

## دراسة النتائج العلاجية لابيضاض الدم الحاد السليفة النقية باستخدام مركب الـ ATRA (all-trans retinoic acid)

الدكتور رياض جالق\*

( قبل للنشر في 2005/7/20 )

### □ الملخص □

يهدف هذا البحث إلى دراسة فعالية مركب ATRA (all-trans retinoic acid) في معالجة ابيضاض الدم الحاد بسليفة النقية وهو مرض يتميز بأذية صبغية نوعية ناجمة عن تبادلات متقابلة لمواقع صبغية تؤدي إلى اضطراب جينة مستقبل الفا لحمض الريتينويك (RAR  $\alpha'$ ) (retinoic acid receptor  $\alpha'$ ) على الصبغي رقم 17 (12q21) وفي أكثر من 98% من الحالات ينجم الاضطراب عن دمج جينة الـ (RAR  $\alpha'$ ) مع جينة (PML) (promyelocytic leukemia gene) في الموضع 22 من الصبغي 15 (t(15;17)). يؤدي بروتين الدمج (PML-RAR  $\alpha'$ ) إلى تثبيط موت الخلايا المبرمج لسليفات النقية بالإضافة إلى تثبيط تمايزها (1) وأظهرت الدراسات بأن فاعلية مركب ATRA في معالجة ابيضاض الدم بسليفة النقية تعزى لتحريضه على تجزؤ وتحلل بروتين الدمج (PML-RAR  $\alpha'$ ).

لقد شجعتنا دراسات سريرية عديدة (2) (3) (4) (5) استخدمت الـ ATRA والتي بقيت على قيد الحياة طويلة - 4 سنوات - لدى حوالي 80% من مرضى مصابين بابيضاض الدم الحاد بسليفة النقية على تطبيق مثل هذه المعالجة على ثمانية مرضى تتراوح أعمارهم بين 16-47 عاماً منهم خمسة ذكور وثلاثة إناث وقد تمت المعالجة دون حدوث اختلاطات هامة وحدثت الهدأة السريرية والدموية عند جميع المرضى وخلال فترة المراقبة - 36 شهراً - مازالت الهدأة الكاملة مستمرة عند جميع المرضى ما عدا حالة نكس واحدة أعيد إدخالها في هدأة كاملة من جديد باستخدام الـ ATRA.

\* مدرس في قسم الأمراض الباطنة ، كلية الطب ، جامعة تشرين ، اللاذقية - سوريا.

## **A Study of the Results of Treatment of Acute Promyelocytic Leukemia with ATRA (All – Trans Retinoic Acid)**

**Dr. Riad Jalek\***

(Accepted 20/7/2005)

### **□ ABSTRACT □**

This study evaluates the effect of ATRA ( all-trans retinoic acid ) in the treatment of acute promyelocytic leukaemia . This disease is characterized by chromosomal reciprocal translocation that disturbs the gene encoding the retinoic acid receptor  $\alpha$  (RAR  $\alpha$  ) at 17 q 21 . In more than 98% of cases this disruption results in fusion of RAR  $\alpha$  with the PML gene ( Promyelocytic Leukemia gene ) on chromosome 15 q 22. The fusion protein blocks both differentiation and apoptosis of promyelocytes .

Studies revealed that ATRA effect is due to degradation of the PML- RAR  $\alpha$  fusion protein .

Several studies ( 2.3.4.5 ) have used ATRA with long survival rate ( 4 years ) in about 80% of patients with acute promyelocytic leukemia . These results encouraged us to use this medication on 8 patients between 16-47 years of age (5 males and 3 females).

There were no significant complications. Clinical and Hematologic remission was noticed in all patients over the observation period ( 36 months ) . This remission is still continuous in all patients except one case of relapse which was brought again in to remission using ATRA

---

\* Lecturer, Department Of Internal Medicine, Faculty Of Medicine, Tishreen University Lattakia, Syria

