

## بررسی اپیدمیولوژی بیماری هوجکین در کودکان ایرانی در بیمارستان مفید

از سال ۱۳۶۶ تا ۱۳۷۶

دکتر مریم بهاروند<sup>\*</sup>، دکتر نازی کریم زاده<sup>\*\*</sup>

### *Epidemiology of Hodgkin's Disease in Iranian Children*

<sup>1</sup>Baharvand M. DDS, MS, <sup>2</sup>Karimzadeh N. DDS

<sup>1</sup>Assistant Prof. Dept of Oral Medicine, Dental School, Islamic Azad University, Tehran-IRAN, <sup>2</sup>Dentist

**Key words:** Hodgkin, Lymphadenopathy, Epidemiology, Iran

**Background and Aim:** Hodgkin's disease is an involvement of lymphatic system characterized by nontender enlargement of one or a group of lymph nodes associated with systemic signs and symptoms such as fever, night sweat, weight loss, itching and anemia. The objective of this study was to determine the epidemiologic features of Hodgkin's disease in a group of Iranian children.

**Method and Materials:** This retrospective and descriptive study was performed on children referred to Mofid Children's Hospital, Tehran, at Oncology Ward. Medical records of the selected patients were assessed for a period of ten years. A total of 82 casenotes of Hodgkin cases were overviewed and the data were then analyzed using SPSS software with a Chi – square test.

**Results:** Findings of this study were as follows: 39% of children were in stage III at the time of diagnosis. Meanwhile, it was shown that the higher the stage of the disease, the more frequent the systemic symptoms (42.7%). There was a significant correlation between the stage of the disease and the systematic symptoms's rate ( $P < 0.0005$ ). The most frequent histopathologic type was mixed – cellularity (45.1%), and the most common site of involvement was cervical lymphadenopathy (91.5%). Splenomegaly and lymphopenia were 39% caused commonly following chemotherapy, and the survival rate was at 73%.

**Conclusion:** The pattern of Hodgkin's disease was found to be higher in this group of Iranian children compare to earlier reports. Beheshti Univ. Dent. J. 2003; 21(2):164-175

### خلاصه

زمینه و هدف: بیماری هوجکین، بیماری سیستم لنفاوی است که با افزایش حجم بدون درد یک یا گروهی از غده های لنفاوی و علائم و نشانه های عمومی نظیر تب، عرق شبانه، از دست رفتن وزن، خارش و آنمی تظاهر می کند. هدف از این مطالعه تعیین شاخصهای اپیدمیولوژی هوجکین در کودکان ایرانی بود.

مواد و روشها: به منظور تعیین شاخصهای اپیدمیولوژی بیماری هوجکین، پرونده ۸۲ کودک مبتلا به این بیماری که در یک دوره زمانی ۱۰ ساله به بخش انکولوژی مرکز آموزشی درمانی مفید مراجعه کرده بودند، بررسی گردید. نوع مطالعه توصیفی گذشته نگر و تکنیک آن مرور پرونده های بیمارستانی (study of existing data) بود. اطلاعات بدست آمده با نرم افزار SPSS و تست آماری Chi-square

\* استادیار گروه بیماریهای دهان، دانشکده دندانپزشکی، دانشگاه آزاد اسلامی

\*\* دندانپزشک

مورد تجزیه و تحلیل قرار گرفت.

یافته ها: این تحقیق نشان داد که ۳۹ درصد کودکان مبتلا به هوجکین در زمان مراجعه و تشخیص در stage III می باشند. همچنین با بالاتر رفتن stage بیماری در زمان تشخیص، فراوانی علائم سیستمیک (علائم B) بیشتر می شود (۴۲/۷ درصد) و بین این دو رابطه معنی داری در سطح  $P < 0/0005$  وجود دارد. شایع ترین نوع هیستوپاتولوژی بیماری هوجکین، سلولاریته مختلط (۴۵/۱ درصد) و شایع ترین محل ابتلاء، غدد لنفاوی گردن بود (۹۱/۵ درصد). شیوع اسپلنومگالی و لنفونوی نیز به ترتیب ۳۹ درصد و ۲۱ درصد گزارش شد. متداول ترین روش درمانی مورد استفاده، شیمی درمانی (۳۹ درصد) و میزان بهبودی ۷۳ درصد بود.

نتیجه گیری: براساس نتایج این تحقیق، برخی شاخص های بیماری هوجکین در کودکان ایرانی با آمارهای غربی تفاوت نشان می دهد که این شاخص ها عمدتاً با وخیم تر شدن پیش آگهی بیماری ارتباط مستقیم دارد و شامل Stage بیماری در زمان تشخیص، نوع هیستوپاتولوژی، وجود علائم سیستمیک، اسپلنومگالی و لنفونوی می باشد.

واژه های کلیدی: هوجکین، لنفادنوپاتی، اپیدمیولوژی، ایران

مجله دانشکده دندانپزشکی دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی، سال ۱۳۸۲، جلد (۲) ۲۱: صفحه ۱۶۴ الی ۱۷۵

#### مقدمه

عبارتند از: پرلنفوسیت<sup>۲</sup>، اسکروز ندولار<sup>۳</sup>، سلولاریته مختلط<sup>۴</sup>، کم لنفوسیت<sup>۵</sup>.

علائم بالینی بیماری شامل لنفادنوپاتی بدون درد در ناحیه سرویکال، سوپراکلاویکولار، اینگوینال و فمورال همراه با یا بدون اسپلنومگالی و هپاتومگالی است<sup>(۲،۳)</sup>. شایع ترین اختلال ایمنی در بیماران بروز آنرژری می باشد<sup>(۳)</sup>. شاخص ترین علائم آزمایشگاهی آنمی<sup>(۷،۴)</sup>، لنفونوی<sup>(۱)</sup>، اتوزینوفیلی<sup>(۴)</sup> و افزایش ESR<sup>(۳،۶)</sup> است که بویژه در مراحل پیشرفته بیماری مشاهده می شود. افزایش سطح مس سرم<sup>(۷)</sup>، آلكالین فسفاتاز<sup>(۱)</sup> و نیز در برخی موارد فیبرینوزن<sup>(۷،۸)</sup> و هپتوگلوبولین<sup>(۸)</sup> از دیگر یافته های پاراکلینیک می باشد.

