الجمهورية العربية السورية
وزارة التعليم العالي
جامعة دمشق - كلية الطب البشري
قسم الأمراض الباطنة

دراسة تأخّر طرح الميتوتركسات بالجرعات العالية عند مرضى الابيضاض اللمفاوي الحاد

Delayed elimination of high dose Methotrexate in acute lymphoblastic leukemia patients

بحث علمي أعد لنيل درجة الماجستير في أمراض الدم

إشراف
الأستاذ الدكتور
أمين سليمان
رئيس شعبة أمراض الدم

برئاسة
الأستاذ الدكتور
رائد أبو حرب
رئيس قسم الأمراض الباطنة

إعداد طالب الدراسات العليا
هيثم حسّان العويل

المحتويات

الدراسة النظرية:

أولاً: الابيضاض اللمفاوي الحاد رقم الصفحة

- مقدمة 5
- السببيات و الآليات الإمراضية.....6
- الأعراض و العلامات السريرية.....7
- التشخيص 7
- تصنيف الابيضاض اللمفاوي الحاد.....9
- العوامل الانذارية.....9
- العلاجات المستخدمة.....11
- النكس والتعنيد.....12

ثانياً: دواء الميتوتركسات

- مقدمة.....14
- جرعات الميتوتركسات.....14
- آلية تأثير الميتوتركسات.....14
- الحرائك الدوائية و الاستقلاب و الإطراح.....17
- التأثيرات الجانبية للجرعات العالية من الميتوتركسات.....17
- العوامل المؤثرة على طرح الميتوتركسات و حدوث الانسمام به.....21
- الوقاية من الانسمام بالجرعات العالية من الميتوتركسات.....24
- تدبير الانسمام بالجرعات العالية من الميتوتركسات 26

الدراسة العملية:

أولاً: أهمية البحث.....30

ثانياً: تصميم الدراسة.....35

ثالثاً: التحليل الإحصائي للبيانات.....39

رابعاً: النتائج 39

- مواصفات عينة البحث.....40
- توزع المرضى بالنسبة للعمر والجنس.....40
- توزع المرضى حسب نمط الابيضاض و النمط النووي.....41
- توزع المرضى حسب وسطي مشعر كتلة الجسم.....41
- توزع المرض حسب عيار ألبومين المصل في الدورات العلاجية.....42
- دراسة متغيرات الدورات العلاجية بالجرعات العالية من الميتوتركسات 43
- عيار الميتوتركسات في المصل بعد 48 ساعة.....45
- تأخر طرح الميتوتركسات بالجرعات العالية.....46
- دراسة العلاقة بين تأخر طرح الميتوتركسات بالجرعات العالية و نقص تركيز ألبومين المصل.....47
- دراسة علاقة تأخر طرح الميتوتركسات بالجرعات العالية مع زيادة الوزن...48
- دراسة نسبة حدوث الأذيّة الكلويّة الحادة في الدورات العلاجية.....48
- دراسة نسبة حدوث الأذيّة الكبدية الحادة في الدورات العلاجية.....49

خامساً: المناقشة والمقارنة مع الدراسات العالمية 50

سادساً: الاستنتاج والتوصيات..... 53

سابعاً: المراجع 54

الملخص:

خلفية البحث: تعتبر الميتوتركسات بالجرعات العالية جزءاً هاماً من النظم المستعملة في علاج الابيضاض اللمفاوي الحاد، ولكن حدوث التأخر في طرحها قد يؤدي إلى اختلاطات جهازية شديدة، وتلعب العديد من العوامل دوراً هاماً في حدوث تأخير طرح الميتوتركسات بالجرعات العالية.

- **هدف البحث:** تحديد نسبة حدوث تأخر طرح الميتوتركسات بالجرعات العالية عند مرضى الابيضاض اللمفاوي الحاد، وعلاقة ذلك بنقص تركيز الألبومين في المصل، وزيادة مشعر كتلة الجسم.

الطرائق: دراسة توصيفيّة تقدميّة امتدت على مدار عام كامل منذ شهر أيار 2019 حتى شهر أيار 2020، وشملت 85 دورة علاجية من الميتوتركسات بالجرعات العالية أعطيت لأربعين مريضاً و مريضة في مستشفيي المواساة والأسد الجامعيين. تمّت متابعة المرضى في كل دورة علاجية وأخذت البيانات التالية: العمر، الجنس، الطول، الوزن، نمط الابيضاض، النمط النووي، جرعة الميتوتركسات، النظام العلاجي المستخدم، عيارألبومين المصل، عيار كرياتينين المصل قبل تطبيق العلاج وبعد 48 ساعة، عيار خمائر الكبد قبل تطبيق العلاج وبعد 48 ساعة،وعيار الميتوتركسات في المصل بعد 48 ساعة من بدء تطبيق العلاج، وتم استخدام برنامج SPSS النسخة الثالثة و العشرون للتحليل الإحصائي.

النتائج: تأخر طرح الميتوتركسات بالجرعات العالية في 8% من الدروات العلاجية أي لدى 10% من المرضى، ولم يكن نقص الألبومين عاملا هاماً في حدوث تأخر طرح الميتوتركسات بالجرعات العالية بينما كانت الزيادة في مشعر كتلة الجسم عامل خطورة لتأخير طرح الميتوتركسات بالجرعات العالية.

الخلاصة: يمكن إعطاء الميتوتركسات بالجرعات العالية لعلاج الابيضاض اللمفاوي الحاد بأمان عند اتباع الاجراءات الداعمة المناسبة واعطاء اللوكوفورين، حتى عند المرضى ناقصي الألبومين، مع أخذ إمكانية حدوث تأخّر في طرح الميتوتركسات عند المرضى زائدي الوزن بعين الاعتبار.

الكلمات المفتاحية: الابيضاض اللمفاوي الحاد، الميتوتركسات بالجرعات العالية، نقص الألبومين ، مشعر كتلة الجسم، زيادة الوزن

الدراسة النظريّة:

الابيضاض اللمفاوي الحاد:

مقدمة:

الابيضاض اللمفاوي الحاد خباثة دموية ناجمة عن تكاثر نسيلي شاذ للأرومات اللمفاوية وتراكمها في نقي العظام و/ أو مواضع أخرى خارج النقي[1] ، ويعتبر أشيع أنماط الخباثات عند الاطفال، كما يعتبرثاني أشيع ابيضاض حاد عند البالغين بمعدل حدوث 1.6 حالة لكل 100.000شخص في الولايات المتحدة الأميركية[2].

يتميز الابيضاض اللمفاوي الحاد بمعدل وقوع ثنائي التوزع (ثنائي المنوال) حيث تقع ذروة الاصابة الأولى ما بين عمر 2 و 4 سنوات بينما تحدث الذروة الثانية للإصابة حوالي العقد الخامس من العمر.

تحدث 80% من حالات الابيضاض اللمفاوي الحاد عند الأطفال وقد أدى استعمال استراتيجيات العلاج الكيماوي المكثف لتحسن في إنذار المرض عندهم، لكن لا يزال الإنذار غير جيد عند البالغين حيث لايصل إلّا 30-40 % من المرضى البالغين إلى هدأة طويلة الأمد مقابل 90% من الأطفال المصابين ممّن يحققون ذلك.[1,3]

السببيات والآلية المرضية:

لم تفهم بشكل كامل حتى الآن العوامل التي تؤدي لحدوث الابيضاض اللمفاوي الحاد، لكن خلصت الدراسات إلى وجود مجموعة من العوامل المؤهبة لحدوثه منها بعض المتلازمات الوراثية مثل متلازمة داون، ومتلازمة كلاينفلتر، ومتلازمة فانكوني، ورنح

توسع الشعيرات، ومتلازمة نيجيمن[4–8]، إضافة لوجود عوامل أخرى مثل التعرض للإشعاع أو المبيدات الحشرية أو الإصابة ببعض الفيروسات مثل فيروس ابشتاين بار EBV وفيروس نقص المناعة المكتسب HIV [9,10]، وعلى الرغم من ذلك يبدو أن معظم الحالات تحدث بشكل جديد (DE NOVO) بمعزل عن هذه العوامل.

كما تلعب االاضطرابات الجينية دوراً هاماً في الآلية المرضية للابيضاض اللمفاوي الحاد مع أنها غير كافية بمفردها لحدوثه. ومن الإزفاءات الوصفية التي تحدث : t(12;21)[ETV6-RUNX1]، t(1;19) [TCF3-PBX1]، t(9;22) [BCR-ABL1] المعروف بصبغي فيلادلفيا، إضافة إلى مراتبة MLL (MLL rearrangement)[11].

مؤخّراً لوحظ وجود نمط متغاير من الابيضاض اللمفاوي الحاد يحدث فيه الإزفاء t(9;22) لكن دون حدوث مراتبة BCR-ABL1، وترافق هذا النمط في 80% من الحالات مع وجود حذوفات في عوامل انتساخ مفتاحية الدور في تطور الخلية اللمفاويّة البائية مثل:

IKAROS family zinc finger 1 (IKZF1)،early B-cell factor 1 (EBF1) ،paired box 5 (PAX5).[12]

وبشكل مشابه لوحظ وجود طفرات مفعلة للكيناز في 90% من الحالات في هذا النمط المتغاير ومنها:

ABL1, JAK2, PDGFRB, CRLF2, EPOR, activating mutation of ILR7 and FLT3.

ولهذا أهمية علاجية تطبيقية حيث تشير الدراسات إلى استجابة هذا النمط من الابيضاض -السيء الإنذار- إلى مثبطات الكيناز.

كما أظهرت دراسات عديدة وجود أساس جيني لحدوث انماط مختلفة من الابيضاض اللمفاوي الحاد، واقترحت استخدام أدوية حديثة تستهدف هذه الطفرات وأجزاء محددة من سبل نقل الإشارة داخل الخلية لتحسين الاستجابة للعلاج[13,14].

التظاهرات السريرية:

تعكس معظم التظاهرات السريرية تراكم الأورمات اللمفاوية في نقي العظم والمواضع الأخرى خارج النقي، وغالبا ماتكون مزيجاً من الأعراض البنيويّة مثل نقص الوزن والشهيّة والحمّى والتعب العام مع الأعراض الناجمة عن فشل نقي العظام مثل فقر الدم والنزف وسهولة التكدم والأهبة للانتانات.

تحدث ضخامة الطحال و الكبد والعقد اللمفاوية عند حوالي 20% من المرضى، كما تحدث إصابة الجهاز العصبي عند التشخيص بنسبة تتراوح بين 5% إلى 8 % و تتظاهر في معظم الحالات بإصابات في الأعصاب القحفيّة أو بأعراض الارتشاح بالسحايا[3].

ومن التظاهرات السريرية خارج النقوية الارتشاح في الجلد أو في الخصيتين، وقد يتظاهر الابيضاض اللمفاوي الحاد على حساب الخلايا التائية بكتلة منصفية، كما أن الابيضاض اللمفاوي الحاد على حساب الخلية البائية من نمط بوركيت قد يتظاهر بكتلة في البطن أو قد تكون أعراض وعلامات متلازمة الانحلال الورمية هي الشكاية الأوليّة[1].

التشخيص:

يُشخّص الابيضاض اللمفاوي الحاد عندما يرتشح نقي العظام بالأورمات اللمفاوية بنسبة 20% أو أكثر[15]، ويستلزم وضع التشخيص تقييم سريريٌّ ومخبريٌّ يتضمن إجراء بزلاً للنقي ودراسة مورفولوجية للبزالة، إضافةً إلى دراسة التنميط الخلويّ المناعيّ Immunophenotyping والدراسة الوراثيّة الخلويّة cytogenetics لتحديد النمط النووي

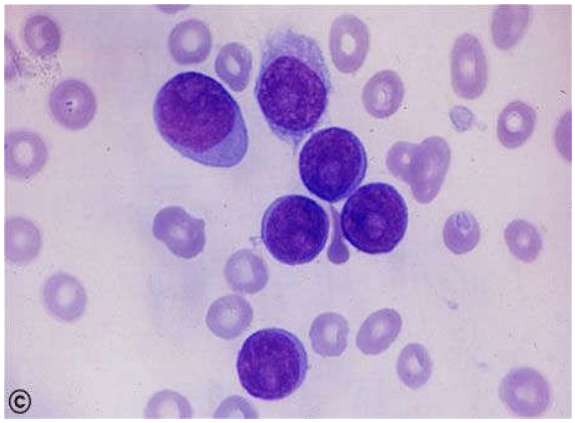
للخلايا الورمية Karyotype لما لذلك من دور في تحديد تصنيف الابيضاض اللمفاوي الحاد وإنذار المرض.

تصنيف الابيضاض اللمفاوي الحاد:

يشكل الابيضاض اللمفاوي الحاد على حساب الخلايا البائيّة 90% من الحالات عند الأطفال وحوالي 75% من الحالات عند البالغين، فيما يشكل الابيضاض اللمفاوي الحاد على حساب الخلايا التائية بقيّة الحالات[1].

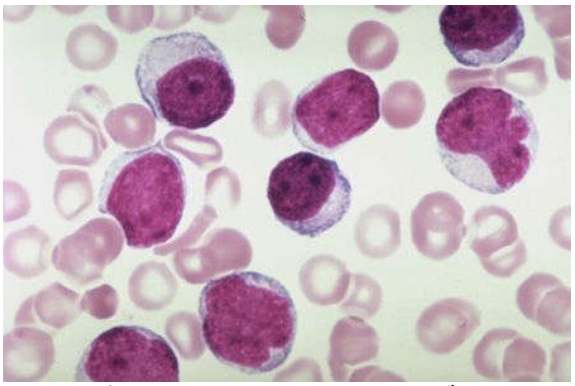
وقد بدأت محاولات تصنيف الابيضاض اللمفاوي الحاد منذ سبعينيات القرن المضي من خلال التصنيف الفرنسي الأمريكي البريطاني FAB (French American British) الذي اعتمد على المواصفات الشكلية للأورمات اللمفاوية إضافة إلى التلوينات الخمائريّة حيث تم تصنيف الابيضاض اللمفاوي الحاد إلى: ALL-L1,ALL-L2,ALL-L3 كما هو موضح في الصفحة التالية.

ثم قدّمت منظمة الصحة العالمية عدة تصنيفات عبر السنوات تعتمد على الدراسة الوراثية الخلوية بشكل رئيسي وكان آخرها في عام 2016 وهو موضح في الجدول رقم-1-[16]



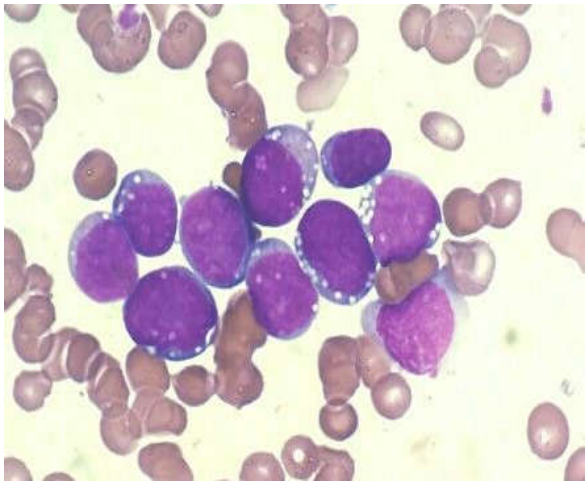
يمثل الشكل رقم-1-الابيضاض اللمفاوي الحاد من نمط L1 حسب تصنيف FAB حيث تبدو الأورمات صغيرة الحجم، ومتشابهة فيما بينها، نواتها منتظمة الحوافوتحتوي نوية ضمنها أو لا تحتوي، وذات سيتوبلازما قليلة.

الشكل رقم-1- الابيضاض اللمفاوي الحاد نمط L1



يمثل الشكل رقم-2- الابيضاض اللمفاوي الحاد من نمط L2 حسب تصنيف FAB حيث تبدو الأورمات اللمفاوية متفاوتة الأحجام فيما بينها، نواتها ذات حواف غير منتظمة وقد تكون مثلومة، وتحتوي ضمنها نوية واضحة أو أكثر.

الشكل رقم -2- الابيضاض اللمفاوي الحاد نمطL2



يمثل الشكل رقم -3- الابيضاض اللمفاوي الحاد نمط L3 ، أو مايعرف بنمط ابيضاض بوركيت، حيث تبدوالأورمات اللمفاوية كبيرة الحجم، متشابهة فيما بينها، نواتها ذات حواف منتظمة غالباً، مع نويات واضحة، مع سيتوبلاما وافرة تحتوي على فجوات ضمنها تشبه بالسماء المرصعة بالنجوم Starry sky.

