

پرتو درمانی پیشگیری کننده (پروفیلاکسی) در لوسمی لنفوبلاستیک حاد کودکان

دکتر اسدالله علیدوستی *

طولانی پس از درمان را برای این کودکان فراهم کنند و هم با دانستن عوارض اجتناب ناپذیر این درمان، در صورت امکان، آنها را به حداقل ممکن کاهش دهند.

در دهه‌های ۱۹۵۰ و ۱۹۶۰ که در درمان لوسمی حاد کودکان موفقیت‌های زیادی به دست آمد و در نتیجه طول عمر کودکان مبتلا افزایش چشمگیری یافت، سیستم عصبی مرکزی به عنوان مهمترین محل عود این بیماری تظاهر نمود (۴، ۵ و ۷)؛ به طوری که، قبل از آنکه به یک روش پیشگیری کننده موثر دست یافته شود میزان وقوع این عود به ۷۵ تا ۸۰ درصد موارد درمان شده می‌رسید (۳، ۶ و ۷). در واقع سیستم عصبی مرکزی هم از راه خونی، یعنی به وسیلهٔ یاخته‌های لوسمیک شناور در خون، مبتلا می‌شود و هم از راه انتشار مستقیم و مجاورت مغز استخوانهای جمجمه. به طوری که در بیشتر مواقع این یرده‌های مغز هستند که درگیر می‌شوند، گرچه در صورت تهاجم بیشتر، پارانشیم مغز نیز گرفتار خواهد شد (۶ و ۷).

در کمتر از پنج درصد کودکان مبتلا به لوسمی حاد، به هنگام تشخیص اولیه، ممکن است درگیری سیستم عصبی مرکزی موجود باشد، ولی بندرت علایمی از این درگیری تظاهر می‌کند (۶ و ۷)، در حالی که، در بعضی موارد علایمی آشکار که نشانهٔ گرفتاری سیستم عصبی مرکزی است بروز می‌کند. این علایم شامل سردرد، تهوع، استفراغ، بیحالی،

در لوسمی حاد کودکان، برای پیشگیری و درمان مواردی از این لوسمی که به خارج مغز استخوان انتشار می‌یابند، توجه خاصی مبذول شده است. اهمیت و کشف این لوسمی پس از درمان، در نقاطی از بدن که خارج از مغز استخوان می‌باشند، هم از این نظر اهمیت دارد که سبب بروز اختلال در کار طبیعی آن عضو یا محل درگیر می‌شود و هم از احتمال عود لوسمی در مغز استخوان خبر می‌دهد. بنابراین برنامهٔ (استراتژی) درمانی این بیماری باید طوری طرحریزی شود که ریشه‌کن کردن انواعی از لوسمی حاد - که ممکن است به خارج از مغز استخوان انتشار یافته ولی بدون علامت باشند - را نیز دربرگیرد. مهمترین محل برای بروز لوسمی‌های لنفوبلاستیک حاد خارج مغز استخوان، که اصطلاحاً "اکسترا-مدولاری خوانده می‌شوند، سیستم عصبی مرکزی (C.N.S) و بیضه‌ها است (۶ و ۷). در این مقاله به بروز لوسمی در سیستم عصبی مرکزی که پس از درمان کامل این بدخیمی ممکن است اتفاق افتد، و روش پیشگیری از آن اشاره می‌شود.

از آنجا که تعداد نسبتاً زیادی از بیماران ممکن است به طور کامل درمان شوند و تعدادی دیگر عمر طولانی نمایند (۶ و ۷)، اطلاع از روش صحیح پیشگیری لوسمی حاد در سیستم عصبی مرکزی از یک طرف؛ و دانستن عوارض این نوع درمان از طرف دیگر، برای متخصصینی که با این بیماران سر و کار دارند اهمیت زیادی دارد. تا هم بتوانند زندگی

