

بررسی اثر درمانی رژیم Hyper CVAD در بیماران لوسمی لنفوبلاستیک حاد

دکتر شیرین محققی^۱، دکتر محمد رضوانی^{۲*}، دکتر محمد عطاییان^۳، دکتر فاطمه اصفهانی^۳،

دکتر لadan محققی^۴، دکتر مجتبی قدیانی^۱، مبیب امامی^۵، الهام مراغی^۶

۱. استادیار، گروه خون و انکولوژی، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی
۲. دانشیار، گروه خون و انکولوژی، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی
۳. استاد، گروه خون و انکولوژی، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی
۴. دانشیار، گروه خون و انکولوژی، دانشگاه علوم پزشکی ایران
۵. استادیار، گروه پزشکی اجتماعی، پژوهشکده سل و بیماریهای ریوی، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی
۶. کارشناس ارشد آمار

چکیده

سابقه و هدف: لوسمی لنفوبلاستیک حاد (ALL) یک بدخیمی با منشاء سلول بنیادی B یا T است که با افزایش و تجمع سلول‌های بلاست در مغز استخوان منجر به مهار خونسازی و در نتیجه بروز آنمی، ترمبوسیتوپنی و نوتروپنی می‌گردد. با توجه به گزارشات متعدد از تأثیر رژیم شیمی‌درمانی HyperCVAD در این بیماران و عدم گزارش از تجربه آن در کشور، به منظور بررسی تأثیر این رژیم در بیماران مبتلا به ALL، تحقیق حاضر صورت گرفت.

مواد و روش‌ها: تحقیق با طراحی کارآزمائی بالینی از نوع مقایسه قبل و بعد بر روی ۳۶ بیمار مبتلا به ALL که از مهر ۱۳۸۳ لغاًیت به بیمارستان طالقانی مراجعه کرده بودند، انجام گرفت. درمان شامل ۴ سیکل رژیم HyperCVAD و ۴ سیکل از MTX با دوز بالا و سیتارابین به طور متناوب، آنتی‌بیوتیک و تزریقات داخل نخاعی پروفیلاتیک و G-CSF بود. درمان نگهدارنده شامل مرکاپتوپورین، MTX، وینکریستین و پردنیزون به مدت ۲ سال بود. تأثیر درمانی بر روی بهبودی کامل (complete remission=CR) و بقا بررسی و مورد قضاوت آماری قرار گرفت.

یافته‌ها: میانگین سنی بیماران $21 \pm 11/3$ سال بود. بیماری در ۲/۷٪ موارد Mature B-cell (Burkitt-type) و در ۲۵٪ موارد T-cell بود. در ۲۷/۸٪ بیماران لکوسیتوز بیشتر از $10^9 \times 30$ وجود داشت و در ۸٪ بیماران کروموزوم فیلادلفیا مشبت بود. در ۸٪ بیماران توده مدیاستن وجود داشت. میزان CR کلی ۹۱/۶٪، مرگ و میر ناشی از درمان القایی ۲/۷٪ و طول متوسط بقا و طول متوسط زمان بهبودی به ترتیب ۱۳ و ۸/۳ ماه بود.

نتیجه‌گیری: به نظر می‌رسد تأثیر این رژیم شیمی‌درمانی در مقایسه با مطالعات قبلی کمتر است. توصیه می‌شود در آینده درمان با رژیم HyperCVAD در حجم نمونه‌های بیشتر و در مقایسه با سایر رژیم‌های استاندارد در درمان ALL انجام گردد.

وازگان کلیدی: لوسمی لنفوبلاستیک حاد، درمان، HyperCVAD

مقدمه

لوسمی لنفوبلاستیک حاد (acute lymphoblastic leukemia=ALL) یک اختلال بدخیم با منشاء سلول بنیادی B یا T است. افزایش و تجمع سلول‌های بلاست در مغز استخوان منجر به مهار خونسازی و در نتیجه بروز آنمی،

ترمبوسیتوپنی و نوتروپنی می‌گردد^(۱). ۶۰٪ کلیه موارد ALL در بیماران جوانتر از ۲۰ سال اتفاق می‌افتد و به طور کلی ALL شایعترین بدخیمی تشخیص داده شده در بیماران جوانتر از ۱۵ سال است. ۲۰٪ لوسمی‌های حاد بالغین از نوع ALL است. در بالغین با کاربرد رژیم‌های جاری آنالوگ با موارد به کار رفته در دوران کودکی میزان بهبودی کامل دراز مدت عاری از بیماری (disease free survival=DFS) تقریباً ۷۵٪ است و میزان بقاء (complete remission=CR)

*نویسنده مسئول مکاتبات: دکتر محمد رضوانی، تهران، بیمارستان طالقانی، گروه خون و انکولوژی، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی؛ پست الکترونیک: hampejrad@yahoo.com

تشخیص ALL بر اساس مورفولوژی لنفوبلاست و بلاست با کمتر از ۳٪ میلوبراکسیداز مثبت به وسیله میکروسکوپ نوری و مثبت بودن از نظر tdt یا PAS و مطالعات ایمونوفوتیپیک انجام گرفت.

