

تومور ویلمز

چکیده:

تومور ویلمز اولین بار در سال ۱۸۱۴ توسط توماس Tomas F.Rance شرح داده شده است (۱). این تومور شایع‌ترین تومور شکمی در کودکان کمتر از ۱۵ سال می‌باشد که بیش از ۷۵ درصد موارد در سن کمتر از پنج سالگی ظاهر می‌کند و در ۱۰ تا ۱۳ درصد موارد با ناهنجاری‌های جنینی زیر همراه می‌شود:

Aniridia- Hemihypertrophy-
Primary cryptorchidism- Double collecting system-
fused kidney- Hypospadias-

تومور ویلمز از نظر پاتولوژی به favourable histology و unfavourable histology تقسیم می‌شود.

علائم بالینی این تومور یک توده‌ی شکمی، تب و هماچوری می‌باشد (۱۷). در معاینه‌ی فیزیکی علاوه بر توده‌ی شکمی ناهنجاری‌های مادرزادی مرتبط قابل شناسایی است. با بررسی‌های تصویربرداری گسترش تومور مشخص شده و تصمیم درمانی گرفته می‌شود. با توجه به آنکه توالی و زمان بندی درمان‌ها شامل جراحی، شیمی درمانی و رادیوتراپی بر روی پاسخ دهی، طول عمر و برگشت پذیری تومور ویلمز بسیار موثر می‌باشد، بررسی multidisciplinary بیماری قبل از تصمیمات درمانی بسیار با اهمیت است.

۹۰ تا ۹۵ درصد تومورهای داخل شکمی در هنگام تشخیص قابلیت جراحی دارند و جراحی به عنوان درمان قطعی اولیه محسوب می‌شود. در زمانی که رادیوتراپی بعد از جراحی نیاز باشد زمان شروع آن مهم است و تاخیر بیش از ۱۰ روز بعد از جراحی ریسک عود را بسیار بالا می‌برد. طبقه بندی COG بر اساس سن، وزن تومور، مرحله بندی، LOH در IP، هیستولوژی و پاسخ سریع به درمان، گروه بندی ریسک نهایی، مشخص و پروتوکل‌های شیمی درمانی معین می‌گردد.

کلیدواژگان: تومور ویلمز، جراحی، رادیوتراپی، شیمی درمانی، پاشیدگی تومور.

اپیدمیولوژی:

تومور ویلمز (Nephroblastoma) یک تومور کلیوی جنینی می‌باشد که رایج‌ترین تومور شکمی در کودکان است و ۶٪ سرطان‌های دوران کودکی را تشکیل می‌دهد. میزان بروز در کودکان سفیدپوست کمتر از ۱۵ سال، ۸/۱ مورد جدید در هر میلیون نفر می‌باشد. (۲) این تومور در ۴ تا ۸ درصد موارد دوطرفه است و بیش از ۷۵٪ بیماران، قبل از سن ۵ سالگی بیماری را بروز می‌دهند. (۳-۴) نسبت مردان به زنان برای تومورهای یک طرفه ۰/۹۲ و برای تومورهای دوطرفه ۰/۶ می‌باشد. میزان بروز این تومور در سیاه‌پوستان آمریکا و آفریقا تقریباً بیش از ۳ برابر آسیای شرقی و سفیدپوستان بین این دو گروه می‌باشند. (۳-۶)

مرحله بندی:

Stage	SIOP (بعد از کموتراپی)	NWTSG (قبل از کموتراپی)
I	تومور به کلیه محدود می‌شود یا با سودوکپسول فیروز کلیوی احاطه می‌شود. ممکن است تومور به کپسول یا سودوکپسول نفوذ کند اما به سطح بیرونی نمی‌رسد و کاملاً توسط جراح برداشته می‌شود	تومور محدود به کلیه و به طور کامل به وسیله جراحی برداشته شده است
	تومور ممکن است داخل سیستم لگنچه گسترش یابد و داخل حالب وارد شود	تومور قبل یا حین جراحی پاره نشده باشد
	عروق سینوس کلیوی درگیر نیستند	عروق سینوس کلیوی بیش از ۲mm، درگیر نیستند
	درگیری عروق داخل کلیوی ممکن است وجود داشته باشد	هیچ تومور با باقیمانده‌ای به طور آشکارا فراتر از مارژین‌های excision وجود ندارد
II	گسترش تومور به فرای کلیه از کپسول یا سودوکپسول اما به طور کامل با جراحی برداشته می‌شود	تومور به فراتر کلیه گسترش می‌یابد اما به طور کامل با جراحی برداشته می‌شود
	نفوذ تومور به سینوس کلیوی و تهاجم عروق خونی و لنفاتیک خارج از پارانشیم کلیه، اما با جراحی به طور کامل برداشته می‌شود	تومور باقیمانده در یا ورای مارژین جراحی به طور آشکار وجود ندارد
	تومور به درون ارگان‌های مجاور یا vena cava گسترش یافته اما به طور کامل با جراحی برداشته می‌شود	ترومبوز تومور در عروق خارج کلیه اگر به صورت enbloc با تومور برداشته شود
		بیوپسی تومور یا spillage موضعی محدود به فلانک در گذشته توسط COG Stage III، Stgae II و در بررسی‌های NWTSG در نظر گرفته می‌شود
III	جراحی ناکامل تومور به صورت میکروسکوپی یا گروس در مارژین‌های جراحی باقی می‌ماند.	لنف نوده‌های ناف کلیه، زنجیرهای Periaortic، یا فراتر از آن با تومور درگیر باشد
	هر گره لنفاوی شکمی درگیر	آلودگی پری‌توتنی منتشر توسط تومور
	پارگی تومور حین یا قبل از عمل جراحی (Staging) (صرف نظر از معیارهای دیگر برای Staging)	کاشت های تومورال در سطح پری‌توتن
	تومور به سطح پری‌توتن نفوذ پیدا کرده است	گسترش تومور به صورت میکروسکوپی یا گروس در مارژین‌های جراحی
	ترومبوزهای کوچک تومور در مارژین‌های جراحی عروق یا حالب حضور دارند. جراحی از میان تومورها برداشت ناکافی	تومور به علت نفوذ موضعی درون ساختارهای حیاتی به طور کامل قابل جراحی نباشد
IV	درگیری لنف نود رژیونال، در سیستم Staging پیشین Stage II، STOP در نظر گرفته می‌شد	تومور به علت نفوذ موضعی درون ساختارهای حیاتی به طور کامل قابل جراحی نباشد
	متاستازهای هماتوژن (ریه، کبد، استخوان، مغز و ...) یا متاستازهای لنف نود خارج از منطقه شکم، لگن	حضور متاستازهای هماتوژن یا متاستازها به گره لنفاوی دور دست
V	تومورهای دوطرفه کلیوی در تشخیص	درگیری دوطرفه کلیوی در زمان تشخیص اولیه

COG: Children's Oncology Group ; NWTSG : National Wilms Tumor Study Group ; SIOP : International Society of Pediatric Oncology. Reproduced with permission from : Metzger ML , Dome JS. Current therapy for Wilms; tumor. Oncologist 2005 ; 10: 815.

پاتولوژی:

نفرور مزوبلاستیک رایج ترین تومور کلیوی است که فرد در ماه اول زندگی با آن مواجه می شود. سن متوسط در زمان بروز ۳ ماه می باشد، افتراق این تومور از تومور ویلمز به واسطه رفتار خوش خیم آن می باشد و درمان انتخابی آن Nephrectomy است. (۹،۱۰) Entityهای Nodular Renal Blastomas & Nephrogenetic rests عنوان بیماری Prewilms شرح داده شده است.

دو فرم از Nodular Renal Blastoma به شرح زیر است:

- ۱- نودول های کوچک Subcapsular که از embryonic rest های خوش خیم تشکیل شده است
- ۲- نفروژنیک رست ها Nephrogenic rests: یا محدود به قشر کلیه هستند یا در سراسر لوب کلیوی پخش شده اند که به آنها Nephroblastomatosis می گویند.

