

## بررسی ۵ ساله کودکان مبتلا به سرطان خون حاد میلویدی در بیمارستان شفا (اهواز، ۸۰-۱۳۷۵)

دکتر رضا اکرمی پور\*؛ دکتر محمد پدرام\*\*؛ دکتر خدامراد زندیان\*\*؛ دکتر اعظم السادات هاشمی\*\*\*

### چکیده

**سابقه و هدف:** شایع ترین سرطان خون در کودکان ALL و پس از آن AML، دومین سرطان خون شایع کودکان محسوب می گردد. میزان بروز AML در کودکان ۶/۶ مورد در یک میلیون کودک زیر ۱۴ سال می باشد. در این مطالعه طی مدت ۵ سال تمام موارد AML کودکان از نظر علائم بالینی، آزمایشگاهی و میزان بقا بررسی شده است.

**مواد و روش ها:** در این مطالعه تمام کودکان مبتلا به بیماری AML، از نظر علائم بالینی، آزمایشگاهی، انواع AML، توزیع جغرافیایی، نتایج درمانی و میزان بقا از سال ۱۳۷۵ تا ۱۳۸۰ مورد بررسی قرار گرفته اند. میلوبلاست بیش از ۳۰ درصد به عنوان AML تلقی شده است. مبنای طبقه بندی انواع AML تقسیم بندی با روش FAB بود. از فلوسیتومتری و رنگ آمیزی اختصاصی در موارد لزوم استفاده شده و آزمایش CBC با دستگاه Sysmex انجام شده است.

**یافته ها:** در این مطالعه طی ۵ سال ۴۰ مورد AML تشخیص داده شده است. ۶۰ درصد بیماران مذکر و ۴۰ درصد مؤنث بودند. ۱۷/۵ درصد بیماران سن کمتر از یک سال داشتند. توزیع سنی از ۲ تا ۱۵ سالگی تقریباً یکسان بود. علائم شایع بیماران شامل خون ریزی، ضعف و خستگی، علائم تنفسی، رنگ پریدگی و تب بود. ۹۰ درصد بیماران کم خونی و کاهش پلاکت داشته اند. لکوسیتوز و بلاست در خون محیطی در ۵۰ درصد موارد گزارش شده است. ESR در ۹۰ درصد بیماران افزایش یافته بود. لنفانوپاتی در ۷/۵ درصد موارد و افزایش ESR در ۹۰ درصد موارد ملاحظه شد.

**بحث:** در مطالعه حاضر تفاوت قابل ملاحظه ای در جنسیت بیماران وجود نداشت، ولی ۱۷/۵ درصد بیماران سن کمتر از یک سال داشته اند که قابل توجه است و البته باید در بررسی های دیگر تأیید گردد. رنگ پریدگی فقط در ۲۲/۵ درصد موارد توسط والدین ذکر شده است. میزان مرگ و میر به دنبال شیمی درمانی اولیه در مطالعه حاضر سه برابر مراکز پیشرفته دنیا بود. میزان بقای این بیماران کمتر از ۳۵ درصد بوده که نشان می دهد شیمی درمانی به تنهایی و بدون انجام پیوند مغز استخوان یا عدم استفاده از پیوند با سلول های بنیادی نمی تواند یک درمان کامل و مفید باشد.

« دریافت: ۸۳/۹/۷ پذیرش: ۸۶/۲/۱۱ »

**کلیدواژه ها:** سرطان خون، میزان بقا، اهواز

\*فوق تخصص خون و سرطان کودکان و استادیار دانشگاه علوم پزشکی کرمانشاه

\*\*فوق تخصص خون و سرطان کودکان و استادیار دانشگاه علوم پزشکی اهواز

\*\*\*فوق تخصص خون و سرطان کودکان و استادیار دانشگاه علوم پزشکی یزد

\*عهده دار مکاتبات: کرمانشاه، خیابان سرخه لیژه، بیمارستان امام رضا، تلفن ۰۸۳۱-۴۲۷۶۳۰۳

