

# توصيات لمعالجة الأشخاص المصابين بمرض ابيضاض الدم النقوي المزمن (اللوكميا)

## ملخص ملائم للمرضى لتوصيات الشبكة الأوروبية (2020) لعلاج مرض ابيضاض الدم النقوي المزمن

نُشرت من قبل:

شبكة مناصرة مرضى ابيضاض الدم النقوي المزمن

### قائمة المحتويات

2	افتتاحية فريق العمل
3	المقدمة
4	إجراءات التشخيص
4	وجود مرض ابيضاض الدم النقوي المزمن في مجموعات سكانية مختلفة (علم الأوبئة)
5	العوامل الإنذارية التنبؤية وقت التشخيص
5	تعريفات الاستجابة
6	المراقبة، الاستجابة للعلاج، والمؤشرات الرئيسية
7	العلاجات المتوفرة حالياً لايبيضاض الدم النقوي المزمن
8	خط العلاج الأول
8	إيماتينيب (جليفيك®) أو الأدوية الجينية لإيماتينيب
9	داساتينيب (سبريسيل®)
9	نيلوتينيب (تاسيغنا®)
9	بوسوتينيب (بوسوليف®)
10	رادوتينيب (سوبيكت®)
10	إنترفيرون ألفا (IFN $\alpha$ )
10	الأدوية الجينية
10	تكاليف مثبطات التيروسين كيناز وتكاليف الفعالية
10	خط العلاج الثاني
11	ما بعد خط العلاج الثاني
11	بوناتينيب (إكلوزيغ®)
12	السُميّة (درجة السموم)، الآثار الجانبية، والمضاعفات
13	خيارات علاج مقاومة طفرات BCR-ABL
14	علاج المرحلة المتقدمة من ابيضاض الدم المقوي المزمن
14	زراعة الخلايا الجذعية
15	جودة الحياة
15	التعافي مع وقف العلاج
16	الحمل والأبوة

مرض ابيضاض الدم النقوي المزمن هو سرطان نادر يصيب الدم ونقي "نخاع" العظام. يبدأ سرطان الدم النقوي المزمن في الخلايا الجذعية في نخاع العظام. تنتج الخلايا الجذعية في خلايا الدم الرئيسية الثلاث: كريات الدم البيضاء، كريات الدم الحمراء أو الصفائح الدموية. عندما يبدأ مرض ابيضاض الدم النقوي المزمن، تصبح الخلايا الجذعية غير طبيعية ويتم انتاج عدد كبير من كريات الدم البيضاء. ومع مرور الوقت، تستبدل خلايا ابيضاض الدم النقوي المزمن مكان الخلايا الطبيعية في نقي العظام وتمنع الجسم من أن يصنع خلايا دم سليمة. ومع تقدم المرض، ينخفض عدد كريات الدم البيضاء الطبيعية.

يوجد هنالك ثلاث مراحل لمرض ابيضاض الدم النقوي المزمن:

**المرحلة المزمنة** – تعتبر هذه المرحلة على أنها المرحلة الأولية بحيث يُنتج الجسم عددا كبيرا من كريات الدم البيضاء. ومن الممكن أن تدوم هذه المرحلة من أشهر إلى سنوات. في حال ظهور أعراض، فمن المرجح أن تكون خفيفة وتتلاشى بسهولة.

**المرحلة المتسارعة** – إذا ما تُركت دون معالجة، فمن المرجح أن تخضع خلايا ابيضاض الدم النقوي المزمن إلى تغيرات بيولوجية على نحو أكبر ومن الممكن أن يتقدم ويتطور المرض إلى مرحلة أكثر تقدماً.

**المرحلة الأرومية "الانفجار"** – في هذه المرحلة، تظهر خلايا ابيضاض الدم (السرطانية) غير الناضجة والتي تسمى الأرومات ويزداد المرض سوءاً، مع احتمال حدوث مضاعفات خطيرة.

عند البشر، تحتوي كل خلية بالعادة على 23 زوج من الكروموسومات ويحتوي كل كروموسوم على آلاف من الجينات. في خلايا ابيضاض الدم النقوي المزمن يتحد جزء من كروموسوم 9 مع جزء من كروموسوم 22 ممّا يؤدي إلى تشكيل ما يُسمّىه كروموسوم فيلاديلفيا. ونتيجة لذلك، يتحرك الجزء المسمى *ABL1* الموجود عادة في كروموسوم 9 لينضم إلى الجين المسمى *BCR* والذي يوجد عادة في الكروموسوم 22. يندمج *ABL1* و *BCR* وينشئان جيناً غير طبيعي، وهو *BCR-ABL*. يتحكم هذا الجين في إنتاج بروتين يسمى التيروسين كيناز. عادةً ما يُساعد التيروسين كيناز الخلايا على الانقسام والتضاعف. ومع ذلك، فإن الجين غير الطبيعي يصنع شكلاً خاطئاً من التيروسين كيناز الذي ينتج الكثير من خلايا الدم البيضاء. ويعتقد أن هذا هو سبب سرطان الدم النقوي المزمن. لقد أحدث العلاج الذي يهدف إلى منع نشاط التيروسين كيناز غير الطبيعي ثورة في علاج سرطان الدم النخاعي المزمن.

إن الشبكة الأوروبية لابيضاض الدم هي شبكة بحث ممولة من القطاع العام، وقدمت توصيات علاج لمعالجة مرض ابيضاض الدم النقوي المزمن بداية في عام 2006 والذي تلاه تحديثات لها في عام 2009 و 2013 ومرة أخرى في عام 2020. لقد تمت الموافقة على التوصيات الحالية لمرضى ابيضاض الدم النقوي المزمن من قبل 34 خبير في ابيضاض الدم النقوي المزمن من أوروبا وأمريكا وآسيا والمحيط الهادئ بناء على أفضل البيانات العلمية المتوفرة وقت الإصدار والنشر لها. لقد أعدت الشبكة الأوروبية لابيضاض الدم التوصيات للأطباء والمرضى من أجل تحسين مستوى فهم ابيضاض الدم النقوي المزمن.

وتعكس تحديثات 2020 لتوصيات الشبكة الأوروبية لابيضاض الدم حقيقة أن هنالك خيارات متوفرة لعلاج جديد. وبالتحديد، تمت الموافقة واعتماد الصيغة العامة الأولى من مثبط التيروسين كيناز لمرض ابيضاض الدم النقوي المزمن. كما تم تقديم وتعريف سجل قياس جديد طويل الأمد للبقاء على قيد الحياة وكذلك تم تحديد وتعريف عوامل مخاطر جديدة.

لقد تم توصيف الفحوص التشخيصية الآن بتفصيل أكبر. وتم تقديم النصح والتوصية بمراقبة الاستجابة للعلاج بواسطة التفاعل الكمي للبلمرة المتسلسل كلما كان ذلك ممكناً. كما تم اعتبار وقف العلاج وتحقيق التعافي خلال

التوقف عن العلاج هدفا للمرضى المؤهلين والذين لديهم إمكانية المراقبة الجزيئية عالية الجودة. هناك أيضا توصيات جديدة متوفرة تتعلق بتخطيط وتنظيم الأسرة.

لقد لخصنا لكم توصيات الشبكة الأوروبية لابيضاض الدم والتي بإمكانكم استخدامها لمناقشة مرضكم وخيارات العلاج مع طبيبك. وتم إعداد الملخص من قبل فريق العمل التالي لمناصرة للمرضى:

- **دينيس كوستيلو**، (رئيس فريق العمل)، شبكة مناصري مرضى ابيضاض الدم النقوي المزمن.
- **جان جيسلار**، شبكة مناصري مرضى ابيضاض الدم النقوي المزمن / شبكة ابيضاض الدم، ألمانيا
- **غيورا شارف**، شبكة مناصري مرضى ابيضاض الدم النقوي المزمن، منظمة مرضى ابيضاض الدم النقوي المزمن الإسرائيلية، إسرائيل.
- **جانا بيلوتشوفافا**، تشخيص اللوكيميا "ابيضاض الدم"، جمهورية التشيك.
- **فيليس بومباسي**، مجموعة AIL الإيطالية للمرضى التي تعنى بمكافحة مرض سرطان الدم الليمفاوي والورم العضلي، إيطاليا.
- **كورنيليا بوروزاك**، شبكة سرطان الدم "ابيضاض الدم"، ألمانيا.
- **ريتا كريستينسين**، جمعية LYLE لمرضى سرطان الدم الليمفاوي، ابيضاض الدم والورم العضلي، الدنمارك.
- **جيلينا كوغوروفيك**، جمعية مرضى ابيضاض الدم النقوي المزمن لصربيا، صربيا.
- **زاك بيمبيرتون-وايتلي**، رعاية مرضى ابيضاض الدم، المملكة المتحدة.

