

# خون

فصلنامه علمی پژوهشی

دوره ۵ شماره ۲ تابستان ۸۷ (۱۴۷-۱۴۳)

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

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

### چکیده

#### سابقه و هدف

لوکمی لنفوبلاستیک حاد به عنوان شایع ترین بد خیمی کودکان می باشد که بهترین پاسخ را به درمان دارد. در سال های اخیر علاوه بر سن، جنس و تعداد گلوبول 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 مراجعته کننده به بیمارستان کودکان مفید به مدت ۳ سال انجام شده است، تا عوامل موثر در پیش آگهی بیماری لوکمی لنفوبلاستیک حاد با تأکید بر کاربوبتیپ بیماران تعیین گردد.

#### مواد و روش ها

مطالعه حاضر به صورت گذشته نگر انجام شد. از ۱۰۲ بیماری که در طی سال های ۱۳۷۹-۱۳۸۱ با تشخیص لوکمی لنفوبلاستیک حاد به بیمارستان کودکان مفید مراجعته کرده بودند، ۷۴ مورد وارد مطالعه شدند و ۲۸ بیمار به دلیل نداشتن آزمایش سایتوژنیک از مطالعه خارج گردیدند. بیماران در گروه سنی ۶ ماه تا ۱۳ سال قرار داشتند که بر اساس شمارش گلوبول های سفید و سن به دو گروه پرخطر (۴۲ بیمار) و کم خطر (۳۲ بیمار) تقسیم شدند. سپس نتایج آزمایش سایتوژنیک بیماران و فاکتورهای جانبی نظیر زیر رده های سلولی (بر اساس فلوسیتومری)، سن، جنس و شمارش کامل سلول های خونی (گلوبول 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 فلوسیتومری دارای لوکمی از نوع Pre B cell بودند که بر اساس تعداد گلوبول های سفید، ۳۸ مورد (۵۹/۴٪) از آن ها در گروه کم خطر قرار گرفتند. در بررسی سایتوژنیک، ۳۴ بیمار (۴۵/۹٪) دارای کاربوبتیپ 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 سایتوژنیک غیر قابل نتیجه گیری بود. کاربوبتیپ 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 کاربوبتیپ 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 گلوبول های سفید به تنها بی 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، سایتوژنیک، پیش آگهی

تاریخ دریافت : ۸۶/۸/۵

تاریخ پذیرش : ۸۷/۲/۱۵

۱- مؤلف مسؤول: فوق تخصص هماتولوژی کودکان - استادیار دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی - بیمارستان کودکان مفید - تهران - خیابان شریعتی - بالاتر از حسینیه ارشاد - کد پستی: ۱۴۶۸۱۵۵۱۴

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

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

ubaratnd az tedad gلبول‌های سفید در زمان تشخیص، سن، جنس، توده مدياستين، زيرگروه‌های ايمونولوژيک، ژنتيک سلولی، سطح ايمونوگلوبulin‌های سرم، درگيری سيستم اعصاب مرکزی هنگام تشخيص و وضعیت تغذیه‌اي بيمار(۴، ۱). تعداد اوليه گلبول‌های سفید و سن دو عاملی هستند که در تمام دنيا به عنوان فاكتورهای تعين‌كننده پيش‌آگهی شناخته شده‌اند(۵). به طوري که اگر تعداد گلبول‌های سفید بيش از ۵۰۰۰۰ در ميكروليتر يا سن بيمار كمتر از ۱ سال و يا بيشتر از ۱۰ سال باشد، پيش‌آگهی بيمار بد خواهد بود(۶). حال آن که برخی تحقيقات در رابطه با فاكتورهای موثر در پيش‌آگهی به ويژه سن و تعداد گلبول‌های سفید و مطالعه‌های سايتورژنتيک، گزارش‌های متناقضی را ارایه نموده‌اند(۷-۹). از آن جا که در كشور ما در رابطه با تعين پيش‌آگهی و وضعیت سايتورژنتيک اطلاعات كاملی وجود ندارد اين تحقيق در کودکان مبتلا به لوكمى لنفو بلاستيک حاد مراجعه کننده به بيمارستان کودکان مفيد در طی سال‌های ۱۳۷۹-۱۳۸۱ انجام گرفته است.

