

Evaluation of Fascin expression in oral erosive lichen planus and its relationship with potential of malignant transformation

Fatemeh Shahsavari¹, Mahmood Emami², Maedeh Ghorbanpour^{1*}

¹Department of Oral and Maxillofacial Pathology, Faculty of Dentistry, Tehran Medical Sciences, Islamic Azad University, Tehran, Iran

²Dentist, Private Practice, Tehran, Iran

ARTICLE INFO

Article History:

Received: 23 Oct 2023

Accepted: 25 Nov 2023

ePublished: 4 Aug 2024

Keywords:

- Immunohistochemistry
- Squamous cell carcinoma
- Fascin
- Lichen planus

Abstract

Background. Fascin is a protein that is increased in many epithelial cancers, and this increased expression is related to the more aggressive behavior and metastasis of many of these cancers. Considering the relatively high prevalence of oral lichen planus (OLP) and the inconsistencies regarding its malignant transformation potential, this study aimed to investigate the expression level of fascin in OLP and oral squamous cell carcinoma (OSCC).

Methods. In this experimental study, 27 samples of erosive OLP and 30 samples of OSCC were immunohistochemically stained with fascin. The extent of fascin expression (epithelial cells with cytoplasmic immunoreactivity) in OLP was categorized into 4 scores based on the extent of epithelial staining. SCC specimens were scored according to the intensity and percentage of staining, and the sum of these two numbers was finally considered the total score, which ranged from 0 to 7. Fascin expression in two groups was compared using the Kruskal-Wallis test.

Results. About half of the lichen planus samples (48.15%) received a score of 3. Most of the SCC samples received a score of 5 or 6. The comparison of the expression of fascin between the two groups demonstrated a statistically significant difference ($P<0.001$).

Conclusion. The increased expression of fascin in lichen planus and SCC may indicate the role of fascin in carcinogenesis.

Practical Implications. Overexpression of fascin in lichen planus and SCC may be a diagnostic marker for malignant transformation and a prognostic marker, respectively.

How to cite this article: Shahsavari F, Emami M, Ghorbanpour M. Evaluation of Fascin expression in oral erosive lichen planus and its relationship with potential of malignant transformation. *Med J Tabriz Uni Med Sciences*. 2024; 46(4): 382-393. doi: 10.34172/mj.2024.041. Persian.

Extended Abstract

Background

Lichen planus is a relatively common and chronic mucocutaneous disease that also affects the oral mucosa and can occur in the mouth in various forms.

According to previous studies, erosive and atrophic forms may develop dysplastic changes and progress to malignancy (squamous cell carcinoma, SCC). The molecular mechanisms underlying the development

*Corresponding author; Email: dr.mghb@gmail.com

© 2024 The Authors. This is an Open Access article published by Tabriz University of Medical Sciences under the terms of the Creative Commons Attribution CC BY 4.0 License (<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0>), which permits unrestricted use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited.

of oral cancer in patients with oral lichen planus (OLP) are not clearly known, but the examination of many cases of this lesion reveals that OLP lesions can develop from apparently normal epithelium or precancerous lesions and that the disintegration of the basement membrane can trigger the apoptosis of keratinocytes.

Fascin is an actin-binding protein whose expression is increased in many types of epithelial cancer. This increase has been shown to be associated with more aggressive behavior and metastasis of many epithelial cancers. The expression of this protein is low or zero in mature epithelial cells, but its overexpression in tumors is associated with a poor prognosis.

Considering the relatively high prevalence of OLP and inconsistencies regarding its malignant transformation potential, this study sought to investigate the expression level of fascin in OLP and oral SCC (OSCC).

Methods

For this experimental study, 27 samples of erosive OLP and 30 samples of OSCC were selected from the archives of the Oral and Maxillofacial Pathology Department of the Faculty of Dentistry, Islamic Azad University of Tehran, dating from 2006 to 2019. Then, the samples were immunohistochemically stained with the fascin marker. The extent of fascin expression (epithelial cells with cytoplasmic immunoreactivity) in OLP was categorized into 4 scores based on the extent of epithelial staining. Scores 0 and 1 indicated no expression in any part of the epithelium and fascin expression extended from the basal layer to one-third of the epithelium, respectively. In addition, scores 2 and 3 denoted fascin expression extended from the basal layer to two-thirds of the epithelium and fascin expression in all areas of the epithelium, respectively.

SCC specimens were scored according to the intensity and percentage of staining. Intensity was graded as negative (score 0), mild (score 1), moderate (score 2), and strong (score 3) staining. In cases where immunoreactivity was not uniform, the expression of fascin was scored according to predominant staining intensity. For percentage

scoring, the number of stained cells was evaluated and scored as less than 10% of cells stained (score 1), immunoreactivity of 10% to less than 50% of the cells (score 2), staining of 50% to less than 80% of the cells (score 3), and staining of more than 80% of the cells (score 4). The sum of these two numbers was finally considered the total score, ranging from 0 to 7. A total score of 0–2 was considered negative, while a score of 3–7 was considered positive.

Fascin expression in two groups was compared using the Kruskal-Wallis test. In addition, two groups of well- and moderately differentiated SCC were compared in terms of intensity, percentage, percentage score, and total score using the Mann-Whitney test.

Results

Overall, 57 samples, including 30 samples of OSCC and 27 samples of erosive OLP, were examined in this study. Of the OSCC samples, 17 (56.6%), 12 (40%), and 1 (3.3%) were well-, moderately, and poorly differentiated, respectively. Approximately half of the lichen planus samples (48.15%) received a score of 3, and no sample received a score of 1.

Negative staining (intensity score 0) was not observed in any of the OSCC samples. In both well-differentiated and moderately differentiated OSCCs, most samples achieved an intensity score of 2. In well-differentiated OSCCs, the highest and lowest percentages of stained cells were 98.5% and 65%, respectively. For moderately differentiated OSCCs, the highest and lowest percentages of stained cells were 96% and 40%, respectively. In the well-differentiated OSCC group, an almost equal proportion of samples achieved a percentage score of 3 and 4. In the moderately differentiated OSCC group, most samples had a percentage score of 4, and no sample had a percentage score of 1. None of the SCC samples had a total score of 0, 1, 2, or most samples had a score of 5 or 6. The total fascin expression score for lichen planus ranged from 0 to 3, with a mean value of 2.25 ± 0.94 , and for SCC samples, the total score ranged from 3 to 7 and averaged 5.56 ± 1.06 . The comparison of the expression of fascin between the two groups

demonstrated a statistically significant difference ($P<0.001$). In well-differentiated and moderately differentiated SCC, the number of samples with a total score of 5 and 6, respectively, was higher than other scores. The two groups of well- and moderately differentiated SCC did not differ significantly in terms of staining percentage ($P=0.845$), staining percentage score ($P=0.499$), staining intensity score ($P=0.471$), and total score ($P=0.983$).

Conclusion

In the present study, an increase in the expression of fascin was observed in OLP and OSCC, which may indicate the role of fascin in carcinogenesis as this protein plays a role in cell movement and migration. In addition, no significant difference in fascin expression was observed between well- and moderately differentiated OSCC.

ارزیابی بیان فاسین در لیکن پلان اروزو دهانی و ارتباط آن با پتانسیل تغییر بدخیمی

فاطمه شاهسواری^۱، محمود امامی^۲، مائده قربان پور^{۱*}

^۱گروه پاتولوژی دهان، فک و صورت، دانشکده دندان پزشکی، علوم پزشکی تهران، دانشگاه آزاد اسلامی، تهران، ایران
^۲دندان پزشکی عمومی، تهران، ایران

اطلاعات مقاله

سابقه مقاله:

دریافت: ۱۴۰۲/۸/۱
پذیرش: ۱۴۰۲/۱۰/۲
انتشار برخط: ۱۴۰۳/۵/۱۴

کلیدواژه ها:

- ایمونوهیستوشیمی
- سرطان سلول سنگفرشی
- فاسین
- لیکن پلان

چکیده

زمینه. فاسین پروتئینی است که در بسیاری از سرطان‌های اپیتلیالی افزایش می‌یابد. این افزایش بیان با رفتار تهاجمی‌تر و متاستاز بسیاری از این سرطان‌ها مرتبط است. با توجه به شیوع نسبتاً زیاد لیکن پلان دهانی و همچنین نظر به تناقض در مورد پتانسیل تغییر بدخیمی آن، هدف این مطالعه بررسی میزان بیان نشانگر فاسین در لیکن پلان دهانی و کارسینوم سلول سنگفرشی دهان است.

