

# تعیین شاخصهای همه گیرشناسی در کودکان مبتلا به تومور مغزی مراجعه کننده به

## بیمارستان حضرت علی اصغر(ع)

### چکیده

تومورهای مغزی دومین بدخیمی شایع بعد از لوسمی در سنین زیر ۱۵ سال است که شکل متاستاتیک آن در بچه‌ها نادر می‌باشد. با توجه به این امر مطالعه‌ای روی ۱۰۰ بیمار مبتلا به تومور مغزی مراجعه کننده به بیمارستان حضرت علی اصغر در سالهای ۷۹-۱۳۶۹ انجام شد و طی آن اطلاعات مربوط به نوع آسیب‌شناسی، روش درمان و طول عمر ۵ ساله بیماران جمع‌آوری شد تا در جهت درمان و پیگیری بیماران کمک کننده باشد. روش مطالعه cross-sectional بود و اطلاعات به دست آمده توسط نرم‌افزار SPSS مورد تجزیه و تحلیل قرار گرفت. در این بررسی پرسشنامه‌ای شامل سن، شیوع بیماری، نوع آسیب‌شناسی، علائم بیماری و عوارض عصبی، پاسخ به درمان و میزان بهبودی کامل تکمیل شد که براساس اطلاعات به دست آمده، سن شروع علائم  $6/22 \pm 0/83$  سال و نسبت پسر به دختر ۱/۱۲ بود (۴۷٪ دختر و ۵۳٪ پسر). از نظر آسیب‌شناسی در ۴۷٪ موارد تومور مدولوبلاستوما، در ۱۸٪ موارد اپاندیموما، ۹٪ آستروسیتوما، ۶۳٪ اینفرانتنوریال و ۳۳٪ سوپراانتنوریال گزارش شد. علائم بالینی شامل سردرد (۵۰٪)، استفراغ (۵۴٪) و علائم عصبی (زیر ۵٪) بود. تابلوی خاص علائم موضعی عصبی شامل همی‌پارزی (۹٪)، تشنج (۱۲٪)، تغییر خلق و خوی (۱۰٪) و آتاکسی (۲۲٪) است. از نظر درمانی ۷۰٪ بیماران روشهای جراحی، رادیوتراپی و شیمی درمانی را با هم تجربه کرده بودند، جراحی به تنهایی ۷٪ و جراحی و رادیوتراپی ۱۳٪ و جراحی و شیمی‌درمانی ۹٪ موارد را تشکیل می‌دادند. عوارض بعد از درمان به صورت عوارض عصبی (۵۲٪) و طول عمر ۵ ساله ۱۵٪ بوده است. از نظر تشخیصی، در ۷۸٪ موارد سی‌تی‌اسکن و ۳٪ موارد MRI ابزار کمکی بود. ۲۲٪ از کل بیماران در قید حیات نبوده و ۱۱٪ زنده بودند. از ۴۰٪ آنها به علل مختلف مانند نداشتن آدرس اطلاعاتی در دست نیست و ۲۷٪ نیز هنوز ۵ سال از شروع درمان آنها نگذشته است.

I دکتر شهلا انصاری

II دکتر پروانه وثوق

III دکتر سوسن موعودی

کلیدواژه‌ها: ۱- تومور مغزی ۲- مدولوبلاستوما ۳- اپاندیموما ۴- رادیوتراپی

### مقدمه

است (۲ و ۳). براساس مطالعات مختلف میزان بروز تومورهای مغزی حدود ۲٪ در سال در ۲۰ سال گذشته افزایش یافته است (۳). از سال ۱۹۸۱ تا ۱۹۹۳ میزان بروز مدولوبلاستوما یعنی شایعترین تومور

تومورهای مغزی دومین بدخیمی شایع بعد از لوسمی در بچه‌های زیر ۱۵ سال و شایعترین تومورهای توپیر عامل مرگ و میر در این سنین می‌باشد (۱ و ۲). در ایالات متحده آمریکا میزان بروز سالانه آن حدود ۱۵۰۰ مورد در سال

این مقاله خلاصه‌ای است از پایان نامه دکتر سوسن موعودی جهت دریافت مدرک دکترای عمومی به راهنمایی دکتر شهلا انصاری سال ۱۳۸۱. همچنین این مقاله در دومین کنگره بین‌المللی ایران و فرانسه در اردیبهشت سال ۱۳۸۲ ارائه شده است.

