

الأجسام المضادة وحيدة النسيلة في علاج سرطان الدم اللمفاوي الحاد

أ.د فيصل رضوان* ، آريا محمود اسماعيل**

* (faisalredwan65@gmail.com) كلية الصيدلة، جامعة المنارة ، البريد الإلكتروني:

** (araryaaarisismamael@gmail.com) كلية الصيدلة، جامعة المنارة ، البريد الإلكتروني:

الملخص

علاج ابيضاض الدم الليمفاوي الحاد في الطفولة حقق معدلات بقاء تتجاوز 90%. ومع ذلك، لا يزال هناك تحديات تتعلق بالمرضى الذين يتوفون بسبب المرض، وضرورة تقليل المضاعفات والوفيات لدى المرضى القابلين للعلاج بالعلاج الكيميائي القياسي. شهدت السنوات الأخيرة ظهور خيارات علاجية جديدة مثل العلاجات المناعية والأجسام المضادة المستهدفة، مما أدى إلى تغييرات ملحوظة في طريقة العلاج. من بين هذه العلاجات، أثبت blinatumomab فعالته في حالات الانتكاس، بينما أظهر إينوتوزوماب أوزوغاميسين نتائج إيجابية في تحقيق الشفاء التام في حالات الانتكاس. يُعتبر العلاج الموجه لـ CD38، مثل daratumumab، واعدًا في علاج T-ALL، ولكنه يحتاج إلى مزيد من الأبحاث لتأكيد فعاليته. يتم اختبار هذه العلاجات الجديدة حاليًا في المرضى الجدد، مما قد يؤدي إلى تغييرات كبيرة في نماذج العلاج الحالية. كما أن هناك فرصة للاستفادة من الابتكارات في علاج البالغين لتطبيقها في علاج الأطفال. **كلمات مفتاحية** — السرطان، سرطان الدم ، سرطان الدم اللمفاوي الحاد عند الأطفال، الأجسام المضادة وحيدة النسيلة.

ABSTRACT

Treatment of acute lymphococcal leukemia in childhood, achieving survival rates exceeding 90%. However, there are still challenges related to patients who die due to disease, and the need to reduce complications and deaths in patients with standard chemotherapy. Recent years have seen new treatment options such as immune treatments and targeted antibodies, which led to noticeable changes in the treatment method. Among these treatments, Blintumomab has proven effective in relapse cases, while Einozomab Osogamicin has demonstrated positive results in achieving complete recovery in relapse. CD38, such as DARTUMMAB, is considered promising T-AL, but it needs more research to confirm its effectiveness. These new treatments are currently tested in new patients, which may lead to major changes in current treatment models. There is also an opportunity to take advantage of innovations in treating adults to apply them in treating children.

Keywords — Cancer, leukemia, pediatric acute lymphoblastic leukemia, monoclonal antibodies.

I. مقدمة

مع الخيارات العلاجية الجديدة التي تم تقديمها في السنوات الماضية، بما في ذلك العلاجات المناعية والأجسام المضادة المستهدفة، يخضع علاج ابيضاض الدم اللمفاوي الالبياضي الحاد لتغييرات كبيرة. زادت خيارات العلاج للمرضى الذين يعانون من سلائف الخلايا البائية (BCP-ALL) بشكل كبير مع ترخيص تسويق الخلايا التائية لمستقبلات المستضد الخيمري (CAR T) خلايا ، مما أدى إلى تغيير المشهد للانتكاسة. BCP-ALL بالنسبة للخلايا التائية ALL، على الرغم من معدلات البقاء على قيد الحياة المرتفعة الحالية في أول مغفرة كاملة ، تظل معدلات إنقاذ الانتكاس الأول كئيبة ولا يوجد نهج موحد للانتكاس. ومع ذلك، أصبحت هناك أيضا طرق جديدة لعلاج T-ALL الانتكاسي. من بين الخيارات العلاجية الجديدة ، نركز في هذه المراجعة على دور الأجسام المضادة المستهدفة ، والتي أثبتت فعاليتها بشكل خاص لمجموعات معينة من ابيضاض الدم اللمفاوي الحاد للأطفال

II. السرطان:

السرطان هو حالة طبية تنشأ من نمو غير منضبط لخلايا الجسم، مما يؤدي إلى تكون الأورام التي يمكن أن تكون خبيثة أو حميدة. الأورام الخبيثة تُعتبر سرطانية وقد تغزو الأنسجة المحيطة وتنتشر إلى أجزاء أخرى من الجسم، مما يزيد من صعوبة العلاج. من جهة أخرى، الأورام الحميدة أقل خطورة لكنها قد تسبب مشاكل صحية. سرطان الدم يمثل نوعا خطيرا من السرطان يتسبب في تكاثر مفرط للخلايا البيضاء غير الناضجة، مما يضعف جهاز المناعة. رغم أن الأسباب الدقيقة لهذا المرض غير معروفة، إلا أن العوامل الوراثية والبيئية تلعب دورا في نشأته. يتطلب سرطان الدم علاجاً عاجلاً نظراً لسرعة تفاقم الحالة.

❖ أنواع السرطان:

هناك أكثر من 100 نوع من السرطان. عادة ما يتم تسمية أنواع السرطان بالأعضاء أو الأنسجة التي تتشكل فيها السرطانات. على سبيل المثال، يبدأ سرطان الرئة في الرئة، ويبدأ سرطان الدماغ في الدماغ. يمكن أيضا وصف السرطانات بنوع الخلية التي شكلتها، مثل الخلية الظهارية أو الخلية الحشوية.

III. سرطان الدم:

سرطان الدم يحدث عندما تتكاثر الخلايا الجذعية غير الناضجة، مما يؤدي إلى تداخلها مع إنتاج خلايا الدم السليمة. الخلايا الجذعية هي خلايا غير متميزة تسهم في إصلاح الأنسجة وتوجد في أماكن مثل نخاع العظم. نخاع العظم يتكون من نوعين: الأحمر، الذي ينتج خلايا الدم والصفائح، والأصفر، الذي يحتوي على الدهون والخلايا الجذعية الأخرى. الخلايا الجذعية المكونة للدم تعيش في نخاع العظمي الأحمر وتنتج خلايا دم جديدة تدخل مجرى الدم. عند ارتفاع نسبة الأرومات، تؤدي إلى أعراض ومضاعفات تعكس حالة سرطان الدم.

تعتمد الطرق التقليدية للكشف عن ابيضاض الدم على العنصر البشري، مما قد يؤدي إلى تباين في نتائج الفحوصات ويستغرق وقتاً طويلاً. يتطلب تصنيف الأرومات المتخصصين الماهرين في علم أمراض الدم، خاصة في الحالات التي تكون فيها الخصائص غير واضحة. التشخيص المبكر لسرطان الدم مهم للغاية، حيث يسهم في العلاج السريع والكشف المبكر وتحسين نوعية الحياة للمرضى وعائلاتهم. سرطان الدم يتسم بتراكم خلايا الدم البيضاء غير الطبيعية، مما يؤدي إلى انخفاض مستوى خلايا الدم الطبيعية ويؤثر سلباً على قدرة الجسم في إيصال الأكسجين ومكافحة الالتهابات. عملية تكوين الدم تشمل تمايز الخلايا الجذعية في نخاع العظم إلى خلايا الدم، ويمكن أن تؤدي إلى أمراض مثل فقر الدم

وسرطان الدم. تشمل العمليات الرئيسية لتكوين الدم تكوين خلايا الدم الحمراء، البيضاء، والصفائح الدموية، حيث ينظم كل منها هرمونات وعوامل نمو معينة.

