

لوسمی لنفوسیتیک مزمن و اثر فلودارابین در درمان آن

ایرج اسودی کرمانی: مرکز تحقیقات هماتولوژی و مدیکال انکولوژی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی تبریز

E-mail: horc_tums@yahoo.com

مهناز دهدیلانی: دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی تبریز

رویا دولتخواه: مرکز تحقیقات هماتولوژی و انکولوژی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی تبریز

دریافت: ۸۶/۸/۲۸، پذیرش: ۸۷/۱۲/۵

چکیده

زمینه و اهداف: لوسمی لنفوسیتیک مزمن، شایعترین نوع لوسمی در کشورهای غربی بوده و به دلیل بقای طولانی، شیوع آن بالا است. شیمی درمانی در مرحله اولیه نیاز نبوده و استفاده از عوامل الکیله کننده بویژه کلرامبوسیل با یا بدون کورتیکواستروئیدها رایجترین روش درمانی می باشد. نشان داده شده است که درمان با فلودارابین می تواند منجر به رمیسیون کامل در تعداد قابل توجهی از بیماران قبلا درمان شده و یا اصلا درمان نشده گردد. هدف از انجام این مطالعه، بررسی بیماران مبتلا به لوسمی لنفوسیتیک مزمن در مرکز هماتولوژی و انکولوژی تبریز و تعیین میزان تاثیر درمان فلودارابین می باشد.

روش بررسی: در این مطالعه توصیفی- مقطعی، پرونده تمام بیماران مراجعه کننده از تاریخ ۱۳۷۴ لغایت ۱۳۸۴ بررسی و توسط فرم مخصوص جمع آوری اطلاعات، داده ها گردآوری و میزان پاسخ به درمان با فلودارابین محاسبه شد. داده ها با استفاده از نرم افزار SPSS و تست های آماری، تجزیه و تحلیل شد.

یافته ها: از ۱۲۶ بیمار، ۸۸ نفر مرد بودند و میانگین سنی بیماران $63/7 \pm 8/9$ سال بود. شایعترین شکایت بیماران هنگام مراجعه، ضعف و خستگی زودرس با $54/5\%$ و نفادنویاتی با $87/9\%$ بود. در سیستم Binet، اکثریت بیماران ($52/4\%$) در مرحله C و در سیستم Rai، $44/4\%$ در مرحله IV قرار داشتند. شایعترین رژیم درمانی به کار رفته کلرامبوسیل+پردنیزولون ($60/3\%$) بود که اکثریت با $49/2\%$ در مرحله پسرقت نسبی بودند. ۴۲ بیمار تحت درمان با فلودارابین قرار داشتند که 50% در پسرقت کامل، 50% در پسرقت نسبی، 35% در مرحله پایا و 10% در مرحله پیشرفته و بودند.

نتیجه گیری: در بررسی های به عمل آمده میانگین سوریوال بیماران تحت درمان با فلودارابین $43/9 \pm 27/2$ ماه بود و در مورد کلرامبوسیل + پردنیزولون $26/5 \pm 45$ ماه و در مورد سیکلوفسفامید + وین کریستین + پردنیزولون (CVP) یا سیکلوفسفامید + وین کریستین + پردنیزولون + داکسوروبیسین (CHOP) $32/2 \pm 50/3$ ماه بود که اختلاف معنی داری بین این گروه ها مشاهده نشد. ضمنا ارتباط معنی داری بین سوریوال و پاسخ به درمان با فلودارابین وجود نداشت. با این حال اخیرا فلودارابین بطور فزاینده ای به عنوان خط اول یا دوم بکار می رود و بویژه درمان انتخابی برای بیمارانی است که از رژیم های استاندارد شکست خورده اند.

کلید واژه: لوسمی لنفوسیتیک مزمن، فلودارابین، رمیسیون

مقدمه

بالغ و غیر پرولیفراتیو اغلب از نوع B-cell CD5⁺ در خون، مغز استخوان و گره های لنفاوی و طحال دیده می شود (۱). این بیماری به طور عمده در بیماران مسن تر با بیشترین بروز در سنین ۵۵-۵۰

لوسمی لنفوسیتیک مزمن^۱ شایعترین فرم لوسمی در بالغین است (۱) و در ایالات متحده آمریکا ۱۰۰۰۰ مورد تازه به ازای هر سال وجود دارد (۲). در این بیماری تجمع لنفوسیت های به ظاهر

سال رخ داده و مردان را دو برابر زنان تحت تاثیر قرار می دهد (۴۳). علت اصلی ناشناخته است ولی فاکتورهای ژنتیکی را در بروز بیماری دخیل می دانند (۱).

