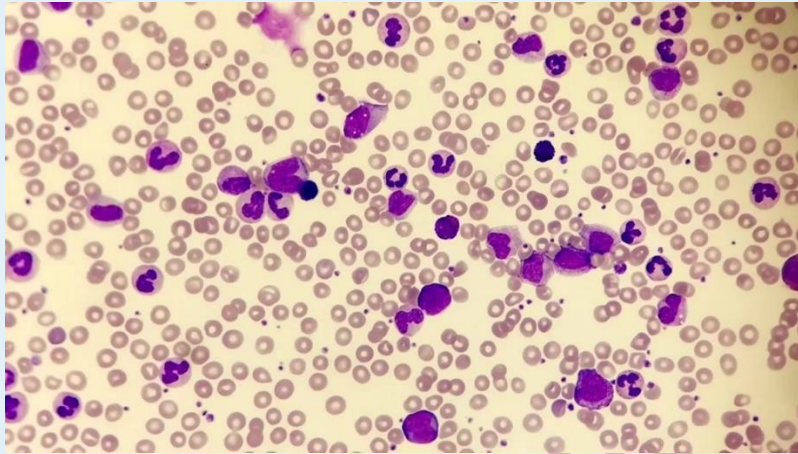


لوسمی میلوئیدی مزمن (CML) (۲)



بررسی اجمالی لوسمی میلوئید مزمن

لوسمی میلوئیدی مزمن (همچنین CML یا لوسمی میلوژن مزمن نیز نامیده می شود) یک شکل مزمن (طولانی مدت و آهسته و در حال توسعه) از لوسمی است. لوسمی نوعی سرطان سلول های خون و مغز استخوان (بافت اسفنجی و قرمزی است که در استخوان های بزرگ وجود دارد).

افراد مبتلا به CML دارای افزایش تعداد گلبول های سفید نابالغ (جوان) در خون، مغز استخوان و طحال خود هستند. برخی از افراد با تشخیص CML هیچ علامتی ندارند و زمانی که آزمایش خون به دلیل دیگری انجام می شود، مشخص می شود. اختلالات در آزمایش خون شامل افزایش پلاکت، کم خونی و تعداد بالای گلبول های سفید خون است. سایر افراد علائمی مانند بزرگ شدن طحال (با احساس پری شکم)، خستگی، درد استخوان، تب، تعریق شبانه و یا کاهش وزن دارند. علائم CML معمولاً به تدریج ایجاد می شود. در درصد کمی از افراد، CML به شکل تهاجمی لوسمی حاد با علائم شدیدتر و گلبول های سفید غیرطبیعی فزاینده (به نام سلول های بلاست لوسمیک) تبدیل می شود.

CML زمانی اتفاق می افتد که یک سلول در مغز استخوان دچار شکستگی دو کروموزوم (کروموزوم های ۹ و ۲۲) می شود که سپس ترکیب می شوند و یک کروموزوم غیرطبیعی را تشکیل می دهند که کروموزوم فیلادلفیا نامیده می شود (نام شهری که برای اولین بار در آن شناسایی شد). همجوشی کروموزوم باعث تبادل اطلاعات ژنتیکی می شود که در آن دو ژن جداگانه BCR و ABL1 به یکدیگر متصل می شوند. ژن غیر طبیعی حاصله به نام BCR-ABL1 باعث می شود که سلول های مغز استخوان یک پروتئین غیر طبیعی (BCR-ABL1 تیروزین کیناز) تولید کنند که سلول های CML را تحریک می کند تا بهتر از سلول های خونی طبیعی رشد کرده و زنده بمانند.

افراد مبتلا به CML در طول زندگی خود دچار ناهنجاری کروموزوم ژن می شوند. یعنی چیزی نیست که شما با آن متولد شوید یا به فرزندانتان منتقل کنید. علت آن ناشناخته است. سلول های CML می توانند رشد سلول های خونی طبیعی در مغز استخوان را متوقف کنند. انواع اصلی سلول های خونی طبیعی عبارتند از:

- گلبول های سفید : نوتروفیل ها نوعی گلبول سفید هستند که به عفونت کمک می کنند. افراد مبتلا به نوتروپنی (تعداد کم نوتروفیل ها) احتمال بیشتری برای ابتلا به عفونت دارند.
- گلبول های قرمز : گلبول های قرمز خون اکسیژن را به اندام ها و بافت های بدن حمل می کنند. افرادی که کم خون هستند (به این معنی که گلبول های قرمز کافی ندارند) ممکن است رنگ پریده، خسته و یا تنگی نفس داشته باشند.
- پلاکت ها : پلاکت ها به جلوگیری و توقف خونریزی کمک می کنند. افراد مبتلا به پلاکت کم (ترومبوسیتوپنی) ممکن است خونریزی و کبودی خود به خود داشته باشند. افراد دارای پلاکت بالا ممکن است لخته شوند یا خطر خونریزی را افزایش دهند.

