



پیگیری دراز مدت بیماران لوسمی سلول مودار پس از درمان با ۲-کلرودزوکسی آدنوزین

چکیده

دکتر مانی رمزی،
استادیار گروه داخلی،
دانشگاه علوم پزشکی شیراز

نویسنده مسوول:
دکتر مانی رمزی
شیراز، بیمارستان نمازی،
بخش هماتولوژی-انکولوژی
تلفن: ۶۲۷۹۶۱۱
E-mail:
ramzim@sums.ac.ir

مقدمه: لوسمی سلول مودار، یک بیماری مزمن سلول های لنفوسیت B است، که روندی کند اما پیشرونده دارد. توانایی داروهای آنالوگ پورین در ایجاد بهبود کامل دراز مدت در بیماران لوسمی سلول مودار، دگرگونی چشمگیری در درمان این بیماران به وجود آورده است. در این بررسی سرانجام بیماران در یک دوره ی دراز مدت پس از درمان با ۲-کلرودزوکسی آدنوزین در شیراز گزارش می شود. **روش کار:** از مهر ماه ۱۳۷۲ تا فروردین ماه ۱۳۸۱، ۵۸ بیمار با تشخیص لوسمی سلول مودار کلاسیک علامت دار، با داروی ۲-کلرودزوکسی آدنوزین تحت درمان قرار گرفتند. میزان دارو در این بیماران، ۰/۱ میلی گرم در برابر هر کیلو گرم وزن بدن در روز بود، که به صورت درون سیاهرگی پیوسته در مدت هفت روز پیاپی تزریق شد. **یافته ها:** شمار ۵۰ بیمار (۸۶/۲ درصد) پس از نخستین دوره ی درمان به این دارو پاسخ کامل نشان دادند. پاسخ نسبی در هفت بیمار (۱۲ درصد) مشاهده گردید. میانگین دوره ی پیگیری بیماران در گروه پاسخ دهنده به درمان، ۶۳ ماه بود. شمار پنج بیمار به عود بیماری در فاصله ی زمانی متوسط ۴۳ ماه دچار شدند. همه ی پنج نفر بیمار، پس از عود بیماری، تحت درمان با دوره ی دوم این دارو قرار گرفتند، که چهار بیمار (۸۰ درصد) پاسخ کامل را نشان دادند و یک بیمار پاسخ نسبی پیدا کرد. در این بررسی، هیچ مورد از بدخیمی ثانویه ی به دنبال درمان با ۲-کلرودزوکسی آدنوزین پس از میانگین پیگیری ۶۳ ماه یافت نشد. **نتیجه:** یک دوره ی هفت روزه ی درمان با ۲-کلرودزوکسی آدنوزین، می تواند پاسخ کامل دراز مدت را در بیماران لوسمی سلول مودار، در بیشترین شمار از بیماران ایجاد کند. میزان عود در بیماران بسیار پایین است و بیمارانی که به عود دچار می شوند، به طور موفقیت آمیز با دوره ی دوم، قابل درمان هستند. بنابراین، می توان نتیجه گرفت که داروی ۲-کلرودزوکسی آدنوزین، در لوسمی سلول مودار، دارویی بسیار موثر است. عوارض حاد و دراز مدت آن درمیزانی پذیرفتنی است و در بیماران مورد بررسی ما با افزایش احتمال ابتلا به بدخیمی ثانویه همراه نبوده است.

کلید واژه ها: لوسمی سلول مودار، ۲-کلرودزوکسی آدنوزین، شیمی درمانی، بدخیمی ثانویه

مقدمه

است و با توجه به احتمال دخالت عوامل ارثی-نژادی در شیوه و میزان پاسخ به درمان با این دارو و عوارض آن، این بررسی انجام و نتایج پیگیری دراز مدت این گروه از بیماران که در مدت ۸/۵ سال تحت پیگیری قرار گرفته اند، در منطقه ی جنوب ایران گزارش گردید. این یافته ها در بردارنده ی میزان پاسخ به درمان، شیوه ی پاسخ به درمان، دوره ی پاسخ به درمان، میزان عود و بازده درمان دوباره و میزان بقای کلی پس از پیگیری دراز مدت است.

