

مجله پزشکی دانشگاه علوم پزشکی تبریز
تأسیس ۱۳۳۸، شماره ۵۵ (۱۳۸۱)، صفحه ۶۵

گزارش دو مورد لوسمی حاد غیر لنفوسیتیک زود هنگام، متعاقب شیمی درمانی

دکتر ایرج اسودی کرمانی^۱ دکتر داود ملکی^۲

خلاصه

با توجه به درمان موفقیت آمیز بدخیمیها و افزایش طول عمر بیماران، توجه به عوارض طولانی مدت درمان، روز به روز اهمیت بیشتری می یابد. یکی از این عوارض، بروز بدخیمیهای ثانویه است. در این گزارش دو بیمار با سرطان پستان و لنفوم روده معرفی می گردند که به ترتیب یازده و هیجده ماه پس از شیمی درمانی با رژیم CAF سیکلوفسفامید، آدریامایسین و ۵-فلوئوآوراسیل (و CHOP (سیکلوفسفامید، آدریامایسین، وین کریستین و پردنیزولون) دچار ANLL (لوسمی حاد غیر لنفوسیتیک) شده اند. با توجه به اینکه مقدار دریافتی سیکلوفسفامید در بیماران ۶ گرم بوده است و حداقل میزان آن جهت بروز لوسمی ۲۰ گرم می باشد، بنابراین دخالت سایر عوامل از جمله اختلالات سیتوژنتیک در بروز لوسمی می تواند مطرح باشد.

کلید واژه ها: لوسمی حاد غیر لنفوسیتیک، شیمی درمانی

مقدمه

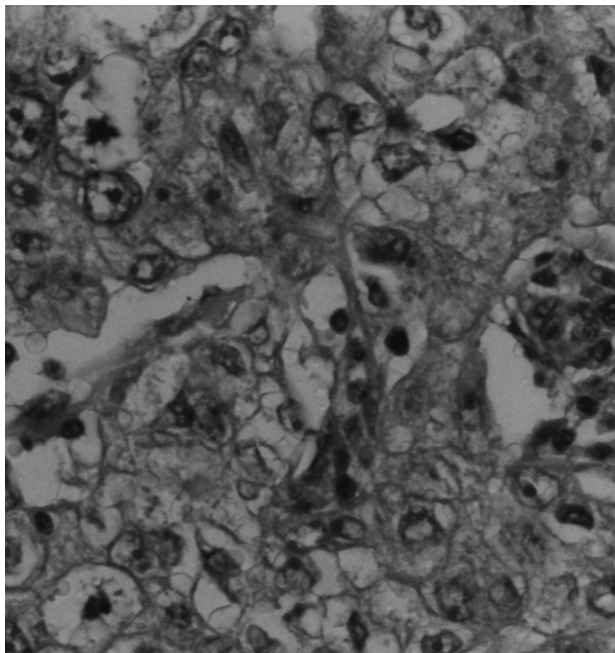
با رایج دو مورد از بروز زود هنگام عارضه لوسمی حاد غیر لنفوسیتیک، دخالت فاکتورهای دیگر در بروز این نوع لوسمی و ضرورت بررسی بیشتر در این مورد قابل طرح می باشد. گزارش مورد:

مورد اول: خانمی ۵۵ ساله با سرطان پستان و Stage IIIA (شکل ۱) با ماستکتومی رادیکال تعدیل شده، تحت ۶ دوره شیمی درمانی با رژیم CAF (سیکلوفسفامید، آدریامایسین و ۵-فلوئوآوراسیل) قرار گرفته است. بیمار ۱۱ ماه پس از تشخیص سرطان پستان با علائم تب، کم خونی، پتشی، لکوسیتوز و ترومبوسیتوپنی مراجعه نموده و در بررسی، ANLL (M3V) تشخیص داده شده است (شکل ۲).

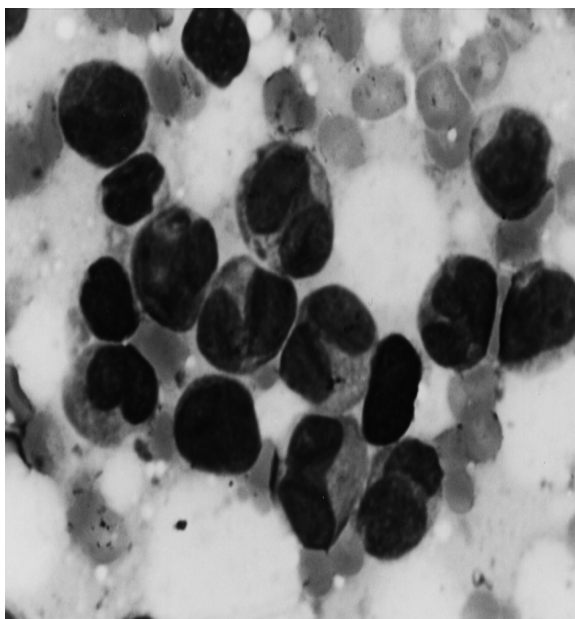
درمانهای جدید سرطان موجب افزایش طول عمر بیماران شده و امکان بهبودی کامل برخی از بیماران با بدخیمیهای مختلف را فراهم کرده است. درمان موفقیت آمیز بدخیمیها شامل جراحی، استفاده از شیمی درمانی چند دارویی و رادیوتراپی می باشد. به علت طولانی شدن عمر تعدادی از بیماران، توجه به عوارض طولانی مدت درمان، روز به روز اهمیت بیشتری می یابد. یکی از این عوارض، بروز بدخیمیهای ثانویه است (۱). بدخیمیهای ثانویه در مواردی وابسته به درمان بوده ولی فاکتورهای ژنتیک نیز موثر شناخته شده اند. در این بین، لوسمی حاد غیر لنفوسیتیک (ANLL) به علت شیوع بالا و پیش آگهی بد، اهمیت خاصی پیدا کرده است. افزایش خطر لوسمی بعد از رادیوتراپی و همچنین شیمی درمانی گزارش شده است (۲-۶).

