

## مروری بر پروفایل ایمونوهیستوشیمی ژانت سل گرانولومای فکی و ارتباط آن با پاتوژنز و رفتار بیولوژیکی

دکتر مائده قربان پور<sup>۱</sup>، دکتر افشین حراجی<sup>۲</sup>، دکتر فاطمه شاهسوار<sup>۳</sup>، دکتر ساره فرهادی<sup>۱</sup>، دکتر دنیا صدری<sup>۳\*</sup>

۱-۱- استادیار، گروه پاتولوژی دهان، فک و صورت، دانشکده دندانپزشکی، علوم پزشکی تهران، دانشگاه آزاد اسلامی، تهران، ایران

۲- استادیار، گروه جراحی دهان، فک و صورت، دانشکده دندانپزشکی، علوم پزشکی تهران، دانشگاه آزاد اسلامی، تهران، ایران

۳- دانشیار، گروه پاتولوژی دهان، فک و صورت، دانشکده دندانپزشکی، علوم پزشکی تهران، دانشگاه آزاد اسلامی، تهران، ایران

پذیرش مقاله: ۱۳۹۸/۳/۱

اصلاح نهایی: ۹۸/۱/۲۱

وصول مقاله: ۹۷/۱۱/۲۴

### Correlation Between Immunohistochemical Profile of Giant Cell Granuloma with Pathogenesis and Biologic Behavior: A Review Article

Maedeh Ghorbanpour<sup>1</sup>, Afshin Haraji<sup>2</sup>, Fatemeh Shahsavari<sup>3</sup>, Sareh Farhadi<sup>1</sup>,  
Donia Sadri<sup>3#</sup>

<sup>1</sup>Assistant Professor, Department of Oral and Maxillofacial Pathology, Faculty of Dentistry, Tehran Medical Sciences, Islamic Azad University, Tehran, Iran.

<sup>2</sup>Prof, Department of Oral and Maxilla Facial Surgery, Faculty of Dentistry, Tehran Medical Sciences, Islamic Azad University, Tehran, Iran.

<sup>3</sup>Associate Professor, Department of Oral and Maxillofacial Pathology, Faculty of Dentistry, Tehran Medical Sciences, Islamic Azad University, Tehran, Iran.

Received: 14 April 2019; Accepted: 23 June 2019

#### Abstract:

**Background and Aim:** Giant cell Granulomas (central and peripheral) are two fairly common lesions of the oral cavity with uncertain etiology and pathogenesis. As well, the reason for their different biologic behavior is not well understood yet. This study aimed to review the immunohistochemical profile of giant cell granuloma and its correlation with pathogenesis and biologic behavior.

**Materials and Methods:** The articles in scientific databases including Google Scholar, PubMed, and ScienceDirect published between 2010 to April 2019, were searched by using relevant keywords including giant cell granuloma, pathogenesis, and biologic behavior. Twenty seven articles which used immunohistochemistry technique were reviewed regarding immunoexpression of protein in different type of cells, difference of expression between groups, correlation between expression of the marker and biologic behavior and pathogenesis.

**Results:** According to the findings of the reviewed studies, angiogenic markers had positive relation with behavior and pathogenesis in 55.5% and 33.3% of the studies, respectively. Review of the proteins related to osteoclastogenesis demonstrated that 45.4% and 77.2% of the studied proteins had positive relation with behavior and pathogenesis, respectively. Regarding the cell cycle proteins, 42.8% and 57.1% of the articles showed positive and negative correlation with biologic behavior, respectively. However, 85.7% of the studies observed no obvious correlation with pathogenesis.

**Conclusion:** It seems that osteoclastogenesis and the related proteins and its signaling pathways has the greatest correlation with pathogenesis. In addition, the most relevant factor to biologic behavior was angiogenesis.

**Keywords:** giant cell granuloma, pathogenesis, biologic behavior

\*Corresponding Author: donia1351@yahoo.com

J Res Dent Sci. 2019; 16 (2) :153-162

**خلاصه:**

**سابقه و هدف:** ژانت سل گرانولومای فکی (مرکزی و محیطی) دو ضایعه نسبتاً شایع با اتیولوژی و پاتوژنز نامشخص می باشند. همچنین علت تفاوت در رفتار بیولوژیک آنها هنوز بدرستی مشخص نشده است. این مقاله مروری با هدف ارزیابی نشانگرهای مختلف ایمونوهیستوشیمی بررسی شده در این ضایعات و بررسی ارتباط بیان این نشانگرها با رفتار و پاتوژنز آنها طراحی شد.

**مواد و روش ها:** مقالات منتخب با استفاده از پایگاههای اطلاعاتی Google scholar، Pubmed، Science direct با واژه های کلیدی biologic behavior، pathogenesis، giant cell granuloma در فاصله سالهای ۲۰۱۰ تا ماه آوریل ۲۰۱۹ گردآوری گردید. تمامی ۲۷ مطالعه گردآوری شده که از تکنیک ایمونوهیستوشیمی استفاده کرده بودند، از نظر نوع سلولهای مورد بررسی، تفاوت بیان نشانگر بین گروه های مختلف ضایعه، ارتباط نشانگر مورد بررسی با رفتار بیولوژیک و پاتوژنز ضایعه مورد ارزیابی قرار گرفتند.

**یافته ها:** از نظر بیان نشانگرهای عروقی به ترتیب در ۵۵/۵٪ و ۳۳/۳٪ مطالعات، ارتباط مثبت با رفتار و پاتوژنز ژانت سل گرانولوماها بیان شد. بررسی بیان نشانگرهای استئوکلاستوژنز هم به ترتیب در ۴۵/۴٪ و ۷۷/۲٪ مقالات ارتباط مثبت با رفتار و پاتوژنز را نشان داد. از نظر بررسی پروتئین های سیکل سلولی نیز با اختلاف اندکی ۴۲/۸٪ مقالات ارتباط و ۵۷/۱٪ عدم ارتباط با رفتار را ذکر کردند؛ اما از نظر تاثیر آنها در پاتوژنز ۸۵/۷٪ مقالات ارتباط واضحی را بیان نکردند.

