

Frequency of Langerhans Cells in Oral Squamous Cell Carcinoma with and without Cervical Lymph Node Involvement

Ali Jamshidi¹ 

Laleh Maleki² 

Saeedeh Khalesi³ 

1. Dentist, School of Dentistry, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran.

2. Associate Professor, Dental Research Center, Department of Oral and Maxillofacial Pathology, School of Dentistry, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran.

3. **Corresponding Author:** Associate Professor, Dental Materials Research Center, Department of Oral and Maxillofacial Pathology, School of Dentistry, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran. **Email:** s_khalesi@dnt.mui.ac.ir

Abstract

Introduction: Most patients with oral squamous cell carcinoma (OSCC) are diagnosed at an advanced stage. The present study aimed to compare the frequency of Langerhans cells in OSCC with and without cervical lymph node involvement.

Materials & Methods: In this descriptive-analytical, cross-sectional study conducted at the School of Dentistry in 2024-2025, 20 OSCC samples with cervical lymph node involvement (group 1) and 20 OSCC samples without cervical lymph node involvement (group 2) were selected from the archives of the Oral Pathology Department of Isfahan Dental School and Ayatollah Kashani Hospital. To determine the number of Langerhans cells, the samples underwent immunohistochemical staining for the CD1a marker, and the number of Langerhans cells within the tumor was counted. The obtained data were statistically analyzed using independent t-tests, chi-square, Mann-Whitney and Fisher's exact tests. $P < 0.05$ was considered significant.

Results: The mean number of Langerhans cells in group 1 was significantly lower than that in group 2 ($P < 0.001$). The mean number of these cells did not differ significantly in the two groups based on age, gender, tumor size, neural invasion, and histopathological grade ($P < 0.05$). The mean number of Langerhans cells showed a significant difference based on lymphovascular invasion and clinical stage ($P < 0.001$).

Conclusion: A significant decrease in the number of Langerhans cells is associated with cervical lymph node involvement. Therefore, examining these cells can be helpful in determining prognosis and determining more appropriate treatment methods.

Key words: Langerhans; Squamous cell carcinoma; Mouth; Immunohistochemistry.

Received: 26.05.2025

Revised: 29.08.2025

Accepted: 30.09.2025

How to cite: Jamshidi A, Maleki L, Khalesi S. Frequency of Langerhans cells in oral squamous cell carcinoma with and without cervical lymph node involvement. J Isfahan Dent Sch 2025; 21(3): 226- 39.

فراوانی سلول‌های لانگرهانس در کارسینوم سلول سنگفرشی دهان با و بدون درگیری لنف نودهای گردنی

علی جمشیدی^۱ ID

لاله ملکی^۲ ID

سعیده خالصی^۳ ID

۱. دندانپزشک، کمیته تحقیقات دانشجویی، دانشکده‌ی دندانپزشکی، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران
۲. دانشیار، مرکز تحقیقات دندانپزشکی، گروه پاتولوژی دهان، فک و صورت، دانشکده‌ی دندانپزشکی، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران.
۳. نویسنده مسؤول: دانشیار، مرکز تحقیقات مواد دندان، گروه پاتولوژی دهان، فک و صورت، دانشکده‌ی دندانپزشکی، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران.
Email: s_khalesi@dnt.mui.ac.ir

چکیده

مقدمه: اغلب بیماران مبتلا به کارسینوم سلول سنگفرشی دهان (Oral Squamous Cell Carcinoma) OSCC در زمان تشخیص، بیماری پیشرفته‌ای دارند. مطالعه‌ی حاضر با هدف بررسی مقایسه‌ای فراوانی سلول‌های لانگرهانس در OSCC با و بدون درگیری لنف نودهای گردنی انجام شد.

مواد و روش‌ها: در مطالعه‌ی توصیفی-تحلیلی، از نوع مقطعی حاضر که در دانشکده‌ی دندانپزشکی در سال ۱۴۰۴ انجام شد، به بررسی ۲۰ نمونه OSCC با درگیری لنف نودهای گردنی (گروه ۱) و ۲۰ نمونه OSCC بدون درگیری لنف نودهای گردنی (گروه ۲) ثبت شده در آرشیو بخش آسیب‌شناسی دهان دانشکده‌ی دندانپزشکی اصفهان و بیمارستان آیت الله کاشانی پرداخت. جهت تعیین تعداد سلول‌های لانگرهانس، نمونه‌ها تحت رنگ‌آمیزی ایمنوهیستوشیمی با مارکر CD1a قرار گرفت و تعداد سلول‌های لانگرهانس در تومور تعیین شد. اطلاعات حاصل با استفاده از آزمون‌های T، Chi-square، Mann-Whitney و Fisher مورد تحلیل آماری قرار گرفت. میزان $P < 0/05$ معنی‌دار تلقی شد.

یافته‌ها: میانگین تعداد سلول‌های لانگرهانس در گروه ۱ به صورت معنی‌داری کمتر از گروه ۲ بود ($P < 0/001$). میانگین تعداد این سلول‌ها بر اساس سن، جنسیت، اندازه‌ی تومور، تهاجم عصبی، درجه بدخیمی (Grade) در دو گروه، اختلاف معنی‌داری نداشت ($P < 0/05$). میانگین تعداد سلول‌های لانگرهانس بر اساس تهاجم لنفووسکولار و مرحله‌ی بالینی (Stage) اختلاف معنی‌دار نشان داد ($P < 0/001$).

نتیجه‌گیری: کاهش معنی‌دار تعداد سلول‌های لانگرهانس با درگیری لنف نودهای گردنی در ارتباط است. لذا بررسی این سلول‌ها می‌تواند جهت تعیین پیش‌آگهی و تعیین روش‌های درمانی مناسب‌تر کمک کننده باشد.

کلید واژه‌ها: لانگرهانس؛ کارسینوم سلول سنگفرشی؛ دهان؛ ایمنوهیستوشیمی.

تاریخ پذیرش: ۱۴۰۴/۰۷/۰۸

تاریخ اصلاح: ۱۴۰۴/۰۶/۰۷

تاریخ ارسال: ۱۴۰۴/۰۳/۰۵

استناد به مقاله: جمشیدی علی، ملکی لاله، خالصی سعیده. فراوانی سلول‌های لانگرهانس در کارسینوم سلول سنگفرشی دهان با و بدون درگیری لنف نودهای گردنی. مجله دانشکده دندانپزشکی اصفهان. ۱۴۰۴؛ ۲۱(۳): ۲۲۶-۲۳۹.

مقدمه

سرطان‌های سر و گردن، ششمین سرطان شایع در سراسر جهان است که ۱۰-۵ درصد سرطان‌ها را شامل می‌شوند. سرطان حفره‌ی دهان، ۹۰ درصد به صورت اسکوآموس سل کارسینومای دهانی (Oral Squamous Cell Carcinoma) OSCC است که ۱۰-۱۵ درصد کل سرطان‌های سر و گردن را شامل می‌شود و به خصوص در مناطقی که مصرف بالای تنباکو، الکل و بتل کوئید دارند شیوع بالایی دارد (۱). سالانه در سراسر جهان حدوداً ۹۰۰۰۰۰ نفر به سرطان سر و گردن مبتلا می‌شوند و بیش از ۴۰۰۰۰۰ نفر بر اثر آن فوت می‌کنند. بیشترین مکانی که در حفره‌ی دهان درگیر این بیماری می‌شود، زبان است (۲). این ضایعه یکی از دلایل مهم مرگ و میر در کشورهای مختلف جهان محسوب می‌شود (۳). علیرغم تحقیقات گسترده‌ای که برای مقابله با این ضایعه مهم توسط سازمان بهداشت جهانی انجام شده است، اما تنها یک بهبودی متوسط در میزان بقای بیماران وجود داشته است. این رو نیاز به پژوهش مستمری در رابطه با جنبه‌های مختلف این تومور بدخیم برای درک بهتر پاتوژنز و اساس ایمنولوژیک آن وجود دارد (۴).