مواد و روش

در این کار آزمایی بالینی، در مدت ۸/۵ سال از مهر ماه ۱۳۷۲ تا فروردین ماه ۱۳۸۱، پنجاه و هشت بیمار با تشخیص لوسمی سلول مودار، که دارای علائم بیماری بودند، با استفاده از داروی ۲-کلرودزوکسی آدنوزین (کلادربین) تحت درمان قرار گرفتند. تشخیص بیماری، بر پایه ی علائم بالینی و بررسی های آزمایشگاهی، چون CBC، بررسی لام خون محیطی، آسپیراسیون و نمونه برداری مغز استخوان استوار بود. از ۵۸ بیمار درمان شده با این دارو، ۴۸ بیمار مرد (۸۲/۷ درصد) و ۱۰ بیمار زن (۱۷/۲ درصد) با میانگین سنی ۴۷ سال (دامنه ی سنی ۳۴ تا ۶۰ سال) بودند.

معیار گزینش بیماران برای درمان، در نظر گرفتن علامت دار بودن بیماری، بر پایه ی دارا بودن دست کم یک مورد از معیار های زیر بود: ۱- شمارش نوتروفیل کمتر از هزار در میکرو لیتر، ۲- کم خونی با میزان هموگلوبین کمتر

لوسمی سلول مودار، یک بیماری غیر شایع در گروه بیماری های لنفوپرولیفراتیو مزمن است، که روندی کند، اما پیشرونده دارد. بیماری با پان سیتوپنی، بزرگی طحال و عفونت های پی در پی تظاهر می کند. از ویژگی های اصلی بیماری، وجود سلول های منونوکلئار با زایده های سیتوپلاسمی است، که در خون، مغز استخوان و طحال دیده می شوند. به تازگی، داروهای جدید گروه آنالوگ های پورین، چون ۲-کلروکوفرماسین و ۲-کلرودزوکسی آدنوزین نتایج چشمگیر در مهار این بیماری نشان داده اند. در سال، ۱۹۸۷ پیرو و همکاران، نخستین بار دو بیمار را با لوسمی سلول مودار تحت درمان با این دارو قرار دادند. سپس، در سال ۱۹۹۰ پیرو و همکاران، ۱۲ بیمار را گزارش کردند، که یک دوره ی داروی ۲-کلرودزوکسی آدنوزین را با میزان ۰/۱ میلی گرم در برابر هر کیلو گرم وزن بدن، برای هفت روز پیاپی دریافت کرده بودند و ۱۱ بیمار پاسخ کامل و یک بیمار پاسخ نسبی نشان داده بودند [۱-۳]. پس از آن، استفاده از داروی ۲-کلرودزوکسی آدنوزین (کلادربین)، که در شماری چشمگیر از بیماران لوسمی سلول مودار بهبود ایجاد کرده بود، در درمان این بیماران مورد استفاده فراوان قرار گرفت [۴-۱].

پس از درمان با کلادربین، یک عارضه ی تاخیری با اهمیت، که در بسیاری از بررسی ها گزارش شده است، افزایش احتمال ابتلا به بدخیمی ثانویه است [۵،۶].

از آنجا که با مصرف این دارو در باره ی میزان بهبودی کامل، پاسخ ندادن به درمان، احتمال عود بیماری پس از مصرف این دارو، گزارش های اولیه ی متفاوتی ارائه شده

به میزان بیشتر از ۵۰ درصد در سیتوپنی بیمار ۳- کاهش بیشتر از ۵۰ درصد دریافته های بالینی، چون بزرگی طحال. بیمارانی که این معیار های پاسخ به درمان را نشان ندادند، به عنوان پاسخ ندادن به درمان در نظر گرفته شدند. عود پس از پاسخ کامل، به صورت مشاهده ی سلول های مودار در خون محیطی یا مغز استخوان تعریف شد.

