



תوصיות العلاج للأشخاص الذين يعانون من سرطان الدم النخاعي المزمن ملخص مناسب للمريض

(CML) - European Leukemia Net 2020





شكر

مقدمة من قبل فريق العمل

سرطان الدم النخاعي المزمن (CML) هو نوع نادر من سرطان الدم ونخاع العظام، وهو نوع من سرطان الدم الذي يبدأ في الخلايا الجذعية لنخاع العظام. تنضج الخلايا الجذعية بشكل طبيعي وتصبح واحدة من الأنواع الثلاثة التالية لخلايا الدم: خلايا الدم البيضاء، الدم الأحمر أو الصفائح الدموية (الصفائح الدموية) عندما تصبح خلايا الدم غير طبيعية ويتم إنتاج كمية زائدة من خلايا الدم البيضاء، يبدأ سرطان الدم من نوع CML في التطور.

حتى وقت قريب، كان يتم التعامل مع مرض سرطان الدم النخاعي المزمن على أنه يتكون من ثلاث مراحل كما هو مفصل في توصية ELN اعتباراً من عام 2020. اعتباراً من عام 2023، غيرت منظمة الصحة العالمية عدد المراحل من ثلاث مراحل إلى مرحلتين وأزالت المرحلة المتسارعة. وستتضمن التوصيات التالية لـ ELN أيضاً هذا التغيير.

◀ المرحلة المزمنة (CP) - هذه هي المرحلة الأولية التي ينتج فيها الجسم عدداً كبيراً جداً من خلايا الدم البيضاء. يمكن أن تستمر هذه المرحلة من أشهر إلى سنوات. إذا ظهرت الأعراض، فستكون خفيفة ويمكن تقويتها باحتمال كبير.

◀ المرحلة المتسارعة (AP) - إذا لم يتم علاجها، فقد تخضع خلايا CML لتغيرات بيولوجية إضافية، وقد يتطور المرض إلى مرحلة أكثر تقدماً.

◀ المرحلة الأرومية (BP) - في هذه المرحلة يوجد ما لا يقل عن 20% من خلايا سرطان الدم غير الناضجة في الدم ونخاع العظم تسمى الأرومات. يتفاقم المرض ويشعر المريض بالإعياء بشكل عام، يشبه شعور المريض المصاب بسرطان الدم الحاد.

لدى البشر، تحتوي كل خلية عادة على 22 زوجاً من الكروموسومات وزوجاً من الكروموسومات الجنسية XX (أو XY). يحتوي كل كروموسوم على العديد من الجينات. في خلايا CML، ينضم جزء من الكروموسوم 9 إلى جزء من الكروموسوم 22، مما يتسبب في تكوين كروموسوم يعرف باسم كروموسوم فيلادلفيا (Ph)، ونتيجة لذلك، جزء من الجين يسمى ABL1، والذي يوجد عادة على الكروموسوم 9، يتصل بجين آخر يسمى BCR، يقع على الكروموسوم 22. ونتيجة لذلك، يتم الحصول على جين مدمج يسمى BCR-ABL ويقع على الكروموسوم 22. يتحكم هذا الجين في إنتاج البروتين بوظيفة التيروسين كيناز، ويساعد التيروسين كيناز عادة الخلايا على الانقسام والتكاثر، ومع ذلك، ينتج الجين غير الطبيعي التيروسين كيناز بطريقة غير منضبطة تمنع نشاط بروتين التيروسين كيناز تسمى مثبطات التيروسين كيناز، وقد أحدثت ثورة في علاج سرطان الدم النخاعي المزمن. نشرت ELN Net Leukemia، وهي مجموعة بحثية أوروبية لأخصائي أمراض الدم لدراسة سرطان الدم بتمويل من الأموال العامة، توصيات لعلاج سرطان الدم النخاعي المزمن - لأول مرة في عام 2006 ثم نشرت تحديثات في 2009-2013 ومرة أخرى في عام 2020. تم الاتفاق على التوصيات الحالية للمرضى البالغين الذين يعانون من سرطان الدم النخاعي المزمن بين 34 خبيراً في سرطان الدم النخاعي المزمن - من أوروبا وأمريكا وآسيا، وهي مبنية على أفضل البيانات العلمية المتاحة في وقت هذا المنشور.

يعتمد هذا الملخص على توصيات من مقالة:

"European LeukemiaNet 2020 recommendations for treating chronic myeloid leukemia"
والذي تم نشره في المجلة الطبية "leukemia" عام 2020. يمكنك تحميل المقال الأصلي من خلال الرابط التالي:

<https://www.nature.com/articles/s41375-020-0776-2>

شكر خاص للبروفيسور بيا رعناني، مديرة قسم أمراض الدم في مستشفى بيلنسون، على فحص المادة الطبية في الكتيب والتحقق منها.

تود مجموعة العمل أن تشكر ليديا باكوكا على دعمها في إدارة المشروع، وماريون إلترز لكتابة هذا الملخص وتحريره.

تم تمويل المشروع من خلال منحة دراسية مُنحت لجمعية مرضى سرطان الدم النخاعي المزمن من شركات Pfizer و Novartis و BMS - دون أي تدخل في المحتوى.

شكراً للسيدة نوريت ناتان على تحرير اللغة ومراجعة الكتيبات. والشكر أيضاً لأعضاء الجمعية الذين قاموا بمراجعة الكتيب للتأكد من أنه مكتوب بلغة مفهومة وودية للمرضى وعائلاتهم.

إصدار رقم 16، تموز 2024

تقع مسؤولية كتابة وملكية هذه الوثيقة على عاتق جمعية مرضى سرطان الدم النخاعي المزمن فقط. تمت كتابة الكتيب باللغة المذكورة لأسباب التسهيلية فقط، وهو مخصص لكل من النساء والرجال.

فهرس المحتويات

7	لاستخدامكم الشخصي
8	تقديم
9	التدابير التشخيصية
10	CML في مجموعات سكانية مختلفة (علم الأوبئة)
10	العوامل التي بالإمكان التنبؤ بها وقت التشخيص
11	ضبط الاستجابة
12	الرصد والاستجابة للعلاج والمعالم
15	تتوفر علاجات CML
15	علاجات الخط الأول
19	علاجات الخط الثاني
20	علاجات الخط الثالث فأعلى
22	السمية والآثار الجانبية والمضاعفات
23	خيارات العلاج للمرضى الذين يعانون من طفرات BCR-ABL والتي تمنح المقاومة
24	علاج المراحل المتقدمة من سرطان الدم النخاعي المزمن CML
26	زرع الخلايا الجذعية
26	جودة الحياة
27	فترة هدوء بدون علاج (توقف العلاج)
28	الحمل والأبوة
29	روابط مفيدة ودعم إضافي
29	عناوين مواقع إلكترونية مفيدة
30	ملاحظات

أعدت ELN توصياتها للأطباء والمرضى، من أجل تحسين فهم مرض سرطان الدم النخاعي المزمن وإدارته بشكل سليم. يعكس تحديث توصيات ELN لعام 2020 خيارات العلاج الجديدة المتاحة، وأبرزها أول دواء عام لمثبط التيروسين كيناز (TKI) معتمد لعلاج سرطان الدم النخاعي المزمن، كما تم تقديم تصنيف جديد للبقاء على المدى الطويل (ELTS)، وتم تحديد عوامل خطر جديدة.

يتم الآن وصف الاختبارات التشخيصية بمزيد من التفصيل حيث يُوصى بمراقبة الاستجابة للعلاج عن طريق تفاعل البوليميراز المتسلسل الكمي (PCR) حيث يمكن إجراؤه، ويمكن اعتبار التوقف عن العلاج وتحقيق التعافي بدون علاج (TFR) هدفاً للمرضى الذين يستوفون الشروط، والذين لديهم إمكانية الوصول إلى العلاج بشكل متكرر. المراقبة الجزيئية عالية الجودة التوصيات الجديدة متاحة الآن أيضاً لتنظيم الأسرة لدى المرضى الذين يعانون من سرطان الدم النخاعي المزمن (CML) فيما يلي ملخص لتوصيات NLE التي يمكنك استخدامها للمناقشة في خيارات العلاج مع طبيبك، تم إعداد الملخص من قبل مجموعة العمل التالية من نشطاء جمعيات المرضى في العالم:

دينيس كوستيلو (رئيس مجموعة العمل)، شبكة دعم مرضى CML.

