بررسی ارتباط سطح سرمی آلکالن فسفاتاز و گلبول‌های سفید خون با درجه (Grade) کارسینوم سلول ترانزیشنال حالب

*دکتر کوشا کمالی I

دکتر سیدمحمد فرشته نژاد II

دکتر مهرداد رحمانیان III

گلنار گوهردهی IV

آزاده شفیعی ثابت IV

دکتر نگار کمالی V

چکیده

زمینه و هدف: ترانزیشنال سل کارسینومای(TCC) حالب بیماری نادری است که ۵٪ تومورهای اوروتلیال را تشکیل می‌دهد. این بدخیمی حالب درمقایسه باتومورهای کلیه و لگن پروگنوز بدتر و عود و متاستازهای بیشتری دارد. با توجه به پروگنوز بدتر این بیماری نسبت به سایر تومورهای کلیه، لذا یافتن فاکتورهای مرتبط با شدت درگیری و پیشرفت بیماری، می‌تواند اهمیت بسزایی در بهبود پروگنوز این بیماران داشته باشد. این مطالعه با هدف بررسی نقش گلبول‌های سفید خون و آلکالن فسفاتاز سرمی در تعیین پیشرفت و درجه (Grade) بیماری در مبتلایان به ترانزیشنال سل کارسینومای حالب و همچنین تعیین ارزش تشخیصی این دو متغیر انجام شد.

روش کار: این مطالعه به روش مقطعی-تحلیلی، بر روی ۳۳ بیمار مراجعه کننده به بیمارستان شهید هاشمی نژاد تهران با تشخیص TCC حالب، از سال۱۳۷٦ تا ۱۳۸٦ انجام شد. تشخیص TCC حالب برای این بیماران طبق نتیجه پاتولوژی صورت گرفت. اطلاعات دموگرافیک به همراه متغیرهای اصلی شامل درجه سرطان (TCC)، تعداد گلبول-های سفید خون محیطی و سطح سرمی آلکالن فسفاتاز برای هر بیمار اندازه گیری و ثبت شد. درجه‌های I و IIتومور به عنوان کارسینوم‌های با درجه پایین(Low Grade) و درجه‌های III و IV به عنوان کارسینومای با درجه بالا (High Grade) در نظر گرفته شد. اطلاعات جمع‌آوری شده توسط نرم افزار آماری SPSS v.15 و به وسیله آزمون‌های Correlation، Kruskal-Wallis، Mann-Whitney، ROC (Receiver Operating Curve) مورد آنالیز قرار گرفت.

یافته‌ها: از ۳۳ بیمار مورد مطالعه، ۲۸ نفر (۸٤/۸٪) مرد و ۵ نفر (۱۵/۲٪) زن با میانگین سنی (۱۰/۱۰= SD) ٦۱/۷۰ بودند. بیشترین تعداد گلبول‌های سفید خونی به‌طور معنی‌داری در بیماران دارای Grade IV با میانگین تعداد (SD=۳۵۹۱/٤) ۱۱۳۰٦ در mm^3 دیده شد (P=۰/۰۰۲). نتایج آنالیز ROC نشان داد تعداد گلبول‌های سفید خون از سطح زیر نمودار یا Area Under Curve (AUC) بیشتری (P=۰/۰۰۱، AUC=۰/۸۲۵) در مقایسه با سطح سرمی آلکالن فسفاتاز (P=۰/۰۰۸، AUC=۰/۷۷۰) برخوردار بود. تعداد گلبول‌های سفید خونی معادل ۷۸۰۰ در mm^3 از حساسیت ۸۱/۳٪، ویژگی ۷٦/۵٪، ارزش اخباری مثبت ۷٦/۵ ٪ و ارزش اخباری منفی ۸۱/۲٪ و سطح سرمی آلکالن فسفاتاز معادل ۱۷۸ IU/L از حساسیت ۹۳/۸٪ و ویژگی ۵۲/۹٪، ارزش اخباری مثبت ٦۵/۲٪ و ارزش اخباری منفی ۹۰٪ در این زمینه برخوردار است.

نتیجه گیری: در مطالعه انجام شده، نشان داده شد که با افزایش گرید تومور، تعداد گلبول‌های سفید خون و نیز سطح سرمی آلکالن فسفاتاز افزایش می‌یابد. همچنین تعداد گلبول‌های سفید خونی در همراهی گرید بالا از قدرت بیشتری در مقایسه با آلکالن فسفاتاز برخوردار است. نتایج مطالعه حاضر می‌تواند در یافتن بیماران دارای درجه شدیدتر و مستعد پیشرفت که نیازمند اقدامات مناسب‌تری می‌باشند، کمک نماید.

کلیدواژه‌ها: 1- کارسینوم سلول ترانزیشنال حالب ۲- گلبول‌های سفید ۳- آلکالن فسفاتاز

تاریخ دریافت: ۸۸/۲/۵، تاریخ پذیرش: ۸۸/۸/۱۷

مقدمه

ترانزیشنال سل کارسینومای(TCC) دستگاه ادراری تشکیل می‌دهد و دراکثر موارد بصورت مولتی فوکال بروز فوقانی بیماری نادری است که ۵٪ تومورهای اوروتلیال را می‌کند.[۱و۲] سرطان‌های اوروتلیال غالباً به صورت

این مقاله خلاصه‌ای است از پایان‌نامه آقای دکتر مهرداد رحمانیان جهت دریافت درجه دکترای تخصصی پزشکی به راهنمایی دکتر کوشا کمالی، سال ۱۳۸۷.