پروگنوز OSCC بسته به فاکتورهای مختلف شامل درجه بدخیمی هیستوپاتولوژیک (Grade)، سائز تومور، میزان درگیری بافت‌های اطراف، حضور متاستاز در زمان تشخیص و مکان تومور می‌تواند متفاوت باشد (۵، ۶). تشخیص هیستوپاتولوژیک دقیق و به موقع نقش مهمی در کنترل آن دارد. این تومور تمایل زیادی برای متاستازهای ناحیه‌ای و دور دست دارد که باعث می‌شود کنترل این بدخیمی بسیار سخت باشد. وضعیت لنف نوده‌های گردنی مهم‌ترین فاکتور در تعیین پیش‌آگهی در بیماران مبتلا به OSCC می‌باشد و حضور متاستاز در این لنف نودها میزان بقای ۵ ساله را کاهش می‌دهد. بنابراین از مهم‌ترین فاکتور در بقای این بیماران کنترل متاستازهای ناحیه‌ای است (۷).

سلول‌های لانگرهانس برای اولین بار توسط پل لانگرهانس در سال ۱۸۶۸ به عنوان سلول‌های دندریتی شکل

توصیف شد که در اپیتلیوم سنگفرشی اپیدرم قرار داشتند. بعدها، این سلول‌ها در تمام اپیتلیوم سنگفرشی طبقه‌بندی شده پستانداران شناسایی شدند. سلول‌های دندریتیک نقش مهمی در مکانیسم‌های دفاعی موضعی در اپیتلیوم دارند. آنها بین کراتینوسیت‌ها قرار می‌گیرند، اما توسط اتصالات سلولی به آنها متصل نمی‌شوند و حاوی گرانول‌های بزرگی به نام گرانول Birbeck هستند. این سلول‌ها به عنوان سلول‌های ارائه دهنده‌ی آنتی‌ژن در طول شروع پاسخ‌های ایمنی عمل می‌کنند (۸). سلول‌های دندریتیک، نقش اصلی را در تنظیم پاسخ‌های ایمنولوژیک ذاتی و تطبیقی از جمله ایمنی ضد توموری، ایفا می‌کنند (۹). بر خلاف سلول‌های لانگرهانس اپیدرمی پوست که از پیش‌سازهای جنینی بلافاصله پس از تولد ایجاد می‌شوند و به صورت محلی خود نگهداری می‌شوند، سلول‌های لانگرهانس مخاط دهان به طور مداوم از پیش‌سازهای مغز استخوان ایجاد می‌شوند (۴). با توجه به محل اپیتلیالی آنها، تصور می‌شود سلول‌های لانگرهانس اولین سلول‌های معرفی‌کننده‌ی آنتی‌ژن هستند که با رویدادهای سرطان‌زای اولیه مواجه شده و در برابر آن واکنش نشان می‌دهند. با این وجود، مطالعات قبلی شواهد متناقضی برای سلول‌های اپیدرمی و دهانی به ترتیب در مورد SCC پوست و دهان ارائه کرده‌اند. بطوریکه در آنها سلول‌های اپیدرمی دارای فعالیت ضد توموری در SCC پوستی گزارش شده است (۱۰)، مطالعات دیگر تأثیر مضر این سلول‌ها را در این بیماری نشان دادند (۱۱). نقش لانگرهانس‌های دهانی در OSCC نیز مبهم باقی مانده است (۴، ۱۲).

بیش از نیمی از بیماران مبتلا به OSCC در زمان تشخیص بیماری پیشرفته‌ای دارند و علیرغم رژیم‌های درمانی تهاجمی، بقای طولانی‌مدت کلی کم است (۵۰ درصد). این امر لزوم تعیین شاخص‌های پیش‌آگهی را نشان می‌دهد که می‌توانند برای انتخاب رویکردهای درمانی بهتر و پیشگیری از عود، متاستاز و مرگ استفاده شوند (۱۳). یک مسأله هنوز حل نشده در مورد تشکیل تومور مربوط به نقشی است که سیستم ایمنی در جلوگیری از تشکیل و پیشرفت نئوپلازی، از جمله OSCC

ایفا می‌کند. ایمنی ضد تومور در طول تاریخ به عنوان یک مانع حیاتی برای رشد و گسترش سلول‌های سرطانی دیده می‌شود و این می‌تواند با استفاده از ایمونوتراپی برای دستیابی به پاسخ‌های بالینی ضد تومور تعدیل شود.

با این حال، اخیراً مشخص شده است که ایمنی مرتبط با تومور، به ویژه ریزمحیط التهابی، اثر متناقضی در افزایش تومورزایی و پیشرفت دارد (۱۴). در زمینه‌ی ریزمحیط مخاطی، سلول‌های دندریتیک با ارائه آنتی‌ژن به سلول‌های T در مسیر پیچیده سازگاری بافتی اصلی دخیل هستند. فراوان‌ترین نوع سلول دندریتیک در حفره‌ی دهان، سلول‌های لانگرهانس دندریتیک است و شواهد فعلی نقش متضادی را در پیشرفت بدخیمی نشان می‌دهند. با توجه به مطالعات محدودی که در این زمینه انجام شده است، هدف اصلی ما در این مطالعه، بررسی مقایسه‌ای فراوانی سلول‌های لانگرهانس در OSCC با و بدون درگیری لنف نودهای گردنی از طریق مارکر CD1a بوده است. فرضیه‌ی صفر مطالعه عدم تفاوت تعداد سلول‌های لانگرهانس در دو گروه مطالعه می‌باشد.

مواد و روش‌ها

در مطالعه‌ی توصیفی-تحلیلی از نوع مقطعی حاضر با کد اخلاق IR.MUL.DHMT.REC.1403.071 در دانشگاه علوم پزشکی اصفهان در سال ۱۴۰۴ مورد تصویب قرار گرفت، ۲۰ نمونه کارسینوم سلول سنگفرشی دهان با درگیری لنف نودهای گردنی (گروه ۱) و ۲۰ نمونه بدون درگیری لنف نودهای گردنی (گروه ۲) از موارد ثبت شده در آرشیو بخش آسیب‌شناسی بیمارستان آیت الله کاشانی و دانشکده‌ی دندانپزشکی اصفهان که به روش بیوپسی اکسیژنال تهیه شده بودند، به روش نمونه‌گیری آسان انتخاب و بررسی شدند. برای اطمینان از درگیر بودن یا نبودن غدد لنفاوی، تمامی نمونه‌ها از بیماران تحت جراحی دایسکشن گردن تهیه شده بودند. نمونه‌های با بیوپسی اینسیژنال، فاقد اطلاعات بالینی لازم و فاقد کیفیت مناسب بلوک از مطالعه خارج شدند.