تمت مراجعة الملخص من قبل الخبراء التالية أسماؤهم:

- **البروفيسور أندرياس هوكهاوس**، مستشفى جامعة جينا، جينا، ألمانيا
- **البروفيسور فرانكويس-خافير ماهون**، جامعة برودوكس ومعهد برودوكس، فرنسا
- **البروفيسور غويسيب ساغليو**، جامعة تورينو، إيطاليا
- **البروفيسور جيرالد راديتش**، مركز فرد هاتشينسون لأبحاث السرطان، سياتل، الولايات المتحدة الأمريكية
- **البروفيسور بيا رعاني**، مركز رابين الطبي، بيتاح تكفا، إسرائيل

## المقدمة

لقد تغير علاج ابيضاض الدم النقوي المزمن في السنوات الأخيرة بحيث تطور مرض ابيضاض الدم النقوي المزمن من سرطان مهدد للحياة إلى مرض يمكن التحكم فيه والسيطرة عليه وإدارته. فيستطيع معظم المرضى أن يستفيدوا وينتفعوا من فئة العقاقير عالية الفعالية التي تُدعى مثبّطات التيروزين كيناز علماً بأن العديد من مثبّطات التيروزين كيناز متوفرة اليوم. ومع ذلك، يعتبر العلاج على أنه باهظ الثمن ومن الممكن أن يؤدي إلى مضاعفات. وعليه، يجب إدارة والتحكم بالمرض من قبل الأطباء المدربين على نحو خاص لمعالجة الاحتياجات الخاصة لكل مريض.

يستجيب الكثير من مرضى ابيضاض الدم النقوي المزمن وهم في المرحلة المزمنة على نحو جيد للعلاج ويصلون تقريبا إلى العمر الطبيعي المتوقع. ويكون بعض المرضى قادرين على الوصول إلى حالة استجابة جزيئية عميقة مستقرة. ومن الممكن أن يكون هؤلاء المرضى جديرين ومؤهلين أيضاً لوقف أخذ مثبّطات التيروزين كيناز وأن يواصلوا ويستمرروا في حياتهم بدون أدوية. وهذا يُدعى التعافي مع التوقف عن العلاج.

إن هدف هذا العلاج قد يكون متاحا فقط لعدد قليل من المرضى الذين لديهم إمكانية الوصول إلى عقاقير وجودة مراقبة فعّالة. أما بالنسبة لمعظم المرضى، فإن الأهداف الرئيسية للعلاج تشمل تحقيق استجابة جزيئية رئيسية وبقاء طبيعي على قيد الحياة.

يتم عمل العديد من الفحوص والاختبارات للتأكد فيما إذا كان لدى المريض ابيضاض الدم النقوي المزمن أم لا. وهذه الفحوصات تشمل:

- **الفحص الجسدي** – يقوم طبيبك بفحصك وخصوصاً بما يتعلق بحجم الطحال والكبد لديك. في حال كان لديك ابيضاض الدم النقوي المزمن، عندها من الممكن أن يكون طحالك متضخم.
- **تعداد كامل للدم "CBC"** – يؤخذ من وريد الذراع لديك لتقييم الأنواع المختلفة من كريات الدم وكمياتها.
- **فحص سيتولوجي خلوي وصبغي** – يتم أخذ وإزالة عينة خلية نقي "نخاع" العظام (شفت نقي "نخاع" العظم) باستخدام إبرة ذات تجويف. يسمح هذا الفحص للطبيب بتحديد شكل ووظيفة كريات الدم في نخاع عظمك وكذلك مرحلة ابيضاض الدم النقوي المزمن لديك. ومن الممكن أن تؤخذ قطعة صغيرة من العظم بواسطة طبيبك لتفحص خلايا أرومية (خزعة نخاع عظم). إن وجود خلايا أرومية في عينة العظم هذه يشير إلى أن المريض قد يكون بحالة خطيرة. يتم تقييم خلايا نخاع العظم باستخدام الفحص الصبغي. يُوصى بعمل تحليل تلوين صبغيات الكروموسوم لاكتشاف ورصد كروموسوم فيلاديلفيا وغيره من الحالات الأخرى غير الطبيعية للكروموسوم والتي تشير إلى أن المرضى بحالة خطيرة. كما يجب أن يتم عمل وتنفيذ فحص آخر يُعرف بـ التهجين الفلوريسنتي في الموضع (FISH) في حال تم تحديد وجود بروتين مثبطات التيروسين كيناز *BCR-ABL* ولكن لا يمكن اكتشاف ورصد كروموسوم فيلاديلفيا بفحوص سيتولوجية أخرى وكذلك إن لم يتوفر فحص نوعي للتفاعل البلمري المتسلسل.
- **الفحص النوعي للتفاعل البلمري المتسلسل** – يكشف هذا الفحص بالغ الحساسية وجود بروتين مثبطات التيروسين كيناز *BCR-ABL* في دمك أو في نخاعك العظمي. وتكون نتائج الفحص النوعي بمثابة مرجع للقيم وتستخدم لتقييم التغيرات التي تحدث في كميات بروتين مثبطات التيروسين كيناز *BCR-ABL* وذلك لكي تساعد في ضمان أن يكون علاجك فعالاً.
- **التخطيط الكهربى للقلب** – يتم تسجيل إشارات كهربائية في قلبك لفحص فيما إذا كان هنالك مرض قلبي أو أمور غير طبيعية في إشارة التحويل القلبي.
- **عينة الدم البيوكيميائية** – فحوصات قياسية معيارية يتم تنفيذها على عينة دم تؤخذ من وريدك. ومن ثم تتم مقارنة النتائج مع القيم القياسية المعيارية والتي تُظهر الحالة الصحية.

وقد يقوم طبيبك أيضاً بالطلب منك لأن تخضع لإجراءات تشخيصية أخرى. وهذا سيعتمد على الخصائص الطبية الخاصة بك، ماضيك وتاريخك الطبي، وأمراضك الأخرى التي قد تكون لديك.

## وجود مرض ابيضاض الدم النقوي المزمن في مجموعات سكانية مختلفة (علم الأوبئة)

قد يؤثر مرض ابيضاض الدم النقوي المزمن على أي جسم في أية مرحلة وفئة عمرية. في الدول الغربية، يكون المرضى بمتوسط عمر (فوق سن 50 عام). في أفريقيا وآسيا، يكون مرض ابيضاض الدم النقوي المزمن شائع أكثر في الفئات العمرية للشباب بما في ذلك الأطفال والمراهقين.

يلعب العمر دوراً هاماً في إدارة مرض ابيضاض الدم النقوي المزمن ويجب أن يؤخذ بالاعتبار عند اتخاذ قرار بالعلاج. ويكون المرضى الأكبر سناً الأكثر احتماليةً لتلقي العلاج لأمراض أخرى. لدى المرضى الشباب، يعتبر تنظيم وتخطي الأسرة والمسائل الخاصة بالحمل اعتبارات رئيسية للعلاج.

## العوامل الإنذارية التنبؤية وقت التشخيص

وقت إجراء تشخيص مرض ابيضاض الدم النقوي المزمن، فيمكن أن يؤثر كلاً من عمرك، حجم طحالك، وغيرها من التدابير والقياسات مثل تعداد كريات الدم على كيفية استجابتك للعلاج بمثبطات التيروسين كيناز (TKIs) وتستخدم العوامل التنبؤية الإنذارية لحساب قياس سجل الخطر النسبي للمريض. إن معرفة قياس سجل خطرك يُساعدك وطبيبك على اختيار وانتقاء أفضل العلاجات.

تم استخدام ثلاثة أنظمة تشخيصية لحساب مخاطر الوفاة من سرطان الدم: سوكال ، ويورو ، ويوتوس. وقد تمّ تطوير نظاماً رابعاً، وهو نظام إيلتس للبقاء على قيد الحياة لفترة طويلة في عام 2016. ويوصي خبراء الشبكة الأوروبية لايبيضاض الدم باستخدام النظام الجديد بدلاً من الأنظمة القديمة. يضع إيلتس وزناً أقل على العمر كمقياس للمخاطر. وذلك لأن معظم المرضى اليوم لديهم متوسط عمر متوقع قريب من الطبيعي ولا يموتون بسبب مرض ابيضاض الدم النقوي المزمن.

هنالك عوامل إنذارية أخرى يتم تقديمها وتكون حاضرة وقت تشخيص مرضك بابيضاض الدم النقوي المزمن والتي قد تؤثر أيضاً على نتائجك ويجب أن تتم مراقبتها بعناية وحرص. تشمل تلك العوامل محتوى التليث في عينة شطف نخاع العظم الخاص بك وتغيرات إضافية في الكروموسوم (تُدعى الشذوذ الإضافي للكروموسوم أو الانحراف الوراثي الخلوي الإضافي) في الخلايا مع كروموسوم فيلاديلفيا.

