

میزان بقا پنج ساله و عوامل موثر بر آن در لوسمی‌های اطفال

سهیلا زارعی فر^۱ (M.D)، امیر الماسی حشینی^{۲*} (M.Sc)، مهران کریمی^۱ (M.D)، سید حمیدرضا طباطبایی^۳ (M.Sc)، رضا قیاسوند^۴ (M.Sc)

- ۱- دانشگاه علوم پزشکی شیراز، دانشکده پزشکی، گروه اطفال و مرکز تحقیقات هماتولوژی
- ۲- دانشگاه علوم پزشکی اراک، دانشکده بهداشت، گروه آمار و اپیدمیولوژی
- ۳- دانشگاه علوم پزشکی شیراز، دانشکده بهداشت و تغذیه، گروه اپیدمیولوژی
- ۴- دانشگاه علوم پزشکی تهران، انستیتو سرطان ایران، مرکز تحقیقات سرطان

چکیده

سابقه و هدف: لوسمی شایع‌ترین سرطان در کودکان است. میزان بقا آن در مناطق مختلف دنیا متفاوت است. هدف این مطالعه برآورد میزان بقا ۵ ساله لوسمی‌های حاد اطفال شامل لوسمی حاد لنفوبلاستیک (Acute lymphoblastic leukemia, ALL) و لوسمی حاد میلو بلاستیک (Acute myeloblastic leukemia, AML) و فاکتورهای تاثیرگذار بر آن در بین کودکان زیر ۱۵ سال مراجعه‌کننده به بیمارستان شهید فقیهی شیراز بین سال‌های ۱۳۸۳ تا ۱۳۸۷ بوده است.

مواد و روش‌ها: در این مطالعه هم‌گروهی گذشته‌نگر، کلیه بیماران (۲۸۰ بیمار) مبتلا به سرطان‌های نوع ALL و AML به منظور محاسبه میزان بقا وارد مطالعه شدند و داده‌های مورد نیاز از پرونده بیماران استخراج شد. برای تحلیل داده‌ها از روش کاپلان‌مایر و آزمون لگاریتم رتبه‌ای استفاده شده است، مدل‌سازی داده‌ها نیز با استفاده از مدل رگرسیونی کاکس انجام شد.

یافته‌ها: میانگین دوره پی‌گیری بیماران $28/2 \pm 16/1$ (دامنه: $6/4 - 67/4$) ماه بود که طی این دوره ۶۰ مورد (۲۴/۷ درصد) از بیماران (۴۷ مورد ALL و ۱۵ مورد AML) فوت کردند. میزان بقا تجمعی ۵ ساله سرطان در این مطالعه $53/3 \pm 0/55$ درصد به دست آمد. مدل رگرسیونی کاکس نشان داد که بین متغیرهای پلاکت و تعداد موارد عود بیماری، ارتباط معنی‌داری با میزان بقا سرطان وجود دارد.

نتیجه‌گیری: در این مطالعه شمارش پلاکت و دفعات عود بیماری به عنوان عوامل موثر در بقا بیماران شناخته شدند بنابراین مد نظر قرار دادن این عوامل می‌تواند به بقا بیش‌تر این بیماران کمک نماید.

واژه‌های کلیدی: سرطان خون با پیش سلول لنفوبلاستیک، سرطان خون میلوئید حاد، مدل مخاطرات تناسبی، میزان بقا، کودک

مقدمه

شایع‌ترین سرطان در کودکان است [۲-۸]، به طوری که حدود ۳۲ درصد از سرطان‌های کودکان، مربوط به لوسمی می‌باشد [۹]. شایع‌ترین شکل لوسمی در بین کودکان زیر ۱۹ سال مربوط به موارد لوسمی حاد لنفوبلاستیک (Acute lymphoblastic leukemia, ALL) می‌باشد و بروز ALL

سرطان دومین علت مرگ در بین کودکان صفر تا ۱۴ ساله بعد از جراحات‌های غیر عمدی، با میزان مرگ و میر ۰/۴۱ مرگ به ازای هر ده هزار کودک به شمار می‌رود [۱]، اگر چه بروز کلی سرطان لوسمی پایین است، این نوع سرطان

لوسمی‌های ALL و AML و فاکتورهای تاثیرگذار بر آن در بین کودکان زیر ۱۵ سال مراجعه‌کننده به بیمارستان شهید فقیهی شیراز بین سال‌های ۱۳۸۳ تا ۱۳۸۷ بوده است.