اطلاعات بالینی شامل سن، جنس، مکان ضایعه، اندازه‌ی تومور، درجه بدخیمی (Grade) و مرحله‌ی بالینی ضایعات (Stage) از پرونده بیماران استخراج گردید سپس لام‌های تهیه شده با رنگ‌آمیزی هماتوکسیلین-ئوزین توسط دو نفر پاتولوژیست دهان به طور همزمان با میکروسکوپ نوری (Olympus BX41TF, Tokyo, Japan) مورد بررسی قرار گرفتند. درجه‌ی هیستوپاتولوژی تومور (Grade) بر اساس طبقه‌بندی Bryne تعیین گردید (۱۵). جهت انجام رنگ‌آمیزی ایمنوهیستوشیمی، کیفیت بلوک‌های بافتی بررسی شده و پس از تأیید و انتخاب نمونه‌ها، جهت انجام رنگ‌آمیزی ایمنوهیستوشیمی برای نشانگر CD1a (Leica Biosystems Newcastle Ltd., United Kingdom) مراحل زیر را طی کردند. رنگ‌آمیزی ایمنوهیستوشیمی روی مقاطع بافتی پارافینه شده با ضخامت ۳-۴ میکرومتر انجام شد. مقاطع بافتی دپارافینه و سپس توسط آب مقطر، رهیدراته شد. جهت بلاک فعالیت آنزیمی اندوژن مقاطع بافتی به مدت ۳ دقیقه در هیدروژن پراکسید ۳ درصد قرار گرفته و سپس شسته شد. جهت بازیافت آنتی‌ژن از بافر پیشنهاد شده (DAKO, USA, Carpinteria, CA,) 0.01M citrate buffer pH=6 استفاده شد. نمونه‌ها در محلول قرار گرفته و حرارت داده شدند و پس از رسیدن به دمای جوش، ۱۰ دقیقه در آن دما گذاشته و بلافاصله نمونه‌ها در آب سرد قرار گرفتند. مقاطع بافتی به مدت ۱ الی ۵ دقیقه در (TBS, Tris Buffer Saline) شسته و سپس به مدت ۱۰ دقیقه پروتئین بلاکینگ شدند. پس از آن نمونه‌ها در دمای ۴ درجه‌ی سانتی‌گراد و با مارکر CD1a انکوبه شده و سپس به مدت ۲ الی ۵ دقیقه در TBS شسته شدند. در مرحله‌ی بعدی، نمونه‌ها با آنتی‌بادی ثانویه مناسب (EnVision mouse, System HRP) و به مدت ۶۰ دقیقه در دمای اتاق انکوبه شده و به مدت ۲ تا ۵ دقیقه در TBS شسته شدند. رنگ‌آمیزی نهایی با کروموژن (DAKO, Diaminobenzidine) انجام گرفته و سپس شست و شو با آب مقطر و در نهایت رنگ‌آمیزی زمینه با هماتوکسیلین (Sigma Chemical Co., St. Louis, MO, USA) انجام گرفت. لام‌های تهیه

۲۸ (version 28, IBM Corporation, Armonk, NY) شد و سپس توسط تهیه جداول توزیع فراوانی، آزمون‌های T، Chi-square، Mann-Whitney و Fisher مورد تحلیل آماری قرار گرفت. میزان $P < 0/05$ معنی‌دار تلقی شد.

یافته‌ها

بر اساس نتایج مطالعه‌ی حاضر و جدول ۱، سن بیماران مبتلا به OSCC بدون درگیری لنف نوده‌ای گردنی (گروه ۲) بیشتر از بیماران با درگیری لنف نود گردنی (گروه ۱) بود ولی این اختلاف بر اساس آزمون Independent Sample T-test معنی‌دار نبود ($P = 0/616$). همچنین اگرچه توزیع جنسیتی در گروه ۱ در مردان بیشتر بوده است و در گروه دو در زنان بیشتر بود، اما بر اساس آزمون Chi-square اختلاف معنی‌داری بین جنسیت و دو گروه مورد مطالعه مشاهده نشد ($P = 0/342$).

شده با رنگ‌آمیزی ایمنوهیستوشیمی توسط دو نفر پاتولوژیست با میکروسکوپ نوری بطور همزمان در حضور دانشجو و Blind بررسی و تعداد سلول‌های رنگ گرفته در اپیتلیوم و استرومای همبندی برای مارکر CD1a تعیین گشته و سلول‌های رنگ گرفته با بزرگنمایی ۴۰۰ در ۱۰ فیلد میکروسکوپی به صورت تصادفی شمارش شدند. سلول‌ها به عنوان سلول‌های لانگرهانس با معیارهای زیر مشخص شدند: معیارها: (الف) سلول‌های رنگ گرفته سیتوپلاسمی و غشایی قهوه‌ای رنگ، (ب) حداقل یک زائده دندریتیک باید در سطح سلول وجود داشته باشد (۱۶). نمونه‌ی به دست آمده از تیموس به عنوان کنترل مثبت و با یک کنترل منفی که در آن افزودن آنتی‌بادی اولیه حذف شود، استفاده شد.

در نهایت اطلاعات بالینی، هیستوپاتولوژیک و نتایج رنگ‌آمیزی ایمنوهیستوشیمی وارد نرم‌افزار SPSS نسخه‌ی

جدول ۱. توزیع فراوانی نمونه‌های مورد پژوهش بر اساس متغیرهای بالینی و هیستولوژی

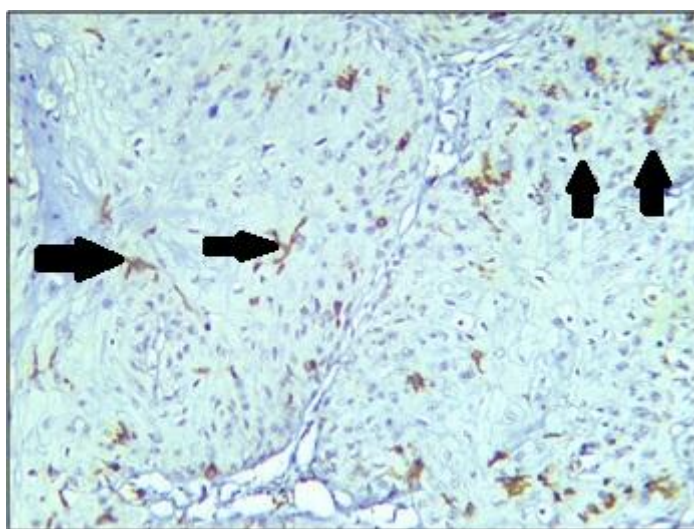
متغیر	گروه ۱ فراوانی (درصد)	گروه ۲ فراوانی (درصد)	کل فراوانی (درصد)	معنی‌داری
میانگین سنی (میانگین $\pm$ انحراف معیار)	۱۷/۵۶ $\pm$ ۵۷/۵۵	۱۵/۵۳ $\pm$ ۶۰/۲	۱۶/۴۲ $\pm$ ۵۸/۸۸	۰/۶۱۶
جنسیت	مرد	۱۱(۵۵)	۸(۴۰)	۱۹(۴۷/۵)
	زن	۹(۴۵)	۱۲(۶۰)	۲۱(۵۲/۵)
مکان	زبان	۱۴(۷۰)	۱۶(۸۰)	۳۰(۷۵)
	مخاط آلوئولر	۶(۳۰)	۴(۲۰)	۱۰(۲۵)
اندازه‌ی تومور (میانگین $\pm$ انحراف معیار)	۱۰/۹۶ $\pm$ ۲۴/۶۰	۱۵/۲۲ $\pm$ ۲۴/۸۰	۱۳/۰۹ $\pm$ ۲۴/۷	۰/۹۶۲
تهاجم لنفووسکولار	دارد	۱۸(۹۰)	۲(۱۰)	۲۰(۵۰)
	ندارد	۲(۱۰)	۱۸(۹۰)	۲۰(۵۰)
تهاجم عصبی	دارد	۴(۲۰)	۸(۴۰)	۱۲(۳۰)
	ندارد	۱۶(۸۰)	۱۲(۶۰)	۲۸(۷۰)
عمق تهاجم (میانگین $\pm$ انحراف معیار)	۹/۲ $\pm$ ۱۱/۳	۵/۷۲ $\pm$ ۸/۶۶	۷/۶۸ $\pm$ ۹/۹۸	۰/۲۸۳
درجه‌ی بدخیمی (Grade)	Well Differentiated	۱۲(۶۰)	۱۴(۷۰)	۲۶(۶۵)
	Moderate Differentiated	۷(۳۵)	۵(۲۵)	۱۲(۳۰)
	Poorly Differentiated	۱(۵)	۱(۵)	۲(۵)
مرحله‌ی بالینی (Stage)	I	۰(۰)	۳(۱۵)	۳(۷/۵)
	II	۰(۰)	۱۴(۷۰)	۱۴(۳۵)
	III	۱۳(۶۵)	۳(۱۵)	۱۶(۴۰)
	IV	۷(۳۵)	۰(۰)	۷(۱۷/۵)

