

بررسی اثر درمانی رژیم Hyper CVAD در بیماران لوسمی لنفوبلاستیک حاد

دکتر شیرین مقیسی^۱، دکتر حمید رضوانی^{۲*}، دکتر حمید عطاریان^۳، دکتر فاطمه اصفهانی^۳،
دکتر لادن مقیسی^۴، دکتر مجتبی قدیانی^۱، میبب 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 منشأ 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 کارآزمایی بالینی از نوع مقایسه قبل و بعد بر روی ۳۶ بیمار مبتلا به ALL که از مهر ۱۳۸۳ لغایت مهر ۱۳۸۶ 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 پروفیلاکتیک 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 $30 \times 10^9/L$ وجود داشت و در ۸٪ بیماران کروموزوم فیلادلفیا مثبت 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.

واژگان کلیدی: لوسمی لنفوبلاستیک حاد، درمان، HyperCVAD

مقدمه

لوسمی لنفوبلاستیک حاد (acute lymphoblastic leukemia=ALL) یک اختلال بدخیم با منشأ 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 (complete remission=CR) تقریباً ۷۵٪ است و میزان بقا دراز مدت عاری از بیماری (disease free survival=DFS)

*نویسنده مسئول مکاتبات: دکتر حمید 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٪ میلوپراکسیداز مثبت به وسیله میکروسکوپ نوری و مثبت بودن از نظر tdt یا PAS و مطالعات ایمونوفنوتیپیک انجام گرفت.

بررسیهای قبل از درمان شامل گرفتن تاریخچه و معاینه فیزیکی، رادیوگرافی قفسه سینه، CBC diff و شمارش پلاکتی، بیوشیمیهای سرم شامل مطالعات عملکرد کلیوی و کبدی، آسپیراسیون مغز استخوان برای آنالیز مرفولوژیک و رنگ آمیزی بیوپسی مغز استخوان، آنالیز سیتوژنتیک و immuno phenotyping بودند. طبقه بندی کاریوتیپی که بر مبنای مطالعات قبلی در ALL مهم هستند بر اساس اختلالات کروموزومی انتخاب شدند. بیماران با کاریوتیپهای هیپریدپلوئید شامل ۴۷ عدد یا بیشتر کروموزوم در یک کلون و بیماران با کاریوتیپ هیپودیپلوئید ۴۵ عدد یا کمتر کروموزوم داشتند. بیماران با متافازهای ناکافی شامل افرادی بودند که ۱۰ عدد و یا کمتر متافاز داشتند و abnormality مشخص قطعی نیز نداشتند. abnormality با اهمیت شناخته شده تشخیصی برای مثال کروموزوم فیلادلفیا (۴:۱۱)t، (۱:۱۹)t و (۸:۱۴)t اگر در حداقل ۲ متافاز در آنالیز سیتوژنتیک مشخص شده باشند، در طبقه بندی مناسب کروموزومی قرار داده شدند.

بررسی CSF برای مشخص کردن درگیری لوسمیک 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 نگهدارنده. در فاز dose intensive رژیم HyperCVAD شامل ۸ سیکل از کورسهای dose intensive به صورت زیر انجام گرفت:

سیکلو فسفامید 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 سیکلو فسفامید. روش انفوزیون به صورت مداوم با سیکلو فسفامید و اتمام آن ۶ ساعت بعد از آخرین دوز بود. وین کریستین 2 mg به صورت داخل وریدی روز ۴ و ۱۱ و دوکسوروبیسین 50 mg/m^2 روز ۴ و دگزامتازون 40 mg روزانه روز ۱-۴ و ۱۱-۱۴ و در MTX-(HDMTX-arac) به میزان 200 mg/m^2 به طریق داخل وریدی در عرض ۲ ساعت و به دنبال آن 800 mg/m^2

۲۰ تا ۳۵٪ است (۱۲-۲). ۱۵ تا ۲۰٪ از موارد ALL در بالغین دارای کروموزوم فیلادلفیا است که با بدترین پروگنوز همراه است. در این موارد DFS با شیمی درمانی حداکثر ۱۰٪ و با پیوند مغز استخوان آلوژنیک ۱۰ تا ۳۵٪ است (۱۶-۱۳).

