مجله دانشگاه علوم پزشکی خراسان شمالی
زمستان ۱۳۹۲؛۵(۴): ۸۰۱-۷۹۳

Journal of North Khorasan University of Medical Sciences
Winter2013;5(4): 793-801

مقاله پژوهشی

مقایسه اثرات شیمی درمانی به تنهایی و توام با رادیوتراپی بر رشد کودکان مبتلا به لوسمی لنفوبلاستیک حاد و لنفوم غیر هوچکین

علی قاسمی[۱]، عبدالله بنی هاشم[۲]*، نصرت قائمی[۳]، ساقی علمی[۴]، حبیب الله اسماعیلی[۵]، رضا عرفانی سیار[۶]، سام علمی[۷]*

[۱]فوق تخصص هماتولوژی وانکولوژی کودکان، استاد یار دانشگاه علوم پزشکی مشهد، مشهد، ایران
[۲]متخصص هماتولوژی کودکان، دانشیار دانشگاه علوم پزشکی مشهد، مشهد، ایران
[۳]فوق تخصص بیماریهای غدد و متابولیسم کودکان، دانشیاردانشگاه علوم پزشکی مشهد، مشهد، ایران
[۴] متخصص بیماریهای کودکان، دانشگاه علوم پزشکی مشهد، مشهد، ایران
[۵]دانشیار گروه آمار زیستی و اپیدمیولوژی و مرکز تحقیقات علوم بهداشتی، دانشکده بهداشت، دانشگاه علوم پزشکی مشهد، مشهد، ایران
[۶]متخصص بیهوشی و مراقبت های ویژه، دانشگاه علوم پزشکی مشهد، مشهد، ایران
[۷]پزشک عمومی، دانشگاه علوم پزشکی مشهد، مشهد، ایران
[*]**نویسنده مسئول:** دانشگاه علوم پزشکی مشهد، مشهد، ایران
پست الکترونیک: banihashemab@mums.ac.ir

وصول:۹۲/۴/۲۸ اصلاح:۹۲/۶/۲ پذیرش:۹۲/۶/۱۶

چکیده

زمینه و هدف: *لوسمی لنفوبلاستیک حاد (ALL) و لنفوم غیر هوچکین (NHL) شایع ترین سرطان کودکی و نوجوانی هستند. علیرغم بقای طولانی، ۸۰٪ مبتلایان به دنبال درمان دچار عوارض دیررسی می شوند که شامل اختلالاتی در آندوکرین با شیوع ۲۰-۵۰ ٪ میشود که در کنار شیمی درمانی ورادیوتراپی بر روند رشد کودک اثرمی گذارد.*

مواد و روش کار: *طی مطالعه مقطعی روی ۵۰ کودک مبتلا به ALL (n: ۲۵) و NHL (n: ۲۵) بین ۳ تا ۱۸ سال در مرحله رمیسیون که شیمی درمانی به تنهایی (n: ۲۵) و یا توام با رادیوتراپی سر وگردن (n: ۲۵) شده بودند، معیارهای رشدی بررسی شدند. در بیماران با صدک قدی کمتر از ۵٪، تست تحریکی با انسولین جهت بررسی کمبود هورمون رشد (GHD) و کم کاری هیپوفیز انجام شد ازآزمون های آماری Tو من ویتنی و رگرسیون و همبستگیهای پیرسون و اسپیرمن استفاده شد.*

یافته ها: *۶ نفر صدک قدی کمتر یا مساوی ۵ ٪ داشتندکه در تست تحریک با انسولین، ۵ نفر GHD ایزوله داشتندو مقادیرکورتیزول و ACTH و پرولاکتین و IGF-1 و $IGF\text{-}BP_3$، نرمال بود. لذاپان هیپوپیتویتاریسم نداشتند. از بین این ۶ بیمار (۱۲٪ کل بیماران)، ۵ نفر (۱۰٪ کل بیماران) رژیم درمانی حاوی رادیوتراپی سر و گردن دریافت کرده اند و فقط یک نفر (۲٪ کل بیماران) شیمی درمانی بدون رادیوتراپی دریافت کرده بودند ولی از نظر آماری در آزمون exact – fisher تفاوت معنی داری بین ۲ گروه درمانی، وجود نداشت (۰/۱۸۹ = P) شاخص توده بدن (BMI) در ۲بیمار (۴۰٪) در محدوده اضافه وزن بود.*

نتیجه گیری: *نظر به شیوع کوتاهی قد و GHD ناشی از بدخیمی و درمانهای مرتبط آن در بیماران ما، توجه به روند رشد و اصلاحاتی در شیوه درمانی آنان جهت بهبود کیفیت زندگی ایشان مهم می باشد.*

واژه های کلیدی: *رادیوتراپی، لوسمی لنفوبلاستیک حاد، لنفوم غیر هوچکین، کوتاهی قد، کمبود هورمون رشد*

مقدمه

علیرغم اینکه سرطان در افراد کمتر از ۱۹ سال نا شایع است و بقای ۵ ساله این کودکان از ۵۶٪ در سال ۱۹۷۴ به بیش از ۸۱٪ در سال ۲۰۰۰ افزایش یافته است، ولی با اینحال نئوپلاسمهای بدخیم هنوز دومین علّت منتهی به مرگ (۱۲/۸٪) کودکان ۱تا ۱۴ سال در آمریکا می باشد. در این بین، لوسمی ها شایع ترین نئوپلاسم های بدخیم دوره کودکی هستند که حدود ۴۱٪ از کل بدخیمی های

[Downloaded from journal.nkums.ac.ir on 2026-11-05]