الشكل رقم-3-الابيضاض اللمفاوي الحاد نمط L3

تصنيف منظمة الصحة العالمية WHO عام 2016 للابيضاض اللمفاوي الحاد
B-lymphoblastic leukemia/lymphoma
B-lymphoblastic leukemia/lymphoma, NOS
B-lymphoblastic leukemia/lymphoma with recurrent genetic abnormalities
B-lymphoblastic leukemia/lymphoma with t(9;22)(q34.1;q11.2);BCR-ABL1
B-lymphoblastic leukemia/lymphoma with t(v;11q23.3);KMT2A rearranged
B-lymphoblastic leukemia/lymphoma with t(12;21)(p13.2;q22.1); ETV6-RUNX1
B-lymphoblastic leukemia/lymphoma with hyperdiploidy
B-lymphoblastic leukemia/lymphoma with hypodiploidy
B-lymphoblastic leukemia/lymphoma with t(5;14)(q31.1;q32.3) IL3-IGH
B-lymphoblastic leukemia/lymphoma with t(1;19)(q23;p13.3);TCF3-PBX1
Provisional entity: B-lymphoblastic leukemia/lymphoma, BCR-ABL1–like
Provisional entity: B-lymphoblastic leukemia/lymphoma with iAMP21
T-lymphoblastic leukemia/lymphoma
Provisional entity: Early T-cell precursor lymphoblastic leukemia
Provisional entity: Natural killer (NK) cell lymphoblastic leukemia/lymphoma

الجدول رقم -1-تصنيف الابيضاض اللمفاوي الحاد حسب منظمة الصحة العالمية عام 2016[16]

العوامل الإنذاريّة:

يلعب التقييم الدقيق للإنذار دوراً أساسيّاً في تدبير مرضى الابيضاض اللمفاوي الحاد، وتساعد دراسة تطبّق الخطر(Risk stratification) لكل مريض في وضع الخيار العلاجي المناسب إضافة إلى تحديد الحاجة لإجراء زرع النقي الخيفي من عدمه.

ولطالما اعتبر العمر وتعداد الكريات البيض عند التشخيص من العوامل الأساسية في تحديد الإنذار عند مرضى الابيضاض اللمفاوي الحاد، حيث يزداد الإنذار سوءاً في الأعمار المتقدمة و تتراوح نسبة البقيا طويلة الأمد في الأعمار فوق 60 عاماً بين 10 إلى 15 % فقط[17].

كما يعتبر تعداد الكريات الذي يتجاوز 30 ألفاً/ مكل في الابيضاض اللمفاوي على حساب الخلايا البانية و الذي يتجاوز 100 ألف /مكل في الابيضاض على حساب الخلايا اللمفاوية التائية، يعتبر مشعراً على سوء الإنذار[18] .

و على الرغم من الدور الهام الي تلعبه العوامل السريرية و المخبرية في تحديد الإنذار إلا أن الشذوذات المورثية الخلوية تلعب الدور الأساسي في تحديد الإنذار، وعلى رأس هذه الشذوذات الإزفاء T(9,22) أو ما يعرف بصبغي فيلادلفيا، حيث تتراوح نسبة انتشاره بين البالغين المصابين بالابيضاض اللمفاوي الحاد بين 10% إلى 50 % و تزداد مع التقدم بالعمر[19]. سابقاًلم تتجاوز نسبة البقيا لمدة عام 10% في حال وجود صبغي فيلادلفيا، ولكن اكتشاف الأدوية من زمرة مثبطات التيروزين كيناز قد ساعد كثيرا في تحسين الإنذار لدى هؤلاء المرضى.

بناءً على ما سبق تم تقسيم المرضى إلى مرضى مرتفعي الخطورة في حال وجود صبغي فيلادلفيا، و مرضى معياريّ الخطورة في حال غيابه.

حدّدت مجموعة من الدراسات اللّاحقة ومنها دراسة UKALL XII جملة من الشذوذات المورثيّة الخلويّة التي تسيء للإنذار عند المرضى سلبيي صبغي فيلادلفيا، وهي T(8,14) و نقص الضّعفانية (hypodiploidy)، وبالمقابل حدّدت تلك الدراسات مجموعة من الشذوذات المورثية التي تحسّن الإنذار ومنها فرط الصيغة الصبغيّة (hyperdiploidy). [20]

إضافةً لما سبق فإنّه يمكن توقع نتائج العلاج و سير المرض من خلال الاستجابة للعلاج البدئي، و التي كانت تحدد بدورها من خلال التقييم المورفولوجي عبر السنوات، و مؤخراً تم استخدام التقنيات الحديثة مثل تفاعل البلمرة المتسلسل Polymerase chain reaction (PCR) لتحديد الحد الأدنى المتبقي من المرض(Minimal residual disease (MRD ، وقد صنفت دراسة Bruggemann et al[21] المرضى إلى منخفضي الخطورة ومتوسطي الخطورة لحدوث النكس بنسبة 47% , 94% على التوالي وذلك بناءً على استمرار وجود الحد الأدنى المتبقي من المرض و الذي عُرّف بتعداد الأرومات أكثر من 10 -4 . 22-.23

بناءً على ما تقدم يمكن تصنيف مرضى الابيضاض اللمفاوي الحاد إلى مرضى إيجابيي صبغي فيلادلفيا ومرضى سلبيي صبغي فيلادلفيا بخطورة معيارية ، ثم تقسيم المرضى سلبيي صبغي فيلادلفيا إلى مرضى مع إنذار مرغوب به، ومرضى مع إنذار غير مرغوب به بناءً على الشذوذات المورثية الخلوية، العمر، تعداد الكريات البيضاء، والحد الأدنى المتبقي من المرض MRD .

العلاجات المستخدمة :

بالرغم من التقدم الحاصل لا يزال العلاج الكيماوي حجر الأساس في تدبير الابيضاض اللمفاوي الحاد، وتعتبر النظم العلاجية المبنية على أساس نظم علاج الابيضاض اللمفاوي الحاد عند الأطفال الأكثر استخداماً .

يتكون العلاج الكيماوي بشكل أساسي من ثلاث مراحل هي: العلاج التحريضي (Induction therapy) ، ثم العلاج التصليدي (Consolidation) ثم العلاج المحافظ طويل الامد (Maintenance Therapy) إلى جانب العلاج الوقائي للجهاز العصبي الذي يعطى خلال فترات مختلفة من رحلة العلاج .

يهدف العلاج التحريضي إلى تحقيق الهوادة الكاملة واستعادة وظيفة النقي الطبيعية، ويتكون من مشاركة مجموعة من الأدوية الكيماوية تختلف بحسب النظام العلاجي المستخدم، منها العوامل المؤلكلة مثل السيكلوفوسفاميد، الأسبارجيناز، الميتوتركسات، السيتارابين أرابينوزيد و غيرها .

بعد الإنتهاء من العلاج التحريضي و تحقيق الهوادة ينتقل المرضى إما إلى العلاج التصليدي ثم العلاج المحافظ طويل الامد، أو إلى زرع النقي الخيفي في حال كانوا عالي الخطورة.

يتلقى المريض خلال العلاج التصليدي وقايةً للجهاز العصبي عبر حقن العلاج الكيماوي ضمن السيساء، والذي يتكون غالباً من الميتوتركسات و السيتارابين و الستيروئيدات القشرية، إضافةً إلى المعالجة الشعاعية الوقائية (تشعيع القحف) .

يستمر العلاج المحافظ طويل الأمد لمدة سنتين أو ثلاث سنوات، و لم تقدم إطالة فترة العلاج المحافظ أي فائدة تذكر[24] .

النكس و التعنيد:

تعتبر معدلات الدخول في هوادة بعد العلاج التحريضي للابيضاض اللمفاوي الحاد مرتفعة قد تتجاوز 80% من المرضى حديثي التشخيص، إلّا أنّ هناك مجموعة من المرضى الذين يحدث لديهم تعنيد على العلاج التحريضي، إضافةً إلى أنّ 30% إلى 60% من المرضى سوف يحدث لديهم نكس رغم العلاج الكيماوي المكثف سواءً في فترة العلاج التصليدي او المحافظ أو حتى بعد زرع النقي الخيفي .

يكون الإنذار لدى هؤلاء المرضى سيئاً، و يعتبر زرع النقي الخيفي عند تحقيق الهوادة الثانية العلاج الشافي الوحيد، ولا يوجد علاج كيماوي إنقاذي متفق عليه للحالات الناكسة و المعندة رغم أن السنوات الأخيرة حملت مجموعة من الأدوية الحديثة التي حصلت على موافقة هيئة الدواء و الغذاء الامريكية لتستعمل في حالات النكس و التعنيد .

من هذه الادوية الهدفية دواء Blinatumomab و هو علاج هدفي ثنائي الطور Biphasic يرتبط بالخلايا اللمفاوية التائية عبر CD19 و CD3 في آن معاً، و يستخدم لعلاج الحالات الناكسة و المعندة من الابيضاض اللمفاوي الحاد على حساب الخلايا البائية، أمّا حالات البيضاض اللمفاوي الحاد على حساب الخلايا التائية فيمكن علاجها باستخدام دواء النيلارابين Nelarabine[25].

هذا وقد ظهر مؤخراً نمطٌ جديد من العلاجات الجينّية المناعية التي تعتمد على جمع الخلايا التائية من المريض، وإعادة برمجتها جينياً لتتعرف على الخلايا الورمية، ثمّ إعادة هذه الخلايا المعدّلة جينياً إلى المريض لتبدأ بمهامها في مهاجمة الخلايا الورميّة.

وقد تم تسمية هذا العلاج باسم الخلايا التائية ذات مستقبلات المستضدات الخيمرية chimeric antigen receptor ، و قد أعطت نتائج جيدة وحصلت على الموافقة للاستعمال السريري، ولا تزال الأبحاث جاريةً للحصول على علاجات أكثر فعالية لتدبير الحالات الناكسة و المعندة[25]

دواء الميتوتركسات :

- **مقدمة**:

تعتبر مضادات الفولات من أوائل الأدوية المضادة للانقسام المستخدمة في علاج الأورام، حيث بدأ استخدامها في أواخر أربعينيات القرن الماضي في علاج الابيضاض اللمفاوي الحاد عند الاطفال ثم توسع استخدامها ليشمل أورام أخرى.

ومنذ بداية خمسينيات القرن الماضي بدأ استخدام الميتوتركسات، والذي كان يعرف باسم amethopetrin ، فاستعمل حينها كعلاج وحيد (monotherapy) لعلاج داء ورم الأرومة الغاذية (gestational trophoblast disease) [26].

بعدها بدأت تظهر التأثيرات الأخرى التي يمتلكها هذا الدواء كالتأثيرات المضادة للالتهاب و التأثيرات المعدلة للمناعة، واتسع استخدامه ليُصنّف ضمن قائمة منظمة الصحة العالمية للأدوية الأساسية، و يصبح أحد أكثر الأدوية استخداماً حول العالم، و رغم تطوير العديد من العلاجات الحديثة لا يزال الميتوتركسات محتفظاً بأهميته في علاج طيف واسع من الأمراض[27] .

جرعات الميتوتركسات:

تختلف الجرعات المستخدمة من الميتوتركسات بحسب الاستطباب و طريقة الإعطاء و يمكن تقسيمها بشكل عام إلى :

- جرعات عالية (high dose)
- جرعات متوسطة (intermediate dose) .
- جرعات منخفضة (low dose)

الجرعات العالية من الميتوتركسات تُعرَّف بأنّها الجرعات التي تتجاوز 500 ملغ /م^2 وهي تستخدم بشكل رئيسي في علاج الابيضاضات الحادة، و اللمفومات عالية الخطورة، إضافة إلى لمفوما الدماغ البدئية، و الارتشاح السحائي في الاورام الدموية، و الساركوما العظمية.

تعطى هذه الجرعات على مدى فترات زمنية مختلفة تتراوح ما بين 4 و 36 ساعة بالتزامن مع إعطاء دواء اللوكوفورين كعلاج انقاذي لمنع الآثار السمية لهذه الجرعات العالية من الدواء.

الجرعات المتوسطة من الميتوتوكسات تُعرَّف بأنّها الجرعات التي تتراوح عادةً ما بين 50 إلى 500 ملغ/م^2 ، وهي الجرعات المستخدمة في علاج ورم الأرومة الغاذية، و لا تتطلب عادةً استخدام الإماهة الغزيرة أو القلونة، ونادراً ما تحتاج استخدام اللوكوفورين إلا في حال حدوث انسمامات غير متوقعة.

الجرعات المنخفضة من الميتوتركسات هي الجرعات التي تكون أقل من 50 ملغ/م^2 ،و هي تستعمل في علاج ورم الثدي والمثانة، وبعض أورام النسيج الضام، وقد تستخدم بالطريق الفموي لعلاج الابيضاض اللمفاوي الحاد في مرحلة الصيانة أوالفطار الفطاراني، إضافةً إلى امكانية استخدامها في علاج الداء الرثياني و الذئبة الحمامية الجهازية بهذه الجرعات، حيث تختلف تأثيراتها الجانبية عن الجرعات الأخرى و تكون ناجمة بشكل عام عن الاستعمال المزمن للميتوتركسات، و تشمل السمية الكبدية و الرئوية بشكل رئيسي[28] .

يمكن استخدام هذه الجرعات المنخفضة حقناً ضمن السيساء عند مرضى الابيضاض اللمفاوي الحاد للوقاية أو العلاج من الارتشاح العصبي في سياق المرض، وهنا تكون التأثيرات الجانبية عصبية في أغلبها، أمّا التأثيرات الجهازية فتكون بالحد الأدنى بسبب طرح الميتوتركسات عبر السائل الدماغي الشوكي، وانتشاره بشكل بطيء بعد ذلك إلى الدوران الجهازي .

آلية تأثير الميتوتركسات:

يدخل الميتوتركسات إلى الخلايا من خلال عدة طرق :

الطريقة الأولى :

عبرنواقل حمض الفوليك المعتمدة على الطاقة، و منها ناقل موجود على غشاء الخلية معتمد على الطاقة يدعى ناقل الفولات المرجعة (folate reduced carrier) FRC، و يعرف أيضاً باسم ناقل الفولات المنحل Solute folate carrier، ويرمز له SLC19A1 وتختلف تعبيرية هذا الناقل بين الخلايا السليمة والخلايا الخبيثة.

ومن النواقل الأخرى المعتمدة على الطاقة ناقل الفولات المرتبط بالبروتون Proton-coupled folate transporter(PCFT/SLC46A1) .

الطريقة الثانية :

الانتشار المنفعل من خلال وجود تراكيز عالية من الميتوتركسات خارج الخلية في حال انخفاض عدد النواقل السابقة على سطح الخلايا.

الطريقة الثالثة :

الالتقام الخلوي من خلال البروتين الرابط للفولات (folate binding protein) والذي قد يكون مزداداً على سطح الخلايا الورمية مقارنةً بالسليمة [27].

إضافة لوجود نواقل أخرى تلعب دوراً ثانويّاً في إدخال الميتوتركسات إلى داخل الخلية مثل مستقبلات الفولات من النمط ألفا Folate receptors α.

آلية التاثير:

الآلية الرئيسية التي يؤثر بها الميتوتركسات هي تثبيط الإنزيم المرجع لثاني هيدروفولات DHFR، الأمرالذي يقود إلى نضوب مركب ميثيل رباعي هيدروفولات (Methyltetrahydrofolate) الضروري لتكوين الحمض الأميني التيميدين، و بالتالي إيقاف تصنيع الحمض النووي DNA و بالمحصلة موت الخلية[29].

إضافةً إلى ذلك يتداخل الميتوتركسات بشكل غير مباشر في عمل إنزيم تيميديلات سينثيتاز Thymidylate synthetase (TS) ، وفي سبيل اصطناع البيورين من خلال إيقاف عمل كل من إنزيم GRFT (Glycinamide ribonucleotide transformylase) و (Aminoimidazole carboxamide transformylase) AICARFT اللّذان يحتاجان لزمرة الفورميل الموجودة على رباعي هيدروفولات المرجعة للبدء باصطناع الأدينوزين و الغوانوزين، ولهذا يعتبر الميتوتركسات دواءً ساماً للخلية في الطور S من أطوار الانقسام، كما يتداخل الميتوتركسات مع إنزيم(methylenetetrahydrofolate reductase) MTHFR ، الأمر الذي يقود لتراكم الهوموسيستئين في الخلية وأذيّتها.