❖ تصنيف سرطان الدم:

يصنف سرطان الدم بطريقتين:

- بناءً على خط المنشأ الخلوي (النخاعي أو الليمفاوي).
 - بناءً على معدل تكاثر الخلايا الخبيثة (الحادة أو المزمنة).
- السرطان الذي يتطور في سلالة اللعفاويات يُسمى اللوكيميا lymphoblastic/ lymphocytic/ lymphoid، بينما الذي يتطور في سلالة الحبيبات/ الأحادية يُسمى اللوكيميا myeloid/ myelogenous/ myelocytic/ granulocytic/ myeloblastic/ non-lymphocytic. اللوكيميا الحادة تُعتبر واحدة من أكثر أنواع السرطان تأثيراً في جميع الفئات العمرية، حيث تتطور بسرعة وتتميز بوجود أكثر من 20% من الخلايا الأرومية في نخاع العظام أو الدم. من ناحية أخرى، تحتوي اللوكيميا المزمنة على أقل من 20% من الخلايا الأرومية وتتطور بشكل نسبي ببطء. وبالتالي، تُصنف حالات اللوكيميا بشكل رئيسي على النحو التالي:

- ابيضاض الدم النخاعي الحاد (AML: Acute Myelogenous Leukemia).
 - ابيضاض الدم النخاعي المزمن (CML: Chronic Myelogenous Leukemia).
 - ابيضاض الدم الليمفاوي الحاد (ALL: Acute Lymphoblastic Leukemia).
 - ابيضاض الدم الليمفاوي المزمن (CLL: Chronic Lymphocytic Leukemia).
- سرطان الدم يُصنف بناءً على أصل الخلايا إلى نوعين رئيسيين: النخاعي والليمفاوي، وأيضاً حسب معدل تكاثر الخلايا إلى الحادة والمزمنة. اللوكيميا الحادة تتطور بسرعة وتتميز بوجود أكثر من 20% من الخلايا الأرومية، بينما اللوكيميا المزمنة تتطور بشكل أبطأ. تشمل الأنواع الرئيسية ابيضاض الدم النخاعي الحاد والمزمن، بالإضافة إلى اللوكيميا الليمفاوية الحادة والمزمنة. تم تحديث تصنيف سرطان الدم بواسطة منظمة الصحة العالمية في عام 2016، مما أثر على التصنيفات التقليدية. كما يُعتبر مظهر الخلية والخلل الجيني من العوامل المهمة في تصنيف الأنواع الفرعية.

IV. سرطان الدم الليمفاوي الحاد عند الأطفال:

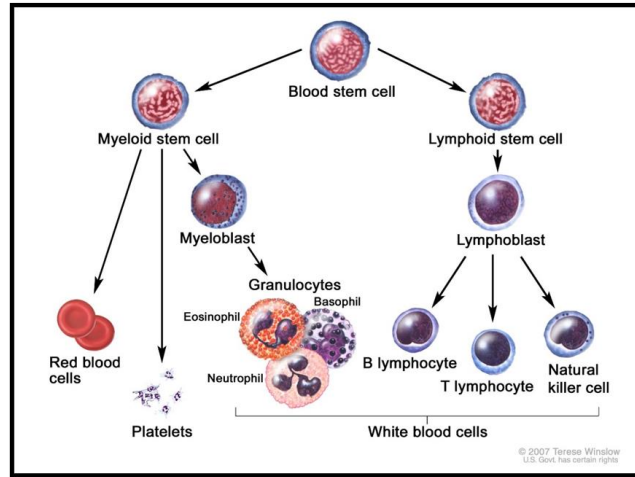
السرطان لدى الأطفال والمراهقين نادر الحدوث، رغم أن معدل الإصابة بسرطان الأطفال بشكل عام، بما في ذلك سرطان الدم الليمفاوي الحاد (ALL)، شهدت زيادة تدريجية منذ عام 1975. لقد تم تحقيق تقدم كبير في معدلات البقاء على قيد الحياة بالنسبة للأطفال والمراهقين الذين يعانون من السرطان. بين عامي 1975 و2020، تراجعت وفيات سرطان الأطفال بأكثر من 50%، ومع ذلك لا يزال السرطان يعد السبب الرئيسي للوفاة بسبب الأمراض بعد مرحلة الرضاعة بين الأطفال في الولايات المتحدة. بالنسبة لسرطان الدم الليمفاوي الحاد، فقد ارتفعت نسبة البقاء على قيد الحياة لمدة 5 سنوات خلال نفس الفترة، من 60% إلى حوالي 90% للأطفال الذين تقل أعمارهم عن 15 عاماً، ومن 28% إلى أكثر من 75% للمراهقين الذين تتراوح أعمارهم بين 15 و19 عاماً. يحتاج الناجون من السرطان في مرحلة الطفولة والمراهقة إلى متابعة دقيقة، حيث إن آثار العلاج الكيميائي قد تستمر أو تتطور بعد أشهر أو سنوات من العلاج.

A. معدل الإصابة:

يمثل سرطان الدم الحاد (ALL) أكثر أنواع السرطان شيوعاً بين الأطفال، حيث يشكل حوالي ربع حالات السرطان لدى الأطفال دون 15 عاماً. في الولايات المتحدة، يحدث سرطان الدم الحاد بمعدل سنوي يبلغ 40 حالة لكل مليون طفل تتراوح أعمارهم بين 0 و14 سنة. يتم تشخيص نحو 3100 طفل ومراهق سنوياً بهذا النوع من السرطان. منذ عام 1975، شهد معدل الإصابة بزيادة تدريجية. لوحظ ارتفاع كبير في الإصابة بين الأطفال من سنة إلى أربع سنوات، بينما تنخفض المعدلات بشكل ملحوظ لدى الأطفال الأكبر سناً. كما أن معدل الإصابة أعلى بين الأطفال الأمريكيين الأصليين والأطفال من أصل إسباني، مع تباين ملحوظ في المعدلات بين الأطفال البيض والسود. يكون معدل الإصابة لدى الأطفال البيض في الفئة العمرية من 1 إلى 4 سنوات أعلى بمرتين مقارنة بالأطفال السود.

B. تشريحياً:

ينشأ سرطان الدم للمفاوي الحاد في مرحلة الطفولة من الخلايا اللمفاوية التائية والبائية الموجودة في الأنسجة التي تحتوي على خلايا السلف المكونة للدم، مثل نخاع العظم والغدة الصعترية. تتميز هذه الخلايا من خلية جذعية دموية مشتركة إلى سلالات مختلفة من خلايا الدم والخلايا المناعية. بالنسبة لتشخيص تأثير نخاع العظم في اللوكيميا الحادة، يُعتبر النخاع M3 هو الأكثر شيوعاً بين المرضى، حيث يحتوي على أكثر من 25% من الخلايا الأرومية.



الشكل (1): تطور خلايا الدم. تتمايز سلالات مختلفة من خلايا الدم والخلايا المناعية، بما في ذلك الخلايا اللمفاوية التائية والبائية، من خلية جذعية دموية مشتركة.

C. مورفولوجيا:

في السابق، كان يتم تصنيف الأرومة اللمفاوية للوكيميا اللمفاوية الحادة باستخدام نظام المعايير الفرنسية الأمريكية البريطانية، حيث كانت تُصنّف إلى أشكال L1 وL2 وL3. ومع ذلك، فقد أصبح هذا النظام غير مستخدم بسبب افتقاره إلى أهمية تشخيصية مستقلة وطبيعته الذاتية. تُظهر معظم حالات الشكل L3 تعبيراً عن الغلوبولين المناعي السطحي ولها انقسام جيني في جين MYC، مرتبطاً بجينات Ig، مما يشير إلى صلة بينها وبين لمفوما بوركيت. يجب معالجة المرضى الذين يعانون من هذا الشكل النادر وفقاً للبروتوكولات المخصصة للمفوما بوركيت. بينما الأرومات ذات الشكل L1 وL2، نادراً ما تعبر عن الأجسام المضادة السطحية، ويجب أن تُعالج بنفس طريقة حالات B-ALL.

D. عوامل الخطر المرتبطة لتطور (ALL):

تتضمن عوامل الخطر الرئيسية المقبولة لمرض ALL والجينات المرتبطة به (عند الاقتضاء) ما يلي:

- التعرض للأشعة السينية قبل الولادة.
 - التعرض بعد الولادة لجرعات عالية من الإشعاع (على سبيل المثال، الإشعاع العلاجي الذي سبق استخدامه لحالات مثل سعة الرأس وتضخم الغدة الصعترية).
 - العلاج السابق بالعلاج الكيميائي.
 - الحالات الوراثية التي تشمل ما يلي:
 - متلازمة داون. Down syndrome
 - الورم الليفي العصبي (Neurofibromatosis). NF1
 - متلازمة بلوم (Bloom syndrome). BLM
 - فقر دم فانكوني (Fanconi anemia) (جينات متعددة؛ يلاحظ ابيضاض الدم اللمفاوي الحاد بشكل أقل بكثير من ابيضاض الدم النخاعي الحاد [AML]).
 - رنح توسع الشعيرات (Ataxia telangiectasia). ATM
 - متلازمة لي فراوميني (Li-Fraumeni syndrome). TP53
 - قصور إصلاح عدم التطابق الدستوري Constitutional mismatch repair deficiency (متغير ثنائي الأليل من MLH1 و MSH2 و MSH6 و PMS2)
 - المتغيرات الجينية الموروثة المنخفضة والعالية الاختراق
- إن حاملي الانتقال الصبغي الدستوري لكروموسوم روبرتسونيان الذي يتضمن الكروموسومين 15 و 21 وحاملي الكروموسوم الحلقي الدستوري 21 هم على وجه التحديد وعلى درجة عالية من الاستعداد للإصابة بسرطان الدم الحاد الناتج عن تضخيم داخل الكروموسوم 21 للكروموسوم 21 (iAMP21).

