

بررسی عاقبت بیماران مبتلا به لوکمی حاد لنفوسیتی درمان شده با رژیم شیمی درمانی Hyper-CVAD: یک گزارش کوتاه

چکیده

دریافت: ۱۴۰۱/۰۸/۱۷ ویرایش: ۱۴۰۱/۰۸/۲۴ پذیرش: ۱۴۰۱/۰۹/۲۳ آنلاین: ۱۴۰۱/۱۰/۰۱

زمینه و هدف: رژیم Hyper-CVAD یکی از مهمترین رژیم‌های مورد استفاده در درمان بیماران مبتلا به لوکمی حاد لنفوسیتی (ALL) در ایران می‌باشد.

روش بررسی: این مطالعه توصیفی در طول بازه زمانی فروردین ۱۳۹۵ تا فروردین ۱۳۹۸، در بیمارستان سیدالشهدا (ع) اصفهان بر روی ۹۰ بیمار مبتلا به ALL تحت درمان با رژیم Hyper-CVAD صورت گرفت. اطلاعات دموگرافیک، بالینی و همچنین اطلاعات مربوط به بقای کلی، بقای بدون پیشرفت بیماری و میزان پاسخدهی کلی بیماران مورد ارزیابی قرار گرفت.

یافته‌ها: میانگین بقای کلی و بقای بدون پیشرفت بیماران به ترتیب $44/48 \pm 2/93$ ماه و $44/44 \pm 3/30$ ماه تخمین زده شد. از بین بیماران، $84/4$ وارد بهبودی کامل شدند. متغیر بهبودی کامل به تنهایی بر میزان بقای کلی بیماران موثر می‌باشد. 40 ٪ از بیماران در این مطالعه در نهایت فوت کرده‌اند.

نتیجه‌گیری: نتایج به‌دست آمده با سایر مطالعات صورت گرفته در این زمینه همخوانی داشت و قابل استفاده جهت مقایسه با رژیم‌های درمانی جدید است.

کلمات کلیدی: لوکمی حاد لنفوسیتی، رژیم شیمی درمانی، پاسخ کامل، بقا.

وحید ورم‌یاری^۱، امیررضا رشتی^۱، علی درخشنده^۱، آیدا مقدس^۲، آزاده مقدس^{۳*}

۱- گروه داروسازی بالینی، دانشکده داروسازی و علوم دارویی، دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی درمانی اصفهان، اصفهان، ایران.

۲- گروه داخلی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی درمانی اصفهان، اصفهان، ایران.

۳- گروه داخلی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی درمانی ایران، تهران، ایران.

* نویسنده مسئول: اصفهان، خیابان هزار جریب، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، دانشکده داروسازی، گروه داروسازی بالینی و خدمات دارویی.

تلفن: ۰۳۱-۳۷۹۲۷۰۷۴

E-mail: moghaddas@pharm.mui.ac.ir

مقدمه

بزرگسالان نیز بالاست، به طوری که ALL یک درصد از سرطان بالغین و حدود ۲۰٪ از لوکمی بالغین را شامل می‌شود.^{۱،۳} با اینکه بیش از ۹۰٪ از کودکان مبتلا درمان می‌شوند ولی این بدخیمی در بزرگسالان پروگنوز خوبی ندارد.^۴

بهترین رژیم کموتراپی برای این نوع بیماری در بالغین به طور قطعی مشخص نشده است ولی یکی از رژیم‌های متداول مورد استفاده شامل رژیم Hyper-CVAD است. رژیم Hyper-CVAD شامل هشت دوره رژیم شامل دوز بالای سیکلوفسفامید (Cyclophosphamide) به همراه مسنا (Mesna)، وین‌کریستین (Vincristine)، دوکسوروبیسین (Doxorubicin) و دکزامتازون (Dexamethasone) است که به صورت هر ۲۱ روز یکبار برای بیمار

لوکمی حاد لنفوسیتی (ALL) Acute lymphocytic leukemia

یک نوع بدخیمی در روند تولید سلول‌های رده لنفوییدی در مغز استخوان است. در این نوع بدخیمی سلول‌های تکثیر شده از سلول‌های بنیادی به بلوغ نمی‌رسند و ممکن است در مغز استخوان، خون یا هر اندام دیگری ظاهر پیدا کنند. براساس درگیری زیر رده‌های سلولی، این بدخیمی به دو رده لنفوسیت‌های B و T تقسیم‌بندی می‌شود که بیشتر کودکان بین دو تا پنج سال را درگیر می‌سازد، به طوری که بیش از ۳۰٪ از بدخیمی‌های دوران کودکی ناشی از این نوع بیماری است.^{۱،۳} با این حال شیوع این بدخیمی خونی در

اطلاعات، در مورد روند درمان بیماری از معیارهای خروج از مطالعه بود.