جان جايزلر، شبكة دعم المرضى / LeukaNET، ألمانيا.

جيورا شرف، أموحت خولي، CML إسرائيل.

فيليس بوماتشي، CML, Gruppo AIL Pazienti، إيطاليا.

كورنيليا بورتشاك، LeukaNET ألمانيا.

ريتا كريستنسن، لايل - منظمة مرضى سرطان الغدد الليمفاوية وسرطان الدم، الدنمارك.

يلينا كوجوروفيتش، جمعية CML صربيا.

زاك بافريتون-وايتلي، رعاية سرطان الدم في المملكة المتحدة.

تمت مراجعة الملخص من قبل الخبراء التاليين:

البروفيسور أندرياس هوخهاوس، المركز الطبي الجامعي جينا، ألمانيا.

البروفيسور فرانسوا كزافييه ماهون، جامعة بوردو، فرنسا.

البروفيسور جوزيبي سيجليو، جامعة تورينو، إيطاليا.

البروفيسور جيرالد ريديتز، مركز فريد تشينسون لأبحاث السرطان، سياتل، الولايات المتحدة الأمريكية.

البروفيسور بيا رعناني، مركز رابين الطبي، إسرائيل.

لاستخدامكم الشخصي

اسم المرض:

مرحلة المرض:

نوع العلاج:

تاريخ بدء العلاج:

الطاقم المعالج الاسم الكامل تفاصيل الاتصال

الطاقم المعالج	الاسم الكامل	تفاصيل الاتصال
الطبيب العام/ العائلة		
صندوق المرضى		
طبيب أمراض الدم		
ممرضة أمراض الدم		
العاملة الاجتماعية		
حجز دور بالقسم		
جمعية مرضى CML	التواصل عبر الهاتف	050-7516690
	البريد الإلكتروني	gioras@partner.net.il



تقديم

لقد تغير علاج سرطان الدم النقوي المزمن (CML) في السنوات الأخيرة، ونتيجة لذلك، تحول سرطان الدم النقوي المزمن من سرطان يهدد الحياة إلى مرض خاضع للرقابة ويمكن لمعظم المرضى الاستفادة من مجموعة فعالة للغاية من الأدوية تسمى مثبطات التيروسين كيناز. (يتوفر حاليًا عدد من مثبطات التيروسين كيناز في معظم البلدان، وفي إسرائيل على وجه الخصوص، لكن العلاج قد يسبب مضاعفات. لذلك، يجب إدارة المرض من قبل أطباء يخضعون لتدريب خاص لعلاج الاحتياجات الخاصة لكل مريض. يستجيب العديد من المرضى في المرحلة المزمنة من سرطان الدم النقوي المزمن بشكل جيد للعلاج ويصلون إلى الحياة المتوقعة تقريبًا مثل حياة الشخص السليم. ويمكن بعض المرضى من تحقيق استجابة جزئية عميقة (DMR).

قد يتمكن هؤلاء المرضى أيضًا من التوقف عن تناول أدوية IKT الخاصة بهم ومواصلة حياتهم خالية من المخدرات. تُسمى هذه الحالة "المغفرة بدون علاج" (RFT). قد يكون هدف العلاج هذا مناسبًا فقط لعدد قليل من المرضى الذين لديهم إمكانية الوصول إلى الأدوية الفعالة ومراقبة الجودة. بالنسبة لمعظم المرضى، تتضمن أهداف العلاج الرئيسية تحقيق الاستجابة الجزئية.

التدابير التشخيصية

من أجل تشخيص سرطان الدم النقوي المزمن، يجب أن يخضع المريض لعدد كبير من الاختبارات:

- ◀ الفحص البدني سيقوم طبيبك بفحصك، وخاصة حجم الطحال والكبد. إذا كان لديك سرطان الدم النقوي المزمن (CML)، فقد يتضخم الطحال لديك.
- ◀ تعداد الدم الكامل يتم أخذ الدم من الوريد الموجود في ذراعك، وذلك لتقدير عدد أنواع الخلايا في دمك وعددها (من الخلايا).
- ◀ الاختبارات الخلوية والوراثية الخلوية يتم أخذ عينة من خلايا نخاع العظم (تُقب خلايا نخاع العظم) باستخدام إبرة مجوفة. يسمح هذا الاختبار للطبيب بتحديد شكل ووظيفة خلايا الدم في نخاع العظم لديك، ومرحلة سرطان الدم النقوي المزمن (CML) وقد يأخذ الطبيب المعالج أيضًا عينة صغيرة من العظم ويفحصها (خزعة نخاع العظم). تشير الخلايا الموجودة في عينة نخاع العظم إلى أن المريض قد يكون في مستوى خطر أعلى. يتم تقييم خلايا نخاع العظم عن طريق اختبار خلوي. يوصى بإجراء تحليل تحليلي للكروموسومات (CBA) للكشف عن وجود كروموسوم فيلادلفيا وغيره من التشوهات الصغرية، مما يشير إلى ارتفاع خطر الإصابة بالمرض. ويجب إجراء اختبار آخر يعرف باسم التهجين الموضعي الفلوري (FISH) إذا كان BCR-ABL - (جين CML) - تم اكتشافه، ولكن لا يمكن اكتشاف كروموسوم فيلادلفيا عن طريق اختبارات وراثية خلوية أخرى، وإذا كان اختبار PCR النوعي غير متوفر.
- ◀ تفاعل البوليميراز المتسلسل (PCR) هذا اختبار حساس للغاية يكشف وجود الجين المدمج BCR-ABL في الدم أو نخاع العظم، أولاً باستخدام طريقة نوعية، يتم إجراؤها أثناء تشخيص سرطان الدم النقوي المزمن - ويحدد وجود الجين وتوصيفه، ثم اختبار PCR الكمي، وهو الاختبار الكمي المستخدم لتقييم الاستجابة، وتستخدم نتائج الاختبارات الكمية كقيم مرجعية، لفحص التغيرات في كمية BCR-ABL التي. قد يساعد في التأكد أن العلاج فعال.
- ◀ يتم تسجيل الإشارات الكهربائية في مخطط كهربية القلب (EKG) في قلبك، للتحقق من أمراض القلب والشذوذات في مرور الإشارات الكهربائية في القلب.
- ◀ صورة الدم الكيميائية الحيوية يتم إجراء الاختبارات القياسية على عينة من الدم المأخوذة من الوريد. تتم مقارنة نتائجها بالقيم القياسية التي تشير إلى حالتك الصحية.

هناك احتمال أن يطلب منك طبيبك المعالج إجراء اختبارات تشخيصية إضافية اعتمادًا على تاريخك الطبي وخصائصك والأمراض الأساسية الأخرى التي قد تكون لديك.

CML في مجموعات سكانية مختلفة (علم الأوبئة)

يمكن أن يظهر سرطان الدم النخاعي المزمن ويؤثر على أي شخص من أي فئة عمرية. في الدول الغربية، عادة ما يكون متوسط عمر المرضى مرتفعاً (فوق سن 50 عاماً) مقارنةً بسرطان الدم النخاعي المزمن في أفريقيا وآسيا، وهو أمر شائع بين الفئات العمرية الأصغر سنًا، بما في ذلك الأطفال والمراهقين. يلعب العمر دورًا مهمًا في إدارة سرطان الدم النخاعي المزمن - ويجب أخذه في الاعتبار عند النظر في خيارات العلاج. من المرجح أن يتلقى المرضى الأكبر سنًا علاجات وأمراض إضافية. في المرضى الأصغر سنًا، يعد تنظيم الأسرة والقضايا المتعلقة بالحمل من الاعتبارات الرئيسية للعلاج.

العوامل التي بالإمكان التنبؤ بها وقت التشخيص

في وقت تشخيص سرطان الدم النخاعي المزمن، يمكن أن يؤثر عمرك وحجم الطحال والقياسات الأخرى، مثل تعداد الدم، على درجة الاستجابة لعلاج TKI. يجب تقدير هذه العوامل التي بالإمكان التنبؤ بها قبل البدء في أي علاج دوائي. يتم استخدام العوامل المتنبأ بها من أجل تقييم الأخطار لكل مريض، ولمساعدتك أنت وطبيبك على اختيار أفضل علاج لك. حتى الآن، تم استخدام ثلاث طرق لتقييم خطر تطور المرض وتقدير معدل البقاء على قيد الحياة: SOKAL، EURO، و EUTOS - تم مؤخرًا تطوير طريقة رابعة، والتي تعطي تصنيفًا أكثر تحديدًا على المدى الطويل وهي طريقة ELTS.