بررسیهای قبل از درمان شامل گرفتن تاریخچه و معاینه فیزیکی، رادیوگرافی قفسه‌سینه، CBC و شمارش پلاکتی، بیوشیمی‌های سرم شامل مطالعات عملکرد کلیوی و کبدی، آسپیراسیون مغز استخوان برای آنالیز مرفولوژیک و رنگ‌آمیزی بیوپسی مغز استخوان، آنالیز سیتوژنتیک و immuno phenotyping بودند. طبقه‌بندی کاریوتیبی که بر مبنای مطالعات قبلی در ALL مهم هستند بر اساس اختلالات کروموزومی انتخاب شدند. بیماران با کاریوتیپ‌های هیپر دیپلولوئید شامل ۴۷ عدد یا بیشتر کروموزوم در یک کلون و بیماران با کاریوتیپ هیپو دیپلولوئید ۴۵ عدد یا کمتر کروموزوم داشتند. بیماران با متافازهای ناکافی شامل افرادی abnormality بودند که ۱۰ عدد یا کمتر متافاز داشتند و مشخص قطعی نیز نداشتند. مشخص با اهمیت شناخته شده تشخیصی برای مثال کروموزوم فیلادلفیا (Philadelphia chromosome) ۱۱:۲۲ و ۱۹:۲۱ و ۱۴:۸) اگر در حداقل ۲ متافاز در آنالیز سیتوژنتیک مشخص شده باشند، در طبقه‌بندی مناسب کروموزومی قرار داده شدند.

بررسی CSF برای مشخص کردن درگیری لوسیمیک در روز دوم اولین دوره، قبل از شروع تزریق پروفیلاکسی داخل نخاعی انجام و با شمارش سلولی با ارزیابی differential و سیتولوژیک ارزیابی شد. سایر بررسیها براساس وضعیت بیمار انجام گرفت. عملکرد قلب در بیماران با ریسک فاکتورهای قلبی به وسیله اکوکاردیوگرافی ارزیابی شد.

درمان شامل ۲ فاز بود فاز dose intensive و درمان HyperCVAD در فاز dose intensive رژیم شامل ۸ سیکل از کورس‌های dose intensive به صورت زیر انجام گرفت:

سیکلوفسیماماید 300 mg/m^2 به طریقه داخل وریدی در عرض ۳ ساعت هر ۱۲ ساعت برای ۶ دوز، از روز اول تا سوم همراه با Mesna در همان دوز کلی مانند سیکلوفسیماماید. روش انفزوژیون به صورت مداوم با سیکلوفسیماماید و اتمام آن ۶ ساعت بعد از آخرین دوز بود. وین‌کربستین 2 mg به صورت داخل وریدی روز ۴ و ۱۱ و دوکسوسوربیسین 50 mg/m^2 روز ۴ و دگزاماتازون 40 mg روزانه روز ۴-۱ و ۱۱-۱۴ و در دارکوتیک (HDMTX-arac) به میزان 200 mg/m^2 به طریق داخل وریدی در عرض ۲ ساعت و به دنبال آن 800 mg/m^2

تا ۳۵٪ است (۱۲-۲۰٪) از موارد ALL در بالغین دارای کروموزوم فیلادلفیا است که با بدترین پرونگوز همراه است. در این موارد DFS با شیمی‌درمانی حداکثر ۱۰٪ و با پیوند مغز استخوان آلوزنیک ۱۰ تا ۳۵٪ است (۱۶-۳۱٪).

در یک مطالعه بیماران مبتلا به لنفوبلاستیک که در هنگام تشخیص، 80% ایمونوفوتیپ T-cell, 70% CNS بیماری hyperCVAD داشتند، تحت درمان با رژیم شیمی‌درمانی CR گرفتند. در 91% موارد CR و در 9% موارد پاسخ نسبی بدست آمد. 30% دچار عود یا پیشرفت بیماری در عرض متوسط ۱۳ ماه گردیدند و میزان OS و PFS 66% و 70% بود (۱۷).