## تعريفات الاستجابة

إن هدف علاج مثبّط التيروسين كيناز (TKI) هو تحقيق تخفيف وتعافي للمرض، في حالة مرض ابيضاض الدم النقوي المزمن، يتم تقييم الاستجابة للعلاج عن طريق قياس كميات نُسخ مثبّطات التيروسين كيناز *"BCR-ABL"* (والتي تُدعى أيضاً المُستنسَخات). هنالك مستويات مختلفة من الاستجابة:

- **الاستجابة الدموية التامة** – أن يكون تعداد كريات الدم قد عاد إلى الوضع الطبيعي. فحوص الدم لا تُظهر أية كريات دم بيضاء غير ناضجة. وأن يكون أيضاً قد عاد الطحال، إذا ما تضخم بدايةً، إلى الحجم الطبيعي.
- **الاستجابة الوراثية الخلوية التامة** – تحليل وراثي خلوي لخلايا نخاع العظم لا تُظهر أية خلايا تحمل كروموسوم فيلاديلفيا في 20 طور استوائي (الطور الاستوائي هو مرحلة تكون في عملية انقسام الخلية).
- **الاستجابة الجزيئية الرئيسية** – لا يزال بإمكان الفحص الكمي للتفاعل البلمري المتسلسل أن يكشف عن وجود بروتين مثبّطات التيروسين كيناز *BCR-ABL* ولكن بمستوى أدنى (تحت 0,1%). وهذا يُعتبر على أنه استجابة ممتازة.
- **استجابة جزيئية عميقة** – لا يزال بإمكان فحص التفاعل البلمري المتسلسل أن يكشف عن بروتين مثبّطات التيروسين كيناز *BCR-ABL* ولكن بأدنى مستوى قريباً من الحد الأدنى للكشف (بروتين مثبّطات التيروسين كيناز *BCR-ABL* أقل من 0,01% لفحص الاستجابة الجزيئية 4 "MR4" وأقل من 0,0032% لفحص الاستجابة الجزيئية 4,5 "MR4.5"). إن بعضاً من المختبرات التي لا تستطيع أن تكشف عن بروتين مثبّطات التيروسين كيناز *BCR-ABL* بهذه المستويات الدنيا تصف المرض على أنه جزيئياً غير قابل للكشف عنه. يجب على المختبرات الفاحصة أن تبين حساسية فحص التفاعل البلمري المتسلسل لديها. تكون مستويات بروتين مثبّطات التيروسين كيناز *BCR-ABL* التي هي بأدنى قدر ممكن من  $\geq 0,001\%$  يمكن أن تُكتشف (أنظر الجدول 1).

تُقاس الاستجابة الجزيئية بطريقة معيارية موحدة وفق للمقياس الدولي (IS). سيقم المختبر الفاحص عدد نُسخ بروتين مثبّطات التيروسين كيناز *BCR-ABL* مقارنة بعدد نُسخ الجين المرجعي حسب ما هو مبين في

الجدول 1 (يكون بروتين تيروزين كيناز *ABL1* كجين مسيطر أو كُنسخ جين مسيطر مقبول دولياً مثل جين الجلوكورنيدات "GUSB").

## الجدول 1

استجابة جزئية <sup>5</sup>	استجابة جزئية <sup>4,5</sup>	استجابة جزئية <sup>4</sup>	استجابة جزئية رئيسية	الحد الأدنى لعدد نُسخ الجين المرجعي في العينة
أو ABL1 100,000 أو 240,000 جلوكورنيدات	أو ABL1 32,000 أو 77,000 جلوكورنيدات	أو ABL1 10,000 أو 24,000 جلوكورنيدات	أو ABL1 10,000 أو 24,000 جلوكورنيدات	نُسخ الجين المرجعي ABL1 حسب المقياس الدولي كنسبة مئوية
$\geq 0,001\%$	$\geq 0,0032\%$	$\geq 0,01\%$	$\geq 0,1\%$	

≥ تعني أقل من أو يُساوي

## المراقبة، الاستجابة للعلاج، والمؤشرات الرئيسية

سيراقب طبيبك مدى استجابتك للعلاج باستخدام التفاعل البلمري المتسلسل عن طريق القيام بعمل فحوص (كما هو مبين في الجدول 2). بعض من المرضى يستجيب ويستمر علاجهم. مرضى آخرون لا يستجيبوا على النحو الأمثل للعلاج أو قد يُصبحوا مقاومين لتفاعلهم البلمري المتسلسل وبذلك يحتاجون لتغيير العلاج. أخيراً، قد يحتاج بعض المرضى إجراء تغيير في العلاج لأنهم لا يتحملون أدويتهم.

في الكثير من الدول، يتوفر الفحص الجزيئي بجودة عالية. لم تعد هناك حاجة لإجراء الفحص الوراثي الخلوي من أجل مراقبة الاستجابة بعد أن يتم تحقيق التخفيف والتعافي الوراثي الخلوي التام. يجب أن يتم استخدام الفحص الكمي للتفاعل البلمري المتسلسل متى أمكن ذلك من أجل تعداد كميات مثبطات التيروسين كيناز *BCR-ABL* في الدم.

## الجدول 2

كل أسبوعين (2) اثنين حتى تتحقق الاستجابة الدموية التامة. وقد تكون هناك حاجة لتكرار أكثر من مرة الفحص في حالات معينة.	فحوص الدم
الفحص الكمي للتفاعل البلمري المتسلسل: كل 3 شهور على الأقل حتى بعد أن يتم الوصول إلى الاستجابة الجزيئية الرئيسية وتأكيداتها. وقد تكون هناك حاجة لتكرار أكثر من مرة الفحص في حالات معينة.	الفحص الجزيئي
تحليل تلوين صبغيات الكروموسوم: يجب إجراءه فقط للمرضى الذين لديهم تبادلاً غير اعتيادياً للمادة الوراثية الجينية فيما بين الكروموسومات (ما يُسمى الانتقالات النموجية "الإزفاء")، مع نُسخ نادرة أو غير معتادة من <i>BCR-ABL</i> التي ليس بالإمكان تقييمها بواسطة الفحص الكمي للتفاعل البلمري المتسلسل، من أجل استبعاد الحالات الكروموسومية غير الطبيعية لدى المرضى الذين لا يستجيبون أو يقاومون العلاج، أو لدى المرضى الذين تتطور حالتهم إلى المرحلة المتسارعة أو المرحلة الأرومية. التهجين الفلوريسنتي في الموضع (FISH): ممکن أن تكون هناك حاجة له لدى المرضى الذين لديهم اندماج غير معتاد لمُستنسخات <i>BCR-ABL</i> .	الفحص الوراثي الخلوي

إن المرضى الذين يصلون إلى الاستجابة الجزيئية الرئيسية يكونوا قد حققوا استجابة ممتازة. ومع ذلك، أن تكون في حالة تعافي وتخفيف هو ليس نفس أن تكون في حالة شفاء. حتى لو لم يكن بإمكان الفحوص أن تجد أي تَبَع لابيضاض الدم النقوي المزمن في خلاياك، فمن الممكن أن يعود المرض. ولهذا السبب تكون المراقبة مهمة جداً. قد يحتاج علاجك لأن يستمر أو حتى لأن يتغير.

تُستخدم المعالم الرئيسية التالية للمراقبة من أجل تقييم فعالية علاجك:

- **الاستجابة المثلى** وتعني بأن علاجك يقود ويؤدي إلى تخفيض في كمية *BCR-ABL* حسب ما هو مُبين في الجدول 3. علاجك الحالي يجب أن يستمر ويتواصل.



- **التحذيرات** هي إشارات بأن مرضك لا يستجيب للعلاج كما هو متوقع. وقد يقوم طبيبك بفحصك باستمرار لكي يقرر إن كنت بحاجة لتغيير العلاج.
- **الفشل** ويعني أنه من غير المرجح أن يكون علاجك فعالاً. لذا يجب أن تناقش أنت وطبيبك الخيارات الممكنة لتغيير العلاج.

يُبين الجدول 3 المعالم الرئيسية للمراقبة ومستويات الاستجابة في مرض ابيضاض الدم النقوي المزمن.

