

مقایسه شیوع سنی، جنسی و تظاهرات بالینی کودکان مبتلا به تومور ویلمز و نوروبلاستوم در بیمارستان مرکز طبی کودکان تهران

دکتر معصومه همت یار^۱، دکتر معصومه رباط میلی^۲

^۱ استادیار، متخصص اطفال، بیمارستان جواهری، دانشگاه آزاد اسلامی، واحد پزشکی تهران
^۲ پزشک عمومی، دانشگاه آزاد اسلامی، واحد پزشکی تهران

چکیده

سابقه و هدف: نوروبلاستوم شایع‌ترین تومور دوره شیرخوارگی و تومور ویلمز شایع‌ترین تومور بدخیم کلیه در کودکان است. تشخیص افتراقی این دو تومور از یکدیگر همیشه دارای اهمیت است. این مطالعه به منظور مقایسه شیوع سنی، جنسی و تظاهرات بالینی بیماران مبتلا به تومور ویلمز و نوروبلاستوم در یکی از بیمارستان‌های کودکان تهران انجام شد.

روش بررسی: این یک مطالعه مقطعی-تحلیلی است که به صورت تصادفی بر روی ۵۰ بیمار مبتلا به تومور ویلمز و ۵۰ بیمار مبتلا به نوروبلاستوم طی سال‌های ۸۲-۱۳۷۲ در بیمارستان مرکز طبی کودکان انجام گردید. با استفاده از پرونده بیماران و چک لیست تهیه‌شده، متغیرهای مورد نظر مورد بررسی قرار گرفت.

یافته‌ها: بیشترین فراوانی سنی در دو گروه در محدوده ۲ تا ۵ سالگی و میانگین سنی حدود ۳/۵ سال بود. نوروبلاستوم در پسرها و تومور ویلمز در دخترها شایع‌تر بود. اولین و شایع‌ترین تظاهر بالینی در دو گروه توده شکمی بود. هماچوری و هیپرتانسیون در بیماران مبتلا به ویلمز و تب، هیپاتومگالی، متاستاز، توده خارج شکمی و کلسیفیکاسیون در بیماران مبتلا به نوروبلاستوم شایع‌تر بود.

نتیجه‌گیری: در هر کودکی که با توده شکمی مراجعه می‌کند، باید تومور ویلمز و نوروبلاستوم مد نظر باشد. احتمال نوروبلاستوم در بیماران با حال عمومی بدتر، علایم سیستمیک و وجود متاستاز بیشتر است.

واژگان کلیدی: تومور ویلمز، نوروبلاستوم، توده شکمی، تومور دوران کودکی.

مقدمه

این تومور در ۱۵٪-۱۲٪ موارد همراه آنومالی‌های مادرزادی دیده می‌شود (۲).

نوروبلاستوم شایع‌ترین تومور دوره شیرخوارگی و سومین کانسر شایع کودکان بعد از لوسمی و تومورهای مغزی است که حدود ۸٪ بدخیمی‌های کودکان را تشکیل می‌دهد (۳، ۴). سن متوسط ابتلا به بیماری حدود ۲ سالگی است. شیوع آن در پسرها بیش‌تر از دخترها است (۳، ۵). در هر جایی از بافت عصبی سمپاتیک می‌تواند ایجاد شود. شایع‌ترین محل اولیه، غده آدرنال (۴۰٪) و بعد شکم (۲۵٪) است (۶). شایع‌ترین تظاهر توده شکمی، بی‌علامتی است (۴). بیمارانی که با بیماری پیشرفته مراجعه می‌کنند، معمولاً بدحال و دارای علایم سیستمیک هستند (۷). تشخیص با تصویربرداری، اندازه‌گیری سطح کاتکول‌آمین‌های ادراری و پاتولوژی است

تومور ویلمز یا نوروبلاستوم شایع‌ترین تومور بدخیم کلیه در کودکان است و حدود ۶٪ از کانسره‌های کودکان را تشکیل می‌دهد (۲، ۱). حدود ۷۸٪ موارد این تومور در کودکان یک تا ۵ ساله و حداکثر شیوع آن در محدوده ۴-۳ سالگی است (۲). شیوع آن در دخترها و پسرها یکسان است (۱، ۲). شایع‌ترین علامت آن توده شکمی یا توده فلانک (پهلوی) است که بی‌علامت بوده، بطور اتفاقی کشف می‌شود و گاه از خط وسط شکم عبور می‌کند (۱، ۲). در ۷٪ موارد دوطرفه است (۱).

