

مقایسه نتایج دو روش درمانی سیتارابین با دوز بالا و با دوز استاندارد در فاز تحکیمی بیماران مبتلا به AML

دکتر حمید رضوانی^۱، دکتر حمید عطاریان^۲

خلاصه

سابقه و هدف: علاقه به استفاده از رژیم سیتارابین با دوز بالا به عنوان رژیم تحکیمی در فاز پس از بهبودی نسبی در مبتلایان به AML وجود دارد. استفاده از این رژیم در مطالعات گوناگون و همچنین عدم استفاده از آن در مراکز درمانی ایران، سبب انجام این مطالعه جهت مقایسه نتایج دو روش درمانی سیتارابین با دوز بالا و دوز بالا استاندارد در فاز تحکیمی شد.

موارد و روش‌ها: این مطالعه به صورت یک کارآزمایی بالینی بر روی ۳۹ بیمار مبتلا به AML که پس از دریافت رژیم القایی ۷+۳ به فاز نهفته کامل رفته بودند، انجام شد. بیماران در فاز تحکیمی به طور تصادفی به دو گروه گواه (۷+۳) و گروه تجربی (HDAR) تقسیم و درمان شدند. بیمارانی که AML (M3) ثانویه یا سابقه میلودیسپلازی داشتند، وارد مطالعه نشدند. تشخیص AML با آسپیراسیون بیوپسی مغز استخوان انجام می‌شد و در صورت سلولاریتی ۵۰٪ و بیش از ۳۰٪ میلوبلاست تحت درمان قرار گرفتند. سپس تاثیر رژیم‌ها بر طول عمر، مدت عود و نیز عوارض، مقایسه و مورد قضاوت آماری قرار گرفت.

یافته‌ها: طی مدت بررسی تعداد ۳۹ بیمار که شامل ۱۹ نفر گروه تجربی و ۲۰ نفر گروه گواه بودند، وارد مطالعه شدند. در طی یک پیگرد متوسط ۳۶ ماهه، طول عمر بیماران گروه تجربی کمتر از گروه گواه بود ولی این اختلاف معنی‌دار نشد. طول عمر ۲ ساله برای گروه تجربی، ۱۰٪ در مقابل ۲۳٪ برای گروه گواه بود. متوسط طول مدت فاز نهفته (DFS) و طول عمر متوسط (MS) در گروه تجربی و گروه گواه به ترتیب ۱۱ ماه، ۱۴ ماه در مقابل ۱۴ ماه و ۱۹/۸ ماه بود. از لحاظ بروز عوارض هماتولوژیک، نورولوژیک، چشمی و کبدی تفاوت قابل ملاحظه‌ای بین دو گروه دیده نشد.

نتیجه‌گیری و توصیه‌ها: استفاده از رژیم HDAC در بخش‌های مراکز درمانی قابل انجام و امکان پذیر بوده و عوارض آن مشابه رژیم سیتارابین با دوز استاندارد ۷+۳ به عنوان رژیم درمانی در فاز تحکیمی بیماران مبتلا به لوسمی حاد میلوئیدی می‌باشد. هر چند طول عمر متوسط، طول عمر عاری از بیماری (DFS) و عاری از عود (RFS) حاصل از این رژیم بر رژیم ۷+۳ ارجحیتی نداشت. به هر حال استفاده از این رژیم را در تعداد بیشتری از بیماران برای بررسی نتایج آن در زیر گروه بیماران AML با سایتوژنتیک مطلوب توصیه می‌کنیم.

واژگان کلیدی: لوسمی حاد میلوئیدی، درمان تحکیمی، رژیم سیتارابین با دوز بالا HDAC.

مقدمه

به هر حال، شیوع AML در طی ۲۰ سال گذشته هیچ‌گونه تغییر قابل ملاحظه‌ای نداشته است (۲). یافته‌های بالینی این بیماری در همه گروه‌های سنی مشابه می‌باشد. علت بیماری نتیجه جایگزین شدن المانهای طبیعی مغز استخوان به وسیله بلاست‌های بدخیم می‌باشد که این امر باعث اختلال در ساخت و ساز عناصر طبیعی خونسار و کاهش رده‌های سلولی

لوسمی میلوئیدی حاد (AML) به یک گروه از سرطانهای مغز استخوان اطلاق می‌شود که دارای شباهت‌های بالینی بوده ولی خصوصیات مورفولوژیک، ایمونوفنوتوتایپیک و سایتوژنتیک متفاوتی دارند (۱). شیوع این بیماری تقریباً ۲/۳ در هر ۱۰۰۰۰۰ نفر است که با افزایش سن شیوع آن نیز افزایش می‌یابد به طوری که شیوع آن در افراد زیر ۶۵ سال ۱/۳٪ و در افراد بالای ۶۵ سال به ۱۲/۲٪ می‌رسد.