مواد و روش‌ها

این مطالعه یک مطالعه هم‌گروهی گذشته‌نگر بوده که واحد آماری مطالعه شامل بیماران زیر ۱۵ سال مبتلا به سرطان‌های نوع ALL و AML بوده است، که از پاییز سال ۱۳۸۳ تا پاییز ۱۳۸۸ در بیمارستان شهید فقیهی شیراز بستری شده‌اند. تعداد کل بیماران بستری شده طی این دوره زمانی ۲۸۰ مورد بوده است و بیمارانی که کم‌تر از ۶ ماه پی‌گیری شده‌اند وارد مطالعه نشده‌اند. زمان دقیق تشخیص بیماری (با استفاده از نتیجه ایمونوفنوتیپ) به عنوان روی‌داد اولیه (Initial event)، تاریخ دقیق فوت بیمار به عنوان روی‌داد پایانی (End point event) و در مواردی که روی‌داد پایانی به دلیل پایان یافتن مطالعه، از دست رفتن پی‌گیری یا فوت بیمار به‌دلایلی غیر از سرطان‌های ALL و AML، رخ نداده است به عنوان داده‌های ناتمام (Censored data) محسوب شده‌اند.

داده‌های مورد نیاز برای این کار، از پرونده‌های موجود در بخش بایگانی درمانگاه شهید مطهری شیراز جمع‌آوری شده و اطلاعات مورد نیاز برای تعیین وضعیت بقا بیمار نیز از اطلاعات پزشک فرد بیمار، پرونده‌های موجود و در مواردی هم با استفاده از شماره تلفن‌های ثبت شده در پرونده بیماران جمع‌آوری شده است.

با توجه به این‌که اطلاعات مورد نیاز در این مطالعه از پرونده بیماران جمع‌آوری شده و این پرونده‌ها نیز به منظور انجام کارهای تحقیقاتی تهیه می‌شوند، مشکل اخلاقی در انجام این طرح وجود نداشته است. برای تعیین میزان بقا از روش Kaplan-Meier و برای مقایسه بین منحنی‌های بقا از Log-rank test استفاده شده است. مدل‌سازی داده‌ها نیز با استفاده از مدل رگرسیونی کاکس انجام شده و فرض ثابت بودن نسبت مخاطره (به عنوان یکی از مفروضات مدل کاکس) نیز بررسی شده است، که این فرض در مورد متغیرهای مورد

در بین کودکان ۴-۱ ساله بیش از ۹ برابر این مقدار در افراد ۲۴-۲۰ ساله است [۱۰]. ALL در کشورهای پیش‌رفته نیز مسوول تقریباً ۸۰ درصد سرطان‌های لوسمی در بین کودکان می‌باشد [۱۲، ۱۱، ۳] و میزان بروز این نوع سرطان ۳۴/۳ مورد در هر یک میلیون نفر می‌باشد [۳]. این در حالی است که لوسمی حاد میلو بلاستیک Acute myeloblastic Leukemia, AML) در کودکان بسیار نادر بوده و در اروپا، میزان بروز آن بین ۴ تا ۹ در هر یک میلیون نفر در سال می‌باشد، و حدود ۲۰ تا ۲۵ درصد از تمامی موارد تازه تشخیص داده شده لوسمی کودکان کم‌تر از ۱۵ سال، مربوط به موارد AML و CML، با تعداد ۳۰۰ تا ۳۵۰ مورد جدید در هر سال در کشورهای اتحادیه اروپا می‌باشد [۱۳]، و میزان بروز آن نیز بین ۷/۱ تا ۸/۹ مورد در هر یک میلیون کودک می‌باشد [۳]. میزان بقا سرطان‌های کودکان طی دهه‌های اخیر افزایش چشم‌گیری داشته است [۱۴، ۱۷-۱۴]، به گونه‌ای که در کشور آمریکا، بهبود روش‌های درمانی سرطان و مراقبت‌های حمایتی از بیماران منجر به افزایش احتمال بقا ۵ ساله سرطان از کم‌تر از ۳۰ درصد در سال ۱۹۶۰ به بیش از ۷۰ درصد در سال ۱۹۹۰ رسیده است [۱۴].

در مطالعه انجام شده در کشور ایرلند [۱۸]، میزان بقا ۵ ساله لوسمی لنفوئید بین سال‌های ۲۰۰۰ تا ۲۰۰۵ تقریباً ۸۱ درصد گزارش شده است در حالی که در مطالعه انجام شده در اروپا [۱۹] این میزان برای لوسمی ۷۳ درصد و برای لنفوما ۸۴ درصد گزارش شده است، در این مطالعه طی دوره ۱۹۸۸ تا ۱۹۹۷ میزان بقا ۵ ساله سرطان کودکان ۷۳ درصد برآورد شده است، در حالی که در بیمارانی که در کشور آمریکا طی دوره زمانی ۱۹۸۵ تا ۱۹۹۹ تشخیص داده شده‌اند این میزان ۷۴ درصد بوده است. در مطالعه‌ای که در سال ۲۰۰۲ در شیراز انجام شده است، از تعداد ۷۵ بیمار مبتلا به ALL تشخیص داده شده بین سال‌های ۱۹۹۵ تا ۲۰۰۰، ۷۲/۵ درصد از آن‌ها تا انتهای مطالعه زنده باقی مانده بودند [۴].

