



Semnan University of Medical Sciences

KOOMESH

Journal of Semnan University of Medical Sciences

Volume 20, Issue 3 (Summer 2018), 417-602

ISSN: 1608-7046

Full text of all articles indexed in:

Scopus, Index Copernicus, SID, CABI (UK), EMRO, Iranmedex, Magiran, ISC, Embase

بررسی عوامل احتمالی مرتبط با عود بیماری در دستگاه عصبی مرکزی در کودکان با تشخیص لوکمی لنفوبلاستیک حاد

نیما گیاهی^۱ (M.D)، صباحت حقی^۲ (M.D)، محمد فرانش^۳ (M.D)، مجید میرمحمدخانی^۴ (M.D)، عظیم مهرور^۲ (M.D)، مریم تشویقی^۲ (M.D)، امیرعباس هدایتی اصل^۲ (M.D)، پرویز کوخایی^{۵*} (Ph.D)

۱- کمیته تحقیقات دانشجویی، دانشگاه علوم پزشکی سمنان، سمنان، ایران

۲- گروه بیماری‌های اطفال، دانشگاه علوم پزشکی سمنان، سمنان، ایران

۳- گروه بیماری‌های اطفال، دانشگاه علوم پزشکی ایران، تهران، ایران

۴- مرکز تحقیقات عوامل اجتماعی موثر بر سلامت، دانشگاه علوم پزشکی سمنان، سمنان، ایران

۵- مرکز تحقیقات سرطان، دانشگاه علوم پزشکی سمنان، سمنان، ایران

۶- آزمایشگاه ایمنولوژی و ژن‌درمانی، مرکز سرطان کارولینسکا، بیمارستان دانشگاه کارولینسکا، استکهلم، سوئد

تاریخ دریافت: ۱۳۹۵/۲/۲۵ تاریخ پذیرش: ۱۳۹۶/۱۲/۱۶

* نویسنده مسئول، تلفن: ۰۲۳۳۲۶۵۴۳۶۲ Parviz.kokhaei@ki.se

چکیده

هدف: دستگاه اعصاب مرکزی شایع‌ترین محل درگیری خارج از مغز استخوان در لوکمی لنفوبلاستیک حاد در هنگام عود بیماری می‌باشد. این مطالعه با هدف بررسی عوامل احتمالی مرتبط با عود این بیماری در دستگاه عصبی مرکزی در کودکان انجام گرفت.

مواد و روش‌ها: در یک مطالعه گذشته‌نگر، اطلاعات پایه و بالینی کودکان زیر ۱۵ سال مبتلا به لوکمی حاد لنفوبلاستیک که بین سال‌های ۱۳۸۶ تا ۱۳۹۳ به مرکز درمانی و تحقیقاتی سرطان کودکان محک تهران مراجعه کرده بودند، از زمان تشخیص تا عود احتمالی بیماری مورد تحلیل قرار گرفت. برای بررسی میزان عود از تحلیل بقا با روش کاپلان‌مایر و به منظور مقایسه آماری میان زیرگروه‌ها از لگ-رنک تست استفاده شد.

یافته‌ها: در این مطالعه داده‌های مربوط به ۱۵۹ کودک (۶۹ نفر دختر و ۹۰ نفر پسر) با میانگین سنی ۵/۳۳ سال مورد تحلیل قرار گرفت. میانگین و انحراف معیار زمان پیگیری در بیماران ۲/۱۴۴±۲۷۷/۴ روز بود. از میان بیماران ۱۹ نفر (۱۱/۹٪) دچار عود در دستگاه اعصاب مرکزی شدند به طوری که بیش‌ترین موارد (۶۸/۴۲٪)، مربوط به بیمارانی بود که هیچ‌گونه اختلال سائتوزنتیک در مایع مغزی نخاعی نداشتند. در آزمون لگ-رنک، ارتباط معنی‌داری میان سن و بروز عود دستگاه اعصاب مرکزی مشاهده نشد. میانگین و انحراف معیار مدت زمان زندگی پس از درمان در گروه پسران به صورت ۴۸۰/۰±۶۶/۴ روز و در گروه دختران، به صورت ۵۸۱/۰±۲۰/۴۸۰ روز بود ($P < 0.05$).

نتیجه‌گیری: جنس پسر به عنوان عامل خطر برای عود بیماری لوکمی لنفوبلاستیک در دستگاه عصبی مرکزی مطرح می‌باشد.

واژه‌های کلیدی: لوکمی لنفوبلاستیک حاد، عود دستگاه اعصاب مرکزی، بذل مایع مغزی نخاعی، جنسیت

می‌گذارد، عود بیماری است که دلیل اصلی شکست درمانی به حساب می‌آید. طبق تعریف، عود بیماری لوکمی، به معنی حضور سلول‌های شناسایی شده‌ی لنفوبلاست بدخیم در دستگاه خون‌ساز و بافت‌های بدن نظیر مغز استخوان، دستگاه عصبی مرکزی (Central Nervous System, CNS)، بیضه‌ها و تخمدان‌ها است [۱۳].