خون و بروز عوارض متیج از آن (خونریزی، عفونت) و در نهایت منجر به خروج سلول‌های بدخیم از مغز استخوان به داخل جریان خون و درگیری اعضای و بافت‌های دیگر می‌باشد(۱).

درمان این بیماری به دو فاز تقسیم می‌شود. فاز القایی (Induction) و فاز پس از حصول پاسخ (post remission) یا به عبارتی درمان تحکیمی یا (Consolidation). هدف ما از درمان‌ها در فاز القایی ایجاد پاسخ کامل (CR) Complete remission و در فاز تحکیمی (پس از فاز نهفته post remission) ایجاد طول عمر طولانی‌تر و کاهش عود می‌باشد. علیرغم پیشرفت‌های مهمی که در امر درمان AML صورت گرفته، اکثریت بیماران به دلیل این بیماری فوت می‌کنند. پیشرفت در درمان و اقدامات حمایتی در سه دهه اخیر باعث بهبود طول عمر این بیماران به خصوص در محدوده سنی ۶۰-۵۵ سال شده است (۳).

علیرغم بهبود در طول عمر این بیماران، درمان AML با نتایج رضایت بخشی همراه نبوده و بهترین رژیم درمانی القایی و پس از فاز نهفته مشخص نشده است (۴،۵). هر چند پیشرفت‌های انجام شده در امر درمان منجر به تغییر میزان بهبود بیماری از کمتر از ۲۰٪ در سال ۱۹۶۰ به حدود ۴۰٪ تا ۷۰٪ در سال ۱۹۹۰ رسیده است (۶). بیشترین میزان بهبودی مربوط به انجام پیوند مغز استخوان آلوژن در فاز نهفته اول است. به هر حال، بهبود در طول عمر بیماران که سیتارابین با دوز بالا (HDAC) دریافت می‌کنند باعث شده این سؤال هنوز بدون پاسخ باقی بماند، که بهترین درمان اولیه در AML کدام است (۸)؟

به هر حال، پس از حصول فاز نهفته کامل بر اساس معیارهای NCI، درمان فاز تحکیمی شروع می‌شود. در این فاز استفاده از رژیم‌های حاوی همان داروهای فاز القایی با همان دوز یا تغییر مختصر در دوز آنها با یا بدون درمان نگاهدارنده تاثیر چندانی روی طول عمر بیماران مبتلا به AML نداشته است (۷).

در مطالعات اخیر با استفاده از سیتارابین با دوز بالا HDAC به عنوان رژیم تحکیمی در فاز Post remission، میزان بهبودی ۵۰-۶۰ درصد حاصل شده که این میزان تقریباً نزدیک به میزان بهبودی بدست آمده به وسیله پیوند مغز استخوان می‌باشد (۱).

باید توجه داشت که به دلیل مرگ و میر ناشی از عفونت و واکنش پیوند بر علیه میزبان، میزان بهبودی در اولین فاز نهفته با انجام پیوند مغز استخوان ۷۰-۴۵ درصد است. لذا برخی مراکز پیوند مغز استخوان را برای بیماران در اولین فاز نهفته لحاظ نمی‌کنند، زیرا کموتراپی با HDAC به خصوص در بیماران AML با خصوصیات

سایتوتنیک مطلوب منجر به طول عمر عاری از عود (RFS) قابل ملاحظه‌ای شده است (۸،۱).

به منظور بسط دادن طول عمر عاری از بیماری و طول عمر کلی بیماران، بدون در نظر گرفتن عوارض ناشی از پیوند مغز استخوان و هزینه‌های آن، به خصوص در شرایط موجود در بیماران و سایر بیماری‌های غیر از AML که آنها نیز کاندید پیوند مغز استخوان بوده و گاه در استفاده از این روش برای آنها بر AML اولویت وجود دارد و از طرف دیگر در مراکز درمانی دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی روش درمانی سیتارابین با دوز بالا با توجه به شرایط موجود در مراکز درمانی از لحاظ امکانات حمایتی، مراقبت‌های پرستاری، کنترل - عفونت، دسترسی به آنتی‌بیوتیک‌های وسیع الطیف‌تر و حفظ و نگاهداری شرایط استریل و ایزوله تا کنون تجربه‌ای وجود نداشت، لذا در این مطالعه برای اولین بار از روش سیتارابین با دوز بالا استفاده و اثرات آن را مورد بررسی قرار گرفته، تا بتوان به موارد ذیل پاسخ‌های لازم داده شود. در مرحله اول، آیا با توجه به مطالب فوق‌الذکر (امکانات ایزولاسیون، کنترل عفونت، اقدامات ساپورتیو کافی موجود) تجویز رژیم HDAC به بیماران مبتلا به AML امکانپذیر می‌باشد یا نه؟

