

بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ

٩١٣٤٧



دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی درمانی شهید صدوقی یزد
دانشکده دندانپزشکی

پایان نامه:

جهت دریافت درجه دکترای دندانپزشکی

موضوع:

**بررسی سلولهای میوفیبروبلاست در ادنتوژنیک کراتوسیست
و کیست دنتی ژور**

به راهنمایی استاد ارجمند:

دکتر شکوفه شهرابی

استاد مشاور:

دکتر علیرضا نواب اعظم

نگارش:

سعید ستایتی

۱۱ / ۱۲ / ۱۳۸۶

شماره پایان نامه: ۲۶۳

پاییز ۱۳۸۶

۹۴۲۴۶

تقدیم به استاد ارجمند؛

سرکار خانم دکتر شکوفه شهرایی

به پاس زحمات بی‌شائبه‌اش که بدون راه‌نمایی‌های دلسوزانه ایشان این تحقیق
میسر نمی‌شد...

و

تقدیم به همه اساتید دانشکده که در محضرشان دانش آموختم.

تقدیم به

پدرم؛ کوه اسفوار فلاه و پردیاری

و

مادرم؛ فرشته ابرار و مهربانی

به پاس زحمات سالپان... پیوسته به یاد خواهم داشت.

و

تقدیم به خواهرانم؛ سپیده و سمانه

هر یک ثوابه های لبخند و اشکم

و

نیمای دلبد

که نگاه روشن اش توپد آپنده است.

فهرست مطالب

صفحه

عنوان

چکیده

فصل اول : کلیات Introduction

۲	بیان مسئله و اهمیت موضوع
۴	طبقه بندی کیستهای ادنتوزنیک
۵	کیست دانتی ژور (فولیکولار)
۷	کراتوسیست ادنتوزنیک (OKC)
۱۱	سلولهای میوفیبروبلاست
۱۳	بررسی متون (Literature review)
۱۷	اهداف، فرضیات
۱۸	تعریف واژه ها
	فصل دوم - مواد و روش ها
۲۰	جامعه مورد بررسی و خصوصیات افراد مورد مطالعه
۲۰	نوع و روش تحقیق
۲۰	روش نمونه گیری
۲۰	تعیین حجم نمونه
۲۰	روش نمونه گیری
۲۲	روش انجام کار
۲۵	محدودیت ها و مشکلات اجرایی تحقیق

فهرست مطالب

صفحه	عنوان
	فصل سوم - نتایج (Results)
۲۷	نتایج
	فصل چهارم - بحث و نتیجه گیری (Discussion & Conclusion)
۳۶	بحث و نتیجه گیری
۴۱	چکیده انگلیسی (Abstract)
۴۳	منابع (References)

فهرست جداول

صفحه	عنوان
۲۱	جدول متغیرها
۲۹	جدول ۱: فراوانی Score سلولهای میوفیبروبلاست و آماسی بر حسب نواحی مورد مطالعه در Dentigerous cyst
۳۰	جدول ۲: فراوانی Score سلولهای میوفیبروبلاست و آماسی بر حسب نواحی مورد مطالعه در Odontogenic Keratocyst
۳۱	جدول ۳: مشخصات میانگین و انحراف معیار درجه حضور سلولهای میوفیبروبلاست و آماسی در نواحی مورد مطالعه در دو گروه

فهرست تصاویر

صفحه	عنوان
۳۲	تصویر ۱: نمای میکروسکوپی یک جدار یک Dentigerous cyst (H&E, ×100)
۳۲	تصویر ۲: نمای میکروسکوپی یک جدار یک Odontogenic keratocyst (H&E, ×200)
۳۳	تصویر ۳: توزیع سلول های α -SMA ⁺ به صورت خفیف و پراکنده در نواحی نسبتاً عمقی جدار یک مورد (IHC, ×100) Dentigerous cyst
۳۳	تصویر ۴: واکنش سلولهای میوفیبروبلاست به صورت خفیف تا متوسط در ناحیه Subepithelial در یک مورد (IHC, α -SMA antibody, × 400) Dentigerous cyst
۳۴	تصویر ۵: واکنش شدید سلولهای میوفیبروبلاست با مارکر α -SMA در بافت همبند جدار یک Odontogenic keratocyst. به واکنش شدیدتر سلولها در ناحیه Subepithelial توجه شود (IHC, ×200)
۳۴	تصویر ۶: واکنش شدید سلولهای α -SMA ⁺ در ناحیه Subepithelial در یک مورد (IHC, ×400) Odontogenic keratocyst

عنوان:

بررسی سلولهای میوفیبروبلاست در ادنتوژنیک کراتوسیست و کیست دنتی ژور

مقدمه:

سلولهای میوفیبروبلاست استروما توانایی تسهیل پیشبرد ضایعات اپی تلیالی نئوپلاستیک را دارند که می تواند با رفتار بیولوژیکی آنها مرتبط باشد.

