

دانشگاه تهران

دانشکده پزشکی

پایان نامه

برای دریافت درجه تخصصی در رشته کودکان

موضوع :

بررسی تومورهای بدخیم استخوان در بیمارستان بهرامی

براهنمائی :

استادارجمند جناب آقای دکتر صادق مختارزاده

نگارش :

دکتر حسینعلی رضائیس

سال تحصیلی ۱۳۴۹

۱۱۰۲۸

تقدیرم بـــــــــــــــــه :

استاد ارجمند جناب آقای دکتر صادق مختارزاده

که محبت فرموده راهنمایی اینجانب را در تهیه و تنظیم

این رساله تقبل فرمودند .

۱۱۰۶۸

تقديم به :

هيئت محترم قضات

تقدیم به :

جناب آقای دکتر محمد پیراسته که از همکاری

بود ریخ ایشان در تدوین این رساله

بسی نهایت سپاسگزارم.

فهرست مندرجات

<u>صفحه</u>	<u>عنوان</u>
	د بیا چه
۱	مقدمه و تعریف
۳	طبقبندی تومورهای استخوانی
۷	تومورهای منشعب از بافت مزانشیمی اندیفرانسیه
۱۸	تومورهای منشعب از بافت اسکلتوزن دیفرانسیه
۲۹	تومورهای منشعب از بافت رتیکو هستیو سیتی دیفرانسیه
۳۳	تومورهای منشعب از بافت عروقی
۳۴	تومورهای منشعب از بافت همبندی دیفرانسیه
۳۵	د بیز آمبریوم ها
۳۱، ۲۷، ۱۶	ابسرواسیون
۴۱	اهمیت آنژیوگرافی د ر تشخیص تومورهای استخوان
۴۵	تشخیص تومورهای استخوانی د ر اطفال
۴۹	تومورهای متاستاتیک بد خیم استخوان
۵۱	ابسرواسیون
۵۲	د رمان تومورهای بد خیم استخوان
۵۳	راد یوترایی د ر تومورهای استخوانی
۵۸	د رمان تومورهای متاستاتیک استخوان
۶۰	شیمی د رمانی د ر تومورهای بد خیم استخوان
۶۵	آمار تومورهای بد خیم استخوان از انستیتو سرطان
۷۱	خلاصه و نتیجه
۷۹	منابع و مأخذ

## دیباچه

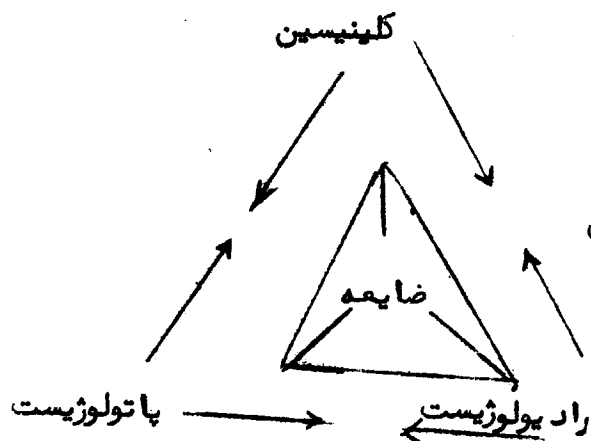
با حمد و ثنای آفریدگار جهان اکنون که موفق به پایان دوره تخصصی در رشته کودکان نائل آمده ام بر خود لازم میدانم که از تمام اساتید محترم و دانشیاران ارجمند و استاد یاران گرامی تشکر و از خداوند بزرگ توفیق روز افزون و سلامتشان را آرزو کنم .

در طی دوره تحصیل تخصصی بیماری‌رانی را مشاهده کردم که با تشخیص تومور بدخیم استخوان بستری بودند . و هر طیبی بالطبع در اولین نگاه باین بیماران و نظیفه اول خود میدانند که از کوچکترین راه موجود برای درمان این بیماران فرود گذارند . چه جالب است آن هنگام که برخورد طیب نیز کوچکترین نکته از نظر تشخیص و درمان پوشیده نباشد . از این نظر بران شدم که موارد تومورهای بدخیم استخوانی را در بیمارستان بهرامی بررسی و مشاهده کنم که چه اقداماتی تاکنون توانسته اند جهت آنها انجام دهند . لذا آنرا بعنوان پایان نامه انتخاب نموده و مورد موافقت جناب آقای دکتر مختارزاده قرار گرفته رانمائی آنرا تقبل فرمودند . ضمناً از آقای دکتر محمد پیراسته که در تهیه آن مشوقم بوده اند تشکر مینمایم .

