عقار جديد لعلاج انتكاسة اللوكيميا يظهر آثارًا واعدة



علاج يظهر نتائج واعدة في علاج سرطان الدم النقوي الحاد.

أظهر علاجٌ جديدٌ نتائج مبشرة في قدرته على استهداف واحدة من أكثر الطفرات شيوعًا وشؤمًا في مرض سرطان الدم النقويّ الحاد وفقًا للباحثين. في دراسةٍ أجريت لأول مرة على الإنسان، عالج الباحثون المرضى المنتكسين بدواء الغيلتيرتينيب **gilteritinib**، وهو مثبط البروتين **FLT3**، وقد وجدوا أنّه علاجٌ قليل الأعراض الجانبية وقد أدى إلى استجابات أكثر واستمرارية من المتوقع بنسبة أكبر من غيره، وغالبًا بشكل حصري في المرضى الذين لديهم هذه الطفرة.

أظهر علاجٌ جديد نتائج مبشرة في قدرته على استهداف واحدة من أكثر الطفرات شيوعًا وشؤمًا في سرطان الدم النقويّ الحادّ (**acute**

myeloid leukemia، واختصارًا **AML**) وفقًا لباحثين من كلية بيرلمان للطب التابعة لجامعة بنسلفانيا، ومن مركز بن أبرامسون لعلاج السرطان. الطفرة الجينية في إنزيم **FLT3** معروفة بعلاقتها بانتكاسة سرطان الدم النقوي الحاد ومرتبطة بفترة نجاة قصيرة للمصاب بها.

في دراسة أجريت لأول مرة على البشر، عالج الباحثون المرضى المنتكسين بالغيلتيرتينيب؛ و هو مثبط للمستقبل **FLT3**، ووُجد أنه علاج جيد التحمل و قد أدى إلى استجابات أكثر تكررًا و استمرارية أعلى من المتوقع، وقد كانت الاستجابة محصورة تقريبًا في المرضى الذين لديهم هذه الطفرة. وقد نشرت النتائج التي توصلوا إليها في دورية **Lancet Oncology**.

الطفرة الجينية في جين الـ **FLT** هي إحدى أكثر الطفرات الجينية شيوعًا بين المصابين بسرطان الدم النقوي الحاد. هذه الطفرة الجينية موجودة في 30% من خلايا السرطانية في المرضى. وعلى الصعيد الإكلينيكي، ترتبط هذه الطفرات الجينية بشدة أكثر وانتكاسات أسرع للمرض، وبعد ذلك تصبح الفترة التي سيعيشها المريض حوالي أربعة أشهر فقط مع العلاجات الحالية.
ولتفادي الانتكاسة يقوم اختصاصيو أمراض السرطان بوصف أقوى العلاجات الكيماوية للمرضى الذي لديهم ازدواجية داخلية ترادفية في المستقبل **FLT3** ويرمز لها بـ (**FLT3–ITD**)، و قد يتضمن العلاج زراعة نخاع العظم، رغم أنه حتى هذا الإجراء لا يمكنه درء السرطان دائمًا.

الجين **FLT3** موجود في خلايا نخاع العظم الطبيعي و يقوم بتنظيم نمو خلايا الدم بحسب الاحتياجات اليومية؟ حينما تحدث طفرة لهذا الجين لتصبح الخلية خلية سرطانية، فإن نمو الخلايا تحت أثر الطفرة يصبح غير مسيطر عليه مالم يتم إيقاف عمل الجين **FLT3**.

يقول ألكساندر بيرل **Alexander Perl** و هو طبيب باطني و أستاذ في الجراحة و أستاذ مساعد في سرطانات الدم لدى مركز بن أبرامسون للسرطان و المؤلف الرئيسي لهذه الدراسة: "حاولت الأدوية الأخرى استهداف هذه الطفرات، و بينما كانت العملية تسير بشكل جيد في المختبر، إلا أنَّ الواضح أنّ تطوير مثبطات الـ **FLT3** للمرضى يمثل تحديا كبيرًا لعدة أسباب.

أولًا، نعلم أن تطوير هذه المثبطات يتطلب تثبيطات فاعلة للجين المستهدف لتكوين استجابات سريرية. ثانيًا، الكثير من هذه العلاجات ليست انتقائية في نشاطها ضد الجين **FLT3**: فعندما تستهدف العلاجات الكينازات المتعددة، تتسبب في أعراض جانبية أكثر، مما يحد من إمكانية علاجك للمريض بدواء يستطيع تثبيط الـ **FLT3** تثبيطًا كاملًا.

