



دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی درمانی استان کرمان
دانشکده پزشکی مهندس افصلی پور

پایان نامه

جهت دریافت درجه دکترای تخصصی پاتولوژی

عنوان:

بررسی بیان تریپتاز (Tryptase) در بیماران مبتلا به آدنوکارسینوم معده به روش
ایمونوهیستوشیمی و ارتباط آن با Stage بیماری

استاد راهنما:

دکتر مهدیه لشکری زاده

اساتید مشاور:

دکتر مریم ایرانپور

دکتر محمدرضا لشکری زاده

پژوهش و نگارش:

شیوا دیده بان

سال تحصیلی (آذر ۹۹)



**Kerman University of Medical Sciences
And Health Systems**

Thesis:

To receive a doctorate in pathology

Title

**Evaluation of tryptase expression in patients with gastric
adenocarcinoma by immunohistochemistry and its relation with stage
of disease**

Supervisor

Dr. Mahdieh Lashkarizadeh

Advisors

Dr. Maryam Iranpour

Dr. Mohammad Reza Lashkarizadeh

Research and writing

Shiva Didehban

Date (November, 2020)

فهرست مندرجات

۵	چکیده فارسی
۷	چکیده انگلیسی
۱	فصل اول
۱	مقدمه
۲	۱-۱ سرطان معده
۲	۱-۱-۱ بروز و اپیدمیولوژی
۲	۱-۱-۲ تنوع جغرافیایی
۳	۱-۱-۳ مطالعات مهاجرتی
۸	۱-۲ اهداف
۸	۱-۲-۱ هدف اصلی طرح
۹	۱-۲-۲ اهداف فرعی طرح
۹	۱-۲-۳ اهداف کاربردی طرح
۱۰	فصل دوم
۱۰	مروری بر مطالعات انجام شده
۱۴	فصل سوم
۱۴	مواد و روش ها
۱۵	۳-۱ روش تحقیق
۱۵	۳-۲ گروهها
۱۵	۳-۳ محل جمع آوری نمونهها
۱۵	۳-۴ روشهای جمع آوری نمونهها و تهیه بافت
۱۵	۳-۵ رنگ آمیزی ایمونوهیستوشیمی
۱۶	۳-۶ شمارش و طبقه بندی
۱۸	فصل چهارم
۱۸	نتایج
۱۹	۴-۱ یافته ها
۲۳	فصل پنجم
۲۳	بحث و نتیجه گیری
۲۴	۵-۱ بحث و نتیجه گیری
۲۶	منابع و مأخذ

فهرست جداول

- جدول ۱-۴: بررسی ارتباط سن بیماران و بیان تریپتاز ۱۹
- جدول ۲-۴: بررسی ارتباط جنسیت بیماران و بیان تریپتاز ۱۹
- جدول ۳-۴: بررسی ارتباط محل تومور بیماران و بیان تریپتاز ۲۰
- جدول ۴-۴: بررسی ارتباط تمایز تومور بیماران و بیان تریپتاز ۲۰
- جدول ۵-۴: بررسی ارتباط طبقه بندی تومور بیماران و بیان تریپتاز ۲۱
- جدول ۶-۴: بررسی ارتباط عمق تهاجم تومور بیماران و بیان تریپتاز ۲۱
- جدول ۷-۴: بررسی ارتباط درگیری غدد لنفاوی بیماران و بیان تریپتاز ۲۲
- جدول ۸-۴: بررسی ارتباط مرحله بندی تومور بیماران و بیان تریپتاز ۲۲

چکیده فارسی

مقدمه و اهداف: سرطان معده به عنوان یکی از شایعترین تایپ های سرطان دستگاه گوارش تحت تاثیر فاکتورهای ژنتیکی و به ویژه فاکتورهای microenviromental مانند سلولهای ایمنی قرار می گیرد. ماست سل ها یکی از این سلول می باشند که نقش مهمی در پیشرفت انواع مختلف تومورها ایفا می کنند. این سلولها به وسیله تریپتاز که یکی از اصلی ترین ترشحات آنهاست شناسایی می شوند. در این مطالعه به ارزیابی پروگنوز سرطان معده و ارتشاح ماست سل ها در تومور با واسطه بررسی بیان تریپتاز می پردازیم.

روش ها: بیان تریپتاز بوسیله بررسی ایمونوهیستوشیمی در نواحی تومورال از بلوک های پارافینی ۵۰ بیمار مبتلا به سرطان معده انجام گرفت.

ارتباط بین شاخصهای کلینیوپاتولوژیک بیماران شامل سن، جنس، محل تومور، طبقه بندی تومور، عمق تهاجم تومور، مرحله بندی TNM، و متاستاز غدد لنفاوی با بیان تریپتاز مورد ارزیابی قرار گرفت.