همچنین بیشترین میزان محل درگیری در دو گروه مربوط به زبان بود و بر اساس آزمون Chi-square اختلاف معنی‌داری بر اساس مکان ضایعه مشاهده نشد ($P = 0/465$). اندازه‌ی تومور نیز در دو گروه مطالعه، بر اساس آزمون Independent Sample T-test اختلاف معنی‌داری نشان نداد ($P = 0/962$). در ۹۰ درصد بیماران با درگیری لنف نودهای گردنی، تهاجم لنفوسکولار مشاهده شد، در حالیکه تنها ۱۰ درصد بیماران بدون درگیری لنف نودهای گردنی تهاجم لنفوسکولار داشتند و بر اساس آزمون Chi-square این اختلاف معنی‌دار بود ($P < 0/001$).

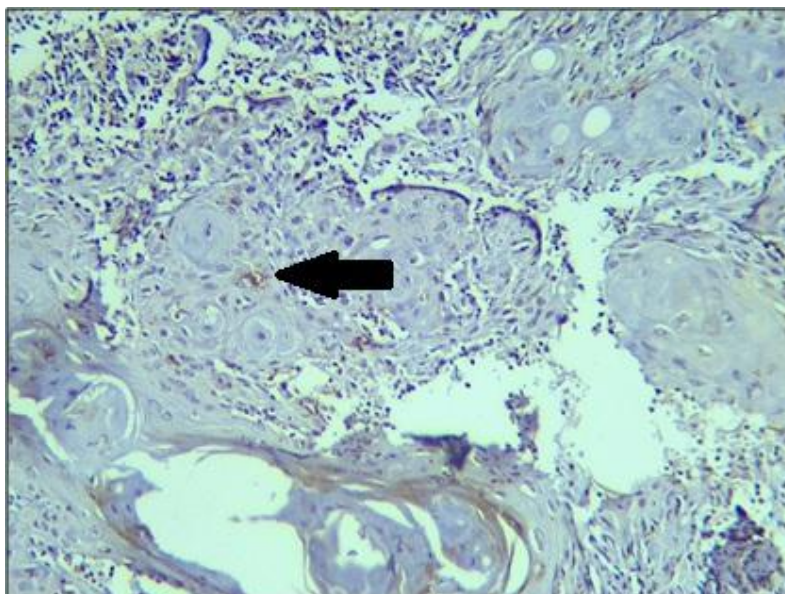
تهاجم عصبی در ۸۰ درصد از بیماران با لنف نودهای گردنی و در ۶۰ درصد از بیماران بدون درگیری مشاهده نشد و بر اساس آزمون Chi-square اختلاف معنی‌داری از این نظر بین دو گروه مشاهده نشد ($P = 0/168$). عمق تهاجم در گروه ۱ بیشتر از گروه ۲ بود ولی بر اساس آزمون Independent Sample T-test اختلاف معنی‌داری در این خصوص مشاهده نشد ($P = 0/283$). در دو گروه مورد مطالعه اغلب نمونه‌ها در نمای هیستوپاتولوژی درجه‌ی بدخیمی با تمایز خوب (Well differentiated) را نشان دادند که بر اساس آزمون Fisher's exact test اختلاف معنی‌داری بین دو گروه مشاهده نشد ($P = 0/861$).

از نظر مرحله‌ی بالینی (Stage)، در ۶۰ درصد بیماران با درگیری لنف نودهای گردنی، مرحله‌ی بالینی III بود و ۷۰ درصد از بیماران بدون درگیری لنف نودهای گردنی در مرحله‌ی بالینی II قرار داشتند و بر اساس آزمون Chi-square اختلاف معنی‌داری بین دو گروه مشاهده شد ($P < 0/001$).

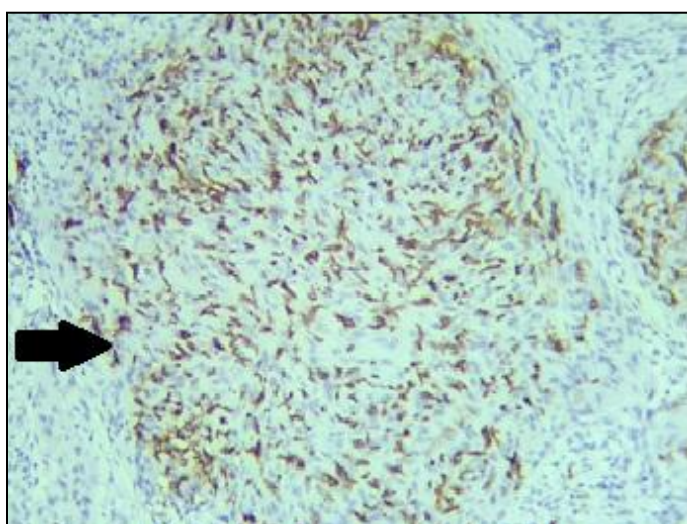
طبق نتایج مطالعه‌ی حاضر، میانگین تعداد سلول‌های لانگرهانس در بیماران با درگیری لنف نودهای گردنی ($8/412 \pm 13/15$) به صورت معنی‌داری کمتر از بیماران بدون درگیری لنف نودهای گردنی ($43/35 \pm 19/214$) بود و بر اساس آزمون Independent Sample T-test اختلاف معنی‌داری از نظر میانگین تعداد سلول‌های لانگرهانس در دو گروه مورد مطالعه مشاهده شد ($P < 0/001$). بر اساس نتایج این مطالعه، میانگین تعداد سلول‌های لانگرهانس در دو گروه مورد مطالعه در بیماران با سن مساوی و بیشتر از ۶۰ سال بیشتر از میانگین آن در گروه سنی کمتر از ۶۰ سال بوده است. اگرچه این تفاوت بر اساس آزمون Mann-Whitney معنی‌دار نبود ($P = 0/317$). از سوی دیگر، طبق آزمون‌های آماری در گروه ۱ ($P = 0/535$) و در گروه ۲ نیز ($P = 0/49$) میانگین سلول‌های لانگرهانس ارتباط معنی‌دار با سن بیماران نداشته است (شکل ۱-۳).



شکل ۱. تراکم متوسط سلول‌های لانگرهانس در OSCC با درگیری لنف نودهای گردنی (رنگ‌آمیزی ایمنوهیستوشیمی $\times 400$)



شکل ۲. تراکم اندک سلول‌های لانگرهانس در OSCC با درگیری لنف نودهای گردنی (رنگ‌آمیزی ایمنوهیستوشیمی $\times 400$)



شکل ۳. تراکم شدید سلول‌های لانگرهانس در OSCC بدون درگیری لنف نودهای گردنی (رنگ‌آمیزی ایمنوهیستوشیمی $\times 400$)

طبق جدول ۲، میانگین تعداد سلول‌های لانگرهانس بطور چشمگیری در دو گروه مورد مطالعه در زنان بیشتر از مردان بوده است، اگرچه این اختلاف بر اساس آزمون Mann-Whitney معنی‌دار نبود ($P = 0/08$).