کودکان کمتر از ۱۵ سال را تشکیل می دهند [۱]. لوسمی لنفوبلاستیک حاد (ALL) شایع ترین سرطان دوران کودکی و لنفوم غیر هوچکین (NHL) شایع ترین سرطان دوران نوجوانی است. از آنجا که در ۳۰ سال اخیر پیشرفتهای زیادی در درمان و تشخیص ALL و NHL انجام شده است، بقای ۵ ساله در مورد ALL به ۸۰٪ و در مورد NHL به بیش از ۹۰٪ رسیده است. تقریباً ۸۰٪ بچه های مبتلا درنوجوانی عوارضی به دنبال درمان خواهند داشت. در این میان، اختلالات غدد مترشحه داخلی(شیوع ۲۰-۵۰ ٪) شامل اختلالات رشد، تیروئید، بلوغ و تغییرات در Body Mass Index (BMI) و کاهش حساسیت به انسولین می باشد [۲] اکثر این اختلالات خصوصاً در نوجوانی و بلوغ در کنار درمانهایی از قبیل کورتیکو استروئیدها، سیتوتوکسیک ها و پرتو درمانی به ویژه پرتو درمانی جمجمه ای (cranial radiotherapy) در دوز های بالا، روی قد و معیارهای رشدی کودک تاثیر دارد [۳] پس از پرتو درمانی جمجمه ای سرعت رشد قدی در دوره نوجوانی کم می شود. در مقابل به دنبال شیمی درمانی بدون پرتو درمانی جمجمه ای، صرفاً وقفه رشدی موقتی دیده می شود ولی قد نهایی، طبیعی خواهد شد [۴]. از آنجا که امروزه بیشتر به بقای این کودکان توجه می شود و با توجه به اهمیت کیفیت زندگی ایشان، تصمیم به انجام این مطالعه گرفتیم.

هدف از این مطالعه اختلالات احتمالی رشد معیارهای رشدی در کودکان مبتلا به بدخیمی می باشد که در بدو تشخیص، سن زیر ۱۴ سال داشته و تحت درمان با شیمی درمانی به تنهایی یا شیمی درمانی و پرتو درمانی جمجمه ای همزمان قرار گرفته اند.

روش کار

این تحقیق، یک مطالعه cross-sectional است که درفاصله زمانی از زمستان ۱۳۸۹ تا پاییز ۱۳۹۱ (حدود ۲۰ ماه) در بیمارستان کودکان دکتر شیخ انجام شده است. ۷۰ بیمار به این مطالعه وارد شدند که ۳ بیمار حاضر به شرکت در مطالعه نشدند، ۹ بیمار پس از حضور اولیه در مطالعه، از ادامه سرباز زدند، ۴ بیمار در طی زمان مطالعه متأسفانه فوت شدند و ۴ بیمار نیز دچار عود بیماری شدند و از مطالعه حذف شدند. و در نهایت جمعیت مورد مطالعه ما عبارت شدند از ۵۰ کودک مبتلا به بدخیمی که پس از درمان در فاز رمیسیون بودند که پس از درمان در فاز رمیسیون بوده و تحت درمان نگه دارنده و یا اتمام درمان بودند. که یک گروه شیمی درمانی (n:۲۵) و گروه دیگر رادیو تراپی سر وگردن به علاوه شیمی درمانی (n:۲۵) شده بودند.

حجم نمونه با توجه به مقاله رفرنس شماره ۳ در بخش منابع، بر اساس میانگین و انحراف معیار peak GH که در دو گروه به ترتیب ۱۲/۲ ± ۱۸/۲و ۴/۵± ۶/۵ بود با اطمینان ۹۵ درصد و توان ۸۰ درصد محاسبه گردید که در هر گروه حداقل ۱۰ نفر به دست آمد که برای دقت بیشتر و مقایسه برخی عوامل دیگر و ریزش نمونه ها حجم نمونه را در هر گروه به ۲۵ نفر افزایش دادیم.

$$n = \frac{(z_{1-\frac{\alpha}{2}} + z_{1-\beta})^2 (s_1^2 + s_2^2)}{(\bar{x}_1 - \bar{x}_2)^2}$$

روش نمونه گیری به صورت غیر احتمالی آسان و مبتنی بر هدف بوده است. شیوه گردآوری اطلاعات به صورت آزمایشگاهی با استفاده از ابزار چک لیست بوده است.

سن بیماران بین۳ تا ۱۸ سال بود و سن زمان تشخیص بیماری در تمام بیماران کمتر از ۱۴ سال بود. همه بیماران از نظر معیارهای هماتولوژیک و بررسی نمونه مغز استخوان، در رمیسیون کامل بودند و سابقه شکستگی استخوانی نداشتند و پروتکل های شیمی درمانی و رادیوتراپی در آنها منطبق شده بود. این بیماران بدخیمی ثانویه به کموتراپی نداشتند و اختلال آندوکرین زمینه ای، بیماری کروموزومی مادرزادی مثل سندرم داون نداشتند و تحت پیوند مغز استخوان نیز قرار نگرفته بودند. فاصله زمانی بین اتمام شیمی درمانی تا ورود به مطالعه حداکثر ۵ سال بود

اطلاعات دموگرافیک، سن بیمار، BMI، وزن با وزنه SECA و قد وی در حالت ایستاده با استادیومتر، صدک معیارهای رشدی ثبت شد.

BMI= وزن(kg)/قد توان دوم (cm^2)

پس از تعیین صدک رشد وزنی و قدی و BMI در بیماران، هر کودکی که رشد قدی وی در نمودار رشد قدی بر اساس سن، زیر صدک پنجم قرار می گرفت، جهت

[Downloaded from journal.nkums.ac.ir on 2026-11-05]

