

بروز مولکول چسبنده سلولی لکوسیت فعال در کارسینومای سلول سنگفرشی دهان و ارتباط آن با شاخص‌های بالینی و آسیب‌شناختی

امید میرمحمدخانی^۱ (D.D.S)، پوریا مطهری^۲ (D.D.S)، علیرضا قنادان^۳ (M.D)، راضیه چهاردهی^۴ (M.Sc)، مجید میرمحمدخانی^۵ (M.D)

۱- دانشگاه علوم پزشکی سمنان، دانشکده دندان پزشکی

۲- دانشگاه علوم پزشکی تهران، دانشکده دندان پزشکی

۳- دانشگاه علوم پزشکی تهران، دانشکده پزشکی، درماتوپاتولوژیست

۴- دانشگاه علوم پزشکی تهران، دانشکده پرستاری و مامایی

۵- دانشگاه علوم پزشکی سمنان، مرکز تحقیقات عوامل اجتماعی موثر بر سلامت، دانشکده پزشکی، بخش پزشکی اجتماعی

چکیده

سابقه و هدف: هدف این مطالعه، بررسی بروز مولکول چسبنده سلولی لکوسیت فعال (Activate-leukocyte cell adhesion molecule, ALCAM) در کارسینومای سلول سنگفرشی دهان (Oral squamous cell carcinoma, OSCC) برای شناخت آن در ارتباط با شاخص‌های مهم آسیب‌شناسی و پیش‌آگهی بیماری بود. مواد و روش‌ها: در یک مطالعه مقطعی، نمونه‌های مربوط به تومورهای OSCC مخاط دهان و زبان موجود در انیستیتوکانسر بیمارستان امام تهران هم‌زمان از نظر بروز ALCAM، اندازه‌ی تومور، درگیری غدد لنفاوی و تمایز بررسی شدند. تجزیه و تحلیل بر اساس مدل‌های رگرسیون لجستیک چندگانه انجام شد. یافته‌ها: ۳۹ نمونه از ضایعه زبان و ۱۹ نمونه از تومور مخاط دهان متعلق به ۳۵ مرد و ۲۳ زن با میانگین (انحراف معیار) سنی (۱۵/۶۹) ۵۸ سال بررسی شد. بیش از نیمی از ضایعات دارای تمایز خوب و دارای درگیری غدد لنفاوی بودند. از کل نمونه‌ها، ۴۲ نمونه (۷۲/۴٪) از نظر بروز ALCAM مثبت بودند. شانس بروز کلی ALCAM در تومورهای با اندازه ۲۰ میلی‌متر و بیش‌تر، بالاتر بود ($OR=۳/۹$, $P=۰/۰۰۱$). نسبت شانس بروز غشایی و سیتوپلاسمی ALCAM برای موارد مثبت از نظر متاستاز لنفاوی ($OR=۰/۴$, $P=۰/۰۰۳$) و افراد ۴۰ ساله و بالاتر ($OR=۲/۷$, $P=۰/۰۰۲$) معنی‌دار گزارش شد. بین جنس، تمایز و محل ضایعه با بروز ALCAM رابطه معنی‌داری دیده نشد. نتیجه‌گیری: مطالعه ضمن تایید ارتباط هم‌سو میان بروز ALCAM و سایز تومور OSCC، می‌داند ابهام در نقش ALCAM به عنوان یک شاخص "پارادوکس" می‌باشد. تحقیقات بعدی می‌تواند نقش ALCAM را در ارتباط با مراحل مختلف پیش‌رفت تومور روشن‌تر نماید.

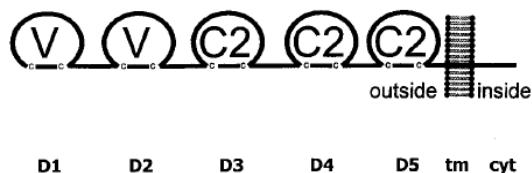
واژه‌های کلیدی: مولکول چسبنده سلولی لکوسیت فعال، کارسینوم سلول سنگفرشی، نورویس‌های دهان

مقدمه

زیرمجموعه‌ای از کارسینوم‌های سلول‌های سنگفرشی (Squamous cell carcinoma, SCC) در ناحیه سر و گردن، هشتمین سرطان در جمعیت انسانی می‌باشد.

کارسینوم سلول سنگفرشی دهان (Oral squamous cell carcinoma, OSCC) به عنوان

بوده و دارای دو جزء غشایی و سیتوپلاسمی است. جزء غشایی ALCAM دارای ۵ ناحیه خارج سلولی شبه ایمونوگلوبولین و جزء داخل سیتوپلاسمی آن دارای یک ناحیه است که این دو جزء توسط ناحیه درون غشایی بهم متصل شده‌اند (شکل ۱) [۵].