**نتیجه گیری:** به نظر می رسد که فرایندهای دخیل در القاء تمایز استئوکلاستها بیشترین ارتباط را با پاتوژنز، و آنژیوژنز بیشترین ارتباط را با رفتار بیولوژیک ژانت سل گرانولوماها دارد.

**کلمات کلیدی:** ژانت سل گرانوما، پاتوژنز، رفتار بالینی

**مقدمه:**

تحقیقات پیشنهاد کننده منشاء میوفیبروبلاستی برای این سلولها می باشد و از طرفی محققین دیگری نیز معتقدند که این سلولها از سلولهای اندوتلیال مشتق می شوند.<sup>(۴،۳)</sup> دو نمونه از ضایعات ژانت سلی واقعی دهان شامل central giant cell granuloma (CGCG) و peripheral giant cell granuloma (PGCG) می باشند<sup>(۱)</sup>

Central giant cell granuloma فکین یک ضایعه غیردنتوژنیک خوش خیم و پرولیفراتیو است که اتیولوژی دقیق آن هنوز مشخص نشده است.<sup>(۵)</sup> این ضایعه عمدتاً در فک پایین و در خانم های زیر ۳۰ سال رخ می دهد<sup>(۶،۷)</sup>، و در نمای رادیوگرافی، به صورت رادیولوسنسی عمدتاً مولتی لاکولار و با حدود مشخص غیرکورتیکه دیده می شود. بر اساس رفتار بالینی و نمای رادیوگرافیک بر دو نوع مهاجم و غیرمهاجم طبقه بندی می شود. ضایعات غیرمهاجم که بیشتر موارد را تشکیل می دهند، رشد آهسته دارند و هیچ گونه پرفوراسیون کورتیکالی و تحلیل ریشه دندانهای درگیر را نشان نمی دهند. اما ضایعات مهاجم که با درد، رشد سریع، پرفوراسیون کورتیکالی و تحلیل ریشه مشخص می شوند، در مقایسه با

ضایعات ژانت سلی شامل گروه متنوع و پیچیده ای از ضایعات می باشند که توسط حضور سلولهای ژانت چند هسته ای در نمای هیستولوژیک مشخص می شوند. این سلولها در شرایط مختلف فیزیولوژیک و پاتولوژیک (از جمله در عفونتهای میکروبی، بعضی ضایعات راکتیو، بعضی ضایعات وابسته به هورمون، بعضی ضایعات سیستمیک و بعضی از ضایعات نئوپلاستیک خوش خیم مانند Giant cell tumor و نئوپلاسم های بدخیم مانند استئوسارکوم و کندروسارکوم) مشاهده می شوند. اما ضایعاتی که در آنها سلولهای ژانت به عنوان مشخصه هیستوپاتولوژیک مدنظر قرار می گیرند به عنوان ضایعات ژانت سلی (giant cell lesions) واقعی طبقه بندی می شوند.<sup>(۱)</sup> مکانیسم ایجاد این سلولها هنوز کاملاً مشخص نیست، ولی بطور کلی محققین دریافتند که آنها از استئوکلاستها یا از سلولهای فاگوسیتیک ماکروفاژی مشتق می شوند.<sup>(۱،۲)</sup> نتایج بعضی از مطالعات نیز پیشنهاد می کنند که این سلولها از به هم پیوستن سلولهای تک هسته ای استروما با یک مکانیسم نامشخص ایجاد می شوند.<sup>(۳)</sup> علاوه بر این، بعضی

می آید و به صورت یک توده پایه دار یا بدون پایه به رنگ ارغوانی- قهوه‌ای می‌باشد. اتیولوژی دقیق این ضایعه نیز همچنان نامشخص می‌باشد، اما بروز التهاب در لیگامان پریدونتال یا در پیوست به عنوان عوامل ایجاد کننده آن مطرح شده است. در ایجاد PGCG هرگونه تحریک موضعی ناشی از تروما و یا وجود پلاک و جرم نیز نقش مهمی بازی می‌کند<sup>(۱۰)</sup> علی‌رغم تشابه نمای میکروسکوپی CGCG مهاجم و غیرمهاجم با یکدیگر و با PGCG اما رفتار کلینیکی و بیولوژیک این ضایعات تا حدودی متفاوت می‌باشد.<sup>(۱۰)</sup> به همین دلیل مطالعات متعددی به بررسی معیارهای مورفولوژیک و همچنین نشانگرهای مختلف از جمله پروتئین‌های دخیل در آنژیوژنز، پروتئین‌های سیکل سلولی و نشانگرهای استئوکلاستی پرداخته‌اند. به عنوان مثال، به هم خوردن تنظیم پروتئین‌های سیکل سلولی ممکن است در پاتوژنز ژانت سل گرانولوماها نقش داشته باشد و همین مسئله تغییرات مولکولی و تفاوت در رفتار آنها را می‌تواند توجیه کند<sup>(۱۱)</sup>. لذا، پس از بررسی مطالعات متعدد در خصوص این دو ضایعه و با مشاهده تناقض در مورد پاتوژنز و همچنین تفاوت در رفتار بیولوژیک این ضایعات بر آن شدیم تا به مرور نشانگرهای مختلف بررسی شده در آنها بپردازیم تا علاوه بر درک بهتر پاتوژنز، بتوان از نتایج این مطالعه و مطالعات مشابه در استفاده از داروها و تکنیکهای جدید درمانی (از جمله آنتی‌آنژیوژنیک تراپی) به خصوص در مورد CGCG مهاجم بهره گرفت.