از آنجائیکه تمامی فرمهای درمان خطراتی را به همراه دارد اطمینان از اینکه واقعا بیمار نیاز به درمان دارد قبل از شروع درمان ضروری است زیرا درمان زودرس می تواند باعث آسیب و ضرر به بیمار شود. بنابراین درمان بیماران با Rai:0 یا Binet:A می تواند پیشرفت بیماری را به تاخیر اندازد ولی سورویوال را کاهش می دهد زیرا باعث افزایش بروز تومورهای اپی تلیال می گردد (۱). در یک بررسی روی بیماران CLL، در مرحله A، روی سیستم Binet، گروه اول بدون درمان بوده گروه دوم کلرامبوسیل با یا بدون پردنیزولون دریافت کردند و دیده شد که فرقی در سورویوال کلی در پیگیری طولانی مدت وجود نداشت. نتایج این مطالعه نشان می دهد که بیماران در مرحله ابتدایی می توانند بدون درمان تحت نظر باشند تا زمانی که بیماری پیشرفت کند (۵۴). به هر حال بیماران دارای بیماری پیشرونده کم خطر یا با خطر متوسط و بیماران دارای خطر بالا اگر پاسخ به درمان دهند زندگی طولانی خواهند داشت (۱).

فلودارابین یک آنالوگ پورینی است که به طور فزاینده ای به عنوان داروی خط اول در CLL به کار می رود (۶) و درمان انتخابی خط دوم در بیمارانی است که از رژیم های استاندارد شکست خورده اند. حتی بیمارانی که از درمان اولیه با فلودارابین شکست خورده اند باز هم در بیش از دو سوم موارد، دوباره به درمان با فلودارابین پاسخ داده و در ضمن در بیماران کاندید پیوند مغز استخوان نیز فلودارابین مورد استفاده قرار می گیرد. به هر حال مطالعات بالینی نشان داده اند که درمان با فلودارابین می تواند منجر به رمیسیون کامل در تعداد قابل توجهی از بیماران CLL قبلا درمان شده و یا اصلا درمان نشده گردد (۴).

علیرغم باور کلی در جهت رفتار محافظه کارانه در بیماران مراحل اولیه، درمان با تعدیل کننده های پاسخ بیولوژیک^۱ و به دنبال آن استفاده از پیوند مغز استخوان^۲ به خصوص در بیماران جوانتر امیدهایی را در کنترل و درمان این بیماران فراهم کرده است. در این مطالعه پرونده بیماران CLL مراجعه کننده به مرکز هماتولوژی و انکولوژی تبریز را در مدت ۱۰ سال مرور کردیم و بیماران را از نظر مسایل دموگرافیک و نحوه درمان مورد بررسی قرار دادیم و سپس میزان پاسخ به درمان با فلودارابین را بر اساس معیارهای موجود ارزیابی کردیم.

مواد و روش

به منظور بررسی نتایج درمان و سورویوال بیماران مبتلا به CLL در مرکز هماتولوژی و انکولوژی تبریز در طی ۱۰ سال اخیر و ارتباط برخی متغیرها از قبیل سن، جنس، مرحله بیماری، گروه خونی و... مطالعه ای در سال ۱۳۸۴ انجام گرفت.

برای رسیدن به این هدف، کل بیماران شناخته شده CLL (۱۲۶ بیمار) که از تاریخ ۱۳۷۴ تا ابتدای ۱۳۸۴ به مرکز هماتولوژی انکولوژی قاضی طباطبایی تبریز مراجعه کرده بودند (به استناد پرونده های بستری یا سرپایی)، با مراجعه به بایگانی مدارک پزشکی آن مرکز انتخاب شدند.

این مطالعه از نوع توصیفی - مقطعی است. برای گردآوری داده ها از فرم مخصوص جمع آوری اطلاعات که به صورت پرسشنامه ای تدوین شده بود استفاده شد و حاوی اطلاعات دموگرافیک بیماران (سن، جنس، شغل، تاریخ شروع بیماری و...)، علائم بالینی موقع مراجعه (تب، تنگی نفس، سرفه و دفع خلط، کاهش وزن، درد شکم و پهلو، آنمی، هپاتواسپلنومگالی، لنفادنوپاتی و...)، یافته های آزمایشگاهی شامل هموگلوبین، هماتوکریت و شمارش پلاکت، گلبولهای سفید و نوتروفیل، لنفوسیت ها، تست های عملکرد کبدی و کلیوی، تعیین گروه خونی و پاراکلینیک (رادیوگرافی سینه و سونوگرافی شکم) موقع مراجعه، مرحله بیماری، نوع درمانهای به کار رفته در بیماران یا کنترل بدون درمان و تعداد دفعات شیمی درمانی و میزان سورویوال بود.

سپس میزان پاسخ به درمان با فلودارابین بر اساس معیارهای موجود در منابع اصلی شامل رمیسیون کامل، رمیسیون نسبی، بیماری پایا و بیماری پیشرونده در این بیماران محاسبه شد. آنگاه داده های جمع آوری شده، کد گذاری شده و سپس با استفاده از نرم افزار کامپیوتری SPSS 11 و تستهای آماری کای دو، آنالیز واریانس یکطرفه و تست T مورد تجزیه و تحلیل قرار گرفت. در این مطالعه در بررسی ارتباط بین متغیرها، $P < 0.05$ به عنوان ارتباط معنی دار محسوب شده است.