### الجدول 3

الوقت	الاستجابة المثلى	التحذيرات	الفشل
عند التشخيص	لا ينطبق في هذه المرحلة	مخاطر عالية من وجود شذوذ إضافي للكروموسوم في الخلايا مع وجود كروموسوم فيلاديلفيا خطورة عالية بواسطة قياس سجل البقاء الطويل الأمد على الحياة ELTS	لا ينطبق في هذه المرحلة
عند 3 شهور	يكون $BCR-ABL \geq 10\%$ في فحص تفاعل البلمرة المتسلسل PCR	$BCR-ABL < 10\%$ في فحص تفاعل البلمرة المتسلسل PCR	$BCR-ABL < 10\%$ في فحص تفاعل البلمرة المتسلسل PCR إذا تأكد خلال 1-3 شهور
عند 6 شهور	يكون $BCR-ABL \geq 1\%$ في فحص تفاعل البلمرة المتسلسل PCR	$BCR-ABL < 1-10\%$ في فحص تفاعل البلمرة المتسلسل PCR	$BCR-ABL < 10\%$ في فحص تفاعل البلمرة المتسلسل PCR
عند 12 شهر	يكون $BCR-ABL \geq 0,1\%$ في فحص تفاعل البلمرة المتسلسل PCR	$BCR-ABL < 0,1-1\%$ في فحص تفاعل البلمرة المتسلسل PCR	$BCR-ABL < 1\%$ في فحص تفاعل البلمرة المتسلسل PCR
بعدها وفي أي وقت خلال العلاج	يكون $BCR-ABL \geq 0,1\%$ في فحص تفاعل البلمرة المتسلسل PCR	$BCR-ABL < 0,1-1\%$ في فحص تفاعل البلمرة المتسلسل PCR فقدان $\geq 0,1\%$ (استجابة جزئية رئيسية)*	$BCR-ABL < 0,1\%$ في فحص تفاعل البلمرة المتسلسل PCR تحولات وطفرات مقاومة مخاطر عالية من وجود شذوذ إضافي للكروموسوم في الخلايا مع وجود كروموسوم فيلاديلفيا

\* ويشير أيضاً فقدان استجابة جزئية رئيسية (مستوى  $BCR-ABL < 0,1\%$ ) إلى فشل بعد التعافي والتوقف عن العلاج (TRF).

لدى المرضى الذين يحاولون التخفيف والتعافي خالي العلاج، تكون الاستجابة المثلى (في أي وقت) هي  $BCR-ABL \geq 0,1\%$  (استجابة جزئية<sup>4</sup>).

قد يُنظر في تغيير العلاج إذا لم تُحقق استجابة جزئية رئيسية بعد 36 إلى 48 شهراً من العلاج.

## العلاجات المتوفرة حالياً لبيضاض الدم النقوي المزمن

تُقدم الشبكة الأوروبية لبيضاض الدم توصيات محددة لعلاج ابيضاض الدم النقوي المزمن. ويكون اختيار العلاج مستند إلى وضع وحالة مرضك الشخصي ويعتمد على مرض ابيضاض الدم الفقاري المزمن لديك عند التشخيص. كما يُقِيم طبيبك أيضاً قياس سجل الخطورة، وصحتك ككل وغيرها من الظروف الطبية. وتؤخذ أهداف العلاج بالحسبان عند تحديد أفضل معالجة لك إلا أن هذا الأمر قد يختلف عن توصيات الشبكة الأوروبية لبيضاض الدم. كما يجب على طبيبك أن يأخذ بالحسبان أيضاً فيما إذا كانت بعض الأدوية متوفرة أم لا وإذا ما كانت الأدوية بكلفة معقولة أم لا.

يمكن أن تتغير أهداف العلاج مع مرور الوقت. بالنسبة لبعض المرضى، البقاء الطبيعي على قيد الحياة أو نمط حياة جيد مع آثار جانبية قليلة أو طفيفة قد تكون من أهداف العلاج. لدى مرضى آخرين، تحقيق استجابة جزيئية عميقة مستقرة وتوقف عن تناول الدواء قد تكون هي الأهداف المنشودة.

وتُعرّف علاجات ابيضاض الدم النقوي المزمن وفقاً للترتيب بأنها تكون بوصفة طبية بالعادة: خط العلاج الأول (يُعطى بوصفه خط علاج أول بعد التشخيص)، الخط الثاني، الخط الثالث، الخط الرابع والخط الخامس.

## خط العلاج الأول

يمكن أن يتم معالجة المرضى الذين لديهم أعراض ابيضاض الدم النقوي المزمن أو لديهم مستويات عالية من كريات الدم البيضاء بالهيدروكسيوريا لفترة قصيرة من الزمن حتى يتم تأكيد وجود ابيضاض الدم النقوي المزمن عن طريق الفحص الوراثي. إن الهيدروكسيوريا هو عبارة عن علاج كيميائي يؤخذ عن طريق الفم بحيث يقلل عدد كريات الدم البيضاء. ويمكن استعمال الهيدروكسيوريا قبل البدء بخط العلاج الأول لبيضاض الدم النقوي المزمن مع مُثبِّط التيروسين كيناز (TKI).

تعمل مثبّطات التيروسين كيناز على إعاقة ووقف نظام التيروسين كيناز BCR-ABL. ويعتبر BCR-ABL على أنه جين يُسبب مرض ابيضاض الدم النقوي المزمن. يستطيع مثبِّط التيروسين كيناز من تقليل المرض إلى الحد الأدنى واستعادة الصحة ونوعية حياة جيدة. حتى أن بعض المرضى يصلون إلى مستويات من BCR-ABL غير القابلة للكشف بحيث تسمح لهم بالتوقف عن العلاج.

تم اعتماد العديد من مثبّطات التيروسين كيناز لخط العلاج الأول وهي متوفرة في الكثير من الدول. إن الاختيار الأمثل لمثبِّط التيروسين كيناز يُوجّه به حسب الملف الصحي للمريض وأهداف العلاج بناء على اتخاذ قرار مشترك بين المريض والطبيب. ليست جميع مثبّطات التيروسين كيناز مسموحة (ممنوعة الاستعمال) خلال فترة الحمل.

## إيماتينيب (جليفيك®) أو الأدوية الجينية لإيماتينيب

كان إيماتينيب هو أول مثبِّط تيروسين كيناز يتم استعماله لمعالجة ابيضاض الدم النقوي المزمن. ولهذا السبب يُسمّى الجيل الأول من مثبّطات التيروسين كيناز. كما أن إيماتينيب هو أيضاً خط العلاج الأول لمرض ابيضاض الدم النقوي المزمن. وينتج عن المعالجة بإيماتينيب استجابات جيدة للعلاج ومتوسط عمر طبيعي متوقع لدى معظم مرضى ابيضاض الدم النقوي المزمن. وبعد سنة (1) واحدة من العلاج، يصل حوالي 20% إلى 60% من المرضى إلى استجابة جزيئية رئيسية وبعد 5 سنوات من العلاج يصل ما يقارب 60% إلى 80% من المرضى إلى استجابة جزيئية رئيسية. ومن المرجح أن يحقق بعضاً من 35% إلى 70% من المرضى استجابة جزيئية عميقة (استجابة جزيئية<sup>4</sup> أو أعمق) بعد 5 سنوات. بوجه عام، ما بين 90% و 95% من المرضى يبقون على قيد الحياة بعد 5 سنوات ولغاية 85% يعيشون بعد 10 سنوات.

تكون الجرعة القياسية في المرحلة المزمنة لمرض ابيضاض الدم النقوي المزمن 400 ملغم تؤخذ مرة يومياً ولكن قد تُقلل وتُخفّض إلى 300 ملغم في حال تحققت الاستجابة المُثلى ولم يُسمح بإيماتينيب على نحو جيد. وتعتبر جرعة من 400 ملغم مرتين يومياً للمرضى الذين يُشخّصون على أنهم في المرحلة المتسارعة. إن المرضى الذين تتطور حالتهم إلى مرحلة أكثر تقدماً بينما يكونوا على إيماتينيب فيجب أن يستبدلوه بالجيل الثاني من مثبِّط التيروسين كيناز. للمرضى الذين يصلون إلى استجابة جزيئية رئيسية، فمن الممكن تخفيض الجرعة (انظر الجدول 4).

لم ترد تقارير عن مرضى عولجوا بإيماتينيب مما يمنع استعماله والمضاعفات التي تهدد الحياة غير معروفة. ومع ذلك، يجب مراقبة المرضى الذين يعانون من ضعف في وظائف القلب أو الكلى عن كثب. قد يؤثر التشنج العضلي



والشعور بالتعب (إعياء) على بعض المرضى الذين يستخدمون إيماتينيب. كما تم الإبلاغ عن تراكم الماء في الجسم وأعراض معدية معوية ، وآلام في المفاصل وطفح جلدي. قد تختفي هذه الأعراض بعد فترة من الوقت أو بعد توقف المرضى عن تناول إيماتينيب لفترة من الوقت.

### داساتينيب (سبريسيل®)

تم تطوير داساتينيب بعد إيماتينيب ولديه ملف بيوكيميائي مختلف ولذلك يُسمّى الجيل الثاني من مثبط التيروسين كيناز. ويمكن أن يُستخدم داساتينيب كخط علاج أول لمرض ابيضاض الدم النقوي المزمن. إنه تأثيره أقوى من إيماتينيب وقد يؤدي إلى استجابة أسرع وأعمق بينما بقاء المريض على قيد الحياة هو مشابه. كما وأن داساتينيب فعال أيضاً ضد تحولات وطفرات معينة تكون مقاومة لإيماتينيب.

من الممكن أن يؤدي ويصيب داساتينيب الرئتين وبطانة الرئتين (حدوث درجة من السميّة في الجنبه الرئوية) ويجب ألا يُستعمل كخط علاج أول للمرضى الذين لديهم أمراض الرئة والقلب. وقد تحدث أيضاً هذه المضاعفات بعد المداواة والمعالجة المزمنة بـ داساتينيب. إن الآثار الجانبية الأخرى لداساتينيب هي مشابهة بوجه عام لإيماتينيب.

