



بِسْمِ اللّٰهِ الرَّحْمٰنِ الرَّحِیْمِ

٩٢٥٢٩

دانشگاه علوم پزشکی شهیدبهبشتی

دانشکده پزشکی

پایان نامه :

جهت دریافت درجه دکتری تخصصی در رشته آناتومی و موکلینیکال پاتولوژی

عنوان :

بررسی تومورهای کلیه اطفال سه سال اخیر بیمارستان کودکان مفید

استاد راهنما :

خانم دکتر فرزانه جدلی

نگارش :

دکتر رخساره یار دگانه چهره برق

سال تحصیلی : ۱۳۷۲

شماره پایان نامه : ۴۴۷۷

۱۳۸۵ / ۱۰ / ۱۷

مرکز اطلاع‌رسانی و ثبت اسناد  
تهیه آگهی

۹۶۵۶۹

خلاصه :

تعداد متنوعی از تومورهای کلیوی در اطفال مشاهده میگردند. تومور ویلمز (نوروبلاستوما) پنجمین بدخیمی شایع کودکان است که از بافت جنینی کلیه برمیخیزد، این تومور همراه با نوروبلاستوم ۹۰-۸۵ درصد بدخیمهای شکمی اطفال را تشکیل میدهد. امروزه با استفاده از پروتکل‌های درمانی جدید در درمان تومور ویلمز با ترکیبی از جراحی، شیمی درمانی و رادیوتراپی طول عمر بیماران بسیار افزایش یافته است. انتخاب روش درمانی براساس تعیین مرحله و نوع هیستولوژیک تومور است. براساس ویژگیهای تشخیصی موجود در بررسی با میکروسکوپ نوری نوع تومور از نظر پیش آگهی مطلوب favorable و نامطلوب unfavorable تعیین می‌گردد.

هدف این رساله معرفی جنبه‌های مختلف این تومور شایع، تعیین انواع هیستولوژیک آن، افتراق آن از نوروبلاستوهای کلیوی که شیوع کمتری دارند می‌باشد و سپس سایر انواع تومورهای کلیوی مورد بحث قرار می‌گیرد. در انتها نتایج حاصل از بررسی تومورهای کلیوی سه سال اخیر بیمارستان کودکان مفید را که کلاً ۲۳ مورد بوده از نظر فرمهای مختلف میکروسکوپی و سپس یافته‌های بررسی تومور ویلمز ارائه می‌گردد.

## Abstract

A great variety of tumors affect the kidney in childhood. Wilms' tumor (nephroblastoma) is the fifth most common paediatric malignancy, arising from the embryonal tissue of kidney and is the most common malignancy of kidneys in children.

The current survival rate for Wilm's tumor exceeds to 80% primarily due to new treatments' protocols with combination of surgery, chemotherapy and radiation, based on staging and histologic grading.

Due to diagnostic criteria in microscopic examinations, Wilm's tumor divided in to favorable and unfavorable histologic type.

The goal in this study is discussion in aspects of these tumors, evaluation of histologic grading , differentiation from neuroblastoma and then other renal children tumors are discussed. Then the result of study on the renal tumors in recent 3 years at Mofid Children Hospital is discussed , 23 renal tumor are presented and Wilm's tumor is the most common of them.

\*\*\*\*\*

تقدیم به مادر بسیار عزیز و فداکارم که زندگیش را سراپا وقت فرزندانش نمود. لحظه لحظه زندگی و تحصیلاتم در حمایت، توجهات و تلاشهای اوسپری شد. هیچ جمله و بیانی نمی تواند گویای صداقت مهربانی و فداکاریهایش باشد. افسوس که روزگار متلاطم خیلی زود و نا به و رانه ما را از وجودنا زینش محروم ساخت.

\*\*\*\*\*

\*\*\*\*\*

تقدیم به استادگرا نقد رزم جناب آقای دکتر محمد درخشان که کوششهای  
بیدریغ و زحمات ایشان منجر به کسب آموخته‌هایم گردیده است .

\*\*\*\*\*

\*\*\*\*\*

تقديم به استاد عزيزم سرکار خانم دکتر فرزانه جدلی که علاوه بر  
راهنمای علمی از صمیمیت و مهربانی بیدریغشان بهره‌مند شده‌ام .

\*\*\*\*\*

\*\*\*\*\*

تقدیم به همه اساتید بزرگوار گروه پاتولوژی که هر یک حق بزرگی به  
گردن من دارند .