در مطالعه دیگری رژیم درمانی HyperCVAD در لوسیمی لنفوسيتیک حاد در بالغین بررسی شد. در $204\text{ بیمار، }91\%$ CR داشتند و میزان بقا ۵ ساله تخمین زده شده و میزان CR ۵ ساله به ترتیب 39% و 38% بود و در مقایسه با $222\text{ بیمار، }91\%$ درمان شده با رژیم VAD رژیم HyperCVAD میزان CR بهتر ($p < 0.01$) و بقا بیشتر ($p < 0.01$) بود. بر اساس این مطالعه رژیم HyperCVAD برتر از رژیم‌های قبلی بود و بایستی با رژیم‌های به کار رفته در ALL بالغین مقایسه گردد (۱۸).

با توجه به این که نتایج رژیم HyperCVAD برتر از رژیم‌های قبلی ذکر شده است بر آن شدیم که تاثیر این رژیم درمانی را بر روی CR، مرگ در طول القا، طول متوسط بقا (estimated median survival time) و طول متوسط زمان بهبودی (estimated median CR duration) در بیماران مبتلا به ALL (مراجعین به بیمارستان طالقانی تهران طی سالهای ۱۳۸۶-۱۳۸۳) بررسی کنیم.

مواد و روش‌ها

تحقیق با طراحی کارآزمائی بالینی از نوع مقایسه قبل و بعد انجام گرفت. کلیه بیمارانی که لوسیمی لنفوبلاستیک حاد در آنها تشخیص داده شده بود، وارد مطالعه شدند و از کلیه بیماران رضایت‌نامه جهت انجام این بررسی گرفته شد.

شرایط ورود به مطالعه عبارت بود از: سن حداقل ۱۵ و حداکثر ۶۰ سال، عملکرد طبیعی کبدی و کلیوی (کراتینین و بیلی‌روبین هر کدام کمتر یا مساوی ۳ مگر اینکه مربوط به بیماری باشند). شرایط خروج از مطالعه عبارتند از: بیماران HIV مثبت، وجود بدخیمی‌های فعل دیگر و مرگ مورد انتظار در عرض ۱۲ ماه.

دوزهای بعدی درمان HyperCVAD (کورس‌های ۳ و ۵ و ۷) معمولاً نیازمند کاهش دوز برای سمیت جدی نمی‌باشد و با کورس‌های HD-MTX-arac HD سمیت جدی (معمولًا گرید ۴-۳، عوارض همراه با سرکوب مغز استخوان به غیر از نوتروپنی یا ترومیوسیتوپنی) نیازمند کاهش دوزهای بعدی به میزان ۲۵-۳۳٪ بود. بدین ترتیب دوز MTX به $750\text{mg}/\text{m}^2$ و سپس به $500\text{mg}/\text{m}^2$ و دوز arac به $2\text{g}/\text{m}^2$ و سپس به $1\text{gr}/\text{m}^2$ کاهش می‌یافتد. بیماران مبتلا به Matura B-cell ALL نیچگونه درمان نگهدارنده دریافت نمی‌کردند همچنین بیمارانی که واجد یکی از مشخصات زیر بودند کاندید پیوند آلوژنیک (در صورت وجود دهنده سازگار گردیدند: -۱ WBC اولیه بیشتر از ۳۰ هزار (در صورت B-lineage)، -۲ WBC اولیه بیشتر از ۱۰۰ هزار (در صورت T-lineage)، -۳ سن بیشتر از ۳۰ سال، -۴ وجود CR_(4:1) یا CR_(1:19) یا کروموزوم فیلادلفیا، -۵ عدم پیدایش 6MP در طی ۶ هفته (القا درمان نگهدارنده maintenance) که شامل 6MP و وینکریستین و پردنیزولون برای مدت ۲ سال بود. MTX به میزان $75\text{mg}/\text{m}^2$ خوراکی روزانه، MTX به میزان 6MP و $20\text{mg}/\text{m}^2$ خوراکی در هفته و وینکریستین $1/4\text{mg}/\text{m}^2$ و ریدی هر ۳ ماه به همراه پردنیزولون $60\text{mg}/\text{m}^2$ خوراکی برای ۵ روز هر ۳ ماه به بیمار داده شد.

MTX و 6MP در موارد سمیت متوسط به میزان ۲۵٪ و در موارد سمیت شدید به میزان ۵۰٪ کاهش می‌یافتد. موکوزیت و اختلال عملکرد کبدی بیشتر به درمان با MTX ارتباط داشتند و کاهش دوز MTX عموماً به طور انتخابی قبل از کاهش دوز 6MP انجام می‌شد.

