

## دراسة مقارنة مرضى الابيضاض النقوي المزمن المعالجين بالإيماتينيب

د. آصف ديوب\*

(تاريخ الإيداع 5 / 10 / 2020. قُبل للنشر في 22 / 11 / 2020)

### □ ملخص □

**خلفية وهدف البحث:** يشكل الابيضاض النقوي المزمن 15% من مجمل ابيضاضات الدم عند البالغين، ويتميز بوجود إزفاء بين الصبغيين 9 و22 (صبغي فيلادلفيا) وينتج عنه الجين الطافر BCR-ABL. تشخص أغلب حالات الابيضاض النقوي المزمن خلال الطور المزمن وقد أدى استخدام مثبطات التيروسين كيناز إلى زيادة البقيا وتحسين نوعية الحياة. إن استخدام الدواء الجنيس يقلل التكاليف المادية ويزيد فرصة علاج أكبر عدد ممكن من المرضى. تهدف هذه الدراسة لتقييم فعالية الإيماتينيب الجنيس في علاج الابيضاض النقوي المزمن.

**مواد وطرائق البحث:** هذه الدراسة هي دراسة راجعة في مركز وحيد (مشفى البيروني الجامعي بدمشق)، حيث تمت دراسة الاستجابة الدموية والصبغية والجزئية لدى مرضى مصابين بالابيضاض النقوي المزمن أثناء الطور المزمن والمعالجين بالإيماتينيب الجنيس خلال عام 2009.

**النتائج:** تمت دراسة 28 مريض. حدثت استجابة دموية تامة بعد 3 أشهر عند جميع المرضى (100%). وبعد 6 أشهر حدثت استجابة جزئية كبرى عند 14 مريض (50%) واستجابة صبغية تامة عند 3 مرضى (10.7%). تمت دراسة الاستجابة بعد 12 شهر على 26 مريض وحدثت استجابة جزئية كبرى عند 5 مرضى (19.2%) واستجابة صبغية تامة عند 10 مرضى (38.5%).

**الاستنتاج:** أدى استخدام الإيماتينيب الجنيس لحدوث استجابة دموية وصبغية وجزئية وهو فعال في علاج الابيضاض النقوي المزمن.

**كلمات مفتاحية:** الابيضاض النقوي المزمن، الإيماتينيب الجنيس، تخفيف الأعباء المالية.

\* أستاذ مساعد - قسم الأورام، كلية الطب البشري، جامعة دمشق، دمشق، سورية.

## The Efficacy of Generic Imatinib in Treatment of Chronic Myeloid Leukemia

Dr. Assef Dayoob\*

(Received 5 / 10 / 2020. Accepted 22 / 11 / 2020)

### □ ABSTRACT □

**Background:** Chronic myeloid leukemia (CML) accounts for 15% of all adult leukemia, and is characterized by a translocation between chromosomes 9 and 22 (Philadelphia chromosome) and results in the mutant BCR-ABL gene. Most cases of chronic myeloid leukemia are diagnosed during the chronic phase, and in this case, tyrosine kinase inhibitors has increased survival and improved quality of life. The use of generic drug reduces costs and increases the chance of treating as many patients as possible. This study aim to evaluate the effectiveness of generic Imatinib in the treatment of chronic myeloid leukemia.

**Methods:** This study is a retrospective study in a single center (Albaironi University Hospital in Damascus), we evaluate the hematological, chromosomal and molecular response in patients with chronic myeloid leukemia during the chronic phase and treated with generic Imatinib during 2009.

**Results:** 28 patients were evaluated. A complete hematological response occurred after 3 months in all patients (100%). After 6 months, a major molecular response (MMR) occurred in 14 patients (50%) and a Complete cytogenetic response (CCyR) in 3 patients (10.7%). The response was studied after 12 months in 26 patients and a MMR occurred in 5 patients (19.2%) and a CCyR in 10 patients (38.5%).

**Conclusion:** The use of generic Imatinib resulted in a hematological, chromosomal and molecular response and is effective in the treatment of chronic myeloid leukemia.

**Keywords:** chronic myeloid leukemia, generic Imatinib, cost effectiveness.

---

\* Associate Professor - Department of Oncology, Faculty of Medicine, Damascus University, Damascus, Syria.

**مقدمة:**

يعتبر الابيضاض النقوي المزمن أحد أمراض النقي التكاثرية التي تضم كثرة الحمر الحقيقية وفطر الصفائح الأساسي وتليف النقوي الأولي. تتميز هذه الأمراض بكونها اضطرابات نسيلية للخلايا المصنعة للدم تبدأ من خلية جذعية دموية تتصف بتكاثر غير مضبوط لسلسلة محددة من الخلايا النخوية الناضجة وتختلف في احتمال تحولها إلى ابيضاض حاد كما يشاهد فيها أشكال متشابهة من اضطرابات الإرقاء والتخثر.