یافته ها

تعداد ۱۲۶ پرونده بیماران مبتلا به CLL مطالعه گردید که ۸۸ نفر از آنها مرد و ۳۸ نفر زن بودند که به ترتیب ۶۹/۸٪ و ۳۰/۲٪ کل بیماران را تشکیل می دادند. میانگین سنی بیماران مبتلا به CLL 63.7 ± 8.9 سال بود. حداقل سن مبتلا ۴۱ سالگی و حداکثر آن ۸۰ سالگی بود.

از تعداد ۷۰ نفر گروه خونی که در پرونده بیماران مبتلا به CLL، ذکر شده بود گروه خونی O^+ و A^+ به ترتیب با ۳۷/۱٪ (۲۶ نفر) و ۳۴/۳٪ (۲۴ نفر) بیشترین درصد گروه خونی را شامل می شدند، ۲۰ نفر باقیمانده (۲۸/۵٪) از سایر گروه های خونی بودند.

از نظر شکایات موقع مراجعه، احساس ضعف و خستگی زودرس با ۵۴٪ شایعترین شکایت بیماران بود و پس از آن سایر شکایات شامل موارد زیر بودند: تنگی نفس (۳۱/۷٪)، درد شکم و پهلو (۲۸/۶٪)، تب (۲۵/۴٪)، کاهش وزن (۲۲/۲٪)، علائم ریوی (۲۰/۶٪)، تعریق (۱۹٪)، خارش (۱۴/۳٪)، و تپش قلب (۱۴/۳٪)، سرگیجه (۱۱/۱٪)، خونریزی (۶/۳٪)، درد استخوانی (۶/۳٪)، تهوع و استفراغ (۴/۸٪)، ضایعات پوستی (۴/۸٪)، بزرگی لوزه ها (۱/۶٪).

1. Biological Response Modifiers, BRM

2. Bone Marrow Transplantation, BMT

درمان اکثریت بیماران (۶۲ نفر با ۴۹/۲٪) در پسرقت نسبی بودند و ۲۶ نفر با ۲۰/۶٪ در مرحله بیماری پایا، ۱۶ نفر با ۱۲/۷٪ در رمیسیون کامل و ۱۴ نفر با ۱۱/۱٪ در مرحله بیماری پیشرونده (بیماری پیشرونده) قرار داشتند. در این میان پاسخ به درمان ۸ نفر از بیماران (۶/۳٪) نامشخص ماند.

بیماران CLL ای که در مرحله پایا بودند به طور میانگین $3 \pm 1/4$ (۱-۵) دوره و بیمارانی که در مرحله پسرقت نسبی بودند به طور میانگین $2/5 \pm 1/8$ (۱-۶) دوره فلودارابین دریافت کرده بودند ($P = 0/04$).

در پیگیری بیماران CLL برای ارزیابی سورویوال، کلا ۴۴ نفر از بیماران فوت کرده و ۴۰ نفرشان زنده بودند و وضعیت ۴۲ نفر از بیماران علیرغم پیگیری ها و تماس های مکرر مشخص نشد. به علت عدم ثبت اطلاعات کافی در مورد علت مرگ این بیماران در پرونده های بستری و اینکه فوت آنها در طی بستری بیمارستانی نبود، و به علت عدم وجود اطلاعات کافی در مورد آدرس و شماره تماس، پیگیری و تعیین علت فوت این ۴۲ نفر نامشخص ماند. از بین ۳۴ بیمار CLL تحت درمان با فلودارابین که با پیگیری انجام شده وضعیت فعلی بیماری آنها روشن شد، ۱۸ نفر (۵۲/۹٪) فوت شده بودند و ۱۶ نفر از بیماران (۴۷/۱٪) زنده بودند ($P < 0/05$).

از نظر رژیم دارویی به دو دسته تقسیم شدند: بیمارانی که تحت درمان با فلودارابین بودند و بیمارانی که سایر رژیم های دارویی (کلرامبوسیل + پردنیزولون، CVP یا CHOP، اندوکسان، 2CdA یا کنترل بدون درمان در مورد آنها به کار رفته بود که در بررسی ارتباط بین این دو گروه با میزان پاسخ به درمان مشاهده شد که اکثریت بیماران هر دو گروه در مرحله رمیسیون نسبی بودند و اختلاف معنی داری از نظر آماری به دست نیامد ($P = 0/053$) (نمودار ۱)

در بررسی ارتباط بین سورویوال و نوع رژیم دارویی به کار رفته در بیماران مبتلا به CLL، بالاترین سورویوال مربوط به رژیم CVP یا CHOP بود که میانگین سورویوال این بیماران $50.3 \pm 32/2$ ماه (۱۰۷-۶) بود. میانگین سورویوال بیماران دریافت کننده فلودارابین به عنوان خط اول درمانی، $19/5 \pm 6/5$ ماه (۲۶-۱۲) بود. میانگین سورویوال بیماران CLL دریافت کننده رژیم کلرامبوسیل + پردنیزولون $26/5 \pm 45$ ماه (۹۸-۴) و میانگین رژیم 2CdA، $42 \pm 13/8$ (۵۴-۳۰) و میانگین رژیم اندوکسان $27/1 \pm 48/5$ (۷۲-۲۵) بود ($P < 0/05$).

