

مقایسه ی بروز گیرنده فاکتور رشد اپیتلیالی EGFR در ضایعات لیکن پلان دهانی اروزیو ، رتیکولر و دیس پلازی اپیتلیالی

دکتر فروز کشانی^۱، دکتر فاطمه فلاح^۲، دکتر فاطمه مسیبی سامانی^۳، عاطفه اسفندپور^۳، دکتر ندا کارگاهی^{۴*}
 ۱- استادیار گروه آموزشی آسیب شناسی فک و دهان و صورت ، مرکز تحقیقات دندانپزشکی ، پژوهشکده علوم دندانپزشکی، دانشکده دندانپزشکی ، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران
 ۲-دستیار تخصصی، کمیته ی پژوهش های دانشجویی، گروه دندانپزشکی اطفال، دانشکده دندانپزشکی، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران
 ۳- دندانپزشک عمومی، کمیته پژوهش های دانشجویی، دانشکده دندانپزشکی، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران
 ۴-دانشیار گروه آموزشی آسیب شناسی فک و دهان و صورت ، مرکز تحقیقات دندانپزشکی ، پژوهشکده علوم دندانپزشکی، دانشکده دندانپزشکی ، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران

وصول مقاله: ۱۴۰۱/۲/۱۷ اصلاح نهایی: ۱۴۰۱/۶/۱۸ پذیرش مقاله: ۱۴۰۱/۱۰/۲

Comparison of EGFR (Epithelial Growth Factor Receptor) expression as a protein marker in Oral Erosive & Reticular Lichen Planus and Oral Epithelial Dysplasia

Forooz Keshani¹, Fateme Fallah², Fatemeh Mosayebi Samani², Atefe Esfandpour³, Neda Kargahi⁴

1. Assistant Professor of Oral and Maxillofacial Department, Dental Research Center, Dental Research Institute, School of dentistry, Isfahan university of medical sciences, Isfahan, Iran.

2. Post Graduate Student, Dental Student's Research Committee, Department of Pediatric Dentistry, School of dentistry, Isfahan university of medical sciences, Isfahan, Iran.

3. Graduate Student, Dental Student's Research Committee, School of dentistry, Isfahan university of medical sciences, Isfahan, Iran

4- Associate Professor of Oral and Maxillofacial Department, Dental Research Center, Dental Research Institute, School of dentistry, Isfahan university of medical sciences, Isfahan, Iran.

Received: May 2022 ; Accepted: Dec 2022

Abstract

Background and Aim: the malignant transformation of types of erosive and atrophic oral lichen planus has been further studied. Epithelial growth factor receptor is an intramembranous receptor which is related to carcinogenesis. The aim of the present study was to determine the expression of EGFR marker in erosive and reticular oral lichen planus and oral epithelial dysplasia.

Materials and Methods: In this cross-sectional descriptive-analytical study, after specimens selection (20 erosive oral lichen planus (with no dysplasia), 20 reticular, 20 oral epithelial dysplasia lesion, 10 Inflammatory Fibrous Hyperplasia (control group)) Immunohistochemical staining with EGFR antibody kit was performed and mean percentage of stained cells with EGFR Marker, pattern of staining, intensity of staining and stained-cell place in each sample was investigated simultaneously by two oral pathologist. finally, Data obtained were analyzed using SPSS software (VERSION 20) and Kruskal-Wallis, Mann-Whitney and Fisher tests (Pvalue<0.05).

Results: There was no significant difference between the mean percentage of stained cells in erosive and reticular oral lichen planus (Pvalue=0.213). while erosive lichen planus and oral epithelial dysplasia presented significant difference in this regard (Pvalue=0.017). There was no significant difference between the frequency distribution of staining pattern in groups (Pvalue=0.16) also there was no significant difference between the intensity of staining and the stained-cell place in 4 groups (Pvalue=0.19 , Pvalue=0.90).

Conclusion: The expression of EGFR in patients with oral erosive lichen planus and oral epithelial dysplasia was higher than patients with oral reticular lichen planus and control group and it probably shows the higher potential of dysplastic changes in erosive lichen planus than reticular.

Key words: Epithelial Growth Factor receptor (EGFR), Oral Erosive Lichen Planus, Oral Reticular Lichen Planus, Oral Epithelial Dysplasia

*Corresponding Author: kargahi@dnt.mui.ac.ir

J Res Dent Sci.2023;20(2):25-34

خلاصه:

سابقه و هدف: احتمال پیشرفت به بدخیمی انواع آروزیو و آتروفیک لیکن پلان نسبت به انواع دیگر مورد بحث است. (EGFR) یکی از عواملی است که با تومورزایی در ارتباط است. در این مطالعه هدف، بررسی بروز نشانگر EGFR در بیماری لیکن پلان دهانی آروزیو و رتیکولو ضایعات دیس پلازی اپی تلیوم دهانی بود.

مواد و روش ها: در این مطالعه ی توصیفی-تحلیلی، پس از انتخاب نمونه ها (۲۰ لیکن پلان دهانی آروزیو/فاقد دیسپلازی)، ۲۰، نمونه لیکن پلان رتیکولر، ۲۰ ضایعه دیسپلاستیک، ۱۰ نمونه هایپرپلازی فیبروزه ی التهابی (گروه کنترل) با نشانگر EGFR رنگ آمیزی و میزان درصد سلول های رنگ گرفته، الگو، شدت رنگ و محل رنگ پذیری در لایه های مختلف اپی تلیوم توسط دوپاتولوژیست دهان، همزمان مورد بررسی قرار گرفت. در نهایت داده ها توسط نرم افزار SPSS 20 version، روش های آماری توصیفی و آزمونهای کروسکال/واریس، من ویتنی و فیشرتحلیل شدند.

یافته ها: میزان سلولهای رنگ پذیرفته بین لیکن پلان آروزیو و لیکن پلان رتیکولر تفاوت معناداری نداشت ($P=0/213$) در حالیکه بین میزان لیکن پلان آروزیو و دیسپلازی دهانی تفاوت معناداری وجود داشت ($P=0/017$) در فراوانی الگوی رنگ پذیری میان گروه های مختلف تفاوت معناداری وجود نداشت. ($P=0/16$). و نیز تفاوت معنی داری بین شدت و محل رنگ پذیری در چهار گروه نبود(به ترتیب ($P=0/90$ و $P=0/19$)).

