

أهمية قياس إريتروبويتين المصل قبل البدء بمعالجة فقر الدم بالإريتروبويتين البشري المؤشب عند مرضى الأورام في مدينة اللاذقية

الدكتور فراس حسين*

الدكتورة رمال أسعد**

عبير رجب***

(تاريخ الإيداع 30 / 12 / 2015. قُبِلَ للنشر في 16 / 3 / 2016)

□ ملخص □

تم إعطاء epoetin بجرعة 8,000 IU ثلاث مرات أسبوعياً لمدة شهرين إلى 30 مريض أورام لعلاج فقر الدم لديهم. تم معايرة الإريتروبويتين قبل العلاج ومراقبة الخضاب والمشعرات الدموية أثناء العلاج. تحققت الاستجابة عند 53% من المرضى، وكان معدل الاستجابة أعلى عند وجود انخفاض في مستوى الإريتروبويتين ($U/L < 100$) منه عند وجود ارتفاع في مستوى الإريتروبويتين ($U/L > 100$) (71% مقابل 27%). كما كان معدل الاستجابة أعلى عند المصابين بأورام غير صلبة مقارنة مع الأورام الصلبة (80% مقابل 39%).

كان متوسط ارتفاع الشبكيات بعد أسبوعين أعلى عند المرضى المستجيبين مقارنة مع غير المستجيبين. كان معدل الاستجابة أعلى عندما كان تحسن الخضاب بعد أسبوعين $0.5 \text{ g/dL} <$ نسبة للخضاب البدئي (83% مقابل 31%) وعندما كان تحسن الخضاب بعد 4 أسابيع $1 \text{ g/dL} <$ نسبة للخضاب البدئي (93% تقريباً مقابل 14%). يمكن التنبؤ بالاستجابة على العلاج بالإريتروبويتين من خلال القيمة المصلية للإريتروبويتين قبل العلاج بالمشاركة مع التغيرات الباكرة في المشعرات الدموية الأخرى.

الكلمات المفتاحية: إريتروبويتين، فقر الدم، السرطان، عوامل تنبؤية.

* مدرس - كلية الطب - جامعة تشرين - اللاذقية - سورية

** مدرسة - كلية الصيدلة - جامعة تشرين - اللاذقية - سورية

*** طالبة دراسات عليا (ماجستير) - قسم الأحياء الدقيقة والكيمياء الحيوية - كلية الصيدلة - جامعة تشرين - اللاذقية - سورية

The importance of serum erythropoietin measurement before the Treatment of anemia with Recombinant Human Erythropoietin in Cancer Patients in Lattakia city

Dr. Firas Husein*
Dr. Remal Asaad**
Abeer Rajab***

(Received 30 / 12 / 2015. Accepted 16 / 3 / 2016)

□ ABSTRACT □

we delivered 8,000 IU epoetin three times per week to 30 anemic cancer patients for two months. we measured serum erythropoietin level before the initiation of the treatment. Hemoglobin concentration and other hematological parameters were measured during the treatment.

53% of patients responded to the treatment within 8 weeks. 71% of patients with serum erythropoietin < 100 U/L responded, whereas 27% with values > 100 U/L did. 80% of patients with hematological malignancies responded, whereas 39% of patients with solid tumors did. Reticulocyte increment after two weeks in responder patients was higher than non responders. response rate was higher in patients with Hb increment > 0.5 g/dL after 2 weeks (83% versus 31%), and in those with Hb increment > 1 g/dL after 4 weeks (93% versus 14%).

response to erythropoietin can be predicted by pretreatment serum erythropoietin level together with early changes in other hematological parameters.

Keywords : erythropoietin , anemia , cancer , predictive factors.

* Assistant Professor / Faculty of Medicine/Tishreen university/Lattakia/Syria.

** Assistant Professor/ Faculty of Pharmacy/Tishreen university/ Lattakia /Syria.

*** Postgraduate student / Department of Microbiology and Biochemistry/ Faculty of Pharmacy/ Tishreen University/ Lattakia /Syria.

مقدمة:

يتطور فقر الدم بشكل كبير عند مرضى الأورام الخبيثة إما نتيجة للمرض نفسه أو نتيجة للمعالجة الكيميائية والشعاعية [1]. يعد الوهن من أهم الأعراض المرتبطة بفقر الدم [2] حيث يصيب حوالي 75% من المرضى [3] كذلك يؤثر فقر الدم على نوعية الحياة عند المرضى [1] وتحملهم للعلاج، كما يقلل من فعالية المعالجة المضادة للأورام [4].

يلعب علاج فقر الدم دوراً هاماً في تدبير الأمراض الخبيثة، وقد اعتمد العلاج سابقاً بشكل أساسي على نقل الكريات الحمر الذي يؤدي إلى تصحيح سريع لفقر الدم [5]، لكنه يترافق مع ازدياد خطر العدوى إضافة إلى التأثيرات المناعية الضارة [6,7].

تشكل مركبات الإريثروبويتين البشري المؤشب (recombinant human erythropoietin) (rHuEpo) علاجاً بديلاً وفعالاً لفقر الدم عند مرضى الأورام، لكن معدلات الاستجابة متفاوتة [8,9]، حيث تتراوح معدلات الاستجابة بين (32-85)%، لكن بشكل عام حوالي 70% من المرضى يزداد الخضاب لديهم بمقدار أكبر من 2 g/dL [8,10,11].

اقترحت الدراسات السابقة أن الاستجابة الضعيفة على العلاج بمركبات الإريثروبويتين مرتبطة مع وجود مستويات مصلية مرتفعة من الإريثروبويتين قبل العلاج [12-14]، وقد تم اختبار عدد من العوامل قبل بدء العلاج بالإريثروبويتين أو خلال المراحل الباكرة من العلاج لتقييم فائدتها في التنبؤ بالاستجابة وذلك غالباً بالمشاركة مع القيمة المصلية للإريثروبويتين قبل بدء العلاج.

اقترحت العديد من الدراسات أن التغيرات الباكرة في الخضاب والشبكيات (خلال 2 - 4 أسابيع من العلاج) تعد من أهم العوامل التنبؤية بالاستجابة العلاجية [9,11,15,16].

أهمية البحث وأهدافه:

يتم إعطاء الإريثروبويتين عادةً عند مرضى الأورام دون إجراء معايرة مسبقة لإريثروبويتين المصل ، لكن لا يستفيد جميع المرضى من العلاج بالإريثروبويتين وبالتالي من المفيد تحديد المرضى المستجيبين وغير المستجيبين قبل بدء العلاج أو على الأقل خلال الأسابيع الأولى من العلاج. تأتي أهمية هذا البحث في محاولة إيجاد عدد من العوامل التي تساعد على التنبؤ بالاستجابة على العلاج بمركبات الإريثروبويتين، ومنه فإن هذا البحث يهدف إلى:

1. تحديد العلاقة بين قيمة إريثروبويتين المصل قبل بدء العلاج بالإريثروبويتين والاستجابة على العلاج بمركبات الإريثروبويتين عند مرضى الأورام.
2. تقييم دور بعض المشعرات الدموية في التنبؤ بالاستجابة العلاجية لارتفاع تركيز الخضاب وتعداد الشبكيات بعد أسبوعين و 4 أسابيع من بدء العلاج بالإريثروبويتين .