در یک مطالعه بیماران مبتلا به لنفوم لنفوبلاستیک که در هنگام تشخیص، ۸۰٪ ایمونوفنوتیپ T-cell، ۷۰٪ stage ۳-۴ بیماری، ۷۰٪ درگیری مدیاستینال و ۹٪ بیماری CNS داشتند، تحت درمان با رژیم شیمی درمانی hyperCVAD قرار گرفتند. در ۹۱٪ موارد CR و در ۹٪ موارد پاسخ نسبی بدست آمد. ۳۰٪ دچار عود یا پیشرفت بیماری در عرض متوسط ۱۳ ماه گردیدند و میزان PFS و OS ۳ ساله در این بیماران به ترتیب ۶۶٪ و ۷۰٪ بود (۱۷).

در مطالعه دیگری رژیم درمانی HyperCVAD در لوسمی لنفوسیتیک حاد در بالغین بررسی شد. در ۲۰۴ بیمار، ۹۱٪ CR داشتند و میزان بقا ۵ ساله تخمین زده شده و میزان CR ۵ ساله به ترتیب ۳۹٪ و ۳۸٪ بود و در مقایسه با ۲۲۲ بیمار درمان شده با رژیم VAD رژیم HyperCVAD میزان CR بهتر (۹۱٪ در مقابل ۷۵٪، $p < 0.01$) 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 القاء، 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 کارآزمایی بالینی از نوع مقایسه قبل و بعد انجام گرفت. کلیه بیمارانی که لوسمی 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: بیماری HIV مثبت، وجود بدخیمیهای فعال دیگر و مرگ مورد انتظار در عرض ۱۲ ماه.

به طریق داخل وریدی در عرض ۲۴ ساعت در روز ۱ و Folinic Acid ۲۴ ساعت بعد از اتمام انفوزیون MTX به میزان ۱۵ mg هر ۶ ساعت در ۸ دوز و افزایش به ۵۰ mg هر ۶ ساعت. اگر سطوح MTX به بیشتر از $20 \mu\text{m/L}$ در انتهای انفوزیون برسد یا بیشتر از $1 \mu\text{m/L}$ ، ۲۴ ساعت بعد یا بیشتر از $1 \mu\text{m/L}$ ، ۴۸ ساعت بعد از انتهای انفوزیون MTX باشد، تا هنگامیکه سطوح کمتر از $1 \mu\text{m/L}$ باشد و 3g/m^2 arac در عرض ۲ ساعت هر ۱۲ ساعت در ۴ دوز در روزهای ۲ و ۳ و قلیانی کردن داخل وریدی برای بهبود ترشح MTX در تمام کورس‌ها با میزان $100-125 \text{cc/h}$ 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 می‌یافت. تشخیص گرفتاری CNS در شروع مطالعه بر اساس درگیری نورولوژیک یا تعداد ≥ 5 بلاست در میکرولیتر از مایع CSF که فاقد آلودگی نمونه با خون محیطی بود، داده می‌شد. بیماران با درگیری اعصاب کرانیال تحت رادیوتراپی قرار گرفتند. پروفیلاکسی آنتی‌بیوتیکی با سیپروفلوکساسین 500mg خوراکی ۲ بار در روز، فلوکونازول خوراکی 200mg روزانه و آسیکلوویر 200mg روزانه ۲ بار در روز انجام گرفت.

درمان حمایتی با G-CSF، $10 \mu\text{g/kg}$ روزانه ۲۴ ساعت بعد از انتهای شیمی‌درمانی (روز ۵ درمان HyperCVAD و روز ۴ درمان HDMTX-arac داده شد) دوز بعدی شیمی‌درمانی هنگامیکه ANC به 1500 و پلاکت به $100/000$ رسید، داده شد و تزریق G-CSF تا این زمان ادامه می‌یافت. دوز وین کریستن در صورتی که سطح بیلی‌روبین به بیشتر از $2 \text{mg}/100 \text{cc}$ برسد به 1 میلی‌گرم کاهش یافت و دوز دوکسوروبیسین در صورت رسیدن سطح بیلی‌روبین به $2-3 \text{mg}/100 \text{cc}$ ، 25% و سطح $4-5 \text{mg}/100 \text{cc}$ ، 50% و اگر به بیشتر از $4 \text{mg}/100 \text{cc}$ برسد، 75% کاهش می‌یافت و دوز MTX هنگامی که کراتینین بین $2 \text{mg}/100 \text{cc}$ - $1/5$ باشد به میزان 25% و هنگامی که سطوح بالاتر باشند، 50% کاهش می‌یافت. دوز arac اگر سطوح کراتینین به بیشتر از $2 \text{mg}/100 \text{cc}$ می‌رسید و یا سطوح MTX در انتهای انفوزیون MTX (ساعت صفر بعد از اتمام درمان MTX) به میزان $20 \mu\text{mol/L}$ بود، به 1gr/m^2 کاهش می‌یافت.

