

درمان میلوم مولتیپل

دکتر ابو الحسن زوار

ضایعات استخوانی در امتحان رادیولوژیک می‌توانند اولین علائم راهنما برای تشخیص این بیماری باشند .

امتحان بالینی بیمار کمک مهمی به تشخیص نمی‌کند ؛ خیلی بندرت معاینه دقیق قفسه صدری ، جمجمه و استخوانها ، تومورهای استخوانی را نشان می‌دهد .

در معاینه کلینیکی ، شدت و خامت حالت عمومی و سندرم همتولوژیک - ثانوی به بیماری - مثل آنمی ، کانونهای عفونی ، احتمالاً خونریزی ، عدم وجود یک نئوپلازی بدخیم و عمقی و بالاخره گاهی اوقات هیپرتروفی جزئی کبد وطحال - را باید در نظر داشت .

عوارضی از نوع فشاررویی نخاع و یا ریشه‌های عصبی ، علائم هیپرکلسمی ، سندرم نفروتیک و یا نارسائی کلیوی از علائم دیگر بالینی می‌تواند باشد .

هریک از نشانگان فوق به تنهایی و عوارضی را که بعداً ذکر خواهیم کرد ، می‌تواند اولین علامت شروع بیماری باشد که یک سری آزمونهای رادیولوژیک و بیولوژیک را دربردارد .

۱- رادیوگرافی از استخوانها : ضایعات متعدد استئولیتیک رادراکثر موارد - بویژه در استخوانهای جمجمه ، استخوانهای اندامها ، استرنوم ، مهره و استخوانهای دیگر - نشان می‌دهد . نوع استئولیتیک منتشر استخوانی بدون ضایعات لوکالیزه را نیز باید در نظر داشت . شکستگی‌های پاتولوژیک و مخصوصاً نوع استثنائی Myelome Condensant را نیز باید مورد توجه قرار داد .

۲- اختلالات هماتولوژیک : در خون محیطی ، آنمی بدرجات مختلف نورموکروم و نورموسیترا احتمالاً اختلالات تعداد گویچه‌های سفید و پلاکت بصورت لوکونوتروپنی

اخیراً در درمان هموپاتیهای بدخیم تغییرات عمده‌ای بوجود آمده است . امروزه پولی شیمیوتراپی در بسیاری از هموپاتی‌ها باب شده و نتایج قابل توجهی نیز در برداشته است . ایمنوتراپی به طرق اختصاصی و غیر اختصاصی نتایج درمانهای فوق را تکمیل کرده و نویدهای روزافزونی برای درمان این بیماریهای بدخیم می‌دهد .

تحت عنوان درمان میلوم مولتیپل ، نظر بر این است که علاوه بر درمانهای کلاسیک شناخته شده که تاکنون انجام شده ، پلی شیمیوتراپی به روشهای مختلف این بیماری را که در سالیان اخیر مورد توجه قرار گرفته و نتایج سودبخشی نیز در برداشته است به رشته تحریر در آوریم .

قبل از پرداختن به اصول درمان لازم است مختصری از علائم بالینی ، پیش آگهی و عوامل و خامت این بیماری را یادآوری کنیم .

میلوم مولتیپل اغلب نزد مردان بعد از پنجاه سالگی ظاهر میگردد ؛ علائم اساسی بیماری بسته به اهمیت شامل : دردهای استخوانی محدود یا منتشر و مقاوم همراه با عوارضی از نوع شکستگی های پاتولوژیک یا عصبی ناشی از ضایعات استخوانی است . بیماری می‌تواند با حالت عمومی خراب و پیش رونده ، بی‌اشتهائی لاغری ، سندرم آنمیک ، ضعف شدید گاهی اوقات حالت تبادار ، و عوارض متعدد بیماری - که می‌تواند اولین علامت بیماری نیز باشد - ظاهر گردد .

گاهی اوقات فقط حالت عمومی خراب بدون هیچگونه درد یا عفونتهای مکرر شایع نزد این بیماران و بالاخره کشف اتفاقی یک علامت بیولوژیک - بعنوان مثال سرعت رسوب گلبولی فوق العاده بالا ، آنمی یا پروتئین اوری - و بطور استثنائی ،

وترومبوپنی .

گاهی اوقات يك پلاسما سيتوز خفيف خون محیطی حدود

۵ تا ۱۰ درصد .

۳- پونکسیون مغز استخوان :

پلاسما سيتوز غير طبيعى با سلولهای نارس از مشخصات بیماری است ولی معاینه مغز استخوان برای تشخیص میلو مولتیپل کافی نیست . وجود پلاسما سيتوز در بعضی بیماریهای دیگر و متاستازهای مغز استخوان تشخیص را به اشتباه می اندازد ؛ و پلاسما سيتوز خفيف و یا حتی در حد طبيعى — در محلی که مغز استخوان پونکسیون شده — یکی از عوامل دیگر اشتباه تشخیص است . در صورت شک و تردید ، مطالعه مورفولوژیک توسط میکروسکوپ الکترونیکی و فونکسیونل (سیتوشیمی) immunofluorescence پلاسما سيتوها ، مشخصات نئوپلازیک آنها را ثابت میکند . تکرار پونکسیونهای مغز استخوان در نواحی مختلف و بویژه بیوپسی استخوان کمک بیشتری به تشخیص میکند .

۴- اختلالات ایمنولوژیک : معرف ترشح يك نوع

ایمونو گلوبولین غیر طبيعى توسط این پلاسما سيتهای تومورال میباشد که خواص ایمنولوژیک واقعی خود را از دست داده اند . این ترشح باعث پیدایش يك سری اختلالات بیولوژیک میگردد :

— ازدیاد زیاد از حد سرعت سدیماتاسیون .

— ازدیاد پروتئینهای خون .

— مثبت شدن بعضی تستهای Floculations .

— تشکیل rouleaux گلبولهای سرخ و یا وجود يك

جریان گرانولر در معاینه ته چشم .

— الکتروفورز پروتیدیک با ازدیاد یکنواخت گلوبولینیک

و پیک monoclonal با قاعده باریک غالباً در نواحی گاما یا بتا گلوبولینها .

باید در نظر داشت که الکتروفورز طبيعى ، سرعت سدیماتاسیون طبيعى و حتی وجود هیپوگاما گلوبولینمی تشخیص میلو مولتیپل را رد نمیکند . در تمام موارد — بویژه در موارد اخیر — الکتروفورز سرم باید توسط جستجوی پروتئینهای غیر طبيعى در ادرار نیز تکمیل گردد .

ایمونوالکتروفورز : بهترین امتحان تشخیصی است ؛

و در اغلب موارد لازم است در سرم و در ادرار بیمار انجام گردد . توسط ایمونوالکتروفورز با آنتی سرمهای اختصاصی میتوان نوع ایمونو گلوبولین IgA ، IgG استثنائاً IgD بخصوص میلو مهای بار جحیت زنجیره های سبک Lambda ، Kappa را نشان داد . کمبود ایمونو گلوبولینهای طبيعى را — که بعداً میتوان با اندازه گیری کمی ، توسط طریقه ایمنو نو دیفوزیون - Immuno-diffusion بطور دقیقتری نشان داد — نیز در این آزمایش دیده میشود . ایمونوالکتروفورز ادرار — بویژه در انواع میلو مهای بازنجیره های سبک — عامل تشخیص است . جستجوی ایمونو گلوبولین غیر طبيعى در سطح پلاسما سيتها بطریق ایمنو نو فلوئورسانس Immuno - fluorescence نیز یکی

از امکانات ، است .

