

# میانگین میزان بقاء در کودکان مبتلا به نوروبلاستوم

دکتر حیدرعلی داوری<sup>۱</sup> دکتر محمود اشرفی امینه<sup>۱</sup>

<sup>۱</sup> دانشیار گروه جراحی، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان

مجله پزشکی هرمزگان سال هفتم شماره سوم پاییز ۸۲ صفحات ۱۱۷ - ۱۲۱

## چکیده

**مقدمه:** نوروبلاستوما شایعترین تومور توپر خارج مغزی در بچه ها است و ۶ تا ۱۰ درصد کل بدخیمی ها در دوران کودکی را شامل می شود. میزان بقاء بیماران بستگی به عوامل مختلف از جمله سن و مرحله بیماری دارد. به دلیل پیشرفت های تشخیصی از جمله اجرای برنامه های اسکرین و درمانهای مؤثرتر در سالهای اخیر هم شیوع و هم میزان بقاء این بیماران تا حدودی بهبود یافته است.

**روش کار:** مطالعه تحلیلی از نوع همگروبی (Historical cohort) و روی کلیه بیمارانی که در طی ۷ سال (۱۳۷۸ - ۱۳۷۰) با تشخیص قطعی نوروبلاستوما در مراکز آموزشی درمانی شهر اصفهان بستری و تحت درمان بودند انجام شد که به ۵۲ بیمار دسترسی پیدا کردیم. اطلاعات با نرم افزار SPSS و با استفاده از جدول عمر (Life Table) تجزیه و تحلیل شد.

**نتایج:** از ۵۲ بیمار ۲۵ نفر (۴۸/۱٪) دختر و ۲۷ نفر (۵۱/۹٪) پسر بودند ۳۰ نفر از بیماران زنده و ۲۲ نفر فوت نموده بودند. تعداد و درصد بیماران در مراحل I, II, III, IV, S-IV بیماری به ترتیب صفر، ۹ (۱۷/۳٪)، ۱۳ (۲۵٪)، ۲۹ (۵۵/۸٪) و یک نفر (۱/۹٪) بودند. میانگین سنی بیماران در مجموع ۴/۵ سال و در دختران ۳/۲ سال و در پسران ۵/۷ سال بود. میانگین میزان بقاء ۸۰ ماه بعد از تشخیص اولیه بر حسب مرحله بیماری برای مراحل I, II, III, IV به ترتیب ۱۰۰٪ و ۶۰٪ و ۳۷٪ بود ( $p < 0.0001$ ).

**نتایج:** میانگین میزان بقاء در این مطالعه مؤید بهبود پیش آگهی در بیماران مبتلا به نوروبلاستوم در سالهای اخیر می باشد. میزان بقاء با افزایش مرحله بیماری به طور معنی داری کاهش یافته و میزان بقاء ارتباطی با جنسیت و نوع درمان ندارد. نبود یا تعداد کم بیمار در مراحل I و IV-S بیانگر عدم وجود برنامه اسکرین و ضعف در تشخیص زودرس در مراحل ابتدایی یا در سنین زیر یکسال، در جامعه مورد مطالعه می باشد.

**کلیدواژه ها:** نوروبلاستوما - میزان بقاء - کودک

نویسنده مسئول:

دکتر حیدرعلی داوری

بیمارستان الزهرا - گروه جراحی

دانشگاه علوم پزشکی اصفهان

## مقدمه:

می تواند زنجیره سمپاتیک از گردن تا لگن و غده آدرنال را فرا گیرد. ۷۵ درصد نوروبلاستوماها در شکم و لگن ایجاد می شوند که نصف آنها در مدولای آدرنال قرار دارند. در حالیکه ۲۰٪ آنها در مدیاستن خلفی و ۵٪ در گردن ایجاد می شوند و سن متوسط تشخیص ۲ سالگی است. ولی سن تشخیص به طرف سنین پایین تر متمایل شده، به طوری که تقریباً ۳۵ درصد موارد زیر یکسال و بقیه بیماران در زیر ده سال تشخیص داده می شوند (۳)

نوروبلاستوم شایعترین تومور توپر خارج مغزی (extracranial solid tumor) در بچه ها است. ۶ تا ۱۰ درصد سرطانهای دوران کودکی را شامل می شود، شایعترین نئوپلاستوم منجر به مرگ در اثر سرطان در کودکان ۱ تا ۴ ساله است (۱) و اکثر بیماران در طول دو سال اول بعد از تشخیص فوت می کنند (۲). تومور از سرطانهای ستیغ عصبی (neural crest) منشاء گرفته و

