

تعیین بروز شاخص‌های ki67 p53protein, antigen, و C-erb-B2 و ارتباط آن‌ها با یکدیگر در سرطان سلول سنگفرشی زبان با تمایز خوب

نویسندگان: دکتر نوشین جلیرنادری^{1*}، دکتر فرخ تیرگری²
و دکتر نوید غلامعلی‌پور³

1. استادیار گروه آسیب‌شناسی فک و دهان دانشکده دندان‌پزشکی دانشگاه شاهد
2. دانشیار گروه آسیب‌شناسی دانشکده پزشکی دانشگاه علوم پزشکی تهران
3. دندان‌پزشک

*مسئول:

نویسنده

E-mail: noushin_jly85@yahoo.com

چکیده

مقدمه: سرطان سلول سنگفرشی دهان، ششمین سرطان شایع در دنیا و سومین سرطان در کشورهای در حال توسعه است. بررسی‌های پایه‌ای نشان داده‌اند که جهش ایجاد شده در ژن‌های سرکوبگر تومور، از جمله p53 protein نقش مهمی در ایجاد این ضایعه دارد. ki67 antigene یکی از شاخص‌های نمایش تکثیر سلولی است. در این میان، نقش C-erb-B2 به‌عنوان یک پروتئین غشای سلولی مرتبط با فاکتورهای رشد اپیدرمی که در زمان افزایش بروز به‌عنوان یک انکوژن عمل می‌کند به‌تازگی مورد بررسی قرار گرفته است.

هدف: مطالعه حاضر با هدف بررسی و مقایسه بروز سه شاخص ki67, P53 و C-erb-B2 در سرطان سلول سنگفرشی زبان انجام گرفت. روش بررسی: در این مطالعه توصیفی با استفاده از روش ایمنو‌هیستوشیمی، بروز شاخص‌های ki67 و P53 و C-erb-B2 در سرطان سلول سنگفرشی با تمایز خوب زبان بررسی شد. تعداد هسته‌های رنگ گرفته در هزار سلول اپیتلیالی، شمارش و با شاخص رده‌بندی (Labelling Index (LI) بیان و مقایسه شد. اطلاعات به دست آمده با استفاده از آزمون همبستگی تحلیل گردیدند ($p < 0/05$).

یافته‌ها: میانگین سلول‌های ki67 مثبت، P53 مثبت و C-erb-B2 مثبت به ترتیب $399/4 \pm 42/97$ ، $221/4 \pm 330/32$ و $26/8 \pm 27/22$ بود. آزمون همبستگی بیانگر همبستگی آماری بروز شاخص ki67 و P53 ($r = 91/5\%$) و $r = 0/02$ ($p = 0/02$) بود، در حالی که بین بروز شاخص ki67 و C-erb-B2 ($r = -1/7\%$) و $r = 0/97$ ($p = 0/97$) و شاخص P53 و C-erb-B2 ($r = -13\%$) ($p = 0/8$) همبستگی آماری وجود نداشت.

نتیجه‌گیری: مطالعه ایمنو‌هیستوشیمیایی سرطان سلول سنگفرشی با تمایز خوب زبان، نشان‌دهنده بروز شاخص‌های P53, Ki67 و C-erb-B2 بود. همبستگی آماری معناداری در بروز شاخص‌های P53 و Ki67 مشاهده گردید.

واژه‌های کلیدی: ایمنو‌هیستوشیمی، ki67 antigene، p53protein، C-erb-B2، سرطان سلول سنگفرشی، زبان

دوماهنامه علمی
- پژوهشی
دانشگاه شاهد
سال پانزدهم -
شماره 76
شهریور 1387

وصول: 85/12/23
ارسال اصلاحات: 86/7/28
دریافت اصلاحات: 86/8/26

مقدمه

سرطان سلول سنگفرشی، بدخیمی سلول‌های اپیتلیالی اسکواموس است. زبان شایع‌ترین مکان وقوع این سرطان در حفره دهان است. این سرطان چند عاملی بوده، عوامل داخلی و خارجی متعددی در بروز آن مؤثرند. گزارش شده که انکوژن‌ها و ژن‌های سرکوبگر تومور در شروع و پیشرفت این سرطان دخیلند. علی‌رغم این تأثیر هنوز رابطه علت و معلولی بین این عوامل به اثبات نرسیده است [1].

