

دراسة مقارنة في سبل إحداث الهوادة ودعمها عند مرضى AML

الدكتورة سهام سليمان *

(قبل للنشر في 2005/3/29)

□ الملخص □

تعتبر هذه الدراسة خلاصة لخبرتنا الطبية في معالجة AML على مدى أكثر من 10 سنوات، حيث أجريت دراسة مقارنة لإحداث الهوادة التامة ودعمها بعدة طرق:
أولاً- إحداث الهوادة وفق البرنامج 3+7 ومن ثم دعمها بالبرنامج:
5+2 (Ara-c+cph, Ara-c+6 mercaptopyrine, Ara-c +ADR) على التتابع .
ثانياً - إحداث الهوادة بجرعة HD Ara-C. +. ADR
ثالثاً - إحداث الهوادة حسب البرنامج 7+3 ومن ثم دعمها ب HD Ara-C.
حيث تبين لنا، أن معدل إحداث الهوادة وفق البرنامج 7+3 مماثل تقريباً لمعدل إحداث الهوادة وفق الـ HD Ara-C+ADR، إلا أن معدل الوفيات أثناء إحداث الهوادة أقل. وأن دعم الهوادة وفق البرنامج HD Ara-C. أدى إلى فترة حياة أطول من دعمها بالطرق الأخرى.

A Comparative Study in Remission Achievement and Consolidation in Aml Patients

Dr. Siham Suliman*

(Accepted 29/3/2005)

□ ABSTRACT □

This comparative study represents our medical experience in treating AML over more than 10 years during which several methods of achieving and consolidating a complete remission were carried out:

First: achieving remission by using program 7+3 then consolidated by program 5+2 repetitively.

Second: achieving remission by using program HD Ara-C+ ADR.

Third: achieving remission by using program 7+3 then consolidated by HD Ara-C.

We found that the remission rate achieved by program 7+3 is almost similar to that of H.D. Ara-C.+ADR, with lower mortality while achieving remission. And that the support of remission by HD Ara-C+ADR led to longer survival than other programs.

* Assoc. Professor, Department Of Internal Medicine, Faculty Of Medicine, Damascus University, Damascus-Syria

الابيضاض النقوي الحاد (AML) تكاثر ورمي على حساب خلايا مولدة للدم غير ناضجة حيث ينتج هذا التكاثر عن زيادة نمو الأرومات النقوية وخلايا غير ناضجة أخرى من السلسلة النقوانة. تزداد نسبة حدوث AML في الأعمار (40-60) سنة ويصيب الذكور أكثر من الإناث بنسبة 1,4/1 [1].

مازال سبب الابيضاض الحاد مجهولاً بالرغم من وجود عوامل مؤهبة، مثل: التعرض للإشعاعات والكيماويات، والتدخين، بالإضافة للفيروسات من نوع RNA. ولا بد من الإشارة إلى الابيضاضات الثانوية التالية لعلاج شعاعي أو كيميائي حيث ربط الخردل الآزوتي مع 163 حالة ابيضاض عند مرضى هودجكن، 60% منها AML، كذلك الترابط بين العلاج بالابيضاض الثانوي وخاصة بالوحيدات ع شذ وذات في الصبغي 23q11، والعلاج بالايتابوسيد وعلاقته بالابيضاض الحاد سليف النقوي.

يراجع أغلب المرضى بسبب وهن عام ، حمى عند 15-20% من المرضى غالباً ثانوية لإنتان النزوف، وتشاهد عند أكثر من 50% من المرضى ، نقص وزن عند 50% من المرضى خلال الأشهر القليلة الأخيرة. ويراجع 20% من المرضى بأعراض عصبية (صداع - اضطراب رؤيا) [2].

تشير الفحوص المخبرية عند التشخيص إلى زيادة في الكريات البيض عند أكثر من 50% من المرضى، وتصل هذه الزيادة لأكثر من 100 ألف كرية /مل عند 10-25% من المرضى وتترافق مع فقر دم ونقص صفيحات غالباً. كما تظهر الأرومات بالدم المحيطي وتشاهد باللطاخة الدموية [2].