در مقایسه شیوع سنی این دو تومور، با استفاده از آزمون مجذور کای اختلاف معنی‌داری بین دو گروه مشاهده نشد. از نظر شیوع جنسی، بیماران مبتلا به تومور ویلمز ۶۶٪ دختر و ۳۴٪ پسر و بیماران مبتلا به نوروبلاستوم ۶۰٪ پسر و ۴۰٪ دختر بودند. در مورد تومور ویلمز، بیماری در دخترها و در مورد نوروبلاستوم، بیماری در پسرها شایع‌تر بود و با استفاده از آزمون مجذور کای، بین دو گروه اختلاف معنی‌داری وجود داشت ($p < 0/009$). از نظر تظاهرات بالینی در بیماران مبتلا به تومور ویلمز، توده شکمی شایع‌ترین نشانه (۹۸٪) و هپاتومگالی ناشایع‌ترین نشانه (۱۰٪) بود. در بیماران مبتلا به نوروبلاستوم نیز توده شکمی شایع‌ترین نشانه (۷۰٪) بود (جدول ۲).

جدول ۲. فراوانی تظاهرات بالینی در کودکان مبتلا به تومور ویلمز و نوروبلاستوم

تظاهرات بالینی	نوع تومور	
	تومور ویلمز	نوروبلاستوم
توده شکمی	۴۹ (۹۸٪)	۳۵ (۷۰٪)
علائم شکمی	۳۳ (۶۶٪)	۳۲ (۶۴٪)
تب	۲۵ (۵۰٪)	۳۳ (۶۶٪)
پرفشاری خون	۱۴ (۲۸٪)	۱۰ (۲۰٪)
هماچوری	۱۳ (۲۶٪)	۱۰ (۲۰٪)
هپاتومگالی	۵ (۱۰٪)	۹ (۱۸٪)
توده خارج شکمی	---	۱۰ (۲۰٪)
لنگش	---	۸ (۱۶٪)
پروپتوز	---	۷ (۱۴٪)
دبزیوری	---	۲ (۴٪)
بلوغ زودرس	---	۲ (۴٪)
ظاهر کوشینگیوید	---	۱ (۲٪)

در هر دو گروه، اولین نشانه بالینی توده شکمی و علائم شکمی بود، اما این یافته‌ها در بیماران مبتلا به تومور ویلمز شیوع بیشتری نسبت به بیماران مبتلا به نوروبلاستوم داشت و پس از استفاده از آزمون مجذور کای مشخص شد که این اختلاف از نظر آماری معنی‌دار است ($p < 0/002$). از نظر سایر تظاهرات بالینی، مشخص شد که تب، هپاتومگالی و متاستاز در بیماران مبتلا به نوروبلاستوم شایع‌تر است، اما اختلاف معنی‌داری بین دو گروه وجود نداشت. همچنین توده‌های خارج شکمی و کلسیفیکاسیون در بیماران مبتلا به نوروبلاستوم شایع‌تر بود که پس از تحلیل آماری، مشخص شد این اختلاف معنی‌دار است ($p < 0/01$). در بیماران مبتلا به تومور ویلمز، هماچوری و هیپرتانسیون شایع‌تر بود ولی تفاوت معنی‌داری به دست نیامد. حدود ۶٪ از بیماران مبتلا به

(۳). مهم‌ترین عوامل مؤثر در پیش‌آگهی بیماری، سن بیمار، مرحله (stage) بیماری و هیستولوژی تومور است (۸، ۹). با توجه به اینکه این دو تومور از تومورهای توپر شایع دوران کودکی هستند و همیشه در تشخیص افتراقی با یکدیگر قرار دارند، تعیین شیوع سنی، جنسی و تظاهرات بالینی آنها دارای اهمیت است. هدف از این مطالعه مقایسه شیوع سنی، جنسی و تظاهرات بالینی بیماران مبتلا به تومور ویلمز و نوروبلاستوم در یکی از بیمارستان‌های کودکان تهران است.

