



دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی و درمانی کرمان
دانشکده ی پزشکی مهندس افضلی پور

پایان نامه:

جهت دریافت درجه دکتری تخصصی آسیب شناسی

عنوان:

بررسی یافته هایی هیستوپاتولوژیک و بیان مارکرهایی ایمونوهیستوشیمی Bcl-2 و

Caspase-3

در تومور مننژیوما با تهاجم مغزی در بیماران مراجعه کننده به بیمارستان شهید باهنر طی

سال های ۹۴-۹۹

استاد راهنما:

دکتر شهریار دبیری

دکتر الهام جعفری

استاد مشاور:

دکتر مریم ایرانپور

پژوهش و نگارش:

دکتر نجمه السادات فدایی

زمستان ۱۴۰۰



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

Thesis:

To receive a Ph.D. degree in Pathology

Title:

**Evaluation of histopathological findings and expression of
immunohistochemical markers Bcl-2 and Caspase-3 in meningioma tumor
with cerebral invasion in patients referred to Shahid Bahonar Hospital
during 2015-2020**

Supervisors:

**Dr Shahriar Dabiri
Dr Elham Jafari**

Advisor:

Dr Maryam Iranpoor

Research and writing:

Najmeh Fadae

Date:

January 2022

فهرست مندرجات

فصل اول: مقدمه و اهداف

۱-۱ مقدمه	۲
۲-۱ مننژیوما	۳
۱-۲-۱ تقسیم بندی مننژیوم	۴
۱-۲-۲ بررسی و یافته های تشخیصی مننژیوم	۶
-ویژگی های بافت شناسی مننژیوم	۷
۱-۲-۳ مننژیوما با تهاجم مغزی	۷
۴-۲-۱ درمان مننژیوم	۷
۱-۳ آپوپتوز	۸
۴-۱ Caspase-3	۸
۱-۵ Bcl-2	۹
۱-۶ اهداف	۱۰
۱-۶-۱ هدف کلی	۱۰
۲-۶-۱ اهداف اختصاصی	۱۰
۳-۶-۱ اهداف کاربردی	۱۱
۷-۱ فرضیات	۱۱

فصل دوم: بررسی متون

۱-۲ بررسی متون	۱۴
----------------------	----

فصل سوم: مواد و روش ها

۳-۱ نوع مطالعه	۱۸
۲-۳ روش محاسبه حجم نمونه و تعداد آن	۱۸
۳-۳ روش نمونه گیری	۱۸
۳-۴ معیارهای ورود به مطالعه	۱۹
۳-۵ معیار های خروج از مطالعه	۲۰
۳-۶ روش رنگ آمیزی ایمونوهیستوشیمی	۲۰
۳-۷ ویژگی مارکر های ایمونوهیستوشیمی	۲۰

