients after a year & 3 years were 67%, 83%, respectively. Percentage of (Mcyr) after a year & 3 years were 82%, 89%, respectively. 6% of patients have a progression to accelerated phase or blast crisis. Percentage of (MMR) after a year & 3 years were 45%, 73.1%, respectively. Patients who achieve (CCYR) or (MMR)(the level of BCR/ABL transcripts decreased by at least 3log) had a significantly lower risk of disease progression than did patients without a complete cytogenetic

response. Adverse events diminished over time, and there was no clinically significant change in the profile of adverse events over time.

Conclusion:

After 3 years of follow-up, continuous treatment of chronic-phase CML with imatinib as initial therapy was found to induce durable responses(hematologic, cytogenetic, molecular) in a high proportion of patients.

القسم النظري

مقدمة:Preface

الابيضاض النقوي المزمن(CML) الذي يعرف بالابيضاض النقواني المزمن(myloid)، هو اضطراب نقوي تكاثري يتظاهر بفرط تكاثر لسلسلة الخلايا المحببة دون أن تفقد قدرتها على التمايز، وتتظاهر الخلايا في الدم المحيطي بازدياد عدد خلايا السلسلة المحبّبة ، متضمّنة خلايا غير ناضجةٍ.

يعد الابيضاض النقوي المزمن أحد السرطانات القليلة التي تحدث بسبب طفرة جينية مفردة محدّدة. وتشاهد في ٩٥% من الحالات نتيجة شذوذ صبغي يعرف باسم صبغي فيلادلفيا(9,22)t.

يمر الـCML بثلاثة أطوار: مزمن، متسارع، وأرومي:

_في الطور المزمن للمرض تتكاثر خلايا ناضجة.

_في الطور المتسارع قد تحدث شذوذات صبغية إضافية.

_في الطور الأرومي تتكاثر خلايا غير ناضجة (أرومات) بسرعة[٢].

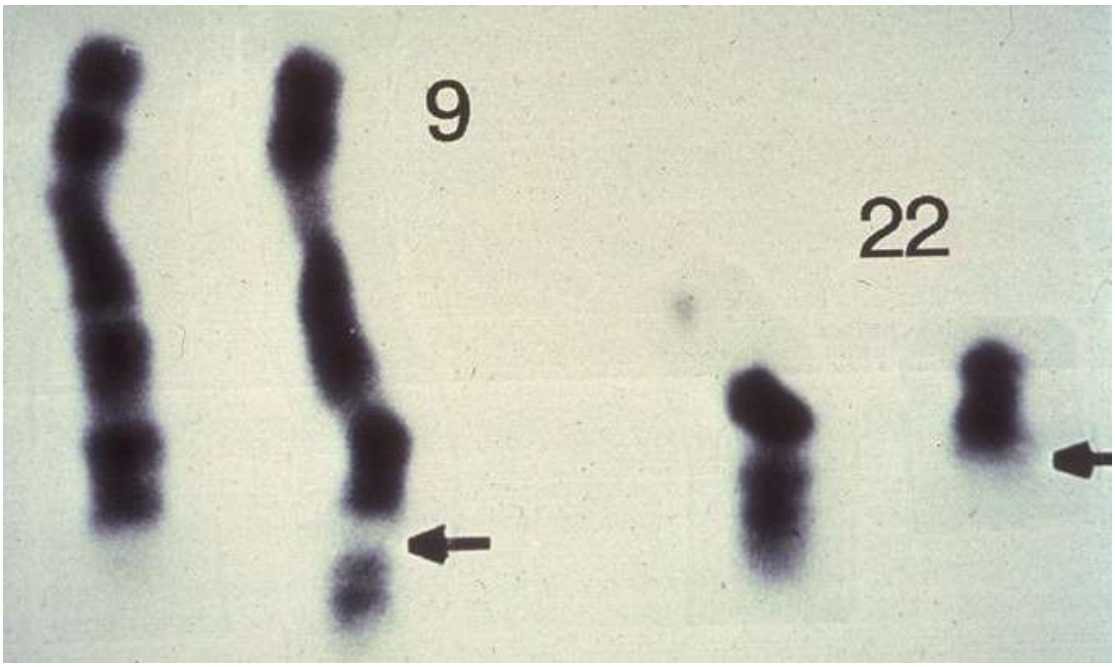
يشخّص قرابة ٨٥% من المرضى في الطور المزمن ويتطور بعدها إلى الطورين المتسارع والأرومي. يبنى تشخيص الـCMLعلى الموجودات الخلوية في الدم المحيطي وإيجابية صبغي فيلادلفيا.

يشكّل الـCML ٢٠% من كل الابيضاضات التي تصيب البالغين. تصيب الأشخاص نموذجيا" في أواسط العمر، من غير الشائع أن يحدث المرض عند الأشخاص الأصغر سنا". يمكن أن يراجع مرضى الـ CML الأصغر سنا بشكل أكثر عدوانية، مثل الطور المتسارع أو الطور الأرومي. بشكل غير شائع، يمكن أن يظهر الـ CML كمرض حديث البدء عند كبار السن.

تهدف العالجة إلى تحقيق الهدأة (الهجوع) الدموية، الصبغية، والجزيئية. مع أن العديد من الأدوية استخدمت في الـCML، بما فيها العوامل المثبّطة للنقي والإنترفيرون ألفا، فإن مثبّط التيروزين كيناز (Imatinib mesylate) هو العلاج الأنجع (الأمثل) في الوقت الحالي، وتلعب أدوية أخرى في هذه المجموعة وبشكل متزايد أدواراً مهمة. ويبقى زرع النقي الخيفي(allogenic) هو العلاج الشافي الوحيد المثبت حاليا".

الفيزيولوجيا المرضية:Pathophysiology

يعتبر الـCML شذوذ مكتسب يصيب الخلايا الجذعية المكونة للدم hematopoitic stem cells. حيث يحدث شذوذ صبغي مكون من إزفاء تبادلي بين الذراعين الطويلين للصبغيين ٩،٢٢ [t(9,22)]. ينجم عن هذا الإزفاء صبغي ٢٢ متقاصر، أول ما وصفت هذه المشاهدة من قبل **Novel and Hungerford**، وبالتالي سميت صبغي فيلادلفيا (ph1) نسبة لمدينة الاكتشاف.



صورة(١): صبغي فيلادلفيا، والذي يشكّل شذوذا" صبغيا" مشخّصا" للابيضاض النقوي المزمن، يشاهد في هذه الصورة ارتباط الصبغيين ٩ و٢٢. المشاهد هو نتيجة الإزفاء التبادلي لـ 22q إلى الذراع السفلي للصبغي ٩ (9q).

يعيد هذا الإزفاء تموضع مورثة ورمية تسمىِ ABL من الذراع الطويل للصبغي٩ إلى BCR نوعية في الذراع الطويل للصبغي ٢٢. تشفّر المورثة الورمية ABL بروتين تيروزين كيناز، تشفّر جينة الالتحام BCR/ABL الناتجة بروتين مثنوي(chimeric) مع فعالية تيروزين كيناز قوية. يقود تعبير هذا البروتين إلى تطور النمط الظاهري للـCML، من خلال حدثيات غير مفهومة بشكل كامل بعد.[3,4,5,6,7,8,9,10,11,12,]

وجود إعادة الترتيب BCR/ABL هو العلامة المميّزة للـCML، و تعتبر مشخّصة عندما توجد في مريض لديه التظاهرات السريرية للـ CML.

لا يزال العامل المطلق للـ CMLغير معروف، لكنّ التعرض للإشعاع المؤيّن متهم، كما شوهد زيادة انتشاره بين سكان هيروشيما وناغازاكي وهناك عوامل أخرى ممكنة كالبنزن.

الإنذار:Prognosis

تاريخيا"، كانت البقيا الوسطية لمرضى الـCML ٣-٥ سنوات منذ لحظة التشخيص. مؤخّرا"، حدث تحسّن في البقيا الوسطية لـ٥ سنوات أو أكثر، وقد نتج هذا التحسن من التشخيص المبكّر وتحسّن المعالجة بالإنترفيرون وزرع نقي العظام وتحسن العلاج الداعم.

كون المعالجة قد تحسّنت، أصبحت الحاجة للتصنيف المرحلي للمرضى وفق إنذارهم ضرورية لتبرير الإجراءات ذات المراضة والوفيات العالية مثل ازدراع نقي العظام.

أحد المشعرات الإنذارية المستخدمة على نطاق واسع، Sokal score، يتم حسابه للمرضى ذوي الأعمار بين ٥-٨٤ سنة بالمعادلة التالية:

نسبة الخطورة = ٠,٠١٦(العمر−٤٣) + ٠,٠٣٤٥(حجم الطحال[بالـ سم تحت الحافة الضلعية]−٧,٥ سم) + ٠,١٨٨[(تعداد الصفيحات/٧٠٠)^{٢} −٠,٥٦٣] + ٠,٠٨٨٧(النسبة المئوية للأرومات في الدم −٢,١)

المجموعات الثلاثة لمشعر سوكال تكون كالتالي:

١− منخفض الخطورة : < ٠,٨

٢− متوسط الخطورة : ٠,٨− ١,٢

٣− عالي الخطورة: > ١,٢

تتضمّن الخصائص التي تحمل إنذارا" سيئا" العوامل السريرية والمخبرية التالية:

- العمر المتقدم.
- وجود أعراض سريرية.
- حالية أدائية منخفضة.
- العرق الإفريقي الأميركي.
- ضخامة الكبد.
- ضخامة الطحال.
- سلبية صبغي فيلادلفيا أو طفرة الـBCR/ABL .
- فقر الدم.
- نقص الصفيحات.
- فرط الصفيحات.
- نقص النواءات.
- زيادة الأسسات.
- تليّف النّقي.

- تظاهرات الطور الأرومي مماثلة لتلك التي للابيضاض الحاد. نتائج المعالجة غير مرضية، ومعظم المرضى يستسلمون للمرض حالما يصلون لهذا الطور. الطور الحاد، أو الهجمة الأروميّة، مماثلة للابيضاض الحاد، والبقيا ٣-٦ أشهر في هذه المرحلة.[13]

الاعتبارات التشخيصيّة:Diagnostic considerations

تتضمّن الحالت التي يجب أن تؤخذ بالحسبان مايلي:

- الابيضاض النقوي الحاد.
- الابيضاض النقوي الوحيدي المزمن.
- الابيضاض المزمن بالعدلات.
- الإرتكاس الابيضاضي نتيجة الإنتانات (حبيبومي مزمن[مثل التدرّن]).
- التنخّر الورمي.

التشخيص التفريقي:Differential diagnosis

- الحؤول النقواني مجهول السبب مع تليّف النقي.
- فرط الصفيحات الأساسي.
- الدّاء النقوي التكاثري.
- احمرار الدّم الحقيقي.

الاستقصاءات: Workup

تشمل استقصاءات الابيضاض النقوي المزمن تعداد دم كامل مع الصيغة، لطاخة دم محيطية، وتحليل نقي العظام. مع أن الضخامة المثاليّة في الكبد والطحال يمكن تصويرها باستخدام المسح الكبدي/ الطحالي، فإنّ هذه الشذوذات غالبا" ما تكون واضحة سريريّا" بحيث أنّ التصوير الشعاعي يكون غير ضروري.

تتضمّن التغيرات المخبريّة الأخرى: فرط حمض البول، وهو انعكاس للتقلّب الخلوي turnover العالي في

خلايا نقي العظام، وارتفاع ملحوظ في العيار المصلي للبروتين الرابط للفيتامين B12(Tc1). يصطنع هذا الأخير من قبل المحبّبات ويعكس درجة ارتفاع الكريّات البيضاء.

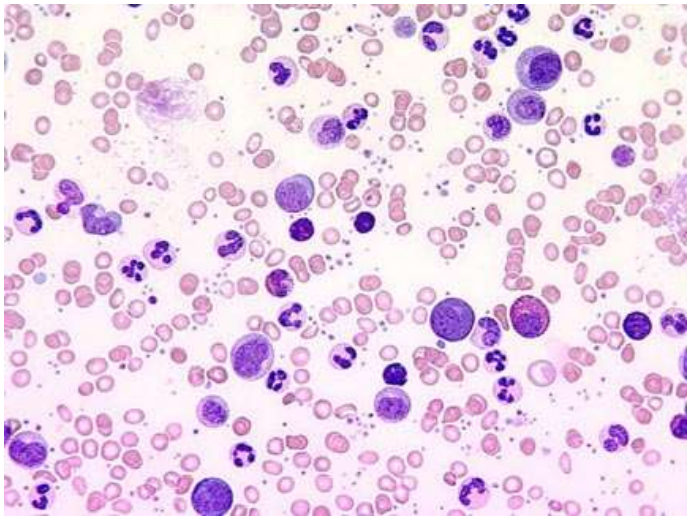
تعداد الدّم واللطاخة المحيطيّة: Blood count & smear

في الـ CML، ينتج عن الزيادة في المحببات الناضجة وتعداد اللمفيّات الطبيعيّة (نسبة منخفضة بسبب التمدّد في الصيغة) تعداد كلي مرتفع للكريات البيض (٢٠٠٠٠-٦٠٠٠٠ خليّة/ملم^{٣}).