روش کار. در این تحقیق آزمایشگاهی، ۲۷ نمونه لیکن پلان دهانی اروزو و ۳۰ نمونه کارسینوم سلول سنگفرشی دهان با نشانگر فاسین رنگ آمیزی ایمونوهیستوشیمی شدند. میزان بیان فاسین (سلول‌های اپیتلیالی با ایمونوراکتیویته سیتوپلاسمی) در لیکن پلان دهانی، بر اساس سطح رنگ‌پذیری اپیتلیالی ۴ نمره گرفت. نمونه‌های کارسینوم سلول سنگفرشی از نظر شدت و درصد رنگ‌پذیری، نمره‌بندی شده و در نهایت مجموع این دو عدد بعنوان نمره کلی که بین ۰ تا ۷ متغیر بود، در نظر گرفته شد. بیان نشانگر در دو گروه با آزمون Kruskal-Wallis مقایسه شد.

یافته‌ها. در گروه لیکن پلان، نزدیک به نیمی از نمونه‌ها (۴۸/۱۵ درصد)، نمره ۳ گرفتند. بیشتر نمونه‌های کارسینوم سلول سنگفرشی نمره ۵ یا ۶ گرفتند. مقایسه بیان نشانگر فاسین بین لیکن پلان دهانی و کارسینوم سلول سنگفرشی اختلاف آماری معناداری را نشان داد ($P < 0.001$).

نتیجه‌گیری. افزایش بیان فاسین در لیکن پلان و کارسینوم سلول سنگفرشی احتمالاً می‌تواند بیانگر نقش فاسین در کارسینوژنز باشد.

پیامدهای عملی. بیان بیش از حد فاسین در لیکن پلان می‌تواند به عنوان یک نشانگر تشخیصی برای تغییر بدخیمی و در کارسینوم سلول سنگفرشی، نشانگر پروگنوستیک باشد.

مقدمه

لیکن پلان یک بیماری نسبتاً شایع و مزمن پوستی- مخاطی است که مخاط دهان را نیز تحت تأثیر قرار می‌دهد. این اختلال یک بیماری خودایمنی وابسته به سلول‌های T می‌باشد.^۱ رتیکولر، پاپولر، شبه‌پلاک، بولوز، آتروفیک و اروزو انواع بالینی این بیماری هستند.^۲

از این میان، شایع‌ترین فرم دهانی نوع رتیکولر می‌باشد که بطور معمول بر اساس ویژگی‌های بالینی خاص آن (دوطرفه بودن در مخاط باکال و وجود خطوط سفید رنگ ویکهام) مشخص می‌شود و بجز پیگیری‌های دوره‌ای، نیاز به درمان خاصی ندارد.^۳ اما در مورد انواع اروزو و آتروفیک احتمال ایجاد تغییرات دیسپلاستیک و تبدیل شدن به بدخیمی (کارسینوم سلول سنگفرشی) مطرح می‌باشد.^۴ در سال ۲۰۱۷ سازمان بهداشت

جهانی (WHO) این بیماری را به عنوان یک اختلال بالقوه بدخیم دهانی معرفی کرد که ویژگی پیشرفت احتمالی به سمت کارسینوم سلول سنگفرشی دهان را دارد.^۳ مکانیسم‌های مولکولی زمینه‌ساز شروع تکامل سرطان دهان در بیماران مبتلا به لیکن پلان دهانی به وضوح شناخته نشده‌است، اما نکته‌ای که در بررسی موارد متعدد از این ضایعه به چشم می‌خورد این است که ضایعات لیکن پلان دهانی می‌توانند از اپیتلیوم به ظاهر طبیعی و یا ضایعات پیش‌سرطانی تکامل یابند و ازهم‌گسیختگی غشای پایه ممکن است آپوپتوز کراتینوسیت‌ها را آغاز کند.^۵ (Oral Squamous Cell Carcinoma, OSCC) شایع‌ترین بدخیمی حفره دهان است که علی‌رغم درمان‌های موجود، به دلیل آنکه معمولاً در مراحل نهایی تشخیص داده می‌شود، میزان بقای مبتلایان بسیار پایین است.^۶ بنابراین شناخت بیومارکرهای کارسینوم سلول سنگفرشی جهت

* نویسنده مسؤول: ایمیل: dr.mghb@gmail.com

حق تألیف برای مؤلفان محفوظ است. این مقاله با دسترسی آزاد توسط دانشگاه علوم پزشکی تبریز تحت مجوز کپی‌تو کمنز (http://creativecommons.org/licenses/by/4.0) CC BY 4.0 منتشر شده که طبق مفاد آن هرگونه استفاده تنها در صورتی مجاز است که به اثر اصلی به نحو مقتضی استناد و ارجاع داده شده باشد.

تشخیص زودهنگام و پیش‌آگهی بهتر و جلوگیری از عود مجدد ضروری بوده و راه بسیار خوبی جهت کنترل مرگ و میر بیماران بشمار می‌رود.^۷ عوامل مربوط به میزان در روند بیماری‌زایی بسیاری از بیماری‌ها از جمله SCC کلیدی هستند. یکی از این عوامل، فاسین است. فاسین یک پروتئین باند شونده به اکتین است، که نقش مهمی در سازماندهی چندین نوع از ساختارهای اکتینی بازی می‌کند. فاسین اغلب در سلول‌هایی که زوائد غشایی تولید می‌کنند یا نیازمند حرکت هستند (مانند سلولهای دندریتیک) بیان می‌شود. همچنین در سلول‌های مهاجر مانند سلول‌های اندوتلیالی و ماکروفاژی بیان می‌شود.

در بسیاری از سرطان‌های اپیتلیالی نیز افزایش بیان این پروتئین دیده شده‌است، بطوری که افزایش میزان فاسین با رفتار تهاجمی‌تر و متاستاز بسیاری از سرطان‌های اپیتلیالی مرتبط بوده است.^۸ بیان این پروتئین در سلولهای اپیتلیالی بالغ کم یا صفر است، ولی بیان بیش از حد آن در تومورها، با پیش‌آگهی ضعیف آنها مرتبط است.^۹

مطالعات قبلی به بررسی اثر بیان فاسین و عملکرد آن بر افزایش رفتارهای تهاجمی و متاستاتیک سلول‌ها پرداخته‌اند و نتایج اغلب آنها نشان داده‌است که فاسین قادر به توسعه مهاجرت و تهاجم سلول‌های کارسینوما می‌باشد.^{۱۰-۹} با این حال، در زمینه فاسین در لیکن‌پلان دهانی و مقایسه آن با کارسینوم سلول سنگفرشی مطالعه‌ای صورت نگرفته‌است. با توجه به شیوع نسبتاً بالای لیکن‌پلان دهانی و همچنین نظر به ماهیت پیش‌بدخیم آن که هنوز در برخی مطالعات مورد سوال است، برآن شدیم تا به بررسی بیان نشانگر فاسین در لیکن‌پلان دهانی و کارسینوم سلول سنگفرشی دهان بپردازیم.

روش کار

در این مطالعه آزمایشگاهی که به صورت مقطعی انجام گرفت، از نمونه‌های موجود در آرشیو بخش پاتولوژی دانشکده دندانپزشکی دانشگاه آزاد اسلامی تهران در طی سال‌های ۱۳۸۵ تا ۱۳۹۸ استفاده شد. پژوهش حاضر با کد اخلاق IR.IAU.DENTAL.REC.1399.015 در دانشگاه علوم پزشکی آزاد اسلامی تهران ثبت شد.

