

بررسی بیان ایمونوهیستوشیمیایی نشانگر پیش بدخیمی CK19 در واکنش‌های لیکنویدی دهانی در مقایسه با لیکن پلان، سرطان سلول سنگفرشی و مخاط نرمال دهان

۱: استادیار، گروه آسیب‌شناسی دهان، فک و صورت، دانشکده دندان پزشکی، دانشگاه آزاد اسلامی واحد اصفهان (خوراسگان)، اصفهان، ایران.
 ۲: نویسنده مسئول: استاد، گروه آسیب‌شناسی دهان، فک و صورت، دانشکده دندان پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران. Email: razavi@dnt.mui.ac.ir
 ۳: دستیار تخصصی، گروه آسیب‌شناسی دهان، فک و صورت، دانشکده دندان پزشکی، دانشگاه آزاد اسلامی واحد اصفهان (خوراسگان)، اصفهان، ایران

آتوسا امین‌زاده^۱
 سید محمد رضوی^۲
 علی ثابتی صنعت^۳

چکیده

مقدمه: لیکن پلان (Oral lichen planus) OLP، یک بیماری نسبتاً شایع و مزمن پوستی با زمینه‌ی ایمونولوژیک است که غالباً مخاط دهان را گرفتار می‌کند. واکنش لیکنویدی (Oral lichenoid reaction) OLR نیز ضایعات مخاطی هستند که از نظر بالینی و بافت‌شناسی به OLP (Oral lichenoid reactions) شباهت داشته و در واکنش به مصرف برخی از داروها یا مواد سستیک در دهان بروز می‌کنند. احتمال بروز تغییرات دیسپلاستیک در هر دوی این ضایعات مطرح شده است. از طرفی کارسینوم سلول سنگفرشی دهان (SCC Squamous cell carcinoma) نیز یکی از بدخیمی‌های شایع دهان محسوب می‌شود. هدف از این مطالعه، بررسی تغییرات بیان نشانگر سایتوکراتین ۱۹ (CK19) در OLP، OLR، OSCC (Oral squamous cell carcinoma) و مخاط طبیعی دهان از نظر شدت رنگ‌پذیری و نیز الگوی رنگ‌پذیری و مقایسه‌ی آنها با یکدیگر می‌باشد.

مواد و روش‌ها: این مطالعه‌ی توصیفی-تحلیلی گذشته‌نگر، بر روی ۷۰ نمونه به دست آمده از بلوک‌های پارافینی شامل ۲۰ نمونه‌ی OLP، ۲۰ نمونه‌ی OLR، ۲۰ نمونه‌ی OSCC و ۱۰ نمونه‌ی مخاط طبیعی دهان انجام شد. شدت و الگوی بیان نشانگر سایتوکراتین ۱۹ توسط تکنیک رنگ‌آمیزی ایمونوهیستوشیمیایی با روش Envision مورد بررسی و مقایسه قرار گرفت. کلیه‌ی نتایج توسط نرم‌افزار SPSS نسخه‌ی ۲۰ و آزمون‌های آماری رگرسیون دو طرفه تجزیه و تحلیل شدند.

یافته‌ها: به نظر می‌رسد بین بیان نشانگر سایتوکراتین ۱۹ در نواحی سوپرابازال و نوع ضایعه ارتباط وجود داشته باشد و این ارتباط معنی‌دار می‌باشد ($p \text{ value} < 0/001$). به علاوه در خصوص الگوی رنگ‌پذیری، در بیماران OSCC و OLR بیشتر الگوی پیوسته (Continious) و در بیماران OLP بیشتر الگوی ناپیوسته (Interrupted) مشاهده شد. در مخاط نرمال نیز این توزیع متعادل بود.

نتیجه‌گیری: افزایش بیان سایتوکراتین ۱۹، بطور چشمگیری با منطقه‌ی بیان (بازال و سوپرابازال) و نوع ضایعه همسو می‌باشد. همچنین الگوی بیان سایتوکراتین ۱۹ در OLR و OSCC شباهت زیادی دارد. بنابراین شاید بتوان از این نشانگر پروتئینی به عنوان وجه تمایز و ابزار تشخیصی لیکن پلان و ضایعات لیکنویدی و نیز احتمال تغییرات بدخیمی در ضایعات لیکنویدی استفاده نمود.

کلید واژه‌ها: لیکن پلان، واکنش‌های لیکنویدی دهانی، کارسینوم سلول سنگفرشی دهان، سایتوکراتین.

تاریخ پذیرش: ۱۳۹۶/۹/۱۲

تاریخ اصلاح: ۱۳۹۶/۸/۱۱

تاریخ ارسال: ۱۳۹۶/۴/۲۵

استناد به مقاله: امین‌زاده آتوسا، رضوی سیدمحمد، ثابتی صنعت علی. بررسی بیان ایمونوهیستوشیمیایی نشانگر پیش بدخیمی CK19 در واکنش‌های لیکنویدی دهانی در مقایسه با لیکن پلان، سرطان سلول سنگفرشی و مخاط نرمال دهان. مجله دانشکده دندان پزشکی اصفهان. ۱۳۹۷؛ ۱۴(۱): ۲۸۵-۲۹۷.

مقدمه

سایتوکراتین ۱۹ (CK_{۱۹}) از خانواده‌ی سایتوکراتین‌ها، فیلامنت‌های پروتئینی مسؤول در حفظ ساختار سلول‌های اپی‌تلیومی می‌باشند که در موارد بسیاری به عنوان نمایانگر تشخیصی برای تعیین ماهیت حضوری سلولی با منشأ اپی‌تلیومی استفاده می‌شود (۱). همچنین CK_{۱۹} به عنوان یک بایومارکر در سرطان سلول‌های اپی‌تلیالی مطرح شده است (۲-۴). در انواع کارسینوماها ممکن است در زمان پیشرفت تومور، تغییرات در بیان سایتوکراتین‌ها (مانند افزایش رونویسی از این ژن) رخ دهد و شناسایی این مارکر ممکن است بتواند به تشخیص به موقع بیماری کمک نماید (۵-۷). بیان این مارکر به وفور در سلول‌های سرطانی با منشأ اپی‌تلیالی گزارش گردیده است (۸-۱۳). هدف از مطالعه‌ی حاضر بررسی واکنش‌های لیکنوید دهانی از نظر بیان ایمونوهیستوشیمیایی CK_{۱۹} در مقایسه با لیکن‌پلان دهانی، کارسینوم سلول سنگفرشی دهان و مخاط نرمال دهان می‌باشد.

