Journal of Medical Council of Iran, Volume 42, Issue 3, 2024
https://doi.org/10.22034/42.3.32

Original

Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplantation Outcomes in Patients with Acute Myeloid Leukemia: A 30-Year Retrospective Study at a Referral Center

Abstract

Background: Allogeneic hematopoietic stem cell transplantation (HSCT) is considered the only effective therapeutic option for eradicating acute myeloid leukemia (AML) after achieving remission. Evaluating treatment outcomes and addressing challenges at each center are essential for improving conditions and overcoming obstacles. Thus, this study aimed to evaluate the outcomes of HSCT in AML patients who had. undergone transplantation at our center over the past three decades.

Methods: This retrospective cohort study was conducted at the Oncology, Hematology, and Transplant Research Institute on adult AML patients who underwent allogeneic HSCT between January 1991 and January 2022. Data on demographic, clinical, and laboratory characteristics were collected from medical records. The primary objectives included evaluating overall 5-year overall survival (OS) and disease-free survival (DFS) across all patients, and comparing outcomes based on the timing of transplant and pre-transplant remission status. Secondary objectives included assessing non-relapse mortality (NRM) and relapse incidence (RI). Statistical analyses were conducted to compare outcomes between two groups: those who received transplants before 2010 (D1) and those who received transplants after 2010 (D2).

Results: In total, 1,337 AML patients were analyzed, with 477 in group D1 and 860 in group D2. The median follow-up duration was 111 months for D1 and 62 months for D2. OS was similar between the two groups (56.64% for D1 vs. 57.86% for D2), but OS improvements were observed only in patients who underwent transplantation in later remissions (CR2 and CR≥3) after 2010. DFS were also generally similar between the two groups, but significant improvements were noted for CR2 and CR≥3 patients transplanted after 2010. The 5-year RI and NRM were comparable between the two periods, except for CR2 patients who transplanted after 2010 and have had lower RI and NRM. Notably, a higher percentage of transplants involved haploidentical and unrelated donors in D2, reflecting evolving transplantation strategies.

Conclusion: Our findings indicate that despite significant advances in transplant techniques, supportive care, and donor availability, OS and DFS have remained relatively stable between the two periods. This is likely due to higher rate of HSCT from alternative donor and in high-risk patient after 2010. The study highlights the need for personalized approaches in managing AML, focusing on optimizing donor selection and addressing transplant-related complications.

Keywords: Allogeneic hematopoietic stem cell transplantation, Acute myeloid leukemia, Overall survival, Disease-free survival, Bone marrow transplantation, Cohort study

Tanaz Bahri[1], Maryam Barkhordar[1], Sahar Tavakoli[2], Davood Babakhani[2], Mojtaba Azari[1], Ghasem Janbabai[1], Ardeshir Ghavamzadeh[3], Mohammad Vaezi[1]*

[1] Cell Therapy and Stem Cell Transplantation Research Center of Shariati Hospital, Tehran University of Medical Sciences, Tehran, Iran
[2] Hematology, Oncology and Stem Cell Transplantation Research Center, Tehran University of Medical Sciences, Tehran, Iran
[3] Cancer & Cell Therapy Research Center, Tehran University of Medical Sciences, Tehran, Iran

*** Corresponding Author**
Cell Therapy and Stem Cell Transplantation Research Center of Shariati Hospital, Tehran University of Medical Sciences, Tehran, Iran
Email: vaezi.mohammad@yahoo.com

Received: Aug 27 2024
Accepted: Sep 28 2024

Citation to this article
Bahri T, Barkhordar M, Tavakoli S, Babakhani D, Azari M, Janbabai Gh, Ghavamzadeh A, Vaezi M. Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplantation Outcomes in Patients with Acute Myeloid Leukemia: A 30-Year Retrospective Study at a Referral Center. *J Med Counc.* 2024;42(3):32-40.

Copyright 2024, Journal of Medical Council of Iran.
This work is licensed under a Creative Commons Attribution–NonCommercial 4.0 International License.

مقـــاله پژوهشی
Journal of Medical Council of Iran, Volume 42, Issue 3, 2024
https://doi.org/10.22034/42.3.32

ارزیابی نتایج پیوند سلول‌های بنیادی خون‌ساز آلوژن در بیماران مبتلا به لوسمی میلوئید حاد؛ مطالعه گذشته‌نگر ۳۰ ساله در یک مرکز ارجاعی

طناز بحری[۱]، مریم برخوردار[۱]، سحر توکلی[۲]، داوود باباخانی[۲]، مجتبی آذری[۱]، قاسم جانبابایی[۲]، اردشیر قوام زاده[۳]، محمد واعظی[۱]*

[۱] مرکز تحقیقات سلول درمانی و پیوند سلول های بنیادی بیمارستان شریعتی، دانشگاه علوم پزشکی تهران، تهران، ایران
[۲] مرکز تحقیقات هماتولوژی، انکولوژی و پیوند سلول های بنیادی، دانشگاه علوم پزشکی تهران، تهران، ایران
[۳] مرکز تحقیقات سرطان و سلول درمانی، دانشگاه علوم پزشکی تهران، تهران، ایران

*** نشانی نویسنده مسئول:**
مرکز تحقیقات سلول درمانی و پیوند سلول های بنیادی بیمارستان شریعتی، دانشگاه علوم پزشکی تهران، تهران، ایران

نشانی الکترونیک:
vaezi.mohammad@yahoo.com

تاریخ دریافت: ۱۴۰۳/۰۶/۰۶
تاریخ پذیرش: ۱۴۰۳/۰۷/۰۵

چکیده

زمینه: پیوند آلوژنیک سلول‌های بنیادی خونساز (Hematopoietic Stem Cell Transplantation -HSCT) به عنوان تنها گزینه درمانی مؤثر برای ریشه‌کنی بیماری لوسمی میلوئید حاد (Acute Myeloid Leukemia -AML) مطرح است. ارزیابی نتایج درمان و تحلیل مشکلات موجود در هر مرکز جهت بهبود شرایط و رفع مشکلات لازم است. به این منظور مطالعه حاضر جهت ارزیابی نتایج HSCT در بیماران مبتلا به AML که طی سه دهه گذشته در مرکز ارجاعی بیمارستان دکتر شریعتی پیوند شده اند، انجام شد. کوهورت گذشته‌نگر در پژوهشکده انکولوژی، هماتولوژی و پیوند بر روی بیماران AML بالغی انجام شد که بین ژانویه ۱۹۹۱ و ژانویه ۲۰۲۲ پیوند آلوژن انجام دادند. اطلاعات مربوط به ویژگی‌های دموگرافیک، بالینی و آزمایشگاهی از پرونده‌های پزشکی جمع‌آوری شد. اهداف اولیه شامل ارزیابی بقا کلی و بقای بدون بیماری ۵ ساله در تمام بیماران و مقایسه بر اساس مقطع زمانی پیوند و وضعیت رمیشن قبل پیوند بود؛ در حالی که اهداف ثانویه شامل مرگ‌ومیر غیر مرتبط با عود (Non-Relapse Mortality-NRM) و بروز تجمعی عود (Relapse Incidence-RI) بود. تحلیل‌های آماری برای مقایسه نتایج بین دو گروه شامل افرادی که قبل از ۲۰۱۰ پیوند شدند (D1) و افرادی که بعد از ۲۰۱۰ پیوند شدند (D2)، انجام شد.