## مقدمه

استفاده می‌شود، به نظر می‌رسد شیمی‌درمانی به‌تنهایی یک درمان مناسب نیست. تا زمان شروع این مطالعه هیچ‌گونه بررسی روی این بیماران در تنها مرکز فوق تخصصی تحقیقات سرطان استان خوزستان صورت نگرفته بود؛ لذا این امر ما را بر آن داشت تا با یک مطالعه جامع در روی این بیماران بتوانیم علایم بالینی، آزمایشگاهی و نتایج درمانی و میزان بقا را که فقط با شیمی‌درمانی معالجه شده‌اند، مورد بررسی قرار دهیم.

## مواد و روش‌ها

در این مطالعه توصیفی، تمام بیماران AML کودک از سال ۱۳۷۵ تا ۱۳۸۰ در مرکز تحقیقات سرطان استان خوزستان (بیمارستان شفا) مورد بررسی قرار گرفته است. سن بیماران زیر ۱۴ سال بوده و اطلاعات لازم از پرونده‌های بستری و درمانگاهی استخراج شده است. ملاک تشخیصی AML میلو بلاست بیش از ۳۰ درصد در آسپیراسیون مغز استخوان بیماران بوده و همچنین در موارد لزوم از رنگ‌آمیزی اختصاصی مثل PAS<sup>۵</sup> و سودان بلاک و یا از فلوسیتومتری بهره گرفته شده است. برای تقسیم‌بندی بیماران از M1 تا M7 از روش FAB استفاده شد و اولین CBC بیمار که با دستگاه Sysmex انجام شده به عنوان مرجع در آنالیز آزمایشگاهی به کار گرفته شد. تمام بیماران جز یک بیمار با دوره AML BFM 83 (Modified) فقط با شیمی‌درمانی مورد معالجه قرار گرفته‌اند. در این دوره مدت درمان نگهدارنده

شایع‌ترین نوع سرطان در کودکان، لوکمی می‌باشد. با اینکه سرطان خون حاد لنفوبلاستیک (ALL)<sup>۱</sup> شایع‌ترین نوع سرطان حاد کودکان می‌باشد، ولی سرطان خون میلو بلاستیک (AML)<sup>۲</sup> نیز دومین نوع شایع لوکمی را در کودکان در برمی‌گیرد. میزان بروز آن معادل ۶/۶ مورد در یک میلیون کودک زیر ۱۴ سال می‌باشد (۱). بیماری AML در کودکان می‌تواند در زمینه ژنتیکی مثل سندرم داون، آنمی فانکونی، سندرم بلوم، سندرم کاستمن و... به وجود آید، تماس با برخی از داروها مثل داروهای آلکیل‌کننده<sup>۳</sup> و گروه نیتروز اوره و اشعه یونیزاسیون نیز می‌تواند باعث بروز AML شود (۲)؛ حلقه بنزن نیز می‌تواند باعث بروز AML شود (۳). در حال حاضر درمان این بیماران به دو صورت انجام می‌شود: در صورت اول شیمی‌درمانی و در صورت دوم به‌دنبال شیمی‌درمانی اولیه از پیوند سلول‌های بنیادی استفاده می‌شود. در بعضی از مطالعات شیمی‌درمانی میزان بقا به تنهایی در ۴۴۷ بیمار ۲۹ تا ۳۸ درصد بوده است (۴). در یک مطالعه دیگر، میزان بقای ۵ ساله به‌دنبال پیوند با دو رژیم متفاوت، ۵۰ و ۵۳ درصد گزارش شده که نسبت به شیمی‌درمانی بهتر می‌باشد (۵). در مطالعه دیگر استفاده از پیوند آلوژن مغز استخوان (BMT)<sup>۴</sup> بهترین نتایج را به همراه داشته است (۶).

