

دانشگاه ملی ایران
دانشکده پزشکی

پایان نامه

برای دریافت درجه تخصصی
در رشته پاتولوژی

موضوع :

" ملانوم بدخیم و درمان آن "

استاد راهنما :

جناب آقای دکتر رضا سلطانی نسب

نگارش :

دکترالین دانیال زاده

سال تحصیلی ۳۷-۲۵۳۶

سوگندنامه

اینک که برای پرداختن به پیشه پزشکی آماده هستم، از نخستین قدم با ایمانی کامل و
اختیاری تمام با فریفته بزرگ جهان هستی سوگند می‌کنم و در پیشگاه اکبر و عظمت او
پایانی استواری بندم و شهادت او دران به کاران حاضران را بر عهد و میثاق پایبند
شاهد گویم که در این امر خطیر همواره بر راه راست و درست مقام و نظام پزشکی
کام بردارم و عزت و حرمت طبابت و مصلحت و منفعت بیماران و نجوران را بر هر چیز برتر دارم
و در برابر فریب تمام و قدرت و منصب ثروت از جاده صلاح و عفاف انحراف نخواهم
بجاری که باره در رسم مردمی و انسانیت آئین پرستکاری و شرافت اصول اخلاقی و پزشکی
بنیانیت دارد دست نیازم. همواره بیماران را محرم یار و نجوران را انجوار و اندوه گسار باشم و
بگوشتم نادر دوران زندگی همیشه در پیش جهان بیدار و پیشگاه خداوند نگاهدارم و سر بلند و سرافراز بمانم.

اسناد

تاریخ

تقدیم به :

استاد گرامی جناب آقای دکتر رضا سلطانی نسب

تقدیم به :

روان شاد پدر بزرگوارم

تقديم به :

مادر و مادر شوهر عزیزم

بايك دنيا سپاس :

تقديم به همسر صبور و مهربانم

فهرست مطالب

صفحه	عنوان
۱	مقدمه
۴	پیگمانتاسیون پوست
۹	ملانوم اولیه
۱۱	اشکالات نامگذاری
۱۶	مطالعات هیستولوژی
۱۶	طبقه بندی ملانوم بد خیم اکسترا اوکولر
۱۸	ملانوم بد خیم S.S.T
۲۳	فاززاد ریال S.S.T
۲۳	فازورتیکال S.S.T
۲۸	ملانوم بد خیم L.M.T
۳۶	ملانوم بد خیم تیپ ندولر
۴۷	فازورتیکال ملانوم بد خیم تیپ ندولر
	خال هالو - وتیلیگوفنومن رپیگمانتاری همراه با
۵۱	ملانوم بد خیم
۵۳	رابطه بین ملانوم بد خیم و خال معمولی

ب

<u>صفحه</u>	<u>عنوان</u>
۵۴	ملانوم بد خیم زیر ناخن و کف دست
۵۵	ملانوم بد خیم در مخاط دهان و اذن و مقعد
۵۸	ملانوم بد خیم مادرزادی
۶۰	ملانوم بد خیم ایجاد شده روی یک بلونوس
۶۱	ملانوم بد خیمی که از احشاء سرچشمه میگیرد
۶۶	ملانوم بد خیم ارشی
	مطالعه اثرات تزریق ب. ث. ژ. در داخل ضایعه
۶۹	ملانومی در انسان
۷۹	مکانیسم عمل تزریق ب. ث. ژ. در داخل ضایعه
	ایمینوتراپی ب. ث. ژ. بعنوان مکمل پس از جراحی
۸۴	ملانوم بد خیم
۹۳	خطرات و عوارض ایمینوتراپی ب. ث. ژ.
۱۰۸	خلاصه و نتیجه
۱۲۱	رفرانس

.....