شکل ۱. طرح ساده ای از ساختار ALCAM

مولکول ALCAM در حالت فیزیولوژیک در اتصال سلول به سلول، سلول به ماتریکس، نقل و انتقال سیگنال‌ها از ماتریکس، مهاجرت مونوسیت‌ها از جدار عروق و همچنین در پروسه‌های امبریونز، نوروزنز، آنژیوزنز، هماتوپویزی و پاسخ‌های سیستم ایمنی نقش دارد و همچنین به عنوان شاخص سلول ریشه‌ای مزانشیمال نیز شناخته شده است [۶].

با در نظر گرفتن تفاوت‌های OSCC با سایر SCCها از نظر آسیب‌زایی و پیش‌آگهی، شناسایی هر چه بیش‌تر شاخص‌های مولکولی و آسیب‌شناختی مثل ALCAM، علاوه بر این‌که در روشن شدن علت‌شناسی و بیماری‌زایی ضایعه تأثیر دارد، ممکن است دریچه‌هایی را بر دست‌یابی به روش‌های جدید درمانی بگشاید. با توجه به نتایج متفاوت به‌دست آمده در خصوص بروز و نقش ALCAM در بسیاری از کارسینوماها و تأثیر متناقض آن بر روی پیش‌آگهی بیماری و نیز با عنایت به عدم انجام تحقیقات علمی مناسب در این زمینه به طور اعم در کشور و به طور اخص در خصوص سرطان‌های دهانی، در تحقیق حاضر بروز این مولکول در زمینه OSCC به منظور شناخت هر چه بیش‌تر این شاخص در ارتباط با برخی شاخص‌های بالینی و آسیب‌شناختی انتخاب شد.

بیماری OSCC نیز مانند دیگر بیماری‌های بدخیم چند عاملی است و برخی شرایط نظیر مصرف دخانیات و الکل، ابتلای به سیفیلیس، سوء تغذیه و آنمی فقر آهن در ابتلای به آن نقش شناخته شده‌ای دارند. پیش‌آگهی بیماران مبتلا به OSCC به مرحله بالینی بیماری در زمان تشخیص مربوط می‌باشد که بر اساس اندازه تومور، متاستاز به لنف نود و متاستاز دور دست در چهار گروه تعیین می‌گردد. بقا پنج ساله برای بیماران مبتلا به مراحل یک و دو ۵۲ تا ۶۸٪، در مرحله سه ۴۱٪ و برای بیماران در مرحله چهار ۲۷٪ می‌باشد [۱].

با وجود پیش‌رفت‌های به‌دست آمده در درمان و انجام مطالعات گسترده بر روی این بیماری، میزان بقا در طی چند دهه اخیر، بهبود قابل توجهی نداشته است. چه بسا مواردی نیز دیده می‌شود که علی‌رغم تشخیص تومور در مراحل اولیه و انجام درمان به موقع نتایج درمانی قابل قبولی کسب نمی‌شود. به نظر می‌رسد، اطلاعات به دست آمده از سیستم‌های مرحله‌بندی مرسوم به تنهایی امکان پیش‌بینی خصوصیات زیست‌شناختی و به تبع آن رفتار تومور را در اختیار پزشکان نمی‌گذارند [۲]. امروزه مطالعات زیادی به سمت بررسی و شناخت گسترده و دقیق نشانگرهای مختلف هیستوپاتولوژیکی و تظاهرات مولکولی تومورهای بدخیمی چون OSCC رفته است که احتمالاً بتوانند در تدوین روش‌های مرحله‌بندی ترکیبی موثرتر که احتمالاً حائز توانایی پیش‌گویی بیش‌تر برای رفتار تومور و به تبع آن دارای ارزش بالینی بالاتر در تعیین برنامه‌های درمانی باشند، مورد استفاده محققین و پزشکان قرار گیرند [۳].

از جمله مولکول‌های مؤثر و مورد توجه در روند بیماری‌های سرطانی، خانواده بزرگ مولکول‌های چسبنده (Adhesive molecules) می‌باشند که خود به چند زیر گروه شامل ایمونوگلوبولین‌ها، کاده‌رین‌ها، سلکتین‌ها، اینتگرین‌ها و موسین‌ها قابل تقسیم هستند [۴]. یکی از اعضای خانواده ایمونوگلوبولین‌ها، مولکول چسبنده سلولی لکوسیت فعال (Activate-leukocyte cell adhesion molecule, ALCAM) یا CD166 می‌باشد که از جنس گلیکوپروتئین