کمک می‌کند. ولی، پیچیدگی موضوع این است که عود و یا لوسمی سیستم عصبی مرکزی بیشتر در بیمارانی بروز می‌کند که بدون علامت‌اند و در نتیجه آزمایش‌های انجام شده بر روی مایع مغزی - نخاعی آنها طبیعی است (۶)؛ از طرف دیگر، گرچه پرتونگاری جمجمه، سی تی اسکن مغز و آنسفالو - گرافی، در کودکانی که لوسمی C.N.S دارند، اغلب ممکن است غیر طبیعی باشد، ولی در این مورد نه به اندازه کافی حساس و دقیق‌اند و نه امکان آن وجود دارد که در همه مبتلایان به لوسمی حاد که درمان شده‌اند، جهت کشف زودرس گرفتاری مغز به طور معمول (روتین) به کار گرفته شوند (۶ و ۷). از اینرو، مشکلات فوق ضرورت تحقیق و تعیین یک روش پیشگیری کننده از عود لوسمی در سیستم عصبی مرکزی کودکانی که با درمان ضد لوسمی به بهبود نسبی (remission) رسیده‌اند را اجتناب ناپذیر می‌نمود (۷). لزوم به کارگیری درمان پیشگیری کننده از ابتلای سیستم عصبی مرکزی بر این واقعیت متکی است که اغلب داروهایی که در درمان لوسمی لنفوبلاستیک حاد به کار می‌روند به علت وجود سد خونی - مغزی نمی‌توانند به اندازه کافی خود را به نهانگاه تعدادی از یاخته‌های لوسمیک برسانند و آنها را از بین ببرند. به همین جهت سیستم عصبی مرکزی مهمترین محل برای عود پس از درمان شناخته شد که در اغلب موارد با عود مغز استخوان همراه است (۵، ۶ و ۷). در نتیجه اصلی ترین علت شکست و عدم موفقیت در درمان وجود همین یاخته‌های لوسمیک نهفته در سیستم عصبی مرکزی می‌باشد (۳، ۵ و ۷). پاک سازی کامل سیستم عصبی مرکزی از یاخته‌های سرطانی، بخصوص در مواردی که میزان درگیری C.N.S زیاد است با مشکلات فراوانی روبرو می‌شود (۵). به همین دلیل با توجه به نتایج خوب حاصل از درمان این لوسمی، مطالعات و بررسی‌های فراوانی جهت رفع این مشکل نیز صورت گرفت، تا پس از remission لوسمی بیمار در مغز استخوان و خون محیطی، عود در C.N.S بیمار را تهدید نکند. نتیجه این تحقیقات به کارگیری یک روش مؤثر پیشگیری کننده بود که منجر به بهبود قابل توجه در پیش آگهی بیشتر کودکان مبتلا به لوسمی شد، تا آنجا که میزان عود را به کمتر از ۱۰ درصد موارد کاهش داد (۷). این روش پیشگیری، درمان پروفیلاکسی سیستم عصبی مرکزی (C.N.S prophylaxis) نامیده می‌شود (۱، ۵، ۶ و ۷). اولین کوشش برای زدودن یاخته‌های لوسمیک موجود در مننژ،

تحریک پذیری، سفتی گردن و خیز پایبی است که نشان دهنده افزایش فشار داخل جمجمه می‌باشند (۶). افزایش فشار داخل جمجمه علاوه بر علائم فوق ممکن است نشانه‌هایی از فلج اعصاب مغزی را به همراه داشته باشد که به صورت تنها علامت تظاهر کند (۶ و ۷).

از آنجا که علائم درگیری سیستم عصبی مرکزی تنوع فراوانی دارد، وجود هر علامت یا نشانه عصبی در یک بیمار مبتلا به لوسمی حاد را باید مشکوک تلقی کرد و قبل از هر اقدامی احتمال درگیری سیستم عصبی مرکزی را در نظر داشت (۶). در جدول ۱ تمام علائم و نشانه‌های گرفتاری سیستم عصبی به لوسمی نشان داده شده است (۶).

