

بررسی تظاهر نشانگر (IMP3) در اسکواموس سل کارسینوما، دیسپلازی و هایپرکراتوز دهان

دکتر صدیقه رهرو تابان^۱، دکتر مصطفی ابراهیمی^۲، دکتر سیده معصومه میرکشاورز^۳، دکتر محمدجواد خرازی فرد^۴

۱- استادیار گروه آموزشی آسیب شناسی دهان، فک و صورت، دانشکده دندانپزشکی، دانشگاه علوم پزشکی تهران، تهران، ایران

۲- دستیار تخصصی آموزشی ارتودنسی فک و صورت، دانشکده دندانپزشکی، دانشگاه علوم پزشکی بابل، بابل، ایران

۳- دستیار تخصصی آموزشی آسیب شناسی دهان، فک و صورت، دانشکده دندانپزشکی، دانشگاه علوم پزشکی تهران، تهران، ایران

۴- اپیدمیولوژیست دانشکده دندانپزشکی، دانشگاه علوم پزشکی تهران، تهران، ایران

خلاصه:

سابقه و هدف: اسکواموس سل کارسینوما دهان (OSCC) ۹۰ درصد تمام بدخیمی های دهان را تشکیل می دهد. علی رغم پیشرفت های انکولوژی، پیش آگهی OSCC هنوز به دلیل طبیعت مهاجم غیرمطلوب است. هر چه OSCC زودتر تشخیص داده شود درمان راحت تر و پیش آگهی آن بهتر خواهد بود. مطالعات گذشته نشان داده اند که مارکر Insulin-like Growth Factor II (IMP3) mRNA Binding Protein 3 (IMP3) سلول های سرطانی بروز می کند اما تظاهر آن در سلول های سالم و دیسپلاستیک کم یا منفی است. هدف از این مطالعه بررسی و مقایسه تظاهر نشانگر IMP3 در اسکواموس سل کارسینوما، دیسپلازی و هایپرکراتوز دهانی است.

مواد و روش ها: در این مطالعه توصیفی از هر ضایعه ۳۴ عدد و در مجموع تعداد ۱۰۲ بلوک پارافینی، توسط دو پاتولوژیست، بازبینی شد و توسط مارکر IMP3 مورد رنگ آمیزی ایمونوهیستوشیمی (IHC) قرار گرفت. سپس میزان رنگ پذیری تعیین شده و آنالیز آماری با استفاده از آزمون های Kruskal-Wallis test و مشاهده دو به دو dunn test با نرم افزار SPSS ver.22 صورت گرفت.

یافته ها: تظاهر مارکر IMP3 در اسکواموس سل کارسینوما به طور معنی داری بیشتر از تظاهر آن در دیسپلازی و هایپرکراتوز بود. ($P < 0/001$) تظاهر IMP3 در OSCC با grade II,III در مقایسه با OSCC های گروه grade I اختلاف آماری معنادار داشتند. ($P = 0/002$ ، $P = 0/013$)

نتیجه گیری: تظاهر IMP3 به طور معنی داری در OSCC بیشتر از دیسپلازی و هایپرکراتوز است. این بیانگر نقش احتمالی IMP3 در شروع و پیشبرد سرطان است. بنابراین ارزیابی های کاملتری، به جهت اهمیت پروگنوستیک و درمانی آن پیشنهاد می شود.

کلمات کلیدی: مارکر IMP3، دهان، اسکواموس سل کارسینوما، دیسپلازی، هایپرکراتوز

وصول مقاله: ۹۵/۹/۱۴ اصلاح نهایی: ۹۵/۱۲/۱۶ پذیرش مقاله: ۹۵/۱۲/۱۸

مقدمه:

دو باشد.^(۴) لوکوپلاکیا یک واژه بالینی است که البته همیشه نشانگر وجود هایپرکراتوز نیست، اما حتی لوکوپلاکیا بعلت هایپرکراتوز که دیسپلازی همراه آن نیست هم به عنوان یک ضایعه پیش بدخیم برای SCC سر و گردن تلقی می شود. لوکوپلاکیا طیف وسیعی از ضایعات را میتواند شامل شود از جمله هایپرکراتوز، دیسپلازی، کارسینوم درجا و SCC ولی از آنجایی که این واژه برای پلاکهای سفیدی استفاده میشود که عامل بوجود آورنده آن در کلینیک نامشخص است الزاما تمام لوکوپلاکیاها پتانسیل بدخیمی ندارند.^(۴) لوکوپلاکیا وقتی با اختلال ساختاری با آتپبی سلولی (تغییر در سایز و شکل کراتینوسیت ها) همراه شود واژه دیسپلازی به کار می رود. دیسپلازی های دهانی پتانسیل تبدیل شدن به