الابيضاض النقوي المزمن ينشأ من خلية جذعية دموية. الحدث المسبب لهذا الاضطراب هو تكون صبغي طافر يعرف بصبغي فيلادلفيا والذي يتشكل نتيجة إزفاء بين الصبغين 9 و22 والذي ينتج عنه جين طافر يرمز له بـ *BCR-ABL*. الجين المذكور يوجد فقط في الخلايا الجذعية الدموية ولا يشاهد في الخلايا الجسمية مما يؤكد أنه جين مكتسب وغير مورث.<sup>1</sup>

الجين الطافر يرمز لبروتين تيروزين كيناز ويؤدي إلى نشاط أنزيمي غير مضبوط، بنيوي، ومنقول من النواة إلى السيتوبلازما وضروري للتحويل المشاهد في فعاليته.<sup>2</sup>

على الرغم من أن المرض يشخص غالباً عند مرضى غير عرضيين، ما يعرف بالطور المزمن، فإن هذا الاضطراب يمكن أن يتحول حاد (نوبة أرومية) حيث تفقد الخلايا النخوية قدرتها على التمايز بشكل مشابه لما نراه في الابيضاض الحاد. تاريخياً كانت البقيا الوسطية للمرض بعد تشخيصه تتراوح بين سنتين إلى ثلاث بحسب السجلات الطبية.<sup>3,4</sup>

يشكل الابيضاض النقوي المزمن حوالي 15% من الابيضاضات عند البالغين، ويعتبر الجنس الذكري والعمر عوامل خطيرة مقبولة للإصابة بالمرض، بالإضافة إلى التلوث بالإشعاعات وبعض المواد الكيماوية مثل الفورم ألدهيد التي تزيد من احتمال الإصابة.<sup>5,6</sup> تختلف الإصابات بحسب الموقع الجغرافي حيث يتم تشخيص المرضى في أفريقيا وأميركا الجنوبية بأعمار أصغر بـ 15 سنة من مرضى الولايات المتحدة وأوروبا. إن استعمال مضادات التيروزين كيناز أدى إلى زيادة البقيا في الحالة المستقرة وإلى نسبة شفاء عالية.<sup>7-10</sup>

أجريت الدراسة على مرضى الابيضاض النقوي المزمن المعالجين بالاييماتينيب لتقييم فعالية الدواء (Generic) ايماتيب *Imatib* بالمقارنة مع الدواء الأصلي (Brand) الغليفيك *Gleevec*

**طرائق البحث ومواده:**

دراسة أجريت في مشفى البيروني الجامعي عام 2009 عدد الحالات 35 حالة تم استبعاد سبع حالات بسبب عدم المتابعة تمت متابعة المرضى لمدة سنة واحدة.

**النتائج والمناقشة:**

حصلت الاستجابة الدموية والسريرية بعد 3 أشهر لدى 28 حالة تمت متابعتهم صبغياً بطريقة ال FISH ولا PCR وكانت النتائج على الشكل التالي:

بعد 6 أشهر:

حجم العينة 28 حالة

Complete cytogenetic response (CCyR)	Major molecular response (MMR)	حجم العينة
3 (10.7%)	14 (50%)	28 مريض

بعد 12 شهر:

اثان من العينة انقطعا عن المتابعة و بقي 26 مريض قيد المتابعة لمدة 12 شهرا من بدء العلاج

حجم العينة 26 حالة

Complete cytogenetic response (CCyR)	Major molecular response (MMR)	حجم العينة
10 (38.5%)	5 (19.2%)	26 مريض

المناقشة:

المقارنة مع الدراسات العالمية

في دراسة نشرت في ال JCO عام 2009:

حجم العينة 157 مريض

بعد 6 أشهر:

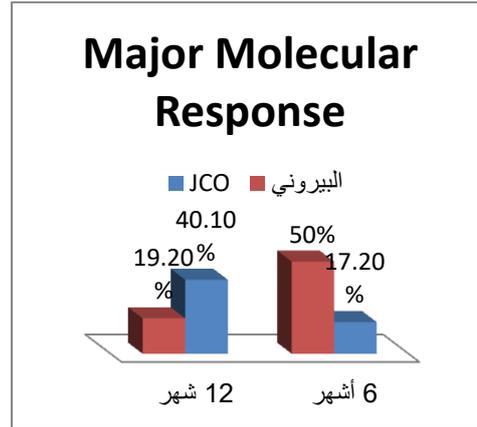
Complete cytogenetic response (CCyR)	Major molecular response (MMR)	حجم العينة
44.8%	17.2%	157 مريض

بعد 12 شهر:

Complete cytogenetic response (CCyR)	Major molecular response (MMR)	حجم العينة
65.6%	40.1%	157 مريض