نمونه‌گیری به‌صورت سرشماری انجام شد و در ابتدا ۴۰۰ پرونده از پرونده‌های بیماران مبتلا به ALL پس از کسب مجوزهای لازم شامل کد اخلاق: IR.MUI.RESEARCH.REC.1399.17 در بایگانی بیمارستان شناسایی شد که از میان آنها ۲۵۰ پرونده مربوط به بیماران بالای ۱۸ سال بود ولی به‌دلایل نقصان مدارک در بایگانی در نهایت اطلاعات مربوط به ۹۰ نفر از بزرگسالان مطابق با معیارهای ورود به مطالعه مورد بررسی قرار گرفت.

برای جمع‌آوری اطلاعات از چک لیست طراحی شده توسط محقق اصلی شامل مواردی چون متغیرهای دموگرافیک (جنسیت، سن و اطلاعات مربوط به تاریخچه بیماری) و متغیرهای مورد نیاز پژوهش از جمله نوع پاتولوژی، طبقه‌بندی براساس درگیری رده سلول‌های B یا T، نشانگاه‌های میلوئیدی، درگیری سیستم اعصاب مرکزی، انجام پیوند مغز استخوان، وجود کروموزوم فیلادلفیا استفاده گشت و همچنین بررسی عواقب بیماران شامل بقای کلی، بقای بدون پیشرفت بیماری و پاسخدهی به رژیم و رسیدن به بهبودی کامل نیز توسط دانشجوی محقق در طرح به ثبت رسید.

کلیه آنالیزها با استفاده از SPSS software, version 24 (IBM SPSS, Armonk, NY, USA) در سطح معناداری کمتر از ۰/۰۵ انجام شد. برای توصیف متغیرهای کمی از میانگین و انحراف‌معیار و جهت توصیف متغیرهای کیفی از فراوانی و درصد استفاده شد. در بررسی فرضیات تحقیق از آزمون Log Rank Test برای متغیرهای کیفی به همراه میانگین و میانه زمان بقا به تفکیک هریک از سطوح و برآوردگر کاپلان-مایر (Kaplan-Meier estimator) و از رگرسیون تک‌متغیره کاکس (Univariate cox regression) برای متغیرهای کمی به همراه شاخص نسبت خطر استفاده گردید.

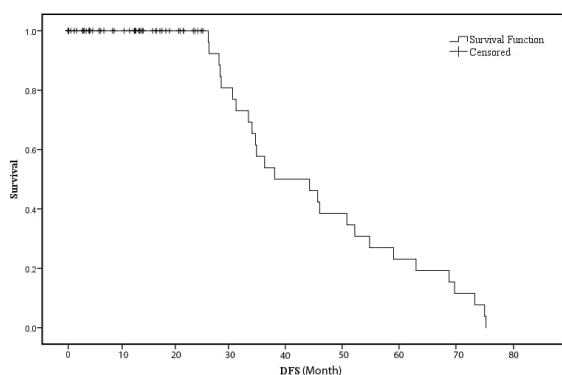
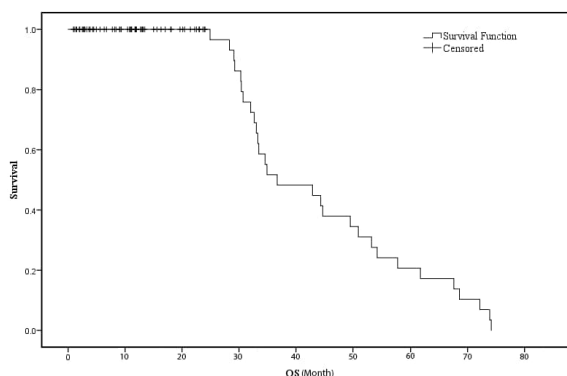
یافته‌ها

