

# نتایج درمان و بقا در کودکان مبتلا به لوسمی میلوئیدی حاد non APL

## مراجعه کننده به بیمارستان حضرت علی اصغر (ع) (۱۳۸۱-۱۳۶۶)

### چکیده

**زمینه و هدف:** لوسمی میلوئیدی حاد، ۱۵٪ لوسمی دوران کودکی را شامل می‌شود. بررسی سالهای گذشته نشان دهنده بهتر شدن بقا این بیماران می‌باشد. میزان مرگ‌ومیر، کاهش یافته و بقای طولانی، افزایش یافته است. پروتکل درمانی مورد استفاده، BFM می‌باشد. در این مطالعه سعی شد تا بقا طولانی در بیماران مراجعه کننده به بیمارستان حضرت علی اصغر (ع) بررسی شود.

**روش بررسی:** تمام بیماران مبتلا به AML nonAPL درمان شده با پروتکل BFM که طی سالهای ۱۳۶۶-۱۳۸۱ به بیمارستان مراجعه کرده بودند، وارد مطالعه شدند. پیگیری تا پایان ۱۳۸۴ ادامه داشت. طی این مدت ۸۳ نفر تحت درمان با این رژیم دارویی قرار گرفته‌اند. نوع مطالعه هم گروهی (Cohort) است. با استفاده از پرونده‌های بیماران و تماس تلفنی، این بررسی انجام شده است. کلیه اطلاعات بدست آمده توسط تست‌های کاپلان مایر Cox regression، Long rock test آنالیز شدند.

**یافته‌ها:** از ۸۳ نفر بیمار مورد مطالعه، ۵۵ نفر مذکر و ۲۸ نفر مؤنث بودند. میانگین سنی آن‌ها ۷/۳ سال (۶ ماه-۱۳ سال) بود. حدود ۴٪ مرگ زودرس داشتند، هیچکدام پیوند نشدند، ۱۰ نفر (۱۲٪) عدم جواب به درمان داشتند. ۶۹ مورد (۸۳٪) به remission رفته‌اند و ۳۰ نفر (۳۶٪) عود داشتند. بقا ۵ ساله، ۵۸±۵/۴۴٪، میانگین پیگیری ۵/۵ و سال میزان EFS، ۵۲/۶۲±۶٪ بوده است.

**نتیجه‌گیری:** شیمی‌درمانی مداوم سبب بقا طولانی مدت در ۳۰-۵۰٪ بیماران شده است ولی استفاده از پیوند مغز استخوان و سلول بنیادی، بقا طولانی مدت را به ۷۰-۶۰٪ رسانده است.

**کلیدواژه‌ها:** ۱- لوسمی میلوئیدی حاد ۲- بقای طولانی ۳- پیوند مغز استخوان ۴- کموتراپی ۵- پروتکل بی اف ام

\*دکتر شهلا انصاری I

دکتر پروانه وثوق II

دکتر منصور دهانزاده III

تاریخ دریافت: ۸۷/۱/۲۵، تاریخ پذیرش: ۸۷/۸/۱۱

### مقدمه

لوسمی، شایع‌ترین بدخیمی دوره کودکی است که با پرولیفراسیون کلونال سلول‌ها، موجب نارسایی مغز استخوان می‌شود. بر اساس منشاء سلولی، به انواع میلوئیدی و بر اساس سیر بالینی، به انواع حاد و مزمن تقسیم می‌شود.<sup>(۱)</sup>

لوسمی میلوژن حاد (AML=Acute myelocytic leukemia) ۱۵٪ از موارد لوسمی دوره کودکی را شامل شده که بوسیله خصوصیات کلینیکی و بیولوژیکی تشخیص داده می‌شود و درصد بهبودی پایینی نسبت به

ALL (Acute lymphocytic leukemia) دارد.

### رایج‌ترین تقسیم‌بندی، سیستم

FAB (French-American-British) بوده که آن را بر اساس معیارهای مورفولوژی به انواع M1-M7 تقسیم کرده است. بجز یک زیرگروه بیماری بنام لوسمی پرومیلوسیتیک حاد (M3) (APL= Acute promyelocytic leukemia) که در مناطق مشخصی از جهان به مراتب شایع‌تر است، میزان

این مقاله خلاصه‌ای از پایان‌نامه آقای دکتر منصور دهانزاده در مقطع پزشکی عمومی به راهنمایی خانم دکتر شهلا انصاری می‌باشد.

