

## الگوی توزیع و مرگ و میر مبتلایان نوروبلاستوما

دکتر منصور فاتحی<sup>۱</sup>

### خلاصه

در یک بررسی گذشته‌نگر بر روی ۹۴ بیمار مبتلا به نوروبلاستوما که در سالهای ۱۳۷۰-۱۳۵۵ به بیمارستان حضرت علی اصغر تهران مراجعه نموده بودند، شیوع نسبی این بدخیمی معادل ۴/۳٪ به دست آمد که آن را در ردیف‌های بعد از رتینوبلاستوما، تومور ویلمز، و حتی رابدو میوسارکوما قرار می‌دهد. حداکثر شیوع نسبی در گروه سنی زیر یک سال بوده و میانگین سنی بیماران ۲/۸ سال محاسبه گردیده است. نسبت مذکر به مؤنث در کل ۱/۸ به ۱ بوده است. شاخص ۲ سال حیات این بیماران تنها ۴/۴٪ بوده و میانگین طول مدت حیات بیماران  $27/8 \pm 5$  ماه بوده است. مؤثرترین عامل تعیین‌کننده میزان مرگ و میر سن مبتلایان بوده بدین ترتیب که میانگین طول مدت حیات برای گروه بالای ۲ سال ۱۴/۹ ماه بوده است در حالیکه برای گروه زیر ۲ سال ۴۱/۵ ماه بوده است. بنابراین با توجه به حداکثر شیوع سنی در شیرخواران زیر ۱ سال مطالعه ما و از سوی دیگر بهتر بودن پیش‌آگهی در این گروه سنی، تشخیص زودرس این بدخیمی اهمیت بیشتری پیدا می‌کند. (مجله دانشگاه علوم پزشکی زنجان - سال اول - شماره ۲ - صفحات ۳۰-۲۵)

### بیماران و روشها

۹۴ کودک مبتلا به نوروبلاستوما از میان ۲۲۰۸ کودکی که با تشخیص سرطان، در بخش هماتولوژی-انکولوژی بیمارستان حضرت علی اصغر تهران بستری شده بودند (مابین سالهای ۱۳۵۵ تا ۱۳۷۰) به صورت گذشته‌نگر از لحاظ سن، جنس، محل سکونت، سال تشخیص، زندگی یا مرگ و طول مدت حیات مورد بررسی قرار گرفتند. برای ارزیابی وضعیت مرگ و میر مبتلایان از شاخصهای زیر استفاده شده است:

- ۱- میزان مرگ و میر.
- ۲- میزان " ۲ سال حیات " .
- ۳- میانگین طول مدت حیات .
- ۴- میانه طول مدت حیات .

### مقدمه

نوروبلاستوما را شایعترین تومور بدخیم دوران شیرخوارگی می‌دانند که از میان بدخیمیهای کودکان جزو دسته‌ای است که پیش‌آگهی مطلوبی ندارند. اگرچه در آمار غربی، نوروبلاستوما ۷٪ کل بدخیمیهای کودکان را تشکیل می‌دهد، ولی ۱۵٪ مرگهای ناشی از سرطان کودکان، پاتولوژی نوروبلاستوما داشته‌اند. پیش‌آگهی نوروبلاستوما بیشتر از " سن زمان تشخیص " و " میزان گسترش بدخیمی " تأثیر می‌پذیرد. هدف این مقاله بررسی میزان شیوع نسبی، الگوی توزیع و تعیین عوامل مؤثر بر شاخصهای مرگ و میر کودکان مبتلا به نوروبلاستوما می‌باشد.

داده‌ها به کمک نرم‌افزار آماری SPSS مورد تجزیه و تحلیل قرار گرفتند. برای محاسبه شاخصهای مرگ و میر، کودکانی که در سالهای ۶۹ و ۷۰ تشخیص داده شده بودند، کنار گذاشته شدند.