۲۲	۸-۳ تجزیه و تحلیل داده ها
۲۲	۹-۳ ملاحظات اخلاقی
	فصل چهارم: یافته ها
۲۴	۴-۱ گزارش توصیفی متغیرها
۲۶	۴-۲ تعیین و مقایسه میانگین سنی در نمونه های مورد بررسی
۲۸	۴-۳ تعیین فراوانی نمای هیستولوژی در نمونه های مورد بررسی
۲۸	۴-۴ بررسی و مقایسه ی فراوانی هیستوپاتولوژیک با درجه های گرید بندی WHO
۳۰	۴-۵ تعیین و مقایسه نمای هیستولوژیک در نکروز و میتوز
۳۱	۴-۶ تعیین و مقایسه متغیرهای دموگرافیک در دو گروه با تهاجم مغز و بدون تهاجم مغز
۳۲	۴-۷ تعیین و مقایسه متغیرهای دموگرافیک بر حسب درجه میتوز
۳۴	۴-۸ تعیین فراوانی متغیرهای دموگرافیک و هیستولوژیک در دو گروه مورد و شاهد
۳۶	۴-۹ تعیین فراوانی بیان مارکرهایی ایمونوهیستوشیمی در نمونه های مورد بررسی
۳۷	۴-۱۰ تعیین و مقایسه متغیرهای دموگرافیک بر حسب درجه بیان Bcl-2 در ایمونوهیستوشیمی
۳۸	۴-۱۱ تعیین و مقایسه متغیرهای دموگرافیک بر حسب بیان Caspase-3 در ایمونوهیستوشیمی
۴۰	۴-۱۲ تعیین و مقایسه مارکر ایمونوهیستوشیمی در دو گروه با تهاجم مغز و بدون تهاجم مغز
۴۰	۴-۱۳ تعیین و مقایسه بیان مارکرهایی ایمونوهیستوشیمی با وجود نکروز در تومور
۴۱	۴-۱۴ تعیین و مقایسه مارکر ایمونوهیستوشیمی در تعداد میتوز
۴۲	۴-۱۵ تعیین و مقایسه بین Caspase-3 با Bcl-2 در رنگ آمیزی ایمونوهیستوشیمی
۴۳	۴-۱۶ تعیین و مقایسه ی بیان Bcl-2 با درجه های گرید بندی WHO
۴۳	۱۷-۴ تعیین و مقایسه ی بیان Caspase-3 با درجه های گرید بندی WHO
۴۴	۴-۱۸ بررسی و مقایسه ی متغیر های دموگرافیک با درجه های گرید بندی WHO
	فصل پنجم: بحث و نتیجه گیری
۴۷	۱-۵ بحث
۵۱	۵-۲ نتیجه گیری
۵۲	پیشنهادات
۶۰	پیوست ها

فهرست جداول، نمودارها و اشکال

- تصویر ۳-۱ نمای انواع تاپیهای هیستولوژیک تومور مننژیوما در بیماران مورد بررسی (بزرگنمایی $10\times$) ۱۹
- جدول ۳-۱ ویژگی های مارکر های ایمونوهیستوشیمی ۲۱
- تصویر ۳-۲ تصویر رنگ آمیزی ایمونوهیستوشیمی مارکر های Bcl-2 و Caspase-3 در نمونه های مورد بررسی (بزرگنمایی $40\times$) ۲۲
- جدول ۴-۱ تعیین متغیرهای دموگرافیک نمونه های مورد بررسی ۲۵
- جدول ۴-۲ تعیین میانگین سنی در نمونه های مورد بررسی ۲۶
- جدول ۴-۳ تعیین و مقایسه میانگین سنی در نمونه های مورد بررسی ۲۶
- جدول ۴-۴ تعیین فراوانی نمای هیستولوژی در نمونه های مورد بررسی ۲۸
- جدول ۴-۵ بررسی و مقایسه ی فراوانی هیستوپاتولوژیک با درجه های گرید بندی WHO ۲۹
- جدول ۴-۶ تعیین و مقایسه نمای هیستولوژیک تومور مننژیوما با وجود نکروز و میزان میتوز در نمونه هایی مورد بررسی ۳۰
- جدول ۴-۶ تعیین و مقایسه متغیرهای دموگرافیک در دو گروه با تهاجم مغز و بدون تهاجم مغز ۳۱
- جدول ۴-۷ تعیین و مقایسه متغیرهای دموگرافیک در دو گروه با تهاجم مغز (۳۹ نفر) و بدون تهاجم مغز (۱۴۴ نفر) ۳۱
- جدول ۴-۸ تعیین و مقایسه متغیرهای دموگرافیک بر حسب درجه میتوز Benign (۱۲۴ نفر)، Atypical (۵۷ نفر)، Malignant (۳ نفر) ۳۲
- جدول ۴-۹ فراوانی متغیرهای هیستولوژیک در دو گروه مورد (۳۹) و شاهد (۳۳) ۳۴
- جدول ۴-۱۰ فراوانی متغیرهای دموگرافیک در دو گروه مورد (۳۹) و شاهد (۳۳) ۳۵
- جدول ۴-۱۱ تعیین فراوانی مارکر ایمونوهیستوشیمی در نمونه های مورد بررسی ۳۶
- نمودار ۴-۱ فراوانی مارکر ایمونوهیستوشیمی Bcl-2 در نمونه های مورد بررسی ۳۶
- نمودار ۴-۲ فراوانی مارکر ایمونوهیستوشیمی Caspase-3 در نمونه های مورد بررسی ۳۷
- ۴-۱۰ تعیین و مقایسه متغیرهای دموگرافیک بر حسب درجه بیان Bcl-2 در ایمونوهیستوشیمی ۳۷