وهناك زيادة طفيفة في الأسسات والحمضات وتكون أكثر وضوحاً أثناء التحول للابيضاض الحاد.

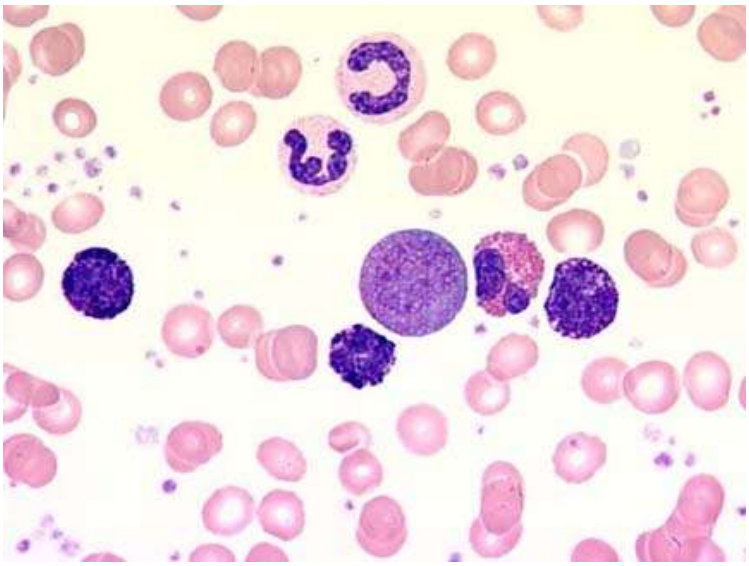
تملك هذه العدلات الناضجة أو المحببات تموّتا" خلويا" منخفضا"(موت خلوي مبرمج)، ينتج عنه تراكم الخلايا الهرمة ذات الأنزيمات المنخفضة أو الغائبة، مثل الفوسفاتاز القلوية ALP. وبالتالي، تتلوّن الفوسفاتاز القلوية في الكريات البيض بشكل ضعيف جدّا" أو غائب في معظم الخلايا، مما ينتج عنه score منخفض.

تظهر لطاخة الدم المحيطي في مرضى الـCML صورة دموية من الأورمات البيضاء والحمراء Leukoeryrthroblastic مع وجود خلايا غير ناضجة مصدرها نقي العظام.

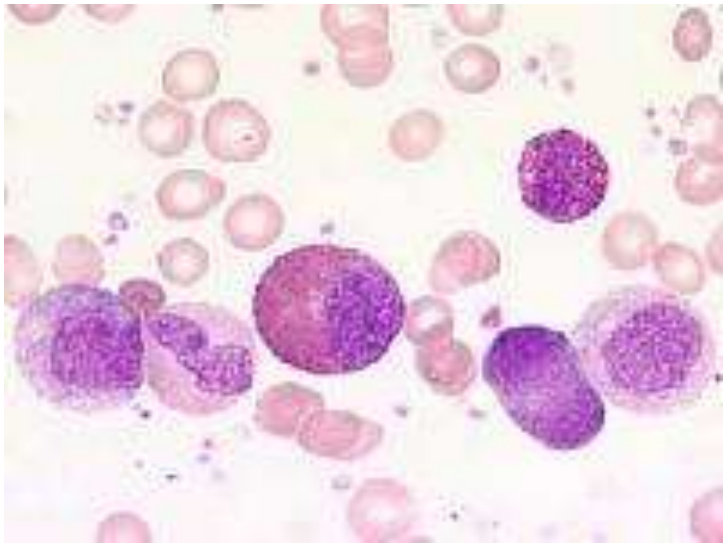


صورة(٢): لطاخة دم بتكبير ٤٠٠ مرة تظهر زيادة الكريات البيضاء مع وجود خلايا فتية من السلسلة النقويّة. إضافة لذلك، يمكن أن نرى زيادة الأسسات، زيادة الحمضات وفرط الصفيحات.

يتظاهر الطور الانتقالي أو الطور المتسارع في الـCML بالضبط الضعيف لتعداد الكريات البيض بالأدوية المثبّطة للنقي ، ظهور أورمات في الدم المحيطي≤١٥%، سليفات ≤٣٠%، أسسات ≤٢٠%، ونقص في تعداد الصفيحات لأقل من ١٠٠ ألف لا علاقة له بالمعالجة، ظهور شذوذات صبغيّة جديدة، زيادة الضخامة الطحالية وتليف النقي.



صورة(٣): لطاخة دم بتكبير×١٠٠٠ تظهر سليفة، حمضة، ٣ أسسات.



صورة(٤): لطاخة دم بتكبير ×١٠٠٠ تظهر السلسلة المحبّبة كاملا"، مظهرة" حمضة وأسسة.

في ثلثي الحالات تقريبا"، تكون الأورمات نقوانيّة. أمّا في الثلث الباقي من المرضى، تظهر الأورمات نمطا" شكليا" لمفاويّا"، دليل أبعد على طبيعة الخلايا الجذعيّة للمرض الأصلي.

الخلايا النقوانيّة الباكرة مثل الأورمات النقويّة، النقويّات، الخليفات، وتكون الكريّات الحمراء المنواة موجودة وبشكل شائع في لطاخة الدم، مشابهة" للموجودات في نقي العظام. ***وجود الخلايا الباكرة progenitor المختلفة في المرحلة المتوسّطة midstage يميّز الـ CML عن الإبيضاض النقوي الحاد والتي يكون فيه فجوة ابيضاضيّة (توقّف النضج maturation arrest) والتي تظهر غياب هذه الخلايا.***

فقر الدم الخفيف إلى المتوسّط شائع جدّا" عند التشخيص وعادة" ما يكون سوي الحجم سوي الصباغ. يمكن لتعداد الصفيحات عند التشخيص أن يكون منخفضا"، سويّا"، أو حتى مرتفعا" في بعض المرضى(> مليون عند البعض).

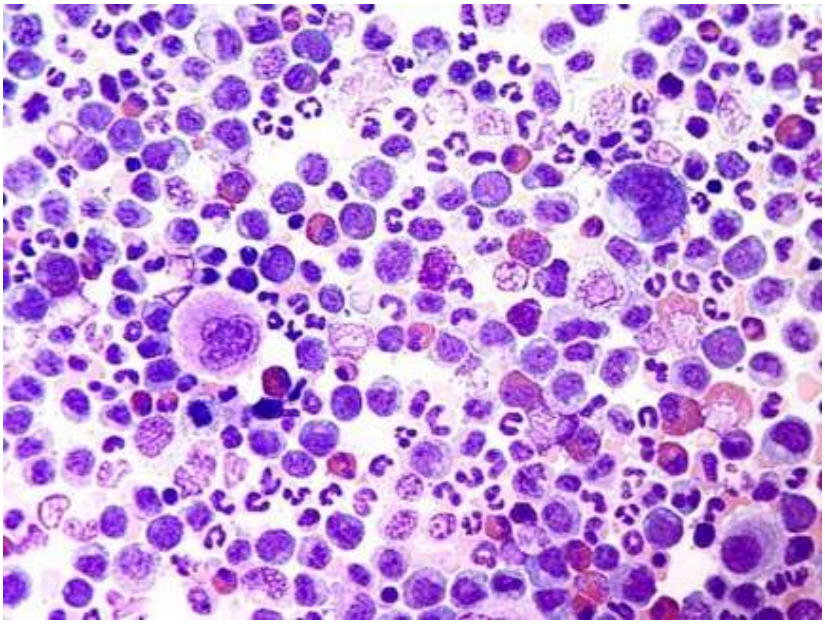
فحص نقي العظام:Bone marrow exam

نقي العظام زائد الخلويّة بشكل مفرط ومميّز، مع سيطرة السلسلة النقويّة (عدلات، حمضات، أسسات) وخلاياها الباكرة progenitor. تكون النواءات بارزة وقد تكون زائدة. يشاهد تليّف خفيف غالبا ".

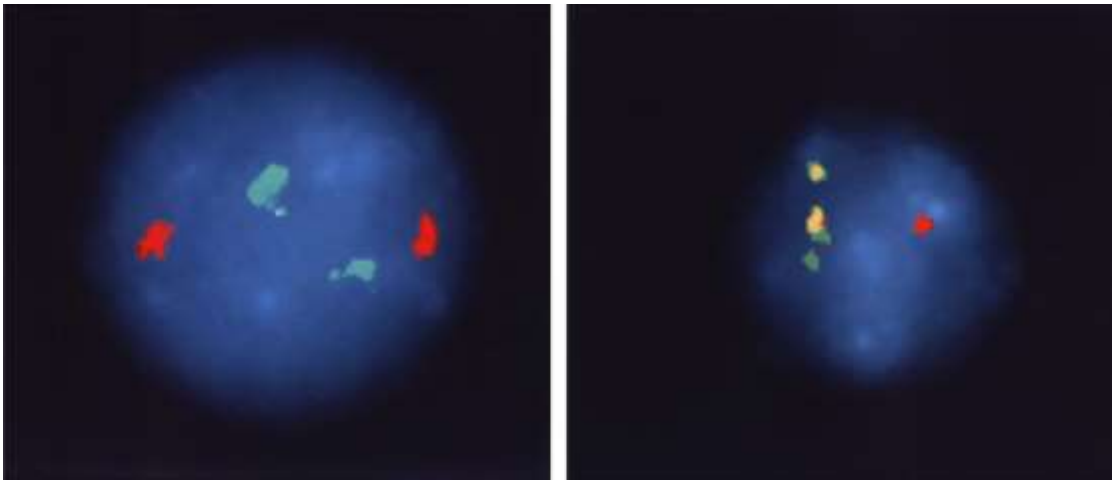
الدراسات الصبغية لخلايا نقي العظام، أو حتى الدم المحيطي، تظهر صبغي فيلادلفيا النموذجي والذي هو إزفاء تبادلي للمادّة الصبغيّة بين الصبغيين ٩ و ٢٢، هذه هي العلامة المميّزة للـ CML.

إضافة إلى ذلك، يمكن كشف الرنا المرسال (mRNA) المثنوي (من مصدرين chimeric) للـ BCR/ABL الذي يميّز الـ CML، بتفاعل سلسلة البوليميراز (PCR). وهو اختبار حساس يتطلب عددا" قليلا" من الخلايا وهو مفيد في مراقبة الداء الأصغري المتبقي (MRD) لكي نحدّد فعاليّة العلاج.
يمكن أن تقاس نسخ الرنا المرسال (mRNA) للـ BCR/ABL أيضا" في الدم المحيطي. يتطلب ***تحليل الصيغة الصبغيّة (karyotype)*** لخلايا نقي العظام وجود خلايا منقسمة دون فقدان العيوشيّة (viability) لأنّ المادّة تتطلّب أن تدخل الخلايا في انقسام (mitosis) . وهي *عملية بطيئة ومستهلكة للجهد*.

تستخدم التقنيّة الجديدة، التهجين المتالِق في المكان ***(fish)*** مسابر(probes) موسومة والتي يتم تهجينها إما إلى صبغيّات في طور الـ metaphase أو إلى نوى في الطور البيني، ويكشف المسبار المهجّن مع الصبغيّات المفلورة. هذه التقنيّة هي ***وسيلة سريعة وحساسة*** لكشف الشذوذات البنيويّة والرقميّة المتكرّرة recurring.



صورة(٥): لطاخة نقي عظام بتكبير ×٤٠٠ تظهر السيطرة الواضحة لإنتاج المحبّبات، تعداد الحمضات والنواءات يبدو زائدا".



صورة(٦): التهجين المتألّق في المكان fish مستخدما" متتالية فريدة، مسابر DNA ثنائيّة الإلتحام للمناطق الجينيةBCR(22q11.2) بالأحمر والـ c-ABL(9q34) بالأخضر. الإلتحام الشاذ BCR/ABL موجود في الخلايا ايجابية صبغي فيلادلفيا وتكون بالأصفر (اللوحة اليمنى) بالمقارنة مع الشاهد (اللوحة اليسرى).

يجب تمييز الـCML عن الأمراض سلبية صبغي فيلادلفيا مع نتائج PCR سلبية الBCR/ABL mRNA. تتضمّن هذه الأمراض أدواء نقي تكاثرية أخرى والابيضاض النقوي الوحيدي المزمن، والتي تصنف الآن مع متلازمات عسر تصنّع النقي.

تم وصف شذوذات صبغيّة إضافيّة، مثل صبغي فيلادلفيا إضافي أو مضاعف أو تثلّث الصبغي ٨،٩،١٩،٢١، الصبغي الإسوي ١٧، أو خبن الصبغي Y.

