

## مروری بر پروفایل ایمونوھیستوشیمی ژافت سل گرانولومای فکی و ارتباط آن با پاتولوژی و رفتار بیولوژیکی

دکتر مائدہ قربان پور<sup>۱</sup>، دکتر افشنین حراجی<sup>۲</sup>، دکتر فاطمه شاهسواری<sup>۳</sup>، دکتر ساره فرهادی<sup>۱</sup>، دکتر دنیا صدری<sup>۳\*</sup>

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

۲- استاد، 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 پاتوژن نامشخص می باشند. همچنین علت تفاوت در رفتار بیولوژیک آنها هنوز بررسی 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 پاتوژن آنها طراحی شد.

**مواد و روش ها:** مقالات منتخب با استفاده از پایگاههای اطلاعاتی Google scholar، Pubmed، Science direct کلیدی biologic behavior، giant cell granuloma، pathogenesis، گردآوری ۲۰۱۹ تا ماه آوریل ۲۰۱۰ مطالعه ۲۷ 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 پاتوژن 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 پاتوژن ژانت سل گرانولوماها بیان شد. بررسی بیان نشانگرهای استئوکلاستوژن هم به ترتیب در ۴۵/۴٪ و ۷۷/۲٪ مقالات ارتباط مثبت با رفتار و پاتوژن 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 پاتوژن 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 پاتوژن، و آثیوژن بیشترین ارتباط را با رفتار بیولوژیک ژانت سل گرانولوماها دارد.

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

**مقدمه:**

تحقیقات پیشنهاد گنده منشاء میوفیبروبلاستی برای این سلولها می باشد و از طرفی محققین دیگری نیز معتقدند که این سلولها از سلولهای اندوتیال مشتق می شوند.<sup>(۴,۵)</sup> دو نمونه از ضایعات ژانت سلی واقعی دهان شامل central giant cell granuloma (CGCG) و peripheral giant cell granuloma (PGCG) granuloma (PGCG) می باشد.<sup>(۶)</sup>

Central giant cell granuloma غیرادنتوژنیک 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>(۷,۸)</sup>، و در نمای رادیوگرافی، به صورت رادیولوستی 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 پروفوراسیون کورتیکالی و تحلیل ریشه دندانهای درگیر را نشان نمی دهند. اما ضایعات مهاجم که با درد، رشد سریع، پروفوراسیون 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 عفونتهاي میکروبی، بعضی ضایعات راکتیو، بعضی ضایعات وابسته به هورمون، بعضی ضایعات سیستیک 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 یک 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 استرومما 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 پریودنتال یا در پریوست به عنوان عوامل ایجاد کننده آن مطرح شده است. در ایجاد PGCG هرگونه تحیریک موضعی ناشی از ترومما 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 آنتی آنژیوژنیک 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 هسته ای و سلولهای زمینه ای دوکی شکل (فیبروبلاستها یا میوفیبروبلاستها) در یک استرومای فیبروزه، همراه با مناطقی از خونریزی، رسوب هموسیدرین، ماکروفازها، و مقادیر متغیری از سلولهای التهابی می‌باشد. تولید استخوان به صورت متابلاستیک 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 عده ای 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 خوش خیم طبقه بندی 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 منوسيت‌ها و در نهایت تبدیل آنها به سلولهای ژانت چند هسته ای می‌باشند. اما سلولهای ژانت چند هسته ای که در نمای میکروسکوپی مشخص تر هستند، سلولهای ثانویه می‌باشند. سلولهای فرعی که به مقادیر کمتری در این ضایعه دیده می‌شوند، شامل ماکروفازها، دندروسيت‌های فاکتور XIIIa<sup>+</sup> و سلولهای اندوتیال می‌باشند.<sup>(۵)</sup>

Peripheral giant cell granuloma محیطی است که منحصرأ روی لثه و مخاط آلوئولار به وجود