(I) استادیار و فوق تخصص خون و سرطان‌شناسی کودکان، بیمارستان حضرت علی اصغر(ع)، خیابان ظفر، دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی - درمانی ایران، تهران (\*مؤلف مسئول).

(II) استاد و فوق تخصص خون و سرطان‌شناسی کودکان، بیمارستان حضرت علی اصغر(ع)، خیابان ظفر، دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی - درمانی ایران، تهران.

(III) پزشک عمومی

## روش بررسی

این پژوهش روی کودکان مبتلا به تومور مغزی که در بیمارستان حضرت علی اصغر در فاصله سالهای ۷۹-۱۳۶۹ تحت درمان بودند انجام شد. بررسی به شکل سرشماری، با استفاده از اطلاعات موجود در پرونده‌ها و با روش cross sectional-observational صورت گرفت.

در مجموع حدود ۱۰۰ بیمار در این پژوهش بررسی شدند و به منظور گردآوری اطلاعات از پرسشنامه‌ای شامل مشخصات دموگرافیک (جنس، سن)، علائم و نشانه‌های بالینی، انواع بافت‌شناسی و محل درگیری، روش درمانی و عوارض درمانی استفاده شد.

برای به دست آوردن اطلاعات مربوط به طول عمر بیماران با خانواده آنها تماس گرفته شد.

تجزیه و تحلیل اطلاعات توسط نرم افزار SPSS انجام گردید.

## نتایج

در این مطالعه ۱۰۰ کودک مبتلا به تومور مغزی در محدوده سنی ۶ ماه تا ۱۵ سال و میانگین سنی  $6/22 \pm 0/38$  مورد بررسی قرار گرفتند.

۵۰٪ بیماران زیر ۷ سال بوده و از نظر جنسی ۴۷٪ دختر و ۵۳٪ پسر بودند و نسبت آنها (پسر به دختر) ۱/۱۲ بوده است.

براساس آمار به دست آمده ۴۷٪ تومورها مدولوبلاستوما، ۱۸٪ اپاندیوما، ۹٪ آستروسیتوما، ۴٪ PNETS بود (جدول شماره ۱).

از نظر علائم بالینی بیشترین فراوانی مربوط به سردرد (۵۰٪)، استفراغ (۵۴٪)، استرابیسم (۱۱٪)، درگیری عصب ۳، ۶ و ۷ و فتوفوبی (زیر ۵٪) بوده است (جدول شماره ۲).

بدخیم حفره خلفی حدود ۴٪ در هر سال افزایش یافته بود (۳). دو پیک سنی برای بروز آن بیان شده است که یکی از آنها در دهه اول زندگی بوده و با نسبت ۱/۱۱ پسر به دختر رخ می‌دهد. پیک دوم در دهه سوم و چهارم زندگی شروع شده و تا قبل از ۶۰ سالگی ادامه می‌یابد (۴). تومورهای مغزی براساس محل و بافت‌شناسی طبقه‌بندی می‌شوند. در کودکان تومورهای اینفرانتوریال غالب هستند و بیش از ۵۰٪ تمام ضایعات مغزی را شامل می‌شوند (۲، ۳ و ۵). ۴۵٪ تومورهای مغزی کودکان از مخچه منشأ گرفته و شامل آستروسیتوما و مدولوبلاستوما می‌باشد (۲).

عوامل مختلفی در رابطه با پاتوژنز تومورهای مغزی در کودکان مطرح شده‌اند که یکی از آنها رابطه شناخته شده میان میزان وقوع تومورهای اولیه دستگاه عصبی مرکزی و سندرمهای ارثی است مانند اپتییک گلیوما و آستروسیتوما low grade که در نوروفیبروماتوز تیپ I، و اکوستیک نوروما و مننژیوما که در نوروفیبروماتوز تیپ II بیشتر دیده می‌شوند (۵ و ۶). همچنین بین انواع مختلف تومور مغزی در کودکان و سابقه رادیاسیون جمجمه بخصوص در درمان لوسمی رابطه مشخصی وجود دارد (۴).

براساس مطالعات وسیعی که روی کودکان در آلمان انجام شده است تنها چند فاکتور از جمله دوره زمانی پره‌ناتال و نوزادی نقش کوچکی را در اتیولوژی تومورهای مغزی به عهده دارند (۶).