تتظاهر بعض أشكال AML بنظواهر سريرية خاصة مثل الابيضاض الحاد سليفة النقوي الذي يترافق بأعراض DIC. أو الابيضاض الحاد بالوحيدات الذي يتميز بضخامة لثوية .

صنفت FAB الابيضاض النقوي الحاد إلى 7 أنماط اعتماداً على المورفولوجية والكيمياء الخلوية، أكدتها بالتتميط المناعي والدراسة الوراثية. بالرغم من عدم تحديد مضاد خاص بالابيضاض ، فمن الممكن استخدام مستضدات الـ CD لتحديد السلالة وتمييز الابيضاضات فوا سمات AML: CD13-CD15-CD33 ، وفي حالة الوحيدات TDT-CD14 (تتواجد في الأرومات للمفاوية 20% من الأرومات النقوية) HLA-DR في كل الابيضاضات البائية ومعظم النقوية ما عدا M3.

ساهم تطور النمط الوراثي الجزيئي بشكل فعال في تشخيص وإنذار عدد من أنماط الابيضاضات. فوجود التبادلات (ازفاء) : t(15-17), t(8-21), t(inv-16) ، يعطي إنذار جيداً ، بينما t(9-11) ، حذف 5q، حذف 9q، وحذف 7q يترافق مع إنذار سيئ [1].

الهدف الرئيسي في علاج الـ AML هو تحقيق الهوادة التامة CR وقد تم تحديد معايير سريرية لمقارنة النتائج بين مختلف العلاجات فيعرف CR بنسبة الأرومات في نقي العظم أقل من 5% شرط وجود خلوية نقوية جيدة ، العدلات في الدم المحيطي < 1500 /مل، الصفيحات أكثر من 100 ألف /مل، وخلوه من الأرومات .

استخدم مركب Ara-C عام 1968 لأول مرة بتسريب وريدي مستمر بجرعة 30ملغ/م مما أتاح فترة حياة مع هوادة تامة عند 20% من المرضى [1]، ثم استخدم بالمشاركة مع Daunorubamycine في برنامج 3+7 مما زاد بالهوادة التامة إلى 50-82% من المرضى [3]. وبهدف إطالة فترة الهوادة استخدم Ara-C بجرعات عالية وصلت 36 غ/م2 (على مدى 6 أيام) إلا أن تطبيق هذا العلاج الهجومي أدى إلى ارتفاع في نسبة الوفيات أثناء المعالجة إلى 37% ، كما ازدادت نسبة الاختلاطات الإنتانية (تجرثم دم - انتانات تنفسية)

إلى أكثر من 50% من الحالات [4]. ثم ظهرت دراسات مقارنة في علاج الـ AML بين الـ HD Ara-2 و C/غ/م2 مع برنامج 7+3 وكانت نسبة الهوادة عالية إلا أن معدل الأختلاطات بقي مرتفعاً [5]. وفي هذا الإطار ويهدف خلق التوازن بين زيادة معدل حدوث الهوادة التامة و إطالة فترتها وفترة البقيا مع تخفيض نسبة الوفيات بما يتناسب مع واقعنا الطبي كانت دراستنا التي اعتمدت على إحداث الهوادة ببرنامج 7+3 والانتقال إلى العلاج الداعم ببرنامج HD Ara-C وبمعدل 2 غ/م2 كل 12 ساعة في اليوم 5/3/1 و يكرر 4-6 أشواط بفواصل 6 أسابيع ، بما يتوافق والدراسات العالمية [6] .

هذه الدراسة هي ثمرة خبرتنا على عشر سنوات في معالجة AML تربط بين أحدث ما توصل إليه العلم وبين واقعنا الطبي وإمكاناتنا .

هدف البحث:

الوصول إلى برنامج علاجي يحقق نسبة عالية من الهوادة عند مرضى AML وأطولها زمناً وأقلها اختلاطات، وبالتالي تخفيف نسبة الوفيات أثناء المعالجة.

أهمية البحث:

وضع برنامج علاجي لـ AML يحقق التوازن بين أفضل العلاجات الكيميائية في مركز البحث العلمي وما بين واقعنا الطبي بما يحقق لمرضانا أفضل النتائج.