I) استاد یار اورولوژی، متخصص اورولوژی، فلوشیپ پیوند کلیه، بیمارستان هاشمی نژاد، دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی درمانی ایران، تهران،ایران (* مؤلف مسؤول)

II) پزشک عمومی، عضو کمیته پژوهشی دانشجویی دانشکده پزشکی، مرکز توسعه تحقیقات بالینی بیمارستان فیروزگر، دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی درمانی ایران، تهران،ایران

III) پزشک عمومی

IV) دانشجوی پزشکی، عضو کمیته پژوهشی دانشجویی دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی درمانی ایران، تهران،ایران

V) رزیدنت داخلی، بیمارستان لقمان حکیم

[Downloaded from rjms.iums.ac.ir on 2026-11-18]

ناهنجاری گسترده تظاهر می‌کنند. مطالعات نشان داده‌اند بیمارانی که دارای یک کارسینوم منفرد در دستگاه ادراری فوقانی باشند، درمعرض خطر بروز کارسینوم مثانه و کارسینوم دستگاه ادراری فوقانی در طرف مقابل هستند.[۳]

از میان ترانزیشنال سل کارسینوماهای دستگاه ادراری فوقانی، ۷۵٪ در سیستم جمع کننده کلیه‌ها و ۲۵٪ در حالب رخ می‌دهد.[۱و٤] در بدخیمی های حالب ۷۳٪ درگیری در دیستال است در حالیکه ۲٤٪ درگیری در حالب میانی و ۳٪ باقیمانده در حالب پروگزیمال رخ می‌دهد.[۲]

ریسک فاکتورهای شناخته شده برای ترانزیشنال سل کارسینومای دستگاه ادراری فوقانی شامل سیگار، سوء مصرف مواد ضد درد، عفونت مزمن، سنگ کلیه و مواد آنتی‌نئوپلاستیک مانند سیکلوفسفامید و ... می‌باشد.[۵] در ۵۰٪ بیماران مبتلا به تومور حالب، تومورهای متعدد دیده می‌شود. ضمناً هماچوری واضح در ۹۰-۷۰٪ موارد، درد پهلو در ۵۰-۸٪ بیماران و توده قابل لمس پهلو در ۲۰-۱۰٪ بیماران گزارش شده است. آنزیم های کبدی نیز دراین بیماران افزایش می‌یابد.[۳] طبق نتایج مطالعات اخیر، ترانزیشنال سل کارسینومای حالب درمقایسه باتومورهای کلیه و لگن پروگنوز بدتر و عود و متاستازهای بیشتری دارد.[٦] بقای ۵ ساله بیماران مبتلا به کارسینومای حالب در stage T2-T3 کمتر از ۵۰٪ و در stage T4 و موارد متاستاتیک کمتر از ۱۰٪ است. فاکتورهایی مثل سن، Stage و محل تومور، درگیری غدد لنفاوی و متاستازهای لنفووسکولار، وسعت و اندازه جراحی، بعنوان عوامل موثر در پروگنوز بیماران با ترانزیشنال سل کارسینوماهای دستگاه ادراری فوقانی گزارش شده است.[۷،۱و۸]

طبق مطالعات انجام شده در زمینه تعیین فاکتورهای پیش بینی کننده درکارسینوماهای کلیوی، مشخص شد که فاکتورهای هومورال پیش بینی کننده‌های برتری نسبت به فاکتورهای مولکولار هستند.[۹] در مطالعه‌ای بر روی بیماران مبتلا به TCC چندین فاکتور هومورال مانند: کراتینین، آلکالن فسفاتاز، پلاکت، گلبول سفید و BUN اندازه گیری شد. با آنکه تمامی مقادیر در محدوده نرمال بود، در آنالیز داده ها مشخص گردید که آلکالن فسفاتاز و گلبول سفید خون می‌توانند نقش قابل توجهی در پیش بینی پیشرفت بیماری، پروگنوز آن و بقای بیماران داشته باشند.[٦] در یکی دیگر از مطالعات اخیر نیز عفونت همزمان کلیه در پروگنوز بدتر این نوع از تومورها نقش داشت که می‌تواند یکی از تظاهراتش افزایش گویچه‌های سفید خونی باشد.[۱۰]

از آنجایی‌که ترانزیشنال سل کارسینومای حالب تنها ۲۵٪ تومورهای دستگاه ادراری فوقانی را تشکیل می‌دهد و از فراوانی نسبتاً پایینی برخوردار است، مطالعات کمی در این زمینه انجام شده است. اما با توجه به پروگنوز بدتر و عود و متاستازهای بیشتر این بیماری نسبت به سایر تومورهای کلیه، نیاز به مطالعات بیشتری در این زمینه احساس می‌شود. لذا یافتن فاکتورهای مرتبط با شدت درگیری و پیشرفت بیماری، می‌تواند اهمیت بسزایی در بهبود پروگنوز این بیماران داشته باشد. از طرفی، با یافتن فاکتورهای آزمایشگاهی مرتبط با شدت بیماری می‌توان پیش از انجام پروسه‌های پرهزینه و تهاجمی همچون بیوپسی، برآوردی از شدت پیشرفت و درجه تومور تخمین زده و مداخلات لازم را در این بیماران در نظر گرفت. از این رو، این مطالعه با هدف بررسی نقش گلبول های سفید خون و آلکالن فسفاتاز سرمی در تعیین پیشرفت و درجه (Grade) بیماری در مبتلایان به ترانزیشنال سل کارسینومای حالب و همچنین تعیین ارزش تشخیصی این دو متغیر انجام شد تا با تعیین فاکتورهای مرتبط با پیشرفت این بیماری، بتوان با انتخاب روش درمانی مناسب در مراحل ابتدایی‌تر، میزان بهبودی و بقای بیماران را افزایش داد.