لیکن‌پلان دهانی (Oral lichen planus) OLP، یک بیماری نسبتاً شایع و مزمن پوستی است که غالباً مخاط دهان را گرفتار می‌کند (۱) و عموماً یک بیماری ایمونولوژیک در نظر گرفته می‌شود که از نظر میکروسکوپی شبیه به یک واکنش ازدیاد حساسیت با دخالت سلول‌های لنفوسیتی T می‌باشد (۱۴). عواملی چون استرس، دیابت، هپاتیت C، تروما و ازدیاد حساسیت به دارو و فلزات می‌توانند از فاکتورهای ایجاد کننده OLP باشند (۳). در حدود ۱ درصد جمعیت، دارای لیکن‌پلان پوستی می‌باشند و شیوع لیکن‌پلان دهانی، بین ۰/۱ تا ۲/۲ درصد است (۱۵). بیشتر بیماران مبتلا به لیکن‌پلان، بالغین میان‌سال هستند که زنان نیز به نسبت ۳ به ۲، بیشتر از مردان، گرفتار می‌شوند (۱۵). اگرچه علت این بیماری نامعلوم است اما از نظر هیستوپاتولوژیکی، دژنراسیون یا اضمحلال اپی‌تلیوم سلول بازال به عنوان علت احتمالی آن مطرح است. نمای بالینی OLP نمودهای متفاوتی دارد اما در کل به سه صورت رتیکولار، اروزیو و بولوز دیده می‌شود که بر اساس متون

گذشته، شکل رتیکولار آن شایع‌تر از سایر اشکال است. هر چند در یک مطالعه، نوع اروزیو به عنوان رایج‌ترین شکل OLP مطرح گردیده است (۱۶). از نظر میکروسکوپی OLP به وسیله‌ی هایپرکراتوزیس، دژنراسیون سلول قاعده‌ای، ضخیم‌شدگی غشای پایه و تجمع لنفوسیت‌های زیرمخاطی مشخص می‌شود (۱۷).

واکنش‌های لیکنوید دهانی (Oral lichenoid reaction) OLR، به ضایعاتی گفته می‌شود که از نظر بالینی و بافت‌شناسی با OLP مشابه هستند. اما دلیل زیربنایی آنها قابل شناسایی است (۱۸). مشخصه‌ی OLR تظاهر بالینی یک‌طرفه، وجود حاشیه‌ی نازک و نامعلوم از تجمع التهابی زیر اپی‌تلیوم، وجود تعداد قابل توجهی از پلازما سل در اجتماع لنفوسیتی، تجمع مواد یا سلول‌هایی در بافت‌های دور عروق، ازدیاد اجسام کلویید و وجود سلول‌های التهابی حاد از قبیل ائوزینوفیل‌ها و نوتروفیل‌ها است (۱۷). عوامل دارویی مانند تiazیدها، پنی‌سیل‌ها، بیماری‌های سیستمیک مانند بیماری‌های مزمن کبدی، ویروس هپاتیت C، دیابت، واکنش‌های آلرژیک نسبت به فلزاتی مانند جیوه‌ی آمالگام، مواد غذایی، گل‌ها و بیماری پیوند علیه میزبان در ایجاد OLR نقش دارند (۱۶، ۱۷، ۱۹). جنبه‌ی میکروسکوپی بیماری OLP اختصاصی نیست زیرا مواردی از قبیل OLR ممکن است نمای میکروسکوپی مشابهی با OLP داشته باشند (۱۶).

کارسینوم سلول سنگفرشی دهان OSCC (Oral squamous cell carcinoma)، یکی از علل عمده‌ی مرگ و میر می‌باشد. بیشتر از ۴۰ هزار مورد از OSCC در هر سال تنها در ایالات متحده آمریکا اتفاق می‌افتد (۲۰). طبق گزارش مرکز مدیریت بیماری‌ها، OSCC جزء ۱۳ سرطان شایع در ایران محسوب می‌شود (۲۱). با وجود پیشرفت‌های اخیر در رادیوتراپی و کموتراپی، بقای بیماران مبتلا به OSCC بهبود نیافته است. به علاوه در بیمارانی که سرطان سر و گردن آنها درمان شده بود، در حدود ۴ درصد کارسینومای اولیه‌ی دیگری در ناحیه‌ی سر و گردن، ریه یا مری ایجاد شد (۲۱). بنابراین اهداف مولکولار جدید برای

پیشگیری و درمان OSCC و سرطان‌های مرتبط ضروری به نظر می‌رسد. اگرچه تقریباً ۹۵ درصد موارد، OSCC دهانی در بیماران مسن‌تر از ۴۰ سال با میانگین سنی حدود ۶۰ سال، رخ می‌دهد، اما بروز OSCC در سنین جوانی، توجه مقالات را به خود معطوف داشته است. بروز وابسته به سن OSCC دهانی، نشان می‌دهد فاکتورهای وابسته به زمان سبب آغاز و پیشرفت رویدادهای ژنتیکی منجر به تغییرات بدخیمی می‌گردند. سرطان‌های دهان اکثراً زبان، حلق دهانی و کف دهان را درگیر می‌کنند. سرطان لب‌ها، لثه، سطح پشتی زبان و کام از نواحی کمتر شایع هستند. افراد با سابقه‌ی سرطان، خطر بیشتری برای ابتلا به سرطان دهانی - حلقی ثانویه نشان می‌دهند (۲۲).

مواد و روش‌ها

این مطالعه‌ی توصیفی - تحلیلی گذشته‌نگر، در یک دوره‌ی یک ساله در سال‌های ۹۳-۹۴ و در بخش آسیب‌شناسی دانشکده‌ی دندان پزشکی دانشگاه آزاد اسلامی واحد اصفهان (خوراسگان) انجام شد. نمونه‌های موجود در آرشیو بخش آسیب‌شناسی دهان، فک و صورت دانشکده‌ی دندان پزشکی دانشگاه آزاد اسلامی اصفهان بین سال‌های ۹۰-۹۳، جامعه‌ی آماری این مطالعه را تشکیل داد. شیوه‌ی نمونه‌گیری، آسان (در دسترس) بود. مطابق این فرمول، مجموع نمونه‌ها در سه ضایعه حداقل ۶۰ نمونه به دست آمد.

پرونده‌های بیماران مراجعه‌کننده به بخش آسیب‌شناسی دهان، فک و صورت دانشکده‌ی دندان پزشکی دانشگاه آزاد اصفهان بین سال‌های ۹۰-۹۲ مورد بررسی قرار گرفت و بر روی نمونه‌های واکنش لیکنوییدی دهان، لیکن‌پلان دهانی و سرطان سلول سنگفرشی دهان بر اساس معیارهای ورود و خروج از مطالعه، بازبینی مجدد صورت پذیرفت. بدین ترتیب اسلایدهای رنگ‌آمیزی هماتوکسیلین و ائوزین از آرشیو بخش مذکور جدا شده و توسط دو آسیب‌شناس مجدداً مورد تأیید قرار گرفت. در نهایت بلوک‌های مربوط