گرچه در این بیماران به لحاظ نبودن امکانات لازم و تأمین هزینه انجام پیوند، غالباً از شیمی‌درمانی به‌تنهایی

1. Acute Lymphoblastic Leukemia

2. Acute Myloblastic Leukemia

3. Alkilating agents

4. Bone Marrow Transplantation

5. Periodic Acid Schiff

کم خونی و ترومبوسیتوپنی داشتند. نوتروپنی در بیش از ۹۰ درصد بیماران ملاحظه شد. ۵۰ درصد بیماران لکوسیتوز داشتند که در نیمی از این موارد تعداد گلبول‌های سفید بیش از پنجاه هزار در میلی‌متر مکعب بود. در اولین CBC بیماران در ۷۵ درصد موارد بلاست در خون محیطی گزارش شده بود. سایر شاخص‌های CBC در جدول ۲ نمایش داده شده است.

۹۰ درصد بیماران ESR افزایش یافته داشتند که در ۶۰ درصد موارد ESR بیش از ۱۰۰ میلی‌متر، ۳۰ درصد موارد بین ۲۰ تا ۱۰۰ میلی‌متر و در ۱۰ درصد موارد کمتر از ۲۰ میلی‌متر (طبیعی) بود. ۵ درصد بیماران ما با سندرم داون همراهی داشتند. ۲/۵ درصد بیماران متعاقب سندرم میلودیس پلاستیک دچار بیماری AML شده بودند.

#### جدول ۲- توزیع فراوانی شاخص‌های اولین CBC بیماران AML

مورد مطالعه (بیمارستان شفا اهواز، ۸۰-۱۳۷۵)

درصد	تعداد	مورد آزمایش
۱۵	۶	هموگلوبین کمتر از ۵
۷۰	۲۸	هموگلوبین ۵ تا ۱۰
۱۵	۶	هموگلوبین بیش از ۱۰
۴۰	۱۶	گلبول سفید بیش از ۵ هزار
۲۵	۱۰	گلبول سفید ۵ تا ۲۰ هزار
۲۵	۱۰	گلبول سفید بیش از ۵۰ هزار
۷۵	۳۰	پلاکت ۲۰ تا ۱۰۰ هزار
۱۵	۶	پلاکت ۱۰۰ تا ۱۵۰ هزار
۱۰	۴	پلاکت بیش از ۱۵۰ هزار
۷۵	۳۰	بلاست در خون محیطی

دو سال بود. مدت پی‌گیری ۵ تا ۵۷ ماه و میانگین ۲۸/۴ ماه بوده و برای بررسی علائم آزمایشگاهی و علائم بالینی بیماران و میزان بقا از جداول فراوانی و درصد میانگین استفاده گردید.

#### یافته‌ها

در این مطالعه ۴۰ بیمار AML طی مدت ۵ سال تشخیص داده شده‌اند. شایع‌ترین علائم بالینی این کودکان شامل خستگی، ضعف، علائم تنفسی، رنگ‌پریدگی و تب بود. سایر علائم بالینی بیماران در جدول ۱ ذکر شده است.

شایع‌ترین نوع AML براساس طبقه‌بندی FAB در بیماران ما M3 بود، توزیع فراوانی انواع AML در جدول ۱ آمده است.

در بررسی اولین CBC بیماران که در بدو مراجعه انجام شده بود، در بیش از ۹۰ درصد موارد بیماران

#### جدول ۱- توزیع فراوانی کودکان مبتلا به سرطان خون حاد میلویدی

برحسب انواع AML بر اساس طبقه‌بندی FAB

(بیمارستان شفا اهواز، ۸۰-۱۳۷۵)

نوع AML	تعداد	درصد
M1	۶	۱۵
M2	۷	۱۷/۵
M3	۱۳	۳۲/۵
M4	۸	۲۰
M5	۴	۱۰
M6	۱	۲/۵
M7	۱	۲/۵
جمع کل	۴۰	۱۰۰