در بررسی ارتباط بین پاسخ به درمان با فلودارابین و مرحله بیماری در سیستم مرحله بندی Rai، stage های پایین (Rai I, II) اغلب در مرحله رمیسیون کامل بودند و بیماری پیشرونده در مراحل پایین وجود نداشت. stage های بالا (III, IV)، اغلب در مرحله بیماری پایا و بیماری پیشرفته بودند ($P = 0/20$) (نمودار ۲).

در بررسی ارتباط بین علائم بیماران با پاسخ به درمان با فلودارابین، در مورد هپاتومگالی ارتباط معنی دار وجود داشت

از نظر یافته های بالینی، لنفادنوپاتی در ۸۸/۹٪ بیماران یافت شد که ۵۵/۴٪ آنها درگیری هر سه ناحیه لنفاوی آگزیلری و سرویکال و اینگوینال را داشتند و پس از آن درگیری سرویکال و آگزیلری با ۲۸/۶٪ شایعترین ناحیه درگیری لنفاوی بود. درگیری سرویکال به تنهایی ۸/۹٪، آگزیلری به تنهایی ۳/۶٪ و سرویکال و اینگوینال با هم ۳/۶٪ را شامل می شد. در ۱۱/۱٪ بیماران مورد بررسی، لنفادنوپاتی در هنگام تشخیص بیماری، در طی معاینه اولیه بالینی یافت نشد. اسپلنومگالی با ۶۷/۲٪ و آنمی با ۶۳/۵٪ و ترومبوسیتوپنی با ۴۷/۶٪ و هپاتومگالی با ۳۲/۸٪ سایر یافته های بالینی شایع در اولین معاینه بالینی بیماران بود.

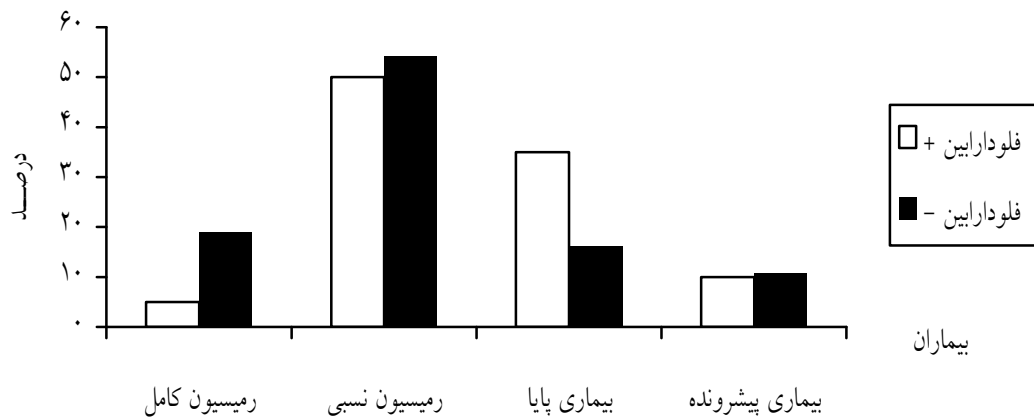
در بررسی تستهای آزمایشگاهی در بیماران CLL در هنگام مراجعه، میانگین WBC بیماران $117492/5$ بود. میانگین لنفوسیت های خون ۷۶/۱۵٪ و نوتروفیل های خون ۱۱/۱۸٪ بود.

حداقل پلاکت بیماران در حین مراجعه 4000 / μ L و حداکثر 434000 / μ L بود (میانگین $128682/54$). حداکثر هموگلوبین بیماران $3/5$ gr/dl با هماتوکریت ۱۳/۳٪ و حداکثر هموگلوبین 17 gr/dl با هماتوکریت ۵۱٪ بود. میانگین هموگلوبین بیماران $3 \pm 10/37$ gr/dl و هماتوکریت $8/4 \pm 33/82$ ٪).

