



۵۸۲۶۵



دانشگاه شاهرود

دانشکده پزشکی

«پایان نامه جهت دریافت درجه دکترای عمومی پزشکی»

موضوع:

بررسی رابطه فاکتورهای تکثیر سلولی با درجه بدخیمی سرطان سلول

ترانزیشنال متانه

استاد راهنما:

دکتر محمدرضا جلالی

استاد مشاور:

مهندس نادر فلاح

نگارش:

عباس حبیبی

مهر ۱۳۸۰

شماره ثبت ۴۵-پ

۷۲

۵۸۲۶۸

۱۳۸۲ / ۱۰ / ۲۰

کتابخانه دانشگاه شاهرود
شهر شاهرود

تقدیم به تمامی عزیزانی که مشمول این آیه ربانی
(ولاتحسبن الذین قتلوا...) شدند.

تقدیم به پدر عزیزم و همسنگران دلیرش که جان را به
بهانه عزت و شرف هیمن اسلامی به معرض معامله
گذارند.

تقدیم به مادر بزرگوارم که رمز عاشقانه زیستن و
وفاداری را به من آموخت.

تقدیم به برادرم حمید که در طی این سالها حامی من
بوده است.

تقدیم به همسر مهربانم، به امید اینکه راه پرمشقت
زندگی در کنار ایشان برایم سهل و آسان گردد.

چکیده

سابقه و هدف:

کارسینوم سلول ترانزیشنال مثانه پنجمین سرطان شایع در ایران است که برای تعیین پیش آگهی آن و در نتیجه انتخاب نوع درمان از پارامترهای متعددی استفاده می‌شود. از جمله این پارامترها فاکتورهای تکثیر سلولی است که در این مطالعه ارتباط دو فاکتور تعیین کننده تکثیر سلولی شامل اندکس میتوزی و Ki67 با درجه بدخیمی میکروسکوپی مورد مطالعه قرار می‌گیرد.

مواد و روشها:

تعداد ۵۰ بلیک پارافینی از تومور مثانه بیماران مراجعه کننده در سال ۷۹-۷۸ از بایگانی بخش پاتولوژی بیمارستان شهید مصطفی خمینی استخراج و ابتدا درجه بدخیمی و اندکس میتوزی با استفاده از لامهای رنگ شده با هماتوکسیلین - ائوزین تعیین گردید و سپس بوسیله تکنیک ایمنو‌هیستوشیمی رنگ آمیزی برای Ki67 انجام و تعداد سلول مثبت از نظر Ki67 درصد سلول تعیین گردید.

یافته‌ها:

بیماران به ۲ گروه درجه بدخیمی پایین و بالا تقسیم گردیدند که ۶۸٪ درجه بدخیمی پایین و ۳۲٪ درجه بدخیمی بالا داشتند. آنالیز آماری ارتباط معنی داری بین درجه بدخیمی با اندکس میتوزی، درجه بدخیمی با Ki67 و اندکس میتوزی با Ki67 نشان داد.

نتیجه گیری:

دوپارامتر Ki67 و اندکس میتوزی رابطه مستقیم و معنی دار با درجه بدخیمی دارند ولی برای استفاده قطعی از آنها نیاز به مطالعه با تعداد بیمار بیشتر و همراه با پیگیری طولانی مدت بیماران از نظر عود و متاستاز می‌باشد.

فهرست مطالب

موضوع	صفحه
چکیده فارسی	الف
بیان مسئله	۱

فصل اول - کلیات

کanser مثانه	۳
اپیدمیولوژی	۳
اختلافات جهانی و منطقه‌ای	۵
اتیولوژی	۶
انواع سرطان مثانه	۷
۱- تومورهای اروتلیالی مثانه	۷
۲- تومورهای اپی تلیالی و غیراروتلیالی مثانه	۱۳
۳- تومورهای غیراپی تلیالی مثانه (Nonepithelial Bladder Tumors)	۱۴
سرطان سلول ترانزیشنال مثانه	۱۹
ویژگیهای مورفولوژیک	۲۰
تکنیک‌های ایمونوهیستوشیمیایی و دیگر تکنیک‌های اختصاصی	۲۲
بیروسی	۲۴
سیتولوژی	۲۵
گریدینگ (درجه بندی) Grading	۲۷
انتشار موضعی و متاستازها	۳۰
کارسینوم Insitu و دیسپلازی	۳۱