در این مطالعه، سن بیماران در زمان تشخیص بیماری برابر با $36/57 \pm 13/52$ سال و حداقل و حداکثر سن بیماران برابر با ۱۸ و ۷۳ سال بود. از ۹۰ بیمار مورد بررسی، ۵۶ نفر (۶۲/۲٪) مرد و ۷۱ نفر (۷۸/۸٪) متاهل بودند. از میان افراد مورد بررسی، ۲۰ نفر (۲۰/۲٪)

تجویز می‌گردد.^{۶۵} رژیم Hyper-CVAD در مقایسه با رژیم‌های قبلی درمان ALL، مقادیر پاسخ کامل (Complete response) درمان (در ۹۱٪ بیماران) و میزان بقای پنج ساله (۳۹٪) بهتری داشته و به‌عنوان رژیم پایه برای درمان ALL مورد استفاده قرار می‌گیرد. عوارض ناشی از این رژیم کموتراپی بیشتر شامل سرکوب مغز استخوان، افزایش ریسک عفونت و تب در بیماران است.^{۶۶} رژیم Hyper-CVAD یکی از مهمترین رژیم‌های مورد استفاده در درمان بیماران مبتلا به ALL در ایران می‌باشد که تقریباً به‌صورت ۱۰۰٪ رژیم انتخابی کلیه پزشکان مرکز انکولوژی سیدالشهدا (ع) اصفهان در سال‌های اخیر بوده است. این در حالی است که سیستم ثبت اطلاعات بیماران مبتلا به این مرکز فعال نبوده و در خصوص استفاده چندساله از رژیم Hyper-CVAD در این مرکز هیچ گزارش بالینی و هیچ داده آماری موجود نیست. از آنجایی که رژیم‌های جدید به قصد بهبود بقای بیماران در این بیمارستان در حال استفاده است ضرورت داشتن اطلاعات پایه‌ای و اولیه در خصوص نتایج سالیان سال استفاده از رژیم Hyper-CVAD ضروری به‌نظر می‌رسد تا بتوان با داشتن اطلاعات قبلی در خصوص رژیم‌های استاندارد دنیا و نتایج آن در بیماران ALL ایرانی به مقایسه داده‌های جدید از رژیم‌های درمانی پیشنهادی جدید رسید. بر همین اساس مطالعه حاضر با هدف تعیین عاقبت بیماران مبتلا به ALL درمان شده با رژیم شیمی‌درمانی Hyper-CVAD در بیمارستان سیدالشهدا (ع) اصفهان، سال ۱۳۹۸-۱۳۹۵ انجام شد.

روش بررسی

مطالعه حاضر از نوع توصیفی و تحلیلی گذشته‌نگر بود که در بیمارستان سیدالشهدا (ع) شهر اصفهان که در طی مدت زمان یکسال جمع‌آوری اطلاعات کلیه اطلاعات مربوط به بیماران که شرایط ورود داشتند، از سال ۱۳۹۵-۱۳۹۸ از پرونده‌های موجود در بایگانی جمع‌آوری گردید. معیار ورود به مطالعه شامل کلیه بیماران بستری، بستری موقت و سرپایی مراجعه‌کننده به کلینیک هماتولوژی-انکولوژی با گروه سنی ۱۸ تا ۷۵ سال در زمان تشخیص و داشتن تایید تشخیص بیماری براساس یافته‌های پاتولوژیک ALL به‌همراه پیروی از رژیم Hyper-CVAD با دوز و تواتر استاندارد در طول درمان می‌گشت. عدم همکاری بیمار با پژوهشگر در خصوص ارابه



نمودار ۱: بقای کاپلان-میر شامل بقای کلی بیماران (سمت راست) و بقای بدون پیشرفت بیماران (سمت چپ) بر حسب ماه

بحث

این مطالعه با هدف توصیف جمعیتی از بیماران ALL که در طی سه سال گذشته رژیم درمانی Hyper-CVAD را دریافت نموده بودند صورت گرفت و در خصوص متوسط بقایای بیماران و عوامل ارتباطی بین بقا و فاکتورهای مرتبط با بیمار و درمان داده‌های ارزشمندی به دست آمد که نشان‌دهنده اثربخشی این رژیم در بیماران کشور ما با مطالعات مشابه قبلی و هم‌راستا در دنیا بود.^{۹-۷} نتایج مطالعه ما نشان می‌دهد که رژیم Hyper-CVAD هنوز می‌تواند در کنار رژیم‌های تازه معرفی شده برای بیماران مورد استفاده قرار گیرد و قابل رقابت با رژیم‌هایی چون GRAALL، CALGB با متوسط

