

## بررسی ساینوزنتیکی در پیش آگهی کودکان مبتلا به لوکمی لنفوبلاستیک حاد

دکتر شیوا نظری<sup>۱</sup>، دکتر اکبر شفیعی<sup>۲</sup>، فاطمه عبدالله گرجی<sup>۳</sup>

### چکیده

#### سابقه و هدف

لوکمی لنفوبلاستیک حاد به عنوان شایع ترین بدخیمی کودکان می باشد که بهترین پاسخ را به درمان دارد. در سال های اخیر علاوه بر سن، جنس و تعداد گلبول های سفید، بررسی ژنتیک به عنوان یکی از عوامل تاثیرگذار در پیش آگهی بیماران انجام می شود. این بررسی در کودکان مبتلا به لوکمی لنفوبلاستیک حاد مراجعه کننده به بیمارستان کودکان مفید به مدت ۳ سال انجام شده است، تا عوامل موثر در پیش آگهی بیماری لوکمی لنفوبلاستیک حاد با تاکید بر کاریوتیپ بیماران تعیین گردد.

#### مواد و روش ها

مطالعه حاضر به صورت گذشته نگر انجام شد. از ۱۰۲ بیماری که در طی سال های ۱۳۸۱-۱۳۷۹ با تشخیص لوکمی لنفوبلاستیک حاد به بیمارستان کودکان مفید مراجعه کرده بودند، ۷۴ مورد وارد مطالعه شدند و ۲۸ بیمار به دلیل نداشتن آزمایش ساینوزنتیک از مطالعه خارج گردیدند. بیماران در گروه سنی ۶ ماه تا ۱۳ سال قرار داشتند که بر اساس شمارش گلبول های سفید و سن به دو گروه پرخطر (۴۲ بیمار) و کم خطر (۳۲ بیمار) تقسیم شدند. سپس نتایج آزمایش ساینوزنتیک بیماران و فاکتورهای جانبی نظیر زیر رده های سلولی (بر اساس فلوسیتومتری)، سن، جنس و شمارش کامل سلول های خونی (گلبول سفید، هموگلوبین و پلاکت) در گروه های پرخطر و کم خطر تحت بررسی و مقایسه قرار گرفتند. نتایج توسط آزمون آماری کای دو و نرم افزار SPSS ویرایش ۱۱/۵ تحلیل شد.

#### یافته ها

از ۷۴ بیمار مورد بررسی، ۶۴ بیمار (۸۶/۵٪) بر اساس فلوسیتومتری دارای لوکمی از نوع Pre B cell بودند که بر اساس تعداد گلبول های سفید، ۳۸ مورد (۵۹/۴٪) از آن ها در گروه کم خطر قرار گرفتند. در بررسی ساینوزنتیک، ۳۴ بیمار (۴۵/۹٪) دارای کاریوتیپ طبیعی، ۱۶ بیمار (۲۱/۶٪) دارای اختلال تعداد کروموزوم ها و ۱۴ بیمار (۱۹٪) دارای اختلال ساختاری کروموزوم بودند. در ۱۰ بیمار باقی مانده جواب آزمایش ساینوزنتیک غیر قابل نتیجه گیری بود. کاریوتیپ در بیماران دو گروه کم خطر و پرخطر با هم مقایسه شد که تفاوت چندانی وجود نداشت و مختصر تفاوت قابل اغماض بود. از نظر جنسیت تعداد پسران به طور قابل توجهی در گروه کم خطر بیشتر از دختران بود (۶۱/۹٪ در مقابل ۳۹/۱٪) اما از نظر کاریوتیپ میان این دو گروه نیز تفاوتی وجود نداشت.