نتیجه گیری: بروز EGFR در لیکن پلان دهانی آروزیو و ضایعات دیس پلاستیک دهان نسبت به گروه لیکن پلان دهانی رتیکولر و کنترل کمی بالاتر بوده و احتمالاً میتواند نشاندهنده پتانسیل تغییرات دیس پلاستیک بیشتر در آروزیو نسبت به رتیکولر باشد.

کلید واژه ها: گیرنده ی فاکتور رشد اپیتلیالی، بیماری لیکن پلان دهانی آروزیو، بیماری لیکن پلان دهانی رتیکولر، دیس پلازی اپیتلیومی دهانی

مقدمه:

ضایعه ی پیش بدخیم براساس تعریف WHO شامل اپی تلیوم تغییر یافته ای است که بیش از مخاط نرمال خطر تبدیل به بدخیمی را دارد و درجات مختلفی از آتیپی و بدشکلی سلولی را داراست. این تغییرات شامل انواع تغییرهای سیتولوژیک و ساختاری می باشند. در واقع در موارد زیادی کارسینوم سلول سنگفرشی (SCC) از سطح یک اپیتلیوم دارای دیسپلازی برمیکیزد به این معنی که سلول ها تغییرات پلئومورفیسم سلولی، هایپرکروماتیسیم، افزایش نسبت هسته به سلول، دیس کراتوز، افزایش میتوز و میتوزهای غیرعادی از خود نشان میدهند. ازجمله ی این ضایعات میتوان لکوپلاکیا، اریترو پلاکیا، فیبروز زیر مخاطی، اکتینیک کراتوزیس و لیکن پلان را نام برد^(۶) حداکثر ۵۰ درصد از ضایعات با دیس پلازی شدید و ۳۰ درصد ضایعات با دیس پلازی متوسط و کمتر از ۵ درصد ضایعات با دیس پلازی ضعیف ممکن است تغییرات نئوپلاستیک داشته باشند^(۷)

Oral Squamous Cell Carcinoma (OSCC)

بیش از ۹۰ درصد سرطانهای دهان را شامل شده و شایعترین سرطان در بین سرطانهای دهان و ششمین سرطان در بین سرطانهای کل بدن میباشد^(۱،۲). باوجود در دسترس بودن حفره ی دهان تشخیص اولیه ی کارسینوم سلولهای سنگفرشی دهان به دلیل بدون علامت بودن ضایعات اولیه، تظاهرات کلینیکی مختلف و غیرقابل افتراق بودن ضایعات بدخیم اولیه از نظر کلینیکی با ضایعات خوش خیم و بیماریهای التهابی، دشوار است^(۳،۴). کارسینوم سلولهای سنگفرشی دهان با رفتارهای بیولوژیکی متفاوت و درجات مختلفی از تهاجم همراه است. OSCC چند عاملی بوده و هیچ فاکتور منفرد در اتیولوژی آن مورد قبول قرار نگرفته است ولی عوامل ژنتیکی، محیطی، فاکتورهای ویروسی از قبیل سیگار کشیدن و مصرف الکل در اتیولوژی آن موثر است^(۵).

تومورزایی و پیشرفت تومور مرتبط است^(۱۶). افزایش بیان گیرنده ی فاکتور رشد اپی تلیالی (EGFR) ، به عنوان یک رسپتور داخل غشایی با بروز بسیاری از سرطان ها از جمله سرطان سینه، سرطان پروستات و سرطان سلولهای سنگفرشی دهان (OSCC) مرتبط است^(۱۷). به دلیل نقش مهم این رسپتور در پیام دهی برای تکثیر، تمایز و مهاجرت انواع سلولها به عنوان یک میتوزن در حفظ تمامیت سلول های اپی تلیالی و از طرفی در کارسینوژنز موثر است.^(۱۸)

بیان بالای EGFR بر روی سطح سلولهای سرطانی باعث تکثیر گسترده ی این سلولها میشود بطوریکه کراتینوسیت های بدخیم دهانی ۵ تا ۵۰ برابر گیرنده ی فاکتور رشد اپی تلیومی (EGFR) بیشتری نسبت به مخاط نرمال دارند^(۱۹). به بیان دیگر با تغییر بافتهای دهانی از حالت نرمال به هایپرپلازی و سپس دیس پلازی سطح بیان EGFR افزایش می یابد^(۲۰). برطبق مطالعات، این گیرنده با ویژگی های مختلف بدخیمی از جمله کاهش پاسخ به درمان، میزان بقا، مقاومت به آپوپتوز، مقاومت به شیمی درمانی، بی نظمی در چرخه ی سلولی، تمایز و گسترش کنترل نشده، پروگنوز ضعیف و کیفیت زندگی در بیماران مبتلا به سرطان مرتبط است^(۹،۲۱) Adorno-Farias و همکاران در سال ۲۰۲۲ بیان کردند که تنها آن دسته از ضایعات پیش بدخیمی که سطح بالایی از بیان این فاکتور دارند در هنگام تومورزایی به بدخیمی پیشرفت می کنند. این فاکتور به عنوان یک نشانگر در دیس پلازی و ظهور سرطان در اپی تلیوم شناخته میشود.^(۲) همچنین Lorini و همکاران در سال ۲۰۲۱ با بررسی گروهی از ضایعات دارای دیس پلازی، EGFR را به عنوان یک فاکتور پیش گویی کننده برای پیشرفت به سمت بدخیمی در ضایعات بالقوه بدخیم گزارش کردند^(۴). تحقیقات نشان دهنده ی افزایش بسیار زیاد بیان EGFR در مناطق دیسپلاستیک در ضایعات پیش بدخیم

دهانی نظیر لکوپلاکیای دهانی می باشد.^(۲۲)

در مطالعه ی Shorghashti و همکاران که بر روی بیان EGFR در کیستهای ادنتوژنیک انجام شد، مشخص شد که بیان EGFR در ادنتوژنیک کراتوسیست بطور معنی داری بیشتر از کیست دنتی ژروس بوده که میتوان آن را توجیه