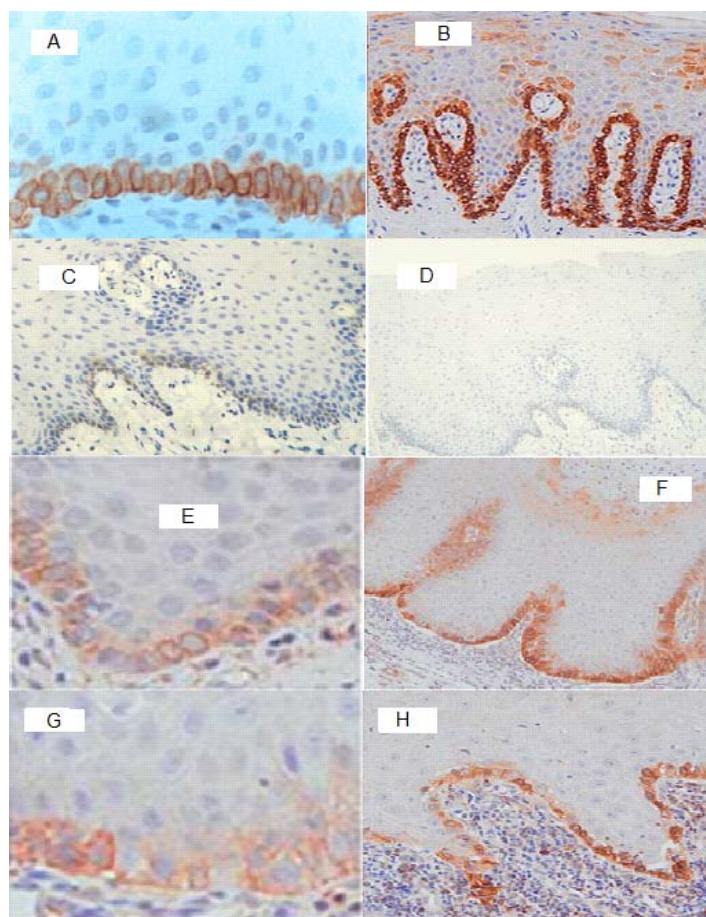
به ۶۰ نمونه ضایعه شامل ۲۰ نمونه‌ی OLR با محدوده‌ی سنی ۲۶ تا ۶۰ به میانگین ۴۴ سال، ۲۰ نمونه‌ی OLP با نمای بالینی رتیکولار با محدوده‌ی سنی ۲۷ تا ۵۸ و میانگین ۴۲ سال و ۶ ماه و همچنین ۲۰ نمونه‌ی OSCC با درجه‌ی تمایز Moderate با بازه‌ی سنی ۳۲ تا ۶۵ سال با میانگین ۵۴ سال از آرشیو بخش، مورد بررسی قرار گرفتند. از نظر محل ضایعه، ۲۰ نمونه واکنش لیکنوییدی دهان به همراه ۲۰ نمونه لیکن‌پلان دهانی مربوط به مخاط گونه و ۲۰ نمونه سرطان سلول سنگفرشی دهان که ۱۴ نمونه مربوط به ریح دیستال و رترومولار و ۶ مورد زبانی بودند، به مطالعه وارد گردید. همچنین ۱۰ نمونه‌ی مخاط نرمال نیز که از محل درمان جراحی افزایش طول تاج کلینیکی و جراحی دندان عقل نیمه نهفته به دست آمد، به مطالعه وارد گردید. سپس رنگ‌آمیزی ایمنوهیستوشیمی نمونه‌ها با متد Envision با استفاده از آنتی‌بادی مونوکلونال سایتوکراتین ۱۹ (ساخت کارخانه‌ی Dako دانمارک) انجام شد. پس از رنگ‌آمیزی، لام‌های رنگ‌آمیزی شده توسط دو پاتولوژیست به وسیله‌ی میکروسکوپ نوری (Nikon E 100-Japan, Tokyo) در بزرگنمایی‌های $\times 40$ ، $\times 100$ ، $\times 200$ مورد ارزیابی قرار گرفتند. محاسبه‌ی شدت رنگ‌پذیری نشانگر سایتوکراتین ۱۹ لام‌ها، مطابق با متد ارائه شده توسط کلادیو ژاکس در سال ۲۰۰۹ برای رنگ‌پذیری سایتوکراتین ۱۹، در ناحیه‌ی لایه‌ی بازال و یا سوپرابازال اپی‌تلیوم، همچنین الگوی رنگ‌پذیری اپی‌تلیوم از نظر تداوم (پیوسته - ناپیوسته) مورد بررسی قرار گرفتند (۲۳). داده‌ها پس از گردآوری توسط آزمون‌های آماری Binary logistic regression توسط نرم‌افزار SPSS نسخه‌ی ۲۰ (SPSS Inc., version 20, Chicago, IL) تجزیه و تحلیل شد و سطح معنی‌داری بررسی گردید.

یافته‌ها

نتایج بررسی نمونه‌ی لام‌های تهیه شده از بافت‌های رنگ‌آمیزی شده (شکل ۱ و ۲) توسط دو آسیب‌شناس

است. در جدول ۲ در مورد میزان بیان ایمونوهیستوشیمیایی CK۱۹، بیان در سطح بازال و سوپرابازال بطور جداگانه بررسی شد. ارتباط معنی‌داری بین بیان بازال و نوع ضایعه به چشم نمی‌خورد ($p \text{ value} = ۰/۲۸۷$). ارتباط معنی‌داری بین بیان سوپرابازال و نوع ضایعه وجود داشت ($p \text{ value} < ۰/۰۰۱$) و نوع رابطه با توجه به جدول کاملاً مشخص است.

دهان، فک و صورت انجام پذیرفت که مجموع نظرات آنها در مورد شدت و طرح بیان نشانگر با اتفاق نظر به شرح زیر می‌باشد. در جدول ۱ توزیع سنی و جنسی در ۴ گروه مورد مطالعه، با یکدیگر تفاوت داشته است. بیماران OSCC مسن‌تر از بقیه، و افراد گروه شاهد جوان‌تر بوده‌اند. همچنین OSCC بیشتر در آقایان و بر عکس، OLP در خانم‌ها بوده



شکل ۱: بخش A و B: بیان CK۱۹ در مخاط نرمال به صورت پیوسته (نمای $\times ۱۰۰$ و $\times ۲۰۰$)
بخش C و D: بیان CK۱۹ در مخاط نرمال به صورت ناپیوسته (نمای $\times ۱۰۰$ و $\times ۲۰۰$)
بخش E و F: بیان CK۱۹ در لیکن پلان به صورت پیوسته (نمای $\times ۱۰۰$ و $\times ۲۰۰$)
بخش G و H: بیان CK۱۹ در لیکن پلان به صورت ناپیوسته (نمای $\times ۱۰۰$ و $\times ۲۰۰$)

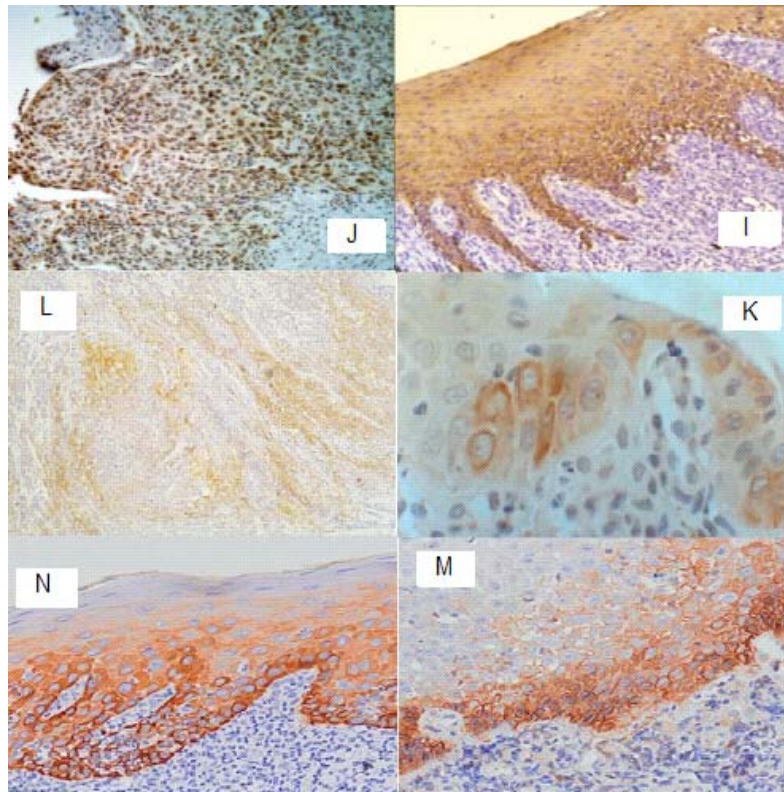
جدول ۱: توزیع سن و جنس در گروه مورد مطالعه

p value	گروه‌ها				
	مخاط نرمال دهان (n = ۱۰)	*OSCC (n = ۲۰)	**OLP (n = ۲۰)	***OLR (n = ۲۰)	
$< ۰/۰۰۱$	$۸/۲ \pm ۳۳$	$۹/۴ \pm ۵۴$	$۱۰/۸ \pm ۴۲$	$۱۰/۴ \pm ۴۴$	سن (سال)
$< ۰/۰۰۷$	۳/۷	۶/۱۴	۱۶/۴	۹/۱۱	جنسیت (نسبت زن به مرد)