روش کار

این مطالعه به روش مقطعی- تحلیلی (Analytical Cross-sectional) و آینده‌نگر، بر روی ۳۳ بیمار مراجعه‌کننده به بیمارستان شهید هاشمی‌نژاد با تشخیص سرطان ترانزیشنال

[Downloaded from rjms.iums.ac.ir on 2026-11-18]

سل کارسینومای حالب (TCC)، از تاریخ اردیبهشت۱۳۷٦ لغایت آبان ۱۳۸٦ انجام شد. بیماران شامل ۲۸ مرد و ٥ زن در محدوده سنی ۷۸– ۳۷ سال درزمان تشخیص یا هنگام بستری بودند. تشخیص ترانزیشنال سل کارسینومای حالب برای این بیماران طبق نتیجه پاتولوژی صورت گرفت.

اطلاعات دموگرافیک مربوط به هر بیمار شامل سن، جنس، تاریخ بستری در بیمارستان در فرم جمع‌آوری اطلاعات ثبت شد. متغیرهای اصلی شامل درجه سرطان (TCC) و تعداد گلبول‌های سفید (WBC) در خون محیطی و سطح سرمی آلکالن فسفاتاز (Alk-P) نیز برای هر بیمار اندازه گیری و ثبت شد.

جهت تعیین درجه بندی TCC از سیستم ٤ درجه‌ای زیر استفاده گردید:

درجه یک (Grade I): درنمای gross دارای ساختمان‌های شبیه پاپیلای برگی شکل که در سیستوسکوپی توسط پایه خود آویزان است، د رمیکروسکوپی پاپیلای برگ مانند متشکل از یک بستر فیبروووسکولار که به وسیله لایه هایی از سلول‌های ترانزیشنال مشابه معمولی پوشیده شده است. میتوز نادر بوده یا وجود ندارد.

درجه دو (Grade II): در این درجه نیز نکروز نادر است با این تفاوت که نمای تومور توپر و قوام آن سفت است. در نمای میکروسکوپی پاپیلا وجود دارد ولی تعداد لایه‌ها بیشتر است، هسته‌ها بزرگ و تعداد میتوز افزایش یافته است.

درجه سه (Grade III): درنمای gross درصد بالایی بدون پایه و حالت گل کلمی شکل دارند. در نمای میکروسکوپی نواحی پاپیلاری هنوز وجود دارد اما توزیع آنها نامنظم است. توده‌های سلولی در گروه‌های کوچک هستند و میتوز به راحتی یافت می‌شود.

درجه چهار (Grade IV): درنمای gross اکثرا حالت گل کلمی شکل ثابت و دارای نواحی نکروتیک و زخمی هستند. د رنمای میکروسکوپی نواحی پاپیلاری به ندرت یافت می‌شود و یا وجود ندارد. آتیپی سلولی، پلئومرفیسم و میتوز بسیار شایع است.

لازم به ذکر است درجه‌های I و II تومور به عنوان کارسینوم‌های با درجه پایین(Low Grade) و درجه‌های III و IV به عنوان کارسینومای با درجه بالا (High Grade) در نظر گرفته شد.

نهایتاً اطلاعات جمع‌آوری شده توسط نرم افزار آماری SPSS v.15 مورد آنالیز قرار گرفت. در آنالیز توصیفی شاخص‌های مرکزی مانند درصد فراوانی، میانگین و نیز شاخص‌های پراکندگی از قبیل انحراف از معیار (SD) گزارش گردید. در آنالیز تحلیلی داده‌ها نیز جهت بررسی ارتباط بین متغیرهای کمی سن، تعداد گلبول‌های سفید وسطح سرمی آلکالن فسفاتاز از آنالیزCorrelation استفاده شد. از Kruskal-Wallis Test برای تعیین ارتباط بین متغیرهای کمی(WBCوAlk-P) و درجه تومور استفاده شد. از آزمون‌های Mann-Whitney U-test و Independent T-test نیز به منظور تعیین میانگین متغیرهای کمی در دو گروه درجه پایین (Low) و بالا (High) تومور و مقایسه نسبت آنها در دو گروه استفاده شد. ضمن آن‌که از آنالیز ROC (Receiver Operating Curve) به منظور ارزیابی دو متغیر تعداد گلبول‌های سفید خونی و سطح سرمی آلکالن فسفاتاز در همراهی با درجه تومور استفاده گردید و سطح زیر نمودار یا AUC (Area Under Curve) جهت مقایسه قدرت متغیرها با یکدیگر ارزیابی شد. پس از تعیین نقطه تمایز (Cut Point) مناسب جهت هر متغیر، شاخص‌های ارزش تشخیصی شامل حساسیت (Sensitivity)، ویژگی (Specificity)، ارزش اخباری مثبت (Positive Predictive Value) و ارزش اخباری منفی (Negative Predictive Value) محاسبه گردید.