بررسی از نظر کمبود هورمون رشد ارجاع شد.با توجه به خطر هیپوگلیسمی در تست با انسولین، طی یک بستری کوتاه مدت در بیمارستان و تحت نظارت دقیق این تست را انجام دادیم. میزان انسولین تجویز شده برای سن کمتر از ۵ سال ۰/۰۵ و برای سنین بالاتر از ۵ سال ۰/۱ واحد به ازای هر کیلوگرم وزن بدن می باشد. نوع انسولین، رگولار و روش تجویز به شکل وریدی می باشد که دارو با کمی آب مقطر رقیق می شود و تجویز می شود. در ابتدای تست و قبل از تزریق انسولین BS دقیقه صفر (ناشتا) چک شد در صورتی که مقدار این نمونه کمتر از 60 mg/dl بود از انجام تست صرفنظر می شد. همچنین در دقیقه صفر ۱۰ سی سی نمونه خون وریدی لخته برای سطح سرمی GH و IGF-1 و IGFBP3 و کورتیزول و پرولاکتین و ACTH برای بررسی از نظر هیپوپیتویتاریسم و وضعیت هورمون رشد اخذ شد و سپس IV LINE گرفته شد. سپس در دقایق ۱۵ و ۳۰ و ۴۵ و ۶۰ پس از تزریق انسولین، هر نوبت ۲ سی سی نمونه خون وریدی برای اندازه گیری سطح سرمی BS و GH همزمان، از بیمار اخذ و پس از اتمام تست، نمونه ها در اسرع وقت به آزمایشگاه فرستاده شد. چنانچه سطح هورمون رشد در نمونه های مکرر حتی در یک نمونه بیش از ۱۰ ng/dl افزایش پیدا نمی کرد، به عنوان کمبود هورمون رشد شناخته می شد. و موارد کمبود هورمون رشد (GHD) به فوق تخصص غدد اطفال جهت درمان ارجاع می شدند.

از نظر بررسیهای آماری، برای بررسی متغیرهای با توزیع نرمال از آزمون t (t – test) وبرای بررسی متغیرهای scale باتوزیع غیر نرمال از آزمون Mann – whitney. در مورد متغیرهای کیفی (رسمی و رتبه ای) در دو گروه از آزمون cross – tab به صورت آزمون دقیق فیشر (fisher's exact test)و آزمون chi – square استفاده شدو P value ≥ ۰/۰۵ را معادل تفاوت معنی داری از نظر آماری در نظر گرفتیم.

یافته ها

از کل ۵۰ بیمار، پس از معاینه و محاسبه صدکهای رشد، ۶ نفر، صدک قدی کمتر از ۵ داشتند و این ۶ نفر را جهت تست تحریکی با انسولین به منظور بررسی کمبود هورمون رشد، ارجاع کردیم از این ۶ نفر، ثابت شد که ۵ نفر دچار کمبود هورمون رشد به صورت ایزوله بودند. منظور اینکه در بررسی سایر هورمونهای هیپوفیزی شامل کورتیزول و ACTH و پرولاکتین و IGF-1 و $IGF\text{-}BP_3$، مقادیر نرمال داشتند و لذا پان هیپوپیتویتاریسم نداشتند و صرفاً کمبود هورمون رشد به صورت ایزوله داشتند. قابل ذکر است که قد اولیه (قبل از شروع هر گونه درمانی) در این بیماران به این صورت بود که فقط ۲ نفر از این ۶ نفر در سن زمان تشخیص از صدک قدی و وزنی کمتر از ۵٪ برخوردار بودند و بقیه آنها در زمان تشخیص صدک قد و وزن روی ۵۰ درصد داشتند. از آنجا که این گروه بیماران ارجاع شده از اهمیت ویژه ای در مطالعه ما برخوردار بودند، تصمیم گرفتیم تا برخی رابط ها را با این گروه نیز بررسی کنیم.

در گروهی که فقط شیمی درمانی شده اند، ۳۶/۰ درصد و در گروهی که شیمی درمانی با رادیوتراپی سر وگردن شده اند، ۵۲/۰ درصد دختر بودند. (P-value =۰/۲۵۴). در بین ۶ بیمار ارجاع شده جهت تست تحریکی هورمونی رشد (با صدک قدی کمتر از ۵) ۱ نفر دختر و ۵ نفر پسر بودند ودر آزمون فیشر که تفاوت معنی داری از نظر آماری بین جنس و موارد ارجاع شده، وجود نداشت. (P- =۰/۲۱۱ value.میانگین سنی و انحراف معیار آن بر حسب سال در بیمارانی که فقط شیمی درمانی دریافت کردند معادل ۸/۲۸±۴/۰۵ در بیماران با شیمی درمانی و رادیوتراپی سر وگردن، معادل ۸/۲۸±۳/۸۸ بود که تقریباً با یکدیگر یکسان بود. ضمناً در کل ۵۰ بیمار مورد مطالعه ما، میانگین سنی و انحراف معیار، ۸/۲۸±۳/۹۳ بود و کوچکترین بیمار، ۳ ساله و بزرگترین بیمار ۱۷ ساله بود.

از نظر بررسی صدکهای رشدی نتایج زیر به دست آمد: در مورد قد: ۶ نفر (۱۲٪) صدک قدی کمتر یا مساوی ۵ ٪ داشتند.۴۳ نفر (۸۶٪) صدک قدی بین ۵ تا ۹۵ ٪ داشتند و ۱ نفر (۲٪) صدک قدی بیشتر از ۹۵٪ داشت.

در مورد وزن: ۶ نفر (۱۲٪) صدک وزنی کمتر یا مساوی ۵ ٪ داشتند. ۴۱نفر (۸۲٪) صدک وزنی بین ۵ تا ۹۵ ٪ داشتند و ۳ نفر (۶٪) صدک وزنی بیشتر از ۹۵٪ داشتند.

در مورد BMI: ۴ نفر (۸٪) صدک کمتر یا مساوی ۵ ٪ داشتند. ۴۱نفر (۸۲٪) صدک بین ۵ تا ۹۵ ٪ داشتند و ۵ نفر (۱۰٪) صدک بیشتر از ۹۵٪ داشتند در مطالعه ما ۴۸

[Downloaded from journal.nkums.ac.ir on 2026-11-05]

جدول ۱: رابطه متغیرهای قد، وزن، BMI درگروه های مورد مطالعه با رژیمهای درمانی متفاوت

