

عوامل تعیین کننده پیش آگهی در کودکان مبتلا به لوکمی حاد لنفوبلاستیک: مطالعه ده ساله در بیمارستان امام خمینی

چکیده

زهره علومی یزدی*

گروه کودکان دانشگاه علوم پزشکی تهران

زمینه و هدف: لوکمی لنفوبلاستیک حاد (ALL) شایع ترین سرطان در کودکان می باشد (۷۵٪). نزدیک به ۱۰۰٪ کودکان مبتلا به ALL با درمان های امروز شانس بهبودی کامل دارند که از مهمترین عامل تعیین پیش آگهی اتخاذ رژیم مناسب درمانی با تعیین ریسک بیماران بود که براساس ویژگی های بالینی، مورفولوژیک، ایمونولوژیک و سیتوژنتیک تعیین می گردد. در مطالعه ما به بررسی شیوع تعدادی از عوامل موثر بر پیش آگهی در کودکان مبتلا به ALL پرداخته شده است. **روش بررسی:** در این مطالعه گذشته نگر، سن هنگام تشخیص، جنس، شمارش گلبول های سفید اولیه، زیر گروه براساس طبقه بندی FAB، ایمونوفنوتیپ و سیر بالینی در ۱۷۷ کودک که برای اولین بار تشخیص ALL برایشان مطرح شده بود طی سال های ۱۳۸۳-۱۳۷۳ مورد بررسی قرار گرفت. **یافته ها:** ۱/۶٪ بیماران کمتر از یک سال و ۲۴/۸٪ بیشتر از ده سال سن داشتند و ۷۳/۶٪ در بین این سنین قرار داشتند و ۶۳/۸٪ موارد پسر بودند. در ۲۸/۸٪ بیماران شمارش گلبول های سفید بیشتر از ۵۰۰۰۰/μL بود. FAB-L1 در ۸۰/۲٪، FAB-L2 در ۱۷/۵٪ و FAB-L3 در ۲/۳٪ موارد گزارش شده بود. ایمونوفنوتیپ pre-B cell در ۶۳/۸٪، early pre-B cell، در ۲۳/۱٪، T cell در ۱۲/۳٪ و mature B cell در ۰/۸٪ بیماران دیده شد که در ۸۸/۱٪ موارد رده B، مارکر CD10+ بود. در مجموع ۷۴٪ بیماران در فاز بهبودی، ۱۶/۳٪ فوت و ۱۶/۵٪ بیماران دچار عود شدند. **نتیجه گیری:** در مطالعه حاضر، درصد موارد FAB-L1 و FAB-L2 و pre-B cell بیشتر و FAB-L3 در حدود early pre-B cell کمتر از مطالعات گذشته بود، اما سایر یافته ها با آمار موجود مطابقت داشت.

کلمات کلیدی: لوکمی حاد لنفوبلاستیک، کودکان، پیش آگهی

*نویسنده مسئول، تهران، بلوار کشاورز بیمارستان امام خمینی، بیمارستان ولیعصر، بخش کودکان
تلفن: ۶۶۹۲۷۷۳۳
email: z.oloomi@yahoo.com

مقدمه

گلبول های سفید بیشتر از ۵۰۰۰۰/μL در زمان تشخیص پیش آگهی بدتری داشته اند. از بین زیر گروه های French-American-British (FAB)، بهترین پیش آگهی با L1 و L3 بدترین بوده است و در بین زیر گروه های ایمونوفنوتیپی، پیش آگهی بهتر به ترتیب در early pre-B cell، pre-B cell، T cell و mature B cell دیده می شود. موارد CD10+ که عمدتاً از رده سلولی B می باشد نسبت به مواردی که فاقد آن باشند پیش آگهی بهتری دارند. گرفتاری سایر اعضا علاوه بر مغز استخوان مثل سیستم اعصاب مرکزی (CNS)، نژاد سیاه و برخی اختلالات کروموزومی مانند وجود کروموزوم فیلادلفیا نیز از مواردی هستند که تاثیر منفی بر پیش آگهی بیمار می گذارند.^{۳-۸} انتخاب رژیم درمانی متناسب با ریسک بیماران بر اساس اختصاصات بالینی، مورفولوژیک، ایمونوفنوتایپینگ و مطالعات سیتوژنتیک بیماران از