#### نتیجه گیری

با توجه به نتایج این تحقیق، از نظر اختلالات ژنتیکی میان دو گروه تفاوت محسوسی مشاهده نشد. بر این اساس می توان چنین فرض نمود که سن و تعداد گلبول های سفید به تنهایی فاکتور اولیه مناسبی برای پیش آگهی نمی باشند و بررسی ژنتیک به خصوص در محدوده ژن می تواند عامل تعیین کننده ای باشد. لذا تکرار تحقیق با حجم نمونه بیشتر و تطابق دادن عوامل موثر در پیش آگهی با سیر بیماری به صورت مطالعه آینده نگر ضروری به نظر می رسد.

**کلمات کلیدی:** لوکمی لنفوبلاستیک حاد، ساینوزنتیک، پیش آگهی

تاریخ دریافت: ۸۶/۸/۵

تاریخ پذیرش: ۸۷/۲/۱۵

۱- مؤلف مسؤل: فوق تخصص هماتولوژی کودکان - استادیار دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی - بیمارستان کودکان مفید - تهران - خیابان شریعی - بالاتر از حسینیه ارشاد - کدپستی: ۱۵۴۶۸۱۵۵۱۴

۲- دستیار تخصصی اطفال - دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی - بیمارستان کودکان مفید

۳- کارشناس ارشد آموزش مدارک پزشکی - مسؤل امور پژوهشی دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی - بیمارستان کودکان مفید

**مقدمه**

لوکمی لنفوبلاستیک حاد به عنوان شایع‌ترین بدخیمی کودکان می‌باشد و حدود یک سوم تمام سرطان‌های کودکان را تشکیل می‌دهد (۱). بروز سالیانه این بیماری حدود ۳۰ مورد در هر یک میلیون نفر جمعیت بوده و شایع‌ترین سن درگیری بین ۲ تا ۵ سالگی است (۳، ۲). با وجود آن که درصدی از موارد در ارتباط با سندرم‌های ژنتیک ارثی هستند اما علت اصلی لوکمی لنفوبلاستیک حاد تا حدود زیادی نامعلوم مانده است (۱).

فاکتورهای محیطی از قبیل قرار گرفتن در معرض پرتوهای یونیزان، عفونت‌های ویروسی و میدان‌های مغناطیسی به عنوان عوامل خطر بالقوه بیماری معرفی شده‌اند ولی هیچ‌یک از آن‌ها به عنوان علت اصلی ایجاد کننده لوکمی شناخته نشده‌اند (۱).

نقش فاکتورهای ژنتیکی در ایجاد بیماری ALL با توجه به شواهد زیر مهم است:

۱- کاربوتیپ‌های غیر طبیعی در سلول‌های لوکمی کودکان با تشخیص ALL مشخص شده است.

۲- همراه بودن ناهنجاری‌های کروموزومی با بیماری ALL در کودکان

۳- وجود لوکمی فامیلی

۴- شیوع بالای لوکمی در دوقلوهای تک تخمک (۳)

بیش از ۹۰٪ از موارد بیماران لوکمی، دارای دگرگونی اختصاصی ژنتیکی در سلول‌های بلاست هستند (۴).

سایتوژنتیک غیر طبیعی در تعداد کروموزوم‌ها و ساختمان آن‌ها شایع است و در بیماری ALL کودکان از فاکتورهای مهم پیش‌آگهی هستند. حدود نیمی از کودکان مبتلا به ALL دارای جا به جایی کروموزومی (Translocation) می‌باشند (۵). بررسی استاندارد سایتوژنتیک، ابزاری اساسی برای تشخیص است.

تقسیم‌بندی سیستم پرخطر و کم خطر بر اساس ایمونوفنوتیپ سلولی، سایتوژنتیک، تظاهرات بالینی و پاسخ زودرس به درمان است. تقسیم‌بندی خطر فقط بر مبنای سایتوژنتیک اولیه نمی‌تواند کاملاً تعیین کننده پیش‌آگهی باشد (۵).

