

## الفعالية العلاجية لبرنامج ABVD وسلامته عند مرضى الذروة العمرية الأولى في داء هودجكين

الدكتور نافع محمد عبد الرحمن \*

(قبل للنشر في 2004/12/27)

### □ الملخص □

في هذه الدراسة طُبّق برنامج ABVD على 33 مريض من أعمار الذروة الأولى تراوحت أعمارهم بين 16-36 سنة من مراجعي مشفى الأسد الجامعي والوحدات المهنية التابعة لها. خضع المرضى لمراقبة سريرية ومخبرية وشعاعية، ودرست اختلاطات العلاج ولاسيما تعداد النطاف (قبل وبعد المعالجة). حصلنا على هواده كاملة عند 100% من مرضى الدرجة II و 84.6% من مرضى الدرجة III و 80% من مرضى الدرجة IV للمرض. أما بقيا سنتين من دون نكس فكانت عند 93.3% من مرضى الدرجة الثانية و 76.9% من الدرجة الثالثة و 60% من مرض الدرجة الرابعة مع اختلاطات عامة غير خطيرة، أما التأثير في الحيوانات المنوية فكان مؤقتاً، ولم يحدث غياب نطاف نهائي عند أي من المرضى.

\* أستاذ مساعد في قسم الأمراض الباطنة، كلية الطب البشري، جامعة تشرين، اللاذقية - سوريا.

## **Therapeutic Efficacy and Safety of ABVD Protocol in the Yung Patients with Hodgkin's Disease**

**Dr. N. M. Abdulrahman \***

**(Accepted 27/12/2004)**

### **□ ABSTRACT □**

ABVD program was applied in this study on 33 patients with Hodgkin's disease aged 16-36 years, in Al-Assad University Hospital and its professional units. The patients under-went clinical, laboratory and scan observations. Drug complications were studied, with sperm counts pre and post treatment. We obtained a complete remission in 100% of patients with St. II, in 84.6% with St. III, and in 80% with St. IV patients. Two years follow-up without relapse was seen in 93.3% of the St. II, and in 76.9% of the St. III, and in 60% of the St. IV patients with no serious general complications of the treatment. The effect on sperms was temporary and there was no Azospermia in any patient.

---

\*Associate Professor – Department Of Intern -Hematology, Faculty Of Medical-Tishreen University

## مقدمة:

داء هودجكن هو خباثة لمفاوية تحتوي على خلايا ريد ستيرنبرغ reed-Sternberg علماً أن هذه الخلية والخلايا الوحيدة غير الطبيعية تشكل الورم أما بقية الخلايا الالتهابية المرافقة فهي ارتكاسية فقط [1]. أعيد تنظيم الدراسات المتعلقة بأصل خلية R.S بفضل دراسة مورثة الإمينوغلوبولين حيث أكد أصل هذه الخلية B-lymphocyte أو سلالتها وأنها تتطور دائماً من B-cell مع مورثة إمينوغلوبولين مشوهة. تشكلت بطفرة تمنع تشكل إمينوغلوبولين كامل الطول [1].

تطورت سبل معالجة داء هودجكن مع تطور تقانات العلاج الشعاعي وتنوع البرامج الكيميائية من MOPP إلى CAOP وانتهاءً بـ ABVD مشاركة أو وحده موضوع هذه الدراسة [2].

من الثابت أن هذا المرض يظهر بذروتين عمريتين هي العقد الثالث والعقد السادس من العمر. إن الفرق الجسدي والاجتماعي بين هاتين الذروتين يتطلب اختيار المعالجة التي تأخذ بالحسبان هذه الفروق مثل تحمل المريض للمعالجة عند مرضى العقد الثالث وغياب النطاف والعقم عند المرضى الشباب، حيث استخدام MOPP لستة أشواط أدى إلى نسبة غياب نطاف لأكثر من عشر سنوات عند 90-100% من المرضى [3] عدا عن العقم الباكر عند السيدات على الرغم من وجود دورة طمئية [4]. أيضاً خطورة الاختلاطات المتأخرة البعيدة المدى مثل الالتهاب الحاد، واللمفوما، وعسرة التصنع النقوي عند المشاركة الشعاعية وبرنامج MOPP الكيميائي [5]، وأهمية هذا الاختلاط عند مرضى الذروة الأولى مقارنة مع مرضى الذروة الثانية.