مراقبت از سرطان در طول همه گیری COVID-19

COVID-19 مخفف "بیماری کروناویروس ۲۰۱۹" است. این یک عفونت ناشی از ویروسی به نام SARS-CoV-2 است. این ویروس اولین بار در اواخر سال ۲۰۱۹ ظاهر شد و از آن زمان در سراسر جهان گسترش یافته است. به خصوص در ابتدای همه گیری، و در حالی که ویروس در بسیاری از مکان ها به سرعت در حال گسترش بود، به مردم در بسیاری از مناطق گفته شد که تا حد امکان در خانه بمانند تا سرعت انتشار ویروس را کاهش دهند. این امر به ویژه برای افراد مبتلا به سرطان بسیار مهم بوده است، زیرا بسیاری از آنها در صورت ابتلا به کووید-۱۹ در معرض خطر ابتلا به بیماری شدید قرار دارند. با این حال، این خطر باید با اهمیت ادامه دریافت مراقبت های پزشکی منظم برای نظارت و درمان سرطان آنها متعادل شود.

اگر در منطقه ای زندگی می کنید که هنوز موارد زیادی از COVID-19 وجود دارد و تحت درمان برای سرطان هستید، انکولوژیست شما می تواند در مورد اینکه آیا باید تغییری در رژیم یا برنامه معمول خود ایجاد کنید یا خیر صحبت کند. در برخی موارد، ممکن است گزینه ای برای کاهش تعداد قرار ملاقات هایی باشد که باید حضوری در آن شرکت کنید. این به چندین چیز متفاوت بستگی دارد، از جمله محل زندگی شما، میزان شیوع ویروس هنوز در جامعه شما، نوع و مرحله سرطان، گزینه های درمانی موجود و سلامت کلی شما.

مراحل لوسمی میلوئیدی مزمن

سه مرحله CML وجود دارد:

- فاز مزمن : تقریباً ۸۵ درصد از افراد در مرحله مزمن CML هستند که در ابتدا تشخیص داده می شود. در فاز مزمن CML، کمتر از ۵ درصد سلول های بلاست لوسمیک نابالغ (گلبول های سفید غیرطبیعی خون) در مغز استخوان وجود دارد. CML فاز مزمن تقریباً در همه موارد به خوبی با داروهای خوراکی کنترل می شود.
- فاز تسریع شده : در طول فاز تسریع شده، گلبول های سفید به طور فزاینده ای قادر به بلوغ طبیعی نیستند و بین ۱۰ تا ۱۹ درصد سلول های بلاست لوسمیک در خون یا مغز استخوان وجود دارد. کنترل فاز تسریع شده CML با داروها دشوارتر است، احتمالاً به دلیل جهش های جدیدی که در سلول های CML ایجاد می شود.
- فاز بلاست : در مرحله انفجار CML (که "بحران انفجار" نیز نامیده می شود)، بیش از ۲۰ درصد سلول های بلاست در خون یا مغز استخوان وجود دارد. CML می تواند از فاز مزمن یا تسریع شده به فاز بلاست پیشرفت کند، یا در برخی موارد فرد در زمان تشخیص در حال حاضر در فاز بلاست است. کنترل CML فاز بلاست با داروها دشوار است.

Dr Mohammad Ali

درمان لوسمی میلوئیدی مزمن

رایج ترین درمان های CML عبارتند از:

- مهارکننده های تیروزین کیناز: برای اکثر افراد، CML با یک داروی خوراکی، به نام مهارکننده تیروزین کیناز (TKI) درمان می شود. این دارو تأثیر BCR-ABL1 (پروتئین غیر طبیعی موجود در افراد مبتلا به CML) را مسدود می کند.

TKI ها شامل imatinib mesylate (نام تجاری: Gleevec)، dasatinib (نام تجاری: Sprycel)، nilotinib (نام تجاری: Tasigna)، bosutinib (نام تجاری: Bosulif) و ponatinib (نام تجاری: Iclusig) می باشد.