اشکال گمیاب بیماری

این اشکال شامل میلو مهای نوع IgM ، IgE ، IgD

می باشد .

بخصوص اشکالی که در آن IgM مو نو کلو نال نیست ، همچنین اشکال میلو مهایی که در آن پلاسما سيتها قادر به سنتز پروتئین غیر - طبيعى نیستند و تشخیص را مشکل مینمایند .

علاوه بر آن از پلاسما سيتوماها با سنتز و ترشح پاراپروتئین دو نوع مختلف و بالاخره پلاسما سيتوماهای موضعی نیز باید نام برد .

عوامل پیش آگهی :

پیش آگهی بیماری بسته به عوامل زیر و خامت بیشتری دارد :

سن جوان ، و خامت حالت عمومی ، وسعت ضایعات کلیوی ، علائم نارسائی مغز استخوان بطور کلی و نتایجی که در بردارند (عفونتهای مکرر ، کم خونی خونریزی) ، نوع پیدایش میلو م - مولتیپل (نوع حاد و سریع) ، اختلالات الکترولیتیک بخصوص وجود هیپرکلسیمی ، نوع اختلالات پاراپروتئینیک Paraproteinique که معرف وجود و یا شدت بعضی علائم یا عوارض (نارسائی کلیوی ، پروتئین اوری ، سندروم نفر و تیک شایعتر در زنجیره های سبک) و بالاخره پیش آگهی و خیمتر نوع زنجیره ای سبک Lambda نزد این بیماران است .

اختلالاتی دیگر از نوع اختلالات یونیک سدیم ، پتاسیم ازدیاد اسید اوریکی ، آمیلوئیدوز ، اختلالات عصبی مختلف ، سندرم ازدیاد ویسکوزیته (همچنین وجود کریو گلوبولین Cryoglobulines و تومورهای پلاسما سيتیتر انساج نرم ، پیدایش لوکوز حاد یا تحت حاد — که بطور استثنائی دیده میشود — از علائم احتمالی ، عوارض و و خامت بیماری هستند .

درمان

بحث ما در اینجا اختصاصاً راجع به درمان شیمیوتراپیک آن است . در چند سال گذشته درمان پولی شیمیوتراپی میلو م - مولتیپل - در موارد حاد بیماری و در مواقعی که بیماری به یکی از درمانهای کلاسیک مقاوم شده باشد - فوق العاده تحت بررسی قرار گرفته و شماهای متعددی نیز پیشنهاد شده است .

درمان عوارض بیماری و رادیوتراپی موضعی تسکین دهنده مورد بحث ما نیست ؛ بررسی شیمیوتراپی را به ترتیب با داروهائی که در این بیماری مؤثر هستند شروع میکنیم :

I - ملفالان (Melphalan)

فرمول ازت دار که در ۱۹۵۳ توسط Bergel et Stock کشف شده و در کلینیک توسط Blockin مورد استفاده قرار گرفته است .

Larinov تقریباً در همان زمان ایزومر آن را ساخته و مورد

مطالعه قرار داده است (Chlormethine) اولین نتایج موفقیت آمیز این دارو در سال ۱۹۶۲ ذکر شده است . این دارو که يك

II - سیکلوفسفامید Cyclophosphamide

این دارو نیز یک خردل ازت دار است و توسط Gross Lambers در سال ۱۹۵۸ مورد استفاده قرار گرفته است. سیکلوفسفامید توسط Arnold و Bouseaux شناخته شده است. این ترکیب شیمیایی ثابت است و توسط Clivage (چرخش) محل اتصال فسفر نیتروژن که فعالیت β -Chlorethylamine را آزاد میکند - فعال میشود. به آسانی از راه خوراکی جذب میشود؛ فعال شدن آن بخصوص در کبد انجام میشود (نتیجتاً اثر دارو بستگی به فونکسیون طبیعی سلولهای کبدی و به آنزیمهای Microsomes های کبدی دارد).

دفع سیکلوفسفامید از راه ادرار انجام میشود و هنوز بصورت ترکیب فعال شده است؛ به همین دلیل گاهی اوقات باعث تحریک مثانه و هماتوری میگردد.

این دارو بصورت آمبولهائی با دوزاژ مختلف وجود دارد و از راه وریدی، با تحمل غالباً خوب نیز مورد استفاده است. درمان با سیکلوفسفامید نیز شمای متعددی دارد:

— ۲ میلیگرم برای هر کیلو گرم وزن روزانه توسط Korst 1964 .

— ۱۵۰ میلیگرم روزانه بمدت ۱۰ روز

Med. Res. Council 1971

— ۲۰۰ میلیگرم روزانه بمدت ۵ الی ۷ روز و بعداً حدود ۵۰ تا ۱۰۰ میلیگرم روزانه برای درمان نگهدارنده توسط Osserman .

در مواقعی که از درمان وریدی استفاده میشود میتوان در اوایل از سیکلوفسفامید با مقادیری حدود ۵ میلیگرم - برای هر کیلو گرم وزن - روزانه بمدت ۴ الی ۵ روز و بعداً ادامه درمان بطریق خوراکی یا استفاده منحصراً وریدی، ۲ الی ۳ بار در هفته - بسته به هموگرام - و یا بالاخره تزریق هفته ای حدود ۵۰۰ الی ۱۰۰۰ میلیگرم و حتی تا گاهی اوقات ۱۸۰۰ میلیگرم بسته به هموگرام استفاده کرد.

III : شیمیوتراپی و کورتیکوتراپی

کورتیکوتراپی در درمان میلوم مولتیپل - با وجود عقاید مختلفی که درباره آن ابراز شده است - بدون شك اثرات نیکویی را در بر دارد. در موارد سیتوپنی شدید کورتیکوتراپی تنها وسیله درمانی است. هم چنین در اغلب موارد در بهبود حالت عمومی، سندرم هموراژیک و اثر آنتالژیک وسیله مؤثری است.

در این درمان پردنیزون حدود ۱۵ الی ۲۰ میلیگرم روزانه - گاهی اوقات تا حدود ۱ میلیگرم برای هر کیلو گرم وزن - در شمای مختلف پلی شیمیوتراپی بطور متناوب، و یا از مشابهن آن که معادل همین مقدار باشد استفاده میشود. اثر ضد درد آن ثابت نیست.

3- P- Bis - 2 Choroethye - amino -

phenyl -1-alanine میباشد در مشخصات شیمیائی خود وجود یک ملکول-اسید آمینه را دارد که توسط آن به آسانی در متابولیسم پروتیدیکه دخالت کرده و باقیمانده ملکول یک عمل سمی را انجام میدهد. ملفالان در واقع یک داروی آلکیلان است.

شیمی درمانی

ملفالان بصرفه مختلفی در بیماری میلوم مولتیپل مورد استفاده قرار گرفته است. شمای متعددی پیشنهاد شده است.