## مقدمة:

يمثل ابيضاض الدم الحاد بسليفة النقوية 10% من ابيضاضات الدم الحادة وتبعاً لتصنيف FAB يعرف هذا النمط بـ M3<sup>(6)</sup> يصيب كافة الأعمار ويتراوح متوسط العمر بين سن 30 و 35 عاماً .  
يعتبر حالياً ابيضاض الدم الحاد بسليفة النقوية من أحد الأمراض الخبيثة القابلة للشفاء ويمثل نموذجاً للاستخدام الفعال والناجح للمعالجة الهدفية الجزيئية لدى مرضى السرطان .  
إن الفاعلية الملحوظة لمركب ATRA في معالجة ابيضاض الدم الحاد بسليفة النقوية والتي وصفت لأول مرة عام 1987<sup>(7)</sup> تعزى حالياً للتأثيرات المباشرة للدواء على البروتين المولد للورم (Oncogenic Protein) (PML- RAR  $\alpha'$ ) وقبل استخدام هذا المركب كانت المعالجة التقليدية تحقق شفاء بنسبة 20-40 % من المرضى (8) إلا أنه كان مميتاً في معظم الحالات غالباً بسبب النزف الدماغي ، النكس أو المرض المعند .  
ولقد أصبح ابيضاض الدم الحاد بسليفة النقوية في السنوات الماضية مرضاً قابلاً للشفاء وبالإضافة إلى ذلك فإن الدراسات البيولوجية الجزيئية قدمت إيضاحاً عميقاً للفيزيولوجيا المرضية للمرض وإن الاستكشافات العملية التي بينت الطريقة التي يُعطل فيها البروتين المولد للورم (PML- RAR  $\alpha'$ ) (وبروتينات ورمية أخرى مرتبطة بابيضاض الدم بسليفة النقوية) تكون العناصر النقوية الطبيعية وقدمت التفسيرات بعمل أدوية مثل الـ ATRA أو ثلاثي أوكسيد الزرنيخ arsenic trioxide في معالجة ابيضاض الدم الحاد بسليفة النقوية (1) وأعطت أملاً بطرح أدوية أكثر فاعلية في المستقبل القريب .

## الفيزيولوجيا المرضية :

يتميز ابيضاض الدم الحاد بسليفة النقوية بأذية صبغية نوعية ناجمة عن تبادلات متقابلة بين الصبغي رقم 15 والصبغي رقم 17 ينتج عنها إعادة ترتيب جينة RAR  $\alpha'$  (مستقبل ألفا لحمض الريتينويك) على الصبغي رقم 17 وجينة PML (جينة ابيضاض الدم الحاد بسليفة النقوية) . يؤدي بروتين الدم (PML- RAR  $\alpha'$ ) إلى تثبيط موت خلايا سليفة النقوية المبرمج وتثبيط تمايز هذه الخلايا إلى مرحلة النضج (الخلايا المحببة) .  
إن العلاقة بين وظيفتي التثبيط لبروتين الدمج (PML- RAR  $\alpha'$ ) في إحداث ابيضاض الدم الحاد بسليفة النقوية غير واضحة إلا أنهما يبدو مترابطتين ، فلقد أظهرت أواسط الزرع الخلوي NB4 باستخدام خلايا مريض مصاب بابيضاض الدم الحاد بسليفة النقوية بأن التدخل بتعبير بروتين الدمج PML- RAR  $\alpha'$  يؤدي إلى تثبيط نمو الخلايا (وبالتالي تخضع هذه الخلايا لعملية موت الخلية المبرمج) مما يوحي بأن الدور الأساسي لبروتين الدمج (PML- RAR  $\alpha'$ ) على الأقل في الوسط الزرع السابق هو تثبيط موت الخلايا وقد تم البرهان على هذا الدور بدراسة بروتين جينة PML الفطرية native والتي أبدت بأن هذا البروتين الأخير يتدخل في مراحل موت الخلية المبرمج المختلفة وأن بروتين الدمج (PML- RAR  $\alpha'$ ) يقوم بإخماد جينة PML وبالتالي فإن فقدان وظيفة PML يؤدي إلى مقاومة موت الخلية المبرمج التي تتميز بها خلايا ابيضاض الدم الحاد بسليفة النقوية وأخيراً فإن المعالجة بمركب الـ ATRA أو ثلاثي أوكسيد الزرنيخ تؤدي إلى تجزؤ وتحلل بروتين الدمج (PML- RAR  $\alpha'$ ) ويعود من جديد العمل بسبل موت الخلايا المبرمج المعتمدة على جينة PML .  
ويتداخل بروتين الدمج أيضاً في عملية تمايز ونضج الخلايا النقوية وهذا يعكس قدرته في غياب حمض

الريتينوئيك على تثبيط جينات النسخ التي تتحكم في تمايز ونضج سليفة النقية وتتضمن الآلية تعبئة -N (histone deacetylase) HDAC و COR(nuclear co-repressors) إلى المناطق المحرزة promotor regions في جينات التمايز مؤدية إلى إخمادها وبوجود الـ ATRA تزال عملية تثبيط جينات التمايز بالتأثير الذي يحدثه الدواء في حل وتجزؤ بروتين الدمج (PML- RAR  $\alpha$ ) .