لیکن پلان یک بیماری مزمن التهابی نسبتا شایع با اتیولوژی نامشخص است که سیستم ایمنی سلولی وابسته به لنفوسیت های T در آن درگیر میشود. این بیماری دارای دوره های عود و بهبودی است و ممکن است پوست، مخاط، ناحیه ی ژنیتال، ناخن و پوست سر را درگیر کند^(۸-۱۰). در برخی از موارد داروهای مصرفی، همزمانی با سایر بیماریهای خودایمنی، استرس، هپاتیت C و برخورد با مواد دندانیه موجب بر هم خوردن تنظیم و تعادل ایمنی میزبان و ایجاد بیماری می-شوند.^(۱۱)

فرم رتیکولار شایعترین نوع لیکن پلان دهانی است که به واسطه ی خطوط سفید و کمی برجسته با حاشیه ی اریتماتوز که در جهات مختلف کشیده شده اند و نمای شبکه مانند دارند، (خطوط ویکهام) کاملا قابل تشخیص اند. فرم اروزو دومین فرم شایع لیکن پلان است که زخم ایجاد می کند. در قسمت های محیطی این زخم ها اغلب می توان خطوط شعاعی سفید را مشاهده کرد. بیماران دچار لیکن پلان دهانی اروزو محدوده ی وسیعی از ناراحتی ها از سوزش تا درد شدید که حتی ممکن است با غذا خوردن آن ها تداخل پیدا کند را تجربه می کنند.^(۸،۱۲)

احتمال پیشرفت به بدخیمی انواع اروزو، آتروفیک نسبت به انواع دیگر ضایعات بالاتر بوده و همچنین قرار گرفتن ضایعه در زبان، مصرف الکل و تنباکو و ابتلا به HIV بطور معناداری احتمال پیشرفت به سمت بدخیمی را بیشتر میکنند^(۱۳). مخاط آتروفی شده ی دهان در ضایعات لیکن پلان دهانی اروزو شدید بالاترین خطر برای پیشرفت به بدخیمی را دارند^(۱۰). تغییرات سطح بیان پروتئین های تکثیر و آپوپتوز به عنوان شاخص پیشگویی کننده برای تشخیص بیماران مبتلا به لیکن پلان دهانی (OLP) با خطر پیشرفت به سمت بدخیمی می تواند در نظر گرفته شود^(۱۴،۱۵)

گیرنده ی فاکتور رشد اپی تلیالی (EGFR) ، یک پلی پتید حاوی ۵۳ آمینواسید است که توسط یک ژن بر روی بازوی کوتاه کروموزوم ۷ رمزگذاری میشود و به خانواده ی گیرنده ی فاکتور رشد اپی تلیالی انسانی (HER) از رسپتورهای تیروزین کینازی تعلق دارد. ناهنجاریهای EGFR بطور وسیعی با

کننده ی پتانسیل رشدی فزاینده ی ادنتوژنیک کراتوسیست دانست^(۲۳).

در مطالعه ای که Ries و همکاران انجام دادند بروز EGFR در گروهی از بیماران درارای لکوپلاکیا که به سرطان دهان مبتلا شده بودند و گروهی که مبتلا نشده بودند در کنار نمونه هایی از افراد سالم مورد بررسی قرار گرفت در هر دو گروه دارای بیماری لکو پلاکیا این نشانگر افزایش پیدا کرده بود اما میزان بروز در گروهی که بعدا دچار سرطان شدند بالاتر بود^(۲۴).

با توجه به تئوری های متنوع در خصوص پیش بدخیم بودن لیکن پلان و تظاهرات متفاوت آن هدف از این مطالعه تعیین و مقایسه ی بروز نشانگر EGFR (گیرنده ی فاکتور رشد اپی تلیالی) در ضایعات لیکن پلان اروزیو و رتیکولر و ضایعات دیسپلاستیک دهانی است.

مواد و روش ها

این مقاله منتج از دو پایان نامه ی دوره ی عمومی دندانپزشکی با کدهای اخلاق ۳۹۶۴۰۱ و ۳۹۶۴۰۲ می باشد و کلیه ی حمایت های مالی آن توسط دانشگاه علوم پزشکی اصفهان انجام شده است

در مطالعه توصیفی-تحلیلی حاضر که در دانشکده ی دندانپزشکی دانشگاه علوم پزشکی اصفهان انجام شد؛ تعداد ۷۰ بلوک پارافینی (۲۰ عدد از ضایعات دهانی دارای دیس پلازی متوسط تا شدید، ۲۰ عدد لیکن پلان دهانی اروزیو) فاقد دیس پلازی) و ۲۰ لیکن پلان رتیکولر و نهایتا ۱۰ عدد هیپرپلازی فیبروزه ی التهابی که یک ضایعه ی التهابی و خوش خیم است به عنوان گروه کنترل) از آرشیو بخش پاتولوژی دهان و فک و صورت دانشکده ی دندانپزشکی دانشگاه علوم پزشکی اصفهان استخراج شدند . بلوک های پارافینی مخدوش و آنهایی که بافت کافی نداشتند و آنهایی که به هر دلیلی امکان انجام رنگ آمیزی ایمونوهیستوشیمیایی (IHC) بر روی آنها وجود نداشت از مطالعه خارج شدند. پس از بررسی لامهای رنگ آمیزی شده

با هماتوکسیلین و ائوزین توسط دو پاتولوژیست فک و صورت نمونه ها تحت رنگ آمیزی ایمونوهیستوشیمیایی (EGFR) با کمک آنتی بادی منوکلونال (ScyTek mouse Laboratories, UT, USA) قرار گرفتند.

سپس نمونه ها توسط دو پاتولوژیست دهان، فک و صورت به صورت همزمان با میکروسکوپ نوری (Olympus/Tokyo) با بزرگنمایی ۴۰۰ در ۵ فیلد غیرهمپوشان مشاهده و درصد سلولهای رنگ گرفته، شدت رنگ گرفتگی، الگوی رنگ پذیری (سیتوپلاسمی، غشایی و سیتوپلاسمی-غشایی) و محل سلولهای رنگ گرفته با نشانگر مذکور مورد بررسی قرار گرفت^(۱).