یافته ها

پس از یک دوره ی درمان با کلادربین، ۵۰ بیمار (۸۶/۲ درصد) از ۵۸ بیمار پاسخ کامل نشان دادند، هفت بیمار (۱۲ درصد) به صورت پاسخ نسبی بهبود یافتند و پاسخ کلی به درمان، روی هم رفته برابر ۹۸/۲ درصد بود. میانگین دوره ی پاسخ به درمان در مدت پیگیری برای بیمارانی که پاسخ کامل داده بودند، ۶۳ ماه با دامنه ی ۶ تا ۱۰۱ ماه بود. شمار پنج بیمار از ۵۰ بیمار (۱۰ درصد)، که پاسخ کامل نشان داده بودند، به عود بیماری در یک میانگین زمانی ۴۳ ماه با دامنه ی ۱۲ تا ۵۳ ماه دچار شدند. همه ی بیمارانی که به عود دچار شده بودند، دوباره با دوره ی دوم داروی ۲-کلرودزوکسی آدنوزین درمان شدند، که چهار نفر از آنها (۸۰ درصد) به پاسخ کامل دوباره دست یافتند و یک نفر پاسخ نسبی نشان داد.

عوارض حاد: همه ی ۵۸ بیماری که تحت درمان قرار گرفتند (صددرصد)، به نوتروپنی شدید با شمارش مطلق نوتروفیل به میزان کمتر از ۵۰۰ در میلی متر مکعب دچار شدند. ۳۱ نفر از بیمارانی (۵۳/۴ درصد) به نوتروپنی بسیار شدید با شمارش مطلق نوتروفیل به میزان کمتر از ۲۰۰ در میلی متر مکعب دچار گردیدند. شمار هشت بیمار (۱۳/۸ درصد) با ترومبوسیتوپنی شدید با پلاکت کمتر از بیست هزار در میلی متر مکعب رو به رو شدند. میانگین زمان برای طبیعی شدن شمارش سلولی خون محیطی

از ده گرم در دسی لیتر، ۳- ترومبوسیتوپنی با شمارش پلاکت کمتر از صد هزار در میکرو لیتر، ۴- بزرگی علامت دار طحال، ۵- ابتلا به عفونت های پی در پی، به دلیل لوسمی سلول مودار.

از همه ی بیمارانی مورد بررسی، رضایت نامه کتبی برای انجام شیمی درمانی گرفته شد و سپس، بیمارانی تحت درمان با یک دوره ی هفت روزه با داروی ۲-کلرودزوکسی آدنوزین، به صورت تزریق پیوسته ی سیاهرگی قرار گرفتند. میزان دارو ۰/۱ میلی گرم در برابر هر کیلو گرم وزن بدن در روز بود. همه ی بیمارانی پیش از درمان، از لحاظ سلامت کبد و کلیه بررسی شدند و یافته ها کاملاً طبیعی گزارش شده بود. هیچکدام از بیمارانی، در آغاز درمان عفونت فعال نداشتند. هیچ بیماری به صورت پروفیلاکسی آنتی بیوتیک سیستمی دریافت نکرد. درمان حمایتی دربردارنده ی تزریق خون در بیمارانی با هموگلوبین کمتر از هفت گرم در دسی لیتر و تزریق پلاکت در بیمارانی با میزان پلاکت کمتر از بیست هزار در میکرو لیتر بود.

پاسخ کامل به درمان به صورت از میان رفتن کامل همه ی شواهد بیماری و دارا بودن معیار های زیر در نظر گرفته شد:

۱- داشتن معیار های زیر در آزمایش کامل شمارش سلول های خون: الف- شمارش نوتروفیل بیشتر از ۱۵۰۰ در میکرو لیتر ب- هموگلوبین بیشتر از ۱۲ گرم در دسی لیتر پ- پلاکت بیشتر از صد هزار در میکرو لیتر. ۲- نبود سلول های غیر طبیعی در خون محیطی و مغز استخوان، که با انجام اسپیراسیون و نمونه برداری مشخص گردید. ۳- در معاینه ی بالینی، علامتی چون لنف آدنوپاتی، بزرگی طحال و کبد مشاهده نگردد.

پاسخ نسبی به درمان به صورت زیر تعریف گردید: ۱- کاهش، به میزان بیشتر از ۵۰ درصد در شمار مطلق سلول های مودار در خون محیطی و مغز استخوان ۲- بهبود

