

بررسی اپیدمیولوژیک و میزان بقاء تومور ویلمز در کودکان شهر اصفهان در سال ۸۰-۱۳۶۵

دکتر حیدرعلی داوری*، دکتر محمد هادی رفیعی**

چکیده:

زمینه و هدف: تومور ویلمز شایع ترین تومور اولیه بدخیم کلیه در دوران کودکی است و ۶-۵٪ کل سرطانهای این دوران را تشکیل می دهد. میزان بقاء در این بیماران در سالهای اخیر بطور چشمگیری افزوده شده که این دلیل استفاده از روشهای جدیدتر درمانی با حداقل عوارض می باشد که حاصل تحقیقات متعدد و مطالعات همزمان گروههای علمی بین المللی می باشند. بدلیل عدم وجود اطلاعات کافی در ایران در مورد وضعیت اپیدمیولوژی و میزان بقاء در بیماران مبتلا به تومور ویلمز این مطالعه انجام شد.

روش مطالعه: مطالعه بصورت توصیفی - تحلیلی انجام شد. مطالعه بر روی کلیه بیماران با تشخیص قطعی تومور ویلمز که در سالهای ۱۳۸۰-۱۳۶۵ در مراکز آموزشی شهر اصفهان بستری و درمان شده بودند انجام شد. پس از استخراج اطلاعات اولیه از مدارک پزشکی بیمارستانی پیگیری لازم از نظر عوارض، عود بیماری و فوت بیماران بعمل آمد.

نتایج: در زمان مطالعه از ۸۸ بیمار تنها ۴۰ نفرزنده بودند و ۴۵/۵٪ بیماران مذکر بودند. توده شکم شایع ترین علامت بالینی بوده (۸۸/۲٪) و ۹۱/۱٪ بیماران هیستولوژی مطلوب داشتند. درمان در ۲۳٪ موارد فقط جراحی بوده، در ۵۰٪ موارد جراحی و شیمی درمانی و در ۲۷٪ موارد جراحی و شیمی درمانی و رادیوتراپی بکار رفته است. در کل و صرف نظر از مرحله بیماری، میزان بقاء چهار ساله ۹۵٪ و میزان بقاء شش ساله ۳۲٪ بوده است. نتیجه گیری: با توجه به پائین بودن میزان بقاء بیماران ما بخصوص در دراز مدت نسبت به سایر مراکز دنیا (۳۲٪ در مقابل ۷۰ تا ۹۰٪). از این مطالعه نتیجه می گیریم که اولاً باید تحقیقات بیشتری برای اصلاح و نزدیک کردن روشهای درمانی به برنامه های بین المللی انجام شود و ثانیاً ارتباط نزدیک بین جراح و پاتولوژیست و انکولوژیست ضرورت دارد تا بتوان نتایج میزان بقاء دراز مدت را افزایش داد.

واژه های کلیدی: تومور ویلمز، کودکان، میزان بقاء.

مقدمه:

*دانشیار گروه جراحی - فوق تخصص جراحی کودکان و نوزادان - دانشگاه علوم پزشکی اصفهان: بیمارستان الزهراء - دفتر گروه جراحی
تلفن: ۲۲۱۴۹۷۷ - ۰۳۱۱، Email: davari@med.mui.ar.ir، (مؤلف مسئول).

**استادیار گروه جراحی - دانشگاه علوم پزشکی اصفهان. ۸

میزان بقاء این بیماران ایجاد شده و امروزه میزان بقاء کلی این بیماران بیش از ۹۰-۸۵ درصد رسیده است (۶). این پیشرفت‌ها در درمان تومور ویلمز همگی مدیون تحقیقات متعدد و مطالعات همزمان زیر نظر گروه‌های علمی بین‌المللی از جمله National Wilms' Tumor Study Group (NWTSG) می‌باشند (۲) در این مطالعه سعی شده میزان بقاء بیماران مبتلا به تومور ویلمز و بعضی عوامل مؤثر در آن بررسی و راهکارها و پیشنهاداتی جهت بهبود آن ارائه شود تا شاید گام کوچکی برای تحقیقات بیشتر در آینده در این مسیر باشد، در حالی که در کشور ما ایران تاکنون مطالعه جامع و قابل استنادی بخصوص در سالهای اخیر انجام نشده است.

