

بررسی بروز آنتی ژن های P53 و PCNA در لکوپلاکیای مخاط دهان با و بدون دیسپلازی به روش ایمونوهیستوشیمی

دکتر نوشین محتشم*، دکتر نصرالله ساغروانیان**، دکتر نوریه شریفی***، دکتر محمد تقی شاکری****، دکتر شیمایا عامل قریب*****،
دکتر ستاره شجاعی*****#

* دانشیار گروه آسیب شناسی دهان، فک و صورت دانشکده دندانپزشکی و مرکز تحقیقات دندانپزشکی دانشگاه علوم پزشکی مشهد
** استادیار گروه آسیب شناسی دهان، فک و صورت دانشکده دندانپزشکی و مرکز تحقیقات دندانپزشکی دانشگاه علوم پزشکی مشهد
*** دانشیار گروه آسیب شناسی بیمارستان قائم دانشگاه علوم پزشکی مشهد
**** دانشیار گروه اپیدمیولوژی و آمار حیاتی بیمارستان قائم دانشگاه علوم پزشکی مشهد
***** دندانپزشک
***** دستیار تخصصی گروه آسیب شناسی دهان و فک و صورت دانشکده دندانپزشکی دانشگاه علوم پزشکی مشهد
تاریخ ارائه مقاله: ۸۷/۹/۱۲ - تاریخ پذیرش: ۸۷/۱۲/۱۰

Evaluation of P53 and PCNA Expression in Oral Leukoplakic Lesions with and without Epithelial Dysplasia by Immunohistochemistry Technique

Nooshin Mohtasham*, Nasrollah Saghravani**, Noorieh Sharifi***, Mohammad Taghi Shakeri****, Shima Amel Garieb*****, Setareh Shojaee*****#

* Associate Professor, Dept of Oral and Maxillofacial Pathology, School of Dentistry and Dental Research Center of Mashhad University of Medical Sciences, Mashhad, Iran

** Assistant Professor, Dept of Oral and Maxillofacial Pathology, School of Dentistry and Dental Research Center of Mashhad University of Medical Sciences, Mashhad, Iran

*** Associate Professor, Dept of Pathology, Ghaem Hospital, Mashhad University of Medical Sciences, Mashhad, Iran

**** Associate Professor, Dept of Epidemiology, Ghaem Hospital, Mashhad University of Medical Sciences, Mashhad, Iran
***** Dentist

***** Postgraduate Student, Dept of Oral and Maxillofacial Pathology, Dental School, Mashhad University of Medical Sciences, Mashhad, Iran

Received: 3 December 2008; Accepted: 1 March 2009

Introduction: Leukoplakia is the most common precancerous lesion of the oral mucosa and may range microscopically from benign hyperkeratosis to invasive squamous cell carcinoma. P53 is a tumor suppressor protein; whereas, proliferative cell nuclear antigen (PCNA) is a proliferative marker. The aim of this study was to evaluate the immunohistochemical expressions of P53 and PCNA in oral leukoplakia with and without dysplasia.

Materials & Methods: The expression of P53 and PCNA proteins were determined immunohistochemically in paraffin sections of 53 leukoplakias (17 without dysplasia, 15 with mild dysplasia, 14 with moderate dysplasia and 7 with severe dysplasia), in addition to 10 normal oral mucosa. Statistical analysis was performed using One-Way ANOVA, Kruskal-Wallis, and spearman tests.

Results: P53 protein was expressed in 60% of normal oral mucosa, 82.4% of leukoplakias without dysplasia and 100% of leukoplakias with dysplasia. PCNA protein was expressed in all of the specimens. There were statistical differences between P53 and PCNA expression among normal mucosa, leukoplakias with and without dysplasia, regarding their grading and severity ($P < 0.001$). There was a positive correlation between P53 and PCNA expression.

Conclusion: Increase in P53 and PCNA expression is related to the degree of dysplasia in oral leukoplakias. Therefore, we can use these markers in order to indicate and grade dysplastic lesions more exactly. PCNA and P53 could also be used as appropriate markers to estimate the potential of malignant transformation in oral leukoplakia lesions.

Key words: Oral leukoplakia, epithelial dysplasia, immunohistochemistry, P53 and PCNA.

Corresponding Author: ShojaeeS851@mums.ac.ir

J Mash Dent Sch 2009; 33(2): 169-76.

چکیده

مقدمه: لکوپلاکیا شایع ترین ضایعه پیش بدخیم مخاط دهان می باشد و یک هایپرکراتوز خوش خیم تا کارسینوم سلول سنگفرشی مهاجم را دربر می گیرد. P53 پروتئین مهارکننده رشد تومور و PCNA بیومارکر تکثیر سلولی است. هدف از این مطالعه تعیین و مقایسه بروز آنتی ژن P53 و PCNA در لکوپلاکیای مخاط دهان با و بدون دیسپلازی و اپی تلایوم طبیعی مخاط دهان به روش ایمونوهیستوشیمی بود.

مواد و روش‌ها: در این مطالعه مقطعی تظاهر P53 و PCNA در ۵۳ نمونه از بلوک‌های پارافینی مربوط به لکوپلاکیا (بدون دیسپلازی (۱۷ مورد)، دیسپلازی خفیف (۱۵ مورد)، دیسپلازی متوسط (۱۴ مورد) و دیسپلازی شدید (۷ مورد) و ۱۰ مورد مربوط به مخاط طبیعی دهان به روش ایمونوهیستوشیمی بررسی شد. آزمون‌های آماری مورد استفاده آنالیز واریانس یک طرفه، کروسکال-والیس و ضریب همبستگی اسپیرمن بود.