### نيلوتينيب (تاسيغنا®)

من الممكن أن يصف لك طبيبك أيضاً نيلوتينيب، وهو الجيل الثاني من مثبط التيروسين كيناز والذي يُستخدم كخط علاج أول. ومثله مثل داساتينيب، فإن نيلوتينيب يؤدي إلى استجابة أسرع وأعمق من إيماتينيب بينما يكون بقاء المريض على قيد الحياة مشابه. كما يكون نيلوتينيب فعالاً ضد بعض التحولات والطفرات التي تقاوم إيماتينيب.

تم اعتماد الموافقة على نيلوتينيب بجرعة 300 ملغم مرتين في اليوم لخط المعالجة والمداواة الأول. في خط العلاج الثاني وخطوط العلاج الأكثر تقدماً بعد مقاومة خط المداواة والمعالجة الأول، تكون الجرعة 400 ملغم مرتين يومياً. لقد أدت هذه الجرعات المرتفعة إلى آثار جانبية على القلب والأوعية الدموية ولذا يجب أن تُستخدم بحذر وعناية.

يجب أن لا تستعمل نيلوتينيب كخط علاج أول في حال كان لديك مرض في القلب، أية مشاكل في الأوعية الدموية والقلب أو التهابات في البنكرياس. المرضى الذين لديهم ضغط دم عالي ومرتفع ومستويات كوليسترول مرتفعة أو داء السكري فيجب عليهم استعمال نيلوتينيب بحرص وعناية. تميل الآثار الجانبية على الأوعية الدموية والقلب إلى الحدوث أكثر عند تناول نيلوتينيب من تناول إيماتينيب.

### بوسوتينيب (بوسوليف®)

هنالك خيار آخر لخط علاج أول لمرض ابيضاض الدم النقوي المزمن مع الجيل الثاني من مثبط التيروسين كيناز وهو بوسوتينيب. مثله مثل داساتينيب ونيلوتينيب فإن بوسوتينيب لديه تأثير أقوى وقد يؤدي إلى استجابة أسرع وأعمق من إيماتينيب. يمكن أن يتم أيضاً وصف بوسوتينيب للمرضى الذين لديهم تحولات وطفرات مقاومة لإيماتينيب.

إن الجرعة المعتمدة لبوسوتينيب هي 400 ملغم مرة في اليوم كخط علاج أول و500 ملغم مرة يومياً إذا ما تم استخدامه كخط مداواة ومعالجة ثاني. لا يُوصى بجرعات مرتفعة وعالية. وقد تُستخدم جرعات منخفضة منه إذا ما عانى المريض من آثار جانبية والاستجابة للعلاج كانت استجابة مُتلى.

يُصيب الإسهال ويؤثر على واحد من كل ثلاثة مرضى يبدؤون بتناول بوسوتينيب إلا أنه يختفي مع الوقت. وقد تزداد علامات التهاب الكبد في بداية العلاج.

## رادوتينيب (سوبيكت®)

إن رادوتينيب وهو الجيل الثاني من مثبط التيروسين كيناز متوفر كخط علاج أول فقط في كوريا الجنوبية. وتمت رؤية الاستجابة الجزيئية العالية بشكل ملحوظ بتناول رادوتينيب بجرعة 300 ملغم مرتين يومياً مقارنة مع ما يتحقق بتناول إيماتينيب. وتزداد في الغالب قيم فحص وظيفة الكبد مع تناول رادوتينيب.

## إنترفيرون ألفا (IFNα)

قبل أن يتم اكتشاف إيماتينيب، كان إنترفيرون ألفا (IFNα) أفضل علاج متوفر لمرض ابيضاض الدم النقوي المزمن. إن إنترفيرون ألفا يُفَعِّل نظام المناعة ضد خلايا ابيضاض الدم النقوي المزمن. اليوم، تعتبر الصيغ والتراكيب المحسنة من إنترفيرون ألفا والمعروفة بـ بلمرة غليكول البولي إيثيلين إنترفيرون (PEG-IFNα) متوفرة. ويتم تقييم تراكيب متنوعة من بلمرة غليكول البولي إيثيلين إنترفيرون (PEG-IFNα) مع مثبط التيروسين كيناز للمرضى من أجل الوصول إلى استجابة جزيئية أسرع وأعمق وازدياد عدد المرضى المؤهلين لتوقيف العلاج.

## الأدوية الجينية

إن صيغة وتركيب الأدوية الجينية لإيماتينيب هي الآن متوفرة في جميع أرجاء العالم ومن المتوقع أن تصبح الأدوية الجينية لـ داساتينيب متوفرة في الوقت القريب. إن مثبطات التيروسين كيناز في الأدوية الجينية هي أقل كلفة من منتجات مثبطات التيروسين كيناز الأصلية وعليه تكون تكلفتها معقولة بالنسبة للمرضى. التكاليف المنخفضة للأدوية قد تُحسن الامتثال لتناول الدواء وخصوصاً للمرضى الذين عليهم أن يدفعوا مقابل الحصول على أدويتهم.

وتعتبر مثبطات التيروسين كيناز للأدوية الجينية على أنها بديل لمثبط التيروسين كيناز الأصلي طالما أنها أثبتت نفس الجودة. يجب أن تكون جرعات الأدوية الجينية نفس جرعات مثبط التيروسين كيناز الأصلي. إن تبديل المريض للدواء الأصلي بالدواء الجينيس يتطلب مراقبة جزيئية باستمرار وتقييم الآثار الجانبية حتى 6 شهور. وهذا لكي نضمن بأن العلاج فعّال وآمن. وبعد ذلك، تكون مراقبة الاستجابة هي نفسها لمثبط التيروسين كيناز الأصلي. وبصورة مثالية، يجب أن لا يُبدل مرضى ابيضاض الدم النقوي المزمن فيما بين منتجات الأدوية الجينية المختلفة والتي لديها نفس المادة الفعّالة.

## تكاليف مثبطات التيروسين كيناز وتكاليف الفعالية

سيواصل معظم مرضى ابيضاض الدم النقوي المزمن تناول مثبط التيروسين كيناز طوال حياتهم. وتعتبر الفعالية من حيث كلفة العلاج على أنها اعتباراً هاماً عند اختيار مثبط التيروسين كيناز الصحيح. وأظهرت الدراسات بأن الأدوية الجينية لإيماتينيب هي علاج أولي ذو فعالية من حيث الكلفة للمرحلة المزمنة من مرض ابيضاض الدم النقوي المزمن.

## خط العلاج الثاني

يعتبر خط العلاج الثاني على أنه علاج لمرض أو حالة بعد استعمال علاج إيماتينيب (خط علاج أول). قد تتخذ أنت وطبيبك قراراً بتغيير الخط الأول المبدئي لمثبط التيروسين كيناز إلى الخط الثاني لمثبط التيروسين كيناز. لا يُعد هذا أمراً غير معتاد وقد يتم اتخاذ مثل هذا القرار للأسباب التالية:

- الفشل أو المقاومة: يجب تغيير علاجك الحالي والتحقق من وجود الطفرات.
- عدم التحمّل والمضاعفات المتعلقة بالعلاج: يمكن النظر في تغيير العلاج لهذه الأسباب وكذلك فيما يتعلق بالاستجابة للعلاج

- التحذير: يؤخذ بالاعتبار الاستمرار أو تغيير العلاج بناء على استجابة غير كافية، خصوصيات كل مريض، تاريخه الطبي ومدى تحمله للدواء.

يمكن استعمال إيماتينيب، داساتينيب، نيلوتينيب وبوسوتينيب جميعها كخيارات خط ثاني للعلاج بعد عدم تحمّل الجرعات الموصوفة والمبينة أعلاه. بخصوص العلاج بعد المقاومة فقد تختلف الجرعة المناسبة. كما تُستخدم أيضاً تعريفات الاستجابة للعلاج نفسها. لا توجد دراسات تُقارن مثبّطات التيروسين كيناز مع بعضها البعض وأن اختيار مثبّط التيروسين كيناز هو أمر متعلّق بالمريض. وعليه، لا توصي الشبكة الأوروبية لابيضاض الدم باستعمال أي من الجيل الثاني لمثبّطات التيروسين كيناز مالم يكن لدى المرضى طفرة BCR-ABL. ويبين الجدول 5 خيارات العلاج في حالة طفرات خاصة ومحددة. أما بخصوص خط العلاج الثاني، فيجب على جميع المرضى مواصلة العلاج والاستمرار فيه بمثبّط التيروسين كيناز وذلك في المراحل الحادة والأرومية أو المزمّنة لمرض ابيضاض الدم النقوي المزمن. يجب على المرضى في المرحلة المزمّنة الذين لا يصلون إلى استجابة الصبغيات "إزفاء" أن يستمروا بأخذ مثبّطاتهم للتيروسين كيناز في حال لم تكن الخيارات الأخرى متوفرة ومتاحة. ومن الواضح بأن العلاج المتواصل يحسّن البقاء على قيد الحياة لدى هؤلاء المرضى.