عوامل تعیین کننده پیش‌آگهی این بیماری در کودکان

عبارتند از تعداد گلبول‌های سفید در زمان تشخیص، سن، جنس، توده مدیاستین، زیرگروه‌های ایمونولوژیک، ژنتیک سلولی، سطح ایمونوگلوبین‌های سرم، درگیری سیستم اعصاب مرکزی هنگام تشخیص و وضعیت تغذیه‌ای بیمار (۴، ۱). تعداد اولیه گلبول‌های سفید و سن دو عاملی هستند که در تمام دنیا به عنوان فاکتورهای تعیین کننده پیش‌آگهی شناخته شده‌اند (۵). به طوری که اگر تعداد گلبول‌های سفید بیش از ۵۰۰۰۰ در میکرولیتر یا سن بیمار کمتر از ۱ سال و یا بیشتر از ۱۰ سال باشد، پیش‌آگهی بیمار بد خواهد بود (۶). حال آن که برخی تحقیقات در رابطه با فاکتورهای موثر در پیش‌آگهی به ویژه سن و تعداد گلبول‌های سفید و مطالعه‌های سایتوژنتیک، گزارش‌های متناقضی را ارائه نموده‌اند (۷-۹). از آن جا که در کشور ما در رابطه با تعیین پیش‌آگهی و وضعیت سایتوژنتیک اطلاعات کاملی وجود ندارد این تحقیق در کودکان مبتلا به لوکمی لنفوبلاستیک حاد مراجعه کننده به بیمارستان کودکان مفید در طی سال‌های ۱۳۷۹-۱۳۸۱ انجام گرفته است.

**مواد و روش‌ها**

این مطالعه به صورت گذشته‌نگر به بررسی سایتوژنتیک کودکان مبتلا به لوکمی لنفوبلاستیک حاد و تعیین پیش‌آگهی بیماری بر اساس تطبیق سایتوژنتیک با سایر فاکتورهای موجود پرداخته است. گروه هدف کودکانی بودند که از ابتدای سال ۱۳۷۹ تا انتهای سال ۱۳۸۱ به بیمارستان کودکان مفید مراجعه کرده بودند و برای اولین بار تشخیص بیماری لوکمی لنفوبلاستیک حاد برای آن‌ها داده شده بود.

با مراجعه به بایگانی مدارک پزشکی بیمارستان و استخراج پرونده بیماران، ۱۰۲ بیمار در این مدت واجد شرایط لازم برای ورود به مطالعه بودند، که از این میان تنها ۷۴ پرونده دارای آزمایش سایتوژنتیک بود. لذا ۲۸ بیمار به دلیل نداشتن آزمایش سایتوژنتیک از مطالعه خارج شدند. پس از استخراج اطلاعات سایتوژنتیک و برخی از فاکتورهای موثر در پیش‌آگهی از قبیل سن، جنس، نوع لوکمی و شمارش سلول‌های خونی، بیماران بر اساس

جدول ۱: توزیع درصد فراوانی بیماران پرخطر و کم خطر به تفکیک نوع کاریوتیپ و جنسیت

کروموزوم	جنس/گروه	فاقد نتیجه قطعی		طبیعی		هیپر دیپلوئیدی		ساختار غیر طبیعی		جمع	
		تعداد	درصد	تعداد	درصد	تعداد	درصد	تعداد	درصد	تعداد	درصد
کم خطر	مرد	۴	۹/۵	۱۳	۳۱	۶	۱۴/۳	۳	۷/۱	۲۶	۶۱/۹
	زن	۳	۷/۱	۸	۱۹	۳	۷/۱	۲	۴/۸	۱۶	۳۸/۱
پر خطر	مرد	۱	۳/۱	۴	۱۲/۵	۴	۱۲/۵	۶	۱۸	۱۵	۴۶/۹
	زن	۲	۶/۳	۹	۲۸/۱	۳	۹/۴	۳	۹/۴	۱۷	۵۳/۱
جمع		۱۰	۱۳/۵	۳۴	۴۵/۹	۱۶	۲۱/۶	۱۴	۱۸/۹	۷۴	۱۰۰

ذکر است که گروه Mature B cell در این تحقیق وارد نشدند زیرا این گروه از بیماران در زیر گروه لنفوم لوکمی تقسیم بندی شده اند.