اطلاعات اولیه مثل جنس، سن زمان تشخیص، علائم مراجعه، مرحله بیماری (stage)، در زمان اولیه مراجعه، اقدامات تشخیصی و درمانی انجام شده و بخصوص تشخیص قطعی بیماری با گزارش پاتولوژی، در فرم مخصوص جمع آوری شد. با به دست آوردن آدرس بیماران از آنها جهت ویزیت، مشخص نمودن آخرین وضعیت بیمار با انجام معاینات کامل و انجام اقدامات تشخیصی از جمله سی تی اسکن و تعیین Tumor markers دعوت به عمل آمد مرحله بندی بیماری (Staging) بر اساس شرح حال اولیه و یافته های موقع جراحی و با سیستم Evans انجام شد. کلیه بیمارانی که دارای تشخیص قطعی پاتولوژی نوروبلاستوم نبودند و بیماران بالای سن ۱۲ سال از مطالعه حذف شدند. کل بیماران ۷۸ نفر بودند که تنها به ۵۲ نفر از آنها دسترسی پیدا کردیم.

میانگین زمان پیگیری این بیماران ۸۰ ماه بعد از تشخیص اولیه بود. کلیه اطلاعات اولیه و اطلاعات مربوط به پیگیری بیماران توسط نرم افزار SPSS و با استفاده از آنالیز واریانس (ANOVA)، آزمون chi square و آنالیزهای بقاء شامل Cox, Log Rank, Kaplan-meier, life-table, proportional Hazard بر حسب مورد، آنالیز شدند و میانگین میزان بقاء یعنی طول مدتی که بیمار بعد از تشخیص اولیه بدون علائم بالینی و عود تومور زنده بوده محاسبه گردید.

### نتایج:

از ۵۲ بیمار ۲۵ نفر (۴۸/۱٪) دختر و ۲۷ نفر (۵۰/۸٪) پسر بودند ( $p = ۰/۱۸۰$ ) که زمان انجام مطالعه ۳۰ نفر از آنها زنده و ۲۲ نفر فوت کرده بودند. تعداد و درصد بیماران در مراحل I, II, III, IV, IV-S بیماری به ترتیب صفر، ۹ (۱۷/۳٪)، ۱۳ (۲۵٪)، ۲۹ (۵۵/۸٪) و یک نفر (۱/۹٪) بودند. میانگین سنی بیماران در مجموع ۴/۵ سال و در دختران ۳/۲ سال و در پسران ۵/۷ سال بود. میانگین سنی بیماران بر اساس مرحله بیماری به ترتیب ۲/۸، ۵/۸، ۴/۵ سال برای مراحل I, II, III, IV و ۸ ماه برای مرحله

و ۹۰ درصد بیماران در محدوده ۸ تا ۷ سال اول زندگی هستند، در پسرها اندکی شایعتر است. شواهدی در دست است که شیوع آن در سالهای اخیر افزایش یافته (۴) و آن احتمالاً به دلیل مراقبت های بهداشتی بهتر، اجرای برنامه های بیماریابی و دسترسی به وسایل تشخیصی از جمله سونوگرافی برای متخصصان اطفال است (۱، ۴). شایعترین تظاهر بالینی تومور یافتن یک توده شکمی در کودکان می باشد که اغلب اتفاقی توسط والدین کشف می شود.

اطلاعات زیادی در مورد عوامل خطر ساز خارجی در ایجاد نوروبلاستوم وجود ندارد و تنها فاکتور مطرح شده استفاده از هورمونهای جنسی توسط مادر قبل یا در طی مراحل اولیه حاملگی می باشد که می تواند خطری برای ایجاد نوروبلاستوم تنها در بچه های پسر باشد (۱).

پیش آگهی این بیماران در سالهای اخیر و حتی قبل از اجرای برنامه های بیماریابی در بعضی کشورها، بهبود یافته (۴، ۵، ۶). و میزان بقاء در این بیماران بستگی به مرحله بیماری (Stage) و سن بچه دارد (۱). به طوری که پیش آگهی بیماران زیر یکسال خیلی بهتر از بیماران بالای یکسال می باشد (۷). از فاکتورهای دیگر که در تعیین پیش آگهی این بدخیمی مهم هستند پارامترهای بیولوژیک از جمله ناهنجاریهای ژنی و تغییرات کروموزومی هستند (Ploidy, Chromosomal aberration) (۸) و بخصوص ژن MYCN یک فاکتور شناخته شده در تومورهای نوروبلاستوما می باشد (۹). شناخت بیشتر این فاکتورهای منجر به پیش بینی و تعیین بهتر پیش آگهی و خطرات و عوارض بیماری می شود و در نتیجه در تعیین نوع و شدت درمان لازم برای هر بیمار کمک می کند (۱۰).