بیماری هوجکین به چند دلیل از لنفوم غیرهوجکین

بیماری هوجکین، بیماری سیستم لنفاوی است که بطور اولیه با افزایش حجم بدون درد یک عقده لنفاوی منفرد یا گروهی از عقده ها مشخص می شود<sup>(۱-۳)</sup> با انتشار بیماری، علائمی نظیر تب، عرق شبانه<sup>(۴،۵)</sup> از دست رفتن وزن<sup>(۳-۵)</sup> خارش<sup>(۶)</sup> و آنمی<sup>(۱)</sup> ممکن است دیده شود. تعیین شدت انتشار بیماری به کمک وجود یا فقدان علائم سیستمیک و نیز بوسیله سیستم تعیین مراحل بالینی صورت می پذیرد. اتیولوژی بیماری عمدتاً ناشناخته است و برای اثبات بیماری شناخت سلول ریداشتبرگ<sup>۱</sup> (R.S) که یک سلول نئوپلاستیک است، الزامی می باشد<sup>(۲-۵)</sup>.

بیماری دارای یک منحنی بروز سنی دوقله ای است که قله اول آن بین سنین ۱۵-۳۵ سالگی و قله دوم پس از ۵۰ سالگی است<sup>(۱)</sup>. از نظر پاتولوژی، براساس تقسیم بندی Rye چهار فرم پاتولوژیک وجود دارد که

<sup>۲</sup>- Lymphocytic Predominance

<sup>۳</sup>- Nodular Sclerosis

<sup>۴</sup>- Mixed Cellularity

<sup>۵</sup>- Lymphocytic Depletion

<sup>۱</sup>- Reed Sternberg

(NHL) متمایز گردیده است<sup>(۹)</sup>؛

۱- از نظر هیستولوژیک بدلیل وجود سلولهای جاینت نوپلاستیک بنام سلولهای ریداشتبرگ از لنفوم غیر هوجکین متمایز می گردد.

۲- انتشار هوجکین همیشه از طریق مجاورت (از یک زنجیره لنفوی به گره های لنفوی مجاور) صورت می گیرد.

۳- هرگز بیماری نمای لوسمیک به خود نمی گیرد. از نظر مورفولوژیک، فراوانی سلولهای R.S نسبت به لنفوسیت ها پاسخ میزبان را مشخص می کند، بطوریکه فراوانی لنفوسیت ها تاثیر مستقیم در کاهش سرعت انتشار و بهبود پیش آگهی بیماری دارد.<sup>(۹)</sup>

تعیین مرحله بیماری هوجکین از آنجا که در سیر بالینی، پیش آگهی و نحوه درمان بیماری مؤثر است، از اهمیت ویژه ای برخوردار می باشد. روش کلاسیک جهت Staging، روش Ann Arbor می باشد که براساس آن هوجکین به چهار مرحله تقسیم می شود. در صورت وجود علائم سیستمیک مانند تب، عرق شبانه، خستگی و کاهش وزن (علائم B) حرف B در کنار عدد Stage اضافه می شود و در صورت عدم وجود علائم فوق حرف A به عدد State اضافه می گردد<sup>(۱۰)</sup>. روشهایی که به منظور تعیین میزان انتشار لنفوم در بدن وجود دارد عبارتند از:

۱- معاینه فیزیکی دقیق باتوجه خاص به نمای

عقدہ های لنفوی، طحال و کبد.

۲- لنفانژیوگرام هر دو پا

۳- CT.Scan بخصوص به منظور مشاهده ابتلاء

عقدہ های لنفوی ناحیه فوقانی شکم یا قفسه سینه

۴- لاپاراسکوپی بمنظور تعیین ابتلاء احتمالی کبد و

طحال

۵- انجام لاپاراتومی جهت مرحله بندی بیماری یا (Staging Laparatomy) که شامل تهیه بیوپسی از کبد و عقدہ های لنفوی داخل شکمی و برداشتن طحال است<sup>(۱۱)</sup>.

ابتلاء اولیه دهان توسط انفیلتراسیون لنفوماتوز نادر است. ولی ابتلاء دهانی بصورت توده های سفت ندولار و برجسته زیر مخاطی و گاهی نیز بصورت نواحی زخمی متفلس، خصوصاً در ناحیه لوزه، نازوفارنکس و قاعده زبان قابل مشاهده می باشد<sup>(۱۱)</sup>. گرفتاری حلقه والدیر نیز از شیوع اندکی برخوردار است. گرفتاری حفره دهان بیشتر بصورت ثانویه و در اثر بروز اختلال در سیستم ایمنی مخصوصاً به شکل عفونت و همچنین در اثر عوارض ناشی از شیمی درمانی و رادیوتراپی دیده می شود<sup>(۱۰)</sup>.

از آنجا که بیماری هوجکین در بیشتر موارد بصورت بزرگ شدن تدریجی غدد لنفوی خصوصاً در ناحیه گردن در غیاب علائم سیستمیک بروز می یابد و تشخیص زودرس بیماری درمان کامل را امکان پذیر می سازد، بنابراین یک دندانپزشک می تواند با معاینه دقیق غدد لنفوی ناحیه گردن در مراحل ابتدایی بیماری را تشخیص داده و بیمار را جهت درمان به پزشک متخصص ارجاع دهد. هدف از درمان، رساندن بیمار به بهبودی کامل یا بالا بردن Survival ۵ الی ۱۰ ساله است. روشهای درمانی بیماری هوجکین شامل رادیوتراپی و شیمی درمانی است که انتخاب نوع روش درمانی با توجه به نوع پاتولوژی و مرحله بالینی بیماری متفاوت است<sup>(۹)</sup>.

هدف از انجام این تحقیق تعیین شاخص های اپیدمیولوژی بیماری هوجکین در کودکان ایرانی بود.

## مواد و روشها

نوع این بررسی، توصیفی گذشته نگر و تکنیک آن بازبینی پرونده کلیه بیماران مبتلا به هوجکین که در طی یک دوره زمانی ۱۰ ساله به بخش انکولوژی مرکز آموزشی - درمانی مفید مراجعه کرده بودند، بود (study of existing data).