- جدول ۴-۱۲ تعیین و مقایسه متغیرهای دموگرافیک بر حسب بیان ایمونوهیستوشیمی Bcl-2 ۳۸
- جدول ۴-۱۳ تعیین و مقایسه متغیرهای دموگرافیک بر حسب بیان ایمونوهیستوشیمی Caspase-3 ۳۹
- جدول ۴-۱۴ تعیین و مقایسه مارکر ایمونوهیستوشیمی در دو گروه با تهاجم مغز و بدون تهاجم مغز ۴۰
- جدول ۴-۱۵ تعیین و مقایسه مارکرهایی ایمونوهیستوشیمی Bcl-2 و Caspase-3 با وجود نکروز در تومور ۴۱
- جدول ۴-۱۶ تعیین و مقایسه بیان مارکرهایی ایمونوهیستوشیمی Bcl-2 و Caspase-3 با تعداد میتوز ۴۲
- جدول ۴-۱۷ تعیین و مقایسه بین بیان ایمونوهیستوشیمی Caspase-3 با Bcl-2 ۴۲
- جدول ۴-۱۸ تعیین و مقایسه ی بیان ایمونوهیستوشیمی Bcl-2 با گرید بندی مننژیوما طبق WHO ۴۳
- جدول ۴-۱۹ تعیین و مقایسه ی بیان ایمونوهیستوشیمی Caspase-3 با گرید بندی مننژیوما طبق WHO .. ۴۴
- جدول ۴-۲۰ بررسی و مقایسه ی متغیرهای دموگرافیک با درجه های گرید بندی WHO در کل دو گروه مورد-شاهد (n=۷۲) ۴۵

فهرست کوتاه نوشته ها

Abbreviations

Caspase	Cysteine-Aspartic Proteases
Bcl-2	B-cell lymphoma 2
IHC	Immunohistochemistry
ICP	Increased intracranial pressure
WHO	World Health Organization
SFT / HPC	Haemangiopericytoma / Solitary Fibrous tumour

چکیده فارسی

مقدمه : مننژیوما شایع ترین تومورهای مغزی و معمولاً خوش خیم هستند. با توجه به رفتار تهاجمی در ۲۰ درصد این تومورها، اخیراً جهت پیش بینی تهاجمی بودن، بقا و درمان این دسته از تومورها مطالعات ایمونوهیستوشیمی و مولکولار چندین مطالعه انجام شده است. این مطالعه با هدف تعیین ارتباط بین یافته های هیستوپاتولوژیک این تومور از جمله وجود تهاجم مغزی و بیان ایمونوهیستوشیمی مارکرهای Bcl-2 و Caspase-3 انجام شد.

روش کار: این مطالعه روی بیماران با تشخیص مننژیوما مراجعه کننده به بخش پاتولوژی بیمارستان شهید باهنر طی سال های ۹۹-۱۳۹۴ انجام و اسلایدهای آرشیو شده مجدداً مورد بررسی میکروسکوپی قرار گرفت. اسلایدهای میکروسکوپی و بلوکهای پارافینه بیماران با تشخیص هیستوپاتولوژیک مننژیوم مهاجم (گروه مورد) برای ایمونوهیستوشیمی مارکرهای Bcl-2 و Caspase-3 انتخاب شد. بعد از انجام ایمونوهیستوشیمی طبق دستورالعمل کیت های مربوطه، بررسی میکروسکوپی و تعیین درجه بیان Bcl-2 و Caspase-3، فراوانی و ارتباط آماری آنها با سایر یافته ها مورد بررسی با نرم افزار SPSS نسخه ۲۰ قرار گرفت.

