

الحمد لله
الذي هدانا لهذا
الذي كنا لنهتدي لولا
أن هدانا الله

دانشکده پردیس بین الملل

گروه زیست شناسی

زیست سلولی - مولکولی

عنوان:

بررسی غلظت VEGFR محلول در سرم بیماران مبتلا به سرطان کولون

از:

اورانوس عباسی

استاد راهنما:

دکتر فرهاد مشایخی

استادان مشاور:

دکتر ابراهیم میرزاجانی

دکتر صبا فخریه اصل

شهریور ۹۱

فهرست مطالب

عنوان.....	صفحه.....
چکیده فارسی.....	ح.....
چکیده انگلیسی.....	خ.....
فصل اول: مقدمه	
۱-مقدمه.....	۱.....
۱-۱-روده بزرگ.....	۲.....
۱-۱-۱-بافت شناسی.....	۲.....
۱-۱-۱-۱-سرورز.....	۲.....
۱-۱-۱-۲-لایه ی ماهیچه ای.....	۲.....
۱-۱-۱-۳-زیر مخاط.....	۳.....
۱-۱-۱-۴-مخاط.....	۳.....
۱-۲-۱-۲-آناتومی و فیزیولوژی.....	۳.....
۱-۲-۱-۱-آناتومی کولون.....	۵.....
۱-۲-۱-۱-۱-کولون بالا رو (Ascending colon).....	۵.....
۱-۲-۱-۱-۲-کولون افقی (Transverse colon).....	۵.....
۱-۲-۱-۱-۳-کولون پایین رو (Descending colon).....	۵.....
۱-۲-۱-۱-۴-کولون خمیده (sigmoid colon).....	۵.....
۱-۲-۱-۱-۵-رکتوم.....	۶.....
۲-۱-سرطان کلون.....	۶.....
۱-۲-۱-۱-بدخیمی یک پولیپ.....	۶.....
۲-۲-۱-مرحله بندی سرطان کلون.....	۷.....
۱-۲-۲-۱-سیستم مرحله بندی داک.....	۷.....
۲-۲-۲-سیستم مرحله بندی TNM.....	۷.....
۳-۲-۱-فاکتور های خطر.....	۱۲.....
۱-۳-۲-۱-سن.....	۱۲.....
۲-۳-۲-۱-جنسیت.....	۱۲.....
۳-۳-۲-۱-استعمال سیگار.....	۱۲.....

۱۲ رژیم غذایی
۱۳ چاقی مفرط
۱۳ تاریخچه خانوادگی
۱۴ ژنهای اصلی درگیر در سرطان کولون
۱۶ رگزایی
۱۶ جوانه زدن عروق خونی و بازآرایی بسترهای عروقی
۱۸ مفاهیم پایه در رگزایی
۱۸ کلید رگزایی (Angiogenic switch)
۱۹ فاکتورهای رشد اندوتلیال عروقی و گیرنده های آن
۱۹ فاکتورهای رشد فیروبلاستی (FGF)
۱۹ خانواده وازوهیبین
۲۱ (VEGF) Vascular Endothelial Growth Factor
۲۳ گیرنده های فاکتورهای رشد اندوتلیال عروقی (VEGFRs)
۲۴ ساختار گیرنده های فاکتورهای رشد اندوتلیال عروقی (VEGFRs)
۲۶ فرم های متفاوت گیرنده های فاکتورهای رشد اندوتلیال عروقی-۱ (VEGFR1)
۲۷ ریزش (Shedding)
۲۷ شیدازها
۲۹ sVEGFR11
۲۹ هدف از تحقیق

فصل دوم: مواد و روش ها

۳۰ ۱-۲- مواد و لوازم مورد نیاز
۳۰ ۱-۱-۲- مواد و لوازم مورد نیاز جهت نمونه گیری
۳۰ ۲-۱-۲- مواد و وسایل مصرفی جهت جداسازی سرم خون
۳۰ ۳-۱-۲- مواد و لوازم مورد نیاز جهت اندازه گیری غلظت کل پروتئین در سرم به روش بیوره
۳۱ ۴-۱-۲- مواد و لوازم موجود در کیت الایزا محصول شرکت R&D
۳۱ ۵-۱-۲- لوازم آزمایشگاهی مورد نیاز جهت کار با کیت الایزا
۳۲ ۲-۲- روش کار
۳۲ ۱-۲-۲- تهیه نمونه های سرم