یک ژن سرکوبگر تومور است p53 که شایع‌ترین عامل تغییرات ژنتیک در تومورهای انسان را شامل می‌شود. محصول این ژن، یک پروتئین هسته‌ای است که در کنترل چرخه سلولی، مرگ برنامه‌ریزی شده سلولی یا آپوپتوزیس و حذف ثبات ژنی درگیر است. محصول پروتئینی ژن جهش یافته p53 نیمه عمر بیشتری پیدا کرده، به روش ایمنو‌هیستوشیمی قابل کشف است [2].

بروز انکوژن‌ها نیز به‌عنوان عوامل ایجاد سرطان سلول سنگفرشی ذکر شده است. در این میان، نقش C-erb-B₂ به‌عنوان یک پروتئین غشای سلولی مرتبط با عوامل رشد اپیدرمی که در زمان افزایش بروز به‌عنوان یک انکوژن عمل می‌کند به‌تازگی مورد توجه قرار گرفته است. در نمونه‌های تهیه شده از بافت دیسپلاستیک، افزایش C-erb-B₂ گزارش شده است [3].

تغییراتی از ژن p53 در سرطان‌های سر و گردن گزارش شده [4، 5 و 6]، به‌طوری‌که بروز p53 در نمونه‌های دیسپلاستیک و سرطان سلول سنگفرشی نشان داده شده است [7، 8 و 9]. برخی مطالعات نیز بیانگر افزایش تعداد سلول‌های p53 مثبت از ضایعات هیپرپلاستیک به دیسپلاستیک و کارسینوما است [4 و 6 و 10].

تکثیر کنترل نشده سلولی یکی از علائم بدخیمی است. این تکثیر سلولی را می‌توان از طریق رنگ کردن آنتی‌ژن‌های هسته‌ای مرتبط با رشد و تقسیم سلولی و بررسی آن به شیوه ایمنو‌هیستوشیمی و با کاربرد میکروسکوپ نوری کشف کرد. ki67 یک آنتی‌ژن مرتبط با پروتئین غریه‌ستون هسته‌ای است که در مراحل S, G₂, M, G₁ چرخه سلولی

بارز می‌شود و بدین‌ترتیب، شاخص خوبی در جهت نمایش تکثیر سلولی و میتوز خواهد بود [2].

ارتباط معناداری در بروز ki67 و p53 گزارش شده [4 و 8]، به طوری‌که این امر به فعالیت تکثیری سلول‌ها نسبت داده شده است [4].

از آن‌جا که نقش C-erb-B₂ و ارتباط آن با شاخص‌های ki67 و p53 در سرطان سلول سنگفرشی دهان به‌خوبی شناخته نشده و یافته‌های زیادی از این ارتباط وجود ندارد، لذا بر آن شدیم با هدف تعیین بروز سه شاخص p53, C-erb-B₂ و ki67، بروز و ارتباط بین این سه شاخص را در سرطان سلول سنگفرشی با تمایز خوب زبان مطالعه کنیم. با توجه به بسیار اندک بودن مطالعات در زمینه نقش C-erb-B₂ در سرطان زبان، اساس این مطالعه صرفاً بر پایه بررسی هیستوپاتولوژیک سرطان سلول سنگفرشی گذارده شد تا در صورت مثبت بودن یافته‌ها، در گام بعدی، ارتباط بین بروز شاخص‌های فوق با علائم بالینی بیمار نیز بررسی گردد.

