

شیمی درمانی ترکیبی با متوترکسات، فلورواوراسیل و لوکوزین در مبتلایان به مایکوزیس فونگوئیدس پیشرفته

دکتر محمد شهیدی دادرس^۱، دکتر لی لی عطائی^۲

۱-استادیار، ۲-دستیار؛ مرکز تحقیقات بیماریهای پوست، گروه پوست، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی

مقدمه: بیماری مایکوزیس فونگوئیدس (M.F) Mycosis Fungoides یک لنفوم پوستی سلولهای T می باشد. این بیماری در مراحل پیشرفته درمان قطعی نداشته و بیشتر درمانها جنبه palliative دارند. **هدف:** روشهای متفاوتی برای درمان بیماری در این مرحله وجود دارد. بیشتر روش های شیمی درمانی دارای عوارض جانبی بوده و فقط اثر موقتی دارند. در این تحقیق ما بر آن شدیم تا اثر یک روش جدید شیمی درمانی را در مراحل پیشرفته MF بررسی نماییم. در این روش از اثر سینرژیک فلورواوراسیل و متوترکسات استفاده شده و برای جلوگیری از بروز عوارض متوترکسات از لوکوزین کمک گرفته شده است.

بیماران و روش ها: در این مطالعه نیمه تجربی ۵ بیمار را در مراحل پیشرفته بیماری (stage IIB به بالا)

انتخاب و تحت جلسات متعدد شیمی درمانی به میزانی که باعث کنترل بیماری شود قرار دادیم. **یافته ها:** ۴ بیمار به این روش پاسخ نسبی و یک بیمار پاسخ کامل دادند اما همگی پس از افزایش فاصله جلسات درمانی عود کردند. شیمی درمانی به خوبی توسط بیماران تحمل شد و عارضه جدی مشاهده نشد. این درمان روی ضایعات تومورال اثر چشمگیری داشت.

نتیجه گیری: با وجودی که مثل سایر پروتکل ها آثار درمانی این روش کموتراپی پایدار نمی باشد، ولی بخاطر عوارض کم و Palliation خوبی که می دهد می تواند افق تازه ای را در پیش روی این بیماران باز کند.

واژه های کلیدی: لنفوم پوستی، شیمی درمانی، مایکوزیس فونگوئیدس

مقدمه

بیماری مایکوزیس فونگوئیدس (M.F) Mycosis Fungoides یک بدخیمی پوستی با منشأ سلولهای لنفوسیت «T» می باشد. درمان این بیماران بر اساس شدت درگیری پوستی، وجود یا عدم وجود لنفادنوپاتی و شدت گرفتاری احشائی می باشد. در مراحل اولیه بیشتر از نیتروژن موستارد موضعی، PUVa، electron beam radiation،

استفاده می شود. در مراحل پیشرفته (تومورال و اریترودرمیک) اغلب درگیری احشائی وجود دارد. بنابراین پاسخ خوبی به درمانهای فوق داده نمی شود. هدف از درمان در مراحل پیشرفته M.F بیشتر Palliation می باشد. بعلاوه تا آنجا که ممکن است با روشهای درمانی مختلف می توان کیفیت زندگی بیمار را بهتر کرد.

روش های مختلف درمانی که در بیماران M.F پیشرفته بکار می رود (۳ و ۴) عبارت است از:

۱- PUVa (در stage های پایین)

مؤلف مسئول: دکتر محمد شهیدی دادرس-تهران، بیمارستان بوعلی، بخش پوست

۲- ریتینوئیدها (در stage های پایین)

۳- اینترفرون آلفا و گاما

۴- Total skin election beam radiotherapy

۵- Extracorporeal photochemotherapy

۶- پللی کموتراپی با سیکلوفسفاماید، وینکریستین و آدریامایسین

ریتینوئیدها و اینترفرون هر دو می‌توانند به صورت مکمل همراه با PUVA استفاده شوند. اینترفرون آلفا خصوصاً در مرحله Patch و Plaque کاربرد خوبی دارد. اینترفرون آلفا را با دوز سه میلیون واحد سه بار در هفته آغاز می‌کنند و تا سقف ۳۶ میلیون واحد در هفته می‌توانند دوز آن را افزایش دهند. عوارض کوتاه مدت جدی برای این دارو ذکر نشده ولی از عوارض بلند مدت آن می‌توان به افسردگی، نوروپاتی، دمانس و میلوپاتی اشاره کرد.

بر اساس یکی از مطالعات انجام شده دوزهای بالای متوترکسات همراه با فلورواوراسیل و لوکوورین Survival بیماران را به صورت چشمگیری تحت تأثیر قرار می‌دهد. با بکارگیری این روش Survival متوسط بیماران مبتلا به ضایعات نورال به ۵/۲۵ سال رسیده است (۵).