## نتایج

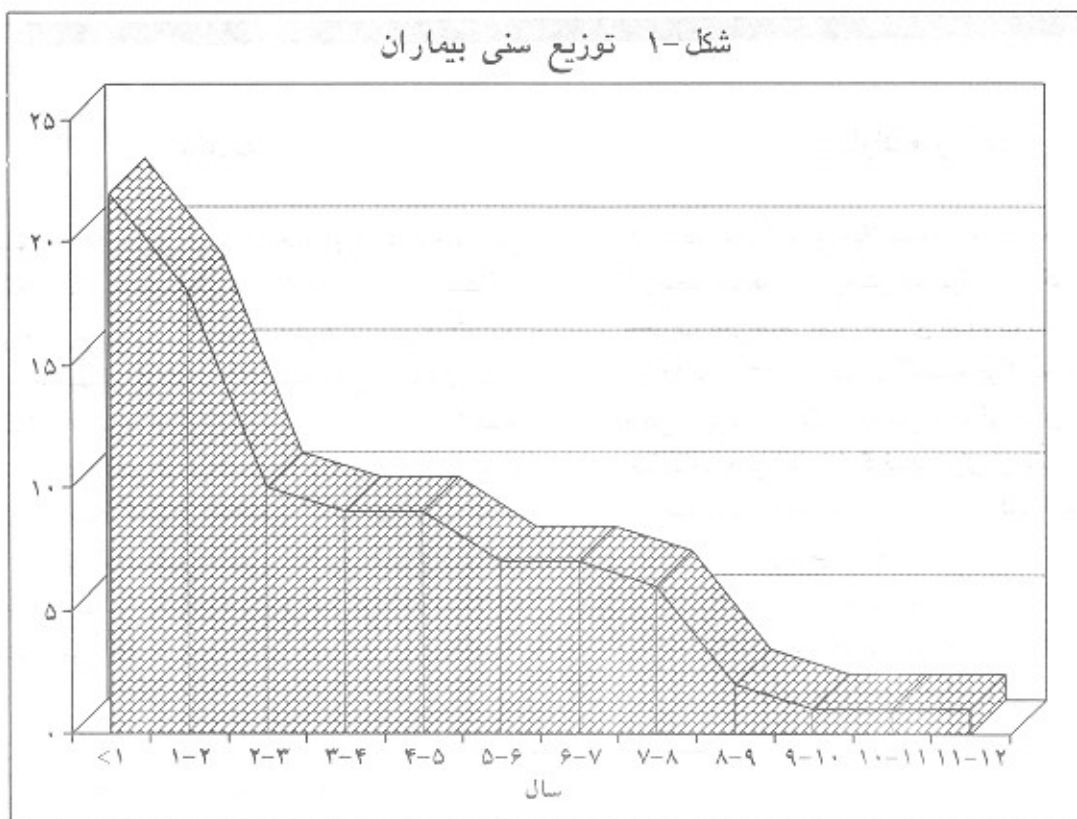
در بررسی ما، نوروبلاستوما تنها ۳/۴٪ بدخیمیها را تشکیل می‌دهد که از لحاظ ترتیب شیوع حتی پس از رتینوبلاستوما، تومور ویلمز و رابدومیوسارکوما قرار می‌گیرد. (جدول ۱) توزیع سنی بیماران در شکل ۱- نشان داده شده است. حداکثر شیوع، در گروه سنی زیر یک سال مشاهده شده و میانگین سنی بیماران ۸/۲ سال محاسبه گردیده است. نسبت مذکر به مؤنث در کل ۸/۱ به ۱ بوده است. شیوع جنسی نوروبلاستوما در گروههای سنی، اختلاف بارزی از خود نشان می‌دهد. بدین ترتیب که در کودکان زیر یک سال نسبت مذکر به مؤنث ۱ به ۱ بوده ولی در گروههای سنی ۵-۲ سال ۱/۲ و در گروه سنی بالای ۵ سال ۱/۳ بوده است. بطور کلی زنده یا مرده بودن ۳۳٪ از بیماران در زمان تحقیق نامعلوم بود. بدون در نظر گرفتن این گروه ۵/۵۸٪ بیماران مرده و ۵/۴۱٪ در زمان تحقیق زنده