مواد و روش‌ها

این مطالعه یک مطالعه مقطعی-تحلیلی است که به صورت تصادفی بر روی ۵۰ بیمار مبتلا به تومور ویلمز و ۵۰ بیمار مبتلا به نوروبلاستوم که طی سال‌های ۸۲-۱۳۷۲ در بیمارستان مرکز طبی کودکان تهران بستری و تشخیص داده شده‌اند، انجام گردیده است. با مراجعه به بایگانی بیمارستان پرونده بیماران فوق مورد بررسی قرار گرفت و طبق چک‌لیست تهیه شده، اطلاعات مورد نظر جمع‌آوری شد. متغیرهای مورد نظر شامل سن و جنس بیماران، علائم بالینی هنگام بستری شامل توده شکمی، علائم شکمی، تب، هماچوری، هیپرتانسیون، توده خارج شکمی، متاستاز و غیره بود. سپس با استفاده از نرم افزار SPSS ver 12 و با آزمون مجذور کای (کای دو) آنالیز آماری صورت گرفت.

یافته‌ها

در بین ۵۰ بیمار مبتلا به تومور ویلمز، کمترین سن ۲/۵ ماه و بیشترین سن ۱۱ سال و میانگین سنی بیماران $41/4 \pm 28/2$ سال بود. در این گروه اکثریت بیماران بین ۲ تا ۵ سال (۳۰٪) سن داشتند و کمترین شیوع مربوط به کودکان کمتر از یک سال (۱۸٪) بود.

جدول ۱- بررسی توزیع سنی بیماران مبتلا به تومور ویلمز و نوروبلاستوم

نوع تومور	سن (سال)		
	کمتر از یک	۱-۲	۲-۵
تومور ویلمز	۹ (۱۸٪)	۱۴ (۲۸٪)	۱۵ (۳۰٪)
نوروبلاستوم	۱۳ (۲۶٪)	۶ (۱۲٪)	۱۸ (۳۶٪)

در ۵۰ بیمار مبتلا به نوروبلاستوم، کمترین سن ۲ ماه و بیشترین سن ۱۲ سال و میانگین سنی بیماران $42/1 \pm 33/1$ سال بود. در این گروه نیز اکثریت بیماران بین ۲ تا ۵ سال (۳۶٪) و کمترین شیوع مربوط به محدوده ۲-۱ سالگی (۱۲٪) بود (جدول ۱).

شیوع متاستاز در هنگام تشخیص بیماری نوروبلاستوم بالا بوده است (۱۸-۱۶)، در حالی که در بیماران مبتلا به ویلمز، مرحله (stage) بیماری پایین‌تر و متاستاز کم بوده است (۲۰، ۱۹). در مطالعه حاضر هماچوری در ۲۶٪ و پرفشاری خون در ۲۸٪ بیماران دچار ویلمز مشاهده شده است. طبق سایر مطالعات، هماچوری در ۱۲٪ تا ۲۵٪ موارد و بیشتر از نوع میکروسکوپی و پرفشاری خون در ۲۵٪ بیماران مبتلا به ویلمز گزارش شده است (۲۱، ۲). در مطالعه حاضر، عبور توده از خط وسط شکم در تومور ویلمز شایع‌تر از نوروبلاستوم بود. از آنجایی که در تومور ویلمز معمولاً تنها نشانه بالینی توده شکمی است، لذا بیمار دیرتر مراجعه کرده، تومور بزرگ می‌شود و از خط وسط شکم عبور می‌کند، در حالی که در بیماران مبتلا به نوروبلاستوم به دلیل بدحال بودن و وجود علائم سیستمیک و گسترش سریع‌تر تومور، معمولاً قبل از آن که توده شکمی خیلی بزرگ شود و از خط وسط شکم عبور کند، بیمار مراجعه می‌نماید. احتمال پسریت خودبخود بویژه در سنین پایین در بعضی از موارد نوروبلاستوم وجود دارد (۹، ۲۲). دریافت ویتامین‌ها طی دوره حاملگی مادر و تغذیه با شیر مادر باعث کاهش خطر نوروبلاستوم می‌شود. بنابراین بهترین راه پیشگیری از نوروبلاستوم، تغذیه با شیر مادر بیش از ۶ ماه بعد از تولد است (۲۳).

با وجود آن که نوروبلاستوم شایع‌ترین تومور دوره شیرخوارگی است، غربالگری عمومی با اندازه‌گیری کاتکول‌آمین‌های ادراری در یک سالگی توصیه نمی‌شود (۲۴). به طور کلی در هر کودکی که با توده شکمی مراجعه می‌نماید، باید تومور ویلمز و نوروبلاستوم را مد نظر قرار داد. اولین قدم تشخیصی در این بیماران سونوگرافی شکم است. احتمال نوروبلاستوم در بیماران با حال عمومی بدتر، دارای علائم سیستمیک و وجود متاستاز بیشتر است.