در مطالعات قبلی ارزیابی شدت رنگ پذیری EGFR به صورت subjective بوده و در بسیاری از مطالعات به شکلهای مختلف، ارزیابی های کمی به کیفی تبدیل شده اند. برپایه ی ارزیابی شدت رنگ پذیری در نشانگرهای مشابه در این مطالعه ارزیابی شدت رنگ پذیری به صورت زیر بررسی گردید: ۰: عدم رنگ پذیری، ۱+: بسیار ضعیف (با بزرگنمایی ۴۰۰ به سختی دیده میشود)، ۲+: ضعیف (با بزرگنمایی ۴۰۰ به راحتی دیده میشود)، ۳+: ضعیف تا متوسط (با بزرگنمایی ۱۰۰ به سختی دیده میشود)، ۴+: متوسط تا شدید (با بزرگنمایی ۱۰۰ به راحتی دیده میشود)، ۵+: شدید (با بزرگنمایی ۴۰ دیده میشود)^(۲۵).

داده ها وارد نرم افزار SPSS version 20 شد و بوسیله ی روش آماری توصیفی و آزمونهای کروسکال-والیس و من ویتنی و فیشر مورد تحلیل آماری قرار گرفت. نتایج در بخش توصیفی با استفاده از جداول و نمودارها و شاخص های مرکزی و پراکندگی مورد بررسی قرار گرفت و ($P < 0.05$). معنی دار تلقی شد.

یافته ها

در روند انجام مطالعه تعداد ۴ نمونه لیکن پلان اروزیو، ۵ نمونه لیکن پلان رتیکولر و ۲ نمونه از گروه کنترل به دلیل عدم وجود بافت کافی جهت رنگ آمیزی IHC و مشکلات تکنیکی دیگر

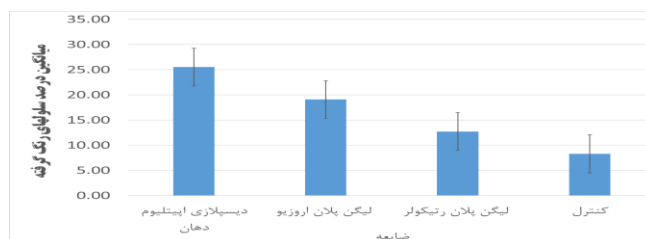
نوع ضایعه الگوی رنگ پذیری	لیکن پلان اروزیو	لیکن پلان رتیکولر	دیسپلازی ی اپیتلیوم دهان	کنترل	کل
	تعداد	درصد	تعداد	درصد	تعداد
غشایی	۰	۰	۱	۰	۱
	۶/۷	۰	۰	۰	۱/۶
سیتوپلاسمی	۱۵	۹۳/۸	۱۴	۸	۵۲
	۹۳	۰	۷۵	۱۰۰	۸۸/۱
غشایی- سیتوپلاسمی	۱	۶/۳	۰	۰	۶
	۰	۰	۲۵	۰	۱۰/۱
کل	۱۶	۱۰۰	۱۵	۱۰۰	۵۹
	۱۰۰	۰	۱۰۰	۱۰۰	۱۰۰

جدول ۱- الگوی رنگ پذیری با نشانگر EGFR در ۴ نوع ضایعه مختلف مورد بررسی

نوع ضایعه شدت رنگ پذیری	لیکن پلان اروزیو	لیکن پلان رتیکولر	دیسپلازی اپیتلیوم دهان	کنترل	کل
	تعداد	درصد	تعداد	درصد	تعداد
بسیار ضعیف	۱	۶/۳	۲	۰	۴
	۱۳/۳	۵	۰	۰	۶/۷
ضعیف	۲	۱۲/۵	۵	۲	۱۶
	۳۳/۳	۳۵	۲۵	۰	۲۷/۱
ضعیف تا متوسط	۵	۳۱/۳	۰	۱	۹
	۲۰	۰	۰	۰	۱۵/۲
متوسط	۵	۳۱/۳	۹	۵	۱۵
	۳۳/۳	۴۵	۶۲/۵	۰	۴۰/۶
متوسط تا شدید	۳	۱۸/۸	۱	۰	۴
	۰	۰	۵	۰	۶/۷
شدید	۰	۰	۲	۰	۲
	۰	۰	۱۰	۰	۳/۳
کل	۱۶	۱۰۰	۲۰	۱۰۰	۵۹
	۱۰۰	۱۰۰	۱۰۰	۱۰۰	۱۰۰

مورد بررسی

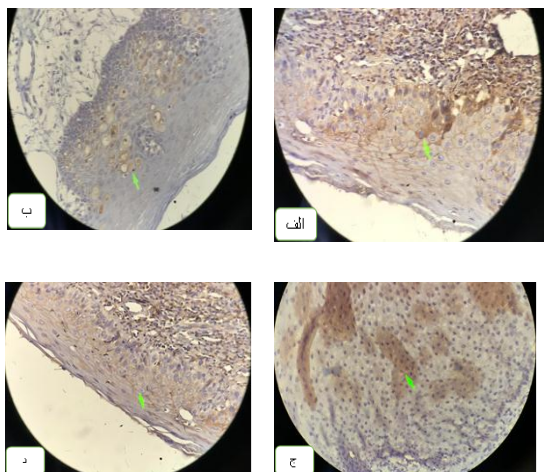
از روند مطالعه حذف شدند. یافته ها نشان داد که میانگین درصد سلول های رنگ گرفته در ۴ گروه به ترتیب شامل: دیسپلازی دهانی $17/28 \pm 25/52$ ، لیکن پلان اروزیو $13/58 \pm 19/07$ ، لیکن پلان رتیکولر $12/72 \pm 7/30$ و گروه کنترل $8/30 \pm 4/77$ است (نمودار ۱).



