

۲۰۵۵۱۶۱

الدلائل الجرحیه

رویکردهای نوین در درمان بیماران مقاوم
به درمان لوسمی میلوئید مزمن

مؤلفان :

محبوبه شجاعی

فاطمه وثوق شیرایه

سرشناسه	: شجاعی، محبوبه، ۱۳۶۸-
عنوان و نام پدیدآور	: رویکردهای نوین در درمان بیماران مقاوم به درمان لوسمی میلوئید مزمن / مولفان محبوبه شجاعی، فاطمه و وثوق شیرایه.
مشخصات نشر	: تهران: انتشارات راه دکتري: سنجش و دانش، ۱۳۹۸.
مشخصات ظاهري	: ۴۳ص.
شابک	: ۹۷۸-۶۲۲-۲۴۱-۲۶۲-۳
وضعیت فهرست نویسی	: فیبا
موضوع	: لوسمی میلوئید مزمن -- درمان
موضوع	: Chronic myeloid leukemia -- Treatment
شناسه افزوده	: وثوق شیرایه، فاطمه، ۱۳۶۸-
رده پندی کنگره	: ۶۴۳RC
رده پندی دیویی	: ۹۹۴۱۹/۶۱۶
شماره کتابشناسی ملی	: ۸۲ ۲۵۱

سنجش
و دانش

www.sanjesh.ir
sanjesh.danesh@iran.ir

عنوان: رویکردهای نوین در درمان بیماران مقاوم به درمان لوسمی میلوئید مزمن

مولفان: محبوبه شجاعی، فاطمه و وثوق شیرایه.

ناشر: انتشارات سنجش و دانش

نوبت چاپ: اول ۱۳۹۸

تیراژ: ۵۰۰ نسخه

«کلیه حقوق برای مؤلف محفوظ است»

بهاء: ۲۰۰۰۰۰ ریال

مرکز پخش: تهران، خیابان انقلاب، خیابان دانشگاه، پلاک ۲۶

تلفن تماس: ۰۲۱-۶۱۲۶

صفحه	عنوان
۱	مقدمه
۸	ویژگی‌های شاخص کایمریک پروتئین BCR-ABL و مکانیسم ایجاد بدخیمی
۱۴	روش‌های درمانی متداول برای CML
۱۵	درمان هدفمند خاص: ممانعت کننده‌های تیروزین کینازی (TKI)
۲۰	مقاومت به ایماتینیب
۲۷	موتاسیون‌های نقطه‌ای در دومین کینازی (KD)
۳۹	دیگر مکانیسم‌های ایجاد مقاومت
۳۴	مدیریت CML و شناسایی موتاسیون‌های دومین کینازی
۳۵	پایش CML
۳۹	منابع

مقدمه:

امروزه شیوع سرطان در سراسر دنیا رو به افزایش هست. بخش اعظمی از سرطان‌ها را نئوپلازی‌های خونی تشکیل می‌دهند. لوسمی میلوئیدی مزمن^۱ (CML) یکی از نئوپلاسم‌های خونی بوده که شیوع نسبتاً بالایی در افراد میانسال دارد. سائز طحال در زمان تشخیص از یک توده قابل لمس تا توده ای که کل شکم را پر میکند متغیر است. تقریباً ۵۰٪ بیماران موقع تشخیص اسپلنومگالی بزرگتر از ۱۰ cm زیر دنده‌ها دارند. سائز طحال با تعداد WBC ها مرتبط است. هم‌تومگالی شیوع کمتری دارد. غدد لنفاوی در اغلب بیماران قابل لمس هستند ولی به ندرت < ۱cm است (لنفادنوپاتی در ۶۴٪ بیماران). بعد از معرفی TKIs فرجام بالینی این بیماران بسیار بهبود یافته است. این در حالی است که هنوز بخشی از این بیماران مقاومت به درمان نشان می‌دهند. قابلیت درمان قبل و در حین درمان یا پس از بهبودی و عود بیماری مشاهده می‌شود. گزارش شده است که مهم‌ترین علت ایجاد مقاومت در این بیماران بروز موتاسیون در دومین کینازی *ABL* است. همچنین نشان داده شده است که شناسایی این موتاسیون‌ها می‌تواند نقش تعیین‌کننده‌ای برای درمان اختصاصی این بیماران باشد. بنابراین با توجه به اهمیت شناسایی این موتاسیون‌ها، همچنین تفاوت‌های ژنتیکی در جمعیت‌های مختلف، تعیین شیوع و نوع موتاسیون‌های ایجادشده در دومین *ABL* بیماران در جمعیت ایرانی می‌تواند نقش حیاتی در بهبود مدیریت بیماران *CML* ازجمله طراحی پروتکل‌های تشخیصی و درمانی تازه در این بیماران داشته باشد.