ضایعات غیر مهاجم تمایل مشخصی به عود پس از درمان نشان می‌دهند.<sup>(۹،۸)</sup> در نمای میکروسکوپی، CGCG متشکل از سلولهای ژانت چند هسته‌ای و سلولهای زمینه‌ای دوکی شکل (فیبروبلاستها یا میوفیبروبلاستها) در یک استرومای فیبروزه، همراه با مناطقی از خونریزی، رسوب هموسیدرین، ماکروفاژها، و مقادیر متغیری از سلولهای التهابی می‌باشد. تولید استخوان به صورت متاپلاستیک هم دیده می‌شود و میتوز هم ممکن است به وفور یافت شود.<sup>(۶)</sup> اتیولوژی و پاتوژنز این ضایعه همچنان مورد بحث می‌باشد.<sup>(۲،۵)</sup> بعضی محققین معتقد هستند این ضایعه به دلیل نوعی پاسخ ترمیمی به خونریزی و التهاب داخل استخوانی ایجاد می‌شود، و آن را نوعی ضایعه واکنشی می‌دانند، در حالی که عده‌ای دیگر بر این باورند که به دلیل رفتار تهاجمی و غیرقابل پیش‌بینی بعضی از انواع آن، و به دلیل ارتباط آن با ژانت سل تومور استخوان‌های دراز، بهتر است CGCG را به عنوان یک تومور خوش‌خیم طبقه‌بندی کنیم.<sup>(۵،۶)</sup> تئوری مطرح دیگر در زمینه پاتوژنز CGCG تئوری وسکولار است که معتقد است CGCG متعلق به ضایعات پرولیفراتیو عروقی اولیه استخوان فکین است.<sup>(۵)</sup>

برخلاف تصور، سلولهای اصلی تومورال (جزء پرولیفراتیو) در CGCG، فیبروبلاست‌ها هستند، چرا که نشانگرهایی را از خود بروز می‌دهند که نشان دهنده حضور این سلولها در سیکل سلولی است. همچنین این باور وجود دارد که فیبروبلاستهای تومور، مسئول بکارگیری و حفظ منوسیت‌ها و در نهایت تبدیل آنها به سلولهای ژانت چند هسته‌ای می‌باشند. اما سلولهای ژانت چند هسته‌ای که در نمای میکروسکوپی مشخص تر هستند، سلولهای ثانویه می‌باشند. سلولهای فرعی که به مقادیر کمتری در این ضایعه دیده می‌شوند، شامل ماکروفاژها، دندروسیت‌های فاکتور XIIIa+ و سلولهای اندوتلیال می‌باشند.<sup>(۵)</sup>

Peripheral giant cell granuloma. یک ضایعه محیطی است که منحصراً روی لثه و مخاط آلوئولار به وجود

**مواد و روش ها:**

مقالات مورد بررسی با استفاده از پایگاههای اطلاعاتی Science direct, Pubmed, Google scholar, pathogenesis, giant cell granuloma, biologic behavior در فاصله سالهای ۲۰۱۰ تا ماه آوریل ۲۰۱۹ که شامل ۲۷ مقاله بود گردآوری گردید. همگی مطالعات مورد ارزیابی از روش IHC (immunohistochemistry) برای بررسی پروتئینهای مختلف موثر در روند پاتوژنز و رفتار بیولوژیکی ژانت سل گرانولومای دهان استفاده کردند و مطالعاتی که از روشهای دیگر، اعم از رنگ آمیزی هیستوشیمی (Enzyme histochemistry) یا تکنیکهای مولکولار دیگر از جمله PCR (Polymerase chain reaction) استفاده کرده بودند از این مطالعه خارج شدند. تمامی مطالعات گردآوری شده از نظر نوع سلولهای مورد بررسی، تفاوت بیان نشانگر مربوطه در بین گروه های مختلف ضایعه، ارتباط نشانگر مورد بررسی با رفتار بیولوژیک و پاتوژنز ضایعه مورد ارزیابی قرار گرفتند.

**یافته ها:**

نتایج بدست آمده در جدول ۱ به تفکیک نوع ضایعه ژانت سلی، تعداد نمونه، نوع نشانگر مورد بررسی، نوع سلولهای مورد بررسی، تفاوت بیان نشانگر مربوطه در بین گروه های مختلف ضایعه، ارتباط نشانگر مورد بررسی با رفتار بیولوژیک و پاتوژنز گردآوری شده است.

با توجه به مطرح بودن فرضیه های مختلف در مورد پاتوژنز و رفتار بیولوژیک ژانت سل گرانولوماهای دهان، اکثر مطالعات به بررسی نشانگرهای عروقی (۳۷، ۳۸، ۳۹، ۲۲، ۳۰، ۱۹-۱۵)، نشانگرهای سیکل سلولی (۱۶، ۱۴-۱۲) و نشانگرهای مربوط به استئوکلاستوژنز و تحلیل استخوان (۳۵، ۳۳-۳۱، ۲۹-۲۰، ۱۲) پرداختند. تعداد معدودی از مطالعات نیز نشانگرهای دیگر از جمله نشانگرهای پیش التهابی (مانند IL-6 و IL-1β) (۲۹)، نشانگرهای موثر در

ساخت استخوان (osteopontin) (۲۰، ۱۲)، نشانگرهای مربوط به فعالیت متابولیک سلولی (مانند FASN، GLUT 1 و GLUT 3) (۳۵، ۱۹) و نشانگرهای پروآپتوتیک (Wwox protein) (۳۶) را مورد ارزیابی قرار دادند که نتایج مربوط به هر کدام در جدول ۱ موجود می باشد. البته بعضی از این نشانگرها نقش های متعددی دارند. به عنوان مثال، سایتوکین های پیش التهابی IL-6 و IL-1β به TNF-α در تمایز و فعال شدن استئوکلاست ها به صورت سینرژیستیک کمک می کنند.