(I) دانشیار و فوق تخصص بیماری‌های خون و سرطان کودکان، بیمارستان حضرت علی اصغر (ع)، خیابان وحید دستجردی، دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی درمانی ایران، تهران، ایران (\* مؤلف مسئول).

(II) استاد و فوق تخصص بیماری‌های خون و سرطان کودکان، بیمارستان حضرت علی اصغر (ع)، خیابان وحید دستجردی، دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی درمانی ایران، تهران، ایران.

(III) پزشک عمومی.

بروز سایر انواع در مناطق مختلف، یکسان است.

چند اختلال کروموزومی همراه با AML شناخته شده‌اند، اما نمی‌توان هیچ فاکتور محیطی یا ژنتیکی مستعدکننده‌ای را در بیشتر بیماران مشخص کرد.<sup>(۳،۲،۱)</sup>

بروز علائم و نشانه‌های AML، ناشی از جایگزین شدن مغز استخوان با سلول‌های بدخیم و نارسایی ثانویه مغز استخوان است که شامل بی‌اشتهایی، خستگی، تحریک‌پذیری، تب خفیف، درد استخوان یا مفصل، رنگ‌پریدگی، خونریزی از بینی، آنمی، ترومبوسیتوپنی، نوتروپنی و بثورات جلدی بوده و ممکن است با لنفادنوپاتی و بزرگی طحال همراه باشد. البته بسته به نوع آن، تظاهرات اختصاصی وجود دارد و از آن جمله، انقباض منتشر داخل عروقی (DIC = Disseminated intravascular coaglopathy) در M3 یا کلروما در همراهی با t(8: 21) در M2 را می‌توان ذکر کرد که اثر نامطلوبی در پیش آگهی دارد.<sup>(۳،۲،۱)</sup>

راه تشخیص، اسپیراسیون مغز استخوان است که به منظور دقت تشخیصی، از رنگ‌آمیزی‌های اختصاصی برای شناسایی سلول‌های حاوی میلوپراکسیداز و فلوسیتومتری جهت تعیین آنتی‌ژن‌های سطح سلول و تکنیک‌های ژنتیک مولکولی و کروموزومی استفاده می‌شود.

پروتکل درمانی که برای بیماران AML بجز M3 به‌طور کلاسیک مصرف می‌شود، پروتکل BFM (Berlin-Frankfurt-Munster) است.<sup>(۵)</sup> هدف از استفاده رژیم‌های درمانی، افزایش میزان بقا بیماران است. استفاده یا عدم استفاده از هر روش، بستگی به تأثیر آن در بهبود این معیار دارد. جهت برآورد بازدهی، راهی جز بررسی درازمدت بیماران نیست تا بتوان با توجه به تأثیرات آن‌ها در افزایش میزان بقا و عوارض آن‌ها، به اصلاح، ادامه یا قطع مصرف هر رژیم رسید. به هر حال مطالعات بیشتری مورد نیاز است تا کارایی هر رژیم شیمی‌درمانی را مورد بررسی قرار دهد به همین علت در این مطالعه سعی شد تا بازدهی پروتکل BFM، از لحاظ افزایش طول عمر در این بیماران بررسی شود تا راه‌گشایی

در جهت انتخاب روش درمانی در این بیماران باشد.