جهت انجام مطالعه، ابتدا اسلایدهای میکروسکوپی مربوط به لیکن‌پلان اروزو دهانی و کارسینوم سلول سنگفرشی دهان، که با بررسی میکروسکوپی برای آنها تشخیص قطعی ضایعات فوق‌الذکر مطرح شده بود و سایر شرایط ورود به مطالعه را نیز داشتند، مورد ارزیابی قرار گرفتند. کلیه بیماران بر اساس تاریخچه ثبت شده در

پرونده، فاقد بیماری سیستمیک و سابقه مصرف دارو بودند. همچنین بیمارانی انتخاب شدند که اولین بار برای آنها این دو ضایعه تشخیص داده شده بود و سابقه هیچ‌گونه درمان مرتبط با ضایعه نداشتند.

علاوه بر این، تمامی نمونه‌هایی که مشخصات پرونده بیمار مربوط به آن، از نظر متغیرهای مورد مطالعه کامل بودند، تمامی بلوک‌هایی که دارای میزان کافی از بافت به منظور رنگ‌آمیزی ایمونوهیستوشیمی بودند، نمونه‌هایی که فیکساسیون مطلوب داشتند، نمونه‌هایی که فاقد نکروز بودند، و نمونه‌هایی که از لحاظ تشخیص میکروسکوپی مورد اتفاق نظر پاتولوژیست‌ها بودند، انتخاب شدند. لازم به ذکر است که نمونه‌های لیکن‌پلان اروزو دهانی بر اساس تشخیص بالینی پزشک و سپس با تأیید میکروسکوپی بر مبنای معیارهای هیستوپاتولوژیک روش modified WHO انتخاب گردید.^{۱۱}

در نهایت، ۲۷ نمونه لیکن‌پلان اروزو دهانی و ۳۰ کارسینوم سلول سنگفرشی دهان برای انجام تحقیق حاضر انتخاب شدند. پس از بازبینی لام‌های مربوط به نمونه‌های انتخاب شده توسط دو پاتولوژیست دهان و تأیید تشخیص‌ها، بلوک‌های پارافینی مربوط به این نمونه‌ها از آرشیو استخراج شدند. سپس، جهت رنگ‌آمیزی ایمونوهیستوشیمی با نشانگر فاسین برش‌های ۴ میکرونی از بلوکها تهیه گردید.

برش‌های مذکور، ابتدا در گزین جهت پارافین‌زدایی و سپس آبگیری در الکال با درجات مختلف قرار گرفتند و پس از آن جهت مهار فعالیت پراکسید، در هیدروژن پراکسید ۳ درصد با بافر فسفات قرار گرفتند. فرآیند بازیافت آنتی‌ژن در مایکروویو با فشار ۲ اتمسفر در ۱۲۰ درجه سانتی‌گراد به مدت ۱۰ دقیقه صورت گرفت و تحت تأثیر آنتی‌بادی اولیه با Anti-فاسین (Anti-Human Clone 55K-2, رقیق شده ۱/۱۰۰ ساخت شرکت Dako دانمارک) به مدت ۳۰ دقیقه و سپس آنتی‌بادی ثانویه (۱۰ دقیقه)، جهت (واکنش رنگ‌آمیزی) و سپس همتاکسیلین مایرز (برای رنگ‌آمیزی زمینه) قرار گرفت. نمونه‌ها پس از هر مرحله در بافر فسفات قرار داده شدند. از بافت لوزه به عنوان کنترل مثبت استفاده شد. به عنوان کنترل منفی نیز آنتی‌بادی اولیه حذف و با سرم انکوبه شد.

به منظور بررسی سلولی، میکروسکوپ نوری NIKON-YS100 ساخت کشور ژاپن مورد استفاده قرار گرفت. بیان نشانگر فاسین در هر یک از نمونه‌ها توسط دو متخصص پاتولوژی دهان و یک دانشجوی دندانپزشکی که توسط متخصص پاتولوژی دهان آموزش دیده بود، ارزیابی گردید. جهت ارزیابی بیان نشانگر

(differentiated) و با تمایز متوسط (moderately differentiated) در نمونه‌های OSCC، از آزمون آماری Mann-Whitney استفاده شد.

یافته‌ها

در مطالعه حاضر ۵۷ نمونه شامل ۳۰ نمونه کارسینومای سلول سنگفرشی حفره دهان و ۲۷ نمونه لیکن‌پلان دهانی مورد بررسی قرار گرفت. از بین نمونه‌های کارسینوم سلول سنگفرشی حفره دهان، ۱۷ عدد (۵۷/۶٪) خوب تمایز یافته، ۱۲ عدد ۴۰ درصد با تمایز متوسط و ۱ عدد (۳/۳٪) با تمایز ضعیف بودند. نمونه‌های مورد مطالعه مربوط به ۳۴ زن و ۲۳ مرد بود. از میان نمونه‌های مورد بررسی ۵۹/۷ درصد زن (۷۴/۱٪) نمونه‌های لیکن‌پلان و ۴۶/۷ درصد نمونه‌های کارسینوم سلول سنگفرشی و ۴۰/۳ درصد مرد (۲۵/۹ درصد نمونه‌های لیکن‌پلان و ۵۳/۳ درصد نمونه‌های کارسینوم سلول سنگفرشی) بودند. نمونه‌های لیکن‌پلان مورد مطالعه در طیف سنی ۲۶ تا ۹۲ سال با میانگین $49/33 \pm 14/09$ سال قرار داشتند.

همچنین، در نمونه‌های کارسینوم سلول سنگفرشی حفره دهان کمترین سن ۳۶ سال و بیشترین ۸۲ سال با میانگین سنی $62/70 \pm 13/36$ سال بود. از نظر محل درگیری ضایعه، بیشتر ضایعات لیکن‌پلان در مخاط باکال و بیشتر سرطان‌های سلول سنگفرشی در زبان رخ داده بود. نزدیک به نیمی از نمونه‌های لیکن‌پلان (۴۸/۱۵٪ نمونه‌ها)، امتیاز ۳ را به خود اختصاص دادند. هیچ نمونه‌ای امتیاز ۱ نگرفت. ۳ نمونه ۱۱/۱۱ درصد امتیاز صفر و ۱۱ نمونه ۴۰/۷۴ درصد امتیاز ۲ گرفتند. همانطور که در جدول ۱ مشاهده می‌شود، در هیچ کدام از گریدها، عدم رنگ‌پذیری مشاهده نشد. در هر دو گریه با تمایز خوب و تمایز متوسط، بیشتر نمونه‌ها امتیاز ۲ را از لحاظ شدت رنگ‌پذیری به خود اختصاص دادند. مقایسه نمره شدت رنگ‌پذیری بین دو گروه کارسینوم سلول سنگفرشی حفره دهان با تمایز خوب و تمایز متوسط رابطه معناداری را نشان نداد ($P=0/471$). در کارسینوم سلول سنگفرشی حفره دهان با تمایز خوب، بیشترین درصد سلول‌های رنگ‌پذیرفته، ۹۸/۵ درصد و کمترین درصد سلول‌های رنگ‌پذیرفته، ۶۵ درصد بود. در کارسینوم سلول سنگفرشی حفره دهان با تمایز متوسط، بیشترین و کمترین درصد سلول‌های رنگ‌پذیرفته، به ترتیب ۹۶ درصد و ۴۰ درصد بود. مقایسه درصد رنگ‌پذیری سلول‌ها بین دو گروه با تمایز خوب و متوسط اختلاف آماری معناداری ($P=0/845$) را نشان نداد (جدول ۱).