هم چنین قابل ذکر است که اطلاعات افراد مورد بررسی نزد پژوهشگران محفوظ بوده و محققین در تمامی مراحل این پژوهش به اصول عهدنامه هلسینکی پایبند بودند.

[Downloaded from rjms.iums.ac.ir on 2026-11-18]

یافته‌ها

در این مطالعه مجموعاً ۳۳ بیمار مبتلا به کارسینوم سلول ترانزیشنال (TCC) حالب مورد بررسی قرار گرفتند. از ۳۳ بیمار مورد مطالعه، ۲۸ نفر (۸۴/۸٪) مرد و ۵ نفر (۱۵/۲٪) زن بودند. میانگین سنی این افراد (SD=۱۰/۱۰) ۶۱/۷۰ سال و در محدوده سنی ۷۸-۳۷ سال قرار داشت. بیشترین فراوانی گرید تومور با درصد فراوانی ۴۸/۵٪ مربوط به Grade IV و سپس به ترتیب Grade II و Grade I با فراوانی ۳۳/۳٪ و ۱۸/۲٪ بود.

پس از بررسی آزمایشگاهی مشخص شد که میانگین تعداد گلبول‌های سفید خون (SD=۳۵۹۸/۲) ۹۲۰۶ در mm^3 بود که در محدودهٔ ۱۷۰۰۰- ۳۷۰۰ در mm^3 قرار داشت. همچنین میانگین سطح سرمی آلکالن فسفاتاز در بیماران مورد مطالعه IU/L (SD=۲۱۰/۶۷) ۲۵۹/۱۲ گزارش شد که در محدوده‌ی IU/L ۱۲۵۰- ۷۴ قرار داشت.

در بررسی تحلیلی داده‌ها، همبستگی آماری معنی‌داری بین متغیرهای کمی سن، تعداد گلبول‌های سفید و سطح سرمی آلکالن فسفاتاز یافت نشد (P>۰/۰۵).

بررسی داده‌های مطالعه به تفکیک گرید تومور نشان داد (جدول شماره ۱) بیشترین تعداد گلبول‌های سفید خونی در بیماران دارای Grade IV با میانگین تعداد (SD=۳۵۹۱/٤) ۱۱۳۰۶ در mm^3 و سپس در بیماران با Grade II و Grade I به‌ترتیب با میانگین تعداد (SD=۲٤۲٦/۹) ۷۹۸۲ و (SD=۱۲۰۷/۹) ۵۸۵۰ درmm^3 دیده شد. نتایج آزمون آماری Kruskal-Wallis حاکی از آن بود که این اختلاف از نظر آماری نیز معنی‌دار می‌باشد (P=۰/۰۰۲)؛ به عبارتی با افزایش گرید تومور، تعداد گلبول‌های سفید خون نیز افزایش می‌یابد.

همچنین بالاترین سطح سرمی آلکالن فسفاتاز نیز در بیماران دارای Grade IV با میانگین IU/L (SD=۲۷۳/۵۲) ۳٤٦/۸۸ گزارش گردید. درحالی‌که میانگین سطح سرمی این آنزیم در بیماران با Grade II و Grade I به‌ترتیب معادل IU/L (SD=٦۰/۲۰) ۱۷۷/۵۵ و IU/L (SD=٦۷/۱٦) ۱۷٤/٦۷ بدست آمد. این اختلاف نیز از نظر آماری معنی‌دار گزارش شد (P=۰/۰۳۰).

جدول شماره ۱- میانگین تعداد گویچه‌های سفید خونی و سطح سرمی آلکالن فسفاتاز به تفکیک گرید تومور

گرید	تعداد گویچه‌های سفید خونی (/ mm^3)	سطح سرمی آلکالن فسفاتاز (IU/L)
Grade I	۵۸۵۰ (SD=۱۲۰۷/۹)	(SD=٦۷/۱٦) ۱۷٤/٦۷
Grade II	۷۹۸۲ (SD=۲٤۲٦/۹)	(SD=٦۰/۲۰) ۱۷۷/۵۵
Grade III	–	–
Grade IV	(SD=۳۵۹۱/٤) ۱۱۳۰٦	(SD=۲۷۳/۵۲) ۳٤٦/۸۸
P-value	۰/۰۰۲	۰/۰۳۰

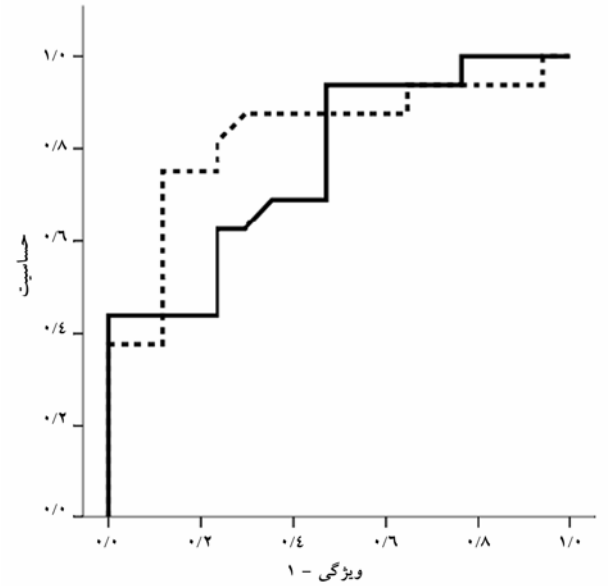
پس از تقسیم بیماران به دو حالت افراد مبتلا به گریدهای پایین (I یا II) و بیماران با گرید بالا (III یا IV)، آنالیز ROC به منظور ارزیابی ارزش تشخیصی دو متغیر تعداد گلبول‌های سفید خونی و سطح سرمی آلکالن فسفاتاز در تفکیک این دو حال انجام گردید. نتایج حاصل حاکی از معنی‌دار بودن و قابل قبول بودن ارزش تشخیصی هر دو متغیر مذکور بود. ولی تعداد گلبول‌های سفید خون از سطح زیر نمودار یا Area Under Curve (AUC) بیشتری (P=۰/۰۰۱، AUC=۰/۸۲۵) در مقایسه با سطح سرمی آلکالن فسفاتاز (P=۰/۰۰۸، AUC=۰/۷۷۰) برخوردار بود که نشان‌دهنده قوی‌تر بودن این متغیر (تعداد گلبول‌های سفید خونی) در تفکیک دو حالت مذکور (گرید پایین در مقابل گرید بالا) می‌باشد (نمودار شماره ۱).