۱- دانشیار خون و انکولوژی - گروه داخلی - دانشکده پزشکی دانشگاه علوم پزشکی تبریز - نویسنده رابط

۲- دستیار خون و انکولوژی مرکز آموزشی درمانی شهید قاضی طباطبایی تبریز



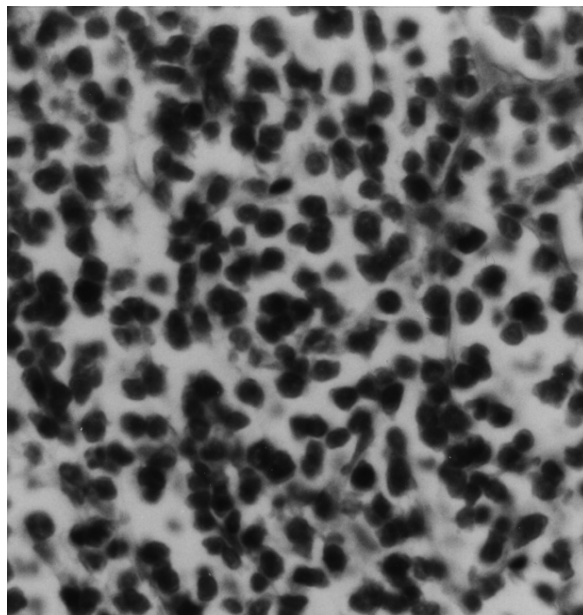
شکل ۱، بافت پستان، آدنوکارسینوم مهاجم داکتال - رشد نئوپلاستیک سلولهای منشا گرفته از مجاری پستانی



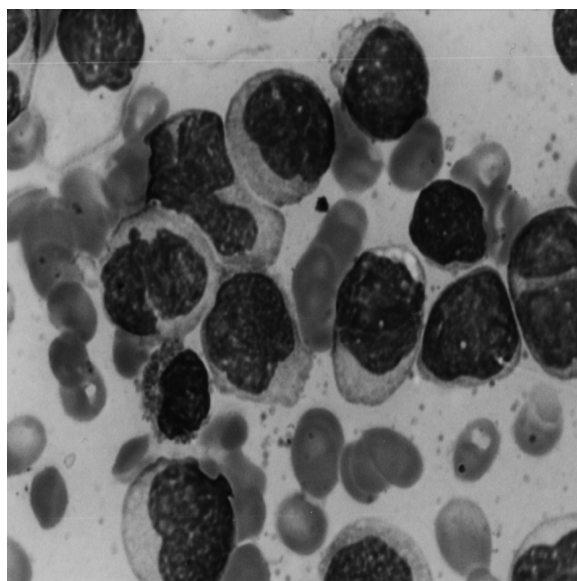
شکل ۲، لوسمی پرومیلوسیتیک هیپو گرانولار، M3V، لام خون محیطی - رنگ آمیزی رایت گیمسا

۶ دوره شیمی درمانی با رژیم CHOP (سیکوفسفامید ، آدریامایسین ، وین کریستین و پردنیزولون) گرفته است و ۱۸ ماه پس از تشخیص با علائم کم خونی ، پتشی و پورپورا مراجعه نموده و در بررسیهای به عمل آمده (M4) ANLL تشخیص داده شده است (شکل ۴).

مورد دوم : خانمی ۱۸ ساله با دل درد مراجعه کرده و به علت پرفوراسیون سکوم با توده روده ای ، از ایشان رزکسیون به عمل آمده است و در بررسی هیستوپاتولوژیک لنفوم غیر هوچکین از نوع سلول بزرگ گزارش گردیده است (شکل ۳). بیمار بعد از جراحی ،



شکل ۳ ، لنفوم سلول بزرگ منتشر ناحیه ایلتوسکال



شکل ۴ - لوسمی میلو منوستییک حاد ، M4 ، آسپراسیون مغز استخوان - رنگ آمیزی رایت گیمسا