یافته ها: نتایج بررسی ایمونو هیستوشیمی بر روی نمونه های تومورال بدین صورت بود: سطح بالای بین تریپتاز در ۶۴٪ زنان، ۷۲٪ بیماران با تومور در ناحیه بادی معده، ۴۳/۵٪ بیماران با تومور با تمایز اندک، ۵۳٪ موارد با نوع روده ای، ۵۶٪ بیماران با stage بالاتر بیماری و در نهایت ۵۳/۵٪ موارد با متاستاز غدد لنفاوی دیده شد.

بحث و نتیجه گیری: سطح بالاتر بیان تریپتاز در بیماران با مرحله بالاتر تومور معده دیده شد. بنابراین توصیه می شود که تعیین میزان ماست سلها در تومور با واسطه بیان تریپتاز می تواند پیشگویی کننده رفتار تومور باشد.

کلمات کلیدی: تریپتاز، ماست سل، سرطان معد

چکیده انگلیسی

Abstract

Background:

Gastric carcinoma as one common types of gastrointestinal cancers is influenced by genetic and especially microenviromental factors such as immune cells. Mast cells are one of them that play an important role in progression of different tumor types. They can be identified by tryptase, one of their main secretion. Here in we evaluate gastric cancer prognosis and mast cell infiltration by evaluation of tryptase expression.

Method:

Tryptase expression is investigated by immunohistochemistry on tumoral parts of paraffin blocks from 50 gastric cancer patients.

Relation between clinicopathological characteristics of patients including age, gender, tumor location, classification, depth of tumor invasion, TNM stage, and lymph node metastasis with tryptase expression were evaluated.

Results:

Tryptase immunohistochemistry was done on tumoral specimens and analysis revealed: High tryptase expression in 64% of female patients, 72% of patients with tumor in gastric body, 43.5% of them with poorly differentiated tumors, 53% of intestinal type ones, 56% of patients with higher disease stage and finally 53.5% with lymph node metastasis.

Discussion:

High expression of tryptase is related to higher TNM stage of gastric cancer, so we suggest that defining mast cells population by tryptase expression may represent this tumor behavior.

Key Words: Tryptase, Mast cells, Gastric cancer

منابع و مأخذ

1. Jameson JL, Fauci AS, editors. Harrison's principles of internal medicine, 20th ed. McGraw-Hill Publication; 2018. 873 p.

2. <http://www.uptodate.gov/ncidod/EID/eid.htm>

۳. رضا ملک زاده، آینا ریاحی، سید علیرضا سجادی، سرطان معده در ایران، تابستان ۱۳۸۷، دوره ۱۳، شماره ۲؛ از

صفحه ۱۰۷ تا صفحه ۱۱۲

4. Rosai J.: Surgical Pathology, MOSBY ELSEVIER Publication, 2011.
5. Lin C, Liu H, Zhang H, Cao Y, Li R, Wu S, et al. Tryptase expression as a prognostic marker in patients with resected gastric cancer. *BJS*. 2017; 104: 1037–1044.
6. Yano H, Kinuta M, Tateishi H, Nakano Y, Matsui S, Monden T et al. Mast cell infiltration around gastric cancer cells correlates with tumor angiogenesis and metastasis. *Gastric Cancer* 1999; 2: 26–32.
7. Ribatti D, Guidolin D, Marzullo A, Nico B, Annese T, Benagiano V, et al. Mast cells and angiogenesis in gastric carcinoma. *Int. J. Exp. Path.* 2010, 91, 350–356.
8. Blair RJ, Meng H, Marchese MJ, Ren S, Shwartz LB, Tonnesen MG, et al. Human Mast Cells Stimulate Vascular Tube Formation Tryptase Is A Novel, Potent Angiogenic Factor. *The Journal of Clinical Investigation* 1997; 99: 2691–2700.
9. Foster B, Schwartz L, Devouassoux G, Metcalfe D, Prussin C. Characterization of mast-cell tryptase-expressing peripheral blood cells as basophils. *J Allergy Clin Immunol.* 2002; 109: 287–93.
10. Im KS, Kim JH, Yhee JY, Yu CH, Kim NH, Nho WG, et al. Tryptase-Positive Mast Cells Correlate with Angiogenesis in Canine Mammary Carcinoma. *J. Comp. Path.* 2011; 144: 157-163.
11. Conti P, Castellani ML, Kempuraj D, Salini V, Vecchiet J, Tetè, et al. S. Role of Mast Cells in Tumor Growth. *Annals of Clinical & Laboratory science.* 2007; 37(4).
12. Junior DAS, Santana AC, Silva EZ, Oliver C, Jamur MC. The Role of Mast Cell Specific Chymases and Tryptases in Tumor Angiogenesis. *BioMed Research International.* 2015.
13. Maciel TT, Moura IC, Hermine O. The role of mast cells in cancers. *F1000Prime Reports* 2015, 7:09.
14. Ammendola M, Sacco R, Zuccalà V, Luposella M, Patruno R, Gadaleta P, et al. Mast Cells Density Positive to Tryptase Correlate with Microvascular Density in both Primary Gastric Cancer Tissue and Loco-Regional Lymph Node Metastases from Patients That Have Undergone Radical Surgery. *Int. J. Mol. Sci.* 2016; 17: 1905.
15. Sammarco G, Gadaleta C, Zuccalà V, Albayrak E, Patruno R, Milella P. Tumor Associated Macrophages and Mast Cells Positive to Tryptase Are Correlated with Angiogenesis in Surgically-Treated Gastric Cancer Patients. *Int. J. Mol. Sci.* 2018; 19: 1176.
16. Lv Y, Zhao Y, Wang X, Chen N, Mao F, Teng Y, et al. Increased intratumoral mast cells foster immune suppression and gastric cancer progression through TNF- α -PD-L1 pathway. *Journal for ImmunoTherapy of Cancer* 2019; 7: 54