با توجه به روند رو به افزایش میزان بروز و شیوع این دسته از سرطان‌ها، هدف این مطالعه برآورد میزان بقا ۵ ساله

لوکوپنی، ۱۴/۱ درصد لوکوسیتوز، ۵۱/۲ درصد ترومبوسیتوپنی، ۱/۶ درصد ترومبوسیتوز بودند و از نظر هموگلوبین نیز ۸۴/۴ درصد آن‌ها غیرطبیعی و ۱۵/۶ درصد نیز نرمال بودند، که از بین این بیماران در ۶۸/۸ درصد موارد هیچ‌گونه عودی مشاهده نشده است.

میانگین دوره پی‌گیری بیماران ۲۸/۲±۱۶/۱ (دامنه: ۶۷/۴-۶/۴) ماه بوده است. طی این دوره پی‌گیری ۶۰ مورد (۲۴/۷ درصد) از بیماران فوت کرده بودند که ۴۷ مورد آن‌ها مبتلا به ALL و ۱۵ مورد دیگر نیز مبتلا به AML بودند. احتمال تجمعی بقا ۵ ساله سرطان در این مطالعه ۵۳/۳±۰/۰۵۵ درصد بوده که این میزان برای بیماران مبتلا به ALL و AML به ترتیب برابر با ۵۶/۶±۰/۰۵۹ و ۴۴/۲±۰/۱۲۲ درصد به دست آمد و از نظر بقا بین این دو گروه از بیماران اختلاف معنی داری مشاهده نشد (P=۰/۷۷).

همان‌طور که نتایج آزمون log rank در جدول ۱ نمایش داده شده است، در مورد بیماران مبتلا به ALL، پلاکت خون، سابقه داشتن عود و تعداد موارد عود ارتباط معنی‌داری با میزان بقا سرطان داشتند. میزان بقا بیماران مبتلا به AML با متغیرهای سابقه داشتن عود و تعداد موارد عود ارتباط معنی‌داری نشان داد. و در کل میزان بقا لوسمی (که شامل هر دو نوع سرطان‌های ALL و AML) نیز با متغیرهای پلاکت خون، سابقه داشتن عود و تعداد موارد عود ارتباط معنی‌داری نشان داد.

نتایج آنالیز چندمتغیر با استفاده از مدل رگرسیونی کاکس نیز در جدول ۲ نشان داده شده است، که در مورد بیماران مبتلا به ALL متغیرهای پلاکت و تعداد موارد عود ارتباط معنی‌داری با میزان بقا سرطان نشان دادند، به طوری که نسبت مخاطره برای بیمارانی که دچار ترومبوسیتوپنی و ترومبوسیتوز بودند در مقایسه با بیمارانی که از این نظر نرمال بودند به ترتیب برابر ۲/۸ (P=۰/۰۱۲، CI=۱/۲-۶/۴) و ۴/۰۱ (P=۰/۰۰۳، CI=۱/۱۴-۱۴/۱) به دست آمد و هم‌چنین نسبت مخاطره برای بیمارانی که سابقه یک و دو بار عود را داشتند در مقایسه با بیمارانی که عود نداشتند به ترتیب برابر ۲/۹۳ (P=۰/۰۰۶،

نظر برقرار بوده است. برای انجام مدل رگرسیونی کاکس، متغیرهایی که در آنالیز تک‌متغیره مقدار P کم‌تر از ۰/۲۵ داشته‌اند و فرض ثابت بودن نسبت مخاطره در آن‌ها برقرار بوده است واجد شرایط برای ورود به این مدل شناخته شده‌اند. آنالیز داده‌ها با استفاده از نرم‌افزار SPSS نسخه ۱۶ انجام شده و برای بررسی فرض ثابت بودن نسبت مخاطره نیز، از نرم‌افزار STATA نسخه ۹ استفاده شده است. مقدار P کم‌تر از ۰/۰۵ به عنوان سطح معنی‌داری در نظر گرفته شده است.