قابل توجه است و البته نیاز به مطالعات بیشتر می باشد. در مورد نقش سن در بروز AML بروز AML در شیرخوارگی اندکی بیشتر است (۷). شایع ترین تظاهر بالینی در بیماران مورد مطالعه شامل خونریزی، ضعف، خستگی، علایم تنفسی و تب بوده است. علت اینکه رنگ پریدگی فقط در ۲۲/۵ درصد بیماران ذکر شده است، به نظر می رسد عدم دقت والدین و ارزیابی نادرست آنان توجیه کننده این امر باشد، بر عکس به نظر می رسد که والدین به کبودی و خونریزی مخاط اهمیت بیشتری داده اند و این علایم را به عنوان شکایت اصلی ذکر کرده اند. شیوع لنفادنوپاتی در این بیماران ۷/۵ درصد بود که نسبت به سایر مراجع که بروز لنفادنوپاتی را حدود ۱۰ تا ۲۰ درصد ذکر کرده اند، از شیوع کمتری برخوردار بوده است (۱). در ۳۰ درصد بیماران اسپلنومگالی و ۲۵ درصد هیپاتومگالی وجود داشت که در بعضی از مراجع شیوع هیپاتواسپلنومگالی ۵۰ درصد ذکر شده است (۱). درگیری سیستم عصبی در AML نادر است (۱) و در این بررسی نیز تنها در ۲/۵ درصد بیماران ملاحظه شد. کلرومایا میلو سارکوما یا سارکوم گرانولوستیک یکی از تظاهرات نادر خارج مغز استخوان است که به صورت یک توده و تجمع سلول های میلوبلاست می باشد که در ناحیه اربیت یا در ناحیه طناب نخاعی و سایر نقاط بدن تشکیل می شود. در بعضی مطالعات میزان بروز آن ۱۰ تا ۱۵ درصد و در بعضی گزارش ها کمتر از ۵ درصد گزارش شده است. در بررسی میزان بروز کلرومایا ۲/۵ درصد بود (۱). کودکان با سندرم داون ۱۴ برابر جمعیت عمومی دچار لوکمی می شوند که به نظر می رسد کروموزوم ۲۱ در کنترل (Mylepoisis) نقش داشته باشد. در اغلب گزارش ها

جدول ۳- توزیع فراوانی شهرستان محل سکونت بیماران AML

شهرستان های محل زندگی	تعداد موارد
اهواز	۱۲
ایذه	۳
دزفول	۳
ماهشهر	۳
شوشتر	۳
اندیمشک	۲
رامهرمز	۲
بستان	۱
دره شهر	۱
سوسنگرد	۱
خرم شهر	۱
حمیدیه	۱
بهبهان	۱
مسجد سلیمان	۱
کهکیلویه	۱
نامعلوم	۴
جمع	۴۰

میزان مرگ و میر به دنبال شیمی درمانی اولیه (induction) در مطالعه حاضر سه برابر مراکز پیشرفته دنیا بود، یعنی حدود ۳۰ درصد بیماران بعد از شیمی درمانی اولیه فوت شده اند.

### بحث

در این مطالعه ۶۰ درصد بیماران مذکر و ۴۰ درصد مؤنث بودند. اساساً در AML کودکان جنسیت نقش مهمی در بروز آن ندارد و این امر با توجه تعداد بیماران ما نیز نشان می دهد که تفاوت قابل ملاحظه ای وجود نداشته است (۱). ۱۷/۵ درصد بیماران مورد مطالعه کمتر از یک سال سن داشتند که نسبت به سنین دیگر این تعداد

بیماران که طی مدت ۵ تا ۵۷ ماه و میانگین ۲۸/۴ ماه صورت گرفت، میزان بقا (EFS)<sup>۱</sup> کمتر از ۳۰ درصد بود که نسبت به سایر مراجع (۱) و گزارش‌های دیگر رضایت‌بخش نیست (۴ و ۶).