تومور ویلمز:

تومور ویلمز یک نئوپلاسم جنینی شامل سه عنصر blastemal, epithelial و عناصر Stromal می باشد، که اگر یکی از اجزا بیش از ۲/۳ نمونهی تومور را در برگیرد، الگو بر طبق جز غالب تعیین می شود. (۹،۱۰). نوع مخلوط (mixed type) رایج ترین است. وقتی جز blastemal غالب باشد تومور تهاجمی تر است (۳۹٪) و در صورتی که جز Stromal غالب باشد تومور با پیشرفت آهسته تری می باشد (۱۸٪) که مشابه نوع مخلوط رفتار می کند.

تومور اغلب یک طرفه است و هر چند موارد دوطرفه یا چند گانه هم می تواند رخ دهد. تومور معمولاً جامد، لوبوله و کلسیفیه نیست. با این حال ممکن است با مناطق نرم و کیستیک نیز همراه باشد. فاکتورهای پروگنوستیک NWTs در بررسی های هیستوپاتولوژیک مشخص شده است. در اولین NWTs - ۸۸٪ نمونه ها به عنوان هیستولوژی مطلوب (FH) دسته بندی شدند. (۱۱) تومور ویلمز بدون اجزا آناپلاستیک یا سارکوماتوز هیستولوژی مطلوب می باشد.

هیستولوژی نامطلوب تومور ویلمز آناپلاستیک، Rhabdoid tumor و clear cell sarcoma of the kidney (CCSK) می باشد که دو مورد آخر در entity های جدا از ویلمز هستند. (۹) Anaplasia به صورت بزرگ شدگی قابل توجه هسته ها در سلول های استرومال، اپی تلایل و بلاستمال حداقل ۳ برابر هسته های سلول های کوچک تر و

هسته های هاپرکوماتید بزرگ و شواهد میتوز متعدد می باشد. اندکس DNA بزرگتر از ۱/۵ با anaplastic histology همراه می باشد. (۱۰،۱۲،۱۳) Anaplasia در ۴٪ تمام موارد NWTs-3 و در ۵٪ بیماران در مطالعات SIOP ثبت شده است.

به نظر می رسد که Anaplasia با مقاومت بیشتری به شیمی درمانی نسبت به نوع تهاجمی تومور ویلمز همراه می باشد. تومور ویلمز Anaplastic ممکن است Local یا diffuse باشد.

Diffuse Anaplasia به تومورهای با تغییرات هسته ای آناپلاستیک در بیش از ۱۰٪ از 400 field میکروسکوپی اطلاق می گردد و Focal Anaplasia نیز به کمتر از ۱۰٪ هسته های Anaplastic اطلاق می شود. (۱۴) focal anaplasia با outcome مطلوب تری همراه است

Rhabdoid tumor of the kidney:

RTK یک تومور بسیار بدخیم می باشد که با Rhabdomyosarcoma یا تومور ویلمز غیر مرتبط است و ممکن است منشأ آن Neural crest باشد. (۹،۱۰) سلولهای Rhabdoid توسط سیتوپلاسم eosinophilic که حاوی ترکیبات کروموفیلین است، مشخص می شود که اغلبشان شامل vimentin و cytokeratin می باشند. اکثر RTK های کلیه در دوسال اول زندگی قابل تشخیص می باشند. یک همبستگی شناخته شده بین RTK و نئوپلاسم های اولیه سیستم اعصاب مرکزی وجود دارد. (۱۰)

Clear Cell Sarcoma of the kidney:

CCSK یک نئوپلاسم مزانشیمی اولیه با منشأ سلولی ناشناخته می باشد که ۴٪ تومورهای کلیوی دوران کودکی را سبب می شود. در این سلول ها Vacuolation سیتوپلاسمیک ممکن است غالب باشد. در NWTs-3، متاستاز استخوانی اولیه در مقایسه با شیوع ۰/۳٪ در بیماران دیگر در CCSK حدود ۲۳٪ بوده است.

