

تعیین بروز درگیری سیستم اعصاب مرکزی در بدخیمی‌های دوران کودکی در

بیمارستان کودکان حضرت علی اصغر(ع) از سال ۱۳۸۲ تا ۱۳۸۷

چکیده

زمینه و هدف: برخلاف بزرگسالان درگیری اولیه و متاستاتیک، عارضه‌ای نادر در تومورهای بدخیم اطفال می‌باشد. با درگیری CNS روش‌های درمانی قابل انجام، کمتر شده و پیش آگهی نامطلوب می‌گردد. وقتی درگیر می‌شود با استی روش درمانی ابتداً مور شده و درمان مؤثرتری انتخاب شود. بنابراین در این مطالعه میزان بروز درگیری CNS در هر یک از بدخیمی‌های فوق تعیین و بقای بیماران در این مرکز گزارش شد.

روش کار: مطالعه حاضر از نوع مطالعه توصیفی - مقایسه‌ای (Cross-sectional) می‌باشد که به صورت گذشتگر انجام شد. جمعیت مورد مطالعه این پژوهش شامل کودکان مبتلا به تومور بدخیم خارج از CNS که در بخش خون بیمارستان کودکان حضرت علی اصغر از ابتدای فوری دین ماه ۱۳۷۷ تا پایان اسفند ۱۳۸۷ بستره و تحت درمان قرار گرفته بودند. درگیری CNS بر اساس شواهد رادیولوژیک ثوفد به پرده دورا (انجام پونکسیون لمبر و گرفتن مایع مغزی خاغی) و یا علائم بالینی تشخیص داده می‌شد. کلیه اطلاعات به دست آمده توسط تست‌های آماری t-TEST و کای دو مورد تجزیه تحلیل قرار گرفت. سطح معنی داری در این مطالعه کمتر از ۰/۰۵ در نظر گرفته شد. از روش کاپلان مایر برای آنالیز داده‌ها مرتبط با سورویوال (میزانبقاء) استفاده شد. اطلاعات با نرم‌افزار SPSS V. 17 مورد آنالیز قرار گرفت.

یافته‌ها: در مطالعه انجام شده بر روی ۴۱۴ بیمار با تشخیص یکی از تومورهای اولیه شامل: لنفوم غیر هوچکین (۲ نفر در ۴۶)، لنفوم هوچکین (۱ نفر در ۷۵)، نوروبلاستوم (۴ نفر در ۸۷)، رابدومویوسارکوم (۱ نفر در ۵۸)، استتوسارکوم (۱ نفر در ۳۶)، رتینوبلاستوم (۲ نفر در ۶۳)، بورکیت لنفوما (۳ نفر در ۳۳)، رابدوئید تومور کلیه (۱ نفر در ۱)، ژرم سل تومور تخدان (۱ نفر در ۱۵) در مجموع در ۱۷ بیمار (معادل ۴/۱٪) درگیری CNS رخ داده بود. میانگین سنی ۴/۰۹۶ ± ۸/۹۱ سال (حداکثر = ۱۹، حداقل = ۱) بود. میانگین سنی بیماران در زمان تشخیص تومور اولیه ۵/۰ سال و در زمان درگیری CNS ۸/۲۳ سال بود. میانگین فاصله زمانی از زمان تشخیص تومور اولیه تا زمان تعیین درگیری CNS در بیماران ۲۹/۲۴ ماه بود (انحراف معیار = ۳/۴ ± ۲۹/۶، میانه = ۲/۰ تا ۱۲۰) در ۱۷ بیمار دچار درگیری CNS ۰/۵۲٪ پسرو و ۰/۴٪ دختر بودند. بیشترین علامت بالینی درگیری CNS در بیماران تشنج (۴/۷٪) و کمترین دردکمر (۰/۵٪) بود. میانه زمان بررسی بیماران برای تعیینبقاء ۲/۵ ماه بود. بر این اساس Overall survival (بقاء ای) در بیماران ۰/۵٪ بود. از سوی دیگر Progression survival (بقاء پیشرونده) در بیماران با توجه به میانه زمان بروز درگیری CNS که ۱۸ ماه تعیین شد، حدود ۰/۶۴٪ بود. در کل میانگین بقاء از زمان تشخیص درگیری CNS تا زمان مرگ بیماران ۲ ماه بود (انحراف معیار = ۰/۵۴ ± ۱۹، میانه = ۱/۰ تا ۱/۶) و میانگین بقاء از زمان تشخیص بیماری اولیه تا زمان مرگ بیماران ۰/۹٪ ماه بود (انحراف معیار = ۰/۵ ± ۰/۹۷، میانه = ۰/۹ تا ۱/۲) در نهایت مرگ در ۱۱ بیمار (۰/۶۴٪) رخ داد.