در مرحله‌ی تشخیص بیماری لوکمی لنفوبلاستیک حاد تنها در کم‌تر از ۵٪ موارد درگیری دستگاه اعصاب مرکزی

مقدمه

لوکمی لنفوبلاستیک حاد (Acute Lymphoblastic Leukemia, ALL)، شایع‌ترین بدخیمی دوران کودکی به‌شمار می‌رود که حدود ۲۵٪ سرطان‌های کودکان در سن زیر ۱۵ سال را شامل می‌شود [۲، ۱]. اما خوشبختانه نزدیک به ۸۰٪ کودکان مبتلا به این بیماری، پیش‌آگهی خوب با امید به زندگی پنج سال دارند [۳-۱۲]. یکی از مسائلی مهم که روی پیش‌آگهی بیماران تأثیر

این مطالعه به صورت گذشته‌نگر، با استفاده از اطلاعات مربوط به پرونده بالینی کودکان گروه سنی زیر ۱۵ سال با تشخیص لوکمی حاد (لوکمی لنفوبلاستیک حاد) انجام شد. نمونه‌گیری به صورت آسان (و یا در دسترس) از میان پرونده بیماران انتخاب شد که بین سال‌های ۱۳۸۶ تا ۱۳۹۳ با تشخیص لوکمی لنفوبلاستیک حاد به مرکز درمانی و تحقیقاتی سرطان کودکان محک تهران مراجعه کرده بودند و از نظر اطلاعات مورد نیاز کامل بودند. لازم به ذکر است قبلاً رضایت آگاهانه از والدین بیماران برای استفاده تحقیقاتی از اطلاعات پرونده به شرط رعایت اصل محرمانه بودن آن‌ها اخذ شده بود.

طبق دستورالعمل‌های جاری بالینی در مرکز محک، ابتدا همه بیماران پس از تشخیص و به منظور ارزیابی‌های تکمیلی شامل تعیین نوع لوکمی و مرحله‌ی بیماری مورد آزمایشات و اقدامات تشخیصی تکمیلی قرار گرفتند و بلافاصله پروسه‌ی درمانی کودکان آغاز شد. آزمایشات دیگر و پیگیری‌های لازم برای بیماران به طور هم‌زمان با اقدامات درمانی انجام و نتایج در پرونده آن‌ها ثبت گردید. از اقدامات مهم انجام شده در این بیماران بذل و آنالیز مایع مغزی نخاعی بوده که به منظور ارزیابی دستگاه اعصاب مرکزی از نظر درگیری اولیه، عود و نیز تعیین تروماتیزه بودن یا نبودن آن انجام شده است. طبق تعریف نمونه زمانی تروماتیزه محسوب می‌شود که بیش‌تر از ۱۰ گلوبول قرمز خونی در هر میکرولیتر از مایع مغزی نخاعی قابل شمارش باشد. هم‌چنین بیماران از نظر بروز عود (Relapse) در دستگاه اعصاب مرکزی تحت پیگیری قرار می‌گرفتند که به وجود لنفوبلاست‌های سرطانی در بافت‌های دستگاه اعصاب مرکزی اطلاق می‌گردد که با حضور لنفوبلاست‌های سرطانی در مایع مغزی نخاعی یا وجود توده در بافت‌های وابسته طبق یافته‌های پرتونگاری اطلاق می‌شود. به این ترتیب سه حالت در بازه زمانی پیگیری از این نظر ممکن است رخ دهد: عود در دستگاه اعصاب مرکزی به همراه شواهد عود در بافت‌های دیگر، عود در دستگاه اعصاب مرکزی بدون شواهد عود در بافت‌های دیگر و عدم عود در دستگاه اعصاب مرکزی (با یا بدون شواهد عود در بافت‌های دیگر). تعداد کلی گلبول سفیدهای خون محیطی در مرحله‌ی تشخیصی، فاکتور دیگری بود که مورد ارزیابی قرار گرفت. در این مورد، بیماران بر اساس شمارش گلبول سفیدهای خون محیطی در زمان تشخیص بیماری به دو دسته تقسیم شدند: الف- زیر ۵۰ هزار عدد ب- بیش‌تر و یا مساوی ۵۰ هزار عدد در میلی‌لیتر.

وجود دارد. اما در هنگام عود شایع‌ترین محل درگیری در خارج از مغز استخوان (بالای ۴۰-۳۰٪ موارد) دستگاه اعصاب مرکزی می‌باشد [۱۴]. علاوه بر سن و جنس نیز به عنوان عوامل بالقوه موثر در پیش‌آگهی بسیاری از بیماری‌ها، عوامل خطر متعددی ممکن است بر عود دستگاه اعصاب مرکزی تأثیر بگذارند که یکی از آن‌ها القای بیماری یا عود به دلیل ورود مستقیم سلول‌های بدخیم خونی به دستگاه اعصاب مرکزی می‌باشد. گرچه راه اصلی برای ورود سلول‌های سرطانی عبور آن‌ها از سد خونی مغزی است - که در حالت طبیعی، به‌عنوان مانعی برای ارتباط مستقیم محتویات داخل عروق خونی و مایع مغزی نخاعی عمل می‌کند - اما این احتمال نیز وجود دارد که بذل مایع مغزی نخاعی به‌عنوان یک اقدام تشخیصی و درمانی، انتقال مستقیم سلول‌های بدخیم خونی را به دستگاه اعصاب مرکزی تسهیل نماید [۱۵]. این در حالی است که شایع‌ترین عارضه‌ی بذل مایع مغزی نخاعی، تروماتیزه شدن بذل است که حدوداً در ۲۰٪ از کودکان و در بیش از یک سوم موارد در نوزادان رخ می‌دهد [۲۷، ۲۸]. میزان وقوع بذل تروماتیزه رابطه‌ی معکوسی با سن بیماران و سطح تجربه‌ی پزشک دارد [۲۷]. تعداد کلی گلبول سفیدهای بیماران در مرحله‌ی تشخیص نیز یک عامل خطر شناخته شده می‌باشد که طبق پژوهش‌های انجام‌شده، نقش قابل توجهی در ماهیت بدخیم سلول‌های بلاست و به تبع آن، تأثیر بر میزان عود دستگاه اعصاب مرکزی دارد [۱۳]. نوع لوکمی لنفوبلاستیک حاد تشخیص داده شده نیز ممکن است به طور بالقوه با میزان عود دستگاه اعصاب مرکزی مرتبط باشد. طبق استاندارد، لوکمی لنفوبلاستیک حاد از نظر مورفولوژی در یکی از ۳ گروه L_1 , L_2 , L_3 قرار می‌گیرند. سلول‌های لوکمیک در تقسیم‌بندی جدیدتر بر اساس ایمونوفنوتایپ (با تکنیک فلوسایتومتری) در یکی از چهار گروه $early\ pre\ B$, $pre\ B$, B قرار می‌گیرند [۱۴]. پژوهش‌های قبلی نشان دادند که وجود اختلالات سایتوژنتیک نظیر $t(9;22)$ و $t(4;11)$ ، بیماران را در گروه افراد باریسک بالا برای عود دستگاه اعصاب مرکزی قرار می‌دهد [۱۴].