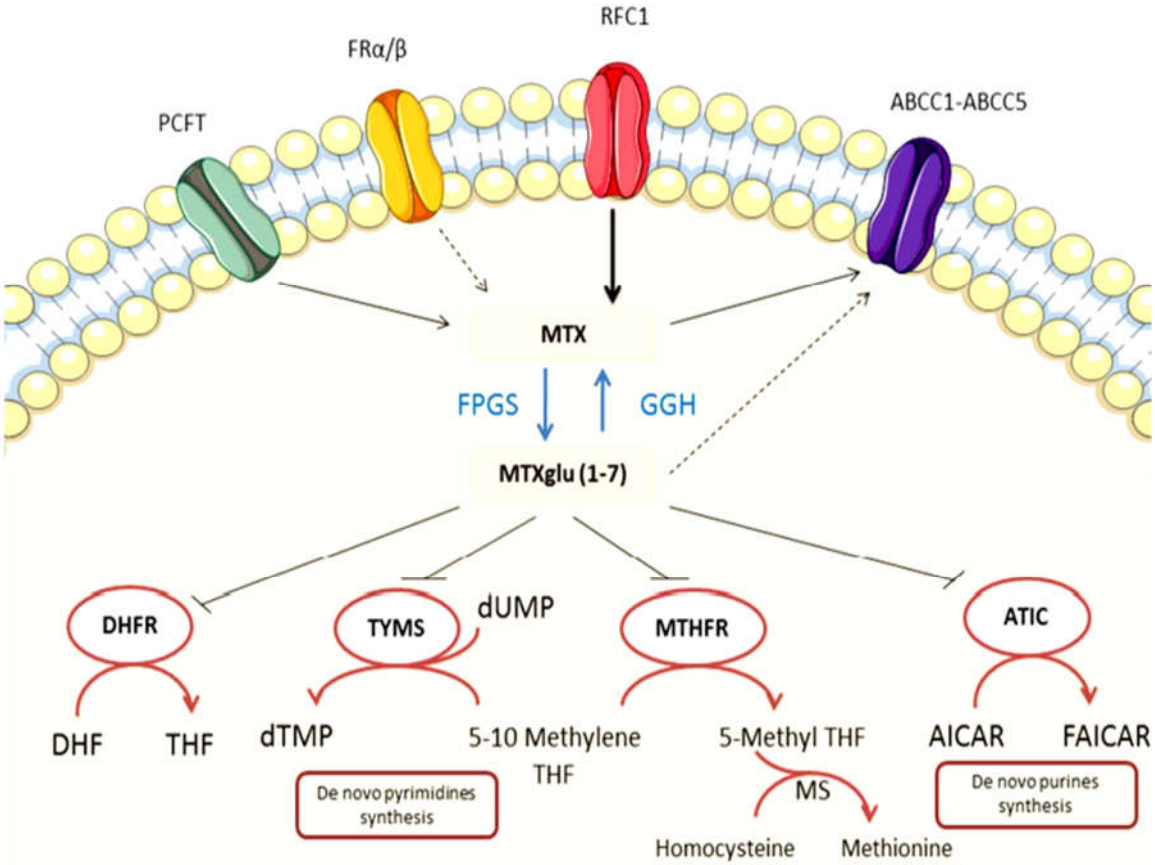
ومن المهم معرفة أنّ مستويات الإنزيم المرجع لثنائي هيدروالفولات داخل الخلية وفيرة و زائدة عن الحاجة لتأمين الفولات المرجعة، لذلك يستمر تصنيع رباعي هيدروالفولات حتى يتم تثبيط 95% من فعالية هذا الإنزيم، و بالتالي يجب أن تكون تراكيز الميتوتركسات مرتفعة داخل الخلية بحيث تتمكن من منافسة الإنزيم السابق الذكر، وتحقيق الأثر العلاجي المطلوب .

و من هنا تأتي أهمية إضافة زمرة الغلوتامات إلى الميتوتركسات (Polyglutamation) من خلال إنزيم فوليل بولي غوتامات سينثتاز بشكل مشابه لما يحدث للفولات بالحالة الطبيعية، وتتطلب هذه العملية تعرّض الخلية لست ساعات على الأقل من الميتوتركسات بتراكيز تتجاوز 2 ميكرو مول/لتر وهذا ما يحدث عند تطبيق الجرعات العالية.

هذه العملية تضمن بقاء تراكيز عالية من الميتوتركسات المرتبطة بالغلوتامات داخل الخلية بسبب تقليل التدفق إلى خارج الخلية (reduce efflux) ، وبالتالي تحقيق فاعلية علاجيّة أكبر.

إلى جانب أهمية عملية إضافة الغلوتامات polyglutamation في زيادة الفعالية المضادة للورم لدواء الميتوتركسات، يُعتقد أنّها المسؤولة أيضاً عن التأثيرات السمية لهذا الدواء عندما يحدث تأخر في طرحه، أو عندما يتأخر استخدام اللوكوفرين لأكثر من 36 ساعة بعد استخدام الميتوتركسات .[30,31]

و يوضح الشكل التالي المستقبلات التي يعبر الميتوتركسات من خلالها إلى داخل الخليّة و الإنزيمات التي يستهدفها:



الشكل رقم-4- المستقبلات التي يدخل عبرها الميتوتركسات إلى الخلية والإنزيمات التي يتداخل معها.

الحرائك الدوائية و الاستقلاب و الإطراح :

هنالك تفاوت كبير بين المرضى من حيث حرائك الميتوتركسات الدوائية و نمط السميّة،وقد يفسر ذلك بوجود تفاوت جيني في مكونات عملية امتصاص واستقلاب وطرح الميتوتركسات و نقله لداخل الخلية وتأثيره على الإنزيمات في السبل داخل الخلية [32] .

بعد الإعطاء الوريدي للميتوتركسات فإنّه ينتشر بشكل واسع في الجسم و يرتبط 50% منه بالألبومين [31]، وتتراوح ذروة التركيز البلازمي للميتوتركسات في الجرعات التي تتجاوز 1 غرام ما بين 500_1500 ميكرومول، ويتراوح العمر النصفي بعد التسريب الوريدي للميتوتركسات ما بين 8_12 ساعة [33] .

يتفاوت منحني اضمحلال الميتوتركسات بشكل كبير بين المرضى لكن المستويات المصلية التي تزيد عن 5-10 ميكرومول /لتر بعد 24 ساعة ، 1 ميكرومول/لتر بعد 48 ساعة ، 0.1 ميكرومول /لتر بعد 72 ساعة تحمل خطر الانسمام، و يجب أن يتم تدبيرها من خلال زيادة الإماهة و القلونة و زيادة جرعة الليكوفورين [34] .

من الممكن أن تتراكم مستويات عالية من الميتوتركسات ضمن تجمع السوائل في الحيّز الثالث (مثل انصباب الجنب أو الحبن)، ثم تتسرب من جديد إلى الدوران الجهازي بعد مدة زمنية طويلة من إنتهاء تسريب الدواء، الأمر الذي قد يؤدي بالمحصلة إلى تأخير في طرح الدواء وبالتالي حدوث الإنسمام بشكل متأخر و لاسيما عند المرضى مضطربي الوظيفة الكلوية .

يعبر الميتوتركسات الحاجز الوعائي الدماغي، و يتراوح تركيزه ضمن السائل الدماغي الشوكي ما بين 3 _10 % من تركيزه في البلازما، لذلك يتطلّب تحقيق جرعات علاجية من الميتوتركسات ضمن السائل الدماغي الشوكي استعمال جرعات عالية (> 1 غ) جهازياً[35].

طرح واستقلاب الميتوتركسات:

عندما يعطى الميتوتركسات بالطريق الوريدي، يُطرح 90%منه دون تغير عن طريق البول، ويتم طرح القسم الأعظم منه خلال 12 ساعة الأولى من تطبيقه، و تقترح العديد من الدراسات آلية الإفراز الأنبوبي الفعال إضافة إلى الرشح الكبي المنفعل كآلية لإطراح الميتوتركسات في البول.

وعند استخدام الجرعات العالية من الميتوتركسات تفرز في البول بتراكيز عالية أيضاً وفي حال انخفاض PH البول سيؤدي ذلك إلى حدوث ترسب للميتوتركسات في الكلية وإحداث أذية كلوية تؤدي إلى الدخول في حلقة معيبة من السمية الجهازية والسمية الكلوية، لذا يجب المحافظة على PH البول 7<.

تُطرح كمية قليلة من الميتوتركسات في الصفراء وتدخل في الدورة المعوية الكبدية، وليس لها تأثيرات هامة سميّة أو سريرية، أمّا الجزء المتبقي من الميتوتركسات ويقدر بحوالي 10% يتم استقلابه في الكبد إلى مستقلبين أولهما 7- هيدروكسي ميتوتركسات من خلال أنزيم ألدهيد أوكسيداز، حيث يمتلك هذا المستقلب فعالية ضعيفة في تثبيط الأنزيم المرجع لثنائي هيدروالفولات DHFR ، ولكن يمكن له أن يساهم في الأذية الكلوية بسبب حلوليته المنخفضة في الماء، والمستقلب الثاني أقل أهمية ويدعى 4- أمينو 4- ديوكسي ن- 10 ميتيل بنزوئيك أسيد (dAMPA) وهو ينتج في الأمعاء بواسطة الجراثيم المعويّة ولا أهمية سريرية له[27].

التأثيرات الجانبية للميتوتركسات بالجرعات العالية:

يترافق إعطاء الميتوتركسات بالجرعات عالية مع طيف واسع من التأثيرات الجانبية التي يتعلق حدوث معظمها بجرعة الدواء ومدة التعرض له. ونذكر منها:

- **السميّة الكلويّة:**

الجرعات المنخفضة من الميتوتركسات لا تسبب أي أذية كلوية بينما تحدث الجرعات العالية هذه الأذية بآليتين رئيسيتين: الآلية الأولى هي ترسب الميتوتركسات في الأنابيب

الكلوية وأذيتها بشكل مباشر، وتزداد خطورة حدوث هذا الأمر في حال التجفاف وانخفاض PH البول، والتعرض لفترات طويلة لتراكيز عالية من الميتوتركسات.

أما الآلية الثانية فهي إحداث تقبض في الشُرين الوارد للكبة الكلويّة والخلايا الميزانشيمية في الكبة الكلويّة، الأمر الذي يؤدي إلى انخفاض معدل الرشح الكبي، وعادةً ما يكون هذا التأثير عكوساً خلال (6-8) ساعات، ولكن من الممكن أن تتفاقم هذه التأثيرات ولاسيما في حال إعطاء أدوية لها سمية كلوية بشكل متزامن[36]

إنّ عامل الخطر الأكبر لحدوث الأذية الكلوية بالجرعات العالية من الميتوتركسات هو حدوث خلل في تصفية الميتوتركسات، وبالتالي تأخير طرحه وزيادة التعرض لمستويات عالية منه في البلازما، الأمر الذي يقود في النهاية إلى زيادة السميّة الجهازيّة والكلويّة في آنٍ معاً.

يمكن تفادي حدوث الأذية الكلوية من خلال الإماهة الجيدة التي تعتمد على تخفيض تركيز الميتوتركسات ضمن الأنابيب الكلوية إضافة إلى القلونة حيث أن رفع PH البول من 5 إلى 7 يزيد انحلال الميتوتركسات 10 أضعاف[37,38].

ورغم اتخاذ هذه الإجراءات لا تزال الأذية الكلوية الناجمة عن الجرعات العالية من الميتوتركسات بنسبة حوالي 2% بشكل عام، وقد أظهرت دراسة[39] May et al حدوث تأخر طرح الميتوتركسات بالجرعات العالية والأذية الكلوية بنسبة 31.9% و 9.1% على التوالي عند مرضى الساركوما وبنسبة 14.6% و 1.5% على التوالي عند مرضى اللمفوما.

وعند حدوث الأذيّة الكلويّة بالميتوتركسات يجب مراقبة وظائف الكلية والصادر البولي بشكل حثيث، إضافةً إلى زيادة الإماهة والقلونة، ورفع جرعة اللوكوفورين، إضافة إلى جملة من الإجراءات الأخرى التي سيتم الحديث عنها لاحقاً بشكل مفصل.

- **السميّة الكبديّة:**

يُحدث الميتوتركسات سميّة كبديّة بكافة الجرعات التي يعطى بها، وعادةً ما تسبب الجرعات العالية ارتفاعاً بخمائر الكبد ولكنها تحمل خطورة حدوث تليف الكبد والتشمع عندما تتجاوز (1-2) غرام.
من الممكن حدوث ارتفاع هام في خمائر الكبد من ضعفين حتى 20 ضعف حتى عند المرضى الذين يتلقون اللوكوفورين، يحدث هذا عند (60 – 80) % من المرضى وعادة ما يتراجع بشكل عفوي خلال أسبوع لأسبوعين، وفي حال لم تتراجع خميرة ناقلة الآلانين إلى أقل من 180 وحدة دولية، فإنّه يجب تخفيض الجرعة في الدورة العلاجيّة التالية.
نادراً ما يحدث ارتفاع في البيلروبينات عند تطبيق الجرعات العالية من الميتوتركسات وفي حال حدوثه يكون عابراً ولا يستدعي تعديلاً في الجرعة إلا إذا تجاوز 3 مغ/دل.

أمّا بالنسبة لتليف الكبد (الذي يحمل خطورة حدوث سرطانة الخلية الكبدية) فهو نادر الحدوث، وأغلب الحالات المسجلة حدثت عند الأطفال الذين تلقوا علاجاً للابيضاض اللمفاوي الحاد[40].

- **السميّة على النقي:**

على عكس الحال في الجرعات المنخفضة حيث تعتبر السميّة على النقي تأثيراً جانبياً مهماً، لا تترافق الجرعات العالية مع تثبيط نقوي شديد في حال استخدام دواء اللوكوفورين كعلاج إنقاذي (rescue medicine).
ولكن يمكن أن تحدث السميّة على النقي، ويمكن للتثبيط النقوي أن يصبح شديداً في حال التأخر بإعطاء اللوكوفورين أو حدوث تأخير في طرح الميتوتركسات.

- **السميّة على الجهاز الهضمي:**

يعتبر الغثيان من أشيع الأعراض الهضميّة التي يمكن أن تحدث عند المرضى الذين يتلقون الميتوتركسات بالجرعات العالية، حيث يمكن استخدام مناقضات مستقبلات السيروتونين والديكساميتازون للسيطرة عليها[41].

نادراً ما يحدث التهاب الأغشية المخاطية الفموية في حال استعمال اللوكوفورين، ولكن عند حدوث تأخير في طرح الميتوتركسات، قد يحدث التهاب أغشية مخاطية شديد أو انسلاخ في هذه الأغشية.

- **السميّة العصبيّة:**

أهم الاختلاطات التي تترافق مع تطبيق الجرعات العالية من الميتوتركسات هي اعتلال الدماغ الحاد وتحت الحاد، والتي تتظاهر عادةً بخمول وتخليط ذهني وحدوث اختلاجات خلال 24 ساعة من تطبيق العلاج، وعادةً ما تتراجع هذه الأعراض عفوياً بدون عواقب.

أمّا عند تطبيق الميتوتركسات من خلال الحقن ضمن السيساء يعتبر التهاب السحايا العقيم من أشيع الاختلاطات التي قد تحدث، حيث تقدر نسبة حدوثه بـ 10%[42,43].

العوامل المؤثرة على طرح الميتوتركسات والانسمام به:

- **وظيفة الكلية:**

بما أن 90% من جرعة الميتوتركسات تطرح عن طريق الكلية، يعتبر تقييم الوظيفة الكلوية قبل إعطاء الجرعات العالية من الميتوتركسات أمراً هاماً، وقد يكون من الضروري تعديل جرعة الميتوتركسات بناءً على الوظيفة الكلوية.

اقترحت دراسات عدة طرق مختلفة لتعديل جرعة الميتوتركسات حسب رقم الكرياتنين أو حسب التصفية الكلوية، لكن لا يوجد حتى الآن اتفاق واضح على الطريقة المثلى لتعديل الجرعة حسب وظيفة الكلية، ومن هذه الدراسات نذكر دراسة كينتزل Kintzel et al[44] التي توصي باستخدام تصفية الكرياتنين لتعديل جرعة الميتوتركسات حسب مايلي:

- تصفية الكرياتنين من 46 إلى 60 مل/د تخفض الجرعة إلى 65%.
- التصفية من 31 إلى 45 مل/د تخفض الجرعة إلى 50%
- وفي حال التصفية اقل من 30 مل/د يفضل تجنب إعطاء الميتوتركسات.

ومن جانب آخر عند حدوث أذية كلوية بسبب تأخر طرح الميتوتركسات، يجب معايرة الكرياتنين بشكل دوري، ويجب إيقاف الجرعات العالية حتى تعود وظيفة الكلية إلى الحالة الطبيعية.

- **نقص الألبومين:**

يعتبر الميتوتركسات حمضاً ضعيفاً، ويرتبط بألبومين المصل بنسبة تقدر بـ 50% . اقترحت بعض الدراسات التجريبية أن الألبومين يتراكم ضمن الخلايا الورمية، وهذا قاد إلى الاعتقاد بأنه يحمل الميتوتركسات إلى داخل الخلايا الورمية.

وقد أثبتت التجارب على الفئران أن الميتوتركسات المرتبط بالألبومين له فعالية مضادة للورم أكثر من الميتوتركسات غير المرتبط، كما بينت هذه التجارب على الحيوان أن ارتباط الميتوتركسات بالألبومين أدى إلى تراكمه في الكبد والرئة والقلب وتناقص تواجده في الكليتين.

وبينت دراسة Choi et al[45] الحرائك الدوائية للميتوتركسات عند مجموعة من فئران التجارب المعدلة وراثياً لتكون معدومة الألبومين، وأظهرت نتائج هذه الدراسة وجود تأخر في طرح الميتوتركسات بالمقارنة مع الفئران الطبيعية.

وقد ذكرت عدة تقارير حالات ودراسات راجعة زيادة تواتر الانسمام بالميتوتركسات عند المرضى الذين لديهم نقص في الألبومين، ولم يصدر حتى الآن توصيات واضحة بخصوص نقص الألبومين ودوره في تأخير طرح الميتوتركسات بالجرعات العالية وإحداث الانسمام بها.[46]

- **التداخل الدوائي:**

تتداخل العديد من الأدوية مع الميتوتركسات وتؤخر من طرحه، إمّا عن طريق منافسة الميتوتركسات على الإفراز الأنبوبي الفعّال مثل مضادات الالتهاب غير الستيروئيدية، البروبنسيد والبنسلينات، أو من خلال منافسة الميتوتركسات على الارتباط بمستقبلات الأدوية على أغشية الخلايا ، حيث يتم تثبيط فعاليتها وتقليل وجودها على سطح الخلية عند استخدام بعض الأدوية مثل مثبطات مضخة البروتون.