جامعه مورد بررسی شامل ۸۲ نمونه می باشد که اطلاعات مربوط به سن، جنس، Stage، پاتولوژی، وجود علائم Constitation (نوع A یا B)، علائم بالینی، وجود یافته های مثبت از نظر هماتولوژی (آئمی، لنفوپنی، ائوزینوفیلی) وجود اسپلنومگالی، درگیری مدیاستن، وجود آدنوپاتی داخل شکم، نوع درمان انجام شده، پاسخ به درمان، وضعیت پی گیری بیماران، میزان عود بیماری، میزان و علل مورتالیتة بیماران جمع آوری گردیده است. تشخیص در کلیة موارد به کمک بیوپسی از بافت صورت گرفته است. به جز در چند مورد که بنابر علت خاصی Laparation Staging انجام شده، در بقیة موارد Clinical Staging انجام گرفته است؛ بدین ترتیب که با استفاده از معاینه فیزیکی دقیق، رادیوگرافی ریه، CT Scan قفسه سینه، سونوگرافی شکم، CT Scan شکم، آسپیراسیون و بیوپسی مغز استخوان Staging صورت گرفته است. در ضمن برای تمامی بیماران، CBC، ESR، تستهای فونکسیون کبد و کلیه، سطح فریتین و مس سرم اندازه گیری شده است. میزان Disease Free Survival بیماران در خصوص گروهی از کودکان مبتلا به هوجکین بوده است که درمان آنها قطع شده و در زمان مراجعه اثری از بیماری اولیه در بررسیهای آنان موجود نبوده است. گروهی از بیماران نیز جهت پی گیری به مرکز درمانی مفید مراجعه نکرده بودند که این گروه از آمار Survival بیماران حذف گردیدند. همچنین در تمام

آمارهای ارائه شده فراوانی مطلق و درصد فراوانی محاسبه گردیده است.

اطلاعات بدست آمده از بررسی پرونده ها، توسط نرم افزار SPSS و آزمون آماری Chi - square مورد آنالیز قرار گرفت.

## یافته ها

در این بررسی از ۸۲ بیمار موردنظر، ۶۰ بیمار مذکر (۷۳/۲ درصد) و ۲۲ بیمار مؤنث (۲۶/۸ درصد) بودند. نسبت مبتلایان مذکر به مؤنث (M/F ratio) معادل  $\frac{۲/۷}{۱}$  می باشد.

از نظر سنی دامنه بیماران مورد بررسی بین ۳-۱۴ سال بود و میانگین سنی معادل ۸ سال محاسبه گردید. در مطالعه مذکور، بیماران از نظر گروه سنی به سه دسته تقسیم شدند. گروه سنی اول کودکان کمتر یا مساوی ۴ سال (۱۲/۲ درصد)، گروه دوم کودکان بین ۵-۹ سال (۷۰/۷ درصد) و گروه سوم کودکان بین ۱۰-۱۴ سال (۱۷/۱ درصد) را شامل می شدند. در مجموع ۷۱ بیمار (۸۶/۶ درصد از کل بیماران) ۱۰ سال یا کمتر از ۱۰ سال سن داشتند.

همچنین در این مطالعه، ۱۳ بیمار در Stage I، ۳۰ بیمار در Stage II، ۳۲ بیمار در Stage III و ۷ بیمار در Stage IV مراجعه کرده بودند (نمودار ۱).

از ۸۲ بیمار مورد مطالعه ۴۷ بیمار در گروه A (۵۷/۳ درصد) و ۳۵ بیمار در گروه B (۴۲/۷ درصد) بودند.

در این مطالعه ۱۳ بیمار در Stage I A، ۲۱ بیمار در Stage II A، ۹ بیمار در Stage II B و ۱۲ بیمار در Stage III A، ۲۰ بیمار در Stage III B، ۱ بیمار در Stage IV A و ۶ بیمار در Stage IV B بودند (نمودار ۲).

جهت مقایسه آماری بین متغیرهای Stage و علائم A و

B آنالیز آماری انجام شد.

در این آنالیز آماری، کلیه بیماران به دو زیر گروه تقسیم شدند که زیر گروه اول شامل مجموعه بیماران II و Stage I و زیر گروه دوم شامل مجموعه بیماران IV و Stage III بود. درصد بروز علائم B در مجموعه بیماران II و Stage I معادل ۲۰ درصد و در مجموعه بیماران IV و Stage III برابر ۶۶/۶ درصد بدست آمد. به عبارت دیگر بین متغیرهای Stage و داشتن علائم A<sup>۱</sup> و B<sup>۲</sup> در بیماران مبتلا به هوجکین با استفاده از آزمون Chi-Square ارتباط آماری معنی داری در سطح P < ۰/۰۰۰۵ وجود دارد.

در بررسی فوق، ۱۵ بیمار دارای پاتولوژی L.P<sup>۳</sup>، ۲۷ بیمار دارای پاتولوژی N.S<sup>۴</sup>، ۳۷ بیمار دارای پاتولوژی M.C<sup>۵</sup> و ۳ بیمار دارای پاتولوژی L.D<sup>۶</sup> می باشند (نمودار ۳).

شایع ترین محل ابتلاء بافت لنفاوی، لنفادنوپاتی سرویکال بود که در ۹۱/۵ درصد بیماران مشاهده گردید که در چندین مورد مطابق شرح حال مندرج در پرونده توسط دندانپزشک اطفال مورد معاینه قرار گرفته، بدلیل مشکوک بودن بیماران به مرکز درمانی فوق ارجاع شده بودند که پس از انجام آزمایشهای لازم و تهیه بیوپسی، تشخیص هوجکین در مورد این بیماران تثبیت شده بود. بعد از لنفادنوپاتی سرویکال به ترتیب لنفادنوپاتی آگزیلاری، اینگوئینال و سوپراکلاویکولار شایع بود. در این مطالعه درگیری مدیاستن در ۳۱ بیمار و گرفتاری

حلقه والدیر در ۴ بیمار و اسپلنومگالی نیز در ۳۲ بیمار مشاهده گردید (نمودار ۴).

در این مطالعه در ۳۹ بیمار (۴۷/۶ درصد) آنمی، در ۱۷ بیمار لنفونینی (۲۰/۷ درصد) و در ۷ بیمار (۸/۵ درصد) اتوزینوفیلی وجود داشت.