مطالعات ژنتیکی نشان داده است که این تغییرات در ژنهای P<sub>53</sub> و P<sub>16</sub> در آستروسیتوما وجود دارد، همچنین تریزومی ۵، ۷، ۱۱ و ۲۲ و deletion (نبودن) بازوی کوتاه کروموزوم ۱۷ و deletion و موتاسیون کروموزوم ۹ در مدولوبلاستوما گزارش شده است (۱، ۴، ۵، ۷ و ۸).

با توجه به اینکه برنامه‌ریزی اصولی برای کنترل تومورهای مغزی کودکان در ایران ضروری به نظر می‌رسد ما برآن شدیم تا با بررسی مدارک پزشکی بیماران مبتلا به تومورهای مغزی، در جهت برنامه‌ریزی صحیح، مؤثر واقع شویم.

جدول شماره ۱- جدول فراوانی تومور در بیماران از نظر بافت شناسی

| انواع بافت شناسی            | %  |
|-----------------------------|----|
| مدولوبلاستوما               | ۴۷ |
| اپاندیموما                  | ۱۸ |
| آستروسیتومای مخچه           | ۹  |
| آستروسیتومای سوپرا تنتوریال | ۹  |
| گلیوبلاستومای مولتی فرم     | ۳  |
| PENT <sub>s</sub>           | ۳  |
| پینه آل سیتوما              | ۲  |
| گلیوما پایه مغز             | ۲  |
| گلیوما چشمی                 | ۱  |
| فراموش شده                  | ۳  |
| موارد دیگر                  | ۳  |

جدول شماره ۳- جدول فراوانی انواع روشهای درمانی در مبتلایان

| انواع درمان                      | تعداد | %   |
|----------------------------------|-------|-----|
| جراحی                            | ۷     | ۷   |
| جراحی + رادیوتراپی               | ۱۳    | ۱۳  |
| جراحی + شیمی درمانی              | ۹     | ۹   |
| جراحی + رادیوتراپی + شیمی درمانی | ۷۰    | ۷۰  |
| فراموش شده                       | ۱     | ۱   |
| جمع                              | ۱۰۰   | ۱۰۰ |

عوارض بعد از درمان شامل، عوارض عصبی (۵۲٪) و بی اختیاری ادراری ۴٪ بود و در ۳۳٪ موارد نکته ای در پرونده ها وجود نداشت.

طول عمر ۵ ساله بیماران ۱۵٪ بود. از کل بیماران ۱۱٪ زنده بوده و ۲۲٪ در قید حیات نبودند. از ۴۰٪ آنها به علل مختلف اطلاعاتی در دست نیست و در ۲۷٪ موارد کمتر از ۵ سال از شروع درمان گذشته است.

جدول شماره ۲- جدول فراوانی علائم و نشانه های بالینی مربوط به

| علائم کلینیکی                | تعداد | %  |
|------------------------------|-------|----|
| سر درد                       | ۵۰    | ۵۰ |
| استفراغ                      | ۵۴    | ۵۴ |
| تاری دید                     | ۲     | ۲  |
| ادم پایی                     | ۴     | ۴  |
| افزایش دور جمجمه             | ۲     | ۲  |
| استرابیسم                    | ۱۱    | ۱۱ |
| علائم دیگر                   | ۳     | ۳  |
| سر درد + استفراغ             | ۳۵    | ۳۵ |
| سر درد + استفراغ + تاری دید  | ۴     | ۴  |
| سر درد + استفراغ + ادم پایی  | ۲     | ۲  |
| سر درد + استفراغ + استرابیسم | ۴     | ۴  |

#### بحث

تومورهای مغزی به شکلهای مختلفی تظاهر می کنند که براساس محل، نوع، سرعت رشد تومور و سن کودک متفاوت است.

اما ۲ تظاهر عمده دارد که عبارت است از: ۱- علائم و نشانه های مربوط به افزایش فشار داخل مغز (ICP). ۲- علائم عصبی موضعی (۴، و ۹).

تغییرات شخصیتی جزء اولین علائم تومورهای مغزی بدون در نظر گرفتن محل آن می باشد (۴ و ۵).

بیماران هفته ها یا ماهها قبل از تشخیص ممکن است لتارژیک و بی قرار بوده و دچار فراموشی باشند یا تکالیف مدرسه را درست انجام ندهند.

تغییرات خواب یا اشتها در تومورهای فرونتال تقریباً شایع است (۴، و ۶).