یافته ها: از ۱۸۴ بیمار مبتلا به مننژیوما، ۱۲۹ نفر (۷۰/۱٪) مرد و ۵۵ نفر (۲۹/۹٪) زن بودند. همچنین بیشترین فراوانی مربوط به نمای بافت شناسی Meningothelomatous (۵۸/۲ درصد) و بیشترین فراوانی نکروز، تهاجم مغز، Bcl-2 و Caspase-3 مثبت مربوط به گرید دو WHO بود. بر اساس آزمون مجذور کای، بین مارکرهای Bcl-2 و Caspase-3 در ایمونوهیستوشیمی در دو گروه با و بدون تهاجم مغزی رابطه معنی داری وجود نداشت.

نتیجه گیری: از معنا دار بودن پارامترهای مهم در پیش آگهی مانند درجه تومور، نمای هیستوپاتولوژیک و میزان میتوز میتوان نتیجه گرفت که بیان ایمونوهیستوشیمی Bcl-2 و Caspase-3 میتواند یک مارکر احتمالی در تعیین پیش آگهی در مننژیوم باشد.

کلمات کلیدی: مننژیوم؛ ایمونوهیستوشیمی؛ تهاجم به مغز؛ Caspase-3؛ Bcl-2

چکیده انگلیسی

Abstract

Meningiomas are the most common and usually benign brain tumors. Due to the aggressive behavior in 20% of these tumors, several immunohistochemical and molecular studies have been performed recently to predict the invasiveness, survival and treatment of these tumors. The aim of this study was to determine the relationship between histopathological findings of this tumor including the presence of brain invasion and immunohistochemical expression of Bcl-2 and Caspase-3 markers.

Methods: This study was performed on patients with meningioma referred to the pathology department of Shahid Bahonar Hospital during 2015-2020 and the archived slides were re-examined microscopically. Microscopic slides and paraffin blocks of patients with histopathological diagnosis of invasive meningioma (case group) were selected for immunohistochemistry of Bcl-2 and Caspase-3 markers. After performing immunohistochemistry according to the instructions of the relevant kits, microscopic examination and determination of Bcl-2 and Caspase-3 expression, their frequency and statistical relationship with other findings were examined with SPSS software version 20.

Results: Out of 184 patients with meningioma, 129 (70.1%) were male and 55 (29.9%) were female. Also, the highest frequency was related to Meningotheliomatous histological appearance (58.2%) and the highest frequency was related to necrosis, brain invasion, Bcl-2 and Caspase-3 positive related to grade II WHO. Based on chi-square test, there was no significant relationship between Bcl-2 and Caspase-3 markers in immunohistochemistry in the two groups with or without invasion.

Conclusion: From the significant correlation of important parameters in prognosis such as tumor degree, histopathological appearance and mitosis rate, it can be concluded that immunohistochemical expression of Bcl-2 and Caspase-3 can be a possible marker in determining prognosis in meningioma.