روش بررسی

این مطالعه به روش توصیفی انجام گرفت. جامعه آماری، پرونده بیماران مراجعه‌کننده به بخش آسیب‌شناسی انستیتو کانسر بیمارستان امام خمینی بود. در مرحله اول با مراجعه به آرشیو تعداد 35 نمونه سرطان سلول سنگفرشی با تمایز خوب زبان از میان نمونه‌های موجود جدا و بازبینی شد. در مرحله بازبینی اسلایدهای پاتولوژیک، نمونه‌هایی با حجم کافی، فاقد نواحی نکروتیک و خون‌ریزی انتخاب گردیدند. در مرحله بعد، پنج بلوک پارافینی از نمونه‌هایی که بهترین ثبوت را داشتند انتخاب شدند. از نمونه‌های انتخاب شده 4 برش، یک برش 5 میکرونی برای رنگ‌آمیزی به روش هاتوکسیلین - انئوزین و 3 برش دیگر برای رنگ‌آمیزی به روش ایمنو‌هیستوشیمی تهیه شد. برای رنگ‌آمیزی نمونه‌ها به روش ایمنو‌هیستوشیمی به طریق زیر عمل گردید:

1. انجام برش 2 میکرونی،

تحلیل گردید ($p < 0/05$).

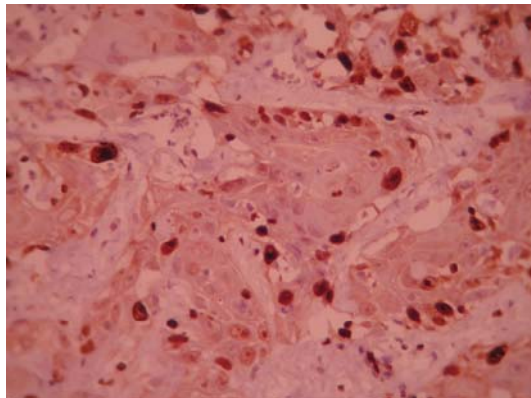
نتایج

رنگ‌پذیری شاخص ki67 در بخش‌های مختلف تومور نشان‌دهنده رنگ‌پذیری قهوه‌ای رنگ هسته سلول‌ها بود، به طوری که رنگ‌آمیزی با آنتی‌بادی ki67 رنگ قهوه‌ای یکنواختی در هسته ایجاد کرده بود (تصویر 1). تمام مقاطع با آنتی‌بادی ki67 رنگ شده بودند. میانگین سلول‌های ki67 مثبت، $399/4 \pm 42/97$ بود (با طیف 357 تا 448 سلول مثبت).

رنگ‌پذیری شاخص P53 نشان‌دهنده رنگ قهوه‌ای هسته سلول‌ها در زمینه‌ای از سیتوپلاسم آبی رنگ با میانگین سلول‌های P53 مثبت $221/4 \pm 330/32$ بود (با طیفی از صفر تا 739 سلول مثبت) (تصویر 2).

رنگ‌پذیری شاخص C-erb-B2 نشان‌دهنده رنگ قهوه‌ای پراکنده سلول‌ها با میانگین سلول‌های C-erb-B2 مثبت $26/8 \pm 27/22$ بود (با طیفی از 8 تا 74 سلول مثبت) (تصویر 3).

آزمون همبستگی بین شاخص‌ها نشان‌دهنده همبستگی آماری بروز شاخص ki67 و P53 ($r = 91/5\%$ و $p = 0/02$) بود؛ در حالی که بین بروز شاخص ki67 و



تصویر 1: رنگ‌آمیزی ایمنو‌هستوشیمی ki67 در سرطان سلول سنگفرشی با تاینز خوب زبان (x40)

2. استفاده از آنتی‌بادی پلی‌کلونال P53P clone (Dako / Denmark) Do-7 و آنتی‌بادی پلی‌کلونال C-erb-B2 (Dako/Denmark) و آنتی‌بادی پلی‌کلونال

ki67 Antigen،

3. پارافین‌زدایی،

4. رطوبت‌گیری،

5. قرار دادن در ماکروویو به

مدت ده دقیقه در محلول Citrate /

Hcl Buffer 10mmd با PH 6.0،

6. بعد از سرد شدن شستشو دادن

در دمای اتاق در PBS(Phosphate

Buffered Salin)