اقترحت بعض الدراسات مؤخراً أن الأدوية المضادة للاختلاج مثل levtriacetam تؤدي أيضاً إلى تأخر طرح الميتوتركسات لذلك يجب تفادي إعطاء مثل هذه الأدوية إن أمكن عند تطبيق الجرعات العالية من الميتوتركسات[47].

كما أن الاستعمال المتزامن للصادات الحيوية من زمرة ترايميتوبريم سلفاميتاكسازول يؤدي إلى تأخير طرح الميتوتركسات وزيادة سميته، لذا ينصح بتجنب استعماله عند إعطاء الميتوتركسات بالجرعات العالية[48].

- **البدانة:**

بشكل عام تعتبر البدانة وزيادة النسيج الشحمي من العوامل التي تسيء للإنذار عند مرضى السرطان ، رغم ظهور بعض الدراسات الحديثة التي توصلت إلى نتائج مغايرة لذلك[49].

وربما يفسر ذلك باستخدام جرعات أقل من اللازم عند هذه الفئة من المرضى خوفاً من حدوث الانسمام عندهم، ولاسيّما في الأدوية ذات النافذة العلاجية الضيقة مثل الميتوتركسات.

أجمعت أغلبت التوصيات الحديثة على استخدام الوزن الحقيقي للمريض البدين عند حساب مساحة سطح الجسم حتّى لا يحدث تقليل للجرعة اللازمة من الأدوية، وخصوصاً عندما يكون الشفاء هو الهدف من العلاج[50].

يوجد القليل من الدراسات التي تتحدث عن دور البدانة في التأثير على الحرائك الدوائية و إطراح الميتوتركسات، ولكن من خلال الملاحظة لقسم من المرضى يبدو أن البدانة قد تلعب دوراً في تأخر طرح الميتوتركسات.

- **عوامل أخرى:**

كما ذكرنا سابقاً يدخل الميتوتركسات إلى الخلايا عبر مجموعة من النواقل، ويستقلب ضمن الخلية عبر مجموعة من الإنزيمات، وقد بينت مجموعة من الدراسات وجود تغايرية في تعبيرية الجينات المسؤولة عن هذه النواقل والأنزيمات، الأمر الذي يؤدي إلى تغير في الحرائك الدوائية واستقلاب وطرح الميتوتركسات، وما ينجم عن ذلك من نتائج سريرية هامة.

حيث وجدت دراسة FaganelKontik et al [51] أنّ التغايرية في الجينات المسؤولة عن المستقبل SLC19A1 وعن إنزيم MTHFR ، قد تكون مسؤولةً عن حدوث

تأخير في تصفية الميتوتركسات، وزيادة الانسمام بالجرعات العالية منه عند مرضى الابيضاض اللمفاوي الحاد و مرضى اللمفوما.

كما وجدت دراسة Zgheib et al[52] والتي جرت عند الأطفال اللبنانيين المصابين بالابيضاض اللمفاوي الحاد، وجدت أنّ الدراسة الجينية للجينات المسؤولة عن إنزيم MTHFR إضافةً إلى مجموعة أخرى من النواقل، قد تكون ضرورية لتحديد المرضى عالي الخطورة لحدوث الانسمام بالميتوتركسات بالجرعات العالية وتعديل هذه الجرعات بناءً على ذلك.

الوقاية من الانسمام بالجرعات العالية من الميتوتركسات:

يمكن إعطاء الميتوتركسات بالجرعات العالية بأمان في حال كون الوظيفة الكلوية سليمة مع اتباع استراتيجيات العلاج الداعم قبل وبعد تطبيق العلاج ، وتشمل هذه الاستراتيجيات بشكل أساسي الإماهة الجيدة والقلونة قبل البدء بتطبيق الجرعات العالية من الميتوتركسات ثم إعطاء اللوكوفورين بجرعات مناسبة للتركيز المصلي للميتوتركسات بعد انتهاء تسريب الدواء.

الإماهة:

كما رأينا سابقاً يطرح 90% من الميتوتركسات مع البول، لذلك تعتبر الإماهة الجيدة ضرورية للحفاظ على حصيل بولي كافٍ يضمن حماية الكلية من خلال تخفيض تركيز الميتوتركسات في البول الموجود في الأنابيب الكلوية.

تختلف طريقة الإماهة المستخدمة بين النظم العلاجية، فالعديد من النظم العلاجية عند الأطفال يعتمد على الإماهة بمعدل 100-150 مل/م^2 كحد أدنى تبدأ قبل 12 ساعة من العلاج ،ويستمر ذلك حتى

يصبح تركيز الميتوتركسات المصلي غير سام، أمّا عند البالغين تعتبر الإماهة بمعدل 150-200 مل/سا، أو ما يعادل اللترين من السوائل الحاوية على البيكربونات هي الأكثر استخداماً.

وقد بينت دراسة Mikkelsen et al[53] أنّ زيادة فترة الإماهة قبل تطبيق الميتوتركسات لم تؤدي إلى تقليل حدوث الانسمام بالجرعات العالية من الميتوتركسات، أو تقليل حدوث تأخير طرح الميتوتركسات عند الأطفال المصابين بالابيضاض اللمفاوي الحاد.

القلونة:

إنّ الميتوتركسات ومستقبلاته ضعيفة الانحلال بالوسط الحامضي، لذلك من الممكن أن تترسب في الأنابيب الكلوية وتؤدي إلى أذيّة كلوية حادّة، ومن هنا تأتي أهميّة القلونة باستخدام بيكربونات الصوديوم بما يعادل 40 ميلي مكافئ(مك) في اللتر الواحد مع ضرورة مراقبة PH البول، وإيقاف العلاج عند انخفاض رقم الـ PH عن 7.5 وتعويض البيكربونات إما بجرعة 12 مك/م^2 عندما PH 6.5 – 7.5 أو بجرعة 25 مك/م^2 عندما PH أقل من 6.5. [54]

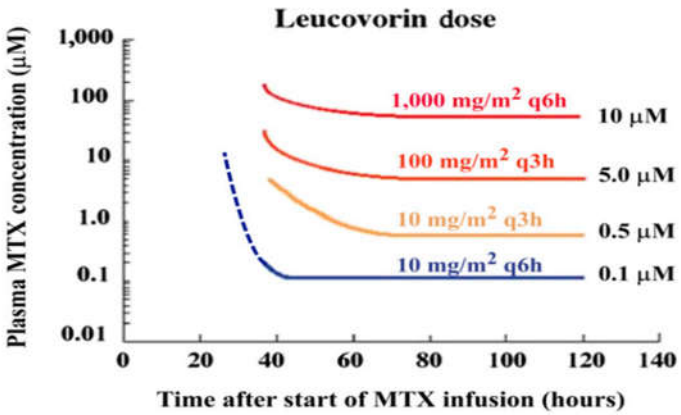
أمّا المرضى الذين لديهم قلاء في المصل يمنع إضافة البيكربونات، أو لديهم فرط في الحمل، فمن الممكن استعمال مثبطات إنزيم الكاربونيك أنهيدراز مثل الأسيتازولاميد بجرعة تتراوح بين 200-500 ملغ فموياً 4 مرات يومياً، والتي تعمل على زيادة طرح الماء والصوديوم والبيكربونات في البول، وبالتالي رفع PH البول دون التأثير على PH المصل[55].

إعطاء اللوكوفورين:

كغيره من الأدوية المستخدمة في علاج الأورام، يعتبر الميتوتركسات قليل الانتقائية للخلايا الورمية، وفعاليته محدودة بتأثيراته السمية على الأنسجة السليمة ولا سيما الجهاز الهضمي والمخاطيات ونقي العظام، لذلك قام غولدن وساندبيرغ[56] [57]بتطوير مفهوم الدواء الإنقاذي Rescue Medicine لحماية الخلايا الطبيعية من التأثيرات السمية للميتوتركسات، وهذا الدواء الإنقاذي هو اللوكوفورين أو حمض الفولينيك، وهو مستقلب فعال يساعد على تجاوز المرحلة التي يقوم الميتوتركسات بتثبيطها خلال تصنيع البيورينات والبيريميدينات.

يتم تطبيق هذا الدواء عادةً بعد الانتهاء من تطبيق الميتوتركسات بحوالي 12-24 ساعة حسب النظام العلاجي المستخدم حتى لا يحدث تخفيف للفعالية المضادة للورم للميتوتركسات.

ويوضّح الشكل التالي الجرعات المستعملة من اللوكوفورين، وتعديلها حسب العيار المصلي الميتوتركسات بعد تطبيق الجرعات العالية ، حيث تتراوح هذه الجرعات من 10 ملغ/م^2 كل 6 ساعات إلى 1000 ملغ/م^2 كل 6 ساعات عند حدوث الانسمام بالجرعات العالية:



الشكل رقم-5- جرعات اللكوفورين المستخدمة حسب العيار المصلي للميتوتركسات

<u>طرق أخرى في العلاج الداعم:</u>

يجب مراقبة كل مريض عند تلقي العلاج بالجرعات العالية من الميتوتركسات من خلال الفحص السريري، ومراقبة الحصيل البولي، وإجراء عيار متكرر لكرياتنين المصل، وإجراء عيار لتركيز الميتوتركسات المصلي حسب البروتوكول إما بعد 48 ساعة أو 72 ساعة للتأكد من عدم حصول تأخير في الطرح، أو اتخاذ الإجراءات المناسبة في حال حدوثه.

يجب إيقاف كل الأدوية التي تتداخل مع الميتوتركسات، إضافة إلى الأدوية المعروفة بإمكانية إحداثها للسمية الكلوية.

في بعض المراكز التي لا يتوافر فيها الإمكانية لإجراء عيار الميتوتركسات فإن المراقبة الحثيثة للحصيل البولي و PH البول ورقم الكرياتنين وفحص الأغشية المخاطية المتكرر قد يكون كافياً لتطبيق الجرعات العالية بشكل آمن[58].

تدبير الانسمام بالجرعات العالية من الميتوتركسات:

- **السمية الكلوية:**

عند حدوث الأذيّة الكلويّة الحادة بعد تطبيق الجرعات العالية من الميتوتركسات يجب الاستمرار بالإماهة مع القلونة للحفاظ على PH البول >7 للوصول إلى الحد الأقصى من إطراح الميتوتركسات.

ويمكن زيادة الإماهة إلى أكبر قدر ممكن مع الانتباه لتوازن السوائل لدى المريض، وإجراء فحص متكرر للساحتين الرئويتين، وتحرّي وجود وذمات، إضافةً إلى استقصاء وجود قصور في عضلة القلب عبر إجراء التصوير بالصدى لتحديد إمكانية الإماهة بشكل غزير مع أقل خطر ممكن لحدوث وذمة الرئة.

وبما أنّ قسماً هاماً من الميتوتركسات يجول دون الارتباط بالألبومين أوالبروتين، فمن الممكن استخدام التقنيات من خارج الجسم Extracorporeal Technique لإزالة الكمية الزائدة من الميتوتركسات، وتشمل هذه الوسائل التحال الدموي التقليدي، التحال الدموي بالرشح الفائق، التنقية الدموية باستخدام الفحم الفعال وفصادة البلازما، ولكن لا يوجد اتفاق على الطريقة الأفضل رغم أن الرشح الفائق يبدو الطريقة الأمثل لتخفيض تركيز الميتوتركسات في المصل خلال 6 ساعات من تطبيقه[59].

ومن المهم جداً معرفة أحد أكبر مساوئ هذه الإجراءات، وهو حدوث ارتفاع ارتدادي في الميتوتركسات في المصل بنسبة تتراوح بين 10-200 % من المستويات المصلية قبل الإجراء، إضافةً إلى أن اختلاطات التحال بحد ذاته يجب أن تؤخذ بعين الاعتبار[60]، وبناءً على ما تقدم لا يوصى باستخدام هذه الوسائل بشكل روتيني لتدبير الانسمام بالميتوتركسات[54].

وفي عام 2012 حصل دواء غلوكاربيداز Glucarpidase على الموافقة للاستخدام في حالات قصور الكلية الحاد الناجم عن الانسمام بالميتوتركسات، وهو عبارة عن أنزيم جرثومي مأشوب يدعي كاربوكسي ببتيداز Carboxypeptidase G2 ومعروف بالعلامة التجارية Voraxaze.

يقوم هذا الدواء بشطر الميتوتركسات إلى مستقلبات غير فعالة، وهي الغلوتامات وDAMPA(-4) amino-4-deoxy-N10-methylpteroic acid، حيث أنّ إعطاء جرعة وحيدة منه (50 وحدة دولية/كغ تسرب خلال 5 دقائق) قادرة على تخفيض مستوى الميتوتركسات المصلي بنسبة تصل إلى 97% خلال 15 دقيقة[54].

ورغم قدرته على تخفيض التعرض الجهازي لتراكيز عالية من الميتوتركسات إلا أنه لا يملك أي تأثير داخل الخلايا، [54]لذلك يجب الاستمرار بإعطاء اللوكوفورين بعد استخدام الغلوكاربيداز لضمان معاكسة تأثيرات الميتوتركسات على الخلايا السليمة.

- **السمية الكبدية:**

كما ذكر آنفاً السمية الكبدية أقل شيوعاً عند استخدام الجرعات العالية من الميتوتركسات مقارنةً بالجرعات المنخفضة، وفي الواقع يحدث لدى معظم المرضى الذين يتلقون جرعات عالية من الميتوتركسات ارتفاع عابر في خمائر الكبد ليس له أي أهمية سريرية، ومع ذلك يجب اختبار وظائف الخلية الكبدية قبل كل دورة علاجية لتجنب وجود خلل فيها قد يسيء إليه استعمال الميتوتركسات.

من عوامل الخطورة التي تؤدي لحدوث أذية كبدية على المدى البعيد من استعمال الميتوتركسات: الكحولية، التهاب الكبد C ، والتهاب الكبد B وعلى العكس من ذلك قد يزيد تشحم الكبد Steatohepatitis من سمية الميتوتركسات[61,62] .

- **السمية على المخاطيات:**

إن التهاب المخاطيات الفموية هو اختلاط شديد للانسمام بالميتوتركسات يزيد من خطر حدوث الإنتان، وقد يؤدي إلى تأجيل العلاج الكيماوي، وربما يدعو إلى الحاجة لاستخدام المسكنات الأفيونية لتسكين المريض.

ينجم هذا الاختلاط عن أذية الخلايا الظهارية سريعة التكاثر في الفم والمري وعلى امتداد السبيل الهضمي بشكل عام[63].

يعتبر التهاب المخاطيات الشديد جداً من الدرجة IV حالة إسعافية في طب الدم والأورام تتطلب العناية الشديدة وقد تترافق مع الحاجة لتطبيق التغذية الوريدية ومن الممكن أن تؤدي إلى الوفاة في بعض الأحيان.

تم اســـتخدام طرائق مختلفة للوقاية من التهاب الأغشـــية المخاطية وعلاجها نذكر منها: مضغ قطع الثلج، إعطاء الغلوتامين، إعطاء الأستيل سيستئين أو إعطاء البروستاغلاندين E1/E2، وللأســـف لم يثبت أي منها الفاعلية المطلوبة عند المرضـــى الذين يتلقون جرعاتهم من الميتوتركسات خلال فترة زمنية مطولة[64,65].

وظهر مؤخراً الباليفيرمين palifermin ، وهو عبارة عن عامل نمو مأشوب يحفز الخلايا الظهارية على التكاثر، وقد أبدى نتائج مقبولة في تخفيف حدوث التهاب المخاطيات التالي لإعطاء الجرعات العالية من الميتوتركسات[66].

- **<u>السميّة النقويّة:</u>**

نادراً ما تحدث السميّة النقويّة عند استخدام اللوكوفورين بالجرعات الكافية وفق النظم العلاجية المختلفة، ولكنّ حدوث التأخّر في طرح الميتوتركسات، أو عدم إعطاء جرعات كافية من اللوكوفورين قد يؤدي إلى حدوث سميّة نقويّة تتجلّى بالتثبيط النقوي.

وعند حدوث التثبيط النقوي يقدم العلاج الداعم المناسب كالتغطية الإنتانية في حال حدوث حمّى نقص العدلات، أو نقل المشتقات الدمويّة عند الحاجة لذلك، وتبقى الاستراتيجية الأفضل استعمال اللوكوفورين والوسائل الداعمة الأخرى لمنع حدوث تأخّر في طرح الميتوتركسات وبالتالي الوقاية من هذه الاختلاطات.

الدراسة العمليّة

أولاً: ملخص البحث و أهميته:

- رغم التطور والتقدم الحاصل في السنوات الأخيرة لا يزال العلاج الكيميائي حجر الزاوية في علاج الابيضاض اللمفاوي الحاد، إضافةً للدور الهام لزرع النقي الخيفي، وتعتمد معظم النظم العلاجية على مشاركة مجموعة من الأدوية مثل الأنثراسيكلينات والعوامل المؤلكلة ومضادات الاستقلاب إلى جانب الستيروئيدات القشريّة.