نتیجه‌گیری: با توجه به نتایج به دست آمده درگیری CNS در تومورهای با منشاء خارج از CNS در کودکان نادر بوده و پیشگویی بروز آن نیز مشکل می‌باشد.

کلیدواژه‌ها: ۱- بدخیمی دوران کودکی ۲- متاستاز مغزی ۳- نوروبلاستوم

تاریخ دریافت: ۰۹/۳/۵، تاریخ پذیرش: ۰۹/۵/۹

مقدمه

برخلاف بزرگسالان، درگیری اولیه و متاستاتیک عارضه‌ای نادر در تومورهای بدخیم اطفال می‌باشد. با درگیری CNS روش‌های درمانی قابل انجام کمتر شده و بسیاری تومورهای بدخیم خارج از CNS وجود ندارد و بسیاری

این مقاله خلاصه‌ای است از پایان‌نامه دکتر نجمه فرقانی جهت دریافت درجه دکترای تخصصی بیماری‌های کودکان به راهنمایی دکتر شهلا انصاری، سال ۱۳۸۹.
(I) دانشیار و متخصص هماتولوژی و انکولوژی کودکان، بیمارستان کودکان حضرت علی اصغر(ع)، خیابان ظفر، بزرگراه شهید مدرس، دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی-درمانی ایران، تهران، ایران (*مؤلف مسئول)

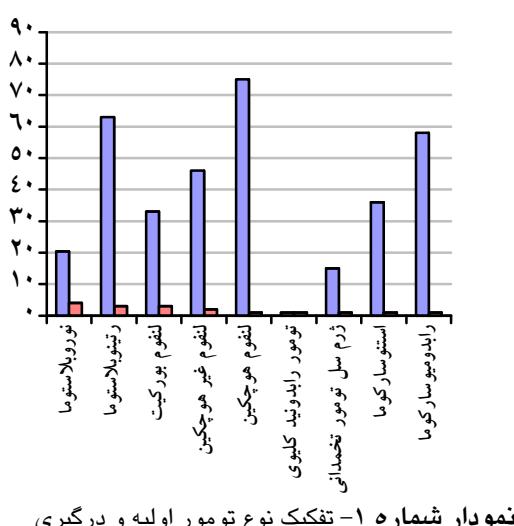
(II) دستیار بیماری‌های کودکان، دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی-درمانی ایران، تهران، ایران
(III) متخصص بیماری‌های کودکان، دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی-درمانی ایران، تهران، ایران

پاتولوژی) که در بخش خون بیمارستان کودکان حضرت علی اصغر از ابتدای فروردین ماه ۱۳۷۷ تا پایان اسفند ۱۳۸۷ بستری و تحت درمان قرار گرفته بودند. بیماران یکی از تومورهای اولیه زیر را داشتند: لنفوم غیر هوچکین، لنفوم هوچکین، نوروبلاستوم، رابدومیوسارکوم، یوینگ سارکوم، استئوسارکوم و سارکوم سلول روشن کلیوی. در بیماران فوق درگیری CNS بر اساس علائم بالینی، شواهد رادیولوژیک، MRI و CT scan (با و بدون کنترast) نفوذ به پرده دورا و گرفتن مایع مغزی نخاعی جهت نشان دادن سلول‌های بدخیم در مایع نخاع (Lumbar Puncture-LP) تشخیص داده می‌شد.

یافته‌ها

در مطالعه انجام شده بر روی ۴۱۴ بیمار با تشخیص یکی از تومورهای اولیه شامل: لنفوم غیر هوچکین (۲ نفر در ۴۶)، لنفوم هوچکین (۱ نفر در ۷۵)، نوروبلاستوم (۴ نفر در ۸۷)، رابدومیوسارکوم (۱ نفر در ۵۸)، استئوسارکوم (۱ نفر در ۳۶)، رتینوبلاستوم (۳ نفر در ۶۳)، بورکیت لنفوما (۳ نفر در ۳۳)، رابدوئید تومور کلیه (۱ نفر در ۱)، ژرم سل تومور تخدمان (۱ نفر در ۱۵)، و در مجموع در ۱۷ بیمار (معادل ۴/۱٪) درگیری CNS رخ داده بود (جدول و نمودار شماره ۱).