از آنجایی که داروهای فوق هر سه در بازار ایران موجود است، در این مطالعه نیمه تجربی به بررسی کارایی این روش در درمان بیماران مبتلا به MF پیشرفته پرداختیم. لازم به ذکر است که روشهای دیگری که در stageهای بالای M.F کاربرد دارد هیچکدام تأثیر قطعی نداشته و معمولاً بیماران دچار عود ضایعات می‌شوند. بنابراین جستجوی روشهای درمانی جدید می‌تواند به حل معمای درمانی این بیماران کمک کند.

بیماران و روش‌ها

از آنجایی که شیوع بیماری M.F در جامعه خیلی کم است، بنابراین امکان بررسی روی گروه زیادی وجود ندارد. بعلاوه بیمارانی که دچار stageهای پایین‌تر بیماری باشند، معمولاً با روشهای درمانی دیگر مثل نیتروژن

مستارد موضعی و یا PUVA درمان می‌شوند. در این مطالعه نیمه تجربی ۵ بیمار با Stage IIB به بالا انتخاب و تحت درمان با پروتکل متوترکسات، فلورواوراسیل و لوکوورین قرار گرفتند.

قبل از شروع به اقدامات درمانی برای بیماران سونوگرافی شکم و لگن، اسمیر خون محیطی و بیوپسی از غدد لنفاوی بزرگ شده بعمل آمد تا staging بیماران تا حد ممکن دقیق تعیین شود.

روش انجام شیمی درمانی به شرح ذیل بود:

روز اول ۲ لیتر سرم قندی ۵٪ همراه با یک ویال بیکربنات (در هر لیتر $\frac{1}{4}$ و ویال) در عرض ۲۴ ساعت برای بیمار از طریق وریدی گذاشته می‌شد.

روز دوم متوترکسات با دوز ۶۰ میلی گرم به ازاء هر مترمربع بدن تعیین و در داخل یک لیتر سرم قندی ۵٪ همراه با ۲ ویال بیکربنات رقیق شده و در طول ۲۴ ساعت برای بیماران به صورت وریدی انفوزیون می‌شد.

روز سوم آمپول ۵ فلورواوراسیل با دوز ۱۰ میلی گرم به ازای هر کیلوگرم وزن بدن در ۵۰۰ میلی لیتر سرم قندی رقیق شده و در طی ۱۲ ساعت بصورت وریدی تزریق می‌شد.

این کار در ۳ نوبت (۳ دوره ۱۲ ساعته) تکرار می‌شد. بعلاوه ۶ ساعت پس از قطع تزریق متوترکسات (در روز سوم) در حالیکه برای بیمار انفوزیون فلورواوراسیل در جریان بود، آمپول calcium folinate (لوکوورین) با دوز ۱۰ میلی گرم به ازای هر مترمربع بدن آهسته در داخل ورید تزریق می‌شد و پس از آن هر ۶ ساعت یک قرص ۱۵ میلی گرمی calcium folinate به تعداد ۵ دوز داده می‌شد.

شیمی درمانی با روش فوق هر هفته پس از انجام آزمایشات شمارش گلبولی تکرار می‌شد. در صورت افت هموگلوبین به زیر ۱۰ و یا افت شمارش گلبولهای سفید به زیر ۴۰۰۰ و یا افت پلاکت به زیر ۱۰۰۰۰۰ درمان برای

مدتی متوقف می‌شد تا شمارش گلبولها طبیعی شود. ضمناً در صورت لزوم به بیماران Packed cell تزریق می‌شد. پس از هر ۳-۵ دوره درمان پاسخ بالینی بیمار ارزیابی می‌شد و در صورتی که پاسخ دلخواه گرفته نشده بود، دوز متوترکسات را ۲۰٪ بالا می‌بردیم. زمانی که ضایعات بیماران به طور نسبی بهتر می‌شد فواصل شیمی درمانی را به ۱۵ روز یکبار و سپس ماهی یکبار افزایش می‌دادیم.

پاسخ درمانی بیماران بر مبنای درصد بهبود بالینی ضایعات به صورت زیر ارزیابی شد:

- کمتر از ۳۰٪ بهبودی: عدم پاسخ درمانی
- بین ۳۰-۸۰٪ بهبودی: پاسخ نسبی
- بیش از ۸۰٪ بهبودی: پاسخ کامل

یافته‌ها

تعداد جلسات، دوز متوترکسات و میزان پاسخ بالینی ۵ بیمار به روش درمانی فوق‌الذکر در جدول شماره ۱ نشان داده شده است. با توجه به این جدول ۲۰٪ بیماران به درمان پاسخ کامل دادند (۱ نفر) و ۸۰٪ آنها (۴ نفر) پاسخ نسبی دادند.