پروفیلاکسی آنتی‌بیوتیکی در طول درمان نگهدارنده شامل TMP/SMZ ۲ بار در روز در پنجه‌شنبه‌ها و جمعه‌ها و آسیکلوبویر 200mg روزانه در ۶ ماه اول جهت کاهش احتمال عفونت پنوموسیستیس کارینی و هرپس زوستر یا واریسلا بود. بیماران با ریسک بالا جهت عود شامل افراد مبتلا به ALL دارای کروموزوم فیلادلفیا، B-cell ALL یا لوسی CNS بودند و بیماران با ریسک متوسط دارای لکوسیتوز $5 \times 10^9/\text{L}$ یا نیازمند بیشتر از یک کورس دارو برای حصول CR بودند. بر اساس مدل Heolzer مسن تر از ۳۵ سال، $\text{WBC} > 30 \times 10^9/\text{L}$ و یا نیازمند بیشتر از ۴ هفته درمان برای حصول CR باشند، در ریسک بالا برای عود قرار دارند (۵). پاسخ کامل به مواردی اطلاق می‌گردد که شمارش خونی (شمارش گرانولوسيت بیشتر از $10^9/\text{L}$ ، عدم وجود

به طریق داخل وریدی در عرض ۲۴ ساعت در روز ۱ و Folinic Acid ۲۴ ساعت بعد از اتمام انفوژیون MTX به میزان $15\text{mg}/\text{m}^2$ هر ۶ ساعت در ۸ دوز و افزایش به $50\text{mg}/\text{m}^2$ هر ۶ ساعت. اگر سطوح MTX به بیشتر از $20\mu\text{m}/\text{L}$ در انتهای انفوژیون بررسد یا بیشتر از $1\mu\text{m}/\text{L}$ ، ۲۴ ساعت بعد یا بیشتر از $1\mu\text{m}/\text{L}$ در روزهای ۲ و ۳ و ۴ ساعت بعد از انتهای انفوژیون MTX باشد، تا هنگامیکه سطوح کمتر از $1\mu\text{m}/\text{L}$ باشد و $3\text{g}/\text{m}^2$ arac در عرض ۲ ساعت هر ۱۲ ساعت در ۴ دوز در روزهای ۲ و ۳ و ۴ ساعت بعد از انتهای MTX در تمام کورس‌ها با میزان $100-125\text{cc}/\text{h}$ انجام شد و به تمام بیماران ۸ کورس تزریق داخل نخاعی در روز دوم هر کورس با MTX به میزان 12mg و سیتارابین به میزان 100mg داده شد. در بیمارانی که در زمان تشخیص درگیری CNS داشتند، تزریق داخل نخاعی ۲ بار در هفته تا زمان منفی شدن CSF انجام می‌شد و سپس درمان براساس پروتکل ادامه می‌یافتد. تشخیص گرفتاری CNS در شروع مطالعه بر اساس درگیری نورولوژیک یا تعداد ≥ 5 بلاست در میکرولیتر از مایع CSF که فاقد آلوڈگی نمونه با خون محیطی بود، داده می‌شد. بیماران با درگیری اعصاب کرانیال تحت رادیوتراپی قرار گرفتند. پروفیلاکسی آنتی‌بیوتیکی با سیپروفلوکسازین 500mg خوراکی ۲ بار در روز، فلوكنازول 200mg روزانه و آسیکلوبویر 200mg روزانه ۲ بار در روز انجام گرفت.

درمان حمایتی با G-CSF 10\mu gr/kg روزانه ۲۴ ساعت بعد از انتهای شیمی‌درمانی (روز ۵ درمان HyperCVAD و روز ۴ درمان HDMTX-arac) دوز بعدی شیمی‌درمانی هنگامیکه ANC به 1500 و پلاکت به 100000 رسید، داده شد و تزریق G-CSF تا این زمان ادامه می‌یافتد. دوز وینکریستن در صورتی که سطح بیلی‌روبین به بیشتر از $2\text{mg}/100\text{cc}$ بررسد به $1\text{mili}\text{g}/\text{m}^2$ کاهش یافت و دوز دوکسوروبیسین در صورت رسیدن سطح بیلی‌روبین به $2-3\text{mg}/100\text{cc}$ و سطح $3-4\text{mg}/100\text{cc}$ به بیشتر از $4\text{mg}/100\text{cc}$ کاهش می‌یافتد و دوز MTX هنگامیکه کراتینین بین $1/5-2\text{mg}/100\text{cc}$ باشد به میزان ۲۵٪ و هنگامی که سطح بالاتر باشند، $50\text{mg}/\text{m}^2$ می‌یافتد. دوز arac اگر سطوح کراتینین به بیشتر از $2\text{mg}/100\text{cc}$ می‌رسید و یا سطوح MTX در انتهای انفوژیون (MTX) به میزان 20\mu mol/L بود، به $1\text{gr}/\text{m}^2$ کاهش می‌یافتد.

