

***Prognostic role of retinoblastoma gene product pRb and
p53 protein product in transitional cell carcinoma of the
urinary bladder***

A prospective histologic-cytologic comparative study

A Thesis

***Submitted to College of Medicine and Committee of Graduate
Studies***

University of Baghdad

In Practical Fulfillment of the Requierements

For the Degree of Master of Science in pathology

By

Dr. Zina A. Rajab

M.B.CH.B.

Supervised by

Assistant professor

Dr. Nabeel A. Rasheed

M.B.CH.B.

M.Sc. (pathology)

2011.....1432

Summary

Background:

Bladder cancer is a common malignancy. Worldwide, it is the seventh most prevalent cancer, accounting for 3.2% of all malignancies. In Iraq as registered by Iraqi cancer registry transitional cell carcinoma is the most common malignancy (58.45%) of all urinary bladder malignancies, it is currently ranks third among the commonest ten cancers. The Male gender seems to bear this problem than females in that it is the second most frequent cancer in males and ninth one in females.

Mutations involving the *P53* gene result in the production of an abnormal protein product that is incapable of cell cycle arrest and hence the cells with damaged DNA continue through the cell cycle to proliferate forming abnormal daughter cells & eventually a malignant neoplasm. It has been found that the mutant *RB* is responsible not only for the retinoblastoma; the survivors of this cancer are prone to develop a variety of second primary extra-retinal tumors including genitourinary carcinomas.

Aim of the study:

1. To determine the sensitivity & specificity of urine cytology as a diagnostic tool of bladder cancer through comparing the results with their respective histopathological diagnosis; the latter being our reference of the final diagnosis.
2. To study immunohistochemical expression by the transitional cell carcinoma of
 - a. *Rb* gene through its protein product pRb
 - b. *P⁵³* gene through its protein product
3. To correlate between the results of such expressions & other well known prognostic and risk factors of bladder transitional cell carcinoma, like grading, smoking, drinking, family history, tumor size etc.

Patients and methods:

In this prospective study, the patients were recruited at the urosurgical department/Surgical Subspecialties Teaching Hospital from November 2009 through July 2010.

Eighty four patients were enrolled in this study; they were suspected of having bladder carcinoma. The work up included

1. Full history
2. Full clinical examination
3. Urine samples were collected for cytological examination
4. Surgical samples were collected from **fifty one patients** for histopathological evaluation; the samples represented either endoscopic cup biopsy, transurethral resection of the tumor (TUR), or radical cystectomy.
5. Sections obtained from the above samples were stained with the conventional hematoxylin and eosin stain.
6. Immunohistochemical staining for P53 and pRB were applied for **thirty two** patient samples.

Results:

All the results were calculated for the 32 patients, the mean age was (60.2) and the age ranged from (28-85 years). Male to female ratio was 2.2/1.

Nineteen (59%) were smokers; most of them patients smoked 11-20 cigarettes/ day, through 31-40 years.

Fourteen patients had UTI, while only 5 patients had bladder stone, 4 patients had positive family history of TCC, and 4 patients only confessed drinking alcohol. Seventeen patients have had previous documented history of the same tumor. Fourteen patients had low grade tumor and the remaining had high grade tumor. Eighteen patients lie in the category T1a according to TNM staging system.

The carcinoma of two patients out of the total 32 showed negative pRb intensity and percentage scores, while 6 of the patients showed negative p⁵³ intensity and percentage scores, the remaining cases lies in other different scores.

For the urine cytology the positive cases for malignancy was (53.6%) among the 84 patients. However, in the 32 patients with histologically proven TCC; a positive urine cytology smears was documented in 78.1% of the cases.

In this study we had 51 cases had both cytological and histological examination. **The specificity** of urine cytology in this study was **(93%)**, while **the sensitivity** of urine cytology in this study was **(84%)**.

Conclusions:

- 1.** Tumor grade was correlated with tumor stage; however it showed no correlation with age, gender, smoking, and history of UTI, family history of TCC, bladder stones, and recurrence of the tumor.
- 2.** PRb intensity and percentage scores were correlated to each other and to tumor grade and stage, except for pRb intensity showed no correlation with tumor grade.
- 3.** P⁵³ intensity and percentage scores were correlated to each other and to tumor grade and tumor stage, which mean p53 over expressed in higher grade and stage.
- 4.** Urine cytology showed high specificity if correlated to histopathological examination, but it less sensitive.

الخلاصة

الخلفية:

ان سرطان المثانة الخبيث هو من اكثر سرطانات المجاري البولية انتشارا في كل العالم اذ انه يحتل المرتبة السابعة بين كل السرطانات في العالم بنسبة 3.2 % من بين كل السرطانات. في العراق كما هو مسجل في وزارة الصحة العراقية من قبل لجنة احصاء السرطانات ان سرطان المثانة الخبيث الاكثر شيوعا من بين كل سرطانات المجاري البولية اذ يشكل نسبة 58.45 % من بين سرطانات المجاري البولية, ويحتل المرتبة الثالثة من بين السرطانات العشرة الاكثر شيوعا بالعراق حيث يحتل المرض المرتبة الثانية بين الذكور والمرتبة التاسعة بين النساء.