اسکواموس سل کارسینوما دهان (OSCC) ششمین سرطان شایع جهان است و ۹۰ درصد تمام بدخیمی های دهان را تشکیل می دهد. علی رغم پیشرفت های زیاد در انکولوژی کلینیکی و تجربی پروگنوز OSCC هنوز به دلیل طبیعت مهاجم غیرمطلوب است، بقای ۵ ساله همچنان زیر ۵۰ درصد است و در سه دهه اخیر پیشرفتی نکرده است.^(۱،۲) SCC از پوشش اپی تلیالی دیسپلاستیک منشا می گیرد و از لحاظ هیستوپاتولوژیک با تهاجم جزایر و رشته های اپی تلیالی متشکل از سلولهای اسکواموس بدخیم مشخص می شود.^(۳) به وجود یک لایه ضخیم کراتین روی اپی تلیوم سطحی هایپرکراتوز می گویند. لایه کراتین ممکن است شامل پاراکراتوز (هایپر پاراکراتوز)، ارتوکراتوز (هایپر ارتوکراتوز) یا ترکیبی از هر

های استرومایی همچنین عمل کننده های پاراکرین برای ایجاد حرکت سلولی، مثل عامل رشد هپاتوسیت/عامل بخش کننده (HGF/SCF) که به گیرنده های سلول های توموری اتصال می یابند، تولید می کنند.^(۱۵)

هدف این مطالعه بررسی و مقایسه تظاهر IMP3 در OSCC، دیسپلازی و هایپرکراتوز دهانی است.

مواد و روش ها:

در این مطالعه توصیفی ۱۵۰ بلوک پارافینه با تشخیص های OSCC (۵۰ مورد)، دیسپلازی (۵۰ مورد) و هایپرکراتوز (۵۰ مورد) از آرشیو بخش آسیب شناسی دهان و دندان دانشکده دندان پزشکی دانشگاه علوم پزشکی تهران از سال ۱۳۸۷ تا ۱۳۹۳ انتخاب شدند. اسلایدهای این بیماران توسط دو پاتولوژیست و دانشجوی سال آخر دندانپزشکی مورد بررسی مجدد قرار گرفت و تشخیص های قبلی ضایعات تایید شد. سرانجام ۱۰۲ بلوک پارافینی برای رنگ آمیزی ایمونوهیستولوژی (IHC) تایید شد. (از هر ضایعه ۳۴ بلوک). بلوکهایی که بافت کم داشتند از مطالعه خارج شدند.

روش ایمونوهیستوشیمی برای مارکر IMP3 طبق دستور کارخانه سازنده آنتی بادی با روش Envision بر روی بلوک های پارافینی انجام پذیرفت. در این روش بلوک های پارافینی از بافت فیکس شده در فرمالین با ضخامت ۳ میکرون برش داده و بر روی لام سایلین S3003 قرار داده شد. لام ها در حرارت ۶۰ درجه سانتی گراد به مدت ۱ ساعت قرار داده شدند تا کاملا خشک شده و بافت به لام بچسبد. سپس از گزلیل، اتانل مطلق و اتانل ۹۶ درجه به ترتیب ۲ بار به مدت ۵ دقیقه استفاده شد. لامها متعاقبا در آب جاری قرار داده شد. بافتهایی که به مایکروویو احتیاج نداشتند در بافر pH=7.2 TBS گذاشته و تا چند روز در ظرف در بسته در یخچال بودند و سایر بافتها در بافر Tris-EDTA pH=9 قرار گرفت و به مایکروویو منتقل شد. مایکروویو در حداکثر قدرت قرار گرفت تا بافر به نقطه جوش برسد سپس قدرت مایکروویو به ۴۰

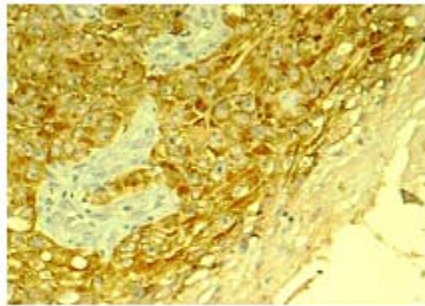
بدخیمی دارند اگرچه پاتوژنز و مکانیسم این تبدیل کاملا واضح نیست^(۵،۶)

IMP3 یک انکوفتال پروتئین است که در تکثیر، چسبندگی و تهاجم سلول های بدخیم و همچنین در فازهای اولیه امبریونز نقش دارد.^(۷-۱۱) این یک پروتئین ۵۸۰ اسید آمینه ای به وسیله ژنی روی کروموزوم ۷ p11.5 کد می شود. ۴ زنجیره-k homology و دو الگوی شناسایی RNA دارد. در مطالعات قدیم به عنوان k-homology domain-containing protein شناخته می شد. همچنین به عنوان L523S هم شناخته می شود که یک پروتئین چسبنده تنظیمی است که اعتقاد بر این است که در ثبات و انتقال IGFII mRNA نقش دارد که ساخت IGFII را تسهیل می کند. IMP3 نقش واضحی در اتصال، تکثیر و تهاجم تومور دارد. اگرچه تظاهر آن در اپی تلیوم امبریونیک، عضلات و جفت جنین انسان طبیعی است، اما تظاهر آن در بافت انسان بالغ کم یا منفی است. این پروتئین انکوفتال در بدخیمی های مختلف انسان به شدت تظاهر می یابد. مثل بدخیمی های ریه، کولون، پانکراس، معده، سارکوماهای بافت نرم، کارسینوماهای اندومتريال و آدنوکارسینوم اندوسرویکال. اما در اطراف بافت خوش خیم هیچ تظاهری ندارد.^(۸،۱۰)