در بین مقالات منتخب از میان نشانگرهای عروقی مختلف برای بررسی تاثیر آنژیوژنز در پاتوژنز و رفتار این ضایعات، نشانگرهای CD34، CD31، VEGF، CD105، D2-40، bFGF و vWF مورد مطالعه قرار گرفته بود (۳۷ و ۳۴، ۳۰-۳۲، ۲۲، ۱۹-۱۵)، که از این حیث در ۱۰ مطالعه از ۱۸ مطالعه (۵۵/۵٪) مطالعات، ارتباط واضحی بین بیان نشانگرهای عروقی و رفتار بیولوژیک ژانت سل گرانولومای دهان یافت شد (۳۷ و ۳۴، ۳۰-۳۲، ۱۷، ۱۶)؛ اما در خصوص تاثیر آنژیوژنز روی پاتوژنز ایجاد این ضایعات ۱۱ مطالعه (۶۱/۱٪) ارتباط واضحی را ذکر نکردند (۳۷ و ۳۱، ۳۰، ۲۲، ۱۸-۱۶) و تنها ۶ مقاله (۳۳/۳٪) ارتباط مثبت را بیان نمودند. (۳۴ و ۳۲، ۱۹)

تعداد زیادی از مطالعات نیز به بررسی نشانگرهایی که در استئوکلاستوژنیز و همچنین در فرایند تحلیل استخوان دخیلند پرداختند، که از این بین، ۲۲ مقاله ای که مورد انتخاب قرار گرفتند بر روی نشانگرهای CD68، integrin αv، MMP-2، Mitf، Tfe3، Src protein، MMP-1، TGF-β، TNF-α، MSX1، PTHR1، PTHrP، MMP-9، Cathepsin D، Factor VIII-RA، TRAP و M-CSF کار کرده بودند (۳۵ و ۳۳-۳۱، ۲۹-۲۰، ۱۲) از این نظر هم ۱۰ مقاله (۴۵/۴٪) مقالات) ارتباط مثبت با رفتار بیولوژیک (۳۱ و ۲۸-۲۶، ۲۴، ۲۲، ۲۰، ۱۲) و ۱۷ مقاله (۷۷/۲٪) ارتباط مثبت با پاتوژنز را گزارش کردند (۳۵ و ۳۳، ۳۲، ۲۹-۲۷، ۲۴، ۲۲-۲۰) هیچ مقاله ای فقدان ارتباط بین این نشانگرها و پاتوژنز را ذکر نکرد، ولی تنها

از میان ۷ مقاله ای که به بررسی پروتئین های سیکل سلولی پرداخته بودند، با اختلاف اندکی ۳ مقاله ارتباط (۴۲/۸٪) (۱۴ و ۱۶) و ۴ مقاله عدم ارتباط (۵۷/۱٪) (۳۸ و ۱۳ و ۱۲) را گزارش کردند؛ اما از نظر تاثیر بیان این نشانگرها در پاتوژنز ایجاد ژانت سل گرانوماها ۶ مقاله (۸۵/۷٪) ارتباط واضحی را بیان نکردند (۳۸ و ۱۶ و ۱۴ و ۱۲) و تنها در مطالعه Atarbashi و همکاران ارتباط بیان Cyclin D1 با پاتوژنز یافت شد. (۱۳)

۵ مطالعه از ارتباط با پاتوژنز به صورت شفاف صحبتی به میان نیاورد (۳۱ و ۲۶ و ۲۳ و ۱۲) تعدادی از مقالات نیز با توجه به این تئوری که عده ای معتقدند CGCG یک ضایعه نئوپلاستیک است، پروتئین های سیکل سلولی را مورد قضاوت قرار دادند که از این میان در مقالات منتخب، نشانگرهای P27, Cyclin D1, Ki-67, PCNA و P53 مورد بررسی قرار گرفته بودند. (۳۸ و ۱۶ و ۱۴ و ۱۲)

جدول ۱- ارتباط بیان نشانگرهای مختلف با رفتار بیولوژیک و پاتوژنز ژانت سل گرانولوما