نتایج

از بین ۲۸۰ بیمار بستری شده طی این مدت، موفق به پی‌گیری وضعیت بقا ۲۴۳ مورد (۸۶/۷ درصد) از آن‌ها شدیم. از این بین ۱۷۹ مورد (۷۳/۷ درصد) مبتلا به ALL و ۶۴ مورد (۲۶/۳ درصد) نیز مبتلا به AML شناخته شدند. رخداد روی‌داد پایانی یعنی فوت بیمار در ۷۶/۸ درصد از بیماران مشاهده نشد.

میانگین سنی بیماران مبتلا به ALL برابر ۶/۸±۳/۵ سال بوده (۵۹/۸ درصد مرد و ۴۰/۲ درصد زن) ۳۵/۲ درصد از آن‌ها ساکن شهر شیراز، ۳۸ درصد سایر شهرستان‌های استان فارس و ۲۶/۸ درصد نیز ساکن سایر استان‌های بوده‌اند. از بیماران مبتلا به ALL، بر اساس نتایج آزمایش ایمنونوفنوتیپ، ۴۰/۸ درصد، Pre B-cell، ۴۹/۷ درصد Common و ۹/۵ درصد نیز به عنوان موارد T-cell شناخته شدند. هم‌چنین از بین این بیماران ۵۵/۳ درصد دچار لوکوپنی، ۱۶/۸ درصد لوکوسیتوز، ۵۷/۵ درصد ترومبوسیتوپنی، ۷/۳ درصد ترومبوسیتوز بودند و از نظر هموگلوبین نیز ۷۱/۵ درصد آن‌ها غیرطبیعی و ۲۸/۵ درصد نیز نرمال بودند. در ۳۴/۱ درصد موارد عود مشاهده شده بود.

میانگین سنی بیماران مبتلا به AML برابر ۸/۵±۳/۶ سال بوده (۵۳/۱ درصد مرد و ۴۶/۹ درصد زن) ۳۴/۴ درصد از آن‌ها ساکن شهر شیراز، ۳۵/۹ درصد سایر شهرستان‌های استان فارس و ۲۹/۷ درصد نیز ساکن سایر استان‌های دیگر بوده‌اند. هم‌چنین از بین این بیماران ۷۳/۴ درصد دچار

مخاطره برای بیمارانی که دچار ترمبوسیتوپنی و ترمبوسیتوز بودند به ترتیب $۲/۴۱$ ($P=۰/۰۱۶$, $CI=۱/۱-۴/۹$) و $۴/۵۴$ ($P=۰/۰۰۸$, $CI=۱/۴-۱۳/۹$) برابر بیمارانی که از نظر پلاکت خون نرمال بودند، بود. و در مورد تعداد عود، نسبت مخاطره برای بیمارانی که سابقه یک و دو بار عود را داشتند در مقایسه با بیمارانی که عود نداشتند به ترتیب برابر $۲/۹$ ($P=۰/۰۰۲$)، $۷/۹$ ($P=۰/۰۰۱$, $CI=۱/۴-۵/۷$) و $۱۴/۵$ ($P=۰/۰۰۱$, $CI=۴/۳-۱۴/۵$) بود.

$۷/۵۳$ ($P=۰/۰۰۱$, $CI=۱/۳۷-۶/۲۹$) و $۱۵/۲۵$ بود. در مورد بیماران مبتلا به AML، تنها متغیر داشتن سابقه عود ارتباط معنی دار با میزان بقا نشان داد، و نسبت مخاطره در بیمارانی که سابقه عود داشتند $۵/۸$ برابر ($P=۰/۰۰۵$, $CI=۱/۶-۱۶/۵$) بیمارانی بود که سابقه عود بیماری سرطان را نداشتند. در مورد کل مبتلایان به سرطان لوسمی، مدل کاکس نشان داد که بین متغیرهای پلاکت و تعداد موارد عود بیماری، ارتباط معنی داری با میزان بقا سرطان وجود دارد، به طوری که نسبت