گروه پرخطر شامل بیماران با سن بالای ۱۰ سال و یا زیر یک سال بودند و تعداد گلبول های سفید آن ها بالای ۵۰۰۰۰ در میکرولیتر بود. سایر بیماران مورد مطالعه در گروه کم خطر قرار گرفتند. در این مطالعه ۳۲ بیمار (۴۳/۲٪) در گروه پر خطر و ۴۲ بیمار (۵۶/۸٪) در گروه کم خطر طبقه بندی شدند. در بررسی آزمایش ساینوتیتیک بیماران، از ۷۴ بیمار در ۱۰ مورد (۱۳/۵٪) کشت کروموزومی فاقد نتیجه قطعی (Inconclusive) بود و ۳۴ مورد (۴۵/۹٪) دارای کاریوتیپ طبیعی بودند. در ۳۰ بیمار (۴۰/۵٪) کاریوتیپ غیر طبیعی گزارش شده بود به طوری که از میان این گروه از بیماران ۱۶ مورد (۲۱/۶٪) دارای اختلال در تعداد کروموزوم و ۱۴ مورد (۱۸/۹٪) دارای اختلال ساختاری کروموزوم بودند. در بررسی از مجموع ۳۰ بیمار دارای اختلال ساختار و تعداد کروموزوم، ۱۶ بیمار (۲۱/۶٪) دارای هایپر دیپلوئیدی بودند. ۱ مورد (۱/۳٪) دارای تغییر ساختاری به صورت چرخش (Inversion)، ۶ مورد (۸/۱٪) دارای تغییر ساختاری به صورت حذف یک کروموزوم (Deletion) و ۷ مورد (۹/۵٪) دچار جابه جایی قطعات کروموزومی (Translocation) بودند (جدول ۱).

موارد دچار جابه جایی قطعات عبارتند از:

46 XY, t(2; 14) (p13;q32)- 46XX, t(4; 11)(q21;q23)-  
46 XY, t(1; 19)(q23; P13)  
46 XX, t(1; 14) (q32;q34)- 46XX, t(8;14) (q24;q32)-  
46 XX, t(1; 19) (q23; p 13) 46 XY, t(8; 14) (q24; q32)

تعداد گلبول های سفید و سن به دو گروه پرخطر و کم خطر تقسیم شدند. آزمایش های فلوسیتومتری در یک مرکز و تحت شرایط یکسان انجام و مورد ارزیابی قرار گرفت. داده های تحقیق در فرم اطلاعاتی وارد و در هر گروه بر اساس آزمون آماری کای دو و نرم افزار SPSS ۱۱/۵ مورد مقایسه قرار گرفت.

## یافته ها

از ۷۴ بیمار مورد بررسی، ۳۳ بیمار دختر (۴۴/۶٪) و ۴۱ بیمار پسر (۵۵/۴٪) بودند. محدوده سنی آن ها بین ۶ ماه تا ۱۳ سال بود که بیشترین فراوانی در گروه سنی ۲-۶ سال مشاهده گردید.

در مجموع میانگین تعداد گلبول های سفید برابر  $49370 \pm 31127$  در میکرولیتر بود به نحوی که محدوده تعداد آن ها ۱۵۰۰ تا ۲۶۲۴۰۰ در میکرولیتر بود. در اکثر موارد (۸۳/۸٪) تعداد گلبول های سفید کمتر از ۵۰۰۰۰ سلول در میکرولیتر بود. میانگین میزان هموگلوبین برابر  $7/4 \pm 2/4$  گرم در دسی لیتر با محدوده ۱/۹ تا ۱۳/۹ گرم در دسی لیتر بود. بیماران، هموگلوبین کمتر از ۱۰ گرم در دسی لیتر داشتند. میانگین پلاکت برابر  $69257 \pm 70559$  با محدوده ۳۲۵۰۰-۵۰۰۰۰ در میکرولیتر بود و به عبارتی اکثریت بیماران دچار ترومبوسیتوپنی بودند.