\*\*\*\*\*



\*\*\*\*\*

تقدیم به خانواده گرامیم که مهربانیا و گذشت بی وقفه شان را هگشای  
سالهای تحصیلاتم گردید .

\*\*\*\*\*

## فهرست مندرجات

صفحه :	عنوان :
۱	مقدمه
۴	جنین شناسی
۵	بحث
۵	تومور ویلمز
۲۳	نفرورم مزوبلاستیک مادرزادی
۲۵	نفروربلاستوم کیستیک نسبتاً " تمایز یافته
۲۹	سارکوم با سلول روشن
۳۳	تومور را بدوئید
۳۵	نوروبلاستوم کلیوی
۴۱	لنفوم اولیه کلیوی
۴۲	کارسینوم سلول کلیوی
۴۴	تومورهای لگنچه
۴۴	آنژیومیولیپوم
۴۷	بررسی تومورهای کلیوی سه سال اخیر بیمارستان مفید
۴۷	روش تحقیق
۴۸	نتایج
۵۵	نتیجه گیری
۵۶	منابع

فهرست جدا اول و نمودارها

صفحه :	عنوان :
۱۵	جدول شماره ۱ - طبقه‌بندی کلی نوروبلاستوما توزیس
۱۰	جدول شماره ۲- مقایسه ILN و RLN
	جدول شماره ۳- اشکال قابل مشاهده با میکروسکوپ
۱۳	نوری افتراق ویلمز: زئوروبلاستوما
۱۶	جدول شماره ۴- آنالیزی در تومور ویلمز
۲۱	جدول شماره ۵- مرحله‌بندی بالینی- پاتولوژی تومور ویلمز
۴۰	جدول شماره ۶- انواع هیستولوژیک نوروبلاستوما
۴۰	جدول شماره ۷- مرحله‌بندی بالینی نوروبلاستوما
۴۹	نمودار شماره ۱- انواع تومورهای کلیوی سه سال اخیر بیمارستان کودکان مفید
۵۰	نمودار شماره ۲- درصد و تعداد شیوع تومور ویلمز در دختران و پسران
۵۱	نمودار شماره ۳- شیوع سنی تومور ویلمز در بیماران
۵۲	نمودار شماره ۴- تعداد و درصد ابتلا به تومور ویلمز در دو کلیه
۵۳	نمودار شماره ۵- شیوع انواع هیستولوژیک تومور ویلمز
۵۴	نمودار شماره ۶- شیوع تومور ویلمز بر حسب پیش‌آگهی

## مقدمه :

تومورهای کلیه در اطفال یکی از انواع شایع تومورهای نسجی در این گروه سنی می باشد. سایر بدخیمهای نسجی در این گروه شامل تومورهای سیستم عصبی مرکزی، لنفوم ونوروپلاستوم است. در کودکان تومورهای خوش خیم کلیوی خیلی کمتر از تومورهای بدخیم مشاهده میشوند. شایعترین تومور بدخیم این عضو در کودکان تومور ویلمز است که شایعترین بدخیمی شکمی در اطفال نیز می باشد در افتراق آن از تومورهای کلیوی در بالغین لازم به ذکر است که تومور بدخیم شایع کلیوی بالغین کارسینوم با سلول روشن است و آدنوم کلیوی که خوش خیم است در بالغین مشاهده میشود ولی در کودکان بسیار نادر است. از طرف دیگر انواع دیگری از تومورها منحصرا " در سنین کودکی یا حتی بطور مادرزادی و فقط در کودکان مشاهده میشوند و از میان آنها برخی با شیوع بسیار اندک که فقط در موارد گزارش شده در مجلات قابل جستجو هستند در بالغین بروز می نمایند.

چنانچه ذکر شد شایعترین تومور بدخیم کلیوی در کودکان تومور ویلمز است که از بقایای سلولهای جنینی منشاء میگیرد و توموری با نماهای میکروسکوپی متنوع است از نظر پاتوژنز این تومور در طبقه قرار دارد که در ابتدای این طیف کمپلکس نفروپلاستوما توزیس که کما ملا " خوش خیم است و در انتهای دیگرش انواع با هیستولوژی نامطلوب تومور ویلمز با پیش آگهی بد قرار دارند. امروزه با برنامه های درمانی جدید و ترکیبی از جراحی رادیوتراپی و شیمی درمانی پیش آگهی این تومور شایع اطفال بهبود یافته است.