Hyper CVAD بررسی اثر درمانی رژیم

کردنده دارای کروموزوم فیلادلفیا بودند ولی افرادی که در این گروه زنده ماندند هیچ کدام کروموزوم فیلادلفیا نداشتند.

جدول ۱- توزیع بیماران مبتلا به ALL بر حسب پاسخ به درمان و به تفکیک خصوصیات بیماری و بیمار

(complete remission) بهبودی کامل (n=۳)		نadar (n=۲۲)		خصوصیات
		دارد (n=۲۲)	ندارد (n=۳)	سن (سال)
۲		۲۴		≤۳۰
۱		۹		≥۳۱
				تعداد گلوبول‌های سفید
.		۲۶		≤۳۰/۰۰۰
۳		۷		>۳۰/۰۰۰
				کاربوبوتاپ
۲		۱		فیلادلفیا
۱		۳۲		سایر
				لنفادنوباتی
.		۱۷		خیر
۳		۱۶		بله
				ایمونوفنوتیپ
۱		۱۰		Mature B-cell & T-cell
۲		۲۳		Early pre β and pre β

جدول ۲- توزیع بیماران بر حسب نتیجه درمانی به تفکیک خصوصیات بیماری و بیمار

OR آزمون	نتیجه آزمون	نتیجه درمان در آخرين پيگيري		خصوصیات
		زنده (n=۱۵)	موت کرده (n=۲۱)	
۱۰	.۰/۰۲	(۵۷/۱)۱۲ (۴۲/۹)۹	† (۹۳/۳)۱۴ (۶/۷)۱	سن (سال)
				≤۳۰
				>۳۰
				تعداد گلوبول‌های سفید
۱۰	.۰/۰۲	(۵۷/۱)۱۲ (۴۲/۹)۹	(۹۳/۳)۱۴ (۶/۷)۱	≤۳۰/۰۰۰
				>۳۰/۰۰۰
-	.۰/۲	(۸۵/۷)۱۸ (۱۴/۳)۳	(۱۰۰)۱۵ ۰(-)	کاربوبوتاپ
				سایر
				فیلادلفیا
				جننسیت
۴/۸	.۰/۰۵	(۱۹)۴ (۸۱)۱۷	(۵۳/۳)۸ (۴۶/۷)۷	زن
				مرد
				لنفادنوباتی
-	.۰/۶	(۵۲/۴)۱۱ (۴۷/۶)۱۰	(۴۰)۶ (۶۰)۹	خیر
				بله
				ایمونوفنوتیپ
-	.۰/۵	(۳۸/۱)۸ (۶۱/۹)۱۳	(۲۰)۳ (۸۰)۱۲	Mature B-cell & T-cell Early pre β and pre β

OR: Odd's ratio

† اعداد داخل پرانتز معرف درصد هستند

بالاست در خون محیطی و عدم وجود بیشتر از ۵٪ بالاست در مغز استخوان) نرمال می‌شد.

در صورتی که بیمار با کورس اول به CR نمی‌رفت، کورس دوم تزریق می‌شد و BMA برای بررسی CR روز ۲۱-۱۴ سیکل بعدی انجام می‌گرفت. در صورتی که بیمار با این کورس نیز به CR نمی‌رفت، رژیمهای (EMA) salvage از شروع CR تا زمانی که شواهدی از عود لوسمیک (بیشتر یا مساوی ۱۰٪ لفوبلاست در مغز استخوان) رخ می‌داد، محاسبه گردید.

نتیجه درمان بیماران با آزمون مکنمار مورد قضاوت آماری قرار گرفت.

یافته‌ها

تحقیق روی ۳۶ بیمار واحد شرایط انجام گرفت. میانگین سنی بیماران $21 \pm 11/3$ سال بود و $72/2$ ٪ کمتر از ۳۰ سال سن داشتند. ۱۲ بیمار زن ($33/3$ ٪) و ۲۴ نفر ($66/7$ ٪) مرد بودند. متوسط پیگیری، ۱۰/۳ ماه ($4-36$ ماه) بود. در ۳۳ بیمار CR متوسط پیگیری، $91/6$ ٪، $95CI=82-99$ ٪ و در یک مورد ($2/7$ ٪) مرگ حادث شد. ۳ بیمار ($8/33$ ٪) مبتلا به بیماری مقاوم بودند. CR در ۲۵ بیمار ($69/4$ ٪) بعد از کورس اول و در ۸ بیمار ($22/2$ ٪) بعد از کورس دوم به دست آمد.

