

بررسی پیامدهای سارکوم یووینگ در بیماران مراجعه کننده به مراکز آموزشی - درمانی جنوب ایران

چکیده

مقدمه: یکی از مسائلی که در ارتباط با تحریک و تسریع بازسازی استخوان و ترمیم شکستگی‌های استخوانی وجود دارد استفاده و تنظیم عملکرد سیستم ایمنی بدن در راستای استخوان‌سازی سریع و بهبود عیوب است که تحت عنوان استئوایمونولوژی شناخته می‌شود.

مقدمه: سارکوم یووینگ تومور اولیه و بدخیم استخوان است که حفظ جان بیمار و انتخاب بهترین شیوه درمان جزو چالش‌های پزشکی آن محسوب می‌شود. در حال حاضر درمان با استفاده از شیمی درمانی و جراحی مورد توجه قرار گرفته است. هدف این مطالعه بررسی پیامدها و بقای عمر پس از شیمی درمانی قبل از جراحی، جراحی و شیمی درمانی بعد از جراحی در مراکز آموزشی درمانی جنوب ایران می‌باشد.

مواد و روش‌ها: در این پژوهش گذشته‌نگر، بیماران با سارکوم یووینگ با سابقه ۱۱ سال درمان در دو مرکز آموزشی درمانی جنوب ایران، از طریق بررسی پرونده و ارزیابی‌های بالینی و تصویربرداری در موارد زنده و قابل دسترس، مورد مطالعه قرار گرفتند.

یافته‌ها: ۴۲ بیمار از سال ۱۳۸۴ تا ۱۳۹۵ در دو مرکز آموزشی درمانی مورد درمان قرار گرفتند. ۱۳ بیمار فوت کرده بودند و ۲ نفر در مطالعه شرکت نکردند. یافته‌های حاضر در مورد اطلاعات دموگرافیک، توزیع آناتومیک، میزان بقا و پیامدهای تومور در ۲۷ بیمار نجات یافته از این سارکوم بود. بهترین نتایج درمانی در بیمارانی به دست آمد که شیمی درمانی قبل از جراحی دریافت کرده بودند و سپس تحت جراحی و به دنبال آن شیمی درمانی مجدد قرار گرفته بودند. شایع‌ترین عضو درگیر در بیماران مورد مطالعه استخوان ران و شایع‌ترین عمل جراحی انجام گرفته برداشت رادیکال بوده است. ۴۶٪ بیماران بقای عمر ۵ ساله بدون بیماری داشتند.

نتیجه‌گیری: تشخیص زودرس و درمان مناسب به صورت شیمی درمانی قبل از عمل، جراحی با برداشتن حاشیه مناسب و شیمی درمانی بعد از جراحی برای این تومور پیشنهاد می‌شود. مطالعه ما این نکات را در مورد شیمی درمانی قبل از عمل جراحی و شیمی درمانی بعد از عمل تایید کرد

واژگان کلیدی: سارکوم یووینگ، بقا، شیمی درمانی، متاستاز

دریافت مقاله: ۶ ماه قبل از چاپ؛ **پذیرش مقاله:** ۲ ماه قبل از چاپ

دکتر سعید سلوکی،^۱ دکتر امیر رحمانی رسا،^۲ دکتر نرگس قمری،^۳ دکتر محمد مهدی کامروان

مقدمه

سارکوم یووینگ (Ewing's sarcoma) از بدخیم‌ترین تومورهای سرطانی در افراد زیر ۲۰ سال است. میزان شیوع این تومور، سالانه دو تا سه مورد در هر یک میلیون نفر است^(۱). این تومور در نژاد قفقازی نسبت به نژاد آسیای شرقی شیوع بیشتری دارد و در نژاد آفریقایی شیوع کمتری دارد. همچنین این تومور در جنس مذکر بیشتر دیده می‌شود^(۵). حدود ۸۵٪ از تومورهای یووینگ سارکوما از استخوان و ۱۵٪ از بافت نرم منشأ می‌گیرند^(۶). بر اساس محل تومور، خانواده یووینگ سارکوما به سه گروه یووینگ سارکوما استخوانی، خارج استخوانی و تومورهای نورواکتودرمال اولیه (PPNET)^۱ دسته‌بندی می‌شود. تومورهای این خانواده از نظر کلینیکی و پاتولوژیکی یکسان بوده و آنچه آنها را از یکدیگر متمایز می‌سازد درجه تمایز نورونی این تومورها است. منشأ تومورهای یووینگ سارکوما، بقایای سلولی ستیغ عصبی جنینی عنوان شده است و ریخت‌شناسی آنها شامل سلول‌های گرد، کوچک و تمایز نیافته است. این تومور از سلول‌های کوچک آبی با ماتریکس درون سلولی بسیار کم تشکیل شده است^(۷). سارکوم یووینگ تمایل و قدرت بسیار زیادی برای دست‌اندازی به مناطق دوردست به ویژه ریه دارد. متاستاز به ریه، استخوان‌ها و مغز استخوان در ۲۵٪ مبتلایان مشاهده شده است^(۸). سارکوم یووینگ استخوانی دومین تومور اولیه استخوان در کودکان و بزرگسالان است^(۸). شایع‌ترین استخوان درگیر، لگن و بعد از آن، استخوان ران است^(۹). درد، شایع‌ترین علامت این بیماری است. علائم دیگر شامل تب، قرمزی، تورم، کاهش اشتها، کاهش وزن، شکستگی پاتولوژیک استخوان به دنبال تخریب وسیع کورتکس استخوان، درد کمر و فلج اندام‌ها به دنبال متاستاز ستون فقرات است. این بیماری همچنین می‌تواند باعث افزایش فاکتورهای التهابی خون و افزایش گلبول‌های سفید خون شود^(۱۰). برای تشخیص این بیماری نیاز به یافته‌های هیستولوژی و ایمونولوژی است^(۱۱). این تومور همچون یک ضایعه تخریبی در متافیز استخوان بلند است که به دیافیز کشیده می‌شود و در عکس ساده خود را نشان می‌دهد. بنابراین، رادیوگرافی ساده بازرشترین وسیله برای

۱. دانشیار،

۲. استادیار، دانشگاه علوم پزشکی همدان،
دپارتمان کاردرمانی، همدان، ایران.