متغیرها	قد (cm)	وزن (kg)	BMI
رژیم درمانی	انحراف معیار±میانگین	انحراف معیار±میانگین	انحراف معیار±میانگین
شیمی درمانی به همراه رادیوتراپی (n=۲۵)	۱۲۳/۸۰±۲۲/۳۸	۲۷/۳۲±۱۳/۲۷	۱۶/۸۹±۳/۳۳
شیمی درمانی به تنهایی (n=۲۵)	۱۲۴/۷۲±۲۴/۶۴	۲۹/۸۰±۱۷/۱۹	۱۷/۳۴±۳/۶۵
مقایسه ۲ گروه بدون کنترل سن (t-test)	P value=۰/۸۹۱ t=۰/۱۳۸	P value=۰/۵۷۱ t=۰/۵۷۱	P value=۰/۶۵۳ t=۰/۶۱۴
مقایسه ۲ گروه با کنترل سنی (Regression)	P value =۰/۶۵۶ t=۰/۴۴۹	P value=۰/۱۶۱ t=۱/۴۲	P value=۰/۵۷۶ t=۰/۵۶۳

جدول ۲: مقایسه مدت شیمی درمانی (به ماه) در گروههای مورد مطالعه بر حسب وضعیت صدک قدی

وضعیت صدک قدی	صدک قد ≥ ٪۵ (n=۶)	صدک قدی < ٪۵ (n=۴۴)
مدت شیمی درمانی به ماه		
انحراف معیار±میانگین رتبه ای	۱۸/۱۷±۱۴/۴۳	۲۶/۵۰±۱۵/۷۶
نتیجه آزمون Mann – whitney	P-value =۰/۱۸۴	z = -۱/۳۲

نفر (٪۹۶) از کل بیماران BMI نرمال داشتند و در ۲ نفر (٪۴) ازکل بیماران BMI اضافه وزن داشتند. در جدول فوق، پس از حذف اثر مخدوشگرانه سن با آزمون رگرسیون مشخص شد که متغیرهای قد و وزن و BMI در ۲ گروه درمانی تفاوت معنی داری را نشان نداد. (به ترتیب P value =۰/۶۵۶و P value=۰/۱۶۱ و =۰/۵۶۷ (P-value

از ۶ نفری که صدک قدی کمتر از ۵ داشته اند، ۵ نفر (٪۱۰ کل بیماران) رژیم درمانی حاوی رادیوتراپی سر و گردن دریافت کرده اند و فقط یک نفر (٪۲ کل بیماران) شیمی درمانی بدون رادیوتراپی دریافت کرده بودند. بدین معنی که عمده موارد ارجاع شده جهت تست تحریکی هورمون رشد، رادیوتراپی شده بودند ولی از نظر آماری در آزمون exact – fisher تفاوت معنی داری بین ۲ گروه درمانی، وجود نداشت (P = ۰/۱۸۹)

در آزمون من ویتنی بین میانگین رتبه ای مدت شیمی درمانی (به ماه) با مواردی که برای تست تحریکی هورمون رشد، ارجاع شده بودند، تفاوت معنی داری دیده نشد (P = ۰/۱۸۴)

[Downloaded from journal.nkums.ac.ir on 2026-11-05]

بحث

در بررسی معیارهای رشدی از بین ۵۰ کودک مبتلا به ALLوNHL مورد مطالعه ما، ۶ نفر قد کمتر از صدک پنجم داشتند که پس از انجام تست تحریکی با انسولین به منظور بررسی وضعیت کمبود هورمون رشد (GHD)، در ۵ نفر آنها، GHD اثبات شد. ضمناً به منظور رد کم کاری هیپوفیز (پان هیپوپیتوتاریسم) سایر هورمونهای هیپوفیزی را از جمله ACTH و کورتیزول و پرولاکتین (PRL)را سنجیدیم و در بررسی تکمیلی GHD، IGf – 1 و $IGfBP_3$ را نیز سنجیدیم. که همگی مقادیر مذکور در این ۶ نفر نرمال بود. و مشخص شد که ۵ نفر (۸۳/۳۳٪) از این ۶ نفر از بیماران، GHD ایزوله (و نه در زمینه پان هیپوپیتوتاریسم) دارند. جالب این است که از بین ۶ بیمار مذکور، ۴ نفر (۶۶/۶۶٪) مبتلا به ALL بودند و ۵ نفر (۸۳/۳۳٪) تحت شیمی درمانی و توام با رادیو تراپی قرار گرفته بودند.

از طرفی جهت اطمینان بیشتر به پرونده اولین بستری این کودکان رجوع کردیم و طی بررسی قد و وزن آنها متوجه شدیم که فقط ۲ نفر از این ۶ نفر در سن زمان تشخیص از صدک قدی و وزنی کمتر از ۵٪ برخوردار بودند و بقیه آنها در زمان تشخیص صدک قد و وزن روی ۵۰ درصد داشتند

مقدار و توالی رادیوتراپی ها در ایجاد هیپوپیتوتاریسم اهمیت دارند کمبود GH در تقریباً تمامی مواردی که دوز کلی اشعه دریافتی ≥35GY است، بعد از ۵ سال دیده می شود. درجات خفیف تر و نهفته این نقص با دوزهای تقریبی ۲۰GY هم دیده می شود در این بیماران کمبود GH شایع ترین نقص است ولی کمبودهای TSH و ACTH هم می توانند رخ دهند [۵]

تست های فارکولوژیک متعددی برای ارزیابی تحریکی هورمون رشد استفاده می شوند از جمله الف)L-DOPA ب) کلونیدین ج) انفوزیون آرژنین درون وریدی(Argenin) د)GHRH (هورمون محرک هورمون رشد هـ) تست تحریکی با انسولین و ایجاد هیپوگلیسمی: دوز ۰.۰۷۵ تا ۰.۱ unit/kg انسولین ریگولار به صورت درون وریدی می دهیم. این تست بسیار خطرناک است. و باید بیمار قبل انجام تست FBS نرمال داشته باشد تا به سمت هیپوگلیسمی پیش نرود. حتماً باید IV-Line داشته باشیم تا در صورت نیاز به منظور جلوگیری از تشنج ناشی از هیپوگلیسمی، انفوزیون دکستروز انجام شود و باید به دقت توسط پزشک در حین انجام تست بیمار پایش شود. [۶،۷] ما نیز به جهت قاطعیت بیشتر تست تحریکی با انسولین از این روش در ارزیابی بیمارانمان استفاده کردیم.

