

عوامل مؤثر بر بقای اطفال مبتلا به لوسمی حاد لنفوبلاستیک، مراجعه کننده به بیمارستان شهید صدوقی یزد

دکتر اعظم السادات هاشمی^{۱*}، دکتر محمدعلی منوچهری نائینی^۲، دکتر ضیاء اسلامی^۳، دکتر امیر بهرامی احمدی^۴، دکتر مریم خیراندیش^۵، مهدی رفیعیان^۶

چکیده

مقدمه: لوسمی حاد شایع ترین سرطان اطفال بوده و تقریباً ۳۰٪ بدخیمی های اطفال را شامل می شود. درمان براساس عوامل پروگنوستیک سبب بهبود بقا در ۲۰ سال اخیر شده است و چون عوامل پروگنوستیک در جوامع مختلف متفاوت می باشند لذا به بررسی عوامل پروگنوستیک و تأثیر پیشگویی کننده آنها پیامد بیماران در استان یزد پرداختیم.

روش بررسی: این مطالعه تحلیلی از نوع Follow-Up بوده و به روش گزارش موارد (Case Series) انجام گردید. جامعه مورد مطالعه ۵۶ بیمار لوسمی (۱۴-۰ سال) مراجعه کننده به بیمارستان شهید صدوقی یزد (سال ۸۵-۱۳۸۰) بودند که در آنها علایم بالینی (سن، جنس، وجود لنفادنوپاتی، اسپلنو مگالی، هیپاتومگالی) و آزمایشگاهی (LDH, CBC فلوسیتومتری) بررسی شد. از تکنیک آماری Chi-square و Cox Proportional Hazard جهت یافتن فاکتورهای پیشگویی کننده پیامد بیماری (عود و مرگ) استفاده شد. به گونه ای که کلیه عوامل پروگنوستیک را تحت آنالیز یک متغیره و چند متغیره قرار داریم.

نتایج: در مورد پدیده عود در ۱۲ مورد (۲۱/۴٪) که فقط، $WBC \geq 50,000$ در آن فاکتور پیشگویی کننده بود. در مورد پدیده مرگ، ۷ مورد (۱۲/۵٪) اتفاق افتاد که $WBC \geq 50,000$ دارای قدرت پیش گویی کننده بود (CI-۲/۲۳-۷۵/۱۱)؛ $P=0/008$ ، HR: ۲۱/۷۷).

نتیجه گیری: با توجه به اینکه پاسخ به درمان در این مرکز در حد کشورهای اروپایی بوده است و توانسته است با شیمی درمانی قوی نقش عوامل پروگنوستیک را کم رنگ کند، ولی همچنان شمارش گلبولهای سفید فاکتور مؤثری است به طوریکه بیماران با $WBC \geq 50,000$ ، ۲۲ مرتبه احتمال مرگشان بیشتر از بقیه است لذا باید این بیماران در گروه High Risk قرار گیرند.

واژه های کلیدی: فاکتورهای پروگنوستیک، لوسمی حاد لنفوبلاستیک، اطفال

مقدمه

(ALL) حدود ۷۵ درصد موارد لوسمی اطفال را به خود اختصاص می دهد (۱). عوامل خطر مهمی در دسته بندی بیماران به دو گروه ریسک پایین و ریسک بالا دخیل اند. این عوامل خطر شامل تعداد گلبولهای سفید و سن بیمار در زمان تشخیص بیماری، یافته های سیتوژنتیک، ایمونوفنوتایپ و پاسخ اولیه به درمان می باشد. در ۲۰ سال اخیر میزان بقا در لوسمی حاد لنفوبلاستیک به طور شگفت انگیزی بهبود یافته که این امر می تواند در نتیجه درمان بیماران براساس میزان خطر و همچنین به کارگیری درمان

لوسمی حاد شایع ترین سرطان در اطفال بوده و تقریباً ۳۰٪ بدخیمی های اطفال را شامل می شود. لوسمی حاد لنفوبلاستیک