دوم اینکه تا قبل از انجام این مطالعه روش معمول درمان بیماران AML در فاز تحکیمی شامل ۳ کورس (دوره) رژیم استاندارد سیتارابین ۷ روزه و دانوروبیسین ۳ روزه (رژیم ۷+۳) بوده است، لذا در این مطالعه سعی شده تا نتایج این رژیم HDAC با رژیم تحکیمی از لحاظ میزان بقاء کلی (OS)، طول عمر عاری از بیماری (DFS) و طول عمر عاری از عود (RFS) و عوارض مقایسه شود. در نهایت از آنجایی که انجام مطالعات سایتوتنیک چه به لحاظ مسایل مالی و چه از نظر مشکلات تکنیکی و آزمایشگاهی همیشه مقدور نمی‌باشد، آیا تجویز HDAC بدون توجه به تعیین گروه‌های سایتوتنیک همان نتایج رژیم ۷+۳ را به همراه خواهد داشت یا نه؟

مواد و روش‌ها

این مطالعه به صورت یک کارآزمایی بالینی شاهددار تصادفی بر روی ۴۹ بیمار انجام شد. بیماران ۵۵-۱۵ سال که با تشخیص AML (با استفاده از معیارهای FAB و بر اساس آسپراسیون و بیوپسی مغز استخوان به شرطی که مغز استخوان سلولاریتی ۵۰٪ و بیش از ۳۰٪ میلوبلاست داشته باشد و جهت افتراق مورفولوژیک AML از ALL، فلوسایتومتری صورت می‌گرفت). پس از دریافت رژیم استاندارد ۷+۳ به عنوان رژیم القایی به فاز نهفته کامل می‌رفتند، وارد

مطالعه می‌شدند. بیماران با سابقه میلودیسپلازی یا سابقه دریافت داروهای لکوموژنیک - رادیاسیون و بیمارانی که AML (M3) داشتند، از مطالعه خارج شدند. جهت خارج کردن بیماران مبتلا به میلودیسپلازی و AML ثانویه به آن بیمارانی که در ۲ ماه قبل از تشخیص هیچ‌گونه اختلالات هماتولوژیک نداشته به عنوان AML اولیه تعریف و وارد مطالعه می‌شدند و چنانچه هماتوپوئیس غیرموثر در بیش از ۲ ماه قبل از تشخیص به صورت، اسپراسیون مغز استخوان غیر طبیعی یا سایتوپنی محیطی شامل؛ لکوسیت کمتر از ۴۰۰۰، هموگلوبین زیر ۱۰ گرم با پلاکت زیر ۱۲۰۰۰۰ وجود داشت، تحت عنوان AML ثانویه تلقی و از مطالعه خارج شدند.

به دلیل مشکلات مالی بیماران، بررسی سایتوزنتیک در این مطالعه انجام نشد. پس از تجویز رژیم القایی ۷+۳ به همه بیماران که شرایط ورود به مطالعه را داشتند، حصول فاز نهفته کامل بر اساس معیارهای تعریفی NCI یعنی؛ شمارش نوتروفیل بالای ۱۵۰۰، پلاکت بالای ۱۰۰۰۰۰ و سلولاریتی مغز استخوان حداقل ۲۰٪/باکتر از ۰.۵ بلاست بدون Auer rod و بدون لوسمی خارج مغز استخوان حداقل به مدت ۴ هفته بر روی اسپراسیون مغز استخوان که روز ۱۴ پس از انجام کموتراپی انجام می‌شد، تائید می‌گردید. بیمارانی که در روز ۱۴، سلولاریتی بالای ۲۵٪ و بلاست بالای ۵٪ داشتند به عنوان پاسخ نسبی در نظر گرفته و یک نوبت دیگر رژیم ۷+۳ تجویز شده و بیمارانی که به دنبال دریافت این رژیم وارد فاز نهفته نمی‌شدند از مطالعه خارج شدند.

سپس بیماران بصورت تصادفی به دو گروه تقسیم می‌شدند. یک گروه سیتارابین با دوز بالا (HDAC) و گروه دیگر رژیم استاندارد ۷+۳ را به عنوان رژیم تحکیمی دریافت می‌کردند. دوز داروها براساس متر مربع سطح بدن محاسبه و تجویز می‌شد. در گروه سیتارابین با دوز بالا (گروه تجربی) تجویز دارو به مقدار ۳ گرم به ازای هر متر مربع سطح بدن با انفوزیون ۲ ساعته هر ۱۲ ساعت به مدت ۸ روز در روزهای ۱،۳،۵،۷ برای ۴ دوره انجام می‌شد. در گروه HDAC (گروه گواه) سیتارابین با دوز ۱۰۰ میلی‌گرم به ازای هر متر مربع سطح بدن با انفوزیون ۱ ساعته هر ۱۲ ساعت به مدت ۷ روز و ۳ روز اول داناروبیسین با دوز ۴۵ میلی‌گرم به ازای هر متر مربع سطح بدن برای ۳ دوره تجویز می‌شد. بیمارانی که از توکسیستی غیر هماتولوژیک درجه ۲ یا بیشتر دوره قبلی بهبودی پیدا می‌کردند دوره بعدی را دریافت می‌نمودند.