الدراسة العلمية

مادة البحث:

97 مريض ومريضة شخص لهم AML على مدى عشر سنوات 1994-2004 في مشافي جامعتي دمشق و تشرين والوحدات المهنية التابعة لها.

تراوحت أعمار المرضى بين 14-65 سنة، 40 إناث (نسبة 41.2%)، ذكور 57 مريض (النسبة 58.7%).

جميع المرضى خضعوا لدراسة الدم المحيطي، ونقي العظم باستخدام كيمياء الخلية، والتميط المناعي (حسب الإمكانية)، مع متابعة سريرية ومخبرية خلال فترة إحداث الهوادة والمعالجة الداعمة .

طريقة البحث:

جاء تصنيف المرضى إلى ثلاثة مجموعات كتطور لخبرتنا وللبرامج العالمية خلال عشر السنوات الماضية وهي :

المجموعة الأولى : خلال المرحلة الأولى للدراسة 1994-1998 وشملت 39 مريضاً ومريضة خضعوا لإحداث الهوادة ببرنامج 7+3 وعلاج داعم شهري :

5+2) (Ara-C+cph ,Ara-c+6mercaptopyrine,Ara-C+ADR) بالتناوب .
المجموعة الثانية : خلال المرحلة الثانية للدراسة في الفترة 1998-2000 وشملت 28 مريضاً ومريضة خضعوا أثناء إحداث الهوادة لبرنامج HD Ara-C+ADR .
المجموعة الثالثة : خلال المرحلة الثالثة للدراسة وشملت 30 مريضاً خلال الفترة 2000- 2004 وخضع المرضى لإحداث الهوادة حسب البرنامج 7+3 ومن ثم لعلاج داعم أربع أشواط HD Ara-C بجرعة (2- 3) غ/م كل 12 ساعة في الأيام 1,3,5 .
 خضع جميع المرضى لمتابعة مخبرية (دم محيطي ونقي العظم) لتأكيد الهوادة التامة مع متابعة سريرية باستخدام كافة الوسائل الطبية المساعدة في معالجة اختلاطات المعالجة ولا سيما CSF ومكونات الدم .
 وبالعودة إلى تعريف الهوادة يمكن إسقاط نتائج معالجة المجموعة الأولى (7+3) مع المعالجة الداعمة الشهرية جدول رقم 1 .

جدول رقم 1 يوضح نتائج المعالجة حسب البرنامج 7+3

البرنامج 7+3	CR	وسطى الحياة بدون نكس	نسبة الوفيات أثناء إحداث الهوادة
دراستنا n=39	68%	14 شهراً	12%
دراسة عالمية [7] Australian G. n=301*	71%	12 شهراً	-
S.W.O.G [8] n=493	58% >50 سنة 53% <50 سنة	21% >50 سنة 9% <50 سنة عاشوا 4 سنوات	-

* إن العدد 301 هو مجموع المرضى في الدراسة [6] في الجدولين 1 و2 معاً

من الجدول نجد أن معدل إحداث الهوادة في دراستنا 68% واستمرت 14 شهراً ، وبمقارنتها بنسب الدراسات الأخرى نجد أنها متقاربة نسبياً .
 أما نتائج إحداث الهوادة حسب البرنامج HD Ara-C+ADR فيمكن إظهارها بالجدول رقم 2 :

جدول رقم 2 يوضح نتائج المعالجة حسب HD Ara-C+ADR

HD Ara-C+ADR	CR	وسطى الحياة بدون نكس	نسبة الوفيات أثناء إحداث الهوادة
دراستنا n=25	70%	21 شهراً	20%
Australian g.[7] n=301*	74%	45 شهراً	18%
S.W.O.G [4] n=172		33% حياة < 4 سنوات	-

وبمقارنة الجدولين السابقين ، نجد أن معدل الاستجابة في المجموعتين (68%,70%) على التوالي في دراستنا و (71%,74%) في الدراسات الأخرى وهذا الفرق بين المجموعتين يعتبر غير معتد به إحصائياً. حيث أن
 P=0.861

