

تقييم النتائج العلاجية لابيضاض النقوي المزمن إيجابي فيلاديلفيا باستخدام مركب Imatinib Mesylate

الدكتور نافع محمد عبد الرحمن *

(قبل للنشر في 2004/10/31)

□ الملخص □

يهدف هذا البحث إلى دراسة فعالية مركب Imatinib Mesylate في علاج الابيضاض النقوي المزمن، ولاسيما فعاليته النقوية والبيولوجية فضلا عن الفعالية الدموية عند مرضى الابيضاض النقوي المزمن إيجابي صبغي فيلاديلفيا. أعطيت المعالجة لـ 28 مريض أغلبهم من الشباب والراغبون بزرع نقي العظم بجرعة من 400 إلى 600 ملغ يوميا دفعة واحدة، بعضهم خضع لعلاجات أخرى سابقة. تمت مراقبة المرضى في أثناء المعالجة بتقييم دموي شهري مع تقييم نقوي كل ثلاثة أشهر وتقييم بيولوجي كل ستة أشهر، فضلا عن المتابعة السريرية. تمت المعالجة بدون اختلاطات قاتلة وحصل تحسن دموي منذ الشهر الأول حتى هواده دموية كاملة خلال ثلاثة أشهر عند 24 مريض أي 85.7% من المرضى. الهواده الصبغية الكاملة (صبغي فيلاديلفيا أقل من 5%) شوهد عند 9 مرضى أي 32.14% بعد ستة أشهر و 11 مريض بعد ستة أشهر أي 39.29% من المرضى. أما الهواده الجزئية (صبغي فيلاديلفيا بين 6-35%). شوهد عند سبعة مرضى 25% بعد ستة أشهر وعند تسعة مرضى عند 32.14% بعد ستة أشهر من المعالجة. تراجع الطحال بمعدل 5-10 cm من قطره الطولي عند 16 مريض أي 57.14% من المرضى. لم تحدث أية وفاة بسبب المعالجة.

* أستاذ مساعد في قسم الأمراض الباطنة - كلية الطب - جامعة تشرين - اللاذقية - سوريا.

Evaluation of Imatinib Mesylate in the Treatment of CML in Patients with Positive Philadelphia Chromosome

Dr. N.M Abdulrahman *

(Accepted 31/10/2004)

□ ABSTRACT □

The research aims to study the efficacy of Imatinib Mesylate drug in treatment of CML, according to the hematomyelo, and biologic effect in patients with positive Philadelphia chromosome.

Twenty eight patients were included in this study, most of them were young adults, and candidates for bone marrow transplantation, some of them had been previously treated with another treatment without success. The doses ranged between 400-600 mg once daily. Patients were evaluated before treatment, observed during treatment with monthly blood evaluation, myelocytic evaluation every three months, and biologic evaluation every six months, in addition to clinical follow up.

Treatment was done without serious complications. Hematological improvement was observed at the end of the first month, with complete remission in 24 patients (85.7%) within 3 months. Complete chromosome remission (Ph-chromosome less than 5%) was seen in 9 patients (32.14%) after 6 months, and in 11 patients (39.29%) after one year. Partial remission (Philadelphia chromosome between 6-35%) was seen in 7 patients (25%) after 6 months and in 9 patients (32.14%) after 1 year of treatment.

The spleen length decreased by 5-10 cm of original meridian in 16 patients (57.14%). No deaths had occurred because of the treatment.

*Associate Professor- Department Of Intern Medicine -Hematology, Faculty Of Medical-Tishreen University-Lattakia- Syria.

مقدمة:

الإبيضاض النقوي المزمن (CML) هو اضطراب إزفائي بالخلية الجذعة، يصنف بوصفه أحد أمراض النقي الارتشاحية ويشكل 15% من الابيضاضات عامة. يُشخص الابيضاض النقوي المزمن CML بسهولة ويُؤكد التشخيص بالموجودات الإيجابية لصبغي فيلادلفيا PH Chrsmo، وهي (q^{34}, q^{11}) $t(9,22)$ وتنجم عن إزفاء بين الصبغي 9 و22 [1].