توجد ثلاثة أنماط نادرة تتشابه من الناحية السريرية والنمط المناعي مع المرض الذي تحدثه التبادلات المتقابلة التقليدية ( 15.17)t في استجابتها وحساسيتها لمركب ATRA ونذكر منها النمط (11.17)t حيث ترتبط جينة RAR  $\alpha$  مع موضوع آخر وهو جينة (promyelocytic leukemia zincfinger)plzf للصبغي رقم 11 وهذا النمط لا يستجيب للمعالجة بمركب ATRA وعلى الرغم من ذلك فإن Jansen et al (9) قد حقق هداة كاملة لمريض مصاب بابيضااض الدم الحاد بسليفة النقية (11.17)t بمشاركة الـ ATRA مع العامل المحرض للذراري للكريات المحببة G-CSF .

## الصورة السريرية والمخبرية :

وصف المرض لأول مرة عن طريق أحد أطباء الدم الفرنسيين 1949(10) الذي بين العلاقة الوثيقة بين بعض ابيضااضات الدم وشدة شيوخ التناذرات الترفية وفي العام 1957 أطلق HILLSTAD تسمية ابيضااض الدم بسليفة النقية اعتماداً على الترابط الوثيق بين التناذر السريري الشكلي من بعض ابيضااضات الدم الحادة وأخيراً وتبعاً لتصنيف FAB يعرف بنمط M3(6) .

تتضمن الصورة السريرية غالباً تناذر نزفي ينجم عن التخثر المنتشر داخل الأوعية بالإضافة عادة إلى غياب الضخامات الحشوية والعقد للمفاوية ويتميز عادة بنقص عناصر الدم الثلاثة مع وجود القليل من الأرومات المميزة بالدم المحيطي وارتشاح نقي العظم بنسبة تتراوح عادة بين 30% و 90% بخلايا تحمل صفات سليفة النقية الشاذة تتميز بوجود حبيبات عديدة محبة للأزور وجسيمات أور متوضعة غالباً بشكل الحزمة ويوجد نمط آخر يتميز بقلة الحبيبات ويعتبر أكثر عدوانية من النمط الاعتيادي ( 12) تكون هذه الخلايا إيجابية التفاعل وبشدة باستخدام البيروكسيداز النقية MPO وقد أظهرت دراسة النمط المناعي لهذه الخلايا الابيضاضية كما يلي:

CD11<sup>+</sup>, CD13<sup>+</sup>, CD33<sup>+</sup>, HLA-DR<sup>+</sup>, CD34<sup>+</sup> (11) وأخيراً فإن الدراسة الصبغية وباستخدام تقنيات حديثة مثل FISH و الـ PT-PCR أظهرت أذية صبغية نوعية ( 15.17)t في أكثر من 98% من الحالات .

وتظهر الفحوصات المخبرية عادة دليل على وجود التخثر المنتشر داخل الأوعية يعزى لتحرر عوامل نسيجية ذو فاعلية مخثرة من الخلايا الابيضاضية وأيضاً عن وجود فرط انخلال الفبرين تعدى إلى تحرر منشطات البلاسminوجين t-pa و urokinase .

## المعالجة النوعية بمركب الـ ATRA:

لقد بينت الدراسات في الزجاج *IN vitro* أن تأثير أحماض الريتينويك المختلفة ( الطبيعية أو التركيبية على الخلايا المكونة للدم قد بين أن كلا المتشابهين isomers لحمض الريتينويك وهما ( all trans-RA ، 13- (cis-RA):

- 1- يحرضان بطريقة متماثلة على نمو طلائع الخلايا النقية الطبيعية CFU-GM (13)
- 2- يثبطان نمو الخلايا الابيضاضية في وسط الزرع KG-1 (14).
- 3- يحرضان على تمايز الخلايا الابيضاضية لمرضى مصابين بابيضاض الدم الحاد بسليفة النقية بينما يعدم هذا التأثير على بقية أنماط ابيضاضات الدم الحادة حسب تصنيف FAB ( 15 ) .