جدول ۳: عوارض مرتبط با درمان که روی محور هیپوفیز – هیپوتالاموس اثر می گذارند (۲)

عارضه	خطرات مرتبط با درمان	ارتباط با زمان و دوز اشعه به هیپوفیز و هیپوتالاموس
کمبود هورمون رشد (GHD)	جراحی و رادیوتراپی در ناحیه هیپوفیز و هیپوتالاموس	اثر فوری در دوز بیشتر از ۳۰ Gy، طی پیگیری ۵ ساله، بروز تجمعی حدود ۹۰٪ طی ۴ سال داشته است اثر دوز ۲۴-۱۸ Gy ممکن است بعد از ۱۰ سال پیگیری مشخص شود
بلوغ زودرس	رادیوتراپی به منطقه هیپوفیز و هیپوتالاموس	در دوز بالاتر از ۱۸ Gy ریسک بیشتری در دختران با سن کمتر از ۵ سال با بروز٪ ۲۰-۱۰ دارد
هیپوگنادیسم هیپوگنادوتروپین	رادیوتراپی به منطقه هیپوفیز و هیپوتالاموس	در دوز بالاتر از ۵۰ Gy بروز ۲۰-۱۰٪ دیده می شود
کمبود ACTH	جراحی و رادیوتراپی به هیپوفیز و هیپوتالاموس درمان با گلوکوکورتیکوئیدها	در دوز بالاتر از ۳۰ Gy، اثر تجمعی ۳۸ طی ۴ سال دارد وابسته به دوز و مدت درمان است
کمبود TSH	رادیوتراپی به هیپوفیز و هیپوتالاموس	در دوزهای بالاتر از ۳۰ Gy، اثر تجمعی ۲۳٪ طی ۴ سال دارد

[Downloaded from journal.nkums.ac.ir on 2026-11-05]

دافنر[1] و همکاران در سال ۲۰۰۴ [۸] نشان دادند که در بچه های ALL که قبلا رادیوتراپی شده اند شایعترین آندوکرینوپاتی، هیپوتیرواییدی و GHD می باشد. تاثیرات درمان روی رشد شامل: کوتاهی مهره ها، بلوغ زودرس، هیپوتیروییدی تحت بالینی، تغذیه ناکافی و کمبود هورمون رشد می باشد. ۵۰ تا ۸۰ ٪ کودکان تحت درمان با رادیاسیون کرانیال در تومورهای مغزی، نارسایی رشد دارند [۸].

GHDزودرس ترین کمبود هورمون است. هورمون رشد به دوز پایین رادیاسیون حساس است. در حالیکه سایر کمبود هورمون های هیپوفیزی با دوزهای بالاتری از رادیاسیون رخ می دهد و معمولاً دیرتر ازGHD دیده می شوند [۹]. کسانیکه کرانیال و یا کرانیواسپینال رادیوتراپی خصوصاً در سن نوجوانی می شوند ریسک کوتاهی قد بیشتری دارند [۱۰] GHD در بالغین می تواند منجر به کاهش Lean Body Mass، چاقی و اوستئوپنی شود. البته در کاهش قد بیماران باید هیپوتیروئیدی را نیز مد نظر داشت [۱۱]

قسمت مهمی از مطالعه ما، بررسی معیارهای رشدی بود. بطوریکه کسانی را که صدک قدی کمتر از ۵٪ داشتند جهت تست تحریکی با انسولین به منظور بررسی وضعیت کمبود هورمون رشد (GHD)، ارجاع کردیم. که شامل ۶ نفر بودند که در ۵ نفر آنها، GHD اثبات شد. ضمناً به منظور رد کم کاری هیپوفیز (پان هیپوپیتوتاریسم) سایر هورمونهای هیپوفیزی را از جمله ACTH و کورتیزول و پرولاکتین (PRL) را سنجیدیم و در بررسی تکمیلی GHD، IGf – 1 و $IGfBP_3$ را نیز سنجیدیم. که همگی مقادیر مذکور در این ۶ نفر نرمال بود. و مشخص شد که ۵ نفر (۸۳/۳۳٪) از این ۶ نفر از بیماران، GHD ایزوله (و نه در زمینه پان هیپوپیتوتاریسم) دارند. جالب این است که از بین ۶ بیمار مذکور، ۴ نفر (۶۶/۶۶٪) مبتلا به ALL بودند و ۵ نفر (۸۳/۳۳٪) تحت شیمی درمانی و توام با رادیو تراپی قرار گرفته بودند. از طرفی جهت اطمینان بیشتر به پرونده اولین بستری این کودکان رجوع کردیم و طی بررسی قد و وزن آنها متوجه شدیم که فقط ۲ نفر از این ۶ نفر در سن زمان تشخیص از صدک قدی و وزنی کمتر از ۵٪ برخوردار بودند و بقیه ی آنها در زمان تشخیص صدک قد و وزن روی ۵۰ درصد داشتند

در مطالعه ای توسط چو[2] و همکارانش که در سال ۲۰۰۷ در نیویورک انجام شد [۱۲]، آنها به بررسی وضعیت قد در بالغینی که در کودکی به ALL مبتلا بوده اند پرداخته اند؛ که در آن ۲۴۳۴ مورد ALL طی یک مطالعه ۵ ساله آینده نگر به دو گروه تقسیم شده اند:

۱- گروهی که فقط شیمی درمانی شده اند.

۲- گروهی که شیمی درمانی و رادیو تراپی جمجمه ای یا نخاعی توأماً دریافت کرده اند.

این افراد در مقایسه با خواهر و برادرانشان با انحراف معیار کمتر از ۲، قد کوتاهتری داشتند($P<۰/۰۰۱$). در مقایسه با خواهر و برادرانشان، بیمارانی که فقط شیمی درمانی شده اند، خطر کوتاهی قد افزایش داشت. ریسک فاکتورهای مشخص برای قد کوتاه در این مقاله شامل موارد زیر است:تشخیص ALL قبل از سن بلوغ، دوز بالاتری از رادیاسیون جمجمه ای (مساوی یا بیشتر از ۲۰ Gy، هر گونه رادیوتراپی به نخاع، جنس مؤنث.

