

В.Л. Матлан

Львівський НДІ патології
крові та трансфузійної
медицини, Львів, Україна

Ключові слова: пентостатин,
флударабін,
2-хлордезоксиаденозин,
лімфопроліферативні
захворювання.

НОВІ АНАЛОГИ ПУРИНУ В ЛІКУВАННІ ПАЦІЄНТІВ З ЛІМФОПРОЛІФЕРАТИВНИМИ ЗАХВОРЮВАННЯМИ

Резюме. Узагальнені результати застосування аналогів нуклеозидів при різних лімфопроліферативних захворюваннях низького ступеня злоякісності за останнє десятиліття. Представлені сучасні уявлення про механізм дії нових аналогів пурину, наведені традиційні дози та режими їх застосування, основні можливі ускладнення. Подані останні дані стосовно ефективних комбінацій аналогів нуклеозидів з іншими цитостатичними засобами. Окреслені роль і місце кожного із трьох нових аналогів пурину в сучасному арсеналі засобів лікування при окремих нозологічних формах.

Серед пухлин лімфоїдної природи значну частину становлять лейкемії та лімфоми так званого низького ступеня злоякісності. З одного боку, їх об'єднує здебільшого тривалий, млявий перебіг, з іншого — неможливість досягнення повноговилікування, незважаючи на добру початкову відповідь на цитостатичну терапію.

Одним із останніх досягнень на шляху покращання результатів лікування пацієнтів з лімфопроліферативними захворюваннями (ЛПЗ) низького ступеня злоякісності стало застосування нових аналогів пурину: пентостатину (дезоксиформіцину), кладрибіну (2-хлордезоксиаденозину) та флудари (флударабіну). Ці препарати в той чи інший спосіб взаємодіють з ферментом аденозиндеаміназою (ADA), що регулює вміст внутрішньоклітинного дезоксиаденозину. Дезоксиаденозину трифосфат — токсичний метаболіт, рівень накопичення якого прямо корелює з лімфоцитолітичним ефектом. Селективна токсичність стосовно лімфоїдних клітин зумовлена наявністю в них підвищеного вмісту фосфорилуючих ферментів, зокрема, дезоксицитидинкінази (dCK).

Позитивною рисою нових аналогів пурину є те, що вони діють як на проліферувальні клітини, так і на клітини в стані спокою, частка яких при ЛПЗ із млявим перебігом — досить висока. Крім того, отримано докази того, що флударабін та кладрибін можуть індукувати апоптоз у клітинах пухлинного клону [30, 66, 96]. Слід відзначити, що згубний вплив нових аналогів пурину на непроліферувальні клітини опосередковується як через активацію гена p53, так і через p53-незалежні механізми [67]. Так чи інакше, аналоги нуклеозидів порушують процеси синтезу і, особливо, відновлення ДНК, наслідком чого є її фрагментація.

Першим серед нових аналогів пурину винайдений і застосовується в клінічній практиці дезоксиформіцин (пентостатин). Пентостатин — прямий інгібітор ADA, внаслідок чого внутрішньоклітинно накопичуються дезоксиаденозин та

його трифосфат, порушуючи процеси відновлення ДНК. Пентостатин здійснив революцію в лікуванні хворих на ворсинчастоклітинну лейкемію (ВКЛ), яким раніше призначали інтерферон або виконували спленектомію [9, 10, 14, 29, 32, 36, 52, 74]. Традиційно пентостатин вводять внутрішньовенно (в/в) по 4 мг/м² кожні 2 тиж. Препарат виявляє активність і при більшості інших видів ЛПЗ, зокрема хронічній лімфоїдній (ХЛЛ) [19, 37] та пролімфоцитарній лейкемії (ПЛЛ) [22], синдромі Сезарі [59]. Однак ефективність пентостатину при цих захворюваннях, зокрема відповідь на лікування, здебільшого нижча, ніж більш нових аналогів нуклеозидів, таких, як флударабін та 2-хлордезоксиаденозин.

На відміну від пентостатину, ці препарати — не прямі інгібітори ADA, а субстратні аналоги, резистентні до її дії. При високій концентрації dCK в лімфоїдних клітинах відбувається їх фосфорилування до трифосфатних метаболітів, які порушують синтез і відновлення ДНК шляхом пригнічення ДНК-полімерази та РНК-редуктази. Крім того, монофосфатні метаболіти цих молекул, особливо флударабіну, діють як потужні термінатори пролонгації ланцюгів ДНК.