مرضى ذوي حالات أخرى غير الـCML، مثل ***الابيضاض اللمفاوي الحاد المشخّص حديثا" أو الابيضاض الحاد غير اللمفاوي، يمكن ان تكون إيجابية صبغي فيلادلفيا ph1. البعض يعتبر أن هذا الطور هو الطور الحاد للـCML بدون طور مزمن.*** يوجد الصبغي بشكل نادر عند مرضى أدواء النقي التكاثريّة الأخرى، مثل احمرار الدّم الحقيقي أو فرط الصفيحات الأساسي، لكن هذه الحالات من الممكن أن تشخص خطأ" على أنها CML. وإنه نادرا" ما يشاهد في متلازمة عسر تصنّع النقي(MEDSCAPE).

المعالجة:Management

إنّ أهداف معالجة الإبيضاض النقوي المزمن CML ثلاثة، وتغيرت بشكل ملحوظ في السنوات العشر الماضية، وهي كالتالي:

١. الهدأة الدمويّة(تعداد دم كامل CBC وفحص سريري سويان [مثلا" ضخامة الأعضاء كالطحال])
٢. الهدأة الصبغيّة (عودة الصبغي طبيعي مع خلايا إيجابية صبغي فيلادلفيا بنسبة ٠%)
٣. الهدأة الجزيئيّة (نتيجة PCR سلبي لل BCR/ABL الطافر)، التي تمثّل محاولة للشفاء وإطالة البقيا لدى المريض.

يمر الـCML بثلاثة أطوار سريريّة: طور مزمن في البداية، حيث يكون من السهل خلاله ضبط الحدثيّة الإمراضيّة، يليه طور انتقالي غير مستقر (طور متسارع)، وأخيرا"، طور أكثر عدوانيّة (الطور الأرومي)، والذي يكون قاتلا"عادة".

يشخّص ٩٠% من مرضى الـCML في الدول الغربية في الطور المزمن، يتم ضبط تعداد الكريات البيضاء لهؤلاء المرضى بالأدوية عادة"(الهدأة الدمويّة). الهدف الرئيسي من العلاج أثناء هذا الطور هو ضبط الأعراض والاختلاطات الناتجة عن فقر الدم، نقص الصفيحات، كثرة الكريات البيض، وضخامة الطحال.

يتطوّر بعض مرضى الـCML إلى الطور الانتقالي أو المتسارع، والذي قد يدوم لعدّة أشهر. البقيا عند المرضى المشخّصين بهذا الطور هي ١-١,٥ سنة. ***يتميّز هذا الطور بصعوبة ضبط تعداد الكريات بالأدوية المثبّطة للنقي وظهور الاورمات في الدم المحيطي(≤١٥%)، السليفات (≤٣٠%)، الأسسات (≤٢٠%)، تعداد صفيحات أقل من ١٠٠ ألف لا علاقة له بالمعالجة أو صفيحات أكثر من مليون لا يستجيب للمعالجة وظهور شذوذات صبغية جديدة أحياناً***.

تطورت علاجات الـCML خلال العقود الماضية بشكل كبير، ابتداءً بمثبطات النقي (مضادات الإنقسام)، مروراً بالانترفيرون- ألفا وفصادة الكريات البيض واستئصال الطحال[pubmed] ثم زرع النقي الخيفي ومثبطات ترجمة البروتين، وصولاً الى مثبطات التيروزين كيناز (TKIs) التي تعتبر العلاج المعياري المعتمد حالياً:

١. المعالجة المثبّطة للنقي (مضادات الإنقسام) :Myelosupressive therapy

كانت المعالجة المثبّطة للنقي سابقا" هي المعالجة المثاليّة لقلب الـ CML. من ظاهرة غير مضبوطة في البداية إلى إحداث هدأة دمويّة وعودة الفحص السريري والموجودات المخبريّة إلى الطبيعي.

البوسلفان Busulfan:

Busulfan (Myleran) هو عامل مؤلكل alkylating agent، يستخدم بشكل تقليدي للحفاظ على تعداد البيض تحت ١٥,٠٠٠ خليّة/ملم^{٣}. قد تحدث التأثيرات المثبّطة للنقي متأخّرة جدا" وتستمر لفترة أطول، التي تجعل الحفاظ على تعداد البيض ضمن الحدود الطبيعيّة أكثر صعوبة. يمكن للاستخدام طويل الأمد أن يسبّب تليُّفا" رئويًّا"، فرط تصبُّغ، وتثبيطاً مطوّلا" للنقي يدوم عدَّة أشهر وقد يكون غير عكوس.

هيدروكسي يوريا Hydroxyurea:

Hydroxyurea (Hydrea)، مثبِّط لاصطناع الحمض النووي منزوع الاوكسجين، وهو العامل المثبِّط للنقي الأكثر شيوعا" الذي يستخدم لإحراز الهدأة الدمويّة. يراقب تعداد الدم كل ٢–٤ أسابيع في البداية، وتعدَّل الجرعة بناء على تعداد البيض والصفيحات. يحقِّق معظم المرضى هدأة دمويّة في غضون ١–٢ شهر.

يسبِّب هذا الدواء فترة قصيرة من تثبيط النقي فقط (تثبيط عكوس)، ولهذا، حتى اذا هبط التعداد تحت المطلوب، فإنَّ إيقاف العلاج أو تخفيض الجرعة عادة" ما يضبط تعداد الدم. استمرار العلاج بالهيدريا نادراً ما ينتج عنه هجوعٌ صبغيٌّ أو جزيئيٌّ[٤٩].

٢. فصادة الكريات البيضاء leukopheresis:

يمكن لفصادة الكريّات البيضاء بفاصل الخلايا أن تخفِّض تعداد الكريات البيضاء بسرعة وبشكل آمن عند المرضى ذوي تعداد الكريات البيضاء أكثر من ٣٠٠,٠٠٠ خلية/مكل، ويمكن أن تخفف من الأعراض الحادة لركودة البيض leukostasis، فرط اللزوجة، وارتشاح الانسجة.

تقلِّل فصادة الكريّات البيض عادة" تعداد الكريات البيض مؤقَّتا" فقط. لهذا، يجب أن يشرك مع العلاج الكيماوي المخفِّض للكريات البيضاء من أجل تأثير أكثر ديمومة.

٣. الإنترفيرون–ألفا: interferon–alfa:

في الماضي، كان الإنترفيرون الفا هو العلاج المثالي لمعظم مرضى الـCML المتقدمين بالسن الغير مؤهلين للزرع أو لم يتوفر لديهم متبرع متوافق الـ HLA. مع اكتشاف مثبِّطات التيروزين كيناز TKI، لم يعد الإنترفيرون– ألفا يعتبر خطا" أول في علاج الـ CML. يمكن أن يستخدم بالمشاركة مع أدوية أحدث لعلاج الحالات المعنِّدة[44].

٤. مثبِّطات ترجمة البروتين:

في أوكتوبر ٢٠١٢، وافقت الـ FDA على الـomacetaxine(synribo). Omacetaxine هو مثبِّط ترجمة البروتين الذي يستطب للطور المزمن أو المتسارع للـCML مع وجود مقاومة أو عدم تحمّل لـ٢ أو أكثر من مثبِّطات التيروزين كيناز (nilotinib,imatinib,dasatinib) مثلاً[٤٣].

٥. استئصال الطحال:Splenectomy

استخدم استئصال الطحال وتشعيعه في الماضي عند المرضى ذوي الأطحلة الكبيرة والمؤلمة، عادة" في الطور المتأخِّر من الـCML.

٦. ***مثبطات التيروزين كيناز (TKIs):***

الإيماتينيب Imatinib Mesylate

يعتبر دواء الإيماتينيب أحد قصص النجاح في البحث عن العلاجات الهدفيّة targeted therapy ، وذلك بفضل الدكتورة Dr. Janet Rowley التي تلقّب بأنها matriarch of modern cancer genetics (أم علم جينات السرطان الحديث) وتعمل في جامعة شيكاغو.حيث أنّها اكتشفت t(9,22), t(8,21), t(15,17).

تم تطوير الدواء بفضل الأطباء Charles Sawyers, Nicholas Lydon, Brian Druker من جامعة كاليفورنيا، وكان الإيماتينيب من بين العلاجات الهدفية الأبكر التي تثبط وبشكل مباشر فعالية البروتين المسبّب للـ CML.

حصل الإيماتينيب على موافقة الـ FDA كخيار أول في علاج الـ CML عام ٢٠٠١، كما حصل عام ٢٠٠٦ على موافقة الـ FDA لعلاج الـGIST.

Imatinib Mesylate (Gleevic) هو مثبِّط للتيروزين كيناز والذي يثبِّط BCR/ABL تيروزين كيناز الشاذ الذي ينتج من قبل شذوذ إزفاء صبغي فيلادلفيا(ph1).

يثبط الإيماتينيب IMATINIB التكاثر ويحرّض الموت الخلوي المبرمج (apoptosis) في الخلايا إيجابية الـBCR/ABL[٣,٤,٧,١٤,١٥].

معدَّل الاستجابة الصبغية الكاملة باستخدام الإيماتينيب ٤٠٠ مغ يوميا" فمويّا" عند مرضى الـ CML إيجابيي ph المشخّصين حديثا" في الطور المزمن هو ٧٠%، ومعدّل البقيا المتوقع لـ٣ سنوات هو ٩٤%. بجرعات أعلى، أي ٨٠٠ ملغ/اليوم، يزداد معدل الاستجابة الصبغيّة الكاملة إلى ٩٨%، معدّل الإستجابة الجزيئيّة الكبرى(MMR) إلى ٧٠%، ومعدّل الإستجابة الجزيئيّة الكاملة إلى ٤٠-٥٠%[١٦].

كعلاج مبدئي بالنسبة لمرضى الطور المزمن للـCML، يعتبر الـimatinib بجرعة ٤٠٠ مغ/اليوم هو المرشَّح الأفضل ، لأنّه يحرض استجابة دمويّة كاملة في كل المرضى تقريبا" ويحقِّق معدَّل استجابة صبغيّة مرتفع[١٧].

<u>الهدأة الجزيئيّة هي الهدف الذي نتقصاه بواسطة الـPCR. الاستمرار بالدواء مهم لأن قرابة ٢٠% من المرضى يفقدون الاستجابة الصبغية الكاملة بمعدّل ١,٤ لكل ١٠٠ مريض سنويّا</u>". وهذا بسبب سوء تعاطي أو تحمّل الدواء عند المرضى الذين لديهم معدّل تعاطي أقل من ٨٥% كونه السبب الرئيس لفقدان الاستجابة الصبغيّة الكاملة[١٩].

في الابيضاض اللمفاوي الحاد (ALL) ايجابي ph1، مشاركة العلاج الكيماوي مع الإيماتينيب تترافق مع معدّل بقيا لسنتين بنسبة ٦٠%.

تبدو مقاومة خلايا الـCML للإيماتينيب ظاهرة من خلال آليات متعدّدة مثل التعبير المفرط لـ BCR/ABL وطفرات جينة الـABL [٩,١٠,٢٠].يمكن التغلُّب على المقاومة بزيادة جرعة الإيماتينيب، بتطوير مثبّط كيناز أكثر انتقائيّة لـ BCR/ABL، تطوير أدوية جديدة بدون مقاومة متصالبة.

الآلية الجزيئيّة للمقاومة البدئيّة للإيماتينيب غير معروفة. **<u>تمثّل طفرات حقل الكيناز في الـBCR/ABL الآلية الأكثر شيوعا" للمقاومة الثانويّة أو المكتسبة للإيماتينيب</u>**، وتشكّل ٥٠-٩٠% من الحالات، تم وصف ٤٠ طفرة مختلفة مؤخّرا". لأن الايماتينيب يرتبط إلى حقل الكيناز(ABL) بالشكل غير الفعّال، أو المغلق،

ليحرّض تبدّلات تعديليّة، تحدث المقاومة حين تمنع الطفرة حقل الكيناز من إقرار التعديل النوعي أثناء الإرتباط (binding)[21].

مثبّطات التيروزين كيناز الجيل الثاني:

مثبّطات أحدث للـ BCR/ABL، dasatinib(sprycel), nilotinib(tasigna), bosutinib(bosulif) هي مثبّطات أكثر قوة للBCR/ABL من الإيماتينيب، إضافة لذلك، فهي تظهر فعالية مهمة ضد كل الطفرات المقاومة ما عدا طفرة الT315I BCR/ABL.