- پیوند سلول های بنیادی: پیوند سلول های بنیادی (که پیوند مغز استخوان یا پیوند سلول های خونساز نیز نامیده می شود) معمولاً پس از توقف پاسخ بیماری یا عود بیماری در طول درمان با TKI استفاده می شود.
- کنترل علائم: برخی از داروهای شیمی درمانی (هیدروکسی اوره، بوسولفان، اوماستاکسین یا اینترفرون آلفا) ممکن است برای کاهش علائم CML در شرایط خاص استفاده شوند، اگرچه آنها بیماری را درمان نمی کنند.

انتخاب درمان تحت تأثیر مرحله CML است، اینکه آیا شما کاندید پیوند سلول های بنیادی هستید، در دسترس بودن اهداکننده مغز استخوان، و ارزش ها و ترجیحات شخصی شما.

اهداف درمان

اهداف اولیه درمان تسکین علائم، کمک به شما برای زنده ماندن تا حد امکان و جلوگیری از پیشرفت CML شما به مرحله انفجار است. دستیابی به این اهداف عموماً مستلزم کاهش قابل توجه تعداد سلول هایی است که حاوی "کروموزوم فیلادلفیا" غیرطبیعی هستند و امکان بازگشت سلول های خونی طبیعی (غیر لوسمی) را فراهم می کند.

روش‌های مختلفی برای اندازه‌گیری عملکرد درمان شما با استفاده از آزمایش‌های خون مختلف وجود دارد:

- پاسخ هماتولوژیک به ناپدید شدن سلول‌های CML از خون و بازگشت به تعداد سلول‌های خون طبیعی اشاره دارد.
- پاسخ سیتوژنتیک به ناپدید شدن سلول‌های حاوی کروموزوم فیلادلفیا از خون یا مغز استخوان اشاره دارد. اندازه‌گیری پاسخ سیتوژنتیک می‌تواند به اندازه یک سلول CML در بین ۱۰۰ سلول طبیعی خون یا مغز استخوان شناسایی شود.
- پاسخ مولکولی نشان می‌دهد که آیا ژن غیر طبیعی BCR-ABL1 وجود دارد یا خیر، با استفاده از یک آزمایش مولکولی حساس به نام RT-PCR (واکنش زنجیره ای پلیمرز رونوشت معکوس). PCR می‌تواند تعداد کمی از سلول‌های CML مثبت BCR-ABL1 را در بین ۱۰۰۰۰ تا ۱۰۰۰۰۰ سلول طبیعی شناسایی کند.

یک پاسخ خونی معمولاً با کاهش شدت علائم همراه است اما به تنهایی تضمین نمی‌کند که CML به اندازه کافی کنترل شود. تا زمانی که پاسخ سیتوژنتیکی حاصل نشود، خطر پیشرفت به فاز تسریع شده یا فاز بلاست CML وجود دارد.

اصطلاح "پاسخ مولکولی کامل" برای توصیف مواردی استفاده شده است که در آنها ژن BCR-ABL1 دیگر قابل تشخیص نیست، اما تست‌های مختلف PCR حساسیت‌های متفاوتی دارند (یعنی تفاوت‌هایی در توانایی آنها برای تشخیص تعداد بسیار کمی از سلول‌های CML). اگرچه یک پاسخ مولکولی کامل ناپدید شدن تمام سلول‌های CML قابل تشخیص را نشان می‌دهد، اما درمان بیماری را تضمین نمی‌کند.

Dr. Mohammad Ali Zakeri

انتخاب رویکرد بر اساس مرحله بیماری

درمان CML تا حدی به مرحله بیماری بستگی دارد:

- فاز مزمن CML : برای اکثر افراد مبتلا به CML فاز مزمن، درمان اولیه باید با TKI باشد، زیرا این داروها به خوبی تحمل می شوند و عموماً مؤثر هستند (اغلب برای ۱۰ سال یا بیشتر).
- CML فاز تسریع شده بلاست : در فاز تسریع شده و فاز انفجار، پاسخ به TKI ها به طور قابل توجهی کمتر از فاز مزمن مطلوب است. اگر چه اکثر بیماران پاسخ اولیه به TKI خواهند داشت، اکثر افراد در فاز تسریع شده یا بلاست اگر تنها با TKI درمان شوند، در نهایت عود خواهند کرد. درمان در این مراحل در صورت امکان باید شامل پیوند سلول های بنیادی باشد. معمولاً ابتدا برای کنترل بیماری قبل از پیوند، TKI داده می شود. پیوند سلول های بنیادی به طور جداگانه با جزئیات بیشتر مورد بحث قرار می گیرد.