يُوصى باستخدام التصنيف الجديد بدلاً من التصنيفات القديمة. لا يأخذ تصنيف ELTS في الاعتبار الوفيات غير المرتبطة بسرطان الدم النخاعي المزمن، ولكنه يركز على خطر الوفاة بسبب سرطان الدم النخاعي المزمن، وذلك لأن معظم المرضى اليوم لديهم متوسط عمر متوقع طبيعي تقريبًا، ولا يموتون نتيجة لسرطان الدم النخاعي المزمن. قد تؤثر أيضًا التشخيصات الإضافية الموجودة في وقت تشخيص سرطان الدم النخاعي المزمن على النتائج وبالتالي يجب مراقبتها بعناية. تشمل هذه العوامل وجود تليف في عينة الطموح المأخوذة من نخاع العظم والتغيرات الصغية الأخرى (وتسمى أيضًا تشوهات الكروموسومات الإضافية، أو ACA) الموجودة في الخلايا التي تحمل كروموسوم فيلادلفيا.

نوصي بأن يسأل كل مريض طبيبه عند التشخيص لمعرفة تقييم المخاطر الخاص به.

ضبط الاستجابة

الهدف من علاج TKI هو تحقيق تراجع المرض. في سرطان الدم النخاعي المزمن، يتم تقييم الاستجابة للعلاج عن طريق قياس عدد نسخ BCR-ABL. وهناك عدة مستويات للاستجابة:

- ◀ الاستجابة الدموية الكاملة (CHR) - عاد تعداد الدم إلى طبيعته، ولم تظهر اختبارات الدم أي خلايا دم بيضاء غير ناضجة وعاد الطحال إلى الحجم الطبيعي، إذا كان متضخمًا من قبل.
 - ◀ الاستجابة الخلوية الكاملة (CCyR) - لا يُظهر التحليل التحليلي الخلوي لخلايا نخاع العظم أي خلايا تحمل كروموسوم فيلادلفيا في اختبار ما لا يقل عن 20 طورًا استوائيًا (الطور الاستوائي هو مرحلة في عملية انقسام الخلايا، والتي تسمح بفحص التغيرات الوراثية الخلوية).
 - ◀ التفاعل الجزيئي الكبير (MMR) - لا يزال اختبار PCR الكمي قادرًا على اكتشاف وجود بروتين BCR-ABL - ولكن بمستوى منخفض جدًا (أقل من 0.1%) - وهو ما يعتبر تفاعلًا ممتازًا.
 - ◀ التفاعل الجزيئي العميق MR4 أو MR4.5 - اختبار PCR لا يزال بإمكانه اكتشاف ABL-BCR، ولكن بمستوى منخفض جدًا، قريب من الحد الأدنى لقدرة اكتشاف ABL-BCR (أقل من 0.01%10.0 - ل MR4 وأقل من 0.0032% بالنسبة ل MR4.5) هناك مختبرات لا تستطيع اكتشاف LBA-RCB عند هذه المستويات المنخفضة، وتصف هذه المختبرات المرض بأنه غير قابل للاكتشاف على المستوى الجزيئي. يجب أن تشير مختبرات الاختبار إلى مستوى حساسية اختبارات RCP الخاصة بها. يمكن اكتشاف مستويات منخفضة من BCR-ABL تصل إلى 0.001% (انظر الجدول 1).
- يتم قياس التفاعل الجزيئي بطريقة قياسية وفقًا للمقياس الدولي (IS)، وستقوم مختبرات الاختبار بتقدير عدد نسخ BCR-ABL فيما يتعلق إلى عدد نسخ الجين المرجعي كما هو موضح في الجدول 1 (جين ABL1 كجين تحكم، أو جينات تحكم مقبولة أخرى مثل جين GUSB).

جدول 1:

MR5	MR4.5	MR4	MMR	
100,000	ABL1 32,000	ABL1 10,000	ABL1 10,000	الحد الأدنى لعدد
أو ABL1	أو 77,000	أو 24,000	أو 24,000	نسخ الجين
240,000	GUSB	GUSB	GUSB	المرجعي في
GUSB				العينة
				يتم تمثيل عدد
				نسخ الجين
أقل من-	أقل من-	أقل من-	أقل من-	BCR-ABL حسب
0.001 %	0.0032 %	0.01 %	0.1 %	المقياس الدولي
				بالنسب المئوية

جدول 2:

فحوصات الدم	كل أسبوعين حتى يتم تحقيق الاستجابة الدموية الكاملة. ستكون هناك حاجة لمزيد من الاختبارات المتكررة في بعض الحالات.
الاختبارات الجزيئية	اختبار PCR الكمي مرة واحدة على الأقل كل ثلاثة أشهر حتى بعد الحصول على MMR وتأكيد، ستكون هناك حاجة لمزيد من الاختبارات المتكررة في بعض الحالات.
الاختبارات الوراثية الخلوية	يجب إجراء التحليل التحليلي لتسلسل الكروموسوم (CBA) فقط لدى المرضى الذين يعانون من تبادل غير عادي للمواد الوراثية بين الكروموسومات (وتسمى أيضًا عمليات النقل غير النمطية)، مع نسخ نادرة أو غير شائعة من BCR-ABL التي لا يمكن قياسها بواسطة PCR الكمي، أو من أجل استبعاد تشوهات الكروموسومات الأخرى لدى المرضى الذين لا يستجيبون، أو في المرضى الذين يقاومون العلاج، أو في المرضى الذين يتطور مرضهم إلى مرحلة تسارع أو في مرحلة الانفجار. قد تكون هناك حاجة إلى التهجين الموضعي (FISH) في المرضى الذين لديهم نسخ غير طبيعية من جين الاندماج BCR-ABL.

كان المرضى الذين تلقوا MMR قادرين على تحقيق استجابة ممتازة. ومع ذلك، فإن تراجع من المرض ليس مثل التعافي من المرض. حتى لو فشلت الاختبارات في العثور على أي آثار لسرطان الدم النخاعي المزمن في خلاياك، فقد يعود المرض مرة أخرى. وهذا هو سبب أهمية المراقبة. قد تحتاج إلى مواصلة علاجك، أو ربما حتى تغييره.

الرصد والاستجابة للعلاج والمعالم

سيقوم طبيبك بمراقبة استجابتك لعلاج TKI من خلال الاختبارات (انظر الجدول 2). لا يستجيب مرضى آخرون للعلاج على النحو الأمثل أو قد يطورون مقاومة لمضادات IKT التي يتناولونها، ويحتاجون إلى تغيير العلاج. بالإضافة إلى ذلك، هناك مرضى يحتاجون إلى تغيير العلاج لأنهم لا يستطيعون تحمل العلاج الحالي.

في العديد من البلدان، أصبح الاختبار الجزيئي عالي الجودة متاحًا الآن. لم تعد هناك حاجة إلى اختبار المنشأ الخلوي لمراقبة الاستجابة بمجرد تحقيق مغفرة خلوية كاملة. ينبغي استخدام PCR الكمي حيثما أمكن ذلك، لحساب العدد الإجمالي لنسخ BCR-ABL في الدم.

تتوفر علاجات CML

يقدم ELN - توصيات محددة لعلاج سرطان الدم النخاعي المزمن - يعتمد اختيار العلاج بشكل فردي على حالة المرض لديك ويعتمد على سرطان الدم النخاعي المزمن الخاص بك في وقت التشخيص. يقوم طبيبك بتقييم تصنيف المخاطر لديك، والصحة العامة، والحالات الصحية الأخرى. يتم أخذ أهداف العلاج في الاعتبار من أجل تحديد ما هو العلاج الأفضل بالنسبة لك، وقد يختلف هذا العلاج أحياناً عن التوصيات الكلاسيكية لـ ELN. يجب على طبيبك أيضاً أن يأخذ في الاعتبار ما إذا كانت بعض الأدوية متوفرة، وما إذا كان سعر الأدوية معقول.