IMP3 در مهاجرت و حرکت و چسبندگی سلولی نقش دارد. مرحله نهایی روند تهاجم، حرکت است که باعث به حرکت در آوردن سلول های توموری از میان غشاهای پایه تجزیه شده و مناطق پروتئولیز ماتریکسی می گردد. مهاجرت یک فرآیند پیچیده چند مرحله ای است. که بسیاری از خانواده های گیرنده ها و سیگنال های پروتئینی را در بر گرفته و سر انجام بر اکتین اسکلت سلولی اثر می گذارد.^(۱۲) این طور به نظر می رسد که مهاجرت سلولی با واسطه سیتوکین های مشتق شده از سلول توموری مثل عوامل تحرک اتوکراین انجام می شود. علاوه بر این، محصولات تقسیم اجزای ماتریکس (مثل کلاژن، لامینین) و تعدادی از عوامل رشد (عوامل رشد شبه انسولین) دارای فعالیت کموتاکتیک بر روی سلول های توموری هستند.^(۱۳-۱۴) سلول

۴- ($diffuse\ staining\ 3+$) : رنگ گرفتن بیش از ۵۰٪ سلول‌ها^(۱۶) دسته بندی و ارزیابی رنگ آمیزی با IMP3 توسط پاتولوژیست انجام شد. (شکل ۱)

آنالیز آماری با نرم افزار SPSS ver.22 و با استفاده از آزمون های $Kruskal-Wallis\ test$ و مشاهده دو به دو $dunn\ test$ انجام شد.



شکل ۱- بروز شدید ($3+$) نشانگر سیتوپلاسمیک IMP3 در اسکواموس سل کارسینوما دهانی

یافته ها:

از ۱۰۲ نمونه ای که جهت IHC انتخاب شدند ۵ نمونه SCC، ۱ نمونه دیسپلازی و یک نمونه کراتوز (جمعاً ۷ نمونه) به علت مشکلات تکنیکال حذف شدند. از مجموع ۲۹ نمونه SCC ۱۱ نمونه دارای درجه خفیف، ۱۳ نمونه دارای درجه متوسط و ۵ نمونه درجه شدید داشتند (جدول ۱).

جدول ۱- توزیع فراوانی نمونه های OSCC بر حسب میزان تظاهر IMP3 به تفکیک درجه میکروسکوپی

مجموع	میزان تظاهر IMP3				SCC grade
	۳+	۲+	۱+	۰	
۱۱	۰٪	۲ (۱۸/۳٪)	خفیف	۱ (۹/۱٪)	خفیف
۱۳	۵ (۳۸/۵٪)	۵ (۳۸/۵٪)	متوسط	۰	متوسط
۵	۴ (۸۰٪)	۱ (۲۰٪)	شدید	۰	شدید
۲۹	۹ (۳۱٪)	۸ (۲۷/۶٪)	مجموع	۱ (۳/۴٪)	مجموع

درصد کاهش داده شد و بافت ها به مدت ۱۵ دقیقه در آن باقی ماندند. سپس بافت ها از میکروویو خارج و به مدت ۱۵ دقیقه در دمای اتاق گذاشته شدند تا خنک شوند. مجدداً بافت ها در آب جاری شسته و سپس در بافر TBS به مدت ۵ دقیقه شسته شدند. بافر اضافی از سطح لام پاک شده و با استفاده از قلم داکو، اطراف بافت محدود و مشخص شد. بعد از آن بافت ها در اتافک مرطوب قرار گرفتند و سطح آنها به طور کامل با آنتی بادی پوشانده شد و در دمای ۳۷ درجه سانتی گراد به مدت ۳۰ دقیقه قرار گرفتند. مجدداً در بافر TBS به مدت ۵ دقیقه شسته شدند. آنگاه بافت به مدت ۳۰ دقیقه در اتافک مرطوب در دمای ۳۷ درجه سانتی گراد قرار گرفته و سطح آن با پلیمر لیبیل شده با پراکسیداز پوشانده شد. مجدداً ۲ بار به مدت ۵ دقیقه در بافر TBS شسته شدند. بافتها مجدداً به اتافک مرطوب در دمای ۳۷ درجه برگردانده شدند و ۳۰ دقیقه با محلول کروموزن + سوبسترا (یک قطره کروموزن در یک میلی لیتر سوبسترا) پوشانده شدند. مراحل بعدی شستشو در TBS و آب جاری بود. بعد از آن مراحل به صورت پی در پی با ترتیب رنگ آمیزی با هماتوکسیلین (۱ دقیقه)، شستشو در آب جاری، غوطه ور کردن در محلول کربنات لیتیموم (یا سولفات مس) (۵ دقیقه)، شستشو در آب جاری، اتانل ۹۶ درجه (۲ بار در ۵ دقیقه)، اتانل مطلق (۲ بار در ۵ دقیقه)، گزلیل (۲ بار در ۵ دقیقه) بود. سپس لام ها با Entellan و لامل پوشانده شدند. کنترل مثبت در این مطالعه بافت کارسینوم مثانه بود.^(۱۶)

در رنگ آمیزی با IMP3 سلول ها به صورت سیتوپلاسمیک رنگ قهوه ای گرفتند. که با بزرگنمایی کم (x40) با میکروسکوپ نوری Olympus BX41 ارزیابی شده و به ۴ دسته زیر تقسیم شدند:

۱- لام هایی که رنگ نگرفتند به عنوان نمونه منفی تلقی شدند.