جدول ۱. میانگین بقا بیماران ALL و AML و کل بیماران

متغیر	ALL	P_value	AML	P_value	کل موارد	P_value
گروه سنی	۰-۴		۳۷		۴۸/۵	
	۵-۹	۰/۲۱	۴۸/۶	۰/۰۹	۴۷/۷	۰/۴۴
	۱۰-۱۴		۵۴/۳		۵۱/۶	
جنس	مرد	۰/۸	۴۶/۴	۰/۹	۴۹/۹	۰/۹۳
	زن		۴۷/۶		۴۹/۷	
سکونت	شهر شیراز	۰/۴	۴۳/۹	۰/۴	۴۷	۰/۲۵
	استان فارس (بجز شیراز)		۵۲/۴		۵۲/۳	
	سایر استانها		۴۶/۵		۴۶/۵	
تعداد گلبول های سفید	لکوپنی	۰/۴	۴۶/۸	۰/۸	۴۹/۳	۰/۴۸
	نرمال		۵۱/۵		۵۴	
	لکوسیتوز		۴۷/۳		۴۱/۱	
هموگلوبین	غیر طبیعی	۰/۱۷	۴۵/۶	۰/۱۵	۴۷/۵	۰/۰۷
	طبیعی		۵۷		۵۷	
پلاکت	ترمبوسیتوپنی	۰/۰۰۴	۴۸/۳	۰/۹	۴۶/۴	۰/۰۰۷
	نرمال		۴۵/۷		۵۸/۷	
	ترمبوسیتوزیس		-		۳۷/۱	
سابقه عود	دارد	$<۰/۰۰۱$	۳۷/۱	$۰/۰۰۲$	۳۷/۸	$۰/۰۰۱$
	ندارد		۵۴/۲		۵۸/۳	
تعداد موارد عود	صفر	$<۰/۰۰۱$	۵۴/۲	$<۰/۰۰۱$	۵۸/۳	$۰/۰۰۱$
	۱		۴۶/۳		۴۵/۹	
	≥ ۲		۳۰/۵		۲۸/۹	
ایمیونوفنوتاپی	Pre B-Cell	۰/۱۹	-	-	۴۰/۸	۰/۲۹
	Common		-		۵۴/۱	
	AML		-		۴۷/۸	
	T-Cell		-		۴۵/۱	

جدول ۲. مدل سازی عوامل خطر موثر در میزان بقا سرطان لوسمی بر استفاده از مدل رگرسیونی کاکس

نوع لوسمی	متغیر	زیر گروه	نسبت مخاطره	حدود اطمینان ۹۵ درصد برای نسبت مخاطره	P_value
کل موارد (۲۴۳ مورد)	پلاکت	نرمال	۱	-	-
		ترمبوسیتوینی	۲/۴۱	۱/۱-۴/۹	۰/۰۱۶
	تعداد موارد عود	ترمبوسیتوزیس	۴/۵	۱/۴-۱۳/۹	۰/۰۰۸
		صفر	۱	-	-
		۱	۲/۹	۱/۴-۵/۷	۰/۰۰۲
		≥ 2	۷/۹	۴/۳-۱۴/۵	۰/۰۰۱
ALL (۱۷۹ مورد)	پلاکت	نرمال	۱	-	-
		ترمبوسیتوینی	۲/۸	۱/۲-۶/۴	۰/۰۱۲
	تعداد موارد عود	ترمبوسیتوزیس	۴/۰۱	۱/۱۴-۱۴/۱	۰/۰۰۳
		صفر	۱	-	-
		۱	۲/۹۳	۱/۳-۶/۲	۰/۰۰۶
		≥ 2	۷/۵۳	۳/۷-۱۵/۲	۰/۰۰۱
AML (۶۴ مورد)	سابقه عود	دارد	۱	-	-
		ندارد	۵/۱۸	۱/۶-۱۶/۵	۰/۰۰۵

بحث و نتیجه گیری

در طول دهه‌های گذشته پیشرفت‌های چشم‌گیری در درمان سرطان‌های اطفال به دست آمده است. با این حال سرطان‌های اطفال خصوصاً سرطان‌های خونی کماکان به عنوان یکی از عوامل موثر در مرگ و میر اطفال شناخته می‌شود [۲۰]. در مطالعه حاضر سعی شد برخی از عوامل موثر در پیش‌آگهی بیماران مبتلا به ALL و AML شامل سن، جنس، ایمنوفنوتیپ، WBC، پلاکت و میزان عود در بقاء ۵ ساله این گروه از بیماران بررسی شود. بیماران بر اساس شاخص سنی به سه گروه ۱-۴ سال، ۵-۹ سال و ۱۰-۱۴ سال تقسیم شدند که بیش‌ترین میزان بقا در بیماران مبتلا به ALL مربوط به گروه سنی ۱-۴ سال و در گروه بیماران AML مربوط به گروه سنی ۱۰-۱۴ سال به دست آمد. در مطالعه پاستور و همکاران در کشور ایتالیا در کودکان مبتلا به ALL نیز بهترین میزان بقا مربوط به همین گروه سنی بود [۲۱] هم‌چنین ایشان نشان دادند که کودکان گروه سنی ۵-۹ سال حدوداً ۳۰ درصد و کودکان گروه سنی ۱۰-۱۴ سال

حدوداً ۵۰ درصد خطر مرگ بالاتری نسبت به گروه سنی ۴-۱ سال دارند.