هدف:

هدف از این مطالعه بررسی ایمونوهیستوشیمی فراوانی سلولهای میوفیبروبلاست استروما در ادنتوژنیک کراتوسیست (OKC) و کیست دنتی ژور (DC) به منظور تعیین ارتباط آن با رفتار تهاجمی بیولوژیکی و ارزیابی ارتباط درجه حضور سلولهای میوفیبروبلاست استروما با شدت آماس بود.

مواد و روش کار:

این مطالعه شامل ۱۵ مورد ادنتوژنیک کراتوسیست و ۱۵ مورد کیست دنتی ژور بصورت بلوکهای پارافینه بود. ۵ مورد کارسینوم سلول سنگفرشی بعنوان گروه کنترل مثبت در نظر گرفته شد. فراوانی سلولهای میوفیبروبلاستهای استروما به روش ایمونوهیستوشیمیایی و با استفاده از درجه بندی نیمه کمی مبتنی بر شدت واکنش و رنگ پذیری در دو ناحیه مجزای تحت اپی تلیالی و بافت همبند عمقی در هر یک از موارد ارزیابی شد. درجه ارتشاح آماسی نیز در این دو منطقه درجه بندی شد. سپس داده ها با کمک آزمونهای Mann-Whitney و ضریب همبستگی Spearman با $P\text{value} < 0.05$ بعنوان معنی دار، مورد تجزیه و تحلیل آماری قرار گرفت.

نتایج:

فراوانی سلولهای میوفیبروبلاست استروما در ناحیه تحت اپی تلیالی در OKC در مقایسه با DC بطور معنی داری بیشتر بود ($P\text{-value} < 0.05$). همچنین رابطه ای معکوس و معنی دار بین درجه فراوانی سلولهای میوفیبروبلاست استروما و التهاب در ناحیه تحت اپی تلیالی بدست آمد.

($P\text{-value} < 0.05$)

نتیجه گیری :

فراوانی بیشتر سلولها میوفیبروبلاستهای استروما در ضایعات مهاجم ادنتوزنیک شناخته شده ای مثل OKC دلالت بر آن دارد که این سلولها می توانند در رفتار بیولوژیکی این چنین ضایعات ادنتوزنیک نقش داشته باشند. عوامل دارویی متعددی که کنترل کننده جمعیت سلولهای میوفیبروبلاست بافت همبند باشند ، می توانند بعنوان عاملی کمکی برای کاهش جراحی های گسترده در مواردی که کیستهای ادنتوزنیک مهاجمی وجود داشته باشند ، به کار رود.

واژه های کلیدی :

کیست ادنتوزنیک ، کیست دنتی ژور ، ادنتوزنیک کراتوسیست ، ایمونوهیستوشیمی ، شاخص تهاجم، میوفیبروبلاست

فصل اول

کلیات

Introduction

بیان مسئله و اهمیت موضوع

کیستهای ادنتوژنیک از جمله ضایعات شایع فک و دهان بوده که دارای رفتارهای بیولوژیکی متفاوت هستند برخی از آنها دارای رشد کند و تدریجی و برخی از آنها مثل odontogenic keratocyst (OKC) که دارای ضریب عود بالایی می باشد، مهاجم بوده و منجر به تخریب شدید استخوان می شود^(۱۹). تا کنون مطالعات متعددی در خصوص انواع شاخصهای اپی تلیالی و ارتباط آنها با خصوصیات بیولوژیکی کیستهای ادنتوژنیک انجام یافته است؛ همانند مطالعه بروز MIB-1 در اپی تلیوم برخی کیستها نظیر OKC، Dentigerous cyst (DC) و Radicular cyst^(۲۵) و یا استفاده از رنگ آمیزی نیترا نقره به صورت شاخص AgNOR که مطالعات نشان داده اند که این شاخص در OKC بیشتر از سایر کیستها بروز نموده و همچنین در مواردی از OKC که دارای ترانسفورماسیون بدخیمی بوده اند ارزیابی این شاخص می تواند دارای ارزش تشخیصی و پروگنوستیک داشته باشد^(۲۱) و یا شاخصهای IPO38, P53, Ki67 که برای تعیین فعالیت سلولهای اپی تلیالی در جدار کیستها به کار می روند، در مطالعات متعددی مورد تحقیق قرار گرفته اند^(۷ و ۱۱ و ۱۶ و ۳۰).