ان اختلاف الجين p53 يؤدي الى انتاج بروتينات غير طبيعية الذي يعطل توقف دورة الخلية المنظم الذي يؤدي بدوره الى تجمع DNA المحطم مما ينتج خلايا جديدة غير طبيعية تؤدي بدورها الى نمو الخلايا السرطانية. ولقد وجد ان اختلاف الجين RB لا يؤدي الى الاصابة بسرطان الشبكية فقط ولكن يتعدى الى اعضاء اخرى خارج الشبكية والمجاري البولية والمثانة خاصة واحدة من هذه الاعضاء. يعد سرطان المثانة من اكثر السرطانات تكررا للاصابة, وبالرغم من هذا فانه من السرطانات المقذور على علاجها مع الاحتفاظ بالعضو فالاغلبية اما يتكرر المرض او يتطور وينتشر.

الهدف من الدراسة:

1. الوصول الى حساسية ودقة الفحص الخلوي مقارنة بالفحص النسيجي الذي سنعتبره المرجع للمقارنة.
2. تقويم (P53) و(pRb) في سرطان المثانة من خلال طريقة الواسم المناعي النسيجي الكيميائي .
3. مقارنة النتائج مع كل من العمر, الجنس, التدخين, الاصابة بالتهاب المجاري البولية, تاريخ العائلة لهذا السرطان, حصى المثانة, درجة تطور السرطان وانتشاره.

المواد وطرق العمل:

للفترة من شهر تشرين الثاني 2009 الى شهر تموز 2010 عوين 84 مريضا يعتقد اصابهم بسرطان المثانة و فحص البول الخلوي لجميع هذه الحالات ولكن 64 مريض فقط فحص ناظوريا تحت التخدير العام 51 مريض اخذت خزعات وعينات من المثانة وشكلت المكعبات الشمعية وقطعت وفحصت فحصا نسيجيا مصبوغة بصبغة الهيماتوكسلين و الايوسين 38 حالة شخصت بالسرطان ولكن من هذه الحالات اختيرت 32 حالة فقط صبغت بصبغتي الواسم المناعي (P53) و(pRb)

النتائج:

كان معدل عمر المرضى المصابين بسرطان المثانة (2,60) والاعمار تتراوح من (28-85) سنة ونسبة الذكور الى الاناث 112.2 , اما نسبة المدخنين بين المرضى كانت 59.4% و كان عدد المرضى المصابين بالتهاب المثانة 14 و 4 مرضى اعترفوا بتناولهم للكحول 3 مرضى كان لديهم احد بالعائلة مصاب بنفس الورم و 5 مرضى كان لديهم حصى المثانة. سبعة عشر مريض سبق وان اصابوا بنفس الورم. لا يوجد علاقة بين درجة تطور الورم وكل من العمر والجنس والتدخين والتهاب المثانة وتكرر الورم واصابة احد افراد العائلة وحصى المثانة, لكن العلاقة وجدت بين درجة تطور الورم وانتشاره.

مقارنة نسبة وقوة صبغة الواسم المناعي (P53) و(pRb) مع كل من درجة تطور الورم ودرجة انتشاره سجلت علاقة ايجابية عدا مقارنة قوة الواسم المناعي (pRb) مع درجة تطور الورم كانت علاقة سلبية. في هذا البحث سجلت حساسية الفحص الخلوي بالمقارنة مع نتائج الفحص النسيجي 84% اما دقة الفحص الخلوي فكانت 93%.

الاستنتاجات:

1. درجة تطور الورم له علاقة بدرجة انتشاره ولكنه لم يسجل اي علاقة بجنس المريض او عمره او اصابته بالتهاب المجاري البولية او حصى الكلية او تكرر الورم او اصابة احد من العائلة بنفس الورم.
2. شدة ونسبة الواسم المناعي لكل من (P53) و(pRb) ابدت علاقة ببعض وعلاقة بكل من درجة تطور وانتشار الورم عدا علاقة شدة الواسم المناعي (pRb) مع درجة تطور الورم كانت علاقة سلبية. الذي يؤكد ازدياد التعبير المناعي لكليهما بتطور المرض وانتشاره.
3. دقة الفحص الخلوي كانت عالية بالمقارنة مع الفحص النسيجي لنفس المرضى لكن حساسية الفحص الخلوي كان اقل نسبة.

الدور التنبؤي لنتائج التعبير المناعي النسيجي الكيميائي للبروتين
(في سرطان المثانة pRb و (P53)
(دراسة تقديمية مقارنة بين نتائج الفحص الخلوي والفحص النسيجي
لسرطان المثانة)

رسالة مقدمة

الى مجلس كلية الطب/ جامعة بغداد ضمن متطلبات الحصول على
درجة الماجستير في علم الامراض

من قبل

د. زينة عبد العظيم رجب الحمداني

بكالوريوس طب وجراحة عامة

باشراف

الاستاذ المساعد

د. نبيل عبد الودود رشيد

بكالوريوس طب وجراحة عامة

ماجستير علم الامراض

1432 هجري.....2011 ميلادي