مهارکننده های تیروزین کیناز

مهارکننده های تیروزین کیناز (TKIs) درمان اولیه انتخابی برای اکثر افراد مبتلا به CML است. کروموزوم فیلادلفیا که یکی از مشخصه های CML است، پروتئین غیر طبیعی به نام BCR-ABL1 تولید می کند. درمان TKI باعث مسدود شدن اثرات BCR-ABL1 می شود که به سرعت سلول های CML را از بین می برد. افرادی که تحت درمان با TKI هستند، معمولاً عوارض جانبی کمتر و خفیفی نسبت به افرادی که با شیمی درمانی سنتی درمان می شوند، دارند. با این حال، TKI برای استفاده در دوران بارداری یا شیردهی توصیه نمی شود. بیش از دو سوم بیماران مبتلا به فاز مزمن CML به کنترل طولانی مدت بیماری با TKI دست می یابند. اگرچه TKIs برای درمان CML ثابت نشده است، افرادی که پاسخ بسیار خوبی به درمان TKI دارند، انتظاراتی برای بقا دارند که مشابه افراد با سن بدون CML است.

TKI های موجود عبارتند از: ایماتینیب (نام تجاری: Gleevec)، نیلوتینیب (نام تجاری: Tasigna)، داساتینیب (نام تجاری: Sprycel)، بوسوتینیب (نام تجاری: Bosulif) و پوناتینیب (نام تجاری: Iclusig). Imatinib اولین TKI بود که در دسترس قرار گرفت، بنابراین پزشکان بیشترین اطلاعات را در مورد تاثیر و عوارض جانبی مربوط به آن دارند. پوناتینیب یک TKI جدیدتر است که عموماً برای افرادی که به TKI های دیگر پاسخ نداده

اند اختصاص دارد. تصمیم گیری در مورد استفاده از TKI معمولاً بر اساس عوارض جانبی بالقوه، سابقه پزشکی شما و هزینه است. اکثر افراد می توانند پس از شروع درمان با TKI به فعالیت های معمول روزانه خود بازگردند.

بسیار مهم است که TKI خود را دقیقاً طبق دستور مصرف کنید و از مصرف سایر داروها یا مکمل هایی که ممکن است باعث ایجاد اختلال در اشتها شوند اجتناب کنید. افرادی که هر دوز را مصرف می کنند احتمال بیشتری دارد که نتایج بهتری داشته باشند. نادیده گرفتن دوز می تواند شانس شما را برای داشتن یک پاسخ خوب به خطر بیندازد. برخی از TKI ها باید همراه با غذا مصرف شوند، در حالی که یکی (نیلوتینیب) باید با معده خالی مصرف شود. بسیاری از داروهای تجویزی و بدون نسخه می توانند با TKI ها تداخل داشته باشند و به طور بالقوه درمان را موثرتر یا به طور خطرناکی مقدار دارو را در جریان خون افزایش دهند. دو داروی بدون نسخه که باید از آنها اجتناب شود عبارتند از استامینوفن (نام تجاری: تیلنول) و گیاه خار مریم سنت جان (همچنین *Hypericum perforatum* نامیده می شود). از آب گریپ فروت باید خودداری کرد.

• عوارض جانبی

TKI ها با عوارض جانبی همراه هستند که بسته به داروی مورد استفاده متفاوت است. بسیاری از عوارض جانبی مانند حالت تهوع، اسهال، یبوست، بثورات پوستی و ناهنجاری های آزمایش کبد، عموماً در یک تا دو ماه اول درمان در دسترس هستند و به مرور زمان ناپدید می شوند یا خفیف تر می شوند. سایر عوارض جانبی، مانند مشکلات قلبی عروقی، می توانند پس از ماه ها یا سال ها درمان ایجاد شوند.

برای افرادی که همچنان دچار عوارض جانبی شدید هستند، پزشک ممکن است تنظیمات دقیقی را در دوز یا برنامه TKI انجام دهد. مهم است که این تنظیمات را بدون تأیید پزشک خود انجام ندهید، زیرا ممکن است پاسخ شما به درمان و مزایای طولانی مدت درمان TKI را تحت تأثیر قرار دهد.