## مواد و روش ها

اين مطالعه به صورت گذشته‌نگر به بررسی سايتورژنتيک کودکان مبتلا به لوكمى لنفو بلاستيک حاد و تعين پيش‌آگهی بيماري بر اساس تطبيق سايتورژنتيک با ساير فاكتورهای موجود پرداخته است. گروه هدف کودکانی بودند که از ابتداي سال ۱۳۷۹ تا انتهای سال ۱۳۸۱ به بيمارستان کودکان مفيد مراجعه کرده بودند و برای اولین بار تشخيص بيماري لوكمى لنفو بلاستيک حاد برای آنها داده شده بود.

با مراجعه به بايگانی مدارك پزشكی بيمارستان و استخراج پرونده بيماران، ۱۰۲ بيمار در اين مدت واجد شرایط لازم برای ورود به مطالعه بودند، که از اين ميان تنها ۷۴ پرونده داراي آزمایش سايتورژنتيک بود. لذا ۲۸ بيمار به دليل نداشتن آزمایش سايتورژنتيک از مطالعه خارج شدند. پس از استخراج اطلاعات سايتورژنتيک و برخى از فاكتورهای موثر در پيش‌آگهی از قبيل سن، جنس، نوع لوكمى و شمارش سلول‌های خونی، بيماران بر اساس

۴۵۶

لوكمى لنفو بلاستيک حاد به عنوان شایع‌ترین بدخييم کودکان می‌باشد و حدود يك سوم تمام سرطان‌های کودکان را تشکيل می‌دهد(۱). بروز سالیانه اين بيماري حدود ۳۰ مورد در هر يك ميليون نفر جمعیت بوده و شایع‌ترین سن درگيری بين ۲ تا ۵ سالگی است(۲، ۳). با وجود آن که درصدی از موارد در ارتباط با سندروم‌های ژنتيک ارثي هستند اما علت اصلی لوكمى لنفو بلاستيک حاد تا حدود زيادي نامعلوم مانده است(۱).

فاكتورهای محيطی از قبيل قرار گرفتن در معرض پرتوهای یونيزان، عفونت‌های وiroسي و ميدان‌های مغناطيسي به عنوان عوامل خطر بالقوه بيماري معرفی شده‌اند ولی هیچ يك از آن‌ها به عنوان علت اصلی ايجاد کننده لوكمى شناخته نشده‌اند(۱).

- نقش فاكتورهای ژنتيکي در ايجاد بيماري ALL با توجه به شواهد زير مهم است:
  - ۱- کاريوتيب‌های غير طبيعی در سلول‌های لوكمى کودکان با تشخيص ALL مشخص شده است.
  - ۲- همراه بودن ناهنجاري‌های کروموزومي با بيماري ALL در کودکان
  - ۳- وجود لوكمى فاميلى

- شيوع بالاي لوكمى در دوقلوهای تک تخمک(۳) بيش از ۹۰٪ از موارد بيماران لوكمى، داراي دگرگونی اختصاصي ژنتيکي در سلول‌های بلاست هستند(۴). سايتورژنتيک غير طبيعی در تعداد کروموزوم‌ها و ساختمان آن‌ها شایع است و در بيماري ALL کودکان از فاكتورهای مهم پيش‌آگهی هستند. حدود نيمى از کودکان مبتلا به ALL داراي جا به جايی کروموزومي(Translocation) می‌باشند(۵). بررسی استاندارد سايتورژنتيک، ابزاری اساسی برای تشخيص است.

تقسيم‌بندی سيستم پرخطر و کم خطر بر اساس ايمونوفوتيب سلولی، سايتورژنتيک، تظاهرات باليني و پاسخ زودرس به درمان است. تقسيم‌بندی خطر فقط بر مبنای سايتورژنتيک اوليه نمي تواند کاملاً تعين کننده پيش‌آگهی باشد(۵).

عوامل تعين کننده پيش‌آگهی اين بيماري در کودکان

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

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

ذکر است که گروه Mature B cell در این تحقیق وارد نشدند زیرا این گروه از بیماران در زیر گروه لنفوم لوکمی تقسیم‌بندی شده‌اند.