لوکمی حاد لنفوبلاستیک Acute lymphoblastic leukemia (ALL) شایع ترین نوع سرطان در کودکان می باشد و حدود ۳۰٪ از تمام بدخیمی های دوران کودکی را تشکیل می دهد.^۱ آمار نشان می دهد که ۴-۳ نفر از هر صد هزار کودک زیر ۱۵ سال با حداکثر شیوع ۵-۲ سالگی مبتلا به لوکمی حاد می باشند که ۷۵٪ موارد را سرطان لوکمی حاد لنفوبلاستیک تشکیل می دهد.^{۲،۳} با وجود شیوع بالای ALL در کودکان، درصد بهبودی کامل (cure) از کمتر از ۱۰٪ در سال های قبل از ۱۹۷۰ به حدود ۱۰۰٪ رسیده است.^{۳-۵} نتایج مطالعات فراوانی که در مورد عوامل موثر روی پیش آگهی و پاسخ دهی آنها به درمان نشانگر کاهش پاسخ به درمان پسرها بوده است. سن بیماران کمتر از یک با بیشتر از ده سال و یا شمارش

جدول- ۱. عوامل تعیین کننده پیش آگهی در تشخیص لوکمی حاد لنفوبلاستیک

عامل پیش آگهی دهنده	پیش آگهی بد	پیش آگهی خوب
FAB*	L3	L1
شمارش لکوسیتی (/ μ L)	≥ 50000	< 50000
سن (سال)	≥ 10 یا < 1	۱/۰-۹/۹۹
پلوئیدی	$\leq 1/16$	$> 1/16$
سیتوژنتیک	هایپر دیپلوئید	هایپر دیپلوئید
	t (9;22) Philadelphia	t (12;21)
رده سلولی B	۱۱ q ۲۳	تری زومی ۴ و ۱۰
	CD10 ⁺	CD10 ⁻
	B>T>pre- B cell	Early pre- B cell
نژاد	سیاه	سفید
جنس	مذکر	مونث
درگیری CNS	+	-

* FAB : French – American – British Classification

جدول- ۲: ویژگی بالینی و آزمایشگاهی در ۱۳۹ کودک لوکمی حاد لنفوبلاستیک

ویژگی	فراوانی (درصد)
جنس (مرد)	۱۱۳ (۶۳/۸)
سن (سال)	
< 1	۳ (۱/۶)
۱-۹/۹۹	۱۳۰ (۷۳/۶)
≥ 10	۴۴ (۲۴/۸)
شمارش لکوسیتی (/ μ L) (> 50000)	۵۱ (۲۸/۸)
شمارش پلاکتی (/ μ L) (> 100000)	۵۷ (۳۲/۲)
FBA	
L ₁	۱۴۲ (۸۰/۲)
L ₂	۳۱ (۱۷/۵)
L ₃	۴ (۲/۳)
ایمونوفنوتیپ	
Pre-B cell	۱۱۳ (۶۳/۸)
Early pre-B cell	۴۰ (۲۳/۱)
Mature B cell	۶ (۱/۳)
T cell	۱۸ (۱۱/۸)
CD10 ⁺	۱۳۷ (۸۸/۵)
CD34 ⁺	
درگیری سیستم اعصاب مرکزی	۵ (۲/۸)
درگیری بیضه	۲ (۱/۱۳)

مربوط به سنین دو تا هفت سال بود. یکی از پسران مبتلا به آنمی فانکونی بود. شمارش لکوسیتی اولیه بیشتر از $50000 / \mu L$ در ۵۱

عوامل موثر در پیش آگهی در بیماران است.^{۱۱-۱۳} جدول ۱ خلاصه‌ای از عوامل پیش آگهی دهنده را در کودکان مبتلا به ALL نشان می‌دهد. ALL شایع‌ترین بدخیمی کودکان در ایران بوده،^{۱۲} با توجه به ارجاع بیماران به این مرکز بررسی گذشته‌نگر در یک مقطع ده ساله جهت بررسی شیوع برخی از این عوامل موثر بر پیش آگهی در کودکان مبتلا به ALL پرداخته شده است که در بررسی‌های ایرانی نمونه‌های کمتر با بررسی‌های محدود زیر گروه‌های FAB بوده است.^{۱۲-۱۴}