طول متوسط بقا بیماران در مطالعه ۱۳ ماه ($17/1$ -۹/۸) بود. در بیمارانی که CR حادث شد (۳ بیمار به CR نرفتند)، طول متوسط زمان بهبودی $8/3$ ماه بود ($95CI=0/33-31$ ٪). توزیع بیماران بر حسب پاسخ به درمان و به تفکیک خصوصیات بیماری و بیمار در جدول شماره ۱ ارائه شده نشان می‌دهد بیمارانی که CR نداشتند به میزان بیشتری دارای $WBC > 30/000$ و همچنین لنفادنوباتی بودند.

در آخرین پیگیری تعداد ۲۱ نفر ($58/3$ ٪) فوت نمودند و ۱۵ نفر ($41/7$ ٪) زنده ماندند. آزمون مکنمار نشان داد اثر درمانی به لحاظ آماری معنی دار است. نتیجه درمان (مرگ و یا بقاء) و عوامل همراه در جدول شماره ۲ ارائه شده نشان می‌دهد بیمارانی که فوت کرده‌اند $10/0/0.2$ برابر بیشتر از افرادی که فوت نکرده‌اند در گروه سنی بیشتر از ۳۰ سال بودند ($p<0.02$). همین مستله در مورد $WBC > 30/000$ $81/46/7$ ٪ ماندند و $46/7$ ٪ مرد بودند ($p<0.05$). ۳ نفر از بیمارانی که فوت

توزیع بیماران بر حسب بقاء و به تفکیک گروههای سنی کمتر و بیشتر از ۳۰ سال در نمودار شماره ۱ ارائه شده است. میزان بقاء در گروه سنی زیر ۳۰ سال ۱۳ ماه و بالای ۳۰ سال ۶/۷ ماه بود. میانه زمان بقاء در موارد WBC کمتر از ۲۰/۰۰۰، ۲۰/۰۰۰ ماه بود. میانه زمان بقاء در موارد WBC $\geq 20/000$ ۹/۸ ماه بود که این تفاوت از نظر آماری معنی‌دار است ($p < 0.004$).

بحث

بر اساس نتایج به دست آمده با رژیم HyperCVAD در این تحقیق میزان CR کلی ۹۱/۶٪، مرگ و میر ناشی از درمان القایی ۷/۲٪، طول متوسط بقا ۱۳ ماه و طول متوسط زمان بهبودی ۸/۳ ماه بود.

در یک مطالعه بر روی ۳۶۸ بیمار با کاربرد رژیم GMALL ۰۱/۸۱ میزان CR ۷۴٪، طول متوسط زمان بهبودی ۲۴/۳ ماه، میزان کل بقا ۱۱ ساله ۳۳٪ و میزان DFS ۱۰ ساله ۳۵٪ بود (۱۹). در مطالعه دیگری بر روی ۵۶۲ بیمار (GMALL ۰۲/۸۴) میزان CR ۷۵٪، طول متوسط زمان بهبودی ۲۷ ماه، میزان کل بقا ۵ ساله ۳۶٪ و میزان DFS ۷ ساله ۳۹٪ بود (۲۰). همچنین در یک مطالعه با ۱۹۷ بیمار با کاربرد رژیم GALGB (۸۸۱۱) میزان CR ۸۵٪، طول متوسط بهبودی ۲۹ ماه، میزان کل بقا ۳۶ ماه و میزان DFS ۳ ساله ۴۶٪ بود (۲۱).

در مطالعه Kantarjian که بر روی ۲۰۴ بیمار انجام گرفت با کاربرد رژیم HyperCVAD میزان CR ۹۱٪ و میزان بقا ۵ ساله و CR ۵ ساله به ترتیب ۳۹٪ و ۳۸٪ بود (۱۸). بنابراین نتایج مطالعه حاضر در مقایسه با مطالعات پیشین کمتر است. یکی از علل نتایج پائین‌تر این مطالعه نسبت به مطالعات قبلی حجم کم نمونه است. از طرف دیگر از آنجا که بیماران ما امکان دریافت درمانهای محافظتی را در هنگام تپ و نوتروپنی نداشتند، کورس بعدی شیمی‌درمانی زمانی انجام می‌شد که پلاکت به بیشتر از صد هزار و ANC به ۱۵۰۰ می‌رسید. شاید همین مسئله منجر به repopulation با لاستهای مقاوم به درمان گردد. یکی از فرضیه‌های مطرح برای نتایج پائین‌تر این مطالعه تفاوت متابولیسم دارو در بیماران ایرانی است لذا توصیه می‌شود در آینده درمان با رژیم HyperCVAD در حجمهای نمونه بیشتری در مقایسه با سایر رژیم‌های درمانی استاندارد در ALL انجام گردد.