نمودار ۱- میانگین درصد سلولهای رنگ پذیرفته با نشانگر EGFR در ۴ ضایعه مختلف مورد بررسی

آزمون من ویتنی نشان داد که تفاوت معناداری بین تعداد سلولهای رنگ پذیرفته لیکن پلان اروزیو و لیکن پلان رتیکولر، لیکن پلان اروزیو و ضایعات دیسپلازی دهانی و لیکن پلان رتیکولر و Inflammatory fibrous hyperplasia (کنترل) وجود ندارد. به ترتیب $P=0/21$ و $P=0/27$ و $P=0/13$ اما بین لیکن پلان اروزیو و گروه کنترل و ضایعات دیسپلازی دهانی و گروه کنترل تفاوت معناداری وجود داشت $(P=0/03)$ و $(P=0/07)$. فراوانی الگوی رنگ پذیری میان ضایعات لیکن پلان رتیکولر و لیکن پلان اروزیو و گروه کنترل و لیکن پلان اروزیو، ضایعات دیسپلازی دهانی و گروه کنترل با کمک آزمون دقیق فیشر تفاوت معناداری نداشت. به ترتیب $(P=0/09)$ و $(P=0/16)$

جدول ۱



شکل ۱- نمای هیستوپاتولوژیک ضایعات دیس پلاستیک دهانی، لیکن پلان اروزیو و لیکن پلان رتیکولر با بزرگنمایی $\times 400$ زیر میکروسکوپ نوری الف: رنگ پذیری غشایی - سیتوپلاسمی در ضایعه دیس پلاستیک ب: رنگ پذیری غشایی - سیتوپلاسمی در تمام لایه ها در ضایعه دیس پلاستیک ج: رنگ پذیری غشایی - سیتوپلاسمی متوسط در لیکن پلان رتیکولر د: رنگ پذیری غشایی در لیکن پلان رتیکولر

بحث

فرضیه صفرا این مطالعه مبنی بر یکسان بودن میزان درصد سلول های رنگ گرفته با نشانگر پروتئینی در چهار گروه این مطالعه رد شد (میانگین درصد سلول های رنگ گرفته با نشانگر مورد نظر در چهار گروه مورد مطالعه با هم متفاوت بود). در بسیاری از موارد کارسینوم سلولهای سنگفرشی دهان (OSCC) همراه یا پس از یک ضایعه ی پیش بدخیم و در مناطقی از دهان که دچار تغییرات بافتی است و به عنوان دیس پلازی اپی تلیومی دهان (ضایعات دیس پلاستیک حفره ی دهان) شناخته میشود بروز میکند^(۲۵).

لیکن پلان یک بیماری پوستی-مخاطی مزمن التهابی نسبتا شایع با درگیری حدود ۱ درصد جمعیت جهان است که میزان پیشرفت این ضایعات به بدخیمی بین ۰/۴۴ تا ۲/۲۸ درصد بیان شده است^(۲۶). شواهد اندکی در مورد احتمال پیشرفت به سمت بدخیمی در لیکن پلان رتیکولر وجود دارد ولی در

آزمون کروسکال-والیس بین شدت رنگ پذیری سه ضایعه لیکن پلان رتیکولر ، لیکن پلان اروزیو و گروه کنترل و لیکن پلان اروزیو و ضایعات دیسپلازی دهانی و گروه کنترل تفاوت معناداری نشان نداد. به ترتیب $(P=0/19)$ و $(P=0/98)$ (جدول ۲)

همچنین با استفاده از این آزمون تفاوت معناداری بین محل سلولهای رنگ گرفته در لایه های مختلف اپیتلیوم در لیکن پلان رتیکولر و لیکن پلان اروزیو و گروه کنترل و نیز لیکن پلان اروزیو ، ضایعات دیسپلازی دهانی و گروه کنترل مشاهده نشد به ترتیب $(P=0/9)$ و $(P=0/43)$ (شکل ۱). جدول ۳

جدول ۳- محل بروز نشانگر EGFR در سلولهای لایه های مختلف اپیتلیوم به تفکیک نوع ضایعه

نوع ضایعه	دیسپلازی اپیتلیوم دهانی	لیکن پلان رتیکولر	لیکن پلان رتیکولر	کنترل	کل	لایه ی اپیتلیوم رنگ گرفته
بازال-پارابازال	۱۰	۶	۵	۳	۲۴	تعداد
	۵۰	۳۷.۵	۳۳.۳	۳۷.۵	۴۰.۶	درصد
بازال-پارابازال-میانی	۸	۵	۵	۳	۲۱	تعداد
	۴۰	۳۳.۳	۳۳.۳	۳۷.۵	۳۵.۵	درصد
میانی فوقانی	۰	۰	۲	۱	۳	تعداد
	۰	۰	۱۳.۳	۱۲.۵	۵.۰	درصد
میانی	۱	۲	۲	۱	۶	تعداد
	۵	۱۲.۵	۱۳.۳	۱۲.۵	۱۰.۱	درصد
کل لایه ها	۱	۳	۱	۰	۵	تعداد
	۵	۱۸.۸	۶.۷	۰	۸.۴	درصد
کل	۲۰	۱۶	۱۵	۸	۵۹	تعداد
	۱۰۰	۱۰۰	۱۰۰	۱۰۰	۱۰۰	درصد

مقالات مختلف احتمال پیشرفت به سمت سرطان دهان در نوع لیکن پلان آروزیو دیده شده است و آن را به عنوان نوعی ضایعه ی پیش بدخیم محسوب می کنند. نوع آروزیو لیکن پلان منجر به آتروفی مخاط میشود و بعضی محققین معتقدند که این اپیتلیوم آتروفی شده ممکن است به کارسینوژنز حساستر باشد و موجب افزایش خطر پیشرفت به سمت بدخیمی در این ضایعات شود^(۱۰،۸) خطر پیشرفت به سمت بدخیمی برای بیماران لیکن پلان دهانی همچنان به عنوان یک موضوع مورد بحث در مقالات باقی مانده است. از آنجایی که مکانیسم صحیح سرطانزایی در لیکن پلان دهانی حل نشده باقی مانده، ماهیت پیش بدخیم آن نیز هنوز مورد بحث است^(۲۷). البته کم بودن این احتمال مورد توافق است و در ۵/۰ تا ۲ درصد موارد گزارش شده است^(۲۸) در یک مطالعه ی گذشته نگر به این نتیجه رسیدند که ریسک پیشرفت SCC در بیماران لیکن پلان دهانی، ۱۰ برابر بیشتر از جمعیت عادی است^(۱۲).