Флударабін вперше з успіхом застосовано при ХЛЛ [31, 47]. Протягом останнього десятиліття накопичилось чимало даних про високу ефективність флударабіну у пацієнтів з цим захворюванням [35, 49, 84]. Традиційно монотерапію флударабіном проводять курсом тривалістю 5 днів в добовій дозі 25 мг/м² в/в кожні 4 тиж; загалом 3–6 курсів. Однак нещодавно з'явилися публікації, дані яких підтверджують можливість перорально-го застосування цього препарату [27].

Доведено, що поєднане застосування преднізолону та флударабіну не впливає на відповідь на лікування, але натомість підвищується частота інфекційних ускладнень [62]. Слід відзначити, що об'єктивної відповіді на монотерапію флударабіном досягають у 70–80% хворих з ХЛЛ, яких рані-

ше не лікували. Ефективність повторно проведеної терапії хворих дещо менша, але найвища в порівнянні з такою за іншими схемами (САР, СНОР) [7, 48, 85]. Спроби досягти покращання відповіді на лікування шляхом додаткового застосування мітоксантрону [34] чи доксорубіцину [71] у хворих з ХЛЛ виявились марними, на відміну від циклофосфану, в поєднанні з яким флударабін зумовлював відповідь на лікування в 71–89% випадків [28, 39].

Високу ефективність флударабіну відзначали також у хворих з ПЛЛ [45]. Є дані, що попереднє застосування флударабіну покращує результати аутологічної та аlogenної трансплантації при ХЛЛ [50, 51, 64]. До 80% відповіді на лікування флударабіном зареєстровано у пацієнтів з макроглобулінемією Вальденстрема (МВ) [27, 56].

З початку 90-х років флударабін почали застосовувати в лікуванні хворих з негоджкінською лімфою (НГЛ) низького ступеня злоякісності [38, 70, 92, 94] — відповіді досягали у 65–75% з них. Особливу чутливість до дії аналогів нуклеозидів відзначали у пацієнтів з фолікулярною [69, 83, 86], а також лімфоплазмочитарною лімфою [27, 86]. Високоєфективним виявився флударабін і при лімфомі селезінки з ворсинчастими лімфоцитами [6]. Значно менш обнадійливі результати лікування флударабіном при наявності прогностично несприятливої лімфоми мантійної зони [26].

Останніми роками з метою покращання результатів лікування при НГЛ низького ступеня злоякісності флударабін почали застосовувати в комбінації з мітоксантроном [58, 96] чи циклофосфаном [55] на фоні кортикостероїдних гормонів — преднізолону або дексаметазону. При цьому відсоток відповіді на комбіновану терапію зріс до 72–94.

Дещо нижчий відсоток (54–76%) відповіді на лікування відзначають при монохімотерапії кладрибіном у пацієнтів з НГЛ низького ступеня злоякісності [3, 4, 40, 46, 54, 61, 72]. А. Saven та співавтори [77] отримали навіть 89% відповіді на застосування кладрибіну у 28 хворих з НГЛ, яких раніше не лікували. Як і під час лікування флударабіном, за даними більшості дослідників, відповідь на терапію кладрибіном у хворих, яких раніше не лікували, значно краща [44, 61, 72, 77]. Крім того, аналогічно до флударабіну найкращі результати лікування досягнуті кладрибіном при фолікулярній та лімфоплазмочитарній НГЛ [46, 54, 61], на відміну від лімфоми мантійної зони [26].

Традиційними режимами введення 2-хлордезоксиденозину є його тривала в/в інфузія з розрахунку 0,09–0,10 мг/кг на добу протягом 7 днів або 0,12–0,14 мг/кг на добу протягом 5 днів кожні 4 тиж; загалом — до 3–6 курсів лікування. За результатами досліджень останніх років не виявлено відмінностей ефективності чи токсичності при застосуванні цих режимів введення, тривалість інфузії скоротилась щонайменше до 2 год [54].

Опубліковані дані про доцільність болюсного в/в або підшкірного введення кладрибіну [5] чи навіть його перорального прийому [44, 80]. Щоправда, в останньому випадку дозу препарату слід підвищити у 2 рази (до 10 мг/м² на добу), зважаючи на особливості його фармакокінетики.

2-Хлордезоксиденозин визнано препаратом вибору при ВКЛ завдяки його вражаючій ефективності при цьому захворюванні. Вже після проведення одного курсу лікування кладрибіном більшість дослідників відзначали 100% відповідь на лікування з частотою повної ремісії 50–87% [1, 14, 41, 60, 82, 87, 93]. Опубліковані дані стосовно високої ефективності 2-хлордезоксиденозину у хворих, резистентних до пентостатину [76] чи інтерферону- α [93]. На відміну від описаних випадків ВКЛ, при ХЛЛ заміна флударабіну на кладрибін дуже рідко є ефективною [42, 63, 75, 88]. З іншого боку, як і флударабін, 2-хлордезоксиденозин виявився високоєфективним препаратом у хворих з ХЛЛ, яких раніше не лікували [5, 43, 44]. Кладрибін виявився достатньо ефективним препаратом при МВ [18–21, 56], ПЛЛ [65, 81], лейкемії з великих гранулярних лімфоцитів [23, 78], Т-клітинних лімфомах шкіри [53, 73].