آنچه که بیش از همه اهمیت دارد درمان مداوم یا درمان سیکلیک است. در درمان مداوم مقادیر زیر پیشنهاد شده است:

۱- ۰/۲۵ میلیگرم برای هر کیلو گرم وزن بطور روزانه (Alexanian 1969) .

۲- ۰/۰۸۵ میلیگرم برای هر کیلو گرم بطور روزانه (Deseze, Councilon Drugs)؛ در این درمان مداوم مقادیر بیشتری از این دارو در شروع درمان نیز مورد استفاده قرار گرفته است.

۳- ۰/۱۵ میلیگرم برای هر کیلو گرم وزن بطور روزانه بمدت ۷ روز (Hoogstranten 1967) .

۴- ۴ میلیگرم روزانه بمدت ۱۵ روز (Med. Res. Council 1971)

۵- ۶ تا ۱۰ میلیگرم روزانه بمدت ۸ الی ۱۰ روز (Osserman) در مانهای اولیه فوق بسته به نتایج هموگرام با حدود تقریباً ۲ میلیگرم روزانه و یا کمتر ادامه مییابد. درمان سیکلیک یا غیر مداوم نیز شمای متعددی دارد و این دوره های درمانی حدود ۵ الی ۶ هفته، بسته به نتایج هموگرام تکرار میشود.

۱- ۱۰ میلیگرم روزانه تا مقدار توتال ۱ میلیگرم برای هر کیلو گرم وزن (Jean Berard 1962) .

۲- ۰/۱۵ میلیگرم برای هر کیلو گرم وزن روزانه بمدت ۷ روز، حدود هر ۵ هفته (Hoogstraten 1969) .

۳- ۰/۷۱ الی ۱/۳ میلیگرم کیلو گرم وزن، روزانه بمدت ۴ روز پی در پی هر ۶ هفته

(Bergsagel 1967 و Alexanian 1968)

۴- ۰/۲۵ میلیگرم برای هر کیلو گرم وزن بمدت ۴ روز حدود هر ۶ هفته (Alexanian 1969) .

مسلماً شمای دیگری نیز بسته به ذوق شخصی، حال عمومی، وخامت بیماری، شدت نارسائی و بعضی عوامل دیگر مثل شدت پان سیتوپنی، مورد استفاده قرار میگیرند.

:Vincristine

آلکالوئید گیاهی عصاره پروانش (Pervenche) است که شامل فرآکسیون indole و یک فرآکسیون dehydro-indole میباشد. این دارو باعث بلوکاژ غیر قابل برگشت تقسیم سلولی در مرحله متافاز میگردد، ولی فقط درموقعی که سلول در حال تقسیم شدن است وارد آن میشود.

: Procarbazine -

(2-methyl - hydrazine) - N-iso - Propyl -
-Ptoulamide : Hydrochloride -

یامشوق متیل هیدرازین نماینده یکی از رده‌های داروهای سیتواستاتیک فوق العاده فعال است. اندیکسیون اساسی پروکربازین در لنفومهای بدخیم، بویژه بیماری هوجکین است. نوع اثر این دارو بطرق مختلف است؛ شبیه داروهای آلکیلان، اثر روی تقسیم سلولی به علت طولانی کردن مرحله interphase و ایجاد اختلالات کروموزمیک اثر رقابتی در متابولیسم اسید Desoxy ribonucleique. اثر اخیر به علت پراکسیدهای هیدروژن و رادیکالهای هیدروکسیل فوق العاده فعال است که در موقع اتواکسیداسیون مشتقات متیل هیدرازین ایجاد میشود. اثر پروکربازین در کلینیک با کم شدن مقدار پروتئین‌های میلو ماتوز، به کمتر از ۵۰ درصد قبل از درمان در ۵ مورد از ۳۶ بیماری که قبلاً باملفالان درمان شده بودند مشاهده شده است (Mon, Edmonson, 1976, Samuels et al 1976) این اثر با تغییر قابل توجهی در پلاسما سیتوز مغز استخوان همراه نبوده است. کم شدن پاراپروتئین‌ها در نزد بعضی بیماران که به ملفالان مقاوم شده‌اند، نظریه اثر ضد نئوپلازیک این دارو را روی سلولهای تومورال پلاسما سیتوز تا حدی تأیید و یا لااقل بخاطر می‌آورد.

آدریامایسین Adriamycin یا

Doxo rubicin

این آنتی بیوتیک با اثر آنتی میتوتیک که فقط به صورت آمپول تزریقی وریدی وجود دارد، بهبودیهای قابل توجه کلینیکی، کوتاه مدت و نزدیکاً کمی از بیماران که به درمانهای قبلی مقاوم شده‌اند ایجاد کرده است.

(O, Bryan et al, 1973 ; Alberts, Salmon, 1975) ,

مکانیزم اثر این دارو در مقایسه با ترکیبات آلکیلان کاملاً متفاوت است. شاید اثر آن شبیه اثر آنتی بیوتیکهای آنتی میتوتیک دیگر باشد. گروه سرطان شناسان - South western oncology group در حال مطالعه شمایه‌های پولی شیمیوتراپی همراه با آدریامایسین و داروهای دیگر در درمان بیماران مبتلا به میلو م میباشند. در درمان میلو مهای مقاوم، آدریامایسین به مقدار ۷۵ میلیگرم برای هر متر مربع از سطح بدن، ماهانه ۲ تا ۳ بار انجام شده است.

ولی عملاً، این هورمون در درمان میلو م مولتیپل غالباً مورد استفاده قرار میگیرد و درصد بیماری که با ترکیبی از ملفالان و پردنیزون بهبودی بدست می‌آورند بیشتر از بیمارانی هستند که تنها باملفالان درمان شده‌اند.

با وجود این، دوران زندگی متوسط این بیماران از موقع شروع درمان باملفالان و پردنیزون - که حدود ۲۱ ماه گزارش شده است - با بیمارانی که به تنهایی باملفالان درمان شده‌اند، تغییر چندانی نکرده است (Alexanian et al, 1972). پردنیزون به تنهایی اثر توکسیک خفیفی روی سلولهای میلو ماتوز دارد؛ ولی به علت اثرات دیگر این هورمون - بعنوان مثال ازدیاد کاتابولیسیم پروتئیدیک - درصد این اثر بیشتر میشود (Bergsagel, 1972). باید بخاطر داشت که مؤثرترین درمان هیپرکلسمی در نزد بیماران مبتلا به میلو م، پردنیزون است.

درمان با پردنیزون تنها، باعث کم شدن تخریب استخوانی میگردد؛ ولی معمولاً پلاسما سیتوز مغز استخوان را کاهش نمیدهد.

از دیاد تخریب استخوانی در نزد بیماران مبتلا به میلو م - مولتیپل، ظاهراً به علت ازدیاد فعالیت Osteoclastes است که توسط فاکتور فعال کننده استئوکلاستها Osteoclastes activating factor - که به آن بطور اختصار نام O.A.F داده شده - انجام میگیرد. بنظر میرسد که سلولهای میلو ماتوز در مغز استخوان در محیط کشت O.A.F تولید میکنند. شاید اثر بهبود بخش پردنیزون روی هیپرکلسمی این بیماران به علت بلوکاژ فعالیت Osteoclastes توسط O.A.F است (Raisz et al 1975).