بدخیمی	شیوع نسبی (%)
لوسمی	۴۷/۶
لنفوم	۱۹/۲
رتینوبلاستوما	۹/۸
ویلمز	۶/۲
سارکوما	۴/۷
نوروبلاستوما	۳/۴
هیستوسیتوز	۲/۲
تومورهای اعصاب مرکزی	۲/۱
تومورهای استخوان	۱/۶
تومورهای گنادی	۱/۳
غیره	۱

جدول ۱- شیوع نسبی سرطانه‌های کودکان (۲۲۰۸ مورد)

بوده‌اند. از لحاظ شاخص "۲ سال حیات" بطور کلی تنها ۴/۴۲٪ بیماران ۲ سال یا بیشتر زنده مانده‌اند. میانگین طول مدت حیات بیماران  $27/8 \pm 5$  ماه بوده است و میانگین طول مدت حیات ۱۸ ماه به دست آمده است.

شکل ۱- توزیع سنی بیماران



Nesidioblastosis بالاتر از حد جامعه دیده می‌شود. بطور

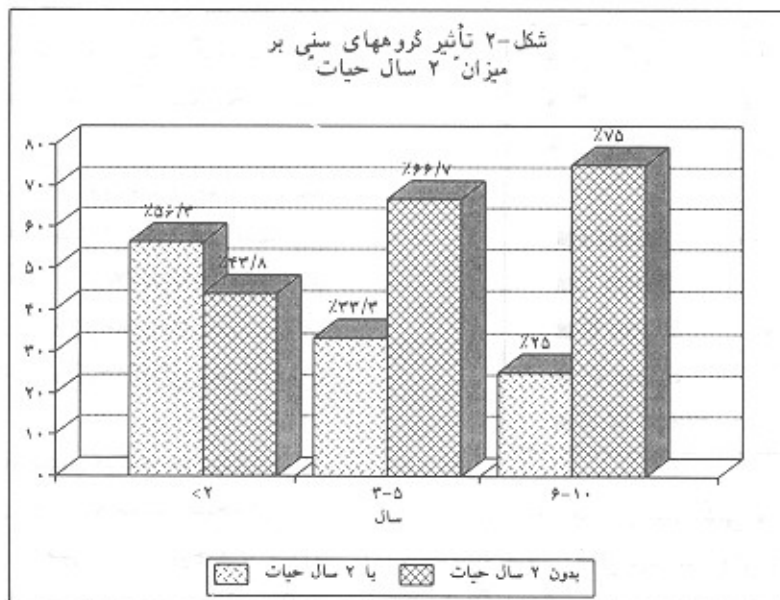
کلی نوروبلاستوما در کشورهای غربی، پس از لوسمی و تومورهای اعصاب مرکزی و لنفوم شایعترین بدخیمی کودکان را تشکیل می‌دهد. در حالی که در بررسی ما، نه تنها شایعترین سرطان دوران شیرخوارگی نیست بلکه پس از رتینوبلاستوما، تومور ویلمز و رابدومیوسارکوما قرار می‌گیرد. قابل ذکر است که در شیوع نوروبلاستوما تفاوت‌های جغرافیائی و نژادی دیده می‌شود. به عنوان مثال این سرطان در کشورهای اروپای غربی شایعتر است (که احتمالاً از مصرف الکل توسط مادر در دوران بارداری سرچشمه می‌گیرد) و در سیاه‌پوستان کمتر دیده می‌شود. البته قضاوت در مورد این مقوله در کشور ما نیاز به تحقیقات مبتنی بر جمعیت دارد.

بطور کلی معتقدند که شیوع سنی نوروبلاستوما به گونه‌ای است که ۵۰٪ بیماران تا ۲ سالگی، ۷۵٪ تا ۴ سالگی و ۹۰٪ تا قبل از

مؤثرترین عامل میزان مرگ و میر گروه سنی بوده است (شکل-۲). میانگین طول مدت حیات برای گروه زیر ۲ سال ۴۱/۵ ماه، و برای کودکان بالای دو سال ۱۴/۹ ماه به دست آمده است. میانگین طول مدت حیات برای بیماران مذکور ۲۵/۴ ماه و برای بیماران مؤنث ۳۳/۲ ماه بوده است.