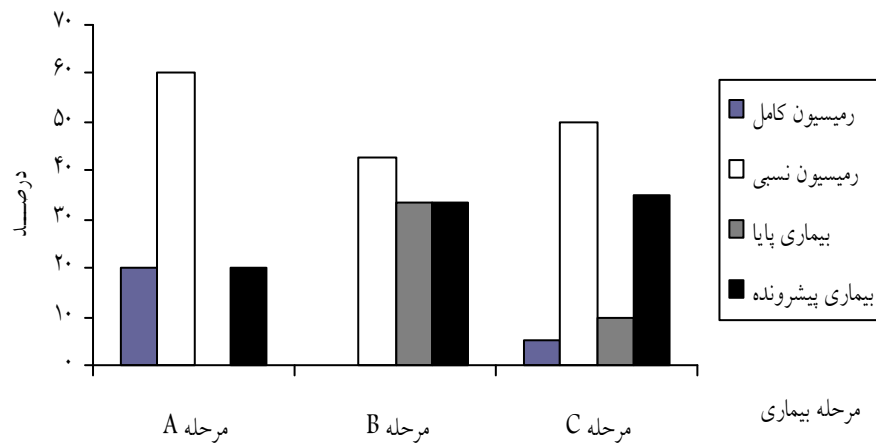
از نظر درصد فراوانی بیماران در سیستم مرحله بندی Binet، اکثریت بیماران در stage C قرار داشتند (۵۲/۴٪). سایر stage ها عبارتند از stage A ۲۲/۲٪، stage B ۲۵/۴٪. در سیستم مرحله بندی Rai، اکثریت بیماران در زمان تشخیص بیماری، در stage IV بودند (۴۰، ۴۴٪). فراوانی سایر stage بدین شرح می باشد Stage 0 ۱/۶۰٪، Stage I ۱۱/۱۰٪، Stage II ۲۳/۸۰٪، Stage III ۱۹٪. در بررسی فراوانی رژیم های دارویی به کار رفته به عنوان خط اول درمان در بیماران CLL، کلا ۵ نوع رژیم دارویی دریافت کرده بودند. شایعترین نوع رژیم درمانی به کار گرفته شده کلرامبوسیل + پردنیزولون (ch+p) با ۶۰/۳۰٪ بود (کلرامبوسیل با دوز 5 mg/m^2 و پردنیزولون با دوز 75 میلی گرم روز اول، 50 میلی گرم روز دوم و 25 میلی گرم روز سوم)، سایر رژیم ها به ترتیب chp/cvp ۲۳/۸۰٪ (رژیم cvp: سیکلوفسفامید با دوز mg/m^2 ۴۰۰ + وین کریستین mg/m^2 ۱/۴ + پردنیزولون mg/m^2 ۱۰۰) و رژیم chp: سیکلوفسفامید با دوز mg/m^2 ۳۰۰ + وین کریستین mg/m^2 ۱ + دوکسوروبیسین mg/m^2 ۲۵ + پردنیزولون mg/m^2 ۴۰)، فلودارابین ۷/۹۰٪ (با دوز mg/m^2 ۲۵-۳۰)، اندوکسان ۳/۲۰٪ (با دوز mg/m^2 ۴۰۰-۳۰۰)، 2CdA ۳/۲۰٪ (با دوز mg/kg ۰/۱-۰/۱۲) و ۱/۶۰٪ نیز هیچ درمانی دریافت نکرده بودند. ۴۲ نفر از بیماران، فلودارابین به صورت خط اول درمانی و یا به صورت تغییر رژیم دارویی قبلی به فلودارابین به کار رفته بود که مجموعاً ۳۶/۲٪ بیماران CLL را شامل می شد. در ۷۲ نفر از بیماران، سایر رژیم های درمانی شامل: کلرامبوسیل + پردنیزولون، CVP یا CHOP، 2CdA، اندوکسان به کار رفته و در کل ۲ نفر از بیماران، هیچگونه درمانی نگرفته بودند. اطلاعات مربوط به درمان در ۱۰ بیمار باقی مانده مشخص نبود. از نظر فراوانی پاسخ به

استفراغ، تپش قلب، اسپلنومگالی، آنمی و ترومبوسیتوپنی ارتباط معنی داری به دست نیامد ($P > 0/05$). جدول ۱ بیانگر ارتباط بین یافته های آزمایشگاهی و نوع پاسخ به درمان در بیماران CLL است.

($P = 0/03$). در مورد ارتباط سایر علائم و شکایات بیماران مبتلا به CLL، با پاسخ به درمان با فلودارابین که شامل احساس ضعف و خستگی، کاهش وزن، تب، درد پهلو و شکم، تعریق، سرگیجه، کبودی و خونریزی، تنگی نفس، ضایعات پوستی، خارش، تهوع و



نمودار ۱: بررسی ارتباط بین درمان با فلودارابین و میزان پاسخ به درمان در بیماران مبتلا به CLL



نمودار ۲: بررسی ارتباط بین پاسخ به درمان با فلودارابین و مرحله بیماری در سیستم مرحله بندی Binet ($P = 0/016$)