در گروه کارسینوم سلول سنگفرشی حفره دهان با تمایز خوب، میزان تقریباً برابری از نمونه‌ها نمره درصدی ۳ و ۴ را بدست

فاسین، لام‌ها با بزرگنمایی ($\times 400$) مورد بررسی قرار گرفته و سلول‌های با ایمونوراکتیویته سیتوپلاسمی (به رنگ قهوه‌ای)، به عنوان سلول‌های با بیان فاسین مثبت در نظر گرفته شدند. به‌منظور درجه‌بندی میزان بیان فاسین در لیکن‌پلان دهانی، ۴ نمره (بر اساس سطح رنگ‌پذیری اپیتلیالی) در نظر گرفته شد:

نمره صفر: زمانی که هیچ بیانی در هیچ بخشی از اپیتلیوم مشاهده نشود؛ نمره ۱: زمانی که بیان فاسین از لایه بازال تا یک سوم ضخامت اپیتلیوم باشد؛ نمره ۲: زمانی که بیان فاسین از لایه بازال تا دو-سوم ضخامت اپیتلیوم باشد و نمره ۳: زمانی که بیان فاسین در تمام نواحی اپیتلیوم مشاهده شود.^{۱۲}

در هر اسلاید نمره‌ها در ۱۰ فیلد با بزرگنمایی بالا (HPF 10) ارزیابی و سپس برای هر اسلاید میانگین رنگ‌پذیری محاسبه شد (شکل ۱). نمونه‌های OSCC از نظر شدت رنگ‌پذیری و درصد سلول‌های رنگ‌پذیرفته محاسبه شده و نمره‌دهی شدند. در خصوص شدت رنگ‌پذیری (نمره شدت)، درجه‌بندی به طریق زیر انجام شد: نمره صفر: رنگ‌پذیری منفی (عدم رنگ‌پذیری)، نمره ۱: رنگ‌پذیری خفیف، نمره ۲: رنگ‌پذیری متوسط و نمره ۳: رنگ‌پذیری شدید. شایان ذکر است در مواردی که رنگ‌پذیری غیریکنواخت بود، بیان فاسین بر اساس شدت رنگ‌پذیری غالب امتیازدهی شد.^{۱۳}

برای امتیازدهی نمره درصدی، تعداد سلول‌های رنگ‌پذیرفته ارزیابی شده و سپس درجه‌بندی شدند: نمره ۱: رنگ‌پذیری کمتر از ۱۰ درصد سلول‌ها، نمره ۲: رنگ‌پذیری ۱۰ درصد تا کمتر از ۵۰ درصد سلول‌ها، نمره ۳: رنگ‌پذیری ۵۰ درصد تا کمتر از ۸۰ درصد سلول‌ها و نمره ۴: رنگ‌پذیری ۸۰ درصد از سلول‌ها و بیشتر (شکل ۲).^{۱۴} در هر اسلاید مربوط به نمونه‌های SCC نیز نمره‌ها در ۱۰ فیلد با بزرگنمایی بالا (HPF 10) ارزیابی شده و برای هر اسلاید میانگین درصد سلول‌های رنگ‌گرفته محاسبه شد. سپس نمره کلی از جمع کردن نمره درصدی و نمره مربوط به شدت رنگ‌پذیری بدست آمد که از صفر تا ۷ متفاوت بود. نمره کلی از ۰ تا ۲، منفی، و از ۳ تا ۷، مثبت در نظر گرفته شد.^{۱۲}

داده‌ها پس از جمع‌آوری وارد نرم‌افزار SPSS نسخه ۲۱ شدند و مورد تجزیه و تحلیل قرار گرفتند. ابتدا با استفاده از تست Kolmogorov-smirnov، نرمالیتی داده‌ها مورد بررسی قرار گرفت و با توجه به غیرنرمال بودن داده‌ها تست‌های ناپارامتریک مناسب بکار گرفته شد. جهت مقایسه میزان بیان فاسین، بین نمونه‌های OLP و OSCC، از آزمون آماری Kruskal-Wallis استفاده شد. همچنین، برای مقایسه شدت رنگ‌پذیری، درصد و نمره رنگ‌پذیری، و نمره کلی بین گریدهای خوب‌تمایزیافته (well

رنگ‌پذیری، درصد رنگ‌پذیری، الگوی درصد رنگ‌پذیری، و امتیاز کلی) بین زیرگروه‌های با تمایز خوب و تمایز متوسط اختلاف معناداری ندارند (جدول ۲).

میزان شاخص نمره کلی بیان‌کننده فاسین، در افراد مبتلا به لیکن‌پلان در بازه صفر تا ۳ و با میانگین و انحراف معیار $2/25 \pm 0/94$ و در افراد با کارسینوم سلول سنگفرشی در بازه ۳ تا ۷ و با میانگین $0/56 \pm 1/06$ بود. ارتباط بین میزان بیان فاسین در دو ضایعه لیکن‌پلان و کارسینوم سلول سنگفرشی حفره دهان نیز با توجه به توزیع غیرنرمال داده‌ها به وسیله تست Kruskal-Wallis مورد ارزیابی قرار گرفت. با توجه به اینکه میزان P کمتر از $0/01$ بدست آمد، می‌توان نتیجه گرفت که در بیان این نشانگر در این دو ضایعه اختلاف بسیار معناداری وجود دارد.

آوردند. در گروه کارسینوم سلول سنگفرشی حفره دهان با تمایز متوسط، بیشتر نمونه‌ها نمره درصدی ۴ را داشتند و هیچ نمونه‌ای نمره ۱ نگرفت (جدول ۱).

در بررسی نمره کلی اختصاص‌یافته به نمونه‌های کارسینوم سلول سنگفرشی حفره دهان، هیچ‌کدام از نمونه‌ها نمره صفر ۱، یا ۲ نگرفت. در گروه کارسینوم سلول سنگفرشی حفره دهان با تمایز خوب، تعداد نمونه‌های با نمره کلی ۵ بیشتر از بقیه نمره‌ها بود. در گروه کارسینوم سلول سنگفرشی حفره دهان با تمایز متوسط، تعداد نمونه‌های با امتیاز ۶ از بقیه نمره‌ها بیشتر بود. در مقایسه نمره کلی بین دو گروه کارسینوم سلول سنگفرشی حفره دهان با تمایز خوب و تمایز متوسط ارتباط معناداری مشاهده نشد ($P=0/983$).

نتایج نشان دادند که در کارسینوم سلول سنگفرشی حفره دهان هیچ‌کدام از شاخص‌های مورد بررسی (شامل شدت

جدول ۱. شدت رنگ‌پذیری، درصد و الگوی رنگ‌پذیری نشانگر فاسین در درجه هیستوپاتولوژیک مختلف کارسینوم سلول سنگفرشی دهانی

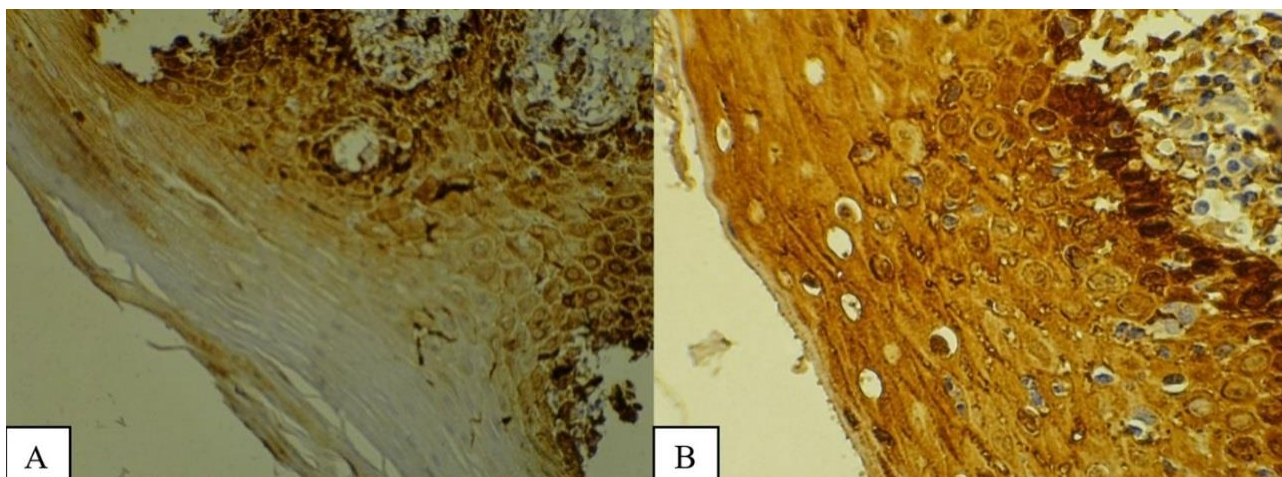
OSCC	شدت رنگ‌پذیری				درصد سلول‌های رنگ‌گرفته				الگوی رنگ‌پذیری (نمره درصدی)			
	۰	۱	۲	۳	P*	حداکثر	حداقل	میانگین	P*	۱	۲	۳
تمایز خوب	۰	۲ (٪۶/۶۶)	۱۱ (٪۳۶/۶۶)	۴ (٪۱۳/۳۳)	۰/۴۷۱	۹۸/۵	۶۵	۸۲/۹۶	۰/۸۴۵	۰	۰	۹ (٪۳۰)
تمایز متوسط	۰	۳ (٪۱۰)	۷ (٪۲۳/۳۳)	۲ (٪۶/۶۶)	۰/۴۷۱	۹۶	۴۰	۸۲/۶۲	۰	۰	۱ (٪۳/۳۳)	۳ (٪۱۰)
تمایز ضعیف	۰	۰	۱ (٪۳/۳۳)	۰	-	۹۵	۹۵	۹۵	-	۰	۰	۱ (٪۳/۳۳)