خواب آلودگی، سردرد و کما نشان دهنده افزایش ICP می باشد. سردرد در ۵۰٪ و استفراغ در ۶۱٪ کودکان زیر ۱۳ سال (۳) و ادم پایی در ۴۵٪ بیماران دیده می شود (۳ و ۴).

در مورد روشهای درمانی، در ۷۰٪ موارد جراحی و شیمی درمانی و رادیوتراپی با هم انجام شده بود و در ۸۹٪ موارد ابتدا جراحی و سپس رادیوتراپی صورت گرفته بود (جدول شماره ۳).

۷۰٪ بیماران این مطالعه تمام روش‌های درمانی را دریافت کرده بودند اما اغلب آنها در موارد عود زمانی که مدتی از درمان جراحی و رادیوتراپی آنها گذشته بود شیمی‌درمانی شده بودند در نتیجه طول عمر ۵ ساله فقط ۱۵٪ بوده است. که با آمار سایر مقالات متفاوت است.

در مقایسه با آمار منتشر شده در دنیا طول عمر ۵ ساله برحسب نوع تومور بدین ترتیب بوده است: استروسیتومای مخچه‌ای ۹۰٪، مدولوبلاستومای پس از جراحی و رادیوتراپی و شیمی‌درمانی ۸۰٪ و اپاندیموما ۵۰٪ (۱۱، ۱۲ و ۱۴).

در مورد سایر تومورها مانند کرانیوفارنژیوما ژرم سل تومور، طول عمر ۵ ساله به دنبال درمان ۹۰٪ گزارش شده است (۱۱).

میانگین سنی و جنسی با آمار دنیا مطابقت دارد اما از نظر بافت‌شناسی مدولوبلاستوما غالب است که بر خلاف گزارشهای منتشر شده می‌باشد.

با توجه به مطالب فوق و مقایسه طول عمر ۵ ساله (۵۰-۷۰٪) در مقالات و طول عمر ۵ ساله (۱۵٪) در این مطالعه، نتیجه گرفته می‌شود که توانایی برداشت تومور بطور کامل بستگی به محل آن دارد.

در تومورهای حفره خلفی ممکن است گاهی جراحی بطور کامل انجام نشود و حتی در برخی موارد برداشتن نمونه بیوپسی نیز صورت نگیرد. امکان radio surgery هم در حال حاضر وجود ندارد و از همه مهمتر اینکه بیماران خیلی دیر به بخشهای شیمی‌درمانی و رادیوتراپی معرفی شده و در صورت عود به این مراکز ارجاع داده می‌شوند، بنابراین به نظر می‌رسد که عوامل ذکر شده و عدم هماهنگی بین جراحی اعصاب، انکولوژیست و رادیوتراپیست علت تفاوت فاحش نتایج این تحقیق با مقالات موجود باشد. از سوی دیگر عدم دسترسی به تمام بیماران (ناقص بودن اطلاعات مربوط به آدرس در پرونده‌ها) می‌تواند علت دیگری برای تفاوت در نتایج باشد.

با توجه به نتایج این مطالعه باید به این نکته اشاره کرد که پرونده‌های موجود در بیمارستانها احتیاج به دقت و

در صورت وجود تشنج جنرالیزه بدون علت، سی‌تی‌اسکن یا MRI باید انجام گردد. سی‌تی‌اسکن اولیه طبیعی در یک بیمار مبتلا به صرع احتمال وجود گلیوم اینفرانتوریال را رد نمی‌کند، چون در ۲۰-۱۰٪ این بیماران، بخصوص با تشنجهای کمپلکس پارشیال که مقاوم به درمان هستند در سی‌تی‌اسکن‌های بعدی تومور دیده شده است (۹ و ۱۰).

در مطالعه‌ای که در کشور سوئد از سال ۱۹۸۴ تا ۱۹۹۵ روی ۶۸ کودک صفر تا ۱۶ سال انجام شد، زمان شروع علائم تا مراجعه اولیه و زمان مراجعه اولیه تا تشخیص به ترتیب برای تومور مغزی ۵ و ۳ هفته و برای بیماران مبتلا به لوسمی ۱ و صفر هفته تعیین گردید. مجموع دو زمان فوق برای تومورهای مغزی ۹ هفته و برای لوسمی ۳ هفته بوده است (۱۰).