مرد و ۱۰ نفر (۱۱/۱٪) زن دارای سابقه سرطان در افراد درجه یک خانواده بودند. همچنین ۲۸ نفر (۳۱/۱٪) مرد و ۲ نفر (۲/۲٪) زن دارای سابقه مصرف سیگار بودند. ۵۴ نفر (۶۰٪) از بیماران در این مطالعه در نهایت فوت کرده‌اند. نتایج این تحقیق نشان می‌دهد که، ۵۸/۸٪ از زنان و ۶۰/۷٪ از مردان جزء افراد متوفی بودند. نتایج نمودار کاپلان مایر ۱ نشان می‌دهد که میانگین بقای کلی بیماران در این مطالعه به میزان ۴۴/۴۶ با انحراف معیار ۲/۹۳ ماه و میانه بقا نیز به میزان ۳۶/۷ با انحراف معیار ۸/۰۷ ماه است. آزمون تحلیل بقای کاپلان میر نشان داد که بین انجام رژیم شیمی‌درمانی Hyper-CVAD و بقای کلی بیماران، رابطه معنادار ($\text{Log-rank} > 0.05$) وجود دارد. همچنین میانگین بقای بدون پیشرفت بیماران در این مطالعه به میزان ۴۴/۴۴ با انحراف معیار ۳/۳۰ ماه و میانه بقا نیز به میزان ۳۶/۷ با انحراف معیار ۶/۹۲ ماه به دست آمد. و بررسی بقای کلی بیماران با آزمون کاپلان میر نشان داد که بین انجام رژیم شیمی‌درمانی Hyper-CVAD و بقای بدون بیماری بیماران، رابطه معنادار ($\text{Log-rank} < 0.05$) وجود دارد. از طرفی ۱۵/۶٪ از بیماران پس از انجام شیمی‌درمانی وارد فاز پاسخ کامل نشدند. نتایج این مطالعه نشان داد که متغیر پاسخ کامل به تنهایی بر میزان بقای کلی بیماران موثر می‌باشد ($P < 0.05$) به طوری که میانگین و میانه زمان بقا در بیماران با پاسخ کامل مثبت به شکل معناداری بیشتر از بیماران با پاسخ کامل منفی است.

نتایج این مطالعه نشان داد که متغیر پیوند مغز استخوان به تنهایی بر میزان بقای کلی بیماران موثر نیست ($P > 0.05$) و نتایج این مطالعه نشان داد که سن به تنهایی بر میزان بقای کلی بیماران موثر نیست ($P > 0.05$).

در جدول ۱، فراوانی اطلاعات آزمایشگاهی، ژنتیکی و داده‌های بالینی براساس بقای کلی بیماران نشان داده شده است. جدول ۱ نشان می‌دهد که متغیرهای لنفوسیت‌های B و T، کروموزوم فیلادلفیا، مارکرهای میلوپیدی و درگیری مغز استخوان به تنهایی بر بقای کلی بیماران موثر نیستند ($P > 0.05$)، اما شاخص عود به تنهایی بر میزان بقای کلی بیماران موثر بود ($P < 0.05$)، به طوری که میانگین و میانه زمان بقا در بیماران با عود منفی بیشتر از بیماران با عود مثبت می‌باشد. شاخص‌های گلبول سفید، لاکتات دهیدروژناز، هموگلوبین، پلاکت، آلومین، بیلی‌روبین توتال، آلکالین فسفاتاز و کراتینین در بیماران به تنهایی بر میزان بقای کلی موثر نیست ($P > 0.05$).

جدول ۱: فراوانی اطلاعات آزمایشگاهی، ژنتیکی، پاسخدهی به درمان و داده‌های بالینی براساس بقای کلی بیماران