## روش بررسی

تمام بیماران مبتلا به AML non APL درمان شده با پروتکل درمانی BFM طی سال‌های ۱۳۶۶ تا ۱۳۸۱ در بخش خون و انکولوژی بیمارستان حضرت علی (ع) مورد مطالعه قرار گرفتند. بنابراین پی‌گیری تا پایان شهریور ۱۳۸۴ ادامه داشته است. بررسی بصورت سرشماری و با استفاده از اطلاعات موجود در پرونده‌ها و تماس تلفنی و مراجعه به محل سکونت بیماران و با روش مطالعه هم‌گروهی (Cohort) انجام گرفت. پرونده‌های ناقص و فاقد آدرس از برنامه خارج شدند. با توجه به این امر، بر روی ۸۳ نفر تحت درمان با این رژیم دارویی انجام شد. هدف از این مطالعه، بدست آوردن اطلاعات مربوط به نوع پاتولوژی و نوع درمان بیماران بود تا کمکی به نحوه درمان و پی‌گیری بیماران باشد. بدین منظور از پرسشنامه‌ای شامل مشخصات دموگرافیک (سن و جنس)، علائم و نشانه‌های بیماری، نوع پاتولوژی، محل درگیری، روش درمانی، عود بیماری، جواب به درمان، بهبودی کامل و پی‌گیری سالیانه بیماران (follow up) استفاده شد. برای بدست آوردن اطلاعات مربوط به طول عمر بیماران، علاوه بر مراجعات مکرر پس از درمان که از پرونده‌ها استخراج شد، در مورد بیمارانی که پس از بهبودی مراجعه نکرده بودند، با مراجعه به محل سکونت با خانواده آنها تماس گرفته شد. اطلاعات بدست آمده بوسیله نرم‌افزار SPSS 11.5 تجزیه و تحلیل شد، در تشخیص میزان بقا از روش کاپلان مایر و در آنالیز متغیرها از long rock test در آنالیز semi variant multi variant Cox regression model استفاده شد.

## یافته‌ها

در این مطالعه ۸۳ کودک مبتلا به AML در محدوده سنی ۶ ماه تا ۱۳ سال و میانگین سنی  $7/3 \pm 0/1$  سال مورد بررسی قرار گرفتند. از نظر جنس، ۲۸ نفر، دختر

و ۵۵ نفر، پسر بودند (جدول شماره ۱).

جدول شماره ۳- تعیین فراوانی میزان بقا بیماران تحت مطالعه

در صد	تعداد	مدت پی‌گیری (ماه)
۸۶/۷	۷۲	۶
۷۷/۱	۶۴	۱۲
۶۷/۵	۵۶	۱۸
۶۱/۴	۵۱	۲۴
۵۵/۴	۴۶	۳۰
۵۰/۶	۴۲	۳۶
۴۹/۴	۴۱	۴۲
۴۷	۳۹	۴۸
۴۵/۸	۳۸	۵۴
۴۴/۶	۳۷	۶۰
۴۴/۶	۳۷	۶۶
۴۲/۲	۳۵	۷۲

جدول شماره ۱- جدول توزیع جنسی مبتلایان

جنس	تعداد	%
مؤنث	۲۸	۳۳/۷
مذکر	۵۵	۶۶/۳
جمع	۸۳	۱۰۰

بر اساس آمار بدست آمده ۴ نفر (۴/۸٪) مرگ زودرس داشتند، ۱۰ نفر (۱۲٪) عدم جواب به درمان داشته‌اند، ۶۹ نفر (۸۳٪) به remission رفته‌اند و ۳۰ نفر (۳۶/۱٪) عود داشته‌اند. بقا ۵ ساله  $۴۴/۵۸ \pm ۵/۴۶$ ٪ بوده است. میانگین پی‌گیری بیماران، ۵/۵ سال بوده است. میزان بقا بدون event ۵ ساله،  $۵۳/۶۲ \pm ۶$ ٪ بوده است (جدول شماره ۲ و ۳).

جدول شماره ۲- تعیین پراکنندگی نتایج نهایی بیماران تحت مطالعه

انحراف معیار	خطای استاندارد (درصد)	میانگین (ماه)	بیشترین (ماه)	کمترین (ماه)	تعداد (درصد)	نتایج درمان
۰/۳	۰/۰۴	۰/۷	۱	۰/۳	۴ (۴/۸٪)	مرگ زودرس
۱/۲	۰/۱۱	۵/۳	۶/۶	۳/۱	۱۰ (۱۲٪)	عدم پاسخ به درمان (مقاومت در برابر دارو)
۶۰/۲	۱/۹۸	۶۶/۵	۲۱۵/۷	۰/۳	۸۳ (۱۰۰٪)	میزان بقا
۵۸/۴	۲/۱	۷۹/۲	۲۱۵/۷	۷/۸	۶۹ (۸۳/۱٪)	میزان بقا بدون event
۶۱/۴	۲/۲۱	۷۰/۸	۲۱۲/۴	۱	۶۹ (۸۳/۱٪)	میزان بقا بدون بیماری