ساخت استخوان (osteopontin) (<sup>۱۲۰، ۱۲۱</sup>، نشانگرهای مربوط به فعالیت متابولیک سلولی (مانند FASN، GLUT 1 و GLUT 3 (<sup>۱۹۰، ۱۹۱</sup>)، و نشانگرهای پروآپوپوتیک (WWOX (<sup>۳۴، ۱۹۲</sup>) را مورد ارزیابی قرار دادند که نتایج مربوط به هر کدام در جدول ۱ موجود می باشد. البته بعضی از این نشانگرهای نقش های متعددی دارند. به عنوان مثال، سایتوکین های پیش التهابی IL-6 و TNF- $\alpha$  در تمايز و فعال شدن استئوکلاست ها به صورت سینزرویستیک کمک می کنند. در بین مقالات منتخب از میان نشانگرهای عروقی مختلف برای بررسی تاثیر آنزیوژن در پاتوژن و رفتار این ضایعات، نشانگرهای bFGF، D2-40، CD105، VEGF، CD31، CD34 و vWF (<sup>۱۹۳-۱۹۵</sup>) مورد مطالعه قرار گرفته بود (<sup>۳۷، ۳۸، ۳۹</sup>، که از این حیث در ۱۰ مطالعه از ۱۸ مطالعه (۵۵٪) مطالعات)، ارتباط واضحی بین بیان نشانگرهای عروقی و رفتار بیولوژیک ژانت سل گرانولوماتی دهان یافت شد (<sup>۱۶، ۱۷، ۳۰-۳۲</sup>)؛ اما در خصوص تاثیر آنزیوژن روی پاتوژن ایجاد این ضایعات ۱۱ مطالعه (۶۱٪) ارتباط واضحی را ذکر نکردند (<sup>۳۷، ۳۸، ۳۹</sup>)؛ اما در <sup>۱۶</sup> و تنها ۶ مطالعه (۳۳٪) ارتباط مثبت را بیان نمودند.

تعداد زیادی از مطالعات نیز به بررسی نشانگرهایی که در استئوکلاستوژنیس و همچنین در فرایند تحلیل استخوان دخیلند پرداختند، که از این بین، ۲۲ مطالعه ای که مورد انتخاب قرار گرفتند بر روی نشانگرهای integrin  $\alpha v$ , CD68, MMP-1, Src protein, Tfe3, Mitf, MMP-2, TGF-, TNF- $\alpha$ , MSX1, PTHR1, PTHrP, MMP-9 M-, TRAP, Factor VIII-RA, Cathepsin D,  $\beta$ -CSF کار کرده بودند (<sup>۳۵، ۳۶، ۳۷، ۳۸، ۳۹، ۴۰</sup>) از این نظر هم ۱۰ مطالعه (۴۵٪) ارتباط مثبت با رفتار بیولوژیک (<sup>۳۱، ۳۲</sup>) و ۱۷ مطالعه (۷۷٪) ارتباط مثبت با پاتوژن را گزارش کردند (<sup>۳۵، ۳۶، ۳۷، ۳۸، ۳۹، ۴۰</sup>) هیچ مطالعه ای فقدان ارتباط بین این نشانگرهای و پاتوژن را ذکر نکرد، ولی تنها

## مواد و روش ها:

مقالات مورد بررسی با استفاده از پایگاههای اطلاعاتی Science direct, Pubmed, Google scholar, pathogenesis, giant cell granuloma در فاصله سالهای ۲۰۱۰ تا ۲۰۱۹ که شامل ۲۷ مقاله بود گردآوری گردید. همگی مطالعات مورد ارزیابی از روش IHC (immunohistochemistry) برای بررسی پروتئینهای مختلف مؤثر در روند پاتوژن و رفتار بیولوژیکی ژانت سل گرانولوماتی دهان استفاده کردند و مطالعاتی که از روشهای Enzyme histochemistry (histochemistry) یا تکنیکهای مولکولار دیگر از جمله Polymerase chain reaction (PCR) 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 پاتوژن 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 پاتوژن گردآوری شده است.

با توجه به مطرح بودن فرضیه های مختلف در مورد پاتوژن و رفتار بیولوژیک ژانت سل گرانولوماتی دهان، اکثر مطالعات به بررسی نشانگرهای عروقی (<sup>۱۹۰-۱۹۲، ۳۴، ۳۷</sup>)، نشانگرهای سیکل سلولی (<sup>۱۴، ۱۵</sup>) و نشانگرهای مربوط به استئوکلاستوژن و تحلیل استخوان (<sup>۳۵، ۳۶، ۳۷</sup>) پرداختند. تعداد محدودی از مطالعات نیز نشانگرهای دیگر از جمله نشانگرهای پیش التهابی (مانند IL-6 و IL-1 $\beta$ ) (<sup>۲۹</sup>)، نشانگرهای موثر در

از میان ۷ مقاله‌ای که به بررسی پروتئین‌های سیکل سلولی پرداخته بودند، با اختلاف اندکی ۳ مقاله ارتباط (۴۲/۸٪) (۳۱<sup>و ۳۲</sup>) و ۴ مقاله عدم ارتباط (۵۷/۱٪) (۳۲<sup>و ۳۳</sup>) را گزارش کردند؛ اما از نظر تاثیر بیان این نشانگرها در پاتوژنر ایجاد ژانت سل گرانوماماها ۶ مقاله (۸۵/۷٪) ارتباط واضحی را بیان نکردند و تنها در مطالعه Atarbashi (۳۴<sup>و ۳۵</sup>) و همکاران ارتباط بیان Cyclin D1 با پاتوژنر یافت شد. (۳۶<sup>و ۳۷</sup>)