روش بررسی

این مطالعه در سال ۱۳۸۴ بر روی ۱۷۷ کودک بستری در بیمارستان امام خمینی (ره) انجام گرفت که طی سال‌های ۱۳۷۳ تا ۱۳۸۳ برای اولین بار تشخیص ALL برایشان مطرح گشته بود و وضعیت بیماران بسته به زمان بستری ۴-۶ سال پی‌گیری شد. مطالعه ما یک بررسی توصیفی گذشته‌نگر بدون عامل مداخله‌ای بوده است. داده‌ها بر اساس سن هنگام تشخیص، جنس، شمارش گلبول‌های سفید و پلاکتی و هموگلوبین اولیه، زیر گروه براساس طبقه‌بندی FAB، ایمونوفنوتیپ، وضعیت CD10 و CD34، میزان درگیری خارج مغز استخوان و در نهایت سیر بالینی بیماران اعم از بهبودی، عود، فوت و عدم پی‌گیری با مراجعه به پرونده پزشکی آنها استخراج شد. نوع ایمونوفنوتیپ ۱۶، سن کمتر از یکسال و بیش از ده سال، جنسیت مذکر، شمارش لکوسیتی اولیه بیش از $50000 / \mu L$ و درگیری خارج مغز استخوان به عنوان معیارهای پرخطر بودن (high risk) و سن یک تا ده سال، جنسیت مونث، شمارش لکوسیتی اولیه کمتر از $50000 / \mu L$ و عدم درگیری خارج مغز استخوان به‌عنوان معیارهای کم خطر بودن (low risk) در نظر گرفته شد. در پایان نیز، داده‌ها طبق آزمون χ^2 برای مقایسه میزان عود در گروه پرخطر و کم خطر به کار گرفته شده است ($p < 0/05$).

یافته‌ها

جمعا ۱۷۷ بیمار با تشخیص لوکمی لنفوبلاستیک حاد بین سال‌های ۱۳۷۳ تا ۱۳۸۳ پذیرفته شده بودند که شامل ۱۱۳ پسر (۶۳/۸٪) و ۴۴ دختر (۲۴/۲٪) می‌شدند. محدوده سنی بیماران هنگام تشخیص ۱۱ ماه تا ۱۲ سال بود که ۱/۶٪ کمتر از یکسال، ۷۳/۶٪ یک تا ده سال و ۲۴/۸٪ بیش از ده سال سن داشتند و بیشترین فراوانی

بیمار (۲۸/۸٪) مشاهده شد و ۵۷ بیمار (۳۲/۲٪) در بدو مراجعه پلاکت بیش از $100000/\mu\text{L}$ و $57/7$ هموگلوبین بالای 8 mg/dl داشتند. براساس طبقه بندی FAB، مورد L1 (۸۰/۲٪)، L2 (۱۷/۵٪) و L3 (۲/۳٪) بودند. ایمونوفنوتیپ در ۱۶۰ بیمار تعیین شده بود که ۲۱ مورد (۲۳/۱٪) early pre-B cell، ۱۱۳ مورد (۶۳/۸٪) pre-B cell و شش مورد (۱/۳٪) mature B cell و ۱۸ مورد (۱۱/۸٪) T cell گزارش شده بود. در بیماران با ایمونوفنوتیپ رده B، در ۱۵۶ نفر مارکر CD10 اندازه‌گیری شده بود که ۱۳۷ مورد (۸۸٪) CD10+ و ۱۴۰ نفر مارکر CD34 اندازه‌گیری شد که ۸۹ مورد (۶۴/۵٪) CD34+ بودند. درگیری خارج مغز استخوان در هفت بیمار (۳/۹٪) گزارش شد که پنج مورد (۲/۸٪) درگیری CNS و دو مورد (۱/۳٪) بیضه درگیری داشت. در جدول ۲، ۲۶ بیمار (۱۴/۶٪) به علت عدم مراجعه مورد پی‌گیری قرار نگرفت. از ۱۵۱ بیمار باقی‌مانده، ۲۵ بیمار (۱۶/۵٪) دچار عود شدند، ۲۹ بیمار به دنبال عوارض یا عود (۱۶/۳٪) فوت نمودند و ۹۲ بیمار (۷۴٪) در فاز بهبودی باقی ماندند. از بین ۲۵ بیمار مبتلا به عود تنها پنج مورد (۲۰٪) به فاز بهبودی رفتند. ۱۲۱ بیمار (۶۸/۳٪) پرخطر بودند که ۱۰۱ مورد پی‌گیری شده، ۱۸ مورد (۱۸/۶٪) عود مشاهده و ۵۶ بیمار (۳۱/۶٪) کم‌خطر بودند که از ۵۰ موردی که پی‌گیری شده بودند دو بیمار (۴٪) عود داشتند که اختلاف معنی‌داری با هم نداشتند ($p>0/05$).