7. آنکوبه شدن با آنتی‌بادی‌های

Anti ki67, Anti C-erb-B2, Anti P53

به ترتیب با رقت $1/300$ و $1/100$ و $1/100$

به مدت یک ساعت برای هر

آنتی‌بادی،

8. شستشو با PBS،

9. آنکوباسیون با آنتی‌بادی

Biotinylated به مدت 30 دقیقه،

10. شستشو با PBS،

11. آنکوبه با peroxidase labelled به

مدت 30 دقیقه،

12. شستشو با PBS،

13. مجاور شدن با کروموژن 3,3

DAB (Diamino Benzidine Hydrochlorid)

14. رنگ‌آمیزی با Ethyl-green،

15. رطوبت‌گیری،

16. مرحله clear با گزیلول،

17. مونته با چسب Entellan.

سپس تمام اسلایدهای تهیه شده با

میکروسکوپ نوری الیمپوس (Olympus)

و با بزرگنمایی 10 و 40 مشاهده

شدند. برای تعیین شاخص رده‌بندی

به روش زیر عمل شد:

با شمارش 1000 سلول اپیتلیالی،

تعداد سلول‌های رنگ شده در این

مجموعه شمارش و LI با استفاده از

فرمول زیر برای هر کدام از

شاخص‌ها به دست آمد:

$(LI) = \frac{\text{تعداد سلول‌های رنگ شده}}{\text{شاخص رده‌بندی}}$

1000 سلول اپیتلیالی

به منظور پرهیز از خطای

شمارش، هر مقطع دو بار شمارش شد

و شمارش سلولی توسط دو

پاتولوژیست کنترل گردید.

میانگین به دست آمده برای هر

شاخص، محاسبه و انحراف معیار آن

برآورد شد. سپس اطلاعات

به دست آمده با آزمون همبستگی

مطالعات اخیر در بیولوژی سلولی نشان دهنده سازوکار دقیق سیستم چرخه سلولی بوده است، به طوری که ثابت شده به هم خوردگی چرخه سلولی، نقش مهمی در ایجاد بسیاری از سرطان‌ها دارد. p53 به عنوان یک ژن سرکوب‌کننده تومور یکی از پروتئین‌های مهم تنظیم‌کننده چرخه سلولی است. در بسیاری از مطالعات، ارتباط بین بروز p53 و تغییرات آن به عنوان یک تغییر ژنتیک شناخته شده در مرحله اول سرطان‌های سر و گردن پذیرفته شده است [4، 5 و 6].

مطالعات مختلف نشان دهنده افزایش تعداد سلول‌های P53 از ضایعات هیپرپلاستیک به دیسپلاستیک و کارسینوما بوده است [4، 6 و 10].

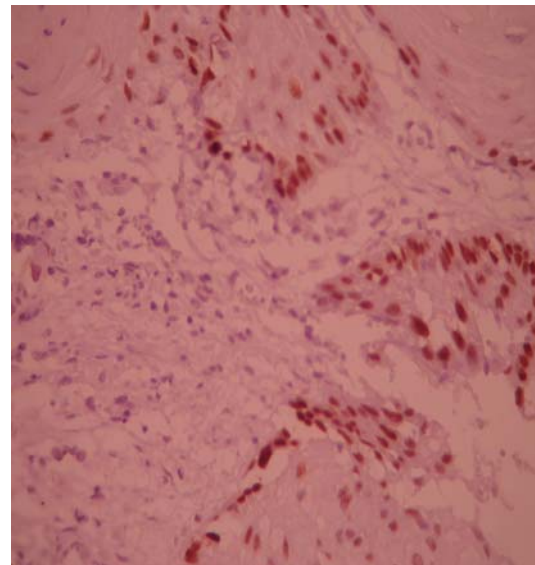
یکی از عملکردهای مهم P53 wild type ایجاد آپتوزیس یا توقف چرخه سلولی است. بنابراین، احتمال آن وجود دارد که از دست رفتن عملکرد آپتوتیک P53 یکی از علل ادامه رشد تومورها باشد. جهش P53 توانایی القای سایر عملکردهای پیشرفت تومور را دارد. 58 درصد از نمونه‌های سرطان حفره دهان، افزایش بروز ژن P53 را نشان می‌دهند. اشاره به این نکته مهم است که در بعضی نمونه‌ها افزایش بروز P53 مشاهده می‌گردد، اما جهشی در ژن روی نداده است. یکی از عملکردهای P53 متوقف کردن چرخه سلولی به دنبال صدمه به DNA است. در این صورت DNA اجازه ترمیم می‌یابد [11].