- ويعتبر دواء الميتوتركسات من الأدوية الأساسية في علاج الابيضاض اللمفاوي الحاد، إضافةً إلى عدة أنواع أخرى من الأورام الصلدة والدمويّة (مثل الساركوما و اللمفوما وغيرها)، ويصنف ضمن مجموعة الأدوية المضادة للاستقلاب وبالتحديد من مضادات حمض الفوليك، حيث يقوم بتثبيط الإنزيم المرجع لثنائي هيدرو الفولات (Dihydrofolate reductase) الأمر الذي يقود إلى نضوب مركب ميثيل رباعي هيدرو الفولات (Methyltetrahydrofolate) الضروري لتكوين الحمض الأميني التيميدين (thymidine) ، وبالتالي إيقاف اصطناع الحمض النووي الريبي منقوص الأوكسجسين DNA وبالمحصلة موت الخلية[67].
- تتراوح جرعات الميتوتركسات من 20 ملغ/م^2 إلى 33000 ملغ/م^2 حسب النظم (Protocols) المستعملة في علاج أنواع مختلفة من الأورام[37]، وتُعرّف الجرعة العالية من الميتوتركسات بأنها الجرعة التي تتجاوز 500 ملغ/م^2 ، وعند عدم اتخاذ التدابير الداعمة والمرافقة لإعطاء هذه الجرعات، فقد يقود استخدامها إلى تأثيرات جانبية سميّة لن تؤدي إلى زيادة نسبة المراضة والوفيات فحسب، وإنما إلى حدوث تقطّع في العلاج وبالتالي الحصول على نتائج علاجية أضعف.

- يحدث التأخر في طرح الجرعات العالية من الميتوتركسات والأذية الكلوية رغم كل الإجراءات الوقائية المتبعة بنسبة 31.9% و 9.1% على التوالي عند مرضى الساركوما و بنسبة 14.6% و 1.5% على التوالي عند مرضى اللمفوما[39].
- تلعب العديد من العوامل دوراً هاما في تأخير طرح الميتوتركسات وعلى رأسها عدم كفاية الإماهة والقلونة، والتداخلات الدوائيّة مع العديد من الأدوية، وتفاوتت نتائج الدراسات في الحديث عن دور نقص ألبومين المصل في حدوث تأخّر في طرح الميتوتركسات بالجرعات العالية، فيما تحدثت قلة من الدراسات عن دور زيادة الوزن في تأخّر طرح الميتوتركسات.

وبالتالي يمكن تلخيص أهداف الدراسة بمايلي:

الهدف الرئيسي:

- تحديد نسبة حدوث تأخر طرح الميتوتركسات بالجرعات العالية عند مرضى الابيضاض اللمفاوي الحاد، وعلاقة ذلك بنقص تركيز الألبومين في المصل، وزيادة مشعر كتلة الجسم.

الأهداف الثانويّة:

- تحديد توزع حدوث تأخير الطرح حسب العمر و الجنس و نمط الابيضاض اللمفاوي الحاد.
- تحديد فاعلية الإجراءات الداعمة والوقائيّة المرافقة لاستخدام الميتوتركسات بالجرعات العالية.
- محاولة تحديد الاختلاطات السريرية والمخبرية الناجمة عن تاخير طرحها.

ثانياً: تصميم الدراسة:

- **مكان الدراسة:** شعبة أمراض الدم في مستشفيي الأسد والمواساة الجامعيين بدمشق.
- **نمط الدراسة:** دراسة توصيفية تقدميّة.

- **زمن الدراسة:** مدة عام كامل من شهر أيار عام 2019 حتى شهر أيار عام 2020
- **عينة الدراسة:** مرضى الابيضاض اللمفاوي الحاد الذين تلقوا جرعات من الميتوتركسات تزيد عن 500 ملغ/م^2 والمعالجين في شعبة أمراض الدم في مستشفيي الأسد والمواساة الجامعيين على أن يكون عدد الدورات العلاجية المدروسة لا يقل عن 80 دورة علاجية، وبمجال موثوقية 95% وأهمية إحصائية P value <0.05 ،وتم اعتبار طرح الميتوتركسات بالجرعات العالية متأخراً عندما تجاوز تركيز الميتوتركسات في المصل اكثرمن 1 ميكرومول/ل بعد 48 ساعة من بدء العلاج بالميتوتركسات بالجرعات العالية، حيث تم استخدام جهاز Architect Abbot لإجراء عيار الميتوتركسات.
- **معايير الاشتمال** :

1. مرضى الابيضاض اللمفاوي الحاد بعمر 13 سنة وما فوق (وهو الحد الأدنى للعمر المسموح بقبوله في المستشفيين)، ممّن يتلقون علاجاً بالميتوتركسات بجرعة تتجاوز 500 ملغ/م^2 .

- **معايير الاستبعاد** :

1. مرضى الخباثات الدموية وغير الدمويّة المعالجين بجرعات عالية من الميتوتركسات سوى الابيضاض اللمفاوي الحاد.
2. المرضى الذين لديهم قصور كلية سابق لتطبيق العلاج بالميتوتركسات.
3. المرضى الذين لديهم انصباب مصليات (جنب، حبن ، تامور).
4. مرضى متلازمة داون المشخص لديهم ابيضاض لمفاوي حاد.
5. المرضى الذين يتناولون أحد الأدوية التالية : الليفترياسيتام، الفينتوئين .
6. المرضى الذين لم يمكن إجراء عيار الميتوتركسات لديهم بعد 48 ساعة.

ملاحظات:

- ✓ من المعروف أن دواء الميتوتركسات يتراكم في الانصبابات المصلية كانصباب الجنب وانصباب التأمور والحبن، ويؤدي ذلك لاحقاً إلى ارتفاع ارتدادي في تركيز الميتوتركسات في المصل، لذا تم استبعاد المرضى اللذين لديهم أي نوع من أنواع الانصبابات من الدراسة.
- ✓ يتراكم الميتوتركسات في خلايا الجسم لدى مرضى متلازمة تثلث الصبغي 21 والمعروفة بمتلازمة داون بشكل كبير، وذلك بسبب وجود نسخ إضافية من ناقل الفولات المرجع FRC على سطح خلايا الجسم كافة، حيث تتوضع المورثة المرمّزة له على الصبغي 21 أيضاً، الأمر الذي يقود إلى خطورة أكبر لحدوث تأخر في استقلاب الميتوتركسات و طرحه و بالتالي خطورة أكبر لحدوث الانسمام الجهازي، ما قد يستدعي تعديلاً للجرعات المستخدمة في العلاج لذلك تم استبعاد مرضى متلازمة داون من الدراسة.
- ✓ المرضى الموضوعون على مضادات الاختلاج مثل الفينتوئين والليفترايستام تم استبعادهم من الدراسة لصعوبة إيقاف هذه الأدوية وما لها من دور في إحداث تأخر في طرح الميتوتركسات بالجرعات العالية، أمّا المرضى الموضوعين على مثبطات مضخة البروتون فقد تم إيقافها في اليوم السابق لتطبيق العلاج بالميتوتركسات و وضع المرضى على مضادات مستقبلات الهيستامين مثل الرانتيدين خلال العلاج وحتى تخريج المريض.

- **<u>مراحل العمل:</u>**

تم متابعة مرضى الابيضاض اللمفاوي الحاد في شعبة أمراض الدم في مستشفيي الاسد والمواساة الجامعين في كل دورة علاجية تتضمن الميتوتركسات بالجرعات العالية لمدة عام كامل وتم دراسة المتغيرات التالية في كل دورة علاجيّة:

1. العمر.
2. الجنس.
3. نوع الابيضاض اللمفاوي الحاد (بائي أو تائي) والنمط النووي .
4. مشعر كتلة الجسم في كل دروة علاجية .
5. تركيز البومين المصل قبل تطبيق العلاج بالميتوتركسات في كل دورة علاجية.
6. جرعة الميتوتركسات المستخدمة في كل دورة علاجية وعدد الدورات لكل مريض و النظام العلاجي المستخدم .
7. عيار الميتوتركسات في المصل بعد 48 ساعة من بدء تطبيق الجرعة .
8. عيار كرياتينين المصل قبل العلاج وبعد 48 ساعة من تطبيق الجرعات العالية من الميتوتركسات، حيث اعتبرت الأذية الكلوية الحادة من الدرجة الأولى عند تضاعف رقم الكرياتينين في المصل مقدار ضعف ونصف إلى ضعفي الرقم القاعدي حسب Common Terminology Criteria for Adverse Events وعند تضاعف الرقم مقدار ضعفين إلى ثلاثة أضعاف الرقم القاعدي اعتبرت الأذية الكلوية الحادة من الدرجة الثانية.
9. عيار خمائر الكبد قبل العلاج بعد 48 ساعة من تطبيق الجرعات العالية من الميتوتركسات حيث اعتبر انسمام الخلية الكبدية من الدرجة الأولى عند ارتفاع خمائر الكبد فوق الحد الأعلى للسوي وحتى ثلاثة أضعاف هذا الحد، وذلك حسب Common Terminology Criteria for Adverse Events

و قد استخدمت الاستمارة التالية في الحصول على هذه المعلومات بعد أخذ الموافقة المستنيرة من المرضى:

دراسة تأخر طرح الميتوتركسات بالجرعات العالية عند مرضى الابيضاض اللمفاوي الحاد

اسم المريض:	العمر:	الجنس:	الطول : سم	الوزن: كغ

نمط الابيضاض:	بائي: ⬭	تائي: ⬭	الصيغة الصبغية:

اسم البروتوكول :	رقم الدورة العلاجية:	الجرعة الكلية:

عيار الكرياتينين قبل البدء بالعلاج	عيار خمائر الكبد قبل البدء بالعلاج		عيار ألبومين المصل قبل العلاج
	ast	alt	

عيار الميتوتركسات في المصل بعد48 ساعة من البدء	عيار الميتوتركسات في المصل بعد 72 ساعة من البدء

عيار الكرياتينين بعد 48 ساعة	عيار خمائر الكبد بعد 48 ساعة	
	ast	alt

ثالثاً: الدراسة الإحصائية:

- تم إجراء الدراسة الإحصائية من خلال برنامج SPSS الإصدارالثالث والعشرون، وتم اعتبار قيم P الأقل من 0.05 ذات أهمية إحصائية.

بالنسبة للمتغيرات الكميّة تم حساب المتوسط الحسابي والانحراف المعياري، ثم تم استخدام اختبار T-test، أما بالنسبة للمتغيرات الكيفية فسيتم حساب النسبة المئوية، واستخدام اختبارchi-square.

رابعاً: النتائج:

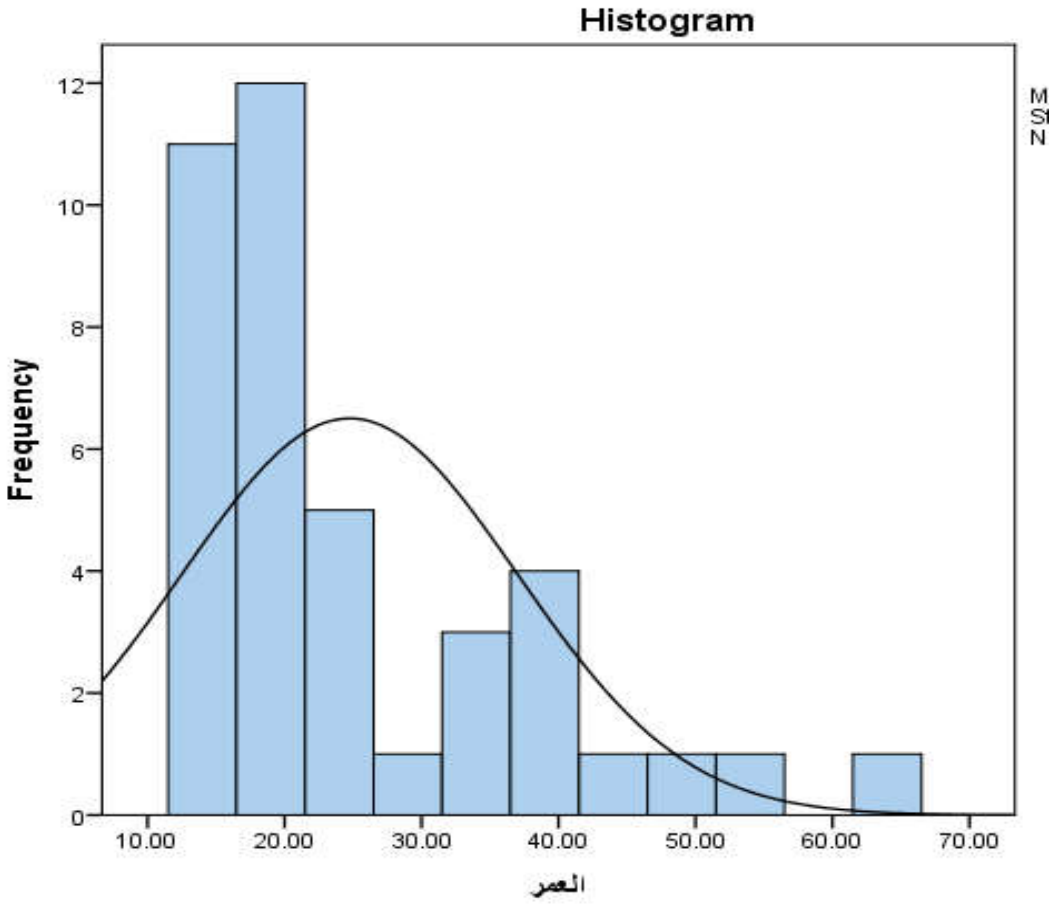
تمت دراسة المتغيرات سابقة الذكر في 85 دورة علاجية من الميتوتركسات بالجرعات العالية لدى مرضى الابيضاض اللمفاوي الحاد على مدار عام كامل، و كانت النتائج على الشكل التالي :

- **مواصفات عينة البحث:**
  - **توزع المرضى حسب متغيّر العمر ومتغير الجنس:**

تضمنت عينة البحث 40 مريضاً ومريضة بحيث مثل الذكور نسبة 43% من العينة (17 حالة) و مثلت الإناث 57% من العينة (23 حالة) أما بالنسبة للدورات العلاجية فقد كانت نسبة الإناث 65% من الدورات العلاجية (55 دورة) و نسبة الذكور 35% من الدورات العلاجيّة(30 دورة).

أما بالنسبة لمتغير العمر فيظهرالمنسج التالي(الشكل رقم-6-) نمط توزع مرضى العينة حسب العمر وهو توزع غير طبيعي، حيث بلغ متوسط العمر في العينة 24.75 سنة مع

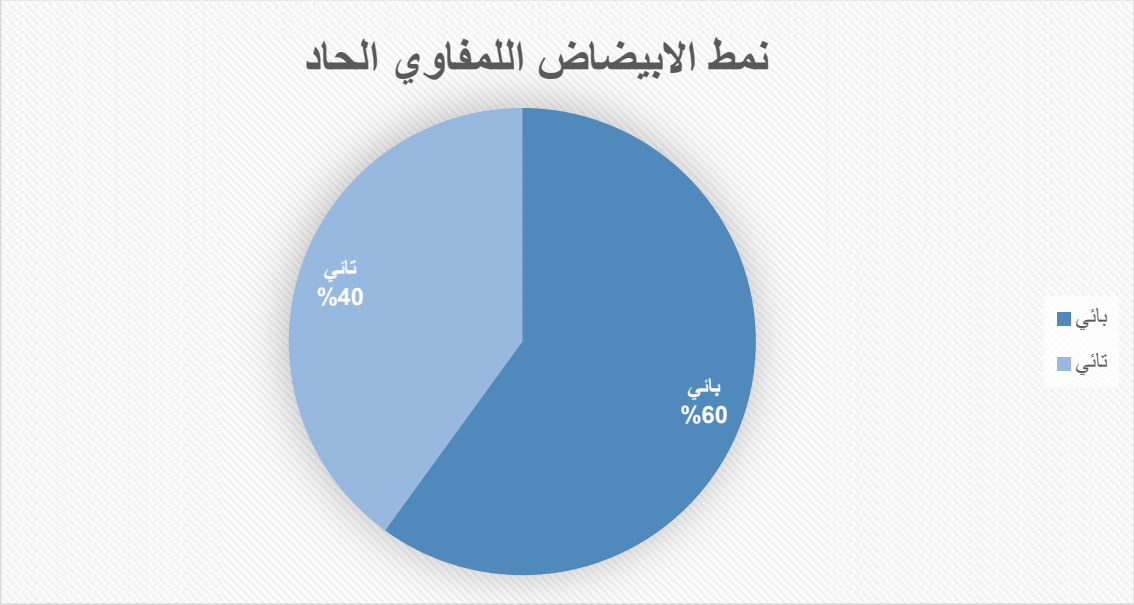
انحراف معياري ±12.26 سنة ،وتراوحت أعمار المرضى بين 14 و 64 سنة مع ملاحظة أن 75% من العينة تحت عمر 35 عاماً.



الشكل –6- منسج توزع المرضى حسب العمر

- **توزع المرضى حسب نمط الابيضاض اللمفاوي و النمط النووي (Karyotype) :**

يوضح الشكل الفطيري التالي (الشكل رقم -7-) نسبة المرضى الذين لديهم ابيضاض لمفاوي حاد على حساب الخلايا اللمفاوية البائية 60% من المرضى (24 حالة) بينما بلغت نسبة المرضى اللذين لديهم ابيضاض لمفاوي حاد على حساب الخلايا اللمفاوية التائية 40% من المرضى (16 حالة).