۲-۲-۲-روش جداسازی سرم از خون..... ۳۲

۳-۲-اندازه گیری غلظت کل پروتئین در سرم به روش بیوره..... ۳۳

۱-۳-۲-روش کار..... ۳۳

۴-۲-روش الایزا..... ۳۴

۱-۴-۲-آماده سازی مواد جهت انجام روش الایزا..... ۳۴

۲-۴-۲-روش انجام الایزا..... ۳۵

۳-۴-۲-نکات مهم..... ۳۶

۴-۴-۲-نتایج آنالیزهای آماری..... ۳۷

فصل سوم: نتایج

۳-نتایج..... ۳۸

۱-۳-مشخصات نمونه های کنترل و بیمار..... ۳۸

۲-نتایج بررسی های آزمایشگاهی..... ۴۰

۱-۲-۳-نتایج جداسازی سرم ۴۰

۲-۲-۳-نتایج بررسی غلظت کل پروتئین..... ۴۰

۱-۲-۲-۳-نتایج آنالیز آماری..... ۴۱

۳-۲-۳-غلظت sVEGFR در سرم افراد بیمار و کنترل..... ۴۲

۱-۳-۲-۳-رسم منحنی استاندارد..... ۴۲

۲-۳-۲-۳-نتایج مقایسه تست الایزا در افراد بیمار و کنترل..... ۴۳

۳-۳-۲-۳-نتایج آنالیز آماری..... ۴۴

۴-۳-۲-۳-نتیجه ی مقایسه ی غلظت sVEGFR1 در مراحل مختلف بیماری..... ۴۵

۵-۳-۲-۳-محاسبه ی میزان P value بین گروه کنترل و مراحل مختلف بیماری..... ۴۶

فصل چهارم: بحث

۱-۴-بحث..... ۴۷

۲-۴-پیشنهادات..... ۵۲

منابع..... ۵۳

فهرست اشکال

موضوع.....	صفحه.....
شکل ۱-۱: بافت شناسی دیواره لوله گوارش.....	۲.....
شکل ۲-۱: آناتومی بخشهای مختلف کولون.....	۴.....
شکل ۳-۱: ساختار یک پولیپ در حال بدخیم شدن.....	۶.....
شکل ۴-۱: مرحله ۰ سرطان کولون.....	۸.....
شکل ۵-۱: مرحله ۱ سرطان کولون.....	۸.....
شکل ۶-۱: مرحله ۲ سرطان کولون.....	۹.....
شکل ۷-۱: مرحله ۳A سرطان کولون.....	۱۰.....
شکل ۸-۱: مرحله ۳B سرطان کولون.....	۱۰.....
شکل ۹-۱: مرحله ۳C سرطان کولون.....	۱۱.....
شکل ۱۰-۱: مرحله ۴ سرطان کولون.....	۱۱.....
شکل ۱۱-۱: تاثیر تاریخچه ی خانوادگی بر افزایش احتمال ابتلا به سرطان کولون.....	۱۴.....
شکل ۱۲-۱: آنژیوژنز.....	۱۶.....
شکل ۱۳-۱: مراحل انجام آنژیوژنز القا شده با تومور.....	۱۷.....
شکل ۱۴-۱: مکان و نحوه ی عملکرد VASH1 و VASH2.....	۲۰.....
شکل ۱۵-۱: نواحی قرارگیری ژن های VASH1 و VASH2 بر روی کروموزوم ها و رونوشت های مختلف شان.....	۲۱.....
شکل ۱۶-۱: ایزوفرم های مختلف VEGF.....	۲۲.....
شکل ۱۷-۱: الگوهای بیان، اختصاصیت لیگاندی و تاثیرات سلولی / فیزیولوژیکی گیرنده های فاکتور رشد اندوتلیال.....	۲۴.....
شکل ۱۸-۱: ساختار VEGFR-1 و VEGFR-3.....	۲۵.....
شکل ۱۹-۱: ساختار پرتئینی VEGFR1 متصل به غشا و فرم محلول آن (sVEGFR1).....	۲۵.....
شکل ۲۰-۱: مکانیسم تنظیمی شدیدنگ اکتودومین.....	۲۸.....
شکل ۲۱-۱: مکانیسم رقیق سازی گرادیان های VEGF توسط sVEGFR1.....	۲۹.....
شکل ۱-۲: روش آماده سازی محلول استاندارد.....	۳۵.....
شکل ۱-۳: جداسازی سرم از خون.....	۴۰.....
شکل ۲-۳: منحنی استاندارد.....	۴۱.....
شکل ۳-۳: منحنی جذب و غلظت در افراد بیمار.....	۴۳.....
شکل ۴-۳: مقایسه ی sVEGFR1 در دو گروه بیمار و کنترل سالم.....	۴۴.....
شکل ۵-۳: غلظت sVEGFR1 در مراحل مختلف سرطان کولون.....	۴۶.....

فهرست جداول

عنوان.....	صفحه.....
جدول ۱-۱: سیستم مرحله بندی داک برای سرطان کلون.....	۷.....
جدول ۱-۲: ژنهای مهم مرتبط با خطر سرطان کلون.....	۱۵.....
جدول ۱-۳: نتایج کلی بررسی ها.....	۳۸.....
جدول ۲-۳: مشخصات افراد بیمار.....	۳۸.....
جدول ۳-۳: میزان غلظت کل پروتئین در افراد سالم در مقایسه با افراد بیمار.....	۴۱.....
جدول ۳-۴: اطلاعات محلول های استاندارد.....	۴۲.....
جدول ۳-۵: نتایج میزان sVEGFR1 در افراد کنترل و بیمار و نتایج محاسبات آماری.....	۴۴.....
جدول ۳-۶: میزان sVEGFR1 در مراحل مختلف بیماری.....	۴۵.....
جدول ۳-۷: محاسبه ی میزان <i>P value</i> بین گروه کنترل و مراحل مختلف بیماری.....	۴۶.....