جدول ۱: ارتباط بین یافته های آزمایشگاهی و نوع پاسخ به درمان در بیماران CLL

P	میانگین \pm انحراف معیار	پاسخ به درمان	یافته های آزمایشگاهی
۰/۰۴۵	۵۰۶۳۷ \pm ۵۲۱۸۳	رمیسیون کامل	شمارش گلبول های سفید
	۱۲۵۵۸۱ \pm ۱۲۳۲۱۹	رمیسیون نسبی	
	۸۹۶۸۳ \pm ۸۷۵۶۰	بیماری پایا	
	۱۶۵۵۰۵ \pm ۲۰۶۰۸۵	بیماری پیشرونده	
۰/۶۹۷	۷۴ \pm ۱۹	رمیسیون کامل	لنفوسیت
	۷۷ \pm ۱۱	رمیسیون نسبی	
	۷۳ \pm ۲۰	بیماری پایا	
	۷۶ \pm ۱۵	بیماری پیشرونده	
۰/۰۰۱	۲۳ \pm ۲۰	رمیسیون کامل	نوتروفیل
	۷/۸ \pm ۶/۷	رمیسیون نسبی	
	۱۳ \pm ۱۷	بیماری پایا	
	۹/۹ \pm ۱۰/۴	بیماری پیشرونده	
۰/۰۰۰	۴۱/۹ \pm ۴/۷	رمیسیون کامل	هماتوکریت
	۳۱/۴ \pm ۸/۱	رمیسیون نسبی	
	۳۶/۹ \pm ۵/۸	بیماری پایا	
	۲۸/۵ \pm ۹/۵	بیماری پیشرونده	
۰/۰۰۰	۱۳/۶ \pm ۱/۶	رمیسیون کامل	هموگلوبین
	۹/۷ \pm ۲/۸	رمیسیون نسبی	
	۱۱/۵ \pm ۲/۱	بیماری پایا	
	۸/۸ \pm ۳	بیماری پیشرونده	
۰/۰۲۶	۱۵۸۱۷۵ \pm ۵۷۲۸۱	رمیسیون کامل	پلاکت
	۱۱۸۴۸۳ \pm ۸۲۳۲۱	رمیسیون نسبی	
	۱۶۱۶۹۲ \pm ۹۶۶۰۵	بیماری پایا	
	۹۸۱۴۲ \pm ۵۳۰۱۲	بیماری پیشرونده	

بحث

بیماری CLL به طور عمده در افراد مسن و با بیشترین بروز در سنین ۵۵-۵۰ سال رخ داده و مردان را ۲ برابر زنان گرفتار می کند (۱). در این مطالعه ۱۲۶ بیمار CLL مراجعه کننده به مرکز هماتولوژی انکولوژی تبریز را در طی ۱۰ سال اخیر مورد بررسی قرار دادیم که اکثریت مرد بوده و میانگین سنی ۶۳ سال بود. امروزه بعلت انجام روتین آزمایشات خون تعداد بیماران فاقد علامت در هنگام تشخیص بیماری به حدود ۴۰٪ افزایش یافته است. با این حال در اغلب منابع شایعترین شکایت بیماران علامتدار، احساس خستگی و ضعف است و سپس لنف نودهای بزرگ شده و بروز عفونت علت مراجعه می باشد (۱). در مطالعه ما شایعترین شکایت، احساس ضعف و خستگی زودرس بود و بعد از آن تنگی نفس و درد شکم و پهلو در رده بعدی قرار داشت. تاثیر سن و جنس در سوریوال و پاسخ به درمان چندان مشخص نیست. در مطالعه ای که توسط Molica و همکاران انجام گرفته ۵۳ بیمار با سن کمتر از ۵۰ سال نسبت به ۲۰۱ بیمار بالای ۵۰ سال، سوریوال طولانی تری داشته و زنان بیشتر از مردان عمر کرده اند. به هر حال در برخی دیگر از مطالعات نیز دیده شده که زنان دارای CLL پروگنوز بهتری نسبت به مردان بدون ارتباط به سن و مرحله بیماری دارند (۱). در مطالعه ما در بررسی بین سن و

پاسخ به درمان، اختلاف معنی داری از نظر آماری بین ۴ گروه مشاهده نشد. مطالعه Leporrier در سال ۲۰۰۴ که، در مورد میزان اثر بخشی فلودارابین روی بیماران CLL انجام گرفت نشان داد که فلودارابین در بیماران کمتر از ۶۵ سال و بالای ۶۵ سال از نظر پاسخ درمانی و اثر بخشی بطور مساوی مؤثر است (۸).