E. العلامات والأعراض المصاحبة لابييضاض الدم اللمفاوي الحاد:

- يرتبط ابيضاض الدم الحاد بتفاقم الأعراض بشكل سريع.
- قد تتدهور حالة الأطفال الصحية للغاية، ما يجعلهم بحاجة إلى الرعاية الطبية على الفور.
- في ابيضاض الدم اللمفاوي الحاد، قد تتضمن العلامات والأعراض ما يلي:
- التعب: من الممكن الشعور بالتعب طوال الوقت، وذلك نتيجة حدوث فقر الدم. أي عدم وجود ما يكفي من خلايا الدم الحمراء، والتي تساعد على نقل الأكسجين إلى الخلايا.
 - ألم في العظام أو المفاصل.
 - أعراض تشبه الإنفلونزا: مثل: حمى وقشعريرة، من الممكن أن تحدث تلك الأعراض عندما لا يكون هناك ما يكفي من خلايا الدم البيضاء السليمة لمحاربة مسببات الأمراض، ويؤدي ذلك أيضًا إلى حدوث التهابات متكررة.
 - حالات عدوى متكررة.
 - سهولة التكدم والنزف مع صعوبة إيقافهما.
 - بقع صغيرة سطحية ذات لون أحمر داكن (خثرات).
 - كتل في الرقبة أو الإبط أو المعدة أو المنطقة الأربية.
 - ألم أو شعور بالامتلاء تحت القفص الصدري.

- الشحوب.
- تضخم الطحال.
- فقدان الشهية: يمكن الشعور بعدم الرغبة في تناول الطعام، وذلك نتيجة تضخم الطحال، والضغط على المعدة.
- مما يسبب الشعور بالشبع.
- ضيق التنفس.
- تضخم الكبد.

F. تشخيص ابيضاض الدم اللمفاوي الحاد:

يبدأ الأطباء في الشك بالإصابة بابيضاض الدم بعد إجراء فحص بدني، جمع التاريخ الطبي، والاطلاع على نتائج اختبارات الدم. يتطلب تأكيد التشخيص إجراء اختبارات نقي العظم. في حال تأكيد الإصابة، يتم إجراء اختبارات إضافية لتحديد ما إذا كانت الحالة قد أصابت أجزاء أخرى من الجسم وجمع معلومات عن النوع الفرعي للمرض.

(a) الفحص البدني والتاريخ الطبي:

خلال الفحص واستعراض التاريخ، يقوم مقدم الخدمة بما يلي:

- فحص العلامات العامة للصحة، بما في ذلك الكُتَل أو أي شيء غير معتاد.
- فحص الغدد اللمفاوية.
- فحص العينين والفم والبشرة والأذنين، وتحسس البطن للبحث عن تضخم الطحال أو الكبد. في الفتيان، قد يفحص الخصيتين أيضًا.
- السؤال عن الحالات المرضية السابقة في العائلة التي قد تمثل خطرًا متزايدًا للإصابة بالسرطان.

(b) اختبارات الدم:

يتم سحب عينة دم لإجراء اختبارات، تشمل ما يلي:

- تعداد الدم الكامل: يفحص أنواع خلايا الدم، حيث قد تحتوي عينات المصابين على أعداد كبيرة من خلايا الدم البيضاء، العديد منها سرطاني.
- -دراسات كيمياء الدم: تقيس كميات معينة في الدم، حيث قد تمثل المستويات غير الطبيعية علامة على وجود مرض.
- اختبارات وظائف الكبد.
- اختبار التخثر: يقيس قدرة الدم على التجلط.

(c) اختبارات نقي العظم:

يؤكد شغط وخزعة نقي العظم تشخيص الإصابة بالسرطان. عادةً ما يخضع المرضى لهذه الإجراءات تحت تخدير أو أدوية مسكنة مناسبة. إذا تم تأكيد الإصابة، تُجرى اختبارات إضافية على نقي العظم لتحديد النوع الفرعي من السرطان.

G. اختبارات ما بعد تشخيص السرطان:

سيُجري فريق الرعاية اختبارات لمعرفة ما إذا كان المرض منتشرًا في أجزاء أخرى من الجسم.

i. البزل القطني:

سيُظهر البزل القطني ما إذا كان ابيضاض الدم قد انتشر في الجهاز العصبي المركزي. يُعرف أيضًا باسم "LP". قد يتلقى المرضى العلاج الكيميائي في نفس الوقت، المعروف بالعلاج الكيميائي الوقائي داخل القرب، لمنع انتشار ابيضاض الدم اللمفاوي الحاد في السائل النخاعي.

ii. تصوير الصدر بالأشعة السينية:

سيتم إجراء أشعة سينية على الصدر للتحقق من تكوين خلايا ابيضاض الدم لكتلة في وسط الصدر .

iii. فحوص تصويرية واختبارات مخبرية أخرى:

قد تُجرى دراسات تصويرية واختبارات مخبرية إضافية عند ظهور علامات وأعراض محددة. قد تخضع النساء في سن الإنجاب لاختبارات حمل، بينما قد يخضع الذكور لفحص بالأشعة فوق الصوتية إذا كانت هناك شكوك حول إصابة الخصية، وهو أمر نادر في حالات ابيضاض الدم اللمفاوي الحاد (1-2%).

iv. استشارات متعلقة بالخصوبة:

يجب تقديم استشارات متعلقة بالخصوبة و/أو خيارات المحافظة على الخصوبة للذكور والإناث.

V. العلاجات:

شهدت العلاجات لسرطان الدم الليمفاوي الحاد (ALL) تحسناً كبيراً في العقود الأخيرة، حيث تجاوزت معدلات البقاء على قيد الحياة 90%. تم ذلك من خلال نظم علاج كيميائي مكثفة، ولكنها ترتبط بآثار جانبية خطيرة. لذلك، هناك حاجة لتطوير طرق علاجية جديدة لتقليل السمية وتحسين النتائج للمرضى الذين يعانون من الانتكاسات. تم إدخال خيارات جديدة مثل العلاجات المناعية والأجسام المضادة المستهدفة، مما أحدث تغييرات ملحوظة في علاج سرطان الدم الليمفاوي. على الرغم من التقدم في علاج سلائف الخلايا البائية، لا تزال التحديات قائمة في علاج سرطان الدم الليمفاوي الحاد للخلايا التائية، حيث تظل معدلات النجاة من الانتكاسات منخفضة.

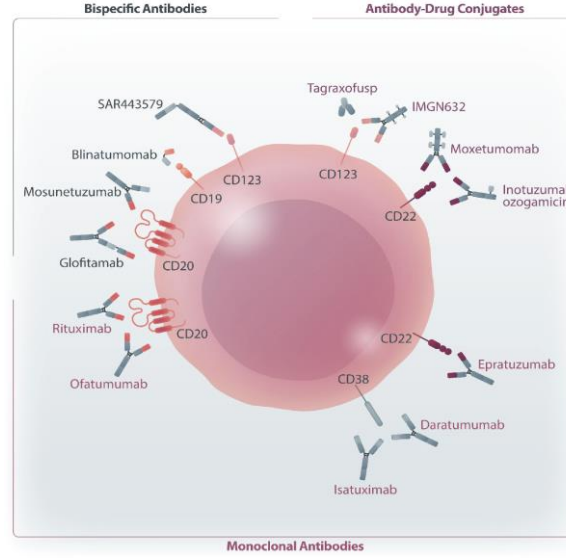
تمتلك الأجسام المضادة المستهدفة آليات عمل متنوعة، حيث تحفز الأجسام المضادة أحادية النسيلة التحلل عبر آليات سامة خلوية مختلفة. بينما تربط الأجسام المضادة ثنائية النوعية مستضدين مختلفين في آن واحد، مما يعزز التواصل بين المستضدات والخلايا المناعية المستجيبة. يجمع ارتباط الأجسام المضادة بالعقاقير بين قدرات الاستهداف للأجسام المضادة أحادية النسيلة وخصائص الأدوية السامة للخلايا. وعند اقتران الجسم المضاد بمستضد الورم، يتم نقل العامل السام إلى الخلايا المستهدفة، مما يحسن فعالية العلاج ويقلل من السمية للخلايا الطبيعية.