Keywords: Meningioma; Immunohistochemistry; Invasive; Bcl-2; Caspase-3

منابع و مأخذ

- ۱) Cea-Soriano L, Wallander M-A, Rodríguez LAG. Epidemiology of meningioma in the United Kingdom. *Neuroepidemiology*. 2012;39(1):27-34.
- ۲) Tabatabaie Yazdi SA, Fathi N, Jarahi L, Foroghian M, Razmara H, Farzam F, et al. Study of HER2 and P53 expression in meningioma and their relationship with histologic grade and recurrence. *medical journal of mashhad university of medical sciences*. 2017;60(4):618-26.
- ۳) Farrokhi M, Ansari Z. Recurrence of intracranial meningioma and its contributive factors: a 20-year study. *Tehran University Medical Journal TUMS Publications*. 2006;64(12):91-6.
- ۴) Hosseinpour P, Hashemi F. Extracranial Meningioma: A Case Report. *Razi Journal of Medical Sciences*. 2006;13(50):47-50.
- ۵) Shiravi Khozani M, Moradi A, Solat Yekani S F, Majd Z. Pathologic study of Ki-67 and p53 protein expression in patients with meningioma referred to Shohadaye-Tajrish hospital. *Research in Medicine*. 2013; 37 (2) :102-106.
- ۶) Boulagnon-Rombi C, Fleury C, Fichel C, Lefour S, Marchal Bressenot A, Gauchotte G. Immunohistochemical approach to the differential diagnosis of meningiomas and their mimics. *Journal of Neuropathology & Experimental Neurology*. 2017;76(4):289-98.
- ۷) Schlein LJ, Fadl-Alla B, Pondenis HC, Lezmi S, Eberhart CG, LeBlanc AK, et al. Immunohistochemical characterization of procaspase-3 overexpression as a druggable target with PAC-1, a procaspase-3 activator, in canine and human brain cancers. *Frontiers in oncology*. 2019;9:96.
- ۸) Karimi MN, Abbasalipourkabir R, Arab Sadeghabadi Z, Ziamajidi N. The level of gene expression of Bax and Bcl-2 and the activity of caspase 3 in the liver tissues of normal, type 1 and type 2 diabetic rats before and after treatment with aqueous extract of garlic. *SSU_Journals*. 2017;25(7):547-55.
- ۹) Vranic A. Caspase-3 and survivin expression in primary atypical and malignant meningiomas. *International Scholarly Research Notices*. 2013;2013.
- ۱۰) Abdelzaher E, El-Gendi SM, Yehya A, Gowil AG. Recurrence of benign meningiomas: predictive value of proliferative index, BCL2, p53, hormonal receptors and HER2 expression. *British journal of neurosurgery*. 2011;25(6):707-13.
- ۱۱) Watson C, Kirkcaldie M, Paxinos G. *The brain: an introduction to functional neuroanatomy*: Academic Press; 2010.

- .12 Price EB, Moss HE. *Osborn's Brain: Imaging, Pathology, and Anatomy*. Taylor & Francis; 2014.
- .13 Huntoon K, Toland AMS, Dahiya S. Meningioma: A review of clinicopathological and molecular aspects. *Frontiers in Oncology*. 2020;10.
- .14 Lee YS, Lee YS. Molecular characteristics of meningiomas. *Journal of pathology and translational medicine*. 2020;54(1):45.
- .15 Thevandiran D, Nga V, Chang KT, Ng LP, Seow WT, Low DC, et al. Paediatric meningiomas in Singapore—Case series of a rare entity. *Journal of Clinical Neuroscience*. 2020;73:62-6.
- .16 Wu A, Jin MC, Meola A, Wong H-n, Chang SD. Efficacy and toxicity of particle radiotherapy in WHO grade II and grade III meningiomas: A systematic review. *Neurosurgical focus*. 2019;46(6):E12.
- .17 Harter PN, Braun Y, Plate KH. Classification of meningiomas—advances and controversies. *Chinese clinical oncology*. 2017;6(Suppl 1):S2-S.
- .18 Brokinkel B, Hess K, Mawrin C. Brain invasion in meningiomas—clinical considerations and impact of neuropathological evaluation: a systematic review. *Neuro-oncology*. 2017;19(10):1298-307.
- .19 Louis DN, Perry A, Wesseling P, Brat DJ, Cree IA, Figarella-Branger D, et al. The 2021 WHO classification of tumors of the central nervous system: a summary. 2021;23(8):1231-51.
- .20 Brunner LS. *Brunner & Suddarth's textbook of medical-surgical nursing*: Lippincott Williams & Wilkins; 2010.
- .21 Robinson JC, Challa VR, Jones DS, Kelly Jr DL. Pericytosis and edema generation: a unique clinicopathological variant of meningioma. *Neurosurgery*. 1996;39(4):700-6.
- .22 Konstantinidou A, Givalos N, Gakiopoulou H, Korkolopoulou P, Kotsiakis X, Boviatsis E, et al. Caspase-3 immunohistochemical expression is a marker of apoptosis, increased grade and early recurrence in intracranial meningiomas. *Apoptosis*. 2007;12(4):695-705.
- .23 Tirapelli DPdC, Menezes SB, Franco IM, Lustosa IL, Rodrigues AR, Novais PC, et al. High expression of anti-apoptotic genes in grade I and II meningiomas. *Arquivos de Neuro-Psiquiatria*. 2017;75(4):209-15.