۳. استادیار،

۴. مرکز تحقیقات بیماری‌های
استخوان و مفاصل، گروه ارتوپدی دانشگاه
علوم پزشکی شیراز، شیراز، ایران.

نویسنده مسئول:

نرگس قمری

Email:
Nargesghamari@yahoo.com

1. Primitive Neuroectodermal Tumor.

روش‌های تصویرنگاری و پروتز برای جراح، آزادی عمل بیشتری را در تعیین روش درمان قبل از عمل به وجود آورده است. این پیشرفت‌ها، روش‌های درمان بهتر و با تهاجم کمتر و قطعیت را به وجود آورده است.^(۱۲)

مطالعات انجام شده روی اثرات شیمی درمانی قبل و بعد از جراحی اندک است.^(۱۳) بعلاوه، مطالعات انجام شده در ایران روی سارکوم یوونینگ خصوصاً در مورد نتایج درمانی این تومور نشان می‌دهد شناس بقای بیماران پس از درمان‌های صورت گرفته اندک است. با توجه به تعداد کم مبتلایان و مطالعات محدود روی نتایج درمانی این تومور در ایران، مطالعه حاضر به بررسی پیامدهای ابتلا به سارکوم یوونینگ در بیماران مراجعه کننده به دو مرکز آموزشی-درمانی جنوب ایران به لحاظ وجود متاستاز و میزان بقای عمر بر اساس پروتکل شیمی درمانی قبل از جراحی، جراحی و سپس شیمی درمانی پس از جراحی می‌پردازد.

روش اجرا

در این پژوهش گذشته‌نگر، بیماران با سارکوم یوونینگ با سابقه ۱۱ سال درمان از ۱۳۸۴ تا ۱۳۹۵، در دو مرکز آموزشی درمانی جنوب ایران (بیمارستان‌های شهید چمران و شهید نمازی شیراز)، از طریق بررسی پرونده و ارزیابی‌های بالینی و تصویربرداری در موارد زنده و قابل دسترس، با تشخیص یوونینگ سارکوم یوونینگ، مورد مطالعه قرار گرفتند. روند تشخیصی و درمانی بیمارانی که برای اولین بار و با علائم سارکوم یوونینگ به درمانگاه این دو بیمارستان مراجعه کرده‌اند شامل گرفتن عکس‌های اولیه، اسکن استخوان^(۹)، ام آر آی و بررسی ریه از جهت متاستاز، سپس جراحی نمونه‌برداری جهت تشخیص قطعی تومور توسط پاتولوژیست، و پس از تشخیص نهایی، شیمی درمانی قبل از جراحی، عمل جراحی برداشت کل تومور یا اندام و در نهایت شیمی درمانی پس از جراحی بوده است.

بررسی پرونده‌ها نشان داد که ۴۲ بیمار در بین سال‌های ۱۳۸۴ تا ۱۳۹۵، با تشخیص سارکوم یوونینگ به این دو مرکز مراجعه داشته‌اند. اطلاعات دموگرافیک تمامی این بیماران از طریق بررسی پرونده، جمع‌آوری شد. ۱۵ بیمار، به دلیل عدم دسترسی به اطلاعات روند درمان یا مرگ و میر، از مطالعه خارج شدند. پس از تماس تلفنی با سایر بیماران، علت تماس و دلایل تحقیق برای بیمار و یا والدین ایشان توضیح داده شد که در صورت عدم تمایل به شرکت در مطالعه، از مطالعه خارج می‌شدند. در نهایت ۲۷ نفر در مطالعه حاضر شرکت داده شدند. میزان مرگ و میر بیماران از طریق تماس تلفنی بررسی شد. از ۲۷ بیمار مورد مطالعه، ۱۳ نفر فوت شده بودند. با پرسیدن زمان دقیق مرگ و مطالعه پرونده بیمار، برای تعیین زمان دقیق تشخیص سارکوم یوونینگ و درمان‌های صورت گرفته، اطلاعات مورد نیاز اعم از مکان

تشخیص درست است. عمومی‌ترین ظاهر رادیوگرافیکی این بیماری یک ضایعه تهاجمی در متافیز و دیافیز استخوان‌های بلند است و هر چند که این تومور در استخوان‌های صاف نمای تخریبی غیرمشخص ایجاد می‌کند اما با نمای پوست پیازی^(۲) خود را نشان می‌دهد. تشخیص‌های افتراقی که برای این تومور در مشا اوده گرافی ساده مطرح می‌شود شامل: استئومیلیت^(۳)، لنفوم بدخیم^(۴) و هیستوسیتوزیس^(۵) است. برای مثال، در اسپیراسیون توسط سوزن، ممکن است چرک خارج شود که این می‌تواند مطرح کننده یک استئومیلیت حاد باشد و در نتیجه، تشخیص بیماری را با تأخیر همراه کند. از این رو، متوسط و مدت زمان تشخیص بین ۴ تا ۷ ماه برآورد شده است.^(۱۰) ام آر آی^(۶) بهترین وسیله برای بررسی میزان گسترش تومور در استخوان و بافت نرم و تعیین ارتباط تومور با ساختارهای آناتومیک کناری است. رادیوگرافی و سی‌تی‌اسکن^(۷) سینه جهت بررسی متاستازهای ریوی باید انجام شود.^(۱۱) با توجه به اینکه بعد از ریه شایعترین مکان متاستاز، گسترش به استخوان است، اسکن استخوان نیز لازم است. این آزمایش‌ها باید قبل از گرفتن بیوپسی انجام گیرد.^(۱۰)