إن اختيارنا لدراسة الفعالية العلاجية لبرنامج ABVD لدى مرضى الذروة الأولى كعلاج كيميائي أولي وحيد إذا أمكن، ثم يتلوه علاج شعاعي حسب الدرجة السريرية يرجع لعاملين مهمين أولهما، الأهمية الاجتماعية لغياب النطاف عند الشباب، وثانيهما النتائج العلاجية الحيدة لهذا البرنامج في شفاء المرضى مقارنة مع البرامج الأخرى، وتأتي هذه الدراسة بهذه الخصوصية مكتملة لدراسة أخرى في المشفى نفسه [6]، والتي تحدثت عن معالجة هذا المرض عند جميع الفئات العمرية وبرنامج علاجية مختلفة دون توضيح تأثيراتها على الإخصاب خاصة عند الشباب.

## مادة البحث:

ثلاثة وثلاثون مريضاً بداء هودجكن من مراجعي مشفى الأسد الجامعي والوحدات المهنية التابعة لها بالفترة 1998-2004 الذين شُخص لهم داء هودجكن بالفحص النسيجي للخزعة من الأعضاء والأنسجة المصابة. تراوحت أعمار المرضى بين 16 و 36 سنة. 19 أنثى و 14 ذكراً ، أي 58% إناث و 42% ذكور .

## خطة البحث:

- دراسة مقارنة لـ 33 مريض داء هودجكن من الذروة العمرية الأولى وتم اختيارهم بوجود:
- 1- قصة تشخيصية دقيقة: قصة مرضية - سريرية - فحوص مكملة C.T.S -أمواج صوتية - خزع عظمية وصولاً لتحديد درجة سريرية وتشريحية مرضية دقيقة.
  - 2- جميع المرضى خضعوا لبرنامج علاجي ABVD ومعالجة شعاعية.
  - 3- جميع المرضى تمت مراقبتهم في أثناء المعالجة وبعدها من حيث دقة المعالجة ومراقبة الهوادة لديهم دمياً وشعاعياً.
  - 4- تعداد الحيوانات المنوية قبل المعالجة وبعدها بثلاثة أشهر ثم 6-12 شهراً.

## الدراسة العملية:

- صنف 29 مريضاً من أصل 33 أي 87.9% تقريباً ضمن المجموعة (أعراض B).
- راجع تسعة مرضى أي 27% بسبب وهن عام وسعال.
- راجع 22 مريضاً بسبب ضخامة عقديّة 16 رقبية، 4 أبطية، 2 مغنبيّة.
- شوهدت ضخامة منصف عند تسعة مرضى (سبعة إناث واثنان ذكور) أي 27%.
- شوهدت ضخامة طحالية عند 7 مرضى أي 21.2% من المرضى.
- شوهدت ضخامة كبدية عند ثلاثة مرضى، إحداهم سيدة كشف المرض عندها في فترة الحمل ورفضت المعالجة حتى نهاية الولادة فظهرت تشكلات ناقصة الصدى مثبتة بـ C.T.S والأيكو، تم التعامل مع هذه الحالة على أساس درجة رابعة.

## توزع المرضى حسب الصنف النسيجي:

الجدول رقم (1): يُبين توزع المرضى تبعاً للصنف النسيجي

النسبة المئوية %	مجموع	ذكور	إناث	نمط التشريح المرضي
6	2	1	1	سيطرة لمفاوية
48.48	16	7	9	تصلب عقدي
39.39	13	5	8	مختلط الخلايا
6	2	1	1	نضوب لمفاوي
100	33	14	19	المجموع

## توزع المرضى حسب المراحل السريرية:

الجدول رقم (2): يُبين توزع المرضى تبعاً للمراحل السريرية

المرحلة	إناث	ذكور	العدد الكلي	%
IIB	12	3	15	45.45
IIIA	2	2	4	12.12
IIIB	4	5	9	27.27
IVB	1	4	5	15.15

## الدراسة الدموية والمخبرية للمرضى قبل المعالجة:

أجريت للمرضى دراسة دموية أهمها:

خضاب وهيماتوكريت، بيض، وصيغة، وسرعة تنقل:

- لوحظت زيادة عدد الكريات البيض على حساب المعتدلات بنسبة أكثر من عشرة آلاف/مل عند 16 مريض أي بنسبة 42.4% من المرضى غالبيتهم من المجموعة B.
- فقر الدم شوهد 17 مريض أي بنسبة 51.5% من المرضى غالبيتهم من السيدات (12 مريضة 70.6%).
- سرعة التثقل: لوحظ ارتفاع سرعة تنقل عند ثلاثين مريضاً أي بنسبة 90.9% من المرضى غير أن نسبة المرضى الذين تجاوزوا في سرعة التثقل 100 مل/س/1 كان 12 مريض أي 36.3%، علماً أن سرعة التثقل الطبيعية حتى 15 مل/ساعة أولى.
- تعداد الحيوانات المنوية: تم عند ثمانية مرضى ذكور فوق العشرين من العمر بعد موافقتهم، وسطي التعداد الكلي لديهم 85.5 مليون نطفة قبل المعالجة.