جدول ۱

علائم و نشانه‌های عملی	درصد	
سر درد، استفراغ، خیز پایبی، سستی، تحریک پذیری، تشنج و اغما	۹۵	ثابوی به افزایش فشار داخلی جمجمه
دوبینی، تاری دید، ترس از نور و ناپیایی	۳۰	اختلالهای بینایی
سفتی گردن، همی پارزی و پاراپلژی (نیم فلجی)	۲۳	میلوپاتی
اعصاب ششم و هفتم	۲۰	فلج اعصاب مغزی
پر خوری، اختلال در خوابیدن، اضافه وزن مرضی	۱۰	نشانگان (سندرم) هیپوتالامیک
	۱۰	سرگیجه
	۹	اختلالهای شنوایی
	۶	عدم تعادل
	۵	هذیان
	۵	تنفس سریع
	۵	به جلو افتادن
	۴	نیستگموس
	۴	لکنت زبان

بدیهی است در صورت وجود علائم مربوط به گرفتاری سیستم عصبی مرکزی، گرفتن نمونه از مایع مغزی - نخاعی و انجام آزمایش‌های لازم بر روی آن ضروری است و به تشخیص

بهترین، عملی ترین و راحت ترین روش درمان پیشگیری کننده، پرتودرمانی به تمام جمجمه (مغز) همراه با تزریقات داخل مجرای نخاعی، متوترکسات است که هم اکنون در بیشتر مراکز درمانی دنیا از آن استفاده می شود (۱، ۲، ۳، ۴، ۵، ۶، ۷). روش کار بدین ترتیب است که ۲۴۰۰ راد اشعه به تمام جمجمه - با احتمال گرفتاری تمام بافت مغز، مخچه و پرده های آن - می تابانند و همزمان با آن نیز تزریقات متوترکسات داخل مجرای نخاعی را شروع می کنند. تزریقات در ۵ نوبت و با فواصل ۳ تا ۴ روز انجام می شود (۶). از زمان به کار بردن دوز ۲۴۰۰ راد به جای دوزهای کمتر قبلی و نتایج خوب بدست آمده از آن و طولانی تر شدن مدت بدون عود بیماران، این مسئله مطرح شد که عوارض استفاده از اشعه برای این کودکان تا چه اندازه است (۸ و ۹) و اکنون که آنان از سلامتی برخوردار شده اند آیا می توانند مانند سایر کودکان به فعالیت های روزانه بپردازند و آینده امید بخشی داشته باشند (۴، ۵ و ۸). برای بررسی این مسئله لازم بود که از زمان تابش اشعه به مغز مدت کافی بگذرد تا بتوان نتایج را به طور صحیح ارزیابی کرد. از طرفی، پایین بودن سن و پیگیری دقیق بیماران و مطلع کردن والدین از اثرات سوء احتمالی اشعه بر کودکان آنان از مشکلات موجود بر سر راه این تحقیقات بود (۴ و ۵). به هر حال، پس از گذشتن زمان کافی از شروع به کار بردن اشعه در درمان پیشگیری کننده از لوسمی لنفوبلاستیک حاد کودکان و تحت نظر بودن این کودکان به مدت ۵ سال (۴)، اکنون مشخص