مواد و روشها:

مطالعه بصورت retrospective cohort انجام شد و شامل کلیه بیمارانی بود که با تشخیص قطعی تومور ویلمز در طول ۱۵ سال، از سال ۸۰-۱۳۶۵ در مراکز آموزشی درمانی شهر اصفهان بستری و تحت درمان قرار گرفته بودند.

ابتدا با مراجعه به مدارک بیمارستانی، اطلاعات لازم شامل جنس و سن زمان تشخیص بیماری، علائم و بخصوص مرحله بیماری و اقدامات درمانی انجام شد. در پرسشنامه مربوطه ثبت، سپس با دعوت بیمارانی که زنده بودند از طریق آدرس موجود با انجام معاینات بالینی و اقدامات پاراکلینیکی لازم وجود علائم و عوارض احتمالی بعد از درمان از جمله عود، یا متاستاز، پیگیری و اقدامات لازم بعمل آمد و کلیه اطلاعات مربوط به بیماران فوت شده از جمله زمان فوت و یا طول مدت زنده بودن بعد از اولین علائم بیماری در نرم افزار SPSS وارد شده و با استفاده از آنالیزهای بقاء Life table و Meier-Kaplan تجزیه و تحلیل شد و میزان بقاء بر حسب سال و بر اساس سن، مرحله بیماری

طیف وسیعی از تومورهای کلیه در کودکان ایجاد می‌شوند که از یک نفروم کیستیک خوش خیم تا تومور بدخیم و خیلی مهاجم رابدوئید (rhabdoid) متفاوت هستند (۱۱،۸). در اروپا ۹۷ درصد تومورهای بدخیم کلیه تومورهای ویلمز (Wilms' Tumor) هستند (۷) که یک تومور جنینی (embryona) بوده و تقریباً ۸۰ درصد این تومورها در سنین قبل از ۵ سالگی ایجاد می‌شوند. تومور ویلمز یک تومور شایع دوران کودکی در تمام جهان است (۱۳) و از شایع‌ترین تومورهای توپر (Solid) و شایع‌ترین تومور بدخیم کلیه در دوران کودکی می‌باشد (۱۲) به طوری که ۶-۵ درصد سرطان‌های دوران کودکی را در آمریکا تشکیل می‌دهد (۲). در دخترها شایع‌تر از پسرها است (۸). شروع زودرس بیماری، فامیلی بودن در ۳۱ درصد موارد، دو طرفه بودن تومور در ۷ درصد موارد و خیلی فاکتورهای دیگر نقش یک عامل ژنتیک زمینه‌ای را در اتیولوژی آن مطرح می‌سازد (۱۰). مهمترین فاکتور در تعیین پیش‌آگهی این بیماران هیستوپاتولوژی تومور است، به طوری که هیستوپاتولوژی نامطلوب (Unfavorable H) تنها در ۱۱/۵ درصد بیماران دیده می‌شود ولی ۵۲ درصد موارد مرگ و میر را شامل می‌شوند. درمان تومور ویلمز شامل یک یا مجموعه‌ای از چند روش جراحی، شیمی‌درمانی و رادیوتراپی است که بستگی به شرایط بیمار و بیماری و وضعیت تومور دارد (۹،۵). امروزه نتایج خوبی در درمان این تومور بدست آمده است و توجه به روش‌های جدید درمان بیشتر در جهت کاستن عوارض درمان است و تومور ویلمز بطور برجسته‌ای قابل درمان است حتی وقتی متاستاز داده باشد (۹) به طوری که شانس درمان این بیماران در ۵۰ سال اخیر دو برابر شده (۳) و در سالهای اخیر بهبودی قابل توجهی در

(Favorable H) و ۸/۹ درصد بیماران هیستولوژی نامطلوب (Unfavorable H) داشتند. درمان در ۲۳ درصد موارد فقط جراحی بوده، در ۵۰ درصد موارد جراحی و شیمی درمانی در ۲۷ درصد موارد هر سه روش جراحی، شیمی درمانی و رادیوتراپی بکار رفته است.