يعتبر تحديد المستضدات المستهدفة المناسبة أمراً حيوياً لتطوير الأجسام المضادة الجديدة، حيث يجب أن تُظهر هذه المستضدات تعبيراً حصرياً على الخلايا السرطانية لتقليل الآثار الجانبية وزيادة فعالية العلاج. من الضروري أن تكون المستضدات معبرة بشكل كبير في معظم المرضى، مما يسهل الوصول إلى علاج فعال. بالإضافة إلى ذلك، تعتبر القدرة على الارتباط السريع بعد اقتران الجسم المضاد خاصية مهمة، خاصة في ارتباطات الأجسام المضادة بالعقاقير. يتم استخدام مستضدات سطحية متعددة كأهداف علاجية في سرطان الدم اللمفاوي الحاد، حيث يُظهر CD19 تعبيراً مرتفعاً في معظم أورام الخلايا البائية. كما يُعبر عن CD22 بشكل خاص في الخلايا الليمفاوية البائية وCD20 بشكل كبير في خلايا السلالة البائية الناضجة.

يمثل CD123 هدفاً محتملاً لعلاج سرطان الدم اللمفاوي الحاد، حيث يُعبر عنه في أنواع فرعية مختلفة من BCP-ALL ويغيب في T-ALL. كما يُظهر CD38 تعبيراً في لوكيميا اللمفاوية الحادة لدى الأطفال، بما في ذلك T-ALL. يجري استكشاف أهداف أخرى لـ T-ALL، مثل CD5 وCD7 وCD1a، والتي تتواجد على الأرومات الليمفاوية التائية والخلايا التائية المستجيبة. تهدف هذه المراجعة إلى تقديم الأجسام المضادة المتاحة لعلاج سرطان الدم اللمفاوي الحاد عند الأطفال، مع التركيز على الأدلة الحالية وآفاق استخدام هذه الأجسام في المستقبل.

VI. الأساليب:

تم التدقيق في الموقع الإلكتروني الخاص بالتجارب السريرية لتحديد الدراسات التي تستكشف الأجسام المضادة وحيدة النسيلة الموجهة لمرضى سرطان الدم الليمفاوي الحاد. تم إجراء ثلاثة عشر بحثًا باستخدام المصطلح "ابيضاض الدم الليمفاوي الحاد"، مع إضافة مصطلحات محددة تتعلق بالعقاقير المعنية. شملت هذه العقاقير مجموعة متنوعة مثل "inotuzumab ozogamicin" و "blinatumomab" وغيرها. تم تحديد معايير الأهلية للبحث، حيث تم التركيز على التجارب السريرية التداخلية الخاصة بالأطفال خلال الفترة من 1 يناير 2000 إلى 1 أغسطس 2023، مع استبعاد الدراسات ذات الحالة غير المعروفة.



الشكل (2): أهداف وآلية عمل الأجسام المضادة لابييضاض الدم الليمفاوي الحاد لدى الأطفال.

تم إجراء البحث في 28 أغسطس 2023. في النتائج، ناقش التجارب التي أجريت على الأطفال المصابين بسرطان الدم اللوكيميا الليمفاوية الحادة (ALL) التي تم نشر نتائجها بالفعل (الجدول 1) أو التي لا تزال جارية (الجدول 2). النتائج:

أسفرت استراتيجية البحث في موقع clinicaltrials.gov عن 119 دراسة. من بين هؤلاء، استوفى 84 معيار الأهلية. تم تحديد دراستين من خلال المراجع المتبادلة.

H. Anti-CD19 (blinatumomab):

بليناموتوماب هو جسم مضاد ثنائي التخصص يُستخدم لتوجيه خلايا T نحو خلايا سرطان الدم الليمفاوي الحاد الإيجابية لـ CD19. تم اعتماده للأطفال الذين يعانون من هذا النوع من السرطان في حالات الانتكاس أو المقاومة، وأظهرت دراسة أن الجرعة الموصى بها كانت 15/5 ميكروجرام/م²/يوم، مع معدل استجابة إجمالي بنسبة 39% و52% من المرضى سلبية في اختبار الحد الأدنى من المرض المتبقي. تم تحديد السمية العصبية ومتلازمة إطلاق السيتوكينات كأثار جانبية.

تجربة RIALTO أظهرت نتائج مشابهة في معدلات الشفاء، وأكدت أهمية دمج العلاج مع زرع الخلايا الجذعية المكونة للدم لزيادة معدلات البقاء على قيد الحياة.

أظهرت التجارب الأولية مع البلياناتوموماب في سرطان الدم اللمفاوي الحاد المنتكس تفوقه على العلاج الكيميائي، حيث أظهرت تجربتان عشوائيتان فعالية كبيرة بعد إعادة التحفيز. تم تعزيز النشاط المضاد للسرطان مع تقليل السمية، مما أسفر عن سمية دموية والتهابات أقل. في تجربة المرحلة الثالثة، أظهرت دورتان من البلياناتوموماب معدل بقاء أعلى خالٍ من الأمراض عند عامين مقارنة بالعلاج الكيميائي التقليدي. كما أظهرت تجربة أخرى نجاة أفضل للأطفال ذوي الانتكاس الأول عالي الخطورة باستخدام البلياناتوموماب مقارنة بالعلاج الكيميائي. تم أيضًا دراسة البلياناتوموماب في حالات الانتكاس ذات الخطورة القياسية بالتزامن مع العلاج الكيميائي.

أظهرت الدراسات أن معدلات البقاء على قيد الحياة والخلو من المرض لمدة 4 سنوات كانت أفضل بشكل عام بالنسبة لمجموعة بلياناتوموماب مقارنة بالعلاج الكيميائي لدى المرضى الذين يعانون من انتكاسة نخاع العظم، حيث حققت مجموعة البلياناتوموماب معدلات أعلى. ومع ذلك، بالنسبة للمرضى الذين لديهم انتكاسات معزولة خارج النخاع، كانت النتائج متشابهة مع بقاء ضعيف على قيد الحياة بدون مرض في كلا المجموعتين. بناءً على هذه النتائج، أصبح بلياناتوموماب معيارًا جديدًا للرعاية في علاج الانتكاسات عالية الخطورة من سرطان الدم اللمفاوي الحاد، بينما كانت النتائج أقل إيجابية في حالات الانتكاسات المعزولة خارج المخ. ويُعتقد أن فعالية البلياناتوموماب تتخفف في حالات عبء المرض العالي.

في دراسة أجراها Gokbuget وزملاؤه، وُجد أن معدل التخلص من MRD كان مرتفعًا لدى المرضى الذين يعانون من انتكاس مضاعف في سرطان الدم اللمفاوي الحاد (ALL)، ولكن هؤلاء المرضى عانوا من بقاء أقل مقارنة بالمرضى الذين تم علاجهم في أول سكون، مما يشير إلى أهمية توقيت التخلص من MRD في تحسين البقاء على قيد الحياة. بالنسبة للرضع المصابين بـ ALL والذين يحملون إعادة ترتيب KMT2A، كانت التوقعات قاتمة، حيث سجلوا معدلات بقاء خالي من الأحداث منخفضة. في سياق ذلك، تمت دراسة إضافة العلاج الأحادي لبلياناتوموماب إلى العلاج الكيميائي للرضع حديثي التشخيص. أظهرت دراسة تجريبية أن إضافة بلياناتوموماب بعد التحريض أدت إلى زيادة كبيرة في معدل سلبية MRD، مع تحسين ملحوظ في معدلات البقاء خاليًا من الأمراض مقارنة بالدراسات السابقة. على الرغم من عدم كون هذه البيانات عشوائية، فإن النتائج تشير إلى إمكانية اعتماد بلياناتوموماب كمعيار جديد للرعاية، خاصة للرضع المصابين بإعادة ترتيب KMT2A، مع آمال في تحسين التكهات بفضل التطورات العلاجية الجديدة مثل مثبط المينين .revumenib

الجدول (1): نتائج منشورة عن الأجسام المضادة المستهدفة في سرطان الدم الليمفاوي الحاد لدى الأطفال.

