

بررسی دهساله بیماری هوچکین در بیمارستان کودکان مفید

نویسندگان: ۱-دکتر مژگان هاشمیه* ۲-دکتر محمدتقی ارزانیان**

خلاصه:

این مطالعه شامل بررسی ده ساله بر روی کودکان مبتلا به هوچکین در بیمارستان کودکان مفید است. نتایج بدست آمده از این تحقیق از نظر برخی پارامترها مشابه آمارهای غربی و در پاره‌ای موارد کاملاً متفاوت با آنهاست. نتایج حاصله از تحقیق نشان داده است که بیماران مورد مطالعه در گروه سنی زیر ۵ سال جای دارند، در صورتی که بیماری هوچکین در کشورهای غربی در کودکان زیر ۵ سال نادر است. از نقطه نظر (Stage)، در کشورهای غربی، اکثریت کودکان در مراحل ابتدایی بیماری (Stage I & II) مراجعه می‌کنند، در صورتی که در بررسی ما، حدود ۴۰٪ بیماران در (Stage III) مراجعه کردند. همچنین در آمارهای غربی در ۲۰٪ کودکان علائم سیستمیک وجود دارد، در صورتی که در آمار این مطالعه ۴۳٪ بیماران در گروه B جای داشتند و مسلماً وجود علائم B (تب، تعریق شبانه، کاهش وزن توجیه نشده) با وخیم شدن پیش آگهی همراه است. همچنین از نقطه نظر پاتولوژی، شایعترین نوع پاتولوژی در کودکان براساس آمارهای غربی Nodular Sclerosis است، در صورتی که در مطالعه حاضر Mixed Cellularity می‌باشد و این گونه هیستولوژیک نسبت به نوع Nodular Sclerosis از پیش آگاهی وخیم تری برخوردار است. اسپلنومگالی در مطالعه ما در درصد بیشتری از کودکان و درگیری مدیاستن در درصد کمتری از بیماران نسبت به آمارهای غربی وجود داشت، از طرفی لنفونوی در کودکان بیمارستان مفید در ۲۱٪ موارد وجود داشت، در صورتی که در کودکان غربی لنفونوی پدیده نادری است. لنفونوی نیز از جمله فاکتورهایی است که سبب وخیم شدن پیش آگاهی می‌شود.

گل واژگان: بیماری هوچکین، بدخیمی، لنفوم

مقدمه:

سالگی می‌باشد. در کشورهای در حال توسعه Peak اول قبل از نوجوانی اتفاق می‌افتد. در کشورهای صنعتی این بیماری بندرت در کودکان زیر ۵ سال تشخیص داده می‌شود. مطالعات اپیدمیولوژیک نشان داده است که عوامل عفونی متعددی از قبیل

بعد از لوسمی و تومورهای مغزی، شایعترین بدخیمی در کودکان لنفوم است که به دو گروه لنفوم‌های هوچکینی و غیر هوچکینی تقسیم می‌شود. این بیماری در کشورهای صنعتی و پیشرفته در دو Peak مشاهده می‌شود Peak اول از اواسط تا اواخر دهه دوم و Peak دوم بعد از سن ۵۰

* فوق تخصص خون و آنکولوژی کودکان دانشگاه علوم پزشکی اراک
** فوق تخصص خون و آنکولوژی کودکان دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی

متدولوژی تحقیق :

در این بررسی کلیه بیماران مبتلا به هوچکین که در طی یک دوره زمانی ۱۰ ساله (در بین سالهای ۱۳۶۵ الی ۱۳۷۵) به بخش انکولوژی بیمارستان کودکان مفید مراجعه کرده بودند، گنجانده شدند. تشخیص در کلیه موارد به وسیله بیوپسی از بافت تأیید گردید. جامعه مورد بررسی شامل ۸۲ نمونه می‌باشد که اطلاعات مربوط به سن، جنس، Stage، نوع پاتولوژی، وجود علائم سیستمیک (نوع A و یا B)، علائم بالینی، وجود یافته‌های مثبت از نظر هماتولوژی (آنمی-لنفوپنی-انوزینوفیلی)، وجود اسپلنومگالی، وجود درگیری مدیاستن، وجود آدنوپاتی داخل شکم، نوع درمان انجام شده، پاسخ به درمان، وضعیت پی‌گیری بیماران، میزان عود بیماری و بالاخره میزان و علل مرگ و میر بیماران جمع‌آوری شد. برای تمامی بیماران مورد مطالعه Clinical Staging انجام شد، بدین ترتیب که با استفاده از معاینه فیزیکی دقیق، رادیوگرافی ریه، CT Scan قفسه صدری، سونوگرافی شکم، CT Scan شکم، آسپیراسیون و بیوپسی مغز استخوان، Staging انجام شد.