در مطالعه حاضر، بروز p53 در نیمی از نمونه‌ها مشاهده شد. این یافته، تأییدی بر سایر یافته‌ها است [5، 8، 9 و 12].

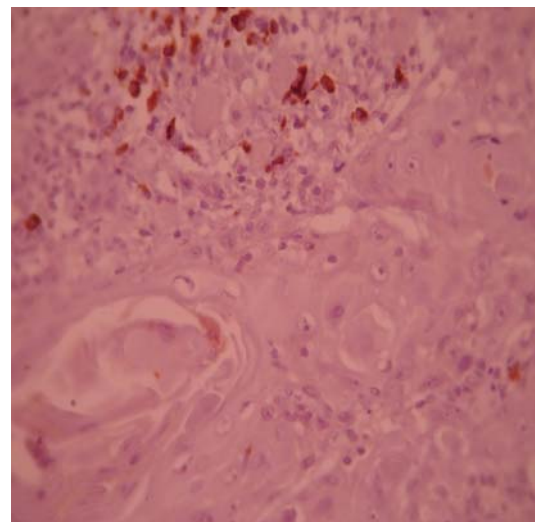
در هر صورت به نظر می‌رسد جهش نقطه‌ای ژن p53 نقش مهمی در بروز سرطان‌های سلول سنگفرشی سر و گردن دارد [4].

تکثیر سلولی یکی از شاخص‌های تمایز تومورهای خوش خیم و بدخیم محسوب می‌شود. افزایش بروز ki67 به عنوان یک شاخص خوب در نمایش فعالیت تکثیر سلولی در ضایعات دهانی بدخیم و پیش بدخیم نشان داده شده است [4، 6 و 13].

مطالعه کودانی و همکارانش نشان دهنده تکثیر سلولی کمتر و وقوع بیش‌تر مرگ سلولی در



تصویر 2: رنگ‌آمیزی ایمنوهیستوشیمی p53 در سرطان سلول سنگفرشی با تمایز خوب زبان (x40)



تصویر 3: رنگ‌آمیزی ایمنوهیستوشیمی - C-erb B2 در سرطان سلول سنگفرشی با تمایز خوب زبان (x40)

C-erb-B2 ($r=1/7$ و $p=0/97$) و بروز شاخص P53 و C-erb-B2 ($r=13$) و $p=0/8$ همبستگی آماری وجود نداشت ($p<0/05$)

بحث

نتایج حاصل از این مطالعه، بیانگر رنگ‌پذیری مثبت شاخص‌های P53، C-erb-B2 و ki67 در سرطان سلول سنگفرشی با تمایز خوب زبان بود. همچنین بین بروز شاخص P53 و ki67 همبستگی آماری وجود داشت؛ در حالی که بین بروز شاخص C-erb-B2 و ki67 و P53 و شاخص B2 همبستگی آماری دیده نشد.

بخش دیگر این مطالعه به بررسی شاخص C-erb-B2 اختصاص داشت. C-erb-B2 در زمان تغییر به عنوان یک انکوژن عمل می‌کند و بروز آن در طیفی از کارسینوم‌ها گزارش شده است [2].