Основними ускладненнями при лікуванні новими аналогами пурину є прояви їх мієлотоксичності, насамперед, нейтропенія. Ступінь мієлосупресії корелює з обсягом попередньої цитостатичної та кортикостероїдної терапії, стадією захворювання, ступенем ураження кісткового мозку та відповіддю на лікування. Найбільш частим проявом негематологічної токсичності аналогів нуклеозидів є інфекції, які в більшості випадків перебігають під маскою гарячки невідновленого генезу [2, 4, 13, 54, 58, 90]. Нерідко, однак, розвиваються тяжкі інфекції (пневмонія, септицемія), виявляють нетипові мікробні агенти, такі, як нокардії, лістерії, віруси та грибки [24].

Застосування аналогів нуклеозидів спричинює тривалу і стійку супресію імунорегуляторних субпопуляцій Т-лімфоцитів, внаслідок чого, крім опортуністичних інфекцій, можуть виходити з-під контролю аутореактивні клони Т-клітин з розвитком тяжкої аутоімунної гемолітичної анемії [11, 84, 91]. Значно рідше відзначають синдром пухлинного лізису з проявами гіперурикемії, гіперкальціємії та гіпокаліємії, який може спричинити ураження нирок [15, 16, 57]. Нейротоксичність аналогів нуклеозидів спостерігали частіше в перші роки їх клінічного застосування; останнім часом внаслідок суттєвого зниження ефективних доз препаратів прояви нейротоксичності відзначають все рідше [8, 12, 24]. За даними останніх досліджень, застосування аналогів нуклеозидів не супроводжується підвищенням ризику виникнення вторинних злоякісних новоутворень.

Отже, нові аналоги пурину, особливо флударабін (флудара), знаменують собою новий етап у

розвитку хіміотерапії з приводу ЛПЗ низького ступеня злоякісності [79]. Аналоги нуклеозидів мають унікальні властивості селективної токсичності саме для лімфоїдних клітин з високим вмістом ферменту dСК, одночасної згубної дії як для проліферуючих клітин пухлинного клону, так і для тих, що перебувають у стані спокою, частка яких при ЛПЗ з млявим перебігом надто висока. Цитотоксична дія нових аналогів пурину, деякі механізми якої все ще не вивчені, її спрямованість, насамперед, на пригнічення процесів відновлення ДНК, а також на індукцію апоптозу в неопластичних клітинах [95] зумовлює перспективність поєднання цих препаратів з традиційними цитостатичними засобами, здатними, в першу чергу, руйнувати ДНК у той чи інший спосіб. Актуальність такого поєднання зумовлена ще й тим, що, за деякими даними, незважаючи на повну клінічну ремісію після застосування аналогів нуклеозидів в організмі пацієнтів з ЛПЗ залишається певна кількість клітин пухлинного клону [25, 33, 64, 89]. Традиційна цитостатична терапія може відігравати роль «консолідуєчою» після застосування нових аналогів пурину [24].

Отже, унікальний механізм дії аналогів нуклеозидів, відносно добра переносимість, порівняно вузький спектр токсичності та зручність прийому визначають доцільність їх застосування при ЛПЗ низького ступеня злоякісності. На сьогодні кладрибін та пентостатин — препарати першої лінії при лікуванні пацієнтів з ВКЛ [17, 68], а кладрибін і флударабін — з МВ [27, 56].

Розглядається питання про визнання флудари та кладрибіну як препаратів першої лінії в частині випадків ХЛЛ, зокрема, у хворих молодшого віку з багатьма несприятливими прогностичними чинниками, а не лише при резистентності до традиційних алкілюючих засобів. На сьогоднішній день флудара — золотий стандарт другої лінії при ХЛЛ [95, 97].

Застосування аналогів нуклеозидів помітно покращило результати лікування НГЛ низького ступеня злоякісності, особливо в поєднанні з іншими цитостатичними засобами. З іншого боку, можливості застосування нових аналогів пурину у хворих з цією патологією, враховуючи різноманітність лімфом, далеко не розкриті, що спонукає до проведення більш активних досліджень в цьому напрямку.