اندازه گیری غلظت VEGFR محلول در سرم بیماران مبتلا به سرطان کولون

اورانوس عباسی

سرطان کولون یکی از شایع ترین انواع سرطان ها در انسان می باشد. رشد عروق خونی جدید، پیش نیاز گسترش تومورها می باشد. فاکتور رشد اندوتلیال عروقی (VEGF) ، یک فاکتور مهم در آنژیوژنز، رشد و متاستاز تومورهای انسانی می باشد. تعداد زیادی از پروتئین های سرتاسری غشا به صورت پروتئولیتیکی، طی فرایند ریزش اکتودمین از سطح غشا جدا می شوند. در بین انواع بسیاری از گیرنده ها، ریزش اکتودمین در گیرنده VEGF گزارش شده است. هدف از این مطالعه، بررسی غلظت تمام پروتئین ها و تعیین بیان گیرنده فاکتور رشد اندوتلیال عروقی محلول (sVEGFR1)، در سرم بیماران مبتلا به سرطان کولون بود. نمونه های سرمی از افراد سالم (کنترل) و بیماران مبتلا به سرطان کولون تهیه شد و میزان غلظت تمام پروتئین ها به کمک روش بیوره و میزان sVEGFR1 به کمک روش الایزا اندازه گیری شد. تفاوت قابل ملاحظه ای در غلظت تمام پروتئین ها در افراد بیمار در مقایسه با افراد کنترل مشاهده نشد و همچنین میزان غلظت sVEGFR1 در سرم بیماران مبتلا به سرطان کولون به نسبت افراد سالم افزایش قابل ملاحظه ای داشت ($P=0.006$) که به ترتیب برابر با ۱۴۳ و ۱۰۰ pg/ml بدست آمد. این نتایج پیشنهاد می کنند که ریزش VEGFR1 می تواند به عنوان یک شاخص عملکردی و قابل اعتماد جهت پتانسیل بدخیمی یک تومور، گسترش آن و به طور کلی حضور تومور باشد. همچنین می توان نتیجه گرفت که سیگنال دهی VEGFR می تواند در پاتوفیزیولوژی سرطان کولون نقش داشته باشد.

کلمات کلیدی: sVEGFR1، سرطان کولون، ELISA، سرم

Abstract

Soluble VEGFR concentration in the serum of patients with colon cancer

Oranus Abbasi

Colorectal cancer (CRC) is one of the most common cancers in human. The development of new microvessels is a prerequisite for tumor progression. Vascular endothelial growth factor (VEGF) is important in angiogenesis, growth and metastasis of human tumors. Many integral membrane proteins are proteolytically released from the surface by a process known as ectodomain shedding. Among the many receptors for which the ectodomain shedding has been shown is VEGF receptor (VEGFR). The aim of this study was to determine the Total Protein Concentrations (TPC_s) and the expression of soluble VEGFR1 in the serum of patients with colon cancer. Serum samples from normal healthy (control) and patients with colon cancer were collected and total protein concentration (TPC) was measured using Bioret assay and the concentration of sVEGFR1 was determined by enzyme linked immunosorbent assay (ELISA). No significant change in the serum TPC of patients with colon cancer was seen as compared to control group. It was shown that the serum concentration of sVEGFR1 in the patients with colon cancer is significantly increased compared to normal control ($P=0.006$) which was 143 and 100 pg/ml, respectively. This result suggests that VEGFR1 shedding may provide a reliable and practical indicator of malignant potential, tumor progression and overall tumor burden. It is also concluded that VEGFR signalling might be involved in the pathophysiology of colon cancer.

Key words: sVEGFR1, colorectal cancer, ELISA, serum

۱-مقدمه:

سرطان کلورکتال در بین مردان سومین و در بین زنان دومین سرطان متداول به حساب می آید. بیشترین میزان ابتلای به این سرطان در استرالیا، زلاندنو، اروپا و امریکای شمالی گزارش شده است، در حالیکه کمترین میزان در آفریقا و جنوب مرکزی آسیا یافت شده است. میزان فراوانی سرطان کلورکتال بسرعت در چندین ناحیه که از لحاظ تاریخی دارای ریسک ابتلای پایینی بودند (مثل اسپانیا و تعدادی از کشورهای آسیای شرقی و اروپای شرقی) در حال افزایش می باشد. به میزان قابل توجهی، این فراوانی در بین مردان در جمهوری چک و ژاپن از حداکثر فراوانی مشاهده شده در ایالات متحده، کانادا و استرالیا (نواحی ای که میزان فراوانی سرطان کلورکتال در حال کاهش یافتن یا ثابت شدن است) بیشتر شده است. تصور می شود چنین رویدادهای نامطلوبی منعکس کننده ی تجمع فاکتورهای آسیب زا از جمله تغییر الگوی غذایی، چاقی و افزایش استعمال دخانیات می باشد. ایالات متحده تنها کشوری است که بطور وسیعی با تشخیص و خارج کردن زخمهای پیش سرطانی از طریق غربالگری، به کاهش فراوانی سرطان کلورکتال کمک کرده است (Edwards *et al.*, 2010). با وجود کاهش میزان مرگ و میر ناشی از سرطان کلورکتال در چندین کشور غربی (عمدتا بواسطه ی درمانهای بهبودیافته و افزایش آگاهی و تشخیص زودهنگام نتیجه می شود)، میزان ابتلا در بسیاری از کشورها با منابع و زیرساخت های درمانی محدودتر، بویژه امریکای مرکزی و جنوبی و اروپای شرقی در حال افزایش است (World Health Organization; 2008). فاکتورهای خطر برای سرطان کلورکتال شامل استعمال سیگار، عدم تحرک فیزیکی، اضافه وزن، مصرف گوشت های قرمز و کنسرو شده و مصرف بیش از حد الکل می باشد (Boyle *et al.*, 2008). برنامه های غربالگری کلورکتال بر پایه جمعیت، تنها در کشورهای توسعه یافته اقتصادی قابل انجام است، اگرچه بهتر است در آینده توجه به مناطقی از جهان معطوف شود که جمعیت سالخورده بیشتری دارند و سبک زندگی غربی رواج یافته است (Mandel *et al.*, 1993).

لنفاوی و اصلی ترین عصب سیستم گوارشی دیده می‌شود. این عصب، شبکه ی عصبی مزانتریک^۱ یا اورباخ^۲ نامیده می‌شود و شامل دو عصب سمپاتیک و پاراسمپاتیک می‌باشد (Hall and Guyton, 2011).

۱-۱-۱-۳- زیر مخاط

زیرمخاط لایه ای از بافت پیوندی و فیبرهای الاستیک بوده و شامل شبکه ای از عروق خونی، اعصاب و عروق لنفاوی می‌باشد. این لایه دارای شبکه عصبی مایسنر^۳ می‌باشد که مسئول کنترل ترشحات می‌باشد (Hall and Guyton, 2011).