یافته‌ها: در مجموع، ۱۳۳۷ بیمار مبتلا به AML تحلیل شدند که ۴۷۷ نفر در گروه D1 و ۸۶۰ نفر در گروه D2 قرار داشتند. میانه مدت پیگیری ۱۱۱ ماه در گروه D1 و ۶۲ ماه در گروه D2 بود. نرخ‌های بقا کلی بین دو گروه مشابه بود (۵۶/۶۴٪ برای D1 در مقابل ۵۷/۸۶٪ برای D2)، اما بهبودهایی در بیمارانی که در رمیشن‌های دیرتر CR2) و (CR≥3 بعد از ۲۰۱۰ پیوند شدند، مشاهده شد. نرخ‌های بقای بدون بیماری نیز در مجموع مشابه بود، اما بهبودهای قابل توجهی برای بیماران CR2 و CR≥3 که بعد از ۲۰۱۰ پیوند شدند، مشاهده شد. میزان عود ۵ ساله و NRM بین دو مقطع زمانی مشابه بود، به جز در بیمارانی که در CR2 و بعد از ۲۰۱۰ پیوند شدند میزان عود و NRM کاهش یافت. به طور قابل توجهی، درصد بیشتری از پیوندها از اهداکنندگان هاپلوئیدنتیکال و اهداکنندگان غیرخویشاوند در D2 ثبت شد که نشان‌دهنده راهبردهای پیوندی در حال تحول است.

نتیجه گیری: یافته‌های مطالعه حاضر نشان می‌دهد که علی‌رغم پیشرفت‌های قابل‌توجه در روش های پیوند، مراقبت‌های حمایتی و دسترسی به اهداکنندگان، نرخ‌های بقای کلی و بقای بدون بیماری در دو مقطع زمانی نسبتاً ثابت باقی مانده‌اند که به علت افزایش نسبت پیوندهای آلترناتیو و پیوندهای پرخطر بعد از ۲۰۱۰ است. این مطالعه بر نیاز به رویکردهای شخصی‌سازی‌شده با تمرکز بر بهینه‌سازی انتخاب اهدا کننده و پرداختن به عوارض مرتبط با پیوند تأکید دارد.

واژگان کلیدی: پیوند مغز استخوان، مطالعه کوهورت، پیوند آلوژنیک سلول‌های بنیادی، لوسمی میلوئید حاد، بقا کلی، بقای بدون بیماری

Copyright 2024, Journal of Medical Council of Iran.
This work is licensed under a Creative Commons Attribution–NonCommercial 4.0 International License.

مقدمه

لوسمی میلوئید حاد Acute Myeloid Leukemia (AML) یک نئوپلاسم بدخیم خونی است که از رده میلوئید منشأ می‌گیرد و با سیر بیماری بسیار تهاجمی مشخص می‌شود. به طور تاریخی، AML با پیش‌آگهی ناخوشایند، بدون توجه به سن، همراه بوده است، اما این پیش‌آگهی بویژه در بیماران بالای ۶۰ سال بدتر است (۳-۱). در سال ۲۰۱۷، AML، ۲۳/۱٪ از کل موارد تشخیص داده شده لوسمی در مقیاس جهانی را تشکیل می‌داد (۴). نرخ بقای کلی پنج ساله گزارش شده برای AML در دوره ۲۰۱۲ تا ۲۰۱۸ برابر با ۲۹/۵٪ بود که این میزان در بین تمام بدخیمی‌های خونی پایین‌ترین مقدار است (۵،۶). در سه دهه گذشته، افزایش قابل توجه ۸۷/۳٪ در شیوع موارد AML در سطح جهان مشاهده شده است (۷).

پیوند آلوژنیک سلول‌های بنیادی خونساز به عنوان یک گزینه درمانی بسیار مؤثر برای بیماران مبتلا به AML پس از رسیدن به Re-mission مطرح است. این مداخله درمانی نه تنها پتانسیل بالایی برای تثبیت وضعیت بیمار دارد، بلکه امکان درمان کامل را نیز فراهم می‌کند (۸). با توجه به نرخ بالای عود AML که به صورت انحصاری با شیمی‌درمانی درمان می‌شود (که در اکثر موارد بیش از ۵۰٪ است)، پیوند به عنوان یک استراتژی برای کاهش این خطر در بسیاری از بیماران توصیه می‌شود (۹). با این حال، استفاده از پیوند به دلیل مرگ‌ومیر ناشی از درمان و نبود دهندگان مناسب به‌طور تاریخی محدود شده است (۹). از زمان اولین مستندسازی موفقیت‌آمیز پیوند مغز استخوان در سال ۱۹۵۷، روند تعداد افرادی که تحت پیوند برای AML قرار می‌گیرند به‌طور پیوسته افزایش یافته است (۱۰).

AML به عنوان رایج‌ترین اندیکاسیون پیوند آلوژنیک مطرح است. در سال ۲۰۱۸، AML، ۳۸٪ از کل پیوندهای آلوژنیک انجام شده در اروپا را تشکیل می‌داد، در حالی که در سطح جهانی در سال ۲۰۱۶، AML نمایانگر ۳۷/۳٪ از کل پیوندهای آلوژنیک انجام شده در سراسر جهان بود (۱۱،۱۲). علاوه بر این، گسترش همزمان بانک‌های رجیستری‌دهنده و افزایش اهمیت پیوندهای خون بند ناف و پیوندهای هاپلوئیدنتیکال، دسترسی به دهندگان مناسب برای بیماران AML را افزایش داده است (۹).

با این وجود، عود بیماری پس از پیوند همچنان یک مانع اساسی در درمان است. تلاش‌ها برای شناسایی عوامل مرتبط با خطر عود پس از (HCT)، شامل ویژگی‌های بیمار، ویژگی‌های بیماری و عوامل پیوند، ادامه دارد. گزارش‌های متعددی تأثیر خطر سیتوژنتیک، شدت رژیم آماده‌سازی، سن و وضعیت بیماری را بر نتایج پیوند برای AML بررسی کرده‌اند (۲۰-۱۳).