بر اساس نتایج آزمایش های فلوسیتومتری بیماران به دو گروه تقسیم شدند. گروه اول Pre B cell با شاخص های CD20 ، CD19 و CD10 که ۸۶/۵٪ بیماران در این گروه قرار داشتند. گروه T cell با شاخص های CD7 ، CD5 ، CD2 که ۱۳/۵٪ بیماران در این گروه قرار گرفتند. شایان

جدول ۲: انواع کاریوتیپ‌های غیر طبیعی لوکمی لنفوبلاستیک

حاد (۱۱)	
12 p rearrangements +21	
del(6) (q13-q27)	
del(9) (p21-p22)	
del(12) (p12)	Approx. breakpt.
hyperdiploidy > 48 ct.	
i(9q)	
i(17q)	
dic(9;20)(p11-13; q11.2)	pre-B
T(1;7)(p32-34; q34)	T-lineage
t(1;11)(p32; q23)	L1
* t(1;14)(p32-34;q11.2)	
* t(1;19)(q23; p13.3)	L1, pre-B
t(2;8)(p12-34; q24.1)	[variant of t (8;14)]
t(4;11)(q21;p15)	T-lineage
* t(4;11)(q21;q23)	L1, L2
t(7;9)(q34-36;q34)	
t(7;10)(q34-36;q24)	T-lineage
t(7;14)(p15-36;q32)	
* t(8;14)(q24.1;q11.2)	T-lineage
t(8;14)(q24.1;q32)	
t(8;22)(q24.1;q11.2)	[variant of t (8; 14)]
t(9;22)(q34;q11.2)	
t(10;11)(p13-14;q14-21)	
t(10;14)(q24; q11)	T-lineage
t(11;14)(p13-15;q11.2)	T-lineage
t(11;19)(q23;p13.2)	L1, L2
t(12;17)(p13;q21)	early B-precursor
t(14;18)(q32;q21)	
t(14;22)(q32;q11)	variant of t (9; 22)

\* کاریوتیپ غیر طبیعی مشاهده شده در بررسی بیماران مورد مطالعه در بیمارستان کودکان مفید

### بحث

در ارتباط با نوع کاریوتیپ‌های مشاهده شده و مقایسه آن با انواع کاریوتیپ‌های غیر طبیعی ALL، مشاهده گردید که هم خوانی بسیاری با نتایج تحقیق حاضر وجود دارد (۱۰) (جدول ۲).

در مقایسه جنسیت با ژنتیک و تطبیق آن با گروه‌های پرخطر و کم خطر، در گروه کم خطر نسبت پسران به دختران با کاریوتیپ طبیعی برابر بود و در سایر اختلالات سایتوژنتیک نیز تفاوت معنی داری مشاهده نشد اما در گروه پر خطر نسبت پسران به دختران با کاریوتیپ طبیعی ۲ به ۱

از ۳۴ بیمار دارای کاریوتیپ طبیعی، ۲۱ مورد (۶۲٪) در گروه کم خطر و ۱۳ مورد (۳۸٪) در گروه پرخطر قرار داشتند که نشانگر شیوع بیشتر کاریوتیپ طبیعی در گروه کم خطر بود. از سوی دیگر از ۱۴ بیمار دارای ساختار کروموزومی، ۹ مورد در گروه پر خطر (۲۸/۱٪) قرار داشتند و ۵ مورد دیگر در گروه کم خطر (۱۱/۹٪) بودند.