نتیجه اینکه بیمارانی که رادیوتراپی جمجمه ای یا نخاعی در سنین کمتر شده اند، قد کوتاهتری داشتند [۱۲]

در مطالعه ما ارتباطی بین قد کودکان و نوع رژیم درمانی (شیمی درمانی به تنهایی و یا توأم با رادیوتراپی) با حذف اثر مخدوشگرانه سن، وجود نداشت ($p = ۰/۶۵۶$) در مطالعه ما دوز رادیوتراپی در پرونده ها ثبت نشده بود و نیز بیماران ما فقط رادیوتراپی سرو گردن شده بودند و نه رادیوتراپی به نخاع (اسپینال). که با توجه به سایر مطالعات، رادیوتراپی به نخاع تأثیر بیشتری روی کاهش قد دارد. بر خلاف مطالعه فوق که جنس مؤنث از ریسک فاکتورها بوده است، در مطالعه ما، تفاوت معنی داری بین جنس و وضعیت قدی وجود نداشت ($p = ۰/۲۱۱$)

در مطالعه ی هدی[3] در۲۰۰۶ در واشنگتن[۴] وضعیت قدی را در ۳۴۷ بیمار ALL بررسی کردند و بیماران را به ۳ گروه تقسیم کردند: ۱۰۹ نفر با کرانیال رادیوتراپی و ۳ نفر TBIو ۲۳۵ نفر فقط شیمی درمانی شدند. هر بیماری

1 -Duffner

2-Eric-J Chow

3-Theresa Haddy

[Downloaded from journal.nkums.ac.ir on 2026-11-05]

که صدک قدی کمتر از ۵٪ داشت، به روش تست تحریکی آرژنین و کلونیدین، سطح هورمون رشد را سنجیدند. ۱۱۲ نفر بازمانده ی ALL با سابقه رادیوتراپی در این مطالعه باقی ماندند که ۵ نفر GHD داشتند و ۳ نفر از آنها پیوند مغز استخوان شده بودند. و یک نفر کرانیال رادیوتراپی و یک نفر کرانیواسپینال رادیوتراپی شده بود. از ۲۳۵ نفری که فقط شیمی درمانی بدون رادیوتراپی شده بودند، فقط ۲ نفر GHD داشتند [۴].

در مطالعه ما، از ۵۰ نفر، ۶ نفر صدک قدی کمتر از ۵٪ داشتند که تست تحریکی و با انسولین برای هورمون رشد انجام شد. از آنجا که تست تحریکی با انسولین، علیرغم خطرات هیپوگلیسمی، با یک بارانجام قطعیت بیشتری از تست با آرژنین و کلونیدین دارد. لذا تصمیم گرفتیم به جهت آزار کمتر کودکان و کاهش هزینه های بیماران، کودکان را به طور کوتاه مدت بستری و تست تحریکی با انسولین فقط در یک نوبت انجام دهیم. ضمناً از ۶ نفر مورد مطالعه ی ما ۵ نفر (۸۳٪)، رادیوتراپی سر وگردن شده بود و فقط یک نفر سابقه رادیوتراپی نداشت. و بیماران ما سابقه رادیوتراپی کرانیواسپینال و total Body irradiation نداشتند. البته تفاوت معنی داری بین نوع رژیم درمانی و وضعیت رشدی در کل بیماران وجود نداشت. (p = ۰/۱۸۹)

اسکالر[1] و همکاران در بررسی های مربوط به GHD [۲]]نشان دادند که سنجش IGf – 1 و $IGfBP_3$ در بررسیهای GHD استفاده می شوند ولی برای GHD در کسانیکه کرانیال رادیوتراپی شده اند، شاخصهای قابل اعتمادی نیستند بطوریکه ممکن است در طی تست های تحریکی GH ، تشخیص GHD مسجل شود ولی IGf – 1 و $IGfBP_3$ در حضور GHD ، در محدوده ی نرمال باشد [۲] کما اینکه در مورد بیماران GHD در مطالعه ما نیز، مقادیر IGf – 1 و $IGfBP_3$ نرمال بود، علیرغم اینکه در تست تحریکی با انسولین، تشخیص GHD به اثبات رسیده بود. چارلز[2] و همکارانش [۱۳] در سال ۲۰۰۰ در نیویورک، ۱۲۵ کودک مبتلا به ALL را تا کامل شدن رشد قدی بررسی کردند که دوزهای مختلف پردنیزولون گرفته بودند (دوز کم (<۳/۵ mg). دوز متوسط (۳/۵ – ۹/۴ mg) و دوز بالا (< ۹/۴ mg) و به ۲گروه کلی تقسیم شدند:

الف) فقط شیمی درمانی درون نخاعی گرفتند.

ب) شیمی درمانی نخاعی به همراه کرانیال رادیوتراپی

در کودکان با ALL که تحت کرانیال رادیوتراپی بودند، SDS BMI در ابتداء حین درمان افزایش یافت و بنابراین کرانیال رادیوتراپی به عنوان فاکتور مستقلی برای افزایش BMI در نظر گرفته شد [۱۳] در حالیکه در مطالعه ما در مقایسه وزن و BMI و قد با کنترل سنی (آزمون رگرسیون) در بین ۲ رژیم درمانی (شیمی درمانی به تنهایی و شیمی درمانی با رادیوتراپی) تفاوت معنی داری را نشان نداد. (به ترتیب p = ۰/۱۶۱، p = ۰/۵۷۶، p = ۰/۶۵۶)