درمان ۳۳

پروگنوز Prognosis (پیش آگهی) ۳۵

فصل دوم - مروری بر مطالعات

مروری بر مطالعات ۴۲

فصل سوم - مواد و روش‌ها

مواد و روش‌ها ۴۷

اهداف طرح ۴۷

سئوال پژوهشی ۴۸

فصل چهارم - نتایج و یافته‌ها

یافته‌ها ۵۰

نمودارها ۵۱-۵۲

فصل پنجم - بحث و نتیجه‌گیری

بحث ۵۴

نتیجه‌گیری ۵۶

محدودیت‌ها ۵۶

منبع ۵۷

چکیده انگلیسی ۶۰

بیان مسئله

بررسی رابطه فاکتورهای تکثیر سلولی با درجه بدخیمی سلول ترانزیسنال مثانه

سرطان مثانه در حال حاضر پنجمین سرطان شایع در ایران است که در بین انواع هیستولوژیک نوع ترانزیسنال از بقیه شایع تر می باشد (۱۳). برای تعیین نوع درمان و پیش آگهی بیماری از فاکتورهای متعددی استفاده می شود که یکی از شناخته شده ترین آنها درجه بدخیمی بافتی است. همچنین فاکتورهای تکثیر سلولی نیز در تعیین پیش آگهی نقش مهمی دارند این فاکتورها متعدد بوده و انجام بعضی از آنها نیاز به هزینه و امکانات خاص دارد. بر همین اساس در این تحقیق در نظر است رابطه ۲ نوع فاکتور تکثیر سلولی با درجه بدخیمی مورد بررسی قرار گیرد. یکی از این فاکتورها اندکس میتوزی است که نیاز به هزینه و امکانات ویژه ای ندارد. فاکتور بعدی از فاکتورهای قابل تعیین Ki67 است که به روش ایمنو هیستوشیمی قابل انجام است که تعیین این فاکتور نیاز به هزینه و امکانات خاصی دارد. Ki67 یک پروتئین هسته ای که در سلولهای فعال وجود دارد ولی در سلولهای خاموش وجود ندارد بنابراین معیار مناسبی برای تعیین سلولهای است که در حال تقسیم سلولی می باشند و در نتیجه می تواند تکثیر سلولی را برآورد کند (۶). از آنجا که تعیین همه این فاکتورهای تکثیر سلولی لازم نیست و باید اولویت تعیین براساس شرایط مشخص شود این ۲ فاکتور از نظر ارتباط با درجه بدخیمی مورد بررسی قرار می گیرند.

فصل اول

کلیات

کانشر مثانه

اپیدمیولوژی

۱- میزان بروز

میزان بروز بصورت تعداد موارد جدید تشخیص داده شده در ۱۰۰/۰۰۰ نفر در هر سال تعریف می شود. مثانه، شایع ترین محل کانشر در مجاری ادراری است. در سال ۱۹۹۵ تخمین زده شد که ۵۰۵۰۰ مورد جدید بیماری در ایالات متحده تشخیص داده شده است. شیوع سرطان مثانه در مردان حدود ۳ برابر زنان است. در مردان ۵/۵٪ همه سرطانها را تشکیل می دهد و در زنان ۲/۳٪ از همه سرطانها را تشکیل می دهد (۲).

در ایران، سرطان مثانه پنجمین سرطان شایع کشور را تشکیل می دهد و جالب اینجاست که سرطان مثانه، در زنان حتی جزء ۱۰ سرطان شایع کشور هم دسته بندی نشده است (۱۳). در بررسی آمار سالیانه کانشر (سال ۱۹۸۴)، بروز کانشر مثانه در بین سفیدها بالاتر از سیاهها بوده است. اما بیشتر موارد بروز کانشر، در سفیدها به موارد تومورهای غیرمهاجم محدود بوده است این مشاهده ثابت می کند که، برخی تومورهای سطحی که در سفیدها تشخیص داده می شوند ممکن است در سیاهان به فراموشی سپرده شوند (۱).