### مواد و روشها:

مطالعه تحلیلی و از نوع گذشته نگر انجام شد. نمونه گیری به روش آسان (غیر تصادفی) و شامل کلیه بیمارانی بود که با تشخیص نوروبلاستوم در طی ۷ سال از ۷۸ - ۱۳۷۰ در مراکز آموزشی درمانی شهر اصفهان بستری شده بودند. ابتدا با مراجعه به مدارک بیمارستانی،

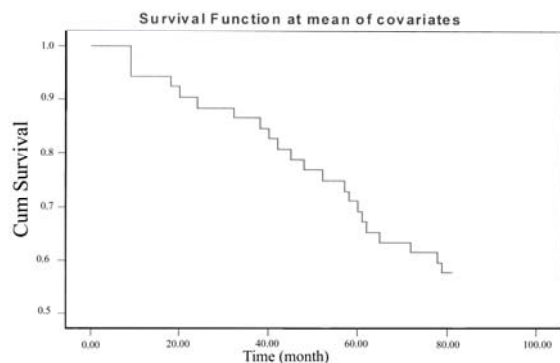
IV-S بود که بر اساس آنالیز واریانس تفاوت معنی دار ندارد.

میانگین میزان بقاء برای مراحل مختلف تومور با استفاده از جدول عمر (life-table methods) برای فواصل ده ماهه تا حداکثر ۸۰ ماه بعد از تشخیص اولیه تعیین شد.

میزان بقاء برای بیماران در مرحله II ۱۰۰ درصد بوده و برای مرحله III تا پایان دهه سوم ۹۲/۳٪ در دهه چهارم ۷۸/۱٪ و در پایان ۸۰ ماه ۶۰/۷٪ بود.

میزان بقاء برای مرحله IV در ده ماه اول ۹۶٪ و تا پایان دهه هشتم مرتب کاهش یافته و نهایتاً به ۳۷٪ می رسد. میزان بقاء کلی بیماران صرف نظر از مرحله بیماری از ۹۵٪ در دهه اول به ۷۸٪ در دهه پنجم و نهایتاً در پایان ۸۰ ماه بعد از تشخیص اولیه بود به ۸ درصد رسیده و میزان بقاء در ۸۰ ماه بعد از تشخیص اولیه بر حسب مرحله در مراحل II، III، IV به ترتیب ۱۰۰٪، ۶۰/۷٪ و ۳۷٪ بود ( $p < ۰/۰۰۰۱$ ) (نمودار شماره یک).

میزان بقاء در این بیماران با بعضی عوامل مثل مرحله بیماری و سن ارتباط داشته است (۱) و همانگونه که در اکثر مطالعات ثابت شده (۱۳)، میانگین میزان بقاء در بیماران ما نیز با افزایش مرحله بیماری بطور معنی داری کاهش یافته است ( $p < ۰/۰۰۰۱$ ). در ضمن با استفاده از معادله Cox Regression مشخص شد که این میزان تابع جنس بیماران و نوع درمان قرار نگرفته و هر چند تأثیر جنسیت در میزان بقاء در مطالعات دیگران هم رد شده (۱) ولی روشهای درمانی جدید در سالهای اخیر تا حدودی در افزایش میزان بقاء این بیماران مؤثر بوده است (۶) و یا در تحقیقی حتی با اصلاح در روشهای جراحی در این بیماران توانسته اند میزان بقاء در بیماران در مرحله I و II را با جراحی تنها به ۹۸٪ برسانند و در این بررسی مشخص شد که تنها ۱۰٪ بیماران در مرحله I و ۲۰٪ بیماران در مرحله II بیماری نیاز به درمانهای کمکی غیر از جراحی داشته اند (۱۴). در حالیکه در مطالعه ما تنها ۲۵٪ بیماران فقط جراحی شدند و بقیه نیاز به درمانهای کمکی داشته اند که این مؤید پیشرفته بودن مرحله تومور در بیماران مورد مطالعه می باشد و همچنین با استفاده از



نمودار شماره ۱: بقای هشتاد ماه در بیماران مبتلا به تومور نوروبلاستوما

مقایسه میانگین میزان بقاء در مراحل مختلف بیماری توسط آزمون Log rank تفاوت معنی دار را نشان می دهد ( $p < ۰/۰۰۰۱$ ).