مواد و روش‌ها

منفی از نظر بروز ALCAM، هم شدت (بر اساس رنگ‌پذیری نمونه) و هم درجه بروز سیتوپلاسمی و غشایی آن در نمونه‌ها مد نظر قرار گرفت. برای شدت بروز نمره ۰ تا ۳ (منفی، خفیف، متوسط و شدید)، و برای درجه بروز نمره ۰ تا ۴ (نمره‌ی صفر برای بروز کم‌تر یا مساوی ۱۰٪، یک برای بیش‌تر از ۱۰٪ و کم‌تر یا مساوی ۳۰٪، دو برای بیش‌تر از ۳۰٪ و کم‌تر یا مساوی ۵۰٪، سه برای بیش‌تر از ۵۰٪ و کم‌تر یا مساوی ۷۰٪ و بالاخره چهار برای بیش‌تر از ۷۰٪) در نظر گرفته شد. برای هر نمونه یک نمره کل بروز (عددی بین ۰ تا ۷) محاسبه گردید به این ترتیب که برای این کار، نمرات شدت و درجه بروز باهم جمع شدند. برای هر یک از شاخص‌های سیتوپلاسمی و غشایی مقادیر ۲ و یا بیش‌تر از ۲ به عنوان موارد مثبت از نظر بروز شاخص در نظر گرفته شدند. در نهایت نمونه‌هایی که حداقل در خصوص یکی از شاخص‌های سیتوپلاسمی یا غشایی مثبت بودند، از نظر بروز شاخص مثبت تعیین شدند.

به منظور دستیابی به اهداف مطالعه، ابتدا کلیه متغیرهای مورد مطالعه بر اساس تعاریف، طبقه‌بندی شدند. محل تومور بر این اساس که محل اصلی ضایعه زبان و یا مربوط به مخاط دهان باشد، طبقه‌بندی شد. برای طبقه‌بندی تومور از نظر اندازه، بزرگ‌ترین قطر تومور در نظر گرفته شد، به طوری که همه‌ی تومورها در دو گروه با اندازه‌ی کم‌تر از ۲ سانتی‌متر (T_1) و ۲ سانتی‌متر یا بیش‌تر (T_2-T_4) قرار گرفتند. نمونه‌ها از نظر درجه تمایز طبق معیارهای آسیب‌شناسی به سه گروه خوب تمایز یافته، تمایز متوسط و تمایز ضعیف تقسیم شدند و گروه خوب تمایز یافته با بقیه نمونه‌ها (تمایز متوسط و ضعیف) مقایسه شدند. نمونه‌ها از نظر درگیری غدد لنفاوی نیز به دو گروه دارای درگیری (N_1) و فاقد درگیری (N_0) تقسیم شدند. با بررسی میکروسکوپی اسلاید نمونه‌ها، وضعیت هر کدام از نظر بروز ALCAM تعیین گردید.

با در نظر گرفتن بروز سیتوپلاسمی، غشایی و نیز بروز کلی شاخص ALCAM به عنوان متغیرهای اصلی مورد مطالعه، ارتباط آن‌ها با هریک از دیگر متغیرها بررسی شد. برای انجام

مطالعه‌ی مقطعی حاضر با هدف بررسی بروز ALCAM و ارتباط آن با شاخص‌های مهم آسیب‌شناسی و پیش‌آگهی بیماری (اندازه‌ی تومور، درگیری غدد لنفاوی و تمایز ضایعه) بر روی نمونه‌های مربوط به تومورهای OSCC (شامل مخاط دهان و زبان) به عنوان بیماری اصلی مورد تحقیق انجام شده است. با توجه به محدودیت در تعداد نمونه‌های بافتی موجود مربوط به موارد ابتلای OSCC، کلیه‌ی نمونه‌های مربوط به بدخیمی‌های مخاط دهان و زبان موجود در آرشیو انیستیتوکانسر بیمارستان امام خمینی تهران از سال‌های ۱۳۷۵ تا ۱۳۹۰، بررسی و آن دسته که با تشخیص OSCC موجود بودند در مطالعه وارد شدند. قابل ذکر است به دلیل شباهت ماهیت تومورهای لب با پوست این موارد از مطالعه کنار گذاشته شدند.

برای انجام تحقیق، ابتدا یک فرم گردآوری و ثبت داده‌ها تنظیم شد. سپس بر اساس فهرست تهیه شده پرونده بیماران از بایگانی انیستیتو استخراج شد. با بررسی دقیق اطلاعات موجود در پرونده و گزارش آسیب‌شناسی ایشان، داده‌های مربوط به مشخصات فردی (شماره پرونده، سن و جنس بیمار) و نیز اطلاعات موجود آسیب‌شناسی تومور (محل، اندازه، درجه تمایز و درگیری غدد لنفاوی ناحیه) استخراج و ثبت گردید. سپس با انجام هماهنگی‌های لازم، نمونه‌ی جدیدی از بافت تومورال موجود در آرشیو انیستیتوکانسر تهیه و آماده‌سازی‌های لازم برای انجام مطالعه در خصوص بروز ALCAM صورت گرفت. برای انجام این کار، نمونه‌های فوق به صورت بلوک‌های آماده شده پارافینی جهت بررسی ایمونوهیستوشیمی و هیستوپاتولوژی در دسترس تکنیسین مربوط قرار گرفت و بر اساس روش ۱۸ مرحله‌ای High temperature antigen unmasking technique طبق دستورالعمل کارخانه انگلیسی سازنده آنتی‌بادی ALCAM (Novacastra) رنگ‌آمیزی IHC انجام شد.