طی دهه‌های گذشته، درمان یوونینگ سارکوما توسعه یافته است. درمان‌های سیستمیک اثرات کمتر و اقدامات کنترل موضعی اثرات بیشتر و سریعتری بر روی تومور دارد.^(۱) امروزه، ترکیبی از درمان‌های سیستماتیک و موضعی شامل جراحی، شیمی درمانی و رادیوتراپی تجویز می‌شود.^(۱۰)

شیمی درمانی بر اساس ترکیبی از ۶ داروی زیر انجام می‌شود^(۱۲،۱۳):

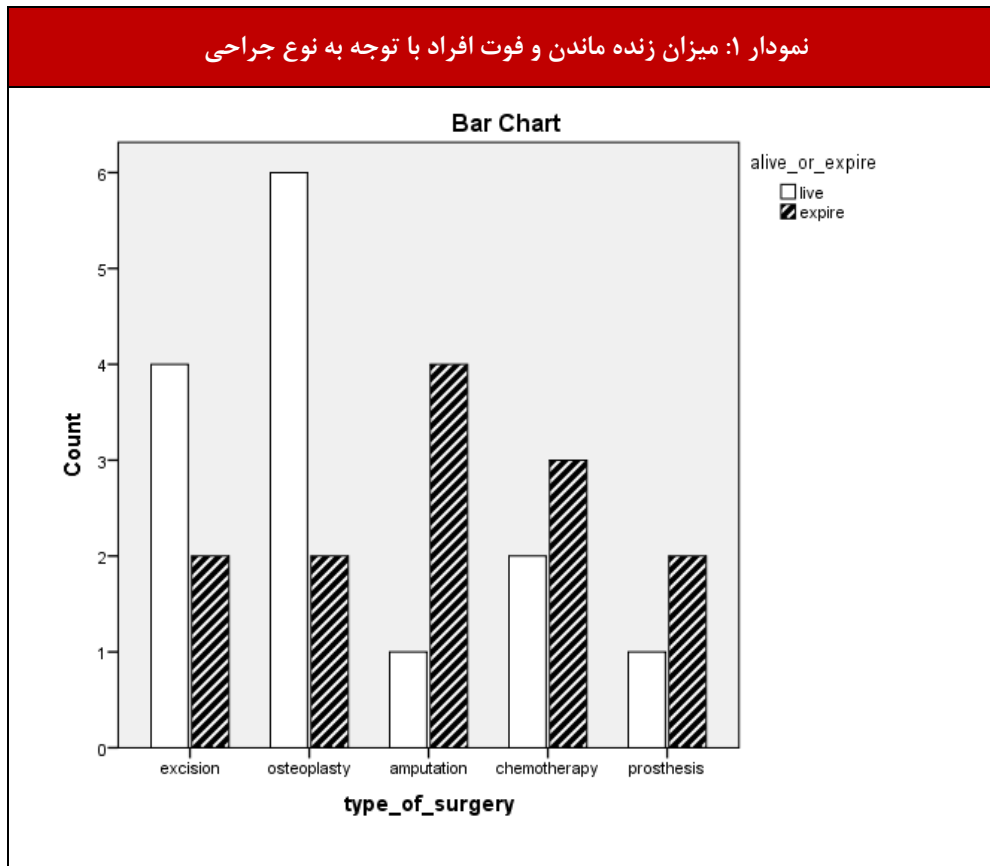
- ۱ - دوکسوروبیسین (Doxorubicin)؛
- ۲ - سیکلوفسفامید (Cyclophosphamide)؛
- ۳ - وینکریستین (Vincristine)؛
- ۴ - اکتینومایسین دی (Actinomycin-D)؛
- ۵ - ایفوسفامید (Ifosfamide)؛
- ۶ - اتوپوزاید (Etoposide).

متاستازهای ریوی در صورتی که بعد از شیمی درمانی و قبل از جراحی قابل برداشتن باشند، برداشته می‌شوند. نکرورز بیشتر از ۹۰ درصد سلول‌های سرطانی در جواب به شیمی درمانی قبل از عمل، از فاکتورهای پیش‌آگهی بسیار خوب هستند^(۴). حدود ۳۰ تا ۴۰ درصد از بیماران برگشت موضعی^(۸) یا متاستاز یا ترکیب هر دو را با هم، بعد از برداشتن وسیع و یا قطع عضو تجربه می‌کنند. در افرادی که برگشت موضعی و پیش‌آگهی ضعیفی است، اگر هدف درمان باشد با برداشتن رادیکال و شیمی درمانی این کار انجام می‌گیرد^(۱۲). شیمی درمانی مؤثر، شیوع متاستاز و مرگ و میر را کم کرده است. علاوه بر این، پیشرفت در

2. Onion skin.
3. Osteomyelitis.
4. Malignant Lymphoma.
5. Histiocytosis.
6. MRI.
7. CT Scan
8. Local recurrence.

9. Bone Scan.

نمودار ۱: میزان زنده ماندن و فوت افراد با توجه به نوع جراحی



در زنان و مردان از آزمون تی دو نمونه‌ای مستقل (Independent Sample t-test) استفاده شد که تفاوت معنی‌داری، بین زنان و مردان به دست نیامد ($p > 0.05$).

جراحی‌های صورت گرفته بر روی بیماران شامل قطع اندام برداشت وسیع، برداشت وسیع و آلوگرافت و برداشت وسیع و پروتز بوده است. شایعترین عمل جراحی انجام گرفته بر روی بیماران، برداشت وسیع و آلوگرافت (۱۰ بیمار) بوده است. از طرفی، عمل قطع اندام (۹ بیمار) و برداشت وسیع (۸ بیمار) نیز هر دو به عنوان برداشت وسیع تومور محسوب می‌شوند که با ذکر این توضیح، شایعترین عمل انجام شده همان برداشت وسیع در بین بیماران است. عمل برداشت وسیع و پروتز برای ۳ بیمار صورت گرفت. برای بیمارانی که درگیری استخوان نازک‌نی و استخوان ترقوه داشته‌اند، فقط برداشت وسیع صورت گرفت. در بیمارانی با درگیری استخوان لگن که عضو درگیر قابل جراحی نبوده است، فقط شیمی درمانی (۵ بیمار) انجام شده بود.