يمكن أن تتغير أهداف العلاج بمرور الوقت. بالنسبة لبعض المرضى، قد يكون البقاء على قيد الحياة بشكل طبيعي أو نوعية حياة جيدة مع آثار جانبية قليلة هو أهداف العلاج. بالنسبة للمرضى الآخرين، قد يكون تحقيق استجابة جزيئية عميقة ومستقرة والتوقف عن تناول الدواء هو الهدف المنشود.

يتم تحديد علاجات سرطان الدم النخاعي المزمن وفقاً لترتيب العلاجات التي يتم وصفها وفقاً لها: الخط الأول (يُعطى كعلاج الخط الأول بعد التشخيص) الخط الثاني، الخط الثالث، الخط الرابع، والخط الخامس.

علاجات الخط الأول

تعمل أدوية TKI عن طريق منع نشاط التيروسين كيناز، BCR-ABL، وهو الجين الذي يسبب سرطان الدم النخاعي المزمن. قد تقلل أدوية TKI المرض إلى الحد الأدنى، وتستعيد الصحة وتوفر نوعية حياة جيدة. يتمكن بعض المرضى من الوصول إلى مستويات غير قابلة للاكتشاف من BCR-ABL والتي تسمح لهم بإيقاف علاج TKI.

تمت الموافقة على العديد من المعارف التقليدية كعلاج الخط الأول وهي متاحة في معظم البلدان. يعتمد الاختيار الأمثل لـ TKI على الملف الصحي للمريض وأهدافه العلاجية، بناءً على قرار مشترك بين المريض والطبيب. بشكل عام، هناك موانع لعلاج جميع أنواع TKI أثناء الحمل، ولكن في بعض الحالات يمكن مناقشة ذلك مع الطبيب المعالج.

إيماتينيب - جليفك® (أو Gleevec® أو إيماتينيب العام)

كان إيماتينيب هو أول TKI الذي تم استخدامه لعلاج CML، لذلك يطلق عليه الجيل الأول من TKI. يعد إيماتينيب أيضاً الخط الأول لعلاج سرطان الدم النخاعي المزمن، ويؤدي العلاج بإيماتينيب إلى استجابات جيدة للعلاج ومتوسط عمر طبيعي متوقع لدى معظم مرضى سرطان الدم النخاعي المزمن. بعد السنة الأولى من العلاج، وصل ما بين 20% إلى 60% من المرضى إلى معدل وفيات MMR. وبعد خمس سنوات من العلاج، وصل حوالي 60% إلى 80% من المرضى إلى MMR - وسينجح حوالي 35% إلى 70% من المرضى في الوصول إلى شفاء جزئي عميق (MR4) أو أقل بعد خمس سنوات بشكل عام، ينجو ما بين 90% و95% من المرضى، ويعيش ما يصل إلى 58% من المرضى بعد 10 سنوات الجرعة القياسية في المرحلة المزمنة من سرطان الدم النخاعي المزمن هي 400 ملغ مرة

من أجل قياس فعالية علاجك، نستخدم محددات المراقبة التالية:

- تعني الاستجابة المثالية أن علاجك قد تسبب في انخفاض كمية BCR-ABL كما هو موضح في الجدول 3. ويجب مواصلة علاجك الحالي.
- تحذيرات وعلامات تدل على أن مرضك لا يستجيب للعلاج كما هو متوقع. سيقوم طبيبك بفحصك في كثير من الأحيان ليقرر ما إذا كنت بحاجة إلى تغيير علاجك.
- الفشل يعني أن علاجك ليس فعالاً بما فيه الكفاية. يجب عليك أنت وطبيبك مناقشة الخيارات توافر العلاج البديل.

يوضح الجدول 3 مراحل المراقبة ومستويات الاستجابة في - CML:

التوقيت	الاستجابة الأمثل	تحذيرات	فشل
وقت التشخيص	لا ينطبق على هذه المرحلة	تشوهات الكروموسومات الإضافية عالية الخطورة (ACA) في الخلايا التي تحتوي على كروموسوم فيلادلفيا عالية المخاطر وفقاً لتصنيف ELTS.	لا ينطبق على هذه المرحلة
بعد 3 أشهر	BCR-ABL أصغر من 10% في فحص PCR	BCR-ABL أكبر من 10% في فحص PCR	BCR-ABL أكبر من 10% في فحص PCR أو إذا تمت الموافقة عليه بين 1-3 أشهر.
بعد 6 أشهر	BCR-ABL أصغر من 1% في فحص PCR	BCR-ABL بين 1%-10% في فحص PCR	BCR-ABL أكبر من 10% في فحص PCR
بعد 12 شهر	BCR-ABL أصغر من 0.1% في فحص PCR	BCR-ABL بين 0.1%-1% في فحص PCR	BCR-ABL أكبر من 1% في فحص PCR
في جميع أوقات العلاج	BCR-ABL أصغر من 0.1% في فحص PCR	BCR-ABL بين 0.1%-1% في فحص PCR * فقدان MMR بنسبة أكبر من 0.1% في فحص PCR الإضافية (ACA) في الخلايا التي تحتوي على كروموسوم فيلادلفيا	BCR-ABL أكبر من 1% في فحص PCR الطفرات المقاومة والتشوهات الصغية

* فقدان MMR (مستوى BCR-ABL أكبر من 0.1%) - يشير إلى الفشل بعد معدل الخصوبة الإجمالي (TFR) في المرضى الذين يسعون إلى تحقيق معدل الخصوبة الإجمالي (TFR)، تكون الاستجابة المثالية (في جميع الأوقات) هي (MR4) BCR-ABL أقل من 0.01%. ويمكن تغيير العلاج. يجب أخذها في الاعتبار إذا لم تكن قادراً على الحصول على MMR بعد 36 أو 48 شهراً من العلاج.

لا ينبغي استخدام Nilotinib كعلاج الخط الأول إذا كنت تعاني من أمراض القلب، ومشاكل في القلب والأوعية الدموية، أو إذا كنت تعاني من التهاب البنكرياس. يجب على المرضى الذين يعانون من ارتفاع ضغط الدم أو ارتفاع نسبة الكوليسترول أو مرض السكري استخدام دواء نيلوتينيب بحذر. من المرجح أن تحدث الآثار الجانبية على القلب والأوعية الدموية مع نيلوتينيب أكثر من إيماتينيب.

بوسوتينيب - بوسوليف® (Bosulif)

هناك خيار آخر لعلاج الخط الأول من سرطان الدم النخاعي المزمن مع الجيل الثاني من TKI وهو Busotinib، مثل nilotinib و dacetinib. عمل بوسوتينيب أقوى من إيماتينيب، وقد يؤدي إلى استجابة أسرع وأعمق. يمكن أيضًا وصف Busotinib للمرضى الذين يعانون من طفرات مقاومة للإيماتينيب.

الجرعة المعتمدة من بوسوتينيب هي 400 ملغ مرة واحدة يوميًا كعلاج الخط الأول، و500 ملغ مرة واحدة يوميًا إذا تم استخدامه كعلاج الخط الثاني. لا ينصح بجرعات أعلى. يمكن استخدام جرعات أقل إذا كان المريض يعاني من آثار جانبية، وكانت الاستجابة للعلاج مثالية. يعاني حوالي ثلث المرضى الذين يبدأون العلاج باستخدام بوسوتينيب من الإسهال، لكن هذا يختفي بعد فترة. قد تظهر علامات التهاب الكبد في بداية العلاج.

رادوتينيب (Supect®) Radotinib - غير متوفر في إسرائيل، فقط في كوريا

الجيل الثاني من TKI Radotinib متاح لعلاج الخط الأول فقط في كوريا الجنوبية. بالنسبة للعلاج باستخدام إيماتينيب، لوحظت استجابة جزئية أفضل بكثير مع ريدوتينيب بجرعة 300 ملغ مرتين يوميًا، وغالبًا ما تزداد قيم اختبار وظائف الكبد مع علاج ريدوتينيب.

إنترفيرون ألفا (IFNα)

قبل إدخال إيماتينيب في العلاج، كان إنترفيرون ألفا (IFNα) هو أفضل علاج متاح لسرطان الدم النخاعي المزمن. اليوم، تتوفر تركيبات محسنة من إنترفيرون ألفا، والمعروفة باسم إنترفيرون بيجيلاتد (IFNα-PEG). ويجري تقييم مجموعات مختلفة من PEG IFNα مع TKI في المرضى، بهدف تحقيق استجابة جزئية أسرع وأعمق، وزيادة العدد من المرضى المسموح لهم بالتوقف عن العلاج.