طرائق البحث و مواده:

1. عينة الدراسة:

شملت هذه الدراسة 30 مريض أورام خبيثة (صلبة ودموية)، الخضاب لديهم أقل من 10 g/dL، خاضعين للعلاج الكيماوي، وغير معالجين سابقاً بمركبات rHuEPO. لم يلاحظ وجود عوز حديد عند المرضى و ذلك بالاعتماد على القيمة المصلية للفيريتين في الأسبوع الثاني من بدء العلاج بالإريثروبويتين، كما تم استبعاد عينات الدم المنحلة أثناء جمع العينات. خضع المرضى إلى العلاج ب Epoetin بجرعة 8,000 U، وأعطيت الجرعة 3 مرات أسبوعياً لمدة شهرين. تم استبعاد مريضين في نهاية الدراسة بسبب عدم إكمال العلاج خلال مدة الدراسة (شهرين)، ليصبح العدد النهائي للمرضى الذين درست استجابتهم على العلاج بالإريثروبويتين هو 28 مريضاً. جمعت العينات من قسم المعالجة الكيميائية والشعاعية في مشفى تشرين الجامعي خلال الفترة الممتدة بين أيار 2013 و نيسان 2014.

2. المواد والأجهزة المستخدمة في البحث:

تم جمع عينات الدم بمقدار 5 مل من الدم الوريدي على أنابيب جافة لاتحوي مضاد تخثر وذلك قبل بدء المريض بتلقي الإريثروبويتين، وثلقت باستخدام المثقلة الموجودة في مخبر مشفى تشرين الجامعي للحصول على المصل serum، وتم حفظ العينات في المجمدة بدرجة حرارة 20° - إلى حين إجراء المقايسة للإريثروبويتين في المصل.

تم إجراء المقايسة بطريقة الامتزاز المناعي المرتبط بالأنزيم (Enzyme-Linked Immuno Sorbent Assay) (ELISA) وباستخدام جهاز ELISA في مخبر مشفى تشرين وباستخدام Kit تابع لشركة DRG الأمريكية.

3. التحري عن الإريثروبويتين:

المقايسة المناعية للإريثروبويتين باستخدام العتيدة التابعة لشركة DRG هي عبارة عن two-site ELISA، تهدف إلى قياس الشكل الفعال بيولوجياً من الإريثروبويتين والمكون من 165 حمض أميني. تتم المقايسة باستخدام نوعين مختلفين من الأضداد وحيدة النسيلة تجاه الإريثروبويتين البشري، يكون أحد الضدين مرتبطاً مع البيوتين أما الضد الآخر موسوم بأنزيم البيروكسيداز. تحضن العينات و Controls و calibrators مع كل من الضد المرتبط مع البيوتين وال ضد الموسوم بالأنزيم في الصفيحة المطلية بال streptavidin.

بعد انتهاء مدة الحضان يتم الغسل ثم يحضن الأنزيم الموجود على الطور الصلب مع الركازة وهي عبارة عن tetramethylbenzidine (TMB). يضاف بعد ذلك محلول حمضي لإيقاف التفاعل وينقلب اللون إلى الأصفر، حيث تتناسب شدة اللون الأصفر مع تركيز الإريثروبويتين في العينة.

4. التحليل الإحصائي:

تم استخدام الاختبارات الإحصائية التالية:

* اختبار "تي" لمجموعتين مستقلتين two samples t test: لمقارنة متوسطين حسابيين بين مجموعتين، والاختبار اللانمطي Mann-Whitney U-tests إذا كانت شروط استخدام اختبار "تي" غير محققة.

* اختبار كاي مربع Chi-squared test: لمقارنة النسب المئوية للمتغيرات الفئوية بين المجموعتين المدروستين، أو الاختبار الدقيق لـ "فيشر" Fisher's exact test عندما لا تكون شروط تطبيق اختبار كاي مربع محققة.

* الفروق عند عتبة الدلالة p value أقل أو تساوي 0.05 اعتبرت هامة إحصائياً.

* تم التحليل الإحصائي بمساعدة البرنامج الإحصائي Stata(version 6.0).

النتائج والمناقشة:

1. خصائص المرضى المشاركين في الدراسة:

شملت هذه الدراسة التجريبية 30 مريضاً مصاباً بورم خبيث (14 أنثى و16 ذكراً)، ويعاني من فقر دم قبل بدء العلاج بالإريثروبويتين، تراوحت أعمار المرضى بين 24 سنة و80 سنة بمتوسط قدره 55 سنة تقريباً وانحراف معياري قدره 14 سنة.

كان أكثر الأورام شيوعاً في العينة المدروسة سرطان الثدي (7 حالات)، ثم لمفوما لاهودجكن والورم النقوي العديد (4 حالات لكل منهما)، ثم سرطان الرئة (3 حالات) وسرطان الدماغ ولمفوما هودجكن (حالتين لكل منهما) (الشكل رقم 1). وهكذا، بلغت نسبة الأورام الصلبة 60% ونسبة الأورام غير الصلبة 40% (الشكل رقم 2). كان الإريثروبويتين أقل من 100 units/L عند 60% من المرضى، وبلغ متوسط الخضاب في بداية الدراسة 8.5 g/dL (الانحراف المعياري 1.11).

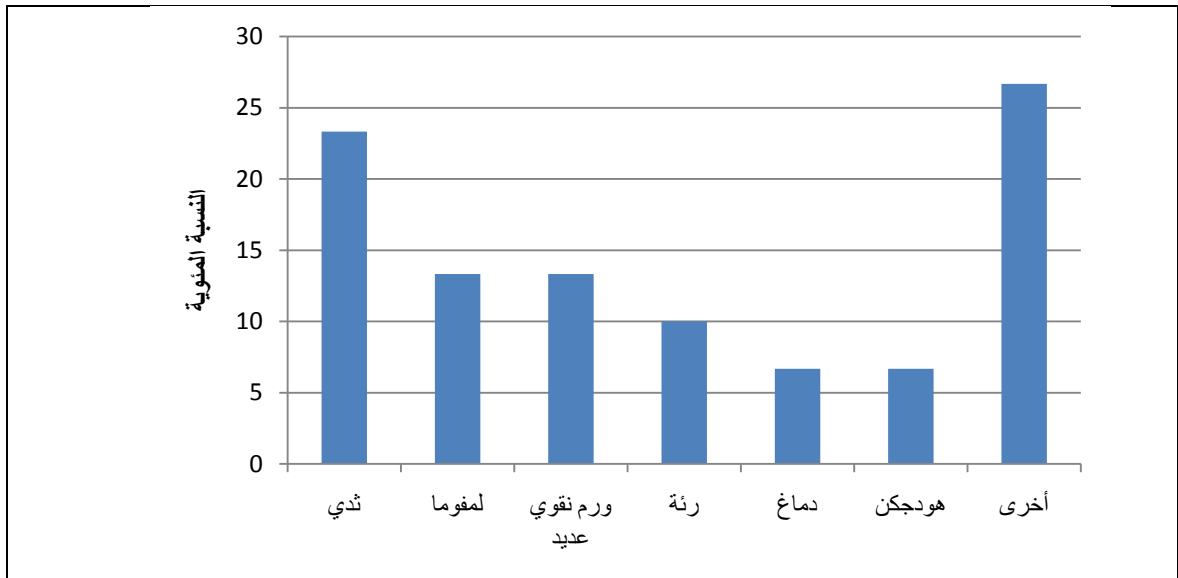
عولج 10 مرضى بالبلاطين و5 مرضى بالدوناتاكسيل وتم نقل الدم عند مريضين فقط خلال مدة الدراسة.