استخوان‌های درگیر شامل استخوان فمور، تیبیا، هومروس، ایلیوم، فیبولا، ساعد، اسکاپولا و کلویکل بوده است. شایعترین استخوان درگیر، استخوان ران ۳۰٪ و بعد از آن استخوان ساق ۲۳/۸٪ بوده است.

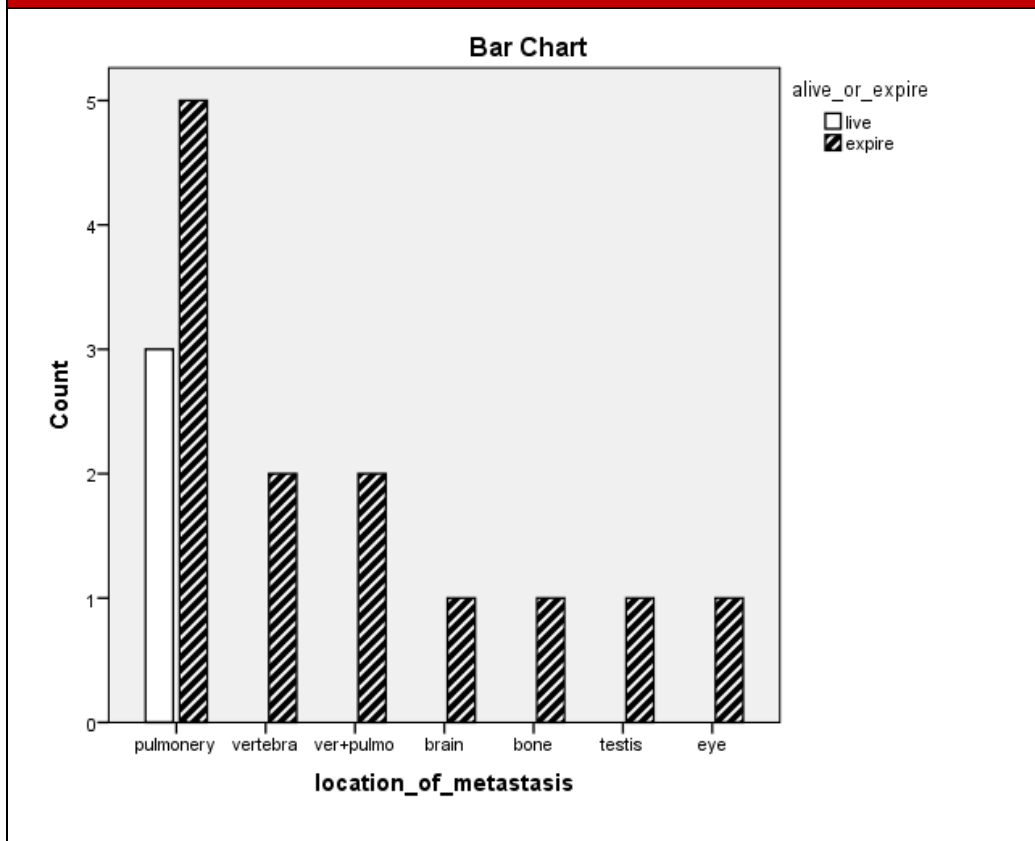
از بین پرونده ۴۲ بیمار، به دلیل عدم دسترسی به اطلاعات تماس و یا عدم تمایل بیماران به شرکت در مطالعه، فقط پرونده ۲۷ بیمار مورد بررسی و پیگیری قرار گرفت. از این تعداد، ۱۳ نفر (۴۸/۱٪) فوت کرده و ۱۴ نفر (۵۱/۹٪) زنده مانده‌اند.

درگیر، درمان‌های دریافت شده، نوع جراحی، سیر بیماری، مدت زمان زندگی و میزان متاستاز ثبت شد. ۱۴ بیمار زنده بودند که اطلاعات مورد لزوم نیز علاوه بر پرونده بیمار، با پرسش از بیمار به دست آمد. در مواردی که بیمار مورد مطالعه، کودکی بود که قادر به همکاری نبود، از والدین بیمار این اطلاعات دریافت شد. این افراد به طور منظم پیگیری‌های درمانگاهی را انجام داده بودند. بعلاوه، رادیوگرافی مجدد از موضع درگیر و عکس رادیوگرافی سینه و اسکن استخوان نیز برای آنها انجام شد و مورد بررسی قرار گرفت. همچنین، سی‌تی‌اسکن ریه و ام‌آر‌آی موضع درگیر انجام شد تا بررسی بیمار دقیق باشد. لازم به ذکر است که گرفتن عکس، اسکن و ام‌آر‌آی هزینه‌ای برای بیمار در پی نداشت. در این مطالعه، متوسط پیگیری بیماران برای تشخیص متاستاز ۲ سال در نظر گرفته شد. در پایان اطلاعات به دست آمده وارد نرم افزار SPSS-۲۱ شد و به لحاظ آماری مورد تجزیه و تحلیل قرار گرفت.