میزان بقاء در کل و صرف نظر از مرحله (stage) بیماری به ترتیب برای ۱، ۲، ۴ و ۶ سال عبارت بود از ۸۸/۶، ۶۵/۹، ۶۰/۲ و ۳۱/۸ درصد و متوسط میزان

و اقدامات درمانی انجام شده محاسبه شد و برای مقایسه با سایر مطالعات از Log Rank test استفاده شد، با استفاده از جدول عمر (life table) میزان بقاء (survival) بیماران بر حسب سن و مرحله بیماری و اقدامات درمانی انجام شده محاسبه گردید.

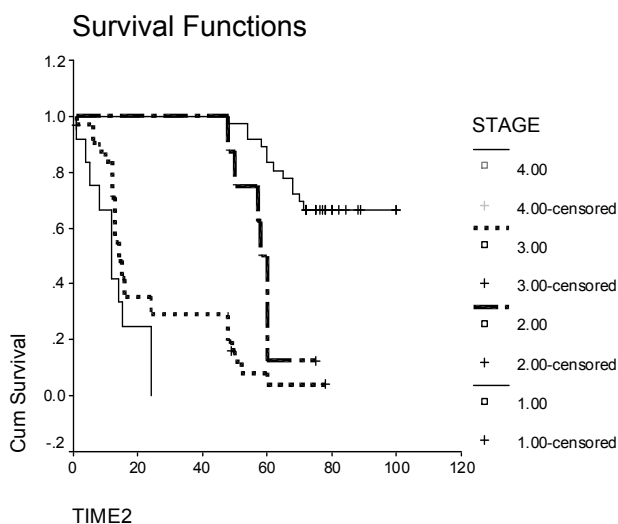
نتایج:

در زمان مطالعه از ۸۸ بیمار که ۵۴/۵ درصد آنها پسر و بقیه دختر بودند، تنها ۴۰ نفر (۴۵/۵٪) زنده و بقیه فوت کرده بودند. تعداد بیماران در مراحل I (stages) تا

V برترتیب ۳۶ (۴۱٪)، ۸ (۹/۱٪)، ۳۲ (۳۶/۳٪)، ۱۲ (۱۳/۶٪) و صفر نفر بودند. میانگین سنی بیماران در دخترها ۴۸ ماه و در پسرها ۳۲/۸ ماه و در کل ۴۰/۴ ماه بود. سنین بیماران از ۱۰-۲/۵ سال متغیر بوده و حداکثر شیوع بیماری در ۲-۴ سالگی بود (۴۴/۱٪). میانگین سنی در مراحل I (stages) تا IV برترتیب ۴۳/۷، ۲۱، ۲۴/۲ و ۴۲ ماه بوده است.

محل تومور در ۳۸/۲ درصد موارد در کلیه راست، ۵۸/۸ درصد در کلیه چپ و ۳ درصد موارد دو طرفه بوده است. از نظر علائم بالینی توده بدون علامت و بزرگی شکم شایع ترین علت مراجعه (۸۸/۲٪) و علائمی همچون آنمی ۴۷ درصد، دل درد ۲۹/۴ درصد، هماچوری میکروسکوپی ۲۹/۴ درصد، فشار خون ۲۵ درصد، هماچوری واضح ۲۳/۵ درصد، تب ۲۳/۵ درصد، کاهش وزن ۲۰/۵ درصد و عبور تومور از خط وسط شکم در ۱۷/۶ درصد موارد وجود داشته است. در ۵/۸ درصد بیماران قبل از عمل متاستاز تومور وجود داشته و عود تومور هم در ۱۱/۸ درصد موارد دیده شد.