مطالعه حاضر با هدف بررسی میزان عود در دستگاه عصبی مرکزی و عوامل احتمالی مرتبط با عود این بیماری در کودکان ایرانی زیر ۱۵ سال مبتلا به لوکمی حاد لنفوبلاستیک با در نظر گرفتن عوامل فوق به عنوان عوامل خطر یا زمینه‌ای احتمالی موثر بر آن انجام گرفت.

دارویی متوتروکسات، سیتارابین و دگزامتازون)، در اولین روز شروع درمان برای همه کودکان مبتلا انجام گرفت. این اقدام در صورت وجود اختلالات خونریزی دهنده تا پایدار شدن وضعیت همودینامیک بیماران به تأخیر می افتاد. بیماران جهت بررسی عود دستگاه اعصاب مرکزی تا پایان سال ۱۳۹۳، مورد پیگیری قرار گرفتند.

برای بررسی میزان عود از تحلیل بقا با روش کاپلان مایر و به منظور مقایسه آماری میان زیرگروه‌ها از لگ-رنک تست استفاده شد. پیامد مورد نظر در تحلیل وقوع عود در دستگاه اعصاب مرکزی با یا بدون شواهد درگیری هم‌زمان در سایر ارگان‌ها یا بافت‌ها بود. وقوع اولیه عود در جایی غیر از بافت اعصاب مرکزی، خروج از مطالعه و یا فوت به هر دلیل (به جز موارد عود در دستگاه اعصاب مرکزی) به عنوان سانسور در مدل در نظر گرفته شد. تجزیه و تحلیل با نرم‌افزار SPSS نسخه ۱۶ در سطح معنی داری ۰/۰۵ انجام شد.

نتایج

در این مطالعه داده‌های مربوط به ۱۵۹ کودک (۶۹ نفر دختر و ۹۰ نفر پسر) با میانگین سنی ۵/۳۳ سال مورد تحلیل قرار گرفت. بیماران از زمان تشخیص بیماری بین ۶ تا ۵۶۸ روز (تا پایان سال ۱۳۹۳، میانگین و انحراف معیار زمان پیگیری: $2/144 \pm 277/4$ روز) از نظر وقوع عود بیماری با تأکید بر عود در دستگاه عصبی مرکزی، مورد پیگیری قرار گرفتند. میانگین (و ۹۵٪ فاصله اطمینان) مدت زمان زندگی بدون عود در کل بیماران ۴۸۸/۵۴ روز (۵۲۹/۱۷-۴۴۷/۹۲؛ فاصله اطمینان ۹۵٪) برآورد شد.

از میان آن‌ها ۳۹ بیمار (۲۴/۵٪) دچار عود شدند که از میان آن‌ها، ۱۹ کودک (۱۱/۹۴٪)، شواهد عود در دستگاه اعصاب مرکزی را نشان دادند. از میان این ۱۹ نفر، ۸ کودک جز در دستگاه اعصاب مرکزی شواهدی به نفع درگیری در سایر بافت‌ها را نداشتند و ۱۱ نفر دچار شواهد عود به طور هم‌زمان در دستگاه اعصاب مرکزی و ارگان‌های خارج از آن هم شده بودند. توزیع محل عود بیماری، در جدول ۱ مشخص است.

جدول ۱. توزیع وضعیت و محل عود بیماری کودکان مورد مطالعه مبتلا به لوکمی لنفوبلاستیک حاد مراجعه‌کننده به مرکز محک تهران بین سال‌های ۱۳۸۶ تا ۱۳۹۳

| دستگاه/بافت | تعداد | درصد |
|--|-------|-------|
| مغز استخوان | ۱۹ | ۱۱،۹۴ |
| دستگاه اعصاب مرکزی به تنهایی | ۸ | ۵،۰۳ |
| دستگاه اعصاب مرکزی به همراه شواهد درگیری هم‌زمان در ارگان‌های دیگر | ۱۱ | ۶،۹۱ |
| بیضه‌ها | ۱ | ۰،۶۲ |
| بدون عود | ۱۲۰ | ۷۵،۴۷ |
| مجموع | ۱۵۹ | ۱۰۰ |