وتعود الدراسة السريرية لحمض الريتينويك ATRA إلى الفريق الطبي الصيني (شنغهاي) 1988 (7) تلتها دراسات سريرية متلاحقة وجميعها أثبتت فاعلية ATRA في معالجة ابيضاض الدم الحاد بسليفة النقية . يعطى ATRA عن طريق الفم بجرعة 45 ملغ /م/2 يوماً مجزأة على دفتين وهذا يؤدي إلى حدوث هدأة كاملة لدى كافة المرضى المصابين بابيضاض الدم الحاد بسليفة النقية ( 15-17 ) t و تحتاج إلى فترة -60 20 يوماً وقد تؤدي المعالجة إلى حدوث مضاعفات تدعى تناذر حمض الريتينويك تتضمن الترفع الحروري، ارتشاحات رئوية منتشرة ، كرب تنفسي ، زيادة وزن ، جفاف جلد وأغشية مخاطية ، صداع ، وهن ، آلام عضلية وعظمية تحدث بعد بضعة أيام من بدء المعالجة وقد تترافق باضطراب الوظيفة الكبدية والكلى وتعدى عادة إلى زيادة عدد الكريات البيض والفيزيولوجيا المرضية غالباً مرتبطة بتحرر سيتوكينات من الخلايا الابيضاضية بتحريض مركب ATRA (16) وظهور جزيئات التصاق تمكن من الخلايا من التصاقها على بطنية الأوعية الدموية ( 16 ) ويمكن السيطرة على هذا التناذر بمشاركة المعالجة الكيميائية التقليدية أو باستخدام الكورتيزون مثل ديكاساميتازون 10 ملغ عن طريق الوريد كل 12 ساعة .

ويتطلب دعم وتعزيز الهدأة إعطاء شوتين من الأدوية الكيميائية التقليدية وتبقى حرية اختيار هذه الأدوية مفتوحة ومتنوعة تبعاً للمدارس العالمية إلا أن إعطاء الأدوية الكيميائية بجرعة كبيرة والتي كانت تستخدم سابقاً كعلاج داعم والتي كانت تحقق الشفاء فبعض الحالات لم يعد مستطباً حالياً بهذه الجرعة الكبيرة لدعم الهدأة المحدثة بالنظام العلاجي المتضمن مركب ARTA.

وأخيراً تأتي المرحلة العلاجية الثالثة وهي مرحلة الصيانة أو المحافظة على الهدأة باستخدام ARTA كنظام علاجي وحيد أو بالمشاركة مع أدوية كيميائية لمدة سنة أو سنتين علماً أن بعض المدارس تفضل إغفال هذه المرحلة وتطلب مجرد المراقبة وتتصح بإعادة استخدام ATRA من جديد أو باقتراح الاستفادة من ازدراع نقي العظم .

## الدراسة العملية

### الهدف من الدراسة:

تهدف هذه الدراسة إلى بيان فعالية مركب ARTA بجرعة 45 ملغ / م / يومياً في إحداث هدأة كاملة لدى مرضى مصابين بابيضااض الدم الحاد بسليفة النقية وتهدف أيضاً إلى بيان فعالية مشاركة الدواء مع المعالجة الكيميائية الداعمة ومن ثم المحافظة على الهدأة الكاملة المحدثة بالـ ARTA.

### مادة البحث:

تم اختيار ثمانية مرضى شُخص لديهم ابيضااض دم حاد بسليفة النقية من مراجعي مشفى الأسد الجامعي والوحدة المهنية لأمراض الدم التابعة لها خلال فترة بين 1998 و 2001 وذلك بالاستناد إلى معطيات دراسات الدم المحيطي ورشافة وخزعة نقي العظم .

### طريقة البحث:

دراسة سريرية ومخبرية للمرضى قبل وبعد انتهاء المعالجة بالطريقة التالية الذكر بالإضافة لمتابعة المرضى لمدة 36 شهراً .