واحدة في اليوم، ولكن هذه الجرعة يمكن أن تنخفض إلى 300 ملغ إذا تم تحقيق الاستجابة المثلى و/أو لم يتم تحمل إيماتينيب بشكل جيد. يمكن أخذ جرعة 400 ملغ مرتين يوميًا بعين الاعتبار للمرضى الذين تم تشخيصهم في المرحلة المتسارعة، ويجب على المرضى الذين يتقدمون إلى مرحلة أكثر تقدمًا عند علاجهم باستخدام إيماتينيب أن يتحولوا إلى الجيل الثاني من TKI في المرضى الذين وصلوا إلى MMR باستخدام إيماتينيب يمكن تخفيض الجرعة (انظر الجدول 4).

يجب مراقبة المرضى الذين يعانون من اختلال وظائف القلب أو الكلى عن كثب. قد تؤثر تشنجات العضلات والشعور بالإرهاق على تناول الدواء لدى بعض المرضى الذين يستخدمون إيماتينيب. كما أبلغ المرضى عن تراكم السوائل في الجسم، وأعراض الجهاز الهضمي، وآلام في المفاصل، وطفح جلدي. يمكن أن تختفي هذه الأعراض بعد فترة، أو بعد توقف المرضى عن تناول إيماتينيب لفترة قصيرة.

Destinib - Sprycel® (Destinib) العام الموجود في شركات مثل Teva أو Thero

تم تطوير Datinib بعد Imatinib وله ملف كيميائي حيوي مختلف، لذلك يطلق عليه الجيل الثاني من TKI. يمكن استخدام داستينيب كخط علاج أول لمرض سرطان الدم النخاعي المزمن، حيث أن مفعوله أقوى من تأثير إيماتينيب وقد يؤدي إلى استجابة أسرع وأعمق، على الرغم من أن معدل البقاء على قيد الحياة لدى المرضى مماثل، Dacatinib فعال أيضًا ضد بعض الطفرات المقاومة للإيماتينيب. الجرعة المعتمدة هي 100 ملغ مرة واحدة يوميًا في المرحلة المزمنة من سرطان الدم النخاعي المزمن و70 ملغ مرتين يوميًا في المرحلة المتقدمة من سرطان الدم النخاعي المزمن. هناك مرضى تمكنوا من تحقيق استجابة علاجية جيدة بجرعة منخفضة تصل إلى 50 ملغ آثار جانبية أقل.

قد يتسبب دواء داستينيب في تلف الرئتين والغشاء الجنبي (التسمم الجنبي الرئوي)، وبالتالي لا ينبغي استخدامه كخط علاج أول لدى المرضى الذين يعانون من أمراض الرئة. قد تحدث هذه المضاعفات أيضًا بعد العلاج المزمن باستخدام عقار داسيتينيب. الآثار الجانبية الأخرى للداسيتينيب تشبه بشكل عام تلك الخاصة بالإيماتينيب.

نيلوتينيب - تاسيغنا® (Tasigna)

يمكن لطبيبك أيضًا أن يصف لك نيلوتينيب، وهو TKI آخر من الجيل الثاني يستخدم كعلاج الخط الأول. مثل عقار داسيتينيب، قد يؤدي عمل نيلوتينيب إلى استجابة أسرع وأعمق من إيماتينيب، على الرغم من أن معدل البقاء على قيد الحياة لدى المرضى مماثل. يعتبر Nilotinib فعالاً أيضًا ضد بعض الطفرات المقاومة للإيماتينيب.

تمت الموافقة على استخدام Nilotinib بجرعة 300 ملغ مرتين يوميًا كعلاج الخط الأول في خطوط الدفاع الثانية والأكثر تقدمًا بعد مقاومة علاجات الخط الأول، وتكون الجرعة 400 ملغ مرتين يوميًا. وقد أدت هذه الجرعات العالية إلى آثار جانبية تتعلق بالقلب والأوعية الدموية، ويجب استخدامها بحذر شديد.

علاجات الخط الثاني

علاج الخط الثاني هو علاج لمرض أو حالة طبية بعد استخدام العلاج الأولي (علاج الخط الأول). يمكنك أنت وطبيبك اتخاذ قرار بتغيير IKT من الخط الأول إلى TKI آخر من الخط الثاني. إن تغيير العلاج ليس بالأمر غير المعتاد، ويمكن اتخاذ مثل هذا القرار لعدة أسباب:

◀ الفشل أو المقاومة: يجب تغيير علاجك الحالي وفحص وجود الطفرات.

◀ عدم تحمل المضاعفات المتعلقة بالعلاج: يمكنك التفكير في تغيير العلاج لهذه الأسباب وأيضاً بسبب عدم الاستجابة للعلاج.

تحذير: ينبغي النظر في استمرار العلاج أو إيقافه بناءً على الاستجابة غير الكافية، والخصائص الفردية للمريض، وقدرة التحمل.

يمكن استخدام binitamI و binitecad و binitoling و binitusob كخيار علاجي في الخط الثاني بعد عدم تحمل الجرعات الموصوفة أعلاه. في علاج ما بعد المقاومة، قد تكون الجرعة المناسبة مختلفة. واستخدمت نفس تعريفات الاستجابات للعلاج. لم يتم العثور على أي دراسات تقارن بين المعارف التقليدية المختلفة، ويعتمد اختيار المعارف التقليدية على المريض. لذلك، لا يوصي NLE باستخدام الجيل الثاني من TKI، إلا إذا كان المريض لديه طفرة LBA-RCB. خيارات العلاج في حالة طفرة معينة موضحة في الجدول 5.

فيما يتعلق بعلاج الخط الثاني، يجب على جميع المرضى الاستمرار في علاج TKI في المرحلة الحادة أو الورمية أو المزمنة من CML. المرضى في المرحلة المزمنة الذين لا يحققون استجابة وراثية خلوية، يجب أن يستمروا في تناول TKI إذا لم تكن هناك خيارات أخرى، حيث أن العلاج المستمر يحسن فرصة البقاء على قيد الحياة لدى هؤلاء المرضى

الأدوية العامة

التركيبية العامة للإيماتينيب والداسيتينيب متاحة الآن في جميع أنحاء العالم وفي إسرائيل تعتبر sIKT العامة أرخص من منتجات IKT الأصلية، وبالتالي فهي في متناول المرضى بشكل أكبر. انخفاض تكاليف الأدوية قد يؤدي إلى تحسين الامتثال لنظام الدواء، خاصة للمرضى الذين يتعين عليهم دفع ثمن الأدوية بأنفسهم، وهو ما لا يحدث في إسرائيل، ولكنه موجود في بعض البلدان.

تعد TKI التقليدية العامة بديلاً مقبولاً لل TKI التقليدية الأصلية، طالما ثبت أنها ذات جودة مماثلة. يجب أن تكون جرعة الأدوية هي نفس جرعة TKIS الأصلية. يتطلب تغيير دواء المريض من دواء أصلي إلى دواء عام مراقبة جزئية أكثر تواتراً، وتقييم الآثار الجانبية في السنة الأولى. تم تصميم المراقبة للتأكد من أن العلاج فعال وآمن. بعد هذه الفترة، يجب أن تكون مراقبة الاستجابة المستمرة هي نفسها بالنسبة لل TKI التقليدية الأصلية. من الناحية المثالية، يجب على المرضى عدم التبديل بين المنتجات العامة المختلفة التي تحتوي على نفس العنصر النشط.

تكلفة وفائدة TKI

سيستمر معظم المرضى الذين يعانون من سرطان الدم النخاعي المزمن في تناول TKIS لبقية حياتهم. تعتبر فعالية العلاج من حيث التكلفة أحد الاعتبارات المهمة في اختيار TKI المناسب. أظهرت الدراسات أن إيماتينيب العام هو علاج أولي فعال من حيث التكلفة لمرض سرطان الدم النخاعي المزمن في المرحلة المزمنة.