پس از آماده شدن اسلایدها، بروز ALCAM برای نمونه‌ها مورد بررسی قرار گرفت. بر اساس مطالعه مشابه انجام شده در این زمینه [۷]، برای طبقه‌بندی نمونه‌ها در دو گروه مثبت یا

تجزیه و تحلیل روی کل نمونه‌ها و نیز به تفکیک محل ضایعه از رگرسیون لجستیک چندگانه (Multiple logistic regression) استفاده شد و روابط مورد نظر به وسیله نسبت شانس (Odds ratio) بیان گردید. توضیح این‌که نسبت شانس در مطالعه حاضر به منظور بیان جهت و مقدار ارتباط میان هر یک از متغیرهای مطالعه و با تطبیق اثر سایر متغیرها، با استفاده از دستور logistic در بسته نرم‌افزاری Stata-9.2 انجام شد. حداکثر خطای نوع اول معادل ۵٪ در نظر گرفته شد. برای ساختن مدل فروکاسته (Reduced model) از روی کرد پس رو بر اساس آزمون نسبت درست‌نمایی (Backward likelihood ratio test) استفاده شد. توضیح این‌که در مدل فروکاسته متغیرهایی که حضور آن‌ها تاثیر معنی‌داری بر برازندگی مدل ندارند، با استفاده از روی‌کرد آماری پیش‌گفت حذف می‌شوند.

که درصد موارد درگیری در تومورهای مخاط دهان (۶۳/۲٪) نسبت به زبان (۵۳/۸٪) بیش‌تر بوده است. یافته‌های بیش‌تر در خصوص مشخصات فردی بیماران و نیز اطلاعات مربوط به آسیب‌شناسی نمونه‌ها به تفکیک محل تومور در جدول ۱ ارائه شده است.

همان‌طور که در جدول ۱ مشاهده می‌شود، از کل نمونه‌های مورد بررسی، ۴۲ نمونه (۷۲/۴٪) فاصله‌ی اطمینان ۹۵٪: ۶۰/۹-۸۳/۹٪ از نظر بروز شاخص ALCAM مثبت بوده‌اند. به نظر می‌رسد مثبت بودن شاخص فوق بیش‌تر به دلیل بروز سیتوپلاسمی و در حد کم‌تری به دلیل بروز غشایی آن بوده است.

جدول ۲، نسبت شانس و فاصله اطمینان ۹۵٪ آن را برای نشان دادن ارتباط میان هر یک از عوامل مورد مطالعه با بروز غشایی، سیتوپلاسمی و کلی ALCAM بر اساس برآزش مدل‌های رگرسیون لجستیک چندگانه و نیز مدل‌های متناظر فروکاسته نشان می‌دهد.

نتایج

نمونه‌های مورد مطالعه متعلق به ۵۸ بیمار مبتلا به OSCC بوده است که در بیمارستان امام تهران تحت عمل جراحی برداشتن تومور قرار گرفته و تومور ایشان از نظر بافت‌شناسی و آسیب‌شناسی در انیستیتوکانسر بررسی شده است. از کل شرکت‌کنندگان ۳۵ نفر (۶۰/۳٪) مرد و ۲۳ نفر (۳۹/۷٪) زن بودند. میانگین (انحراف معیار) سن شرکت‌کنندگان در مطالعه (۱۵/۶۹) ۵۸ سال بود، به طوری که تنها ۱۰ نفر (۱۷/۲٪) از بیماران کم‌تر از ۴۰ سال سن داشتند. جوان‌ترین بیمار ۲۶ و مسن‌ترین فرد ۸۵ سال داشت.

از کل نمونه‌های مورد بررسی، ۳۹ نمونه (۶۷/۲٪) مربوط به زبان و ۱۹ نمونه (۳۲/۷٪) مربوط به مخاط دهان بوده است. تومورهای مورد بررسی اندازه‌ای بین حداقل ۶ تا حداکثر ۸۰ میلی‌متر داشتند، به طوری که میانگین (انحراف معیار) اندازه‌ی تومورها (۱۷/۹۰) ۵۸ میلی‌متر بود. بیش از نیمی از ضایعات دارای تمایز خوب بوده‌اند. اغلب تومورها اندازه‌ای برابر با ۲۰ میلی‌متر و یا بیش‌تر داشته‌اند. بیش از نیمی از موارد دارای درگیری غدد لنفاوی بوده‌اند، به طوری