الجدول (1) خصائص المرضى المشاركين في الدراسة

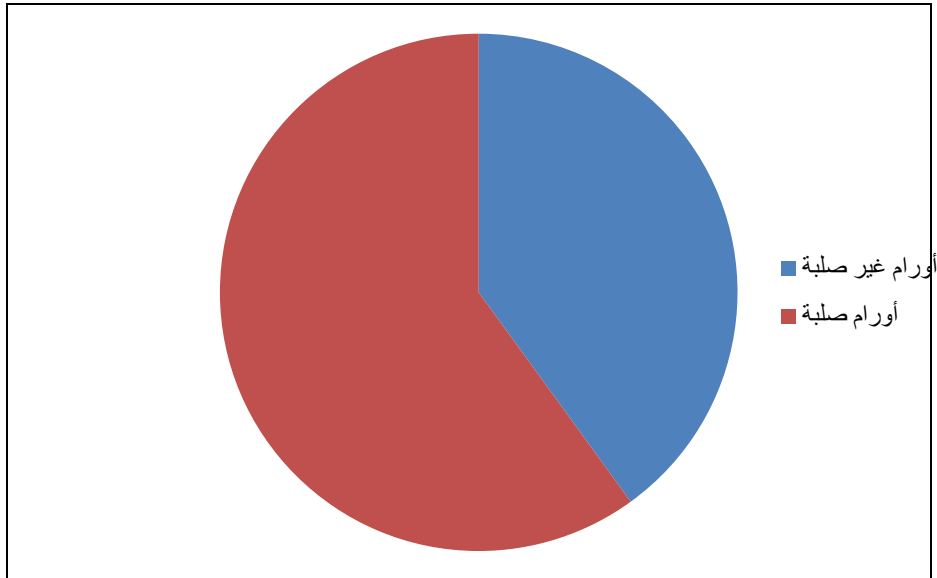
الانحراف المعياري	المتوسط	النسبة المئوية	التكرار		
		46.67	14	أنثى	جنس المرضى
		53.33	16	ذكر	
13.97	54.8			بالسنوات	العمر
		23.33	7	ثدي	نوع الورم
		13.33	4	لمفوما لاهودجكن	
		13.33	4	ورم نقوي عديد	
		10	3	رئة	
		6.67	2	دماغ	
		6.67	2	لمفوما هودجكن	

		26.67	8	أخرى	
		40	12	أورام غير صلبة	
		60	18	أورام صلبة	
		60	18	<100 U/L	الإريثروبويتين

		40	12	>100 U/L	
1.11	8.52			g/dL	الخصاب البدني
	66.67	20	لا		بلاطين
	33.33	10	نعم		
	83.33	25	لا		دوناتاكسيل
	16.67	5	نعم		
	93.33	28	لا		نقل الدم
	6.67	2	نعم		



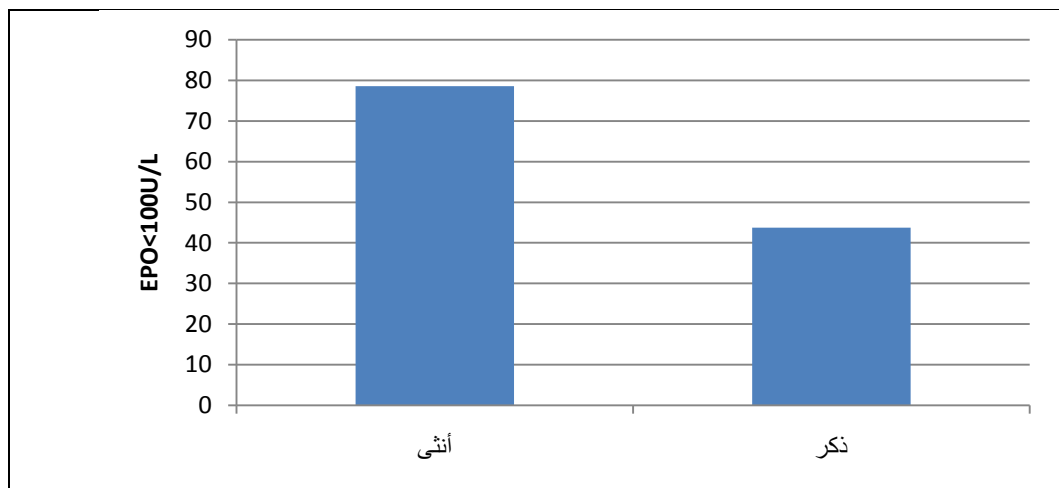
الشكل (1) توزيع نوع الورم عند المرضى المشاركين



الشكل (2) توزيع الأورام الصلبة وغير الصلبة عند المرضى المشاركين

2. العوامل المتعلقة بقيمة الإريثروبويتين:

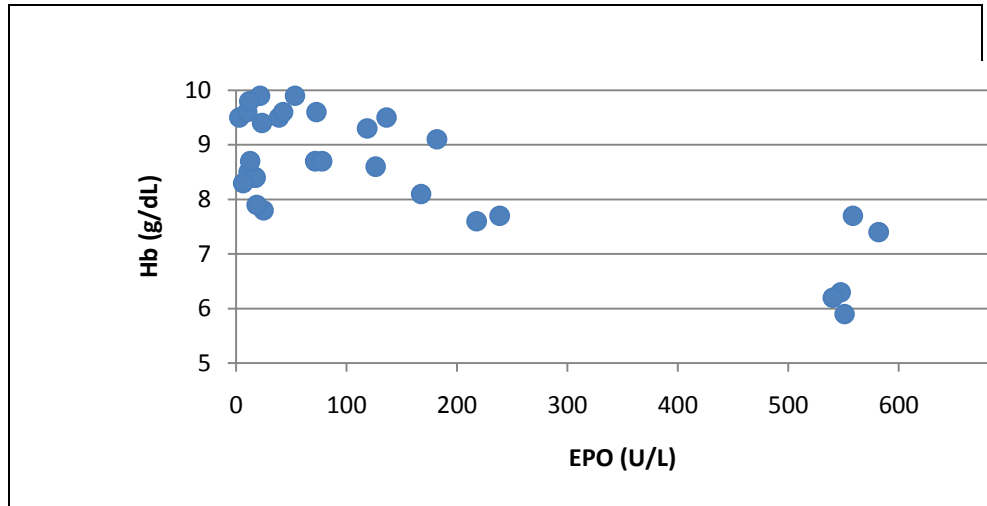
لاحظنا وجود علاقة هامة إحصائياً بين قيمة الإريثروبويتين قبل بدء العلاج بالإريثروبويتين و جنس المرضى ، حيث كانت نسبة انخفاض الإريثروبويتين ($<100 \text{ U/L}$) أعلى عند مرضى الأورام الإناث منه عند المرضى الذكور (79% تقريباً مقابل 44%)، وكان هذا الفرق هاماً من الناحية الإحصائية ($P\text{value}=0.05$). يمكن تفسير ذلك باختلاف مستوى الأوكسجة النسيجية بحسب الجنس، حيث يكون مستوى الأوكسجة النسيجية بشكل عام أخفض عند الذكور بسبب عدة عوامل كالبدانة والتدخين التي تلاحظ عند الذكور بشكل أكبر من الإناث، وبالتالي من الطبيعي أن يكون تركيز الإريثروبويتين أعلى عند الذكور وذلك استجابة لانخفاض الأوكسجة النسيجية.



الشكل (3) العلاقة بين الإريثروبويتين والجنس

كما وجدنا علاقة عكسية هامة بين قيمة الإريثروبويتين قبل بدء العلاج بالإريثروبويتين وتركيز الخضاب البدئي، حيث يزداد تركيز الخضاب مع تناقص مستوى الإريثروبويتين.

كان متوسط الخضاب البدئي أعلى عند وجود انخفاض في مستوى الإريثروبويتين (<100 U/L) منه عند وجود ارتفاع في مستوى الإريثروبويتين (>100 U/L)، (9.01 g/dL مقابل 7.78 g/dL)، (Pvalue = 0.0015). تبدو هذه النتيجة منطقية لأنه عند انخفاض تركيز الخضاب ومستوى الأوكسجة النسيجية سوف يزداد تركيز الإريثروبويتين كرد فعل طبيعي لتعويض نقص الأوكسجة في الجسم.



الشكل (4) العلاقة بين قيمة الإريثروبويتين وتركيز الخضاب البدني

بالمقابل لم نلاحظ وجود علاقة هامة إحصائياً بين كل من العمر، ونوع الورم من جهة، وقيمة الإريثروبويتين من جهة ثانية (درجة الأهمية الإحصائية أكبر من 5%).

الجدول (2) العوامل المتعلقة بقيمة الإريثروبويتين

p value	الإريثروبويتين		التكرار	النسبة المئوية	
	>100 U/L	<100 U/L			
0.05	3	11	التكرار	النسبة المئوية	جنس المرضى
	21.43	78.57	التكرار	النسبة المئوية	أنثى
	9	7	التكرار	النسبة المئوية	ذكر
	56.25	43.75	التكرار	النسبة المئوية	بالسنوات
0.27	51.33	57.11	التكرار	النسبة المئوية	العمر
	12.45	14.78	التكرار	النسبة المئوية	أورام غير صلبة
0.30	6	6	التكرار	النسبة المئوية	نوع الورم
	50	50	التكرار	النسبة المئوية	أورام صلبة
	6	12	التكرار	النسبة المئوية	
	33.33	66.67	التكرار	النسبة المئوية	
0.0015	7.78	9.01	التكرار	النسبة المئوية	الخضاب البدئي
	1.21	0.70	التكرار	النسبة المئوية	

3. العوامل المتعلقة باستجابة فقر الدم على العلاج بالإريتروبويتين:

تحققت الاستجابة في نهاية الدراسة عند 28/15 مريضاً (نسبة الاستجابة 53.57 %). عرفت الاستجابة بأنها ارتفاع تركيز الخضاب بمقدار أكبر من 2 g/dL بعد 8 أسابيع من العلاج بالإريتروبويتين أو وصول تركيز الخضاب إلى مستوى أكبر أو يساوي 12 g/dL. لاحظنا وجود علاقة هامة إحصائياً بين الاستجابة بعد 8 أسابيع من العلاج بالإريتروبويتين ومستوى إريتروبويتين المصل قبل بدء العلاج الكيميائي. كذلك لاحظنا وجود علاقة هامة إحصائياً بين الاستجابة العلاجية وعدد من العوامل كنوع الورم، ارتفاع الشبكيات في الأسبوع الثاني، تركيز الخضاب في الأسبوع الثاني، وتركيز الخضاب في الأسبوع الرابع. بالمقابل لم نلاحظ وجود علاقة هامة إحصائياً بين كل من الجنس، العمر، تركيز الخضاب البدئي، نوع العلاج الكيميائي، مستوى الفيريتين في الأسبوع الثاني من جهة، والاستجابة على العلاج من جهة ثانية (درجة الأهمية الإحصائية أكبر من 5%).

الجدول (3) العوامل المتعلقة بالاستجابة على علاج فقر الدم بالإريتروبويتين عند مرضى الأورام

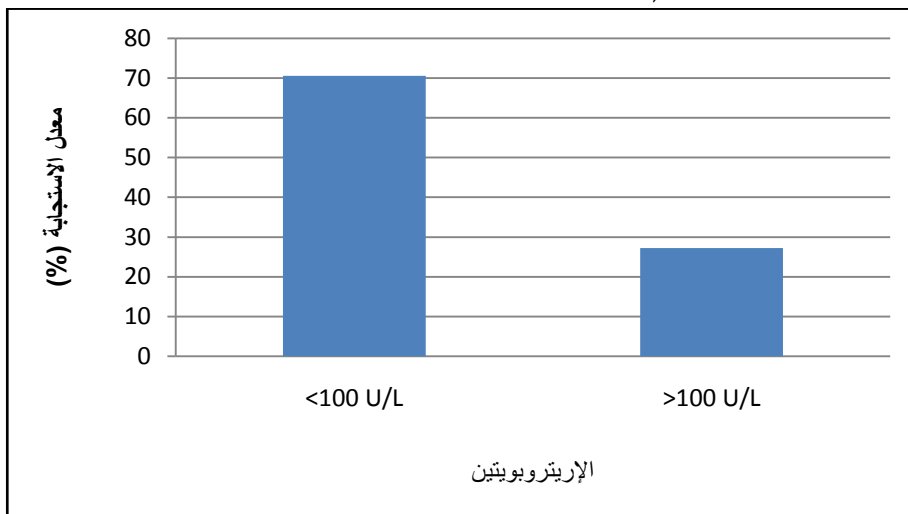
	الاستجابة بعد 8 أسابيع				
p value	نعم	لا			
0.23	9	5	التكرار	أنثى	جنس المرضى
	64.29	35.71	النسبة المئوية		
	6	8	التكرار	ذكر	
	42.86	57.14	النسبة المئوية		
0.31	57.80	52.69	المتوسط	بالسنوات	العمر
	15.14	9.72	الانحراف المعياري		
0.043	8	2	التكرار	أورام غير صلبة	نوع الورم
	80	20	النسبة المئوية		
	7	11	التكرار	أورام صلبة	
	38.89	61.11	النسبة المئوية		
0.9867	8.45	8.45	المتوسط		الخضاب البدئي
	1.13	1.12	الانحراف المعياري		