## ما بعد خط العلاج الثاني

قد تكون خيارات العلاج لا تزال متاحة ومتوفرة للمرضى الذين لا يستجيبون لمثبطين اثنين أو أكثر من مثبّطات التيروسين كيناز، بيد أن البقاء على قيد الحياة قد لا يكون مثالياً وبالقدر الأقصى للمرضى الذين لديهم مستوى طفرة  $BCR-ABL < 1\%$  أو هؤلاء الذين لا يصلون إلى استجابة صبغيات تامة وكاملة. ويعتمد اختيار مثبّط التيروسين كيناز على طفرات بروتين BCR-ABL لدى المريض. ويُعتبر **بوناتينيب** على أنه هو مثبّط التيروسين كيناز الأحدث الذي يكون فعّالاً لطفرة واحدة محددة (T315I). تؤخذ زراعة الخلية الجذعية بالاعتبار كخيار علاج لمرض ابيضاض الدم النقوي المزمن لدى المرضى الذين لا يستجيبون على نحو مناسب وبالقدر الكافي لاثنين أو أكثر من مثبّطات التيروسين كيناز.

### بوناتينيب (إكلوزيغ®)

يعتبر بوناتينيب على أنه الأقوى تأثيراً من بين جميع مثبّطات التيروسين كيناز المعتمدة لطفرة BCR-ABL. بإمكانك تناول بوناتينيب، الجيل الثالث من مثبّط التيروسين كيناز، كخط مداواة ومعالجة ثالث إذا لم تستجب لاثنين آخرين من مثبّطات التيروسين كيناز. كما يُعطى بوناتينيب إذا كان لديك طفرة وراثية جينية تُدعى T315I. قد تُسبب هذه الطفرة (التحول الجيني) مقاومة لجميع الأدوية الأخرى باستثناء بوناتينيب، إلا أن طبيبك قد يرى بأن بوناتينيب غير مناسب لك إذا ما كان لديك أية مشاكل في الأوعية الدموية والقلب.

تكون جرعة البداية المعتمدة من بوناتينيب هي 45 ملغم مرة يومياً. لقد حدثت آثار جانبية للأوعية الدموية والقلب مع تناول بوناتينيب وهذه الآثار تحدث بتكرار أكبر كلما ازدادت الجرعة. وبناء على ذلك توصي الشبكة الأوروبية لابيضاض الدم بأن يكون العلاج بجرعة مخفضة من 30 ملغم أو 15 ملغم بالنسبة للمرضى الذين يعانون من مخاطر أوعية دموية وقلب. تزداد الجرعة فقط إن كانت هنالك حاجة ماسة لذلك. للمرضى الذين حققوا استجابة للعلاج، فيتم تخفيض وتقليل الجرعة اليومية إلى 15 ملغم.

ويبين الجدول 4 ملخص مقتضب لاختيار مثبّط تيروسين كيناز بخصوص مرض ابيضاض الدم النقوي المزمن في المرحلة المزمّنة.

## الجدول 4

خط العلاج	أي مرضى؟	أي علاج؟
الخط الأول*	كافة المرضى	إيمانيتيب 400 ملغم مرة يومياً أو أقل إذا تحققت استجابة جزئية تامة 300 ملغم مرة يومياً إذا صعب تحملها داساتينيب 100 ملغم مرة يومياً أو جرعة بأقل قدر ممكن 50 ملغم مرة يومياً نيلوتينيب 300 ملغم مرتين يومياً بوسوتينيب 400 ملغم مرة يومياً أو جرعة أقل إذا لم يتحملها رادوتينيب 300 ملغم مرتين يومياً (فقط في كوريا الجنوبية)
الخط الثاني	فشل أو مقاومة العلاج	أي مثبت تيروزين كيناز لم يُستخدم في الخط الأول، موجّهاً ومُسترسداً بتحليل طفرة BCR-ABL **: مثلاً T315A، F317L/V/I/C مع نيلوتينيب 400 ملغم مرتين يومياً أو بوسوتينيب 500 ملغم مرة يومياً
الخط الثالث والخطوط ما بعدها	عدم التحمل أو آثار جانبية	أي مثبت تيروزين كيناز لم يُستخدم في الخط الأول، موجّهاً ومُسترسداً بتحليل طفرة BCR-ABL **: مثلاً T315A مع بوناتينيب 45 ملغم مرة يومياً أو جرعة أقل إذا كان تحملها صعباً؛ جرعة أقل بعد الاستجابة الأولية؛ ويُفضل بوناتينيب أيضاً عندما يكون الخط الأول والخط الثاني قد فشلا ولا توجد طفرات خاصة.
	استجابة ضعيفة لاثنين (2) أو أكثر من مثبطات التيروزين كيناز	يوضع في الاعتبار زراعة الخلايا الجذعية.

\* يُعطى الهيدروكسيوريا للمرضى الذين تظهر عليهم الأعراض ولكن لا يزال تأكيد وجود ابيضاض الدم النقوي المزمن معلقاً، فيكون الجمع بين إنترفيرون ألفا (IFNα) مع مثبطات التيروزين كيناز نهجاً حديثاً لخط العلاج الأول لمرض ابيضاض الدم النقوي المزمن.  
\*\* انظر الجدول 5 بخصوص كافة الطفرات الخاصة.

## السُّمِّيَّة (درجة السموم)، الآثار الجانبية، والمضاعفات

ككل الأدوية، ينتج عن العلاج بمثبطات التيروزين كيناز آثاراً جانبية ومضاعفات غير مرغوب فيها تُعرف بالأعراض الضارة. يأخذ طبيبك بالاعتبار هذه الأعراض الضارة وصحتك العامة وحالة مرض ابيضاض الدم النقوي المزمن لديك عند اختيار مثبط تيروزين كيناز من أجلك. ووفقاً للشبكة الأوروبية لابيضاض الدم، يجب أخذ أنواع الأعراض الضارة التالية بعين الاعتبار:

- 1 أعراض ضارة دموية: مثل الانخفاض غير الطبيعي في تعداد الدم (قلة العدلات، قلة الصفيحات، وفقر الدم "أنيميا"). تحدث هذه التغيرات عادةً خلال المرحلة الأولى من العلاج. قد تضطر إلى تقليل جرعتك لفترة من الوقت ولكن لا يلزم تغيير مثبط التيروزين كيناز الخاص بك.
- 2 أعراض ضارة غير دموية:
  - "آثار جانبية" تؤثر على كيفية تحملك للعلاج وتتنقص من جودة حياتك. يحتاج حوالي 30% من المرضى إلى أن يغيروا علاجهم بسبب هذه الآثار الجانبية.
  - تغيرات تؤثر على صحتك وجودة حياتك أو حتى تؤدي للوفاة قد تسمى "مضاعفات". يحتاج ما يصل إلى 15% من المرضى إلى تغيير العلاج بسبب هذه المضاعفات.

وكما يحدث في جميع العقاقير والأدوية، فإن استخدام أي مثبط تيروزين كيناز قد يؤدي إلى السُّمِّيَّة إلا أنه لا يُقارن مع ما ينتج عن العلاج الكيماوي. تسبب السُّمِّيَّات مضاعفات تكون ذات صلة عند اختيار المثبط الصحيح لتيروزين كيناز لكل مريض. إذا كان لديك الآن أو كان لديك سابقاً مرض أو حالة معينة، عندها قد يكون هذا سبباً بأن لا تُعطى مثبط خاص لتيروزين كيناز.

على سبيل المثال، يُعتبر مرض الشرايين (مرض الأوعية الدموية والقلب) مانعاً قوياً من موانع استعمال نيلوتينيب كخط أول للعلاج وبوناتينيب كخط ثاني وثالث للعلاج مالم يكن هنالك خيار علاج آخر. ويُعتبر كل من ضعف إمداد الأوكسجين (فشل تنفسي) ومرض الكلى (مرض الجنب الرئوي) على أنهما أقوى موانع لاستعمال دساتينيب كخط أول. لا ينبغي إعطاء إيماتينيب للمرضى الذين يعانون من مشاكل كلى شديدة (فشل كلوي). ولا يُعرف حالياً أية موانع استعمال أخرى قوية لإيماتينيب أو داساتينيب.

ويكون خطر انسداد الشرايين (مرض الانسداد الشرياني) خطراً عالياً باستعمال بوناتينيب، متبوعاً بـ نيلوتينيب ويكون أقل بكثير باستعمال مثبطات أخرى لتيروزين كيناز.

ويحدث أن تكون للمياه حول الرئتين (انصباب جنبي) باستعمال داساتينيب.