نتایج :

نتایج بدست آمده از این تحقیق در جداول زیر خلاصه گردیده است :

- ۱- Interleukin-1
- ۲- Tumor Necrosis Factor
- ۳- Interferon- γ
- ۴- Granulocyte-Macrophage Colony Stimulating Factor
- ۵- Granulocyte Colony Stimulating Factor
- ۶- Monocyte Colony Stimulating Factor

EBV, CMV, Herpes Virus-6 در این بیماری دخالت دارند. (۱) این بیماری در افرادی که دارای نقص ایمنی زمینه‌ای هستند، از شیوع بیشتری برخوردار است. (۲)

از نقطه نظر بیولوژی، سلول بدخیم موجود در این بیماری، سلول Reed-Sternberg است که منشاء آن می‌تواند از سلولهای لنفوسیت B و یا T و یا سلولهای Antigen-Presenting Cell باشد (۲) سلولهای هوچکین قادر هستند که گروهی از سیتوکین‌ها را از قبیل IL-1^(۱), IL-2, IL-5, IL-6, TNF^(۲) α , TNF- β , IFN^(۳) γ , GM-CSF^(۵), G-CSF^(۶) ترشح کنند. (۳)

شایعترین تظاهر بالینی این بیماری به صورت لنفادنوپاتی بدون درد در ناحیه سوپراکلاویکول و یاسرویکال است. بیماران درگیری مدیاستن دارند و اسپلنومگالی و هپاتومگالی معمولاً دلالت بر بیماری پیشرفته دارند. (۲) در بیماری هوچکین یک سری اختلالات در سیستم ایمنی سلولی وجود دارد که من جمله می‌توان اشکال در واکنش‌های ازدیاد حساسیت تأخیری جلدی، افزایش تولید ایمونوگلوبولین‌ها، سطوح بالای کمپلکسهای ایمنی در گردش، تولید آنتی‌بادیهای ضد لنفوسیت‌ها، کاهش فعالیت سلولهای Natural Killer، افزایش حساسیت نسبت به مونوسیت‌های ساپرسور و سلولهای T ساپرسور و بالاخره افزایش سطح گیرنده‌های مربوط به اینترلوکین ۲-در جریان گردش خون را نام برد. (۴)

درمانی که امروزه برای کودکان اجرا می‌شود کاربرد توأم رادیوتراپی با دوز پایین (معادل ۲۵۰۰ سانتی‌گراد) و شیمی درمانی ترکیبی است. (۲) مهمترین عارضه دیررس این بیماران بروز بدخیمی‌های ثانویه می‌باشد که چنانچه بیماران درمان هوچکین را قبل از سن ۱۶ سالگی دریافت کنند، در آنها احتمال بروز کانسرهاى ثانویه، ۱۸ برابر بیشتر افراد کل جامعه خواهد بود. (۵)

جدول ۱- توزیع درصد فراوانی بیماران مبتلا به هوچکین بر حسب جنس

جنس	تعداد	درصد
مذکر	۶۰	۷۳/۲
مؤنث	۲۲	۲۶/۸
جمع	۸۲	۱۰۰

جدول شماره ۲- توزیع درصد فراوانی گروههای سنی در ۸۲ کودک مبتلا به هوچکین

گروه سنی	تعداد	درصد
۴-۵ سال	۱۰	۱۲/۲
۵-۹ سال	۵۸	۷۰/۷
۱۰-۱۴ سال	۱۴	۱۷/۱
جمع	۸۲	۱۰۰

جدول ۳- توزیع درصد بیماران مبتلا به هوچکین بر حسب Stage

Stage	تعداد	درصد
I	۱۳	۱۵/۹
II	۳۰	۳۶/۶
III	۳۲	۳۹
IV	۷	۸/۵
جمع	۸۲	۱۰۰

جهت مقایسه آماری مابین متغیرهای Stage و علائم A, B از آزمون Chi-Square استفاده کردیم. درصد بروز علائم B در مجموعه بیماران Stage I+II معادل ۲۰ درصد و در مجموعه بیماران Stage III+IV برابر ۶۶/۶٪ بدست آمد. به عبارت دیگر مابین متغیرهای Stage و وجود علائم A و B در بیماران مبتلا به هوچکین، ارتباط آماری معنی داری در سطح $P < 0.0005$ وجود دارد.