۲- مرگ و میر. جنس و نژاد

میزان مرگ و میر سرطان، عبارت است از: تعداد مرگی که در ۱۰۰/۰۰۰ نفر در سال رخ می دهد. در سال ۱۹۹۵ تخمین زده شد که میزان مرگ و میر سرطان مثانه ۱۱۲۰۰ نفر در سال

باشد که شامل، ۷۵۰۰ مرد و ۳۷۰۰ زن بود. این امر باعث می‌شود که سرطان مثانه، پنجمین علت شایع مرگ سرطان در مردان باشد (حدود ۲/۶ درصد از کل مرگهای سرطان در مردها) سرطان مثانه، حدود ۱/۴ درصد از علت مرگهای ناشی از سرطان، در زنان را تشکیل می‌دهد (۲).

میزان‌های مرگ و میر در سفیدها (۰/۶ درصد در مردان و ۱/۷ درصد در زنان)، در مقایسه با سیاهها (۴/۲ درصد در مردان، ۲/۴ درصد در زنان)، نشان دهنده تفاوت میزان‌های بروز، بین نژادهاست که اساساً از تفاوتها و اختلافات در تشخیص و گزارش تومورهای سطحی ناشی می‌شود. بطور واضحی، میزان بقای ۵ ساله در مردان بالاتر از زنان و در سفیدها، بالاتر از سیاهها می‌باشد. بطوریکه، بقای ۵ ساله در مردان سفید ۸۴٪، در مردان سیاه ۷۱٪، در زنان سفید ۷۶٪ و در زنان سیاه ۵۱٪ است. محتمل‌ترین دلیل این تفاوت بین سیاهها و سفیدها، پیگیری ضعیف جهت درمان از طرف سیاهان می‌باشد. عموماً ۷۲ درصد بیماران با تومور لوکالیزه، ۲۰ درصد با تومور منطقه‌ای و ۳ درصد با متاستازهای دور دست به ما مراجعه می‌کنند. بطور کلی میزان مرگ و میر کانسر مثانه، حدود ۲۰ درصد میزان بروز است و نشان داده شده که اکثر بیماران با کانسر مثانه به دلایل دیگری می‌میرند. از سال ۱۹۵۰ به بعد، بروز کانسر مثانه، بطور دائم در هر سال حدود ۸/۰ درصد افزایش یافته و تاکنون به حدود ۵۰ درصد رسیده است. پیش‌بینی می‌شود با مسن شدن جمعیت ایالات متحده این روند ادامه یابد. به علاوه با تکنیک‌های تشخیصی پیشرفته و دسترسی بیشتر به این تکنیک‌ها، میزان بروز افزایش یافته است. کاهش مداومی در میزانهای مرگ و میر کانسر مثانه، طی همان فاصله زمانی دیده شده که نزدیک به ۳۳ درصد بوده است. این

کاهش در مرگ و میر، ناشی از تشخیص بیماران در مراحل اولیه و درمان‌های پیشرفته است (۱).

۳- سن

اگرچه کانسر مثانه می‌تواند در هر سنی، حتی در بچه‌ها رخ دهد. ولی عموماً بیماری در افراد با به سن گذشته و با سن متوسط ۶۷-۷۰ سال تشخیص داده می‌شود (سن متوسط تشخیص کانسر مثانه در زنان ۶۹ و در مردان ۷۱ سالگی است) (۲).

بروز کانسر مثانه، مستقیماً با سن افزایش می‌یابد و بروز آن از ۱۳۰ نفر در ۱۰۰ هزار نفر مرد و ۳۵ نفر در ۱۰۰ هزار زن در سن ۶۹-۶۵ سالگی، تا ۲۸۵ نفر در ۱۰۰ هزار نفر مرد و ۶۷ نفر در ۱۰۰ هزار نفر زن در سن ۸۵ سالگی و بالاتر در سال متفاوت است (۲). بیماران جوان‌تر پیش‌آگهی بهتری دارند، زیرا در آنها تومور، غالباً بصورت سطحی و با درجه بدخیمی پایین تظاهر پیدا می‌کند. اما خطر پیشرفت بیماری از یک درجه بدخیمی به یک درجه بدخیمی بالاتر، در بیماران جوان و مسن یکسان است. همه بیماران باید براساس مرحله و درجه بدخیمی بیماری بدون توجه به سن، درمان شوند (۱).