نوع لوکمی لنفوبلاستیک حاد بیماران هم از نظر مورفولوژی و هم از لحاظ ایمونوفنوتایپ در مطالعه به ترتیب بر اساس گزارش پاتولوژی و نیز نتایج بررسی به‌وسیله تکنیک فلوسایتومتری روی نمونه خون بیماران تعیین شد. طبقه‌بندی از نظر مورفولوژی به شرح گروه‌های ذیل بوده است:

L_1 : شامل سلول‌های کوچک با کروماتین هسته‌ای همگن (Homogeneous)، فرم هسته‌ای طبیعی، حاوی هستک کوچک یا بدون هستک، سیتوپلاسم کم و بازوفیلی به مقدار ملایم تا متوسط. L_2 : سلول‌های بزرگ و ناهمگن (Heterogenous) با کروماتین هسته‌ای مختلف، شکل غیرطبیعی هسته‌ی سلول، یک یا بیش‌تر دارای هستک و اندازه‌ی سیتوپلاسم مختلف در سلول‌ها و هم‌چنین بازوفیل؛ متغیر در سلول‌های مختلف. L_3 : سلول‌های همگن بزرگ با کروماتین مشخص و نمای مخصوص در رنگ‌آمیزی به شکل اصطلاحاً لکه‌دار، هسته‌ی منظم و طبیعی، هستک‌های برجسته و فراوان، سیتوپلاسم عمیقاً بازوفیلیک و حاوی واکوئل‌های فراوان [۱۴].

طبقه‌بندی از نظر ایمونوفنوتایپ نیز شامل گروه‌های سلولی زیر بوده است [۲۵]:

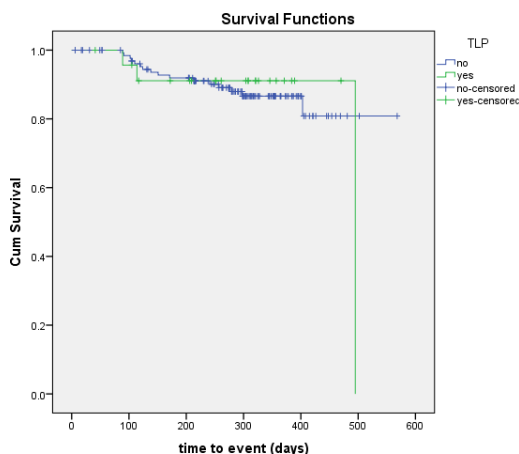
Early pre-B cell : CD10+nosIg or cIg; Pre-B cell : CD10±,cIg+;B-cell : CD19+, CD22+, CD79a+, cIg+, sIg+, sIgK+;T-cell : CD7+, cCD3+, CD2+, CD1±, CD4±, CD8±, HLA-DR-, TdT±

بر اساس ایمونوفنوتایپ‌های پیشگفت برخی قابل انتساب به گروه‌های استاندارد تعریف شده نبوده و به نوعی شامل موارد ترکیبی (Bilineage) می‌شوند (به طور مثال وقتی که مارکرهای مخصوص سلول‌های بدخیم B cell و T cell را به‌طور هم‌زمان در سطح خود بیان کرده باشند). لذا طبق تعریف فوق و به منظور تحلیل داده‌ها دسته‌ی پنجم به موارد ترکیبی اختصاص داده شد.

اختلالات سائوتزنتیک از طریق بررسی کاریوتایپ بیماران انجام گرفت؛ به طوری که طبق تعریف، داده‌ها در یکی از وضعیت‌های نرمال، دیپلوئی (Diploidy)، حذف، جابه‌جایی (Translocation) (شامل (۹و۲۲) t، (۴و۱۱) t، (۱۲و۲۱) t) و سایر اختلالات قرار گرفتند [۱۴]. کودکان مبتلا، از نظر سنی در ۴ گروه شامل تا ۱ سال، بین ۱ تا ۵ سال، ۵ تا ۱۰ سال و بالای ۱۰ سال تقسیم‌بندی شدند.

درمان همه کودکان مورد مطالعه بر اساس پروتکل برلین - فرانکفورت - مونیخ (Berlin-Francfort-Munich (BFM)) انجام شد. بذل مایع مغزی نخاعی اولیه به‌منظور آنالیز آن از لحاظ وجود سلول‌های بلاست بدخیم و تصمیم‌گیری برای شروع شیمی‌درمانی به‌صورت اینتراتکال (با استفاده از رژیم

بر اساس مورفولوژی، ۱۰۵ بیمار (۶۶/۰۶٪) لوکمی لنفوبلاستیک نوع I₁، ۱۱ بیمار (۶/۹۱٪) نوع I₂، ۴ بیمار (۲/۵۱٪) نوع I₃ و ۳۹ بیمار (۲۴/۵۲٪) در دسته نامشخص قرار گرفتند که به ترتیب در گروه اول، ۱۰ عود (۹/۵٪)، در گروه دوم، ۳ عود (۲۷/۳٪)، در گروه سوم، بدون عود و در گروه نامشخص، ۶ عود (۱۵/۱٪) مشاهده شد. با توجه به نمودار کاپلان‌مایر و بر اساس روش لگ-رنک، از نظر آماری تفاوت معنی‌داری میان گروه‌ها از نظر مدت زمان زندگی پس از درمان بدون عود دستگاه اعصاب مرکزی مشاهده نشد ($P=0/081$).