از عوارض مهم: خطر خونریزی هاضمهای و عوارض

کلاسیک هر درمان کورتیکوتراپی است. در مورد میلو م، بویژه از تشدید عفونتها باید نام برد.

کورتیکوتراپی همراه با شیمیوتراپی در شمایه‌های متعددی مورد استفاده قرار گرفته و امکان اثر سینرژیک Synergique آن با این داروها موجود میباشد.

درمان پولی شیمیوتراپی

داروهائی که در این درمان مورد استفاده قرار گرفته‌اند شامل ترکیبات زیر میشوند:

B, C, N, U یا درموردی که وجود نداشته باشد نوع خوراکی آن C, C, N, U
: B, C, N, U, -

1'3 Bis (2 - Chloroethyl) 1 - nitrosouree یکی از داروهائی است که آینده بهتری را، نه تنها در میلو م بلکه برای بسیاری از تومورهای دیگر - بخصوص لنفوما - نوید میدهد. شبیه داروهای آلکیلان است ولی مکانیزم اثر آن کاملاً روشن نیست.

بوده است که سرعت پیشرفت بیماری خیلی شدید بوده یعنی در نوع حاد میلوم مولتیپل انجام شده است .

۲۰ بیمار از این ۳۶ بیمار هیچگونه درمان شیمیوتراپی قبلی نداشتند و ۱۶ بیمار دیگر قبلاً درمان شده بودند و درمانهای قبلی در اکثر موارد با آلکران و سیکلوفسفامید بصورت متناوب - ولی هیچگاه بصورت ترکیبی نبوده است . همراه با این درمان بیماران غالباً از پردنیزون نیز استفاده میکردند . تمام این ۱۶ بیمار با وجود درمانهای قبلی میلوم پیش رونده داشتند ؛ ۱۱ بیمار دیگر رادیوتراپی قبلی داشتند .

فقط ۹ بیمار هیچگونه درمان قبلی نداشته اند .

در مجموع ۳۲ بیمار درمان فوق را دریافت داشتند ؛ چون نزد دونفر ارزشهای تشخیصی کافی نبودند و ۲ بیمار دیگر کمتر از ۶ هفته درمان داشته اند اولی چهار روز بعد از شروع درمان به علت پارگی آئورت فوت کرد و دومی هم حاضر به ادامه - معالجه نشد .

اثرات سمی :

اثرات سمی این درمان حداقل بوده بطور کلی بیماران نسبت به درمان تحمل خوبی داشته اند. تهوع با تزریق وریدی B.C.N.U. و سیکلوفسفامید بطور اتفاقی ذکر شده است . تعداد کمی از بیماران به لوکوترومبوسینی در میان سیکل درمانی مبتلا شده اند فقط یک مورد نارسائی شدید مغز استخوان مشاهده شد که بصورت به حال طبیعی بازگشت . پارستزی و نوروپاتی محیطی نسبتاً شایع بود ولی مسمومیت جدی به علت تزریق Vincristine مشاهده نشد .

عوارض ناشی از درمان با پردنیزون را به حداقل رسانده اند ؛ چون سعی شده است که این دارو در فواصل سیکل درمانی قطع کرده یا با مقدار خیلی کم ادامه دهند . در اکثر موارد قطع پردنیزون باعث پیدایش سریع درد و کم شدن مقدار هموگلوبین گردیده است .

معمولاً حدود ۱۵ تا ۲۰ میلیگرم از این هورمون روزانه در فواصل درمان لازم بنظر میرسد .

دومورد از این بیماران به علت سابقه خونریزی هاضمهای پردنیزون دریافت نکردند .

باجود این ، هر دو مورد بهبودیهای خوبی داشته اند .

نتایج این درمان را بسته به تابلوی ارزشیابی Karnofsky - که انواع نتایج درمانی این بیماران را تقسیم بندی میکند - در نظر گرفته اند .

بهبودی علائم فونکسیونل بیماری ، بصورت کم شدن و یا از بین رفتن درد ، تحرك مجدد بیمار (یا فعالیت فیزیکی) با بهبود حالت عمومی و بهبودی علائم کلینیکی و علائم پاراکلینیکی - که بترتیب یادآوری میکنیم - در نظر گرفته شده است .

از لحاظ همتولوژیک ، کم شدن انفیلتراسیون پلاسما سوسپنشن مغز استخوان ، به کمتر از ۴۰٪ مقدار اولیه . اصلاح آنمی و ازدیاد هموگلوبین در حدود ۲ گرم بیشتر (اگر بیمار قبلاً مقدار

- بلئوما یسین (Bleomycine) :

آنتی بیوتیک آنتی میتوتیک دیگری که درشماهای پولی - شیمیوتراپی مورد استفاده قرار گرفته است .

5- Fluorouracil

آنتی میتوتیک با اثر آنتی متابولیک روی هسته های پریمیدین در نزد موش مبتلا به میلوم ، اثرات فوق العاده ضد تومورالی را در برداشته است (Abraham et al, 1967). ولی تا کنون در نزد انسان مبتلا به این بیماری بخوبی آزمایش نشده است . بطور کلی آرزوی ما پیدایش آنتی میتوتیکهای جدیدی است که بتوانند در نزد بیماران که مبتلا به میلوم مولتیپل هستند و به درمانهای ترکیبات آلکیلان مقام شده اند مؤثر واقع شوند . در درمان پولی شیمیوتراپی بطور دوره ای ، دو نوع شما را که تا کنون بطور جدی انجام شده است مفصلاً بیان میکنیم .

۱- پولی شیمیوتراپی با ترکیبی از 1-B.C.N.U.

وریدی ۱۰/۵ میلیگرم برای هر کیلو گرم وزن روز اول از شروع درمان و در صورتیکه موجود نباشد میتوان از CCNU مشتق خوراکی نیتراوز و اوره Nitroso - Uree به همان مقدار استفاده کرد .

2- Cyclophosphamide

از راه وریدی ۱۰ میلیگرم برای هر کیلو گرم وزن روز اول از شروع درمان .

3- Alkeran

بصورت خوراکی به مقدار ۰/۱ میلیگرم برای هر کیلو - گرم وزن از روز اول بمدت ۷ روز پی در پی و یا به مقدار ۰/۲۵ میلیگرم وزن در چهار روز اول .

4- Prednisone

خوراکی با مقدار ۱ میلیگرم کیلو گرم وزن از روز اول بمدت هفت روز و بعداً کم کردن مقدار دارو بصورت تدریجی تا قطع کامل و احتمالاً ادامه آن در صورت لزوم با مقادیر خیلی کمتر بمدت طولانی .

5-Vincristine

وریدی ۰/۳ میلیگرم کیلو گرم وزن فقط روز ۲۱ از شروع درمان . این پولی شیمیوتراپی معمولاً دوره های ۳۵ روزه دارد . بیمار از روز بیست و یکم تا سی و پنجم هیچگونه درمان شیمیائی آنتی میتوتیک دریافت نمیکند . در این فاصله زمانی کنترلهای متعدد خون محیطی لازم است . دوره های ۳۵ روزه این ترکیبات را ۳ - ۴ و حتی بیشتر میتوان ادامه داد . در صورت پیدایش سیتوبنی ، دوره های بعدی را باید بسته به درجه آن با مقادیر کمتر و یا دوره هایی طولانی تر از ۳۵ روز تکرار کرد .