مطالعات انجام شده که پیشتر ذکر شد همه در خصوص ارتباط شاخصهای اپی تلیالی با رفتار بیولوژیکی کیستهای ادنتوژنیک بوده اند ولیکن مطالعات در مورد ارتباط عوامل غیر اپی تلیالی (همبندی یا مزانشیمی) با خصوصیات بیولوژیکی انواع متفاوت کیستهای ادنتوژنیک بسیار محدود و کم گزارش شده است^(۱۰ و ۱۴ و ۳۴ و ۲). یکی از این فاکتورهای همبندی سلولهای میوفیبروبلاست می باشد که مطالعات در مورد ضایعات دیگر نشان داده اند که این سلولها می توانند در تولید مولکولها و فاکتورهای رشد و آنژیوژنیک مؤثر بوده و در تهاجم و رشد بسیاری از سلولهای اپی تلیالی نئوپلاستیک نقش عمده ای داشته باشند^(۳۱).

از آنجایی که OKC کیست نسبتاً شایعی در فک بوده و در بسیاری از بیماران با عودهای مکرر همراه می باشد^(۱۹) و همچنین شاخص های مزانشیمی در مورد آن بسیار محدود گزارش شده

است (۱۴۳۴)، لذا هدف از این مطالعه مقایسه فراوانی SCORE سلولهای میوفیبروبلاست در جدار
همبندی OKC و DC به روش ایمونوهیستوشیمی بود.

طبقه بندی کیستهای ادنتوزنیک :

به جز موارد نادر و استثناء ، کیستهای داخل استخوانی مفروش از اپی تلیوم ، فقط در فکین دیده می شوند. به جز چند کیستی که ممکن است در نتیجه بدام افتادن اپی تلیوم در محل اتصال زوائد استخوانی ، در دوران جنینی به وجود آیند ، اغلب کیستهای فکی توسط اپی تلیومی پوشیده شده اند که منشأ آن از اپی تلیوم ادنتوزنیک می باشد؛ این کیست ها را کیست های ادنتوزنیک می نامند^(۱۹).

کیست های ادنتوزنیک بر حسب منشأ به دو گروه تکاملی و آماسی طبقه بندی می شوند^(۱۹). کیستهای تکاملی ادنتوزنیک، منشأ نا معلومی دارند اما به نظر نمی آید که نتیجه یک واکنش آماسی باشند. کیست های آماسی ادنتوزنیک به علت آماس به وجود می آیند^(۱۹).

انواع کیست های ادنتوزنیک بر اساس طبقه بندی سال ۱۹۹۲ سازمان بهداشت جهانی

(WHO)^(۱۹) عبارتند از :

الف) کیستهای با ماهیت رشدی تکاملی : ب) کیستهای با ماهیت آماسی :

- | | |
|-----------------------------------|--|
| ۱- کیست دنتی ژور | ۱- کیست پری آپیکال (ریشه ای) |
| ۲- کیست رویشی | ۲- کیست پری آپیکال (ریشه ای) باقیمانده |
| ۳- کراتوسیست ادنتوزنیک | ۳- کیست فورکای باکالی |
| ۴- کیست ادنتوزنیک اورتوکراتینیزه | |
| ۵- کیست لثه ای بالغین | |
| ۶- کیست لثه ای (آلوئولار) نوزادان | |
| ۷- کیست پرپودنتال طرفی | |
| ۸- کیست ادنتوزنیک کلسیفیه | |
| ۹- کیست ادنتوزنیک غده ای | |

کیست دنتی ژور (فولیکولار) :