• شکست TKI

برای افرادی که پاسخ کافی به درمان TKI ندارند، که به درمان پاسخ نمی دهند، یا کسانی که عوارض جانبی غیرقابل تحمل دارند، پزشک ممکن است درمان با TKI متفاوت را پیشنهاد کند.

قبل از اینکه به یک TKI متفاوت بروید، پزشک باید مطمئن شود که TKI خود را به درستی مصرف کرده اید. مصرف نکردن دارو به درستی یکی از دلایل اصلی "شکست" درمان است. بسیار مهم است که داروهای خود را دقیقاً طبق دستور مصرف کنید و در صورت فراموشی هر دوز، داروهای دیگری که مصرف می کنید و زمانی که TKI را نسبت به وعده های غذایی مصرف می کنید، به پزشک خود اطلاع دهید.

برای افرادی که پاسخ اولیه کافی به TKI نداشتند یا در ابتدا پاسخ دادند، اما بعداً عود کردند (پاسخ ندادند)، علت ممکن است ایجاد یک جهش جدید در ژن BCR-ABL1 باشد که به بیماری اجازه تبدیل شدن می دهد. مقاوم در برابر درمان آزمایش برای جهش های اضافی در ژن BCR-ABL1 (به نام آنالیز جهش) باید در زمان عود انجام شود زیرا این ممکن است بر انتخاب یک TKI متفاوت تأثیر بگذارد. برخی از جهش های BCR-ABL1 (به عنوان مثال، جهشی به نام "T315I") به رایج ترین TKI های موجود (ایماتینیب، داساتینیب، نیلوتینیب، یا بوسوتینیب) پاسخ نمی دهند. افراد مبتلا به این جهش ممکن است با پوناتینیب درمان شوند و به طور کلی تشویق می شوند که پیوند را در نظر بگیرند.

گزینه های درمانی ممکن است شامل ثبت نام در کارآزمایی بالینی یا سایر درمان ها (اینترفرون آلفا، اوماستاکسین) باشد. به عنوان مثال، اوماستاکسین (نام تجاری: Synribo) نوعی شیمی درمانی است که به صورت تزریق زیر پوست روزانه به مدت دو هفته انجام می شود و هر چهار هفته یک بار برای حداکثر شش دوره تکرار می شود. عوارض جانبی اوماستاکسین شامل عفونت، اسهال، حالت تهوع، تب و خستگی است.

• بارداری و شیردهی

ملاحظات خاصی برای زنان مبتلا به CML که باردار هستند، ممکن است باردار شوند یا در دوران شیردهی هستند و برای مردانی که ممکن است بتوانند شریک زندگی خود را باردار کنند، مورد نیاز است. زنان و مردانی که TKI مصرف می کنند معمولاً هیچ مشکلی در باروری ندارند. با این حال، خطر سقط جنین و نقایص مادرزادی هنگام مصرف TKI افزایش می یابد. در نتیجه، به زنانی که TKI مصرف می کنند، اکیداً توصیه می شود که در طول درمان از کنترل بارداری استفاده کنند.

زنانی که TKI مصرف می کنند و باردار می شوند باید بین پایان دادن به بارداری، ادامه TKI (که ممکن است باعث ایجاد مشکلاتی در جنین در حال رشد شود) و توقف موقت TKI (که ممکن است باعث عود CML شود) یکی را انتخاب کنند. برای زنانی که تصمیم به توقف درمان TKI می کنند و به بارداری ادامه می دهند، بسیاری از پزشکان توصیه می کنند که موقتاً به اینترفرون آلفا روی آورند.

به زنان شیرده توصیه می شود که از TKI اجتناب کنند زیرا این داروها به شیر مادر منتقل می شوند. اثرات TKI بر روی نوزادان به خوبی رد نشده است. اگر در حین مصرف TKI باردار شدید، فوراً مصرف دارو را قطع کنید و در اسرع وقت با ارائه دهنده مراقبت های بهداشتی خود تماس بگیرید. او می تواند در مورد گزینه های شما با شما صحبت کند.

• توقف درمان TKI

تا همین اواخر، درمان مداوم با TKI توصیه می شد، زیرا نگرانی هایی در مورد عود بیماری در صورت توقف درمان وجود داشت. با این حال، در افرادی که معیارهای خاصی را دارند، ممکن است بتوان قطع TKI را در نظر گرفت.