تعداد بیماران با متاستاز CNS ■ تعداد کل بیماران



از داروهای مورد استفاده در تومورهای خارج از CNS قادر به عبور از سد خونی- مغزی نمی‌باشند. بنابراین وقتی CNS درگیر می‌شود بایستی روش درمانی ابتدایی مرور شده و درمان مؤثرتری انتخاب شود.^(۱)

بنابراین تعیین شیوع درگیری CNS در بیماران ما از لحاظ لزوم یافتن داروهای مؤثرتر و پروتکلهای درمانی کاراتر لازم می‌باشد.

در بیماران خردسال با تومورهای جامد، بروز متاستازهای مغزی نادر بوده و در بسیاری از مطالعات اخیر این میزان بین ۱ تا ۱۰٪ گزارش شده؛ در حالی که در بزرگسالان این میزان بین ۲۵ تا ۴۰٪ می‌باشد.^(۲)

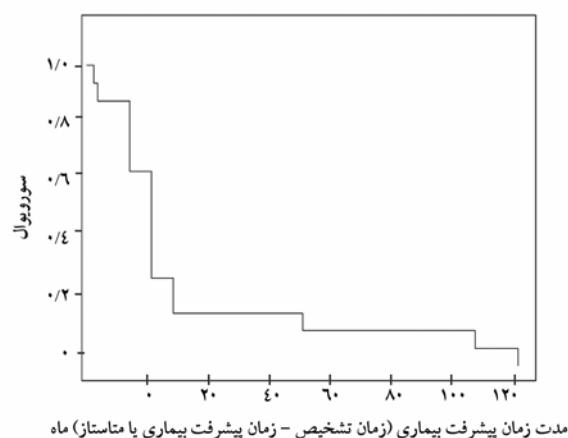
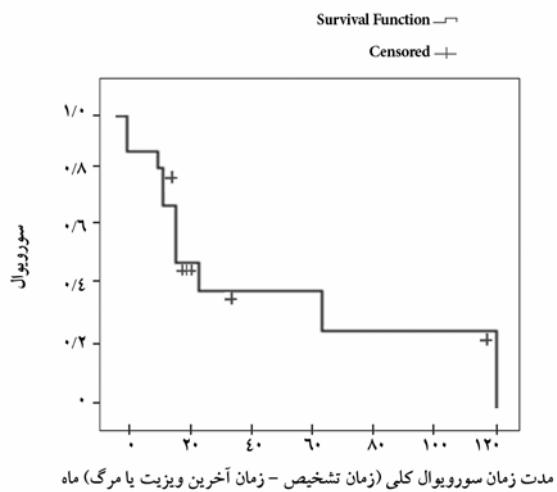
با وجود اینکه درگیری متاستاتیک CNS با سایر تومورهای دوران کودکی نادر می‌باشد، ولی لوسمی لنفوبلاستیک حاد کودکی و لنفوم غیر هوچکین می‌توانند به لپتومنژ نفوذ کرده و باعث بروز هیدروسفالی ارتباطی شوند.^(۳) کلروم (Chloroma)، تجمع سلول‌های بدخیم میلوئیدی، در سرتاسر مسیر سیستم عصبی دیده می‌شود. در تأثیر این مطالعه سعی شده است تا میزان بروز درگیری CNS در هر یک از بدخیمی‌های فوق و روش‌های درمانی استفاده شده در هر مورد مورد توجه قرار گیرد؛ همچنین اثر آن‌ها بر روی بقای بیماران در بیمارستان حضرت علی اصغر (ع) گزارش شد. در ضمن میزان بقای یک ساله نیز تعیین گردید.

روش کار

مطالعه انجام شده از نوع مطالعه توصیفی - مقایسه‌ای (Cross-sectional) می‌باشد که به صورت گذشته نگر بوده. جمعیت مورد مطالعه این پژوهش شامل کودکان مبتلا به تومور بدخیم خارج از CNS (بر اساس نتیجه آسپیراسیون و بیوپسی مغز استخوان و یا گزارش

میانه زمان بررسی بیماران برای تعیینبقاء ۲۱/۵ ماه بود. بر این اساس Overall survival (بقاء کلی) در بیماران ۵۰/۷٪ بود. از سوی دیگر Progression survival (بقاء پیشرونده) در بیماران، با توجه به میانه زمان بروز درگیری CNS که ۱۸ ماه تعیین شد، حدود ۶۴/۷٪ بود (نمودار شماره ۲).