تحقیقات مرکز (Childhood cancer survivor study) CCSS نشان داد که رابطه ای بین پروتوکل شیمی درمانی به تنهایی و ریسک چاقی یا تغییر BMI در کسانیکه در کودکی ALL داشته اند، وجود ندارد ولی در معرض ریسک بیشتری از چربی بالای بدن و چاقی احشایی هستند، علیرغم اینکه BMI نرمال داشته باشند [۱۴، ۱۵] امروزه، بازمانده های ALL با کرانیال رادیوتراپی، بیشترین گروه در بین کانسرها از نظر افزایش بروز چاقی ناشی از درمان بوده اند که خصوصاً در خانم های جوان و با دوز متوسط 18 – 24 Gy، چاقی دیده شده است. حین درمان و بلافاصله پس از تکمیل درمان، افزایشی در Score – Z BMI در کودکان با ALL که فقط شیمی درمانی شده اند، رخ می دهد [۱۶] در حالیکه در مطالعه ما بر حسب تعاریف کیفی BMI، در ۴۸ نفر (۹۶٪)، BMI نرمال بود و فقط ۲ نفر (۴٪) BMI در محدوده ی اضافه وزن داشتند که یکی پسر ۱۷ ساله مبتلا به ALL بدون رادیوتراپی بود و یکی هم پسر ۱۷ ساله مبتلا به لنفوم با سابقه رادیوتراپی بود و ضمناً ۴۱ نفر (۸۲٪) از کل بیماران، صدک وزنی بین ۵-۹۵٪ داشتند و فقط ۳ نفر (۶٪) صدک بالای ۹۵٪ و ۶ نفر (۱۲٪) صدک وزنی کمتر از ۵٪ داشتند و همگی ۶ مورد GHD ، نیز صدک وزنی کمتر از ۵٪ داشتند.

1 -Skaler

2 -Charles

[Downloaded from journal.nkums.ac.ir on 2026-11-05]

نتیجه گیری

مطالعه ما بر روی ۵۰ کودک (۲۵ نفر مبتلا بهALL و ۲۵ نفرمبتلا به NHL) بین ۳ تا ۱۷ ساله انجام شد که تحت شیمی درمانی به تنهایی (n:۲۵) و یا شیمی درمانی به علاوه رادیو تراپی سر وگردن به طور همزمان (n:۲۵) قرار گرفته بودند که به مدت ۳ سال پیگیری شدند. در بررسی معیارهای رشدی از بین ۵۰ کودک مبتلا به ALLو NHLمورد مطالعه ما، ۶ نفر قد کمتر از صدک پنجم داشتند که پس از انجام تست تحریکی با انسولین به منظور بررسی وضعیت کمبود هورمون رشد (GHD)، در ۵ نفر آنها، GHD اثبات شد. در این ۶ نفر با سنجش ACTH و کورتیزول و پرولاکتین (PRL)و IGf – 1 و $IGfBP_3$. کم کاری هیپوفیز (پان هیپوپیتوتاریسم) رد شد. از بین ۶ بیمار مذکور، ۴ نفر (۶۶/۶۶٪) مبتلا به ALLبودند و ۵ نفر (۸۳/۳۳٪) تحت شیمی درمانی و توام با رادیو تراپی قرار گرفته بودند.

فقط ۲ نفر از این ۶ نفر در سن زمان تشخیص از صدک قدی و وزنی کمتر از ۵٪ برخوردار بودند و بقیه آنها در زمان تشخیص صدک قد و وزن روی ۵۰ درصد داشتند

متغیرهای قد و وزن و BMI در ۲ گروه درمانی تفاوت معنی داری را نشان نداد. (به ترتیب P value =۰/۶۵۶ و P value=۰/۱۶۱ و P-value =۰/۵۶۷). از ۶ نفری که صدک قدی کمتر از ۵ داشته اند، ۵ نفر (۱۰٪ کل بیماران) رژیم درمانی حاوی رادیوتراپی سر و گردن دریافت کرده اند و فقط یک نفر (۲٪ کل بیماران) شیمی درمانی بدون رادیوتراپی دریافت کرده بودند. بدین معنی که عمده موارد ارجاع شده جهت تست تحریکی هورمون رشد، رادیوتراپی شده بودند ولی از نظر آماری در آزمون exact – fisher تفاوت معنی داری بین ۲ گروه درمانی، وجود نداشت (P = ۰/۱۸۹)

محدودیتها

۱. انصراف تعدادی از بیماران از ادامه مطالعه ۲. عود و فوت تعدادی از بیماران حین مطالعه

۳. در دسترس نبودن تعدادی از بیماران با توجه به مسافت طولانی شهرستانها

۴. عدم تخصیص بودجه لازم با توجه به تغییرات هزینه های تشخیصی

تشکر و قدردانی

در پایان لازم می دانیم از زحمات بی دریغ ریاست و پرسنل بخش هماتولوژی-انکولوژی و همچنین بخش شیمی درمانی بیمارستان فوق تخصصی کودکان دکتر شیخ شهر مشهد، اساتید گرانقدر آقایان دکتر بنی هاشم و قاسمی و سرکار خانم دکتر قائمی و آقایان دکتر اسماعیلی و عرفانی ونیز پرسنل آزمایشگاه صدرا و سرکار خانم دکتر مهری تفضلی، پرسنل آزمایشگاه بهار و آزمایشگاه بیمارستان دکتر شیخ (سرکار خانم دکتر هیرادفر) و مرکز رادیولوژی و سنجش تراکم استخوان دکتر آذریان (سرکار خانم دکتر آذریان) کمال تشکر و قدردانی را داشته باشیم.
شماره پایان نامه : ۲۶۵۴-ت تاریخ تصویب: زمستان ۸۹

References

1. Asselin BL, Epidemiology of childhood and adolescent cancer, In: Kliegman RM, Stanton BF, St.Geme JW, Nelson textbook of pediatrics. 19th ed. Philadelphia: Elsevier. 2011. P. 1725-7

2. Sklar CA, Chemaitilly W, Endocrine complications in long-term survivors of childhood cancers, Endocr Relat Cancer 2010 Jun 3;17(3):R141-59.