شما این پولی شیمیوتراپی توسط LEE, Clarkson و همکاران انجام شده است .

۳۶ بیمار از مارس ۱۹۷۲ تا مارس ۱۹۷۳ توسط نامبردگان بدین روش درمان شده اند . تنها ارزشیابی این درمان روی بیماران

شده‌اند ، ۲۸ بیمار تا تاریخ انتشار این مقاله (فوریه ۱۹۷۴) حال نسبتاً خوبی داشته‌اند .

۲- پولی شیمیوتراپی با ترکیبی از:

۱-Melphalan ۰/۲ میلی‌گرم کیلوگرم وزن روزانه بمدت چهار روز.

۲-Prednisone ۲ میلی‌گرم کیلوگرم وزن روزانه بمدت چهار روز.

دوداروی فوق هرشش هفته تکرار میشود ،

۳-Procarbazine ۳ میلی‌گرم کیلوگرم وزن روزانه بمدت ۹ روز.

یا ۴ میلی‌گرم کیلوگرم وزن روزانه بمدت ۶ روز شمای فوق توسط Alexanian و همکارانش بین سالهای ۱۹۶۸ تا فوریه ۱۹۷۱ ماه ژوئن نزدیک ۲۳۶ بیمار مبتلا به میلوم مولتیپل انجام شده است .

درصد جواب مساعد به درمان ، مدت زمانی بهبودی و زمان زندگی بیماران ، درمان شده باشمای فوق ، ۱۵۶ بیمار دیگر که فقط ترکیبی از Melphalan و پردنیزون دریافت کرده‌اند مقایسه شده است. جواب مساعد موقعی بیان شده است که تولید پاراپروتئین میلوما توز به کمتر از ۲۵٪ ارزش قبل از درمان رسیده است .

۵۹٪ بیماران درمان شده با پولی شیمیوتراپی فوق جواب مساعد درمانی داشته‌اند ؛ در صورتیکه فقط ۴۸٪ بهبودی با درمان ملفالان و پردنیزون مشاهده گردیده است .

در هر دو سری درمان شده حد متوسط زندگی بیماران حدود ۲۲ ماه و دوران بهبودی بیماران که به درمان جواب مثبت داده‌اند حدود ۲۱ ماه است . هرچه پاراپروتئین بعداقل برسد دوران بهبودی وحد متوسط زندگی بیمار طولانی‌تر است . مقاوم بودن نسبت به درمان بیان شده در مورد میلوم بازنجره بنس جونز ، از نوع Lambda در مواردی که با پروکاربازین درمان شده‌اند مشاهده نگردید.

نتیجه این پولی شیمیوتراپی ، ارزش آنرا برای ایجاد بهبود بهتر نشان داده است . پلی شیمیوتراپی با مخلوطی از داروهای مختلف دیگر نیز انجام شده است . بعنوان مثال مجموعه‌ای از داروهای ملفالان ، پردنیزون ، پروکربازین و Vincristine که نتایج قابل توجهی را در بر نداشته است (South Western Oncology Group Study) در بین ۵۰۸ بیمار درمان شده بطرق مختلف نتایج زیر بدست آمده است :

بهبودی در ۴۷٪ موارد درمان شده با ملفالان و پردنیزون ، ۴۶٪ با ملفالان پردنیزون پروکربازین و ۵۰٪ با ملفالان پردنیزون پروکربازین Vincristine ، درمان با ملفالان و پردنیزون بدین طریق انجام شده است :

هموگلوبین کمتر از ۱۱ گرم داشته است) .

از لحاظ بیولوژیک معیارهای واقعی عبارتند از :

- کم شدن پاراپروتئین میلوما توز در خون محیطی و در ادرار به ۵۰٪ غلظت اولیه .

- کم شدن پروتئیدی ، همچنین بهبود کالسمی و اورسمی یا ازتمی .

- تغییرات سرعت رسوب گلبولی چندان دقیق نیست و به عوامل دیگر نیز بستگی دارد .

- از لحاظ رادیولوژیک ، کم شدن وسعت تومورال به حدود ۵۰٪ ، عدم وجود ضایعات جدید و استثناً طبیعی شدن ضایعات قبلی .

انواع نتایج درمان طبق جدول کارنوفسکی :

سری O : هیچگونه اثری روی سیر بیماری ندارد .
OO : پیشرفت بیماری بدون اثر روی علائم فونکسیونل .

OA : پیشرفت بیماری با بهبود علائم فونکسیونل بدون تغییرات بالینی .

OB : تغییرات بالینی مساعد ، بدون بهبود علائم فونکسیونل .

OC : بهبود علائم بیماری و تغییرات مساعد پاراکلینیکی قابل اندازه گیری (این بهبودی فقط کمتر از یک ماه دوام دارد) سپس شروع مجدد بیماری .

سری ۱- : بهبود علائم کلینیکی همراه با تغییرات مساعد تمام معیارهای قابل اندازه گیری بیماری .

1-A : بهبود علائم بطور واضح همراه با تغییرات مساعد معیارهای ذکر شده بمدت یکماه یا بیشتر .

1-B : تقلیل قابل توجه لوکالیزاسیون های قابل اندازه گیری بمدت یکماه یا بیشتر نزد بیماری که نسبتاً علائم فونکسیونل ندارد و میتواند فعالیت‌های عادی خود را بدون اشکال انجام دهد ؛ این کم شدن حجم تومورال باید حداقل ۵۰٪ باشد .

1-C : از بین رفتن کامل تمام علائم و بهبود تظاهراتی که نتیجه بیماری در حال فعالیت میباشد بمدت یک سال و بیشتر .

پولی شیمیوتراپی بطریقه فوق دست آوردهای زیر را در بر داشته است :

O-O 9, 4%

O-A 21, 9%

1-B 9, 5%

1-A 59, 3%

با وجود این نمیتوان در مورد نتایج دراز مدت درمان فوق زود قضاوت نمود . بعد از یکسال فقط ۳ بیمار از مجموع درمان شدگان فوت کرده‌اند . از ۲۹ بیمار دیگر که بمدت ۸ ماه معالجه

پیدایش پنومونی و زونا در دوران رمیسون نزد بیمارانی که بطور نگهدارنده ملفالان و پردنیزون دریافت میکنند از عوارض شایع است. خطرات ادامه شیمیوتراپی بیشتر از فایده درمانی آن است؛ غیر از مواردی که در مرحله شروع درمان شیمیوتراپی بکار برده شده اولیه همچنان ادامه یابد.

فیزیوپاتولوژی اثرات درمانی

همانطور که قبلاً هم یاد آور شدیم حساسیت نئوپلاسم پلاسما سوسپنر به داروهای مختلف با اثر آلکیلان بسیار متفاوت است. Bergsagel et al 1975 این تفاوت را روی تومور پلاسما سوسپنر موش مطالعه کرده اند که مقاوم به B.C.N.U نسبتاً مقاوم به ملفالان و حساس به درمان با سیکلوفسفامید است. بنظر میرسد که متابولیسم نوع آلکیلان در رابطه با فاکتورهای سلولی داخلی، Intrinsic معرف این حساسیت بیشتر به یک داروی آلکیلان است. نزد انسان نیز این مشاهدات به کرات ذکر شده است.