## المعالجة:

خضع جميع المرضى للعلاج الكيميائي بـ ABVD ثم العلاج الشعاعي بعد انتهاء العلاج الكيميائي وتمت خطة العلاج الشعاعي لجميع المرضى بالاستطبانات المعتمدة في مركز الطب النووي. لم يوافق أي مريض على فتح البطن الاستقصائي. لذلك الضخامة الطحالية الواضحة فسُرت لصالح المريض في تقدير الدرجة السريرية أي أعطي الدرجة الأعلى.

## نتائج المعالجة:

- الهوادة الكاملة: عرفت بالغياب السريري والشعاعي للضخامات العقدية والحشوية وغياب العلامات العامة وعودة التحاليل الدموية إلى الطبيعي (بعد انتهاء الجرعات الكيميائية).

• **بقيا سنتين:** وهي مرور سنتين على الهوادة الكاملة بدون نكس.

يُبيّن الجدول التالي نتائج المعالجة المذكورة.

الجدول رقم (3): يُبيّن نتائج المعالجة

المجموع %	IV B		III A+B		II B		عدد المرضى
	نسبة %	عدد 5	نسبة %	عدد 13	نسبة %	عدد 15	
90.930	80	4	84.6	11	100	15	هوادة
81.81	60	3	76.9	10	93.3	14	سنتين بقيا

من الجدول السابق نلاحظ:

أنه من أصل 15 مريضاً من الدرجة B-II تمت الهوادة عند جميع المرضى وبقيا حياة خالية من النكس 14 مريض أي 93.3% من المرضى.

مرضى الدرجة III - A و B: من أصل 13 مريض تمت الهوادة عند 11 مريضاً أي 84.1% من المرضى وبقيا حياة عند 10 أي 76.9% من المرضى.

مرضى الدرجة B-IV: كانت الهوادة عند 4 مريض أي 80% من المرضى.

وبقيا سنتين 3 مريض أي 60%. والجدير ذكره أنهما أتما الخمس سنوات مراقبة لدينا بدون نكس وإحداهن السيدة التي أصيبت بالمرض في أثناء الحمل.

كما نلاحظ أن 30 مريضاً أي 90.9% من مجموع المرضى حصلوا على هوادة و 27 مريض أي 81.81% من المرض حصلوا على بقيا مدة سنتين.

مراقبة الحيوانات المنوية: كانت كيفية عند المرضى الذكور وخضع لها ثمانية مرضى فقط إذ أجريت قبل المعالجة وبعد ثلاثة أشهر وحتى سنة من انتهاء المعالجة.

الاختلالات المشاهدة: إنتانات عابرة مثل التهاب الطرق التنفسية العلوية عند بعض المرضى.

- أما فيما يتعلق بالنطاف، كما في الجدول رقم (4) يلاحظ تراجع شديد في كل من حجم السائل المنوي وتعداد النطاف، غير أنه مؤقت وغير دائم، حيث يُسجّل تحسن واضح بعد 6-12 شهراً من نهاية المعالجة وإن لم ترق إلى الحدود الطبيعية إلا أنها قريبة من معدلات الإنجاب.
- لم تسجل أية حالة وفاة خلال المعالجة.

## المناقشة:

نلاحظ من خلال مقارنة نتائج دراستنا مع نتائج دراسة كل من Camellos 1992 [7] و [8]

Rueda أن نسبة الهوادة الكاملة أعلى من نسبتها بهاتين الدراستين، وكذلك نسبة البقيا لمدة سنتين بدون نكس تزيد قليلاً عنها، والجدول رقم (5) يوضح ذلك.

أما بالنسبة لأهم التأثيرات الجانبية وهي "غياب النطاف"، فالدراسة [3] تشير إلى الغياب الكامل للنطاف عند 90-100% من المرضى المعالجين بالبرنامج MOPP لأكثر من ستة أشواط. فضلاً عن الدراسة المبينة في الجدول رقم (6) [9] التي توضح أن البرامج العلاجية الأخرى تسبب أيضاً درجة عالية من غياب النطاف عند عدد كبير من المرضى ما عدا البرنامج ABVD الذي لا يسبب حالة "غياب النطاف" وهذا ما يتوافق مع دراستنا التي تشير إلى عدم وجود أية حالة "غياب نطاف كامل"، حيث كان وسطي التعداد الكلي للنطاف قبل المعالجة 84.19 مليون وأصبح 4.81 مليون بعد ثلاثة أشهر من انتهاء المعالجة وارتفع إلى 41.71 مليون بعد 6-12 شهراً من توقف المعالجة.