3. Benmiloud S, Steffens M, Beauloye V, Wandeleer AD, Devogelaer JP, Long-term effects on bone mineral density of different therapeutic shemes for acute lymphoblastic leukemia or non-hodjkin lymphoma during childhood, Ho rm Res Pediatr 2010;74:241-250

4. Haddy TB, Mosher RB, Nunez SB, Reaman GH, Growth hormone deficiency after chemotherapy for acute lymphoblastic leukemia in children who have not received cranial radiation, Pediatric blood cancer 2006;46:258-261

5. Nathan DG, Oski FA, Orkin SH, Look AT, Ginsburg D, Nathan and Oski's hematology of infancy and childhood. 6th ed. Philadelphia: Elsevier. 2003

6. Styne DM. Pediatric endocrinology, CORE-handbooks in pediatrics, Philadelphia: Lippincott, 2004.

7. Parks JS, Felner EI, Hormones of hypothalamus and pituitary, In: Kliegman RM, Stanton BF, St.Geme JW, Nelson textbook of

[Downloaded from journal.nkums.ac.ir on 2026-11-05]

pediatrics. 19th ed. Philadelphia: Elsevier. 2011. P. 1876-81
8. Duffner PK, Long-term effects of radiation therapy on cognitive and endocrine function in children with leukemia and brain tumors, Neurologist 2004 Nov; 10(6): 293-310
9. Bernard F, Bordigoni P, Simeoni MC, Barlogis V, Contet A, Loundou A, Thuret I, Leheup B, Chambost H, Play B, Auquier P, Michel G, Height growth during adolescence and final height after haematopoietic SCT for childhood acute leukaemia: the impact of a conditioning regimen with BU or TBI, Bone Marrow Transplant 2009 Apr;43(8):637-42.
10.Chemaitilly W, Sklar CA: Endocrine complications of hematopoietic stem cell transplantation, Endocrinol Metab Clin North Am 2007 Dec;36(4):983-98
11.Pui CH, Howard SC, Endocrine complications in pediatric patients with acute lymphoblastic leukemia, Blood Reviews 2002Dec;16:225-243
12.Chow EJ, Friedman DL, Yasui Yutaka, Whitton JA, Decreased adult height in survivors of childhood acute lymphoblastic leukemia, J Pediatr. 2007 Apr;150(4):370-5, 375.e1.
13.Sklar CA, Mertens AC, Walter A, Mitchell D, Changes in body mass index and prevalence of overweight in survivors of childhood acute lymphoblastic leukemia: role of cranial irradiation, Med Pediatr Oncol 2000 Aug; 35(2): 91-5
14.Van der Sluis IM, van den Heuvel-eibrink , Hahlen K. Bone mineral density, body composition, and height in long-term survivors of acute lymphoblastic leukemia in childhood, Med Pediatr Oncol. 2000 Oct; 35(4):415-20
15. Boot AM, Engels MA, Boerma GJ, Krenning EP, Changes in bone mineral density, body composition and lipid metabolism during growth hormone (GH) treatment in children with GH deficiency, J Clin Endocrinol Metab 1997 Aug; 82(8): 2423-8
16. Jarfelt M, Lannering B, Bosaeus I, Johannsson G, Bjarnason R: Body composition in young adult survivors of childhood acute lymphoblastic leukaemia, Eur J Endocrinol 2005 Jul;153(1):81-9.

[Downloaded from journal.nkums.ac.ir on 2026-11-05]

Original Article

Comparison between growth impairment in pediatric patients with ALL,NHL treated with chemotherapy alone and chemoradiotherapy

*Ghasemi A [1], Banihashem A [*2], Ghaemi N [3], Elmi S [4], Esmaeili H [5], Erfani Sayyar R [6], Elmi S [7]*

[1]Assistant professor of pediatric hematology and oncology, Mashhad University of Medical Sciences, Mashhad, Iran.
[2]Associate of pediatric hematology and oncology, Mashhad University of Medical Sciences, Mashhad, Iran.
[3]Associate of pediatric endocrine and metabolism , Mashhad University of Medical Sciences, Mashhad, Iran
[4]Pediatrician, Mashhad University of Medical Sciences, Mashhad, Iran.
[5]Associate of department of biostatistics and epidemiology and health sciences center , Mashhad University of Medical Sciences, Mashhad, Iran
[6]Anesthesiologist , Mashhad University of Medical Sciences, Mashhad, Iran
[7]General physician, Mashhad University of Medical Sciences, Mashhad, Iran

***Corresponding Author:**
Mashhad University of Medical Sciences, Mashhad, Iran.
Email:
banihashemab@mums.ac.ir

Abstract

Background & Objectives*: Acute Lymphoblastic Leukemia (ALL) and Non Hodgkin's Lymphoma(NHL) are the most common cancers in childhood and adolescence. Despite of long survival, 80% of pediatric cancers survivors following the treatment will develop late complications such as endocrinopathy (20-50% prevalence), which in addition to cytotoxic chemotherapy and radiotherapy could affect child growth.*

Material and methods*: we evaluated growth percentiles in 50 children with ALL (n=25),NHL(n=25) at 3-18 years old in remission period who received chemotherapy with (n=25) or without (n=25) head and neck radiation. Patients with less than 5th percentile height referred to assess hypopituitarism and growth hormone deficiency (GHD) by insulin stimulating test. Data were analyzed with SPSS software and presented with Mann – whitney , Regression ,T teses and Pearson , Spearman's rho correlations.*

Results*: 6(12%) Patients were in less than 5th percentile height who 5 children (83.0%) had isolated GHD. Cortisol, ACTH Prolactin IGF-1 IGF-BP$_3$ were at normal value 5 of these 6 (83.0%) children underwent head and neck radiotherapy in addition to chemotherapy. There was no significant difference between 2 treatment group in exact–fisher test (P= 0.189)because of small amount of samples. 2 patients (4.0%) had over weight in assessing BMI(Body Mass Index).*

Conclusion*: regarding to short stature and GHD in our patients due to their malignancy and treatment , it is important to pay attention more about growth and some modalities in treatments to improve their quality of life.*

Key words*: Radiotherapy, Acute Lymphoblastic Leukemia(ALL), Non Hodgkin's Lymphoma(NHL), Short stature, Growth Hormone Deficiency (GHD).*

Submitted:20 July 2013
Revised:24 Aug 2013
Accepted:7 Sep 2013

[Downloaded from journal.nkums.ac.ir on 2026-11-05]