از نظر درمان در ۴ بیمار به علت عدم مراجعه، هیچ درمانی انجام نشد. ۱۵ بیمار فقط رادیوتراپی، ۳۲ بیمار فقط شیمی درمانی و ۳۱ بیمار رادیوتراپی و شیمی درمانی توأم را دریافت کردند. برنامه شیمی درمانی که در مورد کودکان این مرکز اجرا گردید، کاربرد متناوب رژیم MOPP<sup>۷</sup> و ABVD<sup>۸</sup> بوده است (نمودار ۵).

برای ارزیابی نتایج درمان، بیماران به دو زیر گروه تقسیم شدند. در زیر گروه اول - که شامل Stage I و Stage II بود - در کل، ۴۳ بیمار وجود داشت که از این تعداد ۳۴ بیمار در قید حیات بوده و از وضعیت رضایت بخشی نیز برخوردار بودند و مراجعات مکرر پزشکی جهت پیگیری داشتند، ۲ بیمار فوت شده و در مورد ۷ بیمار پیگیری دقیقی در دست نبود. در زیر گروه دوم که شامل بیماران Stage III و Stage IV بود مجموعاً ۳۹ بیمار وجود داشت که ۲۵ بیمار در قید حیات بوده، از وضعیت مطلوبی برخوردار بودند، ۵ بیمار فوت شده و در مورد ۹ بیمار پیگیری دقیقی در دست نبود. بنابراین در مجموع از کل بیماران، ۵۹ بیمار یا به عبارتی ۷۲ درصد از کل بیماران در قید حیات بوده، و از وضعیت خوبی برخوردار بودند. ۱۶ بیمار در گروه lost follow up جای داشته، ۷ بیمار فوت شده بودند (نمودار ۶).

شایع ترین علت مرگ در این بیماران عفونت بوده که در

<sup>۱</sup> - علائم A: فقدان علائم سیستمیک

<sup>۲</sup> - علائم B: شامل تب، عرق شبانه، خستگی و کاهش وزن

<sup>۳</sup> - Lymphocytic predominance

<sup>۴</sup> - Nodular sclerosis

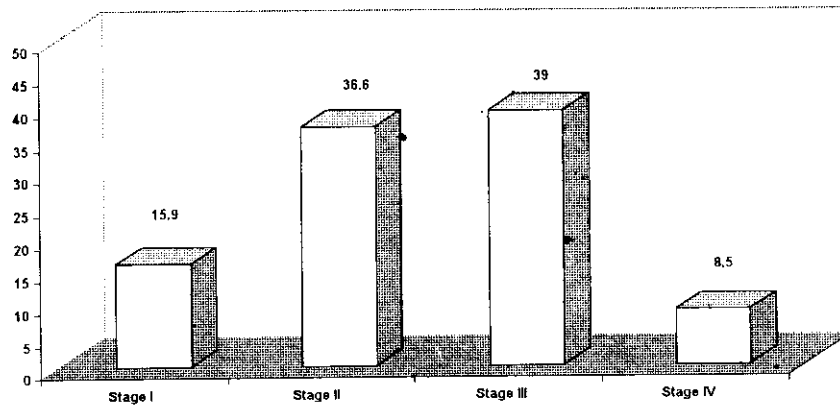
<sup>۵</sup> - Mixed cellularity

<sup>۶</sup> - Lymphocytic depletion

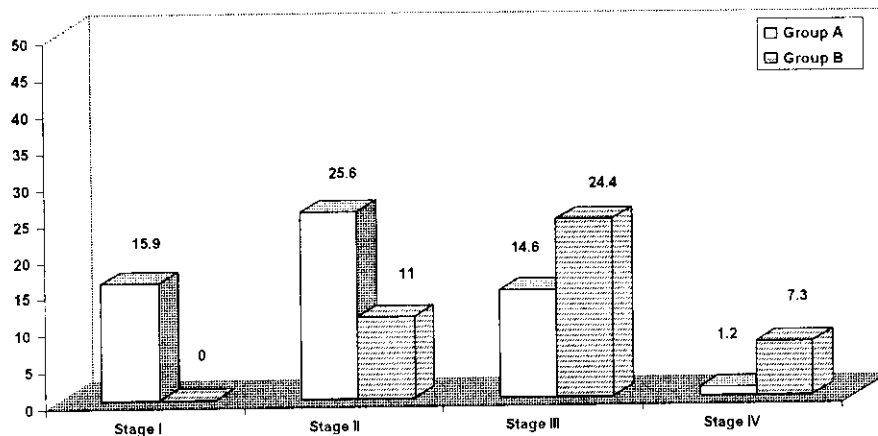
<sup>۷</sup> - MOPP : Nitrogen Mustard - Vincristine - Procarbacin - Prednisone (1,31)  
<sup>۸</sup> - ABVD : Adriamycin - Bleomycin - Vinblastin - Dacarbazine (1,3)

درمان، بیمار به علت ابتلاء به Chicken Pox فوت گردید. همچنین پس از دریافت شیمی درمانی و رادیوتراپی در جلسات پیگیری، بیماران در موارد متعددی از

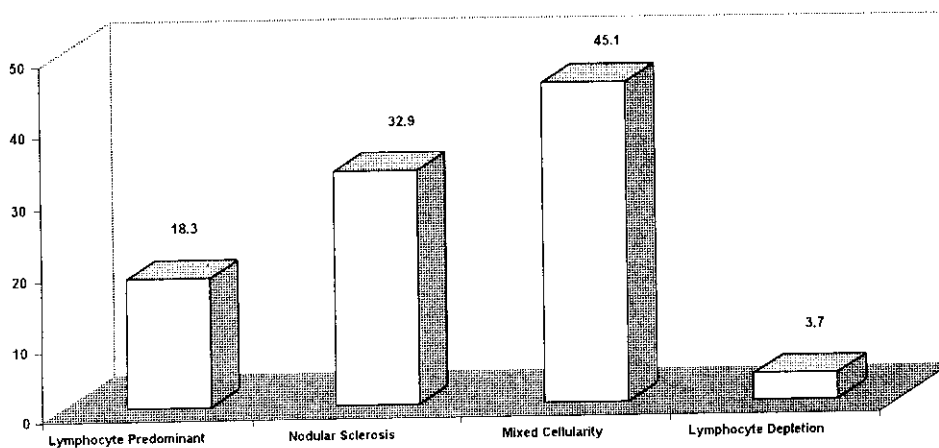
۴ مورد پنومونی دخیل بوده به تاکی پنه، سیانوز، دیسترس تنفسی و در نهایت نارسایی تنفسی و مرگ منجر شده بود. در یک مورد نیز ۲ سال بعد از خاتمه