استفاده از پرتودرمانی به مغز و تمام مجرای نخاعی بود که با دوز ۵۰۰ تا ۱۲۰۰ راد (Rad) (واحد مقدار جذب اشعه) انجام شد (۱). اما، این مقدار اشعه نتوانست به طور کامل یاخته های بدخیم را از بین ببرد و در نتیجه آن طور که باید از میزان عودها نکاست. بنابراین، تحقیقات ادامه یافت و اشعه با دوزهای متفاوت به کار رفت؛ تا اینکه بالاخره با بررسی نتایج بدست آمده از تجارب مراکز مختلف، دوز ۲۴۰۰ راد پیشنهاد گردید و از سال ۱۹۷۰ در سطح بین المللی پذیرفته شد و به عنوان دوز استاندارد به کار گرفته شد (۱، ۴، ۵ و ۷). اما مشکل دیگر اینکه پرتودرمانی مجرای نخاعی و خود نخاع، جهت از بین بردن یاخته های لوسمیک موجود در آن، بدون برخورد اشعه به ستون مهره ها ممکن نیست، زیرا سبب اختلال در سیستم خونسازی کودکان و ابتلای به عفونتهای مختلف می شود (۲). از این رو جایگزینی روشی دیگر به جای پرتودرمانی مجرای نخاعی مورد توجه قرار گرفت و به دنبال آن و تزریقات داخل مجرای نخاعی متوترکسات جانشین پرتودرمانی به نخاع شد تا بدین وسیله هم عوارض تابش پرتوها به نخاع و مهره ها از بین برود و هم منظور اصلی - یعنی پیشگیری از عود در سیستم عصبی مرکزی - تأمین شود (۱). در حال حاضر روشهای پیشگیری کننده مختلف به کار می رود (جدول ۲) که تمام آنها قابل اجرا هستند و نتایج خوبی نیز بدنبال دارند، ولی به هر حال هیچیک از آنها بدون عارضه نیستند (۶).

جدول ۲. روشهای مختلف درمان پیشگیری کننده از عود لوسمی در سیستم عصبی مرکزی

۱	پرتو درمانی به جمجمه همراه با تزریقات داخل مجرای نخاعی متوترکسات
۲	تزریقات داخل مجرای نخاعی متوترکسات و تزریقات سیاهرگی متوترکسات با دوز متوسط
۳	شیمی درمانی چند دارویی داخل مجرای نخاع با سائتوزین آرابینوزید، متوترکسات و هیدروکورتیزون
۴	پرتودرمانی مغز و نخاع همراه با تزریقات داخل مجرای نخاعی متوترکسات
۵	پرتودرمانی مغز و نخاع به تنهایی
۶	تزریق سیاهرگی دوزهای متوسط متوترکسات و بعد از آن لوکوورین و تزریقات داخل مجرای نخاعی متوترکسات همراه با پرتودرمانی جمجمه
۷	شیمی درمانی با دوز کاملاً زیاد متوترکسات از راه سیاهرگ با لوکوورین بعد از آن

شده است که هر چند این کودکان از نظر میزان هوش در حد طبیعی هستند ولی نسبت به همسالان خود از ضریب هوشی (IQ) کمتری برخوردارند. اغلب از نظر حافظه، آموختن، توجه داشتن و سرعت در کسب اطلاعات دچار اشکال می‌شوند (۷ و ۶، ۵) و بویژه هر قدر دوز اشعه از ۲۵۰۰، در کودکان بالاتر از ۲ سال و از ۲۰۰۰ در کودکان کمتر از ۲ سال بیشتر باشد امکان ایجاد عوارض ذکر شده و بروز سندروم‌های مغزی بعد از پرتودرمانی (از جمله سندروم Somnolence) افزایش می‌یابد (۲). و حتی مطالعات جدیدتر مواردی از تومور مغزی را پس از ۱۰ سال در این کودکان گزارش کرده‌اند (۹). برای کسب اطمینان از نتایج به دست آمده، تعدادی از کودکان مبتلا به لوسمی حاد که تحت پرتودرمانی پیشگیری کننده به مجسمه قرار گرفته بودند، با اطفالی که درمان پیگیری کننده آنان شامل تزریقهای مکرر متوترکسات داخل مجرای نخاعی و متوترکسات سپاهرگی (به جای تاباندن اشعه به مجسمه) بود، مقایسه شدند. معلوم شد که گروه دوم از نظر هوشی و جواب به آزمونهای مغزی متناسب با سن خود، با اشکالی روبرو نمی‌شوند (۵). از طرف دیگر، به طور کلی تاباندن اشعه به مغز سبب بروز اختلالهایی در عمل محور هیپوتالاموس-هیپوفیز، بخصوص از نظر میزان تولید هورمون رشد، می‌شود. هر چند این اختلال در استفاده از دوزهای بالای اشعه (مثلاً در درمان مدولوبلاستوم مخچه کودکان) دیده می‌شود ولی احتمال وقوع این اختلال با دوزی که برای پیشگیری به کار می‌رود نیز وجود دارد (۵، ۷ و ۸). این موضوع سبب شد که این مسئله مطرح شود که ارزش پرتودرمانی مجسمه در کودکان مبتلا به لوسمی لنفوبلاستیک حاد تا چه اندازه است (۵)؛ و آیا با پرتودرمانی پیشگیری کننده توانسته است میزان عود را از ۸۰ درصد به کمتر از ۱۰ درصد برساند (۷) می‌توان از آن صرف نظر کرد؟