۵ مطالعه از ارتباط با پاتوژنر به صورت شفاف صحبتی به میان نیاورد (۳۲<sup>و ۳۳</sup>، ۳۶<sup>و ۳۱</sup>)

تعدادی از مقالات نیز با توجه به این تئوری که عده‌ای معتقدند CGCG یک ضایعه نئوپلاستیک است، پروتئین‌های سیکل سلولی را مورد قضابت قرار دادند که از این میان در مقالات منتخب، نشانگرهای Ki-67، P27، Cyclin D1، Cyclin D1، PCNA و P53 مورد بررسی قرار گرفته بودند. (۳۶<sup>و ۳۷</sup>، ۳۲<sup>و ۳۸</sup>)

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

شماره	نوسندهاگان / سال چاپ / شماره رفنس	کشور	نوع ضایعه ژانت / حجم نمونه	نوع نشانگر	نوع سلول مورد بررسی	معنادار بودن تفاوت آماری بین نشانگر بین گروه ها	ارتباط با رفتار	ارتباط با پاتوزن
				Ki-67	GC MC	- +	-	*
۱	Aksakalli N/2018/12	ترکیه	20 CGCG PGCG 20	osteopontin	GC MC	- +	+	*
				integrin $\alpha_v$	GC MC	- +	+	*
					GC	-		
۲	Atarbashi Moghadam S/ 2018/13	ایران	32 CGCG (16 Agg, 16 Non-agg)	Cyclin D1	MC	- +	-	+
۳	Shahsavari F/2016/14	ایران	15 CGCG 15 PGCN	Ki-67	MC	-	+	*
				P27	GC MC	- -	+	*
۴	Zargaran M/2017/15	ایران	30 CGCG 30 PGCN	CD105	EC	-	-	-
۵	Razavi SM/2018/16	ایران	CGCG (25Agg, 25Non-agg)	CD31	EC	+	+	*
۶	Farhadi S/2016/17	ایران	20 CGCG 20 PGCN	VEGF	EC	+	+	*
۷	Atarbashi Moghadam S/ 2017/18	ایران	32 CGCG (16 Agg, 16 Non-agg)	CD34	EC	-	-	*
۸	Falci S/2014/19	برزیل	13 CGCG 14 PGCN	FASN	GC MC	- -	*	+
				CD34	EC	+	*	+
				CD105	EC	-	*	+
				D2-40	Lymphatic EC	-	*	+
۹	Mohtasham N/2019/20	ایران	37 CGCG 37 PGCN	Osteopontin	GC MC	+		
					GC & MC of each group	-	+	+
				MMP-2	GC & MC of CGCG group GC & MC of PGCN group	- +	+	+
۱۰	Bunn BK/2012/21	آفریقای جنوبی	10 CGCG 10 PGCN	Mitf	GC MC GC & MC of both lesions	++ + +	-	+
				Tfe3	GC MC GC & MC of both lesions	++ + +	-	+
۱۱	Varsha VK/2014/22	ہند	20 CGCG 20 PGCN	CD34	EC	-	*	*
۱۲	Khiavi MM/ 2013/23	ایران	30 CGCG 30 PGCN	CD68	GC	+	+	+
۱۳	Tobón-Arroyave SI/2010/24	کلمبیا	Src protein CGCG (30 Agg, 12 Non-agg)	Src protein	GC	-	-	*
				MMP-1	GC MC	* *	+	+
				MMP-9	GC MC	* *	+	+
۱۴	Houpis CH/2010/25	یونان و آمریکا	20 CGCG 20 PGCN	PTHRP	GC MC	++ +	-	+
				PTHR1	GC	+	-	+
				MSX1	GC MC	- -	-	+
۱۵	de Matos FR/2012/26	برزیل	20 CGCG 20 PGCN	TNF- $\alpha$	GC MC	- -	-	*
				TGF- $\beta$	GC MC	+	+	*
۱۶	Zargaran M/2016/27	ایران	20 CGCG 20 PGCN	Cathepsin D	GC	-	+	+