ومن الممكن حدوث الإسهال والإمساك باستعمال أي مثبط لتيروزين كيناز. ولوحظ حدوث الإسهال عند تناول بوسوتينيب إلا أن هذا الأمر عادةً ما يتبدد. فقد تكون المشاكل أقل باستخدام جرعة 400 ملغم من بوسوتينيب مرة يومياً ومن الممكن أن يُساعد استعمال أيوبيرمايد على منع أو معالجة الأعراض.

قد يزداد السكر في الدم (فرط سكر الدم) بشكل رئيسي باستعمال نيلوتينيب وينبغي أن يُراقب عن كثب. ومن الممكن أن يحدث ارتفاع في كوليسترول الدم أيضاً مع استعمال نيلوتينيب.

من الممكن أن يُسبب استعمال أي مثبط تيروزين كيناز سميّة للكبد (تسمّم الكبد) ولكن هذا يحدث بشكل رئيسي مع استعمال بويوتينيب و نيلوتينيب. عادةً ما تزداد علامات الالتهاب فقط دون أية إصابة خطيرة للكبد.

تحدث انخفاضات في تعداد كريات الدم (قلّة كريات الدم) باستعمال جميع مثبطات التيروزين كيناز خلال الأسابيع القليلة الأولى من المعالجة، ويمكن أن تتم إدارة وتدبير هذه الآثار عادةً برعاية داعمة.

من الممكن أن يُسبب نيلوتينيب و بوسوتينيب ازدياد في البروتين الذي يُدعى الليباز. وقد يؤدي هذا الأمر أحياناً إلى التهاب في البنكرياس و عندها يُفضل استخدام مثبط تيروزين كيناز آخر.

## BCR-ABL خيارات علاج مقاومة طفرات

يبين ويُظهر تعرض وخضوع مرضى يعانون من ابيضاض الدم النقوي المزمن لخط علاج أول بأن 10% إلى 15% من المرضى هم مقاومون للإيماتينيب وأن أقل من 10% من المرضى هم مقاومون للجيل الثاني من مثبط التيروزين كيناز. وتعني المقاومة بأنه لم يتحقق استجابة مُرضية للعلاج، وقد تحدث المقاومة بسبب أن المرضى لا يأخذون علاجهم حسب ما هو موصوف لهم طبيياً أو أن يكون لديهم طفرة خاصة من BCR-ABL والتي لا تستجيب لمثبط التيروزين كيناز. الطفرات هي سبب المقاومة في واحد من كل ثلاثة مرضى مقاومين يكونون في المرحلة المزمنة وفي اثنين من ثلاثة مرضى يكونون في المرحلة المتسارعة أو مرحلة الأرومية.

يُظهر الجدول 5 مثبطات التيروزين كيناز الموصى بها في حالة مقاومة طفرة BCR-ABL بحيث تكون صالحة لأي خط علاج:

### الجدول 5

أي طفرات؟	أي علاج؟
مرضى لديهم طفرة T315I	بوناتينيب
مرضى لديهم طفرة F317L/V/I/C, T315A	نيلوتينيب، بوسوتينيب* أو بوناتينيب
مرضى لديهم طفرة V299L	نيلوتينيب أو بوناتينيب
مرضى لديهم طفرة Y253H, E255V/K, F359V/I/C	داساتينيب، بوسوتينيب* أو بوناتينيب

\* سواء أكان بويوتينيب يعالج المرضى الذين لديهم طفرات على نحو فاعل أم لا بما في ذلك طفرات K255V أو E255K فلا يزال بحاجة لأن يتم تأكيده.

## علاج المرحلة المتقدمة من ابيضاض الدم النقوي المزمن

قليل جداً من المرضى الذين تتطور حالتهم إلى المرحلة المتقدمة من ابيضاض الدم النقوي المزمن. يوصي خبراء الشبكة الأوروبية لابيضاض الدم بأن يتبع الأطباء الخطوات الواردة في الجدول 6 من أجل إدارة وتدبير المرحلة النهائية من المرض.

### الجدول 6

#### الاستراتيجية الموصى بها لمعالجة المرحلة المتقدمة من ابيضاض الدم النقوي المزمن

<ul style="list-style-type: none"> <li>● التأكيد من أن علاج مثبط التيروسين كيناز يعمل جيداً</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>● منع تطور المرض بإزالة والقضاء على BCR-ABL</li> </ul>
<ul style="list-style-type: none"> <li>● المراقبة عن كثب، النظر في واعتبار العلاج المكثف باستخدام بوناتينيب أو زراعة خلايا جذعية</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>● ظهور شذوذ كروموسومية إضافية عالية الخطورة (ACA) كإشارة على تطور مبكر مرحلة أرومية أولية</li> </ul>
<ul style="list-style-type: none"> <li>● البدء بـ إيمانيتيب، التغيير إلى الجيل الثاني من مثبط التيروسين كيناز بناء على وجود طفرات خاصة</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>● مقاوة الجيل الثاني من مثبط التيروسين كيناز في الخط الأول والخط الثاني</li> </ul>
<ul style="list-style-type: none"> <li>● استعمال بوناتينيب مالم تكن عوامل خطر مرض الأوعية القلبية موجود أو استخدام عقار ودواء يكون مفحوص في دراسات سريرية إكلينيكية الأخذ بالاعتبار زراعة الخلايا الجذعية</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>● الفشل بالاستجابة لـ بوناتينيب</li> </ul>
<ul style="list-style-type: none"> <li>● يوصى بزراعة خلايا جذعية مبكراً كلما كانت خطورة تطور المرض عالية.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>● المرحلة المتسارعة</li> </ul>
<ul style="list-style-type: none"> <li>● معالجة المريض كلما كان الخطر عالياً؛ المضي نحو زراعة الخلايا الجذعية إذا لم تكن الاستجابة مثلى وبأفضل ما يمكن</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>● التطور إلى المرحلة الأرومية</li> </ul>
<ul style="list-style-type: none"> <li>● محاولة العودة بالمرض إلى المرحلة المزمنة الثانية</li> <li>● أن تكون نتيجة استخدام وتناول مثبط التيروسين كيناز الحالي المتوفر ضعيفة (أقل من سنة 1)</li> <li>● الأخذ بالاعتبار إضافة علاج كيماوي</li> <li>● يجب أن يكون اختيار مثبط التيروسين كيناز مبني ومستند على معالجة ومداواة سابقة وكذلك حالة ووضع طفرة BCR-ABL</li> <li>● بعد أن يتم تحقيق المرحلة المزمنة الثانية المضي قدماً نحو زراعة الخلايا الجذعية دون تأخير</li> </ul>	

## زراعة الخلايا الجذعية

في حال لم يكن أي من العقاقير والأدوية الموصى بها لابيضاض الدم النقوي المزمن فعالة أو متوفرة، فقد يقترح طبيبك بأن تلجأ إلى الزراعة وتحصل على خلايا جذعية سليمة من متبرع. يُدعى هذا الإجراء بزراعة خيفية خلايا جذعية (allo-SCT) ومن الممكن أن يمنح الشفاء.

قد تكون زراعة الخلايا الجذعية لمرضى ابيضاض الدم النقوي المزمن ممكنة في المرحلة المزمنة والذين لا يستجيبون أو أنهم لا يتحملون مثبطين اثنين أو أكثر من مثببات التيروسين كيناز. في الدول التي يكون فيها العلاج بمثبط التيروسين كيناز طوال فترة الحياة باهض الثمن، فمن الممكن أن تكون زراعة الخلايا الجذعية خياراً علاجياً أقل كلفة للمرضى الذين يكونون في المرحلة المزمنة من ابيضاض الدم النقوي المزمن. وتبقى زراعة الخلايا الجذعية ممكنة للمرضى الذين يكونون في المرحلة المتسارعة والذين لم يحققوا الاستجابة المثلى وكذلك المرضى الذين يكونون في المرحلة الأرومية. وقبل تلقي زراعة خلايا جذعية، تتم معالجة المرضى بمثبط



التيروزين كيناز. وفي المرحلة الأرومية غير المسيطر عليها والمُقاومة، فلا يوصى بزراعة الخلايا الجذعية. وبخصوص هؤلاء المرضى، فقد يكون العلاج الكيماوي و/أو الرعاية المخففة للألام أكثر ملائمة.

## جودة الحياة

إن نجاح علاج مثبط التيروزين كيناز يعني بأن الكثير من المرضى يعيشون الآن تقريباً مثل الأشخاص الذين لا يعانون من مرض ابيضاض الدم النقوي المزمن. لقد أصبحت جودة الحياة هامة بشكل متزايد وأظهرت مخرجات استبيانات تم جمعها من المرضى على أنها مفيدة في فهم التحديات طويلة الأمد التي يواجهها مرضى ابيضاض الدم النقوي المزمن. وهناك حاجة لمزيد من الأبحاث من أجل تحسين إضافية لنوعية وجودة حياة جميع مرضى ابيضاض الدم النقوي المزمن في المستقبل.