بحث

در مطالعه حاضر پسران ۶۳/۸٪ موارد را تشکیل می‌دادند و همان‌طور که اشاره شد، پسران نسبت بیشتری به دختران داشتند. آمار منتشر شده توسط گروه انکولوژی اطفال و Children's Cancer Study Group که براساس مطالعه بر روی حجم بزرگی از بیماران به‌دست آمده است. نیز نشان می‌دهد که حدود ۵۵٪ از موارد ALL مربوط به پسران می‌باشد.^۳ در مطالعه ما در سنین دو تا هفت سال بیشترین درصد مبتلایان مشاهده شد و در کل ۱/۶٪ از بیماران کمتر از یک سال و ۳۴/۸٪ بیشتر از ده سال داشته و ۷۳/۶٪ موارد آمار POG نیز حاکی از آن است که ۶-۸٪ کودکان مبتلا به ALL در سن کمتر از ۱/۵ سال، ۲۲-۱۵٪ در بالای ده سال و ۷۲-۸۰٪ در بین این سنین، علایم بیماری را بروز می‌دهند و اکثراً^{۱۱} سن بین دو تا شش سال دارند.^۳ شمارش لکوسیتی به مقدار بیشتر از $50000/\mu\text{L}$ در

نسبت به کشورهای توسعه یافته، عدم مراجعه بیماران در مراحل اولیه بیماری، وضعیت اقتصادی پایین تر، فقدان پی گیری منظم و عدم امکان استفاده از رژیم های شیمی درمانی بسیار شدید در موارد پرخطر عود کرده می باشد. با توجه به مطالعه کوتاه مدت در یک مرکز با حجم نمونه محدود، نیاز به بررسی در سایر مراکز و در نظر گرفتن کلیه موارد موثر در پیش آگهی، سایر مراکز تشخیصی و درمان بیماران لوسمی می باشد. در بیماران ما درصد FAB-L1 و ایمونوفنوتیپ pre-B cell بیشتر و FAB-L2 و در حدود early pre-B cell کمتر از سایر مطالعات بود اما سایر یافته ها مثل توزیع سن و جنس و شمارش لکوسیتی مشابه مطالعات قبلی بود. مطالعه های چند مرکزی برای تعیین عوامل موثر در پیش آگهی لازم می باشد. از مساعدت های پرسنل بخش خون کودکان بیمارستان امام خمینی قدردانی می شود.

References

- Bethesda MD. National Cancer Institute. SEER Cancer Statistics 2000; Available at: [http://seer.cancer.gov/csr/1975_2004]. Accessed: 2005, Jun 9.
- Redaelli A, Laskin BL, Stephens JM, Botteman MF, Pashos CL. A systematic literature review of the clinical and epidemiological burden of acute lymphoblastic leukaemia (ALL). *Eur J Cancer Care* 2005; 14: 53-62.
- Mahoney DH Jr. Acute lymphoblastic leukemia. In: McMillan JA, DeAngelis CD, Feigin RD, Warsaw JB, editors. *Oski's pediatrics: Principles and practice*. 6th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2003: 1144-6.
- Berg SL, Steuber P, Poplack DG. Clinical manifestations of acute lymphoblastic leukemia. In: Hoffman R, Benz EJ Jr, Shattil SJ, Furie B, Cohen HJ, Silberstein LE, et al, editors. *Hematology, basic principles and practice*. 3rd ed. New York: Churchill Livingstone; 2000: 1070-8.
- Pui CH, Evans WE. Acute lymphoblastic leukemia. *N Engl J Med* 1998; 339: 605-15.
- Chan KW. Acute lymphoblastic leukemia. *Curr Probl Pediatr Adolesc Health Care* 2002; 32: 40-9.
- Pui CH. Acute lymphoblastic leukemia. *Pediatr Clin North Am* 1997; 44: 831-46.
- Crist WM, Smithson WA. The leukemias. In: Behrman RE, Kliegman RM, Jenson HB, editors. *Nelson textbook of pediatrics*. 16th ed. Philadelphia: Saunders; 2000: 1543-6.
- Nachman J, Sather HN, Gaynon PS, Lukens JN, Wolff L, Trigg ME. Augmented Berlin-Frankfurt-Munster therapy abrogates the adverse prognostic significance of slow early response to induction chemotherapy for children and adolescents with acute lymphoblastic leukemia and unfavorable presenting features: a report from the Children's Cancer Group. *J Clin Oncol* 1997; 15: 2222-30.
- Smith M, Arthur D, Camitta B, Carroll AJ, Crist W, Gaynon P, et al. Uniform approach to risk classification and treatment assignment for children with acute lymphoblastic leukemia. *J Clin Oncol* 1996; 14: 18-24.
- Armitage JO, Longo DL. Malignancies of lymphoid cells. In: Kasper DL, Braunwald E, Fauci AS, Hauser SL, Longo DL, Jameson JL, editors. *Harrison's principles of internal medicine*. 15th ed. New York: McGraw-Hill; 2005; p. 641-55.
- Pourfathollah AA, Rakhshan M, Ahmadi M, Izadyar MFAB. Classification of childhood leukemia in Iran. *Med J of IRI* 1988; 4: 263-4.
- پدرام م، زندیان خ م، کیخانی ب، سعدی نژاد م، اردوع ر. بررسی بالینی و آزمایشگاهی ۱۲۰ کودک مبتلا به سرطان خون حاد لنفوبلاستیک در استان خوزستان (اهواز). *مجله علمی پژوهشی دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی درمانی اهواز*. ۱۳۷۶: ۲۲؛ صفحات ۱ تا ۱۱.
- Tabei SZ, Amirghofran Z. Immunological phenotyping of acute lymphoblastic leukemia (ALL) in university affiliated hospitals: A preliminary report on 50 patients. *Med J of IRI* 1988; 4: 259-61.
- زندیان خ م، پدرام م، حقیری زاده م، اردوع ر. گزارش ۲۸ بیمار مبتلا به لوسمی لنفوبلاستیک حاد کودکان از بیمارستان گلستان اهواز. *مجله علمی پژوهشی دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی درمانی اهواز*. ۱۳۶۸: ۱۰؛ صفحات ۷۳ تا ۸۴.
- Silverman LB, Sallan SE. Acute lymphoblastic leukemia. In: Handian RI, Lux SE, Srossel TP, editors. *Blood: Principles and practice of hematology*. 2nd ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2002; p. 783.
- Lilleyman JS, Hann IM, Stevens RF, Eden OB, Richards SM. French American British (FAB) morphological classification of childhood lymphoblastic leukaemia and its clinical importance. *J Clin Pathol* 1986; 39: 998-1002.
- Pullen JD, Boyett JM, Crist WM, Falletta M, Roper B, Dowell J, et al. Pediatric oncology group utilization of immunologic markers in the designation of acute lymphoblastic leukemia subgroups: Influence on treatment response. *Ann N Y Acad Sci* 1984; 428: 26-48.
- Ishii E, Eguchi H, Matsuzaki A, Koga H, Yanai F, Kuroda H, et al. Outcome of acute lymphoblastic leukemia in children with AL90 regimen: impact of response to treatment and sex difference on prognostic factors. *Med Pediatr Oncol* 2001; 37: 10-9.
- Paolucci G, Vecchi V, Favre C, Miniero R, Madon E, Pession A, et al. Treatment of childhood acute lymphoblastic leukemia. Long-term results of the AIEOP-ALL 87 study. *Haematologica* 2001; 86: 478-84.