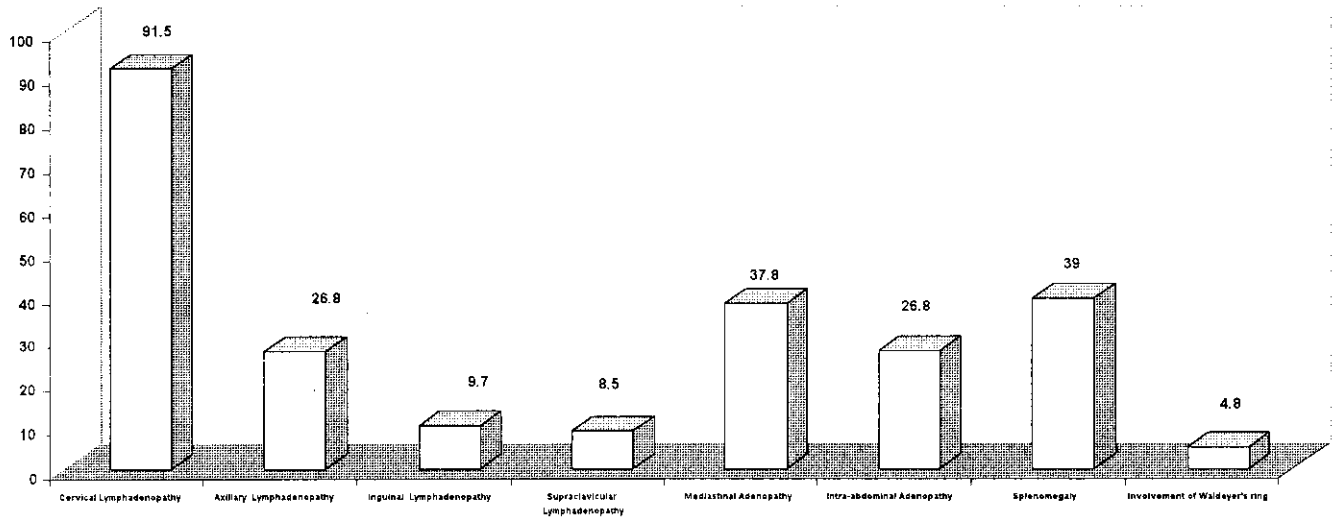
نمودار ۱ - توزیع درصد فراوانی بیماران مبتلا به هوجکین در بیمارستان کودکان مفید در طی سالهای ۱۳۶۶ الی ۱۳۷۶ بر حسب Stage



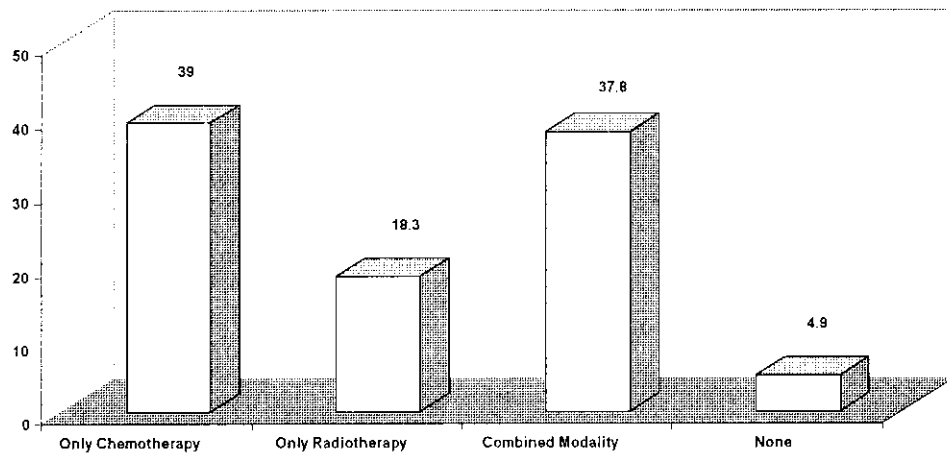
نمودار ۲ - توزیع درصد فراوانی مراحل مختلف بیماری به تفکیک داشتن علائم A یا B در کودکان مبتلا به هوجکین در بیمارستان کودکان مفید در طی سالهای ۱۳۶۶ الی ۱۳۷۶



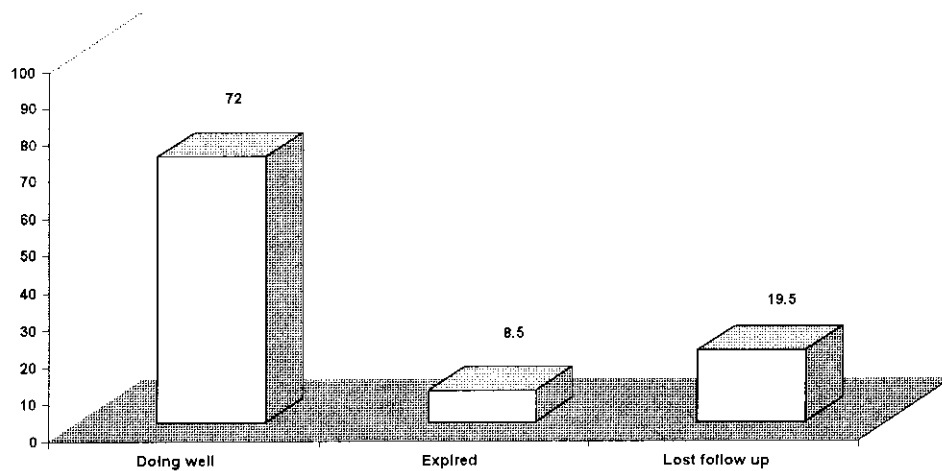
نمودار ۳ - توزیع درصد فراوانی بیماران مبتلا به هوجکین در بیمارستان کودکان مفید در طی سالهای ۱۳۶۶ الی ۱۳۷۶ بر حسب نوع هیستوپاتولوژی



نمودار ۴- توزیع درصد فراوانی ۸۲ کودک مبتلا به هوجکین در بیمارستان کودکان مفید در طی سالهای ۱۳۶۶ الی ۱۳۷۶ براساس محل درگیری یافت لنفاوی



