

لوسمی حاد لنفوبلاستیک ثانویه به دنبال درمان موفقیت آمیز تومور ویلمز:

معرفی ۱ مورد

چکیده

بدخیمی‌های ثانویه (Secondary Malignant Neoplasm=SMN) یکی از اثرات دیررس درمان سرطان است. در بین بدخیمی‌های ثانویه، لوسمی میلوئید حاد (Acute Myeloid=AML Leukemia) یکی از شایع‌ترین و مرگ‌بارترین نئوپلاسم‌ها می‌باشد. لوسمی لنفوبلاستیک حاد (Acute Lymphoblastic Leukemia=ALL) ثانویه بسیار نادر بوده و تنها ۱۰٪ لوسمی‌های ثانویه را تشکیل می‌دهد. بیماران مبتلا به تومور ویلمز نیز در خطر ابتلا به بدخیمی‌های ثانویه سال‌ها بعد از تشخیص بیماری اولیه هستند. در این بیماران نیز شایع‌ترین لوسمی ثانویه AML بوده و ALL بسیار نادر می‌باشد. در این مقاله ۱ مورد لوسمی حاد لنفوبلاستیک ۴ سال بعد از تشخیص تومور ویلمز معرفی می‌شود که ۱۹ ماه بعد از شروع درمان به علت مقاومت نسبت به درمان و عودهای مکرر فوت کرد. از آن جا که احتمال بروز تومورهای ثانویه وجود دارد، معاینه دوره‌ای در بیماران بهبود یافته ضرورت داشته و توصیه می‌گردد.

*دکتر خدیجه ارجمندی رفسنجانی I

دکتر پروانه وثوق II

دکتر الهام شاهقلی III

کلیدواژه‌ها: ۱- بدخیمی ثانویه ۲- لوسمی ثانویه

۳- لوسمی حاد لنفوبلاستیک ثانویه ۴- تومور ویلمز

مقدمه

تومور ویلمز شایع‌ترین تومور کلیه در دوره شیرخوارگی و کودکی است که خود را با توده شکمی، هماتوری و به ندرت علائم متاستاز دور دست به خصوص به ریه نشان می‌دهد. روش‌های درمانی در مورد این تومور شامل جراحی، شیمی‌درمانی و رادیوتراپی به بستر تومور اولیه می‌باشد. با تشخیص سریع و به موقع و درمان مناسب، بیماران مبتلا به تومور ویلمز از طول عمر بالایی برخوردار

خواهند بود. با افزایش طول عمر خطر بروز سرطان‌های ثانویه افزایش می‌یابد که علت آن می‌تواند استعداد ژنتیکی یا عوارض دیررس داوهای شیمی‌درمانی و رادیوتراپی باشد.^(۱) شایع‌ترین سرطان‌های ثانویه به ترتیب عبارتند از: استئوسارکوما، سارکوما نسج نرم، سرطان پستان و لوسمی.^(۱) لوسمی حاد میلوئید شایع‌ترین لوسمی ثانویه محسوب می‌شود در حالی که لوسمی حاد لنفوبلاستیک تنها

(I) استادیار و فوق تخصص بیماری‌های خون و سرطان‌شناسی در کودکان، بیمارستان حضرت علی‌اصغر(ع)، خیابان ظفر، دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی - درمانی ایران. (*مؤلف مسئول)

(II) استاد و فوق تخصص بیماری‌های خون و سرطان‌شناسی در کودکان، دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی - درمانی ایران.

(III) استادیار و دستیار فوق تخصصی بیماری‌های خون و سرطان‌شناسی در کودکان، دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی - درمانی تهران.

CNS براساس برنامه درمانی L₂-LSA₂ قرار گرفت اما آسپیراسیون مغز استخوان در روز ۲۸ هیچ گونه بهبودی را نشان نداد بنابراین بیمار تحت درمان هفتگی با VM-۲۶ وین کریستین، و سیتوزار قرار گرفت که این درمان نیز موثر نبود.