- ۲۴ Solanke G, Monappa V, Kudva R. Histopathological Spectrum of Meningiomas with Emphasis on Prognostic Role of Ki67 Labelling Index. *Iranian Journal of Pathology*. 2020;15(3):197.
- ۲۵ Perry A, Scheithauer BW, Stafford SL, Lohse CM, Wollan PC. “Malignancy” in meningiomas: a clinicopathologic study of 116 patients, with grading implications. *Cancer: Interdisciplinary International Journal of the American Cancer Society*. 1999;85(9):2046-56.
- ۲۶ Perry A, Stafford SL, Scheithauer BW, Suman VJ, Lohse CM. Meningioma grading: an analysis of histologic parameters. *The American journal of surgical pathology*. 1997;21(12):1455-65.
- ۲۷ Louis DN, Ohgaki H, Wiestler OD, Cavenee WK, Burger PC, Jouvet A, et al. The 2007 WHO classification of tumours of the central nervous system. *Acta neuropathologica*. 2007;114(2):97-109.
- ۲۸ Louis DN, Perry A, Reifenberger G, Von Deimling A, Figarella-Branger D, Cavenee WK, et al. The 2016 World Health Organization classification of tumors of the central nervous system: a summary. *Acta neuropathologica*. 2016;131(6):803-20.
- ۲۹ Goldbrunner R, Stavrinou P, Jenkinson MD, Sahm F, Mawrin C, Weber DC, et al. EANO guideline on the diagnosis and management of meningiomas. 2021;23(11):1821-34.
- ۳۰ Osborn A. *Osborn's brain: imaging, pathology, and anatomy* (pp. 180-91). Salt Lake City: Amirsys. De Stefano N, Airas L, Grigoriadis N, et al. Clinical relevance of brain volume measures in multiple sclerosis. *CNS Drugs*. 2014;28:147-56.
- ۳۱ Bayir H, Kagan VE. Bench-to-bedside review: Mitochondrial injury, oxidative stress and apoptosis—there is nothing more practical than a good theory. *Critical care*. 2008;12(1):1-11.
- ۳۲ He B, Lu N, Zhou Z. Cellular and nuclear degradation during apoptosis. *Current opinion in cell biology*. 2009;21(6):900-12.
- ۳۳ Francés DE, Ronco MT, Monti JA, Ingaramo PI, Pisani GB, Parody JP, et al. Hyperglycemia induces apoptosis in rat liver through the increase of hydroxyl radical: new insights into the insulin effect. *Journal of Endocrinology*. 2010;205(2):187.
- ۳۴ Tsuyama N, Sakata S, Baba S, Mishima Y, Nishimura N, Ueda K, et al. BCL2 expression in DLBCL: reappraisal of immunohistochemistry with new criteria for therapeutic biomarker evaluation. *Blood*. 2017;130(4):489-500.