جهت مقایسه آماری مابین متغیرهای Stage و علائم A, B از آزمون Chi-Square استفاده کردیم. درصد بروز علائم B در مجموعه بیماران Stage I+II معادل ۲۰ درصد و در مجموعه بیماران Stage III+IV برابر ۶۶/۶٪ بدست آمد. به عبارت دیگر مابین متغیرهای Stage و وجود علائم A و B در بیماران مبتلا به هوچکین، ارتباط آماری معنی داری در سطح $P < 0.0005$ وجود دارد.

جدول ۴- درصد فراوانی بیماران مبتلا به هوچکین بر حسب وجود علائم سیستمیک (گروه A و B)

گروه	تعداد	درصد
A	۴۷	۵۷/۳
B	۳۵	۴۲/۷
جمع	۸۲	۱۰۰

جدول ۵- توزیع درصد فراوانی بیماران مبتلا به هوچکین بر حسب نوع پاتولوژی

پاتولوژی	تعداد	درصد
L.P=Lymphocyte Predominant	۱۵	۱۸/۳
N.S=Nodular Sclerosis	۲۷	۳۲/۹
M.C=Mixed Cellularity	۳۷	۴۵/۱
L.D=Lymphocyte Depleted	۳	۳/۷
جمع	۸۲	۱۰۰

ذکر این نکته ضروری است که در هیچیک از بیماران Stager & II، پاتولوژی L.D که در بین انواع پاتولوژیک بیماری هوچکین، دارای وخیم‌ترین پیش‌آگهی می‌باشد، وجود نداشت.

جدول ۶- توزیع درصد فراوانی بیماران مبتلا به هوچکین در بیمارستان کودکان مفید بر حسب نوع علائم بالینی (N=۸۲)

علائم بالینی	تعداد	درصد
لنفادنوپاتی سرویکال	۷۵	۹۱/۵
لنفادنوپاتی آگزیلاری	۲۲	۲۶/۸
لنفادنوپاتی اینگوینال	۸	۹/۷
لنفادنوپاتی سوپراکلاویکل	۷	۸/۵
آدنوپاتی مدیاستن	۳۱	۳۷/۸
آدنوپاتی داخل شکم	۲۲	۲۶/۸
اسپلنومگالی	۳۲	۳۹

جدول ۷- توزیع درصد فراوانی بیماران مبتلا به هوچکین بر حسب علائم هماتولوژیک

یافته‌های هماتولوژیک	تعداد	درصد
آنمی	۳۹	۴۷/۶
لنفوبنی	۱۷	۲۰/۷
انوزینوفیلی	۷	۸/۵

جدول ۸- توزیع درصد فراوانی بیماران مبتلا به هوچکین بر اساس نوع درمان انجام شده

نوع درمان	تعداد	درصد
شیمی درمانی تنها	۳۲	۳۹
رادیوتراپی تنها	۱۵	۱۸/۳
شیمی درمانی + رادیوتراپی	۳۱	۳۷/۸
هیچکدام	۴	۴/۹
جمع	۸۲	۱۰۰

جدول ۹- توزیع درصد فراوانی بیماران مبتلا به هوچکین در بیمارستان کودکان مفید از نظریه

وضعیت بیماران	تعداد	درصد
زنده و سالم	۵۹	۷۲
فوت شده	۷	۸/۵
پی گیری ندارد	۱۶	۱۹/۵
جمع	۸۲	۱۰۰

علامت، همین لنفادنوپاتی سرویکال می باشد که در ۸۰-۶۰٪ بیماران مشاهده می شود. در عرض اسپلنومگالی در مطالعه ما در درصد بیشتری از کودکان و درگیری مدیاستن در درصد کمتری از بیماران نسبت به آمارهای غربی وجود داشت.

همچنین لنفوپنی در ۲۱ درصد از بیماران مطالعه ما وجود داشت، در صورتی که لنفوپنی در کودکان غربی نادر است. وجود لنفوپنی با پیش آگهی بیماری نسبت معکوس دارد.

میزان مرگ و میر بیماران ما معادل ۸/۵٪ می باشد. شایع ترین علت مرگ در این بیماران عفونت بوده است که در ۴ مورد پنومونی دخیل بوده که منجر به تاکی پنه، سیانوز، دیسترس تنفسی و در نهایت نارسایی تنفسی و مرگ شده است. یک مورد نیز ۲ سال بعد از خاتمه درمان به علت ابتلا به آبله مرغان فوت گردیده است.