*OSCC: Oral Squamous Cell Carcinom

**OLP: Oral Liken Planus

***OLR: Oral Likenoid Reaction



شکل ۲: بخش I و J: بیان CK19 در سرطان سلول سنگفرشی به صورت پیوسته (نمای ۱۰۰x و ۲۰۰x)
 بخش K و L: بیان CK19 در سرطان سلول سنگفرشی به صورت ناپیوسته (نمای ۱۰۰x و ۲۰۰x)
 بخش M و N: بیان CK19 در لیکن پلان به صورت پیوسته و ناپیوسته (نمای ۱۰۰x و ۲۰۰x)

جدول ۲: مقایسه‌ی بیان و پیوستگی سایتوکراتین ۱۹ در بین گروه‌های مورد مطالعه

گروه‌ها				p value
عادی (n = ۱۰)	* OSCC (n = ۲۰)	** OLP (n = ۲۰)	*** OLR (n = ۲۰)	
تعداد (درصد)				
۱۰ (۱۰۰)	۱۷ (۸۵)	۲۰ (۱۰۰)	۱۸ (۹۰)	۰/۲۸۷
۰ (۰)	۳ (۱۵)	۰ (۰)	۲ (۱۰)	
۰ (۰)	۲۰ (۱۰۰)	۱ (۵)	۱۹ (۹۵)	<۰/۰۰۱
۱۰ (۱۰۰)	۰ (۰)	۱۹ (۹۵)	۱ (۵)	
۶ (۶۰)	۱۷ (۸۵)	۴ (۲۰)	۱۷ (۸۵)	<۰/۰۰۱
۴ (۴۰)	۳ (۱۵)	۱۶ (۸۰)	۳ (۱۵)	

*OSCC: Oral Squamous Cell Carcinom

**OLP: Oral Lichen Planus

***OLR: Oral Lichenoid Reaction

OLR بیشترین تمایل به وجود الگوی Continuous بود و در بیماران OLP بر عکس، بیشتر Interrupted می‌باشند.

در مورد پیوستگی، ارتباط بین نوع ضایعه و پیوستگی، معنی‌دار بود ($p \text{ value} < ۰/۰۰۱$). در بیماران OSCC و

بحث

نشانگرهای تشخیصی بسیاری برای تشخیص سرطان دهان به کار می‌روند ولی هنوز نشانگر تشخیصی محافظه‌کارانه‌ای که در مراحل اولیه کاربرد داشته باشد یافت نشده است (۲۴). در مطالعه‌ی حاضر تلاش بر این بوده است که سایتوکراتین‌ها با استفاده از CK۱۹ به این جایگاه مهم دست یابند.

از آنجایی که نشانگر CK۱۹، هم در بافت نرمال و هم در بافت دچار تغییرات نئوپلاستیک شده بروز می‌کند، به عنوان نشانگر تشخیصی برای یافتن مشی اپی‌تلیالی و به تبع آن تغییرات نئوپلاستیک مورد استفاده قرار می‌گیرد (۲۵). این نشانگر معمولاً در بافت ساده‌ی اپی‌تلیومی و همچنین در بافت‌های مطبق غیر کراتینه‌ز پدیدار می‌شود و به صورت لکه‌ای و هتروژنوس مناطقی از لایه‌ی بازال و در مواردی سوپرابازال را رنگ می‌دهد ولی پژوهشگران معتقد هستند در موارد نرمال، نتیجه‌ی رنگ‌پذیری مناطق سوپرابازال منفی می‌باشد (۲۳). همچنین لندبرگ و رینوالد (۲۶) نیز بر این اعتقاد هستند که بیان CK۱۹ در لایه‌ی بازال و سوپرابازال به عنوان یک مارکر تشخیصی در تغییرات دیسپلاستیک و پیش بدخیمی محسوب می‌شود. بویزیک و همکاران (۲۷) نیز بر این باور هستند که بروز این نشانگر در لایه‌های سوپرابازال از نشانه‌های تغییرات بدخیمی در اپی‌تلیوم می‌باشد. بطور کلی، بسیاری از پژوهشگران معتقدند که بیان CK۱۹ در لایه‌های بازال و سوپرابازال فارغ از تغییرات کراتوتیک، نشان‌دهنده‌ی تغییرات بدخیمی و پیش بدخیمی می‌باشد (۲۶، ۲۸).

در مطالعه‌ی حاضر میزان رنگ‌پذیری CK۱۹ در لایه‌ی بازال، تنها در یک مورد از ۲۰ نمونه‌ی OLP به شیوه‌ی هتروژنوس در هر دو ناحیه‌ی بازال و سوپرابازال رنگ‌پذیری نشان داد (۵ درصد)، اما هیچ‌گونه رنگ‌پذیری سوپرابازالی در نمونه‌های دیگر مشاهده نگردید (۹۵ درصد). نمونه‌های رنگ‌پذیرفته همراه با بیان محدود و اکثراً (۸۰ درصد) گسسته بودند که شباهت با مطالعات واندروولد و همکاران (۲۹) و همچنین مطالعه‌ی جاکوز و

در افراد نرمال، توزیع به صورت متعادل بود. نکته: ارتباط سن و جنس هم با پیوستگی و بیان CK۱۹ بررسی شد که ارتباط سن با دو شاخص مذکور به لحاظ آماری معنی‌دار بود.

در آنالیز چند متغیره به دلیل تفاوت توزیع سنی و جنسیتی در گروه‌های مورد مطالعه، برای حذف اثر مخدوش‌کنندگی احتمالی این متغیرها از مدل‌های رگرسیونی استفاده شد.

برای بررسی ارتباط بین بیماری‌های مورد مطالعه (در مقایسه با گروه شاهد) و بیان ایمونوهیستوشیمیایی CK۱۹ سوپرابازال از مدل رگرسیونی Binary logistic regression استفاده شد. نتایج این مدل‌سازی نشان داد که پس از حذف اثر سن و جنس، ارتباطی بین بیان این نشانگر و نوع بیماری وجود دارد.