در دهه‌های اخیر، پیشرفت‌های قابل توجهی با پتانسیل بهبود نتایج پیوند صورت گرفته است. این موارد شامل تطبیق دقیق‌تر برای آنتی‌ژن لکوسیتی انسانی (HLA) بین دهندگان و گیرندگان، افزایش استفاده از سلول‌های بنیادی خون محیطی، رژیم‌های آماده‌سازی با شدت کاهش‌یافته Reduced-Intensity Conditioning (RIC) و بهبود در درمان‌های سرکوب‌کننده ایمنی و مراقبت‌های حمایتی است (۲۱). علاوه بر این، نسبت بیشتری از دریافت‌کنندگان HCT اکنون دوره‌های طولانی‌تر بقا را تجربه می‌کنند (۲۲). یک مرور سیستماتیک و متاآنالیز قبلی نشان داد که در مقایسه با درمان‌های غیر از HSCT آلوژنیک مزایای قابل‌توجهی از نظر بقا بدون عود Disease-Free Survival (DFS) و بقای کلی Overall Survival (OS) برای افراد مبتلا به AML با خطر متوسط و ضعیف، به‌ویژه در شرایط رمیشن کامل اولیه (Complete Remission CR1) نشان می‌دهد (۲۳). با این حال، افراد مبتلا به AML با خطر پایین در CR1 نفع زیادی از پیوند نمی برند (۲۳). با وجود نتایج بهبود یافته و افزایش دسترسی به پیوند، عود همچنان علت اصلی شکست درمان است. علاوه بر این، سایر عوارض ناشی از بیماری مانند بیماری پیوند علیه میزبان Graft Versus Host Disease (GVHD) و عفونت‌ها ازچالش‌های مداوم می‌باشند (۹).

اهداف این مطالعه کوهورت گذشته‌نگر تعیین نتایج پیوند آلوژنیک در بیماران مبتلا به AML طی ۳۰ سال گذشته در یک مرکز پیوند بود و جهت ارزیابی اثر زمان این نتایج در دو مقطع زمانی با یکدیگر مقایسه شدند. برای این منظور، تمام بیماران بالغ مبتلا به AML که بین سال‌های ۱۹۹۱ تا ۲۰۲۲ تحت پیوند آلوژنیک در یک مرکز قرار گرفتند را مورد تجزیه و تحلیل قرار دادیم.

روش کار

طراحی مطالعه

پس از تأیید کمیته اخلاق، این مطالعه کوهورت گذشته‌نگر در پژوهشکده انکولوژی، هماتولوژی و پیوند وابسته به دانشگاه علوم پزشکی تهران، در بیمارستان شریعتی انجام شد. تمامی دریافت‌کنندگان پیوند آلوژنیک بین ژانویه ۱۹۹۱ و ژانویه ۲۰۲۲ با تشخیص AML که وضعیت رمیشن مورفولوژیک و پاتولوژیک بودند و سن ۱۶ سال یا بالاتر داشتند، در این مطالعه وارد شدند.

اطلاعات دموگرافیک، بالینی و آزمایشگاهی بیماران و دهندگان از پرونده‌های پزشکی با استفاده از یک چک لیست استاندارد استخراج شد. این اطلاعات به طور دوره‌ای به روزرسانی شد و بیماران تا اواسط سال ۲۰۲۳ پیگیری شدند. قبل از پیوند، رضایت آگاهانه کتبی از بیماران یا مراقبین قانونی آن‌ها جهت استفاده از داده‌هایشان برای اهداف تحقیقاتی دریافت شد.

روش پیوند

همه بیماران با استفاده از سلول‌های بنیادی خون محیطی پیوند شدند. همان‌طور که قبلاً توضیح داده شده است (۲۴)، یک رژیم آماده‌سازی میلوابلاتیو ثابت شامل بوسولفان و سیکلوفسفامید به تمام گیرندگان پیوند داده شد و رژیم پیشگیری از GVHD شامل سیکلوسپورین داخل وریدی و متوترکسات بود. علاوه بر این، گلوبولین ضد تیموسیت خرگوش (ATG) و سیکلوفسفامید پس از پیوند (۴۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم در روزهای +۳ و +۴) به رژیم پیشگیری از GVHD برای دریافت‌کنندگان پیوند هاپلوایدنتیکال و غیرخویشاوند اضافه شد. جزئیات کامل رژیم‌های آماده‌سازی و پروتکل‌های مراقبت حمایتی که در روش‌های پیوند آلوژنیک در مرکز ما استفاده می‌شود، قبلاً منتشر شده است (۲۵،۲۶).

نتایج و تعاریف

اهداف اصلی این مطالعه ارزیابی احتمالات بقا کلی ۵ ساله (OS) و بقا بدون بیماری (DFS) در جمعیت کلی و مقایسه آن‌ها بر اساس زمان پیوند بود. نتایج ثانویه شامل ارزیابی نرخ‌های مرگ‌ومیر ناشی از علل غیر از عود (NRM) و بروز عود (RI) در جمعیت کلی و مقایسه آن‌ها بر اساس زمان پیوند بود.

OS به عنوان زمان از پیوند تا مرگ بیمار یا آخرین ویزیت تعریف و اندازه‌گیری شد DFS به مدت زمان پس از پیوند اشاره دارد که در طی آن بیمار بدون هیچ‌گونه بیماری قابل تشخیص باقی می‌ماند، و NRM به عنوان مرگی که بدون بازگشت بیماری رخ داده است، مشخص شد. علاوه بر این، عود و NRM به عنوان رویدادهای ریسک رقابتی برای یکدیگر در نظر گرفته شدند.

تحلیل آماری

برای مقایسه نتایج در طول زمان، بیماران پیوند شده را به دو گروه تقسیم کردیم: گروه ۱ (D1) برای آن‌هایی که قبل از سال ۲۰۱۰ پیوند شده بودند و گروه ۲ (D2) برای آن‌هایی که بعد از سال ۲۰۱۰ پیوند شده بودند. این تقسیم‌بندی به ما اجازه داد نتایج را بین این دو دوره زمانی تحلیل و مقایسه کنیم و تغییرات و روندهای نتایج بیماران در طول زمان را مورد بررسی قرار دهیم. ویژگی‌های بیماران و ویژگی‌های مربوط به پیوند آن‌ها در بین گروه‌ها با استفاده از آزمون