اگر چه انتظار می‌رود میزان بقا در جنس مونث نسبت به جنس مذکر بهتر باشد ولی در مطالعه ما میزان بقا در دو جنس مذکر و مونث نسبتاً یک‌سان بود که از این لحاظ نتیجه مشابهی با مطالعه پاستور و همکارانش [۲۱] داشت. هم‌چنین در مطالعه انجام شده در هند [۸] و ترکیه [۲۲] نیز متغیرهای سن و جنس با میزان بقا ۵ ساله ALL ارتباط معنی‌داری نشان نداد که نتایج مطالعه حاضر نیز تایید دیگری بر این یافته می‌باشد. از نظر ایمنوفنوتیپ در بیماران مبتلا به ALL همان‌گونه که انتظار می‌رفت بیماران Common ALL نسبت به سایر بیماران بقا بهتری داشتند هر چند که از نظر آماری تفاوت معنی‌دار نبود. عدم وجود ارتباط بین ایمنوفنوتیپ با میزان بقا در مطالعه انجام شده در ترکیه نیز گزارش شده است [۲۲].

مطالعه گروه‌های مختلف معمولاً نشان از نقش موثر شمارش گلبول‌های سفید در میزان بقا مبتلایان به لوسمی خصوصاً ALL دارد و معمولاً WBC کم‌تر از ۱۰۰۰۰ با

در این مطالعه شمارش پلاکت و دفعات عود بیماری به عنوان عوامل موثر در بقا بیماران شناخته شدند بنابراین مدنظر قرار دادن این عوامل می‌تواند به بقا بیش‌تر این بیماران کمک نماید. همچنین با توجه به این‌که در این مطالعه کلیه بیماران در فاصله زمانی مذکور وارد مطالعه شدند و با این حال برخی از عوامل مهم ارتباط معنی‌داری با میزان بقا نشان ندادند انجام مطالعه چندمرکزی در آینده توصیه می‌شود.

تشکر و قدردانی

بدین وسیله نویسندگان مقاله بر خود لازم می‌دانند تا از معاونت پژوهشی دانشگاه علوم پزشکی شیراز به دلیل تامین اعتبار این طرح تشکر و قدردانی نمایند.

منابع

- [1] Pession A, Dama E, Rondelli R, Magnani C, De Rosa M, Locatelli F, et al. Survival of children with cancer in Italy, 1989-98. A report from the hospital based registry of the Italian association of paediatric haematology and oncology (AIEOP). *Eur J Cancer* 2008; 44: 1282-1289.
- [2] Desandes E, Berger C, Tron I, Demeocq F, Bellec S, Blouin P, et al. Childhood cancer survival in France, 1990-1999. *Eur J Cancer* 2008; 44: 205-215.
- [3] Goubin A, Auclerc MF, Auvrignon A, Patte C, Bergeron C, Hemon D, Clavel J. Survival in France after childhood acute leukaemia and non-Hodgkin's lymphoma (1990-2000). *Eur J Cancer* 2006; 42: 534-541.
- [4] Karimi M, Yarmohammadi H, Sabri MR. An analysis of prognostic factors and the five-year survival rate in childhood acute lymphoblastic leukemia. *Med Sci Monit* 2002; 8: 792-796.
- [5] Belson M, Kingsley B, Holmes A. Risk factors for acute leukemia in children: A Review. *Environ Health Perspect* 2007; 115: 138-145.
- [6] Ou SX, Han D, Severson RK, Chen Z, Neglia JP, Reaman GH, et al. Birth characteristics, maternal reproductive history, hormone use during pregnancy, and risk of childhood acute lymphocytic leukemia by immunophenotype (United States). *Cancer Causes Control* 2002; 13: 15-25.
- [7] Podvin D, Kuehn CM, Mueller BA, Williams M. Maternal and birth characteristics in relation to childhood leukaemia. *Paediatr Perinat Epidemiol* 2006; 20: 312-322.
- [8] Swaminathan R, Rama R, Shanta V. Childhood cancers in Chennai, India, 1990-2001: Incidence and survival. *Int J Cancer* 2008; 122: 2607-2611.
- [9] The Leukemia and Lymphoma Society. Facts 2007-2008 [Monograph on the Internet]. [cited 2011; White Plains NY]. Available from: http://www.leukemia-lymphoma.org/attachments/National/br_1182779969.pdf
- [10] Karimi M, Mehrabani D, Yarmohammadi H, Jahromi FS. The prevalence of signs and symptoms of childhood leukemia and lymphoma in Fars Province, Southern Iran. *Cancer Detect Prev* 2008; 32: 178-183.
- [11] Coebergh JW, Pastore G, Gatta G, Corazziari I, Kamps W. Variation in survival of European children with acute lymphoblastic leukaemia, diagnosed in 1978-1992: the EURO CARE study. *Eur J Cancer* 2001; 37: 687-694.

