

## الفعالية العلاجية لمركب FLUDARABINE في معالجة مرضى CLL المعندين على المعالجة

الدكتورة سهام سليمان \*

( قبل للنشر في 2005/4/20 )

### □ الملخص □

يهدف هذا البحث إلى دراسة فعالية مركب Fludarabine في علاج الابيضاض اللمفاوي المزمن المعند على العلاجات الأخرى، ودراسة اختلاطات استخدام هذا المركب على المرضى. أعطيت هذه المعالجة لـ 19 مريضاً شخص لهم CLL، ولم يحققوا أية استجابة على العلاجات الأخرى بجرعة 25 مغ/م<sup>2</sup> تسريب وريدي لمدة نصف ساعة يومياً ولمدة 5 أيام يعاد الشوط كل 4 أسابيع (3-6 أشواط). تمت متابعة المرضى سريرياً ومخبرياً كل شهر مرة مع تقييم نقوي كل 3 أشهر. بنتيجة هذه المعالجة حصل 21% من المرضى على هواده تامة و 47,36% على هواده جزئية. استمرت الهواده التامة 9 أشهر وسطياً ووسطى الحياة 42 شهراً . وكان التنشيط النقوي أهم اختلاطات المعالجة المشاهدة.

## Evaluation of Fludarabine in the Treatment of Refractory CLL Patients

Dr. Siham Suliman\*

(Accepted 20/4/2005)

### □ ABSTRACT □

The research aims to study the activity of Fludarabine in the treatment of refractory CLL, and its side effects.

Nineteen patients were included in this study, all of whom had been previously treated with another treatment without success. The doses were 25 mg/m<sup>2</sup> once daily, 5 days every 4 weeks (3-6 times). Patients were evaluated before treatment, observed during treatment with monthly blood evaluation, three-monthly, bone marrow evaluation, in addition to clinical follow up.

Hematological improvement was observed with complete remission in 4 patients (21%). Partial remission was seen in 9 patients (47.36%) after 6 months of treatment. The CR kept of 9 months. The major complication was bone marrow suppression.

---

\*Associate Professor, Department Of Internal Medicine, Faculty Of Medicine, Damascus University, Damascus, Syria

**مقدمة:**

الابيضاض اللمفاوي المزمن هو تكاثر وحيد النسيلة لخلايا لمفاوية من النمط B في 95% من الحالات ويعتبر من أكثر أنواع الابيضاضات انتشاراً في العالم الغربي ويشكل 40% منها في عمر فوق 65 سنة، وذروة الإصابة في عمر 65-75 سنة، وهو نادر جداً تحت 30 سنة، ويشاهد عند 20-30% من المرضى في عمر تحت 55 سنة، ونسبته لعدد السكان 100/3 ألف كل سنة. وتظهر الدراسات أن نسبة انتشاره في أوروبا وأستراليا وأمريكا الشمالية أعلى 20-30 ضعف من نسبته في الصين والهند واليابان. ونسبة إصابة الرجال إلى النساء 1/2 [1].

يراجع أغلب المرضى بضخامة عقدية وأعراض عامة مثل الوهن العام، التعرق الليلي، فقدان الوزن، أعراض فقر الدم والإنذانات، ولكن 70-80% من المرضى يشخصون صدفة أثناء فحص روتيني أو تعداد دم محيطي إلا أن التشخيص في CLL يعتمد على وجود زيادة في الخلايا اللمفاوية مع خصائص شكلية وبوجود التتميط المناعي لها. ويتطلب تعداد الدم المحيطي وجود أكثر من 5 آلاف/مل.

**وشكلياً توجد زمريتان من CLL:**

1- CLL النموذجي < 90% خلايا لمفاوية صغيرة أو متوسطة الحجم ناضجة بدون نوية وذات سيتوبلازما قليلة جداً.

2- CLL غير النموذجي عند 10% من المرضى حيث يشاهد خلايا برولمفوسيت أو خلايا لمفوبلاستويد متميزة أو خلايا مشقوقة النوية [2].