یافته‌ها

در این مطالعه در مجموع پرونده ۴۲ بیمار مبتلا به سارکوم یوینگ بررسی شد. ۲۹ نفر از مبتلایان (۶۹٪) مرد و ۱۳ نفر (۳۱٪) زن بودند. میانگین و انحراف معیار سن در زمان تشخیص بیماری در مردان $21/45 \pm 7/69$ و در زنان $16/23 \pm 4/9$ بود. میانگین سنی بیماران در زمان تشخیص بیماری در بیماران زن پایین‌تر از بیماران مرد بوده است. به منظور مقایسه ارتباط میانگین سنی بیماران و سن تشخیص بیماری

نمودار ۲: بررسی ارتباط مکان متاستاز با بیماران فوت شده و زنده



بیمار (۱۱/۱۱٪) در ابتدای مراجعه متاستاز به ریه داشتند که هر ۳ بیمار جزو بیماران فوتی بودند. در پیگیری‌های بعدی، معلوم شد ۱۶ بیمار (۵۹/۲۵) دچار متاستاز دور دست شده بودند. از این تعداد ۸ نفر متاستاز به ریه، ۲ نفر به مهره‌های ستون فقرات، ۲ نفر به ریه و مهره‌های ستون فقرات، ۱ نفر به مغز، ۱ نفر به چشم، ۱ نفر به اندام‌ها و ۱ نفر متاستاز به بیضه داشتند. ۳ بیمار (۱۸/۷۵٪) با وجود متاستاز هنوز زنده هستند و ۱۳ بیمار (۸۱/۲۵٪) فوت شده‌اند. در بررسی پرونده ثبت شده در بیمارستان و همچنین پزشکی قانونی علت فوت همه بیماران، تنها ناشی از تومور و عوارض ناشی از شیمی درمانی ذکر شده است.

همان طور که اشاره شد متاستاز به مناطق دور دست در تمام بیماران بجز ۳ بیمار که متاستاز به ریه داشتند، منجر به فوت شده است. با توجه به آزمون مربع کای که در نمودار ۲ نشان داده شده است، تفاوت معناداری بین پیش‌آگهی بیمارانی که متاستاز دور دست به ریه و مناطق دیگر به جز ریه داشته‌اند، وجود داشت ($p < 0.05$).

میانگین و انحراف معیار زنده ماندن افراد قبل از اینکه دچار متاستاز شوند $16/34 \pm 20/5$ ماه بود. میانگین و انحراف معیار اندازه تومور در افراد زنده $3/26 \pm 6/9$ و در افراد فوت شده $2/75 \pm 8/92$ بود. اندازه تومور در افراد فوت شده بزرگتر از افراد زنده مانده بود. لذا به منظور مقایسه اندازه تومور و ارتباط آن با وضعیت زنده ماندن یا مردن افراد از

در بین ۲۷ بیمار مورد مطالعه، فقط ۱ بیمار با سارکوم یوئینگ ناحیه ساعد، عود موضعی داشته است. اگرچه پزشک متخصص پیشنهاد قطع

را داده بود اما بیمار ابتدا با عمل قطع عضو موافقت نکرد و برای ایشان برداشت وسیع استخوان رادیوس صورت گرفت. بعد از گذشت ۱۱ ماه از این عمل، به دلیل عود موضعی مجدد، عمل قطع عضو برای بیمار انجام شد.

آزمون مربع کای (Chi-Squared) جهت بررسی ارتباط بین نوع عمل جراحی و زنده ماندن و فوت شدن بیماران (۲۷ بیمار) صورت گرفت. نتایج حاصله نشان داد بین نوع جراحی و زنده ماندن یا فوت شدن بیماران ارتباط معناداری وجود نداشت. در این مطالعه برای ۸ بیمار برداشت وسیع همراه با پیوند استخوان آلوگرافت صورت گرفته است که ۶ بیمار زنده و ۲ بیمار فوت شده‌اند. همچنین از ۵ بیماری که فقط تحت شیمی درمانی قرار گرفته‌اند، ۳ بیمار در پیگیری‌های بعدی فوت کرده‌اند و ۲ بیمار دیگر زنده هستند که در پرونده یکی از آنها در پیگیری‌های بعدی، متاستاز به ستون فقرات گزارش شده است. اطلاعات مربوط به نوع جراحی و میزان زنده ماندن یا فوت افراد در نمودار شماره ۱ آمده است.

از بین ۲۷ بیمار شرکت کننده در مطالعه، ۲۴ بیمار (۸۸/۸۸٪) در ابتدای مراجعه هیچ‌گونه متاستاز دور دست یا موضعی نداشته‌اند. تنها ۳

بحث

سارکوم یوونینگ، تومور اولیه و بدخیم استخوانی با حداکثر بروز در سنین قبل از بلوغ می‌باشد که در سال‌های اخیر پیش‌آگهی آن به علت توسعه پروتکل‌های درمانی بهبود پیدا کرده است. شایع‌ترین ظاهر تومور، یک ضایعه تهاجمی در متادیا فیزیال استخوان‌های دراز است و ریه شایع‌ترین محل متاستاز است. در مطالعه حاضر نیز شایع‌ترین مکان درگیری، استخوان ران و ساق و شایع‌ترین مکان متاستاز ریه بوده است که با یافته‌های مطالعات پیشین همخوانی دارد^(۱،۳). هرچند که در مطالعه آقای اوزاکی استخوان ران دومین محل شایع تومور اعلام شد^(۱۰).