برای بررسی ارتباط بین بیماری‌های مورد مطالعه (در مقایسه با گروه شاهد) و پیوستگی CK۱۹ از مدل رگرسیونی Binary logistic regression استفاده شد. نتایج این مدل‌سازی نشان داد که پس از حذف اثر سن و جنس، بین OSCC و پیوستگی این نشانگر، ارتباط آماری معنی‌داری وجود دارد؛ به گونه‌ای که این عارضه با الگوی Continuous در ارتباط است:

(OR [CI۹۵]: ۰/۰۶ [۰/۴۰۰ – ۰/۸۰]; p value = ۰/۳۳۰)

همچنین ارتباط مشابهی بین OLR با الگوی Continuous وجود داشت:

(OR [CI۹۵]: ۰/۱۰ [۰/۰۱ – ۰/۸۸]; p value = ۰/۰۳۸)

همان‌گونه که مشاهده می‌شود پس از حذف اثر سن، ارتباط OLP و الگوی Interrupted دیگر به چشم نمی‌خورد به عبارت بهتر، ارتباط مشاهده شده در جدول ۲ به اثر مخدوش‌کنندگی سن مربوط می‌شد.

نتیجه‌ی نهایی این که پیوستگی CK۱۹ با OSCC و نیز بطور مشابه با OLR ارتباط قابل ملاحظه‌ای دارد که می‌تواند استفاده‌ی بالینی خاص خود را داشته باشد.

همکاران (۲۳) را دارا می‌باشد. در تضاد با یافته‌های فوق، موارد گزارش شده‌ی بوسنیک و همکاران (۲۷) می‌باشد که گزارشی از رنگ‌پذیری کامل سلول‌های لایه‌ی بازال و رنگ‌پذیری پراکنده‌ی سوپرابازال ضایعات لیکن‌پلان، موارد مطالعاتی خود را بیان نموده‌اند.

بر اساس یافته‌های ما، بیان CK۱۹ در نمونه‌های رنگ‌آمیزی شده از مخاط نرمال و لیکن‌پلان دهانی یکسان بوده که این الگوی تظاهر با یافته‌های اسکولز، ژاکس و همکاران همسو می‌باشد (۲۳، ۳۰). ولی سو و همکاران (۳۱) بر این عقیده بودند که بیان CK۱۹ در لایه‌های سوپرابازال، نشانه‌ای از تغییرات بدخیمی نمی‌باشد. در مطالعه‌ی ما، نمونه‌های لیکن‌پلان دهانی، فاقد تغییرات دیسپلازی بودند. شایان ذکر است با توجه به یافته‌های یوربیزو ولز و همکاران (۳۲)، ضایعات لیکن‌پلانی که تغییرات دیسپلاستیک را از خود بروز می‌دهند، الگوی تغییرات بدخیمی را به دنبال ندارند. با توجه به این مطلب و مطالعات گذشته، نحوه‌ی بیان CK۱۹ در لیکن‌پلان دهانی از جامعه‌ی مطالعاتی به جامعه‌ی دیگر متفاوت می‌باشد، لذا مطالعات بیشتری بر روی رابطه‌ی یافته‌های هیستوپاتولوژیک و بالینی لازم می‌نماید تا فرایند تشخیصی لیکن‌پلان دهانی و مشی تغییرات اپی‌تلیالی آن قابل پیش‌بینی شود.

کالتران و همکاران (۳۳) گزارش کرده‌اند بر خلاف اپی‌تلیوم نرمال و ضایعات هایپرپلاستیک دهانی که فقط CK۱۹ در لایه‌ی بازال بیان می‌شود، این پروتئین به عنوان نشانگر ویژه برای تشخیص دیسپلازی متوسط تا شدید کارسینومای درجا در اپی‌تلیوم مخاط دهان، در لایه‌ی سوپرابازال بیان می‌گردد. همچنین نویسنده متذکر می‌شود که بیان CK۱۹ در لایه‌ی سوپرابازال جهت تشخیص تغییرات پیش بدخیمی در اپی‌تلیوم دهانی حساس و اختصاصی نمی‌باشد.

در مطالعه‌ی حاضر، رنگ‌پذیری نمونه‌های مخاط نرمال با تمرکز در سلول‌های لایه‌ی بازال بیان CK۱۹ را از خود بروز دادند که این همسو با مطالعات دیگران بوده است (۳۳-۳۵).

بیان CK۱۹ در نمونه‌های لیکن‌پلان دهانی و الگوی تظاهر آن در مطالعه‌ی حاضر با بررسی انجام شده توسط دانوتای و همکاران (۴) یکسان بوده و محدود به مناطقی از سلول‌های لایه‌ی بازال می‌باشد.

در مقایسه، ایچیکاوا و همکاران (۳۶) گزارشی مبنی بر عدم رنگ‌پذیری نمونه‌های لیکن‌پلان دهانی‌شان را اعلام کرده بودند که این تفاوت می‌تواند به دلیل تفاوت آنتی‌بادی مورد استفاده باشد.

در مطالعه‌ی ما، CK۱۹ در نمونه‌های OSCC تماماً در ناحیه‌ی سوپرابازال بیان شد که بیان آنها غالباً پیوسته بود و از میزان بالای ۱۰۰ درصدی برخوردار بود. CK۱۹ در نمونه‌های سرطان دهانی در لایه‌ی سوپرابازال و بازال بیان گردید که این یافته در اکثریت نمونه‌های سرطان دهانی مورد مطالعه‌ی دیگران، به یک میزان بوده است که تصور می‌شود این امر به دلیل همسان بودن درجه‌ی ضایعه و عوامل مؤثر در نحوه‌ی زندگی روزمره‌ی بیماران (شرایط اجتماعی و اقتصادی) بوده است.

در مطالعه‌ی حاضر الگوی تظاهر CK۱۹ در لایه‌ی بازال بوده و سلول‌های لایه‌ی بازال از کاهش بیان CK۱۹ برخوردار بودند که تصور می‌شود شاید این کاهش رنگ‌پذیری در سلول‌های لایه‌ی بازال به علت نیاز به از بین رفتن همبستگی سلول‌های لایه‌ی بازال و فراهم‌آوری امکان مهاجم می‌باشد که این بیان توسط پلادینی و همکاران (۳۷) و کرو و همکاران (۱۱) و برخی مطالعات دیگر (۱۳، ۲۶) نیز ذکر گردیده است.

باید توجه داشت که ممکن است CK۱۹ را بتوان به عنوان یک نشانگر تغییرات بدخیمی مورد استفاده قرار داد، ولی در هنگام تفسیر می‌بایست به شرایط موجود در سلول‌های لایه‌ی بازال به ویژه تغییرات دژنراتیو آن توجه کافی داشت، زیرا این دسته تغییرات باعث کاهش واکنش CK۱۹ در میان سلول‌های لایه‌ی بازال که خاستگاه اصلی تظاهر این نشانگر است می‌شود (۴).

ارزش تشخیصی بالینی بیان CK۱۹ در بیماران سرطان سلول‌های سنگفرشی دهان هنوز به طور کامل مسجل نشده است. افزایش بیان CK۱۹ در لایه‌ی سوپرابازال از مخاط دهانی با تغییرات پیش بدخیمی در اپی‌تلیوم دهانی مرتبط دانسته می‌شود.

می‌دانیم در مخاط نرمال دهان، CK۱۹ تنها در لایه‌ی بازال بیان می‌شود، ولی در مخاط دیسپلاستیک این تظاهر یا در لایه‌ی بازال مثبت خواهد بود و یا اساساً تظاهری از خود نشان نمی‌دهد. در OSCC این پروتئین در تمامی لایه‌های سلولی ضایعه از جمله بافت مهاجم بروز می‌کند (۲۸، ۳۱، ۳۸-۴۰).