شکل ۱. نمودار مدت زمان زندگی پس از درمان بدون عود دستگاه اعصاب مرکزی بر اساس مدل کاپلان مایر در کودکان با تشخیص لوکمی لنفوبلاستیک حاد مراجعه‌کننده به مرکز درمانی و تحقیقاتی سرطان کودکان محک تهران بین سال‌های ۱۳۸۶ تا ۱۳۹۳، به-تفکیک وضعیت تروماتیزه بودن مایع مغزی نخاعی

علیرغم تقسیم‌بندی بر اساس ایمونوفنوتایپ و نیز اختلافات سایتوژنتیک سلول‌های لوکمیک و بررسی ارتباط هر یک از آن‌ها با عود در دستگاه اعصاب مرکزی، به دلیل پراکندگی داده‌ها، علی‌رغم تقسیم‌بندی به گروه‌های کم‌تر با جامعه آماری بیش‌تر، باز هم ارتباط آماری معنی‌داری بین گروه‌ها مشاهده نشد ($P>0/05$). بیش‌ترین فراوانی کودکان مبتلا به لوکمی لنفوبلاستیک حاد مربوط به گروه سنی ۱ تا ۵ سال بوده (۴۱/۵٪) که ارتباط معنی‌داری میان سن و بروز عود دستگاه اعصاب مرکزی قابل گزارش نبود ($P=0/197$).

بحث و نتیجه‌گیری

جمع‌بندی نتایج به‌دست آمده‌ی این پژوهش بیان‌گر این است که از میان شش فاکتور مورد مطالعه، تنها جنس بیماران به عنوان ریسک فاکتور برای عود بیماری لوکمی لنفوبلاستیک در دستگاه عصبی مرکزی مطرح می‌باشد. در مطالعه‌ی Comila Silva peres و همکارانش در سال ۲۰۱۲ نتایج حاصل نشان داد که ۵۰ هزار گلبول سفید در زمان تشخیص،

از میان بیماران مورد مطالعه، تعداد ۲۴ بیمار (۱۵/۰۹٪)، اولین نوبت بذل مایع مغزی نخاعی ایشان تروماتیزه شد که ۳ نفر از ایشان (۲/۴۲٪) دچار عود در دستگاه عصبی مرکزی شدند. در مقابل، از ۱۳۵ نفر (۸۴/۹٪) از بیمارانی که بذل تروماتیزه در آن‌ها اتفاق نیفتاده بود، در ۱۶ مورد (۱۱/۸۵٪) عود دستگاه اعصاب مرکزی اتفاق افتاد. میانگین و خطای معیار مدت زمان زندگی بدون عود دستگاه اعصاب مرکزی پس از تشخیص برای بیمارانی که طبق تعریف، بذل مایع مغزی نخاعی تروماتیزه داشته‌اند، $459/99 \pm 28/95$ و برای کسانی که بذل مایع مغزی نخاعی تروماتیزه نداشته‌اند، $506/03 \pm 15/40$ روز برآورد شد که گرچه این مدت از نظر عددی در گروهی که بذل مایع مغزی نخاعی تروماتیزه نداشته‌اند، طولانی‌تر بود، اما این اختلاف از نظر آماری معنی‌دار نبود ($P=0/969$) (شکل ۱).

از میان ۹۰ پسر حاضر در مطالعه، ۱۵ نفر (۷۸/۹۴٪) دچار عود بیماری در دستگاه اعصاب مرکزی شدند که این رقم در مورد ۶۹ دختری که سایر بیماران را تشکیل می‌دادند، به ۴ نفر (۲۱/۰۵٪) می‌رسد. میانگین و انحراف معیار مدت زمان زندگی پس از درمان در گروه پسران $480/66 \pm 21/04$ روز و در گروه دختران $480/20 \pm 10/58$ روز برآورد شد. آزمون آماری ارتباط معنی‌دار میان زمان زندگی تا عود دستگاه اعصاب مرکزی و جنس بیماران را نشان داد، به طوری که این مدت در دختران طولانی‌تر از پسران میزان عود بیماری در دستگاه اعصاب مرکزی در پسران بوده است ($P=0/030$).

از میان بیماران در بدو تشخیص شمارش گلبول سفید ۱۸ بیمار (۱۱/۳۲٪) در خون محیطی مساوی و یا بیش‌تر از ۵۰ هزار در میلی‌لیتر بوده و ۱۴۱ بیمار (۸۸/۶۷٪)، گلبول سفید کم‌تر از این مقدار داشته‌اند که از میان گروه اول، ۲ نفر (۱۱/۱۱٪) و از گروه دوم، ۱۷ نفر (۱۴/۹٪) دچار عود دستگاه اعصاب مرکزی شدند. میانگین و خطای معیار مدت زمان زندگی پس از درمان بدون عود دستگاه اعصاب مرکزی، برای گروه اول $488/750 \pm 16/046$ روز و برای گروه دوم $489/821 \pm 20/977$ روز برآورد گردید؛ اگر چه مدت زمان زندگی پس از درمان بدون عود دستگاه اعصاب مرکزی از نظر عددی در گروهی که تعدادی کم‌تر از ۵۰ هزار گلبول سفید خون در بدو تشخیص داشته‌اند، طولانی‌تر بوده، اما از نظر آماری تفاوت معنی‌دار قابل گزارش نبود ($P=0/770$).

معنی داری با میزان عود بیماری در دستگاه اعصاب مرکزی نداشت.