چندین عامل پیش‌آگهی‌کننده برای سارکوم یوونینگ در مطالعات مختلف به اثبات رسیده است. عامل‌های پیش‌آگهی ضعیف شامل برگشت سریع بعد از کامل شدن درمان اولیه، متاستاز دوردست - که بدترین پیش‌آگهی را دارند-، اندازه و محل تومور -هرچقدر اندازه بزرگتر و محل تومور پروگزیمال باشد پیش‌آگهی بدتری دارند-، سن بالا و جنس مرد نیز می‌باشد^(۱،۴،۱۰). مطالعات پیشین نشان داده است بیمارانی که متاستازهای دوردست به جز متاستاز به ریه دارند نسبت به بیمارانی که فقط متاستاز به ریه دارند پیش‌آگهی بدتری دارند^(۱،۴،۱۰). در این تحقیق تنها فاکتور مشخص که از لحاظ آماری معنادار بوده و بقای عمر بیماران را متأثر کرده، وجود متاستاز دوردست و متاستاز به ریه بوده است. تمام بیمارانی که متاستازی به جز ریه داشتند فوت کرده‌اند اما ۳ بیمار از بیمارانی که متاستاز ریه داشتند هنوز زنده مانده‌اند که بیان‌کننده پیش‌آگهی بهتر متاستاز به ریه نسبت به متاستاز به مناطق دیگر است. در این تحقیق مشخص شد که میانگین سن بیماران در زمان تشخیص در مردان کمی بالاتر از زنان بود؛ هرچند که از لحاظ آماری اختلاف میانگین سن بین دو جنس معنادار نبود. بعلاوه، مطالعه حاضر نشان داد که جنسیت تأثیری در مرگ و میر بیماران ندارد، اگرچه بروز سارکوم یوونینگ در جنس مذکر شایعتر بود. شیوع بالاتر در جنس مذکر در مطالعات پیشین نیز گزارش شده است^(۴،۱۴). در کل، نتایج حاصله از این تحقیق نشان داد که سن و جنسیت عامل تأثیرگذاری بر میزان متاستاز و میزان مرگ و میر نبوده است و نمی‌تواند به عنوان یک عامل پیش‌آگهی در نظر گرفته شود.

در این مطالعه ۸۸٪ بیماران به صورت اولیه فقط با یک ضایعه استخوانی و تنها ۱۲٪ بیماران با متاستاز اولیه مراجعه کرده‌اند. شرکت‌کننده‌های در این مطالعه دامنه سنی بین تقریباً ۱۱ تا ۲۹ سال داشته‌اند. در حالی که در مطالعه دلوریس ۲۵٪ با متاستاز مراجعه کرده‌اند. علت متاستاز بالاتر در مطالعه دلوریس نسبت به مطالعه حاضر می‌تواند پایین بودن سن افراد مورد مطالعه (سن زیر ۶ سال) در مطالعه دلوریس باشد^(۱۵).

مطالعات پیشین نشان داده است که قبل از شیمی درمانی حدود ۸۰٪ بیماران در مدت ۲ سال دچار مرگ می‌شدند و میزان بقای عمر بیماران کمتر از ۱۰٪ بوده است^(۱،۲،۱۰). بنابراین، علاوه بر اینکه شیمی درمانی می‌تواند بقای عمر بیماران را افزایش دهد، استفاده از پروتکل شیمی

آزمایش مان - ویتنی (Mann-Whitney) استفاده شد اما تفاوت معنا داری بین اندازه تومور و وضعیت بیماران وجود نداشت که علت آن را می‌توان به پایین بودن تعداد نمونه مورد مطالعه نسبت داد. جدول ۱، بقای عمر ۵ ساله را در ۱۳ بیماری که حداقل ۵ سال از زمان تشخیص تومور آنها گذشته بود، مورد بررسی قرار داده است.

جدول ۱: بقای عمر ۵ ساله در گروه بیماران با حداقل ۵ سال پیگیری

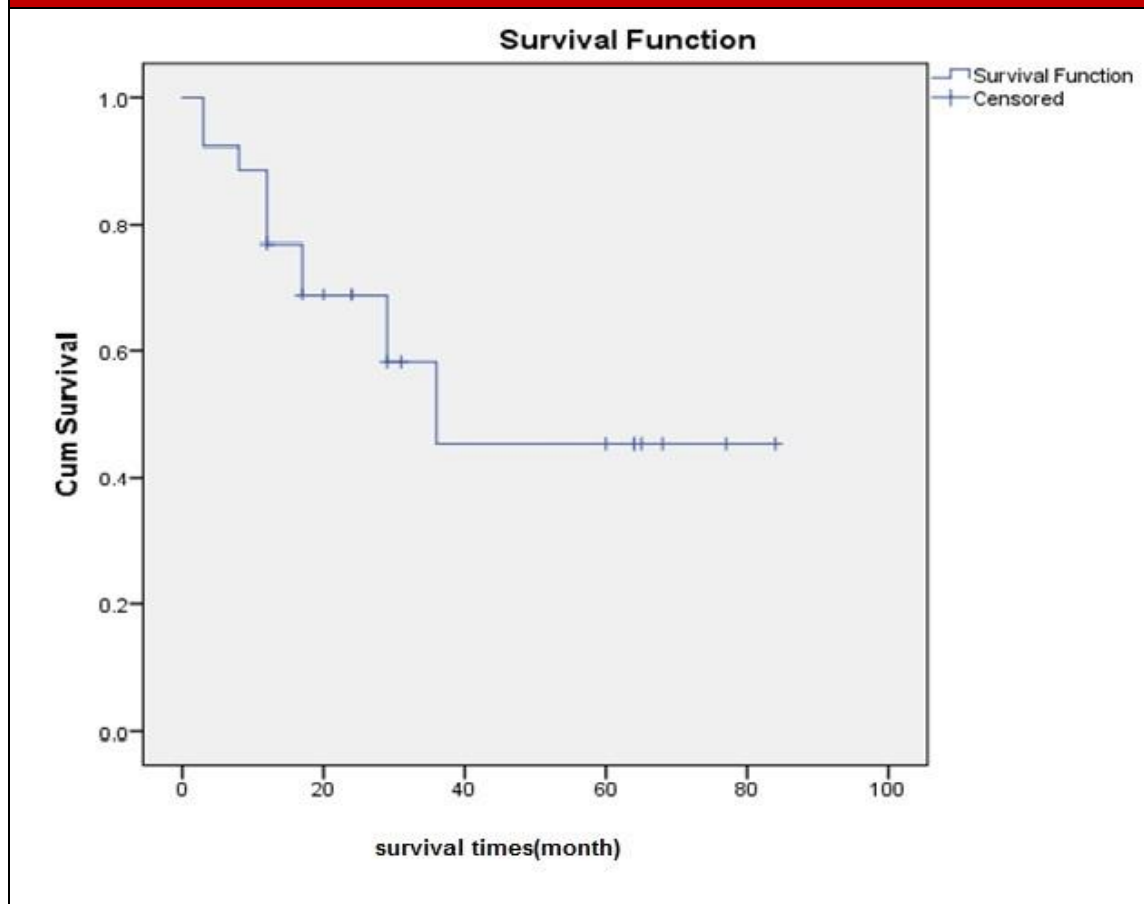
متغیر	فراوانی	درصد
بیماران فوت شده	۷	۵۳/۸
بیماران زنده	۶	۴۶/۲
کل بیماران	۱۳	۱۰۰