نتایج دقیق‌تر آنالیز ROC نشان داد که تعداد گلبول‌های سفید خونی معادل ۷۸۰۰ در mm^3 از حساسیت ۸۱/۳٪، ویژگی ۷٦/۵٪، ارزش اخباری مثبت ۷٦/۵٪ و ارزش اخباری منفی ۸۱/۲٪ در این زمینه برخوردار است و در مورد cut point معادل ۹۸۰۰ در mm^3 نیز، مقادیر حساسیت و ویژگی به ترتیب برابر ۷۵٪ و ۸۹/۲٪ و ارزش اخباری مثبت و منفی به ترتیب برابر ۸۵/۷٪ و ۷۸/۹٪ می‌باشد (نمودار شماره ۲).

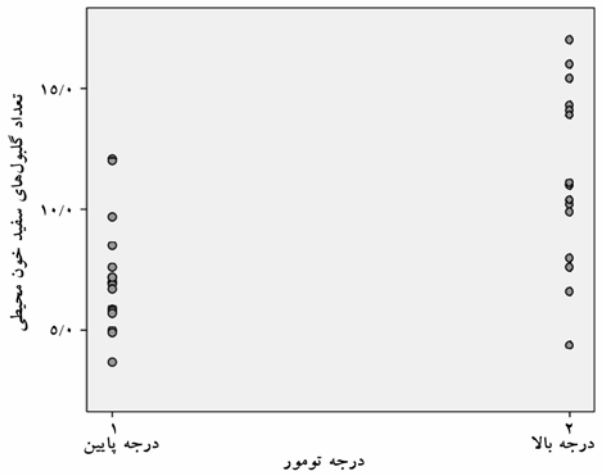
ضمناً نتایج این بررسی در مورد سطح سرمی آلکالن

[Downloaded from rjms.iums.ac.ir on 2026-11-18]

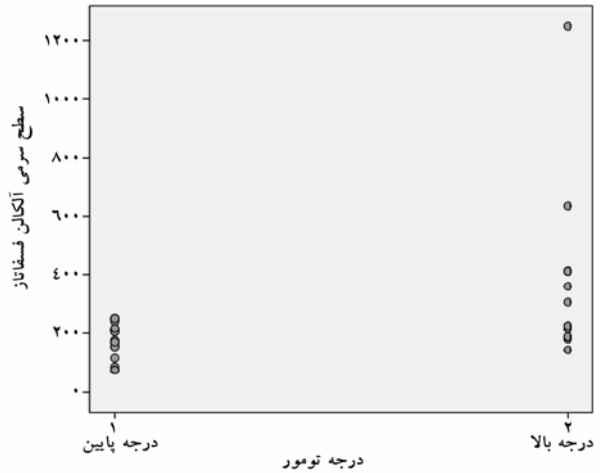
فسفاتاز نیز حاکی از آن بود که سطح سرمی آنزیم معادل IU/L ۱۷۸ از حساسیت ۹۳/۸٪ و ویژگی ۵۲/۹٪، ارزش اخباری مثبت ۶۵/۲٪ و ارزش اخباری منفی ۹۰٪ در این زمینه برخوردار است و در مورد cut point معادل IU/L ۲۱۶/۵ نیز، مقادیر حساسیت و ویژگی به ترتیب برابر ۶۲/۵٪ و ۷۶/۵٪ و ارزش اخباری مثبت و منفی به ترتیب برابر ۷۱/۴٪ و ۶۸/۴٪ می‌باشد (نمودار شماره ۳).



نمودار شماره ۱- مقایسه سطح زیر نمودار (AUC) آنالیز (Receiver Operating Curve) ROC برای سطح سرمی آلکالن فسفاتاز (خط ممتد) و تعداد گویچه‌های سفید خونی (نقطه چین) در تشخیص افتراقی گرید بالا و پایین TCC. تعداد گویچه‌های سفید خون از سطح زیر نمودار بیشتری یا AUC (P=۰/۰۰۱، AUC=۰/۸۲۵) در مقایسه با سطح سرمی آلکالن فسفاتاز (P=۰/۰۰۸، AUC=۰/۷۷۰) برخوردار است.