گروه پرخطر شامل بیماران با سن بالای ۱۰ سال و یا زیر یک سال بودند و تعداد گلوبول‌های سفید آن‌ها بالای ۵۰۰۰۰ در میکرولیتر بود. سایر بیماران مورد مطالعه در گروه کم خطر قرار گرفتند. در این مطالعه ۳۲ بیمار(۲٪) در گروه پر خطر و ۴۲ بیمار(۵۶٪) در گروه کم خطر طبقه‌بندی شدند. در بررسی آزمایش سایتوژنتیک بیماران، از ۷۴ بیمار در ۱۰ مورد(۱۳٪) کشت کروموزومی فاقد نتیجه قطعی (Inconclusive) بود و ۳۴ مورد(۴٪) دارای کاریوتیپ طبیعی بودند. در ۳۰ بیمار(۴٪) کاریوتیپ غیر طبیعی گزارش شده بود به طوری که از میان این گروه از بیماران ۱۶ مورد(۲۱٪) دارای اختلال در تعداد کروموزوم و ۱۴ مورد(۱۸٪) دارای اختلال ساختاری کروموزوم بودند. در بررسی از مجموع ۳۰ بیمار دارای اختلال ساختار و تعداد کروموزوم، ۱۶ بیمار(۲۱٪) دارای هایپر‌دیپلولوئیدی بودند. ۱ مورد(۱٪) دارای تغییر ساختاری به صورت چرخش (Inversion)، ۶ مورد(۸٪) دارای تغییر ساختاری به صورت حذف یک کروموزوم (Deletion) و ۷ مورد(۹٪) دچار جابه‌جایی قطعات کروموزومی (Translocation) بودند(جدول ۱).

موارد دچار جابه‌جایی 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 گلوبول‌های سفید و سن به دو گروه پرخطر و کم خطر تقسیم شدند. آزمایش‌های فلوسیتومتری در یک مرکز و تحت شرایط یکسان انجام و مورد ارزیابی قرار گرفت. داده‌های تحقیق در فرم اطلاعاتی وارد و در هر گروه بر اساس آزمون آماری کایدو و نرم افزار SPSS ۱۱/۵ مورد مقایسه قرار گرفت.

#### یافته‌ها

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

در مجموع میانگین تعداد گلوبول‌های سفید برابر  $31127 \pm 29370$  در میکرولیتر بود به نحوی که محدوده تعداد آن‌ها ۱۵۰۰ تا ۱۵۰۰ در میکرولیتر بود. در اکثر موارد(۸۳٪) تعداد گلوبول‌های 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. ۸۶٪ بیماران، هموگلوبین کمتر از ۱۰ گرم در دسی لیتر داشتند. میانگین پلاکت برابر  $69257 \pm 70559$  با محدوده ۳۲۵۰۰-۵۰۰۰ در میکرولیتر بود و به عبارتی اکثریت بیماران دچار ترومیوسیتوپنی بودند.

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

جدول ۲: انواع کاریوتیپ‌های غیر طبیعی لوکمی لنفوblastیک  
حداد<sup>(۱)</sup>

12 p rearrangements	Approx. breakpt.
+21	
del(6) (q13-q27)	
del(9) (p21-p22)	
del(12) (p12)	
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<sup>(۱۰)</sup>(جدول ۲).

در مقایسه جنسیت با ژنتیک و تطبیق آن با گروه‌های پر خطر و کم خطر، در گروه کم خطر نسبت پسران به دختران با کاریوتیپ طبیعی برابر بود (نمودار ۱). همچنان که ذکر شد از نظر اختلال تعداد کروموزوم به صورت هایپر دیپلوبلندی، ۲۱/۹٪ در گروه پر خطر و ۲۱/۴٪ در گروه کم خطر قرار داشتند که از نظر آماری تفاوت معنی داری مشاهده نگردید.

از ۳۴ بیمار دارای کاریوتیپ طبیعی، ۲۱ مورد (۶۲٪) در گروه کم خطر و ۱۳ مورد (۳۸٪) در گروه پر خطر 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.