گرچه هنوز در مورد پیوند تمام بیماران AML به دنبال رمیشن اولیه هنوز بحث وجود دارد (۳ و ۹)، در بعضی از مراجع استفاده به موقع از پیوند مغز استخوان یا سلول‌های بنیادی (SCT) از برادر و خواهر با HLA مناسب را مفیدترین درمان AML می‌دانند (۱۱-۱۳).

### نتیجه‌گیری

باتوجه به مطالب ذکر شده چنین نتیجه‌گیری می‌شود که میزان بقای کمتر از ۳۵ درصد آن‌هم با پی‌گیری متوسط ۲۸/۴ ماه، یعنی کمتر از ۳ سال در بیماران AML مورد بررسی، میزان بقای خوبی نمی‌باشد و به شرط وجود برادر یا خواهر با HLA مناسب در AML به دنبال رمیشن اولیه هرچه سریع‌تر باید به فکر انجام پیوند بود. در مواردی که می‌توان پس از رمیشن اولیه پیوند را به تأخیر انداخت و فقط در صورت عود مبادرت به پیوند کرد، شامل موارد: FAB M1، M2 with Auer Rods، M4 Eo، M3، Down syn، Inv 16، t(8-21) و t(15-17) است (۳ و ۱۴).

گرچه شیمی‌درمانی در درمان AML کودکان نقش مهم و اساسی دارد، به نظر می‌رسد در اغلب موارد پیوند با سلول‌های بنیادی الزامی باشد.

امکان بروز AML با سندرم داون ۱۳-۴/۲ درصد ذکر شده است (۷). در این مطالعه همراهی سندرم داون و AML، ۵ درصد بود که قابل انتظار است.

در بیشتر این بیماران نوتروپنی وجود داشت و حدود ۹۰ درصد بیماران کم‌خونی و ترومبوسیتوپنی داشتند؛ لذا انجام آزمایش CBC به‌عنوان یک آزمایش ساده با عنایت و دقت به شاخص‌های آن کمک قابل توجهی به پزشک در تشخیص احتمال لوکمی می‌نمود. علاوه بر این در ۷۵ درصد بیماران در CBC اولیه بلاست گزارش شد که حایز اهمیت است. ۹۰ درصد بیماران ESR افزایش یافته داشتند که افزایش ESR در بدخیمی‌ها امری قابل انتظار است. شایع‌ترین نوع AML در بیماران ما M3 بود که حدود ۳۲/۵ درصد بیماران را در بر می‌گرفت و پس از آن M2 و M4 از شیوع بیشتری برخوردار بودند، این درحالی است که در مراجع معتبر M2 و M4 از شیوع بیشتری برخوردار هستند (۱). در بعضی گزارش‌ها میزان M7 حدود ۱۲ درصد گزارش شده است (۸).

میزان مرگ و میر بیماران طی مرحله اول شیمی‌درمانی اینداکشن رمیشن حدود ۳۰ درصد بوده است که تقریباً سه برابر سایر مراجع می‌باشد (۲). نبودن فضای کافی، مشکلات فرهنگی و بهداشتی، عدم تغذیه صحیح، فقر خانوادگی، نبودن امکانات پاراکلینیکی مفید برای تشخیص عوارض داروهای شیمی‌درمانی و موارد دیگر احتمالاً می‌تواند در این افزایش مرگ و میر مؤثر باشد که نیاز به بررسی جداگانه دارد. در پی‌گیری این

**Abstract:*****A 5-Year- study on Children with Acute Myelocytic Leukemia/AML, Ahvaz Shafa Hospital (1996-2001)***

*Akramipour, R.<sup>1</sup>; Pedram, M.<sup>2</sup>; Zandian, K.M.<sup>2</sup>; Hashemi, A.<sup>3</sup>*

*1. Assistant Professor in Hematology and Oncology, Kermanshah University of Medical Sciences*

*2. Professor in Hematology and Oncology, Ahvaz University of Medical Sciences*

*3. Assistant Professor in Hematology and Oncology, Yazd University of Medical Sciences*

***Introduction:*** AML is the second most common leukemia in children after ALL. The rate of AML in 14-year-old children is reported to be 6.6 cases per million. This study reviews 40 children with AML within 5 years. These patients have been evaluated for clinical findings and overall survival.