به دلیل نبود یا تعداد کم بیمار در مرحله I و IV-S محاسبه میزان بقاء در این دو مرحله مقدور نبود و جهت درمان ۴ نفر (۷/۷٪) فقط شیمی درمانی، ۱۳ مورد (۲۵٪) فقط جراحی یک نفر (۱/۹٪) جراحی و رادیوتراپی، ۲۹ نفر

### بحث و نتیجه گیری:

در مورد میزان بقاء در بیماران مبتلا به نوروبلاستوم آمار کاملاً متفاوت و با دامنه وسیعی در مطالعات مختلف ارائه شده و حتی این آمار در کشورهای مختلف هم متفاوت است (۱۱). میزان بقاء در مطالعات قدیمی تر و حتی بعضی از مطالعات جدیدتر پایین گزارش شده است (۱۲) در حالیکه پیش آگهی و میزان بقاء این بیماران در سالهای اخیر رو به افزایش می باشد (۴، ۱۳). در تحقیقات جدیدتر میزان بقاء خیلی بیشتر از قبل گزارش شده است (۱۴). میزان بقاء در بیماران مورد مطالعه ما با میزان ۱۰۰٪، ۶۰٪، ۳۷٪ به ترتیب برای مراحل II، III، IV بیماری با آمار مطالعات جدید مطابقت دارد و مؤید افزایش میزان بقاء در سالهای اخیر می باشد.

میزان بقاء در این بیماران با بعضی عوامل مثل مرحله بیماری و سن ارتباط داشته است (۱) و همانگونه که در اکثر مطالعات ثابت شده (۱۳)، میانگین میزان بقاء در بیماران ما نیز با افزایش مرحله بیماری بطور معنی داری کاهش یافته است ( $p < ۰/۰۰۰۱$ ). در ضمن با استفاده از معادله Cox Regression مشخص شد که این میزان تابع جنس بیماران و نوع درمان قرار نگرفته و هر چند تأثیر جنسیت در میزان بقاء در مطالعات دیگران هم رد شده (۱) ولی روشهای درمانی جدید در سالهای اخیر تا حدودی در افزایش میزان بقاء این بیماران مؤثر بوده است (۶) و یا در تحقیقی حتی با اصلاح در روشهای جراحی در این بیماران توانسته اند میزان بقاء در بیماران در مرحله I و II را با جراحی تنها به ۹۸٪ برسانند و در این بررسی مشخص شد که تنها ۱۰٪ بیماران در مرحله I و ۲۰٪ بیماران در مرحله II بیماری نیاز به درمانهای کمکی غیر از جراحی داشته اند (۱۴). در حالیکه در مطالعه ما تنها ۲۵٪ بیماران فقط جراحی شدند و بقیه نیاز به درمانهای کمکی داشته اند که این مؤید پیشرفته بودن مرحله تومور در بیماران مورد مطالعه می باشد و همچنین با استفاده از

مراقبت های بهداشتی و استفاده بهتر از وسایل تشخیصی از جمله اولتراسونوگرافی توسط متخصصین اطفال در معاینات دوره ای را نشان می دهد.

البته ناگفته نماند که نوروبلاستوم هنوز از مشکلات عمده بر سر راه متخصصین اطفال و انکولوژی در هزاره سوم در تمام دنیا است و نیاز به مطالعات بنیادی و پایه بیشتر جهت شناخت بهتر از ماهیت بیولوژیک بیماری وجود دارد (۱۶) که این موضوع نه تنها می تواند در تشخیص زودرس در سنین پایین تر و در مراحل اولیه بیماری که پیش آگهی خیلی بهتری دارد، کمک کند (۱۷) بلکه این شناخت برای دستیابی به روشهای درمانی مؤثرتر و متناسب تر با خصوصیات بیولوژیک بیماری کمک کند (۱۸).

روشهای جدید در درمانهای کمکی از جمله با رادیوتراپی حین عمل و بلافاصله بعد از رزکسیون تومور، توانسته اند نتایج خیلی عالی برای کنترل موضعی تومور بدست آورند (۱۵).