CML را First disease می‌نامند چون اولین بیماری بود که واژه لوسمی برایش بکار برده شد و اولین لوسمی دارای یک ناهنجاری کروموزومی منحصر بفرد بود. ($t(9;22)$ به ندرت در دیگر نئوپلاسم‌های هماتوپوئیتیک مثل میلوما و لنفوم B cell دیده شده است. به نظر میرسد منشأ CML یک سلول هماتوپوئیتیک باشد که کروموزوم فیلادلفیا را کسب کرده است. برخلاف فیوزن ژنهای مرتبط با AML مثل TIF2، BCR-ABL به سلول توانایی Self-renewality نمی‌دهد که دلالت بر آن دارد که ترانسلوکاسیون اولیه باید در یک HSC مولتی پوئینت رخ

¹ Chronic myelogenous leukemia

داده باشد بسیاری از بیمارانی که تازه تشخیص داده شده بودند غالباً SCهای فیلادلفیا منفی (ph-) داشتند.

این لوسمی یک بدخیمی میلوپرولیفراتیو است که به وسیله جابه جایی (q۳۴;q۱۱)(۹;۲۲)t که تولیدکننده ژن فیوژن *BCR-ABL* است ایجاد می شود. *BCR-ABL* در سلول های تمام رده های هماتوپوئیک دیده می شود. به دلایل نامعلوم تکثیر سلولی القا شده توسط *BCR-ABL* غالباً سلول پروژنیاتور میلوئید را هدف قرار می دهد. این ژن فیوژن سبب بیان پروتئین *BCR-ABL* می شود. این پروتئین یک تیروزین کیناز با فعالیت پایدار است که نقش اساسی در پاتوژنز بیماری دارد. در واقع بیان پروتئین کایمیریک *BCR-ABL* برای ایجاد *CML* ضروری و کافی است. این تیروزین کیناز توسط فسفریلاسیون تعداد زیادی از مولکول های پایبند دست سبب تحریک رشد و تکثیر سلولی می شود. اساس مولکولی ایجادکننده *CML* منحصر به تسعه ی داروهایی شد که به صورت هدفمند سلول های سرطانی را از بین ببرند. ایماتینیب (Imatinib) این نسل TKIs^۲ است که برای تمام بیماران *CML* فیلادلفیا مثبت استفاده می شود. این دارو به هدف قرار دادن دومین تیروزین کینازی فیوژن *BCR-ABL* سبب مهار فعالیت آن می شود. داروی^۳ به عنوان خط اول درمان در بیماران تازه تشخیص داده شده مورد استفاده قرار می گیرد. با این حال برخلاف موفقیت چشم گیر IM در درمان *CML* مقاومت به درمان هنوز یکی از موانع درمان این بیماران است. به طوری که تخمین زده می شود حدوداً ۲۰ تا ۴۰٪ بیماران دریافت کننده ی IM به علت عدم تحمل یا مقاومت نیاز به تعویض دارو دارند. بنابراین به منظور غلبه بر این مقاومت نسل دوم داروها شامل نیلوتینیب^۴ و داساتینیب^۵ در کنار IM به عنوان خطوط اول درمان بیماران در نظر گرفته شدند. در نهایت نسل سوم TKIs شامل داروی پناتینیب^۶ نیز برای بیمارانی که به هر دو نسل اول و دوم مقاومت نشان دادند توسعه یافت. مقاومت به درمان هم می تواند اولیه باشد هم در طول درمان ایجاد شود. مقاومت اولیه در واقع زمانی ست که پاسخ مورد انتظار از درمان حاصل نشود. معیارهای