یک تقسیم بندی جدید برای تومورهای کلیوی اطفال آنها را بر اساس

پیش آگهی بدسه گروه تقسیم کرده است . گروه اول شامل تومورهای با پیش آگهی خوب است که فقط با جراحی تا مین میشود . این تومورها شامل نوروبلاستوما ، مژولوبلاستیک مادرزادی و نوروبلاستوما کیستیک نسبتاً " تمایز یافته سمت گروه دوم شامل تومورهای با ویسک متوسط شامل نوروبلاستوما کیستیک و انواع مختلف هیستولوژیک آن می باشد . نوروبلاستوما را بدومیوما تومور جنینی نیز در این گروه قرار دادند . در گروه سوم تومورهای با خطر زیاد و پیش آگهی بد نظیر نوروبلاستوما آنابلاستیک ، ماکرکرم کلیوی با سلول روشن و تومور را بدوئید بدخیم کلیوی قرار دادند .<sup>۱۴</sup>

از آنجا که مطالعات و بررسیهای هیستولوژیک نقش اساسی و مهمی در تشخیص تومورهای کلیوی در انتخاب برنامه درمانی بعدی را دارند ، آگاهی و شناخت از تومورهای کلیوی اطفال و انواعی که بخصوص در این گروه سنی شایعند و بعلاوه انواع مختلف بافت شناسی هر تومور نقش مهمی در این تشخیص دارند . بعلاوه چنانکه خواهیم دید مثلاً " در مورد تومور ویلمز که شایعترین تومور این گروه سنی است نه فقط لازم است تشخیص تومور ویلمز بلکه نوع آن با توجه به نمایی بافت شناسی تومور و جزئیاتی که خواهد آمد ، در کنار تشخیص نهایی تعیین گردد همچنین بسیار مهم است که پیش آگهی آن بصورت مطلوب favorable یا نامطلوب unfavorable گزارش شود مشکل تشخیص دیگر در رابطه با همین تومور افتراق برخی انواع هیستولوژیک آن از نوروبلاستوما کلیوی کسه شیوع کمتری دارد و برعکس آن است . چگونگی این افتراق نیز بطور کامل در بحث مربوطه آمده است .

اولین بررسیها در باره تومورهای کلیوی و بخصوص بررسی جامع تومور ویلمز در سال ۱۹۶۹ توسط Beckwith انجام شد و سپس مرکز پاتولوژی مطالعه جهانی تومور ویلمز National Wilms' tumor study pathology center

تشکیل گردیده. جنبه‌های مختلف تومور ویلمز از نظریا توژنز، انواع هیستولوژیک مختلف و پیش آگهی آن با بررسی ۲۹۰۰ نمونه بافتی ارائه شد. اخیراً " NTWS-2 این یافته‌ها را مجدداً " بررسی کرده و نظریات جدیدی به آنها اضافه نموده است. یک نتیجه از این بررسیها این بوده که تعدادی از تومورهای کلیوی شامل آدنوکا رسینوم کلیوی، ترا توم کلیوی و تومورهای عصبی کلیوی غالباً " با تومور ویلمز اشتباه تشخیص داده میشوند. (۷)

در این رساله تومورهای کلیوی اطفال سه سال اخیر بیمارستان مفید که مجموعاً " ۲۳ مورد بوده از نظر نوع هیستولوژیک و شیوع آنها در هر دو جنس و سن و نیز در مورد تومور ویلمز در صدهیستولوژی مطلوب و نامطلوب بررسی شده و سپس هر یک از انواع آنها و سایر تومورهای کلیوی اطفال جداگانه مورد بحث واقع شده و معیارهای تشخیص بافت‌شناسی آنها ارائه و توضیحی در مورد پیش آگهی هر یک داده میشود.

### جنین شناسی :

سیستم ادراری از ۳ سیستم کلیوی متفاوت و پیاپی در زندگی داخل رحمی که مختصراً " با هم درآمیختگی" دارند تشکیل می‌گردد، که عبارتند از: پرونفروز، مزونفروز و متانفروز.

اولین سیستم یعنی پرونفروز در ابتدای هفته چهارم جنینی و در ناحیه گردنی جنین تشکیل می‌گردد. این سیستم غیرفعال است و بزودی در انتهای هفته چهارم از بین می‌رود. در طی فروکش کردن سیستم پرونفریک اولین لوله‌های ترشحي سیستم مزونفریک در ناحیه سینه‌ای و کمری جنین ظاهر میشود که با واحدهای ترشحي یعنی نفرون و لوله‌های جمع آوری کننده آن بنا م مجرای ولف یا مزونفریک مشخص میشود. در یک طرف نفرون گلو م رول و کپسول بومین تشکیل می‌شود و از طرف دیگر وارد مجرای ولف میشود. در انتهای دومین ماه جنینی اکثریت لوله‌ها و گلو م رولهای راسی از بین رفته و فقط تعداد کمی از لوله‌های دمی و مجرای مزونفریک در جنس مذکر باقی می‌ماند.