۲- ($focal\ staining\ 1+$): رنگ گرفتن کمتر از ۲۵٪ سلول ها

۳- ($moderate\ staining\ 2+$): رنگ گرفتن بیش از ۵۰٪ سلول ها

از مجموع ۳۳ مورد کراتوز تنها ۱ مورد رنگ پذیری +۱ داشت که لایه بازال رنگ گرفته بود. بقیه آنها رنگ نگرفتند که از بین آنها هم ۵ مورد لایه کراتین رنگ گرفته بود.

تظاهر IMP3 بین درجه شدید و متوسط SCC با درجه خفیف هم اختلاف معنادار داشت. به ترتیب $P=0/002$ و $P=0/013$.

بحث:

امروزه با پیشرفت علم، در زمینه سلولی و مولکولی نشانگرهای مختلف نقش مهمی را در موارد چالش تشخیصی ایفا میکنند.

هدف این مطالعه بررسی تظاهر مارکر IMP3 در OSCC، دیسپلازی و هایپرکراتوز بود. همچنین تظاهر این مارکر در درجه های مختلف OSCC و دیسپلازی مورد بررسی قرار گرفت.

IMP سه زیرگروه دارد IMP1, IMP2, IMP3. که IMP نقش واضحی در اتصال، تکثیر و مهاجم تومور دارد. این پروتئین انکوفتال در بدخیمی های مختلف انسان به شدت تظاهر می یابد. مثل بدخیمی های ریه، کولون، پانکراس، معده، سارکوماهای بافت نرم، کارسینوما اندومتريال و آدنوکارسینوم اندوسرویکال. اما در اطراف بافت خوش خیم هیچ تظاهری ندارد.

طبق نتایج این مطالعه تظاهر IMP3 در OSCC به طور معنی داری بیشتر از دیسپلازی و هایپرکراتوز بود. همچنین تظاهر این مارکر به طور معنی داری در درجات شدید و متوسط OSCC بیشتر از درجه ضعیف بود.

در درجات مختلف دیسپلازی تفاوت معنی داری مشاهده نشد. Li و همکاران مطالعه ای بر روی آدنوکارسینوم درجا گردن رحم و مقایسه تظاهر دو مارکر IMP3 و P16 انجام دادند. آنها ۴۰ بیمار آدنوکارسینوم درجا و ۲۳ کنترل گردن رحم خوش خیم را در مطالعه داخل کردند. تظاهر سیتوپلاسمیک IMP3 در ۲۹ (۷۱٪)، ۱۰ (۲۴٪)، ۲ (۵٪) نمونه به ترتیب در گروه های تظاهر بیشتر از

در جدول ۲ کلیه نمونه های مورد بررسی بر حسب میزان تظاهر IMP3 دیده می شود و نشان می دهد که اختلاف معنی داری در رنگ پذیری SCC با دیسپلازی و کراتوز مشاهده می شود. ($P<0/001$)

جدول ۲- توزیع فراوانی نمونه های مورد مطالعه بر حسب

میزان تظاهر IMP3

نوع ضایعه	میزان تظاهر			
	۰	+۱	+۲	+۳
هایپرکراتوز	۳۲ (۹۷٪)	۱ (۳٪)	۰ (۰٪)	۰ (۰٪)
دیسپلازی	۳۰ (۹۰/۹٪)	۳ (۹/۱٪)	۰ (۰٪)	۰ (۰٪)
SCC	۱ (۳/۴٪)	۱۱ (۳۷/۹٪)	۸ (۲۷/۶٪)	۹ (۳۱٪)
مجموع	۶۳ (۶۶/۳٪)	۱۵ (۱۵/۸٪)	۸ (۸/۴٪)	۹ (۹/۵٪)

از مجموع ۳۳ نمونه دیسپلازی ۲۳ مورد دیسپلازی خفیف، ۶ مورد دیسپلازی متوسط و ۴ مورد دیسپلازی شدید بودند که از این تعداد فقط ۳ مورد دیسپلازی خفیف رنگ گرفته و درجه رنگ پذیری +۱ داشتند. در ۲ مورد دیسپلازی خفیف هم که رنگ نگرفته بودند کراتین آنها رنگ گرفته بود. (جدول ۳)

جدول ۳- توزیع فراوانی نمونه های دیسپلازی دهانی بر حسب

میزان تظاهر IMP3 به تفکیک درجه میکروسکوپی

درجه دیسپلازی	میزان تظاهر IMP3	
	۰	+۱
خفیف	۲۰ (۸۷٪)	۳ (۱۳٪)
متوسط	۶ (۱۰۰٪)	۰ (۰٪)
شدید	۴ (۱۰۰٪)	۰ (۰٪)
مجموع	۳۰ (۹۰/۹٪)	۳ (۹/۱٪)

در مطالعه Pasiliao و همکاران مشخص شد نشانگر IMP3 در سرطان پانکراس نیز بروز می‌یابد.^(۲۰)