جدول ۱. مشخصات فردی و آسیب‌شناسی نمونه‌ها به تفکیک محل ضایعه

مشخصات	تعداد(درصد)		
	کل (نفر ۵۸)	مخاط دهان (نفر ۱۹)	زبان (نفر ۳۹)
جنس	مرد	۲۲(۵۶/۴)	۱۳(۶۸/۶)
	زن	۱۷(۴۳/۶)	۶(۳۱/۶)
گروه سنی	کمتر از ۴۰ سال	۷(۱۷/۹)	۳(۱۵/۸)
	۴۰ سال و بیشتر	۳۲(۸۲/۱)	۱۶(۸۴/۲)
درگیری غدد لنفاوی			
تمایز	خوب	۲۱(۵۳/۸)	۱۲(۶۳/۲)
	متوسط	۱۴(۳۵/۹)	۴(۲۱/۱)
	ضعیف	۴(۱۰/۳)	۳(۱۵/۸)
اندازه‌ی تومور	کمتر از ۲۰ میلی‌متر	۱۵(۳۸/۵)	۴(۲۱/۱)
	۲۰ میلی‌متر و بیشتر	۲۴(۶۱/۵)	۱۵(۷۸/۹)
بروز ALCAM غشایی			
بروز ALCAM سیتوپلاسمی			
بروز ALCAM کل			

از نظر متاستاز لنفاوی ($p=0/03$) و افزایش آن در افراد با سن ۴۰ سال و بالاتر ($p=0/002$) قابل گزارش بود. بین جنس، تمایز و محل ضایعه و بروز ALCAM رابطه معنی داری گزارش نشد.

همان طور که در جدول ۲ ملاحظه می شود شانس بروز کلی ALCAM در تومورهای با اندازه ۲۰ میلی متر و بیش تر ۳/۹ برابر ($p=0/001$) می شود. گرچه رابطه معنی داری میان متاستاز لنفاوی و سن با بروز کلی ALCAM مشاهده نشد، کاهش بروز غشایی و سیتوپلاسمی ALCAM در موارد مثبت

جدول ۲. نسبت شانس (Odds ratio) و فاصله اطمینان ۹۵٪ برای نشان دادن ارتباط میان هریک از عوامل مورد مطالعه با بروز غشایی، سیتوپلاسمی و کلی ALCAM بر اساس برازش مدل های رگرسیون لجستیک چندگانه (Multiple) و نیز مدل های متناظر فروکاسته (Reduced)

نسبت شانس (فاصله اطمینان ۹۵٪)						عامل
بروز کلی		بروز سیتوپلاسمی		بروز غشایی		
فروکاسته	چندگانه	فروکاسته	چندگانه	فروکاسته	چندگانه	
-	$(0/2-2/7) 0/8$	-	$(0/2-2/5) 0/7$	-	$(0/1-2/0) 0/6$	جنس مرد
-	$(0/4-6/3) 1/5$	$(1/4-5/1) 2/7$	$(0/5-7/9) 2/0$	-	$(0/1-1/3) 0/3$	سن ≤ 40 سال
-	$(0/1-2/2) 0/5$	-	$(0/2-2/9) 0/8$	$(0/2-0/9) 0/4$	$(0/1-1/5) 0/4$	متاستاز غدد لنفاوی
-	$(0/2-3/3) 0/9$	-	$(0/3-3/7) 1/0$	-	$(0/3-3/7) 1/0$	تمایز متوسط و ضعیف
$(1/8-8/4) 3/9$	$(0/8-11/5) 3/1$	-	$(0/6-7/2) 2/0$	-	$(0/8-13/6) 3/3$	اندازه تومور ≤ 20 mm
-	$(0/6-2/8) 1/3$	-	$(0/6-2/4) 1/2$	-	$(0/7-3/1) 1/4$	ضایعه در زبان

یافت نشد. با در نظر گرفتن همه این تفاوتها، معنادار بودن بروز ALCAM با سایز تومور را می توان به نقش ALCAM در مراحل پرولیفراسیون و خواص ضد آپوپتوزی آن و همچنین افزایش اتصالات ALCAM-ALCAM در جزایر سلولی بزرگ تر ربط داد. نقش ALCAM در آنژیوزنز نیز نباید از نظر دور بماند. آنژیوزنز یک عامل مهم در پیشرفت اندازه تومورهای بدخیم می باشد که توسط پرولیفراسیون، تمایز و مهاجرت سلول های اندوتلیال حاصل می گردد [۱۲].