دوزهای بعدی درمان HyperCVAD (کورس‌های ۳ و ۵ و ۷) معمولاً نیازمند کاهش دوز برای سمیت جدی نمی‌باشند و با کورس‌های HD-MTX-arac سمیت جدی (معمولاً گرید ۳-۴، عوارض همراه با سرکوب مغز استخوان به غیر از نوتروپنی یا ترومبوسیتوپنی) نیازمند کاهش دوزهای بعدی به میزان $33-25\%$ بود. بدین ترتیب دوز MTX به 750mg/m^2 و سپس به 500 و 250mg/m^2 و دوز arac به 2g/m^2 و سپس به $1/5$ و 1gr/m^2 کاهش می‌یافت. بیماران مبتلا به Matura B-cell ALL هیچگونه 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 $t(4:11)$ یا $t(1:19)$ یا کروموزوم فیلادلفیا، ۵- عدم پیدایش CR در طی ۴ هفته القا درمان نگهدارنده (maintenance) که شامل 6MP و MTX، وین کریستین و پردنیزولون برای مدت ۲ سال بود. 6MP به میزان 75mg/m^2 خوراکی روزانه، MTX به میزان 20mg/m^2 خوراکی در هفته و وین کریستین $1/4 \text{mg/m}^2$ وریدی هر ۳ ماه به همراه پردنیزولون 60mg/m^2 خوراکی برای ۵ روز هر ۳ ماه به بیمار داده شد.

6MP و MTX در موارد سمیت متوسط به میزان 25% و در موارد سمیت شدید به میزان 50% کاهش می‌یافت. 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 پنجنشنبه‌ها و جمعه‌ها و آسیکلوویر 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 لوسمی CNS بودند و بیماران با ریسک متوسط دارای لکوسیتوز $5 \times 10^9/L$ یا نیازمند بیشتر از یک کورس دارو برای حصول CR بودند. بر اساس مدل Heolzer بیماران مسن‌تر از ۳۵ سال، $WBC > 30 \times 10^9/L$ 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 گرانولوسیت بیشتر از $10^9/L$ ، عدم وجود

کردند 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

بهبودی کامل (complete remission)		خصوصیات	
ندارد (n=۳)	دارد (n=۳۳)		
		سن (سال)	
		≤۳۰	
۲	۲۴		
		≥۳۱	
۱	۹		
		تعداد گلبول‌های سفید	
		≤۳۰/۰۰۰	
۰	۲۶		
		>۳۰/۰۰۰	
۳	۷		
		کاربوتایپ	
		فیلادلفیا	
۲	۱		
		سایر	
۱	۳۲		
		لنفادنوپاتی	
		خیر	
۰	۱۷		
		بله	
۳	۱۶		
		ایمونوفنوتیپ	
		Mature B-cell & T-cell	
۱	۱۰		
		Early pre β and pre β	
۲	۲۳		

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

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

OR: Odd's ratio

† اعداد داخل پرانتز معرف درصد هستند

بلاست در خون محیطی و عدم وجود بیشتر از ۵٪ بلاست 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 salvage (EMA) شروع می‌شد. میزان بقاء از زمان شروع درمان و مدت CR از زمان شروع CR تا زمانی که شواهدی از عود لوسمیک (بیشتر یا مساوی ۱۰٪ لنفوبلاست در مغز استخوان) رخ می‌داد، محاسبه گردید.

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

یافته‌ها

تحقیق روی ۳۶ بیمار واجد شرایط انجام گرفت. میانگین سنی بیماران ۲۱±۱۱/۳ سال بود و ۷۲/۲٪ کمتر از ۳۰ سال سن داشتند. ۱۲ بیمار زن (۳۳/۳٪) و ۲۴ نفر (۶۶/۷٪) مرد بودند. متوسط پیگیری، ۱۰/۳ ماه (۳۶-۴ ماه) بود. در ۳۳ بیمار CR (۹۱/۶٪، ۸۲-۹۹٪ CI=۰/۹۵) و در یک مورد (۲/۷٪) مرگ حادث شد. ۳ بیمار (۸/۳٪) مبتلا به بیماری مقاوم بودند. CR در ۲۵ بیمار (۶۹/۴٪) بعد از کورس اول و در ۸ بیمار (۲۲/۲٪) بعد از کورس دوم به دست آمد.