یافته‌ها: در این مطالعه، ۴۰٪ از نمونه‌های نرمال، ۷۶/۵٪ از لکوپلاکیاهای بدون دیسپلازی و ۹۳/۳۳٪ از لکوپلاکیاهای دیسپلاستیک، P53 را بروز دادند و PCNA در تمامی این ضایعات تظاهر یافت. اختلاف معنی‌داری از لحاظ تعداد سلول‌های P53 و PCNA مثبت و شدت تظاهر این مارکرها بین ضایعات وجود داشت ($P < 0.001$). ارتباط مثبتی بین تظاهر P53 و PCNA مشاهده گردید.

نتیجه‌گیری: افزایش بروز P53 و PCNA با درجه دیسپلازی لکوپلاکیای دهان ارتباط دارد و از این دو نشانگر می‌توان برای درجه بندی دقیق تر دیسپلازی، همچنین یافتن ضایعات لکوپلاکیای دیسپلاستیک استفاده نمود. همچنین، می‌توان از PCNA و P53 بعنوان مارکرهای پیش بینی کننده تغییرات بدخیمی در ضایعات لکوپلاکیای دهانی استفاده نمود.

واژه‌های کلیدی: لکوپلاکیای دهانی، دیسپلازی اپی تلیوم، ایمونوهیستوشیمی، P53 و PCNA.

مجله دانشکده دندانپزشکی مشهد / سال ۱۳۸۸ دوره ۳۳ / شماره ۲: ۷۶-۱۶۹.

مقدمه

دیسپلازی اصولاً در اپی تلیوم دیده می‌شود و با مجموعه‌ای از تغییرات شامل عدم شکل بودن سلول‌ها و نیز از بین رفتن نظم ساختاری آنها مشخص می‌شود. همچنین سلول‌های دیسپلاستیک تفاوت قابل توجهی در شکل (پلی مورفیسم) از خود نشان می‌دهند و اغلب دارای هسته‌های هیپرکروماتیک می‌باشند و نسبت اندازه هسته به سیتوپلاسم به طور غیرطبیعی بزرگ می‌باشند. اشکال میتوزی بیشتر از حد عادی دیده می‌شوند. به طور شایع میتوز در نواحی غیرطبیعی در اپی تلیوم ظاهر می‌شود.^(۵) اکثر ضایعات لکوپلاکیایی در بیوپسی هیچ گونه تغییر دیسپلازی را نشان نمی‌دهند. شواهد مبنی بر وجود دیسپلازی اپی تلیال تنها در ۵٪ تا ۲۵٪ موارد (در صورت احتساب کلیه نقاط دهان) دیده شده است. در صورتی که دیسپلازی حضور داشته باشد، این تغییرات دیسپلاستیک معمولاً از قسمت‌های بازال و پارابازال اپی تلیوم آغاز می‌شوند. هر قدر اپی تلیوم بیشتر دیسپلاستیک گردد، تغییرات غیرمعمول اپی تلیال به سوی درگیری کل ضخامت اپی تلیوم وسعت می‌یابند.^(۱۳)

در مطالعه‌ای که توسط Warnakulasuriya و همکارانش در سال ۲۰۰۸ بر روی سیستم‌های طبقه بندی دیسپلازی دهانی انجام شد، پیشنهاد شده است به علت اختلاف در بین پاتولوژیست‌ها در تصمیم‌گیری برای وجود دیسپلازی و شدت آن، بهتر است از سیستم جدید طبقه‌بندی دوتایی (بدون دیسپلازی، مشکوک، ریسک پایین / متوسط تا شدید و متمایل

لکوپلاکیا بنا به تعریف WHO عبارت است از: پلاک یا لکه (Patch) سفیدی که از لحاظ بالینی یا آسیب‌شناسی به هیچ ضایعه دیگری اطلاق نشود و نتوان آن را از روی مخاط پاک کرد.^(۱-۴) به علت اینکه لکوپلاکیا محدوده وسیعی از یک هایپرکراتوز خوش خیم تا یک سرطان سلول سنگفرشی مهاجم را دربرمی‌گیرد، بیوپسی برای تشخیص قطعی الزامی می‌باشد. مانند اکثر ضایعات سفید دهانی، رنگ ضایعه در نمای بالینی، ناشی از ضخیم شدن لایه کراتین سطحی یا ضخیم شدن لایه خاردار می‌باشد.^(۱-۳)

لکوپلاکیا معمولاً به عنوان یک ضایعه پیش‌بدخیم یا پیش‌سرطانی در نظر گرفته می‌شود. شیوع تغییرات بدخیمی این ضایعات بیشتر از مخاط طبیعی است.^(۱) تغییرات هیستوپاتولوژیک از یک هایپرکراتوز، دیسپلازی تا کارسینوم درجا و سرطان سلول سنگفرشی متفاوت است.^(۱۳)

از لحاظ میکروسکوپی، لکوپلاکیا به وسیله یک لایه ضخیم کراتین روی اپی تلیوم سطحی (هایپرکراتوز)، همراه یا بدون افزایش ضخامت لایه خاردار (آکانتوزیس) مشخص می‌شود. برخی از لکوپلاکیاها در عین حال که هایپرکراتوز سطحی دارند، آتروفی یا نازک شدن اپی تلیوم زیرین را نشان می‌دهند. اغلب در بافت همبندی زیرین، تعداد متفاوتی از سلول‌های آماسی مزمن مشاهده می‌شوند.^(۱۳)