این پرسشها در سالهای اخیر مطرح بود تا اینکه نتایج بررسیهای جدید منتشر شد و جواب قانع کننده‌ای برای کاهش این مشکل عنوان گردید: به این ترتیب که در بیشتر مراکزی که با چنین کودکانی سر و کار دارند و امکان پیگیری دقیق آنان فراهم است و با همکاری نزدیک بین هماتولوژیست‌ها، انکولوژیست‌ها، رادیو انکولوژیست‌ها و متخصصین اعصاب معلوم شد که اولاً "برخلاف گذشته لزومی ندارد برای همه کودکان، در هر سنی که باشند، از یک دوز مساوی و استاندارد اشعه استفاده شود؛ و ثانیاً" باید از عواملی مانند تعداد

گویچه‌های سفید خون محیطی به هنگام تشخیص و شدت و گستردگی علایم بالینی اولیه، نشانه‌های مخاطره‌آمیز بودن یا نبودن بیماری است، استفاده شود. و در انتخاب دوز اشعه، آنها را به عنوان معیار در نظر گرفت (۵، ۶ و ۷). یکی از نکته‌های مهمی که در بررسیهای سالهای اخیر روشن شد این است که استفاده از دوز ۱۸۰۰ راد، همان اندازه مؤثر است که دوز ۲۴۰۰ راد. به این ترتیب به مقدار قابل توجهی از عوارض پرتودرمانی به مغز کودکان مبتلا به لوسمی لنفوبلاستیک حاد کاسته شد (۴، ۵ و ۷). در حال حاضر برای تمام کودکانی که به هنگام تشخیص بیماری، تعداد گویچه‌های سفید آنان از ۵۰ هزار در یک سانتیمتر مکعب خون کمتر است - بخصوص وقتی که سن آنها زیر ۵ سال باشد - از دوز ۱۸۰۰ راد در ۱۰ جلسه (در مدت ۱۲ تا ۱۴ روز) استفاده می‌شود (۵ و ۶). و در مواردی که علایم بالینی زیاد و گویچه‌های سفید بیش از حد ذکر شده است، در انتخاب دوز اشعه توجه به سن بیمار بسیار مهم است. به طوری که برای کودکان یک ساله از دوز ۲۰۰۰ راد و زیر یک سال از دوز ۱۵۰۰ راد استفاده می‌شود (۶). دوز استاندارد شده قبلی (۲۴۰۰ راد در ۱۲ جلسه) وقتی به کار می‌رود که کودک سن بالاتری داشته (معمولاً بیشتر از ۵ سال) و تعداد گویچه‌های سفید در موقع تشخیص بیش از ۵۰ هزار در یک سانتیمتر مکعب بوده و علائم بالینی بیمار متعدد و شدید باشد. بدین معنی که علایمی مانند ترومبوسیتوپنی، لنفادنوپاتی متعدد و آزاردهنده، بزرگی کبد و طحال و بیماری T-cell موجود باشد که در این صورت احتمال گرفتاری سیستم عصبی مرکزی نیز افزایش خواهد یافت (۶ و ۷). در چنین مواردی بهتر است ۲۴۰۰ راد اشعه، در ۱۴ یا ۱۵ جلسه به مجسمه بیمار تابانده شود (۵ و ۶). بنابراین، با توجه به مطالب گفته شده ضروری است مراکز پرتودرمانی با استفاده از تجارب جدید سایر کشورها از به کار بردن دوز اشعه واحد و تعداد جلسات یکسان برای همه کودکان مبتلا به لوسمی لنفوبلاستیک حاد، که در سنین متفاوتند و از نظر میزان درگیری در مراحل مختلف قرار دارند، اجتناب ورزند تا در سالهای آینده شاهد عوارض نامطلوب در این کودکان نباشیم. تاءکید بر این نکته لازم است که در لوسمی حاد کودکان وقتی می‌توان به نتایج خوب ذکر شده دست یافت که بین رسیدن به بهبود نسبی (remission) و شروع پرتودرمانی پیشگیری کننده