طول متوسط بقا بیماران در مطالعه ۱۳ ماه (۱۷/۱-۸/۹٪ CI=۰/۹۵) بود. در بیمارانی که CR حادث شد (۳ بیمار به CR نرفتند)، طول متوسط زمان بهبودی ۸/۳ ماه بود (۹۵٪ CI=۰/۳۳-۳۱). 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 > ۳۰/۰۰۰ و همچنین لنفادنوپاتی بودند.

در آخرین پیگیری تعداد ۲۱ نفر (۵۸/۳٪) فوت نمودند و ۱۵ نفر (۴۱/۷٪) زنده ماندند. آزمون مک‌نمار نشان داد اثر درمانی به لحاظ آماری معنی‌دار است. نتیجه درمان (مرگ و یا بقاء) و عوامل همراه در جدول شماره ۲ ارائه شده نشان می‌دهد بیمارانی که فوت کرده‌اند ۱۰ برابر بیشتر از افرادی که فوت نکرده‌اند در گروه سنی بیشتر از ۳۰ سال بودند (p<۰/۰۲). همین مسئله در مورد WBC > ۳۰/۰۰۰ نیز وجود داشت. ۸۱٪ بیمارانی که فوت کردند، مرد بودند و افرادی که زنده ماندند ۴۶/۷٪ مرد بودند (p<۰/۰۵). 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، ۱۵/۳ ماه و برای $WBC \geq 20,000$ ، 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 ۲/۷٪، طول متوسط بقاء ۱۳ ماه و طول متوسط زمان بهبودی ۸/۳ ماه بود.

در یک مطالعه بر روی ۳۶۸ بیمار با کاربرد رژیم GMALL 01/81 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 02/84) 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 (8811) GALGB 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 تب 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 بلاست‌های 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.

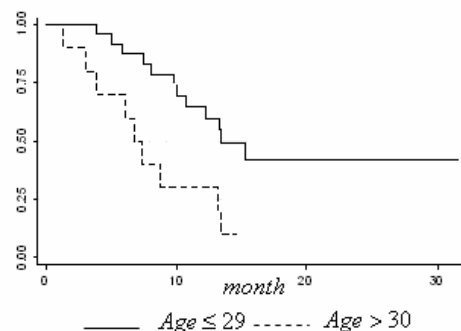
توزیع بیماران بر حسب طول مدت CR کمتر و یا بیشتر از ۱۰ ماه در جدول شماره ۳ ارائه شده نشان می‌دهد که در ۱۱ نفر (۳۳/۳٪) طول مدت بهبودی بیشتر از ۱۰ ماه و در ۲۲ نفر (۶۶/۷٪) کمتر از ۱۰ ماه بوده است. در افرادی که کمتر از ۱۰ ماه بهبودی داشتند، ۸ نفر در گروه سنی بیشتر از ۳۰ سال بودند حال آنکه این رقم در گروه بیشتر از ۱۰ ماه CR ۹/۱٪ بود ($p < 0.09$). همچنین افرادی که CR کمتر از ۱۰ ماه داشتند ۵/۷ برابر بیشتر در گروه سنی ۳۰ سال و بیشتر قرار داشتند. ایمونوفنوتیپ تأثیری 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

OR	نتیجه آزمون	مدت زمان بهبودی کامل (CR)		خصوصیات
		≤ 10 ماه (n=22)	> 10 ماه (n=11)	
۵/۷	۰/۰۹	۱۴ (۶۳/۶)	۱۰ (۹۰/۹) [†]	سن (سال)
		۸ (۳۶/۴)	۱ (۹/۱)	≤ 30 > 30
*	۰/۰۰۱	۱۴ (۶۳/۶)	۱۱ (۱۰۰)	تعداد گلبول‌های سفید
		۸ (۳۶/۴)	-	$\leq 30,000$ $> 30,000$
-	۰/۹	۲۱ (۹۵/۵)	۱۱ (۱۰۰)	کاربوتایپ
		۱ (۴/۵)	۰ (-)	سایر فیلادلفیا
*	۰/۰۰۱	۱۴ (۶۳/۶)	۱۱ (۱۰۰)	تعداد کورس تا CR
		۸ (۳۶/۴)	-	۱ بیشتر از ۱
-	۰/۹	۷ (۳۱/۸)	۳ (۲۷/۳)	ایمونوفنوتیپ
		۱۵ (۶۸/۲)	۸ (۲۷/۷)	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

نتیجه گیری

ترتیب ۱۳ و ۸/۳ ماه بود. به نظر می رسد تأثیر این رژیم شیمی درمانی در مقایسه با مطالعات قبلی کمتر است.

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

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, Löffler 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 ZMM, 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, Löffler H, Bodenstern 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.