* Mann-Whitney test

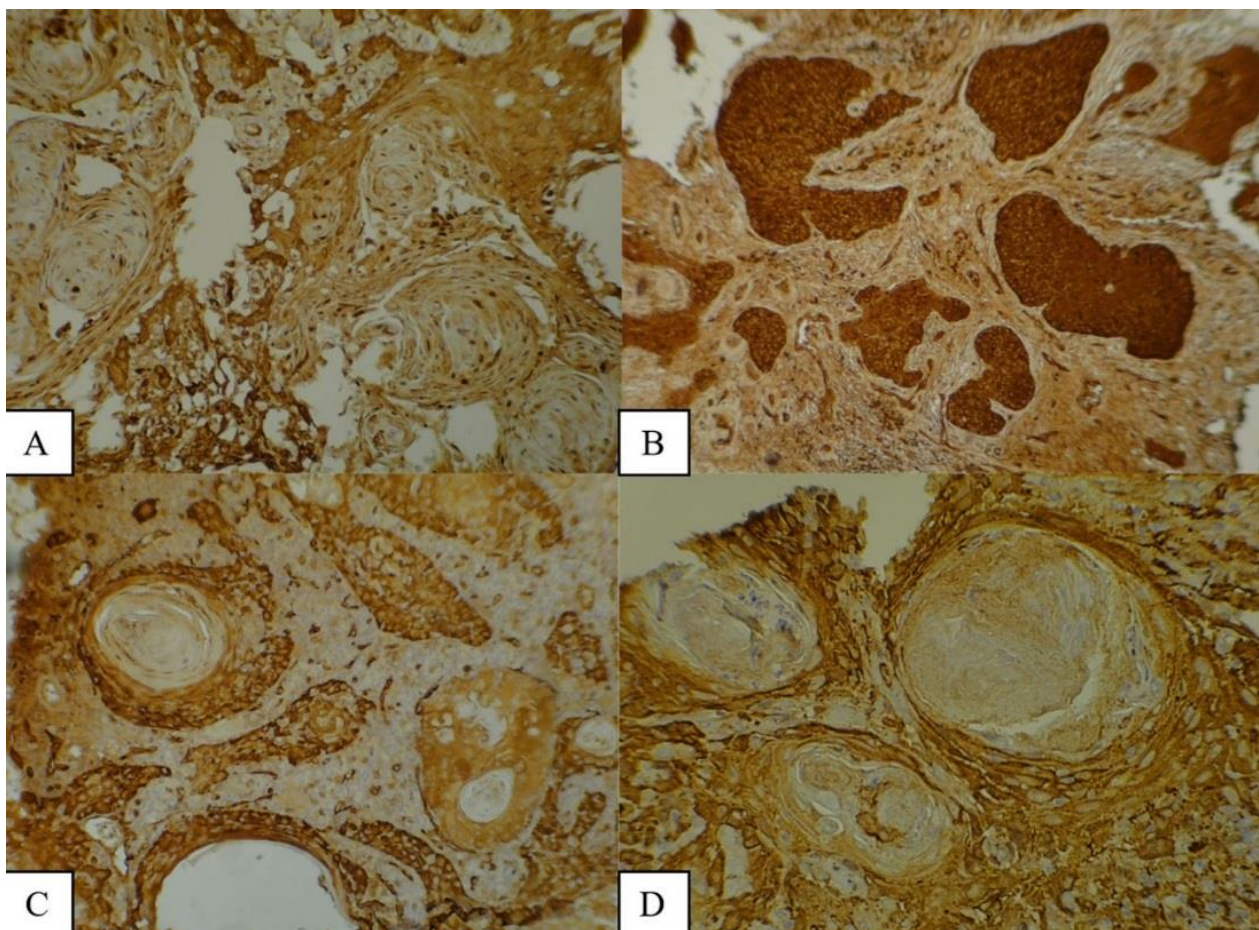
جدول ۲. امتیاز کلی (نمره کلی رنگ‌پذیری) رنگ‌پذیری نشانگر فاسین در درجه هیستوپاتولوژیک مختلف کارسینوم سلول سنگفرشی دهانی

OSCC	امتیاز کلی								P*	Mean rank of total score
	۰	۱	۲	۳	۴	۵	۶	۷		
تمایز خوب	۰	۰	۰	۰	۲ (٪۶/۶۶)	۷ (٪۲۳/۳۳)	۴ (٪۱۳/۳۳)	۴ (٪۱۳/۳۳)	۰/۹۸۳	۴۱/۹۷
تمایز متوسط	۰	۰	۰	۱ (٪۳/۳۳)	۱ (٪۳/۳۳)	۳ (٪۱۰)	۵ (٪۱۶/۶۶)	۲ (٪۶/۶۶)		۴۱/۵۰
تمایز ضعیف	۰	۰	۰	۰	۰	۰	۱ (٪۳/۳۳)	۰	-	

* Mann-Whitney test



شکل ۱. فتومیکروگراف از رنگ آمیزی ایمونوهیستوشیمی با نشانگر فاسین برای نمونه لیکن پلان دهانی. A. نمونه لیکن پلان دهانی با نمره دو که از لایه بازال تا دو سوم ضخامت اپیتلیوم رنگ گرفته است (بزرگنمایی ۲۰۰×). B. نمونه لیکن پلان دهانی با نمره سه که بیان فاسین در کل ضخامت اپیتلیوم دیده می شود (بزرگنمایی ۲۰۰×)



شکل ۲. A, B, C. فتومیکروگراف از رنگ آمیزی ایمونوهیستوشیمی با نشانگر فاسین در کارسینوم سلول سنگفرشی دهانی خوب تمایز یافته (A). نمره شدت رنگ پذیری ۲، که رنگ پذیری متوسط را در سیتوپلاسم سلول های اپیتلیالی نشان می دهد (بزرگنمایی ۱۰۰×). B. نمره شدت رنگ پذیری ۳، که رنگ پذیری شدید را در سیتوپلاسم سلول های اپیتلیالی نشان می دهد (بزرگنمایی ۴۰×). C. امتیاز درصدی یا 3 percentage score در کارسینوم سلول سنگفرشی دهانی خوب تمایز یافته (بزرگنمایی ۲۰۰×). D. فتومیکروگراف نشان دهنده رنگ آمیزی ایمونوهیستوشیمی با نشانگر فاسین در کارسینوم سلول سنگفرشی دهانی با تمایز متوسط که امتیاز درصدی یا نمره درصدی 2 score را نشان می دهد (بزرگنمایی ۲۰۰×).