در ۸/۸ درصد بیماران آنومالی های همراه شامل هیوسپادیاس، عدم نزول بیضه و کلیه نعل اسبی وجود داشت. ۹۱/۱ درصد بیماران هیستولوژی مطلوب



نمودار شماره ۱: بقای تومور ویلمز بر حسب مرحله بیماری

بقاء با اطمینان ۹۵ درصد در مراحل I (stages)، II، III، IV به ترتیب ۸۷/۱ (۹۳-۸۱)، ۵۸/۵ (۶۳-۵۳)، ۲۵ (۳۲/۹-۱۷/۸) و ۱۲ (۱۷/۳-۸/۴) ماه بود (نمودار شماره ۱).

بحث:

هر چند درمان تومور ویلمز امروزه از موفقیت های اونکولوژی اطفال به حساب می آید (۹).

ولی هنوز بهتر کردن میزان بقاء با روشهای درمانی مؤثرتر و با حداقل عوارض، از مسائلی است که پیش روی متخصصین می باشد (۶). ولی متأسفانه پیش آگهی کلی این بیماران در کشورهای در حال توسعه هنوز خوب نیست (۱۳) و در حالی که در کشورهای پیشرفته میزان بقاء طولانی مدت در مراحل اولیه بیماری حدود ۹۰ درصد و در مراحل بالای بیماری با متاستاز، بیش از ۷۰ درصد گزارش شده است (۹). فقط ۳۱/۸ درصد بیماران ما ۶ سال عمر کرده اند و حداکثر میزان بقاء در مراحل پیشرفته (stage IV) بیماری فقط ۱۲ ماه بود. در حالی که میانگین سنی بیماران ما مثل سایر کشورها زیر ۵ سال و بیشترین آنها (۵۰٪) در مراحل I و II بیماری مراجعه نموده اند و علائم بالینی در زمان مراجعه و بررسی های بالینی قبل از تشخیص با منابع علمی مطابقت دارد. بنابراین مراجعه دیررس که در خیلی از کشورهای در حال توسعه دیگر، بدلیل مشکلات اجتماعی - اقتصادی و دوری بیماران به مراکز درمانی از فاکتورهای مهم اختلال در درمان این بیماران است (۱۳) در بیماران ما فاکتور مهمی نبوده و هر چند مثل سایر کشورهای در حال توسعه اکثر عوامل دارویی شیمی درمانی در کشور ما نیز وارداتی هستند (۱۳) ولی خوشبختانه در دسترس نبودن این عوامل هم از مشکلات درمانی عمده در حال حاضر بنظر نمی رسد و از طرفی از نظر هیستولوژیک نیز تومور بیماران ما تقریباً مشابه یافته های سایر مطالعات است (۹۱/۱) درصد هیستولوژی مطلوب) و به نظر می رسد میزان بقاء پائین بیماران ما بیشتر مربوط به بعد از تشخیص و در نحوه درمان این بیماران است و عدم رعایت برنامه های درمانی مورد توافق منابع علمی بین المللی و از همه مهمتر

ملی هنوز بهتر کردن میزان بقاء با روشهای درمانی مؤثرتر و با حداقل عوارض، از مسائلی است که پیش روی متخصصین می باشد (۶). ولی متأسفانه پیش آگهی کلی این بیماران در کشورهای در حال توسعه هنوز خوب نیست (۱۳) و در حالی که در کشورهای پیشرفته میزان بقاء طولانی مدت در مراحل اولیه بیماری حدود ۹۰ درصد و در مراحل بالای بیماری با متاستاز، بیش از ۷۰ درصد گزارش شده است (۹). فقط ۳۱/۸ درصد بیماران ما ۶ سال عمر کرده اند و