^۲ Tyrosin kinase inhibitors

^۳ Nilotinib

^۴ dasatinib

^۶ ponatinib

مختلفی برای تشخیص مقاومت به درمان منتشر شده است. معیارهای گزارش شده توسط شبکه ملی جامع سرطان^۶ (NCCN) که بیان کننده پاسخ به درمان ناکافی در بیماران CML است شامل:

- عدم پاسخ هماتولوژیکی یا $Ph > 95\%$ سه ماه بعد از درمان
- عدم پاسخ سائتوژنتیکی نسبی یا $bcr-abl > 10\%$ شش ماه پس از درمان
- عدم پاسخ سائتوژنتیکی کامل یا $bcr-abl > 1\%$ دوازده ماه پس از درمان (www.nccn.org)

و اما راهنمای شبکه اروپایی لوسمی^۷ (ELN) شکست یا درواقع مقاومت به درمان را با معیارهای زیر تشخیص می دهد:

- عدم بهبود هماتولوژیکی کامل یا حضور $Ph > 95\%$ سه ماه پس از درمان
- حضور فیوژن $bcr-abl > 10\%$ یا $Ph > 35\%$ شش ماه پس از درمان
- حضور فیوژن $bcr-abl > 1\%$ یا $Ph \geq 1\%$ دوازده ماه پس از درمان
- در نهایت نبود پاسخ هماتولوژیکی کامل^۸ (CHR) یا پاسخ سائتوژنتیکی کامل^۹ (CCyR) یا پاسخ سائتوژنتیکی نسبی^{۱۰}

(PCyR) و یا پاسخ مولکولی عمده^{۱۱} (MMR) در بین ۱۲ ماه پس از درمان.

مقاومت ثانویه هم زمانی ایجاد میشود که موتاسیون در دومین کینازی $ABL1$ در ژن-BCR $ABL1$ ایجاد شود، که نتیجه آن تغییر در شکل پروتئین فیوژن ایجاد شده در محل اتصال Imatinib است و در نهایت Imatinib نمی تواند اثر خود را اعمال کند و بیان $BCR-ABL1$ افزایش می یابد. موتاسیون نقطه ای در دومین کینازی $ABL1$ مهم ترین عامل ایجاد مقاومت علیه TKIs می باشد. عوامل مختلفی در ایجاد مقاومت به TKIs نقش دارند که به دودسته وابسته به $BCR-ABL$ (موتاسیون های به وقوع پیوسته در $BCR-ABL$ و بیان بیش از حد آن) و مستقل از $BCR-ABL$ تقسیم می شوند. عمده ترین علت مقاومت به TKIs موتاسیون های به

^۶ National Comprehensive Cancer Network

^۷ European Leukemia Network

^۸ Complete hematologic response

^۹ Complete cytogenetic response

^{۱۰} Partial cytogenetic response

^{۱۱} Major molecular response

وقوع پیوسته در فیوژن BCR-ABL هستند به طوری که گزارش شده ۴۰ تا ۹۰ درصد از بیماران مقاوم به درمان حداقل یک موتاسیون در فیوژن BCR-ABL نشان می‌دهند. حدود ۱۰۰ موتاسیون مختلف می‌توانند مسئول مقاومت به ایماتینیب باشند که این موتاسیون‌ها منجر به بیش از ۵۰ تغییر آمینواسیدی می‌شوند. موتاسیون‌های BCR-ABL با توجه به ناحیه‌ای که رخ می‌دهند در چهار گروه طبقه‌بندی می‌شوند: ناحیه لوپ P، ناحیه‌ی اتصال IM، دومین کاتالایتیک و لوپ فعال‌کننده. همچنین گزارش شده است که میزان مقاومت به IM در موتاسیون‌های مختلف، وابسته به ماهیت و ناحیه‌ی آن، متفاوت است. علاوه بر این بسیاری از مطالعات به سمت شناخت موتاسیون‌ها به منظور انتخاب داروی مناسب برای ادامه‌ی درمان تاکید کرده‌اند، به طوری