تم قبول الـdasatinib وnilotinib من قبل الFDA لعلاج مرضى الـCML البالغين المشخّصين حديثا" إيجابيي الph1 في الطور المزمن. بالإضافة للـCML طور مزمن المقاوم أو غير المتحمّل للعلاج السابق الذي تضمّن الإيماتينيب[٢٢،٢٣]. تمّ قبول الـ bosutinib من قبل الـFDA في أيلول ٢٠١٢ من أجل الطور المزمن، المتسارع، والأرومي في الـCML إيجابي ph1 في المرضى المقاومين أو غير المتحمّلين للعلاجات الأخرى، من ضمنها الإيماتينيب.[٢٤]

وجد **Jabour** وزملاؤه أن الجيل الثاني من مثبّطات التيروزين كيناز تحقّق مستويات من الاستجابة الصبغيّة الكاملة الباكرة (CCYR) والاستجابة الجزيئيّة الكبرى أعلى من الإيماتينيب. ***أقرّ الباحثون أنّ الاستجابة الصبغيّة الكاملة (CCYR) من المحدّدات الكبرى لنتائج الـCML بصرف النظر عما إذا تحقّقت الاستجابة الجزيئيّة الكبرى أو لا.***[٢٥]

بالمقارنة مع أدوية الجيل الثاني هذه، يمتلك الايماتينيب فعالية منخفضة نسبيّا" ويثبّط هدفه إلى تراكيز ميكرومولية أكثر منها نانومولّية. إضافة لذلك، زاد الايماتينيب من الاستعداد للمقاومة من خلال عدد من الطفرات في الـ BCR الهدف[٢٦].

أما عن التأثيرات فقد ترافق ***الـdasatinib مع انصباب جنب وفرط توتّر رئوي***[٢٧]، ***بينما ارتبط الـnilotinib بتغيّرات كيميائيّة حيويّة في وظائف الكبد وتطاول زمن الفاصلة QT***. **قد تتطور المقاومة مع هذه الأدوية أيضا".**

ومع ذلك، لا يزال الايماتينيب فعّالاً وهو أرخص ثمنا" من مثبّطات التيروزين كيناز الحديثة، وقد يبقى التحدّي المعاكس بالأدوية الجديدة بسبب التوازن المقبول بين الفعالية والتكلفة[٢٨]. قد يساعد استخدام سلّم الـ MD anderson للعوامل الإنذاريّة في تحديد المرضى القليلين الذين يحتاجون مثبّطات التيروزين كيناز جيل ثاني أغلى ثمنا" كخط أول للعلاج [٢٩].

:Dasatinib

تبيّن أن الـdasatinib أكثر فعاليّة في تحفيز هدأة جزيئيّة من الـ imatinib[٣٠]. في مقارنة الـdasatinib مع الـimatinib في ٥١٩ مريض cml مشخّصين حديثا" في الطور المزمن، ***<u>معدّل الاستجابة الصبغيّة الكاملة المثبتة بعد المتابعة ١٢ شهر كحد أدنى كانت ٧٧% مع الـdasatinib مقابل٦٦% مع الايماتينيب</u>*** [٣١].

دراسة الـCortes et al التي قارنت dasatinib بجرعة ١٠٠ مغ يوميا" أو ٥٠ مغ مرتين يوميا" لـ٣ أشهر على الأقل كعلاج مبدئي للطور المزمن الباكر في الـcml وجدت أنه لا فرق في النتائج بين الجرعتين[٣٢].

:Nilotinib

وجد أنّ الـnilotinib متفوّق على الـimatinib في مرضى الطور المزمن من CML[٣٣]+ph1 . إضافة" لذلك، أقرّ Kantarajian et al أنّ الـnilotinib حافظ على فعالية أفضل خلال فترة متابعة ٢٤ شهر كحد أدنى. **<u>بالمقارنة مع الـimatinib، فإنّ المرضى المتلقين للـnilotinib حققّوا استجابة جزيئيّة كبرى أكثر وعلى نحو مهم، أو استجابة جزيئيّة كاملة في أي وقت، وتطور عدد أقل إلى الطور المتسارع أو الأرومي</u>**. استنتج هؤلاء الباحثون أنّ هذه النتائج تدعم استخدام الـnilotinib كخيار أول للعلاج[٣٤].

:Bosutinib

كان قبول الـbosutinib بناء"على دراسة من ٥٠٠ مريض +ph(CML) معنِّد على الإيماتينيب أو غير متحمّل له. تمّ تأسيس حشود منفصلة من أجل الطور المزمن– المتسارع–، والأرومي في الـ CML معالجة

سابقا" بواحد أو أكثر من مثبّطات التيروزين كيناز (مثلا" ايماتينيب، ايماتينيب يليه dasatinib أو nilotinib).[٣٥]

:Ponatinib

تم قبول الـponatinib (inclusig) من قبل الـ FDA في ديسمبر ٢٠١٢ لاستخدامه عند مرضى الـCML الذين نكسوا أو أصبحوا معنّدين على العلاجات الاخرى. **العديد من هؤلاء المرضى سيكون قد طوّر طفرة T315I، التي تدل على المقاومة للإيماتينيب ومثبّطات التيروزين كيناز الأخرى**.[٣٦,٣٧,٣٨]

تم سحب الـponatinib في أوكتوبر ٢٠١٣ بناء"على طلب الـFDA، لأسباب تتعلّق بالسلامة. ذكرت الـFDA **أخطاراً متزايدة لخثرات الدم المهدّدة للحياة وتضيقا" شديدا" في الأوعية الدمويّة**.[٣٩,٤٠]في ديسمبر ٢٠١٣، **سمحت الـFDA بمعاودة الدواء، لأن فوائد الاستجابة للـponatinib، تتجاوز إلى حدٍ بعيد خطورة الاختلاطات بفعل الدواء**.[٤١,٤٢]

حدّدت الـ FDA استطبابات الـ **ponatinib** بما يلي[٤٢]:

- مرضى الـ CML البالغين إيجابيي طفرة الـ T315I في الطور المزمن، أو المتسارع، أو الأرومي (أو مرضى الابيضاض اللمفاوي الحاد إيجابيي ph ، إيجابيي طفرة الـT315I).
- مرضى الـ CML البالغين في الطور المزمن، المتسارع، الأرومي، الذين لا يستطب عندهم أي علاج آخر بال TKI.

تبقى جرعة البدء الموصى بها ٤٥ مغ مرة يوميّا".

إنَّ طفرة T315I، حيث يكون الـponatinib فعَّالا"، نادرة جدًّا" تصيب فقط أقليّة صغيرة من مرضى الـ CML. رغم ذلك، بالنسبة لبعض هؤلاء المرضى، أثبت الـponatinib أنَّه منقذ للحياة (lifesaving).

نُشِرت دراسة في ٩ شباط عام ٢٠١٥ أجريت في جامعة Hilsinki بفنلندا على دواء الـ axitinib (Inlyta) المستخدم سابقا في علاج مرضى سرطان الكلية المتقدم (phase 2 trial)، أشارت إلى فعالية هذا الدواء عند مرضى الـ CML ايجابيي طفرة الـ T315I.

ازدراع النُّقي transplantation:

إنَّ ازدراع نقي العظام BMT الخيفي (allogenic) أو ازدراع الخلايا الجذعيّة هو العلاج الشافي الوحيد المثبت حاليا" عند مرضى الـ CML. نموذجيّا"، من المفترض أن يُجرى في الطور المزمن أكثر منه في الطور المتسارع أو الأرومي (blast crisis). يجب أن يعرض الإجراء على المرضى المرشَّحين إذا كان لديهم متبرِّع قريب متوافق أو متصالب بمستضد وحيد(single antigen_ mismatched) متوفر. عموما"، يحقِّق المرضى الأصغر سنا" نجاحا" أكبر من المرضى الأكبر سنا".

يجب أن يؤخذ الازدراع بالحسبان باكرا" عند المرضى أقل من ٥٥سنة الذين لديهم متبرِّع قريب متوافق[٤٥,٤٦]. يجب أن يتم تنميط كل الأقارب من أجل مستضد الكريّات البيض البشري HLA(A),HLA(B),HLA(DR).

معدَّل الوفيات المترافقة مع الـBMT هو ١٠-٢٠% أو أقل مع الأقارب المتوافقين، و ٣٠-٤٠% مع المتبرّع غير القريب. يقدّر سجل نقي العظام (BMR) معدل الشفاء عند مرضى الـ CML بنسبة ٥٠%.

تم حصر الإزدراع عند المرضى الذين لا يحققون هدأة جزيئيّة أو يظهرون مقاومة للإيماتينيب وفشل مثبِّطات الـ BCR/ABL كيناز من الجيل الثاني مثل الـdasatinib. لا يؤثِّر التعرّض المسبق للإيماتينيب قبل الازدراع سلبا" في نتائج ما بعد الازدراع مثل البقيا الكلية أو البقيا بدون ترقي (PFS).

معظم البيانات هي من حالات الازدراع الخيفي من متبرّعين أقارب متوافقي الـHLA وبعض حالات الازدراع التسانجي (syngeneic) من توأم حقيقي. ***تظهر البيانات أنّ الازدراع الغيري له نتائج أفضل من حالات الزرع التسانجي بسبب بعض تأثيرات الطعم ضد الإبيضاض (graft versus leukemia effect).***

الازدراع الذاتي لا يزال قيد البحث (investigational) ، لكن، وعلى نحو حديث نسبيّا"، وجد أن مشاركات العلاج الكيماوي أو الإنترفيرون تحرّض هدأة صبغيّة وتسمح بقطف الخلايا الجذعيّة CD34 المكوِّنة للدم سلبية الـph من الدم المحيطي للمريض[Medscape].

ألقى اكتشاف العلاج بالإيماتينيب بظلاله على ازدراع الخلايا الجذعيّة المكوّنة للدم الخيفي عند مرضى الـCML المشخَّصين حديثا". على أي حال، تم اقتراح أن المرضى عاليي الخطورة على سلم sokal score لكنهم منخفضي الخطورة بالنسبة لازدراع الخلايا الجذعيّة المكوّنة للدم الغيري يزرع لهم باكرا" أو منذ البداية.لا يوجد توافق حالي على هذه القضايا. على أي حال، هناك توافق مقبول على نطاق واسع أن المرضى المعالجين بالإيماتينيب الذين يترقون ما بعد الطور المزمن يجب أن يعرض عليهم ازدراع الخلايا الجذعيّة المكوِّنة للدم إن كان هذا أحد الخيارات.

المراقبة طويلة الأمد long term monitoring:

يتم مراقبة الاستجابة الصبغية كل ٣–٦ أشهر بالكاريوتايب أو الـfish لحساب النسبة المئويّة لخلايا نقي العظم إيجابيّة صبغي فيلادلفيا[٤٨].

الهدف هو خلايا طبيعيّة بنسبة ١٠٠% بعد ١–٢ سنة من العلاج، ويجب أن يبقى مرضى الـMRD(BCR/ABL+) على علاج الصيانة طالما أنّهم مستمرون في الـMRD.

الخطورة العالية في سلم sokal تنبِّئ بنتائج أسوأ، حيث أن الاستجابات اثناء المعالجة عموماً تتحدَّد بمتغيّرات إنذاريّة قبل علاجيّة. ***عندما تصبح الاختبارات الأقل حساسية سلبية، تجرى الاختبارات الأكثر حساسية (الكاريوتايب والـ fish)***. لهذا، يجب أن تفصّل المراقبة بناءً على مستوى الاستجابة الموجودة لدى المريض.

معالم العلاج المعياري الواجب تحقيقها هي كالتالي :

١. بعد ٣ أشهر: استجابة دمويّة كاملة (cbc طبيعي مع غياب الدليل على مرض خارج النقي).
٢. بعد ٦ أشهر : استجابة صبغية صغرى (٣٦–٦٥% من الخلايا+ ph1).
٣. بعد ١٢ شهر: استجابة صبغيّة كبرى (٠–٣٥% من الخلايا +ph1).
٤. بعد ١٨ شهر: استجابة صبغية كاملة (+ph1 بنسبة ٠%)[٤٨].

يجب أن يحفّز الفشل في إنجاز هذه المعالم إعادة تقييم لاستراتيجيّة العلاج. يستمر معظم مرضى الاستجابة الصبغيّة الكاملة في امتلاك موجودات إيجابيّة في الـRT–PCR، مشيرة إلى وجود MRD. إيقاف الدواء عند هؤلاء المرضى عادة" ما يتبعه نكس، مقترحا" أن الأيماتينيب يفشل في اجتثاث(eradication) الخلايا الجذعية الإبيضاضيّة لدى هؤلاء المرضى.

معايير الاستجابة الجزيئيّة الكبرى هي نقص BCR/ABL mRNA أكثر من 3log، وبالنسبة للاستجابة الجزيئيّة الكاملة هي سلبية RT–PCR. بسبب وجود علاقة جيدة بين الـBCR/ABL mRNA في نقي العظام والدم المحيطي، فإن هذا يمكن أن يراقب بعيّنات الدم المحيطي.

تتوفر بيانات محدودة عن المرضى ذوي الاستجابة الصبغيّة الكاملة، أو الاستجابة الجزيئيّة الكبرى الذين أوقفوا علاجهم بالإيماتينيب (٥ من اصل ٦ مرضى عاد لديهم ظهور +ph1)[medscape].

يجب مسح المرضى من أجل طفرات حقل الكيناز BCR/ABL حالما يوجد مؤشّر لفقدان الاستجابة للإيماتينيب بأي مستوى. المقاومة الدمويّة البدئيّة للإيماتينيب تحدث في قرابة ٥% من المرضى الذين يفشلون في تحقيق هجوع نسيجي كامل، و١٥% يظهرون مقاومة صبغية أولية في الطور المزمن.