تشکر و قدردانی

از اساتید محترم بخش خون بیمارستان مرکز طبیبی کودکان، سرکار خانم دکتر کوچک زاده و جناب آقای دکتر رامیار، که در استفاده از پرونده بیمارانشان جهت انجام این مطالعه همکاری بی‌شائبه مبذول داشتند و همچنین از مسوولین محترم بایگانی این بیمارستان سپاسگزاری می‌شود.

نوروبلاستوم و ۸٪ از بیماران مبتلا به ویلمز دچار آنومالی‌های مادرزادی بودند، اما از نظر آماری این اختلاف معنی‌دار نبود. در نوروبلاستوم در ۳۷٪ از موارد و در تومور ویلمز در ۴۶٪ موارد تومور از خط وسط شکم عبور کرده بود و اگرچه عبور از خط وسط شکم یافته شایع‌تری در تومور ویلمز بود، از نظر آماری اختلاف معنی‌داری وجود نداشت.

بحث

طبق نتایج بدست آمده از این مطالعه، تفاوتی بین دو گروه از نظر شیوع سنی وجود ندارد و شایع‌ترین سن در دو گروه محدوده ۲ تا ۵ سالگی و میانگین سنی حدود ۳/۵ سال (۳۰/۶±۴۱/۷ ماه) است. در مطالعات متعدد اپیدمیولوژیک، شیوع سنی این دو تومور مورد بررسی قرار گرفته است (۱۳-۱۰). از نظر سنی ۹۰٪ موارد نوروبلاستوم در کودکان کمتر از ۵ سال مشاهده می‌شود و حداکثر شیوع سنی بیماری حدود ۲ سالگی است (۳). تومور ویلمز در ۷۸٪ موارد بین یک تا ۵ سالگی بروز می‌کند و حداکثر شیوع سنی بیماری در محدوده ۳-۴ سالگی قرار دارد (۲، ۴). در بزرگسالان تومور ویلمز غیرشایع است و پیش‌آگهی بدتری دارد (۱۴). در بیماران دچار نوروبلاستوم، سن از فاکتورهای مهم در تعیین پیش‌آگهی بیماری به شمار می‌رود (۸، ۹). در این مطالعه تومور ویلمز در دخترها و نوروبلاستوم در پسرها شایع‌تر بود. در سایر مطالعات نیز نوروبلاستوم در پسرها شایع‌تر گزارش شده است. در یک مطالعه ۱۰ ساله در هند، نسبت پسر به دختر ۱/۶ به ۱ بوده است (۱۱). در مورد تومور ویلمز، شیوع جنسی در پسرها و دخترها تقریباً یکسان و در بعضی مطالعات در پسرها شایع‌تر بوده است (۱۵، ۱۲). در یک مطالعه، تمام موارد تومورهای دوطرفه ویلمز در دخترها مشاهده شده است (۱۲). در این مطالعه از نظر تظاهرات بالینی، توده شکمی شایع‌ترین تظاهر و اولین نشانه بالینی در هر دو گروه بوده است. در مطالعات انجام شده نیز شایع‌ترین تظاهر بالینی در تومور ویلمز و نوروبلاستوم، توده شکمی بوده است (۷، ۴-۱).

در مطالعه حاضر وجود متاستاز در هنگام تشخیص تومور در نوروبلاستوم، شایع‌تر از تومور ویلمز بود.

از آنجایی که نوروبلاستوم تومور بدخیم‌تری نسبت به تومور ویلمز است و گسترش و دست‌اندازی آن به ارگان‌ها بیش‌تر اتفاق می‌افتد، لذا طبیعی است متاستاز در زمان تشخیص در نوروبلاستوم بیشتر از تومور ویلمز باشد. در سایر مطالعات نیز