کلیه بیماران از عوارض رژیم دارویی مطلع شده و در هر گروه برای شروع کموتراپی رضایت‌نامه اخذ می‌شد. هیچ‌گونه ایزولاسیون معکوس، استفاده از اتاق انفرادی یا فیلتراسیون ذرات هوا باتاثیر بالا (HEPA) در بیمارانی که سیتارابین با دوز بالا دریافت می‌کردند انجام نشد، مگر اینکه بیماری دچار نوتروپنی با تب یا بدون تب می‌شد در این صورت بیمار ایزوله شده و رعایت شرایط بهداشتی به خصوص شستشوی دست‌های پرسنل و افراد در تماس با بیمار صورت می‌گرفت. در هر دو گروه هیدراتاسیون کافی، استفاده از آلوپورینول، ضد استفراغ به صورت روتین و قطره چشمی بتامتازون برای گروه دریافت کننده HDAC، و از ترانسفوزیون خون پلاکت و آنتی‌بیوتیک بر اساس نیاز استفاده می‌گردید.

تاریخ تشخیص بیماری و تاریخ فاز نهفته بدست آمده ثبت می‌شد. میزان بقای کلی (OS) و طول عمر عاری از بیماری (DFS) به روش Kaplan-meier محاسبه شده و با استفاده از تست Log-rank منحنی میزان بقای در گروه‌ها مقایسه شدند. میزان بقای کلی (OS) از زمان تشخیص تا مرگ و طول عمر عاری از بیماری (DFS) از زمان فاز نهفته کامل تا عود یا مرگ به هر علتی در نظر گرفته می‌شود. تقریب عود را به صورت وقوع بیشتر از ۲۵٪ سلول بلاست در مغز استخوان پس از بدست آمدن فاز نهفته کامل و تقریب طول عمر عاری از عود (RFS) را زمان فاز نهفته کامل تا زمان عود در نظر گرفته شد. فاکتورهای پیش‌آگهی کننده برای میزان بقای کلی و طول عمر عاری از بیماری به روش آنالیز رگرسیون COX صورت گرفت.

یافته‌ها

طی مدت ۳ سال، در ابتدا ۴۹ بیمار وارد مطالعه شدند. که از این تعداد ۱۰ بیمار از مطالعه خارج شدند که شامل، ۲ بیمار در فاز بلاستیک لوسمی میلوئیدی مزمن، ۶ بیمار AML (M3)، ۱ بیمار MDS و ۱ بیمار علی‌رغم دو دوره کموتراپی القایی وارد فاز نهفته نشد. لذا ۳۹ بیمار واجد شرایط ورود به مطالعه بودند. همه بیماران دو گروه (۳۹ نفر) توانستند به خوبی تمام دوره‌های درمانی را تحمل نمایند بدون اینکه عارضه جدی که موجب قطع درمان شود عارض گردد. هیچ یک از بیماران دو گروه عوارض کبدی، عصبی و کشنده‌ای نداشتند. شایع‌ترین عارضه تب و نوتروپنی و سایتوپنی در سه چهارم بیماران هر گروه ایجاد شد که اولاً مشابه بوده و دوم اینکه

جدول ۳- توزیع بیماران AML تحت درمان برحسب بروز عوارض به تفکیک رژیم درمانی

| Pvalue | گواه (n=۲۰) | تجربی (n=۱۹) | گروه | عوارض |
|--------|----------------|-----------------|------|---------------|
| p<۰/۱۲ | ۷(۳۵) | ۳(۱۵/۸) | | موکوزیت |
| p<۰/۰۷ | ۴(۲۰) | ۹(۴۷/۴) | | خونریزی |
| p<۰/۹ | ۱۵(۷۵) | ۱۴(۷۳/۷) | | تب و نوتروپنی |
| p<۰/۹ | ۹(۴۵) | ۸(۴۲/۱) | | بدون هر عارضه |