ورا و همکاران (۳۸) دریافتند که میزان بیان CK۱۹ در سرطان سلول‌های سنگفرشی زبان، ۲۹ درصد می‌باشد. این در حالی است که هاماکاوا و همکاران (۴۰) بیان داشتند که این میزان تظاهر در OSCC برابر با ۶۶/۷ درصد بوده است که از این میزان، ۲۴ درصد با رنگ‌پذیری شدید ذکر شده است. نای و همکاران (۴۲) به نتایج صد در صدی در بیان CK۱۹ در OSCC‌ها دست یافتند. از این رو ما نیز مقایسه‌ی خود را بر اساس بیان CK۱۹ در بافت سرطانی انجام دادیم که از ۲۰ مورد سرطان سلول‌های سنگفرشی دهانی، ۱۷ مورد با رنگ‌پذیری قوی و پیوسته که برابر با ۸۵ درصد از نمونه‌ها می‌باشد، که این خود با مطالعات بررسی شده و نتایج بالای تظاهر سایر مطالعات هماهنگی داشت.

میزان بروز CK۱۹ در بافت سرطانی، بسیار بالاتر از بافت حاشیه‌ای است. در مطالعه‌ی حاضر رابطه‌ی بین شدت و پیوستگی بیان و درجه‌ی سرطان‌ها به علت یکسان بودن کلیه‌ی درجات نمونه‌های انتخابی یافت نگردید که این نتایج با مطالعات مرور شده نیز همسو می‌باشد. زینبرگ و رینورلد گزارش کرده‌اند (۲۶) که بیان CK۱۹ در سرطان سلول‌های سنگفرشی کاملاً تمایز یافته، بیانی منفی دارد و این نمونه‌های کم و متوسط متمایز هستند که تظاهر مثبتی از این پروتئین را نشان می‌دهد. همچنین بیان کم CK۱۹ در سرطان‌های دهانی کاملاً تمایز یافته که به روش ایمونوهیستوشیمی بررسی گردیده، مطرح است (۴۰-۴۲).

ژانگ و چن در مطالعات خود بر این عقیده بودند که CK۱۹ همچنین می‌تواند به عنوان نشانگر تشخیصی در تعیین درجه‌ی تغییرات سلولی (Grading) بدخیمی‌های دهانی مورد استفاده قرار گیرد (۴۳).

گرچه بیان CK۱۹ در بافت سرطانی به صورت آماری در پیش‌آگهی مثرثمر نمی‌باشد اما تظاهر CK۱۹ در بافت حاشیه‌ای بیانگر احتمال عود و مرگ بر اثر سرطان اولیه می‌باشد، زیرا تعداد عود و مرگ و میر در بیماران دارای حاشیه‌ی رنگ پذیرفته بیشتر است. با این حال پیگیری و مطالعات دقیق این قبیل بیماران برای نتیجه‌گیری بهتر لازم است. در ۲۰ نمونه‌ی OLR مورد بررسی در این مطالعه، تمامی نمونه‌ها علاوه بر رنگ‌پذیری لایه‌ی بازال، تظاهرات سوپرابازالی نیز از خود نشان داده‌اند و تفاوت تنها در شدت بیان CK۱۹ در این دست ضایعات می‌باشد. در نمونه‌های OLR این مطالعه، با اینکه از لحاظ هیستوپاتولوژیک مشی نزدیکی با ضایعات OLP دارند (۱۵) ولی تفاوت قابل تأملی در بیان، تظاهر و همچنین الگوی رنگ‌پذیری CK۱۹ در میان این دو دیده می‌شود، ۹۵ درصد همراه با بیان سوپرابازالی و تنها ۵ درصد بیانی منحصر به لایه‌ی بازال است. همان‌طور که در مطالعات گذشته بیان گردیده است تظاهر CK۱۹ در OLP به لایه‌ی بازال و آن نیز نه بطور مستمر، محدود می‌شود که این یافته در مطالعات انجام شده ما نیز یکسان نمود دارد. ولی در مقابل، نمونه‌های رنگ‌پذیر شده از OLR نه تنها از لایه‌ی بازال به طور مستمر از خود رنگ‌پذیری نشان می‌دهد، بلکه این تظاهرات و بیان تا لایه‌های فوقانی‌تر و تا لایه‌ی سوپرابازال قابل مشاهده است. این الگوی رنگ‌پذیری تداعی کننده‌ی آرایش بیان CK۱۹ در نمونه‌های مطالعه شده‌ی ما می‌باشد زیرا نمونه‌های سرطانی پژوهش حاضر نیز به صورت قابل توجهی رنگ‌پذیری CK۱۹ را در لایه‌های بازال و سوپرابازال نشان می‌دهد، که این رویه با مطالعات پیشین همسو می‌باشد.

با توجه به اینکه در مرور بر مقالات گذشته، موردی از انجام بررسی CK۱۹ در ضایعات OLR در دهان انجام

نتیجه‌گیری

با توجه به یافته‌های این پژوهش و مقایسه‌ی آن با پژوهش‌های پیش‌تر، وجود شباهت‌های رفتاری سلول‌های اپی‌تلیالی در واکنش‌های لیکنوییدی دهان، با توجه به طرح و الگوی رنگ‌پذیری به واسطه‌ی نشانگر CK۱۹، بسیار نزدیک‌تر به الگوی تظاهر رنگی سلول‌های اپی‌تلیالی در سرطان سلول‌های سنگفرشی دهان بوده است. این شباهت با وجود الگوی هیستوپاتولوژی یکسان در نمونه‌ی لیکن‌پلان دهانی با واکنش لیکنوییدی دهان یافت و مشاهده نگردیده است.

از نتایج مطالعه‌ی حاضر، این استنباط را به عمل می‌آوریم که با توجه به طرح، میزان و الگوی بیان CK۱۹ در واکنش‌های لیکنوییدی دهانی، می‌توان از این نشانگر پروتئینی به عنوان وجه تمایز و ابزاری تشخیصی از واکنش لیکن‌پلان دهانی و همچنین به عنوان نشانگری با قابلیت تعیین پیش‌آگهی در احتمال تغییرات پیش بدخیمی و بدخیمی در ضایعات لیکنوییدی واکنشی دهانی بهره جست.

نپذیرفته و در پایانه‌های پژوهشی معتبر، منابعی یافت نشد از این رو استناد به روند تظاهر نشانگر CK۱۹ پژوهش‌های بیشتری در این راستا را می‌طلبد تا بتوان به درستی یافته‌های این مطالعه، که همانا شباهت رفتاری سلول‌های اپی‌تلیالی OLR با OSCC از نظر بیان است برای حصول نتیجه‌ای کاربردی‌تر از کاربرد این مارکر در پیش‌آگهی و تمایز دو ضایعه‌ی OLR و OLP از یکدیگر و همچنین امکان پیش‌بینی تغییرات بدخیمی را در ضایعات لیکنوئید واکنشی دهان به دست آورد، زیرا همان‌طور که می‌دانیم، تغییرات بدخیمی و پیش بدخیمی در واکنش‌های لیکنوئیدی دهان بسیار گزارش شده‌اند (۲۳، ۴۴، ۴۵) و این از آنجایی مهم‌تر می‌نماید که امروزه با افزایش روند مصرف داروهای گوناگون که نیاز زندگی‌های طولانی‌تر است، خطر وقوع واکنش‌های لیکنوییدی دهان را دو چندان می‌کند (۴۶-۴۹) که این توانایی برای تشخیص و تعیین پیش‌آگهی اصولی مهم‌تر و ملزوم‌تر به نظر می‌رسد.