۱-۱-۱-۴- مخاط

مخاط داخلی ترین لایه لوله گوارشی می‌باشد و خود از سه لایه تشکیل شده است:

- (۱) لایه ی پوششی از اپی تلیوم که شبیه یک لایه ی محافظتی عمل می‌کند و دارای عملکرد ترشچی و جذبی نیز می‌باشد.
- (۲) آستر مخاط^۴ که با اتصال به ماهیچه ی مخاطی از لایه ی اپی تلیوم حمایت می‌کند و از بافت پیوندی سست تشکیل شده است و شامل عروق خونی و لنفاوی می‌باشد.
- (۳) لایه ی عضله مخاطی که شامل رشته های ماهیچه ای صاف می‌باشد (Siegfried, 2002).

۱-۱-۲- آناتومی و فیزیولوژی

روده بزرگ در ادامه روده باریک قرار دارد و بخش انتهایی آن به سمت لگن باز می‌شود. وظیفه ی این بخش از سیستم گوارشی جذب آب از محتویاتی است که از روده کوچک وارد می‌شود، اگر چه روده کوچک هم مقداری آب جذب میکند اما این عمل در روده بزرگ تشدید میشود و در نهایت مدفوع نیمه جامدی حاصل میشود. روده بزرگ حدود ۱ متر و ۳۰ سانتی متر طول داشته و از انتهای ایلئوم تا مخرج ادامه دارد. قطر روده بزرگ از روده کور به سمت کولون سیگموئید از ۷ سانتی متر

¹ Mesenteric

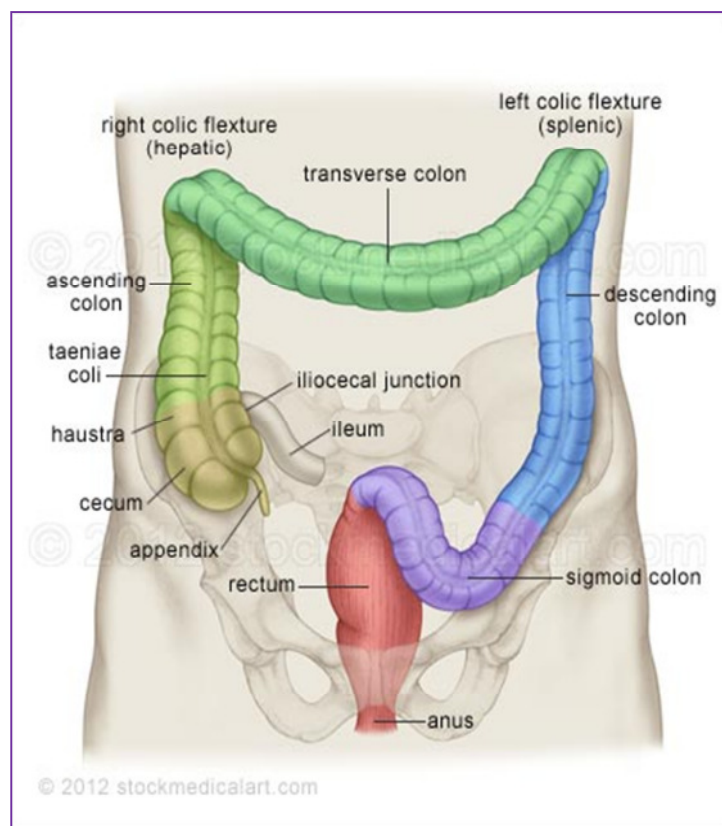
² Auerbach

³ Meissner's plexus

⁴ Lamina propria

به ۲/۵ سانتی متر کاهش می یابد. روده بزرگ دارای ۴ بخش میباشد: روده کور^۱، کولون^۲، رکتوم و مقعد^۳. کولون خود به ۴ بخش تقسیم میشود: کولون بالارو^۴، افقی^۵، پایین رو^۶ و سیگموئید^۶ (شکل ۱-۲) (Keshav, 2003).

روده بزرگ دارای تنوعات باکتریایی فراوانی می باشد. این باکتری ها به خوبی در روده زندگی می کنند و به طور معمول مشکلی ایجاد نکرده و نقش مهمی در هضم غذا داشته و کربوهیدرات را تخمیر کرده و هیدروژن، دی اکسید کربن و گاز متان آزاد می کنند. همچنین این باکتری ها انواعی از ویتامین ها از جمله ویتامین B و K نیز تولید می کنند. این باکتری ها مسئول تجزیه بیلی روبین و ایجاد رنگ قهوه ای مدفوع می باشند. در خارج از روده این باکتری ها می توانند باعث بیماری و مرگ شوند (Siegfried, 2002; Ellis, 2004).



شکل ۱-۲: آناتومی بخشهای مختلف کولون (Keshav, 2003)

- ¹ Caecum
- ² Anal
- ³ Ascending colon
- ⁴ Transverse colon
- ⁵ Descending colon
- ⁶ Sigmoid colon

۱-۲-۱-۱-آناتومی کولون

۱-۲-۱-۱-کولون بالا رو (Ascending colon)

کولون بالارو حدود ۱۵ سانتی متر طول داشته و به روده کور متصل است. کولون بالا رو در قسمت پیشین در هر دو سمت توسط پرده پری تونوم پوشانده شده است در حالیکه سطح پشتی آن دارای پرده مذکور نمی‌باشد. این بخش در سمت راست حفره ی شکمی تا سطح کبد بالا رفته و در این ناحیه به سمت چپ خمیده میشود. در این نقطه قلنج راست^۱ و یا انحنای کبدی^۲ را ایجاد کرده و به شکل کولون عرضی امتداد می یابد (Thibodeau and Patton, 2002).