الدراسة العملية

هدف البحث:

١. دراسة فعالية الإيماتينيب في إحداث استجابة صبغية وجزيئية بنسبة عالية عند مرضى الإبيضاض النقوي المزمن في الطور المزمن مع مرور الزمن خلال فترة العلاج.

٢. تقييم التأثيرات الجانبيّة للـ Imatinib.

تصميم الدراسة:

نمط الدراسة:دراسة سريرية مستقبليّة غير معمّاة وحيدة الذراع.

زمن الدراسة: من 1/1/2011 حتى ٢٠١٤/ ١/١.

مكان الدراسة: مشفى البيروني الجامعي.

معايير الاشتمال:

١. المرضى في الطور المزمن.

٢. ايجابية صبغي فيلادلفيا.

٣. . المرضى في أي عمر.

معايير الاستبعاد:

١. المرضى في الطور المتسارع أو الأرومي.

٢. سلبية صبغي فيلادلفيا.

معايير الاستجابة الدموية:

١. الكريات البيضاء< ١٠×^{٩}١٠/ل.

٢. الصفيحات > 150×10^9/L > ٤٥٠×^{٩}١٠/L.

٣. النقويات + الخليفات ≤٥%.

٤. غياب الأورمات أو السليفات.

٥. لا إصابة خارج النقي.

معايير الاستجابة الصبغيّة:

١. كاملة: غياب صبغي فيلادلفيا (٠%).

١. جزئية: صبغي فيلادلفيا ١-٣٥%.

٢. كبرى: صبغي فيلادلفيا ٠-٣٥%.

٣. صغرى: صبغي فيلادلفيا ٣٦-٦٥%.

٤. أصغريّة: صبغي فيلادلفيا ٦٦-٩٥%.

الاستجابة الصبغية الكبرى تتضمّن الاستجابة الكاملة والجزئية.

معايير الاستجابة الجزيئيّة:

الاستجابة الجزيئية الكاملة:

نسخ الـ BCR-ABL mRNA غير مقاسة (undetectable) بطريقة الـ RT-PCR في عينتي دم متتاليتين وبنوعية جيدة (حساسية أكثر من $١٠^{٤}$).

الاستجابة الجزيئية الكبرى:

نسبة الـ BCR-ABL/ABL أقل من ٠,١% على السلم الدولي .

الدراسة الإحصائية:

سيتم جمع البيانات على نظام Excel ver.2007، سيتم حساب المتوسط الحسابي والانحراف المعياري للمتغيرات الكمية و حساب النسبة المئوية للمتغيرات الكيفية ومعالجة البيانات بنظام SPSS ver.18 وسيتم استخدام كاي مربع للمتغيرات الكيفيّة ، وT test للمتغيرات الكميّة.

خطة العمل:

تم تقسيم المرضى حسب مشعر Sokal إلى ثلاث مجموعات (منخفض الخطورة، متوسط الخطورة، عالي الخطورة) لتقييم مدى وطبيعة علاقتها مع مستوى الاستجابة (دموية، صبغية، جزيئيّة).

حجم العينة	٨٢ مريض/ضة	
جنس المرضى	٤٧(٥٧,٤%) ذكور	٣٥(٤٢,٦%) إناث
أعمار المرضى	١٤-٧٥ سنة (٦٩,٥% من المرضى أعمارهم بين ٣٠-٦٠ سنة)	

تم تقييم الاستجابة للعلاج بمستوياتها الثلاثة: الدموية والصبغية والجزيئية خلال مراحل العلاج المتتابعة. بعد تحقيق الاستجابة الدموية يتم تقييم الاستجابة الصبغية، وبعدها يتم تقييم الاستجابة الجزيئية.

- تم إعطاء الـ Imatinib بجرعة ٤٠٠ مغ يومياً مع الطعام مع كأس كبير من الماء، يمكن أن تحل المضغوطات بالماء أو عصير التفاح.
- تم تقييم المريض قبل بدء المعالجة وشهريّاً: بأخذ قصة مرضية مفصّلة وإجراء فحص سريري ، مع طلب تعداد عام وصيغة، وإجراء لطاخة محيطية مع تحاليل مخبرية كيميائية (وظيفة كبدية، وظيفة كلوية، شوارد).
- تم تقييم المريض قبل البدء بالعلاج وكل ٣ أشهر بـ: تحليل الصيغة الصبغية karyotyping أو FISH (cytogenetic) وذلك بعد تحقيق الاستجابة الدموية.
- يتم تقييم المريض بعد الوصول إلى الاستجابة الصبغيّة الكاملة بـ: RT-PCR (BCR-ABL) لتقييم الاستجابة الجزيئية (molecular) .

الاستجابة الصبغية مبنية على نسبة إيجابية صبغي فيلادلفيا في الانقسامات الخلويّة بين ٢٠ أو أكثر من الخلايا في مرحلة الـ **metaphase** في كل عيّنة من نقي عظم.

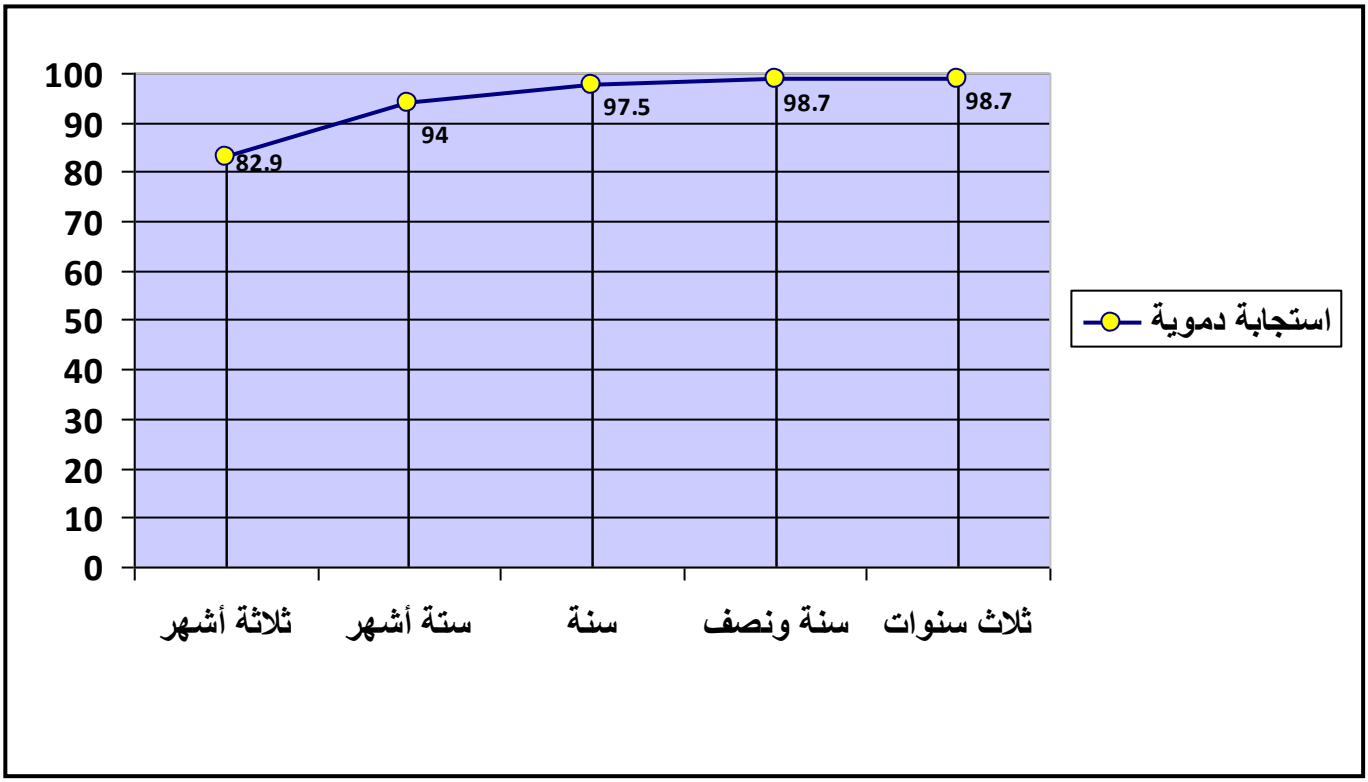
١) معدل الاستجابة الدموية والصبغية والجزيئية خلال مراحل التقييم المتتابعة:

	ثلاثة أشهر	ستة أشهر	١٢ شهر	١٨ شهر	٣٦ شهر
استجابة دموية كاملة	68 مريض (%82.9)	٧٧مريض (%٩٤)	٨٠ مريض (%٩٧,٥)	٨١مريض (%٩٨,٧)	٨١ مريض (%٩٨,٧)
استجابة صبغية كبرى	٩ مرضى(من اصل ٣٢مريض) (%٢٨)	٤٠مريض (%٤٨,٨)	67 مريض (%82)	72 مريض (%87.8)	73 مريض (%89)
استجابة صبغية كاملة	١ مريض (%٣,١)	١٩ مريض (%٢٣)	55 مريض (%67)	64 مريض (%78)	66 مريض (%80.5)
استجابة جزيئية كبرى		16 مرضى (19.5%)	٤٠ مريض (%٤٩)	٥١ مريض (%٦٢,٢)	٦٣ مريض (%٧٧,١)
استجابة جزيئية		10 مرضى	16 مرضى	٢٣ مريض	٢٩ مريض

كاملة		(%12.2)	(%19.5)	(%٢٨)	(%٣٥.36)

الجدول (١): يبين نسبة الاستجابة للعلاج بالإيماتينيب بمستوياتها الدموية والصبغية والجزيئية خلال مراحل التقييم المتتابعة.

٢-١) الاستجابة الدموية:

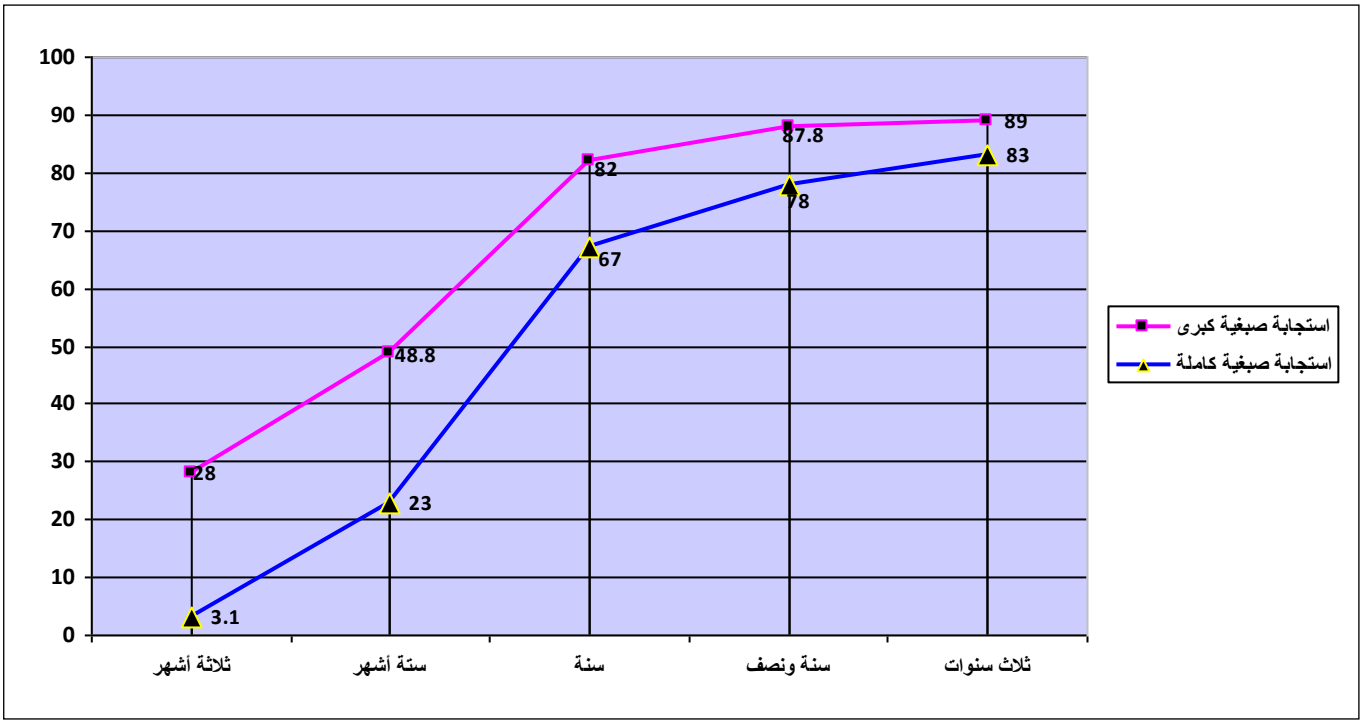


المخطط (1): يبين نسبة الاستجابة الدموية عند المرضى المعالجين بالايماتينيب خلال مراحل التقييم المتتابعة.