التتميط المناعي يجب أن يشمل كل الحالات التي تتطلب المعالجة والحالات التي يكون فيها تعداد الخلايا اللمفاوية > 5 آلاف/مل بالإضافة للحالات التي تتميز بخلايا غير نموذجية حيث يصعب تمييز الخلايا B عن T. بشكل عام خلايا CLL النموذجي تتميز بخلوبولين مناعي سطحي ضعيف التتميط لـ CD5 و CD19 و CD23 مع ضعف أو غياب CD79b و CD22 و FMC7، ويمكن استخدام الجدول رقم (1) في تحديد CLL:

الجدول رقم (1): يظهر تحديد نموذج CLL [3]

Market	1	0
SmIg	Weak	Strong
CD5	Positive	Negative
CD23	Positive	Negative
FMC7	negative	Positive
CD22 or CD79b	weak	Strong

2% من حالات CLL المعدل (scor) 4.

5.6% من حالات CLL معدل (scor) 3.

2% من حالات CLL معدل (scor) 1 أو 2. ولكن معدل CLL هو 3 وما فوق.

دراسة رشافة نقي العظم تفيد في تأكيد التكاثر أو الارتشاح للمفاوي، أما نموذج هذا الارتشاح (منتشر أو غير منتشر) فتؤكدته الدراسة النسيجية للخزعة العظمية.

خزعة العقدة للمفاوية غير ضرورية في CLL النموذجي و ضرورية في الحالات التالية: عدم وضوح نموذج CLL ، عقدة وحيدة، الشك بمتلازمة ريختر.

التصوير الطبقي المحوري والأمواج فوق الصوتية تساعد في كشف الضخامات العقدية والحشوية.

عوامل الإنذار: يمكن الاعتماد على الجدول رقم (2) التالي:

الجدول رقم (2): يمثل عوامل الإنذار في CLL

إنداز عالي الخطورة	إنداز منخفض الخطورة	الجنس
الذكر	الأُنثى	المرحلة السريرية
Binet. B,C	Binet. A	مورفولوجية الخلية للمفاوية
Atypical	Typical	نموذج إصابة نقي العظم
منتشر	غير منتشر	زمن تضاعف للمفاويات
> 12 شهراً	< 12 شهراً	B2 microglobulin
مرتفع	طبيعي	تظاهر CD38
< 20-30%	> 20-30%	التشوهات الجينية
Del 11q 23	لا يوجد	Loss/mutilation of p53
Un mutated	mutated	IgVH

التصنيف السريري الأكثر شيوعاً [4,2]:

Binet staging: A، >3 مناطق لمفاوية، 60% من المرضى مع غياب فقر الدم أو نقص الصفيحات.

B، <3 مناطق لمفاوية، 30% من المرضى مع غياب فقر الدم أو نقص الصفيحات .

C، خضاب > 10% أو/و صفيحات > 100 ألف/مل.

Rai. staging : O، فقط زيادة للمفاويات 30% من المرضى.

I، زيادة لمفاويات + ضخامة عقدية عند 25% من المرضى.

II، زيادة لمفاويات + ضخامة كبدية أو/و طحالية مع أو من دون ضخامة عقدية عند 25% من

المرضى.

III، زيادة لمفاويات + فقر دم > 11% مع أو من دون ضخامة كبدية أو طحالية أو عقدية عند

10% من المرضى.

IV، زيادة لمفاويات + نقص صفيحات مع أو من دون فقر دم أو ضخامة كبد أو طحال او عقد

10% من المرضى.

O و I مجموعة مستوى الخطر الضعيف. Low risk

II مجموعة مستوى الخطر المتوسط. Intermediate

## High risk III و IV مجموعة مستوى الخطر العالي.

- متى وكيف نبدأ في معالجة هذا المرض، هذه المعالجة التي كانت مسار جدل، حتى في الدراسة المعتمدة على الندوة العالمية للابيضاض اللمفاوي NCL [5]:
1. قصور نقوي مترقٍ (فقر دم ونقص صفيحات).
  2. ضخامة عقدية < 10 سم.
  3. ضخامة طحالية < 6 سم.
  4. زيادة مترقية بالكريات اللمفاوية < 50% خلال شهرين أو تضاعف اللمفاويات خلال 6 أشهر.
  5. أعراض جهازية: فقد وزن < 10% خلال 6 أشهر، حرارة < 38 درجة مئوية لمدة أسبوعين، وهن شديد.
  - 6- نقص عناصر الدم المناعي الذاتي.