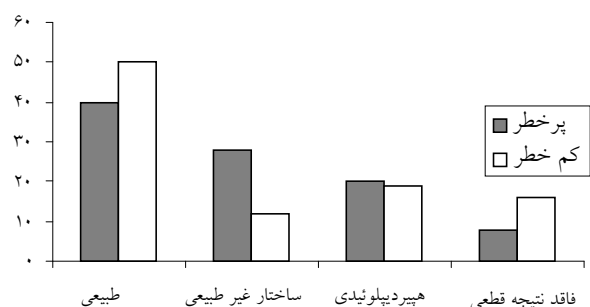
از نظر اختلال تعداد کروموزوم به صورت هایپر دیپلوئیدی، ۷ مورد (۲۱/۹٪) در گروه پرخطر و ۹ مورد دیگر در گروه کم خطر (۲۱/۴٪) قرار داشتند که از نظر آماری تفاوت معنی داری مشاهده نگردید.

علی‌رغم وجود تفاوت ظاهری در درصد شیوع اختلالات ساختاری و کاریوتیپ طبیعی در هر یک از گروه‌ها، آزمون کای دو هیچ گونه تفاوت مشهودی را میان دو گروه نشان نداد.

در مقایسه جنسیت با ژنتیک و تطبیق آن با گروه‌های پرخطر و کم خطر، در گروه کم خطر نسبت پسران به دختران با کاریوتیپ طبیعی برابر بود (نمودار ۱).

همان گونه که ذکر شد از نظر اختلال تعداد کروموزوم به صورت هایپر دیپلوئیدی، ۲۱/۹٪ در گروه پرخطر و ۲۱/۴٪ در گروه کم خطر قرار داشتند که از نظر آماری تفاوت معنی داری مشاهده نگردید.

علی‌رغم وجود تفاوت ظاهری در درصد شیوع اختلالات ساختاری و کاریوتیپ طبیعی در هر یک از گروه‌ها، نتیجه آزمایش آماری با آزمون  $\chi^2$  هیچ گونه تفاوت مشهودی را میان دو گروه نشان نداد که می‌تواند ناشی از ناکافی بودن حجم نمونه باشد.



نمودار ۱: توزیع درصد فراوانی بیماران پرخطر و کم خطر به تفکیک نوع کاریوتیپ

دستوالعمل‌های درمانی در بیماران پرخطر می‌باشند و تعیین این دستورالعمل‌ها صرفاً بر اساس اختلالات ژنتیکی بیماران نمی‌تواند به تنهایی بر افزایش طول عمر آن‌ها تاثیرگذار باشد، زیرا داروهای شیمی‌درمانی با دوزهای بالا دارای عوارض زیادی می‌باشند (۱۲). هم‌چنین به کارگیری رژیم‌های درمانی شدید دارای عوارض طولانی مدت هستند (۳).

در مطالعه گروتل و همکاران نوع لوکمی بیش از سیتوژنتیک بیماران بر طول عمر آن‌ها تاثیرگذار است (۱۳). اما تعیین بیان ژن می‌تواند در پیش‌آگهی و درمان بیماران موثر باشد (۱۴).

### نتیجه‌گیری

با توجه به این تحقیق، از نظر اختلالات ژنتیکی میان دو گروه تفاوت محسوسی مشاهده نشد و بر این اساس می‌توان چنین فرض نمود که سن و تعداد گلبول‌های سفید به تنهایی فاکتور اولیه مناسبی برای پیش‌آگهی نمی‌باشند و بررسی ژنتیک به خصوص در محدوده ژن می‌تواند عامل تعیین‌کننده‌ای باشد. لذا تکرار تحقیق با حجم نمونه بیشتر و تطابق دادن عوامل موثر در پیش‌آگهی با سیر بیماری به صورت مطالعه‌های آینده‌نگر ضروری به نظر می‌رسد.

### تشکر و قدردانی

نویسندگان مقاله از کمک‌های بی‌شائبه همکاران محترم در آزمایشگاه دکتر کریمی‌نژاد، کمال تشکر و قدردانی را دارند.

(۵۲/۹٪ در مقابل ۲۶/۷٪) بود و موارد با اختلال ساختاری کروموزوم در دختران بیش از پسران (۴۰٪ به ۱۷/۶٪) مشاهده گردید. با در نظر گرفتن تعداد گلبول‌های سفید در هر یک از گروه‌ها با کاربوتیپ طبیعی و غیر طبیعی تفاوت معنی‌داری وجود نداشت.