Study	Agent	Disease status	N	CR rate %	MRD negativity %	OS	DFS*	Ref
Blinatumomab								
NCT01471782	Blinatumomab	R/R BCP-ALL 2 nd relapse; post-HSCT	70	39	55	Median: 7.5 months	-	3
RIALTO NCT02187354	Blinatumomab	R/R BCP-ALL 2 nd relapse; post-HSCT	98	59	79	Median: 13.1 months	Median RFS: 8.5 months	17,18
NCT02393859	Blinatumomab	HR BCP-ALL 1 st relapse	54	-	90	2-yr: 80%	2-yr: 66.2%	20
COG AALL1331 NCT02101853	Blinatumomab	IR or HR BCP-ALL 1 st relapse	105	-	75	2-yr: 71.3%	2-yr: 54.4%	19
COG AALL1331 NCT02101853	Blinatumomab	SR BCP-ALL 1 st relapse	255	-	-	4-yr: 90.4%	4-yr DFS: 61.2%	21
Blna Infant EudraCT2016-004674-17	Blinatumomab (added post-induction to Infant-06 chemotherapy)	Newly diagnosed AOT2A-rearranged Infant BCP-ALL	30	-	93	2-yr: 93.3%	2-yr: 81.6%	25
NCT02807883	Post-HSCT blinatumomab	HR for relapse after HSCT	21	-	-	1-yr: 85%	1-yr: 71%	35
Isatuximab								
ISAKIDS NCT03805644	Isatuximab + VLD	R/R BCP-ALL T-ALL 2 nd relapse	17	41.2	-	-	-	83
Daratumumab								
NCT03384654	Daratumumab + VLD	1 st R/R T-ALL	24	83.3	41.7	-	-	6
Moxetumomab								
Phase I NCT00659425	Moxetumomab	R/R BCP-ALL 2 nd relapse; post-HSCT	55	23	22	-	-	54
Phase II NCT02271108	Moxetumomab	BCP-ALL 2 nd relapse	32	10.7	-	-	-	55
Inotuzumab ozogamicin								
ITCC-059 Phase I	Inotuzumab	R/R BCP-ALL 2 nd relapse; post-HSCT	27	80	84	1-yr: 40%	1-yr: 28%	16
ITCC-059 Phase II	Inotuzumab	R/R BCP-ALL 2 nd relapse; post-HSCT	27	81.5	81.8	1-yr: 55%	1-yr: 36%	15
ITCC-059 Phase IB	INO + vincristine + dexamethasone	R/R BCP-ALL 2 nd relapse; post-HSCT	30	76.7	65.2	1-yr: 58.1%	-	46
COG AALL1621	Inotuzumab	R/R BCP-ALL 2 nd relapse; post-HSCT	48	56.3	66.7	2-yr: 36%	2-yr: 29%	41
INO-Ped-ALL-1	Inotuzumab	R/R BCP-ALL 2 nd relapse; post-HSCT	6	83.3	60	-	-	84
COG Pilot Phase I	Epratuzumab + chemotherapy	BCP-ALL 2 nd relapse	15	60	77	-	-	52
COG ADVL04P2 Phase II	Epratuzumab + chemotherapy	HR BCP-ALL 1 st relapse	54/60 (weekly/ bi-weekly epratuzumab)	65/66 (weekly/ bi-weekly epratuzumab)	31/39 (weekly/ bi-weekly epratuzumab)	2-yr: 34.2%/49.3% (weekly/ bi-weekly epratuzumab)	2-yr: 25.9%/39.9% (weekly/ bi-weekly epratuzumab)	53

*When disease-free survival or relapse-free survival is used, this is specified in the table. N: number; CR: complete remission; MRD: minimal residual disease; OS: overall survival; RFS: relapse-free survival; Ref: references; R/R: relapsed/refractory; BCP-ALL: B-cell precursor acute lymphoblastic leukemia; HSCT: hematopoietic stem cell transplantation; RFS: relapse-free survival; HR: high risk; yr: year; COG: Children's Oncology Group; IR: intermediate risk; SR: standard risk; DFS: disease-free survival; VLD: vincristine, prednisone, pegylated asparaginase, and doxorubicin; INO: inotuzumab ozogamicin.

تركز الأبحاث حاليًا على استخدام بليناتوموماب في العلاج المسبق لمرضى آخرين، حيث تشمل الدراسات الحالية تجارب مثل COG AALL1731 وتجربة برلين-فرانكفورت-مونستر، والتي تبحث في فعالية البلييناتوموماب خلال مرحلة التوطيد. كما يتم تقييم بليناتوموماب كعلاج تدعيمي للمرضى المصابين بمتلازمة داون، الذين يعانون من تحمل ضعيف للعلاج الكيميائي، مع الإشارة إلى زيادة خطر حدوث نوبات صرع في هذه الفئة العمرية. في السياق السريري، تم أيضًا استخدام بليناتوموماب للمرضى الذين لا يتحملون العلاج الكيميائي في الخطوط الأمامية. أظهرت دراسة بأثر رجعي على 105 مرضى أن نتائج العلاج بالبليناتوموماب لمدة عامين كانت مشابهة لتلك التي حصلت عليها مجموعة العلاج الكيميائي، مع حدوث حدث سلبي واحد فقط من الدرجة 3-4 بين المرضى الذين تلقوا بليناتوموماب.

أظهرت تجربة ECOG ACRIN E1910 أن المرضى البالغين المصابين بسرطان الدم الليمفاوي الحاد الذين أصبحوا سلبين عن وجود الخلايا السرطانية بعد العلاج الكيميائي التحريضي كان لديهم بقاء أفضل عند تلقيهم أربع دورات من بليناتوموماب مع العلاج الكيميائي، مقارنةً بالعلاج الكيميائي فقط. ومع ذلك، لم تثبت الفائدة لدى المرضى الذين تلقوا دورة أو دورتين فقط من بليناتوموماب.

تجري الأبحاث حاليًا لاستكشاف استراتيجيات جديدة لمواجهة مقاومة بليناتوموماب، بما في ذلك الجمع بينه وبين مثبطات نقاط التفتيش المناعية مثل نيفولوماب. الدراسات ما قبل السريرية تشير إلى زيادة تعبير PD-L1 على خلايا سرطان الدم البيضاء لدى المرضى الذين لا يستجيبون للعلاج أو ينتكسون بعده. كما تشير الأبحاث المخبرية إلى أن إضافة حصار PD-1 إلى بليناتوموماب يمكن أن تعزز تكاثر الخلايا التائية وزيادة فعالية العلاج.

فيما يتعلق باستخدام بليناتوموماب بعد زراعة الخلايا الجذعية، يبدو أنه خيار واعد للوقاية من الانتكاس، حيث يتمتع بقدرة تحمل جيدة مع انخفاض في مخاطر العدوى والسمية. تجربة MD Anderson اختبرت بليناتوموماب كعلاج وقائي

للمرضى المعرضين لخطر الانتكاس بعد زراعة الخلايا الجذعية، وقد تم تحمل العلاج بشكل جيد، لكن لم تظهر فوائد سريرية واضحة مقارنة بالمجموعة الضابطة. ومع ذلك، تشير النتائج إلى أن فعالية بليوناتوموماب تعتمد على إعادة تكوين المناعة بعد الزراعة.

تستخدم بعض التجارب نهجًا وقائيًا لعلاج المرضى الذين تظهر عليهم علامات إيجابية للمرض الخفي (MRD) بعد زراعة الخلايا الجذعية. تجربة سانت جود تتبنى هذا الأسلوب، بينما قام اتحاد FORUM في أوروبا بتصميم دراسة تشمل استخدام بليوناتوموماب كعلاج وقائي للمرضى الإيجابيين لـ MRD قبل وبعد الزراعة. تشير بعض البيانات، التي تم جمعها بشكل رئيسي من البالغين، إلى أن العلاج الطويل ببليوناتوموماب قد يؤدي إلى القضاء على المرض، مما يستدعي المزيد من الدراسات لتحديد الجدول الزمني ومدة العلاج اللازمة لتحقيق هذا الهدف. بالإضافة إلى ذلك، يجب أخذ الآثار الجانبية المحتملة على المدى الطويل بعين الاعتبار، حيث تم ملاحظة انخفاض في مستويات الغلوبولين المناعي أثناء وبعد العلاج ببليوناتوموماب، مما يثير الحاجة إلى مراقبة دورية لهذه المستويات وعلاج بديل للغلوبولين المناعي في الحالات الشديدة.