اختلافات جهانی و منطقه‌ای

میزان بروز کانسر مثانه در نواحی شمالی ایالات متحده، در مقایسه با نواحی جنوبی ۳۰ تا ۵۰ درصد بالاتر گزارش شده است. تفاوت‌های قابل توجه جهانی نیز در بروز کانسر مثانه وجود دارد. برای مثال، بروز کانسر مثانه در ایالات متحده و انگلستان، بالاتر از ژاپن و فنلاند گزارش

شده است. در هاوایی، بروز کانسر مثانه در نژاد سفید نسبت به ژاپنی‌ها تا ۲ برابر بالاتر است.

یهودیان نیز بروز بالایی را در کانسر مثانه گزارش کرده‌اند (۱).

در ایران نیز میزان بروز کانسر مثانه در استانهای مختلف، متفاوت است. به عنوان مثال: میزان

بروز کانسر مثانه در یزد بالاترین میزان را دارد، در حالیکه در خراسان، کانسر مثانه حتی جزء ۱۰

سرطان شایع کشور دسته‌بندی نشده است (۱۳).

این تفاوتها احتمالاً به ترکیبی از فاکتورهای محیطی و فاکتورهای ارثی مربوط می‌شود (۱).

اتیولوژی

فاکتورهایی که گزارش شده در بروز کانسر مثانه مؤثرند عبارتند از:

عوامل شیمیایی شغلی، سیگار، نوشیدن قهوه و چای، ضد دردها، شیرین کننده‌های

مصنوعی، فاکتورهای اندوژن تریپتوفن، عفونتهای باکتریال و انگلی، سنگهای مثانه، رادیوتراپی

مثانه و عوامل سیتوتوکسیک شیمی درمانی.

اطلاعات زیادی در دست است که نشان می‌دهد، بسیاری از موارد کانسر مثانه بدنیاال

کارسینومونها ایجاد می‌شوند. کارسینومونها ضایعاتی را در ژنوم سلولهای اپی تلیال ترانزیشنال ایجاد

میکنند که این ضایعات، شروع کننده فرآیند سرطانزایی می‌باشند.

گفته می‌شود، ضایعات متعددی باید بوجود آید تا سبب تبدیل سلول طبیعی به سلول بدخیم

شود. اختلالات کروموزومهای ۱ و ۵ و ۷ و ۹ و ۱۱ و ۱۷ و ۱۸ و ۲۱ در کانسر مثانه گزارش

شده است. نقص های ژنتیکی ذکر شده، ممکن است ویژگی شایعی در دیگر کانسرها نیز باشد. اما نقصانهای روی کروموزوم ۹، ممکن است برای کانسر مثانه اختصاصی باشد. تا ژنوم تغییر یافته بیان نشود، کانسر از نظر بالینی آشکار نمی شود. نکته ای که باید ذکر شود، اینستکه؛ در صورت حذف ژنهای سرکوب کننده سرطان نیز ممکن است کانسر از نظر بالینی آشکار شود (۱).

انواع سرطان مثانه

سرطانهای مثانه به ۳ گروه تقسیم می شوند که هر گروه نیز شامل چند نوع سرطان می باشد. در این متن، ما فقط اشاره ای مختصر به آنها می کنیم و سپس راجع به T.C.C مثانه توضیحات کاملتری را، خصوصاً در زمینه پاتولوژی، بیان می کنیم.