متغیرهای کیفی	تعداد(درصد)	میانگین (انحراف استاندارد)	میانگین (انحراف استاندارد)	P*
پاسخ کامل	منفی	۱۴(۱۵/۶)	۳۰/۳۵(۰/۰۵)	۰/۰۱
	مثبت	۷۶(۸۴/۴)	۴۵/۵۳(۳/۰۶)	۴۲/۹(۸/۱۶)
پیوند مغز استخوان	منفی	۷۰(۷۷/۸)	۴۱/۸۰(۳/۱۶)	۰/۳۱
	مثبت	۲۰(۲۲/۲)	۵۰/۴۴(۶/۱۵)	۵۳/۲۶(۲۷/۸۷)
سلول‌های لنفوسیت	T	۱۷(۱۸/۹)	۴۱/۴۶(۵/۷۱)	۰/۳۸
	B	۷۳(۸۱/۱)	۴۵/۲۷(۳/۴۳)	۳۶/۷(۷/۸)
کروموزوم فیلادلفیا	منفی	۷۸(۸۶/۷)	۴۴/۸۱(۳/۲۱)	۰/۵۸
	مثبت	۱۲(۱۳/۳)	۴۱/۶۲(۶/۴۵)	۴۴/۷(۱۲/۶۳)
مارکرهای میلوبیدی	منفی	۷۴(۸۲/۲)	۴۴/۹۹(۳)	۰/۱۰
	مثبت	۱۶(۱۷/۸)	۳۰/۴(۰/۰)	۳۶/۷(۶/۴۶)
عود پس از پیوند	منفی	۶۳(۷۰/۰)	۴۷/۷۶(۳/۴۷)	۰/۰۰۸
	مثبت	۲۷(۳۰/۰)	۳۴/۱۸(۳/۲۸)	۳۰/۷(۰/۵۲)
درگیری مغز استخوان	منفی	۶۸(۷۵/۶)	۴۴/۲(۳/۴۵)	۰/۵۱
	مثبت	۲۲(۲۴/۴)	۴۵/۳۹(۵/۹۹)	۳۶/۷(۲/۷۹)
متغیرهای کمی	میانگین (انحراف استاندارد)	نسبت خطر (فاصله اطمینان)	P*	
گلبول سفید $\times 10^3$	۱۰۵/۷۴(۷۴/۵۲)	۱/۰۰(۰/۹۹-۱/۰۲)	۰/۱۴	
لاکتات دهیدروژناز (Units/L)	۱۶۲۱/۵۰(۱۵۳۷/۷۰)	۱/۰۰(۰/۹۸-۱/۰۲)	۰/۸۶	
هموگلوبین (g/dl)	۸/۴۸(۱/۸۹)	۱/۰۳(۰/۵۶-۱/۹۰)	۰/۹۲	
پلاکت $\times 10^9/L$	۸۱۴۳۳/۳۳(۳۸۹۱۹/۰۵)	۱/۰۷(۰/۹۵-۱/۱۱)	۰/۵۶	
آلبومین (g/L)	۳/۹۷(۱/۱)	۱/۷۲(۰/۴۱-۱/۲۵)	۰/۴۶	
بیلی‌روبین توتال ($\mu\text{mol/L}$)	۰/۹۹(۰/۲۳)	۰/۰۲(۰/۰۱-۰/۸۸)	۰/۱۶۷	
آلکالین فسفاتاز (IU/L)	۱۹۰/۵(۷۰/۲)	۱/۱۷(۰/۹۴-۱/۲۰)	۰/۳۶	
کراتینین سرمی (mg/dL)	۱/۱(۰/۲)	۱/۲۲(۰/۹۰-۱/۳۰)	۰/۴۱	

* آزمون آماری: Long Rank test و $P < 0/05$ معنادار در نظر گرفته شد.

زده شد.^۷ با توجه به اینکه در مطالعه ما نیز پاسخ کامل مغز استخوان در نزدیک به ۸۵٪ بیماران گزارش شد به نظر از این جهت همسو می‌باشد. از طرفی میانگین بقای کلی و بدون پیشرفت در بیماران مطالعه ما به ترتیب ۳۶ و ۴۴ ماه تخمین زده شد که تا حد زیادی با مطالعات دیگر استفاده کننده از این رژیم همسویی دارد. از محدود مطالعاتی که برای بررسی اثربخشی رژیم Hyper-CVAD صورت گرفت در بیمارستان علی‌ابن‌ابی‌طالب زاهدان بر روی ۶۶ بیمار