علاجات الخط الثالث وما فوق

ملخص موجز عن اختيار TKI لـ CML في المرحلة المزمنة في الجدول 4:

خط العلاج	فئة المتعالجين؟	فئة العلاج؟
الخط الأول*	كل المتعالجين	إيماتينيب 400 ملغ مرة واحدة يوميًا أو أقل إذا تم تحقيق MMR 300 ملغ مرة واحدة يوميًا إذا لم يتم تحمله بشكل جيد ديستينيب 100 ملغ مرة واحدة يوميًا، أو خيار جرعة منخفضة منه 50 ملغ مرة واحدة يوميًا، نيلوتينيب 300 ملغ مرتين يوميًا بوسنتاتينيب 400 ملغ مرة واحدة يوميًا أو أقل، إذا لم يتم تحمله
الخط الثاني	فشل العلاج أو المقاومة	أي TKI لم يتم استخدامه في علاج الخط الأول بعد اختبار الطفرات BCR-ABL** على سبيل المثال في وجود طفرات T315I F317L/V/I/C، - إعطاء nilotinib 400 mg مرتين في اليوم، أو busotiniib 500 ملغ مرة واحدة في اليوم
الخط الثالث فأعلى	فشل العلاج أو المقاومة	حتى ولم يتم استخدام TKI، فإن الاختيار يعتمد على المريض والاستجابة للعلاج. في بعض الأحيان سوف يكون من الضروري إجراء تعديلات على الجرعة اللازمة للعلاج.
الخط الثالث فأعلى	فشل العلاج أو المقاومة	أي TKI لم يتم استخدامه في علاج الخط الأول وبعد اختبار وجود طفرات T315I - إعطاء فونتينيب 45 ملغ مرة واحدة يوميًا أو جرعة أقل. في حالة ضعف التحمل بعد الاستجابة الأولى، يفضل إعطاء جرعة أقل حتى بعد فشل الخطين الأول والثاني، ولم يتم العثور على أي طفرة معينة.
	استجابة ضعيفة لاثنين أو أكثر من TKIs	ينبغي النظر في زرع الخلايا الجذعية.

* يتم إعطاء الهيدروكسي يوريا للمرضى الذين يعانون من الأعراض قبل تأكيد تشخيص سرطان الدم النخاعي المزمن؛ بعد Interferon alpha بالاشتراك مع TKI طريقة حديثة لعلاج الخط الأول لمرض CML.
** انظر الجدول 5 للاطلاع على جميع الطفرات المحددة.

قد تظل خيارات العلاج الأخرى ذات صلة بالمرضى الذين لا يستجيبون لاثنين أو أكثر من TKI التقليدية. ومع ذلك، فمن الممكن أن معدل البقاء على قيد الحياة لن يكون الأمثل في المرضى الذين يعانون من LBA-RCB أكبر من 1% أو أولئك الذين لا يصلون إلى استجابة وراثية خلوية كاملة حيث يعتمد اختيار IKT الذي سيتم استخدامه على طفرات LBA-RCB الخاصة بالمرضى. binititnoP هو TKI الوحيد الفعال ضد طفرة معينة (T315I) مقاومة لـ TKIs الأخرى. بالنسبة للمرضى الذين لا يستجيبون لنوعين أو أكثر من TKIs، يجب اعتبار زرع الخلايا الجذعية خيارًا علاجيًا إضافيًا لـ CML.

بونتينيب - إيكلسيج (Iclusig®)

Pontitinib هو الدواء ذو النشاط الأقوى بين جميع TKIs المعتمدة لعلاج CML. قد تتلقى Pontitinib، وهو من الجيل الثالث من TKI، كعلاج من الخط الثالث إذا لم تستجب لاثنين من TKIs الآخرين. قد تتلقى أيضًا بونتينيب إذا كان لديك طفرة جينية تسمى T315I، والتي يمكن أن تسبب مقاومة لجميع الأدوية الأخرى باستثناء بونتينيب. ومع ذلك، قد يقرر طبيبك أن بونتينيب غير مناسب لك إذا كان لديك أي مشاكل في القلب والأوعية الدموية.

الجرعة الأولية المعتمدة من بونتينيب هي 45 ملغ مرة واحدة يوميًا. حدثت آثار جانبية على القلب والأوعية الدموية مع بونتينيب وبشكل متكرر مع زيادة الجرعة، لذلك يوصى ELN بدء العلاج بجرعة أقل تبلغ 30 ملغ أو 15 ملغ، وزيادة الجرعة. فقط إذا كان ذلك مطلوبًا بسبب عدم الاستجابة لدى المرضى الذين تمكنوا من الاستجابة للعلاج، يتم تخفيض الجرعة اليومية إلى 15 ملغ.

أسيمينيب - سيمبليكس (ASCIMINIB®)

تمت الموافقة على دواء جديد حصل على موافقة إدارة الغذاء والدواء في تشرين الأول 2021 وتم إدراجه لأول مرة في سلة الأدوية في عام 2023 - لعلاج الخط الثالث لدى مرضى سرطان الدم النخاعي المزمن الذين طوروا مقاومة أو لبست لديهم قدرة التحمل في الخطين السابقين على الأقل من العلاج باستخدام TKIs، كذلك أيضًا للمرضى الذين يعانون من طفرة T315I (ليس في السلة بعد). يعمل الدواء بألية مختلفة عن جميع أدوية TKI الخمسة الأخرى ويتصل ببروتين BCR-ABL1 في الخلية المصابة بسرطان الدم في موقع رابط مختلف يسمى Meristol. لذلك يسمى الدواء من عائلة STAMP باسم aciminib. ترتبط أدوية TKI ببروتين السرطان عند نقطة تسمى ATP.

الجرعة الموصى بها من Semblix (للمرضى الذين لا يعانون من طفرة T315I) هي 80 ملغ مرة واحدة في اليوم أو 40 ملغ مرتين في اليوم. يؤخذ الدواء بعد الصيام لمدة ساعتين، وبعد تناوله يجب الصيام لمدة ساعة أخرى. لذلك، فإن تناول الدواء مرة واحدة يوميًا في الصباح عند الاستيقاظ أمر سهل جدًا لأنه لا يتعين عليك بعد ذلك سوى الصيام لمدة ساعة بعد تناوله.

تعتبر الآثار الجانبية للدواء مقبولة مع آثار جانبية خفيفة نسبيًا وفعالية جيدة في علاج المرض. توجد في العالم اليوم العديد من الدراسات على عقار Semblix، بما في ذلك للمرضى الجدد في الخط الأول وحده أو بالاشتراك مع دواء TKI آخر وأيضًا للأطفال المصابين بسرطان الدم النخاعي المزمن.

انخفاض في عدد خلايا الدم (قلة الكريات) مع أي TKI خلال الأسابيع القليلة الأولى من العلاج. عادة ما يمكن التحكم في هذه التأثيرات من خلال الرعاية الداعمة. قد يسبب Nilotinib و bosutinib زيادة في بروتين يسمى الليباز. في بعض الأحيان، قد يظهر هذا على شكل التهاب البنكرياس ومن ثم يجب تفضيل TKI آخر.

السمية والآثار الجانبية والمضاعفات

كما هو الحال مع جميع الأدوية، قد يؤدي علاج TKI أيضاً إلى آثار جانبية ومضاعفات تعرف باسم حوادث غير العادية. سيأخذ طبيبك في الاعتبار هذه الأحداث غير العادية، وصحتك العامة، وحالة سرطان الدم النخاعي المزمن لديك عند اختيار TKI لك. وفقاً لـ ELN، ينبغي النظر في الأنواع التالية من الأحداث غير الطبيعية:

◀ تشوهات الدم: انخفاض غير طبيعي في تعداد الدم (قلة العدلات، نقص الصفيحات وفقر الدم). تحدث هذه التغييرات عادة في بداية العلاج. قد تحتاج إلى تقليل الجرعة التي تتناولها لفترة من الوقت، ولكن عادة لا تكون هناك حاجة لتغيير TKI.

◀ الأحداث السلبية غير المتعلقة بالدم: الآثار الجانبية: تؤثر على كيفية تحملك للعلاج وتضر نوعية حياتك. يحتاج حوالي 30% من المرضى إلى تغيير علاجهم بسبب الآثار الجانبية.

◀ المضاعفات: تغييرات تؤثر على صحتك ونوعية حياتك، أو قد تسبب الوفاة.