در مطالعه ما C-erb-B2 در تمام نمونه‌ها بارز شده و میانگین سلول‌های C-erb-B2 مثبت $26/8 \pm 27/22$ بود. بررسی آماری شاخص‌ها در این تحقیق نشان داد که بین بروز شاخص‌های ki67 و C-erb-B2 ($r = -1/7$) و P53 و شاخص‌های C-erb-B2 ($p = 0/97$) و $r = -13\%$ همبستگی آماری وجود ندارد. تحقیقات به عمل آمده در کارسینوم‌های حفره دهان بسیار کم است.

اگرچه کریستنس و همکاران او بروز C-erb-B2 را در سرطان سلول سنگفرشی سرویکس و ورا و همکاران او در سرطان سلول سنگفرشی زبان گزارش کرده‌اند [18 و 19]، مطالعه خادمی و همکارانش عدم ارتباط درجه‌بندی هیستولوژیک و رفتاری غدد لنفاوی را با بروز C-erb-B2 نشان داده است [20].

از آنجا که مطالعه‌ای که در آن ارتباط بین بروز شاخص‌های فوق بررسی شده باشد، نیافتیم لذا معیاری برای مقایسه این یافته نداشتیم. در هر صورت، نقش C-erb-B2 به عنوان یک انکوژن به بررسی بیشتر نیاز دارد.

با توجه به یافته‌های این مطالعه و مطالعات دیگر، این‌گونه به نظر می‌رسد که میزان بروز ki67 و p53 و ارتباط آن‌ها با یکدیگر بیانگر درجه بدخیمی است. این امر حتی در نواحی تهاجمی عمیق تومورها با درجه هیستولوژیک بدخیمی مرتبط شده است. اگرچه عملکرد C-erb-B2 به عنوان یک عامل ضد آپوپتوزیس در تعدادی از مطالعات کلینیکوپاتولوژیک با پیش‌آگهی بیماری مرتبط شده است [21 و 22]، اما مطالعه حاضر در سطح هیستوپاتولوژیک، چنین ارتباطی را در بروز p53، ki67 و C-erb-B2 نشان نداد. این امر نه تنها می‌تواند بیان‌کننده درجه تمایز سرطان سلول سنگفرشی در این تحقیق باشد، بلکه به نوع مطالعه نیز مرتبط است. لذا به منظور مطالعه نقش پروگنوستیک این

دیسپلازی در مقایسه با سرطان سلول سنگفرشی دهان بوده است [14].

در مطالعه حاضر، تمام نمونه‌های رنگ شده با آنتی‌بادی ki67 مثبت بودند و میانگین LI شاخص ki67 (399/4±42/97) بود. این یافته، تأییدی بر مطالعات فوق است [4، 8، 9 و 13].

میزان تکثیر سلولی و سنتز DNA عوامل مهمی در تعیین پیش‌آگهی سرطان‌ها هستند. از آنجا که تغییر بروز P53 یکی از حوادث ژنتیکی دخیل در پاتوژنز سرطان سلول سنگفرشی است لذا مقایسه آن با شاخص تکثیر ki67 می‌تواند نشانگر تکثیر سلولی در سرطان سلول سنگفرشی باشد. ki67 با هسته سلول‌های در حال تکثیر در تمام مراحل چرخه سلولی، به غیر از فاز Go، واکنش نشان می‌دهد. مطالعات اخیر، بیانگر ارتباط معنادار بین ki67 LI با افزایش درجه بدخیمی، کاهش بقا و ایجاد متاستاز بوده است [15].

گزارش شده که بروز p53 و ki67 با فعالیت تکثیر سلولی و پیشرفت تومور ارتباط دارد [4 و 8]. علاوه بر آن، فقدان بروز p53 در تکثیرهای سلولی فعال، بیانگر نتایج خوب در درمان رادیوتراپی بوده است [16]. باتیناک و همکاران او میزان بروز p53 و ki67 را انعکاسی از درجه بدخیمی نئوپلاسم‌های پوستی، از جمله سرطان سلول سنگفرشی و سلول بازال می‌دانند [17].