مطالعه‌ای توسط Riener و همکاران بر روی ۳۶ نمونه مجرای صفراوی نرمال، ۲۶ نمونه همراه با التهاب حاد و تغییرات واکنشی اپی تلیالی، ۹ نمونه دارای دیسپلازی خفیف، ۱۱ نمونه دارای دیسپلازی شدید و ۱۱۵ نمونه دارای کارسینوم مجرای صفراوی انجام شد. تظاهر IMP3 برای دیسپلازی شدید به شدت مثبت بود در حالی که برای بافت نرمال، التهابی و دیسپلازی خفیف، منفی یا خفیف بود. از ۱۱۵ نمونه کارسینوم ۶۷ (۵۸٫۳٪) تظاهر شدید داشتند که همراه با میزان تکثیر شدید. ($P < ۰/۰۰۴$) و مثبت شدن P53 ($P = ۰/۰۳۷$) آنالیزها نشان داد که تظاهر IMP3 یک نشانگر پیش‌آگهی مستقل برای بقای کلی است. نتایج آنها IMP3 را به عنوان یک بیومارکر مستقل جهت پیش‌آگهی در کارسینوم مجاری صفراوی مطرح کرد. همچنین IMP3 می‌تواند یک مارکر برای دیسپلازی شدید مجرای صفراوی خارج کبدی باشد.^(۲۱)

Lu و همکاران مطالعه‌ای روی ۱۲۴۹ بیمار دارای Cervical Intraepithelial Neoplasia II,III (CIN) مهاجم و بافت سرویکالی بدون دیسپلازی انجام دادند. تظاهر IMP3 در SCC مهاجم و CINIII، به طور معنی‌داری بیشتر از CINI و بافت بدون دیسپلازی بود. سرطان مهاجم تنها در بیماران CINII,III که تظاهر مثبت IMP3 را نشان دادند دیده شد، در حالیکه در پیگیری بیماران CINII,III که IMP3 منفی بودند هیچ سرطان مهاجمی یافت نشد.^(۲۲)

مطالعه Lin و همکاران بر روی آدنوکارسینوم کولورکتال (CRA) انجام شد که از ۱۸۶ نمونه CRA، ۱۴۳ نمونه IMP3 را نشان دادند. از ۱۸۶ نمونه بافت نرمال نزدیک به محل سرطان ۲۲ نمونه که دیسپلازی داشتند به صورت ضعیفی IMP3 را بروز دادند اما بافتی که دیسپلازی نداشت IMP3 منفی بود. تظاهر IMP3 در CRA به صورت معناداری بیشتر از بافت نرمال اطراف بود.^(۲۳)

در مطالعه‌ای که بر روی بیماران CIN و SCC گردن رحم انجام شد، IMP3 در هیچ کدام از ۶۲ نمونه CINI و ۳۸ نمونه

بین ۵۰٪ تا ۵۰٪ و کمتر از ۵٪ قرار گرفتند. هر ۲۳ مورد کنترل برای IMP3 منفی بودند. یافته‌های آنها نشان داد که تظاهر قابل توجه IMP3 و P16 در آدنوکارسینوم درجا در مقایسه با عدد اندوسرویکال خوش خیم برای تمایز این دو از هم به خصوص در موارد بوردرلاین می‌تواند کمک کننده باشد.^(۷)

در مطالعه‌ای که Pryor و همکاران بر روی ۵۶ نمونه ملانوم انجام دادند تظاهر IMP3 در ملانوم بسیار بیشتر از خال spitz بود. ($P < ۰/۰۵$) همچنین تظاهر این مارکر در ملانوم متاستاتیک بسیار بیشتر از ملانوم پوستی اولیه بود. ($P < ۰/۰۱$) IMP3 در خال‌های خوش خیم و دیسپلاستیک دیده نشد. آنها به این نتیجه رسیدند که تظاهر IMP3 در پیشرفت ملانوم نقش دارد و می‌تواند به عنوان ابزاری جهت افتراق ملانوم از خال خوش خیم و خال دیسپلاستیک و خال spitz باشد.^(۱۷)

Hoffmann و همکاران مطالعه‌ای بر روی ۷۱۶ نمونه Clear Cell Renal Cell Carcinoma (CCRCC) انجام دادند. در ۲۱۳ نمونه IMP3 برو کرد. تظاهر IMP3 با stage و grade پیشرفته تومورها و همچنین ویژگی‌هایی مانند نکروز و تمایز سارکوماتوئید مرتبط بود. پس از آنالیز مشخص شد که تظاهر IMP3 همراه بود با افزایش ۴۲٪ خطر مرگ در بیماران CCRCC ($\text{hazard ratio [HR]} 1.42, p=0.024$). در میان بیماران با بیماری موضعی، تظاهر IMP3 با شانس ۵ برابری متاستاز دوردست همراه بود. آنها با مطالعه cohort مستقل و بزرگ از بیماران CCRCC به این نتیجه رسیدند که تظاهر IMP3 یک پیش‌بینی کننده مستقل در مورد رفتار مهاجم تومورهای CCRCC است.^(۱۸)