مطالعه ما در خصوص رابطه بین بروز ALCAM با درگیری غدد لنفاوی نشان داد با در نظر گرفتن تاثیر همه متغیرها در مدل چندگانه بروز غشایی ALCAM به طور قابل توجهی در افرادی که از نظر درگیری غدد لنفاوی مثبت هستند کم تر بوده است به طوری که نسبت شانس بروز ALCAM غشایی تا ۶۰٪ کاهش یافته است. گرچه این یافته مخالفی با مطالعه ساوهنی و همکاران [۹] ندارد، اما بر خلاف گزارش تحقیق واندنبرند و همکاران می باشد. آن ها با استفاده از روش ایمونوهیستوشیمی بر روی نمونه های تازه OSCC و با استفاده

بحث و نتیجه گیری

در این مطالعه، ارتباط میان بروز ALCAM در تومورهای مخاطی و زبانی بیماران مبتلا به OSCC با در نظر گرفتن جنسیت، سن و محل آناتومیکی (زبان/ مخاط دهان) با اندازه تومور، درجه تمایز آن و درگیری غدد لنفاوی به عنوان شاخص های در ارتباط با پروگنوز مورد بررسی قرار گرفته است. یافته جالب به دست آمده از مطالعه حاضر در خصوص رابطه بروز ALCAM با اندازه تومور این بود که افزایش سایز تومور با افزایش چهار برابری نسبت شانس بروز کلی ALCAM هم راهی نشان داد. ساوهنی [۷] و ورما [۸] نیز در دو مطالعه جداگانه که به ترتیب بر روی OSCC و SCC مری انجام شد، نشان دادند که افزایش بروز ALCAM با افزایش سایز تومور رابطه معنادار دارد که نتایج مطالعه ما نیز یافته های آن ها را تایید می کند. اما در برخی مطالعات دیگر که در سرطان پستان [۹]، کولورکتال [۱۰] و پروستات [۱۱] انجام شده است، رابطه معناداری بین بروز ALCAM و سایز تومور

از آنتی‌بادی پلی‌کلونال بر علیه نواحی خارج سلولی ALCAM نشان دادند که بروز غشایی ALCAM با درگیری غدد لنفاوی رابطه معنادار دارد [۱۳].

نتایج مطالعه روی SCC مری [۸] و کورکتال [۱۴] ارتباط معنی‌داری را بین بروز ALCAM و تمایز بافتی آسیب‌شناسی نمونه‌ها نشان ندادند. مطالعه ما نیز موید همین یافته است. اما در مطالعات دیگر که بر روی کارسینوم اندومتر [۱۵]، OSCC [۷]، کانسر کولورکتال [۱۴، ۱۰] و کارسینوم پستان [۱۶] انجام شده است، بروز ALCAM با تمایز بدتر و به تبع آن سیر بدخیم‌تر تومور هم‌راهی نشان داده است. در مطالعات پیش‌گفت ارتباطی میان سن و جنس با بروز ALCAM گزارش نشده است. نتایج مطالعه ما نیز در مجموع موید مطالعات گذشته است، گرچه در مطالعه ما افزایش بروز سیتوپلاسمی ALCAM با افزایش سن ارتباط نشان داده است.

گاهی از ALCAM در بیماری‌های سرطانی مختلف به دلیل داشتن ارتباط با رفتارهای متفاوت و بعضاً متناقض تومور به عنوان "پارادوکس" نام برده شده است [۱۷]. اولین تحقیقاتی که درباره ALCAM در سرطان انجام شدند در مورد ارتباط بروز ALCAM با متاستاز سلول‌های بدخیم ملانوما در پوست بوده است. مطلب مهمی که در این تحقیقات نشان داده شد این بود که افزایش بروز ALCAM در ملانومای بدخیم با افزایش قدرت متاستاز و افزایش ضخامت تومور و نهایتاً با پروگنوز پایین‌تر بیمار رابطه معنادار دارد [۱۷]. در این خصوص برخی تحقیقات دیگر به بررسی خصوصیات سلول ریشه‌ای (Stem cell) در ملانومای بدخیم پرداخته و نشان داده‌اند که تغییرات سلولی و افزایش قدرت متاستاز با افزایش ALCAM رابطه معنادار داشته و با افزایش ALCAM میزان سلول‌های ریشه‌ای سرطان نیز افزایش دارند [۱۸].

به طور کلی در همه سرطان‌ها، سلول‌ها باید در طول تشکیل توده بدخیم به هم متصل باشند. تومور می‌تواند مستقیماً از طریق پروليفراسیون به ساختارهای اطراف خود و یا به طور غیرمستقیم به بافت‌های دوردست متاستاز دهد.

برای حصول متاستاز سلول‌های بدخیم باید بتواند تومور اولیه را ترک گفته و از طریق اتصال به عروق خونی و لنفاوی به مناطق دوردست دست‌رسی یابد [۱۹]. ملکول‌های چسباننده در این اتصالات چه قبل، چه حین و چه بعد از تهاجم نقش دارند. در تحقیقات متعدد انجام شده بروز ALCAM در بدخیمی‌های متفاوت شامل ملانوما، کارسینوم پروستات، سرطان پستان، SCC مری، کارسینوم کولورکتال و سرطان مثانه بررسی شده است [۵]. مطالعات نشان داده‌اند که ALCAM نقش اثبات شده‌ای در متاستاز ملانوما دارد [۸]. اما نتایج به دست آمده در خصوص بروز و نقش ALCAM در دیگر کارسینوماها متفاوت و تا حدی متناقض بوده است. این در حالی است که مطالعات محدودی به بررسی این مولکول در زمینه بیماری OSCC پرداخته‌اند. با عنایت به تفاوت‌های موجود میان نتایج مطالعات انجام شده تا کنون، یافته‌های ما در مطالعه حاضر ضمن تایید ارتباط میان بروز ALCAM و سائز تومور، همچنان موید ابهام در نقش ALCAM به عنوان یک شاخص "پارادوکس" می‌باشد. قطعاً مطالعات بیشتر و تخصصی‌تر می‌تواند نقش ALCAM را در پیش‌آگهی و ارتباط آن را با مراحل مختلف پیش‌رفت تومور روشن‌تر نماید.