سومین سیستم ادراری بنا م متانفروز یا کلیه دائمی در هفته پنجم از دو منشاء شکل می‌گیرد. لوله‌های ترشحي یا نفرون نظیر سایر سیستمها تکامل می‌یابد ولی سیستم جمع آوری کننده آن از جوانه‌هایی که یک بیرون زدگی از مجرای مزونفریک است تشکیل می‌گردد. از این جوانه‌ها غالباً لگنچه کالیسها و تمام سیستم جمع آوری کننده منشاء می‌گیرند. اتصال بین سیستم‌های ترشحي و لوله‌های جمع آوری کننده برای تکامل طبیعی کلیه ضروری است. و هر گونه اشکال در این اتصالات منجر به تشکیل بیماریهای کیستیک مادرزادی کلیه و آژنزی کلیوی می‌گردد. (۱۷)

## بحث : Discussion

برای آشنایی با تومورهای کلیوی اطفال ، انواع مختلف این تومورها  
اجمالاً " مورد بحث قرار می‌گیرد . برخی از این تومورها اختصلاً " دردوران  
کودکی وندرتاً " در بالغین دیده میشوند نظیر تومور ویلمز ، نفروم مزوبلاستیک  
ما درزادی ، نفرو بلاستوم کیستیک نسبتاً " تمایز یافته ، سا رکوم کلیوی سل  
سلول روشن ، تومور را بدوئید و نوروبلاستوم .  
در حالیکه سایر تومورها نظیر کارسینوم سلول کلیوی ، لنفوم کلیوی  
آنژیومیولیپوم و تومورهای لگنجه بیشتر در بالغین و کمتر در کودکان  
می‌خورند . در بحث ذیل ابتدا هر تومور از نظریه توژنز ، ما کروسکوپی ، میکروسکوپی  
و پیش آگهی و مختصری از درمان بررسی شده و سپس یافته‌های بدست آمده از مطالعات  
تومورهای کلیوی سه سال اخیر بیما رستان مفید آورده میشود .

## تومور ویلمز :

به اسامی نفرو بلاستوم ، آمبریوما ، کارسینوسا رکوما ، آدنوسا رکوما  
و آدنومیوسا رکوما نیز نامیده شده است . شایعترین تومور بدخیم کلیه کودکان  
و چهارمین بدخیمی نسجی کودکان ( بدنبال تومورهای سیستم عصبی مرکزی ،  
لنفوم و نوروبلاستوم ) می‌باشد . نوروبلاستوم و تومور ویلمز شایعترین بدخیمی  
داخل شکمی در کودکان بوده و ۹۰-۸۵ درصد بدخیمهای شکمی را شامل میشوند که  
در این بین تومور ویلمز از نوروبلاستوم بسیار شایعتر است .  
۵۰ درصد بیما ران زیر سه سال هستند . حداکثر سن گرفتاری بین ۴۰-۲۰ ماه  
است و ۹۰ درصد بیما ران قبل از ده سالگی بوده اند . موارد ثابت شده‌ای از آن در  
بالغین هم وجود دارد .



تومور ویلمز یکی از اعضای نئوپلاسمهای واحدی در کودکان است که قاعدتاً در به‌نمایش‌برخی از مراحل تکامل ارگان منشأ می‌یابند. سایر تومورهای این خانواده شامل: مدولوبلاستوما، رتینوبلاستوما، هپاتوبلاستوما و نوروبلاستوما هستند.

این تومور ۵٪ بدخیمیهای کودکان را شامل می‌شود، بندرت بصورت یک نئوپلاسم مادرزادی ظاهر می‌گردد و این مسئله در اطفال آن از مزوبلاستیک نفروم اهمیت دارد.

محل کلاستیک تومور ویلمز کلیه است برخی منابع شیوع ابتلا در هر کلیه را یکسان ذکر کرده‌اند (۶) در حالی که برخی از منابع معتبراً ابتلا کلیه چپ را بیشتر گزارش نموده‌اند (۱) گرچه در محل‌های خارج از کلیه نظیر کانال اینگوینال، رتروپریتون، خاجی دنباله‌ای، بیضه و مدیاستینوم و یا بعنوان یکی از اجزای ترا توم گزارش شده است.