- بعد ثلاثة اشهر من العلاج حقق المرضى استجابة دموية كاملة بنسبة 82.9% .

- بعد ستة أشهر حقق المرضى استجابة بنسبة ٩٤% وفق المعايير المذكورة سابقاً.
- بعد سنة حقق المرضى استجابة كاملة بنسبة ٩٧,٥% .
- بعد سنة ونصف حققوا استجابة بنسبة ٩٨,٧% .
- بعد ٣ سنوات حققوا استجابة كاملة بنسبة ٩٨,٧%.

٢-٢) الاستجابة الصبغية:



المخطط(٢): يبين نسبة الاستجابة الصبغية الكبرى والكاملة لدى المرضى خلال مراحل التقييم المتتابعة.

١. بعد ثلاث أشهر من العلاج: حقق المرضى استجابة صبغية كبرى بنسبة ٢٨% وكاملة بنسبة ٣,١%(٣٢ مريض فقط وليس كل المرضى أجرى تحليل الـ karyo أو الـ fish بعد ٣ أشهر)

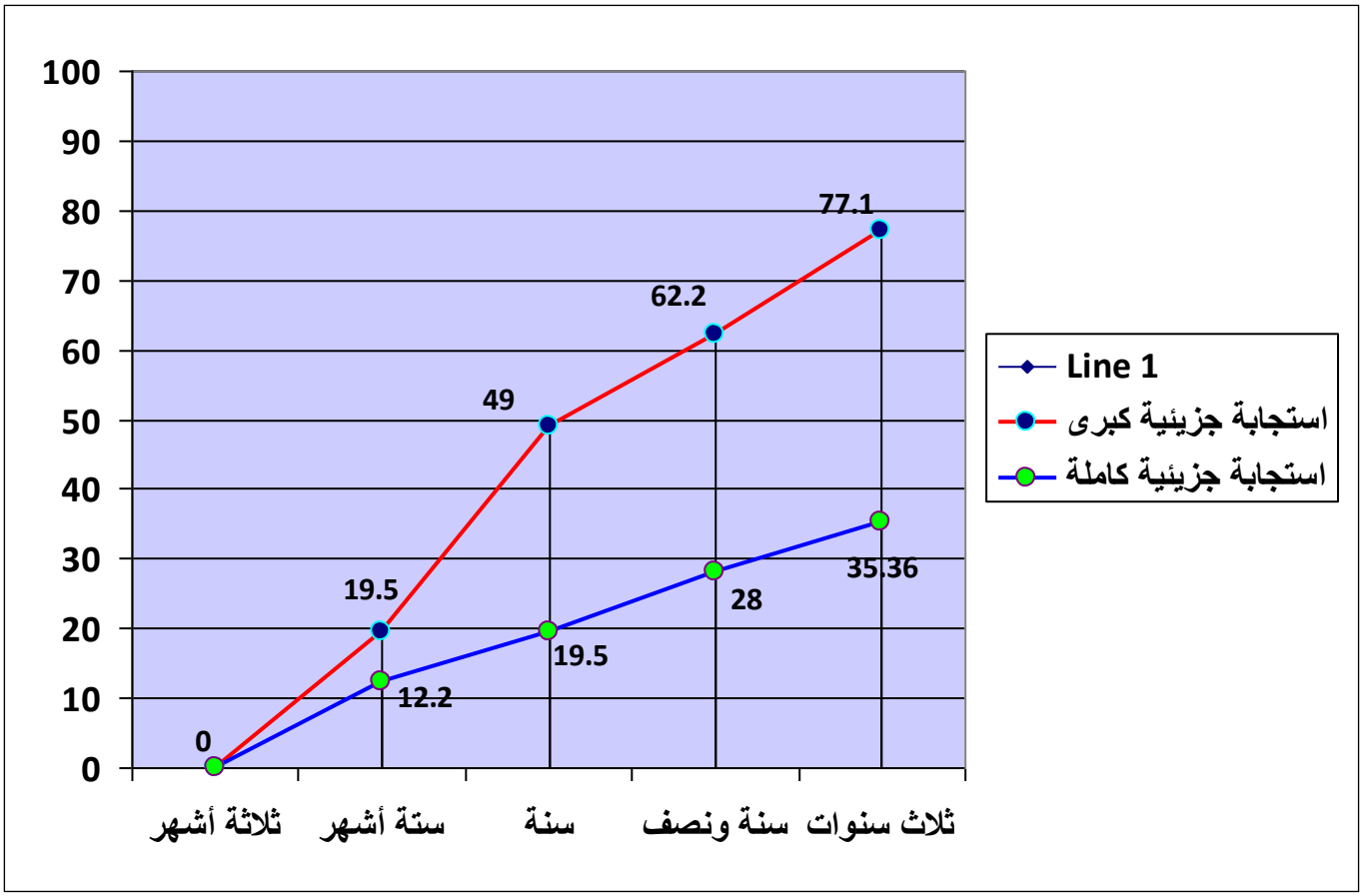
١. بعد ستة أشهر من العلاج: حقق المرضى استجابة صبغية كبرى بنسبة ٤٨,٨% وكاملة بنسبة ٢٣% وفق المعايير المذكورة سابقاً.

٢. بعد سنة من العلاج : كانت الاستجابة الكبرى ٨٢% والكاملة ٦٧% على الترتيب، وفق المعايير السابقة.

٣. بعد سنة ونصف من العلاج: كانت نسبة الاستجابة الكبرى ٨٧,٨% والكاملة ٧٨% .

٤. بعد ثلاث سنوات: كانت نسبة الاستجابة الكبرى للعلاج ٨٩% والكاملة ٨٣%.

٢-٣) الاستجابة الجزيئية:



الشكل (٣): يبين نسبة الاستجابة الجزيئية الكبرى والكاملة لدى المرضى خلال مراحل التقييم المتتابعة

- بعد ستة أشهر من العلاج: كانت نسبة الاستجابة الجزيئيّة الكبرى ١٩,٥% والكاملة ١٢,٢% وفق المعايير المذكورة سابقاً.
- بعد سنة من العلاج: كانت نسبة الاستجابة الجزيئية الكبرى ٤٩ % والكاملة ١٩,٥% وفق المعايير نفسها.
- بعد سنة ونصف من العلاج: كانت نسبة الاستجابة الكبرى ٦٢,٢% والكاملة ٢٨% .
- بعد ثلاث سنوات من العلاج : كانت نسبة الاستجابة الكبرى ٧٧,١% والكاملة ٣٥,٣%.

٢) علاقة تصنيف سوكال مع نتائج الاستجابة الصبغية الكاملة:

تم تقسيم مرضى الدراسة حسب مشعر سوكال إلى ثلاث مجموعات (منخفض الخطورة، متوسط الخطورة، عالي الخطورة) ثم تم دراسة علاقة نسبة الاستجابة الصبغية الكاملة التي حققها مرضى المجموعات الثلاث مع ترقي شدة المرض حسب مشعر سوكال، ويبين الجدول (٢) نتائج هذه الدراسة:

		الاستجابة الصبغية الكاملة	
		نعم	لا
مشعر سوكال	خفيف الشدة(١٧مريض) ٩٤%	١٦	١
	متوسط الشدة(٤٦مريض) ٨٦%	**40**	**6**
	شديد(١٩مريض) ٤٧,٣%	**9**	**10**

الجدول(٢): يبين علاقة مشعر سوكال لدى المرضى ونسبة الاستجابة الصبغية الكاملة لديهم خلال سنوات المتابعة الثلاث(P value=٠,٠٠٠١).

من الجدول السابق نستنتج زيادة نسبة الاستجابة الصبغية الكاملة بعد ثلاث سنوات لدى مرضى الابيضاض النقوي المزمن مع انخفاض خطورة المرض حسب مشعر سوكال (P value<٠,٠٥).

٣) تقييم الاستجابة الجزيئية لدى المرضى الذين حققوا استجابة صبغية كاملة بعد سنة وبعد ٣سنوات:

تم اختيار المرضى الذين حققوا استجابة صبغية كاملة بعد سنة وكان عددهم ٥٥ مريض حيث تم إجراء عيار الطفرة BCR–ABL لديهم بطريقة الPCR لتقييم الاستجابة الجزيئية الكبرى لديهم (انخفاض عيار الطفرة السابقة أكثر من 3log) ثم تم إعادة الPCR بعد ثلاث سنوات من بداية الدراسة، ويبين الجدول (٣) النتائج التي حصلنا عليها:

	عدد المرضى الذين حققوا استجابة صبغية كاملة مع استجابة جزيئية كبرى	
	نعم(ص+ج)	لا(ص فقط)
بعد سنة	٣٨(٥٥مريض) ٦٩%	١٧
بعد ثلاث سنوات	٥٠(٥٥مريض) ٩٠%	٥

الجدول (٣) يوضح علاقة الاستجابة الصبغية بالاستجابة الجزيئية مع استمرار العلاج بالإيماتينيب.

نلاحظ من دراسة النتائج التي يبينها الجدول السابق أن نسبة الاستجابة الجزيئية الكبرى لدى المرضى الذين حققوا استجابة صبغية كاملة بعد سنة من بدء العلاج بالإيماتينيب كانت٣٨ مريض من ٥٥ مريض، بينما زادت الاستجابة الجزيئية الكبرى لدى هؤلاء المرضى إلى ٥٠ مريض من ٥٥ مريض بعد ثلاث سنوات على بدء الدراسة (P Value=٠,٠٠٤).

أي تزداد نسبة الاستجابة الجزيئية الكبرى لدى مرضى الـCML المعالجين بالايماتينيب والذين حققوا استجابة صبغية كاملة بعد سنة، مع استمرار العلاج.

٤) المرضى الذين حدث لديهم طور متسارع أو نوبة blast وعلاقتها مع الاستجابة الصبغية الكاملة:

لم يحدث ترقّي للمرض (طور متسارع أو طور التحول الأرومي) عند أي من المرضى الذين حققوا استجابة صبغية كاملة مع استجابة جزيئية كبرى بعد سنة من بدء العلاج، والبالغ عددهم ٣٨ مريض وذلك بعد ثلاث سنوات من بدء العلاج (PFS=١٠٠%).

٥) التأثيرات الجانبية:Adverse events

تنوعت التأثيرات الجانبية للعلاج بالإيماتينيب، حيث كان تثبيط النقي هو االتاثير الأكثر شيوعا (نقص العدلات، فقر دم ، نقص الصفيحات) ، بالإضافة لارتفاع خمائر الكبد وتأثيرات جانبية أخرى متنوعة (آلام مفصلية، اندفاعات جلدية، آلام عضلية هيكلية، أعراض هضمية، نوب اختلاجية ، وذمات ..الخ).

	العدد الإجمالي	بعد سنة	بعد سنتين	بعد ثلاث سنوات
نقص عدلات	**12**	**8**	**3**	**1**
نقص صفيحات	**6**	**4**	**1**	**1**
فقر دم	**6**	**4**	**2**	**0**
ارتفاع خمائر الكبد	٧	**4**	**2**	**1**
تأثيرات جانبية أخرى	**10**	**6**	**3**	**1**

الجدول (٤): يبين النسبة المئوية لحدوث التأثيرات الجانبية للإيماتينيب خلال مراحل الدراسة المختلفة.

- نستنتج من خلال الجدول السابق أن معدل التأثيرات الجانبية للإيماتينيب تراجع مع استمرار العلاج ، وهذا يعني زيادة تحمُّل المرضى للدواء مع استمرار العلاج.

المناقشة

- بلغت نسبة الاستجابة الدموية الكاملة لدى مرضى دراستنا بعد سنة وبعد ثلاث سنوات ٩٧,٥%، ٩٨,٧% على الترتيب، بينما بلغت في الدراسة المقارنة بعد سنة وبعد ثلاث سنوات ٩٦%، ٩٨% على الترتيب. نلاحظ عدم حصول استجابة دموية عند بعض المرضى وهذا ما يمكن تفسيره بوجود الطفرات في حقل الكيناز. N Engl J Med 2006;355:2408-17.

- بلغت نسبة الإستجابة الصبغية الكبرى في مرضى دراستنا بعد سنة وبعد ثلاث سنوات كمايلي ٨٢ %، ٨٩% على الترتيب، بينما بلغت نسبة الاستجابة في الدراسة المقارنة بعد سنة وبعد ثلاث سنوات ٨٥%، ٩٢% على الترتيب. نلاحظ من خلال النتائج أن نسب الاستجابة في الدراسة المقارنة أفضل قليلاً من نسب الاستجابة في مرضى دراستنا، ويمكن تفسير ما سبق باختلاف حجم العينة أو اختلافات عرقية بين مرضانا ومرضى الدراسة المقارنة وما يترتب عليها من اختلاف نسبة حدوث طفرات في جينة الـBCR/ABL. N Engl J Med 2006;355:2408-17

- بلغت نسبة الإستجابة الصبغية الكاملة في دراستنا بعد سنة وبعد ثلاث سنوات كما يلي: ٦٧%، ٨٣% على الترتيب، بينما بلغت نسب الاستجابة في الدراسة المقارنة بعد سنة وبعد ثلاث سنوات ٦٩%، ٨٧% على الترتيب، ويمكن تفسير ماسبق باختلاف حجم العينة أو من الممكن بسبب اختلافات عرقية جينية بين مرضانا ومرضى الدراسة المقارنة يؤثر على طبيعة الطفرات ونسبة حدوثها. N Engl J Med 2006;355:2408-17.