قطع TKI فقط در افرادی که حداقل دو تا سه سال متوالی سطوح بسیار پایین یا غیرقابل تشخیص BCR/ABL1 داشته اند، مورد توجه قرار می گیرد. اصطلاحات "بسیار کم" و "غیر قابل کشف" در این زمینه معنای خاصی دارند و حداقل به کاهش " $\log-4$ " سلول های CML اشاره دارند. به عنوان توضیحی درباره این اصطلاح، اگر از هر ۱۰۰۰۰ سلول CML فقط یک باقی بماند، این کاهش $\log-4$ (در مقیاس لگاریتمی) توصیف می شود. راه دیگری برای توصیف این اثر ۰.۰۱ درصد است (زیرا ۹۹.۹۹ درصد از سلول های CML کشته شدند).

در افرادی که درمان TKI را در این شرایط متوقف می کنند، عودهای مولکولی تقریباً نیمی از زمان (معمولاً در شش تا هشت ماه اول) رخ می دهند، اما از سرگیری فوری TKI تقریباً همیشه موفقیت آمیز است. برعکس، حدود نیمی از افرادی که درمان TKI را متوقف می کنند، سال ها بعد دوباره CML عود نکرده اند. افرادی که درمان آنها قطع می شود باید هر چهار تا شش هفته یکبار به مدت شش ماه و سپس هر دو ماه یکبار برای دو سال دیگر تحت نظارت PCR قرار گیرند.

اگر علاقه مند به توقف TKI خود هستید، با پزشک خود در مورد اینکه آیا ممکن است کاندید شوید یا خیر صحبت کنید. قطع TKI هرگز نباید بدون نظارت دقیق پزشکی انجام شود، و تنها پس از بررسی دقیق خطرات قطع TKI و نیاز به آزمایش و ارزیابی اضافی ممکن است دنبال شود.

پیوند سلول های بنیادی

پیوند سلول های بنیادی (که پیوند سلول های خونساز یا پیوند مغز استخوان نیز نامیده می شود) ممکن است در صورت توقف CML یا عود در طول درمان با TKI و برای برخی از بیماران با فاز تسریع شده یا فاز بلاست CML توصیه شود.

پیوند سلول های بنیادی سلول های مغز استخوان بیمار را با مغز استخوان سالم جایگزین می کند. برای CML، این نیاز به سلول های بنیادی سالم اهدایی توسط فرد دیگری دارد. سلول های بنیادی پیوندی سیستم ایمنی جدیدی را برای فرد مبتلا به CML ایجاد می کنند که سلول های سرطان خون را به عنوان خارجی تشخیص می دهد و تلاش می کند آنها را از بین ببرد. این واکنش مفید در برابر سلول های CML، اثر پیوند در مقابل تومور نامیده می شود. با این حال، سلول های ایمنی دهنده می توانند به سایر اندام های بدن از جمله پوست، کبد و دستگاه گوارش نیز حمله کنند. این بیماری به عنوان "بیماری پیوند در مقابل میزبان" (GVHD) شناخته می شود و می تواند یک عارضه شدید و گاهی کشنده باشد. اگر پیوند سلول های بنیادی دریافت کنید، داروهایی برای کمک به پیشگیری از GVHD دریافت خواهید کرد و در صورت وقوع آن را درمان خواهید کرد. در CML، شانس کنترل موفقیت آمیز CML با پیوند سلول های بنیادی به سن شما و مرحله بیماری در زمان پیوند مربوط می شود. بیماران جوان تر معمولاً پیوند را بهتر از بیماران مسن تر تحمل می کنند. زمانی که CML به فاز مزمن بازگردانده شود، پیوند نیز به احتمال زیاد موفقیت آمیزتر است. اکثر افراد قبل از پیوند با TKI با امید به بازگرداندن CML فاز تسریع شده یا بلاست به فاز مزمن تحت درمان قرار می گیرند.

کارآزمایی های بالینی

از بسیاری از افراد مبتلا به CML در مورد ثبت نام در یک کارآزمایی بالینی (تحقیقی) سوال می شود. کارآزمایی بالینی روشی با دقت کنترل شده برای مطالعه اثربخشی درمان های جدید یا ترکیبات جدید درمان های شناخته شده است. از ارائه دهنده مراقبت های بهداشتی خود برای اطلاعات بیشتر بخواهید.