مقدمه

خیلی زود از زندگی جنین سلولهای بخصوصی از ستیخ عصبی بطرف پوست کوروشید چشم و نرم شاه مهاجرت میکنند و در داخل طبقه بازال اپیدرم در مشیمه چشم و در ضخامت پیر و آراکتوئید قرار میگیرند این سلولها بنام ملانوسیت خوانده میشوند عدد زیادی هم از این سلولها با پیدرم نرسیده و در نیمه راه در داخل درم و یا در ضخامت ملتحمه چشم باقی میمانند این سلولها بعداً " سرچشمه تومورهای خوشخیم و بدخیم متعدد و مختلفی میگردند . تومورها خوش خیم حاصله از این سلولها بنام خالها مشهوراند که مورد بحث ما نیستند

MALIGNANT MELANOMA

تومورهای بدخیم ملانوسیت ها بنام

خوانده میشوند .

ملانوماهای بدخیم در ۷۵ درصد موارد از خالها سرچشمه میگیرند و در

۲۵ درصد موارد بدون وجود يك خال قبلی مستقیماً از ملانوسیت های پوست

و یا احشاه بوجود میآیند .

با اینکه خالها در بدن تمام افراد و در تمام نژادها فراوانند و با اینکه

تعداد ملانوسیت های پوست و چشم و مترجموعاً " يك توده بزرگ سلولی را

تشکیل میدهند ملانومهای بدخیم تومورهای نادری هستند (در حدود

۱/۸ در هر یکصد هزار نفر جمعیت) .

این تومورها مخصوصاً در بچه ها کاملاً نادرانده ولی بعد از سنین

کودکی در هر سنی ممکن است بروز کنند با وجود ندرت این تومورها از نظر بالینی

ویا تولوژی بسیار حائز اهمیت اند زیرا :

۱- تومورهای کاملاً بدخیمی هستند که معالجه آنها بعد از استقرار

مشکل است .

۲- تمام انواع ملانوم یک جور رشد نمیکنند و لذا اپرونوستیک آنها

متفاوت است .

۳- طبقه بندی ملانومها دارای اهمیت بالینی و هیستولوژیک است .

۴- در چند سال اخیر ملانومها جزء تومورهای نورواندوکرین محسوب

شده و لذا از نظر بیولوژی ، بیوشیمی و هیستوشیمی اهمیت زیادی پیدا

کرده اند .

۵- ایمونوترابی ملانومها در بسیاری از موارد موفقیت آمیز بوده است

بنابراین اصول اینجانب تصمیم گرفتم که درباره ملانومهای بدخیم مطالعه

بیشتر بکنم و رساله تخصصی خود را درباره آنها تدوین نمایم برای انجام

این کار همواره از راهنماییهای بسیار ارزنده استاد ارجمندم آقای دکتر رضا
سلطانی نسب برخوردار بوده ام و لذا بر خود واجب میدانم که از کمکهای گرانبها
یشان
سپاسگزاری نمایم.

دکترالین دانیال زاده

پیگمانتاسیون پوست و اختلالات متابولیسم ملانین

سیستم ملانوسیت :

تعریف ملانین — عامل اصلی رنگ در پوست و مو و چشمهاست .

در انسان عمل آن حفظ درم از اثر زیان آور اشعه خورشید است . میزان

آن در بیماریهای مختلف فرق میکند و در اعضا دیگر نیز که بیماری باشد مقدار آن

متفاوت میشود .

کلمه ملانین از melas که یک کلمه یونانی بمعنی سیاه مشتق

شده است و نامیست که داده شده بیک ملکول با وزن ملکولی زیاد که درست

میشود وقتی تیروزیناز ، فنول تیروزین را اکسیده کرده و به دوپا تبدیل میکند و

آنرا تیروزین ملانین مینامند .

سلولهای ملانین با اسم unicellular gland گفته میشوند ،

و ذرات ملانین را در سلولهای اپیدرم ترشح میکنند .

تیروزین خیلی غیر محلول است و تاکنون نتوانسته اند آنرا تجزیه و جدا

نمایند . فقط فهمیده اند که ملانین ایندول دارد و کلاً از واحدهای —

indol-5-6-quinone تشکیل شده است . در حالیکه ملانین

گیاهی منشاء catechol دارد . از مطالعات رادیواکتیو دوپا

دihydroxy phenyl alanine بنظر میرسد که ملانین یک

indol-5-6-quinone dopaquinine ماده capolymer

و کربوکسیک اسید و indol-5-6-quinone به نسبت ۱ : ۲ : ۳

است .