نمودارشماره ۲- مقادیر کمی تعداد گلبول‌های سفید خون محیطی در بیماران مورد مطالعه به تفکیک درجه تومور



نمودار شماره ۳- مقادیر کمی سطح سرمی آلکالن فسفاتاز در بیماران مورد مطالعه به تفکیک درجه تومور

بحث و نتیجه‌گیری

تاکنون اکثر مطالعاتی که به بررسی عوامل موثر بر بقا و نیز عوامل پیشگویی کننده بقا در مبتلایان به بدخیمی‌های دستگاه ادراری فوقانی پرداخته‌اند، ترانزیشنال سل کارسینومای (TCC) حالب را در کنار رنال سل کارسینوما (RCC) مورد بررسی قرار داده‌اند و از آنجایی که تخمین زده می‌شود کمتر از ۵٪ تومورهای اوروتلیال و ۱۰٪ از کل تومورهای کلیه از نوع TCC هستند، لذا مطالعات کمی به بررسی فاکتورهای پروگنوستیک در این بیماران پرداخته است.[۱۴-۱۱]

از طرفی آگاهی از فاکتورهای موثر بر پیش آگهی از این بیماران کمک شایانی در نحوه برخورد با آنان می‌نماید. در حالی که تاکنون به طور مجزا در مطالعات بسیار اندکی به بررسی این فاکتورها پرداخته شده است.

در یکی از معدود مطالعاتی که بیشتر به بررسی فاکتورهای پروگنوستیک در ۲۵۲ بیمار مبتلا به TCC پرداخته است، مرحله اولیه تومور (Stage)، روش جراحی، عوامل موثر بر عود بیماری، سن بیمار و مرحله تومور (Stage) نیز به عنوان تنها عوامل موثر بر بقای بیماران تشخیص داده شدند.[۱]

در مطالعات مشابهی که به بررسی فاکتورهای

[Downloaded from rjms.iums.ac.ir on 2026-11-18]

پروگنوستیک در بیماران مبتلا به RCC پرداخته است مواردی همچون اندازه و حجم تومور، سن بیمار، شکایات زمان تشخیص بیماری و شاخص‌های سطح سرمی آلکالن فسفاتاز(Alk-P)، لاکتات دهیدروژناز (LDH)، کلسیم، ESR و تعداد ترومبوسیت‌ها بطور معنی‌داری با بروز عود و بقای بیماران ارتباط داشت. محققان در این پژوهش نقش مهمتری برای فاکتورهای هومورال در مقایسه با مارکرهای تکثیر مولکولی در پیشگویی بقای RCC قائل شدند.[۹]

مارکرهای هومورال معرفی شده در این پژوهش (از جمله آلکالن فسفاتاز) با نتایج کارگروه طبقه‌بندی مارکرهای پروگنوستیک انجمن پاتولوژیست‌های امریکا مطابقت دارد.[۱۵]

مطالعه حاضر بعنوان یکی از معدود مطالعاتی است که به بررسی چند فاکتور در بیماران مبتلا به TCC حالب بطور مجزا و مستقل پرداخته است. نتایج مطالعه حاضر نشان داد که سطح سرمی آلکالن فسفاتاز و همچنین تعداد گلبول‌های سفید خونی بطور معنی‌داری با بالا رفتن درجه بدخیمی افزایش می‌یابد. بطوریکه نتایج آنالیز ROC نشان داد غلظت سرمی این دو فاکتور می‌تواند بعنوان شاخص مناسبی جهت تخمین وضعیت فعلی پیشرفت و درجه تومور استفاده شود.

تنها مطالعه‌ای که از سطح سرمی آلکالن فسفاتاز در پیشگویی بقای بیماران مبتلا به TCCحالب استفاده کرده است، توسط Lehmann و همکاران در سال ۲۰۰۷ بر روی ۱۴۵ بیمار انجام شده است.[۶]

در این مطالعه نیز پژوهشگران نشان دادند که افزایش سطح سرمی آلکالن فسفاتاز بعنوان یک فاکتور هومورال و همچنین بالا رفتن تعداد گلبول‌های سفید خونی عوامل پروگنوستیک بسیار برجسته‌ای جهت پیشگویی درجه، مرحله و شدت درگیری تومور می‌باشد. در مطالعه Lehmann و همکاران، تعداد گلبول‌های سفید خونی معادل ۷۸۰۰ در mm^3 و سطح سرمی آلکالن فسفاتاز معادل IU/L ۱۱۶ بعنوان cut point مناسب جهت افتراق بیماران با بقای طولانی مدت و کوتاه‌مدت پیشنهاد شده است.[۶]

در مطالعه حاضر نیز تعداد گلبول‌های سفید خونی معادل ۷۸۰۰ و ۹۸۰۰ در mm^3 و سطح سرمی آلکالن فسفاتاز معادل IU/L ۱۷۸ و ۲۱۶/۵ از ارزش تشخیصی قابل توجهی در تفکیک افراد مبتلا به گریدهای پایین (I یا II) و بیماران با گرید بالا (III یا IV)برخوردار است.