يصيب هذا المرض الجنسين بنسب متقاربة مع إمكانية ظهوره في أي عمر إلا أنه أكثر شيوعاً بين الأربعة والسنتين سنةً. واعتبر هذا المرض مُعدداً على المعالجة وسيء الاستجابة للخطط العلاجية من ناحية إطالة الطور المزمن أو التأثير على الطور المتسارع أو الأرومي، ومن أهم هذه العلاجات المستخدمة:

• **البوسلفان Myelaran:** وهو مادة مؤلفة تحتاج إلى 11-30 يوماً لإحداث التثبيط النقوي بينما الخروج منه يحتاج إلى 24-54 يوماً، فضلاً عن تأثيرات جانبية وخطرة مما حصر استخدامه هذه الأيام في التحضير لعمليات زرع نقي العظم.

• **هيدروكسي يوريا Hydrea:** شائع الاستخدام حالياً لسهولة استخدامه وكلفته المتوسطة وفعالته الجيدة، يتجاوز كثيراً من عيوب البوسلفان واختلاطاته، فضلاً عن تأثيره الواضح في الطور المزمن للمرض وفي مدة البقيا.

• **الإنترفيرون Interferon:** حقق هوادة دموية خلال 6-12 شهر، أما الفترة اللازمة للاستجابة الصبغية فهي 18-24 شهراً، علماً أنها نادرة الحدوث نسبياً.

المعالجات السابقة الذكر تنحصر فعاليتها في الطور المزمن وإن لامست بشكل ضعيف الإزفاء الصبغي أو صبغي فيلادلفيا أصل المرض لذلك توجه العلماء إلى زراعة نقي العظم المغاير وخاصة عند الشباب حيث أعطى نتيجة 50-80% من البقيا، إلا أن الصعوبة في تأمين متبرعين وكلفة المعالجة ونسبة الوفيات، التي تقدر ما بين 10-50%، وفشل المعالجة جعلت عملية الزرع قليلة الانتشار [2].

يمكن القول إن المعالجات السابقة اعتبرت قاصرة نسبياً من ناحية إطالة الطور المزمن أو التأثير في الطور المتسارع والأرومي (ما عدا زرع نقي العظم) حتى ظهور العلاج بمثبطات التيروسين كيناز (Imatinib Mesylate) والذي يعتمد الآلية أو الفكرة التالية:

إن تبادل ذراعي الصبغيين 9 و22 يؤدي إلى تكون صبغيين شاذين أحدهما الصبغي 22 ويعرف بصبغي فيلادلفيا وبالتالي، فإن المورثة المدمجة الناتجة عنه bcr-abl تقوم بإرسال إشارات نمو متواصلة على الخلايا الجذعية الحاوية على هذا الخلل مما يؤدي إلى زيادة كبيرة في توليد الخلايا النقوية، والتي تسبب بدورها الأعراض المختلفة للإبيضاض النقوي المزمن.

مركب Imatinib Mesylate عبارة عن مادة كيميائية مصممة للدخول في الجيب الخاص بالمورثة المدمجة bcr-abl، فالجيب السابق يكون مشغولاً بجزيئة من الأدينوزين ثلاثي الفوسفات الحلقي (ATP) والتي تلعب دوراً مهماً في تكاثر الخلية وانقسامها. الأدينوزين ثلاثي الفوسفات الحلقي ناجم عن نشاط المورثة المدمجة bcr-abl ومن خلال منع دخول ATP في الجيب الخاص بها بسبب دخول Imatinib Mesylate عوضاً عنها فإنه يقوم عملياً بمنع ATP من القيام بدورها الحيوي وبالتالي منع المورثة المدمجة bcr-abl من العمل [3,4,5].

إن هذا الدواء لا يستهدف إلا الصبغيات الشاذة ولا يؤثر في الصبغيات الطبيعية أي أنه انتقائي التأثير

والفعالية وهذه الميزة تُنقص كثيراً من تأثيراته الجانبية. استخدم هذا الدواء بشكل كبسولات بجرعة 400 ملغ لمرضى الطور المزمّن و600 ملغ لمرضى الطورين المتسارع والحاد بشكل يومي ودفعة واحدة مع الطعام وكأس كبيرة من الماء [6].

هدف البحث وأهميته:

أهمية هذا البحث تتمثل في تأكيد النتائج العلاجية لهذا المرض في أطواره المختلفة لاسيما الطور المزمّن منه والمرضى الشباب الذين تمت مراقبتهم لدينا. يهدف هذا البحث إلى دراسة النتائج العلاجية لمركب Imatinib Mesylate في علاج الابيضاض النقوي المزمّن ولاسيما الطور المزمّن بجرعات تتراوح بين 400 و600 حتى 800 ملغ يومياً.