از نظر ارتباط لوکمی با گروه پرخطر و کم‌خطر، در گروه پرخطر نوع Pre B cell بیشتر از نوع T cell بود (۸۱/۳٪ در مقابل ۱۸/۸٪). در مطالعه فورستایر و همکاران در سوئد، ۴۳٪ بیماران دارای سیتوژنتیک غیرطبیعی بودند و در طی تحقیق، سن و تعداد گلبول‌های سفید عوامل مهم در تعیین پیش‌آگهی شناخته شدند (۱۱).

هم‌چنین در مطالعه کریمین و همکاران در آمریکا مشخص شده است که ژنتیک در سیر بیماری تفاوت خاصی ایجاد نمی‌کند (۸). در تحقیق بابوسی‌کاووا در اسلواکی نیز از نظر آماری شواهدی مبنی بر تاثیر غیر طبیعی یا لوکمی در پیش‌آگهی مشاهده نشده است (۹).

از سوی دیگر تقسیم‌بندی بیماران به دو گروه پرخطر و کم‌خطر بر اساس میزان گلبول‌های سفید، سن و جنس جهت شروع درمان به تنهایی تقسیم‌بندی مناسبی نمی‌باشد، زیرا ممکن است بیمار با تعداد پایین گلبول سفید دارای کاربوتیپ با اختلال ساختاری باشد که در این حالت به شیمی‌درمانی با دوز بالا نیاز خواهد داشت، در حالی که بیمار در گروه کم‌خطر قرار گرفته است.

با توجه به تحقیقات، تقسیم‌بندی بر اساس شاخص‌های بالینی و اختلالات ژنتیکی هنوز هم تعیین‌کننده

**References :**

- 1- Pizzo PA. Principle and practice of pediatric oncology. 4<sup>th</sup> edition. 2001: 489.
- 2- Jeffrey ER. Acute lymphoblastic leukemia. Emedicine 2002.
- 3- Gurney JG, Severson RK, Davis S, Robison LL. Incidence of cancer in children in the united state: sex, race and 1 year age specific rate by histologic type. Cancer 1995; 75:2186.
- 4- Lilleyman JS, Hann IM, Stevens RF, Richards SM, Eden OB, Chessells JM, *et al.* Cytomorphology of childhood lymphoblastic leukemia: a prospective study of 2000 patients united kingdom medical research councils working patly on childhood leukemia. Br J Haematol 1992; 81: 52-7.
- 5- Simone JV, Verzosa MS, Rudy JA. Initial features and prognosis in 363 children with acute lymphocytic leukemia. Cancer 1975; 36: 2099-108.
- 6- Sather HN. Age at diagnosis in childhood acute lymphoblastic leukemia. Med Pediatr Oncol 1986;14: 166-72.
- 7- Friedman AM, Weinstein HJ. The role of prognostic features in the treatment of childhood acute lymphoblastic leukemia. Oncologist 2000; 5(4): 321-8.
- 8- Hcereman NA, Sathen HN, Sensel MG. Frequency and clinical significance of cytogenetic abnormalities in pediatric T-lineage acute lymphoblastic leukemia: a report from the children's cancer group. J Clin Oncol 1998;16(4):1270-8.
- 9- Babusíková O, Sejnová D, Kirschnerová G, Kirschnerová Z, Cáp J. Correlation of clinical picture in childhood acute leukemia patients with immunophenotype and chromosomal abnormalities. Neoplasma 2000; 47(6): 382-9.
- 10- UW Cytogenetic Services: Cancer. <http://www.slh.wisc.edu/wps/wcm/connect/extranet/cytogenetics/cancer/all.php>
- 11- Forestier E, Johansson B, Gustafsson G, Borgström G, Kerndrup G, Johannsson J, *et al.* Prognostic impact of karyotypic findings in childhood acute lymphoblastic leukaemia: a Nordic series comparing two treatment periods. For the Nordic Society of Paediatric Haematology and Oncology (NOPHO) Leukaemia Cytogenetic Study Group. Br J Haematol 2000;110(1): 147-53.
- 12- Carroll WL, Bhojwani D, Min DJ, Raetz E, Relling M, Davies S, *et al.* Pediatric acute lymphoblastic leukemia. Hematology/ The Education Program of the American Society of Hematology. Education Program 2003: 102-13.
- 13- van Grotel M, Meijerink JP, Beverloo HB, Langerak AW, Buys-Gladdines JG, Schneider P, *et al.* The outcome of molecular-cytogenetic subgroups in pediatric T-cell acute lymphoblastic leukemia: a retrospective study of patients treated according to DCOG or COALL protocols. Haematologica 2006;91(9):1212-21.
- 14- Willman CL. Discovery of novel molecular classification schemes and genes predictive of outcome in leukemia. Hematology J 2004; 5: 138-43.