۱- تومورهای اروتلالیی مثانه

۲- تومورهای اپی تلیالی و غیراروتلیالیی مثانه

۳- تومورهای غیراپی تلیالیی مثانه

۱- تومورهای اروتلالیی مثانه

- کارسینوم *In situ* (C.I.S)

کارسینوم *In situ* (درجا) در سیستم اسکوپیی بصورت یک تکه مخملی نرم از مخاط قرمز رنگ

مثانه ظاهر می شود. C.I.S در بیماران با تومورهای سطحی و به خوبی تمایز یافته مثانه بندرت

دیده می شود. اما آن در ۱/۳ موارد تومورهای با درجه بدخیمی بالا حضور پیدا می کند. C.I.S بیانگر پروگنوز بد می باشد. میزانهای عود در بیماران با C.I.S، بالاتر است و ۴۰ تا ۸۳ درصد این بیماران به سمت کانسر مهاجم پیشرفت می کنند.

در ۲۰ تا ۷۵ درصد تومورهای با درجه بدخیمی بالا که به عضله تهاجم کرده اند، C.I.S وجود دارد و همچنین C.I.S در بیماران با تومورهای متعدد شایع تر است. C.I.S از نظر بافت شناسی، نوعی T.C.C با تمایز بسیار کم می باشد که به اوروتلیوم محدود شده است. C.I.S ممکن است بدون علامت باشد یا بصورت علائم شدید ادراری مثل تکرر ادرار، اضطراب در ادرار و سوزش در ادرار بروز کند.

نتایج بررسی سیتولوژی ادراری در ۸۰ تا ۹۰ درصد موارد C.I.S، مثبت می باشد که علت آن چسبندگی ضعیف سلولهای تومور است. C.I.S، در مردان با شیوع بیشتری رخ می دهد و علائم آن ممکن است با پروستاتیس، عفونت مجاری ادراری یا مثانه نوروژنیک اشتباه شود.

در ارزیابی بالینی زودرس، بیماران ممکن است بدون علامت باشند اما در ارزیابی دیررس، بیماران ممکن است علائم شدید تحریک مثانه داشته باشند. برخی از بیماران، دوره طول کشیده ای را، بدون اینکه به سمت کانسر مهاجم سیر کنند طی می کنند. طول این دوره ممکن است، یک دهه یا بیشتر طول بکشد. برخی دیگر به سرعت به سمت کانسر مهاجم مثانه پیشرفت می کنند که پیش آگهی ضعیفی برای درمان قطعی دارند.

در اوایل سال ۱۹۷۰، برای درمان C.I.S، سیستکتومی رادیکال پیشنهاد می شد. مطالعات

بعدي احتمال موفق بودن درمان داخل مثانه‌اي را ثابت کرد.

برخی محققین، کارسینوم Insitu را به عنوان یک کانسر ویژه که ویژگیهای مورفولوژیک شومی را بیان می‌کند، مطرح کرده‌اند و ابراز کرده‌اند که این کانسر ویژه، ظرفیت محدودی برای تهاجم و متاستاز دارد. بیماران با علائم ادراری، عموماً فاصله زمانی کوتاهتری تا پیشرفت به سمت کانسر مهاجم دارند. در سالهای اخیر، درمان داخل مثانه‌ای در درمان اولیه C.I.S ترجیح داده می‌شود. عوامل کموتراپیک استفاده شده، شامل موارد زیر است.

تری اتیلن، تیوفسفرآمید، اتوگوسیسید، سیتومايسين C و دوکسورروبیسین

این عوامل در نزدیک به $\frac{1}{3}$ بیماران، در ریشه کن کردن C.I.S مؤثر هستند. مؤثرترین درمان داخل مثانه‌ای برای C.I.S، درمان با B.C.G است که با این نوع درمان در ۵۰ تا ۶۰ درصد بیماران بهبود کامل دیده شده است. رادیوتراپی و شیمی درمانی سیستمیک در ریشه کردن C.I.S مؤثر نمی‌باشند.

(Transitional Cell Carcinoma) T.C.C

بیش از ۹۰ درصد کانسره‌های مثانه را T.C.C تشکیل می‌دهد که در قسمت‌های بعدی بطور مفصل به آن اشاره خواهیم کرد.

(Squamous Cell Carcinoma) S.C.C

شیوع S.C.C در نقاط مختلف جهان، تنوع قابل توجهی دارد، برای مثال؛ در انگلستان S.C.C فقط حدود یک درصد از کانسره‌های مثانه را تشکیل می‌دهد. ولی در ایالات متحده ۷-۳ درصد