## تومورهای بد خیم استخوان

مقدمه : مطالعه تومورهای بد خیم استخوان ها اعم از آنکه استخوان ساز یا غیر استخوان ساز باشند لازم است که با همکاری سه جانبه کلینیسین رادیولوژیست و پاتولوژیست انجام گیرد . عبارت دیگر بگفته شاجو ویکز بررسی تومورهای استخوانی اعم از آنکه بد خیم یا خوش خیم باشند باید بصورت دینامیک باشد و در این امر کلیه صاحب نظران مکاتب آمریکائی ، انگلیسی ، فرانسوی ، آلمانی و استرالیائی متفق القول میباشند این موضوع را ژافه در مقدمه کتاب خود تحت عنوان Tumors and Tumorous conditions of bone and Joints نگاشته است . بهتر توضیح میدهد . وی مینویسد وقتی که یک تومور ابتدائی در استخوان دیده شود علائم بالینی ارزش تشخیصی پرارزشی دارند چه اطلاع بر سن و زمان شکایت بیمار از بیمار پیش استخوانیکه مبتلا شده و بالاخره وسعت ضایعه اهمیت زیادی دارد رادیوگرافی نیز ارزش فوق العاده ای دارد زیرا از این طریق میتوان پی برد که اولاً ضایعه در کجای استخوان واقع شده است . ثانیاً ضایعه به بافت استخوانی چه نوع آسیبی وارد ساخته است . ثالثاً رادیوگرافی نشان میدهد که این ضایعه در نسوج اطراف خود چه نوع تغییراتی داده است . رابعاً اغلب اوقات رادیوگرافی خصیصه ضایعه را روشن میسازد . مسلماً با معاینات بالینی و رادیولوژی تا حد زیادی به تشخیص ضایعه نزدیک خواهیم شد اما با آزمایش های بافت شناسی است که میتوان به تشخیص قطعی ضایعه

رسید . بعبارت دیگر قضاوت نهائی با پاتولوژیست است . باید توجه داشت که تمام قطعات برداشته شده باید تحت آزمایش هیستولوژی قرار گیرند . همانطور که در بالا متذکر شدیم باید همکاری سه جانبه و مشا و ره در مورد یافته های بالینی و رادیولوژی و پاتولوژی برقرار باشد . و در این باره مثلث ژافه رسا ترین و گویاترین شکل برای نشان دادن طرز این همکاری است .



صرف نظر از یافته های بالینی و رادیولوژی بکاربردن متدهای جدید مانند آنژیوگرافی هیستوشیمی ، کشت نسج ، میکروسکوپ فلو اورسانت و الکترو میکرو سکوپسی کمک زیادی بمطالعه پروسوسوس های استخوانی و از جمله تومورهای آن میکند

منتها بکاربردن این روش برای هر آزمایشگاهی مقدور نیست . بعلاوه در هر کدام از آنها محدودیت هایی نیز وجود دارد . فی المثل با آنکه در سالهای اخیر تحقیقات در باره آنزیم های استخوانی و کشف آنها با روش هیستوشیمی به شدت دنبال شده است اما استفاده از آنها هنوز محدودیت های زیادی دارد . که از آن جمله وجود مناطقی کلسیفیه در ضایعات استخوانی است زیرا یون کلسیم در عکس العمل های شیمیائی استخوان کامل " در خالت میکند و بنابراین باید مثلا " در تفسیر نتایج هیستوشیمی فسفا تاز آلکالن دقت نمود همچنین بعلت آنکه برای کلسیفیه کردن استخوان ها غالبا " از اسید استفاده میکنند در این صورت کیفیت هیستوشیمی بافت نیز دستخوش تغییر میشود . گرچه با استفاده از E.D.T.A برای کلسیفیکاسیون استخوانها که در محیط غیر اسید عمل میکنند بسیاری از اشکالات ناشی از اسید برطرف میشود اما باز هم مسئله



باین سادگی نیست . فسفا تا ز اسید نیز گرچه تا ۲/۵ پ . هاش نیز اثر خود را حفظ میکند اما اگر پ . هاش از این حد پائین تر باشد این آنزیم نیز از زمین خواهد رفت سایر آنزیم ها از قبیل سوکسین دهید روزناز و سیتوکروم اکسیداز و فسفوریلاز خیلی زود از زمین میروند همچنین گلوکوکورونیداز در موقع دکلسیفیکاسیون تا پ . هاش در حد ۵ در مدت کوتاهی مقاومت میکند . غیر از آنزیم ها میتوان موضوعات دیگر از جمله وجود گلیکوژن یا موکوپلی ساکارید و یا سایر مواد دیگر را در تومورها بررسی کرد اما همانطور که گفته شد با آنکه هیستوشیمی روش خیلی بنظر میرسد اجراء آن در مطالعه ضایعات استخوانی با اشکالات فراوانی روبرو میشود .