در نهایت بیمار تحت درمان با برنامه درمانی ALL-REZ-BFM_{۸۵} قرار گرفت که با این درمان، مغز استخوان بیمار از سلول‌های بلاست پاک شد اما ۴ ماه بعد از شروع درمان دچار عود CNS و به فاصله کوتاهی دچار عود مغز استخوان گردید و ۳ ماه بعد، به علت عدم پاسخ درمانی و نوتروپنی و عفونت فوت کرد.

بحث

با دستیابی به پیشرفت‌های روزافزون در روش‌های درمانی و اقدامات حمایتی، به موازات افزایش طول عمر بیماران سرطانی، خطر ابتلا به بدخیمی ثانویه افزایش یافته است. SMN به سرطان‌هایی گفته می‌شود که در عرض ۶ ماه بعد از تشخیص بدخیمی اولیه در بیمار بروز کند.^(۳) این نئوپلاسم‌ها می‌توانند به دنبال اثرات مستقیم یا غیرمستقیم داروهای شیمی‌درمانی، رادیوتراپی و استعداد ژنتیکی رخ دهند.^(۴)

شیوع SMN در ۲۰ سال اول بعد از تشخیص تومور اولیه، ۱۲-۳٪ بوده^(۵) و لوسمی حاد شایع‌ترین SMN می‌باشد که در اغلب موارد به صورت لوسمی میلوئید بروز می‌کند.^(۶) در بیماران مبتلا به تومور ویلمز با گذشت زمان، خطر SMN افزایش می‌یابد به طوری که در این بیماران ۱۰ سال پس از تشخیص و درمان تومور ویلمز خطر ابتلا به SMN ۵ برابر افراد معمولی می‌باشد^(۸) و ۱۵ سال بعد از تشخیص میزان بروز جمعیتی (Cumulative Incidence) به حدود ۱/۶٪ می‌رسد.^(۹)

علل احتمالی افزایش خطر در این بیماران عبارت است از: استعداد ذاتی و ژنتیکی به انواع بدخیمی‌ها، داروهای شیمی‌درمانی مصرف شده و رادیوتراپی.^(۹) مهم‌ترین عامل مستعد کننده SMN در بیماران مبتلا به تومور ویلمز

۱۰-۵٪ از سرطان‌های ثانویه را تشکیل می‌دهد.^(۳) در این مطالعه ۱ مورد نادر لوسمی لنفوبلاستیک حاد که ۴ سال بعد از درمان تومور ویلمز بروز کرده بود گزارش می‌گردد.

معرفی بیمار

بیمار دختر ۴ ساله‌ای به نام م.پ بود که در سال ۱۳۷۷ با شکایت توده شکمی که مادرش به طور تصادفی متوجه آن شده بود، به درمانگاه خون بیمارستان حضرت علی‌اصغر ارجاع شد. در معاینه فیزیکی، تنها توده بزرگی در پهلو چپ بیمار وجود داشت و CT اسکن شکم بیمار تأیید کننده وجود توده در کلیه چپ بود. CT اسکن ریه و سایر بررسی‌ها طبیعی بودند.

بیمار تحت عمل نفرکتومی چپ قرار گرفت که براساس گزارش آسیب‌شناسی و جراحی، تشخیص تومور ویلمز مرحله III با هیستولوژی نامطلوب (Unfavorable) بود. با توجه به این مطلب بیمار تحت درمان با داروهای اکتینومایسین، آدریامایسین و وین کریستین به مدت ۱۵ ماه همراه با رادیوتراپی شکم قرار گرفت. دوره درمان بدون عارضه به پایان رسید اما بیمار جهت پی‌گیری مراجعه نکرد. در اسفند ماه سال ۱۳۸۱ وی با علائم تب، رنگ‌پریدگی، پتشی و پورپورا توسط والدین به بیمارستان آورده شد. در بررسی کامل خون (CBC) هیپرلکوسیتوز (۲۳۰۰۰۰ در میلی‌متر مکعب = WBC) وجود داشت و هموگلوبین ۷/۴ گرم در دسی‌لیتر و تعداد پلاکت ۱۰۰۰۰ در میلی‌متر مکعب بود. در گسترده خون محیطی، سلول‌های بلاست به میزان زیادی دیده شد و آسپیراسیون مغز استخوان تأیید کننده تشخیص ALL با مورفولوژی L1 براساس طبقه‌بندی FAB (French-American-British) بود.