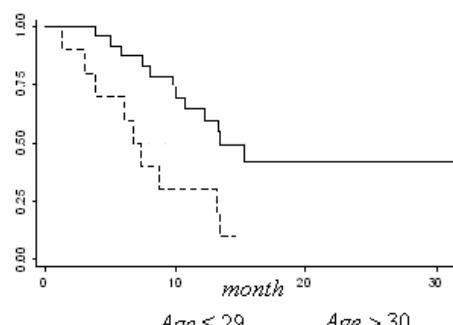
توزیع بیماران بر حسب طول مدت CR کمتر و یا بیشتر از ۱۰ ماه در جدول شماره ۳ ارائه شده نشان می‌دهد که در ۱۱ نفر (۳۳/۳٪) طول مدت بهبودی بیشتر از ۱۰ ماه و در ۲۲ نفر (۶۶/۷٪) کمتر از ۱۰ ماه بوده است. در افرادی که کمتر از ۱۰ ماه بهبودی داشتند، ۸ نفر در گروه سنی بیشتر از ۳۰ سال بودند حال آنکه این رقم در گروه بیشتر از ۱۰ ماه ۹/۱٪ بود (۰/۰۹). همچنین افرادی که CR کمتر از ۱۰ ماه داشتند ۵/۷ برابر بیشتر در گروه سنی ۳۰ سال و بیشتر قرار داشتند. ایمونوفنتیپ تاثیری در مدت زمان CR نداشت. در ضمن در بیمارانی که کمتر از ۱۰ ماه CR داشتند، ۱ نفر با کروموزوم فیلادلفیا مثبت گزارش شد.

جدول ۳- توزیع مبتلایان به ALL بر حسب مدت زمان بهبودی کامل و به تفکیک عوامل مرتبط

OR	نتیجه آزمون	مدت زمان بهبودی کامل (CR)			خصوصیات
		≤۱۰ ماه (n=۲۲)	>۱۰ ماه (n=۱۱)	سن (سال)	
۵/۷	۰/۰۹	(۶۳/۶)۱۴ (۳۶/۴)۸	†(۹۰/۹)۱۰ (۹/۱)۱	≤۳۰ >۳۰	تعداد گلbulوهای سفید
*۰/۰۰۱		(۶۳/۶)۱۴ (۳۶/۴)۸	(۱۰۰)۱۱ -	≤۳۰/۰۰۰ >۳۰/۰۰۰	کاریوتایپ
-	۰/۹	(۹۵/۵)۲۱ (۴/۵)۱	(۱۰۰)۱۱ ۰(-)	ساخ فیلادلفیا	تعداد کورس تا CR
*۰/۰۰۱		(۶۳/۶)۱۴ (۳۶/۴)۸	(۱۰۰)۱۱ -	۱ بیشتر از ۱	ایمونوفنتیپ
-	۰/۹	(۳۱/۸)۷ (۶۸/۲)۱۵	(۲۷/۳)۳ (۲۷/۷)۸	Mature B-cell & T-cell Early pre β and pre β	

CR: Complete remission, OR: Odd's ratio

* در این موارد OR بسیار بزرگ بود † اعداد داخل پرانتز معرف درصد هستند



نمودار ۱- توزیع ۳۶ بیمار بر حسب بقاء به تفکیک گروههای سنی

ترتیب ۱۳ و ۸/۳ ماه بود. به نظر می‌رسد تأثیر این رژیم شیمی‌درمانی در مقایسه با مطالعات قبلی کمتر است.

میزان CR کلی ۹۱/۶٪، مرگ و میر ناشی از درمان القایی ۷/۲٪ و طول متوسط بقا و طول متوسط زمان بہبودی به