أما بالنسبة لمعدل الوفيات فنجد أنه (12%، 20%) على التوالي في دراستنا ورغم أن الفرق واضح وصريح بين المجموعتين إلا أنه وللأسف غير معتد به إحصائياً أيضاً. حيث أن $P=0.484$ آخذين بعين الاعتبار أن مستوى الاعتدال يساوي 5% وهذا بالتأكيد يعود إلى صغر حجم عينة الدراسة مقارنة بالدراسات الأخرى التي أظهرت أن الفرق في معدل الوفيات وفق إحصائياتها كان معتدلاً به إحصائياً $P=0.003$ وهذا ما قادنا إلى استخدام برنامج 3+7 في إحداث الهوادة وبعدها 4 أشواط داعمة من برنامج HD Ara-C ، كما في الخطة العلاجية الثالثة وتتلخص نتائجها بالجدول رقم 3

جدول رقم 3 يوضح نتائج المعالجة حسب الخطة الثالثة

نسبة الوفيات أثناء الهوادة	وسطي الحياة بدون نكس	CR	هوادة 7+3 دعم HiD Car
10%	23 %20 أكثر من 30 شهراً	71%	دراستنا n=30
5%	44% أكثر من 4 سنوات	75%	[8] CALGB n=%59

إن تحسن نسبة إحداث الهوادة وتخفيف نسبة الوفيات في دراستنا يعود ، بالإضافة إلى استخدام برنامج 7+3 ، إلى تحسن الخدمة الطبية أيضاً، مثل عزل المريض، وتأمين مكونات الدم ، واستخدام مركب C.S.F. أما تحسن وسطي الحياة بدون نكس فهو بسبب العلاج الداعم حسب البرنامج HD Ara-C +ADR. ومن الجدول رقم 3 نستنتج أن هذه المعالجة تتميز عن سابقتها بنسبة حدوث هوادة مشابهة، ولكن نسبة الوفيات أقل، ومعدل البقاء بدون نكس أطول من سابقتها.

النتائج:

- 1 - معدل إحداث الهوادة وفق برنامج 3+7 متقارب مع معدل إحداث الهوادة وفق برنامج الـ HD Ara-C.
- 2 - إن استخدام HD Ara-C في إحداث الهوادة لم يزد من نسبة حدوثها بشكل ملحوظ ولكن تسبب في زيادة نسبة الوفيات في العلاج الهجومي.
- 3 - استخدام HD Ara-C في العلاج الداعم حسن من معدل وسطي الحياة بدون نكس.
- 4 - زيادة نسبة الوفيات باستخدام HD Ara-C لإحداث الهوادة هو ما دفع إلى العودة لاستخدام 7+3 في إحداث الهوادة.

المراجع:

.....

- 1-Hoffrand J.E. et al, Essential Haematology p.180,2000.
- 2-Cancer, Principles &Practice of oncology,1997.
- 3-Omura G.A,Vogler WR Lefante et al. Treatment of AML: influence of three induction regimens and maintenance with chemotherapy of BCG immunotherapy. Cancer 49:1530-1536,1982.
- 4- Weick JK, Kopecky KJ, Appelbaum FR, et al .A randomized investigation of jigh-dose cytosine arbenoside with daunorubicin in patients with previously untreated AML : Asouthwest Oncology Group study .Blood 88:2841-2851,1996.
- 5- EORTC-AML-12Protocol August 1999 Correction Version May 2000.
- 6- Wolfgang R.Sperr et al ,A Novel Effectiive and Safe Consolidation for Patients Over 60 Years with Acute Myeloid Leukemia, Clin .Cancer Res.;10(12):P.P.3965-3971,June 15,2004.
- 7- Bishop JF, Matthews JP, Young GA ,et al. A randomized study of high-dose cytarabine in induction in AML. Blood 87:1710-1717,1996.
- 8-Mayer RJ ,Davis RB, Schiffer CA ,et al. Intensive postremission chemotherapy in adults with AML : Cancer and Leukemia Group B.N Engl JMed 331:896-903,1994.