References

1. Moll R, Divo M, Langbein L. The human keratins: biology and pathology. *Histochem Cell Biol* 2008; 129(6): 705-33.
2. Bièche I, Tozlu S, Girault I, Lidereau R. Identification of a three-gene expression signature of poor-prognosis breast carcinoma. *Mol Cancer* 2004; 3: 37.
3. Cruz I, Ciudad J, Cruz JJ, Ramos M, Gómez-Alonso A, Adansa JC, et al. Evaluation of multiparameter flow cytometry for the detection of breast cancer tumor cells in blood samples. *Am J Clin Pathol* 2005; 123(1): 66-74.
4. Dhanuthai K, Chaiyarit P, Chowsrikul W, Wongsana P, Rojanawatsirivej S. Cytokeratin 18 and 19 expression in normal mucosa, lichen planus and squamous cell carcinoma. *Acta Stomatol Croat* 2007; 41(1): 23-30.
5. Etzioni R, Urban N, Ramsey S, McIntosh M, Schwartz S, Reid B, Radich J, et al. The case for early detection. *Nat Rev Cancer* 2003; 3(4): 243-52.
6. Fabisiewicz A, Kulik J, Kober P, Brewczyńska E, Pieńkowski T, Siedlecki JA. Detection of circulating breast cancer cells in peripheral blood by a twomarker reverse transcriptase-polymerase chain reaction assay. *Acta Biochim Pol* 2004; 51(3): 747-55.
7. Aerts J, Wynendaele W, Paridaens R, Christiaens MR, van den Bogaert W, van Osterom AT, et al. A real-time quantitative reverse transcriptase polymerase chain reaction (RT-PCR) to detect breast carcinoma cells in peripheral blood. *Ann Oncol* 2001; 12: 39-46.
8. Alvero AB, Burtneess BA, Ercan AG, Sapi E. Improved method for the detection of cytokeratin 19 positive cells in the peripheral blood of breast cancer patients. *Lab Invest* 2004; 84(5): 658-61.
9. Bilchik A, Miyashiro M, Kelley M, Kuo C, Fujiwara Y, Nakamori S, et al. Molecular detection of metastatic pancreatic carcinoma cells using a multimarker reverse transcriptase-polymerase chain reaction assay. *Cancer* 2000; 88(5): 1037-44.

10. Hansson A, Bloor BK, Haig Y, Morgan PR, Ekstrand J, Grafstrom RC. Expression of keratins in normal, immortalized and malignant oral epithelia in organotypic culture. *Oral Oncol* 2001; 37(5): 419-30.
11. Crowe DL, Milo GE, Shuler CF. Keratin 19 downregulation by oral squamous cell carcinoma lines increases invasive potential. *J Dent Res* 1999; 78(6): 1256-63.
12. Trask DK, Band V, Zajchowski DA, Yaswen P, Suh T, Sager R. Keratins as markers that distinguish normal and tumor-derived mammary epithelial cells. *Proc Natl Acad Sci USA* 1990; 87(6): 2319-23.
13. Hu L, Crowe DL, Rheinwald JG, Chambon P, Gudas LJ. Abnormal expression of retinoic acid receptors and keratin 19 by human oral and epidermal squamous cell carcinoma cell lines. *Cancer Res* 1991; 51(15): 3972-81.
14. Regezi JA, Sciubba JJ, Jordan C.K. Oral pathology: clinical pathologic correlations. 5th ed. California: Saunders; 2008. p. 98.
15. Neville BW, Damm DD, Allen C, Bouquot JE. Oral and maxillofacial pathology. 3rd ed. Philadelphia, PA: W.B. Saunders; 2009. p. 782-8.
16. Ghalayani P, Razavi Sm, Gholammi D. Comparative study of number and distribution of Ig Cells in oral lichen planus and oral lichenoid lesions. *Dent Res J* 2009; 6(1): 1-5.
17. Serrano-Sanchez P, Bagan JV, Jimenez –Soriano Sarrion G. Drug induced oral lichenoid reaction. A review of literature. *J Clin Exp Dent* 2010; 2(2): e71-5.
18. Ditrichova D, Kapralova S, Tichy M, Ticha V, Dobesova J, Justova E, et al. Oral lichenoid lesions and allergy to dental materials. *Biomed Pap Med Fac Univ Palacky Olomouc Czech Repub* 2007; 151(2): 333-9.
19. Jahanshahi Gh, Aminzadeh A. A histochemical and immunohistochemical study of mast cells in differentiating oral lichen planus from oral lichenoid reaction. *Quintessence Inter* 2010; 41(3): 221-7.
20. Landis SH, Murray T, Bolen S, Wingo PA. Cancer statistics. *CA cancer J Clin* 1998; 48(1): 6-29.
21. Center for Disease Control, Non-Associate Assistant, Cancer Department, Ministry of Health and Medical Education, and Health Assistant. The official report of the year for registration of cancer cases in 2005 [Online]. Available from: URL: <http://www.2ctor.com/> [In Persian].
22. Day GL, Blot WJ. Second primary tumors in patients with oral cancer. *Cancer* 1992; 70(1): 14-9.
23. Jacques CM, Periera AL, Maia V, Cuzzi T, Ramos-e-Silva M. Expression of cytokeratins 10, 13, 14 and 19 in oral lichen planus. *J of Oral Sci* 2009; 51(3): 355-65.
24. Babiker AY, Rahmani AH, Abdalaziz MS, Albutti A, Aly SM, Ahmed HG. Expressional analysis of p16 and cytokeratin 19 protein in the genesis of oral squamous cell carcinoma patients. *Int J Clin Exp Med* 2014; 7(6): 1524-30.
25. Rosai J. Rosai and Ackerman's surgical pathology, 10th ed. Maryland Heights, Missouri: Mosby Elsevier; 2011. p. 242-3.
26. Lindberg K, Rheinwald JG. Suprabasal 40 kd keratin (K19) expression as an immunohistologic marker of premalignancy in oral epithelium. *Am J Pathol* 1989; 134(1): 89-98.
27. Boissic S, Ouhayoun JP, Branchet MC, Frances C, Beranger JY, Le Charpentier Y, et al. Alteration of cytokeratin expression in the oral lichen planus. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 1995; 79: 207-15.
28. Wu YJ, Rheinwald JG. A new small (40kd) keratin filament protein made by some cultured human squamous cell carcinomas. *Cell* 1981; 25(3): 627-35.
29. van der Velden LA, Manni JJ, Ramaekers FC, Kuijpers W. Expression of intermediate filament proteins in benign lesions of the oral mucosa. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 1999; 256: 514-9.
30. Schulz J, Ermich T, Kasper M, Raabe G, Schumann D. Cytokeratin pattern of clinically intact and pathologically changed mucosa. *Int J Oral Maxillofac Surg* 1992; 21(1): 35-9.
31. Su L, Morgan PR, Lane EB. Keratin 14 and 19 expression in normal, dysplastic and malignant oral epithelia. A study using in situ hybridization and immunohistochemistry. *J Oral Pathol Med* 1996; 25(6): 293-301.
32. Urbizo-Velez J, Rodriguez Perez I, Albercht M, Banoczy J. Comparative histopathological studies in oral lichen planus. *Acta Morphol Hung* 1990; 38(1): 71-81.
33. Coltrera MD, Zarbo RJ, Sakr WA, Gown AM. Markers for dysplasia of the upper aerodigestive tract. Suprabasal expression of PCNA, p53, and CK19 in alcohol-fixed, embedded tissue. *Am J Pathol* 1992; 141(4): 817-25.
34. Ogden GR, Chisholm DM, Adi M, Lane EB. Cytokeratin expression in oral cancer and its relationship to tumor differentiation. *J Oral Pathol Med* 1993; 22(2): 82-6.