شایع ترین کیست رشدی تکاملی ادنتوژنیک بوده که تاج یک دندان رویش نیافته را در بر می گیرد و در محل CEJ به دندان متصل می باشد. علت آن ناشناخته است اما به نظر می رسد که از تجمع مایع بین اپی تلیوم مینائی کاهش یافته و دندان و یا از جدائی فولیکول از اطراف تاج دندان رویش نیافته بوجود می آید. البته گاهی گفته شده است که این کیست به دلیل التهاب پری اپیکال دندان شیری رویی تشکیل می شود. گاهی اوقات اصطلاح کیست پارادنتال برای این ضایعات به کار می رود ، اما کاربرد این اصطلاح در مقالات گیج کننده است چرا که برای توصیف مواردی که به عنوان کیست باکالی فورکا شناخته شده اند به کار رفته است^(۱۹).

نمای بالینی و رادیو گرافیک :

این ضایعه بیشتر مولرهای سوم نهفته را درگیر کرده و محل های نسبتاً شایع دیگر عبارتند از : کاین های ماگزیلو پر مولرهای دوم مندیبل. گاهی با دندان های اضافی یا ادنتوما ارتباط دارند. اغلب در سن ۱۰-۳۰ سال و با شیوعی بیشتر در مردان سفید پوست دیده شده و انواع کوچک آن معمولاً بدون علامت هستند و فقط در بررسی های رادیوگرافیکی به طور اتفاقی در مواردی که برای تعیین علت عدم رویش انجام می شوند، کشف می شوند^(۱۹).

این کیستها معمولاً ممکن است به طور قابل ملاحظه ای بزرگ شده ، با تورمی بدون درد استخوان ناحیه را درگیر نموده و حتی نا قرینگی ایجاد کرده و یا عفونی شده و با درد و تورم همراه باشند^(۱۹).

از نظر نمای رادیو گرافی به طور معمول یک ناحیه رادیولوسنت تک حفره ای مرتبط با تاج دندان رویش نیافته مشاهده می شود که معمولاً حدودی مشخص و حاشیه ای اسکروتیک دارد و در موارد عفونی حدود و حاشیه ای نا مشخص داشته و در موارد بزرگ به دلیل وجود تراپکولاهای استخوانی نمای چند حفره ای پیدا می کند^(۱۹).

در نوع مرکزی (شایع ترین نما)، کیست تاج دندان را احاطه می کند و تاج در درون کیست قرار دارد^(۱۹).

نوع جانبی معمولاً به مولر سوم مزیانگولار نیمه نهفته مندیبل ارتباط داشته و در سطح جانبی ریشه تشکیل می شود و قسمتی از تاج را احاطه می نماید. در نوع محیطی کیست تاج را احاطه کرده و تا محدوده ای در طول سطح ریشه گسترش می یابد به طوری که به نظر می رسد قسمت اعظم ریشه درون کیست قرار گرفته است^(۱۹).

ممکن است کیستهای دنتی ژور دندانهای درگیر را تا فاصله قابل ملاحظه ای جا به جا کرده و باعث تحلیل ریشه دندانهای مجاور شوند در تشخیص افتراقی آن فولیکول بزرگ شده دندانی، ادنتوزنیک کراتوسیت، آملوبلاستوهای یونی سیستیک و بسیاری از تومورهای ادنتوزنیک و غیر ادنتوزنیک مطرح می باشند. بعضی محققین معتقدند قطر فضای رادیولوسنسی پاتولوژیک که تاج را احاطه می کند باید حداقل ۳ تا ۴ میلی متر باشد^(۱۹).

نمای هیستوپاتولوژی :

این نما بسته به التهابی یا غیر التهابی بودن کیست، متغیر است. در موارد غیر التهابی، دیواره همبندی شل حاوی مواد زمینه ای گلیکوز آمینو گلیکان، پوشش اپی تلیالی شامل ۲ تا ۴ لایه سلول غیر شاخی پهن مشاهده می شود که ممکن است در دیواره همبندی کیست بقایای اپی تلیوم ادنتوزنیک غیر فعال (به صورت طناب ها و جزایر کوچک) نیز دیده شود^(۱۹).