در طی یک پیگیری ۳۶ ماهه برای همه بیماران ۳۰ نفر فوت نمودند. طول عمر بدون بیماری (DFS) ۲ ساله برای ۱۹ بیمار گروه تجربی، ۱۰٪ و متوسط طول مدت فاز نهفته ۱۱ ماه (۹ - ۱۴) CI=۹۵٪ با میانگین بقا ۱۴ ماه بود. احتمال زنده ماندن و DFS ۲ ساله برای ۲۰ بیمار گروه گواه، ۲۳٪ و متوسط طول مدت فاز نهفته در این گروه ۱۴ ماه (۱۶ - ۱۳) CI=۹۵٪ با میانگین میزان بقا ۱۹/۸ ماه بود (p=۰/۳). در گروه تجربی از ۱۹ بیمار، ۱۴ بیمار (۸۱٪) عود داشتند. طول عمر عاری از عود ۱۵ ماهه، ۱۹٪ بود که از این تعداد ۱۳ نفر فوت کردند و ۱ بیمار تا زمان پیگیری زنده بود. در گروه گواه، از ۲۰ بیمار ۱۵ بیمار عود داشتند که همگی فوت نمودند. در این گروه پس از گذشت ۲۳ ماه، ۸۳٪ بیماران عود داشتند و طول عمر عاری عود ۲۳ ماهه، ۱۷٪ بود. در این گروه ۲ نفر بدون عود فوت کردند.

بحث

این مطالعه نشان داد که تفاوت چندانی بین طول عمر بیمارانی که سیتارابین با دوز بالا به عنوان رژیم تحکیمی دریافت کرده بودند با بیمارانی که سیتارابین با دوز استاندارد (در قالب رژیم ۷+۳) گرفته بودند، وجود ندارد و رژیم HDAC با طول مدت فاز نهفته و میزان بقا متوسط کوتاهتری نسبت به رژیم ۷+۳ همراه بود. اختلاف قابل ملاحظه‌ای بین میانگین بقا ۱۴ ماه گروه تجربی در مقابل ۱۹/۸ ماه گروه گواه، و همچنین میزان عود بالاتر و RFS کوتاهتر گروه تجربی پس از مقایسه با گروه گواه وجود نداشت.

سیتارابین با دوز استاندارد به عنوان یک آنتی متابولیت عمل می‌کند اما چنانچه با دوز بالا تجویز شود با اشباع کردن ظرفیت آنزیم‌های غیرفعال کننده سیتارابین به مقادیر زیاد وارد سلول شده و موجب افزایش سطح متابولیت داخل سلولی به نام Ara- Cytidine- Triphosphate می‌شود که این امر باعث تقویت مهار سنتز DNA می‌گردد (۹). البته هر چند این فرضیه قادر به توجیه

با اقدامات حمایتی برطرف گردید. در طی هیپوپلازی مغز استخوان ناشی از رژیم القایی، هیچ گونه مرگ و میر وجود نداشت. ۱۹ نفر به صورت تصادفی رژیم HDAC (گروه تجربی) و ۲۰ نفر رژیم استاندارد ۷+۳ (گروه گواه) دریافت کردند. خصوصیات فردی و فعالیتی بیماران دو گروه مشابه بوده (اختلاف آنها به لحاظ آماری معنی‌دار نبود) (جدول شماره ۱).

جدول ۱- توزیع بیماران برحسب خصوصیات و به تفکیک گروه تجربی و گواه

| گروه | تجربی (%) (n=۱۹) | گواه (%) (n=۲۰) | نتیجه آزمون |
|--------------------|---------------------|--------------------|----------------|
| سن | ۲۸/۲±۶/۷ | ۲۸/۸±۷/۹ | p<۰/۶ |
| جنس | | | |
| مرد | (۴۲/۱)۸ | (۶۵)۱۳ | p<۰/۲ |
| زن | (۵۷/۹)۱۱ | (۳۵)۷ | |
| FBA | | | |
| MO | . | (۵)۱ | |
| M1 | (۵/۳)۱ | (۲۰)۴ | |
| M2 | (۴۲/۱)۸ | (۳۰)۶ | |
| M4 | (۲۶/۳)۵ | (۲۰)۵ | N.S |
| M5 | (۲۱)۴ | (۱۵)۳ | |
| M6 | . | . | |
| M7 | (۵/۳)۱ | (۵)۱ | |
| وضعیت فعالیتی (ps) | | | |
| ۱۰۰ | (۱۵/۸)۳ | (۱۰)۲ | |
| ۹۰ | (۷۳/۷)۱۴ | (۸۵)۱۷ | N.S |
| ۸۰ | (۱۰/۵)۲ | (۵)۱ | |

یافته‌های آزمایشگاهی بیماران مورد مطالعه برحسب گروههای تجربی - گواه در جدول شماره ۲ نشان می‌دهد که گروهها به لحاظ هموگلوبین، لکوسیت و تعداد پلاکت مشابه بوده و اختلاف آنها به لحاظ آماری معنی‌دار نبود (NS).