35. Chaiyarit P, Ma N, Hiraku Y, Pinlaor S, Yongvanit P, Jintakanon D, et al. Nitrate and oxidative DNA damage in oral lichen planus in relation to human oral carcinogenesis. *Cancer Sci* 2005; 96(9): 553-9.
36. Ichikawa E, Watanabe S, Takahashi H. Keratin and involucrin expression in discoid lupus erythematosus and lichen planus. *Arch Dermatol Res* 1997; 289(9): 519-26.
37. Paladini RD, Takahashi K, Bravo NS, Coulombe PA. Onset of re-epithelialization after skin injury correlates with a reorganization of keratin filaments in wound edge keratinocytes: defining a potential role for keratin 16. *J Cell Biol* 1996; 132(3): 381-97.
38. Vora HH, Shah NG, Patel DD, Trivedi TI, Chikhlikar PR. Prognostic significance of biomarkers in squamous cell carcinoma of the tongue: multivariate analysis. *J Surg Oncol* 2003; 82(1): 34-50.
39. Moll R, Krepler R, Franke WW. Complex cytokeratin polypeptide patterns observed in certain human carcinomas. *Differentiation* 1983; 23(3): 256-69.
40. Hamakawa H, Bao Y, Takarada M, Fukuzumi M, Tanioka H. Cytokeratin expression in squamous cell carcinoma of the lung and oral cavity: an immunohistochemical study with possible clinical relevance. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 1998; 85(4): 438-43.
41. Ram Prasad VV, Nirmala NR, Kotian MS. Immunohistochemical evaluation of expression of cytokeratin 19 in different histological grades of leukoplakia and oral squamous cell carcinoma. *Indian J Dent Res* 2005; 16(1): 6-11.
42. Nie MH, Zhong L, Zeng GM, Li BQ. The changes of cytokeratin 19 during oral carcinogenesis. *Chin J Stomatol* 2002; 37(3): 187-90. [In Chinese]
43. Zhong LP, Zhao SF, Chen GF, Ping FY, Xu ZF, Hu JA. Increased levels of CK19 mRNA in oral squamous cell carcinoma tissue detected by relative quantification with real-time polymerase chain reaction. *Arch Oral Biol* 2006; 51(12): 1112-9.
44. Acay RR, Felizzola CR, de Araujo NS, de Sousa SO. Evaluation of proliferative potential in oral lichen planus and oral lichenoid lesions using immunohistochemical expression of p53 and Ki67. *Oral Oncol* 2006; 42(5): 475-80.
45. Prabakaran SP, Muthukrishnan A. Expression of cytokeratin 18 and 19 in oral potentially malignant disorders: a systematic review. *J Indian Acad Oral Med Radiol* 2014; 26(2): 173-7.
46. Hamburger J, Potts AJ. Non-steroidal anti-inflammatory drugs and oral lichenoid reactions. *Br Med J* 1983; 287(6401): 1258.
47. Glenert U. Drug stomatitis due to gold therapy. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 1984; 58(1): 52-6.
48. Firth NA, Reade PC. Angiotensin-converting enzyme inhibitors implicated in oral mucosal lichenoid reactions. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 1989; 67(1): 41-4.
49. Lynch MA, Brightman VJ, Greenberg MS. *Burket's oral medicine: diagnosis and treatment*. 9th ed. Philadelphia, PA: J.B. Lippincott; 1994. p. 99-111.

Immunohistochemical Evaluation of Expression of CK₁₉ Premalignant Indicator in Oral Lichenoid Reaction (OLR) Compared to Oral Lichen Planus (OLP), Oral Squamous Cell Carcinoma (OSCC) and Normal Oral Mucosa

Atousa Aminzadeh¹
Seyed Mohammad Razavi²
Ali Sabeti Sanat³

1. Assistant Professor, Department of Oral and Maxillofacial Pathology, School of Dentistry, Islamic Azad University, Isfahan (Khorasgan) Branch, Isfahan, Iran.
2. **Corresponding Author:** Professor, Department of Oral and Maxillofacial Pathology, School of Dentistry, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran.
Email: razavi@dnt.mui.ac.ir
3. Chief Resident, Department of Oral and Maxillofacial Pathology, School of Dentistry, Islamic Azad University, Isfahan (Khorasgan) Branch, Isfahan, Iran.

Abstract

Introduction: OLP is a relatively common chronic inflammatory skin disease with an immunologic background that often affects the oral mucosa. OLR is a mucosal lesion, clinically and histologically similar to OLP, and can occur in the oral cavity in response to some drugs or synthetic materials. The risk of dysplastic changes have been considered in both lesions. On the other hand, OSCC is one of the most common malignancies of the oral cavity. The aim of this study was to evaluate and compare expression of cytokeratin-19 (CK₁₉) in OLP, OLR, OSCC and normal oral mucosa in terms of their staining intensity and patterns.

Materials & Methods: This descriptive-retrospective analysis was performed on 70 samples obtained from paraffin blocks of 20 cases of OLP, 20 cases of OLR, 20 cases of OSCC and 10 samples of normal oral mucosa. CK₁₉ expression pattern and intensity of immunohistochemical staining were evaluated using Envision method. Data were analyzed with SPSS 20 using two-tailed regression test.

Results: There seemed to be a significant relationship between suprabasal expression of CK₁₉ and type of lesion (p value < 0.001). In addition, the pattern of staining in OSCC and OLR patients was predominantly continuous and in patients with OLP it was predominantly interrupted. This staining pattern distribution was balanced in normal mucosa.

Conclusion: Increased expression of CK₁₉ was dramatically consistent with region (basal and suprabasal) and type of lesion. In addition, the pattern of expression of CK₁₉ in OLR and OSCC was very similar. Therefore, perhaps this protein marker might be used as both a diagnostic tool to distinguish lichen planus from lichenoid lesions and as a detector in possible malignant transformation of lichenoid lesions.

Key words: Cytokeratin, Lichen planus, Oral lichenoid reactions, Oral squamous cell carcinoma.

Received: 16.7.2017

Revised: 2.11.2017

Accepted: 3.12.2017

How to cite: Aminzadeh A, Razavi S M, Sabeti Sanat A. Immunohistochemical Evaluation of Expression of CK₁₉ Premalignant Indicator in Oral Lichenoid Reaction (OLR) Compared to Oral Lichen Planus (OLP), Oral Squamous Cell Carcinoma (OSCC) and Normal Oral Mucosa. J Isfahan Dent Sch 2018; 14(1): 17-28.