۱-۲-۱-۲-کولون افقی (Transverse colon)

کولون افقی یک خمیدگی در کولون است که ۴۵ سانتی متر طول داشته و از انحنای کبدی چپ به سمت چپ حفره ی شکمی و قولنج چپ امتداد یافته، از جلوی معده و دوازدهه عبور کرده و در پایین ترین بخش طحال خمیده میشود (Watson, 2000).

۱-۲-۱-۳-کولون پایین رو (Descending colon)

کولون پایین رو در سمت چپ حفره ی شکمی به سمت پایین عبور کرده و تا ستیغ خاصه^۳ ادامه دارد و حدود ۲۵ سانتی متر میباشد. کولون پایین رو به نسبت کولون بالارو باریک تر بوده و در موقعیت خلفی تری قرار دارد (Thibodeau and Patton, 2002).

۱-۲-۱-۴-کولون خمیده (sigmoid colon)

این بخش از نزدیکی ستیغ خاصه آغاز شده و حدودا ۳۶ سانتی متر میباشد و تا مرکز استخوان خاجی میانی^۴ امتداد داشته و در سومین مهره ی خاجی به رکتوم تبدیل میشود. این بخش به طور کامل توسط پرده ی پری تونوم پوشانده شده است و به دیواره لگنی همانند یک V معکوس متصل است (Watson, 2000).

¹ Right colic

² Hepatic flexure

³ Iliac crest

⁴ Mid-sarcum

۱-۱-۲-۵-رکتوم

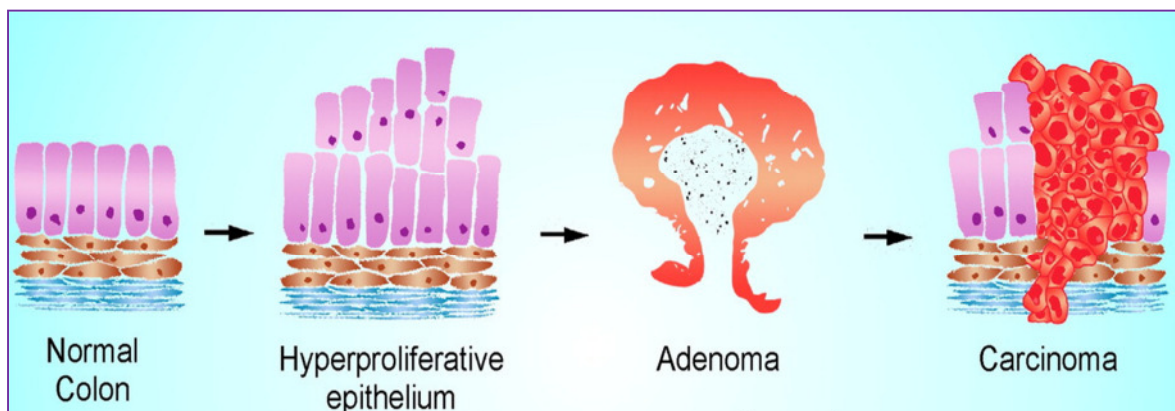
رکتوم حدود ۱۳ سانتی متر بوده و از جایی آغاز میشود که کولون پرده مزانتری خود را از دست میدهد. رکتوم در بخش پشتی لگن قرار دارد (Tortora and Grabowski, 2002).

۱-۲-سرطان کولون

تومورها میتوانند در دیواره بافت کولون و یا رکتوم رشد کنند که پولیپ^۱ نامیده میشوند. این تومورها میتوانند سرطانی و بدخیم^۲ و یا خوش خیم^۳ باشند. پولیپ های خوش خیم با گذشت زمان میتوانند به پولیپ های آدنوماتوس^۴ تبدیل شوند که در حقیقت حدود ۸۵٪ از سرطان های کولون از پولیپ های آدنوماتوس ایجاد میشوند. قابل ذکر است که سرطان کولون و رکتوم در مجموع سرطان کولورکتال نامیده میشوند (American Cancer Society, 2005).

۱-۲-۱-بدخیمی یک پولیپ

پولیپ آدنوماتوس پیش ساز آدنوکارسینومای کولون میباشد. ۸۵٪ موارد آدنوکارسینومای کولون از پولیپ های آدنوماتوس ایجاد میشوند. اکثریت پولیپ های آدنوماتوس خوش خیم میباشد و ممکن است به تومور بدخیم تبدیل شوند (شکل ۱-۳).



شکل ۱-۳: ساختار یک پولیپ در حال بدخیم شدن. از سمت چپ: کولون طبیعی، اپی تلیوم با قدرت تکثیر بالا، آدنوما و کارسینوما (<http://www.hopkinscoloncancercenter.org>).

¹ Polyp

² Malignant

³ Benign

⁴ Adenomatous

۱-۲-۲-۱- مرحله بندی^۱ سرطان کلورکتال۱-۲-۲-۱- سیستم مرحله بندی داک^۲

مرحله بندی یک سیستم جهانی جهت توصیف ، ارزیابی و مقایسه ی یک سرطان خاص و درمان آن می باشد. مرحله بندی سرطان کلورکتال اشاره به میزان گسترش و احتمالاً متاستاز آن دارد. سیستم مرحله بندی داک ، یک سیستم مرحله بندی ساده است که به طور گسترده مورد استفاده قرار می گیرد (جدول ۱-۱). در حالی که سیستم داک ارزش کلینیکی قابل توجهی در تشخیص، پیشرفت بیماری و تعیین بهترین درمان دارد، اما یک ارزیابی ناقص در مورد مناطق درگیر در بیماری ارائه می دهد (Pelengaris and Khan, 2006).