17. Chan JK, Magistris A, Loizzi V, Lin F, Rutgers J, Osann K, et al. Mast cell density, angiogenesis, blood clotting, and prognosis in women with advanced ovarian cancer. *Gynecologic Oncology* 2005; 99: 20 – 25

The Expression of tryptase in Patients with gastric Cancer and its Associated Factors

Shiva Didehban*1, Mahdiah Lashkarizadeh2

1. Anatomical and clinical pathology resident, Department of pathology, Kerman university of medical sciences, Kerman, Iran
E-mail: sh.dideban@gmail.com
2. Department of pathology and stem cell Research Center, School of medicine, Kerman university of medical sciences, Kerman, Iran.
E-mail: mh.lashkarizadeh@gmail.com



وزارت بهداشت درمان و آموزش پزشکی

دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی و درمانی کرمان

دانشکده پزشکی - آموزش بالینی

نمره نهایی دفاع از پایان نامه

پایان نامه تحصیلی دکتر شیوا دیده بان

تحت عنوان :

بررسی بروز بیان تریپتاز (Tryptase) در بیماران مبتلا به آدنوکارسینوم معده به روش
ایمونوهیستوشیمی و ارتباط آن با stage بیماری

جهت دریافت درجه دکترای تخصصی پاتولوژی

در تاریخ 99/9/9 باحضور اساتید راهنما و اعضای محترم هیئت داوران دفاع و با میانگین نمره 20 مورد تایید قرار گرفت.

سمت

استاد راهنما

استادیار

دکتر مهدیه لشکری زکوه
دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی و درمانی کرمان
پاتولوژی - پاتولوژی بالینی
شماره تماس: ۰۸۱۷۱۰۰۲۳۸۸

سمت

استاد مشاور

دانشیار

دکتر محمدرضا لشکری زکوه
دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی و درمانی کرمان
پاتولوژی - پاتولوژی بالینی
شماره تماس: ۰۸۱۷۱۰۰۲۳۸۸

استادیار

دکتر مریم ایرانپور

مهر و امضای مسئول شورای پژوهشی بالینی
دکتر مریم ایرانپور
دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی و درمانی کرمان
پاتولوژی - پاتولوژی بالینی
شماره تماس: ۰۸۱۷۱۰۰۲۳۸۸



مرکز آموزش درمانی تخصصی پودر
 صورتجلسه دفاع از پایان نامه

جلسه دفاع از پایان نامه خانم آفتاب دانشجو دوره دانشگاه علوم پزشکی کرمان

افضای پودر با عنوان

پودر (Protease) در پستان صلابه دانشجو دوره دانشگاه علوم پزشکی کرمان

در ساعت روز تاریخ با حضور اعضای محترم هیئت داوران و نماینده شورای پژوهشی

بالیبی دانشکده پزشکی برگزار گردید.

مهر و امضاء	نمره (از بیست)	نام و نام خانوادگی	سمت
	۲۰	دکتر مهرداد نوکری	استادان (راهنما)
	۲۰	دکتر فواد نوکری	استادان (مشاور)
	۲۰	دکتر امیر نوکری	عضو هیأت داوران
	۲۰	دکتر امیر نوکری	عضو هیأت داوران
	۲۰	دکتر امیر نوکری	عضو هیأت داوران (نماینده شورای پژوهشی بالینی)

پس از استماع مراحل اجرا و نتایج حاصله، پایان نامه با درجه عالی و نمره ۳۰ (از بیست) مورد تأیید قرار گرفت.

روال برگزاری جلسه دفاع از پایان نامه و صحت مدارک ارائه شده شامل خلاصه مقالات و مقالات استخراج شده از پایان نامه مورد تأیید

اینجانب دانشجو دوره نماینده شورای پژوهشی بالینی می باشد.

دکتر امیر نوکری
 مهر و امضاء