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

شماره	نوبتندگان/ <sup>†</sup> سال چاپ/ شماره رفرنس	کشور	نوع ضایعه ژانت سلی/ حجم نمونه	نوع نشانگر	نوع سلول مورد بررسی	معنادار بودن تفاوت آماری بین نشانگر بین گروه‌ها	ارتباط با رفتار بیولوژیک	ارتباط با پاتوزن
۱۷	Sargolzai S/2018/28	ایران	CGCG (10 Agg, 12 Non-Agg)	CD68	GC MC EC	- + +	+ +	+
				Factor VIII-RA	GC MC EC	- - +	+ +	+
				TNF-α	GC MC	- +	*	+
۱۸	Papanicolaou P/2012/29	بوتان	40 CGCG PGCG 40	IL-6	GC MC	- +	*	+
				IL-1β	GC MC	+	*	+
				VEGF	GC MC	+	+	*
۱۹	Peacock ZS/2012/30	آمریکا	CGCG (8 Agg, 6 Non-Agg)	bFGF	GC MC	+	+	*
				CD34	EC	*	+	*
				CD31	EC	*	+	*
۲۰	Hallikeri K/2014/31	هند	40 CGCG 40 PGCG	CD34	EC	+	+	*
				Macrophages	GC	+	+	*
				CD 68		+	+	*
۲۱	Matos FR/2011/32	برزیل	20 CGCG 20 PGCG	MMP-9	GC MC	*	*	+
				VEGF	GC MC	*	+	+
				vWF	EC	+	+	+
۲۲	Torabinia N/2011/33	ایران	20 CGCG 20 PGCG	CD68	GC MC	*	*	+
				TRAP	GC MC	*	*	+
				VEGF	GC MC	+	+	+
۲۳	Saghrevanian N/2018/34	ایران	36 CGCG 36 PGCG	GLUT-1	GC MC	- +	*	+
				GLUT-3	GC MC	- +	*	+
				M-CSF	GC MC	- -	*	+
۲۴	Vasconcelos RG/2016/35	برزیل	CGCG (20 Agg, 20 Non-Agg)	CGCG (20 Agg, 20 Non-Agg)	Wwox protein	GC MC	*	-
				20 PGCG			*	
				5 PGCG				
۲۵	Amaral FR/2013/36	برزیل	18 PGCG 19 CGCG	CD34	EC	+	*	*
				CD31	EC	+	*	*
				PCNA	MC	-	-	*
۲۶	Sadri D/2019/37	ایران	15 CGCG 16 PGCG	P53	MC	-	-	*
۲۷	Kader OA/2011/38	عراق						

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

\* نوبتندگه اول ذکر شده است. توضیح کامل در متابع وجود دارد.

ارتباط معنی دار وجود دارد.

ارتباط معنی دار وجود ندارد.

وجود ارتباط ذکر نشده است.\*.

**بحث:**

استئوکلاستها شود که خود باعث رشد سریع، استئولیز و بزرگ شدن ضایعه می شود<sup>(۱۶)</sup> از طرفی، در مورد پاتوژن 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 تکشیر 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 پاتوژن 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 پاتوژن ایجاد ژانت سل گرانولوماتی دهان به خود اختصاص می دهد. از طرفی این نتیجه حاصل شد که آنژیوژن و فاکتورهای آنژیوژنیک می تواند در رفتار تهاجمی تر بعضی انواع CGCG به یکدیگر و همچنین نسبت به PGCG نقش داشته باشد؛ اما در خصوص تاثیر آنژیوژن روی پاتوژن ایجاد این ضایعات هنوز نیاز به مطالعات بیشتر احساس می شود. از نظر تاثیر پروتئین های سیکل سلولی در رفتار بیولوژیک و پاتوژن این ضایعات نیز هنوز نیاز به مطالعات بیشتری داریم.

ژانت سل گرانولوماتی دهان (CGCG و PGCG) 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 پاتوژن این ضایعات، تاکنون روش های هیستولوژیک یا مولکولار قابل اعتمادی برای تمایز کردن CGCG مهاجم و غیرمهاجم از یکدیگر وجود ندارد<sup>(۱۳)</sup>. همچنین درخصوص تفاوت بین پاتوژن PGCG و CGCG هنوز تناقض وجود دارد<sup>(۱۲و۱۴)</sup>. اهمیت شناسایی این مسئله در روش های درمانی بکار رفته برای این ضایعات است؛ بخصوص در صورتی که نقش آنژیوژن در پاتوژن انواع مهاجم CGCG به اثبات بررسد، 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 پاتوژن و رفتار بیولوژیکی ژانت سل گرانولوماتی دهان استفاده کردن، 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 Aneurysmal Giant cell tumor و Brown tumor bone cyst 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، پرتوکلهای مختلف رنگ آمیزی scoring متدهای 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 آنژیوژن و رفتار این ضایعات یافت شد، میتوان نتیجه گرفت که آنژیوژن ممکن است در رفتار تهاجمی تر بعضی انواع ژانت سل گرانولوماتها تاثیر داشته باشد، اما نقش این عامل در پاتوژن ایجاد این ضایعات هنوز در هاله ای از ابهام است. هرچند، در مطالعه رضوی و همکاران به این نکته اشاره شد که افزایش آنژیوژن خود میتواند باعث تمایز عروق خونی به

**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 Pathognomonic 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. Clinico-pathologic 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-Zargaran M, Baghai F.A 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 Angiogenetic 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-Zargaran 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-Saghavanian 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