1. *Anti-CD22 Inotuzumab ozogamicin*

Inotuzumab ozogamicin (InO) هو جسم مضاد مرتبط بعقاقير السمية للخلايا، ويعمل على إحداث فواصل مزدوجة في الحمض النووي، مما يؤدي إلى موت الخلايا. أظهرت الدراسات المختبرية فعالية عالية لـ InO ضد سرطان الدم اللمفاوي الحاد من نوع B (BCP-ALL)، وذلك بفضل حساسية خلايا هذا النوع للعقاقير المرتبطة. على الرغم من فعالية InO في علاج BCP-ALL، إلا أن البيانات لم تثبت فعاليته في الأورام اللمفاوية اللاهودجكين. في دراسة المرحلة الثالثة INO-VATE، حقق InO معدل هدوء كامل بنسبة 80.7% مقارنة بـ 29.4% في العلاج الكيميائي التقليدي. أدى ذلك إلى موافقة إدارة الغذاء والدواء والوكالة الأوروبية للأدوية على استخدام InO لعلاج البالغين المصابين بـ R/R إيجابي BCP-CD22 ALL في عام 2017، حيث أظهرت المتابعة طويلة الأمد أيضًا فوائد في معدلات البقاء على قيد الحياة.

الجنول (2): الأجسام المضادة المستهدفة في التجارب السريرية الجارية في سرطان الدم الليمفاوي الحاد للأطفال.

Compound	Line of treatment	Phase	Age at enrollment	Trial number
Blinatumomab	Front-line ALL	III	≥1 year ≤31 years	COG ALL1731 NCT03914625
Blinatumomab	Front-line ALL	III	≤1 year	Interfant-21 NCT05327894
Blinatumomab	Front-line ALL	III	<18 years	AIEOP-BFM ALL 2017 NCT03643276
Blinatumomab	Front-line ALL	III	≤45 years	ALL together NCT03911128
Blinatumomab	Post-HSCT	II	≥6 months ≤21 years	FORUM NCT04785547
Blinatumomab	Post-HSCT (prophylactic)	II	≤21 years	St. Jude NCT02790515, NCT03849651
Blinatumomab + nivolumab	1 st relapse ALL	III	≥1 year ≤31 years	COG AALL1821 NCT04546399
Daratumumab	T-ALL post-HSCT TBI-based conditioning	I	≤39 years	NCT04972942
Tagraxofusp	R/R ALL	I/II	≥1 year ≤21 years	NCT05476770
SAR443579	R/R ALL	I/II	≥1 year	NCT05086315
InO	1 st relapse VHR ALL	II	≥1 year ≤18 years	ITCC-059 EudraCT 2016-000227-71
InO	1 st relapse HR ALL	II with randomization	≥1 year <18 years	NCT05748171
InO	Front-line ALL	III	≥1 year ≤31 years	COG AALL1732 NCT03959085
InO	Front-line ALL	III	≤45 years	ALL Together NCT04307576
InO	Post-HSCT (prophylactic)	I/II	≥16 years	NCT03104491
InO	Post-HSCT (MRD positivity)	II	≥15 years	NCT05640961
InO	R/R MRD positive	II	≤21 years	St. Jude NCT03913559
InO + blinatumomab+ rituximab	R/R ALL	II	≥1 year ≤25 years	MD Anderson NCT05645718
InO + blinatumomab+ hyper-CVAD + rituximab or ofatumumab	Front-line ALL	II	≥14 years	MD Anderson NCT02877303
Rituximab or ofatumumab + CEC + liposomal vincristine + bortezomib	R/R ALL	II	≥14 years	MD Anderson NCT03136146

ALL: acute lymphoblastic leukemia; COG: Children's Oncology Group; AIEOP: Associazione Italiana Emato-Oncologia Pediatrica; BFM: Berlin-Frankfurt-Münster; HSCT: hematopoietic stem cell transplantation; TBI: total body irradiation; R/R: relapsed/refractory; InO: inotuzumab ozogamicin; VHR: very high risk, HR: high risk; MRD: minimal residual disease; CVAD: cyclophosphamide, vincristine, doxorubicin, dexamethasone; CEC: clofarabine, etoposide, cyclophosphamide.

أظهرت البيانات الأولية المستخلصة من برنامج الاستخدام الرحيم أن Ino كعلاج فردي حقق هدوءاً كاملاً في 67% من الأطفال المصابين بـ R/R BCP-ALL. كما أثبتت دراسة المرحلة الأولى في أوروبا، والتي كانت جزءاً من الاتحاد الأوروبي للعلاجات المبكرة للأطفال المصابين بالسرطان، أن الجرعة الموصى بها من Ino كانت 1.8 ملغم/م، مما أدى إلى تحقيق معدل استجابة إجمالية بلغ 80%. وأكدت المرحلة الثانية من الدراسة هذا المعدل المرتفع في المرضى الذين تعرضوا لانتكاسات متعددة بعد زراعة الخلايا الجذعية.

وفي دراسة أخرى، وهي دراسة COG المرحلة الثانية، تم تسجيل معدل استجابة إجمالي يبلغ 58.6% في نفس المجموعة الفرعية من الأطفال والشباب الذين يعانون من R/R BCP-ALL. من المهم الإشارة إلى أن هذه الدراسات لم تشمل الأطفال دون سن السنة، وأن الخبرة في علاج هذه الفئة العمرية محدودة. يتميز سرطان الدم الليمفاوي الحاد في الرضع بوجود إعادة ترتيب KMT2A، مما يجعله مقاوماً للعلاج الكيميائي، ويرتبط عادة بتعبير أقل لـ CD22. أظهرت دراسة بأثر رجعي أن معدل المغفرة الكاملة في الرضع المصابين بـ R/R ALL كان 47%، مع وجود غالبية من المرضى الذين يعانون من إعادة ترتيب KMT2A.

يثار قلق خاص بشأن استخدام Ino بسبب متلازمة الانسداد الجببي، والتي يُعتقد أنها مرتبطة بمكون الكاليشيميسين. أظهرت الدراسات على البالغين ارتفاع معدل حدوث هذه المتلازمة بعد زراعة الخلايا الجذعية، بينما في الأطفال، تظل الأدلة على عوامل الخطر محدودة بسبب حجم العينة الصغير. حددت تجربة ITCC-059 فاصل زمني أقصر بين جرعة Ino وزراعة الخلايا كعامل خطر مهم. كما تم دراسة Ino في استراتيجيات مركبة مختلفة، حيث أظهرت النتائج في تجربة الأطفال عدم وجود تحسن ملحوظ مع إضافة العلاج الكيميائي.

تناقش النص تأثير سمية الكبد على جرعة الديكساميثازون، مما أدى إلى تقليل الجرعة وحظر إضافة الأسبارجيناز في النظام العلاجي. تم تضمين المرضى الذين خضعوا لاختبارات سابقة في التجربة، مما قد يؤثر على فعالية العلاج الكيميائي وسميته. يتم دراسة InO بالتزامن مع العلاج الكيميائي في إعداد الخط الأمامي، حيث تختبر تجربة COG AALL1732 InO كعلاج إضافي لمرضى BCP-ALL CD22-positive. أظهرت التحليلات الأولية زيادة في معدلات التخلص المتأخر من الميثوتريكسات وأحداث الإنتان أثناء العلاج، مما أدى إلى تقليل جرعة InO. كما أثرت مخاوف بشأن متلازمة الانسداد الجببي، مما دفع إلى التخطيط لتغييرات في الدراسة. في مجموعة ALLTogether، يتم دراسة InO للمرضى الذين تم تشخيصهم حديثاً والذين يعانون من MRD المستمر والعالي.

في إعداد الخط الأمامي للبالغين المصابين باللويميا اللمفاوية الحادة، يقوم مركز MD Anderson بتجربة نهج مبتكر يجمع بين استخدام العلاج الكيميائي شديد التقويم والجرعة المنخفضة من InO، متبوعاً بالعلاج بـ blinatumomab، مع إمكانية إضافة العلاجات المستهدفة مثل rituximab أو ofatumumab. يهدف هذا النهج إلى تقصير مدة العلاج الكيميائي المكثف مع تحسين السلامة والفعالية، وقد تم الإبلاغ عن معدلات استجابة عالية جداً، خاصة بين المرضى المسنين الذين لا يستطيعون تحمل العلاج الكيميائي التقليدي.

في سياق آخر، تشمل تجربة ITCC-059 مرضى اللوكيميا اللمفاوية الحادة عالية الخطورة الذين يعانون من الانتكاسة في فترة مبكرة بعد التشخيص، حيث يتم استخدام InO كوسيلة لإعادة التحفيز تليها زراعة خلايا جذعية أو خلايا CAR T بعد تحقيق الشفاء الكامل. كما تُجرى تجربة عشوائية أخرى لاختبار إعادة التحفيز باستخدام InO مقابل علاج حجب ALL R3 في مرضى اللوكيميا الذين لا يظهرون شذوذات وراثية عالية الخطورة. الخطة تشمل أيضاً اختبار InO في حالات BCP-ALL ذات المخاطر القياسية في الانتكاسة الأولى ضمن مجموعة IntReALL الأوروبية.