جدول ۱. ویژگی‌های اساسی مرتبط با بیماران و پیوند به تفکیک مقطع زمانی

ویژگی‌ها		قبل از ۲۰۱۰	بعد از ۲۰۱۰	کل
سن بیمار میانه (محدوده بین چارکی)		۳۰ (۲۳-۳۹)	۳۶ (۲۷-۴۷)	۳۴ (۱۹)
سن اهداکننده میانه (محدوده بین چارکی)		۲۸ (۲۰/۵-۳۷/۵)	۳۷ (۲۸/۵-۴۷/۵)	۳۴ (۱۸)
جنسیت بیمار (٪) تعداد	زن	۲۲۵ (۳۸/۹۰)	۳۵۳ (۶۱/۱۰)	۵۷۸ (۱۰۰)
	مرد	۲۵۲ (۳۲/۲۰)	۵۰۷ (۶۶/۸۰)	۷۵۹ (۱۰۰)
	نامشخص	۱۹۳ (۴۷/۰۰)	۲۱۸ (۵۳/۰۰)	۴۱۱ (۱۰۰)
جنسیت اهداکننده (٪) تعداد	زن	۱۰۵ (۲۸/۵۰)	۲۶۴ (۷۱/۵۰)	۳۶۹ (۱۰۰)
	مرد	۱۷۹ (۳۲/۱۰)	۳۷۸ (۶۷/۹۰)	۵۵۷ (۱۰۰)
	اهداکننده سازگار خویشاوند	۴۷۰ (۴۰/۴۰)	۶۹۴ (۵۹/۶۰)	۱۱۶۴ (۱۰۰)
نوع اهداکننده (٪) تعداد	اهداکننده سازگار غیر خویشاوند	۰ (۰)	۵۳ (۱۰۰)	۵۳ (۱۰۰)
	اهداکننده ناسازگار خویشاوند (هاپلوایدنتیکال)	۷ (۵/۸۰)	۱۱۳ (۹۴/۲۰)	۱۲۰ (۱۰۰)
	نامشخص	۴ (۲۶/۷۰)	۱۱ (۷۳/۳۰)	۱۵ (۱۰۰)
وضعیت رمیشن قبل از پیوند (٪) تعداد	رمیشن اول	۳۵۴ (۳۶/۸۰)	۶۰۷ (۶۳/۲۰)	۹۶۱ (۱۰۰)
	رمیشن دوم	۸۴ (۲۹/۷۰)	۱۹۹ (۷۰/۳۰)	۲۸۳ (۱۰۰)
	رمیشن سوم یا بیشتر	۳۵ (۴۴/۹۰)	۴۳ (۵۵/۱۰)	۷۸ (۱۰۰)
مجموع تعداد (٪)		۴۷۷ (۳۵/۷۰)	۸۶۰ (۶۴/۳۰)	۱۳۳۷ (۱۰۰)

جدول ۲. نتایج پنج ساله به تفکیک مقطع زمانی و وضعیت رمیشن قبل از پیوند

نتایج احتمال		بقا کلی		بقا بدون بیماری		مرگ و میر غیر مرتبط با عود		عود	
		۹۵٪فاصله اطمینان	احتمال	۹۵٪فاصله اطمینان	بروز تجمعی	۹۵٪ فاصله اطمینان	بروز تجمعی	۹۵٪فاصله اطمینان	
قبل از ۲۰۱۰	مجموع	۵۶/۶۴	۶۱/۰۲-۵۱/۹۸	۵۳/۹۱	۵۸/۳۲ -۴۹/۲۳	۲۹/۸۵	۳۸/۱۱ -۲۶/۷۰	۲۷/۱۸	-۲۳/۰۷ ۳۱/۸۴
	رمیشن اول	۶۴/۰۹	۶۸/۹۲ -۵۸/۷۹	۶۰/۹۳	۶۵/۸۷ -۵۵/۵۴	۲۵/۱۱	۳۱/۷۳ -۱۹/۸۶	۲۱/۱۲	-۱۶/۹۲ ۲۶/۱۸
	رمیشن دوم	۳۶/۷۳	۴۷/۱۲ -۲۶/۳۶	۳۴/۴۲	۴۴/۷۵ -۲۴/۴۱	۴۷/۱۴	۵۹/۲۳ -۳۶/۲۷	۴۸/۷۱	-۳۷/۹۸ ۶۰/۶۶
	رمیشن سوم یا بیشتر	۲۸/۲۶	۴۴/۳۶ -۱۴/۰۲	۲۹/۰۱	۴۵/۰۶ -۱۴/۶۵	۴۷/۱۲	۷۲/۴۱ -۲۷/۰۴	۴۳/۶۱	-۲۴/۳۷ ۶۹/۱۰
بعد از ۲۰۱۰	مجموع	۵۷/۸۶	۶۱/۷۸ -۵۳/۷۲	۵۲/۵۶	۵۶/۵۵ -۴۸/۴۵	۳۰/۷۸	۳۵/۳۶ -۲۶/۶۷	۲۹/۶۵	-۲۵/۷۲ ۳۴/۰۳
	رمیشن اول	۶۰/۱۹	۶۴/۷۳ -۵۵/۲۹	۵۴/۶۳	۵۹/۳۰ -۴۹/۶۸	۲۷/۶۱	۳۲/۹۷ -۲۳/۰۳	۲۷/۵۲	-۲۳/۰۲ ۳۲/۷۰
	رمیشن دوم	۵۴/۷۷	۶۲/۸۲ -۵۴/۸۶	۵۰/۰۷	۵۷/۹۴ -۴۱/۶۲	۳۷/۸۲	۴۸/۲۷ -۲۸/۹۹	۳۳/۸۸	-۲۵/۹۰ ۴۳/۵۱
	رمیشن سوم یا بیشتر	۴۷/۰۴	۶۳/۵۲ -۲۸/۵۶	۴۳/۰۳	۵۹/۹۱ -۲۴/۹۷	۲۹ .۴۶	۶۸/۵۲ -۲۹/۵۷	۴۱/۹۹	-۲۵/۷۱ ۶۳/۱۳

کی‌دو (X2) برای متغیرهای دسته‌ای و آزمون رتبه‌بندی ویلکاکسون برای متغیرهای پیوسته مقایسه شد.

روش معکوس کاپلان–مایر برای تعیین مدت زمان میانه پیگیری استفاده شد. برآوردگر کاپلان–مایر برای برآورد احتمال OS و DFS استفاده شد و تفاوت‌های گروه با استفاده از آزمون لوگ–رنک تجزیه و تحلیل شد. علاوه بر این، برآورد بروز تجمعی برای اندازه‌گیری بروز عود و NRM به کار رفت. سطح معناداری آماری در آستانه مقدار p برابر با ۰/۰۵ تنظیم شد. تحلیل‌های آماری با استفاده از نرم‌افزار STATA نسخه ۱۷ (StataCorp, LP, College Station, TX, USA) انجام شد.