در فلوسیتومتری مغز استخوان و خون محیطی افزایش TdT/CD۳/CD۷/CD۵ وجود داشت. پرتونگاری قفسه سینه از نظر وجود توده مدیاستن و بررسی CSF طبیعی بود. با توجه به شواهد به دست آمده، بیمار با تشخیص ALL از نوع T.Cell تحت درمان سیکلوفسفاماید، وین کریستین، دنوروبیسین، پردنیزون و پروفیلاکسی

تحت شیمی‌درمانی و رادیوتراپی قرار گرفته بود گزارش شده است.^(۱۷) تمام موارد ALL ثانویه گزارش شده به درمان مقاوم بودند و به علت شکست درمانی فوت کرده‌اند. میزان بروز ALL با هیستولوژی تومور ویلمز رابطه معنی‌داری ندارد. در ۲ مورد هیچ‌گونه سابقه رادیوتراپی وجود نداشته است و هر سه بیمار نیز مانند مطالعه حاضر تحت درمان با اکتینومایسین، دوکسوروبیسین و وین‌کریستین قرار گرفته بودند. تاکنون در هیچ موردی بررسی کروموزومی انجام نشده است.^(۱۶)

در مبتلایان به ALL ثانویه، فاز پره‌لوسمی مشابه AML ثانویه وجود ندارد. درمان ALL ثانویه به طور معمول ناموفق بوده و پیش‌آگهی آن نیز رضایت‌بخش نمی‌باشد. با وجود این توصیه می‌شود این بیماران با روش‌های جدید درمانی و پیوند مغز استخوان تحت درمان قرار گیرند.

به عنوان نتیجه‌گیری کلی می‌توان گفت با استفاده از روش‌های جدید شیمی‌درمانی و رادیوتراپی، بیماران مبتلا به سرطان از طول عمر بیشتری برخوردار شده‌اند اما به موازات افزایش سن، خطر ابتلا به نئوپلاسم‌های ثانویه این بیماران را تهدید می‌کند و با گذشت زمان، این خطر افزایش می‌یابد به همین علت پی‌گیری بیماران از نظر نئوپلاسم‌های ثانویه که می‌تواند بعد از عود تومور اولیه مهم‌ترین علت مرگ باشد، ضروری می‌باشد.

شایع‌ترین لوسمی در این بیماران لوسمی میلوئید حاد بوده و لوسمی حاد لنفوبلاستیک در این بیماران بسیار نادر است و تنها ۱۰-۵٪ از کل لوسمی‌های ثانویه را تشکیل می‌دهند.

همان‌طور که در این مطالعه مشاهده شد لوسمی حاد لنفوبلاستیک که ۴ سال پس از تشخیص تومور ویلمز بروز کرده بود پس از ۱۹ ماه از شروع درمان به علت مقاومت درمانی و عودهای مکرر سبب مرگ بیمار شده بود.