### بحث

نوروبلاستوما از جمله سرطانهای جنینی است که از زنجیره‌های اعصاب سمپاتیک منشأ گرفته و گاهی حتی در بدو تولد همراه با متاستاز به جفت نیز تشخیص داده می‌شود. به نظر می‌رسد شیوع واقعی نوروبلاستوما بیشتر از آمار تشخیص داده شده بالینی باشد، چرا که در اتوپسی شیرخواران زیر یک ماه از هر



۱۰ سالگی تشخیص داده می‌شوند که در بیماران تحت بررسی ما نیز الگوی مشابهی به دست آمده است. ولی حداکثر شیوع این تومور را در ۲ سالگی ذکر می‌کنند که در بررسی ما در گروه سنی زیر یک سال بیشترین تعداد بیماران مشاهده شده است. نکته قابل ذکر دیگر این است که در بررسی ما، کودکان مذکور در

۲۵۹ مورد، ۱ مورد نوروبلاستومای In Situ داشته‌اند، در حالی که شیوع نوروبلاستوما را ۱۰ مورد در هر یک میلیون تولد زنده گزارش می‌کنند. میزان شیوع این تومور در شرایط خاصی چون نوروفیبروماتوزیس، بیمار هیرشپروننگ، سندروم الکل جنینی، سندروم هیدانتوتین جنینی و

عامل	پیش آگهی خوب	پیش آگهی بد
پاتولوژی	Favorable	Unfavorable
سن زمان تشخیص	زیر ۲ سال	بالای ۲ سال
مرحله	I, II, IVs	IV, III بدتر
نسبت VMA/HVA	> ۱	< ۱
Neuron Specific Enolase	طبیعی	غیر طبیعی (> 100 ng/ml)
کانون اولیه	گردن، مدباستن خلفی، لگن	شکم
برداشت گالیوم توسط نومور	-	+

جدول ۲: عوامل تعیین کننده پیش آگهی در نوروبلاستوما

سنین بالاتر و کودکان مؤنث در سنین پائین تری تشخیص داده شده اند. به همین علت نسبت مذکر به مؤنث در گروه سنی زیر یک سال ۱ به ۱ بوده ولی در سنین بالاتر بتدریج افزایش می یابد.

اگر چه عوامل متعددی را در سیر نوروبلاستوما مؤثر می دانند (جدول ۲)، ولی سن و مرحله گسترش بدخیمی مهمترین عوامل دخیل در تعیین پیش آگهی نوروبلاستوما هستند. از آن جایی که مرحله گسترش بدخیمی جزو متغیرهای مورد مطالعه ما نبوده، تنها تأثیر سن و جنس بر نتیجه نهائی بیماران مورد بررسی قرار گرفته است.

نکته بسیار مهم در ارزیابی شاخصهای مرگ و میر بیماران، بالا بودن رقم موارد "بدون پیگیری" است که مسلماً نتیجه گیریهای علمی را تحت الشعاع قرار می دهد. اگر چه در مورد نوروبلاستوما، با توجه به شناختی که از ماهیت بدخیم آن در ذهن هست، بیشتر به نظر می رسد بیمارانی که برای پیگیری مراجعه ننموده اند، پیش آگهی مطلوبی نداشته باشند. ولی چه بسا بی توجهی والدین به ادامه درمان (به هر دلیل) در کودکی که در اوایل دوره بهبودی است مانع از مراجعه مجدد شده باشد. به هر تقدیر برای استفاده از یافته های مربوط به شاخصهای مرگ و میر ناگزیر از کنار گذاشتن موارد بدون پیگیری بودیم.

میزان بهبودی نهائی را برای گروه های سنی و مراحل مختلف نوروبلاستوما چنین معرفی می کنند:

زیر یکسال	۸۲٪
۱-۲ سال	۳۲٪
بالای ۲ سال	۱۰٪
Stage I	۹۰-۸۰٪
Stage II	۸۰-۶۰٪
Stage III	۶۰-۳۰٪
Stage IV	۷٪
Stage IV S	۷۵٪

در میان عوامل مؤثر بر پیش آگهی نوروبلاستوما، برای جنسیت جایگاه خاصی قائل نیستند. ولی در بررسی ما بطور کلی پیش آگهی برای بیماران مؤنث بهتر بوده که عمدتاً به نظر می رسد از تفاوت در الگوی توزیع سنی که در بالا به آن اشاره شد منشأ گرفته باشد. چرا که همان طور که ذکر شد، نوروبلاستوما در بیماران مؤنثی که تحت بررسی ما قرار گرفته بودند بیشتر در سالهای اول و دوم زندگی تشخیص داده شده بودند. بنابراین بدیهی است که در کل، پیش آگهی بهتری برای این گروه وجود داشته باشد.