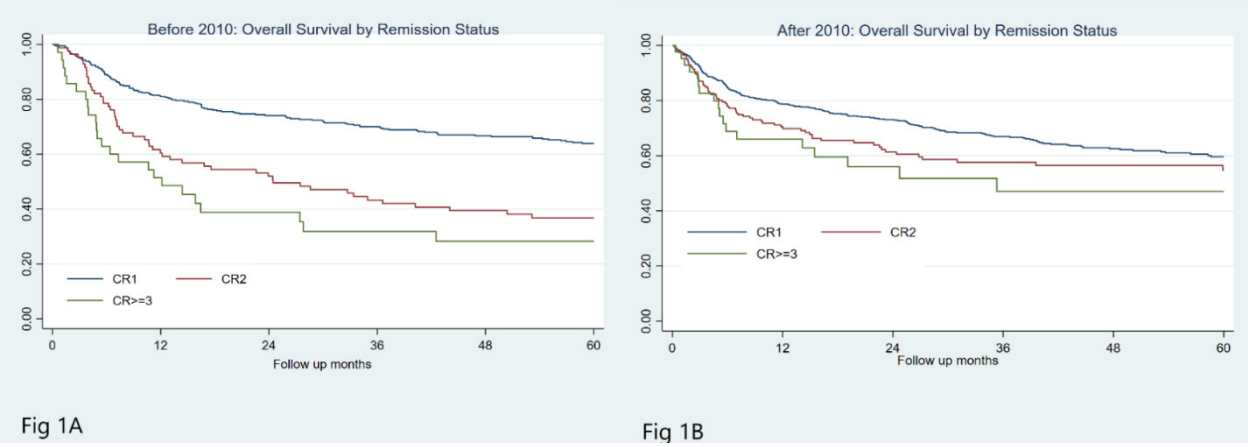
دموگرافی بیماران و دهندگان

این مطالعه شامل مجموعاً ۱۳۳۷ بیمار بود که ۴۷۷ نفر (۳۵/۷٪) قبل از سال ۲۰۱۰ (D1) و ۸۶۰ نفر (۶۴/۳٪) بعد از سال ۲۰۱۰ (D2) پیوند شده بودند. مدت زمان میانه پیگیری برای بیماران D1، ۱۱۱ ماه و برای بیماران D2، ۶۲ ماه بود. همان‌طور که در جدول ۱ به تفصیل آمده است، سن میانه بیماران از ۳۰ سال قبل از ۲۰۱۰ به ۳۶ سال پس از ۲۰۱۰ افزایش یافت. به طور مشابه، سن میانه دهندگان از ۲۸ سال قبل از ۲۰۱۰ به ۳۷ سال پس از ۲۰۱۰ افزایش یافت.

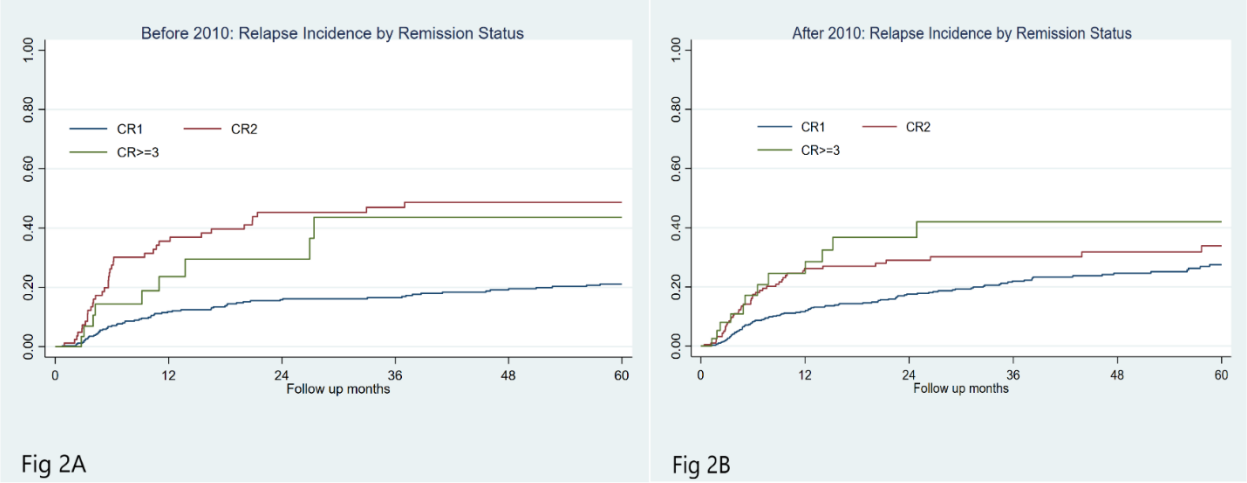
در مورد توزیع جنسیتی، نسبت بیماران زن از ۳۸/۹٪ قبل از ۲۰۱۰ به ۶۱/۱٪ بعد از ۲۰۱۰ افزایش یافت. نسبت بیماران مرد ۳۲/۲٪ قبل از ۲۰۱۰ و ۶۶/۸٪ پس از ۲۰۱۰ بود. توزیع جنسیتی دهندگان نیز روند مشابهی نشان داد، به طوری که نسبت دهندگان زن از ۲۸/۵٪ قبل از ۲۰۱۰ به ۷۱/۵٪ بعد از ۲۰۱۰ افزایش یافت. دهندگان مرد ۳۲/۱٪ قبل از ۲۰۱۰ و ۶۷/۹٪ پس از ۲۰۱۰ را تشکیل می‌دادند.

نوع دهندگان، شامل دهندگان سازگار خویشاوند (MRD) سازگار غیر خویشاوند (MUD) و ناسازگار خویشاوند (هاپلوئیدنتیکال) می‌باشند و در طول دوره مطالعه MRD غالب بودند. قابل توجه است که هیچ دهنده غیرخویشاوندی قبل از ۲۰۱۰ وجود نداشت. پیوندهای هاپلوئیدنتیکال نیز به‌طور چشمگیری از ۵/۸٪ قبل از ۲۰۱۰ به ۹۴/۲٪ پس از ۲۰۱۰ افزایش یافت.

ویژگی‌های بیماران و دهندگان به‌طور جامع در جدول ۱ خلاصه شده است. این یافته‌ها نشان‌دهنده تغییرات در دموگرافی و ویژگی‌های



شکل ۱. بقا کلی به تفکیک مقطع زمانی و وضعیت رمیشن قبل از پیوند. بقا کلی به تفکیک وضعیت رمیشن قبل از ۲۰۱۰ (A۱)؛ بقا کلی به تفکیک وضعیت رمیشن بعد از ۲۰۱۰ (B۱)



شکل ۲. میزان عود به تفکیک مقطع زمانی و وضعیت رمیشن. میزان عود به تفکیک وضعیت رمیشن قبل از ۲۰۱۰ (A۲)؛ میزان عود به تفکیک وضعیت رمیشن بعد از ۲۰۱۰ (B۲)

بالینی بیماران و دهندگان در جمعیت مورد مطالعه است که به روندهایی اشاره دارد که ممکن است بر نتایج درمان و استراتژی‌های پیوند سلول‌های بنیادی خونساز تأثیر بگذارد.