| شماره | نویسندگان / سال چاپ / شماره رفرنس | کشور           | نوع ضایعه ژانت سلی / حجم نمونه  | نوع نشانگر          | نوع سلول مورد بررسی                            | معنادار بودن تفاوت آماری بیان نشانگر بین گروه ها | ارتباط با رفتار بیولوژیک | ارتباط با پاتوژنز |
|-------|-----------------------------------|----------------|---------------------------------|---------------------|--|--|--------------------------|-------------------|
| ۱     | Aksakalli N/2018/12               | ترکیه          | 20 CGCG<br>PGCG 20              | Ki-67               | GC<br>MC                                       | -<br>+   | -                        | *                 |
|       |                                   |                |                                 | osteopontin         | GC<br>MC                                       | -<br>+   | +                        | *                 |
|       |                                   |                |                                 | integrin $\alpha_v$ | GC<br>MC                                       | -<br>+   | +                        | *                 |
| ۲     | Atarbashi Moghadam S/ 2018/13     | ایران          | 32 CGCG<br>(16 Agg, 16 Non-agg) | Cyclin D1           | GC<br>MC                                       | -<br>+   | -                        | +                 |
|       |                                   |                |                                 |                     | GC & MC of each group                          | -<br>+   |                          |                   |
| ۳     | Shahsavari F/2016/14              | ایران          | 15 CGCG<br>15 PGCG              | Ki-67               | GC<br>MC                                       | -<br>-   | +                        | *                 |
|       |                                   |                |                                 | p27                 | GC<br>MC                                       | -<br>-   | +                        | *                 |
| ۴     | Zargaran M/2017/15                | ایران          | 30 CGCG<br>30 PGCG              | CD105               | EC   | -  | -                        | -                 |
| ۵     | Razavi SM/2018/16                 | ایران          | CGCG<br>(25Agg, 25Non-agg)      | CD31                | EC   | +  | +                        | *                 |
|       |                                   |                |                                 | Ki-67               | MC   | +  | +                        | *                 |
| ۶     | Farhadi S/2016/17                 | ایران          | 20 CGCG<br>20 PGCG              | VEGF                | EC   | +  | +                        | *                 |
| ۷     | Atarbashi Moghadam S/ 2017/18     | ایران          | 32 CGCG<br>(16 Agg, 16 Non-agg) | CD34                | EC   | -  | -                        | *                 |
| ۸     | Falci S/2014/19                   | برزیل          | 13 CGCG<br>14 PGCG              | FASN                | GC<br>MC                                       | -<br>-   | *                        | +                 |
|       |                                   |                |                                 | CD34                | EC   | +  | *                        | +                 |
|       |                                   |                |                                 | CD105               | EC   | -  | *                        | +                 |
|       |                                   |                |                                 | D2-40               | Lymphatic EC                                   | -  | *                        | +                 |
| ۹     | Mohtasham N/2019/20               | ایران          | 37 CGCG<br>37 PGCG              | Osteopontin         | GC<br>MC                                       | +  | +                        | +                 |
|       |                                   |                |                                 |                     | GC & MC of each group                          | -  |                          |                   |
|       |                                   |                |                                 | MMP-2               | GC & MC of CGCG group<br>GC & MC of PGCG group | +  | +                        | +                 |
| ۱۰    | Bunn BK/2012/21                   | آفریقای جنوبی  | 10 CGCG<br>10 PGCG              | Mitf                | GC<br>MC                                       | +  | -                        | +                 |
|       |                                   |                |                                 |                     | GC & MC of both lesions                        | +  |                          |                   |
| ۱۱    | Varsha VK/2014/22                 | هند            | 20 CGCG<br>20 PGCG              | CD34                | EC   | -  | *                        | *                 |
|       |                                   |                |                                 | CD68                | GC   | +  | +                        | +                 |
| ۱۲    | Khiavi MM/ 2013/23                | ایران          | 30 CGCG<br>30 PGCG              | Src protein         | GC   | -  | -                        | *                 |
| ۱۳    | Tobón-Arroyave SI/2010/24         | کلمبیا         | CGCG<br>(30 Agg, 12 Non-agg)    | MMP-1               | GC<br>MC                                       | *<br>*   | +                        | +                 |
|       |                                   |                |                                 | MMP-9               | GC<br>MC                                       | *<br>*   | +                        | +                 |
| ۱۴    | Houpis CH/2010/25                 | یونان و آمریکا | 20 CGCG<br>20 PGCG              | PTHrP               | GC<br>MC                                       | +  | -                        | +                 |
|       |                                   |                |                                 | PTHr1               | GC   | +  | -                        | +                 |
|       |                                   |                |                                 | MSX1                | GC<br>MC                                       | -<br>-   | -                        | +                 |
| ۱۵    | de Matos FR/2012/26               | برزیل          | 20 CGCG<br>20 PGCG              | TNF- $\alpha$       | GC<br>MC                                       | -<br>-   | -                        | *                 |
|       |                                   |                |                                 | TGF- $\beta$        | GC<br>MC                                       | +  | +                        | *                 |
| ۱۶    | Zargaran M/2016/27                | ایران          | 20 CGCG<br>20 PGCG              | Cathepsin D         | GC   | -  | +                        | +                 |

## ادامه جدول ۱- ارتباط بیان نشانگرهای مختلف با رفتار بیولوژیک و پاتوژنز ژانت سل گرانولوما

| شماره | نویسندگان /<br>سال چاپ /<br>شماره رفرنس | کشور   | نوع ضایعه ژانت سلی /<br>حجم نمونه          | نوع نشانگر         | نوع سلول<br>مورد بررسی | معتادار بودن تفاوت<br>آماری بیان نشانگر بین<br>گروه ها | ارتباط با<br>رفتار بیولوژیک | ارتباط با<br>پاتوژنز |
|-------|---|--------|--|--------------------|------------------------|--|-----------------------------|----------------------|
| ۱۷    | Sargolzaei S/2018/28                    | ایران  | CGCG<br>(10 Agg,<br>12 Non-Agg)<br>19 PGCG | CD68               | GC<br>MC<br>EC         | -<br>+<br>+  | +                           | +                    |
|       |   |        |  | Factor VIII-<br>RA | GC<br>MC<br>EC         | -<br>-<br>+  | +                           | +                    |
| ۱۸    | Papanicolaou P/2012/29                  | یونان  | 40 CGCG<br>PGCG 40                         | TNF- $\alpha$      | GC<br>MC               | -<br>+   | *                           | +                    |
|       |   |        |  | IL-6               | GC<br>MC               | -<br>+   | *                           | +                    |
|       |   |        |  | IL-1 $\beta$       | GC<br>MC               | +<br>+   | *                           | +                    |
| ۱۹    | Peacock ZS/2012/30                      | آمریکا | CGCG<br>(8 Agg,<br>6 Non-Agg)              | VEGF               | GC<br>MC               | +<br>+   | +                           | *                    |
|       |   |        |  | bFGF               | GC<br>MC               | +<br>+   | +                           | *                    |
|       |   |        |  | CD34               | EC                     | *  | +                           | *                    |
|       |   |        |  | CD31               | EC                     | *  | +                           | *                    |
| ۲۰    | Hallikeri K/2014/31                     | هند    | 40 CGCG<br>40 PGCG                         | CD34               | EC                     | +  | +                           | *                    |
|       |   |        |  | CD 68              | Macrophages<br>GC      | +<br>+   | +                           | *                    |
| ۲۱    | Matos FR/2011/32                        | برزیل  | 20 CGCG<br>20 PGCG                         | MMP-9              | GC<br>MC               | *<br>*   | *                           | +                    |
|       |   |        |  | VEGF               | GC<br>MC               | *<br>+   | +                           | +                    |
|       |   |        |  | vWF                | EC                     | +  | +                           | +                    |
| ۲۲    | Torabinia N/2011/33                     | ایران  | 20 CGCG<br>20 PGCG                         | CD68               | GC<br>MC               | *<br>*   | *                           | +                    |
|       |   |        |  | TRAP               | GC<br>MC               | *<br>*   | *                           | +                    |
| ۲۳    | Saghravanian N/2018/34                  | ایران  | 36 CGCG<br>36 PGCG                         | VEGF               | GC<br>MC               | +<br>-   | +                           | +                    |
|       |   |        |  | GLUT-1             | GC<br>MC               | -<br>+   | *                           | +                    |
| ۲۴    | Vasconcelos RG/2016/35                  | برزیل  | CGCG<br>(20 Agg,<br>20 Non-Agg)<br>20 PGCG | GLUT-3             | GC<br>MC               | -<br>+   | *                           | +                    |
|       |   |        |  | M-CSF              | GC<br>MC               | -<br>-   | *                           | +                    |
|       |   |        |  | Wwox protein       | GC<br>MC               | *<br>*   | *                           | -                    |
| ۲۶    | Sadri D/2019/37                         | ایران  | 18 PGCG<br>19 CGCG                         | CD34               | EC                     | +  | *                           | *                    |
|       |   |        |  | CD31               | EC                     | +  | *                           | *                    |
| ۲۷    | Kader OA/2011/38                        | عراق   | 15 CGCG<br>16 PGCG                         | PCNA               | MC                     | -  | -                           | *                    |
|       |   |        |  | P53                | MC                     | -  | -                           | *                    |