تکثیر و تمایز سلول های سرطانی اغلب از طریق فاکتور های رشد اپی تلایالی و رسپتورهایشان بر روی سلول های سرطانی کنترل میشود^(۱) گیرنده ی فاکتور رشد اپی تلایالی یکی از این رسپتورها ست که افزایش بیان آن مرتبط با بروز بسیاری از سرطان ها از جمله سرطان سلولهای سنگفرشی دهان است^(۱۷) با توجه به نتایج مطالعه ی حاضر میانگین درصد سلول های رنگ گرفته با نشانگر پروتئینی EGFR ضایعات دیس پلاستیک و لیکن پلان آروزیو بیشتر از لیکن پلان رتیکولر و گروه کنترل (هیپرپلازی فیبروز التهابی) بود.

همچنین بر طبق یافته ها لیکن پلان آروزیو نسبت به لیکن پلان رتیکولر و گروه کنترل درصد بالاتری از سلول های رنگ گرفته را داشت که نشان دهنده ی وجود رسپتورهای بیشتر در سطح کراتینوسیت ها در این ضایعه نسبت به گروه کنترل و لیکن پلان رتیکولر بود. مشابه این مطالعه، Bhattacharyya و همکاران بروز نشانگر EGFR در انواع لیکن پلان دهانی و سرطان دهانی را بررسی کرده که در هر دو مورد به طور معناداری به نسبت مخاط نرمال بالاتر بوده است و آنها تفاوت

آماری معناداری میان بروز این نشانگر در ضایعات لیکن پلان دهانی بدون زخم و آروژن در مقایسه با ضایعات لیکن پلان آروزیو نشان دادند^(۲۲) در خصوص بالا بودن بیان نشانگر EGFR در لیکن پلان آروزیو مطالعات مشابه نیز پیشنهاد نمودند که با توجه به بالاتر بودن پتانسیل کارسینوژنز در اپیتلیوم آتروفیک شده در این نوع لیکن پلان، مطالعات بیشتر برای شناسایی مسیرهای پیام دهنده در این ضایعه توصیه میشود^(۲۹). باتوجه به نتایج مطالعه حاضر در خصوص عدم معنی داری اختلاف بین لیکن پلان آروزیو و رتیکولر نتایج مشابهی در مطالعه ی Cortes-Ramirez و همکاران مشاهده شد، به این ترتیب که آنها نشان دادند بروز EGFR با هیچکدام از نماهای کلینیکی و هیستوپاتولوژی لیکن پلان ارتباطی ندارد و در حقیقت میتواند پیشنهاد کننده ی این مطلب باشد که مکانیسم های مولکولی پیچیده تر و متفاوتی در این پروسه دخیل است^(۳۰) و یا احتمالا عدم معناداری می تواند نشان دهنده ی نیاز به افزایش حجم نمونه باشد.

بالاتر بودن میانگین درصد سلول های رنگ گرفته در ضایعات دیسپلاستیک نسبت به گروه کنترل مطابق نتایج مطالعات Lorini و همکاران^(۶) و Moorthy و همکاران^(۱) بود. در مطالعه ی Moorthy و همکاران در سال ۲۰۲۲، افزایش بروز نشانگر EGFR از ضایعات گروه کنترل به سمت ضایعات دیس پلاستیک و سپس OSCC سیر صعودی نشان داد^(۱) که این سیر صعودی در این مطالعه نیز از گروه کنترل به سمت ضایعات گروه لیکن پلان آروزیو و سپس به سمت ضایعات دیس پلاستیک مشاهده گردید.

در خصوص الگوی رنگ پذیری به طور کلی ۸۸/۱ درصد کل نمونه های مورد مطالعه رنگ پذیری سیتوپلاسمی و ۱/۶ درصد رنگ پذیری غشایی و ۱۰/۱ درصد رنگ پذیری غشایی- سیتوپلاسمی داشتند. در گروه ضایعات دیس پلاستیک ۷۵ درصد نمونه ها الگوی رنگ پذیری سیتوپلاسمی و ۲۵ درصد نمونه های این گروه الگوی رنگ پذیری غشایی- سیتوپلاسمی داشتند. در گروه لیکن پلان رتیکولر ۹۳/۳ درصد

الگوی رنگ پذیری سیتوپلاسمی و ۶/۷ درصد الگوی رنگ پذیری غشایی داشتند. در گروه لیکن پلان اروزیو ۹۳/۸ درصد الگوی رنگ پذیری سیتوپلاسمی و ۶/۳ درصد الگوی رنگ پذیری غشایی-سیتوپلاسمی داشتند. در مطالعه ی Cortes-Ramirez^(۳۰) در سال ۲۰۱۴ که بر روی انواع مختلف لیکن پلان انجام گرفت بیشتر نمونه ها، الگوی رنگ پذیری غشایی-سیتوپلاسمی داشتند. در این مطالعه نمونه های با تشخیص احتمالی لیکن پلان که خصوصیات تیپیک لیکن پلان از جمله (ارتشاح نواری شکل التهاب، دژنراسیون لایه ی بازال و فقدان دیس پلازی) را نشان نمی دادند الگوی رنگ پذیری سیتوپلاسمی بیشتری را نشان دادند. سایر مطالعات مشابه در خصوص بیان نشانگر EGFR در ضایعات لیکن پلان دهانی در خصوص الگوی رنگ پذیری اطلاعاتی را گزارش نکردند^(۲۹).