درجة الاستجابة للمعالجة الكيميائية حددتها الدراسة في الجدول (3).

الجدول رقم (3): يبين معايير الاستجابة للمعالجة في CLL [5]

مرض معند على المعالجة	هودة جزئية PR	هودة تامة CR	
-	-	لا يوجد	الأعراض
زيادة < 50%	تراجع < 50%	لا يوجد	عقد لمفاوية
زيادة < 50%	تراجع < 50%	لا يجس	الطحال و الكبد
-	< 11% غ أو تحسن < 50% من البداية	< 11% غ	خضاب
-	< 1500/مل أو < 50% من البداية	< 1500/مل	المعدلات
زيادة < 50%	تتناقص < 50%	> 4000/مل	اللمفاويات
-	تحسن < 50% من البداية	< 100 ألف/مل	الصفيحات
-	-	اللمفاويات > 30% من خلوية النقي	رشافة نقي العظم
-	يمكن وجود بقايا ارتشاحات لمفاوية عقدية	لا توجد ارتشاحات عقدية أو خلالية	خزعة نقي العظم

## المعالجة:

لعب مركب الـ chlorambucil الدور العلاجي الأهم بالنسبة لغالبية المرضى. وركزت الدراسات الماضية على كيفية إعطاء هذا الدواء ومشاركته بالاستيروئيدات أو عدمه مع إيجابية وسلبية كل خطة علاجية، وأهم هذه البرامج خطتين [6] حيث استخدمت الخطة الأولى 0,1 ملغ/كغ/يومياً حتى تصبح المعالجة معدة، أما الخطة الثانية فاستخدمت 0,3 ملغ/كغ/يومياً لمدة 5 أيام مع بريدنيزولون 40 ملغ/م كل شهر لمدة 3 سنوات. وحسب الدراسات ، فإنه لا توجد فروق هامة بين نتائج الخطتين على مدى 10 سنوات حياة و مراقبة [7].

كما استخدمت أيضاً المعالجة الكيميائية المشتركة CHOP-COP وقد أظهرت الدراسات المختلفة [8] أن هذه المعالجات وإن كانت نتائجها سريعة، إلا أنها على المدى البعيد أسوأ من المعالجة بـ Chlorambucil مع أو من دون ستيريوئيدات. ولكن تبقى المشكلة الأساسية لمعالجة المرضى المدمنين على الأدوية الكلاسيكية أو العلاجات المشتركة المعروفة، ومن هنا جاءت أهمية استخدام مركب Fludarabine لعلاج هذه المجموعة كخطوة أولى، ومن ثم استخدامه بالمستقبل كعلاج خط أول بديل من المركبات الأخرى.

الـ Fludarabine عامل مضاد الاستقلاب يثبط تركيب DNA عن طريق تثبيط Ribonucleotide، و DNAPoly-merase، يُعطى وريدياً حيث يستقلب إلى فلوروفيدارابين ويدخل إلى الخلايا المنقسمة ويتحول إلى مشتق ثلاثي الفوسفات فعال.

## أهمية هذا البحث:

تتمثل بدراسة نتائج المعالجة بهذا المركب خاصة في الحالات المتقدمة والمقاومة على العلاجات الأخرى من مرضى الابيضاض اللمفاوي المزمن وإظهار اختلاطات المعالجة به.

ويهدف هذا البحث إلى دراسة فعالية Fludarabine في معالجة الابيضاض اللمفاوي المزمن المعند على المعالجة بجرعة 25 ملغ/م/2 تسريب وريدي لمدة 5 أيام كل 4 أسابيع (3-6) أشواط.