در نوع التهابی، دیواره فیبروزه دارای کلاژن بیشتر همراه با انفیلتراسیون متغیر سلول های التهابی مزمن، پوشش اپی تلیالی با درجات مختلف هیپر پلازی، تشکیل rete ridges و نمای سنگفرشی بارزتر دیده می شود. وجود سلولهای موکوسی، مژه دار و سباسه، چند پتانسیل بودن پوشش اپی تلیالی را در کیست نشان می دهد^(۱۹).

پیش آگهی و درمان :

درمان معمول شامل enucleation دقیق کیست همراه با خارج کردن دندان رویش نیافته است. اگر امکان رویش دندان دارای کیست وجود داشته باشد می توان بعد از برداشتن قسمتی از دیواره کیست، دندان را خارج نکرد و سپس با درمانهای ارتودنسی امکان رویش آن را فراهم نمود. درمان در مواردی که کیست وسیع باشد شامل مارسوپپالیزاسیون و سپس جراحی است^(۱۹).

پیش آگهی در اکثر موارد خوب است و به ندرت عود بعد از خارج کردن کامل آن دیده می شود^(۱۹).

کراتوسیست ادنتوژنیک (OKC) :

نوعی کیست ادنتوژنیک رشدی تکاملی است که دارای رفتار کلینیکی و نمای میکروسکوپیکی ویژه ای می باشد؛ از بقایای سلولهای تیغه دندانی ایجاد شده و برخلاف کیستهای دنتی ژور و رادیکولار، بزرگ شدن آن در اثر افزایش فشار اسموتیک نبوده بلکه رشد آن به فاکتورهای ناشناخته ذاتی در اپی تلیوم یا فعالیت آنزیماتیک در دیواره فیبروزه کیست ارتباط دارد. این کیست رابری محققین یک نئوپلاسم خوش خیم کیستیک در نظر می گیرند و بیش از ۳ تا ۱۱٪ از کل کیستهای ادنتوژنیک را شامل می شود^(۱۹).

نمای بالینی و رادیو گرافی :

در حدود ۶۰٪ موارد در افراد بین ۱۰ تا ۴۰ ساله دیده شده و در مردان کمی بیشتر دیده می شود. در ۶۰ تا ۸۰ درصد موارد در فک پایین و بیشتر در ناحیه خلفی، تنه وراموس آن دیده می شود^(۱۹).

OKC در اندازه کوچک معمولاً بدون علامت بوده ولی انواع وسیع تر آن ممکن است با درد، تورم یا درناژ همراه بوده یا بدون علامت باشند. ادنتوژنیک کراتوسیست در جهت قدامی خلفی در فضای مغز استخوان بدون اتساع واضح استخوانی رشد می کند^(۱۹). (برخلاف کیستهای رادیکولار و

دانتی ژور)

وجود OKC می تواند از نشانه های سندرم بازال سل نووس (سندرم گورلین) باشد. این ضایعه به صورت رادیو لوسنسی با حاشیه صاف می باشد ولی موارد وسیع تر به خصوص در خلف تنه و راموس فک پایین می تواند نمای چند حفره ای داشته باشد. در ۲۵ تا ۴۰٪ موارد یک دندان رویش نیافته در ضایعه دیده می شود که در چنین مواردی نمای مشابه کیست دنتی ژور دارد^(۱۹).

در افراد مسن با میانگین سنی تقریباً ۷۰ سال این ضایعه در ناحیه قدامی میانی فک بالا دیده می شود که نمای آن شبیه کیست مجرای نازویالاتین است^(۱۹).

نمای هیستوپاتولوژی :

دیواره ای شکننده و ظریف دارد که اغلب به سختی به صورت یک قطعه از استخوان جدا می شود. در حفره کیست مایعی شفاف شبیه ترانسودای سرم یا مواد پنیتری شکل دیده می شود که در بررسی میکروسکوپی حاوی دبری های کراتینیزه است. در دیواره فیبروزه ارتشاح سلولهای آماسی رؤیت نشده و پوشش اپی تلیالی از یک لایه یکنواخت اپی تلیوم مطبق سنگفرشی تشکیل شده که معمولاً ضخامت آن ۶ تا ۸ ردیف سلول است^(۱۹).