* نویسنده مسئول: استادیار گروه خون اطفال - فوق تخصص هماتولوژی اطفال - مرکز تحقیقات خون و سرطان استان یزد
تلفن: ۰۳۵۱ - ۸۲۲۴۰۰۱ - ۸۲۲۴۱۰۰ - ۰۳۵۱
Email: dr_a_hashemi@yahoo.com

۲- متخصص گروه اطفال

۳- استادیار گروه اطفال

۴- پزشک عمومی

۵- دانشجوی پزشکی

۶- ۱- دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی شهید صدوقی یزد
تاریخ دریافت: ۱۳۸۶/۵/۲۸ تاریخ پذیرش: ۱۳۸۷/۲/۵

که بیماران از نظر پیامد بیماری (عود و مرگ) به مدت ۶۶ ماه Follow-Up می شدند.

تجزیه و تحلیل آماری:

از نرم افزار SPSS از تکنیک آماری Chi-Square و Cox Proportional Hazard Ratio جهت یافتن فاکتورهای مستقل و پیش گویی کننده پیامد بیماری (عود و مرگ) استفاده شد.

نتایج

در این مطالعه ۵۶ مورد از اطفال دارای لوسمی حاد لنفوبلاستیک (۱۴-۰ سال) مورد بررسی قرار گرفتند. ۳۴ بیمار (۶۰/۷٪) مذکر و ۲۲ بیمار (۳۹/۳٪) بیماران مؤنث بودند. از نظر سنی بیماران به سه گروه سن زیر یک سال (۳/۶٪)، ۱ تا ۱۰ سال (۷۵٪) و بالای ۱۰ سال (۲۱/۴٪) تقسیم شدند. براساس فلوسیتومتری، ۴۰/۴٪ بیماران، ایمونوفنوتایپ B-cell و ۵۹/۶٪ بیماران ایمونوفنوتایپ T-Cell داشتند، توزیع فراوانی نسبی یافته‌های بالینی و پاراکلینیکی به ترتیب در جداول ۱ و ۲ آورده شده است. تمام بیماران بر اساس پروتکل واحدی تحت درمان قرار گرفتند. طول درمان Induction ۲۸ روز و طول Maintenance، به مدت ۴ سال ادامه داشت.

در مدت پیگیری ۶۶ ماهه بیماری، (۲۱/۴٪) ۱۲ عود اتفاق افتاد که ۲ مورد در سیستم اعصاب مرکزی و ۹ مورد در مغز استخوان و یک مورد در هر دو مکان عود به وقوع پیوست در ضمن در مدت پیگیری، ۷ مورد (۱۲/۵٪) مرگ روی داد که از این میان دو مرگ در مرحله القاء (Induction) به وقوع پیوست. ۵ مورد دیگر در هنگام درمان Maintenance سستی سمی فوت کردند.

از تکنیک آماری «Cox Proportional Hazard Ratio» جهت یافتن فاکتورهای مستقل و پیشگویی کننده پیامد بیماری (عود و مرگ) در بیماران مبتلا به لوسمی حاد لنفوبلاستیک استفاده شد. در آنالیز چند متغیره، فقط WBC فاکتور پیش گویی کننده عود بیماری بود (CI=۱۵/۶۱-۱/۲۰، HR:۳/۹۰، P=۰/۰۴) و در آنالیز چند متغیره فاکتور فوق روی مدل معنادار باقی نماند.

در مورد پدیده مرگ هم آنالیز مشابهی صورت پذیرفت و مشخص گردید که بیماران با WBC بیشتر یا مساوی ۵۰۰۰، ۶/۵ برابر

پیشگیرانه برای سیستم اعصاب مرکزی باشد. درمان براساس عوامل خطر سبب کاهش میزان سمیت داروها در بیماران با ریسک خطر پایین شده و از طرف دیگر به کارگیری درمانهای شدید در بیماران با ریسک خطر بالا موجب بهبود بقا در این گروه از بیماران شده است و با توجه به این موضوع که عوامل پروگنوستیک در جوامع مختلف متفاوت می باشند (بسته به ساب تایپ بیماری است) و از عوامل پروگنوستیک و پیش گویی کننده پیامد بیماری (عود و مرگ) در استان یزد اطلاعاتی در دسترس نیست. هدف از این پژوهش، بررسی عوامل پروگنوستیک و تعیین اثر پیشگویی کننده آنها روی پیامد بیماری است.