0.025	12	5	التكرار	<100 U/L	الإريثروبويتين
	70.59	29.41	النسبة المئوية		
	3	8	التكرار	>100 U/L	
	27.27	72.73	النسبة المئوية		
0.249	11	7	التكرار	لا	بلاطين
	61.11	38.89	النسبة المئوية		
	4	6	التكرار	نعم	
	40	60	النسبة المئوية		
0.428	13	10	التكرار	لا	دوناتاكسيل
	56.52	43.48	النسبة المئوية		
	2	3	التكرار	نعم	
	40	60	النسبة المئوية		
0.0054	104,427/ μ L	33,538/ μ L	المتوسط	بعد أسبوعين	ارتفاع الشبكيات
	71,246	26,610	الانحراف المعياري		
0.586	308	622	المتوسط	بعد أسبوعين	فيريتين
	555	1149	الانحراف المعياري		
0.006	5	11	التكرار	تحسن أقل من 0.5	الخضاب بعد 2 أسبوع
	31.25	68.75	النسبة المئوية		
	10	2	التكرار	تحسن أكبر من 0.5	
	83.33	16.67	النسبة المئوية		

<0.0001	2	12	التكرار	تحسن أقل من 1	الخضاب بعد 4 أسابيع
	14.29	85.71	النسبة المئوية		
	13	1	التكرار	تحسن أكبر من 1	
	92.86	7.14	النسبة المئوية		

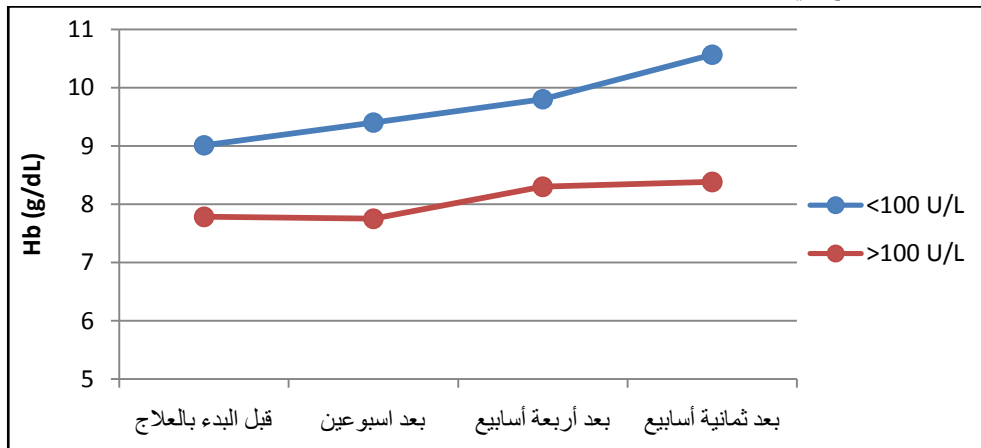
العلاقة بين تركيز الإريثروبويتين قبل بدء العلاج والاستجابة:

كان معدل الاستجابة أعلى عند وجود انخفاض في مستوى الإريثروبويتين (<100 U/L) منه عند وجود ارتفاع في مستوى الإريثروبويتين (>100 U/L)، (71% مقابل 27%)، (Pvalue = 0.025).



الشكل (5) العلاقة بين مستوى إريثروبويتين المصل قبل بدء العلاج والاستجابة على علاج فقر الدم بالإريثروبويتين

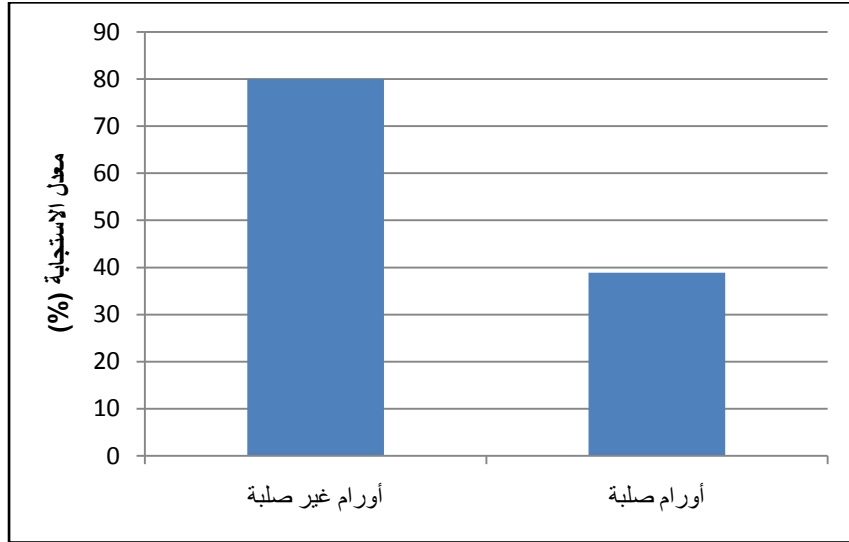
ويظهر الشكل (6) تطور مستوى الخضاب بحسب تركيز الإريثروبويتين قبل البدء بالعلاج، حيث لاحظنا أن تحسن مستوى الخضاب كان أكبر وأسرع عند وجود انخفاض في مستوى الإريثروبويتين (<100 U/L) في بداية المعالجة منه عند وجود ارتفاع في مستوى الإريثروبويتين (>100 U/L).