- ۳۵ Karamitopoulou E, Perentes E, Tolnay M, Probst A. Prognostic significance of MIB-1, p53, and bcl-2 immunoreactivity in meningiomas. *Human pathology*. 1998;29(2):140-5.
- ۳۶ Chen L. Apoptosis is associated with atypical or malignant change in meningiomas. An in situ labelling and immunohistochemical study. *Histopathology*. 1998;33(1):64-70.
- ۳۷ Amaty VJ, Takeshima Y, Sugiyama K, Kurisu K, Nishisaka T, Fukuhara T, et al. Immunohistochemical study of Ki-67 (MIB-1), p53 protein, p21WAF1, and p27KIP1 expression in benign, atypical, and anaplastic meningiomas. *Human pathology*. 2001;32(9):970-5.
- ۳۸ Üzüm N, Ataoğlu GAÖ. Histopathological parameters with Ki-67 and bcl-2 in the prognosis of meningiomas according to WHO 2000 classification. *Tumori Journal*. 2008;94(3):389-97.
- ۳۹ Üzüm N, Ataoğlu GAÖJTJ. Histopathological parameters with Ki-67 and bcl-2 in the prognosis of meningiomas according to WHO 2000 classification. 2008;94(3):389-97.
- ۴۰ Vranic A. Caspase-3 and survivin expression in primary atypical and malignant meningiomas. *ISRN neuroscience*. 2012;2013.
- ۴۱ Alexiou GA, Gogou P, Markoula S, Kyritsis APJCN, neurosurgery. Management of meningiomas. 2010;112(3):177-82.
- ۴۲ Cea-Soriano L, Wallander M-A, Rodríguez LAGJN. Epidemiology of meningioma in the United Kingdom. 2012;39(1):27-34.
- ۴۳ Hatamian H, Sobhani A, EMAM HM. A Six-Year Review of Meningioma in Rasht Poorsina Hospital. 2004.
- ۴۴ حامد رک. بررسی اپیدمیولوژیک تومورهای مغز در کرمان طی سالهای ۱۳۷۶ تا ۱۳۸۰.
- ۴۵ Hess K, Spille DC, Adeli A, Sporns PB, Brokinkel C, Grauer O, et al. Brain invasion and the risk of seizures in patients with meningioma. 2018;130(3):789-96.
- ۴۶ Spille DC, Heß K, Sauerland C, Sanai N, Stummer W, Paulus W, et al. Brain invasion in meningiomas: incidence and correlations with clinical variables and prognosis. 2016;93:346-54.
- ۴۷ Hale AT, Wang L, Strother MK, Chambless LBJJoCN. Differentiating meningioma grade by imaging features on magnetic resonance imaging. 2018;48:71-5.

- ٤٨ Takahashi JA, Ueba T, Hashimoto N, Nakashima Y, Katsuki NJSn. The combination of mitotic and Ki-67 indices as a useful method for predicting short-term recurrence of meningiomas. 2004;61(2):149-55.
- ٤٩ Moradi A, Semnani V, Djam H, Tajodini A, Zali A, Ghaemi K, et al. Pathodiagnostic parameters for meningioma grading. 2008;15(12):1370-5.
- ٥٠ Backer-Grøndahl T, Moen BH, Torp SHJljoc, pathology e. The histopathological spectrum of human meningiomas. 2012;5(3):231.
- ٥١ Jääskeläinen J, Haltia M, Laasonen E ,Wahlström T, Valtonen SJSn. The growth rate of intracranial meningiomas and its relation to histology. An analysis of 43 patients. 1985;24(2):165-72.
- ٥٢ Christensen D, Laursen H, Klinken LJAAn. Prediction of recurrence in meningiomas after surgical treatment. 1983;61(2):130-4.
- ٥٣ Perry A, Stafford SL, Scheithauer BW, Suman VJ, Lohse CMJTAjosp. Meningioma grading: an analysis of histologic parameters. 1997;21(12):1455-65.
- ٥٤ McLean C, Jolley D, Cukier E, Giles G, Gonzales MJH. Atypical and malignant meningiomas: importance of micronecrosis as a prognostic indicator. 1993;23(4):349-53.
- ٥٥ Ho DMT, Hsu CY, Ting LT, Chiang HJC. Histopathology and MIB-1 labeling index predicted recurrence of meningiomas: a proposal of diagnostic criteria for patients with atypical meningioma. 2002;94(5):1538-47.
- ٥٦ Vranic A, Popovic M, Cör A, Prestor B, Pizem JJN. Mitotic count, brain invasion, and location are independent predictors of recurrence-free survival in primary atypical and malignant meningiomas: a study of 86 patients. 2010;67(4):1124-32.
- ٥٧ Tirapelli DPdC, Menezes SB, Franco IM, Lustosa IL, Rodrigues AR, Novais PC, et al. High expression of anti-apoptotic genes in grade I and II meningiomas. 2017;75:209-15.
- ٥٨ Karamitopoulou E, Perentes E, Tolnay M, Probst AJHp. Prognostic significance of MIB-1, p53, and bcl-2 immunoreactivity in meningiomas. 1998;29(2):140-5.
- ٥٩ Konstantinidou A, Givalos N, Gakiopoulou H, Korkolopoulou P, Kotsiakis X, Boviatsis E, et al. Caspase-3 immunohistochemical expression is a marker of apoptosis, increased grade and early recurrence in intracranial meningiomas. 2007;12(4):695-705.
- ٦٠ Abramovich CM, Prayson RAJAjocp. Apoptotic activity and bcl-2 immunoreactivity in meningiomas: association with grade and outcome. 2000;114(1):84-92.