Vercellini و همکاران مطالعه‌ای گذشته نگر بر روی اندومتريوما همراه با آتیپی و بدون آتیپی انجام دادند که مشخص شد حساسیت IMP3 در تشخیص کیس‌های آتیپیکال اندومتريویس بیشتر از بررسی هیستوپاتولوژیک است (۸۸٫۹٪ در مقابل ۳۳٫۳٪). نتایج مطالعه فوق نشان داد که از IMP3 می‌توان برای افتراق آتیپی سایتولوژیکال/ساختاری و وضعیت‌های خوش خیم استفاده کرد.^(۱۹)

هیستوپاتولوژیک، متاستاز به غدد لنفاوی و stage کلینیکی پیشرفته در ارتباط است. آنها در مطالعه خود از western blot و IHC استفاده کردند. در آن مطالعه نشان داده شد که بیان IMP3 به عنوان یک فاکتور مجزا در پیش آگهی OSCC مطرح است و با عوامل کلینیکوپاتولوژیک در ارتباط است.^(۲۷) مطالعه‌ای دیگری هم توسط Lin و همکاران بر روی ۹۱ بیمار OSCC انجام گرفت و رابطه تظاهر مارکر IMP3 با یافته‌های کلینیکوپاتولوژیک و بقای بیماران مورد ارزیابی قرار گرفت. نتایج آنها نشان داد که تظاهر زیاد IMP3 به طور معنی داری با اندازه تومور و متاستاز به لنف نودها ارتباط دارد. آنالیز Kaplan-Meier نشان داد که بیماران OSCC با تظاهر زیاد IMP3 به طور معنی داری بقای ۵ ساله کمتری دارند. همچنین آنالیزهای چندمتغیره این مارکر را به عنوان یک فاکتور مستقل پیش آگهی نشان دادند.^(۲۸) در مطالعه ای دیگر که بر روی ۶۵ نمونه SCC زبان و ۲۷ نمونه لوکوپلاکیا انجام شد، تظاهر IMP3 در رنگ آمیزی IHC در هر کدام از نمونه‌ها مورد بررسی قرار گرفت. در ۵۰ مورد SCC (۷۰٪) مارکر IMP3 بروز کرد که در ۳۳ مورد (۵۱٪) تظاهر ضعیف و در ۱۷ مورد (۲۶٪) تظاهر متوسط بود. رنگ پذیری ضعیف با IMP3 در ۱۹ مورد از لوکوپلاکیا با دیسپلازی ضعیف دیده شد و ۸ مورد لوکوپلاکیا بدون دیسپلازی رنگ نگرفتند. در مقایسه بین رنگ پذیری لوکوپلاکیا و SCC، این SCC بود که به طور معنا داری بیشتر رنگ گرفت. تظاهر بیشتر IMP3 در متاستاز لنفاوی و پیش آگهی ضعیف دیده شد (متوسط بقای ۴۰ ماهه در گروه با تظاهر ضعیف یا عدم تظاهر، در مقابل بقای ۱۰ ماهه در گروه با تظاهر متوسط). نتیجه مطالعه آنها این بود که افزایش تظاهر IMP3 در لوکوپلاکیا و SCC، می تواند در کارسینوز و متاستاز تومور نقش داشته باشد و IMP3 می تواند به عنوان یک نشانگر خوب برای پیش آگهی در بیماران با SCC زبان مطرح باشد.^(۱) Clauditz و همکاران تحقیقی بر روی OSCC انجام دادند. آنها تظاهر مارکر IMP3 را بر روی ۴۰ نمونه با رنگ آمیزی

CINII دیده نشد. در ۹ نمونه از ۱۰۴ نمونه CINIII (۸/۷٪) و ۵۴ نمونه از ۹۶ نمونه SCC (۵۶/۳٪) تظاهر داشت. تفاوت معنی داری بین گروه‌های مختلف دیده شد.^(۲۴) نتایج مطالعات فوق منطبق بر مطالعه حاضر می‌باشد. Kazeminezhad و همکاران مطالعه ای بر روی ۷۶ نمونه که شامل ازوفآگوس برت، اپی تلیوم سنگفرشی مری، ازوفآگوس برت همراه با دیسپلازی خفیف و شدید، آدنوکارسینوم poorly & moderately differentiated بود، انجام دادند. در تمام نمونه‌های آدنوکارسینوم و ازوفآگوس برت همراه دیسپلازی شدید، تظاهر IMP3 به شدت مثبت بود. در ۳۰٪ نمونه‌های برت به همراه دیسپلازی خفیف تظاهر خفیفی دیده شد، اما IMP3 در هیچ کدام از نمونه‌های اپی تلیوم سنگفرشی مری و ازوفآگوس برت دیده نشد.^(۲۵) مطالعه Strehl و همکاران بر روی ضایعات التهابی و نئوپلاستیک مخاط معده انجام گرفت. ۹۶٪ ضایعات غیرنئوپلاستیک IMP3 منفی بودند. ضایعات دیسپلازی خفیف هم نشانگر را بروز ندادند. اما ۸۳٪ دیسپلازی‌های شدید مثبت شدند. ۶۵٪ نمونه‌های کارسینوم معده هم IMP3 مثبت بودند. آنها به این نتیجه رسیدند که با استفاده ترکیبی دو نشانگر IMP3 و P53 می توان دیسپلازی شدید و کارسینوم معده را با حساسیت خوب و اختصاصیت بالا از دیسپلازی خفیف و ضایعات التهابی افتراق داد.^(۲۶) در مطالعات فوق همانند مطالعه ما تظاهر IMP3 در بافت سرطانی به وضوح دیده شد. اما برخلاف مطالعه ما IMP3 در انواع دیسپلازی به خصوص دیسپلازی شدید بروز کرد که از جمله دلایل احتمالی آن می توان به حجم نمونه بیشتر در مطالعات آنها، خطاهای احتمالی و این مورد که شاید IMP3 در دیسپلازی مخاط دهان به طور معناداری بروز نمی‌کند، اشاره کرد. به همین دلیل نیاز به تحقیقات بیشتر با حجم نمونه بالاتر دیسپلازی مخاط دهان و آزمایشات دقیق تر مثل PCR احساس می شود. در مطالعه Li و همکاران که بر روی ضایعات OSCC انجام شد، مشخص گردید که IMP3 به مقدار زیاد در سلول‌های سرطانی بروز می کند و با grade بالای