خطة البحث والدراسة العملية:

عينة الدراسة:

تمت الدراسة على 28 مريض من مرضى الابيضاض النقوي المزمّن الذين يراجعون مشفى الأسد الجامعي والوحدات المهنية التابعة له من المرضى القادرين على تأمين الدواء، جميع المرضى لديهم إيجابية صبغي فيلادلفيا تراوحت أعمارهم بين 17-65 سنة. الرجال 16، نساء 12 أي 57% من الرجال و43% من النساء، جدول رقم (1).

جدول رقم (1): يُبين عمار مرضى الدراسة

العمر	عدد المرضى	النسبة المئوية (%)
> 20 سنة	2	7,14
20-40 سنة	20	71,43
< 40 سنة	6	21,43

عدد مرضى الطور المزمّن 25 مريض أي 89.3 %، أما الطور المتسارع فثلاثة مرضى أي 10.1 %، لم تضم الدراسة أي مريض في الطور الحاد.

تقييم المرضى قبل المعالجة:

الفحوص المخبرية: تعداد وصيغة، صفيحات الدم، خضاب هيماتوكريت، بولة وكرياتينين، وظائف الكبد، فوسفاتاز قلووية، وذلك عند بدء المعالجة وبعد أسبوعين من المعالجة ثم شهرياً، جدول رقم (2).

جدول رقم (2): يُبين القيم الدموية للمرضى عند بدء المعالجة

وسطي الكريات البيض	وسطي تعداد الصفائح	وسطي الهيماتوكريت	وسطي الخضاب
42 ألف/مل	320 ألف/مل	%38	13 غ %

الفحوص بالأموح الصوتية: لمراقبة الضخامة الطحالية والكبدية قبل المعالجة وبعدها مع تحديد القطر الطولي للطحال مع اعتبار 13 سم هو القطر الطولي الطبيعي للطحال، جدول رقم (3).

جدول رقم (3): يُبين القطر الطولي للطحال عند بدء المعالجة

القطر الطولي للطحال	عدد المرضى	النسبة المئوية
حتى 20 سم	2	%7,15
حتى 28 سم	26	%92,85

الفحوص البيولوجية (الدراسة الصبغية): جميع المرضى أجريت لهم الدراسة الصبغية قبل دخولهم الدراسة وجميعهم يحملون صبغى فيلادلفيا وكانت نسبته قبل المعالجة حسب الجدول رقم (4):

جدول رقم (4): يُبين نسبة صبغى فيلادلفيا عند المرضى

نسبة صبغى فيلادلفيا	عدد المرضى	النسبة المئوية
0-5%	1	%3,57
6-35%	2	%7,14
36-95%	6	%21,42
96-100%	19	%67,86

تم مراقبة صبغى فيلادلفيا عند جميع المرضى بعد ستة أشهر ثم بعد سنة ما عدا بعض المرضى بعد ثلاثة اشهر من المعالجة فقط لاتخاذ قرار زيادة الجرعة العلاجية.

خضع جميع المرضى للعلاج بمركب Imatinib Mesylate بجرعة 400-600 ملغ يومياً علماً أن بعض المرضى خضع لزيادة الجرعة 200 ملغ بعد 3 أشهر من المعالجة في حالة ضعف الاستجابة الدموية، والنقوية، والصبغية.

تقييم نتائج المعالجة:

اعتبر المرضى في هودة كاملة عند تحقق الشروط التالية [7]:

1. تعداد الكريات البيض أقل من 8 آلاف/مل.
2. الصفائح أكثر من 100 ألف/مل.
3. غياب الانزياح نحو اليسار حتى الخلية العصوية Band.
4. تراجع القطر الطولي للطحال حتى 13 سم.

أما الهوادة الجزئية في الحالات التالية:

1. بقاء الصفائح اقل من 100 ألف.
2. انزياح نحو اليسار حتى مرحلة الخلية النقوانية أو أكثر.
3. بقاء الطحال دون تراجع في قطره الطولي.