بیوسنتز ملانین

ملانوسیتها در مرز درم و اپی درم و در بولب مو ، مجرای Uveal

اپی تلیوم پیگمانترین ، گوش داخلی و لپتومنز قرار دارند .

این گروههای سلولهای پخش شده کلا " سیستم ملانوسیتی را تشکیل

میدهند . تمام اینها بجز پیگمان رتین از نورال کرست سرچشمه گرفته اند و

میتوانند تیروزین را به د ویا هیدروکسیلاسیون تبدیل کنند . این سیستم آنالوگوس

است با سیستم کرومافین ولی با آن رابطه ندارد . هرچند که این سیستم هم

از نورال کرست سرچشمه گرفته و میتواند ملانین را به د ویا تبدیل کند ولی این

کار را یعنی هیدروکسیلاسیون را با tyrosine hydroxylase

انجام میدهد . در حالیکه ملانوسیت با تیروزیناز اینکار را انجام میدهد .

کرومافین د ویا را به آدرنوکروم تبدیل میکند در حالیکه ملانوسیت د ویا را به

ملانین تبدیل مینماید .

تومورهای خوشخیم و بدخیم غیرارزیشه موورتین در بقیه نواحی این سیستم ایجاد میشوند .

ملانوسیت‌های مرزی توسط دندریته‌های متعدد در سلولهای اپیدرم متصل شده‌اند .

در مرحله اول که تیروزین به دوپا تبدیل میشود تیروزیناز لازم است و در مرحله دوم هم که دوپا به ملانین تبدیل میشود بازهم این لازمت ولی در تبدیل دوپا کروم به 5-6-hydroxy indol acetic^{acid} این لازم نیست و روی (Zinc) وجود دارد . در ملانوسومها با غلظت زیاد ملانین هم این یون یافت شده است .

Biologic process underlying melanin pigmentation

پیگمانتاسیون ملانین در کراتینوسیتها و در ملانوسیتها باعث رنگ گرفتن پوست میشود . نسبت کراتینوسیت به ملانوسیت $\frac{۲۶}{۱}$ است . در نتیجه میزان ملانین موجود در کراتینوسیتها باعث رنگ گرفتن پوست میشود .

در مطالعاتی که بر روی پوست سیاه پوستان انجام گرفته دیده شده که میزان پیگمانتاسیون و تجمع آن در اپیدرم متفاوتست و میزان ملانین (ذرات ملانین) در کراتینوسیت‌های لایه بازال و سلولهای مالپیگی استراتوم کورنیوم

زیادست در افرادی که پوست تیره دارند نیز این چنین است برعکس در سفید پوستان (آنها که پوست روشن دارند) میزان ملانین در لایه مالپیگی کم بوده در استراتوم کورنیوم ملانین نبود و در لایه بازال فقط (در کراتینوسیتها^ی بازال) دیده شد .

در این سری از تحقیقات نه فقط میزان تولید ملانین در ملانوسومها مهم است بلکه تعداد ملانوسومهایی که وارد کراتینوسیتها میشوند نیز حائز اهمیت بشمار است .

فاکتور دیگر جهت تعیین ملانین طبیعی و غیر طبیعی ملانیزاسیون ملانوسومها^{ها} است . تا همین اواخر سه فاکتور ایجاد ملانوسوم بعلاوه ملانیزاسیون ملانوسوم و سکرسیون ملانوسوم مهمترین علت در پیدایش پیگمان ملانین نرمال و غیر نرمال بود . در چند سال گذشته یک چیز دیگر باین اضافه شد و آن چیز aggregation و degradation ضمن ترانسپورتشان به کراتینوسیتها بود . ملانوسوم موجود در ملانوسیتها بصورت اورگانل منفرد محدود است در کراتینوسیتها ایمن ملانوسومها میتوانند بحالت منفرد و محدود و یا در دستجات دوتایی و سه تایی که غشاء محدودی اورگانل را احاطه کرده در آیند .

این اورگانلهای حاوی ملانوسوم به اورگانل های حاوی ملانوسومهای —