محل تماس اپی تلیوم و بافت همبندی مسطح بوده و rete ridges دیده نمی شود. جدائی قسمتهایی از اپی تلیوم پوشاننده از دیواره فیبروزه اغلب مشاهده شده و در سطح لومن سلولهای اپی تلیال پاراکراتوتیک مسطح وجود دارد که سلولهای سطحی موجدار و یا چین خورده دیده می شوند. لایه بازال به صورت سلولهایی با هسته هیپرکروم بوده و نمای نردبانی یا tomb - stone دارند. کیستهای اقماری کوچک و جزایر یا طنابهایی از اپی تلیوم ادنتوزنیک می تواند در جدار کیست قابل مشاهده باشد^(۱۹).

در موارد وجود التهاب ممکن است سطح پاراکراتینیزه لومن محو شده ، اپی تلیوم پرولیفرة شده و موجب تشکیل rete ridges همراه با از دست دادن نمای نردبانی اختصاصی لایه بازال شود^(۱۹).

درمان و پیش آگهی :

وجود ادنتوژنیک کراتوسیست در بررسی بالینی و رادیوگرافی ممکن است مورد شک قرار بگیرد ، تأیید هیستوپاتولوژیکی ضایعه برای تشخیص ضروری است. نهایتاً ادنتوژنیک کراتوسیست مانند دیگر کیستهای ادنتوژنیک ، با اناکولاسیون و کورتاژ درمان می شوند. خارج کردن یکباره و کامل کیست به دلیل طبیعت نازک و شکننده دیواره کیست اغلب مشکل است. برخلاف سایر کیستهای ادنتوژنیک ، ادنتوژنیک کراتوسیست اغلب تمایل به عود پس از درمان دارد. این که عود به خاطر بقایایی از کیست اصلی است که هنگام درمان خارج نشده اند یا کیست جدیدی است که از بقایای دنتال لامینا در محل کیست اصلی ، ایجاد شده است ، به طور قطعی مشخص نیست. فراوانی گزارش شده عود در مطالعات مختلف از ۵ تا ۶۲٪ متغیر است. گزارشات مختلفی که شامل تعداد زیادی از نمونه ها بوده اند ، میزان عود به طور متوسط ۳۰٪ بیان کرده اند. عود اغلب در ادنتوژنیک کراتوسیستهای فک پایین به ویژه در تنه خلفی و شاخه صعودی راموس دیده می شود^(۱۹).

اغلب ادنتوژنیک کراتوسیستها در ۵ سال پس از جراحی اولیه عود می کنند ولی تا ۱۰ سال بعد از جراحی اولیه هم ممکن است این کیستها عود کنند برای همین پیگیری بلند مدت بالینی و رادیوگرافی ضروری است^(۱۹).

بسیاری از جراحان ، استئوکتومی محیطی حفره استخوان با یک فرز استخوانی را برای کاهش فراوانی عود ، پیشنهاد می کنند. برخی دیگر سوزاندن شیمیایی حفره استخوان با محلول Carnoy را پس از خارج کردن کیست مفید می دانند. تزریق محلول Carnoy در داخل ضایعه ، برای جدا کردن کیست از دیواره استخوانی که باعث خروج آسانتر کیست و کاهش میزان عود آن می شود ، مورد استفاده قرار می گیرد. برخی جراحان ، پس از خارج کردن کیست و نمونه برداری به روش *(Incisional biopsy)* برای درمان ادنتوژنیک کراتوسیستهای بزرگ، لوله های درناژ پلی اتیلن را جایگذاری کرده تا به جمع شدن و در نتیجه کاهش اندازه حفره استخوانی کمک شود. این درمان

باعث ضخیم شدن پوشش اپی تلیالی شده که به خروج آسانتر و میزان عود بسیار کمتر ضایعه کمک می کند^(۱۹).

به غیر از تمایل به عود ، پیش آگهی کلی اغلب ادنتوزنیک کراتوسیست ها خوب است. گاهی یک ادنتوزنیک کراتوسیست موضعاً مهاجم ، بدون Resection موضعی و پیوند استخوان ، قابل کنترل نمی باشد. تمایل ادنتوزنیک کراتوسیستها به تغییرات بدخیمی نه تنها بیشتر نیست بلکه کمتر از دیگر کیستهای ادنتوزنیک است. بیماران با ادنتوزنیک کراتوسیست های متعدد باید از نظر تظاهرات سندرم Nevoid based cell carcinoma مورد بررسی قرار گیرند^(۱۹).