علیرغم این مطالعات، سومر و اولفسن نتوانستند ارتباطی بین بروز شاخص‌های p53 و ki67 و PCNA در ارتباط با اندازه تومور، درجه تمایز و عود بیابند [9].

در این مطالعه، ارتباط p53 و ki67 بررسی شد و دریافتیم که بین بروز p53 و ki67 همبستگی ($r = 91/5\%$) و $p = 0/02$) وجود دارد.

با توجه به یافته‌های رو به افزایش گزارش‌های علمی می‌توان افزایش بروز p53 را به عنوان شاخصی از عدم بلوغ سلولی یا فعالیت تکثیری آن‌ها دانست.

با توجه به آنکه مطالعه حاضر صرفاً به صورت هیستوپاتولوژیک انجام گرفته، لذا این یافته باید در ارتباط با شاخص‌های بالینی مورد آزمون قرار گیرد.

- 9- Sommer T, Olofsson J. Significance of P₅₃, PCNA and ki67 in the prognosis of squamous cell carcinoma of the oral cavity. *Laryngorhinootologie* 1997; 76 (3): 189-196.
- 10- Onodera H, Nakamura S, Sugai T. Cell Proliferation and P₅₃ Protein expressions in cutaneous epithelial neoplasms. *Am J Dermatopathol* 1996; 18 (6): 580 - 588.
- 11- Whyte DA, Broton CE, Shillitoe EJ. The unexplained survival of cells in oral cancer: what is the role of P₅₃ ?. *J Oral Pathol Med* 2002; 31: 125 - 133.
- 12- Kurokawa H, Zhang M, Matsumoto S, Yamashita Y, Tanaka T, Tomoyose T, Takano H, Funaki K, Fukuyama H, Takahashi T, Sakoda S. The relationship of the histologic grade at the deep invasive front and the expression of Ki-67 antigen and p53 protein in oral squamous cell carcinoma. *J Oral Pathol Med.* 2005;34(10):602-7.
- 13- Wang XH, Wang SZ, Chen XM, Li Y. The study of proliferation of cells at the invasive tumor front of squamous cell carcinoma of tongue. *Zhonghua Kou Qiang Yi Xue Za Zhi.* 2004;39(1):49-52.
- 14- Kodani I, Shomori K, Osaki M, Kuratate I, Ryoike K, Ito H. Expression of minichromosome maintenance 2(MCM2), Ki67, and cell-cycle-related Molecules, and apoptosis in the normal - dysplasia-carcinoma sequence of the oral mucosa. *Pathobiology* 2001; 69(3): 150-158.
- 15- Weiss SW, Goldblum JR. *Soft tissue tumors.* 4th ed. st. Louis: Mosby; 2001 chap 4, 8: 106 - 120, 220 -242.
- 16- Raybaud_Diogene H, Fortin A, Morency R, Roy J, Monteil RA, Tetu B. Markers of radioresistance in squamous cell carcinomas of the head and neck: clinicopathologic and immunohistochemical study. *J Clin Oncol* 1997; 15(3): 1030 - 1038.
- 17- Batinac T, Zamolo G, Jonjia N, Gruber F, Petrovecki M. p53 Protein expression and cell proliferation in non-neoplastic and neoplastic proliferative skin diseases. *Tumori.* 2004;90(1):120-127.
- 18- Kristensen GB, Holm R, Abeler VM, Trope CG. Evaluation of the prognostic significance of cathepsin D, epidermal growth factor receptor, and C-erb-B₂ in early cervical squamous cell carcinoma. An immunohistochemical study. *cancer* 1996; 78 (3): 433 - 440.
- 19- Vora HH, Shah NG, Patel DD, Trivedi TI, Chikhlikar PR. Prognostic significance of biomarkers in squamous cell carcinoma of the tongue: multivariate analysis. *J Surg Oncol* 2003; 82 (1): 34 - 50.
- 20- Khademi B, Shirazi FM, Vasei M, Doroudchi M, Gandomi B, Modjtahedi H, Pezeshki AM, Ghaderi A. The expression of P₅₃, C-erb-B₁ and C-erb-B₂ molecules and their Correlation with prognostic markers in patients with head and neck tumors. *Cancer Lett* 2002; 184 (2): 223 - 230.
- 21- Canoz O, Ozkan M, Arsav V, Er O, Coskun HS, Soyuer S, Altinbas M. The role of c-erbB-2 expression on the survival of patients with small-cell lung cancer. *Lung.* 2006;184(5):267-72.
- 22- Lee CM, Shrieve DC, Zempolich KA, Lee RJ, Hammond E, Handrahan DL, Gaffney DK. Correlation between human epidermal growth factor receptor family (EGFR, HER2, HER3, HER4), phosphorylated Akt (P-Akt), and clinical outcomes after radiation therapy in carcinoma of the cervix. *Gynecol Oncol.* 2005;99(2):415-21. Epub 2005 Sep 12.