ويطلب من حوالي 15% من المرضى تغيير العلاج بسبب نفس المضاعفات

يمكن أن يسبب استخدام TKI التسمم، لكن هذا لا يقارن بسمية العلاج الكيميائي. تسبب السميات مضاعفات يجب أخذها بعين الاعتبار عند اختيار TKI المناسب للمريض. إذا كنت تعاني أو عانيت من أمراض أو حالات صحية معينة، فقد يكون هذا سبباً لعدم إعطاء TKI معين.

على سبيل المثال، يعد تصلب الشرايين (مرض القلب والأوعية الدموية) موانع قوية لاستخدام نيلوتينيب كعلاج الخط الأول وبونتينيب كعلاج الخط الثاني أو الثالث، ما لم تكن هناك خيارات علاجية أخرى.

يعد ضعف الأوكسجين (فشل الجهاز التنفسي) وأمراض الرئة (المرض الجنبى الرئوي) من موانع قوية لاستخدام دواء داسيتينيب في الخط الأول. لا ينبغي إعطاء إيماتينيب للمرضى الذين يعانون من مشكلة كبيرة في الكلى (قصور كلوي). ولا توجد موانع هامة أخرى معروفة حالياً لإيماتينيب أو بوسوتينيب.

كان خطر انسداد الشرايين (مرض انسداد الشرايين) أعلى مع فونتينيب، يليه نيلوتينيب، وأقل بكثير مع المعارف التقليدية الأخرى. يحدث تراكم السوائل حول الرئتين (الانصباب الرئوي) بشكل رئيسي عند تناول دواء داسيتينيب. قد يحدث الإسهال أو الإمساك مع أي TKI. يظهر الإسهال في المقام الأول مع Busutinib، ولكنه يخففي عادة. قد تكون هناك مشاكل أقل عند تناول جرعة 400 ملغ من بوسوتينيب مرة واحدة يومياً، وقد يساعد استخدام لوبراميد في منع الأعراض أو علاجها.

قد يرتفع مستوى السكر في الدم (ارتفاع السكر في الدم) خاصة مع تناول نيلوتينيب، ويجب مراقبته عن كثب. يمكن أن يحدث ارتفاع مستويات الكوليسترول في الدم أيضاً مع نيلوتينيب. قد يكون سبب التسمم الكبدى أي TKI، ولكنه يحدث بشكل رئيسي مع Busotinib و nilotinib عادةً ما يكون ذلك مجرد زيادة في علامات الالتهاب، دون حدوث أضرار جسيمة للكبد. قد يحدث

خيارات العلاج للمرضى الذين يعانون من طفرات BCR-ABL والتي تمنح المقاومة

تظهر الخبرة المكتسبة في علاجات الخط الأول بين المرضى الذين يعانون من سرطان الدم النخاعي المزمن أن 10% إلى 15% من المرضى لديهم مقاومة للإيماتينيب، وأقل من 10% من المرضى لديهم مقاومة للجيل الثاني من المعارف التقليدية. تشير هذه المقاومة إلى عدم تحقيق الاستجابة الكافية للعلاج. قد تحدث المقاومة عندما لا يتناول المرضى أدويتهم كما هو موصوف، أو لديهم طفرة محددة في BCR-ABL لا تستجيب للمعارف التقليدية، وهذه الطفرات هي سبب المقاومة لدى واحد من كل ثلاثة مرضى مقاومين في المرحلة المزمنة، وفي اثنين من بين ثلاثة مرضى في المرحلة المتسارعة أو الأرومة.

يوضح الجدول 5 الـ TKI الموصى بها لكل خط علاج في حالة طفرة BCR-ABL التي تمنح المقاومة:

ما الطفرات؟	ما العلاج؟
المرضى الذين يعانون من طفرة T315I	بونتينيب
المرضى الذين يعانون من الطفرات F317L/V/I/C, T315A	نيلوتينيب، بوسوتينيب* أو فونتينيب
المرضى الذين يعانون من طفرة V299L	نيلوتينيب أو فونتينيب
المرضى الذين يعانون من طفرة Y253H, E255V/K, F359V/I/C	ديستينيب، بوسوتينيب، أو فونتينيب

* لا تزال هناك حاجة إلى تأكيد ما إذا كان "بوسوتينيب" يمكنه علاج المرضى الذين يعانون من طفرات بشكل فعال، بما في ذلك "E255V" أو "E255K".

علاج المراحل المتقدمة من سرطان الدم النخاعي المزمن

عدد قليل جداً من المرضى يتطور لديهم سرطان الدم النخاعي المزمن ليصل للمراحل المتقدمة. يوصي خبراء NLE الأطباء باتباع الخطوات الواردة في الجدول 6 من أجل إدارة المراحل المتقدمة من المرض.

جدول 6:

استراتيجية موصى بها لعلاج المرحلة المتقدمة من سرطان الدم النخاعي المزمن

الوقاية من تطور المرض عن طريق القضاء على BCR-ABL

تأكد من أن علاج TKI يعمل بشكل جيد.

ظهور تشوهات الكروموسومات الإضافية (ACA) كعلامة على التقدم المبكر

ينبغي فحصها بعناية، وينبغي النظر في تعزيز العلاج باستخدام البونيتينيب أو زرع الخلايا الجذعية.

التمثيل الأولي لمرحلة الصهر

ابدأ باستخدام إيماتينيب، وقم بتغيير العلاج إلى الجيل الثاني من TKI بناءً على وجود طفرات معينة.

مقاومة الجيل الأول أو الثاني من TKIs

استخدم بونيتينيب ما لم تكن عوامل الخطر القلبية الوعائية موجودة، أو استخدم دواءً يتم اختياره في التجارب السريرية. ينبغي النظر في زرع الخلايا الجذعية.

فشل بونيتينيب

يوصى بزراعة الخلايا الجذعية مبكرًا نظرًا لارتفاع خطر تطور المرض.

المرحلة المتسارعة

يجب أن يتم التعامل مع المريض على أنه ذو خطورة عالية ويجب إحراز تقدم لزراعة الخلايا الجذعية إذا لم تكن الاستجابة مثالية.

التقدم إلى مرحلة الصهر

حاول إعادة المرض إلى المرحلة المزمنة الثانية. النتائج مع ال TKI المتاحة حاليًا سيئة (أقل من سنة واحدة من البقاء على قيد الحياة).

التفكير في إضافة العلاج الكيميائي.

يجب أن يعتمد اختيار TKI على العلاجات السابقة وحالة طفرات BCR-ABL.

بمجرد تحقيق المرحلة المزمنة الثانية، انتقل إلى زرع الخلايا الجذعية دون تأخير. تأكد من أن علاج TKI يعمل بشكل جيد.

ينبغي فحصها بعناية، والنظر في تعزيز العلاج باستخدام البونيتينيب أو زرع الخلايا الجذعية.

زرع الخلايا الجذعية

إذا لم تكن أي من الأدوية الموصى بها لعلاج سرطان الدم النخاعي المزمن فعالة أو غير متوفرة، فيمكن لطبيبك أن يقترح زراعة الخلايا الجذعية من متبرع سليم. تسمى هذه العملية زرع الخلايا الجذعية الخيفي (SCT-allo) وقد تكون علاجاً ناجحاً.

قد يكون زرع الخلايا الجذعية خياراً للمرضى سرطان الدم النخاعي المزمن في المرحلة المزمنة الذين لا يستجيبون أو لا يستطيعون تحمل نوعين أو أكثر من TKI. في البلدان التي يكون فيها علاج IKT مدى الحياة مكلفاً للغاية، قد يكون زرع الخلايا الجذعية خياراً علاجياً أقل تكلفة للمرضى في المرحلة المزمنة من سرطان الدم النخاعي المزمن.

يظل زرع الخلايا الجذعية خياراً للمرضى في المرحلة المتسارعة الذين يفشلون في تحقيق الاستجابة المثلى، وللمرضى في المرحلة الأرومية. قبل إجراء عملية زرع الخلايا الجذعية، يخضع المرضى لعلاج TKI - لا ينصح بزراعة الخلايا الجذعية في حالات مرحلة الانصهار غير المنضبطة والمقاومة. بالنسبة لهؤلاء المرضى، قد يكون العلاج الكيميائي و/أو الرعاية التلطيفية أكثر ملاءمة.