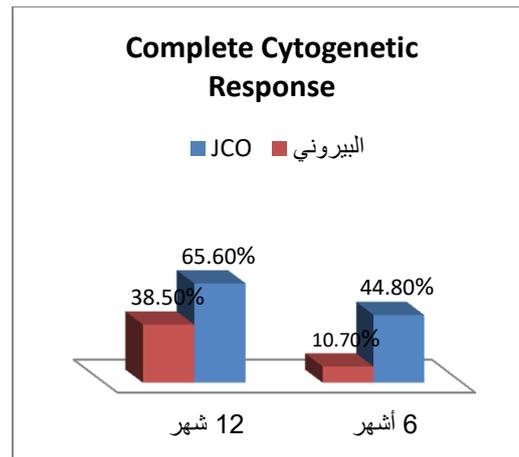
بالمقارنة لل Major molecular response (MMR):

12 شهر	6 أشهر	
40.1%	17.2%	JCO
19.2%	50%	البيروني



بالمقارنة لل Complete cytogenetic response (CCyR):

12 شهر	6 أشهر	
%65.6	%44.8	JCO
%38.5	%10.7	البيروني



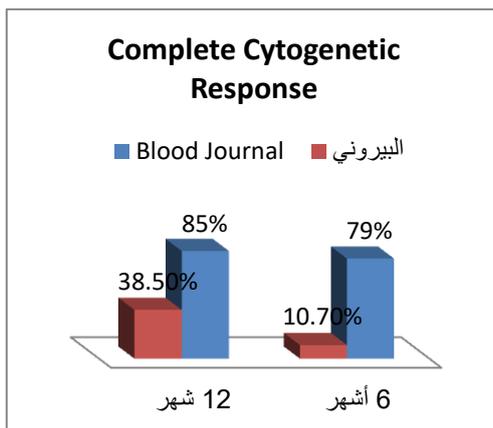
في دراسة نشرت في ال Blood Journal عام 2009:

حجم العينة 258 مريض

12 شهر	6 أشهر	
%85	%79	Complete Cytogenetic Response (CCyR)

بالمقارنة:

12 شهر	6 أشهر	
%85	%79	Blood Journal
%38.5	%10.7	البيروني



### الاستنتاجات والتوصيات:

الجدير بالذكر أن هذه الفروقات بالنتائج تعود أولاً إلى صغر حجم العينة. من الملاحظ أن الفروق كانت كبيرة بين دراستنا والدراسات العالمية عند مقارنة الاستجابة بعد ستة أشهر وتتقلص هذه الفروق بمقارنة النتائج بعد سنة. كما ننصح بالمتابعة لمدة سنتين، وثلاث سنوات، وخمس سنوات لدقة أكبر في النتائج.

### References:

- 1 Faderl S, Talpaz M, Estrov Z, et al. The biology of chronic myeloid leukemia. N Engl J Med. 1999 Jul 15; 341(3):164-72.
- 2 Verma D, Kantarjian HM, Jones D, et al. Chronic myeloid leukemia (CML) with P190 BCR-ABL: analysis of characteristics, outcomes, and prognostic significance. Blood. 2009 Sep 10; 114(11):2232-5.
- 3 Sawyers CL. Chronic myeloid leukemia. N Engl J Med. 1999 Apr 29; 340(17):1330-40.
- 4 Mitelman F. The cytogenetic scenario of chronic myeloid leukemia. Leuk Lymphoma. 1993; 11 Suppl 1:11-5.
- 5 WHO, IARC, Globocan 2018. Estimated Cancer Incidence, Mortality and Prevalence Worldwide 2018. Globocan. IARC. (2018).
- 6 Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer statistics, 2018. CA Cancer J Clin 2018; 68: 7-30.
- 7 Druker BJ, Guilhot F, O'Brien SG, et al. Five-year follow-up of patients receiving Imatinib for chronic myeloid leukemia. N Engl J Med. 2006 Dec 7; 355(23):2408-17.
- 8 Hochhaus A, Larson RA, Guilhot F, et al. Long-Term Outcomes of Imatinib Treatment for Chronic Myeloid Leukemia. N Engl J Med. 2017 Mar 9; 376(10):917-927.
- 9 Press RD, Galderisi C, Yang R, et al. A half-log increase in BCR-ABL RNA predicts a higher risk of relapse in patients with chronic myeloid leukemia with an Imatinib-induced complete cytogenetic response. Clin Cancer Res. 2007 Oct 15; 13(20):6136-43.
- 10 Jabbour E, Kantarjian HM, Saglio G, et al. Early response with dasatinib or Imatinib in chronic myeloid leukemia: 3-year follow-up from a randomized phase 3 trial (DASISION). Blood. 2014 Jan 23; 123(4):494-500.