روش بررسی

این پژوهش تحلیلی و از نوع Follow-Up بوده و به روش گزارش موارد (Case Series) انجام گردید. جامعه مورد بررسی در این مطالعه ۵۶ کودک مبتلا به لوسمی حاد لنفوبلاستیک (۱۴-۰ سال) مراجعه کننده به بیمارستان شهید صدوقی یزد بودند. نمونه گیری از جامعه مورد بررسی به روش نمونه گیری متوالی و با مراجعه به پرونده بیماران مبتلا به لوسمی حاد لنفوبلاستیک و ثبت اطلاعات در پرسشنامه بوده است.

در این مطالعه، بیماران مشکوک به لوسمی (بر اساس علائم بالینی و آزمایشگاهی)، جهت تشخیص بیماری تحت آپیراسیون مغز استخوان قرار گرفته و لام های تهیه شده از نمونه آپیراسیون توسط هماتولوژیست و پاتولوژیست مورد ارزیابی قرار گرفتند. در ضمن یک نمونه از آپیراسیون مغز استخوان جهت تعیین ایمونوفنوتایپ به مرکز فلوسیتومتری فرستاده شد.

از سوی دیگر در پرسشنامه اطلاعاتی مثل سن - جنس - علائم بالینی هنگام مراجعه (هپاتومگالی - اسپلنومگالی - آدنوپاتی) و علائم آزمایشگاهی زمان مراجعه (WBC Count - پلاکت، هموگلوبین - LDH) - عود احتمالی و فاصله زمانی آن از تشخیص اولیه و محل بروز عود، مرگ احتمالی و فاصله زمانی بروز آن از تشخیص اولیه ثبت شد. سپس میزان فراوانی عوامل پروگنوستیک (سن - جنس - WBC - هموگلوبین، پلاکت) در بیماران مبتلا به لوسمی حاد لنفوبلاستیک و نقش پیشگویی کنندگی آنها در بقای بیماران مشخص گردید. لازم به ذکر است

۷۱/۴٪ پلاکت کمتر از ۱۰۰۰۰، ۲۶/۸٪ هموگلوبین بیشتر یا مساوی ۱۰ و ۵۷/۱٪ بیماران، LDH بیشتر یا مساوی ۸۰۰ داشتند. همانگونه که در جدول ۳ مشاهده می شود افرادی که $WBC > 50000$ دارند ۸ برابر نسبت به افرادی که $WBC < 50000$ دارند در معرض خطر مرگ هستند. قابل ذکر است که این نتایج به صورت Univariate Analysis است.

همانگونه که در جدول ۴ مشاهده می شود افرادی که $WBC > 50000$ دارند ۷/۸ برابر نسبت به افرادی که $WBC < 50000$ دارند در معرض خطر عود هستند. قابل ذکر است که این نتایج منتج از Univariate Analysis است.

جدول ۳: اهمیت عوامل پروگنوستیک در بروز مرگ در لوسمی حاد لنفوبلاستیک اطفال

عوامل پروگنوستیک	نسبت شانس	سطح اطمینان ٪۹۵	P.
سن	۳/۶	۰/۷-۱۸/۷	۰/۰۹
جنس	۰/۱۴	۰/۰۲۵-۱/۹	۰/۲۲
$WBC > 50000$	۸	۱/۴-۴۳/۶۷	۰/۰۰۸
$Hg > 10$	۰/۴۱	۰/۰۴-۳/۷۸	۰/۴۲
$PLT < 100000$	۲/۶	۰/۲-۲۳/۹	۰/۳۱
$LDH > 800$	۰/۵	۰/۱-۵/۲	۰/۴۱
آرتوپاتی	۰/۴۶	۰/۰۵-۴/۲	۰/۴۸
هپاتومگالی	۰/۷۵	۰/۱۳-۴/۲۹	۰/۷۴
اسپلنومگالی	۰/۶۸	۰/۶۷-۰/۱۲	۰/۶۷
درگیری CNS	-	-	۰/۵
توامویاستن	-	-	-