در تفسیر یافته‌های مطالعه حاضر، محدودیت‌های یک مطالعه گذشته‌نگر شامل تورش‌های ناشی از استفاده از داده‌های ثبت شده در پرونده‌ها و نیز نبود اطلاعات دقیق بیماران به خصوص اطلاعات مربوط به وضعیت دقیق بیماران از نظر مرحله و متاستاز را نباید از نظر دور داشت. تومور OSCC شامل جمعیت سلولی ناهم‌گونی است که هم‌زمان خصوصیات بیولوژیکی گوناگون و درجات تمایزی متفاوتی دارند. به همین دلیل برای تعیین پیش‌آگهی تومور باید از روش‌هایی سود جست که بر اساس ارزیابی یک‌پارچه و جامع سلول‌ها باشد تا بتواند اطلاعات ارزش‌مندتری در مورد پتانسیل رشدی و رفتار تومور فراهم نماید. این امر مطرح‌کننده نیاز به تحقیقات بیشتر برای شناخت رفتار و آسیب‌زایی این بیماری، به خصوص در سطح مولکولی می‌باشد [۳]. با توجه

melanoma invasion by a secreted variant of activated leukocyte cell adhesion molecule. *Cancer Res* 2008; 68: 3671-3679.

[7] Sawhney M, Matta A, Macha MA, Kaur J, Datta Gupta S, Shukla NK, Ralhan R. Cytoplasmic accumulation of activated leukocyte cell adhesion molecule is a predictor of disease progression and reduced survival in oral cancer patients. *Int J Cancer* 2009; 124: 2098-2105.

[8] Verma A, Shukla NK, Deo SV, Gupta SD, Ralhan R. MEMD/ALCAM: a potential marker for tumor invasion and nodal metastasis in esophageal squamous cell carcinoma. *Oncology* 2005; 68: 462-470.

[9] Davies SR, Dent C, Watkins G, King JA, Mokbel K, Jiang WG. Expression of the cell to cell adhesion molecule, ALCAM, in breast cancer patients and the potential link with skeletal metastasis. *Oncol Rep* 2008; 19: 555-561.

[10] Tachezy M, Zander H, Gebauer F, Marx A, Kaifi JT, Izbicki JR, Bockhorn M. Activated leukocyte cell adhesion molecule (CD166) and its prognostic power for colorectal cancer patients. *J Surg Res* 2012; 177: e15-20.

[11] Kristiansen G, Pilarsky C, Wissmann C, Stephan C, Weissbach L, Loy V, et al. ALCAM/CD166 is up-regulated in low-grade prostate cancer and progressively lost in high-grade lesions of the prostate. *Prostate* 2003; 54: 34-43.

[12] Nguyen TH. Mechanisms of metastasis. *Clinics in Dermatol* 2004; 22: 209-216.

[13] van den Brand M, Takes RP, Blokpoel-deRuyter M, Slootweg PJ, van Kempen LC. Activated leukocyte cell adhesion molecule expression predicts lymph node metastasis in oral squamous cell carcinoma. *Oral Oncol* 2010; 46: 393-398.

[14] Weichert W, Kno'sel T, Bellach J, Dietel M, Kristiansen G. ALCAM/CD166 is overexpressed in colorectal carcinoma and correlates with shortened patient survival. *J Clin Pathol* 2004; 57: 1160-1164.

[15] Liang S, Huang C, Jia S, Wang B. Activated leukocyte cell adhesion molecule expression is up-regulated in the development of endometrioid carcinoma. *Int J Gynecol Cancer* 2011; 21: 523-528.

[16] Piao D, Jiang T, Liu G, Wang B, Xu J, Zhu A. Clinical implications of activated leukocyte cell adhesion molecule expression in breast cancer. *Mol Biol Rep*. 2012; 39: 661-668.

[17] Ofori-Acquah SF, King JA. Activated leukocyte cell adhesion molecule: a new paradox in cancer. *Transl Res* 2007; 151: 122-128.

[18] Klein WM, Wu BP, Zhao S, Wu H, Klein-Szanto AJ, Tahan SR. Increased expression of stem cell markers in malignant melanoma. *Mod Pathol* 2007; 20: 102-107.