روش های ارزیابی بیان نشانگر EGFR در مطالعات مختلف متنوع بوده و به صورت های مختلف از جمله آنالیزهای کیفی، نیمه کمی و کمی و مشتمل بر ایندکس های مختلف می باشند. بنابراین نتایج مطالعات نیز مختلف و گهگاه با هم متناقض بوده است. از لحاظ شدت رنگ پذیری EGFR در گروه کنترل رنگ پذیری متوسط، ضعیف تا متوسط و ضعیف دیده شد. در گروه لیکن پلان رتیکولر نیز به همین صورت بود اما گروه لیکن پلان اروزیو رنگ پذیری متوسط تا شدید و در گروه ضایعات دیس پلاستیک رنگ پذیری شدید هم مشاهده گردید. با مشاهده ی رنگ پذیری با شدت بالاتر در گروه لیکن پلان اروزیو و ضایعات دیس پلاستیک رفتار تهاجمی تر این ضایعات را احتمالاً شاید بتوان به فعال شدن مسیرهای پیام دهنده ی مختلف که پروسه ی بیولوژیک را کنترل میکنند ارتباط داد.

در مطالعه حاضر محل بروز EGFR در لایه های مختلف اپیتلیوم نیز مورد بررسی قرار گرفت. در گروه کنترل نشانگر EGFR بیشتر در لایه ی پارابازال (۳۷/۵٪) و پارابازال-میانی (۳۷/۵٪) گسترش یافته بود. در گروه ضایعات دیس پلاستیک نشانگر EGFR در ۵۰ درصد نمونه ها در لایه ی بازال-پارابازال و در ۴۰ درصد نمونه ها در بازال-پارابازال و میانی مشاهده شد.

بیشترین میزان بروز این نشانگر در گروه لیکن پلان دهانی اروزیو مربوط به لایه های بازال-پارابازال (۳۷/۵٪) و سپس لایه های بازال-پارابازال و میانی (۳۱/۳٪) بود. در مطالعه ی Kumagai و همکاران^(۲۹) بروز نشانگر پروتئینی در گروه کنترل (مخاط نرمال) بیشتر در لایه بازال مشاهده شد در حالیکه در نمونه های لیکن پلان علاوه بر لایه ی بازال در لایه های شاخی بالاتر هم اینفیلتره شده بود. در مطالعه ی حاضر نیز بروز این نشانگر پروتئینی در ضایعات لیکن پلان اروزیو و دیس پلاستیک در همه ی لایه ها مشاهده شد و فقط محدود به لایه ی بازال نبود. در مطالعه Ribeiro و همکاران^(۲۵) در گروه لکوپلاکیا (ضایعات دیس پلاستیک) نشانگر EGFR از لایه ی بازال به لایه های سوپرا بازال گسترش یافته بود ولی در گروه کنترل نشانگر محدود به لایه های بازال و پارابازال بود. برخلاف بسیاری از مطالعات مشابه که از مخاط نرمال به عنوان گروه کنترل استفاده کردند در این مطالعه از یک ضایعه ی کاملاً خوش خیم تحریکی به دلیل بررسی نقش التهاب استفاده شد و بروز نشانگر پروتئینی EGFR در لایه های بالاتر از لایه ی بازال می تواند نشان دهنده ی نقش همزمان این نشانگر در حفظ هموستاز سلول های اپی تلیالی و پاسخ التهابی می باشد. به دلیل اینکه EGFR نشانگری برای پرولیفراسیون کراتینوسیت ها محسوب می شود این احتمال وجود دارد که بروز آن در ضایعات لیکن پلان در شکل گیری رت ریح های دندان اره ای نیز دخالت داشته باشد^(۲۹).

نتیجه گیری: بروز EGFR در لیکن پلان دهانی اروزیو و ضایعات دیس پلاستیک دهان نسبت به گروه لیکن پلان دهانی رتیکولر و کنترل کمی بالاتر بوده و احتمالاً میتواند نشاندهنده پتانسیل تغییرات دیس پلاستیک بیشتر در اروزیو نسبت به رتیکولر باشد

محدودیت ها: از مشکلات مربوط به انجام این مطالعه میتوان ناکافی بودن بافت های موجود در بلوک های پارافینی،

References:

1. Moorthy A, Venugopal DC, Shyamsundar V, Madhavan Y, Ravindran S, Kuppuloganathan M, et al. Identification of EGFR as a Biomarker in Saliva and Buccal Cells from Oral Submucous Fibrosis Patients—A Baseline Study. *Diagnostics* 2022;12(8),1935
2. Adorno-Farias D, Badilla SM, Vidal GP, Fernandez-Ramires R. Epidermal Growth Factor Receptor (EGFR) is Overexpressed in Both Dysplasia and Neoplastic Oral Diseases. *OMPJ* 2022;13(2):73-78
3. Tan Y, Yan B, Xue L, Li Y, Luo X, Ji P. Surface-enhanced Raman spectroscopy of blood serum based on gold nanoparticles for the diagnosis of the oral squamous cell carcinoma. *Lipids Health Dis.* 2017;16(1):73
4. Bakhtiari S, Mortazavi H, Mehdipour M, Jafarian N, Ranjbari N, Rahmani S. Frequency of Head and Neck Squamous Cell Carcinomas and Related Variables in Southern Iran (Ahvaz City): 10-Year Retrospective Study. *Asian Pac. J. Cancer Prev.* 2017;18(2):375-9
5. Yang Q, Guo B, Sun H, Zhang J, Liu S, Hexige S, et al. Identification of the key genes implicated in the transformation of OLP to OSCC using RNA-sequencing. *Oncol. Rep.* 2017;37(4):2355-65
6. Lorini L, Bescós Atín C, Thavaraj S, Müller-Richter U, Alberola Ferranti M, Pamias Romero J, et al. Overview of oral potentially malignant disorders: from risk factors to specific therapies. *Cancers* 2021;13(15):3696
7. Hwang JT, Gu YR, Shen M, Ralhan R, Walfish PG, Pritzker KP, et al. Individualized five-year risk assessment for oral premalignant lesion progression to cancer. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol.* 2017;123(3):374-81
8. Neville BW, Damm DD, Chi AC, Allen CM. *Oral and maxillofacial pathology*: Elsevier Health Sciences; 2016.
9. Ramos-García P, González-Moles MÁ, Warnakulasuriya S. Oral cancer development in lichen planus and related conditions—3.0 evidence level: a systematic review of systematic reviews. *Oral Dis.* 2021;27(8):1919-1935.
10. Giuliani M, Troiano G, Cordaro M, Corsalini M, Gioco G, Lo Muzio L, et al. Rate of malignant transformation of oral lichen planus: A systematic review. *Oral Dis.* 2019;25(3):693-709.
11. Aghbari SMH, Abushouk AI, Attia A, Elmaraezy A, Menshawy A, Ahmed MS, et al. Malignant transformation of oral lichen planus and oral lichenoid lesions: A meta-analysis of 20095 patient data. *Oral Oncol.* 2017;68:92-102
12. Parakh MK, Ulaganambi Sh, Ashifa N, Premkumar R, Jain Amit L. Oral potentially malignant disorders. *Eur. J. Cancer Prev.* 2020. 29(1): 65–72
13. Tsushima F, Sakurai J, Uesugi A, Oikawa Y, Ohsako T, Mochizuki Y, et al. Malignant transformation of oral lichen planus: a retrospective study of 565 Japanese patients. *BMC Oral Health* 2021;21(1):1-9.
14. Lingam HT, Swetha P, Manyam R. Immunohistochemical evaluation of survivin in oral lichen planus and oral squamous cell carcinoma - a retrospective study. *Med Pharm Rep.* 2021;94(3):341-347.
15. Moosavi MS, Tavakol F. Literature review of cancer stem cells in oral lichen planus: a premalignant lesion. *Stem Cell Invest* 2021;8:25.