تومور ویلمز در دو قلوهای یک تخمکی، در بیماران با رکلینگ هوزن، همی هیپرتروفی، مالفورم‌سیونهای دستگاه تناسلی-ادراری (هیپوسپادیس، کریپتورکیدیدسم، دیس‌ژنزی گناد)، سندرم امفالوسل-ماکروگلوپسید (Beckwith - Wiedemann's Syn.) فقدان عنبیه (aniridia)

گزارش شده است. همچنین ممکن است جزئی از کمپلکس هرمان فرودیتیس کم‌کاذب مذکر (دیس‌ژنزی گناد) و بیماری منتشر گلومرولی (Drash Syn.) باشد. در بیماران با تومور ویلمز که سن آنها کمتر از یکسال است یا تومور دو طرفه دارند احتمال آنومالی مادرزادی بیشتر است. تومورهای ویلمز ارثی غالباً "دو طرفه هستند و بنظر می‌رسد دارای وراثت اتوزومال غالب با نفوذ متغیر باشند.

تومور ویلمز و فقدان عنبیه (سندرم میلر) با کوتاهی بازوی کوتاه

کروموزوم ۱۱ همراه است. همچنین ممکن است تومور ویلمز با سایر بدخیمیها نظیر استنوسا رکوم، رابدومیوسا رکوم و رتینوبلاستوم همراه باشد.

انواعی از گلومرولوپاتیها همزمان با تومور ویلمز گزارش گردیده‌کنند شامل گلومرولونفریت ممبرانوپرولیفراتیو، گلومرولواسکلروز فوکسال و سگمنتال، اسکروز مزانشیال منتشر می‌باشد.

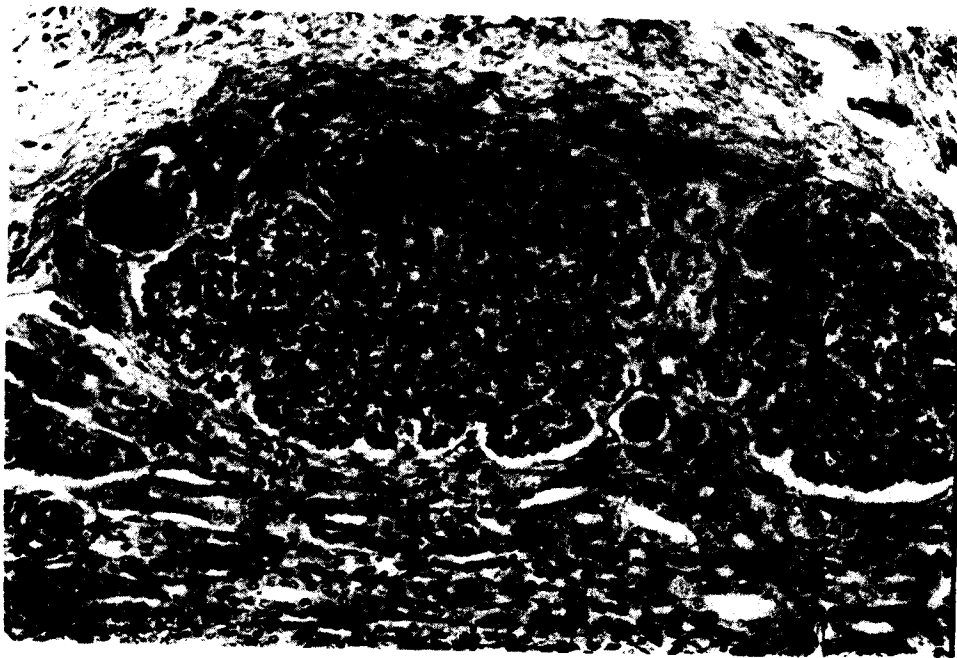
تظاهرات بالینی غالب بصورت توده شکمی استو غالباً "در پهلوی قسمت فوقانی شکم قرار دارد. درد پهلوی شکم هم علامت دیگری است. هماتوری واضح نادر است ولی هماتوری میکروسکوپی ممکن است وجود داشته باشد. تب استقرای، بی‌اشتهایی در درصد کمی از بیماران گزارش شده است، آنمی، کاهش وزن و ضعف از علائم دیگر هستند. فشار خون بدلیل تولید رنین و پلی‌سیتمی ثانویه بدلیل ترشح اریتروپوئیتین ممکن است دیده شود. پروتئینوری بدلیل گلومرولونفریت در کلیه غیر نئوپلاستیک هم در تعدادی موارد مشاهده شده است.