نمودار ۵- توزیع درصد فراوانی بیماران مبتلا به هوجکین در بیمارستان کودکان مفید در طی سالهای ۱۳۶۶ الی ۱۳۷۶ براساس نوع درمان انجام شده



نمودار ۶- توزیع درصد فراوانی بیماران مبتلا به هوجکین در بیمارستان کودکان مفید در طی سالهای ۱۳۶۶ الی ۱۳۷۶ از نظر بقاء

نداد و در نهایت نیز درمان را رها کرد. بیمار دیگری نیز در اثر مصرف بلثومایسین دچار فیروز ریوی گردید. در جدول ۱ توزیع درصد فراوانی کودکان مبتلا به هوجکین، از نظر سن، جنس، محل آدنوپاتی، نشانه های هماتولوژیک و نوع پاتولوژی به تفکیک Stage مورد بررسی قرار گرفته است.

از نظر شیوع سنی بیماری به تفکیک Stage، بیشترین تعداد بیماران، در Stage III و بین سنین ۵-۹ سال و کمترین تعداد بیماران نیز در Stage IV و زیر ۵ سال مراجعه نموده بودند.

از نظر شیوع جنسی بیماری به تفکیک Stage، بیشترین تعداد بیماران را پسرانی تشکیل می دادند که در Stage III مراجعه کرده اند و کمترین تعداد بیماران نیز دخترانی بودند که در Stage IV مراجعه نموده بودند.

از نظر محل آدنوپاتی به تفکیک Stage یافته های جالب شامل موارد زیر می باشد:

در Stage I بیشترین تعداد بیماران با آدنوپاتی سرویکال و بدنبال آن آگزیلاری مراجعه کرده بودند. لازم به ذکر است که در این Stage آدنوپاتی داخل شکمی و اینگوئینال مشاهده نگردید.

در Stage II شایع ترین آدنوپاتی در ناحیه سرویکال و بدنبال آن در ناحیه مدیاستن مشاهده گردید. همچنین در این Stage نیز ابتلاء داخل شکمی و آدنوپاتی اینگوئینال وجود نداشت.

در Stage III نیز شایع ترین آدنوپاتی در ناحیه سرویکال مشاهده گردید و پس از آن آدنوپاتی داخل شکمی، اسپلنومگالی و درگیری مدیاستن به ترتیب دارای بیشترین شیوع بودند.

در Stage IV ۸۸ درصد از بیماران دارای درگیری

گزرستومی و نیز تاخیر در التیام زخم های دهانی شکایت داشته اند که البته این علائم بطور دقیقی در پرونده بیماران درج نگردیده، و بنابراین اطلاعات موجود در مورد ابتلاء ثانویه دهان جهت آمارگیری، قابل اطمینان نبود.

میزان Disease free survival (DFS) بیماران در II و Stage I معادل ۸۶ درصد و در IV و Stage III معادل ۷۳ درصد می باشد، به عبارت دیگر از کل ۶۶ بیماری که پیگیری دقیقی از آنان در دست می باشد، در ۵۳ بیمار درمان قطع شده و شواهدی دال بر بیماری اولیه در آنان وجود ندارد. بنابراین میزان DFS کل بیماران معادل ۸۰ درصد می باشد. مدت زمانی که این بیماران عاری از بیماری بودند بین ۱ الی ۱۰۱ ماه متغیر بود و میانگین آن معادل ۳۵ ماه محاسبه گردید.

از نظر میزان عود (Recurrence rate) ۲ بیمار از ۶۶ بیماری که دقیقاً Follow up شده بودند، دچار عود شدند که معادل ۳ درصد از کل بیماران پیگیری شده می باشد. عود بیماری در یک مورد به فوت منجر گردید و در یک مورد نیز بیمار برای ادامه درمان مراجعه نکرد و بنابراین در گروه Lost follow up جای گرفت. نکته قابل ذکر، اینکه از ۱۶ بیمار، پی گیری دقیقی در دست نیست و بنابراین در گروه Lost follow up جای گرفتند. بنابراین ممکن است میزان واقعی عود در مطالعه ما از این رقم بالاتر باشد. هر دوی این بیماران در ابتدا فقط رادیوتراپی دریافت کرده بودند.

در طول مدت پیگیری بیماران که بین ۶ ماه الی ۱۰ سال بود، یکی از بیماران دچار لوسمی میلو بلاستیک حاد از نوع میلومونوسیتیک گردید (AML.M) که رژیم های شیمی درمانی Conventional برای درمان AML پاسخ



Stage I (۰ درصد)، Stage II (۳/۲ درصد)، Stage III (۷/۹ درصد) و بالاخره در Stage IV (۴۹/۴ درصد) محاسبه گردیده است که این ارقام درصد قابل توجه بروز اتوزینوفیلی در Stage IV را نشان می دهد. از نظر شیوع نوع پاتولوژی به تفکیک Stage نتایج بدست آمده نشان می دهد که بیشترین میزان شیوع هوجکین نوع پرلنفوسیت (L.P) در Stage I و کمترین میزان شیوع در Stage IV می باشد، همچنین بیشترین میزان شیوع نوع اسکروز ندولار (N.S) در Stage II مشاهده می گردد و بیشترین میزان شیوع نوع سلولاریته مختلط (M.C) نیز در Stage III مشاهده گردیده است. لازم به ذکر است که پاتولوژی نوع کم لنفوسیت که در بین انواع پاتولوژیک بیماری هوجکین دارای وخیم ترین پروگنوز می باشد در هیچیک از مراحل I و II بیماری مشاهده نگردید، در حالی که ۶۶ درصد از بیماران در Stage IV دارای پاتولوژی نوع کم لنفوسیت (L.D) بوده اند.

مدیاستن، ۹۳/۸ درصد از بیماران دارای آدنوپاتی داخل شکمی و ۹۵/۸ درصد از بیماران دچار اسپلنومگالی بودند که درصد چشمگیر درگیری مدیاستن، آدنوپاتی داخل شکمی و اسپلنومگالی را در Stage IV در مطالعه انجام شده نشان می دهد. همچنین در Stage IV بروز آدنوپاتی داخل شکمی، درگیری مدیاستن و اسپلنومگالی نسبت به آدنوپاتی سرویکال از شیوع بیشتری برخوردار بود. لازم به ذکر است که در بیماران Stage IV لنفادنوپاتی سوپراکلاویکولار مشاهده نگردید. از نظر یافته های هماتولوژیک نیز نتایج قابل توجهی بدست آمد.