تظاهرات بالینی و بررسی های تشخیصی:

سندرم های کلینیکی مشخصه تومور ویلمز:

Aniridia - hemihypertropia -

BWS (exomphalos, macroglossia, gigantism) -

هستند. (۱۶)

برای تشخیص تومور دوطرفه ویلمز می توان از CT یا MRI قبل از جراحی کمک گرفت اما بررسی کلیه طرف مقابل در حین جراحی را منتفی نمی کند. (۱۸) رادیوگراف های ساده قفسه سینه برای تعیین متاستازهای ریوی استفاده می شوند. تعدادی از مراکز thoracic CT (Figure 3, b) را پیشنهاد می کنند. در حضور فیلم های ساده قفسه سینه که نرمال هستند تایید شده است. (۱۹)

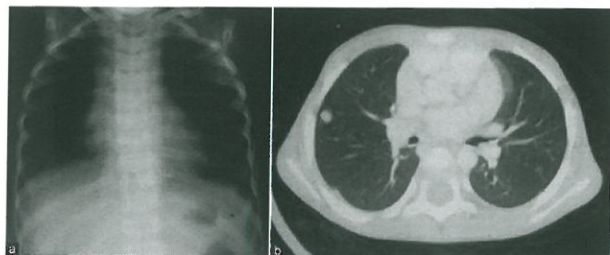


Fig 3: (a)Chest X-ray and computed tomography scan of a case of Stage IV Wilms' tumor – pulmonary nodules are not seen on X-ray chest (b)thoracic ct

اسکن رادیونوکلئوتید استخوان (Figure 4) در CCSK و RTK کلیوی جهت بررسی گسترش بیماری لازم است. اسکن استخوان و بررسی اسکلت در CCSK مکمل هم دیگرانند. (۲۰، ۱۱) Brain CT در RTK پاتولوژی و شاید تومور ویلمز با گسترش ریوی مشخص دارای ارزش باشد.

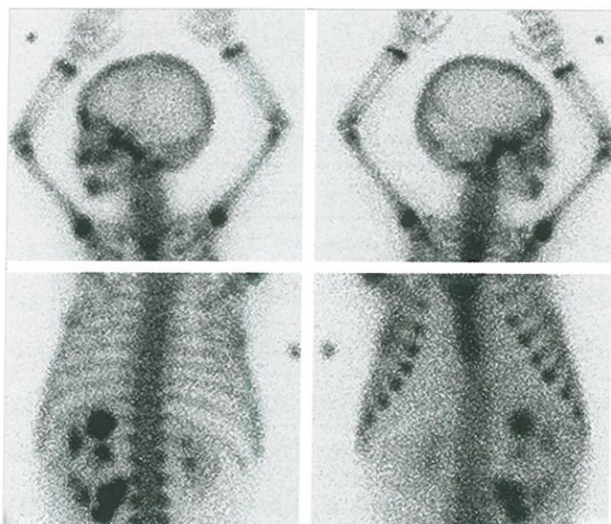


Fig 4 : Bone-scan showing widespread bone metastases in a child with clear -cell sarcoma of the kidney

... ادامه در نشریه ی شماره بعد

علائم بالینی معمولاً یک توده ی شکمی، تب و هماچوری می باشد. (۱۷) درد شکمی ممکن است نتیجه ی Distention موضعی، خونریزی داخل تومور خود به خودی و یا پارگی به فضای پریتون باشد. معاینه ی فیزیکی در ارزیابی وضعیت شکمی و شناسایی ناهنجاری های مادرزادی مرتبط با آن حائز اهمیت است. ارزیابی میزان بیماری شامل IVP (Figure 1) و رادیوگرافی قفسه ی سینه (Figure 3, a) می باشد.



Fig. 1: Intravenous pyelography (IVP) showed masses in the pelvicalyceal system, Wilms' tumor is the most likely diagnosis

وقتی یک توده شکمی شناسایی می شود یا مشکوک است، توموگرافی کامپیوتری شکم (Figure 2) CT برای تعیین حجم درگیری تومور در یک یا هر دو کلیه ها، عملکرد کلیوی، گره های لنفاوی رتروپریتون و حمله به سیستم جمع آوری یا ورید کلیوی، استفاده می شود.