میانگین بقای کلی ۴۲ و ۶۴ ماه در بیماران مبتلا به ALL می‌باشد.^{۹،۸} همچنین مطالعه ما برای اولین بار به بررسی فاکتورهای دموگرافیک، بالینی بیماران با بقا آنها پرداخت که البته به دلیل جمعیت پایین ارتباط معناداری بین فاکتورهای بقا و اطلاعات آزمایشگاهی، دموگرافیک و بالینی بیماران دیده نشد. در مطالعه پیشین نشان داده شده بود که رژیم Hyper-CVAD قادر است منجر به پاسخ کامل پس از رژیم القایی در ۹۱٪ بیماران شود و درصد بقای پنج ساله کلی بیماران ۳۹٪ تخمین

زده شده بود.^{۱۳} باتوجه به تفاوت حجم نمونه، شاخص‌های ورود به مطالعه و تفاوت‌های پایه‌ای بیماران این میزان تفاوت در نتایج مطالعات مشابه قابل قبول بوده و در کل روند پاسخدهی به درمان در کشور ما با رژیم درمانی Hyper-CVAD مشابه مطالعات قبلی بوده و برای مقایسه با پاسخ دهی بیماران در رژیم‌های جدیدتر می‌تواند مورد استفاده قرار گیرد.

از جمله محدودیت‌های اصلی این مطالعه نقص مدارک در بایگانی بیمارستان بود که منجر به ریزش شدید در حجم نمونه تخمین زده شده اولیه در این مطالعه گردید. پیشنهاد می‌شود که سازمان‌های ثبت اطلاعات به‌خصوص بیماران مبتلا به سرطان‌های خطیر در کشور ما راه‌اندازی شده و ثبت اطلاعات این بیماران به صورت اجباری از طرف مراکز درمان سرطان پیگیری شود.

با توجه به نتایج به‌دست آمده، میانگین بقای کلی بیماران در این مطالعه مشابه مطالعات مشابه و به میزان ۴۴/۴۸ با انحراف معیار ۲/۹۳ ماه و میانه بقا نیز به میزان ۳۶/۷ با انحراف معیار ۷/۴۷ ماه، میانگین بقای بدون پیشرفت بیماران در این مطالعه به میزان ۴۴/۴۴ با انحراف معیار ۳/۳۰ ماه و میانه بقا نیز به میزان ۳۶/۷ با انحراف معیار ۶/۹۳ ماه به‌دست آمد. در این مطالعه گذشته‌نگر رژیم Hyper-CVAD منجر به افزایش میزان پاسخدهی کامل مغزاستخوان تا ۸۴٪ گردید. با توجه به نتایج بالینی قابل‌توجه این رژیم، همچنان می‌توان رژیم Hyper-CVAD را به‌عنوان یک از رژیم‌های موردنظر برای درمان ALL در نظر گرفت.

سپاسگزاری: این مقاله حاصل پایان‌نامه تحت عنوان "بررسی میزان بقا و ارتباطسنجی آن با ریسک فاکتورهای مربوط به بیمار و بیماری زمینه‌ای در بیماران مبتلا به لوکمی حاد لنفوسیتی درمان شده با رژیم شیمی‌درمانی Hyper-CVAD در بیمارستان سیدالشهدا (ع) اصفهان، سال ۱۳۹۸-۱۳۹۵" در مقطع داروسازی عمومی در سال ۱۳۹۹ و کد ۳۹۹۲۳۱ می‌باشد که با حمایت دانشگاه علوم پزشکی اصفهان اجرا شده است.

بزرگسال مبتلا به B-Cell ALL با میانگین سن ۳۳ بود که در این مطالعه بقای متوسط ۱۳ ماه تخمین زده شد و در پایان مطالعه ۴۵/۵٪ از بیماران زنده ماندند.^{۱۰} در مطالعه حاضر ۹۰ نفر مورد بررسی قرار گرفتند که از نظر میانگین سنی و میزان مرگ بیماران تا حدودی با نتایج مطالعه حاضر همسو بود. البته میزان متوسط بقای بیماران در بیمارستان مورد مطالعه در این بیمارستان عدد بالاتری گزارش شد.