- بلغت نسبة الاستجابة الجزيئيّة الكبرى في دراستنا بعد سنة وثلاث سنوات ٤٩%، ٧٧,١% على الترتيب، بينما بلغت الاستجابة في الدراسة المقارنة ٥٣%، ٨٠% على الترتيب، نلاحظ من النتائج أن نسبة الاستجابة الجزيئية الكبرى في الدراسة المقارنة أكبربقليل مما هي

في دراستنا، ومن الممكن تفسير الاختلاف بالاسباب آنفة الذكر.–J. J. Sanz Ezquerro, C. Tickle, *Curr. Biol.* **13**, 1830 (2003

- بلغت نسبة الاستجابة الجزيئية الكاملة في دراستنا بعد سنة وبعد ثلاث سنوات كما يلي: ١٩,٥%، ٣٥,٣٦% على الترتيب.

- بلغت نسبة الاستجابة الصبغية الكاملة بعد ثلاث سنوات من المتابعة كما يلي وذلك بحسب مشعر سوكال الإنذاري:

- منخفض الخطورة(<٠,٨): نسبة الاستجابة في دراستنا بلغت ٩٤% بينما بلغت في الدراسة المقارنة ٨٩%.

- متوسط الخطورة (٠,٨–١,٢): نسبة الإستجابة في دراستنا ٨٦% بينما بلغت ٨٢% في الدراسة المقارنة.

- عالي الخطورة (>١,٢): نسبة الاستجابة في دراستنا67% بينما بلغت ٦٩% في الدراسة المقارنة. نلاحظ أن نسب الاستجابة في دراستنا أفضل من الدراسة المقارنة فيما يتعلق بالخطورة المنخفضة والمتوسطة حسب مشعر سوكال، بينما كانت النسبة في الدراسة المقارنة افضل فيما يتعلق بالخطورة العالية حسب مشعر سوكال[9,10,20].

- نستنتج مما سبق زيادة نسبة الاستجابة الصبغية الكاملة خلال ثلاث سنوات لدى المرضى مع انخفاض خطورة المرض حسب مشعر سوكال (P value<0.05)[9,10,20].

- لم يحدث ترقي للمرض عند أي من المرضى الذين حققوا استجابة صبغية كاملة واستجابة جزيئية كبرى(معاً) بعد سنة من بدء العلاج، ، تماما كما حصل في الدراسة المقارنة، وهذا يدل على أن تحقيق استجابة صبغية كاملة وجزيئية كبرى بعد سنة من بدء العلاج هو عامل انذاري ممتاز ينبئ بعدم حصول ترقي للمرض.

- حدث ترقي للمرض في دراستنا إلى الطور المتسارع أو الأرومي بنسبة ٦%، وهي النسبة نفسها لترقي المرض عند مرضى الدراسة المقارنة.
- فيما يتعلق بجرعة الايماتينيب المعطاة للمرضى كانت النسب كما في الجدول:

• جرعة الايماتينيب	• دراستنا	• الدراسة المقارنة
• 400 mg	• ٨١,٢%	• ٨٢%
• 600 mg	• ٧,٣%	• ٦%
• 800 mg	• ٨,٥%	• ٤%
• >400 mg	• ٣%	• ٨%

- يتم رفع جرعة الايماتينيب فوق الـ ٤٠٠ مغ (٦٠٠ مغ، ٨٠٠ مغ) في حال عدم تحقيق الاستجابة المعيارية (دموية كاملة في ٣ أشهر، صبغية صغرى في ٦ أشهر، صبغية كبرى في ١٢ شهر، صبغية كاملة في ١٨ شهر) .
- يتم خفض جرعة الإيماتينيب إلى 400 mg< عد حدوث تثبيط نقوي يستدعي تخفيض الجرعة أو اضطراب تحمل المريض للدواء.
- نستنتج مما سبق أن نسبة المرضى في دراستنا الذين تلقوا جرعة من الإيماتينيب اكثر من ٤٠٠ مغ اكبر بقليل من نسبتهم في الدراسة المقارنة، وهذا يفسّره أن نسبة الاستجابة (الصبغية والجزيئية) لدينا أقل بقليل مقارنة بالنسبة في الدراسة المقارنة (عدم تحقيق استجابة مرضية يستلزم زيادة جرعة الايماتينيب)[١٦].

- زيادة نسبة الاستجابة الصبغية الكاملة بعد ثلاث سنوات عند المرضى منخفضي الخطورة حسب مشعر سوكال بشكل مهم احصائيّاً(p value<0.05%).

- بالنسبة للتأثيرات الجانبية: كان تثبيط النقي هو التأثير الجانبي الأكثر شيوعاً لدى مرضانا ومرضى الدراسة المقارنة حيث كانت النسب خلال فترة الدراسة كما يلي:

- نقص العدلات: كانت النسبة خلال السنوات الأولى والثانية والثالثة من الدراسة:٩,٧%، ٣,٦%، ١,٢% على الترتيب بينما كانت في الدراسة المقارنة ١٧%، ١٤%، ٣% على الترتيب.

- نقص الصفيحات: كانت النسب لدينا ٤,٨%، ١,٢%، ١,٢% على الترتيب مقابل ٩%، ٨%، ١% في الدراسة المقارنة.

- فقر الدم: كانت النسب لدينا ٤,٨%، ١,٢%، ٠% على الترتيب مقابل ٤%، ٣%، ١% في الدراسة المقارنة.

- ارتفاع الترانس أميناز: كانت النسب لدينا ٤,٨%، ٢,٤%، ١,٢% على التوالي مقابل ٥%، ٥%، ١% في الدراسة المقارنة.

- تأثيرات أخرى (آلام مفصلية، اندفاعات جلدية، آلام عضلية هيكلية، أعراض هضمية، نوب اختلاجية، وذمات .....): كانت النسبة لدينا ٧%، ٣,٦%، ١,٢% على الترتيب مقابل ١٧%، ١٤%، ٤% على الترتيب في الدراسة المقارنة.

- نستنتج مما سبق تراجع معدل التأثيرات الجانبيّة للإيماتينيب مع استمرار العلاج وذلك في دراستنا كما في الدراسة المقارنة.

- أظهر التحليل المبدئي لدراستنا معدلا عالياً للاستجابة ومعدلاً مقبولا للتأثيرات الجانبيّة للإيماتينيب كعلاج بدئي لمرضى الـCML المشخّصين حديثاً في الطور المزمن.

- أظهر هذا التحليل خلال فترة متابعة لثلاث سنوات من بدء العلاج معدل ترقي إلى الطور المتسارع أو طور التحول الأرومي بنسبة ٦% وهي النسبة نفسها في الدراسة المقارنة.

- من الواضح أن المرضى ذوي الخطورة العالية على سلم سوكال لديهم معدل استجابة صبغية كاملة أقل من المرضى ذوي الخطورة المتوسطة أو المنخفضة.

- والملفت للنظر أنه لم يحدث ترقي للمرض خلال ثلاث سنوات لدى أي من المرضى الذين حققوا استجابة صبغية كاملة مع استجابة جزئية كبرى (انخفاض في نسخ الBCR–ABL أكثر من 3log) بعد سنة من بدء العلاج بالايماتينيب.

- من الموصى به حالياً استمرار العلاج بالإيماتينيب لفترة غير محددة، و من غير المعروف سبب أن الإيماتينيب غير قادر على اجتثاث النسيلة الخبيثة.

- تتضمّن الآليات الكامنة طرح الدواء (drug efflux) بالإضافة إلى تضخيم أو طفرة في جينة ال BCR–ABL، ومن الممكن أيضاً أن الإيماتينيب لا يستطيع تثبيط فعالية الـ BCR–ABL kinase بشكل كامل[9,10,20].

- قد تسمح المستويات المنخفضة من الفعالية للخلايا بالبقاء ولكن دون أن تتكاثر. بدلاً من ذلك، قد تستمر النسيلة الخبيثة من خلال آليات مستقلة عن الBCR–ABL kinase.

- تظهر الدراسات الأولية على الـ dasatinib والـ nilotinib معدلات استجابة عالية عند المرضى الناكسين أثناء العلاج بالإيماتينيب. ولكن رغم فعاليتها، لا تستطيع اجتثاث النسيلة الخبيثة.

- كما في مرضى دراستنا، يفترض انه في المرضى المتلقين لهذه الأدوية يمكن تحقيق استجابة طويلة الأمد حتى دون اجتثاث المرض في حال وجود استجابة جزيئية كبرى.

المقارنة مع دراسات عالمية:

تمت مقارنة نتائج دراستنا مع نتائج دراسة نشرت في مجلة The New England Journal of Medicine المنشورة بتاريخ ٧ ديسمبر عام ٢٠٠٦ تحت رقم N Engl J Med 2006;355:2408-17. وكانت النتائج كما يلي:

		دراستنا	الدراسة العالمية
عدد المرضى		٨٢	٥٥١
الاستجابة الدموية	بعد سنة	%٩٧,٥	%٩٦
	بعد ثلاث سنوات	%٩٨,٧	%٩٨
الاستجابة الصبغية الكبرى	بعد سنة	%٨٢	%٨٥
	بعد ثلاث سنوات	%٨٩	%٩٢
الاستجابة الصبغية الكاملة	بعد سنة	%٦٧	%٦٩
	بعد ثلاث سنوات	%٨٣	%٨٧
الاستجابة الجزيئية الكبرى	بعد سنة	%٤٩	%٥٣
	بعد ثلاث سنوات	%٧٧,١	%٨٠
نسبة حدوث طور متسارع أو نوبة blast		%٦	%٦

الجدول(٥): يبين المقارنة بين نتائج دراستنا والدراسة العالمية

- نشرت دراسة أجريت على ١١٠٦ مريض CML مشخّصين حديثا في الطور المزمن، في مجلة NEJM عام ٢٠٠٦، ، استنتجت أنّ الإيماتينيب أفضل من الانترفيرون مع السيتوزار بجرعة منخفضة كخط أول للعلاج عند مرضى الـCML المشخصين حديثا" في الطور المزمن. كانت المعدَّلات المتوقّعة للاستجابة الصبغيّة الكاملة ٧٢,٦% من مجموعة الإيماتينيب مقابل ١٤,٥% في مجموعة الإنترفيرون الفا.

المعدّل المتوقّع للاستجابة الصبغيّة الكبرى بعد ١٨ شهر كانت ٨٧,١% في مجموعة الايماتينيب مقابل ٣٤,٧% في مجموعة الانترفيرون مع السيتوزار. بعد ١٨ شهر، المعدل المتوقع لغياب الترقي إلى الطور المتسارع والطور الأرومي كان ٩٦,٧% في مجموعة الايماتينيب مقابل ٩١,٥% في مجموعة العلاج التشاركي. كان تحمّل الإيماتينيب أفضل من العلاج التشاركي.

- أقرّ **Kantarjian** في دراسة على ٤٣٠ مريض أنّه في مرضى الطور المزمن الذين لديهم فشل أو عدم تحمّل للعلاج بالانترفيرون، فإن العلاج بالايماتينيب نتج عنه استجابة دموية كاملة في (٩٥%)، مع استجابة صبغيّة كبرى (بين ٠-٣٥% من الخلايا في طور الـmetaphase إيجابية لصبغي PH1) في ٦٠% من المرضى، ٤١% حققوا استجابة صبغية كاملة.

الاستنتاج

- ✓ تطورت علاجات ال CML بشكل كبير ابتداءً بمثبطات النقي (هيدروكسي يوريا، بوسولفان) مروراً بالإنترفيرون و ازدراع النقي الخيفي.
- ✓ و أخيراً مع اكتشاف العلاجات الهدفية و زمرة ال TKI حدثت ثورة في علاج الـ CML بالنظر إلى المستوى العالي للإستجابة للعلاج و قلة التأثيرات الجانبية.
- ✓ كان الايماتينيب أول دواء من زمرة الـ TKI والذي احدث ثورةً في علاج الـCML.
- ✓ ***يحقق الايماتينيب استجابة صبغية وجزيئية بنسبة عالية ولفترة طويلة، حيث لا تختلف البقيا عند الذين يحققون الاستجابة الجزيئية الكبرى والكاملة عما هي عند عامة الناس.***
- ✓ هناك عدة آليات تسبب مقاومة خلايا الـ CML للإيماتينيب مثل: ***التعبير المفرط للـ BCR/ABL وطفرات جينة الـABL*** مما يستدعي رفع الجرعة أو العلاج بمثبط أحدث(dasatinib, nilotinib).
- ✓ الاستجابة الصبغية الكاملة من المحددات الكبرى لنتائج علاج الـ CML بصرف النظر عما إذا تحققت الاستجابة الجزيئية الكبرى أو لا.
- ✓ يعتبر الإيماتينيب بالنسبة لمرضى الطور المزمن للـCML، هو المرشح الأفضل كعلاج مبدئي.
- ✓ تقترح الأجيال الأحدث من الـ TKI كخيار أفضل في حال عدم الإستجابة للعلاج بالايماتينيب، أو في الطورين المتسارع أو الأرومي.