### المعالجة:

1- أحداث الهجوع : يتضمن :

- ARTA ( حبة عيار 10 ملغ بجرعة 45 ملغ /م/2/يومياً تعطى مجزأة على دفعتين أثناء أو بعد الطعام حتى حدوث الهدأة الكاملة(أوالمدة لا تتجاوز 60 يوماً).
- بريدنيزولون 0.5 ملغ / كغ / يومياً عن طريق الفم من اليوم الأول حتى اليوم العشرين .
- تتم مراقبة المريض بإجراء الفحوصات السريرية و المخبرية التي تتضمن تعداد الدم الكامل دراسة الإرقاء الدموي ، الوظيفة الكلوية والكبدية قبل البدء بالمعالجة ثم كل بضعة أيام خلال الشهر الأول من المعالجة مع إجراء دراسة نقي العظم في اليوم الثلاثين وإجراء الدراسة الصبغية إن أمكن .
- تقدر الاستجابة و حدوث الهدأة الكاملة التي تعرف بعودة عناصر الدم للقيم السوية ( العدد المطلق للعدلات أكثر من 1500 /ميكرو ليتر ، الهيموغلوبين أكثر من 12 غ /دل ، الصفائح الدموية أكثر من 100.000 /ميكروليتر ) وبسوية خلوية نقي العظام مع غياب سليفات النقية الشاذة وبغياب الأذية الصبغية (15.17)t.

- تتطلب المعالجة المرضية نقل الكريات الحمر لرفع قيمة الهيموغلوبين لأكثر من 10 غ / دل والصفائح الدموية والرسابة القرية والبلازما الطازجة المجمدة والهيبارين مع أو بدون مثبتات انحلال الفبرين لمعالجة

- التظاهرات النزفية الناجمة عن التخثر المنتشر داخل الأوعية وفرط انحلال الفبرين .
- يتطلب إعطاء الـ ARTA لفترة لا تزيد عن 60 يوماً قبل الحكم على فعاليته الكاملة أو فشله.
- 2- المعالجة الداعمة تعطى بعد أسبوعين من أحداث الهدأة الكاملة وتتضمن إعطاء شوطين من :
- دونوروبيسن 45 ملغ / م / يومياً تسرين وريدي من اليوم الأول حتى اليوم الثالث .
- ستوازر 200 ملغ / م / يومياً تسريب وريدي من اليوم الأول حتى السابع .
- 3- معالجة الصيانة وتعطى بعد أربع أسابيع من انتهاء المعالجة الداعمة وتتضمن إعطاء : الـ ARTA 45 ملغ / م / يومياً من اليوم الأول حتى اليوم الخامس عشر كل 3 أشهر لمدة سنتين .
- تراوحت أعمار المرضى الثمانية بين 16-47 عاماً وكان متوسط الأعمار 36.5 عاماً منهم 5 ذكور و 3 إناث.
- كان الشحوب والوهن العام والزله التنفسية هي شكايات كافة المرضى بالإضافة إلى شكاية 5 مرضى من حدوث تظاهرات نزفية تراوحت بين ظهور بقع زرقاء اللون على الساقين والفخذين ، نزوف لثوية ، رعاف ، بيله دموية ، دون وجود أعراض أخرى كالترفع الحروري ، سعال ، تعرق أو نقص وزن .
- الفحص السريري أظهر شحوب الجلد والأغشية المخاطية لدى كافة المرضى وجود كدمات بنفسجية على الساقين والفخذين وأسفل البطن عند بعض المرضى ولوحظ غياب ضخامة العقد اللمفاوية السطحية والعميقة وغياب الضخامة الطحالية والكبدية المثبتة بالدراسة الشعاعية والأمواج فوق الصوتية .
- لوحظ وجود فقر دم لدى جميع المرضى وتراوحت أرقام الهيموغلوبين بين (5-9) غ / دل وكان الوسطي 6.75 غ / دل .
- لوحظ نقص عدد الصفيحات الدموية لدى جميع المرضى تراوح عددها بين (14000-70000) / ميكروليتر وكان الوسطي 456000 /مكل .
- لوحظ عدم زيادة عدد الكريات البيض لدى جميع المرضى وتراوح عددها بين 3000 و 10.000 / ميكروليتر وكان الوسطي 4793/مكل .
- وجدت سليفات النقية الشاذة بدراسة اللطافة الدموية عند جميع المرضى وتراوح عددها المطلق بين 2300 و300 /ميكرو ليتر وكان الوسطي 1079/مكل وبلغت نسبتها 22.5 من وسطي عدد الكريات البيض .
- بينت دراسة نقي العظام ارتشاحه بسليفات النقية الشاذة عند جميع المرضى بنسبة تراوحت بين 35 و 60% من خلوية النقي وهذه الخلايا تحمل الصفات الشكلية المميزة للنمط الاعتيادي والأكثر شيوعاً (مفرط الحبيبات ) .
- كان زمن البروترومبين وزمن الثرمبوبلاستين الجزئي المفاعل متطاولين ومقدار الفبرينوجين منخفضاً لدى ثلاثة مرضى بالإضافة إلى زيادة نواتج تحطم الفبرين لدى ستة مرضى .
- تم تطبيق معالجة أحداث الهدأة الكاملة بالطريقة المذكورة بعد تحسين الحالة الدموية للمرضى الذي