الشكل رقم -7- توزع المرضى حسب نمط الابيضاض اللمفاوي الحاد

أما بالنسبة للنمط النووي فقد كانت معظم الحالات طبيعية النمط النووي بنسبة 83% بينما شكل االنمط النووي الشاذ 17% فقط من الحالات و يبدي الجدول التالي الانماط النووية الشاذة في العينة:

النمط النووي الشاذ	عدد الحالات
47 XY +8	1
46 XY t(12.21)	1
46 XX t(9.22)	1
46 XX t(7.14)	1
54 XX +4+6+8+12+16+18+19+12	1
46 XX t(4.11)	1
46 XX del(9)p	1

الجدول رقم -2- النمط النووي الشاذ في مجموعة الدراسة

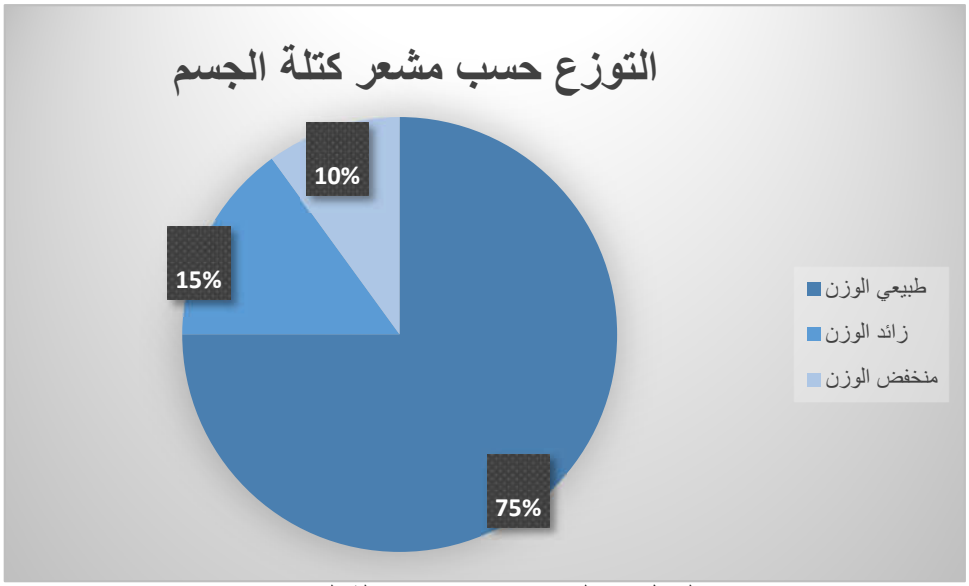
توزع المرضى حسب متغير مشعر كتلة الجسم :

يبين الشكل الفطيري التالي (الشكل رقم -8-) توزع المرضى حسب مشعر كتلة الجسم في الدورات العلاجية حيث تبين أن :

75% من المرضى طبيعي الوزن

15% من المرضى زائدي الوزن

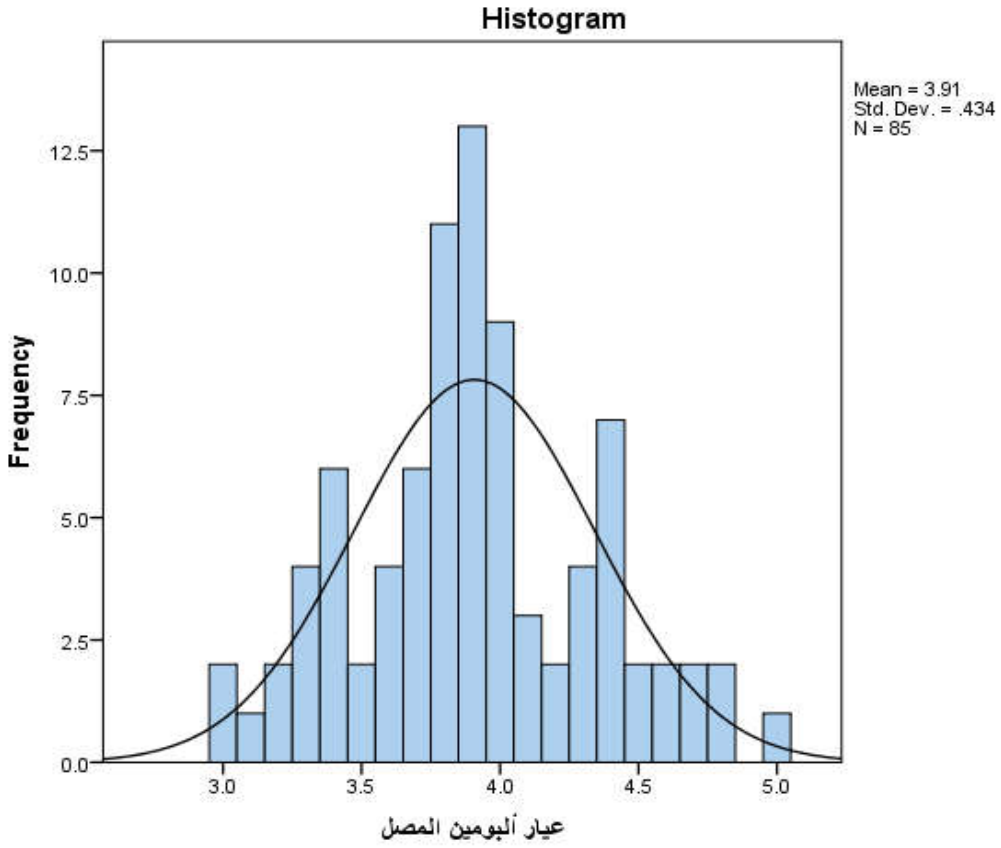
10% من المرضى منخفضي الوزن



الشكل-8- التوزع حسب مشعر كتلة الجسم

توزع المرضى حسب متغير تركيز ألبومين المصل في الدورات العلاجية:

تم إجراء عيار ألبومين المصل للمرضى قبل البدء بالعلاج في كل دورة علاجية و يبين المنسج التالي (الشكل رقم- 9 -) أن قيم الألبومين بين 3 غرام/دل و 5غرام/دل وبلغ متوسط عيار الألبومين 3.9 غرام/دل مع انحراف معياري ±0.43 غرام/دل .



الشكل رقم-9- منسج تركيز ألبومين المصل في الدورات العلاجية

اعتبر عيار الالبومين ناقصا في المصل إذا كان اقل من 3.5 غرام/دل وبناء على ذلك فإن عدد الدورات العلاجية مع وجود نقص في الألبومين بلغ 11 دورة علاجية من أصل 85 دورة علاجية من الميتوتركسات بالجرعات العالية أي بنسبة 13%.

دراسة متغيرات الدورات العلاجية بالجرعات العالية من الميتوتركسات:

تضمنت الدراسة إعطاء 85 دورة علاجية من الميتوتركسات بالجرعات العالية وفق ثلاث نظم علاجية معتمدة في كلا المستشفيين، وتختلف هذه النظم فيما بينها من حيث عدد مرات إعطاء الميتوتركسات بالجرعات العالية، وجرعة الميتوتركسات المستخدمة.

ويبين الجدول التالي(الجدول رقم-3-) توزع الدورات العلاجية بين النظم العلاجية المستخدمة حيث أنّ:

- 46 دورة علاجية بنسبة 54% من الدورات وفق برتوكول GRAALL2003
- 37 دورة علاجية بنسبة 44% من الدورات العلاجية وفق برتوكول HyperCVAD
- 2 دورة علاجية بنسبة 2 % من الدورات العلاجية وفق برتوكول GMAALL

اسم البرتوكول	عدد الدورات العلاجية	النسبة المئويّة
GRAALL2003	46	%54
HyperCVAD	37	%44
GMAALL	2	%2

الجدول رقم -3- توزع الدورات العلاجية حسب النظام العلاجي المستعمل

أما بالنسبة لمقدار الجرعة العالية من الميتوتركسات فقد تراوحت بين 1 غرام/م^2 و 3 غرام/م^2 ويبين الجدول التالي (الجدول رقم-4-) نسبة الدورات العلاجية التي كانت فيها جرعة الميتوتركسات 1 -2 غرام/م^2 ونسبة الدورات العلاجية التي كانت فيها جرعة الميتوتركسات 3 غرام/م^2 .

وقد تراوحت الجرعات الكليّة المعطاة بين 1.2 -6 غرام و بلغ متوسط الجرعة من الميتوتركسات 3.28 غرام مع انحراف معياري قدره ±1.54 غرام.

جرعة الميتوتركسات	عدد الدورات العلاجية	النسبة المئويّة
3 غرام/م^2	46	%54
2-1 غرام/م^2	39	%46

الجدول رقم-4- توزع الدورات العلاجية حسب جرعة الميتوتركسات

يبين الجدول التالي (الجدول رقم-4-) عدد الدورات العلاجية المعطاة لكل مريض في الدراسة، حيث أعطي كل مريض دورة علاجية أو أكثر وتراوح عدد الدورات بين دورة علاجية واحدة و 4 دورات علاجية بمتوسط 2.1 دورة علاجية للمريض الواحد. وقد تم تسريب كل الدورات العلاجية خلال 24 ساعة.

المتغير	الحد الأدنى	الحد الأعلى	المتوسط	الانحراف المعياري
عدد الدورات العلاجية	1	4	2.1	0.72

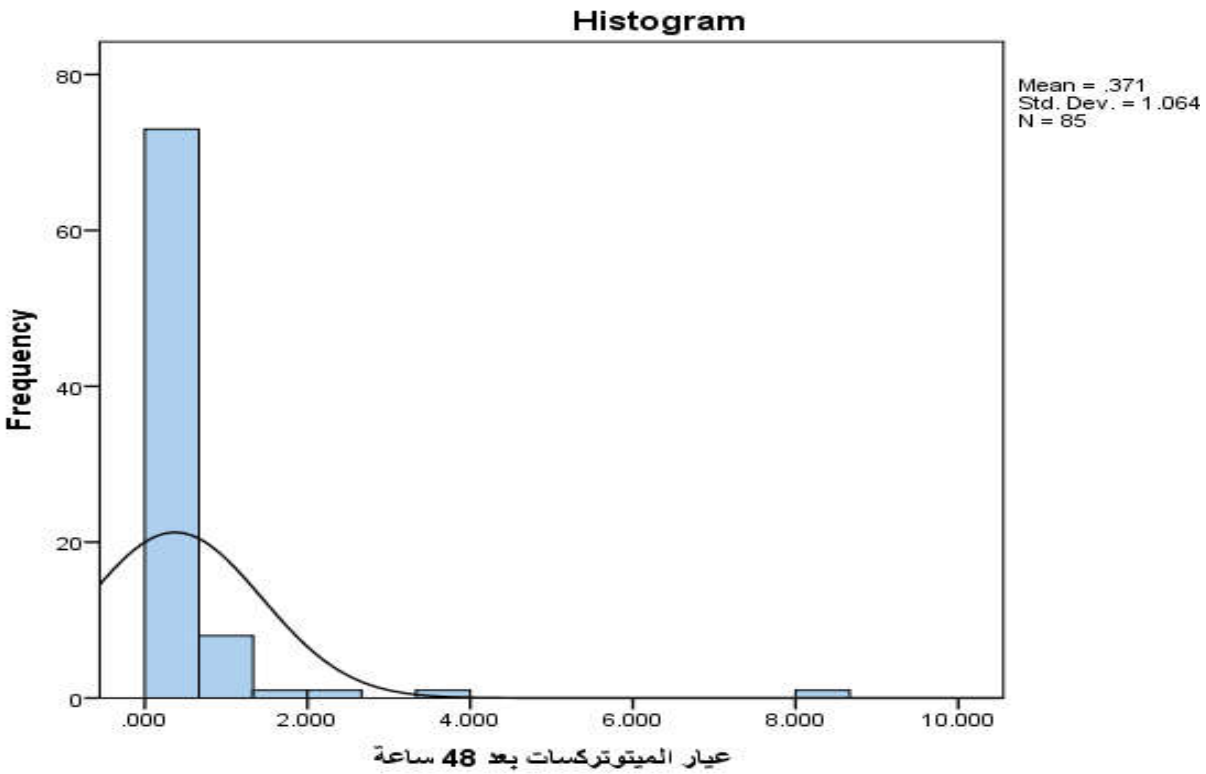
الجدول رقم -4- عدد الدورات العلاجية من الميتوتركسات بالجرعات العالية

عيار الميتوتركسات في المصل بعد 48 ساعة من بدء تطبيق العلاج:

تم إجراء عيار الميتوتركسات في المصل في كل دورة علاجية بعد 48 ساعة من بدء تطبيق الدواء ولم يتم إعادة عيار الميتوتركسات إلا في حال كان هناك تأخر في طرح الميتوتركسات حيث اعتبر الطرح متأخراً في حال كان عيار الميتوتركسات في المصل أكثر أو يساوي 1 ميكرومول/لتر.

اعتمد جهاز © Architect Abbot لاجراء عيار الميتوتركسات بطريقة المقايسة المناعيّة في جميع الدورات العلاجية.

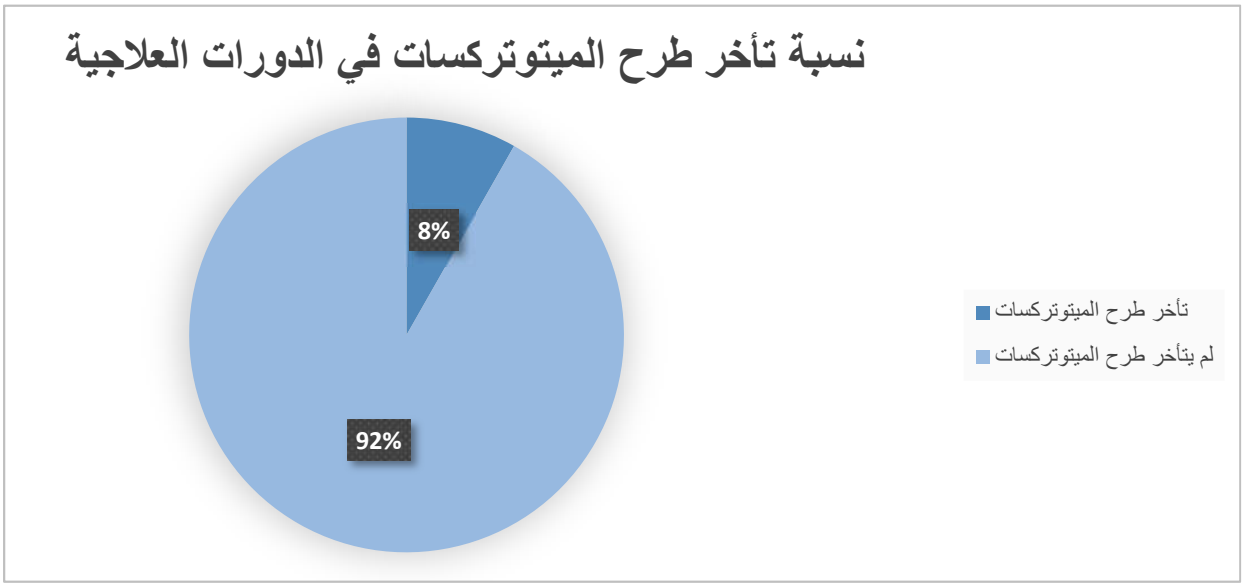
يبين المنسج التالي (الشكل رقم-10-) توزع عيار الميتوتركسات في المصل بعد 48 ساعة من البدء بتطبيق العلاج،وهو توزع غير طبيعي، حيث تراوح العياربين 0.001 ميكرومول/لتر حتى 8.6 ميكرومول/لتر وبلغ متوسط عيار الميتوتركسات 0.37 ميكرومول/لتر مع انحراف معياري 1.06 ميكرومول/لتر.



الشكل-10- توزع عيار الميتوتركسات بعد48 ساعة من بدء تطبيق العلاج

دراسة نسبة تأخّر طرح الميتوتركسات بالجرعات العالية:

اعتبر طرح الميتوتركسات متاخراً إذا كان تركيزه المصلي اكثر من 1 ميكرومول/لتر بعد 48 ساعة من بدء تطبيق العلاج، ويوضح الشكل الفطيري التالي(الشكل رقم-11 -) عدد الدورات العلاجي التي تأخر فيها طرح الميتوتركسات وقد بلغ 7 دورات علاجية من أصل 85 بنسبة 8% من مجمل الدورات العلاجية عند 4 مرضى اي ما يعادل 10% من مرضى الدراسة.