***Materials & Methods:*** All Patients with AML have been evaluated from 1996 to 2000 for clinical findings, age, gender, lab data, AML subtypes, geographic distribution, treatment results and overall survival. Myeloblast, over 30 percent, was compatible with AML. FAB classification was applied for AML subtypes. BM floctometry and special staining were applied, if necessary. CBC test was performed through sysmex counter.

***Results:*** In this study, 40 cases were diagnosed to have AML during 5 years, 60% of patients were male & 40% female, among whom 17.5% were less than one year old. Age distribution was between 2 to 15 years old, and the most common clinical findings were bleeding, weakness, respiratory symptoms and pallor. More than 90 percent of patients suffered from anemia and thrombocytopenia. M3 was the most common subtype.

***Conclusion:*** In this survey, overall survival was less than 35 percent, which proves that chemotherapy without BMT is an incomplete therapy; there was also no significant difference between sexes, but 17.5% of patients were less than one year old and 22.5% of them reported by parents to have anemia.

***Key Word:*** leukemia, AML, Survival Rate.

## منابع

1. Malcol SMA, Lym NNA. Childhood cancer: In: Pizzo PA, Poplack DG, editors. Principles and practice of ped oncology. 4<sup>th</sup> ed. Philadelphia: LWW Co; 2002, PP. 1-556
2. William CM, William A. The leukemias: In: Behraman RE, Kliegman RM, editors. Nelson textbook of ped. 16<sup>th</sup> ed. Philadelphia: WB Saunders Co; 2000, PP. 1546-47
3. Lankowsky P. Leukemia: In: Lankowsky P. Manual ped: Hematology and oncology. 4<sup>th</sup> ed. Amsterdam: Elsevier Academic Press; 2005, PP. 415-420
4. Lei SO, Abrahamsson J, Clausen N. Long term results in children with AML. *Leukemia* 2005; 19(12):2090-100
5. Ayas M, Al-Seraihi A, Al-Mahr M. The outcome of children with AML. *Ped Cancer* 2006; 19:23-35
6. Ravin Dranath, Yaddannapudi MBBS. Allogenic BMT in AML. *Current Opinion Oncol* 2003; 15(1):23-35
7. Ching Hon PUI, Behm FG. Pathology of AML: In: Leilleyman J, Hann I, editors. *Ped hematology*. 2nd ed. London: Churchill Livingstone; 2000, PP. 369-380
8. Athale UH, Kaste SO. Skeletal manifestations of ped AML. *J Ped Hematol Oncol* 2002; 24(7):561-565
9. Dusenbery KE, Howell S. Extramedullary leukemia in children with AML. *J Ped Hematol* 2003; 25(10):760-768
10. Fennando M, Engrha B. High survival Rate in infant acute leukemia. *J Clin Oncol* 2000; 18:3256-3261
11. Burnett, Alank. The value of allogenic BMT in AML. *Br J Hematol* 2002; 118(2):385-400
12. Guardiola RM. Allogenic BMT for AML. *BMT* 2003; 31(100):877-887
13. Serna, Dereck. Trends in survival rate after allogenic HSCT for AML. *J Clin Oncol* 2003; 21:3754-3760
14. Deeg HJ, Kingemann HG, Phillips GL, Van Zant G. A guide to blood and marrow transplantation. *BMT* 1999; 17:17-18