حداکثر میزان بقاء در مراحل پیشرفته (stage IV) بیماری فقط ۱۲ ماه بود. در حالی که میانگین سنی بیماران ما مثل سایر کشورها زیر ۵ سال و بیشترین آنها (۵۰٪) در مراحل I و II بیماری مراجعه نموده اند و علائم بالینی در زمان مراجعه و بررسی های بالینی قبل از تشخیص با منابع علمی مطابقت دارد. بنابراین مراجعه دیررس که در خیلی از کشورهای در حال توسعه دیگر، بدلیل مشکلات اجتماعی - اقتصادی و دوری بیماران به مراکز درمانی از فاکتورهای مهم اختلال در درمان این بیماران است (۱۳) در بیماران ما فاکتور مهمی نبوده و هر چند مثل سایر کشورهای در حال توسعه اکثر عوامل دارویی شیمی درمانی در کشور ما نیز وارداتی هستند (۱۳) ولی خوشبختانه در دسترس نبودن این عوامل هم از مشکلات درمانی عمده در حال حاضر بنظر نمی رسد و از طرفی از نظر هیستولوژیک نیز تومور بیماران ما تقریباً مشابه یافته های سایر مطالعات است (۹۱/۱) درصد هیستولوژی مطلوب) و به نظر می رسد میزان بقاء پائین بیماران ما بیشتر مربوط به بعد از تشخیص و در نحوه درمان این بیماران است و عدم رعایت برنامه های درمانی مورد توافق منابع علمی بین المللی و از همه مهمتر

بنابراین به نظر می رسد مهمترین فاکتورها در بهبود میزان بقاء و کاهش هر چه بیشتر عوارض روشهای درمانی آن، در درجه اول همکاری بیشتر و ارتباط نزدیک تر بین همکاران جراح اطفال، پاتولوژیست و اونکولوژیست ها می باشد چنانچه اکثر مراکز علمی دنیا از این فاکتور بیشترین استفاده را برده اند (۹) و در درجه بعد تحقیقات بیشتر جهت نزدیک نمودن روشهای درمانی به برنامه های درمانی مورد استفاده در کشورهای موفق در درمان این بیماری، از جمله بررسی و یافتن راههای دقیق تر برای مرحله بندی (Staging) بیماری و اصلاح در روشها و استفاده از تکنیک های مناسب تر جراحی است (۱۴،۲). همچنین استفاده مناسب و درست از درمان های کمکی مثل شیمی درمانی قبل یا بعد از عمل و بخصوص فعالیت بیشتر در جهت دستیابی و استفاده بجا از عوامل جدیدتر شیمی درمانی (۳،۲) و یا رادیوتراپی که با پیشرفت های جدید در این روش، در سالهای اخیر نقش مهم تری ارائه نموده (۴) و بخصوص تعیین دقیق نوع هیستوپاتولوژی تومور خیلی مؤثر است.

به هر حال آنچه در بررسی متون علمی در سالهای اخیر روشن شده این است که، بهبود در میزان

بقاء در بیماران با تعداد مطالعات و تحقیقات انجام شده ارتباط مستقیم دارد (۶،۲) و در کشورهایی که این تحقیقات بیشتر بوده به همان نسبت در بهبود میزان بقاء نیز تأثیر داشته به طوری که میزان بقاء در بیماران کشورهای آمریکا و استرالیا مختصری از کشورهای اروپایی بهتر است و میزان بقاء در کشورهای اروپایی به مقدار قابل توجهی بهتر از بیماران کشورهای سابقاً سوسیالیست بوده است (۸). بنابراین می توان نتیجه گرفت که بر خلاف خیلی از کشورهای در حال توسعه، به دلیل وجود مشابهت های تخصصی و تجهیزاتی و موقعیت های خوب اقتصادی و اجتماعی کشور ما با کشورهای پیشرفته، در حال حاضر عمده ترین عامل در بهبود و میزان بقاء در بیماران این منطقه همکاری بیشتر متخصصان و مطالعات هر چه بیشتر در جهت شناخت بهتر از ماهیت بیماری و بهبود در روشهای درمانی و پیگیری بیماران خواهد بود. این در حالی است که متأسفانه در جستجوی وسیعی که انجام شد، هیچ مطالعه جامع و قابل استنادی به خصوص در سالهای اخیر در کشورمان در این خصوص انجام نشده است. تنها چند مقاله که در کنگره های داخلی ارائه شده بود پیدا نمودیم که در یکی از آنها که در دانشگاه علوم پزشکی مشهد انجام شده روی ارتقاء کیفیت در روشهای درمانی و رعایت پروتوکل های درمانی بین المللی (NWTSG) تأکید شده بود (۱) و این مطالعه می تواند شروعی برای تحقیقات بیشتر در کشورمان باشد.