سطح بالای آلکالن فسفاتاز در اختلالات اورولوژیک دیگری نیز همچون RCC و بدخیمی پروستات نقش پروگنوستیک قابل توجهی داشته است.[۱۶،۹و۱۷] در بیماران مبتلا به بدخیمی پروستات سطح سرمی بالای آلکالن فسفاتاز به متابولیسم تشدید شده استخوانی نسبت داده می‌شود که نشان دهنده وجود متاستاز به استخوان هاست.[۱۷] در حالیکه در RCC این افزایش آلکالن فسفاتاز حتی در مراحل اولیه نارسایی پارانئوپلاستیک کبدی علیرغم عدم وجود متاستاز استخوانی دیده می‌شود.[۱۶]

افزایش تعداد گلبول‌های سفید خونی، هم در پژوهش حاضر و هم در مطالعه Lehmann و همکاران بعنوان فاکتوری مناسب در همراهی با شدت‌های بالاتر تومور در بیماران مبتلا به TCC حالب بدست آمد. افزایش تعداد گلبول‌های سفید معمولا از آزادسازی سریع نوتروفیل‌های نابالغ از مغز استخوان ناشی می‌شود که نشانه ای از چرخه تولید بالای سلولی در محل‌های التهاب است. در مطالعات اخیر نقش جدیدی برای نوتروفیل‌ها در رشد تومورهای بدخیم شناسایی شده است. علیرغم اینکه برخی از این مطالعات نقش تحریک کنندگی تومور برای نوتروفیل‌ها قائل شده اند، برخی دیگر به نقش مهارکنندگی آن در مراحل اولیه رشد سلول‌های سرطانی اشاره کرده اند.[۱۸و۱۹] افزایش تعداد گلبول‌های سفید خونی با پیشرفت درگیری TCC حالب می‌تواند نشان دهنده فعالیت زودرس سیستم ایمنی در پاسخ به انتشار موضعی و یا متاستاتیک تومور باشد.[۶] لازم به ذکر است مطالعه حاضر از

[Downloaded from rjms.iums.ac.ir on 2026-11-18]

محدودیت‌هایی در روش اجرا برخوردار بوده‌است.

از آن جمله می‌توان به همزمانی ارزیابی درجه تومور و سطوح سرمی دو فاکتور مورد نظر و به عبارتی مقطعی بودن مطالعه اشاره کرد. لذا امکان قضاوت در مورد پیشگویی درجه تومور وجود ندارد و برای چنین منظوری نیاز به انجام مطالعاتی رو به جلو در این بیماران می‌باشد. عدم بررسی سریال فاکتورها نیز یکی دیگر از محدودیت‌های این مطالعه است که پیشنهاد می‌شود در مطالعات بعدی مورد توجه قرار گیرد.

بنظر می‌رسد پایش مرتب و متناوب تعداد گلبول‌های سفید خونی و سطح سرمی آلکالن فسفاتاز، در ارزیابی شدت درگیری و پیشرفت TCC حالب مفید می‌باشد. بالا بودن سطوح سرمی آلکالن فسفاتاز و تعداد گلبول‌های سفید خونی با درجه بالاتر و پروگنوز بدتر بیماری همراه است که اقدامات خاصی را درادامه نحوه مدیریت این بیماران می‌طلبد.

فهرست منابع

1- Hall MC, Womack S, Sagalowsky AI, Carmody T, Erickstad MD, Roehrborn CG. Prognostic factors, recurrence, and survival in transitional cell carcinoma of the upper urinary tract: a 30-year experience in 252 patients. Urology. 1998; 52: 594–601

2- Babaian RJ, Johnson DE. Primary carcinoma of the ureter. J Urol. 1980;123: 357–59

3- Gray D, Grossfeld MD, Peter R, Carroll MD. Urothelial carcinoma. In: Tanagho EA, McAninch JW (editors). Smiths General Urology.16th edition, New York, McGraw-Hill Medical Publishing; 2004. p. 324

4- Krogh J, Kvist E, Rye B. Transitional cell carcinoma of the upper urinary tract: prognostic variables and post-operative recurrences. Br J Urol. 1991; 67: 32–36

5- Oosterlinck W, Solsona E, van der Meijden AP, Sylvester R, Böhle A, Rintala E, et al. EAU guidelines on diagnosis and treatment of upper urinary tract transitional cell carcinoma. Eur Urol. 2004; 46: 147–54

6- Lehman J, Suttmann H, Kovac I, Hack M, Kamradt J, Siemer S, et al. Transitional Cell Carcinoma of the Ureter: Prognostic Factors Influencing Progression and Survival, Eur Urol. 2007; 51(5): 1281-288

7- Park S, Hong B, Kim CS, Ahn H. The impact of tumor location on prognosis of transitional cell carcinoma of the upper urinary tract. J Urol. 2004; 171: 621–25

8- Kikuchi E, Horiguchi Y, Nakashima J, Hatakeyama N, Matsumoto M, Nishiyama T, et al. Lymphovascular invasion independently predicts increased disease specific survival in patients with transitional cell carcinoma of the upper urinary tract. J Urol. 2005; 174: 2120–123

Lehmann J, Retz M, Nürnberg N, Schnöckel U, Raffenberg U, Krams M, et al. The superior prognostic value of humoral factors compared with molecular proliferation markers in renal cell carcinoma. Cancer . 2004;101: 1552–562

10- Li WM, Li CC, Ke HL, Wu WJ, Huang CN, Huang CH. The prognostic predictors of primary ureteral transitional cell carcinoma after radical nephroureterectomy. J Urol. 2009; 182(2): 451-58

11- Landis SH, Murray T, Bolden S, Wingo PA. Cancer statistics 1998. CA Cancer J Clin. 1998; 48: 6–29