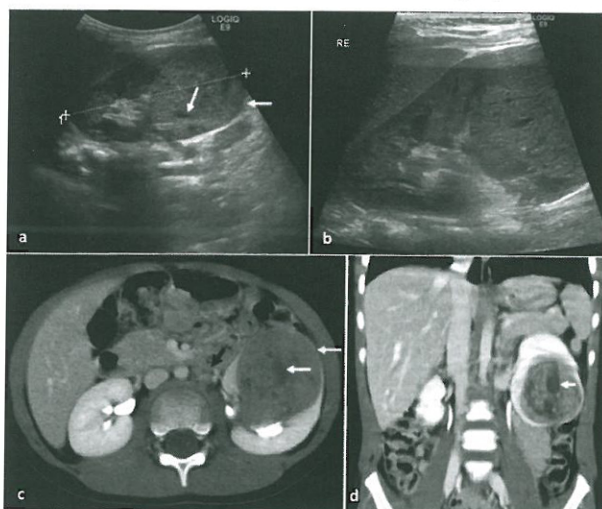


Fig. 2: Wilms tumor – stage I (nephroblastoma) in a 4-year-old boy. (a) and (b) longitudinal US image shows a heterogeneous isoechoic mass (yellow arrow) in the lower pole, with pseudocyst (white arrow). (c) Axial and (d) coronal contrast-enhanced CT scan in excretory phase shows a heterogeneous hypodense left renal tumor with cystic areas (white arrow) compressing the renal pelvis. Adenopathies at left lombo-aortic lymphatic chains were also evident (black arrow).

Reference:

1. Rence TM. Case of fungus haematodes in kidneys. Medphys. 1814;32:19
2. Gurney JG, Davis S, Severson RK, et al. Trends in cancer incidence among children in the U.S. cancer. 1996; 78 :532-541
3. Breslow N, Olshan A, Beckwith JB, et al. Epidemiology of Wilm's tumor. Med Pediatr Oncol. 1993; 21 : 172-181
4. D'Angio GJ. National Wilm's tumor study. Seattle, WA : NWTs data and statistical center ; 1991
5. Breslow NE, Churchill G, Nesmith B, et al. Clinicopathologic features and prognosis for wilm's tumor patients with metastases at diagnosis. Cancer. 1986;58 :2501-2511
6. Hadley GP, Jacobs C. The clinical presentation of wilm's tumor in black children. S Afr Med J. 1990;77:565-567
7. Pendergrass TW. Congenital anomalies in children with wilm's tumor: a new survey cancer 1976;37:403-409
8. Breslow NE. Epidemiological Features of Wilm's tumor: results of the national wilms tumor study. J natl cancer INST: 1982;68: 412-436
9. Beckwith JB, Palmer NF. Histopathology and prognosis of Wilm's tumor: result from the first national wilm's tumor study. cancer. 1978; 41 : 1937-1948
10. Schmidt D, Beckwith JB. Histopathology of childhood renal tumor. Hematol Oncol clin north Am. 1995;9: 1179-1200
11. D'Angio GJ, Evans AE, Breslow NE, et al. The treatment of wilms' tumor: result of the national wilms' tumor study. cancer 1976;64:633-646
12. Neville HL, Ritchey ML. Wilms' tumor: overview of National Wilms' Tumor Study Group results. Urol Clin North Am. 2000;27:435-442.
13. Bonadio JF, Storer B, Norkool P, et al. Anaplastic Wilms' tumor: clinical and pathologic studies. J Clin Oncol. 1985;3:513-520.
14. Faria P, Beckwith JB, Mishra K, et al. Focal versus diffuse anaplasia in Wilms tumor-new definitions with prognostic significance: a report from the National Wilms' Tumor Study Group. Am J Surg Pathol. 1996;20:909-920.
15. Haas JE, Bonadio JF, Beckwith JB. Clear cell sarcoma of the kidney with emphasis of ultrastructural studies. Cancer. 1984;54:2978-2987
16. Gutjahr P. Progress and controversies in modern treatment of Wilms' tumor. World J Urol. 1995;13:209-212.
17. Leape L, Breslow N, Bishop H. Surgical resection of Wilms' tumor: results of the National Wilms' Tumor Study. Ann Surg. 1978;181:351-356
18. Green DM. Wilms' tumor. Eur J Cancer. 1997;33:409-418.
19. Wilimas JA, Douglass EC, Magill L, et al. Significance of pulmonary computed tomography at diagnosis in Wilms' tumor. J Clin Oncol. 1988;6:1144-1146.
20. Feusner JH, Beckwith JB, D'Angio GJ. Clear cell sarcoma of the kidney: accuracy of imaging methods for detecting bone metastases. Report from the National Wilms' Tumor Study. Med Pediatr Oncol. 1990;18:225-227.