میزان بقای عاری از بیماری (Disease Free Survival=DFS) در Stage I+II معادل ۷۳٪ می باشد. به عبارت دیگر از کل ۶۶ بیماری که پی گیری 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 بقای کل بیماران معادل ۸۰٪ می باشد. مدت زمانی که این بیماران عاری از بیماری بودند، بین ۱ الی ۱۰۱ ماه متغیر و میانگین آن معادل ۳۵ ماه می باشد. از نظر میزان عود (Recurrence Rate)، ۲ بیمار از ۶۶ بیماری که دقیقاً پیگیری شده اند،

بحث :

همان طوری که قبلاً ذکر گردید، این مطالعه یک بررسی ده ساله بر روی بیماری هوچکین کودکان است که محل انجام تحقیق، بیمارستان کودکان مفید است. در بررسی ما بیماری هوچکین اکثراً در پسران مشاهده گردیده به طوری که نسبت جنس مذکر به مؤنث معادل ۲/۷ به ۱ می باشد که این نسبت در آمارهای غربی حدود ۳ به ۱ است، بنابراین از نظر شیوع جنسی تفاوت عمده ای وجود ندارد.

در این بررسی بیماران در گروه سنی < ۵ سال جای داشتند، در صورتیکه بیماری هوچکین در کشورهای غربی در زیر ۵ سال نادر است.

از نظر Stage، در کشورهای غربی، اکثریت کودکان در مراحل ابتدایی بیماری مراجعه می کنند (Stage I & II) در صورتی که در بررسی بیماران ما حدود ۴۰٪ بیماران در Stage III مراجعه کردند. همچنین در آمارهای غربی در ۲۰٪ موارد علائم گروه B جای داشتند. مسلماً وجود علائم B سبب وخیم تر شدن پیش آگهی می شود.

شایع ترین نوع پاتولوژی بیماری هوچکین در کتب غربی نوع Nodular Sclerosis و در مطالعه ما Mixed Cellularity است. نوع Mixed Cellularity نسبت به نوع Nodular Sclerosis از پیش آگهی بدتری برخوردار است.

از نقطه نظر علائم بالینی، شایع ترین علامت در بیماران ما لنفادنوپاتی سرویکال بود که در ۹۱٪ بیماران مشاهده گردید، در آمارهای غربی نیز شایع ترین

زمینه مصرف بلثومایسین دچار فیروز در ریه گردید. بنابراین در انتها می‌توان ذکر کرد که کلیه فاکتورهایی که با پیش‌آگهی وخیم همراهی دارند، در کودکان مطالعه‌ما نسبت به آمارهای غربی، از شیوع بیشتری برخوردار هستند.

دچار عود گردیدند که معادل ۳٪ از کل بیماران پی‌گیری شده می‌باشد که یک مورد منجر به فوت گردیده و یک مورد نیز برای ادامه درمان مراجعه نکرده است. نکته‌ای که قابل ذکر است، این است که از ۱۶ بیمار پی‌گیری دقیقی در دست نیست و بنابراین ممکن است میزان عود واقعی مطالعه‌ما از این رقم بالاتر باشد.

در طول زمان پی‌گیری بیماران که بین ۶ ماه الی ۱۰ سال می‌باشد، یکی از بیماران دچار AML از نوع M4 گردید که به پروتکل‌های متداول شیمی درمانی نیز پاسخ نداد و در نهایت فوت گردید. بیمار دیگری نیز در

REFERENCES:

- 1-Hudson, M and Donaldson S, Hodgkin's Disease, *Pediatric Clinics Of North America*, August 1997; Volume 44, Number 4, Page 892
- 2-Hudson M. and donaldson S, Hodgkin's Disease ,In Pizzo P, Poplack D.(eds):*Principles and Practice Of Paediatric Oncology*, Third Edition, Lippincott-Raven Company, 1997; P.P 523-544
- 3-Lanzkowsky P, Hodgkin's disease In *Manual Of Paediatric Hematology and Oncology*, Second Edition , New York , Churchill-Livingstone 1995; P.P 347-372
- 4-De Vita V, Hellman S, Jaffe E.:*Hodgkin's Disease*, In De Vita V, Hellman S, Rosenberg S.(eds): *Cancer, Principles and Practice Of Oncology*, 4th Edition , Philadelphia, JB Lippincott Company , 1993 P.P 1819-1829
- 5- Donaldson S, Hancock S, *Second Cancers After Hodgkin's Disease In Childhood* , *The New England Journal Of Medicine*, 21, March 1996