ЛІТЕРАТУРА

1. Робак Т. Застосування нових аналогів пурину в лікуванні хронічної лімфоїдної лейкемії. Укр мед часопис 1998; 5(3): 33–8.
2. Betticher DC, Fey MF, van Rohr A, et al. High incidence of infections after 2-chlorodeoxyadenosine (2-CDA) therapy in patients with malignant lymphomas and chronic and acute leukemias. *Ann Oncol* 1994; 5: 57–64.
3. Betticher DC, Zucca E, van Rohr A, et al. 2-Chlorodeoxyadenosine (2-CDA) therapy in previously untreated patients with follicular stage III–IV non-Hodgkin's lymphoma. *Ann Oncol* 1996; 7: 793–9.

4. Betticher DC, van Rohr A, Ratschiller D, et al. Fewer infections, but maintained antitumor activity with lower-dose versus standart-dose cladribine in pretreated low-grade non-Hodgkin's lymphoma. *J Clin Oncol* 1998; 16: 850–8.
5. Betticher DC, Ratschiller D, Hsu Schmitz S-F, et al. Reduced dose of subcutaneous cladribine induces identical response rates but decreased toxicity in pretreated chronic lymphocytic leukaemia. *Ann Oncol* 1998; 9: 721–6.
6. Bolam S, Orchard J, Oscier D. Fludarabine is effective in the treatment of splenic lymphoma with villous lymphocytes. *Br J Haematol* 1997; 99: 158–61.
7. Bosanquet AG, Johnson SA, Richards SM. Prognosis for fludarabine therapy in chronic lymphocytic leukemia based on *ex vivo* drug response by DiSC assay. *Br J Haematol* 1999; 106: 71–7.
8. Carrera CJ, Saven A, Piro LD. Purine metabolism of lymphocytes. *Hematol Oncol Clin North Am* 1994; 8: 357–81.
9. Cassileth PA, Chevart B, Spiers AS, et al. Pentostatin induces durable remissions in hairy cell leukemia. *J Clin Oncol* 1991; 9: 243–6.
10. Catovsky D, Matutes E, Talavera JG, et al. Long term results with 2'deoxycoformycin in hairy cell leukemia. *Leuk Lymph* 1994; 14(Suppl 1): 109–13.
11. Chasty RC, Myint H, Oscier DG, et al. Autoimmune haemolysis in patients with B-CLL treated with chlorodeoxyadenosine (CDA). *Br J Haematol* 1996; 93(Suppl 1): 71 (Abstr 274).
12. Cheson BD, Vena DA, Foss FM, et al. Neurotoxicity of purine analogs: a review. *J Clin Oncol* 1994; 12: 2216–28.
13. Cheson BD. Infectious and immunosuppressive complications of purine analog therapy. *J Clin Oncol* 1995; 13: 2431–48.
14. Cheson BD, Sorensen JM, Vena DA, et al. Treatment of hairy cell leukemia with 2-chlorodeoxyadenosine via the Group C protocol mechanism of the National Cancer Institute: a report of 979 patients. *J Clin Oncol* 1998; 16: 3007–15.
15. Cheson BD, Frame JN, Vena DA, et al. Tumor lysis syndrome: an uncommon complication of fludarabine therapy of chronic lymphocytic leukemia. *J Clin Oncol* 1998; 16: 2313–20.
16. Dann EJ, Gillis S, Polliack A, et al. Brief report: tumor lysis syndrome following treatment with 2-chlorodeoxyadenosine for chronic lymphocytic leukemia. *N Engl J Med* 1993; 329: 1547–8.
17. Dearden CE, Matutes E, Hilditch BL, et al. Long-term follow-up of patients with hairy cell leukaemia after treatment with pentostatin or cladribine. *Br J Haematol* 1999; 106: 515–9.
18. Delannoy A, Ferrant A, Martiat P, et al. 2-Chlorodeoxyadenosine therapy in Waldenstrom's macroglobulinemia. *Nouv Rev Fr Hematol* 1994; 36: 317–20.
19. Dillman RO, Mick R, McIntyre OR. Pentostatin in chronic lymphocytic leukemia: a phase II trial of Cancer and Leukemia Group B. *J Clin Oncol* 1989; 7: 433–8.
20. Dimopoulos MA, Kantarjian H, Estey E, et al. Treatment of Waldenstrom's macroglobulinemia with 2-chlorodeoxyadenosine. *Ann Intern Med* 1993; 118: 195–8.
21. Dimopoulos MA, Kantarjian H, Weber D, et al. Primary therapy of Waldenstrom's macroglobulinemia with 2-chlorodeoxyadenosine. *J Clin Oncol* 1994; 12: 2694–8.
22. Donner H, Ho AD, Thaler J, et al. Pentostatin in prolymphocytic leukemia: phase II trial of the European Organization for Research and Treatment of Cancer Leukemia Cooperative Study Group. *J Natl Cancer Inst* 1993; 85: 658–62.
23. Edelman MJ, O'Donnell KI, Meadows I. Treatment of refractory large granular lymphocytic leukemia with 2-chlorodeoxyadenosine. *Am J Hematol* 1997; 54: 329–31.
24. Fidiias P, Chabner BA, Grossbard M. LPurine analogs for the treatment of low-grade lymphoproliferative disorders. *The Oncologist* 1996; 1: 125–39.
25. Filleul B, Delannoy A, Ferrant A, et al. A single course of 2-chlorodeoxyadenosine does not eradicate leukemic cells in hairy cell leukemia patients in complete remission. *Leukemia* 1994; 8: 1153–6.