نتیجه‌گیری

REFERENCES

- Ching-Hon PUI, editor. Acute lymphoblastic leukemia. In: Lichtman MA, Beutler E, Kipps TJ, Seligsohn U, Kaushansky K, editors. Williams hematology. 7th edition. New York, McGraw Hill. 2006;p:1321.
- Kantarjian HM, Walters RS, Keating MJ, Smith TL, O'Brien S, Estey EH, et al. Results of the vincristine, doxorubicine and dexamethasone regimen in adults with standard and high risk acute lymphoblastic leukemia. *J Clin Oncol* 1990;8(6):994-1004.
- Preti A, Kantarjian HM. Management of adult acute lymphocytic leukemia present issue and key challenges. *J Clin Oncol* 1994;12:1312-22.
- Kantarjian HM. Adult acute lymphocytic leukemia: Critical review of current knowledge. *Am J Med* 1994;97:176-84.
- Hoelzer D, Thiel E, Löfller H, Büchner T, Ganser A, Heil G, et al. Prognostic factors in a multicenter study for treatment of acute lymphoblastic leukemia in adult. *Blood* 1988;71(1):123-31.
- Gaynor J, Chapman D, Little C, McKenzie S, Miller W, Andreeff M, et al. A cause-specific hazard rate analysis of prognostic factors among 199 adult with acute lymphoblastic leukemia. *J Clin Oncol* 1988;6(6):1014-30.
- Hoezler DR. Therapy of newly-diagnosed adult with acute lymphoblastic leukemia. *Hematol Oncol Clin North Am* 1993;7:139-60.
- Hussein KK, Dahlberg S, Head D, Waddell CC, Dabich L, Weick JK, et al. Treatment of acute lymphoblastic leukemia in adults with intensive induction consolidation and maintenance chemotherapy. *Blood* 1989;73(1):56-63.
- Larson RA, Dodge RK, Burns CP, Lee EJ, Stone RM, Schulman P, et al. A five drug remission induction regimen with intensive consolidation for adults with acute lymphoblastic leukemia. Cancer and leukemia group B study 8811. *Blood* 1995;85(8):2025-37.
- Amadori S, Montuoro A, Meloni G. Combination chemotherapy for acute lymphocytic leukemia in adults. Results of a retrospective study in 82 patients. *Am J Hematol* 1980;8:175-83.
- Linker CA, Levitt LJ, O'Donnell M, Forman SJ, Ries CA. Treatment of adult acute lymphoblastic leukemia with intensive cyclical chemotherapy. A follow-up, report. *Blood* 1991;78(11):2814-22.
- Radford JE Jr, Burns CP, Jones MP, Gingrich RD, Kemp JD, Edwards RW, et al. Adult acute lymphoblastic leukemia. Result of the Iowa Hop-L- Protocol. *J Clin Oncol* 1989;7(1):58-66.
- Preti HA, O'Brien S, Giralt S, Beran M, Pierce S, Kantarjian HM. Philadelphia-chromosome-positive adult acute lymphocytic leukemia: characteristics, treatment results, and prognosis in 41 patients. *Am J Med* 1994;97(1):60-5.
- Kantarjian HM, Talpaz M, Dhingra K, Estey E, Keating MJ, Ku S, et al. Significance of the P210 versus P190 molecular abnormalities in adults with Philadelphia chromosome-positive acute leukemia. *Blood* 1991;78(9):2411-8.
- Westbrook CA, Hooberman AL, Spino C, Dodge RK, Larson RA, Davey F, et al. Clinical significance of the BCR-ABL fusion gene in adult acute lymphoblastic leukemia. A cancer and leukemia group B study (8762). *Blood* 1992;80(12):2983-90.
- Barret AJ, Horowitz MM, Ash RC. Bone marrow transplantation for Philadelphia chromosome positive acute lymphoblastic leukemia. *Blood* 1992;79:3067-70.
- Thomas DA, O'Brien S, Cortes J, Giles FJ, Faderl S, Verstovsek S, et al. Outcome with the hyper-CVAD regimens in lymphoblastic lymphoma. *Blood* 2004;104(6):1624-30.
- Kantarjian HM, Brien SO, Smith TL, Cortes J. Results of treatment with HyperCVAD dose intensive regimen in adult ALL. *J Clin Oncol* 2000;18:547-61.
- Hoelzer D, Thiel E, Löfller H, Bodenstein H, Plaumann L, Büchner T, et al. Intensified therapy in acute lymphoblastic and acute undifferentiated leukemia in adults. *Blood* 1984;64(1):38-47.

20. Hoelzer D, Thiel E, Ludwig WD, Löffler H, Büchner T, Freund M, et al. Follow-up of the first two successive German multicenter trials for adult ALL (01/S1 and 02/84). German adult ALL study group leukemia. Leukemia 1993;7 Suppl 2:S130-4.
21. Larson RA, Dodge RK, Burns CP, Lee EJ, Stone RM, Schulman P, et al. A five drug remission induction regimen with intensive consolidation for adults with acute lymphoblastic leukemia: Cancer and leukemia group B study 8811. Blood 1995;85(8):2025-37.