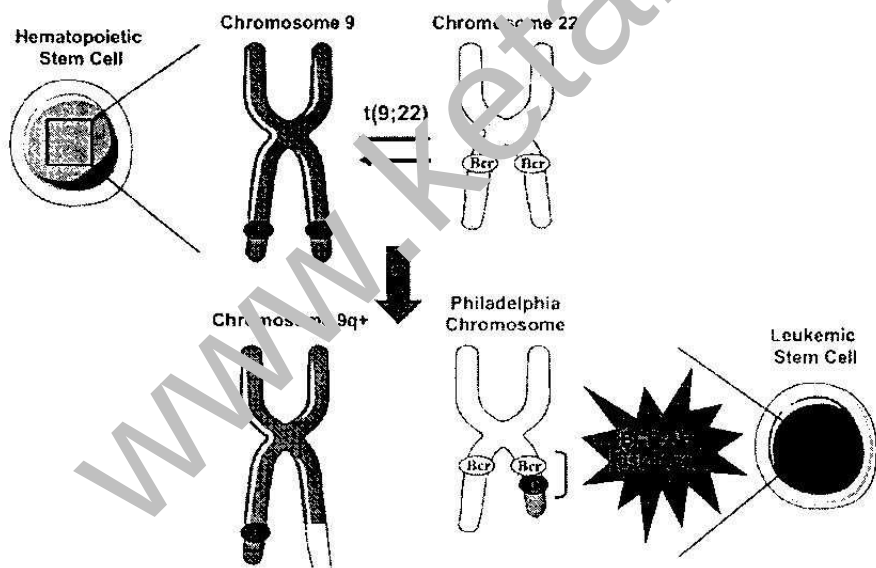
که راهنمای ارزیابی موتاسیون‌های BCR-ABL را قبل از انتخاب دارو برای بیماران مقاوم به IM الزامی می‌داند.

موتاسیون‌های مختلف باعث درجات متفاوتی از مقاومت به ایماتینیب می‌شوند. آگاهی از وضعیت این موتاسیون‌ها برای تصمیم‌گیری در درمان این بیماران اهمیت دارد. افزایش دوز ایماتینیب، استفاده از TKI‌های نسل دوم و SCT در این مواقع راهکارهای درمانی هستند اما آنالیز موتاسیون‌های BCR-ABL در بیماران فاز مزمن که به تازگی تشخیص داده شده‌اند توصیه نمی‌شود. ولی در موارد نادر که در فاز شدید، با بلاستی ایماتینیب را شروع میکنند میتواند انجام شود. در موارد شکست درمان با ایماتینیب و پاسخ ضعیف نیز توصیه می‌شود. در ۲۹٪ بیماران که به ایماتینیب پاسخ نمی‌دهند موتاسیون BCR-ABL مشاهده می‌شود. وقوع موتاسیون در فاز مزمن ۲۵-۳۰٪ و در فاز بلاستی ۷۰-۸۰٪ است. آنالیز موتاسیون‌ها در بیماران که پاسخ MMR را از دست می‌دهند و تعداد نسخه‌های BCR-ABL در حال افزایش است (حاکی از تغییر حساسیت کلون ph^{+} به ایماتینیب و احتمال بروز مقاومت) نیز توصیه می‌شود. در یک مطالعه که اخیراً صورت گرفت افزایش بیش از دو برابری تعداد نسخه‌های BCR-ABL با وجود موتاسیون در دومین کینازی BCR-ABL مرتبط بود. بنابراین شناخت توزیع فراوانی این موتاسیون‌ها در جمعیت‌های مختلف می‌تواند سبب بهبود روش‌های ارزیابی، انتخاب پروتکل درمانی مناسب و در نهایت بهبود پیش‌آگهی بیماران شود این در حالی است که

اطلاعات بسیار اندکی در ارتباط با خصوصیات ژنتیکی بیماران CML مقاوم به درمان در کشور ایران وجود دارد. لذا هدف از انجام این مطالعه ارزیابی موتاسیون های دومین کینازی ABL در بیماران مبتلا به CML مقاوم به مهارکننده های تیروزین کینازی در جمعیت ایران در نظر گرفته شده است.