جدول ۱: عوارض مشاهده شده در فاصله ی زمانی ۱ تا ۳۰ روز نخست پس از درمان در ۵۸ بیمار مبتلا به لوسمی سلول مودار

| درصد | شمار بیماران | عوارض |
|------|--------------|---|
| ۵۳/۴ | ۳۱ | نوتروپنی شدید (نوتروفیل کمتر از ۲۰۰ در میلی متر مکعب) |
| ۴۳/۱ | ۲۵ | تب نوتروپنیک (میزان دمای بیشتر از ۳۸/۳ درجه ی سانتی گراد) |
| ۲۰/۷ | ۱۲ | عفونت سیستمیک باکتریایی |
| ۱۳/۸ | ۸ | ترومبوسیتوپنی شدید (پلاکت زیر بیست هزار در میلی متر مکعب) |
| ۵/۱ | ۳ | آسیب های پوستی شبیه واسکولیت |
| ۱/۷ | ۱ | عفونت قارچی از گونه ی موکور میکوسیسی |
| ۱/۷ | ۱ | شوک سپتیک و مرگ زود رس |

نگهدارنده ایجاد کند. یافته ها، کاملاً با پژوهش های پیشین همخوانی دارد [۷-۱۰]. همچنین، پیگیری این بیماران پس از ۸/۵ سال، نشان داد که میزان عود بیماری پس از پاسخ کامل بسیار اندک است و در صورت درمان دوباره با دوره ی دوم دارو، درصدی بالا پاسخ می دهند و میزان عود چندان بالا نیست.

افزون بر آن، عوارض درمان نیز به میزان مطلوب و پذیرفتنی است. نوتروپنی و تب در بیماران نوتروپنیک با کشت منفی، از عوارض اصلی مصرف داروست. در یک ماه نخست پس از درمان، تنها یک مورد سپتی سمی و فوت ناشی از آن مشاهده گردید، که در مقایسه با عوارض دیگر داروهای شیمی درمانی، به میزانی بسیار مطلوب تر قرار دارد [۹،۱۰].

در گروه مورد بررسی، پس از پیگیری با میانگین ۶۳ ماه (دامنه ی ۶ تا ۱۰۱ ماه)، هیچ یک از بیماران به بدخیمی ثانویه دچار نشدند، که با یافته های گزارش شده در پژوهش های مراکز دیگر متفاوت است [۵،۶،۹]. گزارش هایی زیاد وجود دارد، که احتمال افزایش بدخیمی ثانویه را در بیماران لوسمی سلول مودار، که تحت درمان با کلادربین قرار گرفته اند، نشان داده است [۹،۶،۵]. در پژوهش بر روی ۱۰۳ بیمار لوسمی سلول مودار، که تحت درمان با این دارو بوده اند، پنج بیمار (۴/۹ درصد) به

پس از دوره ی نخست درمان ۲-کلرودزوکسی آدنوزین، در حدود ۶۱ روز با دامنه ی ۱۵ تا ۱۲۴ روز بود. از ۵۸ بیمار تحت درمان قرار گرفته، ۲۵ بیمار (۴۳/۱ درصد)، به تب نوتروپنیک با میزان دمای بالاتر از ۳۸/۳ درجه ی سانتی گراد دچار شدند و در ۱۲ نفر از بیماران (۲۰/۷ درصد)، عفونت باکتریایی سیستمیک تایید شد. عوارض مشاهده شده پس از مصرف دارو، در جدول شماره ی یک نشان داده شده است.

عوارض تاخیری: عفونت پوستی هرپتیک، از گونه زوستر در یک بیمار، چهار ماه پس از درمان مشاهده شد. در هیچ یک از بیماران تحت درمان و پیگیری دراز مدت در گروه مورد بررسی، بدخیمی ثانویه از گونه ی تومور توپر یا بدخیمی خونی دیده نشد. یک بیمار، که پاسخ نسبی به دوره ی دوم درمان داده بود، شش ماه پس از درمان دوم، با تابلوی پان سیتوپنی و به دلیل پیشرفت بیماری در گذشت.

بحث

در این بررسی، پیگیری دراز مدت در ۵۸ بیمار مبتلا به لوسمی سلول مودار، که با کلادربین تحت درمان قرار گرفته اند، گزارش می گردد. این بررسی تایید می کند که یک دوره ی درمان با این دارو، می تواند در درصدی بالا از بیماران پاسخ کامل دراز مدت و بدون نیاز به درمان

بیماران لوسمی سلول مودار، که عمدتاً مردان با سن بالا هستند، تا اندازه ای در این امر نقش دارند. افزون بر آن، بیماران لوسمی سلول مودار به خودی خود و بدون درمان با کلادربین، نیز آمادگی ابتلا به بدخیمی ثانویه را دارند و با درمان کلادربین و افزایش میزان بقا، به این بدخیمی ها فرصت بروز بالینی داده می شود. در تایید این دیدگاه، بررسی کورزروک و همکاران، با گرد آوری ۳۵۰ بیمار لوسمی سلول مودار و با یک دوره ی پیگیری شش ساله، نشان داده اند، که ۲۶ بیمار سرطان ثانویه پیدا کرده بودند، اما هیچ افزایشی در گروه های مورد درمان با کلادربین یا اینترفرون مشاهده نشد [۱۳].