تا سال ۱۹۹۰ کمتر از ۵٪ بیماران CLL به مرحله رمیسیون کامل می رسیدند ولی در عرض ۱۵ سال اخیر تغییرات عمده در درمان CLL ایجاد شده است به طوری که با درمانهای مدرن حدود ۵۰٪ بیماران پاسخ کامل به درمان می دهند که این پیشرفت قابل توجه بیشتر مربوط به عوامل جدید دارویی شامل آنالوگهای پورینی (فلودارابین، پنتوستاتین، کلادربین) و آنتی بادیهای منوکلونال (Rituximab, Alemtuzumab) است. حتی ترکیب این داروها نسبت به درمان تک دارویی باعث پاسخ به درمان بیشتری در بیماران می شود و حتی آن بیماران که وارد رمیسیون کامل می شوند نسبت به بیماران رمیسیون نسبی سوریوال بالایی دارند (۹). به هر حال مونوتراپی با فلودارابین یک درمان تثبیت شده برای بیماری CLL است و میزان پسرفت بالایی در مقایسه با سایر درمانها مثل عوامل آکلیله کننده یا کورتیکواستروئیدها دارد (۱۰). در مطالعه ما جمعا ۴۲ بیمار، فلودارابین چه به صورت خط اول

بودند از ۱۳ بیمار واجد شرایط جهت شرکت در مطالعه، ۴ نفر مرده بودند که عللی مانند عوارض دارومثل GVHD یا عفونت مثل شوک سپتیک و مننژیت و نارسایی قلبی علت عمده مرگ آنان بود (۱۵). در بررسی ما از بین ۱۲۶ بیمار CLL، ۴۴ نفر فوت کرده و وضعیت ۴۲ بیمار علیرغم پیگیریهای مکرر، نامشخص ماند. همچنین در مورد علت مرگ بیماران به دلیل عدم آگاهی افراد خانواده و یا عدم همکاری آنها و عمدتا بدلیل اینکه مرگ خارج از بیمارستان داشتند نتوانستیم آمار دقیقی به دست آوریم ولی در ۲ مورد درج شده در پرونده، شوک سپتیک و ایست قلبی تنفسی علت عمده مرگ بود.

از جمله محدودیت های این مطالعه، ناقص بودن اطلاعات درج شده در پرونده های بیماران شامل درج ناقص آدرس و شماره تلفن تماس با بیمار، درج ناقص روشهای درمانی به کار رفته، عدم وجود نحوه پیشرفت یا پسرفت بیماری در پرونده و عمدتا عدم سرویس گیری از بیمارستان در فاز نهائی بود که سبب کاهش تعداد داده های در دسترس شده و عاملی جهت مخدوش کردن ارتباطات و اطلاعات به دست آمده شد.

نتیجه گیری

در مطالعه ای که با هدف بررسی نتایج درمانی و سورویوال بیماران CLL در مرکز هماتولوژی انکولوژی تبریز انجام دادیم، این ادعا وجود دارد که فلودارابین اثربخشی بسیار بالائی در بیماران قبلا درمان شده داشته و حتی مارا جهت به کار بردن درمان خط اول این دارو تشویق می کند. با این وجود بایستی به این نکته نیز توجه داشت که فلودارابین عوارض جانبی زیادی دارد و میلوپسایش مهم ترین عامل محدود کننده دوز دارو می باشد. از جمله محدودیت های این مطالعه، ناقص بودن اطلاعات درج شده در پرونده های بیماران بود که سبب کاهش تعداد داده های در دسترس شده، و در مورد جنس و سن و علایم آزمایشگاهی و شکایات حین مراجعه و مرحله بیماری نیز از نظر تاثیرگذاری روی سورویوال و میزان پاسخ به درمان به دلیل تعداد کم داده ها و ناقص بودن اطلاعات موجود نمی توان به طور کامل اظهار نظر کرد. از این رو بررسی کامل تر، مطالعات بیشتر و جامع تر با تعداد داده های بیشتر در این زمینه توصیه می گردد.

درمانی و یا به صورت تغییر رژیم دارویی قبلی به فلودارابین را دریافت کرده بودند (حداکثر ۶ دوره و حداقل یک دوره این رژیم به کار رفته بود) که اکثریت بیماران در مرحله پسرفت نسبی بوده و سپس بیماری پایا شایعترین مرحله بیماری بود و سورویوال بیماران تحت درمان با فلودارابین $27/21 \pm 43/9$ ماه بود که ارتباط معنی دار به دست نیامد. علت این موضوع شاید تعداد کم بیماران مورد بررسی و یا درج ناقص اطلاعات در پرونده بیماران بود و در ضمن دسترسی کامل به تمام بیماران جهت پیگیری از نظر سورویوال نداشتیم.

در مطالعه ای که توسط Hallek و Eichhorst در آلمان انجام گرفته، اثر فلودارابین در ترکیب با داروهای دیگر از جمله سیکلوفسفامید سنجیده شده و با توجه به افزایش رمیسیون کامل و سورویوال، توصیه به انجام مطالعات بیشتر در جهت درمان ترکیبی فلودارابین با داروهای دیگر شده است (۱۰). در سال ۲۰۰۵ مطالعه دیگری روی ۵۰۹ بیمار مبتلا به CLL در عرض یکسال به عمل آمده است که در مقایسه بین کلرامبوسیل با فلودارابین میزان رمیسیون کامل در رژیم فلودارابین ۲۰٪ و در رژیم کلرامبوسیل ۴٪ گزارش شده است ولی در سورویوال این بیماران تفاوتی وجود نداشته است، وقوع عوارض جدی در فلودارابین در این مطالعه بسیار بالا بوده است ولی در کل نتیجه به دست آمده از این مطالعه این بود که کلرامبوسیل درمان خط اول رفرانس برای CLL است (۱۲).