لوسمی میلوئیدی مزمن (CML)

لوسمی میلوئیدی مزمن (CML)، یک اختلال میلوپرولیفراتیو با گسترش کلونال سلول های پیش ساز خون ساز چند توانه^{۱۲} تغییر شکل یافته است. این اختلال رده های مختلف شامل میلوئید، مگاکاریوبلاست، لنفوسیت B و گاهی لنفوسیت T را درگیر می کند. CML همچنین اولین بدخیمی است که همواره وابسته به یک اختلال ژنتیکی [کروموزوم فیلادلفیا (ph)] که منجر به جابه جایی کروموزوم $t(9;22)(q11;q34)$ می شود] است (شکل ۱-۲).



شکل ۱. جابه جایی فیلادلفیا $t(9;22)(q34;q11)$

CML اختلال نادری است و ۱-۲ نفر در هر ۱۰۰۰۰۰ نفر را درگیر می کند که حدود ۱۵٪ از لوسمی بزرگسالان را شامل می شود. بیماران در زمان تشخیص معمولاً ۴۵-۵۵ ساله هستند و با

افزایش سن احتمال وقوع این بیماری افزایش می‌یابد. نسبت ابتلا مرد به زن ۱.۳ به ۱ است. هیچ‌گونه شواهدی که نشان‌دهنده تأثیر نژاد یا مکان جغرافیایی بر شیوع این بیماری باشد، وجود ندارد اما گزارش‌هایی نشان داده‌اند که اشعه یونیزان می‌تواند ریسک ابتلا به این بیماری را افزایش دهد. CML به سه فاز کلینیکی تقسیم می‌شود. اکثر بیماران در زمان تشخیص در فاز مزمن^{۱۳} (CP) هستند که به صورت میانگین از زمان تشخیص ۳ تا ۵ سال در این فاز هستند سپس بیماری پیشرفت کرده تبدیل به فاز تسریع شونده^{۱۴} (AP) می‌شود. مدت زمان این فاز از چندین هفته تا چندین سال متغیر است. اما آنچه که قطعی است آن است که سرانجام AP به فاز نهایی بیماری یعنی فاز بلاستیک^{۱۵} (BC) پیشرفت می‌کند. تشخیص معمولاً بر اساس شمار سلول‌های خونی که در CML تغییر می‌کند و آزمایش سایتوژنتیک معمول^{۱۶} بر روی نمونه خون محیطی یا مغزاستخوان (BM) صورت می‌گیرد. در سال‌های اخیر آسیب‌های مولکولی را می‌توان از طریق هیبریدازاسیون درجا با استفاده از فلوئورسنس^{۱۷} (FISH) یا تسبیک واکنش، ترنسکریپتاز معکوس از زنجیره پلیمرز^{۱۸} (RT-PCR) بررسی کرد.

بیماری‌زایی CML

۱) کروموزوم فیلادلفیا (ph) و ژن فیوژن شده BCR-A2

کروموزوم فیلادلفیا نماد CML است که در اثر $t(9;22)(q11;q21)$ به وجود می‌آید. این جابه‌جایی از اتصال (فیوژن شدن) پروتئوکوزن (ABL) و Abelson leukemia virus روی کروموزوم ۹ با breakpoint cluster region (BCR) روی کروموزوم ۲۲ (که همچنین کروموزوم Ph هم خوانده می‌شود) به وجود می‌آید (شکل ۲).

^{۱۳} Pluripotent hematopoietic progenitor cells

^{۱۴} Chronic phase

^{۱۵} Accelerated phase

^{۱۶} Blast crisis

^{۱۷} Conventional cytogenetic

^{۱۸} Fluorescence in situ hybridization

^{۱۹} Reverse transcriptase polymerase chain reaction