#### پاتوژنز:

از سالها قبل روشن بوده که حداقل برخی از تومورهای ویلمز از کانونهای غیر طبیعی باقیمانده از بافت با تمایز ناکامل منشاء می‌گیرند. این ضایعه پیشتاز اولیه بنام بقایای نِفروژنیک Nephrogenic rests یا بطور شایعتر Persistent nodular blastema نامیده شده‌اند.

چنین کانونهایی بطور اتفاقی در بررسی کلیه‌های ۱ درصد توپسیهای انجام شده نوزادان و در بیش از ۳۰٪ موارد در ارتباط با تومور ویلمز مشاهده شده‌اند ممکن است منفرد یا چند کانونی یا بصورت نواحی بهم پیوسته وسیع و منتشر باشند. از نظر اندازه بسیار متغیرند، برخی آنها میکروسکوپی بوده و بنام

Nephrogenic rest نامیده میشوند. برخی دیگر بصورت ندولهای  
 کروی به ابعاد میلی متری یا سانتی متری هستند.  
 از نظر بافت شناسی بقایای نفروژنیک در کودکان کوچکتر معمولاً "از بلاستما  
 یا لوله‌های با تمایزنا چیز تشکیل گردیده ولی در بچه‌های بزرگتر نمای آن به  
 صورت لوله‌هایی تمایز یافته است که در یک استرومای اسکروتیک فاقد  
 بلاستما یا همراه با بلاستمای اندک قرار دارند. این نمای ضایعه بنام Scleros-  
 ing metanephric rest یا توسط برخی دیگر از ما حينظران ترجیحاً "  
 regressing nephroblastic rest نامیده شده‌اند.



شکل شماره ۱ - بلاستمای ندولار کلیوی در ناحیه تیپیک زیرکپسولی، عناصر  
 با ززمیکروسکوپی بصورت توبولهای نارس و بلاستما می‌باشد.

اصطلاح Nephroblastomatosis complex برای مجموع این ضایعات پیش از مشتقات هیپرپلاستیک یا نئوپلاستیک آنها بکار میرود. این ضایعات مشخصاً " در محیط لب کلیوی که آخرین قسمت در تما یزیا را بشیم کلیوی دردوران جنینی است دیده میشوند. در یک بررسی که توسط گروهی از پاتولوژیست‌ها در بررسی تومور ویلمز انجام شده این نفرو بلاستوما توزها به دو دسته داخل لبی (ILN) intra-lobar و نفرو بلاستوز حاشیه لبی (PLN) Perilobar تقسیم شده اند شیوع ILN کمتر از PLN است و تفاوتهایی از نظر هیستولوژیک و محل دارند. جدول زیر PLN و ILN را تعریف و سپس با هم مقایسه کرده است .

بنظر می رسد که PLN یک خطای دیرتر در نفروژنز باشد و زمانیکه تواناییهای بلاستم (blastema) در مرحله تما یز کلیوی فروکش کرده رخ میدهد. لذا تعجب آور نخواهد که تومورهای ویلمز که منشاء آنها از PLN باشد نسبتاً " منومرف هستند و بصورت نما های بلاستمال، لوله های یا گلومرولوئید می باشند و انواع سلولی هتروتوپیک نادر و اجزاء استرومایی ناچیز دارند. از طرف دیگر ILN یک نقصی است که ز نظر زمانی در اوائل مرحله نفروژنز رخ میدهد. مثلاً " نقصی که در قسمت عمقی کلیه در مدولار رخ میدهد یک نقصی ابتدائی در تما یز لب کلیوی است، یعنی زمانیکه تواناییهای بلاستمی متنوع تر هستند. لذا، در تومورهای ویلمز برخاسته از ILN نما های مرفولوژیک متنوع است، غالباً " نما ی با برتری استرومایی دیده میشود. انواع سلولی هتروتوپ (نظیر عضله اسکلتی، پوشش سنگفرشی) دارد و حوادث ابتدای در تکامل نظیر تما یز لگنجه و کالین یا سیستم لوله های جمع آوری کننده ممکن است دیده شوند. تومور ویلمز برخاسته از ILN با فقدان عنیبه ارتباط دارد. بقایای نفروژنیک خطر دوطرفه بودن تومور ویلمز را فزایش می دهد (۴)