جدول ۱-۱: سیستم مرحله بندی داک در سرطان کلورکتال (Pelengaris and Khan, 2006).

میزان گسترش تومور	
تومور محدود به دیواره روده می باشد (مخاط و زیر مخاط)	A
تومور به درون دیواره روده از جمله لایه ی ماهیچه ای نفوذ کرده است	B1
تومور به سرتاسر دیواره روده نفوذ کرده است.	B2
تومور در گره های لنفاوی موضعی گسترش یافته است.	C
متاستاز به نواحی دورتر اتفاق افتاده است.	D

۱-۲-۲-۲-۱- سیستم مرحله بندی TNM^۳

سیستم مرحله بندی دیگر TNM نام دارد که توسط کمیته ی مشترک سرطان آمریکا (AJCC)^۴ طراحی شده است. این سیستم اطلاعات کاملی درباره ی میزان درگیری دیواره روده و گره های لنفاوی ارائه می دهد. T اشاره به تومور و عمق نفوذ آن در دیواره کولون دارد، N به تعداد گره های لنفاوی درگیر اشاره می کند و M اشاره به متاستاز دارد. این سیستم دارای ۵ مرحله می باشد.

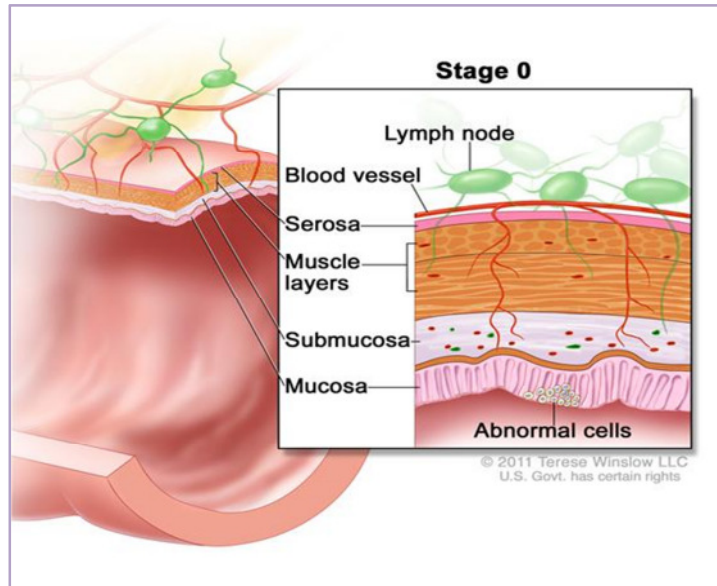
¹ staging

² Duke's staging system

³ Primary Tumor (T), Regional Lymph Nodes (N), Distant Metastases (M)

⁴ American Joint Committee on Cancer

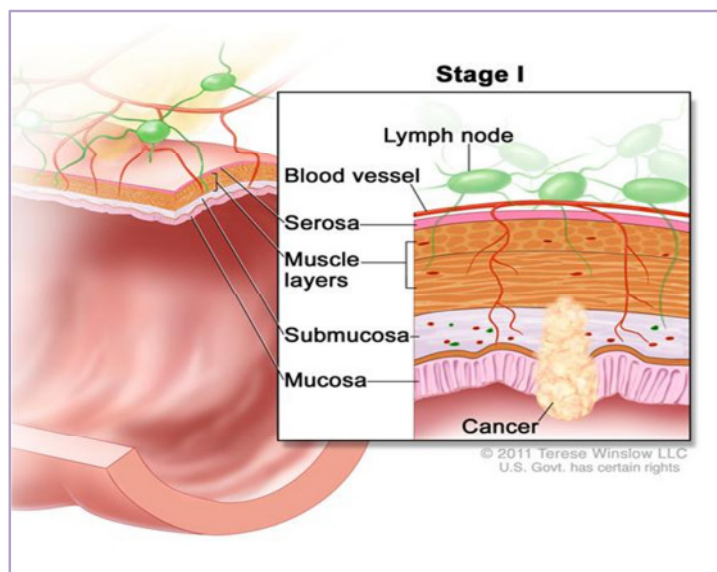
مرحله ی ۰: سلول های غیر طبیعی در بافت پوششی مخاط دیده می‌شوند و ممکن است این سلول ها سرطانی شده و گسترش یابند (شکل ۱-۴).



شکل ۱-۴: مرحله ی ۰ سرطان کلورکتال

(<http://www.hopkinscoloncancercenter.org>)

مرحله ی ۱: سلول های سرطانی در درون بافت پوششی مخاط تشکیل شده و در زیر مخاط هم گسترش یافته اند و ممکن است در لایه ی ماهیچه ای نیز گسترش یابند (شکل ۱-۵)