الاستجابة الصبغية [7]:

1. استجابة كاملة: غياب صبغي فيلادلفيا أقل من 5%.
2. استجابة جزئية: تراجع نسبة صبغيات فيلادلفيا حتى أقل من 35%.
3. استجابة ضعيفة: صبغي فيلادلفيا بين 36-95%.
4. عدم الاستجابة إذا كانت نسبة صبغي فيلادلفيا أعلى من 95%.

نتائج المعالجة:

الموجودات الدموية: على الرغم من المراقبة الشهرية لمؤشرات الدم فقد وثقنا النتائج كل ثلاثة أشهر من أجل تسهيل إيضاح النتائج. بدأت المؤشرات الدموية بالتحسن اعتباراً من الأسبوع الثالث وحتى الشهر الثالث لوحظ استجابة دموية كاملة عند 24 مريض أي 85.7% من المرضى فانخفض وسطي الكريات البيض إلى 6800/مل، والصفائح الدموية بقيت طبيعية إنما أقل من بداية المعالجة وكان الوسطي 164 ألف/مل والهيماتوكريت تراجع بنسبة ضئيلة 36% والخضاب حتى 12.2%، جدول رقم (5).

جدول رقم (5): يُبين تغيرات الدم خلال المعالجة

بدء المعالجة	بعد 3 شهر	بعد 6 أشهر	بعد 9 أشهر	بعد سنة	
الكريات البيض ألف/مل	42	6.8	6.2	5.9	5.8
الصفائح ألف/مل	320	164	158	152	145
الهيماتوكريت %	38	36	35	36	36
الخضاب غ %	13	12.2	12	12.1	12

أما نتائج الدراسة الصبغية للمرضى في أثناء وبعد المعالجة فكانت حسب الجدول التالي:

جدول رقم (6): يُبين نتائج الدراسة الصبغية أثناء وبعد المعالجة

عدد المرضى بعد سنة من المعالجة		عدد المرضى بعد 6 أشهر من المعالجة		عدد المرضى قبل بدء المعالجة	نسبة صبغي فيلادلفيا
11	39.29%	9	32.14%	1	0-5%
9	32.14%	7	25%	2	6-35%
4	14.28%	8	28.57%	6	36-95%
4	14.28%	4	14.28%	19	96-100%

يلاحظ من الجدول أن نسبة الاستجابة الكاملة تحققت عند 9 مرضى أي 32.14% وذلك بعد 6 أشهر وعند إحدى عشر مريضاً بعد سنة من المعالجة أي 39.29%، أما الاستجابة الجزئية بعد ستة أشهر فكانت عند 7 مرضى أي 25% أما بعد سنة عند 9 مرضى أي 32.14% ويلاحظ أن أربعة مرضى لم تحقق استجابة مطلقة. والجدير ذكره هنا أن زيادة الجرعة 200 ملغ بعد ثلاثة أشهر حسن الاستجابة الصبغية بشكل جذري. بالمقارنة مع الدراسات العالمية يلاحظ أن الاستجابة الكاملة بعد سنة 49% [3] وهي أفضل من دراستنا التي بلغت 39.29%.

نتائج المراقبة الصوتية للطحال: لوحظ تراجع نسبي في حجم الطحال (بعض المرضى حصلوا على معالجات سابقة أخرى، فقد تراجع القطر الطولي للطحال عند مريضين (لديهم قطر الطحال 18 سم إلى الطبيعي) أما بقية المرضى فقد تراجع القطر الطولي للطحال ما بين 5-10 سم عند 16 مريض، و 2-5 سم عند 6 مرضى أما البقية فلم يحدث أي تغير في حجم الطحال.

اختلاطات المعالجة وآثارها الجانبية: من الجدول رقم (7) نلاحظ:

جدول رقم (7): يبين اختلاطات المعالجة وآثارها الجانبية

الاختلاط	عدد المرضى	النسبة المئوية	الدراسات العالمية [9, 8]
الغثيان والإقياء	7	25%	22%
آلام عظمية	3	7,14%	15%
آلام عضلية	7	25%	
احتباس السوائل	0	0	-
ارتفاع خمائر الكبد	3	10,8%	8.2%
تثبيط نقوي: معتدلات تحت ألف كرية صفيحات تحت 50 ألف	5	17,85%	11.5%

✓ نلاحظ أن الغثيان والإقياء قد أصاب 7 مرضى إلا أن المعالجة بمضادات الإقياء Ondansetron كانت

كافية لمواصلة المعالجة.