## الدراسة العملية:

مادة البحث: 19 مريضاً ومريضة شُخص لهم CLL حسب القواعد العالمية بدراسة الدم المحيطي، ورشافة نقي العظم، وخزعة نقي العظم، والتتميط المناعي للخلايا.

المرضى مراجعي مشفى الأسد الجامعي والوحدات التابعة لها في دمشق من فترات طويلة، إلا أنهم خضعوا للمعالجة بـ Fludarabine بعد مقاومتهم للعلاج الكلاسيكي بالفترة بين 2000-2004. حسب الدراسات العالمية (جدول رقم 2)، فإن 65% من المرضى من ذوي الإنذار عالي الخطورة و35% إنذارهم منخفض الخطورة، أما تصنيفهم السريري حسب Rai et. al. فهو الدرجة III 60% من المرضى، أما الدرجة IV 40% من المرضى حسب Binet et. al.، فإن كامل المرضى من الدرجة C، وبالتالي وحسب الجدول رقم (3) فإن جميع المرضى حققوا شروط استنباب المعالجة.

## طريقة البحث:

دراسة مقارنة للمرضى قبل تطبيق المعالجة المذكورة وبعدها، مع دراسة ومعالجة الاختلالات التي ظهرت في أثناء المعالجة وشملت: المؤشرات الدموية (خضاب وهيماتوكريت، وكريات البيض، واللمفاويات، والعدلات، والصفائح)، ودراسة نقي العظم (دراسة خلوية ونسجية)، والدراسة الشعاعية وفوق الصوتية (لتحديد الضخامات العقدية، والطحالية، والكبدية، وغيرها).

- تراوحت أعمار المرضى بين 42-70 سنة 6 سيدات و 13 ذكرا أي بنسبة 31,6% أنث و 68,4% ذكور.
- الضخامة الطحالية < 6 سم شوهدت عند 12 مريضا أي 63% من المرضى ومريضة تم استئصال طحالها سابقاً قبل المعالجة.
- ضخامة كبدية < 2 سم شوهدت عند 4 مرضى أي 21% من المرضى.
- ضخامة عقدية شوهدت عند 15 مريضا أي 75% من المرضى.
- خضاب أقل من 11 شوهد عند 14 مريضا أي 73,6% والوسطي 9,2%.
- نقص صفيحات سجل عند 8 مرضى أي 42% بنسبة أقل من 100 ألف/مل.
- فقر دم انحلاي كومبس مباشر ايجابي عند مريض واحد أي 5,2% من المرضى.
- وسطي لللمفاويات 61 ألف/مل أقلها 35 ألف وأكثرها 100 ألف.
- نسبة المعتدلات تراوحت بين 1000-2700 خلية .
- نقي العظم مرتشح بالخلايا اللمفاوية بنسبة 95% في جميع الحالات.

خضع جميع المرضى لنفس الجرعة من الـ Fludarabine وهي 25 ملغ/م<sup>2</sup> تسريب وريدي خلال ربع ساعة 5 أيام متتالية كل 4 أسابيع. خضع جميع المرضى لمراقبة سريرية ومعالجة جدية باستخدام مركب C.S.F عند هبوط المعتدلات إلى أقل من ألف كرية/مل، كما استخدمت مكونات الدم خاصة الصفائح، عند انخفاضها تحت 20 ألف صفيحة/مل، واحتاج مريضان لهذا الدعم.

تمت المراقبة بعد المعالجة بشهر، ثم ثلاثة أشهر، ثم ستة أشهر لمن استطب له متابعة المعالجة ثلاثة أشهر أخرى، وكانت نتيجة المراقبة حسب الجدول (4).