الشكل (6) تطور متوسط مستوى الخضاب بحسب تركيز الإريثروبويتين قبل البدء بالعلاج

العلاقة بين نوع الورم والاستجابة:

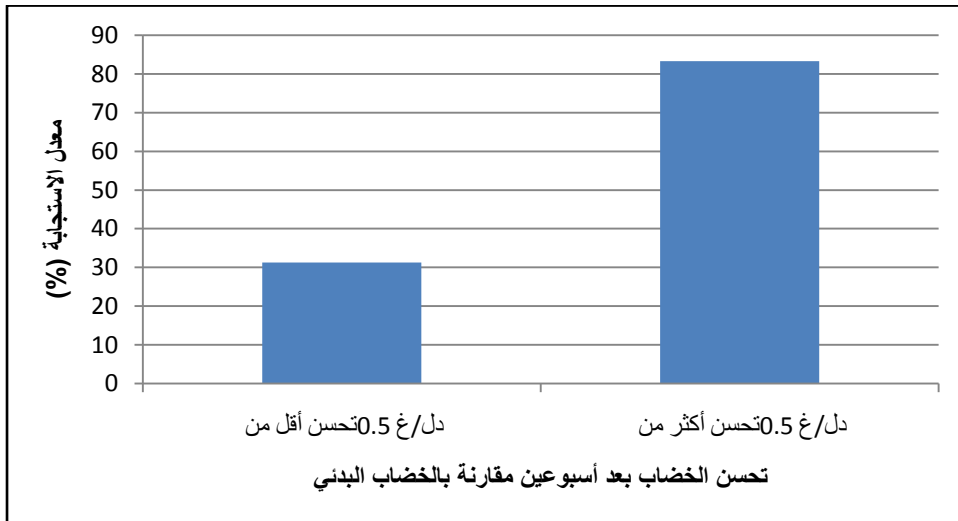
كان معدل الاستجابة على العلاج أعلى عند المصابين بأورام غير صلبة (80%) منه عند المصابين بأورام صلبة (39% تقريباً)، (Pvalue = 0.043).



الشكل (7) العلاقة بين نوع الورم والاستجابة على علاج فقر الدم بالإريثروبويتين

العلاقة بين تركيز الخضاب في الأسبوع الثاني والاستجابة:

كان معدل الاستجابة أعلى عند المرضى الذين تحسن مستوى الخضاب لديهم بعد أسبوعين من العلاج بمقدار أكبر من 0.5 g/dL مقارنة مع المرضى الذين تحسن مستوى الخضاب لديهم بعد أسبوعين بمقدار أقل من 0.5 g/dL نسبة للخضاب البدئي (83.33% مقابل 31.25%)، (P value = 0.006).



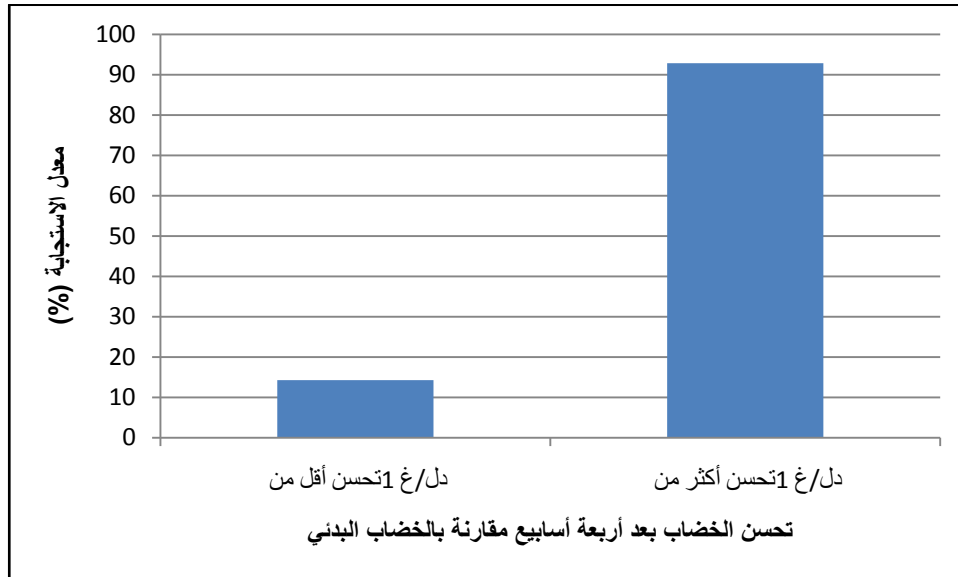
الشكل (8) العلاقة بين تحسن الخضاب بعد أسبوعين والاستجابة على علاج فقر الدم بالإريثروبويتين

العلاقة بين تعداد الشبكيات في الأسبوع الثاني والاستجابة :

كان متوسط ارتفاع تعداد الشبكيات بعد أسبوعين أعلى عند المرضى الذين استجابوا على المعالجة منه عند المرضى غير المستجيبين (104,427 شبكية مقابل 33,538 شبكية) (P value = 0.0054).

العلاقة بين تركيز الخضاب في الأسبوع الرابع والاستجابة :

كان معدل الاستجابة أعلى عند المرضى الذين تحسن مستوى الخضاب لديهم بعد 4 أسابيع بمقدار أكبر من 1g/dL نسبة للخضاب البدئي مقارنة مع المرضى الذين كان تحسن مستوى الخضاب لديهم أقل من 1 g/dL (93% تقريباً مقابل 14%)، (p value < 0.0001).



الشكل (9) العلاقة بين تحسن الخضاب بعد أربعة أسابيع والاستجابة على علاج فقر الدم بالإريثروبويتين

المناقشة:

تعد مركبات rHuEPO فعالة في علاج فقر الدم عند مرضى الأورام، لكن معدلات الاستجابة متفاوتة، حيث تتراوح بين (50-70%) [17].

بلغت نسبة الاستجابة في دراستنا على العلاج بال Epoetin حوالي 53%، أي أن حوالي نصف المرضى لم يستفيدوا من العلاج، مما يبين أهمية تحديد المرضى المستجيبين وغير المستجيبين قبل العلاج بمركبات الإريثروبويتين أو على الأقل خلال المراحل الباكرة من العلاج.

طورت العديد من النظم التنبؤية بالاستجابة العلاجية باستخدام القيمة المصلية للإريثروبويتين قبل العلاج إضافة إلى مجموعة من المشعرات الدموية الأخرى، وقد لاحظنا في دراستنا وجود علاقة هامة إحصائياً بين تركيز الإريثروبويتين قبل العلاج والاستجابة، حيث كان معدل الاستجابة أعلى عند وجود انخفاض في مستوى الإريثروبويتين (<100 U/L) منه عند وجود ارتفاع في مستوى الإريثروبويتين (>100 U/L)، وتتوافق هذه النتيجة مع العديد من الدراسات منها دراسة Osterborg عام 2002 [18]، ودراسة Beguin عام 2002 [19]، حيث أكدت هذه الدراسات أن العلاج بالإريثروبويتين يؤدي إلى تراجع فقر الدم وتحسين نوعية الحياة وتخفيف الحاجة لنقل الدم عند المرضى الذين لديهم مستويات مصلية منخفضة من الإريثروبويتين، وبينت أن مستوى الإريثروبويتين > 100 mu/ml يعد

عاملاً تنبؤياً قوياً على حدوث الاستجابة، بينما من المحتمل عدم استجابة المرضى للعلاج إذا كان تركيز الإريثروبويتين $< 100 \text{ mU/mL}$.