جودة الحياة

إن نجاح علاج TKI يعني أن العديد من المرضى الذين يعانون من سرطان الدم النخاعي المزمن يعيشون نفس المدة التي يعيشها الأشخاص الذين لا يعانون من سرطان الدم النخاعي المزمن. ونتيجة لذلك، أصبحت جودة ونوعية الحياة أكثر أهمية حسب الاستبيانات التي يعبر فيها المرضى عن نتائج العلاج المفيدة في فهم التحديات طويلة المدى التي تواجه مرضى سرطان الدم النخاعي المزمن.

هناك حاجة إلى مزيد من الأبحاث لتحسين نوعية حياة جميع مرضى سرطان الدم النخاعي المزمن في المستقبل.

فترة هادئة دون علاج (انقطاع العلاج)

المرضى الذين استجابوا جيداً لعلاج TKI والذين حافظوا على استجابة جزئية عميقة لفترة طويلة، قد لا يحتاجون بعد الآن إلى علاج TKI. وقد يُسمح لبعض هؤلاء المرضى بمحاولة إيقاف العلاج تحت إشراف طبي. يُعرف إيقاف العلاج بهذه الطريقة باسم "فترة هدوء خالية من العلاج" (TFR).

هناك مرضى مرشحون لـ TFR - لكنهم يفضلون مواصلة العلاج.

وفقاً لتوصيات ELN، قبل التوقف عن العلاج، يجب استيفاء المعايير التالية:

- ◀ المريض في المرحلة المزمنة الأولى من سرطان الدم النخاعي المزمن.
- ◀ يكون لدى المريض دافع كبير لوقف العلاج، وهو على اتصال جيد بالطبيب المعالج.
- ◀ يمكن للمريض الوصول إلى PCR كمي عالي الجودة ونتائج الاختبارات المتوفرة بسرعة (يوصى بتلقي الإجابات في غضون أسبوعين).
- ◀ يوافق المريض على مراقبة PCR بشكل متكرر (مراقبة شهرية) بعد التوقف عن العلاج خلال الأشهر الستة الأولى، مرة كل شهرين للأشهر 6-12 ومرة كل ثلاثة أشهر بعد ذلك.

بالإضافة إلى ذلك، يجب استيفاء الحد الأدنى من المعايير التالية قبل التوقف عن العلاج:

- ◀ يأخذ المريض حالياً TKI للخط الأول أو الخط الثاني، إذا كان عدم التحمل هو السبب الوحيد لتبديل TKI.
- ◀ لدى المريض نسخ نموذجية من BCR-ABL.
- ◀ لقد تلقى المريض TKI لأكثر من خمس سنوات (أو أكثر من أربع سنوات في حالة الجيل الثاني من TKI).
- ◀ كان المريض في MR4-DMR (أو أفضل) لأكثر من عامين.
- ◀ لم يتعرض المريض لفشل العلاج السابق.

تعتبر المعايير الإضافية لوقف العلاج هي الأمثل عندما:

- ◀ تلقى المريض علاج TKI لأكثر من خمس سنوات.
- ◀ كان المريض في DMR - لأكثر من ثلاث سنوات في حالة MR4.
- ◀ كان المريض في DMR - لأكثر من عامين في حالة MR4.5.

ليس كل المرضى قادرين على الحفاظ على TFR بعد التوقف عن العلاج، حتى لو كانوا يستوفون جميع المعايير المذكورة أعلاه. في الدراسات السريرية، تبين أن المرض عاد مرة أخرى لدى حوالي 50% من المرضى الذين توقفوا عن علاج TKI - وقد حدث هذا في الغالب خلال الأشهر الستة إلى الثمانية الأولى. ولهذا السبب فإن إجراء الاختبارات الجزئية بشكل متكرر خلال

روابط مفيدة ودعم إضافي

هناك عدة مصادر يمكن أن تدعمك خلال فترة تشخيص المرض وعلاجه ومتابعته:

- ◀ أخصائي أمراض الدم وفريق الرعاية الطبية الخاص بك
- ◀ أفراد عائلتك وأصدقائك
- ◀ مصادر موثوقة عبر الإنترنت، مثل جمعية مرضى سرطان الدم النخاعي المزمن (CML).

عناوين مواقع إلكترونية مفيدة

جمعية مرضى CML

www.cml.org.il

جمعية حقوق المريض

www.patients-rights.org

كل حق

www.kolzchut.org.il

السنة الأولى بعد التوقف عن العلاج له أهمية كبيرة. على الرغم من أن المرض نادرًا ما يتكرر بعد عام واحد من TFR ، إلا أنه قد يحدث بعد ذلك بكثير. ولذلك، ينبغي مراقبة المرضى مرة كل ثلاثة أشهر طوال حياتهم، لتتبع تطور المرض. عادة ما يتمكن المرضى الذين يعانون من الانتكاس الجزئي من ذلك

أعد بدء علاج TKI الذي تم تناوله قبل إيقافه. يصل معظم هؤلاء المرضى (90-95%) إلى مستويات غير قابلة للاكتشاف من المرض مرة أخرى، تحدث إلى طبيبك إذا كنت تفكر في تجربة (TFR). يجب على الطبيب مراجعة المخاطر والفوائد المحتملة بالنسبة لك ومن ثم اتخاذ القرار بشكل مشترك بينك وبين طبيبك.

الحمل والأبوة

قد تكون في مرحلة من حياتك تخطط فيها لتكوين أسرة، وقد ترغب في معرفة مدى تأثير المرض والعلاج على هذه الخطط. تتراكم الأدلة على أن الرجال الذين يتناولون الجيل الأول أو الثاني من المعارف التقليدية لا يتعرضون لخطر متزايد للإصابة بالعيوب الخلقية لدى أطفالهم. لذلك، لا يطلب من الرجال الذين يخططون لإنجاب طفل التوقف عن العلاج بإيماتينيب، أو بوسوتينيب، أو داسيتينيب، أو نيلوتينيب. حاليًا، هناك عدد قليل جدًا من البيانات حول تأثير TFR الأخرى مثل بونتينيب على الحيوانات المنوية أو النسل. من ناحية أخرى، عند النساء، جميع أنواع TFR محظورة أثناء الحمل ويجب التوقف عن استخدامها لأن المعارف التقليدية قد تضر الجنين. التوصية للنساء هي أن يناقشن مع طبيبهن خيارات مواصلة العلاج أو إيقافه، وكذلك مواصلة الحمل أو إنهنائه، خاصة بالنسبة للنساء اللاتي يعانين من مرض أكثر تقدمًا. إذا لزم الأمر، يمكن استخدام ألفا إنترفرون للسيطرة على المرض أثناء الحمل. لا يسمح للنساء بتناول TKIs أثناء الرضاعة الطبيعية، لأن كميات صغيرة من الأدوية تمر عبر حليب الثدي. يمكن للنساء الراغبات في الحمل والمرشحات لوقف العلاج (TFR) إيقاف علاج TKI للحمل، بشرط أن يستوفين شروطًا معينة أكثر مرونة، ولا تحتج النساء اللاتي يفقدن MMR أثناء الحمل إلى إعادة العلاج قبل الولادة قبل الحمل، يجب عليهن بدء العلاج مرة أخرى بمجرد أن يتمكن من الوصول إلى DMR- (مغفرة جزئية عميقة)، يمكنهم محاولة إيقاف العلاج والحمل.



تم إصدار كتيب المعلومات هذا من قبل جمعية مرضى سرطان الدم النخاعي المزمن CML (بيت مرضى سرطان الدم النخاعي المزمن في إسرائيل)

وهو ملحق لكتيب مريض CML الذي نشرته الجمعية والمتاح للتنزيل على موقعها على الإنترنت. يمكن الحصول على نسخ من هذا الكتيب من جمعية مرضى CML عن طريق الاتصال بنا. جمعية مرضى CML هي منظمة غير ربحية تعتمد على التبرعات ودعم المجتمع. انكم مدعوون لدعم أنشطتنا.

يمكن تحويل التبرعات إلى حساب الجمعية:

جمعية مرضى سرطان الدم النخاعي المزمن لاموتת חולי CML

בנק היעולים בנק הפועלים (12)

فرع رقم סניף הים 749

حساب رقم חשבון מספר 9792

أو إرسال شيك إلى العنوان أدناه عند الاتصال بنا

للتواصل

050-7516690

إيهود منور 5، شقة رقم 2703، נתניה

אהוד מנור 5 דירה 2703 נתניה

www.cml.org.il | gioras@partner.net.il