CGCG: Central giant cell granuloma, PGCG: Peripheral giant cell granuloma, GC: Giant cell, MC: Mononuclear cell, EC: Endothelial cell, FASN: Fatty acid synthase, MMP: Matrix metalloproteinase, Mitf: Microphthalmia-associated transcription factor, Tfe3: Transcription factor E3, PTHrP: Parathyroid hormone-related peptide, PTHR1: Parathyroid hormone receptor type 1, vWF: von Willebrand factor, TRAP: Tartrate-resistant acid phosphatase, GLUT: Glucose transporter, M-CSF: Macrophage colony-stimulating factor, PCNA: Proliferating cell nuclear antigen

† نویسنده اول ذکر شده است. توضیح کامل در منابع وجود دارد

ارتباط معنی دار وجود دارد. +

ارتباط معنی دار وجود ندارد. -

وجود ارتباط ذکر نشده است. \*

## بحث:

ژانت سل گرانولومای دهان (PGCG و CGCG) دو ضایعه نسبتاً شایع در محیط دهان هستند که در نمای میکروسکوپی تقریباً مشابه می باشند اما از نظر رفتار بیولوژیکی به صورت متفاوت و متنوع عمل می کنند<sup>(۳۹)</sup>. با وجود مطالعات متعدد در زمینه رفتار بیولوژیک و پاتوژنز این ضایعات، تاکنون روش های هیستولوژیک یا مولکولار قابل اعتمادی برای متمایز کردن CGCG مهاجم و غیرمهاجم از یکدیگر وجود ندارد (۱۳). همچنین در خصوص تفاوت بین پاتوژنز PGCG و CGCG هنوز تناقض وجود دارد<sup>(۱۲) (۴)</sup>. اهمیت شناسایی این مسئله در روش های درمانی بکار رفته برای این ضایعات است؛ خصوصاً در صورتی که نقش آنژیوژنز در پاتوژنز انواع مهاجم CGCG به اثبات برسد، می توان در درمان آن از داروهای آنتی آنژیوژنیک استفاده کرد تا بتوان از عوارض بعدی مانند گسترش ضایعه، تخریب ساختارهای مجاور و عود ضایعه جلوگیری نمود.<sup>(۱۶)</sup>

در مقاله حاضر حدود ۲۷ مقاله که همه از روش IHC برای بررسی نشانگرهای مختلف موثر در روند پاتوژنز و رفتار بیولوژیکی ژانت سل گرانولومای دهان استفاده کردند، مورد ارزیابی قرار گرفت و مطالعاتی که از روشهای دیگر، اعم از رنگ آمیزی هیستوشیمی (Enzyme histochemistry) یا تکنیکهای دیگر از جمله PCR استفاده کرده بودند از این مطالعه خارج شدند. همچنین در بعضی از این مطالعات، علاوه بر دو ضایعه فوق الذکر، بیان نشانگر مربوطه بر روی ضایعات ژانت سلی دیگر از جمله Giant cell tumor, Aneurysmal Brown tumor, bone cyst و ... نیز مورد بررسی قرار گرفته بود که با توجه به هدف مطالعه حاضر و همچنین برای محدود کردن ناهمگونی و جلوگیری از پیچیده شدن هرچه بیشتر نتایج مطالعه، یافته های مربوط به این ضایعات در مقاله حاضر گزارش نشد. با این وجود، تعداد کم نمونه های مورد بررسی در بعضی مطالعات، گزارش ضعیف اطلاعات در بعضی از مقالات، پروتکل های مختلف رنگ آمیزی IHC، متدهای scoring متفاوت و آنالیز آماری نامناسب در بعضی مطالعات، مقایسه نتایج را مشکل می نمود. با همه این تفاسیر، با توجه به اینکه در اکثر مطالعات ارتباطی بین آنژیوژنز و رفتار این ضایعات یافت شد، میتوان نتیجه گرفت که آنژیوژنز ممکن است در رفتار مهاجمی تر بعضی انواع ژانت سل گرانولوماها تأثیر داشته باشد، اما نقش این عامل در پاتوژنز ایجاد این ضایعات هنوز در حاله ای از ابهام است. هرچند، در مطالعه رضوی و همکاران به این نکته اشاره شد که افزایش آنژیوژنز خود میتواند باعث تمایز عروق خونی به