تجري تجربة في مستشفى سانت جود للأطفال لاختبار استخدام InO في مرضى اللوكيميا الذين يعانون من الانتكاسة مع استمرار إيجابية MRD، بدلاً من العلاج التقليدي. كما يتم اختبار استخدام InO بعد زراعة الخلايا الجذعية كعلاج وقائي في بعض التجارب التي تشمل المراهقين. ومع ذلك، لا تزال آليات المقاومة لـ InO تحتاج إلى مزيد من الدراسة. تجربة ITCC-059 أظهرت مقاومة داخلية للكاليشياميسين، بينما تم ربط انخفاض تعبير CD22 وزيادة تعبير BCL-2 بمعدل الاستجابة لـ InO. يتم أيضاً استكشاف إمكانيات التعاون مع مثبطات BCL-2 في النماذج الفأرية للبالغين.

J. Epratumab

Epratumab هو جسم مضاد وحيد النسيلة يربط CD22. أظهرت دراسة تجريبية لـ COG أن epratumab بالاقتران مع العلاج الكيميائي لإعادة التوصيل القياسي كان مقبولاً لدى الأطفال الذين انتكسوا لأول مرة أو لاحقاً CD22-positive ALL، مع معدل مرتفع من الانحسار الجزئي الكامل (47%).

لذلك، تم إجراء المرحلة الثانية من تجربة ALL في وقت مبكر من الانتكاس الأول، لكنها لم تظهر تحسناً في معدلات المغفرة الكاملة الثانية مقارنة بتلك الموجودة في الضوابط التاريخية.

اختبرت المجموعة الأوروبية epratumab InREALL في خطر قياسي ALL في أول انتكاسة بطريقة عشوائية ضد العلاج الكيميائي القياسي. على الرغم من عدم نشر نتائج هذه التجربة بعد، فقد تم تعليق التوزيع العشوائي قبل الأوان بسبب توقف إنتاج الدواء.

:Moxetumomab .K

فشل موكسيتوموماب بأسودوتوكس، وهو سموم مناعي مضاد لـ CD22، في إظهار نشاط كبير في دراسة المرحلة الثانية للأطفال، مما حال دون المزيد من التحقيقات في الأطفال المصابين بسرطان الدم اللمفاوي الحاد، وقد تم سحب الدواء من الأسواق الأمريكية والأوروبية.

:Anti-CD20: Rituximab .L

ريتوكسيماب هو جسم مضاد وحيد النسيلة يستهدف CD20 ويعتبر معيار الرعاية في علاج سرطان الغدد الليمفاوية B-cell non-Hodgkin، كما يُستخدم كعلاج في حالات مرض التكاثر اللمفاوي بعد الزرع، خاصةً مع مرض فيروس إبشتاين بار الإيجابي. ومع ذلك، فإن دوره في اللوكيميا اللمفاوية الحادة (ALL) أقل وضوحًا، حيث يعبر عن CD20 فقط بين 30 إلى 50% من حالات BCP-ALL. تأثير CD20 في مرضى الأطفال لا يزال مثيرًا للجدل، لكن إضافة الريتوكسيماب إلى بروتوكولات العلاج الكيميائي أظهرت نتائج محسنة في بعض الحالات. بينما لم تؤكد تجربة UKALL14 فوائد إضافية للريتوكسيماب، إلا أن تجارب أخرى أظهرت نتائج إيجابية باستخدام أجسام مضادة جديدة مثل ofatumumab، الذي أثبت فعالية أكبر مقارنة بالريتوكسيماب. الأبحاث في MD Anderson تشير إلى أن الجمع بين hyper-CVAD و ofatumumab قد يؤدي إلى نتائج أفضل في حالات BCP-ALL.

تتناول النصوص الحالية الدراسات الجارية في مركز إم دي أندرسون لعلاج المرضى المصابين بسرطان الدم اللمفاوي الحاد، مع التركيز على إدراج مرضى من سن 14 عامًا. تتضمن الدراسات اختبار نظام CEC بجانب العلاجات مثل أوفاتوماب أو ريتوكسيماب. كما يوجد دراسة أخرى تختبر الأجسام المضادة anti-CD20 في نظام Pedi-cRIB، الذي يجمع بين العلاج الكيميائي منخفض الكثافة وبعض العلاجات الأخرى. يجري البحث أيضًا في مولدات الخلايا التائية ثنائية الخصوصية مثل glofitamab و mosunetuzumab، التي قد تكون مهمة في الدراسات المستقبلية لمرضى الخلايا البائية الناضجة أو سرطان الغدد الليمفاوية اللاهودجكين. على الرغم من عدم العثور على دراسات مفتوحة للأطفال لهذه الأجسام المضادة، إلا أن هناك إمكانية لاستخدامها في حالات معينة بعد تلقي عدة خطوات من العلاج.

:Anti-CD123 .M

يتم التعبير عن CD123 بشكل واسع في مجموعة متنوعة من الأورام الخبيثة الدموية، بما في ذلك بعض الأنواع الفرعية من سرطان الدم اللمفاوي الحاد. يتم تطوير مركبات متعددة تستهدف CD123 حاليًا. تاجراكسوفوسب هو علاج معتمد يتكون من إنترلوكين-3 مدمج في سم الخناق، ويستخدم لعلاج المرضى من سن سنتين مع أورام الخلايا المتغصنة البلازمية. تجري تجربة في المرحلة الأولى والثانية لعقار تاجراكسوفوسب، حيث يتم تسجيل مرضى الأطفال الذين يعانون من الأورام الدموية الخبيثة، بما في ذلك ALL. IMGN632 هو جسم مضاد آخر يستهدف CD123 وقد تم اعتماده لعلاج ورم الخلايا الجذعية البلازمية، لكن تم إيقاف تطويره لعلاج سرطان الدم لدى الأطفال. كما يتم اختبار SAR443579، وهو عامل يستهدف CD123، في تجربة مفتوحة للأطفال والبالغين المصابين بأورام دموية مختلفة.

:Anti-CD38 .N

وقد تم استكشاف الأجسام المضادة أحادية النسيلة العلاجية التي تستهدف CD38 (داراتوموماب وإيزاتوكسيماب؛ وكلاهما من فئة الأجسام المضادة (G2)، المعتمدة لعلاج البالغين المصابين بالورم النقوي المتعدد، في سرطان الدم النخاعي الشوكي لدى الأطفال. على الرغم من أن تعبير CD38 في الورم النخاعي النخاعي المتعدد لدى الأطفال قد يكون أقل مما هو عليه

في الورم النقوي المتعدد، إلا أن البيانات قبل السريرية الواعدة والتعبير السطحي القوي لـ CD38 عند التشخيص والانتكاس، خاصة في الورم النقوي المتعدد، أدت إلى تطوير التجارب السريرية.

Daratumumab :O

داراتوموماب هو جسم مضاد وحيد النسيلة يعمل على تحفيز التحلل من خلال آليات سامة للخلايا، وقد تمت الموافقة عليه كعلاج للورم النقوي المتعدد والداء النشواني خفيف السلسلة. تم تقييم فعاليته في الأطفال المصابين بسرطان الدم الليمفاوي الحاد المتكرر والأورام اللمفاوية في تجربة غير عشوائية، حيث تم استخدامه مع علاجات قياسية متعددة. تفاعلات التسريب كانت الأكثر شيوعاً كأحداث ضارة، وقد أظهرت التجارب أن 41.7% من مرضى T-ALL حققوا هدوءاً تاماً، مما يشير إلى استجابة ملحوظة. ومع ذلك، لا تزال النتائج بحاجة إلى مزيد من التجارب العشوائية لتحديد الفائدة الإضافية للعلاج. حالياً، يتم اختبار داراتوموماب كعلاج وقائي لمنع الانتكاس بعد زراعة الخلايا الجذعية في المرضى الذين تتراوح أعمارهم بين 0 إلى 39 عاماً.