از سوی دیگر طبق آزمون‌های آماری در گروه با درگیری لنف نودهای گردنی ($P = 32/0$) و در گروه بدون درگیری لنف نودهای گردنی نیز ($P = 149/0$) میانگین سلول‌های لانگرهانس ارتباط معنی‌دار با جنسیت بیماران نداشته است. میانگین تعداد سلول‌های لانگرهانس بطور

چشمگیری مجموعاً در دو گروه مورد مطالعه در زبان بیشتر از مخاط آلوئولر بوده است، اگرچه این اختلاف بر اساس آزمون Mann-Whitney معنی‌دار نبود ($P = 0/851$). اما در گروه ۱، میانگین این سلول‌ها در مخاط آلوئولر بیشتر از زبان بوده و این تفاوت بر اساس مکان معنی‌دار بوده است ($P = 0/028$). برخلاف این نتیجه در گروه ۲، میانگین سلول‌های لانگرهانس در زبان بیشتر از مخاط آلوئولر بوده است که این اختلاف بر اساس آزمون Mann-Whitney معنی‌دار نبود ($P = 0/252$).

جدول ۲. میانگین سلول‌های لانگرهانس در نمونه‌های مورد پژوهش بر اساس متغیرهای بالینی و هیستولوژی

متغیر	گروه ۱ (میانگین $\pm$ انحراف معیار)	گروه ۲ (میانگین $\pm$ انحراف معیار)	کل (میانگین $\pm$ انحراف معیار)	معنی‌داری
گروه‌های سنی	کمتر از ۶۰ سال	۵/۸۰۵ $\pm$ ۱۱/۳۳	۱۶/۷۰۶ $\pm$ ۳۹/۰۹	۱۸/۵۶ $\pm$ ۲۴/۶۱
	مساوی و بیشتر از ۶۰ سال	۱۱/۱۸۰ $\pm$ ۱۵/۸۸	۲۱/۷۳ $\pm$ ۴۸/۵۶	۲۳/۹۵ $\pm$ ۳۳/۱۸
جنسیت	مرد	۹/۰۲۷ $\pm$ ۱۱/۹۱	۱۱/۲۶۰ $\pm$ ۳۳/۷۵	۱۴/۷۴ $\pm$ ۲۱/۱۱
	زن	۷/۸۴۲ $\pm$ ۱۴/۶۷	۲۱/۱۰۲ $\pm$ ۴۹/۷۵	۲۴/۲ $\pm$ ۳۴/۷۱
مکان	زبان	۵/۶۹ $\pm$ ۱۰/۰۷	۲۱/۰۹۳ $\pm$ ۴۵/۳۱	۲۳/۷۵ $\pm$ ۲۸/۸۷
	مخاط آلونولر	۹/۸۱۲ $\pm$ ۲۰/۳۳	۳/۳۱۷ $\pm$ ۳۵/۵۰	۱۰/۸۸ $\pm$ ۲۶/۴
اندازه‌ی تومور	مساوی یا کمتر از ۲۴ میلی‌متر	۶/۰۱۸ $\pm$ ۱۱/۲۷	۱۳/۳۱۸ $\pm$ ۴۳/۲۳	۱۹/۳۱ $\pm$ ۲۸/۵۸
	بیشتر از ۲۴ میلی‌متر	۱۰/۵۸۴ $\pm$ ۱۵/۴۴	۲۸/۵۳۶ $\pm$ ۴۳/۵۷	۲۴/۳۵ $\pm$ ۲۷/۷۵
تهاجم لنفوسکولار	دارد	۸/۵۴۹ $\pm$ ۱۸/۸۳	۱۰/۶۰۷ $\pm$ ۳۲/۵۰	۱۰/۲۱۴ $\pm$ ۱۵/۷۰
	ندارد	۴/۲۴۳ $\pm$ ۷/۰۰	۱۹/۷۶۴ $\pm$ ۴۴/۵۶	۲۲/۰- $\pm$ ۴۰/۸
تهاجم عصبی	دارد	۵/۳۷۷ $\pm$ ۸/۲۵	۱۶/۴۲۱ $\pm$ ۴۳/۷۵	۲۲/۰۲۳ $\pm$ ۳۱/۹۲
	ندارد	۸/۷۰۹ $\pm$ ۱۴/۳۸	۲۱/۵۸۵ $\pm$ ۴۳/۰۸	۲۱/۰۰ $\pm$ ۲۶/۶۸
درجه‌ی بدخیمی (Grade)	Well Differentiated	۹/۸۱۶ $\pm$ ۱۵/۰۰	۲۰/۵۴۷ $\pm$ ۳۹/۷۹	۲۰/۵۱۱ $\pm$ ۲۸/۳۵
	Moderate and Poorly Differentiated	۵/۰۹۷ $\pm$ ۱۰/۳۸	۱۳/۶۶۳ $\pm$ ۵۱/۶۷	۲۳/۱۴۰ $\pm$ ۲۸/۰۷
مرحله‌ی بالینی (Stage)	I	-	۷/۹۳۷ $\pm$ ۲۹/۰۰	۷/۹۳۷ $\pm$ ۲۹/۰۰
	II	-	۲۰/۷۱۹ $\pm$ ۴۶/۷۹	۲۰/۷۱۹ $\pm$ ۴۶/۷۹
	III	۶/۹۱ $\pm$ ۱۲/۰۸	۱۶/۰۷۳ $\pm$ ۴۱/۶۷	۱۴/۶۶ $\pm$ ۱۷/۶۳
	IV	۱۱/۰۲۲ $\pm$ ۱۵/۱۴	-	۱۱/۰۲۲ $\pm$ ۱۵/۱۴

همچنین میانگین تعداد سلول‌های لانگرهانس در گروه‌های مورد مطالعه در مجموع بر اساس اندازه‌ی تومور و طبق آزمون Mann-Whitney اختلاف معنی‌داری نداشته است ($P = ۰/۵۸۹$) از سوی دیگر طبق آزمون‌های آماری در گروه ۱ ($P = ۰/۴۶۸$) و در گروه ۲ نیز ($P = ۰/۴۹۶$) میانگین سلول‌های لانگرهانس ارتباط معنی‌دار با اندازه‌ی تومور نداشته است.

میانگین تعداد سلول‌های لانگرهانس بطور چشمگیری مجموعاً در گروه‌های مورد مطالعه در نمونه‌های با تهاجم لنفوسکولار بیشتر از ضایعات بدون تهاجم لنفوسکولار بوده است و این اختلاف بر اساس آزمون Mann-Whitney معنی‌دار بود ($P < ۰/۰۰۱$). همچنین در گروه ۱ و با تهاجم لنفوسکولار نیز این میانگین بالاتر از بدون تهاجم لنفوسکولار بوده، اگرچه این تفاوت معنی‌دار نبوده است.

($P = ۲۲۹/۰$). در حالیکه در گروه ۲، میانگین سلول‌های لانگرهانس در ضایعات بدون تهاجم لنفوسکولار بالاتر از ضایعات با تهاجم لنفوسکولار بوده است که این اختلاف نیز بر اساس آزمون Mann-Whitney معنی‌دار نبود ($P = ۰/۳۷۳$).