جدول ۲- یافته‌های آزمایشگاهی بیماران مبتلا به AML برحسب گروه تجربی - گواه

| Pvalue | گواه (n=۲۰) | تجربی (n=۱۹) | گروه | شاخص‌ها |
|--------|----------------|-----------------|------|-----------|
| p<۰/۴ | ۷/۸+۱/۱ | ۸/۲+۱/۷ | | هموگلوبین |
| N.S | ۳۳۰۰۰+۳۲۰۰۰ | ۳۰۰۰۰+۲۰۰۰۰ | | مکوسیت |
| /:۴۶ | ۳۴۰۰۰+۲۳۰۰۰ | ۴۵۰۰۰+۶۰۰۰ | | پلاکت |

توزیع بیماران برحسب بروز سایر عوارض در جدول شماره ۳ نشان می‌دهد که به غیر از میزان خونریزی بیشتر در گروه تجربی (p<۰/۰۷) سایر عوارض در دو گروه مشابه بوده و اختلاف آنها به لحاظ آماری معنی‌دار نبوده است (N.S).

نتایج مثبت رژیم HDAC می‌باشد ولی با مروری بر سایر مطالعات به سادگی این فرضیه را نمی‌توان در نظر داشت. به خصوص این که تاثیر رژیم HDAC به عنوان رژیم القایی نسبت به رژیم ۷+۳ کمتر بوده و این موضوع توسط اکثر مطالعات تایید شده است.

نتایج مطالعات کارآزمایی بالینی کنترل نشده با استفاده از رژیم HDAC به عنوان رژیم تحکیمی پس از حصول فاز نهفته کامل نشان داده که ۳۰-۶۵٪ بیماران ۲ سال پس از تشخیص زنده مانده‌اند (۱۰،۱۱). ولی نتایج این مطالعات بر روی تعداد کمی بیمار با محدوده سنی ۳۶-۴۶ سال صورت گرفته و در ضمن طول مدت پیگیری نیز کوتاه بوده است. برای تایید این نتایج مطالعات متعددی توسط CALGB, ECOG, SWOG انجام شد، در یک مطالعه ۱۴۳ بیمار به طور تصادفی انتخاب گردیدند و تمام کسانی را که وارد فاز نهفته کامل شدند، روی درمان نگاهدارنده قرار دادند (با استفاده از رژیم ۶-TG و سیتارابین به مدت ۲۴ ماه) یا یک دوره رژیم HDAC با دوز ۳ گرم به ازای هر متر مربع بدن هر ۱۲ ساعت برای ۶ روز به همراه آمساکرین تجویز نمودند. اگر چه مسمومیت و میزان مرگ و میر بالاتری در گروه سیتارابین با دوز بالا مشاهده شد اما احتمال این که بیماران طول عمر عاری از بیماری ۴ ساله داشته باشند ۲۸٪ برای رژیم HDAC و ۱۶٪ برای گروهی بود که رژیم نگاهدارنده گرفته بودند (۱۲،۱۳).

CALGB در یک کار آزمایی بالینی تصادفی بر روی ۵۹۶ بیمار که پس از دریافت رژیم القایی به فاز نهفته کامل رفته و از سه رژیم متفاوت تحکیمی سیتارابین با دوز ۳g، ۲۰۰mg و ۱۰۰mg مورد استفاده قرار گرفته نتیجه‌گیری نمود، احتمال این که پس از ۴ سال بیماران هنوز در فاز نهفته کامل باشند به ترتیب ۴۴، ۲۹ و ۲۴ درصد است (۱۳). این مطالعه نشان داد که تاثیرات وابسته به دوز سیتارابین، بیشتر در افراد زیر ۶۰ سال می‌باشد.

گروه لوسمی سوئیس ۱۳۷ بیمار را که در فاز نهفته کامل بودند به دو گروه تقسیم کردند. یک گروه رژیم تحکیمی HDAC با دوز ۳ گرم هر ۱۲ ساعت برای ۱۲ روز و گروه دیگر رژیم ۷+۳ دریافت کردند. با یک پیگیری متوسط ۳/۴ سال هیچ‌گونه اختلاف قابل ملاحظه‌ای در طول مدت فاز نهفته بین دو گروه مشاهده نشد، ولی مسمومیت ناشی از دارو در گروه HDAC بالاتر بود (۱۴).

از نتایج مطالعات SWOG, CALGB, ECOG و سوئیس این طور استنباط می‌شود که بعضی فرم‌های رژیم تحکیمی با دوز بالا بر رژیم نگاهدارنده با دوز کم ارجحیت داشته و مزیت رژیم‌های با دوز بالای سیتارابین بر رژیم‌های با دوز استاندارد نظیر رژیم ۷+۳ چندان

قابل ملاحظه نبوده است. در نهایت این که سیکلهای متعددی لازم است تا بتواند حداکثر نفع از رژیم سیتارابین با دوز بالا را بدست آورد (۴،۱۳).