شویم. این امر میسر نخواهد شد مگر آنکه امکانات استفاده از پیوند مغز استخوان نیز فراهم شود. در حقیقت سالها قبل می‌بایست این امکان در اختیار این گروه از بیماران قرار می‌گرفت.

در پایان پیشنهاد می‌شود در برنامه ریزیهای آینده به فکر تاسیس مراکز مجهز باشیم تا با راهنمایی همه موارد مشکوک به لوسمی‌های کودکان به این مراکز، تمامی مراحل تشخیص و درمان - اعم از شیمی‌درمانی و رسیدن به remission - و شروع درمان پیشگیری کننده و درمانهای نگهدارنده، و بالاخره پیگیری آنها بموقع و متمرکز انجام پذیرد. و در نهایت امکانات پژوهش و بررسیهای سببی (اتیولوژیک) در لوسمی کودکان ایرانی نیز میسر شود.

فاصله‌ای نیافتد. متأسفانه در اغلب مواقع به علت کمبود مراکز پرتودرمانی این وقفه اجتناب‌ناپذیر است. بنابراین لازم است اقداماتی صورت گیرد تا هم تعداد متخصصان لازم در این رشته (هماتولوژیست، انکولوژیست و رادیوانکو-لوژیست) متناسب با نیاز و آمار ابتلای سالیانه کودکان به این نوع لوسمی افزایش یابد و هم مراکز پرتودرمانی بیشتر شوند تا با درمان به موقع به نتیجه مطلوبتری برسیم. از طرف دیگر امکانات ما از نظر درمان لوسمی‌های حاد کودکان در حدی است که نه تنها باید بتوانیم این بیماری را بموقع و صحیح درمان کنیم بلکه باید قادر باشیم با درمان لوسمی-های کودکان، به طور کلی، و بخصوص انواعی از عودهای مقاوم آنها موجب افزایش طول عمر بیماران تا حد ممکن

مراجع

1. Joseph V, Simone: Acute lymphocytic leukemia in children. *Cancer* 36:770-774, 1975
2. Ervedo Cecchetti: Cranial irradiation in children with all. *Int J. Radiation Oncology Biol. Phys* 5:367-371, 1979
3. Larry E, Kun: Meningel Leukemia. *Int J. Radiation oncology Biol. Phys* 2 : 371-373, 1977
4. Philip Littman: The Somnolence syndrome in Leukemic children following cranial radiation. *Int. J. Radiation Oncology Biol. Phys* 10: 1851-1853, 1984
5. Judith M, chessells: Cranial irradiation in childhood Lymphoblastic leukemia. *British Medical Journal*, Sat 14:686, Sep 1985
6. W Archie Bleyer: Prophylaxis and treatment of leukemia WC.N.S. seminars in oncology. 12:131-144, June 1985
7. Davidg, Poplack: Acute Lymphoblastic leukemia. in: *Cancer, principles and practice of oncology*. J.B. Lippincott, Phil. 1985, pp 1593-1601
8. Maryl, Voorhess: Hypothalamic-Pituitary function of children with all after C.N.S. Prophylaxis. *Cancer* 57:1287-1291, 1986
9. Ilonna J, Rimm: Brain tumors after cranial irradiation for childhood all. *Cancer* 59: 1566-1508, 1987