آنژیوگرافی روش بسیار پرارزشی در تومورهای استخوانی است و از این روش به تشخیص تومور کمک شایانی میشود . معهذاً با زهم یا ویرا و میشو که با هیچیک از این روشها بتوانی نمیتوان مستقل و بدون همکاری سه جانبه به تشخیص ضایعه استخوانی رسید .

### کلا سیفیکاسیون تومورهای استخوانی

گرچه روشن است که بافت استخوانی مفهومش استخوان نمیباشد معهذاً تذکر آن شاید خالی از نقص نباشد بطوریکه میدانیم استخوانها از بافت های مختلفی ساخته شده اند که همه آنها منشاء همبندی دارند . در ضمن هر استخوان از بافت استخوانی متراکم اسفنجی درست شده که مقدار این دو نسج در استخوانهای طویل کوتاه و پهن متفاوت است علاوه بر این بافت غضروفی و پریوست پاد و ورقه خارجی متشکل از رشته های کولاجن و لایه داخلی متشکل از بافت همبندی ظریف پرسلول و کم رشته درست شده است . مغز استخوان از بافت مزانشیمی رتیکولر ساخته شده است که در شیرخواران و کودکان پر از عناصر همتوپوئی تیک میباشد اما کم کم که برسالهای عمر افزوده میشود

بافت مذکور تبدیل به بافت چربی میگردد .

بدین طریق ملاحظه میشود که ریک استخوان انواع مختلف بافت همبندی ، رتیکولوسر خونساز ، استخوانی ، غضروفی و چربی شرکت دارند و بهمین جهت ریک استخوان میتوان اقسام تومورهای منشعب از هر یک از بافتهای مذکور را دید .

در طبقه بندی تومورهای استخوانی میتوان راه های مختلفی را پیشنهاد کرد بدین معنی که میتوان فقط بدوجه یفرانسیاسیون انواع مختلفه سلولی برای شناسائی مرفوهمیستولوژیک آنها اتکاء کرد . کاری که بسیاری از مؤلفان مانند ژافه - لیختن اشتین - داهلن اکرمان و دوسز کرد هاند و با آنکه فقط بذکر تومورهای مختلفه قناعت نمود راههای دیگری هم برای طبقه بندی تومورهای استخوانی پیشنهاد شده است که نمونه آن طبقه بندی تومورهای استخوانی بر اساس هیستوژنز و آمبویولوژی استخوانها است این طریقه را سالها قبل گشیکر و کاپلاند پیشنهاد کرد هاند . و اخیراً لنت جانسون و شاجو ویکز آنرا بکار بردند . بعقیده این مؤلفان این طریقه باعث میشود که بهتر به قرابت انواع مختلفه تومورهای استخوانی با یکدیگر پی برد و علاوه خاستگاه ( Origine ) آنها را شناخت منتها ایرادیکه برای این طبقه بندی وارد میشود این است که همچنانکه خود شاجو ویکز مینویسد استئوژنز در ریانها نند در وجه جنینی نیست و سلول مزانشیمی که با پتانسیل زیاد میباشد در دوره یفرانسیاسیون لازم نیست اجباراً از تمام مراحل به ترتیب بگذرد بلکه تبدیل آن به سلولهای مختلفه و یفرانسیاسیون آن در جهت های گوناگون تحت تاثیر عوامل محیطی و احتیاجات ارگانیک پیش میآید .

خلاصه کلام آنکه سلول مزانشیمی اندیفرانسیه در بچه و شخص بالغ ممکن است در یکی از جهات مختلفه پیش برود بعبارت دیگر سلول مزانشیمی اندیفرانسیه در جهت های تشکیلی بافت غضروفی و استخوانی ، بافت رتیکولوهما توپویی تیک ، بافت همبندی عروقی و

بالاخره بافت همبندی د یفرانسیه پیش میرود با قبول فرضیه مزبور و در صورتیکه معتقد باشیم که نوع تومور بدان بستگی دارد که سلول در چه مرحله از د یفرانسیا سیون تحت تأثیر محرک تومورال قرار گرفته است در این صورت تقسیم بندی تومورهای استخوان چنین خواهد بود .

تومورهای بد خیم استخوان :

بد و دسته تقسیم میشوند : ۱- تومورهای بد خیم اولیه ۲- تومورهای بد خیم ثانویه .