میانگین تعداد سلول‌های لانگرهانس بطور چشمگیری مجموعاً در گروه‌های مورد مطالعه با تهاجم عصبی بیشتر از ضایعات بدون تهاجم عصبی بوده ولی این اختلاف بر اساس آزمون Mann-Whitney معنی‌دار نبود ($P = ۰/۴۵$). همچنین در گروه ۱ و بدون تهاجم عصبی این میانگین بالاتر از بدون تهاجم عصبی بوده، اگرچه این تفاوت معنی‌دار نبوده است ($P = ۰/۱۶۸$). در حالیکه در گروه ۲، میانگین سلول‌های لانگرهانس در ضایعات بدون تهاجم لنفوسکولار تقریباً مساوی

بحث

طبق نتایج مطالعه‌ی حاضر، تفاوت معنی‌دار بین دو گروه مطالعه وجود داشت و فرضیه‌ی صفر مطالعه رد گردید. یکی از مهم‌ترین فاکتورهای تعیین‌کننده‌ی پروگنوز در بیماران مبتلا به کارسینوم سلول سنگفرشی دهان (OSCC) وضعیت لنف نوده‌های گردنی می‌باشد. طبق نتایج مطالعه‌ی حاضر، میانگین تعداد سلول‌های لانگرهانس در بیماران با درگیری لنف نوده‌های گردنی به صورت معنی‌داری کمتر از بیماران با درگیری لنف نوده‌های گردنی بود.

Öhman و همکاران نشان دادند که سلول‌های لانگرهانس به طور چشمگیری در OSCC افزایش می‌یابند. این نشان‌دهنده‌ی یک پاسخ ایمنی مداوم در برابر سلول‌های مبتلا به دیسپلازی است (۱۷).

Kindt و همکاران در مطالعه‌ی نشان دادند که تعداد سلول‌های لانگرهانس بالا با بقای طولانی‌تر بدون عود مرتبط است. تعداد این سلول‌ها در تومورها و غدد لنفاوی مهاجم بیشتر از ضایعات دیسپلاستیک است. در این یافته‌ها نشان می‌دهد که تعداد این سلول یک فاکتور پیش‌آگهی مهم و مستقل برای SCC سر و گردن است که همسو با مطالعه‌ی ما می‌باشد (۱۸).

همچنین در مطالعه‌ی Jardim و همکاران (۹)، Ni و همکاران (۱۹)، Marega و همکاران (۲۰) و Ghazi و همکاران (۲۱) همسو با مطالعه‌ی حاضر کاهش سلول‌های لانگرهانس در OSCC با درگیری غدد لنفاوی همراه بود. این مطالعات نشان داده‌اند که کاهش سلول‌های لانگرهانس در تومور، یک عامل پیش‌آگهی قوی مستقل است که نرخ عود بالاتر و میزان بقای کمتر بیماران را پیش‌بینی می‌کند.

در مطالعه‌ی Usman و همکاران، کاهش تراکم سلول لانگرهانس در OSCC با مرحله‌ی بالاتر درگیری غدد لنفاوی مرتبط بوده است (۱۳). Yildiz و همکاران به بررسی دانسیته‌ی سلول‌های لانگرهانس در لیکن پلان دهانی و OSCC پرداختند. تراکم این سلول‌ها در لیکن پلان‌ها به طور قابل توجهی بالاتر از گروه کنترل و OSCC‌ها بود (۲۲).

با ضایعات با تهاجم لنفوسکولار بوده است که این اختلاف نیز بر اساس آزمون Mann-Whitney معنی‌دار نبود ($P = ۰/۸۷۶$). طبق نتایج مطالعه‌ی حاضر بین میانگین سلول‌های لانگرهانس با عمق تهاجم (DOI (Depth of invasion) در دو گروه مورد مطالعه بر اساس آزمون آماری Spearman ارتباط معنی‌داری یافت نشد ($P = ۰/۵۲۲$, $r = -۰/۱۲۴$). همچنین در گروه ۱ ($P = ۰/۲۶۵$, $r = ۰/۲۶۲$) و در گروه ۲ ($P = ۰/۹۰۰$, $r = -۰/۰۳$) ارتباطی با عمق تهاجم نداشته است. با توجه به تعداد اندک ضایعات با درجه بدخیمی بالا (Poorly differentiated) جهت آنالیز آماری مقایسه بین ضایعات با درجه بدخیمی کم (Well differentiated) با مجموع ضایعات با درجه بدخیمی متوسط (Moderate differentiated) و بالا انجام شد. طبق جدول ۲، میانگین تعداد سلول‌های لانگرهانس بطور چشمگیری مجموعاً در گروه‌های مورد مطالعه بر اساس درجه‌ی بدخیمی در نمای هیستوپاتولوژی تقریباً یکسان بوده است و اختلاف حاصل بر اساس آزمون Mann-Whitney معنی‌دار نبود ($P = ۰/۸۳۱$). همچنین در گروه ۱، این میانگین در ضایعات با درجه بدخیمی کم بالاتر از ضایعات با درجه بدخیمی متوسط و بالا بوده، اگرچه این تفاوت معنی‌دار نبوده است ($P = ۰/۳۷۲$). در حالیکه در گروه ۲، میانگین سلول‌های لانگرهانس در ضایعات با درجه بدخیمی متوسط و بالا بیشتر از ضایعات با درجه بدخیمی کم بوده است که این اختلاف نیز بر اساس آزمون Mann-Whitney معنی‌دار نبود ($P = ۰/۰۸$).

میانگین تعداد سلول‌های لانگرهانس بطور کلی بر اساس مرحله‌ی بالینی بیماری (Stage) به ترتیب از مرحله I، II و III و سپس IV روند کاهشی داشته است که بر اساس آزمون آماری این اختلاف معنی‌دار بوده است ($P < ۰/۰۰۱$). همچنین در گروه ۱، این میانگین در ضایعات با مرحله IV بیشتر از ضایعات در مرحله‌ی III بوده و این تفاوت معنی‌دار نبوده است ($P = ۰/۵۷۷$). در حالیکه در گروه ۲، در ضایعات با مرحله‌ی II بیشتر از III و I بوده است که این اختلاف نیز بر اساس آزمون Mann-Whitney معنی‌دار نبود ($P = ۰/۱۲۹$).

Rani و همکاران نیز در مطالعه‌ی خود بیان نمودند که تعداد سلول‌های لانگرهانس نفوذکننده به تومور یک عامل پیش‌آگهی مهم در بیماران OSCC است و افزایش تعداد این سلول‌ها به عنوان یک عامل پیش‌آگهی بهتر در نظر گرفته می‌شود (۲۳). بطور کلی این ضایعه تمایل زیادی برای متاستازهای ناحیه‌ای و دور دست دارد که باعث می‌شود کنترل این بدخیمی بسیار سخت باشد. وضعیت لنف نودهای گردنی، مهم‌ترین فاکتور در تعیین پیش‌آگهی در بیماران مبتلا به OSCC می‌باشد و حضور متاستاز در این لنف نودها میزان بقای ۵ ساله را کاهش می‌دهد (۹). لذا ارتباط تراکم سلول‌های لانگرهانس و وضعیت گره‌های لنفاوی گردنی، اهمیت بررسی تراکم این سلول‌ها را جهت تعیین پیش‌آگهی ضایعه نشان می‌دهد.