بحث

نتایج این مطالعه که به منظور بررسی میزان بیان نشانگر فاسین بر روی ۵۷ بلوک پارافینه شامل ۲۷ مورد لیکن پلان و ۳۰ مورد کارسینوم سلول سنگفرشی انجام شد، نشان داد که از نظر میزان بیان این نشانگر در دو ضایعه مذکور اختلاف آماری معناداری وجود دارد. مطالعات متعددی به منظور بررسی نقش فاسین در پیشرفت و تهاجم تومور در نمونه‌های کارسینوم‌های سر و گردن انجام شده و نتایج اکثر این مطالعات بر نقش فاسین در حرکت سلول تأکید دارند. در طی کارسینوژنیز نیز همین روند اتفاق می‌افتد، به طوری که سلول‌های مهاجم سرطانی، زوائد سلولی حاوی اکتین می‌سازند که به این سلول‌ها در مهاجرت سلولی کمک می‌کند.^{۱۳-۱۴} در مطالعه دیگری بیان این مارکر در بعضی از ضایعات پیش‌سرطانی نیز مورد بررسی قرار گرفته است. یافته‌های حاصل از این مطالعه افزایش بیان فاسین را نشان داده‌است و با افزایش درجه دیسپلازی، میزان بیان آن بیشتر شده‌است.^{۱۳} نظر به اینکه برخی محققین، لیکن پلان دهانی را به عنوان یک اختلال پیش‌بدخیم در نظر می‌گیرند و در مطالعه حاضر نیز ایمونواکتیویته مثبت سلول‌های اپیتلیالی در این ضایعه دیده شد، این مسئله ممکن است نشانگر یکی از دلایل پیشرفت لیکن پلان به سمت بدخیمی باشد. با توجه به جستجوهای انجام شده در منابع اطلاعاتی موجود، مطالعه‌ای که به مقایسه بیان نشانگر فاسین در لیکن پلان و کارسینوم سلول سنگفرشی حفره دهان بپردازد، وجود ندارد و مطالعه حاضر اولین مطالعه در این زمینه محسوب می‌شود.

در مطالعه‌ای نسبتاً مشابه با مطالعه حاضر که ناتسان و همکاران^{۱۳} انجام دادند، به بررسی بیان نشانگر فاسین در مخاط نرمال دهان، دیسپلازی اپیتلیالی دهانی و کارسینوم سلول سنگفرشی حفره دهان پرداختند. نتایج این مطالعه نشان داد که از ۱۰ نمونه مخاط نرمال مورد بررسی، تنها ۵ نمونه رنگ گرفتند و از این میان، ۳ نمونه نمره ۱ و ۲ مورد نمره ۲ داشتند. به عبارتی، میزان بیان فاسین در مخاط نرمال دهان، خیلی کم یا محدود به لایه‌های بازال و پارابازال اپیتلیوم بود. با این حال، در نمونه‌های دیسپلازی مخاطی و کارسینوم میزان رنگ‌پذیری فاسین افزایش بسیاری داشت. مقایسه بین مخاط نرمال و دیسپلازی از نظر میزان بیان فاسین اختلاف آماری معناداری را نشان داد و در مخاط دیسپلاستیک میزان بیان فاسین بطور معناداری بالاتر از مخاط نرمال بود. همچنین با افزایش درجه دیسپلازی و کاهش تمایز کارسینوم سلول سنگفرشی حفره دهان، این افزایش رنگ‌پذیری بیشتر دیده شد. با توجه به افزایش بیان فاسین در مخاط

دیسپلاستیک دهانی و کارسینوم سلول سنگفرشی حفره دهان، برخلاف گروه شاهد نرمال، این محققین پیشنهاد می‌کنند که فاسین نقش مهمی را در پیشرفت از مراحل اولیه کارسینوژنیز به سمت کارسینوم بازی می‌کند. هر چند در مطالعه حاضر گروه شاهد نرمال وجود نداشت، اما مشاهدات و تحلیل‌ها در نهایت بیانگر رنگ‌پذیری بالای نمونه‌های کارسینوم و لیکن پلان، از نظر بیان فاسین بودند و این امر تا حدودی می‌تواند تأییدی بر پتانسیل پیش‌بدخیمی لیکن پلان باشد.

در مطالعه‌ای که توسط رودریگوئز و همکاران^۹ انجام شد، بیان فاسین در نمونه‌های کارسینوم سلول سنگفرشی حفره دهان نسبت به مخاط نرمال دهان افزایش یافت. مطابق با نتایج این مطالعه، کاهش شدید فاسین در سلول‌های کارسینوم سلول سنگفرشی حفره دهان چسبندگی سلولی را افزایش می‌دهد و جلوی مهاجرت، تهاجم و گذار اپیتلیال-مزانشیمی را می‌گیرد. همچنین، در مطالعه حیوانی صورت گرفته، تومورهایی که در حضور سطوح پایین فاسین تشکیل شده بودند، نسبت به آنهایی که در حضور سطوح فاسین بالاتر تشکیل شدند، به طور قابل ملاحظه‌ای کوچکتر بودند. در مجموع آنها نتیجه گرفتند، که بیان فاسین با پیشرفت بیماری مرتبط است و ممکن است بتوان از این مارکر به عنوان یک نشانگر پیش‌آگهی و هدف-درمانی برای بیماران کارسینوم سلول سنگفرشی حفره دهان استفاده کرد. نتایج مطالعه رودریگوئز، تا حدودی همسو با مطالعه ما می‌باشد؛ به طوری که می‌توان به عنوان یکی از مکانیسم‌های احتمالی، سیر پیشرفت لیکن پلان دهانی به سمت کارسینوم را به حضور بیشتر فاسین و نقش آن در ایجاد زوائد سلولی، حرکت و مهاجرت سلولی، و تهاجم سلول‌های اپیتلیال و سرطان‌زایی آن نسبت داد. در مطالعه‌ای که ژنگ و همکاران^{۱۵} انجام دادند، مشاهده کردند که فاسین در نمونه‌های کارسینوم سلول سنگفرشی حفره دهان به طور بسیار قوی بیان شد؛ اما در سلول‌های اپیتلیالی نرمال و سلول‌های استروما بیان نشد. آنها در سل‌لاین کارسینوم سلول سنگفرشی حفره دهان با استفاده از لنتی ویروس، فاسین را حذف کردند و به صورت درون‌تنی در توموروزنیز زئوگرفت در زبان موش مورد استفاده قرار دادند. آنها دریافتند که در سل‌لاین‌های با فاسین در مدل زئوگرفت در مقایسه با نمونه‌هایی که در آنها دستکاری انجام نشده بود (نمونه wild type) رشد تومور مهار شد. در نهایت، آنها نتیجه گرفتند که فاسین در رشد و پیشرفت تومور در شرایط درون‌تنی نقش دارد.

لی و همکاران^{۱۱} نیز دریافتند که فاسین در کارسینوم سلول سنگفرشی حفره دهان انسانی نسبت به سلول‌های نرمال خیلی

میزان گسترش تومور، stage تومور و متاستاز به گره‌های لنفاوی ارتباط بسیار معناداری دارد.

در مطالعه دورماز و همکاران^{۲۰} نیز نتیجه گرفته شد که ارتباط معناداری بین درجات بالای بیان فاسین و stage تومور، و وضعیت کلینیکی کارسینوم سلول سنگفرشی حنجره برقرار است. آنها هم‌بنطور ارتباط میزان تمایز تومور (درجه هیستوپاتولوژیک) را نیز بررسی کردند که هرچند بدتر شدن تمایز تومور (افزایش درجه هیستوپاتولوژیک)، با افزایش نمره بیان فاسین مرتبط بود، ولی از این نظر بین آنها ارتباط معناداری پیدا نشد.

در مطالعه حاضر بررسی از نظر مقایسه بیان فاسین در درجه‌های مختلف هیستوپاتولوژیک مختلف کارسینوم سلول سنگفرشی دهان و نیز انجام شد که در هیچ‌کدام از شاخص‌های نمره درصدی، نمره شدت و نمره کلی رنگ‌پذیری تفاوت آماری معناداری بین دو درجه هیستوپاتولوژیک مورد مطالعه مشاهده نشد. همسو با مطالعه حاضر، نتایج مطالعه ناتسان نیز نشان داد که با کاهش تمایز کارسینوم سلول سنگفرشی دهانی و میزان بیان فاسین افزایش یافت، اما این افزایش نیز از نظر آماری معنادار نبود ($P < 0.05$).^{۱۲}

تحقیق دورماز و همکاران^{۲۰} نیز نتیجه مشابه با مطالعه حاضر را نشان دادند؛ به‌طوری که بدتر شدن تمایز تومور، با افزایش نمره بیان فاسین مرتبط بود، ولی این افزایش معنادار نبود.