لازم به ذکر است که با افزایش فواصل شیمی درمانی همه بیماران دچار عود ضایعات شدند. در مورد بیماران شماره ۴ و ۵ عود ضایعات با انجام رادیوتراپی موضعی مهار شد. در جریان درمان هیچ یک از بیماران دچار عارضه

جدی نشدند و شیمی درمانی فوق‌بخوبی در بیماران تحمل می‌شد.

بیمار شماره یک دارای ضایعات تومرال و زخمی به صورت گسترده در سطح بدن بود ولی بیوپسی از غدد لنفاوی منفی گزارش شد و بنابراین بیمار در stage IIB قرار گرفت. او قبل از مراجعه به ما چندین نوبت با پروتکل CVP (سایکلو فسفاماید، وینکریستین و پردنیزولون) درمان شده بود ولی تأثیری مشاهده نشده بود و بیماری رو به پیشرفت بود. با انجام شیمی درمانی به روش جدید ضایعات تومرال و زخمی بیمار به سرعت رو به بهبودی گذاشت ولی با کاهش فواصل شیمی درمانی ضایعات عود کردند. یک ماه پس از پایان آخرین دوره شیمی درمانی بیمار به علت شدت ضایعات درگذشت. بیماران شماره ۲ و ۵ که ۷۱ ساله و ۸۰ ساله بودند به علت بیماری قلبی زمینه‌ای ۲ تا ۳ ماه پس از پایان آخرین دوره شیمی درمانی به علت سکنه قلبی فوت کردند. بیمار شماره ۳ جهت پیگیری مراجعه نکرد و بیمار شماره ۴ که در stage IVA قرار داشت ۱۵ ماه پس از پایان آخرین دوره شیمی درمانی به علت عود ضایعات و درگیری خونی درگذشت. بنابراین مشاهده می‌شود که روش فوق برای این دسته از بیماران بیشتر جنبه Palliative داشته و پیش‌آگهی را چندان متأثر نمی‌کند.

جدول شماره ۱- سن، stage، تعداد دفعات شیمی درمانی، دوز متوترکسات و میزان پاسخ ۵ بیمار مبتلا به MF درمان شده با

متوترکسات، فلورو اوراسیل و لوکوورین

شماره بیمار	سن بیمار (سال)	STAGE (TNM)	تعداد جلسات شیمی درمانی	دوز متوترکسات (میلی گرم)	درصد پاسخ	مدت زمان
۱	۵۹	(T ₃ N ₀ M ₀)IIB	۱۸	۱۰۰-۲۰۰	٪۶۰	۷ ماه
۲	۷۱	(T ₂ N ₁ M ₁)IVB	۱۰	۷۵-۱۵۰	٪۵۰	۵ ماه
۳	۳۱	(T ₄ N ₃ M ₀)IVA	۱۵	۱۰۰-۱۵۰	٪۵۰	۱۱ ماه
۴	۶۳	(T ₃ N ₃ M ₀)IVA	۱۲	۱۰۰-۱۵۰	٪۹۵	۸ ماه
۵	۸۰	(T ₃ N ₁ M ₀)IIB	۱۳	۱۰۰-۱۵۰	٪۷۰	۹ ماه

متوترکسات سالهاست که در درمان M.F چه بصورت دوزهای پایین هفتگی و چه بصورت دوزهای بالا در همراهی لوکوورین به کار می‌رود (۲). به علت سینرژیسم موجود بین فلورووراسیل و متوترکسات همراه کردن آنها اثر بهتری داشته باشد. متوترکسات آنالوگ فولات می‌باشد و با مهار آنزیم دی‌هیدروفولات ردوکتاز مانع از تبدیل شدن دی‌هیدروفولات (DHF) به تراهایدروفولات (THF) می‌شود. بنابراین جلوی ساخته شدن N-5-10-methylene THF که جهت انتقال ترکیبات یک کربنه برای ساختن بازهای پورین و پرمیدین و در نتیجه سنتز RNA و DNA و نهایتاً پروتئین‌ها لازم می‌باشد، را می‌گیرد.

ضمناً N-5-10-methylene THF کوانزیمی برای آنزیم تیمیدیلات سنتتاز است که باعث تبدیل deoxyuridilate به thymidilate می‌شود که یک قدم اساسی در سنتز DNA می‌باشد (۵).