26. Fisher RI. Mantle-cell lymphoma: Classification and therapeutic implications. *Ann Oncol* 1996; **7**(Suppl 6): 35–9.

27. Foran JM, Rohatiner AZS, Coiffier B, *et al.* Multicenter phase II study of fludarabine phosphate for patients with newly diagnosed lymphoplasmacytoid lymphoma, Waldenstrom's macroglobulinemia, and mantle-cell lymphoma. *J Clin Oncol* 1999; **17**: 546–53.

28. Frewin R, Turner D, Tighe M, *et al.* Combination therapy with fludarabine and cyclophosphamide as salvage treatment in lymphoproliferative disorders. *Br J Haematol* 1999; **104**: 612–3.

29. Golomb HM, Dodge R, Mick R, *et al.* Pentostatin treatment for hairy cell leukemia patients who failed initial therapy with recombinant alpha-interferon: a report of CALGB study 8515. *Leukemia* 1994; **8**: 2037–40.

30. Gottardi D, De Leo AM, Stacchini A, *et al.* Fludarabine ability to down-regulate bcl-2 gene product in CD5⁺ leukaemic B cells: *in vitro/in vivo* correlations. *Br J Haematol* 1997; **99**: 147–57.

31. Grever M, Kopecky K, Coltman CA, *et al.* Fludarabine monophosphate: a potentially useful agent in chronic lymphocytic leukemia. *Nouv Rev Fr Hematol* 1988; **30**: 457–9.

32. Grever M, Kopecky K, Foucar MK, *et al.* Randomized comparison of pentostatin versus interferon alfa-2a in previously untreated patients with hairy cell leukemia: an intergroup study. *J Clin Oncol* 1995; **13**: 974–82.

33. Hakimian D, Tallman MS, Kiley C, *et al.* Detection of minimal residual disease by immunostaining of bone marrow biopsies after 2-chlorodeoxyadenosine for hairy cell leukemia. *Blood* 1993; **82**: 1798–802.

34. Hansen MM, Hansen SW, Pedersen-Bjergaard J, *et al.* Mitoxantrone in the treatment of chronic lymphocytic leukemia. *Leuk Lymph* 1992; **7**: 305–7.

35. Hiddemann W, Rottmann R, Talpaz M, *et al.* Treatment of advanced chronic lymphocytic leukemia by fludarabine. *Ann Hematol* 1991; **63**: 1–4.

36. Ho AH, Thaler J, Mandelli F, *et al.* Response to pentostatin in hairy-cell leukemia refractory to interferonalph. *J Clin Oncol* 1989; **7**: 1533–8.

37. Ho AH, Thaler J, Stryckmans P, *et al.* Pentostatin in refractory chronic lymphocytic leukemia: a phase II trial of the European Organization for Research and Treatment of Cancer Leukemia Cooperative Study Group. *J Natl Cancer Inst* 1990; **82**: 1416–20.

38. Hochster HS, Kim K, Green MD, *et al.* Activity of fludarabine in previously treated non-Hodgkin's low-grade lymphoma: Results of an Eastern Cooperative Oncology Group study. *J Clin Oncol* 1992; **10**: 28–32.

39. Hochster HS, Oken M, Bennett J, *et al.* Efficacy of cyclophosphamide (CYC) and fludarabine (FAMP) as first line therapy of low-grade non-Hodgkin's lymphoma (NHL-ECOG 1491). *Blood* 1994; **84**(Suppl1): 383a (Abstr 1517).

40. Hoffman MA, Tallman MS, Hakimian D, *et al.* 2-Chlorodeoxyadenosine is an active salvage therapy in advanced indolent non-Hodgkin's lymphoma. *J Clin Oncol* 1994; **12**: 788–92.