الجدول رقم (6): يوضح نسبة غياب النطاف بعد برامج العلاج الكيميائي المختلفة [9]

البرنامج العلاجي	تواتر غياب النطاف
MOPP	75% (42/56)
M(O/V)PP, COPP	87% (5/6)
MVPP	86% (132/154)
COPP	100% (106/106)
ChIVPP	100% (11/11)
ChIVPP/EAV	95% (21/22)
ABVD	0% (0/13)

## التوصيات:

- استخدام برنامج ABVD يؤدي إلى نسبة هواده كاملة بنسبة تضاهي نسب البرامج العالمية الأخرى.
- البقيا لمدة سنتين بدون نكس باستخدام هذا البرنامج تتوافق مع البرامج الأخرى ونسبته تضاهي النسب العالمية.
- البرنامج ABVD لا يسبب غياب نطاف كامل وإنما نقص مؤقت يعود إلى الحدود الطبيعية خلال سنة، وهذا ما يميزه عن بعض البرامج الأخرى.

الجدول رقم (4): يُبين تعداد الحيوانات المنوية قبل المعالجة وبعدها

12-6 شهر من نهاية المعالجة			3-1 أشهر من نهاية المعالجة			قبل المعالجة			المرضى
العدد الكلي	عدد الحيوانات المنوية مليون/مل	حجم السائل/مل	العدد الكلي	عدد الحيوانات المنوية مليون/مل	حجم السائل/مل	العدد الكلي	عدد الحيوانات المنوية مليون/مل	حجم السائل/مل	
45	10	4.5	4	1	4	72	18	4	1
48	12	4	6	2	3	75	15	5	2
65	13	5	3.75	1.5	2.5	66	22	3	3
42	12	3.5	8	2	4	102.5	25	4.5	4
36	12	3	3	1	3	84	21	4	5
44	11	4	3.75	1.5	2.5	84	21	4	6
22.5	9	2.5	6	2	3	70	20	3.5	7
35	10	3.5	4	1	4	85.5	19	4.5	8
<b>41.72</b>	<b>11.25</b>	<b>3.75</b>	<b>4.81</b>	<b>1.5</b>	<b>3.25</b>	<b>84.14</b>	<b>20.125</b>	<b>4.06</b>	الوسطي

الجدول رقم (5): يقارن نتائج دراستنا مع الدراسات العالمية

Camellos [7]	Rueda [8]	دراستنا	الدراسة عدد المرضى
%82	%87	%90.9	هودة
%61 5 سنوات	%84 42 شهراً	%81.81 سنتين	مدة البقيا
ABVD	ABVD	ABVD	البرنامج ABVD



## المراجع:

.....

- 1- Hematology essential 4<sup>th</sup> edition, AU.hofflorand, J.E. Petlite, p. 199, 2002.
- 2- Mulnar E.T, ABUD chemotherapy Hodgkin's disease, Neoplasma, 1997 44 (4): 263-5 MID.
- 3- Sherins R.J., Devita V.T., The effect of drug treatment for lymphoma on male reproductive capacity, Oncol. 1988, p.1822-1831.
- 4- Chapman R.M., Sutcliffe S.B. cytoxi-inciued ovarian failure in women with Hodgkin's disease, Hormone function JAMA, 1979, P. 1877-1881.
- 5- Arsenau J.C., Canecillos and J.F Johnson R., Risk of new cancers in patients vile Hodgkin's disease cancer, 1977, V. 40, p. 1912-1916.
- 6- Georgeos M, Mawardi O: Evaluation of therapeutic results of Hodgkin's disease in Al-ASSAD university Hospital, Tishreen University Press, 2004.
- 7- Canecillos U.P, Anderson J.R. and Robert R.J., Chemotherapy of advanced Hodgkin's disease MOPP, ABVD alternating with ABVD, N-England J. MID., 1992, 327, 147, 434.
- 8- Rueda and al. Six cycles of ABVD in the treatment of Hodgkin's lymphomas stag I and II, A pilot study, J. Clin. Oncol, 1997 Mar. 15 (3), PMID, p.1118-1122.
- 9- Clark S.T., Radford J.A., Crowther D. et al, Gonadal function following chemotherapy for Hodgkin's disease: a comparative study of MVPP and a seven-drug hybrid regimen, J Clin Oncol, 1995; 13:134-139.