در مطالعه Adkins و Markhe و Petters نیز گزارش شده که فلودارابین به اندازه CAP یا CHOP در بیماران قبلا درمان شده مؤثر است و نسبت به کلرامبوسیل پاسخ به دارو و سورویوال مؤثرتری دارد و بنا به نظر آنها فلودارابین یک عامل آنتی نوپلاستیک مؤثر است که بخوبی به عنوان خط دوم درمانی در CLL پیشرفته تحمل می شود (۱۳).

با توجه به طیف وسیع عوارض دارویی بایستی حتما اندیکاسیون درمان برای بیمار وجود داشته باشد و خطرات و عوارض دارو در مقابل اثرات مفید درمانی سنجیده شده و حتی به بیماران نیز آگاهی های لازم در این مورد داده شود. به طور کلی در بیماران مبتلا به CLL، عفونت با پاتوژنهای فرصت طلب عمده ترین علت مرگ است (۱۴). در بررسی Montillo و همکاران در سال ۱۹۹۵ در ایتالیا، روی ۱۶ بیمار (۱۱ مرد و ۵ زن) در stage Binet B,C، که تحت درمان با فلودارابین برای ۶ سیکل قرار گرفته

References

1. Johnston JB. Chronic lymphocytic leukemia. In: Greer JP, Foerster J, Lukens JN, Rodgers GM, Paraskevas F, Glader B: *Wintrobe's Clinical Hematology*. 11thed, Canada: Lippincott Williams & Wilkin, 2004; PP: 2499-2563.
2. Saven A D, Piro L. 2-Chlorodeoxyadenosine, A Newer Purine Analog Active in the Treatment of Indolent Lymphoid Malignancies. *Annals of internal medicine* 1994; **120**: 784-91.
3. Kasper DL, Fauci AS, Longo DL, Braunwald E, Hauser SL, Jameson JL. Malignancies of

- lymphoid cells. In: Armitage JO, Longo DL: *Harrison's principles of internal medicine*. 16thed. USA: MacGraw-Hill, 2005; PP: 642.
4. Park DJ, Koefler HP. Chronic lymphocytic leukemia. In: Haskell CM, Berek JS: *Cancer Treatment*. 5thed. USA, WB. Saunders, 2001; PP:1487-96.
 5. Robak T, Kasznicki M. Alkylating agents and nucleoside analogues in the treatment of B-cell chronic lymphocytic leukemia. *Leukemia* 2002; **16**: 1015-27.
 6. Keating MJ, O'Brien S, Lerner S, Koller C, Beran M, Robertson LE, et al, Long-term follow up of patients with chronic lymphocytic leukemia (CLL) Receiving Fludarabine Regimens as Initial Therapy. *Blood* 1998; **92**: 1165-71.
 7. DJ Gibbs S, Westerman D, Lade S, Mc Cormack Ch, F.Seymour J, Miles Prince H. Early B cell chronic lymphocytic leukemia presenting as cutaneous lesions with a normal peripheral blood lymphocyte count. *Journal of the American Academy of Dermatology* 2005; **53**: 534-535.
 8. Leporrier M. Role of Fludarabine as monotherapy in the treatment of chronic lymphocytic leukemia. *Hematol J* 2004; **5**: 10-19.
 9. Lamanna N. Advances in the treatment of chronic lymphocytic leukemia. *Curr Oncol Rep* 2005; **7**: 333-8.
 10. Hallek M, Eichhorst BF. Chemotherapy combination Treatment regimens with Fludarabine in chronic lymphocytic leukemia. *Hematol J* 2004; **5**: 20-30.
 11. Stelitano C, Morabito F, Kropp MG, Callea V, Iuliano F. Fludarabine treatment in B-cell chronic lymphocytic leukemia: response, toxicity and survival analysis in 47 cases. *Haematologica* 1999; **84**: 317-23.
 12. Fludarabine: new indication. First- line treatment of CLL: unconvincing evidence.[editorial]. *Prescrire Int* 2005; **14**: 3-5.
 13. Adkins JC, Peters DH, Markham A. Fludarabine: An update of its pharmacology and use in the treatment of haematological malignancies. *Drugs* 1997; **53**: 1005-37.
 14. Kalil N, D. Cheson B. Management of chronic lymphocytic leukemia. *Drugs & Aging* 2000; **16**: 9-27.
 15. Montillo M, Tedeschi A, Delfini C, Olivieri A, D'Adamo F, Leoni P. Effectiveness of Fludarabine in advanced B-cell chronic lymphocytic leukemia. *Tumori* 1995; **81**: 419-23.