تتضمن نقل كريات حمر لكافة المرضى لرفع قيمة الهيموغلوبين بالإضافة إلى نقل صفيحات دموية لأربعة مرضى لرفع عدد الصفيحات لأكثر من 50.000/مك .

وأعطيت مانعات الحمل الفموية لمريضتين متزوجتين أثناء المعالجة بالـ ATRA منعاً لحدوث تشوهات خلقية محتملة أثناء الحمل وكما تم إعطاء الكريجات المطرية الجلدية لكافة المرضى لمعالجة جفاف الجلد الناجم عن مركب ARTA.

بعد إحداث الهدأة الكاملة لدى كافة المرضى بعد فترة وسطية بلغت 7 أسابيع خضع المرضى للمعالجة الداعمة للهدأة ومن ثم المعالجة لصيانة أوالمحافظة على الهدأة لفترة بلغت سنتين .

## النتائج والمناقشة :

تمت معالجة ثمانية مرضى مصابين بابيضااض دم حاد بسليفة النقية مثبت بدراسة الدم المحيطي ونقي العظم باستخدام مركب ARTA والأدوية الكيماوية .

تراوحت أعمار المرضى الثمانية بين 16-47 عاماً ، متوسط الأعمار 36.5 عاماً منهم 5 ذكور و 3 إناث ، كان الشحوب والوهن العام والذلة التنفسية شكايات كافة المرضى بالإضافة إلى شكاية بعض المرضى من حدوث تظاهرات نزفية تراوحت بين ظهور بقع زرقاء اللون على الساقين والفخذين ، نزوف لثوية ، رعاف ، بيلة دموية والفحص السريري أظهر شحوب الجلد والأغشية المخاطية وغياب ضخامة العقد اللمفاوية السطحية والعميقة وغياب الضخامة الطحالية والكبدية . لوحظ لدى جميع المرضى وجود فقر دم وكان الوسطي 6.75غ/دل ووجود نقص صفيحات دموية وكان الوسطي 45600/مك وعدم وجود زيادة عدد الكريات البيض وكان الوسطي 4793/مك . وأظهرت دراسة لطافة الدم المحيطي وجود سليفات النقية الشاذة وكان الوسطي 1079/مك وبلغت نسبتها 22.5% من وسطي عدد الكريات البيض . كان زمن البروثرومبين وزمن الثرمبوبلاستين الجزئي المفعل متطاولين ومقدرا الفبرينوجين منخفضاً لدى ثلاثة مرضى بالإضافة إلى زيادة نواتج تحطم الفبرين لدى ستة مرضى .

تمت المراقبة السريرية والمخبرية المتقاربة خلال الشهر الأول من المعالجة فلم يلاحظ حدوث تظاهرات نزفية على الرغم من حدوث علامات مخبرية دموية للتخثر المنتشر داخل الأوعية لدى خمسة مرضى حيث تم إعطاء وحدات من الصفيحات الدموية والبلازما الطازجة المجمدة ولم يعط الهيبارين أو مثبطات انحلال الفبرين ولم يلاحظ أعراض جانبية تذكر لـ ARTA ولم نضطر لإيقافه وأهم هذه الأعراض جفاف الجلد، صداع ، زلة تنفسية ، وهن عام ، وقد تم علاجها عرضياً علماً بأنه تم إعطاء البريدنيزيلون في الأسابيع الأولى من المعالجة لتدارك أعراض حمض الريتينويك .