نتیجه گیری

بررسی انجام شده، موثر بودن داروی کلادربین را در درمان بیماران لوسمی سلول مودار، به عنوان یکی از درمان های انتخابی در منطقه ی جغرافیایی جنوب ایران تایید کرد. این بررسی نشان داد، که شماری بسیار از بیماران تنها با یک دوره ی هفت روزه ی درمان و بدون درمان نگهدارنده، به یک بهبود دراز مدت دست یافتند. میزان عود بسیار پایین بود و بیمارانی که به عود دچار شدند به دوره ی دوم درمان، بسیار خوب پاسخ دادند. پیگیری دراز مدت بیماران این بررسی، که در مقایسه با برخی بررسی های انجام شده نیز طولانی تر است، هیچ افزایشی را در احتمال ابتلا به بدخیمی نشان نداد. گرچه برای رد صد در صد احتمال دخالت این دارو، که یک داروی توانمند ضعیف کننده ی دستگاه ایمنی است، در ایجاد بدخیمی ثانویه به پیگیری بلند مدت تر و با شماری بیشتر از بیماران نیاز دارد، اما تفاوت به دست آمده قویاً این دیدگاه را، که افزایش ابتلا به بدخیمی ثانویه ارتباطی به داروی کلادربین ندارد، مطرح می نماید.

بدخیمی ثانویه دچار شدند. میانگین سن بیماران در این گروه، ۵۳ سال و میانگین زمان پیگیری بیماران، ۶۳ ماه بود [۱۱].

در یک گرد آوری و واکاری داده ها به وسیله ی انستیتوی ملی سرطان در ایالات متحده امریکا، ۹۷۹ بیمار لوسمی لنفوسیتیک مزمن و لوسمی سلول مودار، که با کلادربین درمان شده بودند، با میانگین پیگیری ۳/۴ سال، دارای خطر نسبی ۱/۷۱ برای ابتلا به سرطان ثانویه بوده اند [۱۲].

در پژوهش دیگر، ۲۷ نفر از ۳۵۸ بیمار لوسمی سلول مودار، که تحت درمان با کلادربین قرار گرفتند، به بدخیمی ثانویه دچار شدند، که ۷/۵ درصد بیماران را در بر می گرفت. میانگین سن بیماران در این گروه، ۵۳ سال و میانگین زمان پیگیری بیماران در این بررسی، ۵۲ ماه بود. همچنین، میانگین سن بیماران در زمان تشخیص بدخیمی ثانویه، ۶۷ سال و میانگین زمان دریافت کلادربین تا بروز بدخیمی ثانویه، ۲۱ ماه گزارش شده است. در این بررسی، افزایش شیوع بدخیمی به نسبت ۱/۸۸ در گروه مورد مطالعه به نسبت مورد انتظار در مقایسه با مقیاس انستیتوی سرطان در ایالات متحده امریکا گزارش شده است [۹].

از آنجا که کلادربین یک داروی نیرومند ضعیف کننده ی ایمنی است و موجب کاهش لنفوسیت های CD4 تا مدت دو سال می گردد، در آغاز به نظر می رسید، که کلادربین، به تنهایی ممکن است علت افزایش ابتلا بدخیمی ثانویه باشد [۶،۵]. اما مشاهداتی، مانند این که از ۲۷ بیمار مبتلا به بدخیمی ثانویه، تنها یک نفر بدخیمی سیستم خونساز را نشان داده اند و بقیه از گونه ی تومور توپر بوده است و با توجه به این که ضعف ایمنی به مدتی طولانی غالباً موجب افزایش میزان بروز سرطان های دستگاه لنفوئید می گردد، علت اصلی افزایش بدخیمی ثانویه ناشناخته می باشد و شاید بتوان گفت، که سن و جنس

Long-term Follow-up of Patients with Hairy Cell Leukemia after Treatment with 2-Chlorodeoxy Adenosine

Background: Hairy cell leukemia (HCL) is a chronic B cell disorder that follows an indolent but progressive course. The ability of the new purine analogue deoxyadenosine to induce long-term complete remission in patients with hairy cell leukemia has revolutionized the treatment of this disease. In this clinical trial, we report the long term outcome of patients with HCL treated with this drug in Shiraz.