Haghighi و همکارانش در مطالعه‌ای، ۳۶ بیمار مبتلا به ALL را در بیمارستان طالقانی مورد بررسی قرار داد. درمان شامل چهار سیکل رژیم Hyper-CVAD و چهار سیکل از متوتروکسات (Methotrexate) با دوز بالا و سیتارابین (Cytarabine) به‌طور متناوب، آنتی‌بیوتیک و تزریقات داخل نخاعی پروفیلاکتیک و فاکتورهای رشد محرک کلونی بود. یافته‌ها نشان داد که میزان پاسخ کامل کلی ۹۱/۶٪، مرگ‌ومیر ناشی از درمان القایی ۲/۷٪ و طول متوسط بقا و طول متوسط زمان بهبودی به‌ترتیب ۱۳ و ۸/۳ ماه بود.^{۱۱} در مطالعه حاضر میانگین سنی بالاتر و ۳۶ سال بود. بیماری در ۰/۱٪ موارد لنفوسیت‌های B و در ۱۸/۹٪ موارد لنفوسیت T بود که با نتایج مطالعه حاضر ناهمسو بود. عدم همسویی می‌تواند ناشی از تفاوت در نمونه مورد بررسی باشد.

Azadbakht و همکارانش، ۱۱ بیمار جدید تشخیص داده شده ALL، را با هشت دوره رژیم Hyper-CVAD به‌طور متناوب مورد بررسی قرار دادند. یافته‌ها نشان داد که میانگین سنی بیماران ۲۵ سال بود. در این مطالعه ۹ بیمار (۸۲٪) به فاز پاسخ کامل مغزاستخوان رفتند و دو بیمار (۲۲٪) عود داشتند. بقای کلی شش و دوازده ماهه به‌ترتیب ۹۱ و ۸۰٪ و بقای عاری از بیماری و دوازده ماهه به‌ترتیب ۹۱ و ۶۰٪ بود.^{۱۲} در مطالعه حاضر میانگین سنی برابر با ۳۶ سال و بالاتر از مطالعه آزادبخت بود همچنین ۸۴/۴٪ از بیماران به فاز پاسخ نهایی وارد شدند.

در مطالعه دیگری توسط Kantarjian و همکاران که بروی ۲۰۴ بیمار با کاربرد رژیم Hyper-CVAD انجام شد، میزان پاسخ کامل مغزاستخوان برابر با ۹۱٪ بود که تا حدودی بالاتر از مطالعه تخمین

References

1. López-Lázaro M. Cancer etiology: Variation in cancer risk among tissues is poorly explained by the number of gene mutations. *Genes, Chromosomes and Cancer* 2018;57(6):281-93.
2. Samet J, Hunt WC, Key C, Humble CG, Goodwin JS. Choice of cancer therapy varies with age of patient. *Jama* 1986;255(24):3385-90.

3. Appelbaum FR, Niederhuber JE, Armitage JO, Doroshow JH, Kastan MB, Tepper JE. Chapter 98: Acute leukemias in adults. Abeloff's Clinical Oncology. 5th ed. Philadelphia (PA): Elsevier 2014.
4. Rajabipour F, Sajjadian N. a case of acute leukemia with multiple complications due to leukemia and its treatment: case report. *Tehran University Medical Journal TUMS Publications* 2018;76(4):289-93.
5. Huguet F, Chevret S, Leguay T, Thomas X, Boissel N, Escoffre-Barbe M, Chevallier P, Hunault-Berger M, Vey N, Bonmati C, Leprêtre S. Intensified therapy of acute lymphoblastic leukemia in adults: report of the randomized GRAALL-2005 clinical trial. *Journal of clinical oncology* 2018;36(24):2514-23.
6. Kantarjian HM, O'Brien S, Smith TL, Cortes J, Giles FJ, Beran M, Pierce S, Huh Y, Andreeff M, Koller C, Ha CS. Results of treatment with hyper-CVAD, a dose-intensive regimen, in adult acute lymphocytic leukemia. *Journal of Clinical Oncology* 2000;18(3):547-.
7. Huguet F, Leguay T, Raffoux E, Thomas X, Beldjord K, Delabesse E, Chevallier P, Buzyn A, Delannoy A, Chalandon Y, Vernant JP. Pediatric-inspired therapy in adults with Philadelphia chromosome-negative acute lymphoblastic leukemia: the GRAALL-2003 study. *J clin oncol* 2009;27(6):911-8.
8. Stock W, Luger SM, Advani AS, Yin J, Harvey RC, Mullighan CG, Willman CL, Fulton N, Laumann KM, Malnassy G, Paietta E. A pediatric regimen for older adolescents and young adults with acute lymphoblastic leukemia: results of CALGB 10403. *Blood, The Journal of the American Society of Hematology* 2019;133(14):1548-59.
9. Mashhadi MA, Koushyar MM, Mohammadi M. Outcome of adult acute lymphoblastic leukemia in South East of iran (zahedan). *Iranian Journal of Cancer Prevention* 2012;5(3):130.
10. Haghghi S, Rezvani H, Attarian H, Esfahani F, Haghghi L, Ghadiani M, Emami H, Maraghi E. Surveying the efficacy of HyperCVAD regimen in acute lymphoblastic leukemia patients. *Pajoohandeh Journal* 2009;14(4):225-31.
11. Azadbakht S, Moeinzadeh F, Mehrzad V, Alamsamimy M, Tazhiby M, Ashrafi F. Evaluating the feasibility of prescribing hyper-CVAD regimen in adult acute lymphoblastic leukemia. *Journal of Isfahan Medical School* 2012;30(193).
12. K Kantarjian HM, O'Brien S, Smith TL, Cortes J, Giles FJ, Beran M, Pierce S, Huh Y, Andreeff M, Koller C, Ha CS. Results of treatment with hyper-CVAD, a dose-intensive regimen, in adult acute lymphocytic leukemia. *Journal of Clinical Oncology* 2000;18(3):547.