مخدوش بودن تعدادی از لام ها ، هزینه ی بالای رنگ آمیزی ایمونوهیستوشیمیایی اشاره کرد.

پیشنهادهای: پیشنهاد می شود برای مطالعات آینده ارزیابی بروز این نشانگر در کنار علایم کلینیکوپاتولوژیک همانند محل بروز ضایعات و نشانگر های پرولیفراسیون دیگر از جمله Ki67 انجام گیرد. هم چنین انجام مطالعاتی که در آنها در کنار تهیه ی لام و رنگ آمیزی ایمونوهیستوشیمی پیگیری دوره ای بیماران جهت بررسی بروز سرطان دهان صورت پذیرد پیشنهاد می گردد.

16. Roy A. Molecular docking analysis of compounds from *Andrographis paniculata* with EGFR. *Bioinformation*. 2021;17(1):23-8
17. Cheng W-L, Feng P-H, Lee K-Y, Chen K-Y, Sun W-L, Van Hiep N, Luo C-S, Wu S-M. The role of EREG/EGFR pathway in tumor progression. *Int J Mol Sci*. 2021;22(23):12828
18. Sabbah DA, Hajjo R, Sweidan K. Review on Epidermal Growth Factor Receptor (EGFR) Structure, Signaling Pathways, Interactions, and Recent Updates of EGFR Inhibitors. *Curr Top Med Chem*. 2020;20(10):815-834
19. Baba Y, Maeda T, Suzuki A, Takada S, Fujii M, Kato Y. Deguelin Potentiates Apoptotic Activity of an EGFR Tyrosine Kinase Inhibitor (AG1478) in PIK3CA-Mutated Head and Neck Squamous Cell Carcinoma. *Int. J. Mol. Sci*. 2017;18(2)
20. Nikitakis NG, Pentenero M, Georgaki M, Poh CF, Peterson E, Edwards P, et al. Molecular markers associated with development and progression of potentially premalignant oral epithelial lesions: current knowledge and future implications. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol* 2018;125(6):650-669
21. Tseng YK, Chen CF, Shu CW, Lee CH, Chou YT, Li YJ, et al. Effect of EGFR on SQSTM1 Expression in Malignancy and Tumor Progression of Oral Squamous Cell Carcinoma. *Int. J. Mol. Sci*. 2021;22(22): 12226.
22. Bhattacharyya S, Ray S, Saha D, Mustafi SM, Alam N, Sarkar A, et al. Chewing tobacco may act as a risk factor for dysplastic transformation of squamous cells in Oral leukoplakia- A cytochemistry based approach. *Pathol. Res. Pract*. 2021; 218: 153287
23. Shorghashti R, Sadri D, Farhadi S. Expression of Epidermal Growth Factor Receptor by Odontogenic Cysts: A comparative Study of Dentigerous Cyst and Odontogenic Keratocyst. *J Res Dent Sci*. 2020;17(2):127-136
24. Ries J, Vairaktaris E, Agaimy A, Bechtold M, Gorecki P, Neukam FW, et al. The relevance of EGFR overexpression for the prediction of the malignant transformation of oral leukoplakia. *Oncol. Rep*. 2013;30(3):1149-56
25. Ribeiro M, Teixeira SR, Azevedo MN, Fraga AC, Jr., Gontijo AP, Vencio EF. Expression of hypoxia-induced factor-1 alpha in early-stage and in metastatic oral squamous cell carcinoma. *Tumour Biol*. 2017;39(4)
26. González-Moles MÁ, Warnakulasuriya S, González-Ruiz I, Ayén Á, González-Ruiz L, Ruiz-Ávila I, Ramos-García P. Dysplasia in oral lichen planus: relevance, controversies and challenges. A position paper. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal*. 2021;26(4):e541-e548
27. Zotti F, Nocini R, Capocasale G, Bertossi D, Fior A, Peretti M, Manfrin E, Albanese M. Oral Lichen Planus: risk factors of malignant transformation and follow up. Ten years retrospective study. *J Clin Exp Dent* 2021;13(7):630-6
28. Mutafchieva MZ, Draganova-Filipova MN, Zagorchev PI, Tomov GT. Oral Lichen Planus - Known and Unknown: a Review. *Folia Med (Plovdiv)* 2018;60(4):528-535
29. Kumagai K, Horikawa T, Gotoh A, Yamane S, Yamada H, Kobayashi H, et al. Up-regulation of EGF receptor and its ligands, AREG, EREG, and HB-EGF in oral lichen planus. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod*. 2010;110(6):748-54.
30. Cortes-Ramirez DA, Rodriguez-Tojo MJ, Coca-Meneses JC, Marichalar-Mendia X, Aguirre-Urizar JM. Epidermal growth factor receptor expression in different subtypes of oral lichenoid disease. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal*. 2014;19(5):451-8.