- ✓ الألام العضلية والعظمية تمت السيطرة عليها بالمسكنات العادية ومضادات الالتهاب غير الستيروئيدية.
- ✓ ارتفاع خمائر الكبد أصاب ثلاثة مرضى بشكل متوسط إلى خفيف الشدة، تم إيقاف المعالجة عند أحدهم بشكل مؤقت ومن ثم تم تخفيض الجرعة.
- ✓ التثبيط النقوي ونقص المعتدلات تحت ألف كرية أو الصفائح تحت 50 ألف صفيحة، كلاهما أو أحدهما شوهد عند 5 مرضى فقط فتوقفت المعالجة بشكل مؤقت.

المناقشة:

حصلنا على استجابة صبيغية كاملة بمعدل 39.29% وهي أقل من نتائج الدراسات العالمية التي وصلت حتى 49% [3]، ربما يُعزى ذلك إلى عدم قدرة المرضى على تأمين الدواء بشكل متواصل لأسباب اجتماعية ومادية، أو أن بعض المرضى مضى عليهم فترة زمنية طويلة بعد تشخيص المرض قبل استخدام هذا المركب. بالرغم من أن المعالجة بالمركبات الأخرى تعطي استجابة دموية مشابهة أو حتى أسرع من المعالجة بمركب Imatinib Mesylate إلا أن فعاليتها على نقي العظم وصبغي فيلاديلفيا أقل منه بشكل صريح. إن نسبة الاستجابة الدموية والنقوية والصبيغية لهذا المركب تجعله أفضل من المركبات المستخدمة الأخرى على الرغم من تكلفته الباهظة، خاصةً إذا استخدم بجرعات صحيحة إذ أن زيادة الجرعة 200 ملغ بعد ثلاثة أشهر حسّن الاستجابة الصبيغية بشكل واضح عند أربعة مرضى. ولذلك هذا العقار هو المفضل عند المرضى الشباب خاصة اللذين يخططون لإجراء عملية زرع نقي العظم لديهم، إذ أن لغياب صبغي فيلاديلفيا دوراً مهماً في المعالجة.

توصيات ومقترحات:

1. نظراً للفعالية العلاجية الممتازة للمركب (Imatinib Mesylate) نقترح ما يلي:
 - 1. يتحتم استخدام هذا المركب عند المرضى الشباب كخط علاجي أول حتى يتوافر في بلادنا عمليات زرع نقي العظم.
 - 2. استخدام هذا المركب بشكل أساسي عند مرضى الطور المزمن وباكراً قدر الإمكان والتريث بالطورين المتسارع والأرومي.
 - 3. يُنصح باعتبار التحسن النقوي والبيولوجي هو الأساس في تقييم جدوى المعالجة، أما التحسن الدموي فيمكن الحصول عليه بأدوية أخرى أقل تكلفة وأقل سميّة خاصة المرضى المسنين.
 - 4. يُنصح بإجراء تقييم صبغي بعد ثلاثة أشهر من أجل زيادة جرعة المعالجة ثم بعد ثلاثة أشهر أخرى من أجل إيقافها إذا لم يحصل التحسن البيولوجي.

المراجع:

.....

- 1- Hoffbrand A.V. and al, Hematology Essential 4th Edition, 2002, P. 180.
- 2- Brien and others, New England J. of Medicine 348, N^o1, 11.
- 3- Novartis Pharma Basic Prescribing Information 27/02/2001.
- 4- Novartise Pharma, AG, Basel Switzerland An ATP, Competitive Inhibitor of the c-Abl Protein – Tyrozine Kinase, N^o RD, 2000, 0147, 15 Aug. 2000.
- 5- Duker J.B and Others, 1996, Effects of Selective Inhibitor of the Abl Tyrosine on the growth of Bcr – ABI Positive Cells, Nature Medicine, P. 566.
- 6- O'Dwyer M. E.O. and Druker B.J., An inhibitor of the BCR-ABL tyrosine kinase for the treatment CML, Lancet Oncol. 1, 207-11, 2000.
- 7- Devita et al, Devita principles of medical oncology CML diagnosis and treatment, 2001.
- 8- Protocol 0109 II study to determine the efficacy and safety of St 1571 in patients with CML. Part IV, P. 124. (Novartes).
- 9- www.glivic.com & www.novartise.com.