جدول ۴: اهمیت عوامل پروگنوستیک در بروز عود در لوسمی حاد لنفوبلاستیک اطفال

عوامل پروگنوستیک	نسبت شانس	سطح اطمینان ٪۹۵	P
سن	۱/۱۹	۰/۳-۴/۶	۰/۸
جنس	۱/۱۳	۰/۳-۴/۱۵	۰/۸۴
$WBC > 50000$	۷/۸	۱/۸-۳۳/۷۶	۰/۰۰۳
$Hg > 10$	۱/۵	۰/۳۷-۵/۹۶	۰/۵۶
$PLT < 100000$	۱/۲۵	۰/۲۹-۵/۴	۰/۷۵
$LDH > 800$	۱/۰۶	۰/۲۹-۳/۸	۰/۹۲
آرتوپاتی	۱/۷	۰/۴-۶/۸	۰/۴۵
هپاتومگالی	۱/۵	۰/۴-۵/۶۸	۰/۵۲
اسپلنومگالی	۰/۸۷	۰/۲۲-۳/۳۶	۰/۸۴
درگیری CNS	۱/۹	۰/۱۵-۲۳/۰۳	۰/۶۵
توامویاستن	۳/۹	۰/۲۲-۶۷/۵۶	۰/۳

نسبت به بیماران با WBC کمتر از ۵۰۰۰۰ در معرض خطر مرگ هستند (HR: ۶/۷۸، CI: ۱/۲۳-۳۷/۲، P=۰/۰۲) و سپس آنالیز چندگانه با حضور تمامی فاکتورهای مهم از نظر بالینی و معنادار شده در آنالیز یک متغیره صورت گرفت که مجدداً $WBC \geq 50000$ روی مدل معنادار باقی ماند. به طوریکه بیماران با $WBC \geq 50000$ حدود ۲۲ مرتبه شانس مرگشان بیشتر از بیماران با $WBC < 50000$ بود (HR: ۲۱/۷۷، CI: ۲/۲۳-۷۵/۱۱، P=۰/۰۰۸).

جدول ۱: توزیع فراوانی نسبی یافته‌های بالینی در بیماران با لوسمی حاد لنفوبلاستیک اطفال

یافته‌ها بالینی	فراوانی درصد
اسپلنومگالی	۲۰ دارد ۳۶ ندارد ٪۳۵/۷
هپاتومگالی	۱۹ دارد ۳۷ ندارد ٪۳۳/۹
آدنوپاتی	۱۴ دارد ۴۲ ندارد ٪۲۵
توده مدیاستن	۲ دارد ۵۴ ندارد ٪۳/۶
گرفتاری CNS	۳ دارد ۵۳ ندارد ٪۵/۴
جمع	۵۶ ٪۱۰۰

جدول ۲: توزیع فراوانی نسبی اندکس‌های آزمایشگاهی در بیماران با لوسمی لنفوبلاستیک حاد اطفال

اندکس‌های آزمایشگاهی	فراوانی درصد
WBC	۴۵ < 50000 ۱۱ ≥ 50000 ٪۸۰/۴
PLT	۴۰ < 100000 ۱۶ ≥ 100000 ٪۷۱/۴
Hg	۴۱ < 10 ۱۵ ≥ 10 ٪۷۳/۲
LDH	۲۴ < 800 ۳۲ ≥ 800 ٪۴۲/۹
جمع	۵۶ ٪۱۰۰

جدول ۱ نشان دهنده توزیع فراوانی یافته‌های بالینی در بیماران مورد مطالعه است. ۳۵/۷٪ بیماران اسپلنومگالی، ۳۳/۹٪ هپاتومگالی، ۲۵٪ آدنوپاتی و ۵/۴٪ درگیری CNS داشتند.