41. Hoffman MA, Janson D, Rose E, Rai KR. Treatment of hairy-cell leukemia with cladribine: response, toxicity and long-term follow-up. *J Clin Oncol* 1997; **15**: 1138–42.

42. Juliusson G, Elmhorn-Rosenborg A, Liliemark J. Response to 2-chlorodeoxyadenosine in patients with B-cell chronic lymphocytic leukemia resistant to fludarabine. *N Engl J Med* 1992; **327**: 1056–61.

43. Juliusson G, Christiansen I, Hansen MM, *et al.* Oral cladribine as primary therapy for patients with B-cell chronic lymphocytic leukemia. *J Clin Oncol* 1996; **14**: 2160–6.

44. Juliusson G, Liliemark J. Long-term survival following cladribine (2-chlorodeoxyadenosine) therapy in previously treated patients with chronic lymphocytic leukemia. *Ann Oncol* 1996; **7**: 373–9.

45. Kantarjian HM, Childs C, O'Brien S, *et al.* Efficacy of fludarabine, a new adenine nucleoside analogue, in patients with

prolymphocytic leukemia and the prolymphocytoid variant of chronic lymphocytic leukemia. *Am J Med* 1991; **90**: 223–8.

46. Kay AC, Saven A, Carrera CJ, *et al.* 2-chlorodeoxyadenosine treatment of low-grade lymphoma. *J Clin Oncol* 1992; **10**: 371–7.

47. Keating MJ, Kantarjian H, Talpaz M, *et al.* Fludarabine: a new agent with major activity against chronic lymphocytic leukemia. *Blood* 1989; **74**: 19–25.

48. Keating MJ, O'Brien S, Kantarjian H, *et al.* Long-term follow-up of patients with chronic lymphocytic leukemia treated with fludarabine as a single agent. *Blood* 1993; **81**: 2878–84.

49. Keating MJ, McLaughlin P, Plunkett W, *et al.* Fludarabine — present status and future developments in chronic lymphocytic leukemia and lymphoma. *Ann Oncol* 1994; **5**(Suppl 2): 79–83.

50. Khouri IF, Przepiorka D, van Besien K, *et al.* Allogeneic blood or marrow transplantation for chronic lymphocytic leukemia: timing of transplantation and potential effect of fludarabine on acute graft-versus-host disease. *Br J Haematol* 1997; **97**: 466–73.

51. Khouri IF, Keating M, Korbling M, *et al.* Transplant-lite: induction of graft-versus-malignancy using fludarabine-based nonablative chemotherapy and allogeneic blood progenitor-cell transplantation as treatment for lymphoid malignancies. *J Clin Oncol* 1998; **16**: 2817–24.

52. Kraut EH, Bouroncle BA, Grever MR. Pentostatin in the treatment of advanced hairy cell leukemia. *J Clin Oncol* 1989; **7**: 168–72.

53. Kuzel TM, Hurria A, Samuelson E, *et al.* Phase II trial of 2-chlorodeoxyadenosine for the treatment of cutaneous T-cell lymphoma. *Blood* 1996; **87**: 906–11.

54. Larson RA, Mick R, Spielberger RT, *et al.* Dose-escalation trial of cladribine using five daily intravenous infusions in patients with advanced hematologic malignancies. *J Clin Oncol* 1996; **14**: 188–95.

55. Lazzarino M, Orlandi E, Montillo M, *et al.* Fludarabine, cyclophosphamide, and dexamethasone (FluCyD) combination is effective in pretreated low-grade non-Hodgkin's lymphoma. *Ann Oncol* 1999; **10**: 59–64.

56. Leblond V, Ben-Othman T, Deconinck E, *et al.* Activity of fludarabine in previously treated Waldenstrom's macroglobulinemia: a report of 71 cases. *J Clin Oncol* 1998; **16**: 2060–4.

57. List AF, Kumuet TD, Adams JD, *et al.* Tumor lysis syndrome complicating treatment of chronic lymphocytic leukemia with fludarabine phosphate. *Am J Med* 1990; **89**: 388–90.

58. McLaughlin P, Hagemester FB, Romaguera JE, *et al.* Fludarabine, mitoxantrone, and dexamethasone: an effective new regimen for indolent lymphoma. *J Clin Oncol* 1996; **14**: 1262–8.

59. Mercieca J, Matutes E, Dearden C, *et al.* The role of pentostatin in the treatment of T-cell malignancies: analysis of response rate in 145 patients according to disease subtype. *J Clin Oncol* 1994; **12**: 2588–93.