درمان شامل جراحی، رادیوتراپی و شیمی‌درمانی است که معمولاً با هم انجام می‌شود و هر یک عوارض مخصوص به خود را دارد. از آنجائیکه در اغلب بیماران به دنبال جراحی عود دیده می‌شود، در بسیاری از مراکز تمام بیماران را روی برنامه‌های درمانی رادیوتراپی و شیمی‌درمانی قرار می‌دهند (۳).

SRS (Sterostatic sero surgery) در تومورهای مغز کودکان بر بیوپسی باز ارجحیت دارد بخصوص در مواردی که تومور قابل برداشتن نیست (۳ و ۱۱).

در یک بررسی در فرانسه که روی ۷۳ کودک مبتلا به اپاندیموما بین سالهای ۱۹۹۰ تا ۱۹۹۸ انجام شد، تعداد زیادی از بیماران بدون استفاده از رادیوتراپی و فقط با شیمی‌درمانی به دنبال جراحی طول عمر ۴ ساله آنها ۵۰٪ بوده است (۱۲). اگر چه طول عمر ۵ ساله کودکان مبتلا به تومور مغزی افزایش یافته است اما اختلالات عصبی، اندوکراین و هوشی در طولانی مدت گزارش شده است که همگی موجب کاهش کیفیت زندگی کودک می‌گردند.

این عوارض ۳-۱ سال بعد از درمان دیده می‌شود که باید هر چه زودتر ارزیابی شده و برای جایگزینی آن اقدام صورت گیرد (۱۲ و ۱۴).

for ependymoma in children under 5 years of age: a multicenter trial of the French society of Pediatric Oncology, *J Clin Oncol* 2001 Mar 1, 19(5): 1288-96.

13- Peretz NM., Goldberg H., Kuten A. Long-term sequelae of malignant tumors in childhood: consequences of late side-effects, *Harefuah*, 2001 Feb, 140(2): 95-100, 192, 191.

14- Palmer SL., Goloubeva O., Reddick WE., Patterns of intellectual development among survivors of pediatric medulloblastoma: a longitudinal analysis, *J Clin Oncol*, 2001 Apr 15, 19(8): 2302-8.

توجه بیشتری برای جمع آوری اطلاعات دارند و تیمی از جراح مغز اعصاب و انکولوژیست، رادیوتراپیست کودکان باید سیر بیماران را تحت نظر گیرند تا در جهت بهبود نسبی بیماران تلاش بیشتری صورت گیرد.

#### منابع

1- Weiu MA. Genetics of brain tumor, *Curropin Pediatr*, 2000 Dec, 12(6): 543-8.

2- Mc Millan., Dc Angelis Feigin Warshow. Oski's pediatrics principles and practice, 3 rd ed, Philadelphia, Lippincatt williams & Wilkins, 1999, PP: 1511-13.

3- Bernard L., Maria and Jhon H. Menkes text book of child neurology, 6 th edition, Baltimore, Williams and Wilkins, 2000, PP: 787-8.

4- Philip A Pizzo., David G Poplock. principles and practice of pediatric oncology, 4 th edition, Lippincatt Williams & Wilkins, 2002, PP: 752-5.

5- Laurance finberg. Saudurs Manual of pediatric practice, 1 st ed., Philadelphia, WB sanders, 1998, PP: 468-9.

6- Schuz J., Kaletsch U., Kaatsch P. Risk factors for pediatric tumors of the central nervous system: results from a German population-based case-control study, *Med pediatr Oncol*, 2001 Feb., 36(2): 274-82.

7- Lesley C., Orr., Bs., Julie fleits MD. Cytogenics in pediatric low-Grade Astrocytoma, *J Med Pediatr Oncol*, 2002, 38: 173-7.

8- Kucerova H., Stejskalova E., Tichy M. Gene aberrations in childhood brain tumors, *Folia Biol(praha)*, 2000, 46(5): 187-90.

9- Duchowny M. Recent advances in candidate selection for pediatric epilepsy surgery, *Semin Pediatr Nourol*, 2000 Sep., 7(3): 178-86.

10- Thulesius H., Pola J., Hakansson A. Diagnostic delay in pediatric malignancies- a population-based study, *Acta Oncol* 2000, 39(7): 873-6.

11- Hodgson DC., Goumnerova LC., Loeffler JS. Radiosurgery in management of pediatric brain tumors, *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2001 Jul 15, 50(4): 929-35.

12- Grill J., Le Deley MC., Gambarelli D. Postoperative chemotherapy without irradiation