تشکر و قدردانی:

با تشکر از معاونت پژوهشی دانشگاه علوم پزشکی اصفهان که بخشی از هزینه های این مطالعه را در چهار چوب طرح تحقیقاتی شماره ۷۸۰۷۹ تامین نموده است.

منابع:

۱. آل داود سید امیر، همایی فاطمه. نفروبلاستوم. اپیدمیولوژی و نتایج درمان: خلاصه مقالات همایش دو روزه تازه های توده های بدخیم توپر اطفال. مشهد، ۲۰-۱۵، ۱۳۸۲.
2. Blakely ML.; Ritchey ML. Controversies in the management of Wilms' tumor. *Semin Pediatr Surg*, 10(3): 127-31, 2001.
3. Capra ML.; Walker DA.; Mohammed WM.; Kapila L.; et al. Wilms' tumor: a 25 year review of the role of preoperative chemotherapy. *J Pediatr Surg*, 34(4): 579-82, 1999.
4. Davies-Johns T.; Chidel M.; Macklis RM. The role of radiation therapy in the management of Wilms' tumor. *Semin Urol Oncol*, 17(1): 46-54, 1999.
5. Green DM.; Breslow NE.; Beckwith JB.; Ritchey ML.; et al. Treatment with nephrectomy only for small, stage I/Favorable histology Wilms' tumor: a report from the National Wilms' Tumor Study Group. *J Clin Oncol*, 19(17): 3719-24, 2001.
6. McLorie GA. Wilms' tumor (nephroblastoma). *Curr Opin Urol*, 11(6): 567-70, 2001.
7. Parkin DM.; Kramarova E.; Draper GJ.; et al. International incidence of children cancer, IARC Scientific Publications No. 144. Lyon, Int Agen Res Cancer, 24: 1998.
8. Plesko I.; Kramarova E.; Stiller CA.; Coebergh JW.; et al. Survival of children with Wilms' tumor in Europe. *Eur J Cancer*, 37: 736-43, 2001.
9. Pritchard Jones K. Controversies and advances in the management of Wilms' tumor. *Arch Dis Child*, 87(3): 241-4, 2002.
10. Pritchard-Jones K.; Hawkins MM. Biology of Wilms' tumor. *Lancet*, 349: 663-4, 1999.
11. Schamberger RC. Pediatric renal tumors. *Semin Surg Oncol*, 15: 105-20, 1999.
12. Segulier Lipszyc E.; El Ghoneimi A.; Brinon C.; Florentin A.; et al. GDNF expression in Wilms' tumor. *J Urol*, 165: 2269-73, 2001.
13. Sen S.; Kadamba P.; Al AbdulAaly M.; Mammen KE.; et al. Results of Wilms' tumor management in two tertiary-care hospitals in Asia. *Pediatr Surg Int*, 13: 42-4, 1998.
14. Schamberger RC.; Guthrie KA.; Ritchey ML.; Hase GM.; et al. Surgery related factors and local recurrence of Wilms' tumor in National Wilms' Tumor Study 4. *Ann Surg*, 229(2): 292-7, 1999.