بعنوان مثال Bergsagel et al 1972 توانستند $\frac{1}{3}$ بیماران مبتلا به میلو م را - که به درمان با ملفالان مقاوم بودند - بعداً با درمان با مقادیر زیاد سیکلوفسفامید بطور متناوب درمان نمایند.

این مشاهدات وجود سریهای با واکنش متفاوت از سلولهای بدخیم را در یک تومور بخاطر می آورد. جواب اولیه به ملفالان، سلولهای حساس به این دارو را از بین میبرد و باعث پیدایش یا تکثیر سلولهای مقاوم به این دارو و حساس به سیکلوفسفامید میگردد. این مشاهدات باعث پیدایش درمانهای پلی شیمیوتراپی با مجموعه ای از داروهای آلکیلان شده است؛ Harley et al 1972 در لوسمی حاد گروه B ترکیبی از ملفالان B-C-N-U و سیکلوفسفامید را با نتایج امیدبخشی ذکر کرده اند.

گروه Lee و همکاران در Memorial Hospital این درمان را همانطور که قبلاً هم بیان شد با اضافه کردن پردنیزون و Vincristine در مورد میلو م تکمیل نمودند. هم اکنون در انستیتو سرطان شناسی ناسیونال کانادا روشهای مختلف درمان با ملفالان تا زمان مقاوم شدن و استفاده از سیکلوفسفامید و B-C-N-U را بررسی کرده هم چنین درباره نحوه تجویز چند داروی آلکیلان بصورت متناوب یا همراه یکدیگر مطالعات دقیقی را شروع کرده اند.

با اندازه گیری مقدار پاراپروتئین میلو م اتوز - که در واقع مقدار آن با حجم کل سلولهای تومورال مطابقت میکند - میتوانیم اثر آنتی میتوتیک بکار برده شده را ارزشیابی نمائیم و در نتیجه کم و بیش مقدار سلولهای تومورال از بین رفته را بسنجیم.

برای پیدایش پروتئین مونوکلونال تعداد (۱۰^{۱۰}) سلولهای تومورال لازم است. موقعیکه تعداد این سلولها به ۱۰^{۱۱}،

ملفالان ۱۰ میلیگرم برای هر متر مربع سطح بدن، بطور روزانه بمدت ۴ روز با فاصله ۶ هفته. پردنیزون ۶۰ میلیگرم برای هر متر مربع سطح بدن، بطور روزانه بمدت ۴ هفته با فاصله ۶ هفته. دوران زندگی متوسط تمام بیماران درمان شده بطرق مختلف مشابه و حدود ۲۴ ماه بوده است. دوره بهبود بیماری نیز مشابه بوده است. بیماران در دوران بهبودی به دو روش درمان میشده اند:

ملفالان - پردنیزون مثل شمای قبلی یا (B-C-N-U) Carmustine ۱۵۰ میلیگرم برای هر متر مربع سطح بدن، بطور وریدی در روز چهارم از شروع درمان و پردنیزون ۶۰ میلیگرم برای هر متر مربع سطح بدن روزانه بمدت چهار روز و تکرار درمان هر ۶ هفته یکبار. بدین طریق دوران رمیسون از موقع شروع اثر درمان حدود ۳ الی ۴ ماه با ملفالان و پردنیزون و درجه رمیسون در تمام موارد درمان شده با پلی-شیمیوتراپیهای دیگر حدود ۱۸ ماه بوده است. کثرت کانونهای عفونی بصورت عفونتهای ریوی و زونا نزد بیمارانی که درمان مداوم داشته اند بیشتر بوده و یک بیمار که دوره های مکرر ملفالان - پردنیزون داشته است از لوسمی حاد میلو بلاستیک فوت کرده است.

میدانیم که نزد بیماران مبتلا به میلو م مولتیپل بعلت کمبود گاما گلوبولینهای طبیعی و لوکونوترونی شایع، عفونتهای مختلف نیز فراوان است. درمان شیمیوتراپی و کورتیکوتراپی نزد این بیماران - بعلت تشدید اختلالات ایمنی - نه تنها عفونتهای مختلف بلکه پیدایش بعضی سرطانهای دیگر - بویژه از سری لنفومهای بدخیم - را زیاد میکند. این موضوع در نزد بیمارانی که تعویض کلیه شده اند و از داروهای ایمونوسوپرسور مصرف میکنند نیز ذکر شده است.

آنچه را که باید در روش درمانی فوق در دوران بهبودی در نظر داشت اثر مشابه پردنیزون ملفالان و پردنیزون کرموسیتین بوده است. ولی آنچه که از مطالعات Alexanian بر میآید Carmustine برای مرحله ابتدائی درمان میلو م و پیدایش رمیسون ارجحیتی به ملفالان ندارد؛ و در مواقعی که مقاومت به ملفالان وجود داد بیمار به Carmustine نیز مقاوم است. لازم است یاد آور شویم که ادامه درمان نگهدارنده با یکی از طریق فوق بعد از پیدایش بهبودی (بعد از یکسال) نسبت به بیمارانی که بعد از این دوره هیچگونه درمان شیمیائی نشده اند ارجحیتی ندارد.

مسلماً در این باره هنوز باید مطالعات جدیدتری را انجام داد. آنچه را که می بایستی در نظر داشت در مورد میلو م مولتیپل دوران بهبودی و زندگی بیمار مستقیماً بستگی به میزان کم شدن حجم تومور دارد. درمان نگهدارنده طولانی بعد از سال اول چندان مفید نیست مگر در مواردی که حداکثر کم شدن حجم تومور مشاهده شده باشد.

Sullivan and Salmon 1972 موفق به کشف این موضوع شده‌اند که بعد از درمان مؤثر شیمیائی اولیه — که بیمار را به حال رمیسیون درمیآورد — يك مرحله یکنواخت Plateau ایجاد می‌گردد .

این مرحله مدتی طول میکشد . در این دوران حداکثر سلولهای تومورال حساس تحت تأثیر قرار گرفته و مقدار پاراپروتئین و سلولهای تومورال باقیمانده — در رابطه با آن — کم و بیش ثابت میمانند . شاید بدین جهت است که بعد از بهبود، درمان نگهدارنده با داروهای آلکیلان اثر چندانی ندارد .

کشف این پدیده ما را وادار میکند که در پی پیدایش داروهای اختصاصی آنتی میتوتیک دیگری — که در سیکل سلولی مؤثر هستند و میتوانند در این مرحله یکنواخت مورد استفاده قرار گیرند — باشیم .

داروهای موجود تا کنون این امید را برآورده نکرده است . بعنوان مثال دوره بهبود بیمارانی که با ملفالان و پردنیزون درمان شده‌اند حدود ۲۴ ماه است که با ادامه درمان تغییری نمیکند . سیر بیماری از این مرحله بیعد ، با یابدون درمان نگهدارنده بطرف مرحله حاد نهائی است . میتوان مرحله تبدیل لوسمی میلوئید مزمن را به لوسمی حاد — که تحت درمان با Busulfan حداکثر رمیسیون خود را بدست آورده است — بدان تشبیه کرد . بیمار مبتلا به میلوم مولتیپل در مراحل نهائی سرعت پیشرفت و بطور حاد عود میکند .