مغایر با نتایج مطالعه حاضر، مطالعه جعفری و همکاران^{۳۱} نشان داد که در درجات میکروسکوپی بالاتر کارسینوم سلول سنگفرشی، بیان فاسین بطور معناداری افزایش می‌یابد. علت این مغایرت می‌تواند مربوط به تفاوت در تعداد نمونه‌ها، تفاوت در روش شمارش سلول‌ها، و همچنین تفاوت در تکنیک نمره‌دهی باشد.

روتیری و همکاران^{۱۰} نیز برخلاف مطالعه حاضر ارتباط معناداری بین بیان فاسین و میزان تمایز نمونه‌های کارسینوم سلول سنگفرشی پیدا کردند؛ به‌طوری که لنف نودهای حاوی متاستاز کارسینوم سلول سنگفرشی که در آنها افزایش بیان فاسین مشاهده شد، به عنوان پیش‌گویی‌کننده تمایز هیستوپاتولوژیک ضعیف تومور در نظر گرفته شدند. علت تفاوت نتایج آنها با یافته‌های مطالعه حاضر ممکن است به‌دلیل تفاوت در تعداد نمونه‌ها، تفاوت در روش نمره‌دهی و متفاوت بودن نقطه برش (cut off) برای هر نمره با مطالعه حاضر باشد. از سوی دیگر، در مطالعه آنها نمونه‌های دارای متاستاز به لنف نود نیز مورد بررسی قرار گرفتند، در صورتی که در مطالعه حاضر چنین نمونه‌هایی بررسی نشدند.

بیشتر بیان می‌شود. همچنین آنها با انجام فاسین دریافتند که فعالیت تهاجمی سرطان کاهش یافت. این مطالعه نیز همسو با مطالعات قبلی بر نقش فاسین در پیشرفت و تهاجم سرطان سلول‌های سنگفرشی دهانی تأکید دارد.

هم‌راستا با مطالعات فوق، شیمامورا و همکاران^{۱۷} نیز به مقایسه بیان فاسین در ضایعات خوش‌خیم اپی‌تلیالی، ضایعات دیسپلاستیک و کارسینوم دهانی پرداختند. نتایج آنها نیز تفاوت معناداری را بین این ضایعات نشان داد.

در مطالعه آلام و همکاران^۸ نیز افزایش بیان فاسین در کارسینوم سلول سنگفرشی دهانی دیده شد که خود منجر به افزایش قابل‌ملاحظه در مهاجرت و تهاجم سلولی و در نتیجه پیشرفت تومور می‌شود. همچنین در مطالعه آلام، بررسی ارتباط بیان فاسین با پارامترهای کلینیکوپاتولوژیک در بیماران مبتلا به OSCC نشان داد که این مارکر می‌تواند نشانگر مفیدی در بررسی پیش‌آگهی و درمان در کارسینوم سلول سنگفرشی دهانی باشد.

در مطالعه عطارباشی و همکاران^{۱۸} بیان نشانگر فاسین در تمامی نمونه‌های کارسینوم سلول سنگفرشی دهانی مثبت بود و بالاترین نمره ممکن (۲۴) نمونه ۷ نمره و ۱ نمونه نمره ۶ را کسب نمود. در نهایت، آنها نتیجه گرفتند که بیان فاسین احتمالاً در علت‌شناسی در کارسینوم سلول سنگفرشی دهانی دخیل است. نتایج این تحقیق هم‌راستا با یافته‌های مطالعه حاضر بود. در مطالعه حاضر، اگرچه نمره کلی رنگ‌پذیری اکثر نمونه‌های کارسینوم سلول سنگفرشی دهانی در بیشترین حد ممکن (نمره ۷) نبود، ولی اغلب نمونه‌ها ۶۷ درصد به میزان مساوی نمره ۵، ۶ را به خود اختصاص دادند. از این رو، هر دو مطالعه می‌توانند نقش فاسین را در علت‌شناسی و شروع سرطان سلول‌های سنگفرشی حفره دهان نشان دهند.

روتیری و همکاران^{۱۰} نیز در مطالعه خود ثابت کردند که افزایش بیان فاسین در گره‌های لنفاوی دارای متاستاز کارسینوم سلول سنگفرشی دهانی، به‌طور معناداری با شاخص‌های کلینیکی و هیستوپاتولوژیکی مانند Stage، اندازه تومور و میزان تمایز (درجه هیستوپاتولوژیک) آنها مرتبط است. افزایش بیان فاسین در نمونه‌های مثبت متاستاز به لنف نودها، با بیان فاسین در بافت ضایعه مرتبط بود که این امر نشان‌دهنده نقش فاسین در افزایش پیشرفت، میزان تهاجم و متاستاز می‌باشد.

در مطالعه چن و همکاران^{۱۹} در نمونه‌های کارسینوم سلول سنگفرشی دهانی و کارسینوم سلول سنگفرشی اوروفارنژیال در مقایسه با نمونه‌های غیرنئوپلاستیک، فاسین، بیان بیش از حد داشت. همچنین مشخص شد که بیان فاسین با سایز تومور،

استفاده شود که به دلیل سختی دسترسی به این نمونه‌ها در مطالعه حاضر امکان انجام این بررسی محیا نبود.

نتیجه‌گیری

در مطالعه حاضر افزایش بیان فاسین، در لیکن‌پلان دهانی و کارسینوم سلول سنگفرشی دهانی مشاهده شد که به دلیل نقش این پروتئین در حرکت و مهاجرت سلولی احتمالاً می‌تواند بیان نقش فاسین در کارسینومز باشد. همچنین، از نظر میزان بیان فاسین بین کارسینوم سلول سنگفرشی دهانی با تمایز خوب و تمایز متوسط اختلاف معناداری مشاهده نشد.

قدردانی

از پرسنل آزمایشگاه رازی رشت بابت انجام رنگ‌آمیزی تقدیر و تشکر می‌کنیم

مشارکت پدیدآورندگان

فاطمه شاهسواری و مائده قربان‌پور: ایده‌پردازی، طراحی مطالعه و تهیه نمونه‌ها؛ محمود امامی: جمع‌آوری نمونه‌ها، مشارکت در انجام آزمایش‌ها، جمع‌آوری داده‌ها و تحلیل نتایج؛ مائده قربان‌پور: نگارش مقاله. تمامی نویسندگان نسخه نهایی مقاله را مطالعه و تأیید کرده‌اند.

منابع مالی

منابع و حمایت مالی وجود ندارد.

دسترسی پذیری داده‌ها

داده‌های ارایه شده در مطالعه فعلی در صورت درخواست طبق موازین از نویسنده مسؤول، قابل ارایه است

ملاحظات اخلاقی

این پژوهش با کد اخلاق IR.IAU.DENTAL.REC.1399.015 در دانشگاه علوم پزشکی آزاد اسلامی تهران ثبت شده‌است.

تعارض منافع

نویسندگان اظهار می‌کنند که هیچ تعارض منافی از تألیف یا انتشار این مقاله ندارند.

همچنین در مطالعه چن و همکاران^{۱۹} نیز در نمونه‌های کارسینوم سلول سنگفرشی دهانی و کارسینوم سلول سنگفرشی اوروفارنژیال بین بیان فاسین با درجه هیستوپاتولوژیک تومور ارتباط معناداری مشاهده شد. علت مغایرت نتیجه این مطالعه با مطالعه حاضر می‌تواند به دلیل تفاوت در روش نمره‌دهی و تعیین نقطه برش ۵۵ درصد برای امتیازدهی رنگ‌پذیری باشد.

یکی از مواردی که در سرطان‌ها، به خصوص سرطان سلول‌های سنگفرشی حفره دهان بسیار حیاتی است، تشخیص زودهنگام و به موقع آنها است. بسیاری از موارد بیماری بسیار دیر و حتی بعد از متاستاز به غدد لنفاوی یا بافت‌های دوردست تشخیص داده می‌شوند، که این خود یکی از مهم‌ترین عوامل افزایش نرخ مرگ و میر است.^{۲۲}

تقریباً تمام مطالعات انجام شده، موید آن هستند که بیان پروتئین فاسین از سلول‌های اپیتلیالی نرمال، به سمت سلول‌های دچار دیسپلازی و سپس به سمت سلول‌های درگیر با کارسینوم به‌طور قابل توجهی افزایش پیدا می‌کند، این امر احتمال اینکه پروتئین فاسین می‌تواند به عنوان یک نشانگر پیش‌آگهی مطرح باشد را بیشتر می‌کند.