التوصيات :

- ✓ اشتمال العينة المدروسة على عدد أكبر من المرضى لإعطاء النتائج مصداقية أكبر.
- ✓ يمكن استخدام سلم الـ MD anderson للعوامل الانذاريّة لتحديد المرضى الذين يحتاجون مثبطات التيروزين كيناز الأحدث.
- ✓ أن تكون الدراسات المستقبليّة دراسات مقارنة بين الايماتينيب والأجيال الأحدث من الـTKI نتيجة الاستخدام المتزايد لها واكتشاف المزيد من الطفرات في حقل الكيناز(kinase domain) التي توسع من استطباب إعطائها.
- ✓ مسح المرضى من أجل طفرات حقل الكيناز BCR/ABL حالما يوجد مؤشّر لفقدان الاستجابة للإيماتينيب بأي مستوى.

المراجع References

1. Shah NP, Guilhot F, Cortes JE, Schiffer CA, le Coutre P, Brümmendorf TH, et al. term outcome with dasatinib after imatinib failure in chronic-phase chronic myeloid leukemia: follow-up of phase 3 study. *Blood*. Feb 25 2014;.

2. Sawyers CL. Chronic myeloid leukemia. *N Engl J Med*. Apr 29 1999;340(17):1330-40. .

3. Druker BJ, Sawyers CL, Kantarjian H, et al. Activity of a specific inhibitor of the BCR-ABL tyrosine kinase in the blast crisis of chronic myeloid leukemia and acute lymphoblastic leukemia with the Philadelphia chromosome. *N Engl J Med*. Apr 5 2001;344(14):1038-42. .

4. Kantarjian H, Sawyers C, Hochhaus A, et al, for the International STI571 CML Study Group. Hematologic and cytogenetic responses to imatinib mesylate in chronic myelogenous leukemia. *N Engl J Med*. Feb 28 2002;346(9):645-52.

5. Merx K, Muller MC, Kreil S, et al. Early reduction of BCR-ABL mRNA transcript levels predicts cytogenetic response in chronic phase CML patients treated with imatinib after failure of interferon alpha. *Leukemia*. Sep 2002;16(9):1579-83.

6. Talpaz M, Silver RT, Druker BJ, et al. Imatinib induces durable hematologic and cytogenetic responses in patients with accelerated phase chronic

myeloid leukemia: results of a phase 2 study. *Blood*. Mar 15 2002;99(6):1928-37.

7. Kantarjian HM, Cortes JE, O'Brien S, et al. Imatinib mesylate therapy in newly diagnosed patients with Philadelphia chromosome-positive chronic myelogenous leukemia: high incidence of early complete and major cytogenetic responses. *Blood*. Jan 1 2003;101(1):97-100.

8. Kantarjian HM, Talpaz M. Chronic myelogenous leukemia. *Hematol Oncol Clin N Am*. Jun 2004;18(3):XV-XVI.

9. Shah NP, Tran C, Lee FY, et al. Overriding imatinib resistance with a novel ABL kinase inhibitor. *Science*. Jul 16 2004;305(5682):399-401.

10. Volpe G, Panuzzo C, Ulisciani S, Cilloni D. Imatinib resistance in CML. *Cancer Lett*. Feb 8 2009;274(1):1-9.

11. Faderl S, Talpaz M, Estrov Z, O'Brien S, Kurzrock R, Kantarjian HM. The biology of chronic myeloid leukemia. *N Engl J Med*. Jul 15 1999;341(3):164-72.

12. Gambacorti-Passerini C, Antolini L, Mahon FX, Guilhot F, Deininger M al et. Multicenter independent assessment of outcomes in chronic myeloid leukemia patients treated with imatinib. *J Natl Cancer Inst*. Apr 6 2011;103(7):553-61.

13. Mulcahy N. FDA updates dasatinib label for chronic myeloid leukemia. *Medscape Medical News* [serial online]. June 26, 2013;Accessed July 1, 2013.

14. Druker BJ, Talpaz M, Resta DJ, et al. Efficacy and safety of a specific inhibitor of the BCR-ABL tyrosine kinase in chronic myeloid leukemia. *N Engl J Med*. Apr 5 2001;344(14):1031-7. Goldman JM, Druker BJ. Chronic myeloid leukemia: current treatment options. *Blood*. Oct 1 2001;98(7):2039-42.

15. Santos FP, Alvarado Y, Kantarjian H, Verma D, O'Brien S, Mattiuzzi G, et al. Long-term prognostic impact of the use of erythropoietic-stimulating agents in patients with chronic myeloid leukemia in chronic phase treated with imatinib. *Cancer*. Mar 1 2011;117(5):982-91.

16. Sawyers CL, Hochhaus A, Feldman E, et al. Imatinib induces hematologic and cytogenetic responses in patients with chronic myelogenous leukemia in myeloid blast crisis: results of a phase II study. *Blood*. May 15 2002;99(10):3530-9.

17. Tang M, Gonen M, Quintas-Cardama A, et al. Dynamics of chronic myeloid leukemia response to long-term targeted therapy reveal treatment effects on leukemic stem cells. *Blood*. Aug 11 2011;118(6):1622-31.

18. Ibrahim AR, Eliasson L, Apperley JF, Milojkovic D, Bua M, Szydlo R, et al. Poor adherence is the main reason for loss of CCyR and imatinib

failure for chronic myeloid leukemia patients on long-term therapy. *Blood*. Apr 7 2011;117(14):3733-6.

19. Hochhaus A, Kreil S, Corbin AS, La Rosée P, Müller MC, Lahaye T, et al. Molecular and chromosomal mechanisms of resistance to imatinib (STI571) therapy. *Leukemia*. Nov 2002;16(11):2190-6.

20. Marcolino MS, Boersma E, Clementino NC, et al. Imatinib treatment duration is related to decreased estimated glomerular filtration rate in chronic myeloid leukemia patients. *Ann Oncol*. Sep 2011;22(9):2073-9.

21. FDA Approval for Dasatinib. National Cancer Institute. Accessed August 24, 2011.

22. FDA Approval for Nilotinib. National Cancer Institute. Accessed August 24, 2011.

23. Bosulif (bosutinib) [package insert]. New York, NY: Pfizer, Inc; September, 2012.

24. Jabbour E, Kantarjian H, O'Brien S, et al. The achievement of an early complete cytogenetic response is a major determinant for outcome in patients with early chronic phase chronic myeloid leukemia treated with tyrosine kinase inhibitors. *Blood*. Oct 27 2011;118(17):4541-6; quiz 4759.

25. Hughes TP, Hochhaus A, Branford S, Müller MC, Kaeda JS, Foroni L, et al. Long-term prognostic significance of early molecular response to

imatinib in newly diagnosed chronic myeloid leukemia: an analysis from the International Randomized Study of Interferon and STI571 (IRIS). *Blood*. Nov 11 2010;116(19):3758-65.

26. FDA. Sprycel (dasatinib): Drug Safety Communication – Risk of Pulmonary Arterial Hypertension. US Food and Drug Administration. Accessed October 11, 2011.

27. Sawyers CL. Even better kinase inhibitors for chronic myeloid leukemia. *N Engl J Med*. Jun 17 2010;362(24):2314-5.

28. Jabbour E, Kantarjian H, O'Brien S, Shan J, Garcia-Manero G, Wierda W, et al. Predictive factors for outcome and response in patients treated with second generation tyrosine kinase inhibitors for chronic myeloid leukemia in chronic phase post imatinib failure. *Blood*. Oct 28 2010.

29. Verma D, Kantarjian H, Strom SS, et al. Malignancies occurring during therapy with tyrosine kinase inhibitors (TKIs) for chronic myeloid leukemia (CML) and other hematologic malignancies. *Blood*. Oct 20 2011;118(16):4353-8.

30. Kantarjian H, Shah NP, Hochhaus A, Cortes J, Shah S, Ayala M, et al. Dasatinib versus imatinib in newly diagnosed chronic-phase chronic myeloid leukemia. *N Engl J Med*. Jun 17 2010;362(24):2260-70.

31. [Best Evidence] Cortes JE, Jones D, O'Brien S, Jabbour E, Ravandi F, Koller C, et al. Results of dasatinib therapy in patients with early

chronic-phase chronic myeloid leukemia. *J Clin Oncol*. Jan 20 2010;28(3):398-404.

32. Saglio G, Kim DW, Issaragrisil S, le Coutre P, Etienne G, Lobo C, et al. Nilotinib versus imatinib for newly diagnosed chronic myeloid leukemia. *N Engl J Med*. Jun 17 2010;362(24):2251-9.

33. Kantarjian HM, Hochhaus A, Saglio G, et al. Nilotinib versus imatinib for the treatment of patients with newly diagnosed chronic phase, Philadelphia chromosome-positive, chronic myeloid leukaemia: 24-month minimum follow-up of the phase 3 randomised ENESTnd trial. *Lancet Oncol*. Sep 2011;12(9):841-51.

34. Khoury HJ, Cortes JE, Kantarjian HM, Gambacorti-Passerini C, Baccarani M, Kim DW, et al. Bosutinib is active in chronic phase chronic myeloid leukemia after imatinib and dasatinib and/or nilotinib therapy failure. *Blood*. Apr 12 2012;119(15):3403-12.

35. Chustecka Z. FDA Approves Ponatinib for Rare Leukemias. Medscape Medical News. December 14, 2012;Accessed January 9, 2013.

36. Cortes JE, Dong-Wook K, Pinilla-Ibarz J, le Coutre P, Paquette R, Chuah C, et al. A pivotal phase 2 trial of ponatinib with chronic myeloid leukemia (CML) and Philadelphia chromosome-positive acute lymphoblastic leukemia (Ph+ ALL) resistant or intolerant to dasatinib or nilotinib, or with the T315I BCR-ABL mutation: 12-month follow-up of the

PACE trial. Presented at the 54th American Society of Hematology Annual Meeting. December 8-11, 2012. Atlanta, GA.

37. Cortes JE, Kantarjian H, Shah NP, Bixby D, Mauro MJ, Flinn I, et al. Ponatinib in refractory Philadelphia chromosome-positive leukemias. *N Engl J Med*. Nov 29 2012;367(22):2075-88.

38. Mulahy N. Leukemia Drug Ponatinib (Iclusig) Pulled From Market. Medscape Medical News. Accessed November 4, 2013.

39. FDA Drug Safety Communication. FDA asks manufacturer of the leukemia drug Iclusig (ponatinib) to suspend marketing and sales. US Food and Drug Administration.. Accessed November 4, 2013.

40. Nelson R. Ponatinib (Iclusig) Returns to Market, With a Few Caveats. Medscape Medical News. Accessed December 27, 2013.

41. FDA Drug Safety Communication: FDA requires multiple new safety measures for leukemia drug Iclusig; company expected to resume marketing. US Food and Drug Administration. Accessed December 27, 2013.

42. Synribo (omacetaxine) [package insert]. North Wales, PA: Teva Pharmaceuticals USA, Inc; October, 2012.

43. Simonsson B, Gedde-Dahl T, Markevarn B, et al. Combination of pegylated IFN-a2b with imatinib increases molecular response rates in

patients with low- or intermediate-risk chronic myeloid leukemia. *Blood*. Sep 22 2011;118(12):3228-35.

44. Moreb J, Johnson T, Kubilis P, Myers L, Oblon D, Miller A, et al. Improved survival of patients with chronic myelogenous leukemia undergoing allogeneic bone marrow transplantation. *Am J Hematol*. Dec 1995;50(4):304-6.

45. McGlave PB, Beatty P, Ash R, Hows JM. Therapy for chronic myelogenous leukemia with unrelated donor bone marrow transplantation: results in 102 cases. *Blood*. Apr 15 1990;75(8):1728-32.

46. Deininger M, Schleuning M, Greinix H, Sayer HG, Fischer T, Martinez J, et al. The effect of prior exposure to imatinib on transplant-related mortality. *Haematologica*. Apr 2006;91(4):452-9.

47. Lima L, Bernal-Mizrachi L, Saxe D, Mann KP, Tighiouart M, Arellano M, et al. Peripheral blood monitoring of chronic myeloid leukemia during treatment with imatinib, second-line agents, and beyond. *Cancer*. Mar 15 2011;117(6):1245-52.

48. Cortes J, Kantarjian H. How I treat newly diagnosed chronic phase CML. Blood 2012; 120:1390.