12- Messing EM, and Catalona W: Urothelial tumors of the urinary tract, In Walsh PC, Retik AB, Vaughan ED Jr, Wein AJ (Eds): Campbell's Urology, 7th ed. Philadelphia, WB Saunders; 1998. p. 2327–410

13- Guinan P, Vogelzang NJ, Randazzo R, Sener S, Chmiel J, Fremgen A, et al. Renal pelvic cancer: A review of 611 patients treated in Illinois 1975–1985. Urology. 1992; 40: 393–99

14- Huben RP, Mounzer AM, and Murphy GP. Tumor grade and stage as prognostic variables in upper tract urothelial tumors. Cancer. 1988; 62: 2016–20

15- Henson DE, Fielding LP, Grignon DJ, Page DL, Hammond ME, Nash G, et al. College of American Pathologists Conference XXVI on clinical relevance of prognostic markers in solid tumors. Summary. Members of the Cancer Committee. Arch Pathol Lab Med. 1995; 119: 1109–112

16- Stauffer M. Nephrogenic hepatosplenomegaly. Gastroenterology. 1961; 40: 694–700

17- Jorgensen T, Kanagasingam Y, Kaalhus O,

[Downloaded from rjms.iums.ac.ir on 2026-11-18]

Tveter KJ, Bryne M, Skjørten F, et al. Prognostic factors in patients with metastatic (stage D2) prostate cancer: experience from the Scandinavian Prostatic Cancer Group Study-2. J Urol. 1997; 158: 164–70

18- Coussens LM, Werb Z. Inflammation and cancer. Nature. 2002; 420: 860–67

19-Di Carlo E, Forni G, Musiani P. Neutrophils in the antitumoral immune response. In: Cassatella MA, editor. The neutrophil. 1st edition. Karger, Basel, Switzerland; 2003. p. 182–203

[Downloaded from rjms.iums.ac.ir on 2026-11-18]

Evaluation of the Association between Serum Level of Alkaline Phosphatase, White Blood Cells and Tumor Grade in Transitional Cell Carcinoma (TCC) of the Ureter

***K. Kamali, MD[I] S.M. Fereshtehnejad, MD MPH[II]**
M. Rahmanian, MD[III] G. Gohardehi[IV]
A. Shafiei Sabet[IV] N. Kamali, MD[V]

Abstract

Background & Aim: Upper urinary tract transitional cell carcinoma (TCC) is a rare disease accounting for about 5% of all urothelial tumors. In comparison with other pelvic and renal malignancies, TCC has a poor prognosis with more recurrences and metastasis. Therefore, it is of great value to find prognostic factors in order to improve patient's prognosis. This study was aimed to evaluate the association between serum level of alkaline phosphatase and white blood cells and tumor grade in TCC of the ureter and to determine the diagnostic values of these factors.

Patients and Method: This analytical cross-sectional study was performed on 33 patients with TCC of ureter who were referred to Hasheminejad Hospital in Tehran from 1997 to 2007. Diagnosis of TCC was confirmed pathologically for all the patients. Rather than demographic data, main variables including tumour grade, number of white blood cells (WBC) and serum level of alkaline phosphatase (Alk-P) were recorded. Grades I and II were considered as low grade tumors, while grades III and IV were considered high. All data were collected and analyzed using SPSS v.15 software, Kruskal-Wallis, Mann-Whitney U-test, correlation and receiver operative curve (ROC) analysis.

Results: Out of 33 patients, 28 (84.8%) were male and 5 (15.2%) were female with the mean age of 61.70 years (SD=10.10). The highest number of WBC was significantly seen in grade IV patients with the mean of 11306 (SD=3591.4) /mm^3 (P=0.002).The results of ROC analysis showed that the number of WBC (AUC=0.825, P=0.001) had a greater area under curve (AUC) compared with serum level of Alk-P (AUC=0.770, P=0.008). The cut-point value of 7800 /mm^3 for WBC had the sensitivity of 81.3%, specificity of 76.5%, positive predictive value (PPV) of 76.5% and negative predictive value (NPV) of 81.2%. Moreover, the cut-point value of 178 IU/L for Alk-P had the sensitivity of 93.8%, specificity of 52.9%, PPV of 65.2% and NPV of 90% to detect high versus low grade patients.

Conclusion: The study reveals that the number of WBC and serum level of Alk-P considerably increased as the tumor grade increased. Furthermore, the number of WBC has more value than serum level of Alk-P to be associated with high grade tumors. Our results may lead to detect the patients with higher tumor grades who are in need of more effective approaches.

Key Words: 1) Transitional Cell Carcinoma (TCC) 2) White Blood Cells 3) Alkaline Phosphatase

This article is an abstract of Mr.Aflatoonian's thesis advised by Dr.Kamali in partial fulfillment of a medical doctor's degree.

*I) Assistant Professor of Urology. Fellowship of Renal Transplant. Hasheminejad Hospital. Iran University of Medical Sciences and Health Services. Tehran, Iran.(*Corresponding Author)*
II) General Practitioner. Member of Students' Research Committee. Faculty of Medicine. Firoozgar Clinical Research Development Center (FCRDC). Iran University of Medical Sciences and Health Services. Tehran, Iran.
III) General Practitioner.
IV) Medical Student. Member of Students' Research Committee. Faculty of Medicine. Iran University of Medical Sciences and Health Services. Tehran, Iran.
V) Resident of Internal Medicine. Loghman-e-Hakim Hospital.

[Downloaded from rjms.iums.ac.ir on 2026-11-18]