پیش‌آگهی بهتر همراه است [۲۲-۲۴] ولی در مطالعه ما علی‌رغم این‌که بیماران (خصوصاً در گروه ALL) با لوکوسیت بالا میزان بقا کم‌تری نسبت به گروه نرمال یا بیماران با لوکوپنی داشتند (۴۰/۳ ماه نسبت به ۵۵/۸ و ۴۹/۱ ماه) ولی از نظر آماری این تفاوت معنی‌دار نبود که شاید علت آن جمع‌آوری نتایج WBC بیماران در زمان درمان و شیمی‌درمانی باشد. وجود ارتباط بین WBC و میزان بقا در مطالعات دیگر نیز نشان داده شده است [۱۵].

همان‌گونه که انتظار می‌رفت وقوع عود بیماری و تعداد موارد آن ارتباط معنی‌داری با بقا بیماران داشتند ($P=0/001$ برای ALL و $P<0/001$ برای AML) که از این میان عود مجدد و درگیری سیستم عصبی در بیماران مبتلا به ALL به عنوان یک فاکتور مهم پیش‌گویی‌کننده میزان بقا مورد تاکید قرار می‌گیرد. مشابه این یافته یعنی میزان بقا کم‌تر بیماران مبتلا لوسمی در افرادی که سابقه عود دارند در مطالعات دیگر نیز گزارش شده است [۲۶, ۲۵, ۲۰]. همچنین در مطالعه حاضر میزان پلاکت در مبتلایان به ALL به عنوان یک فاکتور پیش‌گویی‌کننده میزان بقا به دست آمد. مشابه این نتیجه در مطالعه انجام شده [۲۷] بر روی ۲۵۶ کودک مبتلا به ALL نیز مشاهده شده است به طوری که در مطالعه مذکور بیمارانی که پلاکت خون کم‌تر از چارک اول داشتند، پیامد درمان در آن‌ها اختلاف معنی‌داری با سایر بیماران نشان داد. البته لازم به ذکر است که در این مطالعه شمارش پلاکت‌ها با استفاده از دستگاه انجام شده است در حالی که توصیه می‌شود شمارش دستی نیز در برخی موارد انجام شود چون در شمارش دست‌گامی، تکه‌تکه شدن پلاکت‌ها می‌تواند منجر به افزایش کاذب در شمارش آن‌ها گردد [۲۸].

از جمله محدودیت‌های این مطالعه می‌توان به ناقص بودن اطلاعات ثبت شده در برخی از پرونده‌ها و همچنین همانند سایر مطالعات هم‌گروهی، از دست رفتن موارد پی‌گیری در ۳۷ مورد از بیماران اشاره کرد.

lymphoblastic leukaemia in time periods corresponding to specific clinical trials from 1979 to 1998—a report from the Childhood Cancer Registry of Piedmont (Italy). *Eur J Cancer* 2003; 39: 952-960.

[22] Hazar V, Karasu GT, Uygun V, Akcan M, Küpesiz A, Yesilipek A. Childhood acute lymphoblastic leukemia in turkey: factors influencing treatment and outcome a single center experience. *J Pediatr Hematol Oncol* 2010; 32: 317-322.

[23] Hashemi AS, Manochehri Naeini MA, Eslami Z, Bahrami Ahmadi A, Kheirandish M, Rafieian M. Evaluation of prognostic and predictive factors in pediatric acute lymphoblastic leukemia. *J Shaheed Sadoughi Univ Med Sci* 2009; 16: 14-19. (Persian).

[24] Hussein H, Sidhom I, Naga SA, Amin M, Ebied E, Khairy A, et al. Outcome and prognostic factors of acute lymphoblastic leukemia in children at the national cancer institute, egypt. *J Pediatr Hematol Oncol* 2004; 26: 507-514.

[25] Tsurusawa M, Yumura-Yagi K, Ohara A, Hara J, Katano N, Tsuchida M. Survival outcome after the first central nervous system relapse in children with acute lymphoblastic leukemia: a retrospective analysis of 79 patients in a joint program involving the experience of three japanese study groups. *Int J Hematol* 2007; 85: 36-40.

[26] Arellano ML, Langston A, Winton E, Flowers CR, Waller EK. Treatment of relapsed acute leukemia after allogeneic transplantation: a single center experience. *Biol Blood Marrow Transplant* 2007; 13: 116-123.

[27] Zeidler L, Zimmermann M, Moericke A, Meissner B, Bartels D, Tschan C, et al. Low platelet counts after induction therapy for childhood acute lymphoblastic leukemia strongly associate with poor early response to treatment as measured by minimal residual disease and are prognostic for treatment outcome. *Haematologica* 2012; 97: 402-409.