فلورووراسیل در بدن مثل اوراسیل مسیر فوق را طی می‌کند ولی F-dUMP با تیمیدیلات سنتتاز اتصال کووالان برقرار می‌کند و باعث مهار آنزیم می‌شود. لذا سنتز DNA مهار می‌شود. بعلاوه F-dUMP وارد DNA و RNA شده و در عمل آنها تداخل ایجاد می‌کند.

دادن متوترکسات قبل از فلورووراسیل باعث افزایش میزان فسفوریبوزیل پیروفسفات (PRPP) می‌شود. افزایش PRPP باعث افزایش تبدیل فلورووراسیل به نوکلئوتیدهای فلورووراسیل می‌شود. سپس این نوکلئوتیدها وارد RNA شده و در پروتئین‌سازی تداخل می‌کند (۵).

در این مطالعه بیماران با stageهای بالا M.F تحت شیمی درمانی با پروتکل متوترکسات، فلورووراسیل و لوکوورین قرار گرفتند. دو نفر از بیماران در stage IIB، دو نفر در stage IVA و یک نفر در stage IVB قرار

داشتند. از این بیماران ۲۰٪ پاسخ کامل و ۸۰٪ پاسخ نسبی به درمان دادند ولی با افزایش فواصل شیمی درمانی بیشتر بیماران دچار عود شدند. بنابر این به نظر می‌رسد که پروتکل درمانی فوق با وجودیکه آثار اولیه چشمگیری دارد ولی به تنهایی قادر به مهار بیماری نمی‌باشد. البته بیماران مورد بررسی در این تحقیق محدود بودند و برای نتیجه‌گیری بهتر نیاز به تحقیقات بیشتری وجود دارد. در مطالعه‌ای که Deborah و همکارانش انجام دادند، نتایج بسیار خوبی از این روش گرفته شد (۵). علت تفاوت نتایج این محققین با نتایج تحقیق ما شاید ناشی از تفاوت stage بیماران بررسی شده در این دو تحقیق باشد. در مطالعه ما ۶۰٪ بیماران در stage 4 قرار داشتند ولی در مطالعه Deborah ۴۰٪ بیماران در این stage بودند. ضمناً تحقیق آنان دوز متوترکسات تا ۱۲۰ میلی‌گرم به ازاء مترمربع بدن افزایش یافت ولی در بررسی ما دوز کلی دارو از ۱۵۰ میلی‌گرم بالاتر نرفت. لازم به ذکر است که در مطالعه ما این پروتکل روی ضایعات تومرال بیماران آثار بسیار خوبی داشت (بیماران شماره ۴ و ۵). به نظر می‌رسد در بیمارانی که دارای ضایعات تومرال متعدد می‌باشند انجام این پروتکل می‌تواند با محدودتر کردن ضایعات، امکان استفاده از رادیوتراپی برای ضایعات باقی‌مانده را فراهم کند.

این روش دارای عوارض بسیار کمی می‌باشد و به راحتی برای بیماران قابل تحمل است. هیچکدام از بیماران در طی انفوزیون داروها دچار مشکل جدی نشدند فقط بعضاً دچار حالت تهوع خفیف و زودگذر می‌شدند. بیمار شماره ۱ در جلسات اولیه شیمی درمانی دچار درد اندامها و تب پس از هر دوره کموتراپی می‌شد که بتدریج مرتفع گردید. در مطالعه Deborah و همکارانش نیز درد دست و پا در سه نفر از بیماران گزارش شد.

1. Mackie RM. Lymphomas and leukemias. In: Champion RH, Burton JL, Ebling FJG(eds). Rook / Wilkinson / Ebling Textbook of dermatology . Oxford: Blackwell Scientific Publication, 1992:2107-34.
2. Heald PW, Shapiro PE, Madison JF, et al. Cutaneous T-Cell lymphoma. In: Arndt KA, Leboit PE, Robinson JK, Wintroub BU (eds). Cutaneous medicine and surgery. Philadelphia: WB Saunders, 1998:1639-56.
3. Lazor AP, Caro WA, Roenigk HH, Pinski KS. Parapsoriasis and mycosis fungoides : The Northwestern University experience, 1970 to 1985. J Am Acad Dermatol 1989; 21:919-23.
4. Weinstock MA, Horn JW. Population-based estimate of survival and determinants of prognosis in patients with mycosis fungoides. Cancer 1988; 62:1658-61.
5. Schappell DL, Alper JC, McDonald CJ. Treatment of advanced mycosis fungoides and Sezary syndrome with continuous infusion of methotrexate followed by fluorouracil and leucovorin rescue. Arch Dermatol 1995;131:307-13.