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 نجمه السادات فدایی

تحت عنوان: بررسی یافته های هیستولوژیک و بیان ایمونوهیستوشیمی مارکرهای bcl2 و caspase3 در مننژیومای با تهاجم مغزی در بیماران مراجعه کننده به بیمارستان شهید باهنر طی سال های 94-98

جهت دریافت درجه دکترای آسیب شناسی

در تاریخ 1400/10/28 باحضور اساتید راهنما و اعضای محترم هیئت داورى دفاع و با میانگین نمره 20 مورد تایید قرار گرفت.

سمت

استاد راهنما

استادیار

دکتر الهام جعفری

استاد

دکتر شهریار دبیری

مهر و امضای مسئول شورای پژوهشی بالینی

مجلس شورای پزشکی
بهداشت پزشکی
کرمان
۹۸۳۳۸



مرکز آموزش درمانی نرسلی پور

صور تجلسه دفاع از پایان نامه

جلسه دفاع از پایان نامه خانم آقای دکتر علی السلواتی دانشجوی دوره دکتری در رشته پزشکی

افضلی پور با عنوان

پایان نامه خانم دکتر علی السلواتی در رشته دکتری تخصصی با عنوان "تاثیر آموزش در ارتقاء کیفیت مراقبتهای پرستاری در بخش مراقبتهای ویژه (ICU) بیمارستان امام رضا (ع) مشهد" در تاریخ ۱۳۹۴/۰۸/۰۹ در ساعت ۹:۳۰ روز ۱۳۹۴/۰۸/۰۹ با حضور اعضای محترم هیئت داوران و نماینده شورای پژوهشی

بالینی دانشکده پزشکی برگزار گردید.

سمت	نام و نام خانوادگی	نمره (از بیست)	مهر و امضاء
استاد(ان) راهنما	دکتر شهریار روبری	۱۸	[Signature]
استاد(ان) مشاور	دکتر سیمین امینپور	۲۰	[Signature]
عضو هیات داوران	دکتر ناهید صمدی	۲۰	[Signature]
عضو هیات داوران	دکتر سیده امین حسینی	۲۰	[Signature]
عضو هیات داوران (نماینده شورای پژوهشی بالینی)	دکتر فاطمه شهباز	۲۰	[Signature]

پس از استماع مراحل اجرا و نتایج حاصله، پایان نامه با درجه عالی و نمره ۶۰ (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 دکتر علی السلواتی نماینده شورای پژوهشی بالینی می باشد.

دکتر فاطمه نبی پور
عضو هیات داوران
مهر و امضاء