در یک مطالعه SWOG نشان داد که CD34 ارتباط معکوسی با مدت فار نهفته کامل دارد (CR ۳۶٪ برای CD34+ و ۶۲٪ برای - CD34) (۱۵). در واقع این گروه از بیماران از رژیم‌های حاوی آنتراسیکلین نفع کمی خواهند برد. علاوه بر این استفاده از رژیم‌های با دوز بالای سیتارابین ممکن است در بعضی از زیر گروه‌های AML ارزشمند باشد. در مطالعه‌ای که توسط CALGB انجام شد، نشان داد که بهبودی قابل ملاحظه در مدت فاز نهفته کامل، بیشتر در زیر گروه Inv (16) یا t (8-21) دیده می‌شود (۱۶).

اگر چه در این مطالعه رژیم تحکیمی HDAC قادر به بهبود میزان بقای کلی، طول عمر عاری از عود بیماری و طول عمر عاری از عود در مقایسه با رژیم ۷+۳ نبود و مسمومیت ناشی از دارو در رژیم HDAC بسیار کم و تفاوتی با رژیم ۷+۳ نداشت ولی با توجه به تک مرکز بودن این مطالعه و حجم نمونه کم، نمی‌توان با اطمینان نتیجه‌گیری کرد، که قطعاً رژیم تحکیمی HDAC ارجحیتی بر رژیم ۷+۳ ندارد. لذا با توجه به مطالعه انجام شده از گروه SWOG توسط آقای James و همکاران که نشان دادند بین دو گروه دریافت کننده رژیم HDAC با رژیم ۷+۳ وقتی که به عنوان رژیم تحکیمی استفاده شود، تفاوت قابل ملاحظه‌ای از لحاظ میزان بقای و طول عمر عاری از بیماری وجود ندارد. (p=۰/۷۷ و ۴۶٪ به ترتیب) این مطالعه به اندازه کافی بزرگ بوده است که بتوان با اطمینان کامل فرضیه و یک Hazards ratio ۱/۵ در آنالیز DFS ناشی از رژیم HDAC را رد کرده و نتایج مطالعه حاضر را تائیدی بر آن بدانیم.

به هر حال در تمامی این مطالعات و مطالعه حاضر بیماران مورد مطالعه از لحاظ سایتوژنتیک مورد بررسی قرار نگرفتند. با توجه به نتایج خوب رژیم HDAC در بیماران AML با سایتوژنتیک مطلوب و کم خطر بودن آن، نمی‌توان به طور قطع منافع این رژیم را در گروه خاص فوق رد نماییم.

اما چنانچه به سایر جنبه‌های مطالعه اخیر توجه شود می‌توان گفت با توجه به امکانات، کاربرد رژیم HDAC امکان پذیر و عملی بوده و مسمومیت این رژیم در مقایسه با رژیم ۷+۳ تفاوتی نداشته است. در ضمن عارضه شایع این رژیم یعنی مسمومیت نورولوژیک به خصوص آتاکسی مخچه‌ای (که در مراجع مختلف بین ۱۶ تا ۴۰٪ گزارش شده است) و عوارض چشمی و کبدی در هیچ یک از بیماران تحت درمان مشاهده نشد. با توجه به اینکه تا کنون از این

۷+۳ نمی‌باشد. با توجه به نتایج خوب این رژیم در گروه بیماران با سایتوژنتیک مطلوب به خصوص Inv(16) یا t(8-21) و نتایج خوب پیوند مغز استخوان که در مطالعات انجام شده در بیماران با سایتوژنتیک با ریسک بالا بر رژیم‌های کموتراپی بطور قابل ملاحظه‌ای ارجح بوده است، لذا شایسته است جهت درمان بهتر بیماران و کاهش هزینه‌های درمانی، بیمارانی که حداکثر نفع (سایتوژنتیک مطلوب) را از رژیم HDAC می‌برند را پیدا کرده و تحت درمان با این رژیم قرار گیرند.

در خاتمه باید تاکید کرد که استفاده از این رژیم با شرایط موجود امکان‌پذیر می‌باشد و بهتر است حداقل برای بیماران با سایتوژنتیک مطلوب استفاده شود و نتایج آن در این زیر گروه از بیماران مبتلا به AML در کشور ایران نیز مورد تجزیه و تحلیل قرار گیرد.

رژیم در بخش‌های هماتولوژی انکولوژی دانشگاه شهید بهشتی برای بیماران AML استفاده نشده و متداول نبوده است، یکی از نتایج شایان توجه این مطالعه اثبات امکان تزریق سیتارابین با دوز بالا بدون استفاده از تسهیلات ایزولاسیون معکوس - HEPA (فیلتراسیون ذرات هوا با تاثیر بالا) - LFA (اتاق‌هایی با جریان هوای لایه‌ای) - بود. بدون اینکه افزایش در میزان مرگ و میر ناشی از دارو یا توکسیستی بیشتری نسبت به رژیم ۷+۳ دیده شود.