در کل، میانگین بقاء از زمان تشخیص درگیری CNS تا زمان مرگ بیماران ۲ ماه بود (انحراف معیار= ۱/۵۴۹۱۹)، میانه= ۱، دامنه= ۱ تا ۶ او میانگین بقاء از زمان تشخیص بیماری اولیه تا زمان مرگ بیماران ۲۹/۰۹ ماه بود (انحراف معیار= ۳۵/۱۰۷۰، میانه= ۱۹، دامنه= ۳ تا ۱۲۲). در نهایت مرگ در ۱۱ بیمار (۶۴/۷٪) رخ داد (نمودار شماره ۲).



نمودار شماره ۲- مدت زمان بقاء کلی و پیشرفت بیماری از زمان تشخیص آن

جدول شماره ۱: تفکیک نوع تومور اولیه و درگیری CNS در بیماران

CNS	درصد درصد در درگیری	درگیری در کل	درگیری بیماران	بروکیت لفوما	لوفوم غیر هوچکین	لوفوم هوچکین	رابدوبیئید تومور کلیه	ژرم سل تومور	خدمان	استئوسارکوم	رابدوپیوسارکوم	مجموع
				تومور نوروبلاستوما	اویله رتینوبلاستوما	اویله	اویله	اویله	اویله	اویله	اویله	
۲۳/۵	۴/۵	۴	۲۱/۰۱	۸۷								
۱۷/۶	۴/۷	۳	۱۵/۲۲	۶۳								
۱۷/۶	۹/۰	۳	۷/۹۷	۳۲								
۱۱/۷	۴/۳	۲	۱۱/۱۱	۴۶								
۵/۸	۱/۳	۱	۱۸/۱۲	۷۵								
۵/۸	۱۰/۰	۱	۰/۲۴	۱								
۵/۸	۶/۶	۱	۳/۶۲	۱۵								
مجموع												

میانگین سنی ۴/۰۹۶±۴/۹۱۸ سال (حداقل= ۱، حداکثر= ۱۹) بود. میانگین سنی بیماران در زمان تشخیص تومور اولیه ۵/۹۷ سال و در زمان درگیری CNS ۸/۲۳ سال بود. میانگین فاصله زمانی از زمان تشخیص تومور اولیه تا زمان تعیین درگیری CNS در بیماران ۲۹/۲۴ ماه بود (انحراف معیار= ۳۴/۲۹۶، میانه= ۱۸، دامنه= ۲ تا ۱۲۰). در ۱۷ بیمار دچار درگیری CNS (۵۲/۹٪ پسر و ۴۷/۱٪ دختر بودند. بیشترین علامت بالینی درگیری CNS در بیماران تشنج (۱۴/۷٪) و کمترین دردکمر (۰/۵٪) بود (جدول شماره ۲).

جدول شماره ۲- میانگین سن بیماران در زمان تشخیص تومور اولیه و در زمان درگیری CNS

سن	معیار	(سال)	انحراف	در زمان تشخیص CNS	در زمان درگیری CNS	تومور اولیه	میانگین
۴/۴۸۱۸	۲/۹۷۸۳	۷	۵/۵	۸/۲۳	۵/۹۷	۵/۰	۵/۰
۱۸	۱۲/۵	۰/۷	۰/۵				میانه
							حداقل
							حداکثر

بقاء بیماران با درگیری CNS در موارد تومورهای خارج CNS، کوتاه‌تر از بیماران بدون درگیری CNS می‌باشد که چندین مطالعه این مسئله را مطرح نموده‌اند. در مطالعه Hauser میانگین بقاء از زمان تشخیص درگیری CNS ۱۰/۴ ماه بود.^(۱) این میزان در مطالعه حاضر ۲ ماه بود؛ پایین بودن قابل توجه این میزان می‌تواند در تشخیص دیرتر درگیری CNS در مطالعه حاضر باشد که ممکن است به دلیل مطالعات رادیوگرافیک نامناسب باشد، پس توجه بیشتر و انجام مطالعات رادیوگرافیک در زمان مطلوب می‌تواند این میزان را تغییر دهد. در مجموع نیز شناخت زودتر می‌تواند درمان زودتر و درنتیجه بقاء نهایی بهتری را داشته باشد.