استئوکلاستها شود که خود باعث رشد سریع، استئولیز و بزرگ شدن ضایعه می شود<sup>(۱۶)</sup>. از طرفی، در مورد پاتوژنز این ضایعات و اینکه سلولهای اصلی پرولیفره شونده کدام یک از انواع سلولهای موجود (سلولهای تک هسته ای استرومال یا سلولهای ژانت) هستند، تمام مطالعات بر این اعتقاد بودند که سلولهای اصلی تکثیر شونده سلولهای تک هسته ای می باشند و از طریق سایتوکین هایی که آزاد می کنند باعث استئوکلاستوژنز و در نهایت ایجاد ضایعه می شوند. همچنین به نظر می رسد اثبات نقش پروتئین های سیکل سلولی در پاتوژنز و رفتار این ضایعات نیز نیاز به مطالعات بیشتر دارد. در خصوص نقش نشانگرهای پیش التهابی و نشانگرهای دیگر مورد مطالعه قرار گرفته نیز با توجه به کم بودن تعداد مطالعات موجود، نمی توان نتیجه گیری دقیقی کرد و لذا نیاز به مطالعات بیشتر در این زمینه احساس می شود.

## نتیجه گیری:

بر طبق نتایج مطالعه حاضر به نظر می رسد که فرایندهای دخیل در القاء تمایز استئوکلاستها و تحلیل استخوان بیشترین ارتباط را با پاتوژنز ایجاد ژانت سل گرانولوماهای دهان به خود اختصاص می دهد. از طرفی این نتیجه حاصل شد که آنژیوژنز و فاکتورهای آنژیوژنیک می تواند در رفتار مهاجمی تر بعضی انواع CGCG نسبت به یکدیگر و همچنین نسبت به PGCG نقش داشته باشد؛ اما در خصوص تأثیر آنژیوژنز روی پاتوژنز ایجاد این ضایعات هنوز نیاز به مطالعات بیشتر احساس می شود. از نظر تأثیر پروتئین های سیکل سلولی در رفتار بیولوژیک و پاتوژنز این ضایعات نیز هنوز نیاز به مطالعات بیشتری داریم.



## References:

- 1- Kumar N, V. Vande A, Tewary S, Zope SA. Giant Cell Lesion and Central Giant Cell Granuloma of Jaw: A Brief Review. AABS 2017;4(1):22-9.
- 2- Ottoman BAE. Giant Cells in Giant Cell Reparative Granuloma: Physiognomic or Pathognomic Relevance? World J Pathol 2015;4:34-8.
- 3- El-labban NG, Lee KW. Myofibroblast in central giant cell granuloma of the jaws: An ultrastructural study. Histopathology 1983;7:907-18.
- 4- Thompson SH, Bischoff P, Bender S: Central giant cell granuloma of the mandible. J Oral Maxillofac Surg 1983;41:743-6.
- 5- Srivastava S, Samadi FM, Priya S, Singh A. Central Giant Cell Granuloma of the Jaw Bones: A Review. J Dentofac Scienc 2012; 1(2): 11-5.
- 6- Vered M, Buchner A, Dayan D. Central giant cell granuloma of the jawbones – new insights into molecular biology with clinical implications on treatment approaches. Histol Histopathol 2008; 23: 1151-60.
- 7- Hosur MB, Puranik RS, Vanaki SS, Puranik SR, Ingaleswar PS. Clinicopathological profile of central giant cell granulomas: An institutional experience and study of immunohistochemistry expression of p63 in central giant cell granuloma. J Oral Maxillofac Pathol 2018; 22(2): 173-9.
- 8- Chuong R, Kaban LB, Kozakewich H, PerezAtayde A. Central giant cell lesions of the jaws: A clinicopathologic study. J Oral Maxillofac Surg 1986; 44(9): 708-13.
- 9- Tenore G, Palaia G, Capocci M, Impellizzeri A, Romeo U. The central giant cells granuloma of the mandible: a report of two cases and a review of the literature. Senses Sci 2014; 1:30-8.
- 10- Lone PA, Ahmed T, Ahmed T, Kumar V. Clinicopathologic features of central & peripheral giant cell lesions of oral cavity: Our clinical experience. International Journal of Applied Research 2016; 2(10): 29-33.
- 11- Scholzen T, Gerdes J. The Ki-67 protein: from the known and the unknown. J Cell Physiol 2000;182(3):311-22.
- 12- Aksakalli N. Evaluation of the osteopontin in oral peripheral and central giant cell granuloma. Indian J Pathol Microbiol 2018;61:18-21.
- 13- Atarbashi Moghadam S., Ghorbanpour M. Evaluation of Cyclin D1 Expression in Aggressive and Nonaggressive Central Giant Cell Granuloma of the Jaws. J Dent Shiraz Univ Med Sci., 2018 December; 19(4):253-8.
- 14- Shahsavari F, Sadri D, Miri H. Does Peripheral and Central Giant Cell Granuloma Express Different Profile of Ki67 and P27? Adv Biores 2016; 7(6):180-5.
- 15- Zargarani M, Baghai FA. Comparative Immunohistochemical Study of CD105 Expression in Peripheral and Central Giant Cell Granuloma. 3DJ 2017;6(2):30-6.
- 16- Razavi S.M, Yahyaabadi R. Comparative Study of Correlation between Angiogenesis Markers (CD31) and Ki67 Marker with Behavior of Aggressive and Nonaggressive Central Giant Cell Granuloma with Immunohistochemistry Technique. Asian Pac J Cancer Prev 2018; 19(8): 2279-83.
- 17- Farhadi S, Shahsavari F, Taleghani F, Komasi E. Mast Cell Concentrations in Peripheral and Central Giant Cell Granulomas: Is there any Angiogenic Role? Asian Pac J Cancer Prev 2016; 17 (2): 673-6.
- 18- Atarbashi Moghadam S, Ghorbanpour M. Central Giant Cell Granuloma of the Jaws: Correlation between Vascularity and Biologic Behavior. J Dent Mater Tech 2017; 6(1): 35-9.
- 19- Falci SG, Mesquita AT, Andrade BA, Miranda JL, Leon JE, Almeida OP, Santos CR. FASN expression, angiogenesis, and lymphangiogenesis in central and peripheral giant cell lesions. J Appl Oral Sci 2014; 22(2):131-7.
- 20- Mohtasham N, Saghravanian N, Fatemi B, Vahedi M, Afzal-Aghaee M, Kadeh H. A comparative study of osteopontin and MMP-2 protein expression in peripheral and central giant cell granuloma of the jaws. Braz J Otorhinolaryngol 2019 Mar - Apr;85(2):150-6.
- 21- Bunn BK. Transcription factor expression in selected giant cell lesions of the jaws. [dissertation]. University of the Witwatersrand, Johannesburg; 2012.
- 22- VK V, Hallikeri K, Girish HC, Murgod S. Expression of CD34 and CD68 in peripheral giant cell granuloma and central giant cell granuloma: An immunohistochemical analysis. J Oral Maxillofac Pathol 2014 Sep-Dec; 18(3): 341-8.
- 23- Khiavi MM, Aghbali AA, Halimi M, Kouhsoltani M, Hamishehkar H. Immunohistochemical expression of Src protein in peripheral and central giant cell granulomas of the jaws. J Oral Maxillofac Pathol 2013; 17: 358-62.
- 24- Tobón-Arroyave SI, Mideros-Simarra SM, Castaño-Ramírez LM, Flórez-Moreno GA, Isaza-Guzmán DM. Overexpression of matrix metalloproteinase (MMP)-1 and -9 in central giant cell lesions of the jaws: implications for clinical behavior. Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod 2010;110:755-63.