مطابق جدول ۱ به ترتیب ۸۸/۳ درصد و ۹۵ درصد از بیماران Stage IV دچار آنمی و لنفوپنی بودند و بنابراین در بررسی انجام شده بیشترین میزان شیوع آنمی و خصوصاً لنفوپنی در Stage IV مشاهده شد. همچنین اتوزینوفیلی در بیماران Stage I وجود نداشت پس نتیجه می شود که با افزایش Stage میزان شیوع اتوزینوفیلی نیز افزایش می یابد، به نحوی که درصد فراوانی اتوزینوفیلی در

جدول ۱: توزیع درصد فراوانی بیماران مبتلا به هوجکین در مرکز درمانی کودکان مفید در طی سالهای ۱۳۶۶ الی ۱۳۷۶ از نظر سن،

جنس، محل آدنوپاتی، نشانه های هماتولوژیک و نوع پاتولوژی به تفکیک Stage

Stage	سن			جنس		محل آدنوپاتی							نشانه های هماتولوژیک			پاتولوژی			
	0-4	5-9	10-14	M	F	C	A	M	S.C	I	I.A.A	S	آنمی	لنفوپنی	اتوزینوفیلی	L.P	N.S	M.C	L.D
I	۲/۸	۲/۸	۲/۱۵	۲/۱۱/۵	۲/۱/۱	۲/۱	۲/۳۸	۲/۰	۲/۳۸	۲/۰	۲/۰	۲/۳	۲/۷۵	۲/۲/۸	۲/۰	۲/۷۵	۲/۱	۲/۵/۱	۰
II	۲/۳۸	۲/۲۵/۱	۲/۷/۸	۲/۱۵	۲/۱۱/۳	۲/۵/۵	۲/۷	۲/۱۲/۸	۱/۸	۲/۰	۲/۰	۲/۱۰/۳	۲/۱۷/۳	۲/۳۸	۲/۱۲	۲/۱/۸	۲/۱۷/۱	۲/۱۱/۱	۰
III	۲/۵/۲	۲/۳/۳	۲/۱۵	۲/۳۰/۲	۲/۸/۸	۲/۳	۱۴/۳	۲/۱۷/۱	۲/۲	۲/۳	۲/۸۸/۹	۲/۱۷/۳	۲/۱۶	۲/۷/۹	۲/۳/۸	۲/۳/۱	۲/۸/۸	۲/۲۵/۵	۲/۰/۳
IV	۲/۷/۲	۵/۸	۲/۲/۲	۲/۷/۵	۲/۲	۲/۱	۷/۸	۷/۱	۲/۰	۲/۳/۱	۲/۷/۳	۲/۸/۱	۲/۷/۵	۲/۸	۲/۱/۲	۲/۰/۹	۲/۱/۷	۲/۳/۸	۲/۳/۸
				Male	Female	Cervical Lymphadenopathy	Axillary Lymphadenopathy	Mediastinal Lymphadenopathy	Supraclavicular Lymphadenopathy	Inguinal Lymphadenopathy	Intraabdominal Lymphadenopathy	Splenomegaly	Anemia	Lymphopenia	Eosinophilia	Lymphocyte Predominant	Nodular Sclerosing	Mixed Cellularity	Lymphocyte Depleted

## بحث

از بیماران در Stage III مراجعه کرده اند. البته ممکن است باتوجه به این مطلب که در مرکز درمانی مفید لاپاراتومی و Pathological Staging به صورت روتین انجام نمی شود، تعیین Stage با دقت ۱۰۰ درصد انجام نگرفته باشد و شاید هم بدلیل فقر فرهنگی و مراجعه دیر هنگام والدین کودکان که ناشی از بی تفاوتی نسبت به علائم اولیه هوجکین بوده، بیماری پیشرفت کرده و در نتیجه در Stage بالاتری تشخیص داده شده باشد.

در آمارهای غربی در کودکان در ۲۰ درصد از موارد علائم سیستمیک وجود دارد<sup>(۱۲)</sup>. در صورتیکه در مطالعه ما ۴۳ درصد از بیماران در گروه B جای داشتند و مسلماً وجود علائم B با وخیم تر شدن پیش آگهی همراه است. البته این امر می تواند از مراجعه ۴۰ درصد از کودکان ما در Stage III ناشی باشد، چراکه هرچه Stage بیماری در زمان مراجعه بالاتر باشد، امکان وقوع همزمان علائم سیستمیک B نیز بیشتر است.

از نظر نوع پاتولوژی، شایع ترین پاتولوژی در هوجکین کودکان براساس آمارهای خارجی اسکروز ندولار (NS) است،<sup>(۱۲)</sup> در صورتیکه در آمار ما شایع ترین پاتولوژی سلولاریته مختلط (M.C) می باشد. لازم به ذکر است که نوع M.C نسبت به نوع NS از پیش آگهی بدتری برخوردار است.

از نظر محل ابتلاء بافت لنفاوی، شایع ترین علامت در بیماران ما لنفادنویاتی سرویکال بود که در ۹۱ درصد بیماران مشاهده گردید. در آمارهای غربی نیز شایع ترین علامت لنفادنویاتی سرویکال می باشد که در ۶۰ تا ۸۰ درصد بیماران مشاهده می شود.<sup>(۱۲)</sup> در عوض اسپلنومگالی در مطالعه ما در درصد بیشتری از کودکان (۳۹ درصد در برابر ۲۸ درصد) و درگیری مدیاستن در