در مورد بقاء کلی از زمان تشخیص تومور اولیه تا زمان مرگ بیماران در مطالعه Hauser ۱۵/۹ ماه بود و در مطالعه حاضر ۲۹/۰/۹ بود که میزان بالاتر در این مطالعه می‌تواند به دلیل درمان‌های شدیدتر و در نظر نگرفتن بیماران لوسیمی در مطالعه حاضر باشد. بقاء یک ساله در مطالعه Hauser ۴۳٪ بود که این میزان در این مطالعه در زمان ۲۱/۵ ماه ۵۰/۷٪ بود.^(۱)

با توجه به نتایج به دست آمده درگیری CNS در تومورهای با منشاء خارج از CNS در کودکان نادر بوده و پیشگویی بروز آن نیز مشکل می‌باشد. با در نظر گرفتن بقاء پایین و شیوع ناچیز تومورهای خارج از CNS با درگیری CNS، یک اجماع بین‌المللی برای یافتن روش‌های درمانی جدید در جهت افزایش بقاء‌این بیماران ضروری می‌باشد.

با توجه به اینکه مطالعه شامل جمع آوری اطلاعاتی در فاصله زمانی نسبتاً طولانی بود، احتمال عدم یافتن تمام اطلاعات مورد نیاز وجود داشت که با افزایش تعداد نمونه‌ها به حد کافی بر این مشکل غلبه نمودیم.

بحث و نتیجه‌گیری

درگیری CNS، عارضه‌ای نادر در بدخیمی‌های با منشاء خارج از CNS در کودکان می‌باشد. تعداد مطالعات در دسترس در این رابطه محدود است و تعریف درگیری CNS در هر کدام با دیگری متفاوت می‌باشد؛ بعضی از این مطالعات درگیری از طریق خونی را درنظر می‌گیرند و بعضی دیگر نفوذ از ورای دورا و سد خونی-مغزی را درنظر می‌گیرند. در مطالعه حاضر تعریف درگیری CNS بر اساس وجود درگیری بر اساس علائم رادیولوژیک (CTscan) و MRI با و بدون کنترast) یا بالینی ناشی از تومورهای خارج از CNS شامل لنفوم غیر هوچکین، لنفوم هوچکین، نوروبلاستوم، رابdomیوسارکوم، یوینگ سارکوم، استئوسارکوم و سارکوم سلول روشن کلیوی بودند. در این مطالعه لوسیمی در نظر گرفته نشد؛ چرا که درگیری ناشی از آن با کمک LP شناسایی و میزان درگیری بسیار بالا می‌باشد و در ضمن خارج از اهداف مطالعه حاضر قرار می‌گرفت چرا که ممکن است بروز درگیری بدون علائم بالینی وجود داشته باشد.^(۴-۶)

بر اساس مطالعات انجام گرفته قبلی موارد متفاوتی از درگیری CNS گزارش شده است؛ به عنوان مثال در مطالعه Schouten و همکاران میزان ۸/۵٪ گزارش شده است، مطالعه حاضر این میزان را ۴/۱٪ گزارش نمود. در بیمارستان‌ها و کلینیک‌های دانشگاه Iowa میزان ۴/۹٪ و در مطالعه Curless و همکاران ۴/۰/۸٪ بوده است. مورد اخیر با مطالعه ما همخوانی دارد.^(۷)

درگیری CNS در مجموع ۱۷ بیمار مطالعه حاضر، در نوروبلاستوما از تمام موارد دیگر بیشتر بود (۴/۵٪). در مطالعه Hauser و همکاران این میزان ۶٪ در مطالعه Curless ۴/۴٪ و در مطالعه Paulino ۸٪ بود. تمامی میزان‌های فوق با مطالعه حاضر همخوانی داشت.^(۱۰)