60. Mercieca J, Matutes E, Emmett E, *et al.* 2-Chlorodeoxyadenosine in the treatment of hairy cell leukaemia: differences in response in patients with and without abdominal lymphadenopathy. *Br J Haematol* 1996; **93**: 409–11.

61. Morton J, Taylor K, Bunce I, *et al.* High response rates with short infusional 2-chlorodeoxyadenosine in *de novo* and relapsed low-grade lymphoma. *Br J Haematol* 1996; **95**: 110–5.

62. O'Brien S, Kantarjian H, Beran M, *et al.* Results of fludarabine and prednisone therapy in 264 patients with chronic lymphocytic leukemia with multivariate analysis derived prognostic model for response to treatment. *Blood* 1993; **82**: 1695–700.

63. O'Brien S, Kantarjian H, Estey E, *et al.* Lack of effect of 2-chlorodeoxyadenosine therapy in patients with chronic lymphocytic leukemia refractory to fludarabine therapy. *N Engl J Med* 1994; **330**: 319–20.

64. O'Brien S, Delgiglio A, Keating MJ. Advances in the biology and treatment of B-cell chronic lymphocytic leukemia. *Blood* 1995; **85**: 307–18.

65. Palomera L, Domingo JM, Agullo JA, Romero MS. Complete remission in T-cell prolymphocytic leukemia with 2-chlorodeoxyadenosine. *J Clin Oncol* 1995; **13**: 1284–5.
66. Pettitt AR, Clarke AR, Treweeke AT, *et al.* The role of p53 in apoptosis induced by purine nucleoside analogues. *Br J Haematol* 1996; **93**(Suppl 1): 75 (Abstr 289).
67. Pettitt AR, Clarke AR, Cawley JC, Griffiths SD. Purine analogues kill resting lymphocytes by p53-dependent and independent mechanisms. *Br J Haematol* 1999; **105**: 986–8.
68. Pettitt AR, Zuzel M, Cawley JC. Hairy cell leukaemia: biology and management. *Br J Haematol* 1999; **106**: 2–8.
69. Piro LD. Purine nucleoside therapy of low-grade follicular lymphoma. *Ann Oncol* 1996; **7**(Suppl 6): 41–7.
70. Redman JR, Cabanillas F, Velasquez WS, *et al.* Phase II trial of fludarabine phosphate in lymphoma: An effective new agent in low-grade lymphoma. *J Clin Oncol* 1992; **10**: 790–4.
71. Robertson LE, O'Brien S, Kantarjian H M. Fludarabine plus doxorubicin in previously treated chronic lymphocytic leukemia. *Leukemia* 1995; **9**: 943–5.
72. Rummel M, Knuth A, Hossfeld D, *et al.* 2-CdA in the treatment of previously untreated low-grade non-Hodgkin's lymphomas — Final results. *Ann Oncol* 1998; **9**(Suppl 4): 107–8 (Abstr 5170).
73. Saven A, Carrera CJ, Carson DA, *et al.* 2-Chlorodeoxyadenosine: An active agent in the treatment of cutaneous T-cell lymphoma. *Blood* 1992; **80**: 587–92.
74. Saven A, Piro LD. Treatment of hairy cell leukemia. *Blood* 1992; **79**: 1111–20.
75. Saven A, Lemon RH, Piro LD. 2-chlorodeoxyadenosine in patients with B-cell chronic lymphocytic leukemia resistant to fludarabine. *N Engl J Med* 1993; **328**: 812–3.
76. Saven A, Piro LD. Complete remissions in hairy cell leukemia with 2-chlorodeoxyadenosine after failure with 2'-deoxycoformycin. *Ann Intern Med* 1993; **119**: 278–83.
77. Saven A, Emanuele S, Kosty M, *et al.* 2-chlorodeoxyadenosine activity in patients with untreated, indolent non-Hodgkin's lymphoma. *Blood* 1995; **86**: 1710–6.
78. Saven A, Tallman M, Hakimian D, *et al.* Treatment of large granular lymphocyte (LGL) leukemia with 2-chlorodeoxyadenosine (2-CdA). *Proc Am Soc Clin Oncol* 1995; **14**: 341a.
79. Saven A, Lee Th, Kosty M, Piro LD. Cladribine and mitoxantrone dose escalation in indolent non-Hodgkin's lymphoma. *J Clin Oncol* 1996; **14**: 2139–44.
80. Saven A, Cheung WK, Smith I. Pharmacokinetic study of oral and bolus intravenous 2-chlorodeoxyadenosine in patients with malignancy. *J Clin Oncol* 1996; **14**: 978–83.
81. Saven A, Lee Th, Schultz M, *et al.* Major activity of cladribine in patients with *de novo* B-cell prolymphocytic leukemia. *J Clin Oncol* 1997; **15**: 37–43.