جدول ۲ نشانگر توزیع فراوانی طبقات مختلف متغیرهای آزمایشگاهی در بیماران مورد مطالعه است. همانگونه که مشاهده می شود ۱۹/۶٪ بیماران مبتلا به ALL، WBC بالای ۵۰۰۰۰،

بحث

در بررسی تأثیر عوامل پروگنوستیک روی Outcome بیماران مبتلا به لوسمی حاد لنفوبلاستیک مراجعه کننده به بیمارستان شهید صدوقی یزد، فاکتورهای WBC اولیه، هموگلوبین، پلاکت، آدنوپاتی، اسپلنومگالی، هپاتومگالی، درگیری CNS، سن، جنس، نوع لوسمی حاد لنفوبلاستیک براساس ایمونوفنوتایپ وارد Univariate Analysis گردیدند که فقط $WBC \geq 50000$ به عنوان فاکتور مستقل و پیشگویی کننده عود و مرگ روی مدل باقی ماند. سپس جهت رفع اثر مخدوش کنندگی این فاکتور همراه با سایر فاکتورها تحت Multivariate Analysis قرار گرفتند که تنها در مورد پیامد مرگ $WBC \geq 50000$ دارای قدرت پیشگویی کننده بود به طوری که بیماران با $WBC \geq 50000$ ، ۲۱ مرتبه شانس مرگشان بیشتر از بیمارانی که $WBC < 50000$ دارند می باشد.

در بررسی که توسط Advani و همکاران در کشور هند صورت گرفته است برخلاف سایر مطالعات Bulky Extramedullary Disease را یک فاکتور خطر با اهمیت مطرح نموده است و نتیجه گیری نموده است که فاکتورهای پروگنوستیک در مناطق مختلف جهان می تواند باهم خیلی تفاوت داشته باشد (۳) و لذا باید در هر منطقه ای فاکتورهای پروگنوستیک معلوم گردد (۱۰-۳).

در مطالعه ای که در تایوان توسط Chen و همکاران روی ۷۸ بیمار مبتلا به لوسمی حاد لنفوبلاستیک صورت گرفته است در Multivariate Analysis با اهمیت ترین فاکتور $WBC \geq 50000$ بود (۴).

در بررسی که در کشور مصر توسط Hussein و همکاران روی ۱۵۴ کودک مبتلا به لوسمی حاد لنفوبلاستیک صورت گرفته در Multivariate Analysis، فاکتورهای درگیری CNS، گروه پرخطر، $WBC \geq 50000$ و یا سن زیر یک سال و بالای ۱۰ سال و پاسخ ضعیف اولیه به درمان به طور مشخص معنادار بودند (۵).

در مطالعه ای که توسط Donadieu و همکاران در کشور فرانسه انجام شده است Multivariate Analysis چهار فاکتور

سن، جنس، لوکوسیتوز و خصوصیات سیتوژنتیک به عنوان فاکتورهای پروگنوستیک بودند ولی قدرت پیشگویی کنندگی ضعیفی داشتند (۶).

NGSM و همکاران ۵۷ بیمار مبتلا به لوسمی حاد لنفوبلاستیک را مورد مطالعه قرار دادند و در این مطالعه در Multivariate Analysis فاکتورهای سن، جنس، WBC و سطح هموگلوبین در تعیین پروگنوز بیماری دخیل بودند (۷). همانگونه که از مطالعات ذکر شده در بالا برمی آید عوامل پروگنوستیک در مناطق مختلف جهان باهم متفاوت است و در اکثر مطالعات $WBC \geq 50000$ را یک فاکتور پروگنوستیک قوی در نظر گرفته اند که این موضوع با نتیجه مطالعه ما همخوانی دارد.

در مطالعه حاضر، T-cell All به عنوان یک فاکتور پروگنوستیک روی مدل معنادار باقی نماند و علت آن درمان براساس فاکتورهای خطر برای لوسمی حاد لنفوبلاستیک می باشد و این موضوع با مطالعه Silverman و همکاران که گزارش نمودند بیماران مبتلا به لوسمی حاد لنفوبلاستیک T-cell، عاقبت بدتری نسبت به B-Progenitor دارند ولی اگر تحت شیمی درمانی قوی و شدید قرار گیرند تفاوتی در پروگنوز وجود نخواهد داشت (۸) و مطالعه Pluss و همکاران که نتیجه گیری نمودند، پروگنوز نامطلوب Mature T-cell ناشی از همراهی با سن بالاتر، WBC اولیه بالاتر در هنگام تشخیص است و اگر شیمی درمانی قوی صورت گیرد ایمونوفنوتایپ T-cell در اطفال یک فاکتور پروگنوستیک نامطلوب محسوب نمی شود (۹) همخوان است.