الشكل رقم -11- نسبة تأخر طرح الميتوتركسات في الدورات العلاجية

دراسة العلاقة بين تأخر طرح الميتوتركسات و نقص تركيز الألبومين في المصل:

يعبر الجدول التالي (جدول رقم-5-) عن اختبار مربع كاي الذي تم استخدامه لدراسة العلاقة مابين تأخر طرح الميتوتركسات و وجود نقص في تركيز الألبومين في المصل وكانت النتيجة غير هامة إحصائيا حيث كانت P value = 0.9

		طرح متأخر للميتوتركسات	طرح غيرمتأخر للميتوتركسات	المجموع
عيار الالبومين	منخفض	1	10	11
	طبيعي	6	68	74
المجموع		7	78	85

الجدول رقم-5- دراسة العلاقة بين تأخر طرح الميتوتركسات و نقص تركيز ألبومين المصل

دراسة العلاقة بين تأخر طرح الميتوتركسات وزيادة الوزن:

يبين الجدول التالي (الجدول رقم-6-) اختبار مربع كاي الذي تم استخدامه لدراسة العلاقة بين تأخر طرح الميتوتركسات و زيادة الوزن (BMI >25) ، وكانت النتيجة هامة إحصائياً حيث P value = 0.001

		طرح متأخر للميتوتركسات	طرح غيرمتأخر للميتوتركسات	المجموع
مشعر كتلة الجسم	مرتفع	2	19	21
	طبيعي أومنخفض	5	59	64
المجموع		7	78	85

الجدول رقم-6- دراسة العلاقة بين تأخر طرح الميتوتركسات و زيادة BMI

دراسة نسبة حدوث الاذية الكلوية الحادة في الدورات العلاجية من الميتوتركسات بالجرعات العالية وعلاقة ذلك بتأخر طرحها:

تم اعتبار تضاعف رقم الكرياتينين في المصل مقدار ضعف ونصف إلى ضعفي الرقم القاعدي مشعراً على وجود أذية كلوية حادة من الدرجة الأولى حسب Common Terminology Criteria for Adverse Events وعند تضاعف الرقم مقدار ضعفين إلى ثلاثة أضعاف الرقم القاعدي اعتبرت الأذية الكلوية الحادة من الدرجة الثانية، وفي حال تضاعف الرقم أكثر من ثلاث أضعاف الرقم القاعدي اعتبرت الأذية الكلوية الحادة من الدرجة الثالثة، أما عند الحاجة للتحال اعتبرت الأذيّة الكلويّة الحادة من الدرجة الرابعة.

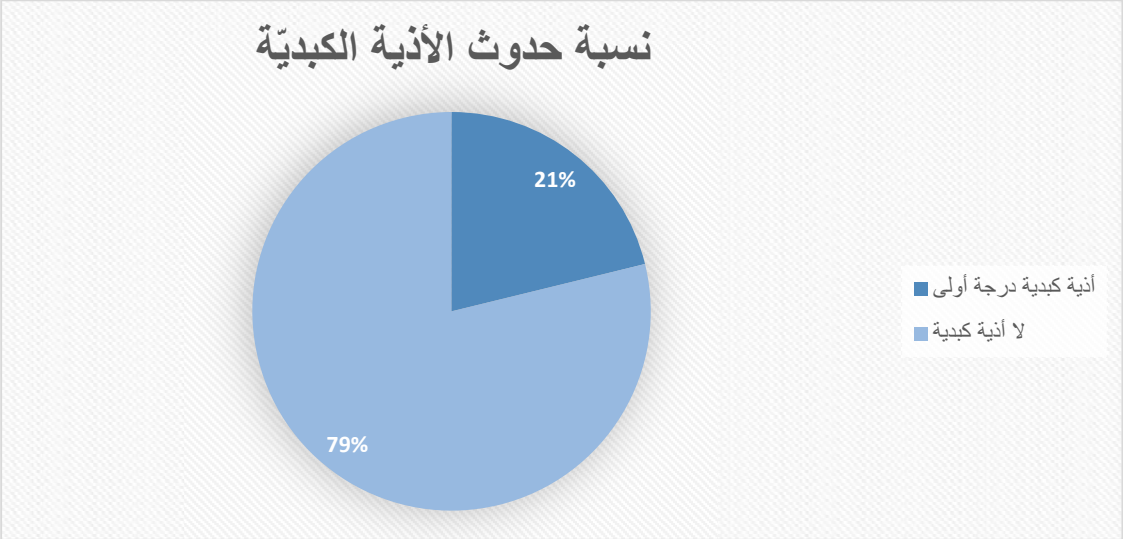
يبين الجدول التالي(الجدول رقم-7-) نسبة حدوث الأذيّة الكلوية ودرجتها في الدورات العلاجية حيث حدثت الأذية الكلوية بنسبة 7 % من الدورات العلاجية اي 6 دورات علاجية وكان معظمها من الدرجة الأولى والثانية ولم يجر أي من المرضى تحالّاً دموياً وكل هذه الدورات العلاجية كان فيها طرح الميتوتركسات متأخراً.

الأذيّة الكلويّة	عدد الدورات العلاجيّة	النسبة المئويّة
درجة أولى	5	%6
درجة ثانية	1	%1
درجة ثالثة ورابعة	0	0

الجدول رقم-7-نسبة حدوث الأذيّة الكلويّة ودرجتها في الدورات العلاجيّة.

دراسة نسبة حدوث الأذيّة الكبديّة في الدورات العلاجية:

يبين الشكل التالي (الشكل رقم -12-) نسبة الدورات العلاجية التي حدث فيها انسمام خلية كبدية من الدرجة الأولى، والذي يُعرّف بارتفاع خمائر الكبد فوق الحد الأعلى للسوي وحتى ثلاثة أضعاف هذا الحد، وذلك حسب Common Terminology Criteria for Adverse Events حيث حدثت الأذية الكبديّة من الدرجة الأولى في 18 دورة علاجية من أصل 85 دورة و بنسبة 21%.



الشكل رقم-12- نسبة حدوث الأذية الكبدية في الدورات العلاجية

المناقشة و المقارنة مع الدراسات العالمية:

هدفت هذه الدراسة إلى تحديد نسبة تأخر طرح الميتوتركسات بالجرعات العالية وعلاقة ذلك مع نقص البومين المصل و زيادة مشعر كتلة الجسم ، حيث يعتبر الميتوتركسات منذ بدء استخدامه في أربعينيات القرن الماضي من أهم الأدوية في علاج الأورام، و إن استخدام الجرعات العالية منه أمر شائع في البرتوكولات العلاجية للابيضاض اللمفاوي الحاد[28].

وعل الرغم من استعمال العلاج الداعم من الإماهة والقلونة وإعطاء الجرعات اللازمة من اللوكوفورين قد يحدث تأخر في طرح الميتوتركسات بالجرعات العالية عند مرضى الابيضاض اللمفاوي الحاد، ويحمل حدوثه خطر مجموعة من التأثيرات السميّة على مختلف أعضاء الجسم كالكلية والكبد ونقي العظام، وما يتبعه من تأثير على خطة المعالجة وإنذار المرض عدا عن إمكانية زيادة خطر الوفاة.[68]

شملت هذه الدراسة 85 دورة علاجية من الميتوتركسات بالجرعات العالية أُعطيت على مدار عام كامل لأربعين مريضاً ومريضةً في شعبة أمراض الدم في كل من مستشفيي المواساة والأسد الجامعيين في دمشق وفق البروتوكلات المعتمدة في كل منهما .

تراوحت أعمار المرضى في الدراسة بين 14 سنة و 64 سنة، و بلغ وسطي العمر 24.75 سنة وكان من الملاحظ أن 75% من مرضى الدراسة من فئة اليافعين و البالغين الشباب.

يعتبر وسطي العمر منخفضا في هذه الدراسة بالمقارنة مع الدراسات الأخرى حيث بلغ وسطي العمر في دراسة Ranchon et al[68] الفرنسية 50 عام[68] ، بينما بلغ وسطي العمر في دراسة Narita et al[69] اليابانية 64 سنة، وفي دراسة Mohassel et al[70] الأمريكية بلغ متوسط عمر البالغين المدروسين 54 سنة، وربما يفسر ذلك بأن متوسط العمر في المجتمع لدينا أقل من متسط العمر في المجتمعات الأخرى كون مجتمعنا يعتبر من المجتمعات الفتيّة.

أما بالنسبة لتوزع المرضى حسب الجنس فقد بلغت نسبة الذكور 43 % والإناث 57% وهذه النتيجة تختلف عن الدراسات العالمية حيث بلغت نسبة الذكور في دراسة Ranchon et al[68] 69.7% و نسبة الإناث 30.3%، أمّا الدراسة اليابانية Narita et al[69] فقد بلغت نسبة الذكور 70% والباقي من الإناث، أمّا الدراسة الأميركية Mohassel et al[70] فقد بلغت فيها نسبة الذكور 60%وربما تفسر نتئج دراستنا بجملة من العوامل الطارئة على المجتمع مثل الحرب والهجرة.

تراوحت جرعة الميتوتركسات المستخدمة في الدراسة بين 1.3غرام و6 غرام، وبلغ وسطي الجرعات الكليّة المستخدمة 3.28 غرام، حيث كانت نسبة الجرعات التي تساوي أو تزيد عن 3 غرام /م^2 (54%) ، في حين كانت معظم الجرعات المستخدمة في الدراسة الفرنسية Ranchon et al[68] تتراوح بين 2-4 غرام/م^2 وبنسبة 85% من الدورات

العلاجية، بلغ متوسط الجرعة في الدراسة اليابانية Narita et al [69] 2.24غرام/م^2 حيث كانت نسبة الجرعات التي تساوي 3غرام/م^2 (56.8%) من الدورات العلاجية، أمّا الدراسة الأمريكيّة Mohassel et al[70] فقد كانت أغلب الجرعات المستخدمة بين 1-2.9غرام/م^2 بنسبة(36.7%).

حدث تأخر في طرح الجرعات العالية من الميتوتركسات و المعرف حسب دراستنا بتجاوز العيار المصلي للميتوتركسات اكثر من 1 ميكرومول/لتر بعد 48 ساعة من بدء تطبيق العلاج، حدث في 7 دورات علاجية من أصل 85 دورة علاجية بنسبة 8 % وبالمقارنة مع دراسة Ranchon et al [68]الفرنسية نجد أن تأخر طرح الميتوتركسات بعد 48 ساعة حدث في 17 دورة علاجية من أصل 370 دورة علاجية بنسبة 4.6 % .

أما في الدراسة اليابانية Narita et al[69] فقد حدث تأخر الطرح بعد 48 ساعة في 23 دورة علاجية من أصل 318 دورة علاجية وبنسبة 7.2 %. أما الدراسة الأمريكية Mohassel et al[70] فقد اعتمدت مدة المكث في المشفى حتى الاطراح الكامل للميتوتركسات كمشعر لحدوث تاخر الطرح ولم تعتمد على العيار المصلي للميتوتركسات.

وجدنا من خلال الدراسة أنّ الألبومين كان ناقصاً في 11 دورة علاجية من أصل 85 دورة بنسبة 12.94% فيما تأخر طرح الميتوتركسات في 8% من الدورات العلاجية وعند اجراء اختبار مربع كاي لم يكن هناك أهمية إحصائية لوجود علاقة بين نقص الألبومين و تأخر طرح الجرعات العالية من الميتوتركسات.

لم تتطرق الدراسة الفرنسية Ranchon et al[68] لدراسة العلاقة بين نقص الألبومين ووتأخر طرح الميتوتركسات، أما الدراسة اليابانية Narita et al[69] فقد وصلت إلى أنّ نقص الألبومين يؤدي إلى تأخر طرح الميتوتركسات،وكانت نتائج دراستنا مشابهة لدراسة

Mohassel et al[70] الأمريكية من حيث أن نقص الألبومين في المصل لم يترافق مع تأخر في عيار الميتوتركسات .

والتفسير الأفضل للتفاوت في هذه النتائج هو أن نقص الألبومين في غياب الانصبابات لايؤدي إلى تأخر في طرح الميتوتركسات، و بالوقت نفسه يترافق مع تراكيز مصلية أعلى تقود إلى زيادة مدة المكوث في المشفى لكن دون تاثيرات سريرية هامة.

أما بالنسبة لزيادة مشعر كتلة الجسم BMI>25 فقد كانت موجودة لدى 15% من المرضى في الدورات العلاجية، وعند دراسة العلاقة بينها و بين تأخر طرح الميتوتركسات تبين وجود أهميّة إحصائية من خلال اختبار مربع كاي، لم تتطرق الدراسة الفرنسية أو الدراسة الأمريكية لزيادة مشعر كتلة الجسم كعامل خطر لحدوث تأخر في طرح الجرعات العالية من الميتوتركسات، أماّ الدراسة اليابانيةNarita et al[69] فقد درست زيادة مشعر كتلة الجسم كعامل خطر لحدوث تأخر طرح الجرعات العالية من الميتوتركسات ولم تجد علاقة هامة بينهما بخلاف دراستنا وربما نفسر ذلك بصغر حجم العينة في دراستنا إضافة إلى إمكانية وجود تفاوت في العوامل الجينية المسؤولة عن استقلاب الميتوتركسات بين جمهرتي الدراستين.

من ناحية حدوث الاختلاطات قيمت دراستنا الأذية الكلوية الحادة و الأذيّة الكبدية الحادة، حيث كانت نسبة حدوث الأذيّة الكلوية الحادة 7% من مجمل الدورات العلاجية، بينما حدثت الأذيّة الكبدية و المتمثلة بحدوث ارتفاع في خمائر الكبد بنسبة 21%، هي نتائج قريبة من نتائج الدراسة الفرنسيّة Ranchon et al[68] حيث بلغت نسبة حدوث الأذية الكلوية 12% من الدورات العلاجية،أما الدراسة اليابانية Narita et al[69] فقد بلغت نسبة الأذية الكلوية 27.8% من الدورات العلاجية، في حين أن الدراسة الأمريكية Mohassel et al[70] فقد ذكرت حدوث الأذية الكلوية بنسبة 15% من الدورات العلاجية.

لم تُقيم الأذيّة الكبدية إلا في الدراسة الأمريكية Mohassel et al[70] حيث بلغت نسبتها 56% أما في دراستنا فقد كانت النسبة 21% من الدورات العلاجية، وقد كانت هذه الأذية عابرة ولم تحمل أي أهمية سريرية.

لاحظنا من خلال الدراسة أنّ أغلب الدورات العلاجية بالميتوتركسات بالجرعات العالية أعطيت بأمان و بلغت نسبتها 92% من الدورات العلاجية، وهذا إن دلّ على شيء فإنما يدل على نجاعة اللإجراءات الوقائية المتبعة وعلى رأسها الإماهة الكافية و القلونة الكافية و المراقبة الحثيثة ل PH البول ووظيفة الكلية خلال تلقي العلاج.

ولاحظنا أيضاً من خلال الدراسة أن قيم عيار الميتوتركسات المصلية التي تقل عن 1 ميكرومول/لتر بعد 48 ساعة من بدء تطبيق العلاج لم تترافق مع أي اختلاطات سريرية أو مخبرية هامة، مما يدفعنا للاستنتاج بأنّه يمكن استخدام هذا الحد من عيار الميتوتركسات في المصل لتخريج المريض إلى المنزل في حال كون وظيفة الكلية سوية و في حال عدم حدوث اختلاطات هامة.

محددات الدراسة:

من أهم محددات الدراسة هو صغر حجم العينة، وقصر مدة الدراسة حيث ان الدراسات الأخرى العالمية جرت على مدى عدة سنوات وبطريق راجع، ومن العوامل المحددة للدراسة أيضاً عدم القدرة على إجراء عيار الميتوتركسات بشكل دوري كل 24 ساعة لمعرفة التغير الدقيق لعيار الميتوتركسات و المدة الزمنية لإطراحه بشكل كامل.

الاستنتاج التوصيات:

الاستنتاج: من الممكن حدوث التأخر في طرح الميتوتركسات عند استخدامه بالجرعات العالية لدى مرضى ALL ولكن بنسب قليلة عند استخدام بروتوكولات العلاج الداعم المناسبة مع اللوكوفورين، وأنه من الممكن استخدام الجرعات العالية من الميتوتركسات عند المرضى ناقصي الألبومين بأمان ودون عواقب سريرية هامّة مع ضرولرة اخذ امكانية حدوث تأخر في طرح الميتوتركسات عند المرضى زائدي الوزن بعين الاعتبار.

التوصيات:

إجراء دراسات أخرى تشمل عدداً أكبر من المرضى وعدداً أكبر من الدورات العلاجية، وتمتد على مدة زمنية اطول، مع اقتراح دراسة متغيرات أخرى كالتغاير الجيني في عوامل استقلاب الميتوتركسات التي يبدو أنها تلعب دورا هاماً في تأخير طرح الميتوتركسات و الانسمام به.

المراجع

1. Paul S, Kantarjian H, Jabbour EJ. Adult Acute Lymphoblastic Leukemia. *Mayo Clin Proc*. 2016;91(11):1645-1666. doi:10.1016/j.mayocp.2016.09.010

2. Terwilliger T, Abdul-Hay M. Acute lymphoblastic leukemia: a comprehensive review and 2017 update. *Blood Cancer J*. 2017;7:e577. https://doi.org/10.1038/bcj.2017.53

3. Jabbour E, O'Brien S,et al. New insights into the pathophysiology and therapy of adult acute lymphoblastic leukemia. *Cancer*. 2015;121(15):2517-2528. doi:10.1002/cncr.29383

4. Whitlock JA. Down syndrome and acute lymphoblastic leukaemia. Published online 2006:595-602. doi:10.1111/j.1365-2141.2006.06337.x

5. Keung Y, Buss D, Chauvenet A, Pettenati M. Hematologic malignancies and Klinefelter syndrome : a chance association ? 2002;139(February 2000):9-13.