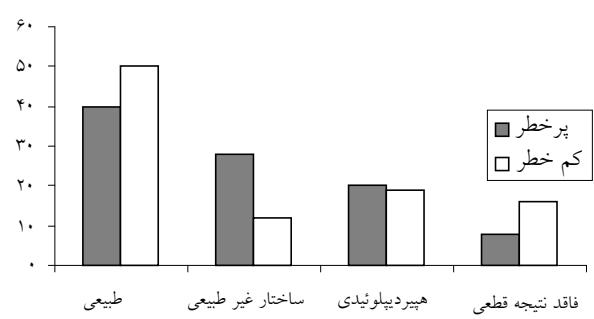
از نظر اختلال تعداد کروموزوم به صورت هایپر دیپلوبلندی، ۷ مورد (۲۱/۹٪) در گروه پر خطر و ۹ مورد دیگر در گروه کم خطر (۲۱/۴٪) قرار داشتند که از نظر آماری تفاوت معنی داری مشاهده نگردید.

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

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

همان‌گونه که ذکر شد از نظر اختلال تعداد کروموزوم به صورت هایپر دیپلوبلندی، ۲۱/۹٪ در گروه پر خطر 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 پر خطر و کم خطر به تفکیک نوع کاریوتیپ

دستوعمل‌های درمانی در بیماران پرخطر می‌باشند و تعیین این دستورالعمل‌ها صرفاً بر اساس اختلالات ژنتیکی بیماران نمی‌تواند به تنها یکی بر افزایش طول عمر آنها تاثیرگذار باشد، زیرا داروهای شیمی درمانی با دوزهای بالا دارای عوارض زیادی می‌باشند<sup>(۱۲)</sup>. هم چنین به کارگیری رژیم‌های درمانی شدید دارای عوارض طولانی مدت هستند<sup>(۳)</sup>.

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

### 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 گلوبول‌های سفید به تنها یک فاکتور اولیه مناسبی برای پیش‌آگهی نمی‌باشند و بررسی ژنتیک به خصوص در محدوده ژن می‌تواند عامل تعیین کننده‌ای 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

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

(۰.۵۲/۹٪ در مقابل ۰.۲۶/۷٪) بود و موارد با اختلال ساختاری کروموزوم در دختران بیش از پسران (۰.۴۰٪ به ۰.۱۷/۶٪) مشاهده گردید. با در نظر گرفتن تعداد گلوبول‌های سفید در هر یک از گروه‌ها با کاریوتیپ طبیعی و غیر طبیعی تفاوت معنی‌داری وجود نداشت.

از نظر ارتباط لوکمی با گروه پرخطر و کم خطر، در گروه پرخطر نوع Pre B cell بیشتر از نوع T cell بود (۰.۸۱/۳٪ در مقابل ۰.۱۸/۸٪). در مطالعه فورستایر و همکاران در سوئد، ۰.۴۳٪ بیماران دارای سایتوژنتیک غیرطبیعی بودند و در طی تحقیق، سن و تعداد گلوبول‌های سفید عوامل مهم در تعیین پیش‌آگهی شناخته شدند<sup>(۱۱)</sup>.

هم چنین در مطالعه کریمن و همکاران در آمریکا مشخص شده است که ژنتیک در سیر بیماری تفاوت خاصی ایجاد نمی‌کند<sup>(۸)</sup>. در تحقیق بابوسیکاوا در اسلواکی نیز از نظر آماری شواهدی مبنی بر تاثیر غیر طبیعی یا لوکمی در پیش‌آگهی مشاهده نشده است<sup>(۹)</sup>.

از سوی دیگر تقسیم‌بندی بیماران به دو گروه پرخطر و کم خطر بر اساس میزان گلوبول‌های سفید، سن و جنس جهت شروع درمان به تنها یک تقسیم‌بندی مناسبی نمی‌باشد، زیرا ممکن است بیمار با تعداد پایین گلوبول سفید دارای کاریوتیپ با اختلال ساختاری باشد که در این حالت به شیمی درمانی با دوز بالا نیاز خواهد داشت، در حالی که بیمار در گروه کم خطر 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, Kirsnerová 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