با توجه به مسائل موجود در تشخیص زودرس نوروبلاستوما و نتایج مطلوب درمان در سنین پائین تر، امروزه مطالعات

- ۲- شیوع نوروبلاستوما در جنس مذکر تقریباً دو برابر جنس مؤنث بوده و بعلاوه، در سنین بالاتری تظاهر می‌یابد.
- ۳- حداکثر شیوع نسبی نوروبلاستوما در گروه سنی زیر یکسال است، بنابراین امکان درمان موفقتر و نتیجه‌گیری بهتر فراهم می‌باشد.
- ۴- بهترین پیش‌آگهی برای گروه سنی زیر یک سال مشاهده شده که با بالاتر رفتن سن، از میزان آن کاسته می‌شود.

### تشکر

راهنمایی‌های ارزشمند استاد گرانقدر سرکار خانم دکتر وثوق فراتر از توان بنده در سپاسگزاری از ایشان است. داده‌پردازی این تحقیق در واحد کامپیوتر بخش طرحها و تحقیقات جهاد دانشگاهی دانشگاه علوم پزشکی ایران - دانشکده پزشکی صورت گرفته است که شایان قدردانی فراوان است.

بیماریابی (Screening) در سطوح گسترده و به صورت برنامه‌های ملی در کشورهای صنعتی در حال اجراء است که نتایج این تحقیقات بر کاهش میزان مرگ و میر و بهبود کیفیت درمان کاملاً بارز و چشمگیر بوده است. از میان این تستها می‌توان اندازه‌گیری‌های کمی و کیفی کاتاکولامینهای ادرار و سونوگرافی شکم را نام برد.

### نتیجه‌گیری

در مجموع، هر چند تحقیق این مقاله دارای اشکالاتی است که یافته‌های آن را تحت‌الشعاع قرار می‌دهد (از جمله تک‌مرکزی بودن نمونه‌گیری، بالا بودن میزان موارد " بدون پیگیری " محدود بودن متغیرها) ولی می‌توان نکات زیر را به عنوان نتایج این بررسی، برای طراحی تحقیقات عمیق‌تر و گسترده‌تر به کار برد:

- ۱- شیوع نسبی نوروبلاستوما پائینتر از کشورهای غربی است.

### REFERENCES:

- 1- Sutow WW, General Aspects of Childhood Cancer, in CLINICAL PEDIATRIC ONCOLOGY, pp.1-13, 1984.
- 2- Young JL, Miller RW, Incidence of Malignant Tumors in U.S. Children, *J. Pediatrics*; 86, 254-258, 1975.
- 3- Breslow N, McCann B, Statistical Estimation for Children with Neuroblastoma, *Cancer Res.*, (31), 2098-2103, 1971.
- 4- Stephan RP. et al, Stage IV Neuroblastoma in Infants, Longterm Survival, *Cancer*, (67), 1493-1497, 1991.
- 5- Kramer S, et al, Incidence of Childhood cancer: Experience of a Decade in a Population-Based Registry, *JNCI* (70), 49-55, 1983.
- 6- Sawada T. et al, Longterm Effects of Mass Screening for Neuroblastoma in Infancy, *Am J Hem Oncol*, (13), 3-7, 1991.
- 7- Behrman RE, Kleigman R, Essentials of Pediatrics, Saunders, 1990.
- 8- Pediatric Clinics of North America, vol 32, 1985.
- 9- Sutow WW, Neuroblastoma, in Clinical Pediatric Oncology, 1984.
- 10- Kretschmar C.S. Neuroblastoma; in Comprehensive Textbook of Oncology, Williams and Wilkins, pp. 1499-1513, 1991.