شکل ۱-۵: مرحله ی ۱ سرطان کلورکتال

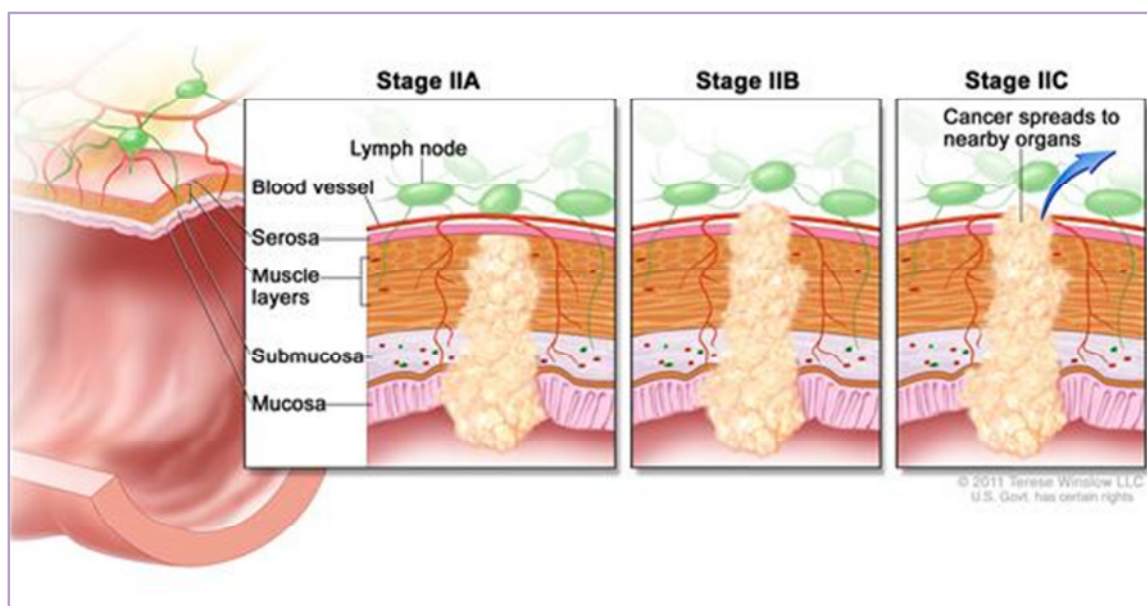
(<http://www.hopkinscoloncancercenter.org>)

مرحله ی ۲: به سه زیرمرحله ی ۲A، ۲B، ۲C تقسیم می‌شود (شکل ۱-۶)؛

در زیر مرحله ی ۲A سلول های سرطانی در لایه ی ماهیچه ای دیواره کلون گسترش می یابند.

در زیر مرحله ی ۲B سلول های سرطانی در لایه ی سروزی دیواره کلون گسترش یافته و اما در اندام های مجاور دیده نمی‌شوند.

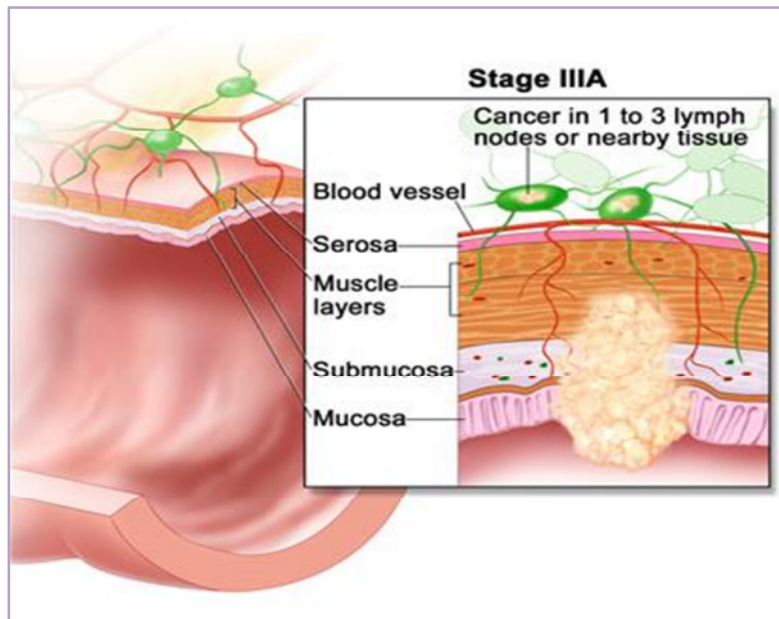
در زیر مرحله ی ۲C سلول های سرطانی از لایه ی سروزی در اندام های مجاور گسترش می یابند.



شکل ۱-۶: مرحله ی ۲ سرطان کلورکتال (<http://www.hopkinscoloncancercenter.org>)

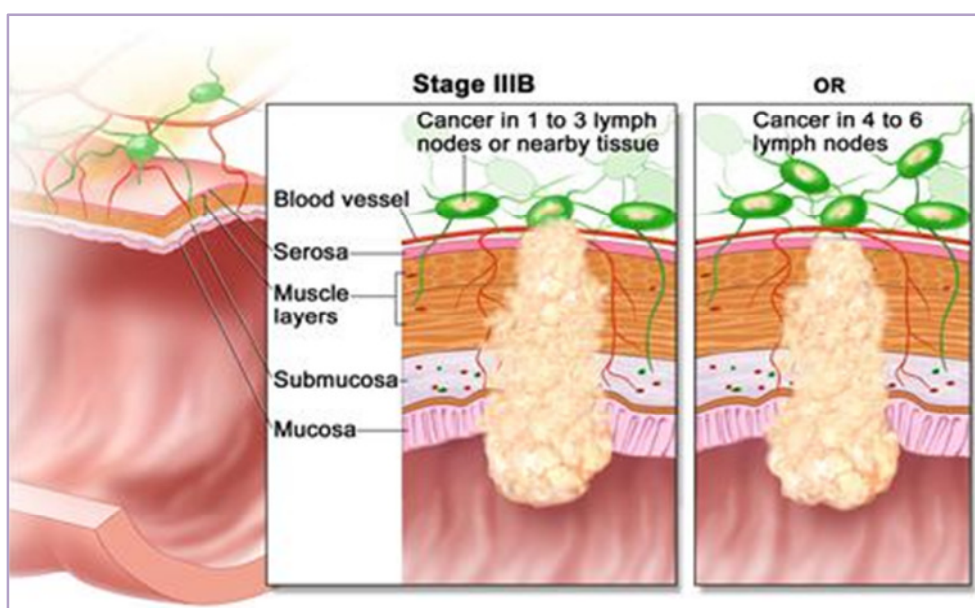
مرحله ی ۳ به سه زیرمرحله ی ۳A، ۳B، ۳C تقسیم می‌شود؛

در زیر مرحله ی ۳A، سرطان ممکن است از مخاط به بافت زیر مخاط نفوذ کرده و یا حتی در لایه ی ماهیچه ای هم گسترش یابد. سلول های سرطانی ۱ تا ۳ گره لنفاوی مجاور را درگیر می‌کنند (شکل ۱-۷).