## بحث

EFS (Event Free Survival) ۵ ساله،  $۵۳/۶۲ \pm ۶$ ٪ بوده که در مقایسه با سایر مطالعات، در حد مطلوبی بوده است اما میزان عود بیماری (Relapse)، ۳۰ نفر (۳۶/۱٪) می‌باشد، که نسبت به سایر مطالعات بالاتر می‌باشد. دلیل عمده آن را می‌توان عدم وجود روش‌های تشخیصی پیشرفته و کمبود مرکز پیوند (سلول‌های بنیادی و مغز استخوان) بیان کرد. حدود ۵۰-۴۰٪ بیماران که در remission می‌باشند، عود می‌کنند. بررسی سال‌های گذشته نشان‌دهنده بهتر شدن بقا این بیماران می‌باشد؛ میزان مرگ‌ومیر کاهش یافته و بقای طولانی افزایش یافته است. (۷،۳،۶،۴) اما اطلاعات محدودی درباره نتایج کموتراپی پیشرفته در

در مطالعه حاضر که روی ۸۳ بیمار انجام شد پروتکل شیمی‌درمانی مورد استفاده در بیمارستان حضرت علی اصغر، 83 BFM بوده که میزان complete remission (C R) مطلوبی داشته است؛ از دلایل آن می‌توان مراجعه بموقع، برخورد فعال و بستری و شروع درمان سریع در این مرکز و توان مالی اولیه مناسب جهت تهیه داروها را ذکر کرد. میزان مرگ زودرس هم در حد مناسبی بوده که تجویز بموقع خون و پلاکت، کنترل عفونت، به تأخیر انداختن درمان و تشخیص زودهنگام عوارض دارویی و اقدامات مربوطه را از اهم دلایل می‌توان بیان کرد. overall survival ۵ ساله،  $۴۶/۵۸ \pm ۵/۴۶$ ٪ و

AML موجود است.

پروتکل درمانی که به طور کلاسیک برای AML بجز M3 استفاده می شود، پروتکل BFM است که شامل سه مرحله می باشد. کموتراپی به حدود ۸۰٪ از بیماران در القای (C R) complete remission کمک می کند. (شرایط کسب CR شامل تعداد نوتروقیل های خون به میزان حداقل ۱۵۰۰/kg، تعداد پلاکت به میزان ۱۰۰۰۰۰/kg، مغز استخوان حاوی حداکثر ۵٪ بلاست بدون درگیری خارج از مغز استخوان و عاری بودن خون محیطی از بلاست است)<sup>(۸ و ۷)</sup> حدود ۱۰٪ از بیماران به علت عفونت یا خونریزی فوت می کنند. استفاده از پیوند سلول بنیادی یا مغز استخوان از خواهر و برادر بعد از CR در ۶۰ تا ۷۰٪ بیماران موجب رسیدن به بقای طولانی مدت بدون بیماری شده است.<sup>(۸ و ۹)</sup>

شیمی درمانی مداوم در بیماران که دهنده سازگار ندارند اثر کمتری نسبت به پیوند مغز استخوان دارد اما میزان عود را کاهش داده و موجب بقای طولانی مدت در ۵۰-۳۰٪ اطفال می شود.<sup>(۳ و ۱)</sup> در بررسی که در متون انجام شد در سال ۱۹۸۹ Buckley JD, et al از ۴۹۰ بیمار که با ۲-۴ دوره پروتکل شیمی درمانی شده اند، میزان کلی CR را ۷۸٪، مرگ زودرس را ۱۰٪ و شکست درمان را ۱۲٪ گزارش کرده است.<sup>(۱۰)</sup> در سال ۱۹۹۰ Cruet Zing، ۱۸۲ کودک مبتلا به AML را در ۳۲ بیمارستان مختلف آلمان با پروتکل های BFM 83 درمان کرد که نتایج حاصل، CR ۱۳۹ نفر از ۱۸۲ نفر (۸۰٪)، عود (relapse) ۴۶ نفر (۲۵/۲۷٪)، مدت پیگیری (follow up) ۴/۵ سال و