هر چند با توجه به پیشرفتهای فراوان در نحوه مراقبت های بهداشتی، انجام برنامه های اسکرین و دسترسی به وسایل تشخیصی بیشتر نه تنها این بیماران به تعداد بیشتری تشخیص داده می شوند (افزایش شیوع) بلکه سن تشخیص بیماری به سنین خیلی پایین تر متمایل شده، ولی متأسفانه میانگین سن تشخیص ۴/۵ سال و همچنین نبود یا تعداد بسیار کم بیمار در مرحله I و IV-S در مطالعه ما، بیانگر ضعف در تشخیص بیماران در مراحل اولیه بیماری و در سنین زیر یکسال می باشد و ضرورت اجرای برنامه های اسکرین، دقت بیشتر در

## References

## منابع و مأخذ

1. Spix C, Aareleid T, Stiller C, et al. Survival of children with neuroblastoma: time trends and regional differences in Europe, 1978-1992. *Eur J Cancer*. 2001;37(6):722-729.
2. Cotterill SJ, Pearson AD, Pritchard J, et al. Late relapse and prognosis for neuroblastoma patients surviving 5 years or more: a report from the European Neuroblastoma study group "Survey". *Med Pediatr Oncol*. 2001;36(1):235-238.
3. Alexander F. Neuroblastoma. *Urol Clin North Am*. 2000;27(3):383-392.
4. Cottetill SJ, Parker L, More L, et al. Neuroblastoma: Changing incidence and survival in young people aged 0-24 years. A report from the North of England young persons malignant disease registry. *Med Pediatr Oncol*. 2001;36(1):231-234.
5. Burkhardt HT, Spix C, Brenner H, et al. Long-term survival of children with neuroblastoma prior to the neuroblastoma screening project in Germany. *Med Pediatr Oncol*. 2003;39(3):156-162.
6. Imaizumi M, Watanabe A, Kikuta A, et al. Improved survival of children with advanced Neuroblastoma treated by intensified therapy including myeloablative chemotherapy with stem cell transplantation: a retrospective analysis from the tohoku neuroblastoma study group. *Tohoku J Exp Med*. 2001;195(2):73-83.
7. Schmidt ML, Lukens JN, Seeger RC, et al. Biologic factors determine prognosis in infants with stage IV Neuroblastoma: A prospective children's cancer group study. *J Clin Oncol*. 2000;18(6):1260-1268.
8. Taylor CP, Bown NP, McGuckin AG, et al. Fluorescence in situ hybridization techniques for the rapid detection of genetic prognostic factors in neuroblastoma. United kingdom children's cancer study group. *Br J Cancer*. 2000;83(1):40-49.
9. Goto S, Umehara S, Gerbing RB, et al. Histopathology (International Neuroblastoma Pathology Classification) and MYCN status in patients with peripheral Neuroblastic tumors: a report from the children's cancer group. *Cancer*. 2001;92(10):2699-2708.
10. Ladenstein R, Ambros IM, Potschger U, et al. Prognostic significance of DNA di-tetraploidy in neuroblastoma. *Med Pediatr Oncol*. 2001;36(1):83-92.
11. Gatta G, Capocaccia R, Coleman MP, et al. Childhood cancer survival in Europe and the United states. *Cancer*. 2002;95(8):1767-1772.

12. Klaassen RJ, Trebo MM, Koplewitz BZ, et al. High-risk neuroblastoma in Ontario: a report of experience from 1989 to 1995. *J Pediatr Hematol Oncol*. 2003;25(1):8-13.
13. Trobs RB, Hansel M, Fridrich T, et al. A 23-year experience with malignant renal tumors in infancy and childhood. *Eur J Pediatr Surg*. 2001;11(2):92-98.
14. Perez CA, Matthay KK, Athinson JB, et al. Biologic variables in the outcome of stages I and II neuroblastoma treated with surgery as primary therapy: a children's cancer group study. *J Clin Oncol*. 2000;18(1):18-26.
15. Haas-Kogan DA, Fisch BM, Wara WM, et al. Intra inrtoperative radiation therapy for high-risk pediatric neuroblastoma. *Int Radiat Oncol Biol Phys*. 2000;47(4):985-992.
16. Massimo, Luisa. Nueroblastoma: a challenge for pediatric oncology of the third millennium. *Ann N Y Acad Sci*. 2002 Jun;963:59-62.
17. Armata J, Dlniewska A, Garus K, et al. Incidental neuroblastoma. *Pediatr Hematol Oncol*. 2000;17(8):673-678.
18. Lastowska M, Cullinane C, Variend S, et al. Comprehensive genetic and histopathologic study reveals three types of neuroblastoma tumors. *J Clin Oncol*. 2001;19(12):3080-3090.

Archive of SID