یافته‌ها

جدول ۲ نتایج را بر اساس مقطع زمانی پیوند و وضعیت رمیشن در زمان پیوند نشان می‌دهد. در طول دوره مطالعه، بیماران در D1 و D2 نرخ‌های بقا کلی ۵ ساله مشابهی داشتند (۵۶/۶۴٪ در مقابل ۵۷/۸۶٪) OS برای کسانی که در وضعیت CR1 پیوند شده بودند، در D1 کمی بالاتر بود (۶۴/۰۹٪ در مقابل ۶۰/۱۹٪). با این حال، بیماران در وضعیت CR2 و CR≥3 در D2 نسبت به D1 به طور قابل توجهی OS بهتری نشان دادند (۵۴/۷۷٪ در مقابل ۳۶/۷۳٪ برای CR2 و ۴۷/۰۴٪ در مقابل ۲۸/۲۶٪ برای CR≥3). شکل ۱ روندهای OS را بر اساس وضعیت رمیشن در زمان پیوند قبل از ۲۰۱۰ شکل۱ (A) و بعد از ۲۰۱۰ شکل 1 (B) نشان می‌دهد.

نرخ‌های DFS بین D1 و D2 مشابه بودند (۵۳/۹۱٪ در مقابل ۵۲/۵۶٪). کاهش غیرمعناداری در DFS برای بیماران CR1 در طول زمان مشاهده شد، اما بهبودهای معناداری در بیماران CR2 و CR≥3 در D2 نسبت به D1 دیده شد (۵۰/۰۷٪ در مقابل ۳۴/۴۲٪ برای CR2 و ۴۷/۰۳٪ در مقابل ۲۹/۰۱٪ برای CR≥3).

همانطور که در شکل ۲ نشان داده شده نرخ بروز عود ۵ ساله بین D1 و D2 قابل مقایسه بود (۲۷/۱۸٪ در مقابل ۲۹/۶۵٪). بیماران CR1 در D2 نرخ عود بالاتری نسبت به D1 داشتند (۲۷/۵۲٪ در مقابل ۲۱/۱۲٪)، در حالی که بیماران CR2 در D1 بیشتر از همتایان

در گروه پس از ۲۰۱۰ تحت پیوند قرار گرفتند، بهبود یافت، در حالی که بیماران در CR1 کاهش جزئی در OS داشتند.

چندین مطالعه بهبود سوروایوال در طول زمان را برای بیماران AML دریافت‌کننده پیوند در رمیشن‌های بالاتر نشان می‌دهند. به عنوان مثال، Wingard و همکاران (۲۲) بهبودهای بقا بلندمدت، به‌ویژه در بیمارانی که در CR2 یا بالاتر پیوند دریافت کرده‌اند، به دلیل پیشرفت‌های مراقبت‌های حمایتی و تطبیق HLA دهندگان گزارش دادند. به‌طور مشابه، Ustun و همکاران (۲۰) بر اهمیت دستیابی به رمیشن کامل قبل از پیوند برای به حداکثر رساندن OS تأکید می‌کنند که با یافته‌های جمعیت‌های CR2 و CR≥3 همخوانی دارد. در این مطالعه نرخ‌های بقای بدون بیماری ۵ ساله (DFS) بین دو دهه مشابه باقی ماند، با ۵۳/۹۰٪ در D1 و ۵۲/۵۸٪ در D2. داده‌ها عدم بهبود DFS برای بیماران CR1 در طول زمان را نشان داد، که در مقابل با بهبودهای قابل‌توجه DFS برای بیمارانی که پس از ۲۰۱۰ در CR2 و CR≥3 پیوند شدند همراه بوده است.

روندهای مشابهی در مطالعات دیگر مشاهده می‌شود که بهبودهای DFS در بیماران با ریسک بالاتر یا رمیشن پیشرفته‌تر مشهودتر است. Koreth و همکاران (۲۷) تأکید کردند که پیوند آلوژنیک مزایای قابل توجهی برای بیماران AML با ریسک متوسط و ضعیف از نظر بقا بدون عود دارد، به‌ویژه هنگامی که در طول CR2 یا بالاتر انجام شود. علاوه بر این، Gale و همکاران (۱۵) هیچ مزیت قابل‌توجهی در DFS برای بیماران AML با ریسک خوب که در CR1 پیوند شده‌اند، پیدا نکردند که از کاهش مشاهده شده در CR1 DFS در مطالعه حاضر پشتیبانی می‌کند.

مطالعه افزایش بروز عود ۵ ساله در D2 در مقایسه با D1 ، به‌ویژه در بیماران CR1 را مشاهده کرد. با این حال، بیماران CR2 میزان عود کمتری در D2 داشتند، در حالی که بروز عود مشابهی در بیماران CR≥3 در هر دو دوره مشاهده شد. افزایش بروز عود برای بیماران CR1 با نتایج مطالعاتی که به ریسک عود بالاتر در بیمارانی که در اولین رمیشن پیوند شده‌اند، مطابقت دارد، زیرا ویژگی‌های تهاجمی تر بیماری و ریسک بالاتر این بیماران ممکن است علت پیوند زودتر بیماران در اولین رمیشن باشد. Magenau و Couriel اشاره کردند که عود همچنان یک نگرانی مهم برای بیماران AML پس از پیوند است، به‌ویژه آن‌هایی که به علت ریسک بالا در CR1 پیوند شده‌اند (۹). از سوی دیگر، کاهش عود برای CR2 با گزارش‌های Fang و همکاران (۱۷) که نتایج عود بهتری را در پیوند در مراحل بالاتر رمیشن پیدا کردند، همخوانی دارد.

نرخ‌های مرگ‌ومیر ناشی از NRM بین دو دوره نسبتاً ثابت باقی ماند، اگرچه بهبودهایی برای بیماران در CR2 مشاهده شد. این یافته‌ها توسط مطالعاتی که بر کاهش NRM به دلیل پیشرفت‌های تکنیک‌های پیوند و مراقبت‌های حمایتی تأکید دارند، تأیید می‌شود.

خود در D2 دچار عود شدند (۴۸/۷۱٪ در مقابل ۳۳/۸۸٪). نرخ‌های عود مشابهی برای بیماران CR≥3 در هر دو دوره مشاهده شد (٪ ۴۳/۶۱ در مقابل ۴۱/۹۹٪).

نرخ‌های NRM بین D1 و D2 مشابه بودند (۲۹/۸۵٪ در مقابل ۳۰/۷۸٪). پس از ارزیابی بر اساس وضعیت رمیشن، NRM بین بیماران CR1 و CR≥3 در D1 و D2 مشابه بود، اما به‌طور معناداری در بیماران CR2 در D2 نسبت به D1 بهبود یافت.