Event free survival ۶ ساله، ۴۹±۴٪ بوده است.<sup>(۱۱)</sup>

در سال ۲۰۰۰، Cruet zing، ۴۷۱ بیمار را به دو گروه تقسیم کرد، گروه low risk BFM 78 و گروه high risk BFM 93 دریافت کردند. هر دو گروه جواب به درمان و عود بیماری یکسان داشته اند.<sup>(۱۲)</sup> مطالعه دیگری توسط D. C Linage و همکاران انجام شده است که ۱۱۷ کودک با بیماری AML nonAPL را با پروتکل BFM 97 در ۱۲ بیمارستان تایوان درمان کرده اند. این بیماران تا سال ۲۰۰۶ پیگیری شده اند که نتایج آن بدین صورت است: CR ۹۰٪، عود ۲۶/۴۹٪، مرگ ۴۷/۸۶٪ و EFS ۵ ساله ۵۰±۴/۸٪. همچنین در مطالعه ای که توسط Natholine و همکارانش انجام شد، overall survival ۵ ساله در ۱۰۶ بیمار مبتلا به AML، ۳۳٪ و disease free survival ۴۵٪ بود.<sup>(۱۳)</sup>

### نتیجه گیری

هر چند که در بیماری لوسمی میلوئیدی درصد بالایی از عود بیماری وجود دارد ولی با بکارگیری پروتکل درمانی و افزایش سطح آگاهی مردم و مراجعه سریع آنها و شرایط مناسب جهت تهیه دارو، میزان مرگومیر در حد مناسبی قرار دارد. ولی برای جلوگیری از عود بیماری با گسترش بخش پیوند مغز استخوان و استفاده از روشهای جدید پیوند می توان میزان عود بیماری را هم به حد مراکز بین المللی رساند.

مشکلاتی که در این طرح وجود داشت تغییر آدرس و تلفن بیماران بود که پس از جستجوی زیاد آدرس بیماران، پیدا و با آنها تماس حاصل شد.

### فهرست منابع

1- Philip. Pizzo, David G. Pollock. Principles and practice of pediatric oncology, 4th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2002. p. 1091-105.

2- S Gozdas o g lu, G Yavuz, E Unal, N T acyldz, A O Cavdar. Orbital granulocytic sarcoma and AML with poor prognosis in Turkish children. Leukemia

2002; 16 (5):962-2.

3- Gertjan J. L. K Kaspers ,Christian M. Zwaan. Pediatric acute myeloid leukemia: towards high quality cure of all patients. *Haematologica* 2007 June; 92 (11):1519-32.

4- David Becton, Gary V. Dahl, Yaddanapudi Ravindranath, Myron N. Chang, Fred G. Behm, Susana C. Raimondi, et al. Randomized use of cyclosporin A (CsA) to modulate P-glycoprotein in children with AML in remission. *Blood* 2006 February 15; 107(4): 1315-24.

5- Spen WR, Wimazal F, Kud M, Fonatsch C, Thalhamer. Survival analysis and AML –development in patient's. *Ann Hematol* 2001 May; 80 (5): 272-7.

6-William G. Woods, Steven Neudorf, Stuart Gold, Jean Sanders, Jonathan D. Buckley, Dorothy R. Barnard. A comparison of allogeneic bone marrow transplantation, autologous bone marrow transplantation, and aggressive chemotherapy in children with acute myeloid leukemia in remission: a report from the Children's Cancer Group. *Blood* 2001 January 1; 97(1): 56-62.

7- L.L Chan, M.E Abdel –Latif, Ariffin, W. A. Ariffin, H; Lin, H. P. Treating childhood acute myeloid leukemia with the AML-BFM-83... *British Journal of Hematology* 2004 Sep; 126(6): 799-805.

8- D. Pinkle, W. G. Woods, B. J. Lange, F. O. Smith, TA. Alonzo. Treatment of children with acute myeloid leukemia. *Blood* 2001 June 1; 97(11): 3673-75.