References:

1. Kokko LL, Hurme S, Maula SM, Alanen K, Grénman R, Kinnunen I, et al. Significance of site-specific prognosis of cancer stem cell marker CD44 in head and neck squamous-cell carcinoma. *Oral oncol* 2011;47(6):510-6.
2. Siegel R, Naishadham D, Jemal A. Cancer statistics for hispanics/latinos, 2012. *CA Cancer J Clin* 2012;62(5):283-98.
3. Dias RB1, Valverde Lde F, Sales CB, Guimarães VS, Cabral MG, de Aquino Xavier FC, et al. Enhanced Expression of Hedgehog Pathway Proteins in Oral Epithelial Dysplasia. *Appl Immunohistochem Mol Morphol* 2016;24(8):595-602
4. Neville BW, Damm DD, Allen CM, Bouquot JE. Odontogenic cysts and tumors. *Oral and maxillofacial pathology* 2002;3:678-740.
5. Taggart MW, Rashid A, Ross WA, Abraham SC. Oesophageal hyperkeratosis: clinicopathological associations. *Histopathology* 2013;63(4):463-73.
6. Sinanoglu A, Soluk-Tekkesin M, Olgac V. Cyclooxygenase-2 and Ki67 Expression in Oral Leukoplakia: a Clinicopathological Study. *J Oral Maxillofac Res* 2015;6(2): 3
7. Li C, Rock KL, Woda BA, Jiang Z, Fraire AE, Dresser K. IMP3 is a novel biomarker for adenocarcinoma in situ of the uterine cervix: an immunohistochemical study in comparison with p16INK4a expression. *Mod pathol* 2007;20(2):242-7.
8. Lu D, Vohra P, Chu PG, Woda B, Rock KL, Jiang Z. An oncofetal protein IMP3: a new molecular marker for the detection of esophageal adenocarcinoma and high-grade dysplasia. *Am J Surg Pathol* 2009;33(4):521-5
9. Vikesaa J, Hansen TV, Jønson L, Borup R, Wewer UM, Christiansen J, et al. RNA-binding IMPs promote cell adhesion and invadopodia formation. *EMBO J* 2006;25(7):1456-68
10. Kazeminezhad B, Mirafsharieh SA, Dinyari K, Azizi D, Ebrahimi A. Usefulness of insulin-like growth factor II mRNA-binding protein 3 (IMP3) as a new marker for the diagnosis of esophageal adenocarcinoma in challenging cases. *Turk J Gastroenterol* 2014;25(3):253-6
11. Zheng W, Yi X, Fadare O, Liang SX, Martel M, Schwartz PE, et al. The oncofetal protein IMP3: a novel biomarker for endometrial serous carcinoma. *Am J Surg Pathol* 2008;32(2):304-15
12. Liao B, Hu Y, Herrick DJ, Brewer G. The RNA-binding protein IMP-3 is a translational activator of insulin-like growth factor II leader-3 mRNA during proliferation of human K562 leukemia cells. *J Biol hem* 2005;280(18):18517-24.

IHC ارزیابی کردند. تظاهر IMP3 برای HNSCC در بیماران با کلیه tumor stage ها (pT1-4) و nodal stage ها (pN0-3) دیده شد که معنی دار بود و ارتباط دیگری مشاهده نشد. آنالیزهای جداگانه بر حسب محل تومور (حفره دهان، اوروفارینژیال و لارینژیال) هم رابطه معنی داری را بین تظاهر IMP3 و بقای کلی بیماران فقط در بیماران با تومور در حفره دهان نشان داد. در مجموع مطالعه آنها به این نتیجه رسیدند که تظاهر IMP3 می تواند به عنوان فاکتور پیش آگهی در گروه OSCC استفاده شود.^(۲۹) چهار مطالعه فوق در محدوده دهان بود در موردی که رابطه تظاهر IMP3 با درجه میکروسکوپی OSCC مقایسه شده بود نتایجی منطبق با نتایج ما به دست آمد. تنها در مطالعه Li و همکاران به بررسی رابطه تظاهر IMP3 با درجه دیسپلازی در لوکوپلاکیای دهانی پرداخته شده است که نتایج به دست آمده با نتایج مطالعه ما مغایر است. علت این تفاوت ممکن دامنه وسیع انتخاب نمونه های ما از آرشیو و یا نقایص تکنیکی کار باشد و در این زمینه نیاز به مطالعات دقیق تر در گروه های مجزا از نمونه ها می باشد.