## Cytogenetic study of prognostic determinants in children with acute lymphoblastic leukemia

Nazari Sh.<sup>1,2</sup>(MD), Shafiei A.<sup>1,2</sup>(MD), Abdollah Gorji F.<sup>1,2</sup>(MS)

<sup>1</sup>Shaheed Beheshti University of Medical Sciences, Tehran, Iran

<sup>2</sup>Mofid Children Hospital, Tehran, Iran

### Abstract

#### Background and Objectives

Acute lymphoblastic leukemia though the most frequent malignancy in children has well responded to medical treatment as compared with other types of malignancies in recent years. In addition to age, sex and number of white blood cells, genetic survey has been one of the prognostic determinants. This research has been carried out on children diagnosed after being referred to Mofid Children Hospital during a period of three years. This study aims at determining the factors effective on prognosis of lymphoblastic leukemia with an emphasis on patient acute karyotype.

#### Materials and Methods

Out of 102 patients with the diagnosis of acute lymphoblastic leukemia being referred to this hospital between 1990-2002, 74 (within the age groups varying from 6 months to 13 years old) underwent cytogenetic test; out of the latter 28 were excluded. These 74 were classified according to their WBC count and age into high (42 cases) and low risk groups (32 cases). Then, the results were analyzed and compared according to the subfactors such as flowcytometry, age, sex, and blood cell count (WBC, hemoglobin and platelet) both in high and low risk groups.

#### Results

From 74 cases under study, flowcytometry showed that 64 (86.5%) suffered from leukemia type pre B cell; out of the latter 38 (59.4%) based on the number of white cells were placed in the low-risk group. In cytogenetic survey, 34 (45.9%) patients had normal karyotype, 16 (21.6%) had abnormality of chromosome number, and 14 (19%) abnormality of chromosomal structure. No conclusion could be drawn from cytogenetic test conducted on the remaining 10 cases. Comparison of the two groups of high and low risk showed no significant differences. From gender point of view, number of boys was considerably higher than girls in the low risk group (61.9% vs. 39.1%). But as far as karyotype was concerned, there were no differences between the two groups.

#### Conclusions

Regarding the research findings, there was no significant difference between the two groups from genetic disorders point of view. Accordingly, we can conclude that age and number of WBC by themselves are not suitable preliminary factors for prognosis and genetic determination in genes domain. So, it seems necessary for a similar research at a larger scale to be conducted in which prognostic determinants are complied with disease trend.

**Key words:** Acute lymphoblastic leukemia, Cytogenetic, Prognosis

*SJIBTO 2008; 5(2): 117-123*

Received: 27 Oct 2007

Accepted: 4 May 2008

Correspondence: Nazari Sh., Hematology & Oncology Specialist. Assistant Professor of Shaheed Beheshti University of Medical Sciences. Mofid Children Hospital. Shariati St. North of Hosseinieh Ershad, Tehran, Iran. Postal code: 1546815514. Tel: (+9821) 22908282; Fax : (+9821) 22220254  
E-mail: shnazari2000@yahoo.com