مقدار پروتئین میلوماتو بسرعت بالامیرود . اولین بازگشتها هنوز قابل درمانند و در عودهای نهائی زمان ازدیاد سریع پاراپروتئین کوتاه میشود و از حدود ۹۸ روز در عودهای اولیه به حدود ۱۵ روز در عود چهارم میرسد (Bergsagel and Pruzanski 1975) . در عود چهارم بیمار غالباً مبتلا به تب بدون علت عفونی ، پان سیتهوپنی و خیم وجود سلولهای پلاسما سیتور نارس در مغز استخوان می‌گردد .

این مرحله حاد در بعضی موارد شبیه لوسمی حاد میلو بلاستیک است . مکانیسم واقعی این تبدیل مراحل نهائی به يك هموپاتی بدخیم حاد ناشناخته است . فرضیه‌های مختلفی برای این تغییر و تبدیل مورد بحث قرار گرفته است :

۱- امکان اثر انتخابی درمان شیمیائی روی سلولهای فوق العاده حساس و جانشین شدن آنها توسط سلولهای مقاوم که سرعت رشد میکنند . ولی باید یاد آورد که بسیاری از بیماران مدتها به تکرار درمان اولیه همچنان جواب مناسب میدهند؛ ولی دوران رمیسیون در دفعات بعدی کوتاه تر میشود .

۲- پدیده تکامل (Differentiation) سلولهای تومورال در دوران بیماری مختل می‌گردد و فاصله زمانی بین تولد يك سلول تومورال اولیه نارس Stem Cell و پیدایش سلولهای بالغ با ترشح پروتئین غیر طبیعی کوتاه تر می‌گردد . در این مورد

۱۰۱۲ برسد عوارض بالینی بطور روشن ظهور میکند وزمانی که تعداد این سلولهای تومورال به بیشتر از ۱۰۱۳ برسد این حالت با ادامه حیات مغایر است .

این روش به علت کاتابولیسیم پاراپروتئین بازنجیره‌های سبک توسط کلیه و اعضاء دیگر نمیتواند بطور قاطع درباره ارزش سلولهای پلاسما سیتور از بین رفته قضاوت نماید . برای دقت بیشتر و ایجاد رابطه بهتری بین حجم سلولی و مقدار پاراپروتئین ترشح شده ، قطع درمان و سرعت بالارفتن پاراپروتئین مربوطه و مقدار آن در نظر گرفته شده است .

Salmon and Smith 1972 با اندازه گیری مقدار پاراپروتئین توتال پلاسما تیک ، روش دیگری برای اندازه گیری حجم کل سلولهای تومورال پلاسما سیتور پیشنهاد کرده‌اند . کاتابولیسیم نرمال پروتئین غیر طبیعی در این تناسب در نظر گرفته شده است .

مقدار پلاسما تیک ایمنو گلوبولین‌ها را دو عامل تعیین میکند :

۱- سنتز .

۲- تخریب و دفع .

از دیاد سلولهای پلاسما سیتور به علت تحریک آنتی ژنیکه و یا تومورال ، باعث ازدیاد ترشح ایمنو گلوبولینها میشود . مقداری از این گلوبولینها توسط روده و کلیه دفع میشود ؛ علاوه بر آن کاتابولیسیم ایمنو گلوبولینها مثل سایر پروتئینها است . میانگین کاتابولیسیم (T2) برای IgG ۲۳ روز است باستثناء IgG 3 که فقط ۹ روز است . IgA ۶ روز ، IgM ۵ روز ، IgD سه روز و IgE ۲ روز است . کاتابولیسیم ایمنو گلوبولینها ، بستگی به فراکسیون FC دارد .

زمان کاتابولیسیم فراگمان FC با T2 ایمنو گلوبولینها مطابقت میکند و کاتابولیسیم فراگمان Fab خیلی سریعتر است . برای IgG مکانیسم دیگری نیز وجود دارد . تخریب و دفع آن در موافقی که مقدار پلاسما تیک آن به علتی بالامیرود فوق العاده زیاد میشود .

آن مقدار از IgG که زیادتر از حد طبیعی است تحت تأثیر این ازدیاد تخریب قرار میگیرد و این امر پدیده ایست فیزیولوژیک برای نگهداری مقدار IgG در حد طبیعی . کاتابولیسیم ایمنو گلوبولینها بطور دقیق روشن نیست . کبد و ماهیچه در این عمل فونکسیون عمده‌ای را ندارد . دفع سریع قسمت Fab توسط کلیه است .

در میلوم مولتیپل تعداد لنفوسیت‌های طبیعی مغز استخوان B Lymphocyte کم شده است .

این امر بعلافت انقباضیون مغز استخوان توسط سلولهای تومورال است .

همین کمبود است که کم شدن ایمنو گلوبولینهای طبیعی در این بیماری را توجیه میکند .

لوکوترومبوسیتی از عوارض هر دو دارو است ولی سیکلوفسفامید اثر کمتری روی سری پلاکت دارد و در موارد ترومبوسیتی خفیف تجویز میگردد. شرایط دیگر را که در تجویز هر کدام از این دو دارو باید در نظر گرفت عبارت است از:

- ۱- ریتم تجویز، مقدار آن و راه تزریق.
- ۲- حساسیت شخصی متغیر افراد به درمان.
- ۳- درمانهای قبلی.

هر دو دارو ارزش درمانی تقریباً مشابهی را دارند.

- ۴- عدم جواب مساعد به یکی از این دو دارو مانع استفاده از دیگری نمیکردد. در واقع مقاومت به یکی از این دو دارو دیگری را شامل نمیشود.

۵- عوارض لوسمیک و سارکوما-توز فوق العاده نادرند و مانع درمان نمیگردند.

۶- **درمان مداوم یا متناوب:** ارزش یکی بردیگری هنوز هم کاملاً روشن نیست؛ شاید درمان بصورت دوره‌ای عوارض کمتری در برداشته باشد ولی باید در نظر داشت که قطع دارو و یا طولانی کردن ریتم تجویز آن - به بیشتر از حدود چهار هفته - باعث عود فعال و غیر قابل کنترل تر بیماری میگردد.

۷- در اکثر موارد مقدار دارو در شروع درمان باید نسبتاً زیاد بصورت دوز واحد و یا در مورد ملفالان، تقسیم شده به چند روز باشد.

۸- اثر ضد درد درمان بهترین ملاک مؤثر بودن آن است.

۹- کنترل‌های متعدد خون محیطی در درمان مرحله حاد و مرحله نگهدارنده ضروری است.

در مواقعی که گلبول سفید به $< 3000 \text{ mm}^3$ ، پولی-نوکلئور نو تروفیل به $< 1500 \text{ mm}^3$ ، پلاکت < 80000 mm^3 و مقدار کم شدن هموگلوبین به < 2 گرم درصد برسد، شیمیوتراپی فوق قطع میگردد و با از بین رفتن علائم نارسائی مغز استخوان و ازدیاد گویچه سفید به $> 4000 \text{ mm}^3$ نو تروفیل $> 2000 \text{ mm}^3$ - پلاکت > 100000 mm^3 و حدود ۱۰ گرم هموگلوبین درمان شروع میشود.