بالمقابل أشارت بعض الدراسات مثل دراسة Tlman عام 2007 [20] إلى أن القيمة المصلية للإريثروبويتين قبل العلاج ليس لها فائدة تنبؤية بالاستجابة عند مرضى الأورام الصلبة، وذلك على العكس من مرضى الخباثات الدموية، حيث بينت عدة دراسات أن المستويات المصلية المنخفضة من الإريثروبويتين قبل العلاج عند مرضى الخباثات الدموية ترتبط مع معدلات استجابة عالية [21, 22].

كذلك لاحظنا وجود علاقة هامة إحصائياً بين نوع الورم والاستجابة، حيث كان معدل الاستجابة على العلاج أعلى عند المصابين بأورام غير صلبة (80%) منه عند المصابين بأورام صلبة (39%)، وتتوافق هذه النتيجة مع دراسة Ludwig عام 1993 [13] حيث قارنت هذه الدراسة بين استجابة مرضى سرطان الثدي والكولون (أورام صلبة) من جهة واستجابة مرضى الورم النقوي العنيد (خباثات دموية) من جهة أخرى على علاج الإريثروبويتين، فكانت نسبة الاستجابة حوالي (40-44)% للأورام الصلبة مقابل 77.8% للورم النقوي العنيد.

بالمقابل بينت دراسات أخرى أن نوع الورم لا يؤثر على الاستجابة منها دراسة Demetri عام 1998 [11]، دراسة Littlewood عام 2001 [8].

يمكن تفسير استجابة مرضى الأورام الصلبة على العلاج بالإريثروبويتين بشكل أقل مقارنة مع مرضى الخباثات الدموية بأن أغلب الخباثات الدموية في عينة الدراسة هي عبارة عن لمفوما هودجكينية ولاهودجكينية إضافة إلى متلازمة عسر تصنع النقي، وهي تخضع لبرونوكول علاجي أقل شدة مقارنة مع الأورام الصلبة. إضافة إلى وجود عوامل أخرى مسببة لفقر الدم أكثر شيوعاً عند مرضى الأورام الصلبة مقارنة مع الخباثات الدموية كالدفن الشديد خاصة في أورام الرئة، فقر الدم الالتهابي، النزوف الهضمية.

وجدنا وفقاً لنتائج دراستنا أن ارتفاع تركيز الخضاب في الأسبوع الثاني بمقدار $< 0.5 \text{ g/dL}$ يعد مؤشراً على حدوث الاستجابة، وقد أكدت العديد من الدراسات على أهمية هذه القيمة كعامل تنبؤي لحدوث الاستجابة منها دراسة Ludwig عام 1994، حيث بين أنه من المرجح عدم استجابة المرضى للعلاج إذا كان ارتفاع تركيز الخضاب بعد أسبوعين أقل من 0.5 g/dL [21].

لاحظنا في دراستنا أيضاً وجود علاقة هامة إحصائياً بين ارتفاع تعداد الشبكيات في الأسبوع الثاني من العلاج بالإريثروبويتين وحدث الاستجابة، حيث كان متوسط ارتفاع تعداد الشبكيات بعد أسبوعين أعلى عند المرضى الذين استجابوا على المعالجة منه عند المرضى غير المستجيبين ($104,427/\mu\text{L}$ مقابل $33,538/\mu\text{L}$).

اهتمت العديد من الدراسات بتقييم دور التغيرات الباكرا في تعداد الشبكيات (خلال 2-4 أسابيع من العلاج) كعوامل تنبؤية بالاستجابة العلاجية، حيث بين Cazzola في دراسته عام 1996 [22] أن ارتفاع تعداد الشبكيات في الأسبوع الرابع بمقدار $\leq 40,000/\mu\text{L}$ ، يعد مؤشراً قوياً على حدوث الاستجابة، بينما بينت دراسة Henry عام 1995 [23] على مرضى الخباثات غير النقوية مع أو بدون المعالجة الكيماوية، أن ارتفاع تعداد الشبكيات في الأسبوع الرابع بمقدار $\leq 40,000/\mu\text{L}$ ، يرتبط بشكل إيجابي مع الاستجابة عند المرضى الخاضعين للعلاج الكيماوي، أما عند المرضى غير الخاضعين للعلاج الكيماوي كانت معدلات الاستجابة عالية عندما كان ارتفاع تركيز الخضاب بعد أسبوعين $\leq 0.5 \text{ g/dL}$ وارتفاع تعداد الشبكيات بعد أسبوعين $\leq 40,000/\mu\text{L}$ (91%).

بينت دراستنا أيضاً أن ارتفاع تركيز الخضاب في الأسبوع الرابع بمقدار $1 \text{ g/dL} <$ يعد عاملاً تنبؤياً هاماً بالاستجابة العلاجية، وتتوافق هذه النتيجة مع دراسة Tilman عام 2007 [20] والتي بين فيها أن ارتفاع الخضاب بعد 4 أسابيع بمقدار أكبر من 1 g/dL هو العامل التنبؤي الأهم بالاستجابة العلاجية. أكدت العديد من الدراسات السابقة على أهمية القيمة التنبؤية لخضاب الأسبوع الرابع منها دراسة Gonzalez عام 2002 [24] ودراسة Henry عام 1995 [23] حيث بينت هذه الدراسة أن معدلات الاستجابة عند المرضى الخاضعين للعلاج الكيماوي كانت أعلى مايمكن عندما كان ارتفاع تركيز الخضاب في الأسبوع الرابع $1 \text{ g/dL} \leq$ ، وعندما كان ارتفاع تعداد الشبكيات في الأسبوع الرابع $40,000 / \mu\text{L} \leq$ (نسبة الاستجابة 84%).

الاستنتاجات والتوصيات:

الاستنتاجات:

- ❖ لا يستجيب جميع مرضى الأورام الخبيثة ممن لديهم فقر دم على العلاج بالإريثروبويتين، حيث بلغ معدل الاستجابة في دراستنا 53%، أي أن حوالي نصف المرضى المعالجين لم يستفيدوا من العلاج.
- ❖ يزداد احتمال الاستجابة على العلاج عند المرضى ذوي المستويات المصلية المنخفضة من الإريثروبويتين ($100 \text{ U/L} >$)، مما يشير إلى أهمية هذه القيمة كعامل تنبؤي بحدوث الاستجابة.
- ❖ يستجيب مرضى الخباثات الدموية على العلاج بالإريثروبويتين بشكل أكبر مقارنة مع مرضى الأورام الصلبة.
- ❖ تعد التغيرات الباكرة في الخضاب والشبكيات (خلال 2-4 أسابيع من العلاج بالإريثروبويتين) من المشعرات الهامة لحدوث الاستجابة.