- 25-Houpis CH, Tosios KI, Papavasileiou D, Christopoulos PG, Koutlas IG, Sklavounou A, et al. Parathyroid hormone-related peptide (PTHrP), parathyroid hormone/parathyroid hormone-related peptide receptor 1 (PTHR1), and MSX1 protein are expressed in central and peripheral giant cell granulomas of the jaws. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod.* 2010; 109: 415-24.
- 26-de Matos FR, de Moraes M, Nonaka CF, de Souza LB, de Almeida Freitas R. Immunoexpression of TNF- $\alpha$  and TGF- $\beta$  in central and peripheral giant cell lesions of the jaws. *J Oral Pathol Med.* 2012; 41: 194-9.
- 27-Zargarani M, Moghimbeigi A, Afsharmoghadam N, Nasr Isfahani M, Hashemi A. A Comparative Study of Cathepsin D Expression in Peripheral and Central Giant Cell Granuloma of the Jaws by Immunohistochemistry Technique. *J Dent Shiraz Univ Med Sci* 2016 June; 17(2): 98-104.
- 28- Sargolzaei S, Taghavi N, Poursafar F. Are CD68 and Factor VIII-RA Expression Different in Central and Peripheral Giant Cell Granuloma of Jaw: An Immunohistochemical Comparative Study. *Turk Patoloji Derg* 2018, 34:49-56.
- 29- Papanicolaou P, Chrysomali E, Stylogianni E, Donta C, Vlachodimitropoulos D. Increased TNF- $\alpha$ , IL-6 and decreased IL-1 $\beta$  immunohistochemical expression by the stromal spindle-shaped cells in the central giant cell granuloma of the jaws. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal* 2012; 17: e56-e62.
- 30- Peacock ZS, Jordan RC, Schmidt BL. Giant Cell Lesions of the Jaws: Does the Level of Vascularity and Angiogenesis correlate With Behavior? *J Oral Maxillofac Surg* 2012;70:1860-6.
- 31-Hallikeri K, Acharya S, Koneru A, Trivedi DJ. Evaluation of microvessel density in central and peripheral giant cell granulomas. *J of advanced clinical and research insights* 2015 Jan; 2:20-5.
- 32-Matos FR, Nonaka CF, Miguel MC, Galvão HC, de Souza LB, Freitas Rde A. Immunoexpression of MMP-9, VEGF, and vWF in central and peripheral giant cell lesions of the jaws. *J Oral Pathol Med* 2011; 40: 338-44.
- 33-Torabinia N, Razavi SM, Shokrolahi Z. A comparative immunohistochemical evaluation of CD68 and TRAP protein expression in central and peripheral giant cell granulomas of the jaws. *J Oral Pathol Med* 2011; 40: 334-7.
- 34-Saghravani N, Mohtasham N, Vahedi M, Ghazi N, Afzal Aghaee M. Immunohistochemical evaluation of VEGF and tryptase for angiogenesis and mast cell counting in giant cell granulomas of the jaws. *J Oral Maxillofac Surg, Med, Pathol* 2018; 30: 365-70.
- 35-Vasconcelos RG, de Matos FR, Vasconcelos MG, da Costa AN, Queiroz LM. Immunoexpression of GLUT-1, GLUT-3 and M-CSF in Central and Peripheral Giant Cell Lesions of the Jaws. *J Oral Maxillofac Surg* 2016;74(5):965-72.
- 36-Amaral FR, Diniz MG, Bernardes VF, Souza PE, Gomez RS, Gomes CC. WWOX expression in giant cell lesions of the jaws. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol.* 2013 Aug;116(2):210-3.
- 37-Sadri D, Shahsavari F, Hezarkhani M, Shafizadeh M. Expression of CD34 and CD31 in Central and Peripheral Giant Cell Granulomas. *J Dent Shiraz Univ Med Sci* 2019; 20(1): 10-5.
- 38-Kader OA, Abdullah BH, Edward ML. Histopathological and Immunohistochemical Study of Giant Cell Granuloma of the Jaw and Giant Cell Tumor of Long Bones (Comparative Study). *The Iraqi postgraduate medical journal* 2011; 10 (1): 33-9.
- 39- Sadri D, Hejazi M, Jahanbani J, Forouzandeh A. Quantitative analysis of argyrophilic Sadri D, Hejazi M, Jahanbani J, Forouzandeh A. Quantitative analysis of argyrophilic