در مطالعه‌ی حاضر، با افزایش درجه‌ی بدخیمی هیستوپاتولوژیک تومور یا به بیان دیگر با کاهش تمایز سلولی، بطور معنی‌داری شاهد کاهش میانگین تعداد سلول‌های لانگرهانس بودیم. همسو با مطالعه‌ی ما، در مطالعه‌ی Upadhyay و همکاران (۱۶)، Maloth و همکاران (۲۴) و Singh و همکاران (۵)، تومورهای با تمایز ضعیف کاهش قابل توجهی در تعداد سلول‌های لانگرهانس در اپیتیلیوم پوشاننده و همچنین استرومای تومور نشان داده‌اند. در مطالعه‌ی Lasisi و همکاران (۲۵)، Ni و همکاران (۱۹) و Usman و همکاران (۱۳) نیز بین تراکم جمعیت سلول‌های لانگرهانس و درجه بدخیمی OSCC همبستگی معنی‌دار و معکوس وجود داشت. برخلاف نتایج مطالعه‌ی ما، در مطالعه‌ی Ghazi و همکاران، ارتباط معنی‌دار بین تعداد سلول‌های لانگرهانس و درجه بدخیمی تومور یافت نشد، اگرچه همسو با اغلب مطالعات در تومورهای با درجه بدخیمی بالاتر، تعداد سلول‌ها کمتر از تومورهای با درجه بدخیمی پائین تر گزارش شده است (۲۱).

کاهش تعداد سلول‌های لانگرهانس می‌تواند نشان‌دهنده‌ی از دست دادن توانایی بافت‌های بدن برای مهار فرایند سرطان‌زایی باشد (۲۲). با توجه به اینکه یکی از

فاکتورهای مهم در تعیین پیش‌آگهی OSCC، درجه‌ی بدخیمی هیستوپاتولوژیک (Grade) این ضایعه می‌باشد، لذا ارتباط تراکم سلول‌های لانگرهانس با درجه‌ی بدخیمی می‌تواند اهمیت سلول‌های لانگرهانس را در تعیین پروگنوز نشان دهد (۶، ۷).

در مطالعه‌ی حاضر، میانگین تعداد سلول‌های لانگرهانس بطور کلی بر اساس مرحله‌ی بالینی بیماری (Stage) بطور معنی‌داری به ترتیب از مرحله‌ی I، II، III و سپس IV روند کاهشی داشته است. در مطالعه‌ی Ghazi و همکاران نیز همسو با مطالعه‌ی ما، کاهش معنی‌دار تعداد سلول‌های لانگرهانس را با افزایش مرحله‌ی بیماری گزارش شده است (۲۱).

Ni و همکاران نیز نشان دادند که نفوذ این سلول‌ها در تومور با بقای کلی بهتر و بقای بدون بیماری همراه بود. به عبارتی دیگر بیماران با سلول لانگرهانس بالاتر، نتایج بالینی و بقای مطلوب‌تری داشتند (۱۹). در مطالعه‌ی Usman و همکاران (۱۳) نیز کاهش این سلول با مرحله‌ی بالینی پیشرفته‌تر همراه بود.

در مطالعه‌ی حاضر، میانگین تعداد سلول‌های لانگرهانس با اندازه‌ی تومور، تهاجم عصبی و عمق تهاجم، ارتباط معنی‌دار نشان نداد، در حالیکه با تهاجم لنفوسکولار ارتباط معنی‌دار داشته است، بگونه‌ای که در ضایعات با تهاجم لنفوسکولار، تعداد سلول‌های لانگرهانس بطور چشمگیری کاهش یافته است. در مطالعه‌ی Usman و همکاران هیچ ارتباطی بین تراکم این سلول‌ها و وجود تهاجم لنفوسکولار و دور عصبی در OSCC یافت نشد (۱۳).

در مطالعه‌ی حاضر بین میانگین سلول‌های لانگرهانس و سن، جنسیت و مکان ضایعه، ارتباط معنی‌دار یافت نشد. اگرچه بطور ویژه‌ای میانگین این سلول‌ها در هر دو گروه مورد مطالعه در بیماران مسن‌تر، در زنان بیشتر بوده است. همسو با مطالعه‌ی حاضر، در مطالعه‌ی Wang و همکاران نیز ارتباط معنی‌داری بین این متغیرها و سلول‌های لانگرهانس یافت نشد، اگرچه در بیماران مسن نیز تعداد سلول‌ها بیشتر بوده است (۲۶).

در مطالعه‌ی حاضر، تعداد سلول‌های لانگرهانس در مخاط آلوئولار بیماران با درگیری لنف نوده‌های گردنی به مراتب بیشتر از زبان آنها بود ولی در بیماران بدون درگیری لنف نوده‌های گردنی تفاوتی در تعداد سلول‌های لانگرهانس در زبان و مخاط آلوئولار مشاهده نشد. در مطالعه‌ی Rani و همکاران نیز تعداد سلول‌های لانگرهانس در مخاط آلوئولار به مراتب بیشتر از سایر بخش‌ها گزارش شد و این میزان در بیماران با متاستاز به لنف نوده‌های گردنی مشهود بود که همراستا با نتایج مطالعه‌ی حاضر می‌باشد (۲۳).

در مطالعه‌ی حاضر، تنها بین تهاجم لنفوسکولار و مرحله‌ی بالینی بیماری (Stage) ارتباط معنی‌دار بین دو گروه ضایعه با درگیری لنف نوده‌های گردنی و بدون درگیری لنف نوده‌های گردنی یافت شد که همسو با مطالعات Jardim و همکاران (۲۷)، Suresh و همکاران (۲۸) و Li و همکاران (۲۹) می‌باشد.

در خصوص تهاجم لنفوسکولار نیز نتایج بدست آمده قابل توجه می‌باشد به صورتی که میزان تهاجم در بیماران با درگیری لنف نود گردن به مراتب بیشتر از بدون درگیری بود. تهاجم لنفوسکولار به ورود سلول‌های سرطانی به عروق لنفاوی و خونی اشاره دارد، لذا افزایش بیشتر تهاجم در بیماران با درگیری لنف نوده‌های گردنی قابل توجه می‌باشد. قاضی و همکاران در مطالعه‌ی خود بیان نمودند که رفتار متاستاتیک تومور با تهاجم لنفوسکولار در ارتباط مستقیم می‌باشد که همراستا با نتایج مطالعه‌ی حاضر می‌باشد (۳۰). ولی نتایج مطالعه‌ی ایشان در خصوص ارتباط با پارامترهای هیستولوژیکال شامل تهاجم دور عصبی، عمق تهاجم با مطالعه‌ی حاضر در تضاد بود که دلیل این اختلاف تفاوت در حجم نمونه‌ها و چگونگی بررسی آنها می‌باشد.

همچنین در مطالعه‌ی حاضر، درجه‌ی بدخیمی هیستوپاتولوژی تومور در بیماران با درگیری لنف نوده‌های گردنی افزایش یافت که با نتایج مطالعه‌ی قاضی و همکاران نیز همراستا می‌باشد (۳۰). با وجود اینکه عمق تهاجم یکی از پارامترهای مهم در متاستاز بیان شده است (۳۰)، ولی در

مطالعه‌ی حاضر با وجود عمق تهاجم بیشتر در بیماران با درگیری لنف نوده‌های گردنی به نسبت بیماران بدون درگیری، ولی از نظر آماری اختلاف معناداری مشاهده نشد. در برخی مطالعات عمق تهاجم را جزء مهمترین فاکتورهای هیستوپاتولوژیک برای پیش بینی متاستاز لنف نود گردنی ساب کلینیکال در مراحل اولیه OSCC عنوان کرده‌اند. Almangush و همکاران در مطالعه‌ی خود بیان نمودند که عمق تهاجم ۴ میلی‌متر یا بیشتر، با پروگنوز ضعیف این بیماران همراه است (۳۱). Tan و همکاران نیز در مطالعه‌ی خود دریافتند که در نمونه‌های با عمق تهاجم کمتر، عود موضعی نیز کمتر بوده است (۳۲).