## التعافي مع وقف العلاج

المرضى الذين استجابوا بشكل جيد للعلاج باستخدام مثبطات التيروزين كيناز والذين حافظوا على استجابة جزيئية عميقة على مدى فترة طويلة من الزمن قد لا يحتاجون إلى علاج مثبط التيروزين كيناز. قد يكون بعض هؤلاء المرضى مؤهلين لمحاولة التوقف عن العلاج تحت إشراف طبي. يُعرف إيقاف العلاج بهذه الطريقة باسم التعافي مع وقف العلاج (TFR). ويُعرف التوقف عن العلاج بهذه الطريقة على أنه التعافي مع وقف العلاج (TFR). مع ذلك، يفضل بعض المرضى المؤهلين لوقف الدواء مواصلة العلاج.

وفقاً لتوصيات الشبكة الأوروبية لايبضاض الدم، يجب أن تُلبى المعايير التالية قبل وقف العلاج:

- أن يكون المريض في المرحلة المزمنة الأولى من ابيضاض الدم النقوي المزمن.
- أن يكون لدى المريض حافظاً لوقف العلاج وقدرة على التواصل بشكل جيد.
- أن يكون للمريض إمكانية إجراء فحص تفاعل بلمرة متسلسل (PCR) كمي عالي الجودة مع توفر نتائج الفحص بسرعة.
- أن يوافق المريض على إجراء المزيد من فحوصات المراقبة بعد توقيف العلاج. هذا يعني شهرياً لأول 6 أشهر وكل شهرين اثنين لمدة من 6 إلى 12 شهراً وكل 3 أشهر بعد ذلك.

بالإضافة إلى ذلك، وقبل وقف العلاج، يجب أن يُلبى الحد الأدنى من المعايير التالية:

- أن يأخذ المريض المثبط الحالي للتيروزين كيناز في الخط الأول أو الخط الثاني إذا كان السبب الوحيد لعدم التحمل هو تغيير مثبط التيروزين كيناز.
- أن يكون لدى المريض مُستنسخات نمطية لطفرة BCR-ABL
- أن يكون المريض قد تلقى مثبط التيروزين كيناز لأكثر من 5 سنوات (أو أكثر من 4 سنوات مع الجيل الثاني من مثبط التيروزين كيناز).
- أن يكون المريض في حالة استجابة جزيئية عميقة "DMR" (استجابة جزيئية<sup>4</sup> أو أفضل) لأكثر من سنتين اثنتين.
- أن لا يكون لدى المريض في الماضي فشل مسبق للعلاج.

وتُعتبر المعايير الإضافية لوقف العلاج على أنها بالحالة المثلى عندما:

- يكون المريض قد تلقى علاج مثبط التيروزين كيناز لأكثر من 5 سنوات.
- أن يكون المريض في حالة استجابة جزيئية عميقة لأكثر من 3 سنوات إذا كانت الاستجابة الجزيئية<sup>4</sup> (MR<sup>4</sup>)

- أن يكون المريض في حالة استجابة جزيئية عميقة لأكثر من سنتين إذا كانت الاستجابة الجزيئية<sup>4,5</sup> (MR<sup>4.5</sup>)

لا يكون جميع المرضى قادرين على أن يحافظوا على تعافي مع وقف العلاج (TFR) حتى لو تم تلبية جميع المعايير المذكورة أعلاه. في الدراسات السريرية الإكلينيكية، يتعافى من المرض حوالي 50% من المرضى بعد التوقف عن مثبط التيروسين كيناز. وهذا يحدث تقريباً خلال أول 6-8 شهور. ولهذا السبب يكون تكرار الفحص الجزيئي مهم جداً خلال أول سنة من توقيف العلاج. وبالرغم من أن المرض نادراً ما يعود بعد سنة من العافي الخالي من العلاج، فهذا قد لا يزال قابلاً للحدوث حتى بوقت لاحق بعد ذلك بكثير. وعليه يجب أن يُراقب المرضى كل 3 شهور طوال فترة حياتهم من أجل منع حدوث أي تطور غير مُلاحظ للمرض. ويستطيع المرضى الذين يتكرر حدوث الجزيئي لديهم بالعادة أن يعاودوا علاج مثبط التيروسين كيناز. ومن ثم يحقق معظم المرضى (90%-95%) مستويات من المرض غير قابلة للكشف عنها مرة أخرى.

تحدث إلى طبيبك في حال أخذت بالاعتبار التعافي مع وقف العلاج (TFR). وينبغي على طبيبك أن يُراجع المخاطر والمنافع المحتملة لديك. ويتم اتخاذ القرار النهائي بوقف علاج مثبط التيروسين كيناز فقط بشكل مشترك من قبلك أنت وطبيبك.

## الحمل والأبوة

من الممكن أن تكون بمرحلة تخطط فيها لأن يكون لديك عائلة وأسرة. وربما تريد أن تعرف كيف يمكن أن يؤثر مرضك وعلاجك على هذه الخطط.

أصبح من الواضح بأن الرجال الذي يتناولون الجيل الأول والثاني من مثبط التيروسين كيناز ليس لديهم خطورة أعلى من التغيرات غير الطبيعية التي تكون لدى أطفالهم. وبناء على ذلك، فإن الرجال الذين يخططون لأن يكون الواحد منهم أباً لطفل لا يحتاج لأن يوقف تناول إيماتينيب، بوسوتينيب، داساتينيب أو نيلوتينيب.

لدى النساء، وبالرغم من ذلك، تعتبر جميع مثبطات التيروسين كيناز ممنوعة الاستعمال خلال فترة الحمل وينبغي أن يتم التوقف عنها لأن مثبطات التيروسين كيناز قد تؤذي الأجنة. وتُنصح النساء بمناقشة الخيارات بخصوص مواصلة أو الانقطاع عن العلاج وكذلك بخصوص مواصلة أو التوقف عن الحمل مع طبيبهن وخصوصاً لدى النساء اللواتي يكون لديهن المرض بمرحلة متقدمة. وعند الحاجة، يمكن استعمال إنترفيريون ألفا (IFN $\alpha$ ) للسيطرة على وضبط ابيضاض الدم النقوي المزمن خلال فترة الحمل. يجب على النساء عدم تناول مثبطات التيروسين كيناز أثناء الرضاعة لأن كميات قليلة منه تمر وتدخل إلى حليب الرضاعة.

يمكن للنساء اللواتي يرغبن بأن يُصبحن حوامل واللواتي يكنّ مؤهلات للتعافي مع وقف العلاج أن يوقفن علاج مثبط التيروسين كيناز. ولا تحتاج النساء اللواتي يفقدن الاستجابة الجزيئية الرئيسية خلال فترة الحمل عادةً أن يعاودن العلاج قبل أن يلدن. ويجب على النساء اللواتي يفقدن الاستجابة الجزيئية الرئيسية قبل أن يصبحن حوامل أن يعاودن العلاج. وباللحظة التي يصلن بها إلى استجابة جزيئية عميقة ثابتة ودائمة مرة أخرى فإنهن يستطعن محاولة وقف العلاج الثاني ومن ثم يحاولن أن يصبحن حوامل.

## إقرارات

بُني الملخص واستند على مقال توصيات الشبكة الأوروبية 2020 لابيضااض الدم بخصوص معالجة ابيضااض الدم النقوي المزمن والذي تم نشره في الدورية الطبية لوكيميا في 2020 (المرجع الكامل: هوك هاوس، إيه، بكاراني، إم، سيلفار، آر.تي. إت. أل. توصيات الشبكة الأوروبية 2020 لابيضااض الدم بخصوص معالجة ابيضااض الدم النقوي المزمن. لوكيميا 34، 966-984 (2020). <https://doi.org/10.1038/s41375-020-0776-2>) بإمكانك الوصول إلى وتنزيل المقال الأصلي على الموقع: <https://www.nature.com/articles/s41375-020-0776-2>.

يؤدُ فريق العمل أن يشكر ليديجا بيكوفاً بخصوص دعم إدارة المشروع و ماريون الزر لصياغة وتحرير هذا الملخص.

إن هذه الوثيقة عبارة عن نتيجة لمشروع يُشرف عليه المرضى فعلياً وبشكل صادق. يكون المحتوى التحريري الكامل والنهائي برمته وكليته مسؤولة شبكة مناصرة مرضى ابيضااض الدم النقوي المزمن (<https://www.cmladvocates.net/>) برعاية مؤسسة مناصري مرضى اللوكيميا، مونزغرابين 6، 3000 بيرن، سويسرا.

يتضمن المشروع ترجمات تم تمويلها من خلال منحة تربوية غير مقيدة من طرف فايزر إلى شبكة مناصري مرضى ابيضااض الدم النقوي المزمن.

تبقى حقوق تأليف وملكية هذه الوثيقة حصرياً لشبكة مناصري مرضى ابيضااض الدم النقوي المزمن.

إن هذه الوثيقة متوفرة بعدة لغات على الرابط: <https://www.cmladvocates.net/cmlsummary>

إصدار: 15 أيلول 2020 (نسخة 2020/1.0)