الجدول رقم (4): يُبين التغيرات الدموية والنقوية والضخامات للمرضى قبل المعالجة وبعدها بشهر و 3 أشهر و 6 أشهر

قبل المعالجة	بعد المعالجة بشهر	بعد 3 أشهر	بعد 6 أشهر	
61	55	20	8	لمفاويات (ألف/مل)
1,75	1,45	2,5	4,2	معتدلات (ألف/مل)
9,2	8,5	10,5	11	خضاب (غ%)
65	61	120	145	صفيحات (ألف/مل)
12 مريض	تراجع بنسبة 10-15%	تراجع بنسبة 50-100%	-	ضخامة عقدية

ضخامة طحالية	< 6 سم 12 مريض	تراجع بنسبة 10-20%	تراجع بنسبة 10- 50%	-
ضخامة كبدية	< 2 سم 4 مرضى	تراجع بنسبة 0-1 سم	تراجع بنسبة 0-2 سم	-
متوسط الارتشاح اللمفاوي في النقي	95%	88%	45%	35%

يمكننا تلخيص النتائج بعد مراقبة المرضى في أثناء المعالجة وبعدها وحسب التصنيفات العالمية بالشكل التالي: هواده تامة عند 4 مرضى أي 21% ، و هواده جزئية عند 9 مرضى أي 47,4% ، واستمرت هذه الهواده 9 أشهر وسطياً أما وسطي الحياة للمرضى المراقبين فهو 42 شهراً وما زالت المراقبة مستمرة.

الجدول رقم (5): يظهر نتائج دراستنا بالمقارنة بالدراسات العالمية \* [9]

وسطي الحياة بالأشهر	فترة الهواده بالأشهر	هواده جزئية PR%	هواده تامة CR%	
42	9	47,36	21	دراستنا
-	-	48	23	*Johnson et. al. 1996
66	25	43	20	*Rai et. al. 2000
67	29	31	40,1	*Leporr et. al. 2000

أما أهم الاختلافات المشاهدة، فهي التثبيط النقوي والذي لم يعد يشكل خطراً حقيقياً على حياة المرضى باستخدام C.S.F ومكونات الدم، إلا أنه تسبب في تأخير المعالجة عند مريضين لمدة 1-2 أسبوع. مما سبق يلاحظ أن نتائج دراستنا أقل نجاحاً من الدراسات العالمية المختلفة، ويعود سبب ذلك إلى أن المعالجة طبقت على المرضى المعندين على المعالجات الأخرى. في حين إن الدراسات العالمية شملت جميع المرضى بما فيهم حديثي الإصابة وهذا ما تؤكدته دراسة Leporr et. al. التي اعتمدت على تطبيق ال-Fludarabine فموياً كخط علاجي أول حيث يلاحظ أن نسبة الهواده التامة CR كانت أعلى من الدراسات الأخرى ويفرق واضح. لذلك ومما سبق فإنه قد يكون من المفيد اللجوء إلى ال- fludarabine كخط علاج أول في الحالات التي تصنف عالية الخطورة .

## المراجع:

.....

- 1- Sgambati, M. T. at al., Chronic Lymphocytic leukemia, pp. 33-62, Marcel Dekker, New Yourk, 2001.
- 2- Binet J. L. at al., A new prognostic classification of chronic lymphocytic leukemia derived from a multi-variante survival analysis, Cancer, 48, 198-206, 1981.
- 3- Moreau E. at al., Improvement of the chronic lymphocytic leukemia scoring system with the monoclonal antibody SN8 (CD97b), American Journal of clinical pathology, 108, 378-382, 1997.
- 4- Rai K.L. at al., Clinical staging of chronic lymphocytic leukemia, Blood, 46, 219-234, 1975.
- 5- Cheson B.D. at al., Revised guidelines for diagnosis and treatment of lymphocytic leukemia, Blood, 87, 4990-4997, 1996.
- 6- Johnson S. at al. (French Co-operative Group on CLL), multi-variant prospective randomized trial of fludarabine versus CAP for treatment of advanced stage chronic lymphocytic leukemia, Lancet, 347, 1432-1438, 1996.
- 7- CLL Trialist's Collaborative Group, Chemotherapeutic Options in chronic lymphocytic leukemia, J. of National Cancer Institute, 91, 861-868, 1999.
- 8- French Co-operative Group on CLL on chronic lymphocytic leukemia, A randomized clinical trial of chlorambucil versus COP in stage A CLL, Blood, 75, 1422-1425, 1990.
- 9- Black wel publishing LTD British Journal of Hematology 125-294-312 / 2004.