تاثیر نوع اختلال سایتوتوتیک سلول‌های لوکمیک (از طریق بررسی کاربوتایپ) بر میزان عود دستگاه اعصاب مرکزی، هدف دیگر مطالعه‌ی ما بود. به دلیل پراکندگی داده‌ها، علی‌رغم تقسیم‌بندی به گروه‌های کم‌تر با جامعه آماری بیشتر، باز ارتباط آماری به‌دست نیامد و طبق نمودار کاپلان‌مایر، می‌توان گفت در اختلال (۴،۱۱) نسبت عود دستگاه اعصاب مرکزی بیشتر بوده است؛ اما نکته‌ی بسیار مهم این بود که با توجه به پراکندگی داده‌ها، جامعه‌ی آماری مطالعه‌ی ما برای بررسی این ارتباط کافی نبود و تعداد داده‌های بیشتر و جامعه‌ی آماری وسیع‌تری جهت ارزیابی نیاز است.

شاخص بعدی مطالعه، سن بیماران بود. در آزمون لگ رنک، ارتباط معنی‌داری میان سن و بروز عود دستگاه اعصاب مرکزی پیدا نشد؛ ولی در مشاهده‌ی نمودار کاپلان‌مایر، بروز عود در دستگاه اعصاب مرکزی در طی یک سال پس از تشخیص بیماری در گروه سنی بالای ۱۰ سال، بیشتر اتفاق افتاده است.

در آزمون لگ رنک مشخص شد که رابطه‌ی قابل ملاحظه‌ای میان بروز عود دستگاه اعصاب مرکزی و جنس بیماران وجود دارد؛ بنابراین طبق آنالیز انجام شده، میزان عود بیماری در دستگاه اعصاب مرکزی، در پسران بیشتر از دختران بود.

در نهایت از آن‌جا که نتایج این مطالعه هم در جهت تایید و هم در جهت نقض نتایج مطالعات پیشین بود، نیاز به تحقیقات بیشتر و البته با جامعه‌ی آماری بزرگ‌تر می‌باشد؛ چرا که حساسیت این گونه به منظور تعیین عوامل موثر بر پیش‌آگهی کودکان مبتلا، گام بسیار حیاتی و ارزش‌مندی در روند درمانی به‌شمار می‌رود.

تشکر و قدردانی

با تشکر ویژه از مرکز درمانی و تحقیقاتی سرطان کودکان محک تهران به دلیل در اختیار گذاشتن منابع و امکانات و دانشگاه علوم پزشکی سمنان به دلیل تامین هزینه‌های این طرح پژوهشی (طرح تحقیقاتی ۶۸۹). بدین‌وسیله از تمامی اساتید و همکاران محترم که در اجرای طرح نهایت همکاری را داشتند، سپاس‌گزاریم.

منابع

[1] Howlader N, Noone AM, Krapcho M, Garshell J, Neyman N, Altekruse SF, et al. Childhood cancer. posted to the SEER

مهم‌ترین فاکتور مؤثر بر شیوع عود دستگاه اعصاب مرکزی در کودکان مبتلا به لوکمی لنفوبلاستیک حاد می‌باشد. هم‌چنین در این مطالعه مشخص شد که بین عود دستگاه اعصاب مرکزی با LP تروماتیزه شده یا نشده، فاصله‌ی زمانی تشخیص و اولین LP و نیز مکانی که LP انجام می‌شود، ارتباط معنی‌داری وجود ندارد [۱۶]. Rech A و همکارانش در سال ۲۰۰۵ به این نتیجه رسیدند که تروماتیزه شدن LP در زمان تشخیص بیماری، عود دستگاه اعصاب مرکزی را افزایش می‌دهد (به خصوص در بیماران با ریسک بالا) و انجام درمان اینتراتکال اولیه، خطر عود را کاهش می‌دهد [۱۸].

بذل مایع مغزی نخاعی تروماتیزه با وجود نتایج ضد نقیض در تحقیقات گذشته، تاثیر معنی‌داری روی عود بیماری نداشت و این نتیجه‌گیری، فرضیه‌ی بالا رفتن میزان عود بیماری در دستگاه اعصاب مرکزی به علت مواجهه‌ی مسقیم مایع مغزی نخاعی با سلول‌های بلاست بدخیم را زیر سوال می‌برد؛ این عدم رابطه بین بذل تروماتیک و عود دستگاه اعصاب مرکزی تا حدودی می‌تواند مربوط به پروتکل‌های جدید درمان باشد که در آن‌ها تزریق هم‌زمان شیمی‌درمانی اینتراتکال در اولین بذل نخاعی تشخیصی انجام می‌شود و هم‌چنین می‌تواند مربوط به انجام تزریقات اینتراتکال بیشتر نسبت به پروتکل‌های قدیمی باشد که جهت اثبات نیازمند مطالعات بیشتر و مقایسه پروتکل‌های مختلف از نظر عود دستگاه اعصاب مرکزی می‌باشد. هم‌چنین در این مطالعه خطر عود دستگاه اعصاب مرکزی به طور کلی پایین‌تر بوده که می‌تواند مرتبط با کارآمدتر بودن پروتکل‌های درمانی جدید باشد.