Prognostic factors in children with acute lymphoblastic leukemia: a ten year study

Abstract

Oloomi yazdi Z.*

Department of paediatrics
Tehran University of Medical
Sciences

Background: Acute lymphoblastic leukemia (ALL) is the most common cancer in the pediatric population. With modern treatments, the chance of the complete recovery is nearly 100%. The most important prognostic factors are appropriate treatment protocol and determination of patient risk factors based on clinical, morphological, immunological and cytological characteristics. In this study we reviewed frequency of these factors, like as age, gender, the primary white blood cell number, sub- group on the base of FAB classification, immunophenotype and the clinical progress.

Methods: In this retrospective study, we reviewed 877 pediatric patients with the diagnosis of ALL between the years of 1994 and 2004. In these patients the age, gender, primary WBC count, sub-group based on the FAB classification, immunophenotype and the clinical progress in 177 patient with acute lymphoblastic leukemia at Imam Khomeini Hospital between the years of 1994 to 2004 were determined.

Results: Of these patients, 1.6% was younger than one year, 24.8% more than ten years old and 73.6% were between the ages of one and ten years; 63.8% were male. WBC counts were above 50,000/ul in 28.8% of the patients. FAB classifications included L1 in 80.2%, L2 in 17.5% and L3 in 2.3% of the patients. Immunophenotypes included pre-B cell in 63.8%, early pre-B cell in 23.1%, T cell in 12.3% and mature B cell in 0.8% of the patients. Marker CD10+ was detected in 88.1% of the B cell cases. In this study group, 74% of the patients recovered, 16.3% died and 16.5% relapsed.

Conclusions: The prevalence of FAB-L1 and pre-B cell cases in this study is greater than a previous study, while the prevalence of FAB-L2 and early pre-B cell cases is less than that of the previous study.

Keywords: ALL, pediatric, prognosis.

*Corresponding author: Department
of Pediatrics, Vali-e-Asr Hospital,
Keshavarz Blvd, Tehran.
Tel: +98-21-66927723
email: z. oloomi@yhaoo.com