التوصيات:

- ❖ قياس مستوى إريثروبويتين المصل قبل البدء بإعطاء مركبات الإريثروبويتين لعلاج فقر الدم عند مرضى الأورام.
- ❖ التوجه بالعلاج بالإريثروبويتين إلى مرضى الخباثات الدموية ذوي المستويات المصلية المنخفضة من الإريثروبويتين ($100 \text{ U/L} >$).
- ❖ متابعة العلاج بالإريثروبويتين عند وجود تحسن في مستوى الخضاب والشبكيات خلال الأسابيع الأولى من العلاج بالإريثروبويتين (\uparrow الشبكيات $< 40,000 / \mu\text{L}$ و $\uparrow \text{Hb} < 0.5 \text{ g/dL}$ ، في الأسبوع الثاني) ($\uparrow \text{Hb} <$ 1g/dL في الأسبوع الرابع)، وإيقاف العلاج عند المرضى ممن لم تحقق لديهم المعايير السابقة.
- ❖ متابعة الدراسات من قبل باحثين آخرين بهدف البحث عن وجود مشعرات أخرى أكثر حساسية ونوعية للتنبؤ بالاستجابة العلاجية .

المراجع:

1. VOGELZANG, NJ; BREITBAT, W; CELLA, D, et al. *Patient, caregiver, and oncologist perceptions of cancer-related fatigue: results of a tripart assessment survey.* The Fatigue Coalition. *Semin Hematol*,34(suppl 2), 1997,4-12.
2. ASHBURY, FD; FINDLAY, H; REYNOLDS, B, et al. *A Canadian survey of cancer patients' experiences: Are their needs being met?* *J Pain Symptom Manage*,16, 1998, 298 –306.
3. CELLA, D. *The Functional Assessment of Cancer Therapy-Anemia (FACTAn) Scale: A new tool for the assessment of outcomes in cancer anemia and fatigue.* *Semin Hematol*,34(suppl 2), 1997,13–19.
4. MERCADENTE, S. *Pharmacotherapy of anemia in cancer patients.* *Expert Opin Pharmacother*,2, 2001,1949-1961.
5. NCCN(National Comprehensive Cancer Network) *Clinical Practice Guidelines in Oncology,Cancer-and chemotherapy-induced anemia*,3, 2009,3-16.
6. HEISS, MM; MEMPEL, W; DELANOFF, C, et al. *Blood transfusion-modulated tumor recurrence: First results of a randomized study of autologous versus allogeneic blood transfusion in colorectal cancer surgery.* *J Clin Oncol*,12,1994,1859–1867.
7. JENSEN, LS; KISSMEYER-NIELSEN, P; WOLFF, B,et al. *Randomised comparison of leucocyte-depleted versus buffy-coat-poor blood transfusion and complications after colorectal surgery.* *Lancet*,348, 1996, 841– 845.
- 8 . LITTLEWOOD, TJ; BAJETTA, E; NORTIER, JW, et al. *Effects of epoetin alfa on hematological parameters and quality of life in cancer patients receiving nonplatinum chemotherapy: results of a randomized, double-blind, placebo-controlled trial.* *J Clin Oncol*,19, 2001,2865-2874.
9. BEGUIN ,Y. *A risk-benefit assessment of epoetin in the management of anemia associated with cancer.* *Drug Saf*,19, 1998,269-282.
10. GLASPY, J; BUKOWSKI, R; STEINBERG, D,et al. *Impact of therapy with epoetin alfa on clinical outcomes in patients with nonmyeloid malignancies during cancer chemotherapy in community oncology practice.* *J Clin Oncol*,15,1997,1218-1234.
11. DEMETRI, GD; KRIS, M; WADE, J, et al. *Quality-of-life benefit in chemotherapy patients treated with epoetin alfa is independent of disease response or tumor type: results from a prospective community oncology study.* *J Clin Oncol*,16,1998,3412-3425.
12. BARLOGIE, B; BECK, JT. *Recombinant human erythropoietin and the anemia of multiple myeloma.* *STEM CELLS*,11, 1993,88-94.
13. LUDWIG, H; FRITZ, E ; LEITGEB, C, et al. *Erythropoietin treatment for chronic anemia of selected hematological malignancies and solid tumours.* *Ann Oncol*,4, 1993,161-167.
14. HELLSTROM-LINDBERG, E; AHLGREN, T; BEGUIN, Y, et al. *Treatment of anemia in myelodysplastic syndromes with granulocyte colony-stimulating factor plus erythropoietin: results from a randomized phase II study and long-term follow-up of 71patients.* *Blood*,92, 1998,68-75.
15. THATCHER, N. *Predicting the response to r-HuEPO in anaemic cancer patients undergoing chemotherapy.* *Erythropoiesis: new dimensions in the treatment of anaemia*,6, 1995,99-106.
16. HENRY, DH; GLASPY, J. *Predicting response to epoetin alfa in anemic cancer patients receiving chemorx.* *Proc Am Soc Clin Oncol*,16, 1997,49-57.

17. MALIK, IA; KHAN, ZK; HAKIMALI, A, et al. *The effect of subcutaneous recombinant human erythropoietin (r-HuEPO) on anemia in cancer patients receiving platinum-based chemotherapy.* J Pak Med Assoc,48, 1998,127–131.

18. OSTERBORG, A; BRANDBERG, Y;MOLOSTOVA, V; IOSAVA, G; ABDULKADYROV, K; HEDENUS, M; MESSINGER, D. *Randomized, double-blind, placebo-controlled trial of recombinant human erythropoietin, epoetin Beta, in hematologic malignancies.* Journal of Clinical Oncology, 20, 2002 , 2486–2494.

19. BEGUIN, Y. *Prediction of response and other improvements on the limitations of recombinant human erythropoietin therapy in anemic cancer patients.* Haematologica, 87, 2002,1209–1221.

20. TILMAN STEINMETZ; MARTIN HELLMICH; MICHAEL NEISE, et al . *Prediction of the Responsiveness to Treatment with Erythropoiesis-Stimulating Factors: A Prospective Clinical Study in Patients with Solid Tumors.*The Oncologist,12, 2007,748–755.

21. LUDWIG, H; FRITZ, E; LEITGEB, C; PECHERSTORFER, M; SAMONIGG, H;

SCHUSTER, J. *Prediction of response to erythropoietin treatment in chronic anemia of cancer.* Blood, 84, 1994,1056-63.

22. CAZZOLA, M; PONCHIO, L; PEDROTTI, C; FARINA, G; CERANI, P; LUCOTTI, C, et al. *Prediction of response to recombinant human erythropoietin (rHuEpo) in anemia of malignancy.* Haematologica ,81,1996,434-441.

23. HENRY, D; ABELS, R; LARHOLT, K. *Prediction of response to recombinant human erythropoietin (r-HuEPO/Epoetin-a) therapy in cancer patients.* Blood,85, 1995,1676-1684.

24. GONZALEZ-BARON, M; ORDONE, A; FRANQUESA, R, et al. *Response predicting factors to recombinant human erythropoietin in cancer patients undergoing platinum-based chemotherapy.* Cancer,95, 2002, 2408 –2413.