مطالعه Unkun و همکاران که گزارش نمودند، اگر کودکان مبتلا به T-cell All همانند گروه پرخطر Precursor B-cell درمان شوند، تفاوت معنادار مشخصی در بروز عود زودرس و یا عدم موفقیت Induction وجود ندارد (۱۰) همخوانی دارد.

نتیجه گیری

با وجود آنکه ۱۲ عود (۲۱/۴٪) و ۷ مورد مرگ (۱۲/۵٪)

می‌باشد. لذا بیماران با این فاکتور باید تحت شیمی درمانی قوی قرار گیرند و توصیه می‌شود مطالعه در حد وسیع تر و بر روی تعداد بیشتری از بیماران (با توجه به تعداد کم عود و مرگ) انجام شود.

در مدت پیگیری ۶۶ ماهه اتفاق افتاده و این نتیجه در حد کشورهای اروپایی بوده است، البته با شیمی درمانی قوی نقش سایر عوامل پروگنوستیک کم‌رنگ تر شده ولی همچنان $WBC > 50000$ یک فاکتور پروگنوستیک قوی در پیش‌گویی پدیده مرگ در بیماران مبتلا به لوسمی حاد لنفوبلاستیک

References

- 1- Jemal A, Siegel R, Ward E, Murray T, Xu J, Thun MJ. *Cancer statistics*. CA-cancer J clin 2007; 57(1): 43-66.
- 2- Pui CH, Sandlund JT, Pei D, Campana D, Rivera GK, Ribeiro RC, et al. *Improved outcome for children with acute lymphoblastic leukemia*: Blood 2004; 104 (9): 2690-6.
- 3- Advani S, Pai S, Venzon D, Adde M, Kurkure PK, Nair CN, et al. *Acute lymphoblastic leukemia in India: an analysis of prognostic factors using a single treatment regimen*. Ann oncol 1999; 10(2): 167-76.
- 4- Chen BW, Lin DT, Chuu WM, Su S, Lin KS. *An analysis of risk factor and survival in childhood acute lymphoblastic leukemia*. Zhonghua 1989; 30(5): 299-308.
- 5- Hussein H, Sidhon J, Nagm SA, Amin M, Ebied E, Khaivy A, et al. *Outcome and prognostic factors of acute lymphoblastic leukemia in children at the National cancer institute*, Egypt. *Pediatric Hematol oncol* 2004; 26(8): 507-14.
- 6- Donadieu J, Auclerc MF, Baruchel A, Leblance T, Landman-Parker J, Perel Y et al. *Critical study of prognostic factors in childhood acute lymphoblastic leukemia: differences in outcome are poorly explained by the most significant prognostic variables. Fralle group. French acute lymphoblastic leukemia study*. Br J Haematol 1998; 102(3): 729-39.
- 7- Ng SM, Lin Hp, Ariffin WA, Zainab AK, Lam SK, Chan. *Age-sex Haemoglobin Level and white cell count at diagnosis are important prognostic factors in children with acute lymphoblastic leukemia treated with BFM-type protocol*. J Trop pediatr 2000; 46(6):338-43.
- 8- Silverman LB, Declerk L, Gelber RD, Dalton VK, Asselin BL, Barr RD et al. *Results of Dana-Farber Cancer Institute Consortium protocols for children with newly diagnosed acute*

lymphoblastic leukemia. leukemia 2000; 14(12): 2247-56.

9- Pluss HJ. *Prognostic factor analysis in acute lymphoblastic leukemia of childhood*. Helv padiatr Acta 1987; 42(2-3): 197-247.

10- Uckun FM, Sensel MG, Sun L, Steinherz PG, Trigg ME, Heerema NA, etal. *Biology and Treatment of childhood T-lineage acute lymphoblastic leukemia*. Blood 1998; 91(3): 735-46.