تشير بعض التقارير إلى نشاط داراتوموماب كعلاج فردي لمرضى T-ALL الذين يعانون من الانتكاسات الجزيئية أو المورفولوجية. كما توجد تقارير حول تطوير علاجات جديدة تجمع بين الأجسام المضادة والأدوية المستهدفة لـ CD38، والتي قد تكون ذات صلة بمرض T-ALL في المستقبل. يتضمن التحدي التشخيصي المرتبط باستخدام داراتوموماب أنه يبقى لفترة طويلة على سطح الخلية، مما قد يؤثر على اكتشاف CD38 عبر قياس التدفق الخلوي، حيث يستمر هذا التأثير لعدة أشهر كما هو الحال في الماييلوما المتعددة، خصوصاً في سياق MRD. بالإضافة إلى ذلك، يتم التعبير عن CD38 بمستويات منخفضة في خلايا الدم الحمراء، مما قد يؤدي إلى إخفاء داراتوموماب لاكتشاف الأجسام المضادة في مصل المريض، وبالتالي يتداخل مع اختبارات التوافق التي تُجرى كجزء من الفحص الروتيني قبل نقل الدم.

Isatuximab :P

إيزاتوكسيماب هو جسم مضاد أحادي النسيلة من فئة الغلوبولين المناعي G1، ويربط أيضاً CD38، ويمارس نشاطه بنفس آليات داراتوموماب. 71 اختبرت دراسة ISAKIDS (NCT03860844) إيزاتوكسيماب مع العلاج الكيميائي لسرطان الدم النخاعي الحاد لدى الأطفال (BCP/T-ALL) وسرطان الدم النخاعي الحاد. لوحظ مغفرة كاملة مع أو بدون الشفاء الدموي الكامل في 25/13 (52.0%) المرضى في مجموعة 5/11 B-ALL، و 23/14 (60.9%) في مجموعة T-ALL، ولم تستوف معدلات المغفرة هذه في مجموعات فردية المعايير المحددة مسبقاً للشروع في المرحلة 2 من تجربة ISAKIDS، والتي تم إنهاؤها بالتالي.

VII. الخلاصة:

اكتسبت الأجسام المضادة المستهدفة دورًا مهمًا في علاج سرطان الدم الليمفاوي الحاد (ALL) لدى الأطفال، خصوصًا في حالات الانتكاس. أثبت بليناتوموماب فعاليته في علاج حالات ALL عالية الخطورة مع انخفاض عبء الورم، رغم عدم قدرته على تحديد الانتكاسات خارج النخاع. أظهر InO فعالية عالية في تحقيق الهجوع الكامل حتى مع وجود عبء ورم مرتفع، بينما لا تزال تجارب المرحلة الثالثة جارية. في حالات T-ALL، يكتسب داراتوموماب اهتمامًا، لكن لا تزال البيانات العشوائية مطلوبة لتأكيد فائدته. يجري استكشاف أهداف جديدة مثل CD47 و CD38، حيث يمكن أن يكون الاستهداف المزدوج لهما فعالًا. كما يتم تطوير أدوية تستهدف CD79 لعلاج الأورام اللمفاوية، وقد يكون تعبير CD127 العالي في T-ALL جذابًا لعلاجها بواسطة الجسم المضاد OSE-127 الذي يُقيم حاليًا في التجارب.

على الرغم من توفر خيارات علاج جديدة مثل blinatumomab و InO وخلايا CAR T لعلاج حالات الانتكاس في سرطان الدم الليمفاوي الحاد (R/R BCP-ALL)، إلا أن تحديد أفضل مزيج أو تسلسل للعلاج لا يزال سؤالًا مفتوحًا. تجري بعض الدراسات تجارب على مزيج من الأجسام المضادة المتعددة، بما في ذلك نظام Pedi-cRIB الذي يجمع بين العلاج الكيميائي منخفض الكثافة والعلاجات المذكورة. يُعتبر InO و blinatumomab غير كافيين كعلاجات مستقلة، حيث يُوصى بدمجهما مع زراعة خلايا الدم الجذعية أو خلايا CAR T في الأطفال.

تُظهر البيانات أن هناك مخاطر مرتبطة بمتلازمة الانسداد الجيبي بعد استخدام InO و blinatumomab، مما يجعل فعالتهما كعلاجات جسر قبل استخدام خلايا CAR T موضوعًا للدراسة. يُشير البحث إلى أن استخدام blinatumomab قد يرتبط بفشل أعلى لخلايا CAR T، لكن المرضى الذين لا يستجيبون للعلاج بـ blinatumomab قد يكون لديهم بقاء أقل بعد العلاج بخلايا CAR T. من ناحية أخرى، يمكن أن يؤثر InO على فعالية خلايا CAR T من خلال تقليل عدد الخلايا البائية الإيجابية لـ CD19. رغم ذلك، تشير الدراسات إلى أن معدلات الاستجابة والبقاء على قيد الحياة للمرضى الذين عولجوا بـ InO قبل العلاج بخلايا CAR T مشابهة لتلك التي لدى المرضى الذين لم يتعرضوا لـ InO.

تتيح النتائج السلبية في بيئة البالغين إجراء تجارب لاستراتيجيات علاجية متنوعة في مجموعات أكبر تعاني من تشخيصات صعبة. من بين هذه الاستراتيجيات، يتم دمج المنشطات مع مثبطات بليناتوموماب وتيروزين كيناز لعلاج سرطان الدم الليمفاوي الحاد (ALL) الإيجابي لبروتين فيلادلفيا، مما يفتح المجال لإمكانية إعادة التحفيز دون الحاجة للعلاج الكيميائي. في الوقت نفسه، يتعين على الابتكارات في علاج سرطان الدم الليمفاوي الحاد لدى الأطفال أن تتنافس مع معدل البقاء المرتفع الذي يصل إلى حوالي 90%، والذي يتحقق حاليًا من خلال أنظمة العلاج الكيميائي المتعددة المتاحة. يتم الآن استخدام InO و blinatumomab كعلاجات في الخطوط الأمامية للأطفال الذين تم تشخيصهم حديثًا بـ ALL، حيث يتم إعطاؤها كعوامل فردية خلال دورات العلاج.

يشير النص إلى التحديات التي تواجه إدخال عوامل علاجية جديدة في الخطوط الأمامية لعلاج سرطان الدم، رغم النجاح الكبير الذي حققته العلاجات الكيميائية التقليدية في تحسين معدلات البقاء على قيد الحياة. يبرز النص الحاجة إلى استبدال العلاجات السامة بأخرى أقل تأثيرًا على صحة المرضى، مثل العلاج المناعي والعلاجات المستهدفة، مما قد يساعد في تقليل الوفيات وتحسين نوعية حياة الناجين. يتطلب الأمر أيضًا إعادة تقييم تصنيف مخاطر المرضى بناءً على البيانات التاريخية لضمان ملاءمتها للأنظمة العلاجية الجديدة. على سبيل المثال، يُظهر عقار InO فعالية في إعادة التشخيص، لكن تأثيره قد يختلف عند استخدامه في سياقات علاجية مختلفة. كما يشير النص إلى أن العوامل الوراثية قد لا تؤثر بشكل كبير على نتائج بعض المرضى، وأن هناك حاجة لفهم أفضل لكيفية استجابة المرضى لعلاجات الأجسام المضادة. أخيرًا، يؤكد النص على أهمية التعاون بين مختلف المعنيين في صناعة الأدوية لضمان تطوير علاجات فعالة للأطفال المصابين بالسرطان.

المراجع

- [1] <https://www.cancer.gov/about-cancer/understanding/what-is-cancer>
- [2] <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0045790624003732>
- [3] <https://www.cancer.gov/types/leukemia/hp/child-all-treatment-pdq>
- [4] https://together.stjude.org/ar-sa/about-pediatric-cancer/types/leukemia/acute-lymphoblastic-leukemia-all.html#sectioned_content-1aebae36-e3e0-4c4f-bd6c-023ba464cb33=0
- [5] <https://almoosahealthgroup.org/ar/article/%D8%A3%D8%B9%D8%B1%D8%A7%D8%B6-%D8%B3%D8%B1%D8%B7%D8%A7%D9%86-%D8%A7%D9%84%D8%AF%D9%85-%D8%A7%D9%84%D9%85%D8%A8%D9%83%D8%B1%D8%A9/>
- [6] <https://gps.chop.edu/ar/%D8%A7%D9%84%D8%AD%D8%A7%D9%84%D8%A9/%D8%A7%D8%A8%D9%8A%D8%B6%D8%A7%D8%B6-%D8%A7%D9%84%D8%AF%D9%85-%D8%A7%D9%84%D9%84%D9%8A%D9%85%D9%81%D8%A7%D9%88%D9%8A-%D8%A7%D9%84%D8%AD%D8%A7%D8%AF>
- [7] <https://haematologica.org/article/view/haematol.2023.283815>