نتیجه گیری:

این مطالعه نشان داد که تظاهر مارکر IMP3 به طور معنی داری در سلول های سرطانی OSCC بیشتر از سلول های دیسپلاستیک و نرمال در دیسپلازی و هایپرکراتوز است. در کل این یافته ها بیانگر نقش احتمالی این مولکول در شروع و پیشبرد سرطان است و ارزیابی های بیشتر و کاملتری، به جهت اهمیت پروگنوستیک و درمانی آن در پیشرفت انواع مختلف سرطان ها، در این زمینه پیشنهاد می شود.

13. Lu D, Yang X, Jiang NY, Woda BA, Liu Q, Dresser K, et al. IMP3, a new biomarker to predict progression of cervical intraepithelial neoplasia into invasive cancer. *Am J Surg Pathol* 2011;35(11):1638-45
14. Soddu S, Di Felice E, Cabras S, Castellanos ME, Atzori L, Faa G, et al. IMP-3 expression in keratoacanthomas and squamous cell carcinomas of the skin: an immunohistochemical study. *Eur J Histochem* 2013;57(1): 6
15. V K, SL R. Robbins basic pathology. Philadelphia, PA: Saunders/Elsevier; 2007.
16. Chen K, Cornejo KM, Ye W, Wu Q, Liang J, Jiang Z. Oncofetal protein IMP3: a new diagnostic biomarker for laryngeal carcinoma. *Hum Pathol* 2013;44(10):2126-31
17. Pryor JG, Bourne PA, Yang Q, Spaulding BO, Scott GA, Xu H. IMP-3 is a novel progression marker in malignant melanoma. *Mod Pathol* 2008;21(4):431-7.
18. Hoffmann NE, Sheinin Y, Lohse CM, Parker AS, Leibovich BC, Jiang Z, et al. External validation of IMP3 expression as an independent prognostic marker for metastatic progression and death for patients with clear cell renal cell carcinoma. *Cancer* 2008;112(7):1471-9.
19. Vercellini P, Cribiu FM, Del Gobbo A, Carcangiu ML, Somigliana E, Bosari S. The oncofetal protein IMP3: a novel biomarker and triage tool for premalignant atypical endometriotic lesions. *Fertil Steril* 2013;99(7):1974-9
20. Pasillio CC, Chang CW, Sutherland BW, Valdez SM, Schaeffer D, Yapp DT, et al. The involvement of insulin-like growth factor 2 binding protein 3 (IMP3) in pancreatic cancer cell migration, invasion, and adhesion. *BMC cancer* 2015;15:266.
21. Riener MO, Fritzsche FR, Clavien PA, Pestalozzi BC, Probst-Hensch N, Jochum W, et al. IMP3 expression in lesions of the biliary tract: a marker for high-grade dysplasia and an independent prognostic factor in bile duct carcinomas. *Hum pathol* 2009;40(10):1377-83.
22. Lu D, Yang X, Jiang NY, Woda BA, Liu Q, Dresser K, et al. IMP3, a new biomarker to predict progression of cervical intraepithelial neoplasia into invasive cancer. *Am J Surg Pathol* 2011;35(11):1638-45
23. Lin L, Zhang J, Wang Y, Ju W, Ma Y, Li L, et al. Insulin-like growth factor-II mRNA-binding protein 3 predicts a poor prognosis for colorectal adenocarcinoma. *Oncol Lett* 2013;6(3):740-4.
24. Wei Q, Yan J, Fu B, Liu J, Zhong L, Yang Q, et al. IMP3 expression is associated with poor survival in cervical squamous cell carcinoma. *Hum pathol* 2014;45(11):2218-24.
25. Kazeminezhad B, Mirafsharieh SA, Dinyari K, Azizi D, Ebrahimi A. Usefulness of insulin-like growth factor II mRNA-binding protein 3 (IMP3) as a new marker for the diagnosis of esophageal adenocarcinoma in challenging cases. *Turk J Gastroenterol* 2014;25(3):253-6.
26. Strehl JD, Hoegel J, Hornicek I, Hartmann A, Riener MO. Immunohistochemical expression of IMP3 and p53 in inflammatory lesions and neoplastic lesions of the gastric mucosa. *Int J Clin Exp Pathol* 2014 ;7(5):2091-101
27. Li S, Cha J, Kim J, Kim KY, Kim HJ, Nam W, et al. Insulin-like growth factor II mRNA-binding protein 3: a novel prognostic biomarker for oral squamous cell carcinoma. *Head Neck* 2011;33(3):368-74.
28. Lin CY, Chen ST, Jeng YM, Yeh CC, Chou HY, Deng YT, et al. Insulin-like growth factor II mRNA-binding protein 3 expression promotes tumor formation and invasion and predicts poor prognosis in oral squamous cell carcinoma. *J Oral Pathol Med* 2011;40(9):699-705
29. Clauditz TS, Wang CJ, Gontarewicz A, Blessmann M, Tennstedt P, Borgmann K, et al. Expression of insulin-like growth factor II mRNA-binding protein 3 in squamous cell carcinomas of the head and neck. *J Oral Pathol Med* 2013;42(2):125-32