9- M K Arnaout, K M Radomski, D K Srivastava, X Tong, J R Belt, S C Raimondi, et al. Treatment of childhood acute myelogenous leukemia with an intensive regimen (AML-87). *Lakemia* 2000 October; 14(10): 1736-42.

10- Buckley JD, Lampkin BC, Nesbit ME, Bernstein ID, Feig SA, Kersey JH. Remission induction in children with acute non-lymphocytic leukemia using cytosine arabinoside and doxorubicine. *Medicine Pediatric Oncology* 1989; 17 (5): 382-90.

11- Crewtzig U, Ritter J, Schellong G. Identification of two risk groups in childhood acute myelogenous leukemia after therapy intensification in study AML-BFM -83 as compared with study AML-BFM-78. *Blood* 1990; 75: 1932-40.

12- By U. Creutzig, J. Ritter, M. Zimmermann, D. Reinhardt, J. Hermann, F. Berthold, et al. Improved Treatment Results in High-Risk Pediatric Acute Myeloid Leukemia Patients After Intensification With High-Dose Cytarabine and Mitoxantrone: Results of Study Acute Myeloid leukemia –Berlin- Frankfurt –Munster. *Journal of Clinical Oncology* 2001 May; 19(10): 2705-13.

13- D-C Liang, T-T Chang, K-H Lin , D-T Lin, M-Y Lu, S-H Chen. Improved treatment results for childhood acute myeloid leukemia in Taiwan. *Leukemia* 2006; 20:136-41.

## *Outcome of Treatment and Survival Analysis in Pediatric AML Non APL in Ali Asghar Children's Hospital (1988-2003)*

\*Sh. Ansari, MD<sup>I</sup>

P. Vossogh, MD<sup>II</sup>

M. Dahanzadeh, MD<sup>III</sup>

### *Abstract*

**Background & Aim:** AML accounts for about 15% of all childhood leukemia. The improvement has been seen over the past decades after treating with chemotherapy alone. The outcome has been better for children and it has had long term survival for all patients treated with BFM protocol chemotherapy. The aim of the present study was to investigate long-term survival in patients referred to Ali Asghar Children's Hospital.

**Patients and Method:** The study was carried out on all 83 children with nonAPL AML who had been treated based on BFM protocol from 1988 to 2003 in Ali Asghar Children's Hospital and did not receive blood or a marrow transplant. Through this study, information about sex, age, type of subgroup, clinical signs, treatment and survival (event free survival) was gathered in order to have better treatment and follow-up. This study was carried out as Cohort survey and the obtained data was analyzed via SPSS software.

**Results:** Of 83 patients, 55 were male and 28 were female. The mean age of the cases was 7. 3 years old, ranging from 6 months to 13 years. 4% of the patients died during remission from complications of therapy. 10 patients (12%) did not respond to treatment after chemotherapy. 69 of the cases (83. 1%) gave complete response to therapy. Mean duration of follow-up was 5. 5 years. 36. 1% (30 cases) of the patients suffered relapse. EFS (event free survival) of the patients was  $53. 62 \pm 6\%$ , and 5-year survival was  $44. 58 \pm 5. 46\%$ .

**Conclusion:** 30-50% of the patients treated with BFM protocol chemotherapy had long-term survival, while bone marrow transplant could raise long-term survival to 60-70%.

**Key Words:** 1) AML (acute myeloid leukemia)      2) Long-term Survival  
3) Bone Marrow Transplant      4) Chemotherapy      5) BFM Protocol

*This article is an abstract of Mr. Dahanzadeh's thesis advised by Dr. Ansari in partial fulfillment of a medical doctor's degree.*

**I)** Associate Professor of Pediatric Hematology & Oncology. Ali Asghar Children's Hospital. Vahid Dastjerdi St., Iran University of Medical Sciences and Health Services. Tehran, Iran. (\*Corresponding Author)

**II)** Professor of Pediatric Hematology & Oncology. Ali Asghar Children's Hospital. Vahid Dastjerdi St., Iran University of Medical Sciences and Health Services. Tehran, Iran.

**III)** General Practitioner.