رادیوتراپی می‌باشد.^(۱۰) نئوپلاسم‌های خوش‌خیم مانند استئوکندروم و لیپوم دنده نیز در محل رادیوتراپی گزارش شده است. یک مورد لوسمی میلوئید مزمن، ۲ مورد استئوسارکوم دنده و ۱ مورد سرطان پستان به ترتیب ۹ سال، ۱۱ سال و ۲۵ سال بعد از بهبود تومور ویلمز در محل رادیوتراپی مشاهده شده است.^(۱۰)

علاوه بر رادیوتراپی، استفاده از داروهای شیمی‌درمانی مانند دوکسوروبیسین در بروز SMN موثر می‌باشد.^(۱۱) در مقالات منتشر شده از سوی گروهی که عوارض دیررس سرطان را بررسی می‌کنند (Late Effect Study=LESG Group) و نیز در سایر مطالعات^(۱۱، ۱۲) به خاصیت لوکوژنیک داروی دوکسوروبیسین که مشابه اتوپوساید و سایر مهارکنندگان توپوایزومراز II می‌باشد اشاره شده است. Pui و همکاران در ۱ بررسی روی ALL‌های ثانویه، ترانس لوکاسیون (t(۱۱) را در بیماران دریافت‌کننده توپوایزومراز II گزارش کرده‌اند.^(۱۳، ۱۴)

بیمار مطالعه حاضر نیز تحت درمان با دوکوروبیسین که مشابه مهارکنندگان توپوایزومراز II عمل می‌کند، قرار گرفته بود. در یک مطالعه ۳۰ ساله، ۵۲۷۸ بیمار مبتلا به تومور ویلمز که تحت درمان با برنامه درمانی National Wilms' Tumor Study=NWTS قرار گرفته بودند، بررسی شدند.^(۱۵)

در این مطالعه، ۴۳ مورد SMN مشاهده شد که ۷ مورد آن به صورت لوسمی میلوئید حاد با مورفولوژی M۵ بوده است. میانگین فاصله زمانی بین تشخیص اولیه ویلمز و AML ۳ سال به دست آمد. باید به این نکته اشاره کرد که ALL ثانویه بسیار نادر می‌باشد و در ۱ گزارش، از ۱۵ مورد ALL ثانویه تنها ۳ مورد به دنبال تومور ویلمز رخ داده بود.^(۱۶)

فاصله زمانی بین ابتلا به ALL ثانویه و تومور ویلمز به طور معمول ۱۰-۴ سال می‌باشد. در بیمار این مطالعه نیز زمان بروز ALL، ۴ سال بعد از تشخیص تومور اولیه بوده است. یک مورد لوسمی حاد لنفوبلاستیک ثانویه نیز در ۱ پسر ۱۳ ساله، ۷ سال بعد از تشخیص مدولوبلاستوما که

8- Carli M, Frascella E, Tourande MF, Kraker JD, Rey A, Guzzinati S, et al. Second malignant neoplasms in patients treated on SIOP wilms' tumor studies trials 1, 2, 5 and 6. *Med. Ped. Oncol* 1997; 29: 239-44.

9- Breslow NE, Takashima JR, Whitton JA, Moksness J, D'Angio GJ, Green DM. Second malignant neoplasms following treatment for wilms' tumor: a report from the National wilms' Tumor Study Group. *J. Clin. Oncol* 2001; 19(13): 3163-72.

10- Heyn R, Haberlen V, Newton WA, Ragab AH, Raney RB, Tefft M, et al. Second malignant neoplasms in patients treated for rhabdomyosarcoma. *J. Clin. Oncol* 1993; 11: 262.

11- Pederson-Bjergaard J, Sigsgaard T, Nielsen D, Gjedde SB, Philip P, Hansen M, et al. Acute monocytic or myelomonocytic leukemia with balanced chromosome translocations to band 11q23 after therapy with 4-epi doxorubicin and cisplatin cyclophosphamide for breast cancer. *J Clin Oncol* 1992; 10: 1444.

12- Meadows AT, Baum E, Fossati-Bellani, Green D, Jenkin RD, Marsden B, et al. Second malignant neoplasms in children: an update from the late effect study group. *J. Clin. Oncol* 1989; 11: 158-61.

13- Pui CH. Acute leukemia with the t(4:11)(q21;q23). *Leuk. Lymphoma* 1992; 7: 173-9.

14- Pratt CB, Pui CH. Secondary acute lymphoblastic leukemia in childhood. *J. Clin. Oncol* 1992; 10: 866.