بحث و نتیجه گیری

افزایش خطر بروز لوسمی حاد با داروهای آلکیله کننده گزارش شده است (۵). معمولا این افزایش حداقل دوسال بعد از شروع درمان حادث شده و در ۱۰-۵ سال بعد به اوج خود می رسد و سپس از خطر بروز لوسمی کاسته می شود. نوع داروی آلکیله کننده و دوز کلی دریافت شده، در افزایش خطر بروز لوسمی ثانویه مهم هستند (۹). سیکلوفسفامید با دوز کلی کمتر از ۲۰ گرم افزایش محسوسی در خطر پیدایش ANLL ایجاد نمی کند (۶). ANLL وابسته به درمانهای الکیله کننده، اغلب با فازپره لوسمیک و با تغییرات میلودیسپلاستیک و اختلالات سیتوژنتیک کروموزوم ۵ و ۷ همراه است (۷). از نظر مرفولوژیک زیر گروه M1 و M2 در تقسیم بندی FAB شایعترین نوع این لوسمی هستند (۶). بیماران هرکدام ۶ گرم سیکلوفسفامید دریافت کرده بودند که بسیار پایین تر از سطح آستانه لوسمی زایی آن یعنی ۲۰ گرم می باشد و فاصله زمانی بین شروع درمان و بروز بیماری نیز در این بیماران کوتاهتر (کمتر از دوسال) بوده است. هردو بیمار بعد از درمان بدخیمی اولیه، تحت مراقبت بوده اند و در هیچ کدام آنمی، ترومبوسیتوپنی یا لکوپنی به عنوان علایم پره لوسمیک

دید شده است. از نظر زیر گروه، وجود M3V در بیمار اول جالب توجه است. لوسمیهای وابسته به داروهای مهارکننده توپوایزومراز II، اتوپوزاید، تنوپوزاید و آنتراسیکلین های آدریامایسین و ۴- اپیدکسوروبیسین (ع ۸) به طور متوسط، ۲-۳ سال پس از شروع درمان رخ می دهند که با فازپره لوسمیک همراه نبوده و اغلب از زیر گروه M5 و M4 می باشند (۶). با وجود اینکه این دو بیمار در طول درمان آدریامایسین هم دریافت کرده بودند ولی با توجه به حجم زیاد مصرف این دارو و تعداد کثیر بیماران تحت درمان و کنترل در مرکز ما، موارد مشابه دیگری وجود نداشته است. لذا منظور کردن این دارو به عنوان علت بروز ANLL در دو مورد گزارش ما، بعید به نظر می رسد و احتمالا فاکتورهای دیگری در بروز زود هنگام ANLL به دنبال درمان بدخیمیا دخالت دارند. در این میان وجود زمینه، تمایل ژنتیکی یا آنورمالیهای کروموزومی خاص ممکن است نقش مکملی داشته باشد (۹). بنابر این به نظر میرسد که بررسیهای سیتوژنتیکی در بیمارانی که به دلیل بدخیمیهای مختلف تحت شیمی درمانی قرار می گیرند، در فهم بهتر علت بروز عوارض زود هنگام مفید باشد.

References:

1. Travis LB, Curtis RE, Boice JD Jr., Platz CE, Hankey BF, Fraumeni JF. Second malignant neoplasms among long-term survivors of ovarian cancer. *Cancer Res* 1996; 56 (7):1564-70
2. Fisher B, Rockettee H, Fisher ER, Wickerham DL, Redmond C, Brown A. Leukemia in breast cancer patients following adjuvant chemotherapy or postoperative radiation. The NSABP Experience. *J Clin Oncol* 1985; 3 (12): 1640-58
3. Curtis RE, Boice JD Jr. Stovall M, Bernstein L, Greenberg RS, Flannery JT, et al. Risk of leukemia after chemotherapy and radiation treatment for breast cancer. *N Engl J Med* 1992; 326 (26): 1745-51
4. Reimer RR, Hoover R, Fraumeni JF Jr. and Young RC. Acute leukemia after alkylating-agent therapy of ovarian cancer. *N Engl J Med* 1977; 297 (4): 177-81
5. Greene MH, Boice JD Jr. Greer BE, Blessing JA and Dembo AJ. Acute non-lymphocytic leukemia after therapy with alkylating agents for ovarian cancer. *N Engl J Med* 1982; 307(23): 1416-21
6. Van Leeuwen FE. Risk of acute myelogenous leukemia and myelodysplasia following cancer treatment. *Baillieres Clin Hematol* 1996; 9(1): 57-81
7. Le Beau MM, Albain KS, Larson RA, Vardiman JW, Daris EM, Blough RR, et al. Clinical and cytogenetic correlations in 63 patients with therapy related myelodysplastic syndrome and ANLL. *J Clin Oncol* 1986; 4 (3): 325-45
8. Green DM and D'Angio GJ. Second malignant neoplasms. In: Abeloff MD, Lichter AS, Armitage JD, Niederhuber JE (ed.) *Clinical Oncology*. 2nd ed., New York, Churchill Livingstone. 2000; P: 1082-1100
9. Taylor HJH, Gravett P and Plowman PN Secondary Acute Myeloblastic Leukemia (AML) (Expressing 11q 23 Mutation) occurring 11 months after chemotherapy / radiotherapy for paediatric Non-Hodgkin Lymphoma (NHL). *Clin Oncol* 2000; 12: 112-114