در یک سری از مطالعات انجام شده، مشاهده شد تعداد کلی گلبول سفیدهای بیماران در مرحله‌ی تشخیص بیماری، نقش قابل توجهی در ماهیت بدخیمی سلول‌های بلاست و احتمالاً به تبع آن تاثیر بر میزان عود دستگاه اعصاب مرکزی دارد [۱۳]. در مطالعه‌ی ما تاثیر تعداد گلبول سفیدهای خون محیطی در بدو تشخیص بر میزان عود بیماری در دستگاه اعصاب مرکزی ثابت نشد و این فاکتور به عنوان ریسک فاکتور تلقی نگردد.

طبق استانداردهای آماری نمی‌توان ارتباط معنی‌داری بین نوع فنوتایپ و بروز عود دستگاه اعصاب مرکزی پیدا کرد، اما با نگاه به نمودار کاپلان‌مایر مشاهده شد نمودار مربوط به بیماران با ایمونوفنوتایپ نوع L₂، به صورت پلکانی فاصله‌ی قابل توجهی از سایر گروه‌ها دارد و این بیانگر ارتباط تامل برانگیز این گروه با بروز عود بیماری در دستگاه اعصاب مرکزی است. ایمونوفنوتایپ سلول‌های لوکمیک، رابطه‌ی

adversely affects outcome in childhood acute lymphoblastic Leukemia. *Blood* 2000; 96: 3381-3384.

[16] Cancela CS, Murao M, Viana MB, de Oliveira BM. Incidence and risk factors for central nervous system relapse in children and adolescents with acute lymphoblastic leukemia. Departamento de Pediatria da Faculdade de Medicina - Universidade Federal de Minas Gerais - UFMG, Belo Horizonte, MG, Brazil. *Rev Bras Hematol Hemoter* 2012; 34: 436-441.

[17] Pui CH, Campana D, Pei D, Bowman WP, Sandlund JT, Kaste SC, et al. Treating childhood acute lymphoblastic leukemia without prophylactic cranial irradiation. *N Engl J Med* 2009; 360: 2730-2741. Comment in: *N Engl J Med* 2009; 361: 1310-1311. author reply 1311-2; *N Engl J Med* 2009; 361: 1310.

[18] Rech A, de Carvalho GP, Meneses CF, Hankins J, Howard S, Brunetto AL. The influence of traumatic lumbar puncture and timing of intrathecal therapy on outcome of pediatric acute lymphoblastic leukemia. *Pediatr Hematol Oncol* 2005; 22: 483-488.

[19] Krishnan S, Wade R, Moorman AV, Mitchell C, Kinsey SE, Eden TO, et al. Temporal changes in the incidence and pattern of central nervous system relapses in children with acute lymphoblastic leukaemia treated on four consecutive Medical Research Council trials, 1985-2001. *Leukemia* 2010; 24: 450-459.

[20] Gaynon PS. Childhood acute lymphoblastic leukemia and relapse. *Br J Haematol* 2005; 131: 579-587.

[21] Gajjar A, Harrison PL, Sandlund JT, Rivera GK, Ribeiro RC, Rubnitz JE, et al. Traumatic lumbar puncture at diagnosis adversely affects outcome in childhood acute lymphoblastic leukemia. *Blood* 2000; 96: 3381-3384. Comment in: *Blood* 2001; 98: 3496-3497.

[22] Howard SC, Gajjar AJ, Cheng C, Kritchevsky SB, Simes GW, Harrison PL, et al. Risk factors for traumatic and bloody lumbar puncture in children with acute lymphoblastic Leukemia. *JAMA* 2002; 288: 2001-2007.

[23] Pieters R, Carroll WL. Biology and Treatment of Acute Lymphoblastic Leukemia. *Hematol Oncol Clin N Am* 2010; 24: 1-18.

[24] FurqanShaikh, Laura Voicu, SoumitraTole, Teresa To, Andrea S. Doria, Lillian Sung, Sarah Alexander. The risk of traumatic lumbar punctures in children with acute lymphoblastic leukaemia. Received in revised form: January 21, 2014; Accepted: February 11, 2014; Published Online: March 19, 2014.

[25] Pui CH, Evans WE: Treatment of acute lymphoblastic leukemia. *N Engl J Med* 2006; 354: 166.

[26] Declaration of Helsinki - Current (2008) version. 64th WMA General Assembly, Fortaleza, Brazil, October 2013.

[27] Glatstein M, Zucker M, Arik A. Incidence of traumatic lumbar puncture: experience of a large tertiary care pediatric hospital. *Clin Pediatr* 2011; 50: 1005-1009.

[28] Nigrovic LE, Kuppermann M, Neuman MI. Risk factors for traumatic or unsuccessful lumbar punctures in children. *Ann Emerg Med* 2007; 49: 762-771.

Cancer Statistics Review web site, April 2013, Section 28. Last accessed November 26, 2013. URL: http://seer.cancer.gov/archive/csr/1975_2010/

[2] Howlader N, Noone AM, Krapcho M, Garshell J, Neyman N, Altekruse SF, et al. Childhood cancer. posted to the SEER Cancer Statistics Review web site, April 2013, Section 29. Last accessed November 26, 2013. URL: http://seer.cancer.gov/archive/csr/1975_2010/

[3] Thomas X, Le QH. Prognostic factors in adult acute lymphoblastic leukemia. *Br J Haematol* 2003; 8: 233-242.

[4] Schrappe M, Reiter A, Ludwig WD, Harbott J, Zimmermann M, Hiddemann W, et al. Improved outcome in childhood acute lymphoblastic leukemia despite reduced use of anthracyclines and crania radiotherapy: results of trial -BFM 90. *Blood* 2000; 95: 3310-3322.