حدثت انتانات مختلفة لبعض المرضى عولجت بنجاح بالعزل و استخدام الصادات الحيوية واسعة الطيف

حدثت الهدأة الكاملة بعد فترة وسطية بلغت حوالي 7 أسابيع لدى كافة المرضى أي بنسبة 100% وبعد مرحلتي المعالجة لدعم و صيانة الهدأة التي استمرت حوالي السنتين ، تمت المراقبة السريرية والمخبرية خلال فترة 36 شهرا حيث حدث نكس لدى مريض واحد بعد مرور عامين أي بنسبة 12.5% مع بقاء بقية المرضى في هدأة

كاملة بنسبة 87.5 % .

خضع المريض الناكس للمعالجة من جديد لمركب ARTA التي حققت هدأة كاملة من جديد وما زال المريض حتى كتابة هذه السطور في حالة هدأة كاملة .

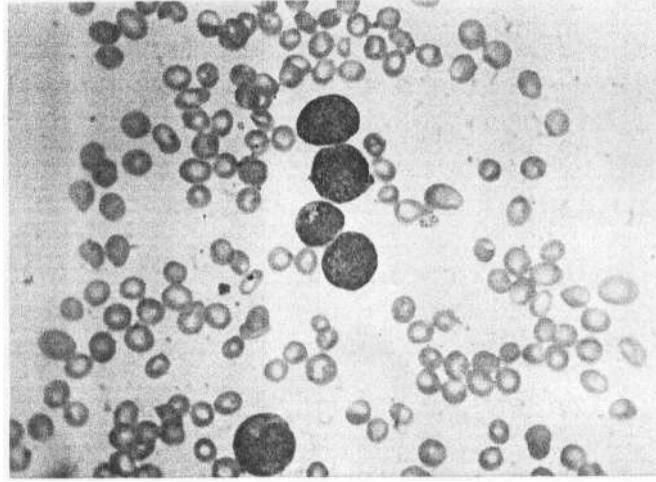
بالمقارنة مع الدراسة السريرية البديئية للمعالجة بمركب ARTA التي تمت في شنغهاي في الصين عام 1988 وأبدت حدوث هدأة كاملة لدى 23 من أصل 24 مريضاً أي بنسبة 95.8% (7) ، ومع دراسة أخرى تمت في المملكة العربية السعودية (17) والتي استخدمت الـ ARTA كجزء في إحداث الهدأة وأبدت حدوث هدأة كاملة لدى 12 من أصل 13 مريضاً أي بنسبة 92.3% بالإضافة إلى دراسات سريرية عالمية التي أبدت حدوث هدأة كاملة لأكثر من 90% من الحالات مع بقيا على قيد الحياة لفترة طويلة ( 4 سنوات ) بنسبة بلغت 80% (2) (3) (4) (5) .

نستطيع القول أن نتائج دراستنا التي أظهرت حدوث هدأة كاملة بنسبة 100% مع بقيا على قيد الحياة لفترة ( 36 شهرا ) بنسبة بلغت 87.5% . إذا استثنينا حالة النكس التي حدثت لمريض واحد والذي خضع للمعالجة من جديد لمركب ARTA وحققت هدأة كاملة ، يمكن القول بأن نتائجنا تماثل نتائج الدراسات السابقة مع اختلاف يمكن إغفاله بسبب قلة الحالات المدروسة وقصر فترة المراقبة .

## الخلاصة والتوصيات :

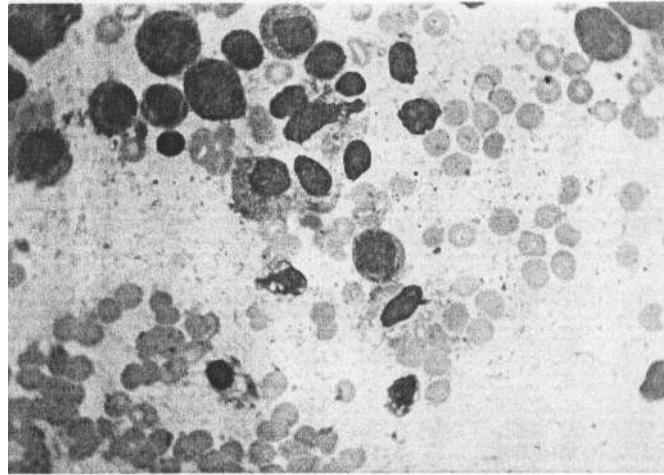
بينت هذه الدراسة أن مركب ARTA دواء ذو فعالية جيدة في ابيضاض الدم الحاد بسليفة النقوية فقد حقق هدأة كاملة مع بقيا على قيد الحياة طويلة الأمد /36/ شهرا في أغلب الحالات أملين استمرار هذه البقيا وتحقيق الشفاء في المستقبل القريب .