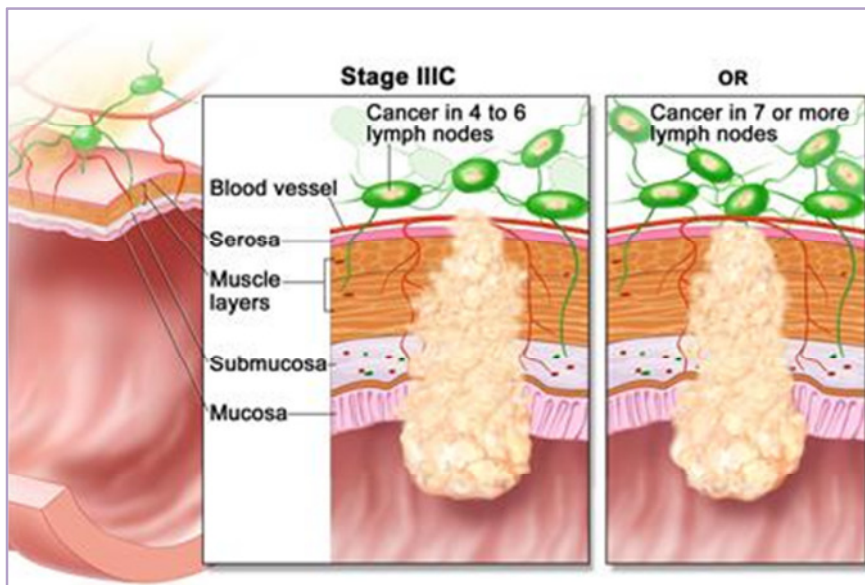
شکل ۱-۷: زیرمرحله ی ۳A سرطان کلورکتال (<http://www.hopkinscoloncancercenter.org>)

در زیر مرحله ی ۳B سلول های سرطانی از لایه ی ماهیچه ای به بافت سروز دیواره کلون نفوذ کرده و در این محل گسترش می یابند و اما به اندام های مجاور انتقال نمی یابند، این سلول ها بین ۱ تا ۳ گره لنفاوی را درگیر می کنند؛ و یا ممکن است سلول های سرطانی در بافت ماهیچه ای و یا لایه ی سروزی گسترش یابند و حدود ۴ تا ۶ گره لنفاوی را درگیر کنند (شکل ۱-۸).



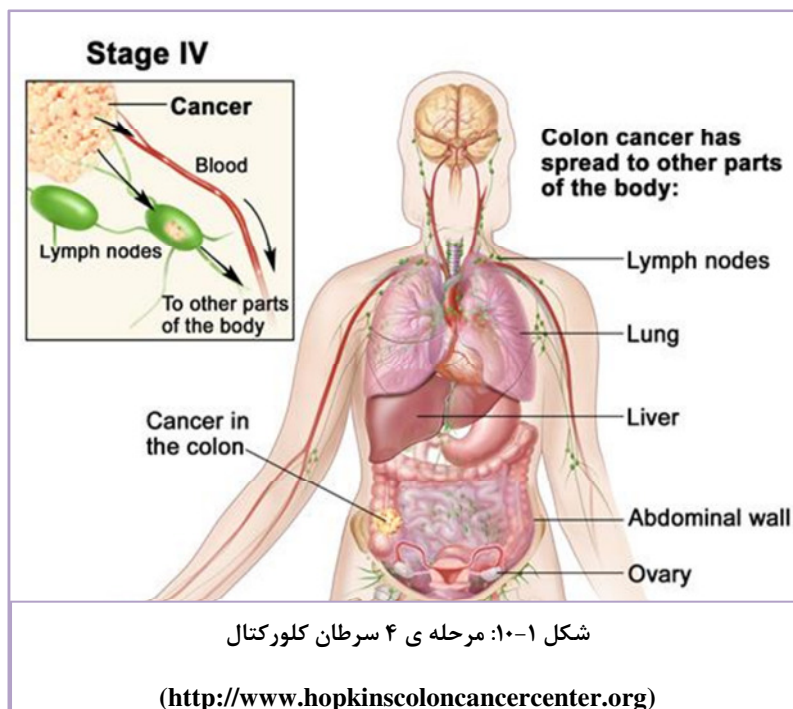
شکل ۱-۸: زیرمرحله ی ۳B سرطان کلورکتال (<http://www.hopkinscoloncancercenter.org>)

در زیر مرحله ی ۳C سلول های سرطانی در لایه ی سروزی دیواره کلون گسترش می یابند و اما اندام های مجاور را درگیر نمی کنند و حدود ۴ تا ۶ گره لنفاوی و یا ممکن است ۷ و یا تعداد بیشتری گره لنفاوی را درگیر کند (شکل ۱-۹).



شکل ۱-۹: زیرمرحله ی ۳C سرطان کلورکتال (<http://www.hopkinscoloncancercenter.org>)

در مرحله ی ۴ سرطان از طریق خون و گره های لنفاوی در سایر اندام ها از جمله کبد، ریه، تخمدان و دیواره شکمی گسترش می یابد (شکل ۱-۱۰) (Ross et al., 2001).



شکل ۱-۱۰: مرحله ی ۴ سرطان کلورکتال

(<http://www.hopkinscoloncancercenter.org>)