تومورهای بد خیم اولیه استخوانها

اول - تومورهای منشعب از بافت مزانشیمی اند یفرانسیه

دوم - تومورهای منشعب از بافت اسکلتوزن د یفرانسیه

سوم - تومورهای منشعب از بافت رتیکولوهیستئوسیتی د یفرانسیه

چهارم - تومورهای منشعب از بافت عروقی

پنجم - تومورهای منشعب از بافت همبندی د یفرانسیه

ششم - دیز آمبریوم ها .

اول - تومورهای منشعب از بافت مزانشیمی اند یفرانسیه | سارکوم اوینگ .

۱- باد یفرانسیا سیون استئوبلاستیک : استئوسارکوم

یا سارکوم استئوبلاستیک یا اسکروزینگ استئوزنیک

سارکوما .

۲- باد یفرانسیا سیون کند رو بلاستیک : کند روسارکوم

یا سارکوم کند رو بلاستیک .

۳- باد یفرانسیا سیاون به سلول ژانت : تومور

با سلول ژانت بد خیم .

دوم - تومورهای منشعب از

بافت اسکلتوزن د یفرانسیه

- |   |   |
|---|---|
| <p>۱- با دیفرانسیال سیون رتیکولنفوسیتی :</p> <p>رتیکولو لنفو سارکوم استخوان</p> <p>۲- با دیفرانسیال سیون میل-وئیدی : میلوم ویا<br/>پلاسمو سیتوم .</p> | <p>سوم - تومورهای منشعب از بافت<br/>رتیکولو هیستوسیتی دیفرانسیه</p> |
|---|---|

<p>آنژیوسارکوم</p>	<p>چهارم - تومورهای منشعب از بافت عروقی</p>
--------------------	---

- |   |   |
|---|---|
| <p>۱- بافت همبندی فیبروبلاستیک : فیبروسارکوم</p> <p>۲- بافت همبندی لیوبلاستیک : لیمیوم<br/>سارکوم .</p> | <p>پنجم - تومورهای منشعب از<br/>بافت همبندی دیفرانسیه</p> |
|---|---|

- |  |                            |
|--|----------------------------|
| <p>۱- کاردوم</p> <p>۲- آرامانتینوم</p> | <p>ششم - ریزآمبریوم ها</p> |
|--|----------------------------|

اول - تومورهای منشعب از یافت مزانثیمی اندیفرانسیه :

### سارکوم اوینگ

اتیولوژی : تومور اوینگ از تمام تومورهای استخوانی گنج کنند ه تراست . وهنوز عقیده متفق برمنشاء سلولهای توموری وجود ندارد . باوجوداین سیرکلینیکی این تومور کاملاً روشن و مشخص است . بیماری در دوره بلوغ شایع است و خصیصه آن در موضعی همراه با توده قابل لمس در یکی از تنه استخوان های طویل میباشد .

از نظر بالینی : سارکوم اوینگ مانند سایر سارکومهای استخوانی با دردهای غالباً متناوب و تومفاکسیون شروع میشود . پوستی که روی تومور را مفروش میسازد در بسیاری از موارد دارای ورید های متسع میباشد و کمی هم گرم است . رشد تومور ممکن است بطور منظم و یکنواخت یا بشکل حملهای صورت پذیرد . باید دانست که ممکن است بعد از گذشت هر حمل بیماری حجم تومور کاهش پیدا میکند بعضی اوقات ممکن است یک شکستگی خود بخود استخوان بیماری را آشکار سازد اما این موضوع امر نادری است بعقیده گشینتر و کویلاند تب ، آنمی و هیپرلوکوسیتوز تواءم با پولی نکتوز و گاو گاهی ائوزینوفیلی از جمله نشانه های عادی وغالباً پیش رس بیماری است اما سایر اموات لقان چون ژافه و لیختن اشتین این نشانه ها را نه تنها ثابت و همیشگی نمیدانند بلکه آنها را معمولاً در بر سر میدانند و معتقدند که در مراحل پیشرفته تمام انواع سارکومهای استخوانی این علائم ممکن است دیده شوند . تومور غالباً در استخوانهای طویل اندامها ایجاد میشود و محل آن در یافیز استخوان است بدیهی است که سایر سارکومهای استخوانی بندرت - چنین جایگزینی را دارند .