[28] Majhail NS, Lichtin AE. Acute leukemia with a very high leukocyte count: confronting a medical emergency. *Cleve Clin J Med* 2004; 71: 633-637.

[12] Spix C, Spallek J, Kaatsch P, Razum O, Zeeb H. Cancer survival among children of Turkish descent in Germany 1980-2005: a registry-based analysis. *BMC Cancer* 2008; 8: 355.

[13] Gatta G, Luksch R, Coleman MP, Corazziari I. Survival from acute non-lymphocytic leukaemia (ANLL) and chronic myeloid leukaemia (CML) in European children since 1978: a population-based study. *Eur J Cancer* 2001; 37: 695-702.

[14] Robison LL, Mertens AC, Boice JD, Breslow NE, Donaldson SS, Green DM, et al. Study design and cohort characteristics of the childhood cancer survivor study: A multi-institutional collaborative project. *Med Pediatr Oncol* 2002; 38: 229-239.

[15] Bajel A, George B, Mathews V, Viswabandya A, Kavitha ML, Srivastava A, Chandy M. Treatment of children with acute lymphoblastic leukemia in India using a BFM protocol. *Pediatr Blood Cancer* 2008; 51: 621-265.

[16] 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.

[17] Vrooman LM, Silverman LB. Childhood acute lymphoblastic leukemia: update on prognostic factors. *Curr Opin Pediatr* 2009; 21: 1-8.

[18] Walsh PM, Byrne J, Capra M, Comber H. Childhood cancer survival in Ireland: Temporal, regional and deprivation-related patterns. *Eur J Cancer* 2011; 47: 1852-1862.

[19] Sankila R, Martos Jiménez MC, Miljus D, Pritchard-Jones K, Steliarova-Foucher E, Stiller C. Geographical comparison of cancer survival in European children (1988–1997): report from the automated childhood cancer information system project. *Eur J Cancer* 2006; 42: 1972-1980.

[20] Pui CH, Schrappe M, Ribeiro RC, Niemeyer CM. Childhood and adolescent lymphoid and myeloid leukemia. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program* 2004; 118-145.

[21] Pastore G, Viscomi S, Gerov GL, Terracini B, Madon E, Magnani C. Population-based survival after childhood

Five-year survival rate of pediatric leukemia and its determinants

Soheila Zareifar (M.D)¹, Amir Almasi-Hashiani (M.Sc)^{*2}, Mehran Karimi (M.D)¹, Seyed Hamidreza Tabatabaee (M.Sc)³, Reza Ghiasvand (M.Sc)⁴

1 – Dep. of pediatrics, Hematology Research Center, Shiraz University of Medical Sciences, Shiraz, Iran

2 - Dep. of Biostatistics and Epidemiology, School of Health, Arak University of Medical Sciences, Arak, Iran

3 - Dep. of Epidemiology, School of Health and Nutrition, Shiraz University of Medical Sciences, Shiraz, Iran

4 - Cancer Research Center, Cancer Institute of Iran, Tehran University of Medical Sciences, Tehran, Iran

(Received: 11 Jun 2011 Accepted: 5 Jun 2012)

Introduction: Leukemia is the most prevalent cancer among children that its survival rate varies in different parts of the world. The aim of the present study was to estimate five-year survival rate of acute pediatric leukemia including acute lymphoblastic leukemia (ALL) and acute myeloblastic leukemia (AML) and then to reveal its determinants among a group of 15 years old children visiting Shiraz ShahidFaghihi hospital from 2004 to 2008.

Materials and Methods: In a retrospective cohort study, to measure survival rate, all of the diagnosed patients with ALL and MLL (280 patients) were entered into analysis. The required data were obtained from patients registered files. To conduct analyses, Kaplan-Meyer and ordinal logarithm methods were used. Modeling of data was undertaken using by SPSS software and Cox regression method.

Results: The average follow-up period was about 28.2 ± 16.1 months (range: 6.4-67.4) during which 60 patients (24.7%) (47 ALL cases and 15 MLL cases) passed away. Cumulative five-year survival rate was estimated to be 53.3 ± 0.055 percent. Cox regression model revealed that there was a significant relationship between Platelet count and number of elapses with leukemia survival rate.

Conclusion: Our study showed that platelet count and number of relapses are effective factors on leukemia patients' survival. Thus, to extend the survival of these patients, these factors should be counted on.

Keywords: Precursor cell lymphoblastic leukemia, Acute myeloid leukemia, Proportional hazards models, Survival rate, Child

* Corresponding author: Tel: +98 861 4173526; Fax: +98 861-4173526
amiralmasi@arakmu.ac.ir