[19] Ellis LM, Fidler IJ. Angiogenesis and breast cancer metastasis. *Lancet*. 1995; 346:388-390.

به شکاف دانشی موجود و نیز برای دستیابی به نتایج دقیق‌تر، انجام مطالعات هم‌گروهی و آینده‌نگر به منظور تحلیل بقای بیماران یا پاسخ درمانی ایشان با در نظر گرفتن بروز ALCAM در کنار دیگر شاخص‌های مهم مولکولی در بیماران مبتلا به OSCC در مراکز تحقیقاتی سرطان کشور پیشنهاد می‌گردد.

تشکر و قدردانی

این مقاله بر اساس نتایج طرح پایان‌نامه تخصصی در رشته آسیب‌شناسی دهان، فک و صورت و با هم‌کاری انیستیتوکانسر بیمارستان امام تهران نگارش یافته است. بدین‌وسیله از کارکنان آن مرکز قدردانی می‌گردد.

منابع

[1] Neville B, Damm DD, Allen CM, Bouquot JE. *Oral and maxillofacial pathology* 3th ed. Missouri: Saunders 2009.

[2] Ferlito A, Shaha AR, Rinaldo A. The incidence of lymph node micrometastases in patients pathologically staged N0 in cancer of oral cavity and oropharynx. *Oral Oncol* 2002; 38: 3-5.

[3] Yoon HJ, Hong JS, Shin WJ, Lee YJ, Hong KO, Lee JI, et al. The role of Cripto-1 in the tumorigenesis and progression of oral squamous cell carcinoma. *Oral Oncol* 2011; 47: 1023-1031

[4] Pollard TD, Earnshaw WC, Lippincott-Schwartz J. *Cellular Adhesion and the Extracellular Matrix*. Cell biology. 2nd ed. Philadelphia Saunders/Elsevier; 2008. p. 1-3

[5] van Kempen LC, Meier F, Egeblad M, Kersten-Niessen MJ, Garbe C, Weidle UH, et al. Swart truncation of activated leukocyte cell adhesion molecule: a gateway to melanoma metastasis. *J Invest Dermatol* 2004; 122: 1293-1301.

[6] van Kilsdonk JW, Wilting RH, Bergers M, van Muijen GN, Schalkwijk J, van Kempen LC, Swart GW. Attenuation of

Activated leukocyte cell adhesion molecule expression in oral squamous cell carcinoma and its association with clinical and histopathologic parameters

Omid Mirmohammadkhani (D.D.S)¹, Pouriya Motahari (D.D.S)², Alireza Ghanadan (M.D)³, Raziieh Chahardehi (M.Sc)⁴, Majid Mirmohammadkhani (M.D)^{*5}

1- School of Dentistry, Semnan University of Medical Sciences, Semnan, Iran

2 - Tehran University of Medical Sciences, Tehran, Iran

3 - School of Medicine, Tehran University of Medical Sciences, Tehran, Iran

4 - Faculty of Nursing and Midwifery, Tehran University of Medical Sciences, Tehran, Iran

5 - Research Center for Social Determinants of Health, Dept. of Community Medicine, School of Medicine, Semnan University of Medical Sciences, Semnan, Iran

(Received: 18 Jun 2011 Accepted: 12 Feb 2013)

Introduction: The aim of the present research was to study the expression of activated-leukocyte cell adhesion molecule (ALCAM) in oral squamous cell carcinoma (OSCC) and its association with histopathological and prognostic parameters.

Materials and Methods: In a cross-sectional study, samples of OSCC tumors from tongue and oral mucosa available in Institute of Cancer of Imam Hospital in Tehran were simultaneously studied in term of tumor size, lymph node metastasis, and differentiation and ALCAM expression. Analysis was performed using multiple logistic regression models.

Results: 39 samples of tongue and 19 samples of oral medusa belonged to 35 men and 23 women with mean (Standard deviation) of age 58(15.69) years of old were studied. More than half of lesions had good differentiation and lymph node metastasis. From all, 42 (72.4%) of samples were positive of ALCAM. Odds of ALCAM total expression in tumors with size of at least 20 mm was more (OR=3.9, p=0.001). Odds ratios for membranous and cytoplasmic expression of ALCAM in positive samples of lymph node metastasis (OR=0.4, p=0.03) and in patients with age 40 and more (OR=2.7, p=0.002) were respectively significant.

Conclusion: The study confirmed positive relationship between ALCAM expression and tumor size as while as ambiguity of ALCAM role as a "Paradox" indicator. Next researches may make the role of ALCAM in different phases of tumor developing clearer.

Keywords: Activated-Leukocyte cell adhesion molecule, Carcinoma, Squamous cell, Mouth neoplasms

* Corresponding author: Fax: +98 231 3354183; Tel: +98 9125317634
majidmirmohammadkhani@yahoo.com