از آنجایی که پیش‌آگهی مستقیماً به وضعیت بالینی و هیستوپاتولوژیکی تومور بستگی دارد و موفقیت درمان و نرخ مرگ‌ومیر به زمان تشخیص سرطان وابسته است، می‌توان گفت که نشانگرهای پیش‌آگهی نیز به اندازه نشانگرهای تشخیصی دارای اهمیت هستند.

با کنار هم قرار دادن نتایج مطالعه حاضر و سایر مطالعات مرتبط، می‌توان به اهمیت بررسی بیشتر این پروتئین به‌عنوان یک نشانگر تشخیصی و نیز به‌عنوان یک نشانگر پیش‌آگهی و یک فاکتور کلیدی برای موفقیت درمان‌های هدفمند، پی برد.

از جمله محدودیت‌های این مطالعه می‌توان به تهیه نمونه‌های واجد شرایط ورود به مطالعه اشاره کرد که باعث کم بودن حجم کلی نمونه‌های مورد بررسی و در نتیجه عدم تعمیم‌پذیری نتایج شد. لذا، پیشنهاد می‌شود در مطالعات آینده از تعداد نمونه‌های بیشتر برای لیکن‌پلان و کارسینوم سلول سنگفرشی دهانی استفاده شود. همچنین از درجه هیستوپاتولوژیک مختلف کارسینوم سلول سنگفرشی دهانی با تعداد تقریباً برابر استفاده شود تا بتوان به مقایسه بیان فاسین در درجه هیستوپاتولوژیک مختلف پرداخت. همچنین پیشنهاد می‌شود در مطالعات بعدی از گروه کنترل (مخاط نرمال) نیز

References

- Mittal N, Shankari GM, Palaskar S. Role of angiogenesis in the pathogenesis of oral lichen planus.

Journal of Oral and Maxillofacial Pathology. 2012;16(1):45-8. doi: 10.4103/0973-029x.92972

2. Ehtisham M, Gupta S, Nissar S, Khan S. Analysis of expression of Fascin in oral lichen planus: An immunohistochemical study. *International Archives of Integrated Medicine*. 2020;7(8):31-6.
3. de Lanna CA, da Silva BN, de Melo AC, Bonamino MH, Alves LD, Pinto LF, et al. Oral lichen planus and oral squamous cell carcinoma share key oncogenic signatures. *Scientific Reports*. 2022;12(1):20645. doi: 10.1038/s41598-022-24801-6
4. Al-Hassiny A, Friedlander LT, Parachuru VP, Seo B, Hussaini HM, Rich AM. Upregulation of angiogenesis in oral lichen planus. *Journal of Oral Pathology & Medicine*. 2018;47(2):173-8. doi: 10.1111/jop.12665
5. Nosratzahi T, Alijani E, Moodi M. Salivary MMP-1, MMP-2, MMP-3 and MMP-13 levels in patients with oral lichen planus and squamous cell carcinoma. *Asian Pacific journal of cancer prevention: APJCP*. 2017;18(7):1947. doi: 10.21203/rs.3.rs-16598/v1
6. Razavi SM, Maleki L, Tahani B, Behzadian A, Rabbani H, Ravankhah Z. Comparative study of clinicopathologic features of oral and maxillofacial cancers in Cancer Registry System (Isfahan-Iran). *Med J Tabriz Uni Med Sciences*. 2022;43(6):506-14. doi: 10.34172/mj.2022.003
7. Hussein AA, Forouzanfar T, Bloemena E, de Visscher JG, Brakenhoff RH, Leemans CR, et al. A review of the most promising biomarkers for early diagnosis and prognosis prediction of tongue squamous cell carcinoma. *British Journal of Cancer*. 2018;119(6):724-36. doi: 10.1038/s41416-018-0233-4
8. Alam H, Bhate AV, Gangadaran P, Sawant SS, Salot S, Sehgal L, et al. Fascin overexpression promotes neoplastic progression in oral squamous cell carcinoma. *BMC cancer*. 2012;12:1-5. doi: 10.1186/1471-2407-12-32
9. Rodrigues PC, Sawazaki-Calone I, de Oliveira CE, Macedo CC, Dourado MR, Cervigne NK, et al. Fascin promotes migration and invasion and is a prognostic marker for oral squamous cell carcinoma. *Oncotarget*. 2017;8(43):74736. doi: 10.18632/oncotarget.20360
10. Routray S, Kheur S, Chougule HM, Mohanty N, Dash R. Establishing Fascin over-expression as a strategic regulator of neoplastic aggression and lymph node metastasis in oral squamous cell carcinoma tumor microenvironment. *Annals of Diagnostic Pathology*. 2017;30:36-41. doi: 10.1016/j.anndiagpath.2017.05.013
11. Van der Meij EH, Mast H, van der Waal I. The possible premalignant character of oral lichen planus and oral lichenoid lesions: a prospective five-year follow-up study of 192 patients. *Oral oncology*. 2007;43(8):742-8. doi: 10.1016/j.oraloncology.2006.09.006
12. Natesan SC, Ramakrishnan BP, Krishnapillai R, Thomas P. Immunohistochemical expression of Fascin in oral epithelial dysplasia and oral squamous cell carcinoma. *World*. 2019;10(5):341. doi: 10.5005/jp-journals-10015-1658
13. Eddy RJ, Weidmann MD, Sharma VP, Condeelis JS. Tumor cell invadopodia: invasive protrusions that orchestrate metastasis. *Trends in cell biology*. 2017;27(8):595-607. doi: 10.1016/j.tcb.2017.03.003
14. Li A, Dawson JC, Forero-Vargas M, Spence HJ, Yu X, König I, Anderson K, et al. The actin-bundling protein Fascin stabilizes actin in invadopodia and potentiates protrusive invasion. *Current biology*. 2010;20(4):339-45. doi: 10.1016/j.cub.2009.12.035
15. Zhang X, Hwang YS. Role of Fascin in Xenografted Tumorigenesis in Nude Mice: A Histological Study. *Journal of International Dental and Medical Research*. 2020;13(1):51-6
16. Lee MK, Park JH, Gi SH, Hwang YS. IL-1 β induces Fascin expression and increases cancer invasion. *Anticancer Research*. 2018;38(11):6127-32. doi: 10.21873/anticancer.12964
17. Shimamura Y, Abe T, Nakahira M, Yoda T, Murata SI, Sugawara M. Immunohistochemical analysis of oral dysplasia: diagnostic assessment by Fascin and podoplanin expression. *Acta histochemical et cytochemica*. 2011;44(6):239-45. doi: 10.1267/ahc.11032
18. Atarbashi Moghadam S, Mohsenifar Z, Lotfi A, Abasi L, Bagheri SS. Fascin Expression in Oral Squamous Cell Carcinoma using an Immunohistochemical Technique. *Journal of Dentomaxillofacial*. 2015;4(2):30-4. doi: 10.18869/acadpub.3dj.4.2.30
19. Chen SF, Yang SF, Li JW, Nieh PC, Lin SY, Fu E, et al. Expression of Fascin in oral and oropharyngeal squamous cell carcinomas has prognostic significance—a tissue microarray study of 129 cases. *Histopathology*. 2007;51(2):173-83. doi: 10.1111/j.1365-2559.2007.02755.x
20. Durmaz A, Kurt B, Ongoru O, Karahatay S, Gerek M, Yalcin S. Significance of Fascin expression in laryngeal squamous cell carcinoma. *The Journal of Laryngology & Otology*. 2010;124(2):194-8. doi: 10.1017/s0022215109991630
21. Jafari N, Tabatabaei SH, Esmailpoor N. Immunohistochemical Evaluation of Fascin in Oral Squamous Cell Carcinoma. *Journal of Mazandaran University of Medical Sciences*. 2020;30(187):143-8. (Persian).
22. Shahidi N, Zokaei N. Study of microscopic neck metastasis in clinically N0 neck in oral squamous cell carcinoma. *Medical Journal of Tabriz University of Medical Sciences*. 2021;43(3):293-9. (Persian). doi: 10.34172/mj.2021.056