يعتبر الدواء سهل الاستخدام وجيد التحمل ويمكن اعتباره دواء فعالا وجيدا في معالجة ابيضاض الدم الحاد بسليفة النقوية ويوصى بإعادة استخدامه من جديد لمعالجة الحالات الناكسة .



شكل ( 1 )

يبين سليفات النقية الشاذة في الدم المحيطي  
لدى أحد مرضى الدراسة



شكل ( 1 )

يبين سليفات النقية الشاذة في نقي العظم  
لدى أحد مرضى الدراسة

## المراجع:

.....

- 1- Jamesl.slak.Michael E. Rusimiak current issues in the management of acute promyelocytic leukemia, Arm Hematol 2000.
- 2\_ Warrel RP dc the H Wangz-Y ,Degos L:a cute promyelocytic.N Engl G Med 329:177,1993.
- 3- Fenaux P,leDeley MC,Castaign.eS and etal: effect of all-trans-c+etinoic acid in newly diagnosed acute promyelocytic. leukemia; Results of multicenter randomized trial. Blood83:3241,1993
- 4- +Grignani.F,Fagioli.M,Alcalay, etal;acute promyelocytic leukemia:from genetic to treatment blood 83:10,1994.
- 5- Awisati G ,Lo coco F Diverio D,etal:AIDA (all trans retinoic acid + idarubicin) in newly diagnosed acute promyelocytic leukemia; AGruppo malatie Ematologiche maligne deli,Aduito (GiME MA)pilot study .BLOOD 88:13901398,1996.
- 6- Bennet IM,Catovsky D,Daniel MT,etal proposal for classication of a cute leukemia Br J hematology 33;451,1976.
- 7- 1-juang ME,YEY1, chen SR;chai JR,LUJX,zhoa L,Wang Zl :use of all-trans-retinoic acid in the treatment of a cute prvmyelogtic leukemia blood 72:567,1988.
- 8- Ellin berman Accent advance in the treatment of a cute leukemia 1999,
- 9- Jansen GH,deRidder Mc ,Geertsma,WMC,Erpelinck CAj, Vanlomk,smit EME et al :complete remission of t(11;17)positive a cute promyelogtic leukemia induced by all trans retinoic acid and granulocyte colony stimulating factor; blood 1999,94:39-45
- 10-Williams hematology fourth edition 1991
- 11-HEMATpLpGIE clinic etbiologique. Gerar sebahoun edition2000

- 12-gassan R gattista, R Viero P,etal short- term treatment for adult hypergranular and microgranular acute promyelotic leukemia 238,1995.
- 13-Douer D,Koeffler HP:retinoic acid enhances colony-stimulating factor induced clonal growth of normal human myeloid progenitor cells in vitro Exp. cell.Res.138:193,1982
- 14-Douer D.,Koeffler HP:retinoic acid ::inhibition of the clonal growth of human myeloid leukemia cells .G.clin.invest 69:277,1982.
- 15-Breitman TR.,Collins SG,Keene BR:terminal differentiation of human promyelocytic leukemia in primary culture in response to retinoic acid blood 6: 1000t981.
- 16-Hsu Hc, Tsai WH chen PG,Hsuml,Hock,wangsy 1999. in vitro effect of granulocyte - colony stimulating factor and all trans retinoic on expression of inflammatory cytokines and adhesion molecules in acute promyelotic leukemic cells Xur Haematol 63, 11-18.
- 17-Acute promyelocytic leukemia in Riyadh,Saudi Arabia. Fahed al Mohareb 2<sup>nd</sup> annual Hematology and blood transfusion symposium itiyad Saudi Arabia 2000.
- 18-WIN'TROBE'S Clinical hematology tenth edition 1999.