Materials and Methods: From October 1993 to April 2002, 58 patients with symptomatic classic hairy cell leukemia were treated with 2-chlorodeoxy adenosine (2-CdA) with a dose of 0.1 mg/kg of body weight per day by a continuous intravenous infusion for 7 days.

Results: Fifty patients (86.2%) achieved an initial complete remission and 7 (12.0%) showed a partial response. The patients were followed up for a mean duration of 63 months. Five patients (10%) relapsed after a mean of 43 months, all of whom received a second course of 2-CdA. Four of the patients (80%) achieved a second complete response and one (20%) had a partial response. No case of secondary malignancy was observed after treatment with 2-CdA over a mean follow-up period of 63 months. **Conclusion:** A single course of 2-CdA induced a long-term remission in the vast majority of patients with HCL. Relapse rate for complete responders was low. Patients who relapsed were successfully retreated with a second course of this drug. It can be concluded that 2-CdA has high efficacy with a low rate of acute and long-term toxicity with no increased risk of development of a secondary malignancy.

Keywords: Hairy cell leukemia, 2-Chlorodeoxy Adenosine, Chemotherapy, Secondary malignancy

M. Ramzi, M.D.,
Assistant Professor of
Internal Medicine,
Shiraz University of
Medical Sciences

Correspondence:
M. Ramzi
Department of Internal
Medicine,
Division of Hematology-
Oncology,
Nemazee Hospital,
Shiraz, Iran
Tel: +98-711-6279611
E-mail:
ramzim@sums.ac.ir

منابع

- [1]Chang KL, Stroup R, Weiss LW: Hairy cell leukemia: Current status. *Am J Clin Pathol* 1992;97:719-738.
- [2]Platanias LC, Golomb HM: Hairy cell leukemia. *ematol* 1993;6:887-98.
- [3]Piro LD, Carrera CJ, Garson DL et al.: Lasting remission in hairy cell leukemia induced by a single infusion of 2-CdA. *N Engl J Med* 1990;322:1117-21.
- [4]Saven A, Piro L: Newer purine analogues for the treatment of hairy cell leukemia. *N Engl J Med* 1994;330:690-701.
- [5]Favard L, Kurzrock R, Keating M et al.: Treatment of hairy cell leukemia with 2-CdA. *Blood* 1997;90 (Suppl 1 part II).
- [6]Estey EH, Kurzrock R, Kantarus HM et al.: Treatment of hairy cell leukemia with 2-CdA. *Blood* 1992;79:882-887.

- [7]Saven A, Piro LD: 2-chlorodeoxy adenosine in the treatment of hairy cell leukemia. *Cancer Invest* 1993;11:559-64.
- [8]Piro LD, Saven A, Ellison D et al.: Prolonged complete remission following (2-CdA) in hairy cell leukemia. *Proc Am Soc Clin Oncol* 1992;11:259.
- [9]Saven A, Carol B, Jame A, et al.: Long term follow up of patient with HCL after cladribine treatment. *Blood* 1998;32:1918-26.
- [10]Ramzi M, Nourani H, Zakerinia M et al.: Treatment of hairy cell leukemia with 2-CdA : Experience in south of Iran. *Iran J Med Sci* 1999;24:138-142.
- [11]Robac T, Blasinska M et al.: 2-chlorodeoxy adenosine in the treatment of hairy cell leukemia and hairy cell leukemia variant. *Eur J Hematol* 1999;62: 49-56.
- [12]Cheson BD, Vena D et al.: The risk of secondary malignancies following purine analogue therapy of CLL and hairy cell leukemia. *Proc Am Soc Clin Oncol* 1997;16:52.
- [13]Kurzrock R, Strom SS, Estey E et al.: Second cancer risk in hairy cell leukemia. Analysis of 350 patients. *J Clin Oncol* 1997;15:1803-10.