بحث

مطالعه حاضر تحلیل جامعی از نتایج سه دهه برای بیماران مبتلا به AML که تحت پیوند آلوژنیک سلول‌های بنیادی خونساز در بیمارستان شریعتی قرار گرفته‌اند، ارائه می‌دهد. علی‌رغم پیشرفت‌های قابل‌توجه در تکنیک‌های پیوند، مراقبت‌های حمایتی و دسترسی به دهندگان، یافته‌های ما نشان می‌دهد که نرخ‌های بقای کلی و بقای بدون بیماری نسبتاً ثابت باقی مانده‌اند. با این حال، بهبودهای قابل توجهی در نتایج برای بیمارانی که در رمیشن های دوم و بیشتر پیوند شده‌اند، به‌ویژه با استفاده از دهندگان هاپلوئیدنتیکال و غیر خویشاوند مشاهده شد که بازتاب‌دهنده تأثیر مثبت استراتژی‌های در حال تحول پیوند است.

یکی از توضیحات برای ثبات نتایج در طول زمان، علی‌رغم پیشرفت تکنیک‌های پیوند و مراقبت‌های حمایتی، افزایش نسبت پیوندهای پرخطر انجام شده در دهه دوم مطالعه است. در این مطالعه در گروه D2، تعداد بیشتری پیوند آلوژنیک در بیماران با خطر بالاتر از نظر معیارهای استاندارد ارزیابی ریسک اولیه مانند ژنتیک های پرخطر یا سن بالاتر یا وضعیت پیشرفته بیماری و با پیوند از دهندگان جایگزین، از جمله دهندگان هاپلوئیدنتیکال و دهندگان غیر خویشاوند، انجام شد که سبب شد علی‌رغم پیشرفت در تکنیک‌های پیوند نتایج کلی پیوند تفاوت چشمگیری بین دو مقطع زمانی نداشته باشد.

در سال‌های اخیر تغییراتی در شیوه‌های ارزیابی خطر قبل از پیوند ایجاد شده است که منجر به تمرکز استراتژیک بر انجام پیوند در بیماران پرخطرتر شده است. در نتیجه، بیماران کم‌خطر به طور فزاینده‌ای از پیوند خارج می‌شوند. این روند به سمت پیوند انتخابی بیماران با ریسک بالاتر ممکن است توضیح دهد که چرا در طول زمان میزان بقای کلی و بقای بدون بیماری بهبود قابل‌توجهی نشان نداده‌اند، زیرا این پیوندها ذاتاً چالش‌برانگیزتر هستند و با خطرات بالاتر عوارض و عود همراه هستند.

مطالعه نشان داد که نرخ‌های بقای کلی ۵ ساله (OS) برای بیمارانی که پیوند آلوژنیک دریافت کرده‌اند، بین دو دهه تحلیل شده قابل مقایسه است، با نرخ‌های ۵۶/۶۴٪ در گروه قبل از ۲۰۱۰ (D1) و ۵۷/۸۶٪ در گروه بعد از ۲۰۱۰ (D2). با این حال، OS به طور قابل‌توجهی در بیمارانی که در رمیشن کامل دوم (CR2) و CR≥3

Armand و همکاران (۱۳) مشاهده کردند که امکانات حمایتی بهتر قبل از پیوند و بهبود در تطابق HLA دهنده–گیرنده منجر به کاهش نرخ‌های NRM در طول زمان شده است.

بر اساس نتایج این مطالعه پیشنهاد به بهینه‌سازی زمان‌بندی پیوند و انتخاب دهنده مناسب در زمان مناسب می‌شود. این مطالعه بر نیاز به استراتژی‌های پیوند شخصی‌سازی‌شده، به‌ویژه برای بیمارانی که در رمیشن‌های بالاتر قرار دارند، تأکید کنید. انتخاب دهنده (دهنده های هاپلوایدنتیکال در مقابل غیرخویشاوند) بر اساس ویژگی‌های بیمار و در زمان کوتاه‌تر می‌تواند به بهبود نتایج کمک کند. همچنین این مطالعه بر توسعه و اجرای پروتکل‌های مراقبت حمایتی بهبود یافته، به‌ویژه برای بیماران پرخطر، به منظور کاهش مرگ‌ومیر غیرمرتبط با عود تأکید کنید.

این مطالعه یک تحلیل جامع از روند ۳۰ ساله نتایج پیوند آلوژنیک (HSCT) برای بیماران مبتلا به AML در یک کشور در حال پیشرفت و با منابع محدود ارائه می‌دهد و اطلاعات ارزشمندی در مورد نرخ‌های بقا، روندهای انتخاب دهنده و استراتژی‌های پیوند در حال تحول در طول زمان ارائه می‌دهد. یافته‌های پژوهش نشان می‌دهد که با وجود پیشرفت‌ها در تکنیک‌های پیوند و مراقبت‌های حمایتی، نرخ‌های بقا کلی و بقا بدون بیماری ثابت باقی مانده‌اند که به علت افزایش نسبت پیوندهای آلترناتیو و انجام پیوند در بیماران پرخطر در قسمت دوم مطالعه می‌باشد. یافته‌ها نشان‌دهنده نیاز به مطالعات بیشتر جهت توسعه برنامه‌های درمانی شخصی‌سازی‌شده و بررسی استراتژی‌هایی برای افزایش موفقیت پیوند آلوژنیک در بیماران AML پرخطر است.

نتیجه گیری

به طور کلی، یافته‌های مطالعه ما نشان می‌دهد که علی‌رغم پیشرفت‌های قابل‌توجه در تکنیک‌های پیوند، مراقبت‌های حمایتی و دسترسی به دهندگان، نرخ‌های بقای کلی و بقای بدون بیماری در دو مقطع زمانی نسبتاً ثابت باقی مانده‌اند که به علت افزایش نسبت پیوندهای آلترناتیو و انجام پیوند در بیماران پرخطر در قسمت دوم مطالعه است. یافته‌های ما بر نیاز به رویکردهای شخصی‌سازی شده و استراتژیک در مدیریت AML تأکید می‌کند که نه تنها بر بهینه‌سازی زمان‌بندی پیوند و انتخاب‌دهنده تمرکز دارد، بلکه به چالش‌های مداوم عود و مرگ‌ومیر ناشی از پیوند نیز می‌پردازد. این مطالعه اهمیت درک دقیق عوامل خاص بیمار در هدایت تصمیمات درمانی را تقویت می‌کند و زمینه را برای تحقیقات آینده به منظور بهبود نتایج پیوند در AML فراهم می‌کند.

منابع

1. Papaemmanuil E, Gerstung M, Bullinger L, Gaidzik VI, Paschka P, Roberts ND, et al. Genomic Classification and Prognosis in Acute Myeloid Leukemia. N Engl J Med. 2016;374(23):2209-21.

2. Juliusson G, Abrahamsson J, Lazarevic V, Antunovic P, Derolf Å, Garelius H, et al. Prevalence and characteristics of survivors from acute myeloid leukemia in Sweden. Leukemia. 2017;31(3):728-31.