6. Alter BP. Fanconi's Anemia and Malignancies. 1996;110:99-110.

7. Taylor AM, Metcalfe JA, Thick J, Mak YF. Leukemia and lymphoma in ataxia telangiectasia. *Blood*. 1996;87(2):423-438.

8. Pastorczak A, Stolarska M, Trelin J, et al. Nijmegen Breakage Syndrome (NBS) as a Risk Factor for CNS Involvement in Childhood Acute Lymphoblastic Leukemia. 2011;(January):160-162. doi:10.1002/pbc

9. Sehgal S, Mujtaba S, Gupta D, Aggarwal R, Marwaha R. High incidence of *Epstein Barr virus* infection in childhood acute lymphocytic lukemia: A preliminary study. *Indian J Pathol Microbiol*. 2010;53(1):63-67. doi:10.4103/0377-4929.59186

10. Gérinière L, Bastion Y, Dumontet C, Salles G, Espinouse D, Coiffier B. Heterogeneity of acute lymphoblastic leukemia in HIV-seropositive patients. *Ann Oncol Off J Eur Soc Med Oncol*. 1994;5(5):437-440. doi:10.1093/oxfordjournals.annonc.a058876

11. Mullighan CG, Downing JR. Genome-wide profiling of genetic alterations in acute lymphoblastic leukemia: recent insights and future directions. Published online 2009:1209-1218. doi:10.1038/leu.2009.18

12. Mullighan CG, Goorha S, Radtke I, et al. Genome-wide analysis of genetic alterations in acute lymphoblastic leukaemia. *Nature*. 2007;446(7137):758-764. doi:10.1038/nature05690

13. Roberts KG, Morin RD, Zhang J, et al. Genetic alterations activating kinase and cytokine receptor signaling in high-risk acute lymphoblastic leukemia. *Cancer*

Cell. 2012;22(2):153-166. doi:10.1016/j.ccr.2012.06.005

14. Roberts KG, Li Y, Payne-Turner D, et al. Targetable kinase-activating lesions in Ph-like acute lymphoblastic leukemia. *N Engl J Med*. 2014;371(11):1005-1015. doi:10.1056/NEJMoa1403088

15. Alvarnas JC, Brown PA, Aoun P, et al. Acute Lymphoblastic Leukemia, Version 2.2015. *J Natl Compr Canc Netw*. 2015;13(10):1240-1279. doi:10.6004/jnccn.2015.0153

16. Arber DA, Orazi A, Hasserjian R, et al. The 2016 revision to the World Health Organization classification of myeloid neoplasms and acute leukemia. *Blood*. 2016;127(20):2391-2405. doi:10.1182/blood-2016-03-643544

17. Rowe JM. Prognostic factors in adult acute lymphoblastic leukaemia. *Br J Haematol*. 2010;150(4):389-405. doi:10.1111/j.1365-2141.2010.08246.x

18. Rowe JM, Buck G, Burnett AK, et al. Induction therapy for adults with acute lymphoblastic leukemia: results of more than 1500 patients from the international ALL trial: MRC UKALL XII/ECOG E2993. *Blood*. 2005;106(12):3760-3767. doi:10.1182/blood-2005-04-1623

19. Faderl S, O'Brien S, Pui CH, et al. Adult acute lymphoblastic leukemia: Concepts and strategies. *Cancer*. 2010;116(5):1165-1176. doi:10.1002/cncr.24862

20. Moorman A V, Harrison CJ, Buck GAN, et al. Karyotype is an independent prognostic factor in adult acute lymphoblastic leukemia (ALL): analysis of cytogenetic data from patients treated on the Medical Research Council (MRC) UKALLXII/Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) 2993 trial. *Blood*. 2007;109(8):3189-3197. doi:10.1182/blood-2006-10-051912

21. Brüggemann M, Raff T, Flohr T, et al. Clinical significance of minimal residual disease quantification in adult patients with standard-risk acute lymphoblastic leukemia. *Blood*. 2006;107(3):1116-1123. doi:10.1182/blood-2005-07-2708

22. Pullarkat V, Slovak ML, Kopecky KJ, Forman SJ, Appelbaum FR. Impact of cytogenetics on the outcome of adult acute lymphoblastic leukemia: results of Southwest Oncology Group 9400 study. *Blood*. 2008;111(5):2563-2572. doi:10.1182/blood-2007-10-116186

23. van Dongen JJM, van der Velden VHJ, Brüggemann M, Orfao A. Minimal residual disease diagnostics in acute lymphoblastic leukemia: need for sensitive, fast, and standardized technologies. *Blood*. 2015;125(26):3996-4009. doi:10.1182/blood-2015-03-580027

24. Narayanan S, Shami PJ. Treatment of acute lymphoblastic leukemia in adults. *Crit Rev Oncol Hematol*. 2012;81(1):94-102. doi:10.1016/j.critrevonc.2011.01.014

25. Frey N V, Luger SM. How I treat adults with relapsed or refractory Philadelphia chromosome–negative acute lymphoblastic leukemia. *Blood*. 2015;126(5):589-

596. doi:10.1182/blood-2014-09-551937

26. Yarris JP, S B, Hunter AJ, D M. Roy Hertz , M . D . (1909 – 2002): The cure of choriocarcinoma and its impact on the development of chemotherapy for cancer. 2003;89:193-198. doi:10.1016/S0090-8258(03)00110-0

27. Walling J. From methotrexate to pemetrexed and beyond. A review of the pharmacodynamic and clinical properties of antifolates. *Invest New Drugs*. 2006;24(1):37-77. doi:10.1007/s10637-005-4541-1

28. Bedoui Y, Guillot X, Sélambarom J, et al. Methotrexate an old drug with new tricks. *Int J Mol Sci*. 2019;20(20). doi:10.3390/ijms20205023

29. Sramek M, Neradil J, Veselska R. Much more than you expected: The non-DHFR-mediated effects of methotrexate. *Biochim Biophys Acta - Gen Subj*. 2017;1861(3):499-503. doi:10.1016/j.bbagen.2016.12.014

30. Fabre I, Fabre G, Goldman ID. Polyglutamylation, an important element in methotrexate cytotoxicity and selectivity in tumor versus murine granulocytic progenitor cells in vitro. *Cancer Res*. 1984;44(8):3190-3195.

31. Bleyer WA. Methotrexate: clinical pharmacology, current status and therapeutic guidelines. *Cancer Treat Rev*. 1977;4(2):87-101. doi:10.1016/s0305-7372(77)80007-8

32. Radtke S, Zolk O, Renner B, et al. Germline genetic variations in methotrexate candidate genes are associated with pharmacokinetics, toxicity, and outcome in childhood acute lymphoblastic leukemia. *Blood*. 2013;121(26):5145-5153. doi:10.1182/blood-2013-01-480335

33. Comandone A, Passera R, Boglione A, Tagini V, Ferrari S, Cattel L. High dose methotrexate in adult patients with osteosarcoma: clinical and pharmacokinetic results. *Acta Oncol*. 2005;44(4):406-411. doi:10.1080/02841860510029770

34. Stoller RG, Hande KR, Jacobs SA, Rosenberg SA, Chabner BA. Use of plasma pharmacokinetics to predict and prevent methotrexate toxicity. *N Engl J Med*. 1977;297(12):630-634. doi:10.1056/NEJM197709222971203

35. Niemann A, Mühlisch J, Frühwald MC, Gerß J, Hempel G, Boos J. Therapeutic drug monitoring of methotrexate in cerebrospinal fluid after systemic high-dose infusion in children: Can the burden of intrathecal methotrexate be reduced? *Ther Drug Monit*. 2010;32(4):467-475. doi:10.1097/FTD.0b013e3181e5c6b3

36. Widemann BC. Understanding and Managing Methotrexate Nephrotoxicity. *Oncologist*. 2006;11(6):694-703. doi:10.1634/theoncologist.11-6-694

37. Widemann BC, Adamson PC. Understanding and Managing Methotrexate Nephrotoxicity. *Oncologist*. 2006;11(6):694-703. doi:10.1634/theoncologist.11-6-694

38. Widemann BC, Balis FM, Kempf-Bielack B, et al. High-dose methotrexate-induced nephrotoxicity in patients with osteosarcoma. *Cancer*. 2004;100(10):2222-2232. doi:10.1002/cncr.20255

39. May J, Carson KR, Butler S, Liu W, Bartlett NL, Wagner-Johnston ND. High incidence of methotrexate associated renal toxicity in patients with lymphoma: A retrospective analysis. *Leuk Lymphoma*. 2014;55(6):1345-1349. doi:10.3109/10428194.2013.840780

40. Conway R, Carey JJ. Risk of liver disease in methotrexate treated patients. *World J Hepatol*. 2017;9(26):1092-1100. doi:10.4254/wjh.v9.i26.1092

41. Kris MG, Hesketh PJ, Somerfield MR, et al. American Society of Clinical Oncology guideline for antiemetics in oncology: update 2006. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 2006;24(18):2932-2947. doi:10.1200/JCO.2006.06.9591

42. Geiser CF, Bishop Y, Jaffe N, Furman L, Traggis D, Frei E 3rd. Adverse effects of intrathecal methotrexate in children with acute leukemia in remission. *Blood*. 1975;45(2):189-195.

43. Schmiegelow K. Advances in individual prediction of methotrexate toxicity: a review. *Br J Haematol*. 2009;146(5):489-503. doi:10.1111/j.1365-2141.2009.07765.x

44. Kintzel PE, Dorr RT. Anticancer drug renal toxicity and elimination: dosing guidelines for altered renal function. *Cancer Treat Rev*. 1995;21(1):33-64. doi:10.1016/0305-7372(95)90010-1

45. Choi YH, Bae SK, Oh JM, Kim S-O, Lee MG. Pharmacokinetics of intravenous methotrexate in mutant Nagase analbuminemic rats. *Biopharm Drug Dispos*. 2007;28(7):385-392. doi:10.1002/bdd.565

46. Reiss SN, Buie LW, Adel N, et al. Hypoalbuminemia is significantly associated with increased clearance time of high dose methotrexate in patients being treated for lymphoma or leukemia. *Ann Hematol*. 2016;95(12):2009-2015. doi:10.1007/s00277-016-2795-7

47. Bain E, Birhiray RE, Reeves DJ. Drug-Drug Interaction Between Methotrexate and Levetiracetam Resulting in Delayed Methotrexate Elimination. *Ann Pharmacother*. 2014;48(2):292-296. doi:10.1177/1060028013511951

48. Hamid M, Lashari B,et al. prescription: combination of methotrexate and trimethoprim-sulfamethoxazole. *J community Hosp Intern Med Perspect*. 2018;8(3):149-151. doi:10.1080/20009666.2018.1466598

49. Lee DH, Giovannucci EL. The Obesity Paradox in Cancer: Epidemiologic Insights and Perspectives. *Curr Nutr Rep*. 2019;8(3):175-181. doi:10.1007/s13668-019-00280-6

50. Renehan AG, Harvie M, Cutress RI, et al. How to Manage the Obese Patient With

Cancer. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 2016;34(35):4284-4294. doi:10.1200/JCO.2016.69.1899

51. Faganel Kotnik B, Grabnar I, Bohanec Grabar P, Dolžan V, Jazbec J. Association of genetic polymorphism in the folate metabolic pathway with methotrexate pharmacokinetics and toxicity in childhood acute lymphoblastic leukaemia and malignant lymphoma. *Eur J Clin Pharmacol*. 2011;67(10):993-1006. doi:10.1007/s00228-011-1046-z

52. Zgheib NK, Akra-Ismail M, Aridi C, et al. Genetic polymorphisms in candidate genes predict increased toxicity with methotrexate therapy in Lebanese children with acute lymphoblastic leukemia. *Pharmacogenet Genomics*. 2014;24(8):387-396. doi:10.1097/FPC.0000000000000069

53. Mikkelsen TS, Mamoudou AD, Tuckuviene R, Wehner PS, Schroeder H. Extended duration of prehydration does not prevent nephrotoxicity or delayed drug elimination in high-dose methotrexate infusions: a prospectively randomized cross-over study. *Pediatr Blood Cancer*. 2014;61(2):297-301. doi:10.1002/pbc.24623

54. Howard SC, Pui C-H, Buddington RK, McCormick J, Harvey RD. Preventing and Managing Toxicities of High-Dose Methotrexate. *Oncologist*. 2016;21(12):1471-1482. doi:10.1634/theoncologist.2015-0164

55. Shamash J, Earl H, Souhami R. Acetazolamide for alkalinisation of urine in patients receiving high-dose methotrexate. *Cancer Chemother Pharmacol*. 1991;28(2):150-151. doi:10.1007/BF00689708

56. Goldin A, Venditti JM, Kline I, Mantel N. Eradication of leukaemic cells (L1210) by methotrexate and methotrexate plus citrovorum factor. *Nature*. 1966;212(5070):1548-1550. doi:10.1038/2121548a0

57. Sandberg JS, Goldin A. The use of leucovorin orally in normal and leukemic L1210 mice to prevent the toxicity and gastrointestinal lesions caused by high doses of methotrexate. *Cancer Res*. 1970;30(5):1276-1280.

58. Howard SC, Pedrosa M, Lins M, et al. Establishment of a pediatric oncology program and outcomes of childhood acute lymphoblastic leukemia in a resource-poor area. *JAMA*. 2004;291(20):2471-2475. doi:10.1001/jama.291.20.2471

59. Saland JM, Leavey PJ, Bash RO, Hansch E, Arbus GS, Quigley R. Effective removal of methotrexate by high-flux hemodialysis. *Pediatr Nephrol*. 2002;17(10):825-829. doi:10.1007/s00467-002-0946-7

60. Widemann BC, Balis FM, Murphy RF, et al. Carboxypeptidase-G2, thymidine, and leucovorin rescue in cancer patients with methotrexate-induced renal dysfunction. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 1997;15(5):2125-2134. doi:10.1200/JCO.1997.15.5.2125

61. Hardwick RN, Clarke JD, Lake AD, et al. Increased susceptibility to methotrexate-induced toxicity in nonalcoholic steatohepatitis. *Toxicol Sci*. 2014;142(1):45-55. doi:10.1093/toxsci/kfu156

62. Kremer JM, Alarcón GS, Lightfoot RWJ, et al. Methotrexate for rheumatoid arthritis. Suggested guidelines for monitoring liver toxicity. American College of Rheumatology. *Arthritis Rheum*. 1994;37(3):316-328. doi:10.1002/art.1780370304

63. Sonis ST. A biological approach to mucositis. *J Support Oncol*. 2004;2(1):21-26.

64. Matejka M, Nell A, Kment G, et al. Local benefit of prostaglandin E2 in radiochemotherapy-induced oral mucositis. *Br J Oral Maxillofac Surg*. 1990;28(2):89-91. doi:10.1016/0266-4356(90)90128-8

65. Dumontet C, Sonnet A, Bastion Y, Salles G, Espinouse D, Coiffier B. Prevention of high dose L-PAM-induced mucositis by cryotherapy. *Bone Marrow Transplant*. 1994;14(3):492-494.

66. Schmidt E, Thoennissen NH, Rudat A, et al. Use of palifermin for the prevention of high-dose methotrexate-induced oral mucositis. *Ann Oncol Off J Eur Soc Med Oncol*. 2008;19(9):1644-1649. doi:10.1093/annonc/mdn179

67. Holmboe L, Andersen AM, Mørkrid L, Slørdal L, Hall KS. High dose methotrexate chemotherapy: Pharmacokinetics, folate and toxicity in osteosarcoma patients. *Br J Clin Pharmacol*. 2012;73(1):106-114. doi:10.1111/j.1365-2125.2011.04054.x

68. Ranchon F, Vantard N, Henin E, et al. Delayed methotrexate elimination : Incidence , interaction with antacid drugs , and clinical consequences ? 2017;(August):1-8. doi:10.1002/hon.2479

69. Narita K, Kobayashi H, Abe Y, Takeuchi M, Matsue K. Evaluation of Risk Factors and Survival Effect of Delayed Excretion of High-Dose Methotrexate in Patients with Leukemia and Lymphoma. *Blood*. 2017;130(Supplement 1):4132. doi:10.1182/blood.V130.Suppl_1.4132.4132

70. Mohassel L, Griffin S, Binder N, Barnett SD, Cuevo R. Evaluation of Methotrexate Clearance in Adult and Pediatric Patients with Hypoalbuminemia. *Blood*. 2019;134(Supplement_1):2906. doi:10.1182/blood-2019-121892

Abstract

Background: High dose methotrexate (HDMTX) is an essential part of acute lymphoblastic leukemia (ALL) treatment protocols. Delayed elimination of HDMTX can lead to serious complications. Many factors could have a role in HDMTX delayed elimination.

Objective: To determine the frequency of HDMTX delayed elimination among acute lymphoblastic leukemia patients and its relation with hypoalbuminemia and high body mass index (BMI>25).

Methods: A prospective cohort study that included 85 cycles of HDMTX administrated to 40 patients with ALL in Almuasat and Alassad University Hospitals during one year from May 2019 to May 2020. We collected the following data in every cycle: age, sex, height, weight, ALL type, karyotype, treatment protocol, MTX dose, albumin level, creatinine level before and after 48 hours of treatment, MTX level after 48 hours and liver enzymes before and after 48 hours of treatment. We used Statistical Package for the Social Sciences (SPSS) program version 23 for statistical analysis.

Results: Delayed elimination of HDMTX occurred in 7 cycles out of 85 cycles (8%) in four patients out of 40 patients (10%). Hypoalbuminemia was not associated with HDMTX delayed elimination, whereas high body mass index (BMI) was a risk factor for delayed HDMTX elimination.

Conclusion: High dose methotrexate could be administrated safely in acute lymphoblastic leukemia patients when the supportive measures and Leucovorin rescue are followed, even in hypoalbuminemic patients. However, delayed elimination of high dose methotrexate in over weight patients (BMI) should be considered.

Keywords: Acute lymphoblastic leukemia, Methotrexate, high dose, hypoalbuminemia, over weight, BMI, body mass index.