آسیب شناسی : ماکروسکپی - بزودی در پیرامون تومور اولیه کانونهای ثانویه پدیدار میگردد که بایکدیگری گشته و تولید توده واحدی رامی نمایند وقتی که تومور

از قسمت دیافیزی استخوانهای طویل شروع شود کانال مدولر را سرپما" پرمیکند و از آن جا وارد مجاری ها و سر میشود. و استخوان را در چار را رفاکسیون نموده و تولید حجره های در استخوان می نماید. بدین طریق سارکوم تقریباً "از یک انتها تا انتهای دیگر استخوان پیش میرود بدون آنکه ظاهراً در تمامی طول استخوان شکل خارجی آنرا خراب کند. البته در این زمان همپراستوز خفیف پریوست را میتوان ملاحظه نمود. پس از این مرحله عارضه اوینگ استخوان را خراب کرده و قسمتهای نرم انجیلتراسیون پیدا میکند منظره بافت توموری از نمای سارکوم استئوژنیک کاملاً متفاوت است بدین معنی که بافت توموری تشکیل توده های خاکستری و با صورتی رنگ بسیار نرم را میدهد که غالباً دارای کانونهای خونریزی و نکروز است.

میکروسکپی : در زیر میکروسکپ پولیمر فیسیم ناشی از خرابیها و ضایعات ثانویه کسه بخصوص خونریزی و نکروز است مشاهده میگردد صرف نظر از کانونهای دژنراتیو بقیه تومور دارای منظره خیلی ساده ای است باین معنی که هسته های سلولی کاملاً مشابه بوده و مجاور یکدیگر میباشند و در توده سیتوپلاسمی بنام سن پلاسم قرار دارند که رنگ پریده است در این سن پلاسم شبکه عروق موینه نیز وجود ندارد. هسته های سلول مدور و یا کشیدهبویاندازه های مساوی هستند وقتی که بیضی شکل باشند اقطار طولشان در یک جهت قرار میگیرد و منظره های که نسبتاً "ستونی" شکل است درست میکند. کروماتین هسته بصورت گرد و غبار است و بهمین جهت بشکل دانه های کوچک و مساوی در تمام هسته پخش شده است. هسته غالباً "یک یا دو نوکلئول دارد که کم و بیش بوسیله دانه های کروماتین احاطه وزمانی پوشیده میشوند. مونسترو اوزیت موجود ندارد. میتوز فراوان دیده میشود پیکنوز هم کم و بیش زیاد است. تشخیص هیستولوژیک سارکوم اوینگ مشکل است بخصوص تشخیص آن از مواستازهای استخوانی نورو بلاستوم، رتیکولوسارکوم

اولیه و برخی از انواع سرطانه‌های ثانوی استخوانها دشوار است. کوپل و ویلیس معتقدند که تشخیص بین سارکوم اوینگ و متاستازهای استخوانی نوروبلاستوم بسیار مشکل میباشند. نوروبلاستوم سها تیک ویا سمپاتوبلاستم از جمله تومورهای هستند که در نوزادان و کودکان دیده میشوند و محل آنها غالباً غده فوق کلیوی است اما در هر نقطه دیگری از سیستم سمپاتیک هم وجود میآیند این تومورها خیلی بدخیم هستند و بزودی در اشحاء و استخوانها و بخصوص استخوانهای جمجمه متاستاز میدهند.

هیستولوژی:

بحث در هیستولوژی سارکوم اوینگ دشواریهای بسیاری را پیش میآورد بطوریکه هنوز هم مورد بحث و گفتگو میباشد. اوینگ میپنداشت که تومور از آندوتلیوم پری اسکولر بافت مدولر بوجود میآید و بهمین دلیل آنرا بنام میلوم آندوتلیال نامید ولی دلایلی که اوینگ برای نظریه خود اقامه نمود بویژه دایرز قرار گرفتن سلولهای پری تلیال تومورال نتوانست در مقابل انتقادات صاحب نظران مقاومت کند و بهمین جهت فرضیه مزبور پس از مدتی بدست فراموشی سپرده شد.

بعقید هابرلین این تومور از سلولهای رتیکولر نارس و نابالغ بافت مدولر سرچشمه میگردد و در حقیقت توموریک رتیکولوسارکوم اندیفرانسیه مغز استخوان است نظریه ابرلین با آنکه مورد اعتراض واقع شده است معیناً در حال حاضر بیش از سایر نظریات مورد قبول میباشد.

رادیولوژی:

سارکوم اوینگ سبب لیز استخوان میشود و استخوان سازی در آن وجود ندارد در نتیجه تصویر اصلی بصورت خطوط و مناطق انهدامی نمایان میشود معیناً در بعضی موارد ضایعه دارای کانونهای رادیو اوپاک است. رادیو اوپاسیته دلیل تشکیل مجدد استخوان در محل ضایعه نیست بلکه بعقید مزافه این تصاویر نشانه واکنش نسج استخوانی