جدول ۲: برآورد بقای تجمیعی ۱، ۳ و ۵ ساله در بیماران مبتلا به سارکوم یوونینگ

بقا	بقای تجمیعی	خطای معیار
۰-۱ ساله	٪۹۶	۰/۰۳
۱-۲ ساله	٪۸۸	۰/۰۶
۲-۳ ساله	٪۶۲	۰/۰۶
۳-۴ ساله	٪۳۷	۰/۰۶
۴-۵ ساله	٪۲۵	۰/۰۸
> ۵ سال	٪۲۳	۰/۰۸

همانطور که در جدول ۲ و نمودار ۳ مشاهده می‌شود میزان بقای ۱، ۳ و ۵ ساله بیماران مبتلا به سارکوم یوونینگ به ترتیب ۹۶، ۶۲ و ۲۳ درصد است.

نمودار ۳. بقای تجمعی مبتلایان به سارکوم یووینگ به صورت کلی



بقای عمر ۵ ساله در این مطالعه ۴۶/۲ درصد به دست آمد. در مطالعه آلاوا و همکارش، طول عمر ۵ ساله در مواردی که بیماری بدون متاستاز بود ۶۰ تا ۷۰٪ و در مواردی که درگیری چند استخوان و متاستاز وجود داشت طول عمر ۲۰ تا ۳۰٪ گزارش شد^(۱۶). آقای ساری در مطالعه خود بقای عمر طولانی را ۴۳٪ گزارش کرد^(۳). بقای عمر بالاتر در مطالعه حاضر می‌تواند به علت اجرای پروتکل شیمی درمانی قبل و بعد از جراحی باشد. بعلاوه، در مطالعه حاضر بقای عمر ۲ ساله به میزان ۷۰٪ برای بیمارانی است که در زمان تشخیص متاستاز نداشته‌اند. این بدین معنا است که فقط ۳۰٪ بیمارانی که متاستاز نداشته‌اند، در این دوره ۲ ساله فوت شده‌اند.

مطالعه حاضر فاقد اطلاعات لازم در مورد اندازه دقیق ناحیه برداشته شده بود. بنابراین مقایسه‌ای بین اندازه تومور جراحی شده و تأثیر شیمی درمانی صورت نگرفته است. یکی دیگر از محدودیت‌های مطالعه، گزارش‌های ناقص پزشکی بود که به کاهش تعداد شرکت‌کنندگان و از این رو، به اطلاعات ناکافی پس از آن منجر شد.

درمانی قبل و بعد از عمل جراحی در این مطالعه توانسته است میزان مرگ و میر را تا حدود زیادی کاهش و بقای عمر را افزایش دهد. در مطالعه حاضر بقای عمر در بیمارانی که دچار متاستاز شدند ۱۸/۷۵٪ است که نزدیک به بقای ۲۰ تا ۳۰٪ در مطالعات مختلف است^(۱۰۴). در این تحقیق ۸۵/۷۲ بیمارانی تحت عمل جراحی درمانی قرار گرفتند و برای ۱۴/۲۸ بیمارانی تنها شیمی درمانی انجام گرفت که علت آن درگیری لگن و غیرقابل جراحی بودن تومور بود. از ۵ بیماری که تحت شیمی درمانی به تنهایی قرار گرفتند ۳ بیمار در پیگیری‌های بعدی فوت کردند و ۲ بیمار زنده ماندند که یکی از آنها متاستاز به ستون فقرات داشته است. در مطالعات متعدد شایع‌ترین عمل انجام گرفته برای سارکوم یووینگ، برداشت وسیع بوده است^(۱۰۴). شایع‌ترین عمل جراحی انجام گرفته در این دو مرکز نیز برداشت وسیع استخوان و پیوند با استخوان آلوگرافت بود. یکی از دلایل آن را می‌توان در دسترس نبودن پروتز و قیمت بسیار بالای آن دانست که یکی سطح پایین اقتصادی اکثر بیماران مراجعه کننده به این دو مرکز بود و دلیل دیگر دیافزیال بودن محل تومور. شیوه جراحی این بیماران در مطالعات پیشین شامل برداشتن وسیع تومور و ادامه شیمی درمانی بیشتر بوده است^(۴۱۴). در این مطالعه علاوه بر دستورالعمل استاندارد، شیمی درمانی قبل از عمل جراحی نیز برای بیماران انجام گرفت.