REFERENCES

1. Jaffe N, Huff V. Wilms tumor. In: Behrman RE, Kliegman RM, Jenson HB (Eds). Nelson Textbook of Pediatrics. 17th edi, Philadelphia, Saunders 2004: 1711-4.
2. Lanzkowsky P. Wilms tumor. In: Manual of pediatric hematology and oncology. 3rd edi, New York, Academic press, 2000: 513-9.
3. Joann L. Neuroblastoma. In: Behrman RE, Kliegman RM, Jenson HB (Eds). Nelson Textbook of Pediatrics. 17th edi, Philadelphia, Saunders, 2004: 1709-11.
4. Lanzkowsky P. Neuroblastoma. In: Manual of pediatric hematology and oncology. 3rd edi, New York, Academic press, 2000: 493-511.
5. Goodman MC, Gurney JG, Smith MA et al. Sympathetic nervous system tumors in: Cancer incidence and survival among children and adolescents. United States SEER program, 1975-1995, Ries LA, Smith MA, Gurney JG et al. National Cancer Institute, Bethesda MD 1999, p.35.
6. Schwab M, Shimada H, Joshi V et al. Neuroblastic tumors of adrenal gland and sympathetic nervous system. In: Pathology and genetics of tumors of the nervous system. Kleihues P, Cavenee WK (Eds). World Health Organization, JARC, Lyon, France 2000, p.153.
7. Golden CB, Feusner JH. Malignant abdominal masses in children: quick guide to evaluation and diagnosis. *Pediatr Clin North Am* 2002 Dec; 49(6): 1369-92.
8. Izbicki T, Mazur J, Izbicka E. Epidemiology of neuroblastoma: analysis of a single institution. *Anticancer Res.* 2003 Mar-Apr; 23(2C): 1933-8.
7. Powell JE, Esteve J, Mann JR et al. Neuroblastoma in Europe: differences in the pattern of disease in the UK. *Lancet* 1998 Aug 29; 352(9129): 682-7.
8. Ng SM, Abdullah WA, Lin HP, et al. Presenting features and treatment outcome of 78 Malaysian children with neuroblastoma. *Southeast Asian J Trop Med Public Health.* 1999 Mar; 30(1): 149-53.
9. Kusumakumary P, Ajithkumar TV, Ratheesan K, et al. Pattern and outcome of neuroblastoma. A 10 year study. *Indian Pediatr* 1998 Mar; 35(3): 223-9.
10. Hung IJ, Chang WH, Yang CP, et al. Epidemiology, clinical features and treatment outcome of wilms tumor in Taiwan: a report from Taiwan pediatric oncology group. *J Formos Med Assoc* 2004 Feb; 103(2): 104-11.
11. Klepacka T, Michalak E, Ptaszynski K, et al. Neuroblastoma: epidemiology, pathomorphological and molecular diagnosis, prognosis. *Przegl Lek* 2005; 60 (suppl 5): 22-6.
12. Terenzani M, Spreafico F, Collini P, et al. Adult wilms tumor: A monoinstitutional experience and a review of the literature. *Cancer* 2004 Jul 15; 101(2): 289-93.
13. Paul L, Thaver D, Muzaffar S, et al. Clinicopathological profile of wilms tumor. *Indian J Pediatr* 2000 Oct; 67(10): 765-7.
14. Lau L. Neuroblastoma: a single institution's experience with 128 children and an evaluation of clinical and biological prognostic factors. *Pediatr Hematol Oncol* 2002 Mar; 19(2): 79-89.
15. Parise IZ, Haddad BR, Cavalli LR, et al. Neuroblastoma in southern Brazil: a 11 year study. *J Pediatr Hematol Oncol* 2006 Feb; 28(2): 82-7.
16. Piette C, Dresse MF, Forget P, et al. Clinical evaluation of 23 children with neuroblastoma. The experience of a single institution. *Rev Med Liege* 2005 Mar; 60(3): 173-80.
17. Mahmood A, Ghafoor T, Badsha S. Wilms tumors: presentation and treatment. *J Coll Physicians Surg Pak* 2004 Mar; 14(3): 142-5.
18. Breslow NE, Norris R, Norkool PA, et al. Characteristics and outcome of children with the wilms tumor—aniridia syndrome: a report from the national wilms tumor study group. *J Clin Oncol* 2003 Dec 15; 21(24): 4579-85.
19. Brodeur GM, Maris JM. Neuroblastoma in: principle and practice of pediatric oncology. Pizzo PA, Poplack DG (Eds). Philadelphia, Lippincott, Williams&Wilkins, 2002; p.895.
20. Simon T. Neuroblastoma. *Urologe A* 2005 May; 44(5): 543-54.
21. Ferris I, Tortajada J, Ortega Garcia JA, et al. Risk factors for neuroblastoma. *An Pediatr (Barc)* 2005 Jul; 63(1): 50-60.
22. Schilling FH, Spix C, Berthold F, et al. Neuroblastoma screening at one year of age. *N Engl J Med* 2002 Apr 4; 346(14): 1047-53.