هر چند این مطالعه نشان داد که میزان بقاء کلی طول عمر عاری از بیماری، بیماران درمان شده با رژیم HDAC در فاز تحکیمی در مقایسه با رژیم استاندارد ۷+۳ تفاوت قابل ملاحظه‌ای ندارد ولی استفاده از این رژیم، بدون وجود امکانات پیچیده امکان‌پذیر بوده و مسمومیت ناشی از این رژیم قابل قبول و بیشتر از رژیم استاندارد

REFERENCES

1. Greer PJ, Foerster J, Lukens JN, et al. Wintrob's Clinical Hematology in : John P . Greer . Maria R Baer, Marsha C . Kinney Editors . *Acute Myeloid Leukemia in adults* 10th ed . Philadelphia : lippincott . Williams 2004; 2097-31.
2. Braunwald E. Kasper D, Fauci A, et al. Harrison's Principles of Internal Medicine in: Wetzler M, Byrd JC. Bloomfield CD .editors. *Acute and Chronic Myeloid Leukemia* 16th ed. 2005; 631-41.
3. Appelbaum FR, Dick J, Radich J in: American society of Hematology Education program book. *Acute Myeloid Leukemia* December 2001; 7-11, 62-80.
4. Weick JK, Kopecky J, Appelbaum FR, et al. A randomized investigation of High-dose versus standard -dose cytosine Arabinoside with daunorubicin in patients with previously untreated Acute Myeloid Leukemia. *Blood* 1996; vol 88 N8 2841-51.
5. Dillman RO , Davis RB, Green MR, et al. A comparative study of two different dose of cytosine for Acute Myeloid Leukemia A phase III trial of cancer and leukemia Group B. *Blood* 1991; vol 78 (10) ,2520-6.
6. Mitus AJ, Miller KB, Shenkein DP, et al. Improved survival for patients with AML. *J Clin Oncol* 1995; 13:560.
7. Stein RS. Review. Advances in the therapy of Acute myeloid leukemia. *Am J Med sci* 1989; 297-26.
8. Zitton RA, Mandelli F, Willemze R, et al. Auto logons or Allogenic Bone Marrow transplantation compared with intensive chemotherapy in Acute myeloid leukemia. *N Engl J med* 1993; 332: 217-23 .
9. Bolwell BJ, Cussileth PA, Gale RP. High dose cytarabine : a review. *leukemia* 1988; 2 : 253.
10. Wolff SN, Herzig RW, Dick KA: High dose cytarabine and Daunorubicin as consolidation Therapy for Acute myeloid leukemia in first remission. *J clin oncol* 1989; 7 :1260.
11. Wolff SN, Marion J, Sgrin R: High dose cytosine arabinoside and daunorubicin in Acute myeloid leukemia in first remission A pilot study. *Blood* 1985; 65: 1407.
12. Cussileth PA, lynch E, Hines J D, et al. Varying intensity of post remission therapy in Acute myeloid leukemia *Blood* 1992; 79:1924.
13. Mayer RJ, Davis RB, Schiffer CA, et al. Intensive postremission chemotherapy in adults with Acute myeloid leukemia. *N Engl J Med* 1994; 331-896-903.
14. Fopp M, Schatz E, Fey MF, et al. Randomized trial of post - remission high dose versus standard dose cytarabine in adult Acute myeloid leukemia. *proc Am Soc Clin oncol* 1993; 12:999.
15. Willman CL, kopecky KJ, Weick Y. et al. Biologic Parameters that predict treatment response in acute myeloid leukemia : CD 34 but not Multidrag remission rate and cl 34 patients more frequently achieve with high dose cytosine. *Proc Am Soc Clin Oncol* 1992;11: A 857.
16. Bloom Field C: post remission therapy in Acute myeloid leukemia. *J clin Oncol* 1987; : 1570.

سر صفحه‌ها

نتایج دو روش درمانی در مبتلایان به AML

۳۱۸ / دوماهنامه پژوهنده

دکتر حمید رضوانی و دکتر حمید عطاریان / ۳۱۹

شماره ۴۲، بهمن و اسفند ۱۳۸۳

نتایج دو روش درمانی در مبتلایان به AML

۳۲۰ / دوماهنامه پژوهنده

دکتر حمید رضوانی و دکتر حمید عطاریان / ۳۲۱

شماره ۴۲، بهمن و اسفند ۱۳۸۳

نتایج دو روش درمانی در مبتلایان به AML

۳۲۲ / دوماهنامه پژوهنده