82. Saven A, Burian C, Koziol JA, Piro LD. Long-term follow-up of patients with hairy cell leukemia after cladribine treatment. *Blood* 1998; **92**: 1918–26.
83. Solal-Celigny P, Brice P, Brousse N, *et al.* Phase II trial of fludarabine monophosphate as first-line treatment in patients with advanced follicular lymphoma: a multicenter study by the Groupe d'Etude des Lymphomes de l'Adulte. *J Clin Oncol* 1996; **14**: 514–9.
84. Sorensen JM, Vena DA, Fallavollita A, *et al.* Treatment of refractory chronic lymphocytic leukemia with Fludarabine Phosphate via the group C protocol mechanism of the National Cancer Institute: five-year follow-up report. *J Clin Oncol* 1997; **15**: 458–65.
85. Spriano M, Clavio M, Carrara P, *et al.* Fludarabine in untreated and previously treated B-CLL patients: a report on efficacy and toxicity. *Hematologica* 1994; **79**: 218–24.
86. Sternberg AJ, Matutes E, Killick S, *et al.* Prolonged disease-free survival in relapsed/refractory low-grade lymphoma treated with fludarabine: a report of four cases. *Br J Haematol* 1998; **102**: 532–4.
87. Tallman MS, Hakimian D, Variakojis D, *et al.* A single cycle of 2-chlorodeoxyadenosine results in complete remission in the majority of patients with hairy cell leukemia. *Blood* 1992; **80**: 2203–9.
88. Tallman MS, Hakimian D, Zanzig C, *et al.* Cladribine in the treatment of relapsed or refractory chronic lymphocytic leukemia. *J Clin Oncol* 1995; **13**: 983–8.
89. Thaler J, Grunewald K, Gattringer C, *et al.* Long-term follow-up of patients with hairy cell leukaemia treated with pentostatin: lymphocyte subpopulations and residual bone marrow infiltration. *Br J Haematol* 1993; **84**: 75–82.
90. Van Den Neste E, Delannoy A, Vandercam B, *et al.* Infectious complications after 2-chlorodeoxyadenosine therapy. *Eur J Haematol* 1996; **56**: 235–40.
91. Weiss RB, Freiman J, Kweder SL, *et al.* Hemolytic anemia after fludarabine therapy for chronic lymphocytic leukemia. *J Clin Oncol* 1998; **16**: 1885–9.
92. Whelan JS, Ganjoo R, Johnson PW, *et al.* Treatment of low-grade non-Hodgkin's lymphomas with fludarabine. *Leuk Lymph* 1993; **10**: 35–7.
93. Zaja F, Fanin R, Silvestri F, *et al.* Retrospective analysis of 34 cases of hairy cell leukemia treated with interferon- α and/or 2-chlorodeoxyadenosine. *Haematologica* 1997; **82**: 468–70.
94. Zinzani PL, Lauria F, Rondelli D, *et al.* Fludarabine: an active agent in the treatment of previously treated and untreated low-grade non-Hodgkin's lymphoma. *Ann Oncol* 1993; **4**: 575–8.
95. Zinzani PL, Tosi P, Visani G, *et al.* Apoptosis induction with 3 nucleoside analogs on freshly isolated B chronic lymphocytic leukemia cells. *Am J Hematol* 1994; **47**: 301–6.
96. Zinzani PL, Bendandi M, Magagnoli M, *et al.* Fludarabine-mitoxantrone combination-containing regimen in recurrent low-grade non-Hodgkin's lymphoma. *Ann Oncol* 1997; **8**: 379–83.
97. Zulian GB, Iten PA, Guetty-Alberto M, *et al.* Cladribine with cyclophosphamide and prednisone as first-line treatment of low grade B-lymphoproliferative disorders. *Proc Am Soc Clin Oncol* 1995; **14**: 400a.

NEW PURINE ANALOGUES FOR THE TREATMENT OF LYMPHOPROLIFERATIVE DISORDERS

V.L. Matlan

Summary. *The article summarizes the scientific reports for the last 10 years concerning the efficacy of new nucleoside analogues in the different low-grade lymphoproliferative disorders. The review presents modern concepts of the mechanisms of action of these drugs with the emphasis on the doses and regimens of administration, main post-treatment complications, and the most effective combinations with other cytotoxic drugs. The author makes an attempt to determine the role of each new purine analogue in the current schedules of the treatment of different lymphoproliferative disorders.*

Key Words: pentostatin, fludarabine, 2-chlorodeoxyadenosine, lymphoproliferative disorders.