15- Moss TJ, Strauss LC, Das L, Feig SA. Secondary leukemia following successful treatment of wims' tumor. *Am. J. Ped. Hematol Oncol* 1989; 11: 158-61.

16- Schwartz AD, Lee H, Baum ES. Leukemia in children with wilms' tumor. *J. Ped* 1975; 87: 374-6.

با توجه به احتمال بروز تومورهای ثانویه، معاینه دوره‌ای در بیماران بهبود یافته ضرورت داشته و توصیه می‌گردد.

منابع

1- Smith MB, Xue H, Strong L, Takahashi H, Jaffe N, Ried H, et al. Forty year experience with second malignancy after treatment of childhood cancer: analysis of outcome following the development of the second malignancy. *J. Pediatr. Surg* 1993; 28: 1342-8.

2- 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 collaborating project. *Med. Pediatr. Oncol* 2002; 38: 229-39.

3- Hunger SP, Sklar J, Link MP. Acute lymphoblastic leukemia occurring as a second malignant neoplasm in childhood. *J. Clin. Oncol* 1992; 10: 156-63.

4- Feig SA. Second malignant neoplasms after successful treatment of childhood cancer. *Blood-cell-mol-dis* 2001 May-June; 27(3): 662-6.

5- Merten AC, Yausi Y, Neglia JP, Potter JD, Nesbit ME, Ruccione JK, et al. Late mortality experience in five year survivors of childhood and adolescent cancer: the childhood cancer survivor study. *J. Clin. Oncol* 2001; 19(13): 3163-72.

6- Neglia JP, Friedman DL, Yausi Y, Mertens AC, Hammond S, Stovall M, et al. Second malignant neoplasm in five year survivors of childhood cancer: childhood cancer survivor study. *J. Natl. Cancer Inst* 2001; 93(8): 618-29.

7- Tucker MA, Coleman CN, Cox RS, Varghese A, Rosenberg SA. Risk of second cancers after treatment for Hodgkin's disease. *N. Engl. J. Med* 1988; 318: 76-81.

17- Caglar K, Unal S, Cetinkaya A, Cumruk F. Acute lymphoblastic leukemia as a second malignancy neoplasm in a child with medouloblastoma. J. Pediatr. Oncol 2003, 20: 535-7.

Secondary Acute Lymphoblastic Leukemia Following a Successful Treatment of Wilm's Tumor: A Case Report

**Kh. Arjmandi Rafsanjani, MD*^I *P. Vossough, MD*^{II} *E. Shahgholi, MD*^{III}

Abstract

Secondary Malignant Neoplasm(SMN) is one of the late effects of childhood cancer. Among secondary malignancies, acute myeloid leukemia(AML) is the most common and life-threatening neoplasm. Secondary acute lymphoblastic leukemia(ALL) is rare and only 10% of SMN is ALL. Patients with Wilm's tumor are not protected from the secondary cancers after the primary diagnosis. Among patients with this tumor the most common SMN is AML and ALL is very rare. In this paper, we report a case of ALL, four years after diagnosis of Wilm's tumor. The patient died nineteen months after the beginning of leukemia treatment due to multiple relapse and resistance to treatment. With advances in the treatment of childhood cancer, more children are surviving long periods of time; therefore, careful follow-up and other examination sequels are necessary for early diagnosis of SMN.

Key Words: 1) Secondary Malignancy 2) Secondary Leukemia
3) Secondary Acute Lymphoblastic Leukemia
4) Wilm's Tumor

I) Assistant Professor of Pediatric Hematology and Oncology. Hazrat Ali Asghar Hospital, Zafar Ave., Iran University of Medical Sciences and Health Services. Tehran, Iran. (*Corresponding Author)

II) Professor of Pediatric Hematology and Oncology. Iran University of Medical Sciences and Health Services. Tehran, Iran.

III) Assistant Professor and Resident of Pediatric Hematology and Oncology. Tehran University of Medical Sciences and Health Services. Tehran, Iran.