3. Heinicke T, Krahl R, Kahl C, Cross M, Scholl S, Wolf HH, et al. Allogeneic hematopoietic stem cell transplantation improves long-term outcome for relapsed AML patients across all ages: results from two East German Study Group Hematology and Oncology (OSHO) trials. Ann Hematol. 2021;100(9):2387-98.

4. Dong Y, Spielmann J. Weak limits of random coefficient autoregressive processes and their application in ruin theory. Insurance: Mathematics and Economics. 2020;91:1-11.

5. Siegel RL, Miller KD, Fedewa SA, Ahnen DJ, Meester RGS, Barzi A, et al. Colorectal cancer statistics, 2017. CA Cancer J Clin. 2017;67(3):177-93.

6. Tokaz MC, Baldomero H, Cowan AJ, Saber W, Greinix H, Koh MBC, et al. An Analysis of the Worldwide Utilization of Hematopoietic Stem Cell Transplantation for Acute Myeloid Leukemia. Transplant Cell Ther. 2023;29(4):279.e1-279.e10.

7. Yi M, Li A, Zhou L, Chu Q, Song Y, Wu K. The global burden and attributable risk factor analysis of acute myeloid leukemia in 195 countries and territories from 1990 to 2017: estimates based on the global burden of disease study 2017. Journal of Hematology & Oncology. 2020;13:1-16.

8. Gupta V, Tallman MS, Weisdorf DJ. Allogeneic hematopoietic cell transplantation for adults with acute myeloid leukemia: myths, controversies, and unknowns. Blood. 2011;117(8):2307-18.

9. Magenau J, Couriel DR. Hematopoietic stem cell transplantation for acute myeloid leukemia: to whom, when, and how. Curr Oncol Rep. 2013;15(5):436-44.

10. Thomas ED, Lochte HL Jr, Lu WC, Ferrebee JW. Intravenous infusion of bone marrow in patients receiving radiation and chemotherapy. N Engl J Med. 1957;257(11):491-6.

11. Niederwieser D, Baldomero H, Bazuaye N, Bupp C, Chaudhri N, Corbacioglu S, et al. One and a half million hematopoietic stem cell transplants: continuous and differential improvement in worldwide access with the use of non-identical family donors. Haematologica. 2022;107(5):1045-53.

12. Passweg JR, Baldomero H, Chabannon C, Basak GW, Corbacioglu S, Duarte R, et al. The EBMT activity survey on hematopoietic-cell transplantation and cellular therapy 2018: CAR-T's come into focus. Bone Marrow Transplant. 2020;55(8):1604-13.

13. Armand P, Kim HT, Cutler CS, Ho VT, Koreth J, Alyea EP, et al. Prognostic impact of elevated pretransplantation serum ferritin in patients undergoing myeloablative stem cell transplantation. Blood. 2007;109(10):4586-8.

14. McClune BL, Weisdorf DJ, Pedersen TL, Tunes da Silva

G, Tallman MS, Sierra J, et al. Effect of age on outcome of reduced-intensity hematopoietic cell transplantation for older patients with acute myeloid leukemia in first complete remission or with myelodysplastic syndrome. J Clin Oncol. 2010;28(11):1878-87.

15. Gale RE, Hills R, Kottaridis PD, Srirangan S, Wheatley K, Burnett AK, et al. No evidence that FLT3 status should be considered as an indicator for transplantation in acute myeloid leukemia (AML): an analysis of 1135 patients, excluding acute promyelocytic leukemia, from the UK MRC AML10 and 12 trials. Blood. 2005;106(10):3658-65.

16. Walter RB, Gooley TA, Wood BL, Milano F, Fang M, Sorror ML, et al. Impact of pretransplantation minimal residual disease, as detected by multiparametric flow cytometry, on outcome of myeloablative hematopoietic cell transplantation for acute myeloid leukemia. J Clin Oncol. 2011;29(9):1190-7.

17. Fang M, Storer B, Estey E, Othus M, Zhang L, Sandmaier BM, et al. Outcome of patients with acute myeloid leukemia with monosomal karyotype who undergo hematopoietic cell transplantation. Blood. 2011;118(6):1490-4.

18. Guo RJ, Atenafu EG, Craddock K, Chang H. Allogeneic hematopoietic cell transplantation may alleviate the negative prognostic impact of monosomal and complex karyotypes on patients with acute myeloid leukemia. Biol Blood Marrow Transplant. 2014;20(5):690-5.

19. Estey EH. Acute myeloid leukemia: 2013 update on risk-stratification and management. Am J Hematol. 2013;88(4):318-27.

20. Ustun C, Wiseman AC, Defor TE, Yohe S, Linden MA, Oran B, et al. Achieving stringent CR is essential before reduced-intensity conditioning allogeneic hematopoietic cell transplantation in AML. Bone Marrow Transplant. 2013;48(11):1415-20.

21. Yanada M. Allogeneic hematopoietic cell transplantation for acute myeloid leukemia during first complete remission: a clinical perspective. Int J Hematol. 2015;101(3):243-54.

22. Wingard JR, Majhail NS, Brazauskas R, Wang Z, Sobocinski KA, Jacobsohn D, et al. Long-term survival and late deaths after allogeneic hematopoietic cell transplantation. J Clin Oncol. 2011;29(16):2230-9.

23. Koreth J, Schlenk R, Kopecky KJ, Honda S, Sierra J, Djulbegovic BJ, et al. Allogeneic stem cell transplantation for acute myeloid leukemia in first complete remission: systematic review and meta-analysis of prospective clinical trials. JAMA. 2009;301(22):2349-61.

24. Azari M, Barkhordar M, Bahri T, Rad S, Kamranzadeh Fumani H, Mousavi SA, et al. Determining the predictive impact of donor parity on the outcomes of human leukocyte antigen matched hematopoietic stem cell transplants: a retrospective, single-center study. Front Oncol. 2024;14:1339605.

25. Barkhordar M, Kasaeian A, Janbabai G, Mousavi SA, Fumani HK, Tavakoli S, et al. Outcomes of haploidentical peripheral stem cell transplantation with combination of post-transplant cyclophosphamide (PTCy) and anti-thymocyte globulin (ATG) compared to unrelated donor transplantation in acute myeloid leukemia: A retrospective 10-year experience. Leuk Res. 2022;120:106918.

26. Barkhordar M, Kasaeian A, Janbabai G, Kamranzadeh Fumani H, Tavakoli S, Rashidi AA, et al. Modified combination of anti-thymocyte globulin (ATG) and post-transplant cyclophosphamide (PTCy) as compared with standard ATG protocol in haploidentical peripheral blood stem cell transplantation for acute leukemia. Front Immunol. 2022;13:921293.

27. Koreth J, Schlenk R, Kopecky KJ, Honda S, Sierra J, Djulbegovic BJ, et al. Allogeneic stem cell transplantation for acute myeloid leukemia in first complete remission: systematic review and meta-analysis of prospective clinical trials. JAMA. 2009;301(22):2349-61.