در فواصل پان سیتونی میتوان از کورتیکوتراپی بعنوان درمان استفاده کرد.

۱۰- بیماران را باید حتی المقدور بطور سرپائی معالجه کرد. و به راه رفتن، ژیمناستیک و فعالیت فیزیکی سبک برای جلوگیری از تشدید Osteoporose استخوانی و آتروفی ماهیچه‌ای تشویق کرد. برای تحریک بیشتر بیمار لازم است گاهی اوقات از داروهای آنتاژیک معمولی استفاده کرد.

۱۱- تشخیص زودرس و درمان فوری عوارض کلیوی بیماری را باید همیشه در نظر داشت.

۱۲- برای ارزشیابی اثرات درمانی، بهتر است از

نیز باید مثال تبدیل لوسمی میلوئید مزمن را به مراحل نهائی حاد آن تشبیه کرد.

این فاصله زمانی کوتاه تر همراه با اختلالات جدی در رشد سلولی بطرف تکامل است.

با پیدایش هر چه بیشتر سلولهای تومورال مادر Stem Cell در مغز استخوان - که خواص ترشح پاراپروتئین خود را از دست داده اند - مقدار این پروتئینهای غیر طبیعی نیز کاهش مییابد.

در صورتیکه بیمار بعلت یکی از عوارض متعدد بیماری، بعنوان مثال: کلیوی، عفونی، هیپرکالسمی فوت نکند، تبدیل به این مرحله حاد، وخیمترین عارضه است و برای آن همچون مرحله مزمن، درمان موفقیت آمیز وجود ندارد.

در این زمینه لازم است مجدداً یادآور شویم که مصرف آنتی-میتوتیکها بمدت طولانی، نزد این بیماران که مبتلا به اختلالات ایمنونیه تومورال اولیه هستند، باعث تشدید این اختلالات و احتمالاً پیدایش نئوپلازیهای دیگر نیز میگردد.

بحث این کمبود ایمنونیه و رابطه آن با پیدایش نئوپلازیهای دیگر - که غالباً بخصوص از سری لنفومهای بدخیم هستند - در فرصت دیگری بیان خواهیم داشت.

آنچه را که در اینجا باید خاطر نشان کرد پیدایش درصد بیشتر از این نئوپلازیها نزد بیمارانی است که درمان مداوم شیمیوتراپی را دریافت میکنند و فرصت تکثیر یا تجدید قوای سلولهای لنفوسیت ایمنونولوژیک با تحکیم خواص ایمنونیه بر ضد سلولهای تومورال را ندارند.

پیدایش بخصوص لنفوم بدخیم، که در آن کمبود ایمنونیه سلولی یکی از علائم عمده است، در نزد این بیماران گواهی بیشتری برای این موضوع است.

از طرفی قطع درمان و یا تجویز آن در فواصل طولانی باعث عود فعال و غیر قابل کنترل شده بیماری میگردد. زمان دو برابر شدن تومورال در حدود چهار هفته ذکر شده است و نتیجتاً دوره‌های طولانی تر بیشتر از شش هفته (در صورتیکه بیمار دارو را خوب تحمل کرده باشد) کافی نیست.

نتیجه‌گیری در درمان

در اکثر موارد هنوز هم عقیده بر آن است که در میلوم مولتیپل کلاسیک بدون عوارض حاد و کشنده از درمانهای شناخته شده ملفالان یا سیکلوفسفامید استفاده گردد و بعلت رمیسون بهتر درمان را حتی المقدور با پر دیزون بطریق غیر مداوم همراه نمایم. پولی شیمیوتراپی در موارد استثنائی بخصوص انواع پیشرونده سریع آن انجام میگردد.

اثر هر دو دارو با مقادیر متوسط رویهمرفته خوب است؛ اختلالات گوارشی بطور کلی و برای سیکلوفسفامید ریختن موهای سر و سیستمهای هموراژیک شناخته شده است.

۱۴- در پایان آنچه را که بیش از همه باید در نظر داشت مدت زمان زندگی بیمار از شروع اولین علائم ، تشخیص و شروع درمان است.
جواب مناسب به اولین درمان یکی از عوامل عمده پیش-آگهی بیماری است .

معیارهای ذکر شده توسط جدول Karnofsky استفاده کرد.
۱۳- بهبودی بیماری را باید حداقل از سومین ماه از شروع درمان بررسی نمود. با وجود اینکه عوامل متعددی ارزشیابی اثرات فونکسیونل ، بالینی و بیولوژیک را تحت تأثیر قرار میدهند .

نتیجه

هدف از نوشتن این مقاله بررسی اثرات درمانی پوئی-شیمیوتراپی بیماری میلوم مولتیپل - که در سائیان اخیر مورد توجه قرار گرفته است- میباشد . بعد از یادآوری درمانهای کلاسیک شناخته شده و شماهای مختلفی که از این داروها بکار برده شده است پوئی شیمیوتراپی با چند دارو و نتایج امیدبخش آن بیان شده است .
در حال حاضر پوئی شیمیوتراپی با مخلوطی از سیکلوفسفامید کرموستین - الکران - پردنیزون و ون کریستین بصورت دوره های ۳۵ روزه - بشرط آنکه بیمار از لحاظ هماتولوژیک آنرا تحمل کند - در موارد حاد و وخیم بیماری بهترین اثر را داشته است . شماهای پوئی شیمیوتراپی دیگری نیز مورد توجه قرار گرفته است که در مرحله تجربی میباشد . امید است در آینده با کشف داروهای جدید و شماهای مؤثرتری دوران زندگی این بیماران را طولانی تر نماییم .

CONCLUSION

Les traitements classiques de myelome multiple et les schemas differents proposes ont ete mis en revue.

La poly chimiotherapie de la maladie avec une combinaison de cyclophosphamide, B.C.N.U. Alkeran, Prednisone et Vincristine a donnee une meilleur Resultat ceci surtout dans les formes graves et rapidement progressive de la maladie.

D'autres sehemas therapeutiques sont en cours.

REFERENCES

- 1- Alexanian R; Bergsabel D.E. and ... Melphalan therapy for plasma cell myeloma. Blood 1968, 31, 1, 1-10.
- 2- Alexanian R; Bonnet J; and ... combination chemotherapy for multiple myeloma. Cancer, 1972, 30,

382-399.

- 3- Bergsagel D.E; Griffith K. and ... The treatment of multiple myeloma. Adv. Cancer, Res; 1967, 10, 311.
- 4- Bergsagel D.E. The treatment of plasma cell myeloma British Journal of Haematology, 1976, 33, 443.
- 5- Brook J; Bateman J.R; and ... Long-term low dose melphalan treatment of multiple myeloma. Arch. intern. Med; 1973; 131, 545-548.
- 6- Foa j; Carcassonne Y. — Le traitement de la maladie de Kahler. Sem. Hôp. Paris, 1976, 52, No 3. 165-171.
- 7- Lee B. j; Sahakian G, Clarkson B. D; Krakoff I; H. - Combination chemotherapy of multiple myeloma with alkeran, cytoxan, vincristine prednisone and B.C.N.U. Cancer 1974, 33, 2, 533-538.
- 8- Revol L. - Traitement actuel du myelome multiple. Rev. prat (Paris), 1967, 12, 17, 155-161.