[5] Gaynon PS, Trigg ME, Heerema NA, Sensel MG, Sather HN, Hammond GD, Bleyer WA. Children's Cancer Group trials in childhood acute lymphoblastic leukemia: 1983-1995. *Leukemia* 2000; 14: 2223-2233.

[6] Harms DO, Janka-Schaub GE. Co-operative study group for childhood acute lymphoblastic leukemia (CO): long-term follow-up of trials 82, 85, 89 and 92. *Leukemia* 2000; 14: 2234-2239.

[7] Silverman LB, Gelber RD, Dalton VK, Asselin BL, Barr RD, Clavell LA, et al. Improved outcome for children with acute lymphoblastic leukemia: results of Dana-Farber Consortium Protocol 91-01. *Blood* 2001; 97: 1211-1218.

[8] Gustafsson G, Schmiegelow K, Forestier E, Clausen N, Glomstein A, Jonmundsson G, et al. Improving outcome through two decades in childhood J in the Nordic countries: the impact of high-dose methotrexate in the reduction of CNS irradiation. *Leukemia* 2000; 14: 2267-2275.

[9] Pui CH, Sandlund JT, Pei D, Rivera GK, Howard SC, Ribeiro RC, et al. Results of therapy for acute lymphoblastic leukemia in black and white children. *JAMA* 2003; 290: 2001-2007.

[10] Gökbuget N, Hoelzer D. Recent approaches in acute lymphoblastic leukemia in adults. *Rev Clin Exp Hematol* 2002; 6: 114-141.

[11] Kantarjian HM, O'Brien S, Smith TL, Cortes J, Giles FJ, Beran M, et al. Results of treatment with hyper-CVAD, a dose-intensive regimen, in adult acute lymphocytic leukemia. *J Clin Oncol* 2000; 18: 547-561.

[12] Linker C, Damon L, Ries C, Navarro W. Intensified and shortened cyclical chemotherapy for adult acute lymphoblastic leukemia. *J Clin Oncol* 2002; 20: 2464-2471.

[13] Conter V, Rizzari C, Sala A, Chiesa R, Citterio M, Biondi A. Acute lymphoblastic leukemia. orphanet encyclopedia. December 2004. <http://www.orpha.net/data/patho/GB/uk-CNS.pdf>

[14] Pui CH, Howard SC. Current management edges of malignant disease in the CNS in paediatric leukaemia. *Lancet Oncol* 2008; 9: 257-268.

[15] Gajjar A, Harrison PL, Sandlund JT, Rivera GK, Ribeiro RC, Rubnitz JE, et al. Traumatic lumbar puncture at diagnosis

Possible risk factors associated with the CNS relapse in children with acute lymphoblastic leukemia

Nima Giahi (M.D)¹, Sabahat Haghi (M.D)², Mohammad Faranoosh (M.D)³, Majid Mirmohammadkhani (M.D)⁴, Azim Mehrvar (M.D)², Maryam Tashvighi (M.D)², Amirabbas Hedayatiasl (M.D)², Parviz Kokhaei (Ph.D)^{*5,6}

1 - Student Research Committee, Semnan University of Medical Sciences, Semnan, Iran

2 - Dept. of Pediatric, Semnan University of Medical Sciences, Semnan, Iran

3 - Dept. of Pediatric Iran University of Medical Sciences, Tehran, Iran

4 - Research Center of Health Social Determinants and Department of Community Medicine, Semnan University of Medical Sciences, Semnan, Iran

5 - Cancer Research Center, Semnan University of Medical Sciences, Semnan, Iran

6 - Immune and Gene Therapy Lab, Cancer Centre Karolinska, Karolinska University Hospital, Stockholm, Sweden

* Corresponding author. +98 2333654362 Parviz.kokhaei@ki.se

Received: 14 May 2016; Accepted: 7 Mar 2018

Introduction: The Central Nervous System (CNS) is the most frequently affected extramedullary site of relapse (up to 30-40%). Importantly, study of possible risk factors associated with the CNS relapse was the purpose of this research.

Materials and Methods: In this retrospective cohort study, 159 children aged less than 15 years, diagnosed with ALL from 2008 to 2015, who are referred to Mahak Pediatric Cancer Hospital and Research Center, chosen by convenient sampling and afterwards their information were recorded. Data analysis done by using SPSS software version 16; at first, statistics were described using the mean and standard deviation. Then, we did Log-rank test and Kaplan-Mayer analysis to compare the proportions. Survival analysis model helped us to discuss about the relapse rate.

Results: Among children in the study, 56.6% are male with the average age of 5.33 years. The CNS relapse occurred in 19 patients (11.9%). In the first lumbar puncture (LP) done for diagnostic approach, 24 patients (15.09%) got traumatized. However, there was no significant deference between these patients and the other group with clean puncture ($P = 0.961$). The majority of relapses (68.42%) were in patients with no cytogenetic abnormalities. In Log-rank test there was no proof to support the age related CNS relapse ($P=0.197$). The average and standard deviation of life long after treatment was in order 480.66 and 21.04 days in males and 480.20 and 10.58 days in females ($P=0.030$).

Conclusion: Boy sex is a risk factor for CNS relapse in ALL. Traumatized lumbar puncture would remove from the risk factors in contrast to some other studies according to our research. Finally, considering the previous studies, more researches with greater population is recommended.

Keywords: Acute Lymphoblastic Leukemia, CNS Relapse, Child