Outcome evaluation of patients with acute lymphocytic leukemia treated by Hyper-CVAD chemotherapy regimen: a brief report

Abstract

Received: 08 Nov. 2022 Revised: 15 Nov. 2022 Accepted: 14 Dec. 2022 Available online: 22 Dec. 2022

Vahid Varmazyari Pharm.D.¹
Amirreza Rashti Pharm.D.¹
Ali Darakhshandeh M.D.²
Ayda Moghaddas M.D.³
Azadeh Moghaddas Ph.D.^{1*}

1- Department of Clinical Pharmacy, Faculty of Pharmacy, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran.

2- Department of Internal Medicine, Faculty of Medicine, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran.

3- Department of Internal Medicine, Faculty of Medicine, Iran University of Medical Sciences, Tehran, Iran.

* Corresponding author: Department of Clinical Pharmacy, Faculty of Pharmacy, Isfahan University of Medical Sciences, Hezarjarib St., Isfahan, Iran.
Tel: +98-31-37927074
E-mail: moghaddas@pharm.mui.ac.ir

Background: Since numerous chemotherapy regimens for the treatment of patients suffering from acute lymphoid leukemia (ALL) have been recently developed, having basic information about the previous results of using the Hyper-CVAD regimen in order to compare with other common chemotherapy regimens is essential. The aim of this study was to evaluate demographic, clinical and outcome of ALL patients receiving Hyper-CVAD regimen.

Methods: In this retrospective study, ninety eligible ALL patients treated with the Hyper-CVAD chemotherapy regimen in Omid Hospital, Isfahan, Iran during April 2016 till April 2019 were considered. We evaluated the demographic variables, pathological data and other clinical factors by an information sheet designed by main investigator. The main purpose of this study was to evaluate overall survival, progression-free survival, and overall response rate of patients along with patients' clinical characteristics and other relevant factors using Kaplan-Meier or Cox-regression and other statistical analyses.

Results: The mean overall survival and the median survival of patients were 44.8 ± 2.93 and 36.7 ± 7.47 months; respectively. Also the mean progression free survival of patients was 44.44 ± 3.30 months. More than 84.4% of patients encountered complete remission (CR) after receiving Hyper-CVAD regimen. Reaching to CR had positive significant effects on patients' overall survival and median survival. However, the bone marrow transplantation variable alone did not affect the patients' overall survival. The variables such as being B/T Cell ALL, Philadelphia, myeloid marker, and central nervous system involvement did not affect the overall survival of patients but the relapse index indicated the significant effects. The median survival time is higher in patients with no relapse episode. None of the initial lab data had any significant effects on patients' overall survival.

Conclusion: For the first time in Iran, we have obtained the mean survival outcome of ALL patients after applying the Hyper-CVAD regimen. According to the results, the mean overall survival, progression free survival and other survival items in Iranian patients suffering from ALL and receiving Hyper-CVAD regimen were in consistent with previous studies in the world.

Keywords: acute lymphocytic leukemia, chemotherapy regimen, hyper-cvad, survival.

Copyright © 2023 Varmazyari et al. Published by Tehran University of Medical Sciences.



This work is licensed under a Creative Commons Attribution-Non-Commercial 4.0 International license (<https://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/>). Non-commercial uses of the work are permitted, provided the original work is properly cited.