نتیجه‌گیری

پیشرفت‌های زیادی در زمینه درمان سارکوم یووینگ در طول ۳۰ سال گذشته به وقوع پیوسته است^(۴). این پیشرفت‌ها به علت تأثیر پیشرفت شیمی درمانی و معرفی انواع روش‌های جراحی بوده است. رویکرد چندوجهی به درمان سارکوم یووینگ احتمال پیش‌آگهی بهتر و حتی بقای بالاتر را به وجود آورده است. به نظر می‌رسد بهترین رویکرد به سارکوم یووینگ می‌تواند در مراکز تخصصی تومور و توسط افراد با تجربه در زمینه درمان تومور به دست آید. همان‌طور که تجارب به دست آمده در این مراکز و سایر مطالعات پیشین موجب پیشرفت و بهبود درمان‌های رایج شده است. برداشت محققان از مطالعه حاضر از این قرار است که سطح اقتصادی و اجتماعی اکثر بیماران مراجعه کننده به این دو بیمارستان پایین بوده و از مناطق روستایی به این مراکز مراجعه کرده‌اند؛ لذا سطح اقتصادی و اجتماعی پایین نیز می‌تواند از عوامل تأثیرگذار بر درمان و حتی پیگیری درمان توسط بیمار باشد. اتخاذ سیاست‌های کلان درمانی برای افراد طبقه پایین جامعه می‌تواند شرایط بهبود روند درمان را تسهیل کند. بعلاوه، سطح اقتصادی و اجتماعی از عوامل تأثیرگذار است که می‌تواند در مطالعات آینده مورد توجه قرار گیرد. از طرف دیگر، برای بیمارانی که بیماری آنها عود کرده است داروهای مؤثر جدیدی مورد نیاز است، هرچند تهیه داروهای جدید که مسلماً قیمت بالاتری هم خواهند داشت، برای افراد با سطح اقتصادی پایین بی‌دغدغه نخواهد بود. همچنین بایستی اهداف درمانی جدید و رویکردهای جدید اتخاذ شود. اتخاذ روش‌های درمانی بهتر با تکنیک‌های مناسب‌تر، پیگیری ممتد توسط خود بیمار و همکاری نزدیک تیم معالج متشکل از ارتوپد، آنکولوژیست، رادیولوژیست، مشاور اجتماعی و روانشناس می‌تواند از عوامل تأثیرگذار در روند بهبودی باشد. از جمله محدودیت‌های این مطالعه، نواقص موجود در پرونده بیماران و در نتیجه، محدود شدن تعداد بیماران شرکت داده شده در مطالعه بود.

قدردانی:

نویسندگان از همگی شرکت‌کنندگان و پرسنل محترم بیمارستان‌های شهید چمران و شهید نمازی شیراز برای مساعدت و صبوری در هنگام مطالعه تشکر و قدردانی می‌کنند.

تعارض منافع:

نویسندگان به عدم وجود تعارض منافع در پژوهش حاضر اذعان دارند.

منابع

- Petca RC, Gavrilu S, Burnei Gh. Clinical and therapeutical aspect of ewing sarcoma in children and adolescents: A single center experience. *Revista Medicala Romana*. 2016; 63(1):39-44. doi:10.37897/RMJ.2016.1.9
- Robert K, Heck JR. Malignant bone tumor. In Terry Canale S, Beaty J H. *Campbells operative orthopedics*. New York: Mosby; 2013.
- Balamuth NJ, Womer RB. Ewing's sarcoma. *Lancet Oncol*. 2010; 11(2):184-92. doi: 10.1016/S1470-2045(09)70286-4
- Choi EY, Gardner JM, Lucas DR, McHugh JB, Patel RM. Ewing sarcoma. *Semin Diagn Pathol*. 2014; 31(1):39-47. doi: 10.1053/j.semdp.2014.01.002
- Durer S, Shaikh H. Ewing sarcoma. [Updated 2021 Jul 26]. In: StatPearls [Internet]. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK559183/>
- Tu J, Huo Z, Gingold J, Zhao R, Shen J, Lee DF. The histogenesis of ewing sarcoma. *Cancer Rep Rev*. 2017; 1(2):1-4. doi: 10.15761/CRR.1000111
- Zollner SK, Amatruda JF, Bauer S, Collaud S, de Álava E, DuBois SG, et al. Ewing Sarcoma-Diagnosis, Treatment, Clinical Challenges and Future Perspectives. *J Clin Med*. 2021; 10(8):1685. doi: 10.3390/jcm10081685
- Srivastava S, Arora J, Parakh A, Goel RK. Primary extraskelatal Ewing's sarcoma/primitive neuroectodermal tumor of breast. *Indian J Radiol Imaging*. 2016; 26(2):226-30. doi: 10.4103/0971-3026.184408
- Karkhur Y, Maini L, Tiwari A, Verma T. Ewings sarcoma of ilium: Resection and reconstruction with femoral head allograft. *J Clin Orthop Trauma*. 2017; 8(Suppl 1):S53-S57. doi: 10.1016/j.jcot.2017.07.002
- Ozaki T. Diagnosis and treatment of Ewing sarcoma of the bone: a review article. *J Orthop Sci*. 2015; 20(2):250-63. doi: 10.1007/s00776-014-0687-z.
- Huang KL, Chen CF, Wu PK, Chen PC, Chen WM, Liu CL, et al. Clinical outcomes and prognostic factors of Ewing sarcoma: a clinical analysis of 12 patients in Taiwan. *J Chin Med Assoc*. 2012; 75(1):16-20. doi: 10.1016/j.jcma.2011.10.013
- Biswas B, Bakhshi S. Management of Ewing sarcoma family of tumors: Current scenario and unmet need. *World J Orthop*. 2016; 7(9):527-38. doi: 10.5312/wjo.v7.i9.527
- Zhang J, Huang Y, Sun Y, He A, Zhou Y, Hu H, et al. Impact of chemotherapy cycles and intervals on outcomes of nonspinal Ewing sarcoma in adults: a real-world experience. *BMC Cancer*. 2019; 19(1):1168. doi: 10.1186/s12885-019-6407-5
- Iwamoto Y. Diagnosis and treatment of Ewing's sarcoma. *Jpn J Clin Oncol*. 2007; 37(2):79-89. doi: 10.1093/jjco/hyl142
- De Ioris MA, Prete A, Cozza R, Podda M, Manzitti C, Pession A, et al. Ewing sarcoma of the bone in children under 6 years of age. *PLoS One*. 2013; 8(1):e53223. doi: 10.1371/journal.pone.0053223
- de Alava E, Gerald WL. Molecular biology of the Ewing's sarcoma/primitive neuroectodermal tumor family. *J Clin Oncol*. 2000; 18(1):204-13. doi: 10.1200/JCO.2000.18.1.204