فهرست منابع

- 1- Ser PI. Incidence and survival of central nervous system involvement in childhood malignancies. *Pediatr Hematol Oncol*; 2005. 27(3):125-28.
- 2- Igar T. Brain metastasis: epidemiology and pathophysiology. *J Neuro-onco*; 2005. 75: 5-14.
- 3- Goldman S. Pediatric brain metastasis from extraneural malignancies: A Review. *Pediatr*; 2007. 24 (11): 1418-30.
- 4- Tubergen DG. The leukemias. In: Behrman RE, Kliegman RM, Jenson HB. Nelson textbook of pediatrics. 18th. USA: Mosby; 2008.p.2116-20.
- 5- Hauser P, Kopper L. Examination of epidemiology, possible prognostic factors and treatment of pediatric brain tumors. *Pathological Sciences J*; 2006. 21(1): 35-39.
- 6- Guomundsson KR. A survey of tumours of the central nervous system in Iceland during the 10-year period 1954-1963. *Acta Neurologica Scandinavica*; 1997. 46: 538-52.
- 7- Schouten LJ, Rutten J, Huvveneers HAM, Twijnstra A. Incidence of brain metastases in a cohort of patients with carcinoma of the breast, colon, kidney, and lung and melanoma. *Cancer*; 2002. 94: 2698-705.
- 8- Curless RG, Toledano SR, Ragheb J, Cleveland WW, Falcone S. Hematogenous brain metastasis in children. *Pediatr Neurol*; 2002. 26(3): 219-21.
- 9- Liotta LA, Kohn EC. Cancer's deadly signature. *Nat Genet*; 2003. 33: 10-11.
- 10- Staller P, Sulitkova J, Lisztwan J, Moch H, Oakeley EJ, KrekW. Chemokine receptor CXCR4 downregulated by von 13Hippel-Lindau tumour suppressor pVHL. *Nature*; 2003. 425: 307-11.

Incidence of Central Nervous System Involvement in Childhood Malignancies in Hazrat-e-Ali Asghar Childrens Hospital from 1998 to 2008

*Sh. Ansari, MD^I

N. Forghani, MD^{II}

R. Taghipour, MD^{III}

Abstract

Background: Contrary to adults, primary and metastatic involvement of CNS is a rare condition in pediatric malignant tumors. With CNS involvement the prognosis will be poor and practical treatment modalities will decline; so new approaches must be reviewed. The aim of this study was to find out the incidence of CNS involvement in different childhood malignancies. Also the survival analysis was determined.

Methods: This study is a cross-sectional project conducted on children with different extra CNS malignancies with metastases to CNS in a 10 year period from 1998 to 2008. These children were admitted in Hematology and Oncology ward of Hazrat-e-Ali Asghar Childrens hospital. CNS involvement was diagnosed by radiological (invasion of dura by tumor) or clinical evidences. Data were analyzed by Chi square and t-tests; SPSS v> 17 was also used. P< 0.05 was considered as significant. Kaplan Mayer was used for survival data analysis.

Results: A total of 414 patients with primary extra-CNS malignancies including non-Hodgkin lymphoma(2 out of 46), Hodgkin lymphoma(1 out of 75), Neuroblastoma(4 out of 87), Rhabdomyosarcoma(1 out of 58), Osteosarcoma(1 out of 36), Retinoblastoma(3 out of 63), Burkitt lymphoma(3 out of 33), Rhabdoid tumor of kidney(1 out of 1) ,and Germ cell tumor of ovaries(1 out of 57) and totally 17 patient (4.1%) had CNS involvement. Mean age was 8.91 ± 4.4096 (1-19) years. Mean age during primary tumor diagnosis was 5.97 years and that of CNS involvement was 8.33 years. Mean time span between diagnosis of primary tumor and CNS involvement was 29.24 months (SD=34.296, Median+18, Range=2-120). In 17 patients with CNS metastasis, 52.9% were males and 47.1% were females. The most prevalent clinical manifestation was seizure (47.1 %) and the least one was back pain (5.9%). Overall survival was 50.7% (median time = 21.5 months) and for Progression survival was 64.7 %(median time =18 months). Mean survival duration from diagnosis of CNS involvement till death was 2 months(SD=1.54919, Median=1, Range=1-6) and that of diagnosis of primary tumor till death was 29.09 months(SD=35.10970, Median=19, Range=3-122). Finally there was 11 death reports (64.7%).

Conclusion: According to results, CNS metastases in children with extra -brain tumors are rare and their prediction is difficult.

Keywords: 1) Childhood malignancies 2) CNS metastasis 3) Neuroblastoma

This article is a summary of the thesis by N. Forghani, MD for the degree of speciality in Pediatrics under supervision of Sh. Ansari, MD (2010).

I) Associate Professor of Pediatric Hematology and Oncology, Zafar Str, Modarres Expressway, Hazrat-e-Ali Asghar Childrens Hospital, Iran University of Medical Sciences and Health Services, Tehran, Iran (*Corresponding Author)

II) Resident of Pediatrics, Hazrat-e-Ali Asghar Childrens Hospital, Iran University of Medical Sciences and Health Services, Tehran, Iran

III) Pediatrician, Hazrat-e-Ali Asghar Childrens Hospital, Iran University of Medical Sciences and Health Services, Tehran, Iran