همانطور که قبلاً ذکر شد این مطالعه یک بررسی ده ساله پیرامون بیماری هوجکین در کودکان می باشد و محل انجام تحقیق نیز مرکز آموزشی درمانی کودکان مفید بوده است. نتایج بدست آمده از این تحقیق از نظر برخی پارامترها مشابه آمارهای غربی است، ولی در برخی دیگر از موارد، با آمارهای خارجی متفاوت است و به نظر می رسد که هوجکین کودکان ایرانی تا حدودی با کشورهای غربی تفاوت داشته باشد. مبنای مقایسه آماری در این بحث آمار مشابهی است که توسط Henry Smith در مقاله ای تحت عنوان Incidence of Childhood Lymphoma Resembling H.D In the U.S.A در ۱۹۹۷ ارائه گردیده است. در این تحقیق جمع آوری آمار پیرامون شاخص های گوناگون مربوط به بیماری هوجکین، از ۷۴ کودک مبتلا در یک بررسی ۱۰ ساله در یکی از مراکز انکولوژی واقع در ایالت میشیگان آمریکا به عمل آمده است که می تواند نمونه ای قابل اطمینان از یک آمار غربی باشد.<sup>(۱۲)</sup>

در بررسی ما بیماری هوجکین اکثراً در پسران مشاهده گردید، بطوریکه نسبت ابتلاء جنس مذکر به مونث معادل ۲/۷ به ۱ می باشد. این نسبت در آمارهای غربی حدود ۳/۱ به ۱ می باشد.<sup>(۱۲)</sup> بنابراین از نظر شیوع جنسی تفاوت ناچیزی وجود دارد.

همچنین در بررسی انجام گرفته یک سوم از بیماران در گروه سنی ۵ سال یا کوچکتر جای گرفتند، در صورتیکه بیماری هوجکین در کشورهای غربی در گروه سنی زیر ۵ سال نادر است.<sup>(۱۲)</sup>

از نظر Stage در کشورهای غربی، تقریباً ۷۰٪ از کودکان در مراحل ابتدایی بیماری (Stage I یا II) مراجعه می کنند.<sup>(۱۲)</sup> در صورتیکه در بررسی ما حدود ۴۰ درصد

کانسر ثانویه تنها در ۱ مورد (یعنی در ۱/۲ درصد بیماران) و آن هم بصورت AML تظاهر کرد که البته با توجه به محدود بودن زمان پیگیری بیماران ما قابل توجهی می باشد.

### نتیجه گیری

بطور کلی می توان گفت که در کودکان ایرانی مبتلا به هوجکین، برخی از شاخصها که با وخیم تر شدن پیش آگهی بیماری ارتباط مستقیم دارد، نسبت به آمارهای غربی افزایش نشان می دهد که این شاخصها عبارتند از، Stage بیماری در هنگام مراجعه و تشخیص، وجود علائم سیستمیک گروه B، نوع پاتولوژی شایع (M.C)، اسپلنومگالی و لنفوپنی که این تفاوتها می تواند مبنای تحقیق جدید دیگری در این زمینه باشد.

### تقدیر و تشکر

از جناب آقای دکتر ارزانیان ریاست بخش خون و انکولوژی بیمارستان کودکان مفید کمال تشکر را داریم.

درصد کمتری از بیماران (۳۷/۸ درصد در برابر ۴۱ درصد) نسبت به آمارهای غربی مشاهده گردید<sup>(۱۲)</sup>.

از طرفی لنفوپنی (طبق تعریف به کاهش تعداد لنفوسیت ها به زیر ۱۵۰۰ عدد در هر میلی متر مکعب اطلاق می شود) در کودکان مورد مطالعه ما در بیمارستان کودکان مفید در ۲۱ درصد موارد وجود داشت. در صورتیکه مطابق آمارهای غربی، لنفوپنی در کودکان نادر است (۷/۲ درصد)<sup>(۱۳)</sup>. مسلماً وجود لنفوپنی موجب وخیم تر شدن پیش آگهی می شود.

میزان مورتالیتیه بیماران ما ۸/۵ درصد و میزان DFS بیماران ما در کلی برابر با ۸۰ درصد با میانگین زمانی ۳۵ ماه می باشد که تقریباً معادل آمارهای خارجی است (۸۲ درصد)<sup>(۱۲)</sup>.

از نظر عددی، آمار عود در بیماران ما حدود ۳ درصد می باشد که باتوجه به اینکه ۱۶ بیمار ما در گروه Lost Follow Up جای گرفتند، ممکن است آمار واقعی از این حد بالاتر باشد.

### Reference:

۱. سلجوقی - ن: بیماریهای خون و سرطانهای اطفال. سخنرانیهای بیماریهای خون و انکولوژی در بیمارستان بهرامی دانشکده پزشکی. چاپ اول، نشر اشراقیه / دانشگاه آزاد اسلامی واحد پزشکی، تهران، ۱۳۷۲. فصل هفتم، ۳۶۳-۳۵۰
2. Maxwell M: Malignant lymphoma. *N Engl J Med* 1991;34: 285-9
3. میر هادی - پ: لنفوم و لنفوم هوجکین. چاپ اول، انتشارات دانشگاه تهران. تهران ۱۳۷۲، ۲۱۰-۹۴
4. Harrison B: Principles of Internal Medicine. 11<sup>th</sup> Ed. *Mc Grow Hill, USA*, 1994; Chap12:1555-561
5. Hellman S: Cancer Principles & Practice of Oncology. 7<sup>th</sup> Ed. *Vincent T. & Devita Jr & Samuel Heuman* 1995; Chap35:1331-1362
6. Walden PA: The lymphomas (Medical Oncology). 4<sup>th</sup> Ed. *Blackwell Scientific Pub, Oxford* 1975; Chap6:422-443
7. Hoffman RED: Hematology, Basic Principles and Practice. 2<sup>nd</sup> Ed. *Ronald Hoffman, New York* 1986; Chap8: 893-921

۸. ارزانیان - م، هاشمیه - م: بررسی بیماری هوجکین. مجموعه کنفرانسهای سالیانه اطفال، شماره ۱۲، تهران ۱۳۷۵:

۳۵۱-۳۶۱

۹. هاریسون - : اصول طب داخلی، بیماریهای خون. ترجمه دکتر اکتایی - ه چاپ دوم، انتشارات فرهنگ پرور، تهران

۱۹۹۴، فصل ۱۶ : ۱۹۲-۱۶۳

10. Jones JH, Mason DK: Oral Manifestations of Systemic Disease. 2<sup>nd</sup> Ed. Bailliere Tindall, London 1990;Chap10,17:391,686

11. Mackey LA: Oral manifestations of lymphoma (H.D). *Eur J Cancer B Oral Oncol* 1997;**32**:168-170

12. Smith H: Incidence of childhood lymphoma resembling H.D. in the United States. *Postgrad Med J* 1997;**21**: 71-