شاخص باید مطالعات بالینی-پاتولوژیک همزمان را با لحاظ کردن درجات مختلف هیستوپاتولوژیک سرطان سلول سنگفرشی با سایر شاخص‌های پروگنوستیک همراه کرد.

نتیجه‌گیری

یافته‌های این مطالعه نشان‌دهنده ایمنوراکتیویته مثبت ki67، p53 و c-erb-B2 در سرطان سلول سنگفرشی با تمایز خوب در زبان بود. در این مطالعه، همبستگی آماری معناداری بین شاخص‌های ki67 و p53 (5/91%) و با لحاظ کردن (p=0/02) بروز مثبت شاخص‌های فوق پیشنهاد می‌گردد با بررسی عوامل بالینی، روشی به منظور تعیین پیش‌آگهی سرطان سلول سنگفرشی حفره دهان مورد تحقیق قرار گیرد.

تشکر و قدردانی

از سرکار خانم ساقی وزیری که زحمت انجام مراحل رنگ‌آمیزی‌های ایمنوهیستوشیمیایی این مطالعه را تقبل کردند، تشکر و قدردانی می‌گردد.

منابع

- 1- Neville BW, Damm DD, Allen CM, Bouquot JE. *Oral and Maxillofacial pathology.* 2nd ed. Philadelphia: WB Saunders; 2002; chapt 10: 356 - 367.
- 2- Rosai J. *Ackerman's surgical pathology.* 8th ed. st. Louis: Mosby; 1995: 446 - 487.
- 3- Dabbs Dj. *Diagnostic Immunohistochemistry.* First ed. New york: Churchill Livingstone; 2002; Chap 14: 435 - 486.
- 4- Saito T, Nakajima T, Mogi K. Immunohistochemical analysis of cell cycle associated proteins P₁₆, pRb, P₅₃, P₂₇ and ki67 in oral cancer and precancer with special referece to verrucous carcinomas. *J Oral Pathol Med* 1999; 28 (5):226 -232.
- 5- Langdon JD, Partridge M. Expression of the tumour suppressor gene P₅₃ in oral cancer. *Br J Oral Maxillofac Surg* 1992; 30 (4): 214-220.
- 6- Kurokawa H, Matsumoto S, Murata T, Yamashita Y, Tomoyose T, Zhang M, Fukuyama H, Takahashi T. Immunohistochemical study of syndecan-1 down-regulation and the expression of P₅₃ protein or ki67 antigen in oral Leukoplakia with or without epithelial dysplasia. *J Oral Pathol Med* 2003; 32: 513 -521.
- 7- Girod SC, Krueger G, Pape HD. P53 and ki67 expression in preneoplastic and neoplastic lesions of the oral mucosa. *Int J Oral Maxillofac Surg* 1993; 22 (5):285 -288.
- 8- Shimizu T, Muto M, Murakami T, Furumoto H, Mogami S, Asagami C. Over expression of P₅₃ protein associated with proliferative activity as evaluated by ki67 immunostaining in well - differentiated squamous cell carcinoma of the skin. *Dermatology* 1997; 195 (3): 224 - 227.