وأخيرًا، سرعان ما يتكيف سرطان الدم بعد استجابة المريض للعلاج وتطور الخلايا طفرات جديدة في الجين يعجز عن استهدافها العلاج؛ وبالتالي فإنك بحاجة إلى علاج فاعل جدًا وانتقائي جدًا ومصمم بطريقة ذكية جدًا. هذا أمر صعب للغاية".

لأجل هذه المرحلة 1/2 من التجربة السريرية، قام بيرل وفريقه بتقييم علاج الغيلتيرتينيب، والمسمى أيضًا **ASP2215**، بجرعات متزايدة في المرضى الذين يعانون من انتكاسة لسرطان الدم أو أولئك الذين لم يعودوا يستجيبون للعلاج الكيميائي. ركز الفريق على مستوى الجرعة عند 80 ملغم وأكثر، وهو المستوى الذي ارتبط بتثبيط أكثر فاعلية للجين **FLT3** وبمعدلات استجابة أعلى. كما وجدوا أيضًا أن هذه المستويات من الجرعة ارتبط بفترة نجاة أطول.

من بين 252 مريضا في هذه الدراسة، كان 67 منهم يأخذون العلاج بجرعة 120 ملغم بينما أخذ 100 آخرون العلاج بجرعة 200 ملغم. 67بالمئة من المرضى (أي 191 مريضًا) كانت لديهم الطفرة الجينية. وإجمالًا، أظهر 49 بالمئة من المرضى بالطفرة استجابة للعلاج، في حين أبدى 12 بالمئة فقط من المرضى بدون الطفرة استجابة للعلاج.

يقول بيرل: "إن حقيقة أن معدل الاستجابة للعلاج قد تسير جنبًا إلى جنب مع درجة التثبيط في الجين **FLT3**، بينما كانت أقل بكثير في

أولئك المرضى بدون طفرة الجين، تجعلنا واثقين من أن العلاج يصيب هدفه تمامًا".

يمكن للجين **FLT3** في الخلايا السرطانية أن يتغير مرة أخرى لينتج طفرة تدعى **D835** المقاومة للعديد من مثبطات الجين **FLT3**. وعلى كلٍّ، فإن الغيلتيرتينيب يظل فعَّالًا على الطفرة **D835** في النماذج المخبرية لسرطان الدم. وكانت معدلات الاستجابة السريرية هي ذاتها سواء للمرضى بالطفرة **FLT3-ITB** فقط أو أولئك الذين لديهم أيضا طفرة **D835** أيضا. كما أن معدلات الاستجابة كانت أيضا متشابهة بين أولئك الذين استخدموا الغيلتيرتينيب كعلاجهم الأول، أو الذين استخدموا قبله مثبطات أخرى للجين **FLT3**.

بشكل عام، كان العلاج جيد التحمل، والأعراض الجانبية الثلاثة الأكثر شيوعًا كانت الإسهال في 41 مريضًا (16% من المرضى)، والإعياء في 37 مريضا (15%)، واختلالات في إنزيمات الكبد في 33 مريضًا (13%). كانت هذه الأعراض طفيفة من حيث الشدة، و لم يحدث أن توقف مريض عن تعاطي العلاج بسبب أعراضه الجانبية إلا قليلا جدًا بنسبة 10% (25 مريضًا).

يقول بيرل: " تبدو هذه مثل بيانات توَدُّ أن تراها في علاج كي يصبح علاجًا معياريًا في النهاية"، مع أنه لفت النظر إلى أننا نحتاج المزيد من الأبحاث.

هناك دراسة جديدة تجري الآن في مراكز متعددة تقارن بين الغيلتيريتينيب والعلاج الكيماوي التقليدي في المرضى بطفرات الجين **FLT3** الذين تعرضوا لانتكاسات أو لم يستجيبوا للعلاج الأساسي، ومركز "بن أبرامسون للسرطان" هو أحد المراكز. كما أن هناك دراسات جارية الآن تقدم العلاج مع العلاجات الكيميائية المتقدمة، وتقدمه أيضًا كعلاج إضافي مع زراعة نخاع العظم على أمل أن يستطيعوا منع الانتكاسة تمامًا.

- التاريخ: 2018-02-23
- التصنيف: السرطان والأورام

#سرطان الدم النقوي #دواء الغيلتيرتينيب #كلية بيرلمان للطب #زراعة نخاع العظم #الكينازات المتعددة

المصادر

- Science Daily
- الورقة العلمية

المساهمون

- ترجمة
  - نادر فتحي القباطي
- مُراجعة
  - عبد الرحمن سوالمه
- تحرير
  - طارق نصر
- تصميم
  - رنيم ديب
- نشر

- بيان فيصل