در مطالعه‌ی Kane و همکاران نیز تنها فاکتوری که با متاستاز گردنی ارتباط معنی‌داری داشت، عمق تهاجم ۵ میلی‌متر و یا بیشتر بود که در تضاد با نتایج مطالعه‌ی حاضر می‌باشد (۳۳). ولی در مطالعه‌ی Lee و همکاران، مشخص شد که عمق تهاجم به تنهایی قادر به تعیین پیش‌آگهی موارد اولیه OSCC نیست و باقی فاکتورهای پیش‌بینی کننده نیز برای بهبود صحت پیش‌آگهی مورد نیاز است که همراستا با مطالعه‌ی حاضر می‌باشد (۳۴). اختلاف در یافته‌های مطالعات ممکن است به دلیل در نظر گرفتن stage خاص در نمونه‌های مورد پژوهش، معیار عمق تهاجم و همچنین حجم نمونه متفاوت می‌باشد.

افزایش سلول‌های لانگرهانس در تومورهای تهاجمی، نشان‌دهنده‌ی افزایش فعالیت سلول‌های تومورال تومور و در نتیجه افزایش تولید فاکتورهای کموتاکتیک فرضی است. کموکاین MIP-3/CCL20 که توسط سلول‌های تومور تولید می‌شوند، به طور انتخابی به سلول‌های لانگرهانس واکنش کموتاکتیک نشان می‌دهند. همچنین اینترلوکین-۱۰، فاکتور رشد تغییر شکل دهنده‌ی آلفا و فاکتور رشد اندوتلیال عروقی نیز می‌توانند جذب و مهاجرت را در ریزمحیط تومور تنظیم کنند (۳۵). آسیب DNA ناشی از سرطان‌ها در سلول‌های اپیتلیال، مهاجرت سلول‌های لانگرهانس را تسهیل کرده که به نوبه خود، سلول‌های $CD4^+$ T و $CD8^+$ را

تحریک می‌کند و منجر به حذف سلول‌های اپیتلیال آسیب‌دیده شد. از آنجایی که تمایز این سلول‌ها توسط سیگنال‌های ارائه شده به صورت محلی توسط اپیتلیوم هدایت می‌شود، تغییر در این سلول‌ها ممکن است نشان‌دهنده‌ی یک نقطه تأثیرگذار باشد که در آن اپیتلیوم دهان به یک محیط تومورپذیر تبدیل می‌شود. علاوه بر فعالیت محافظتی اولیه، پیشنهاد شده است که وجود سلول‌های لانگرهانس در داخل تومور، پیش‌آگهی بهتری را برای بیماران مبتلا به SCC سر و گردن نشان می‌دهد (۳۶). این همبستگی همچنین در مورد SCC حنجره نیز توصیف شده است که در آن نفوذ سلول‌های لانگرهانس با بقای طولانی‌تر بدون بیماری همراه بوده است (۳۷). با این حال، هنوز مشخص نیست که کدام مکانیسم‌ها توسعه‌ی سلول‌های لانگرهانس را در تومور هدایت می‌کنند. $TGF-\beta$ ، سیتوکینی که تمایز این سلول‌ها را در حالت پایدار کنترل می‌کند که در OSCC نیز بیان می‌شود، ممکن است واسطه این فرایند باشد.

نکته‌ی قابل توجه این است که $TGF-\beta$ می‌تواند از یک سیتوکین سرکوب‌کننده‌ی تومور به یک سیتوکین تقویت‌کننده‌ی تومور تغییر کند. بنابراین، پیش‌بینی اثر $TGF-\beta$ بر تمایز سلول‌های LC بین توموری و تأثیر آنها بر بیماری دشوار است (۳۸). این سیتوکین در نهایت ممکن است بسته

به مرحله پیشرفت سرطان، هم نقش ضد سرطان و هم نقش پیش سرطان‌زایی داشته باشد. در توافق با نقش محافظتی اولیه LCها، گزارش شده است که $TGF-\beta$ به عنوان یک سرکوب‌کننده تومور قوی در مراحل اولیه سرطان‌زایی عمل می‌کند، در حالی که در مراحل پیشرفته OSCC، $TGF-\beta$ پیشرفت تومور را تسهیل می‌کند (۳۹).

در مطالعه‌ی حاضر به منظور بررسی و تعداد سلول‌های رنگ گرفته در اپیتلیوم و استرومای همبندی از مارکر CD1a استفاده شد که با توجه به محدودیت‌های مالی، پیشنهاد می‌شود مطالعه با حجم نمونه بیشتر در صورت دسترسی به منبع مالی قوی‌تر انجام شود.

نتیجه‌گیری

کاهش معنی‌دار تعداد سلول‌های لانگرهانس با درگیری لنف نودهای گردنی در ارتباط است. لذا بررسی این سلول‌ها می‌تواند جهت تعیین پیش‌آگهی و تعیین روش‌های درمانی مناسب‌تر کمک‌کننده باشد.

سپاسگزار

این مقاله با شماره طرح تحقیقاتی ۳۴۰۳۱۷۶ در دانشگاه علوم پزشکی اصفهان به تصویب رسید.

References

1. Fitzmaurice C, Allen C, Barber RM, Barregard L, Bhutta ZA, Brenner H, et al. Global, regional, and national cancer incidence, mortality, years of life lost, years lived with disability, and disability-adjusted life-years for 32 cancer groups, 1990 to 2015: a systematic analysis for the global burden of disease study. *JAMA Oncol* 2017; 3(4): 524-48.
2. Dundar Y, Mandle Q, Raza SN, Lin H-S, Cramer J, Hotaling JM. Submandibular gland invasion by oral cavity cancers: a systematic review. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2019; 161(2): 227-34.
3. Shield KD, Ferlay J, Jemal A, Sankaranarayanan R, Chaturvedi AK, Bray F, et al. The global incidence of lip, oral cavity, and pharyngeal cancers by subsite in 2012. *CA Cancer J Clin* 2017; 67(1): 51-64.
4. Saba Y, Aizenbud I, Matanes D, Koren N, Barel O, Zubeidat K, et al. Early antitumor activity of oral Langerhans cells is compromised by a carcinogen. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2022; 119(3): e2118424119.
5. Singh SS, Chettiankandy TG, Rodricks K, Bisht S. Alteration in langerhans cell and mast cell population in oral squamous cell carcinoma – an insight. *Int Dent Med Sci* 2020; 19(3): 1-7.
6. Khalesi S, Maleki L, Eskandari S, Dehabadi FZ, Kohpae AY. Cyclin D1 and Ki-67 expression and its correlation with histopathological parameters and cervical lymph node metastasis in oral squamous cell carcinoma. *Dent Res J (Isfahan)* 2023; 20: 112.

7. Sahoo A, Panda S, Mohanty N, Jena D, Mishra N, Surabhi, et al. Perinerural, lymphovascular and depths of invasion in extrapolating nodal metastasis in oral cancer. *Clin Oral Investig* 2020; 24(2): 747-55.
8. Chandavarkar V, Mishra MN, Sangeetha R, Premalatha BR. The current understanding on langerhans' cells and its role in oral lesions. *Contemp Clin Dent* 2020; 11(3): 211-6.
9. Jardim JF, Gondak R, Galvis MM, Pinto CAL, Kowalski LP. A decreased peritumoral CD1a+ cell number predicts a worse prognosis in oral squamous cell carcinoma. *Histopathology* 2018; 72(6): 905-13.
10. Ortner D, Tripp CH, Komenda K, Dubrac S, Zelger B, Hermann M, et al. Langerhans cells and NK cells cooperate in the inhibition of chemical skin carcinogenesis. *Oncoimmunology* 2016; 6(2): e1260215.
11. Modi BG, Neustadter J, Binda E, Lewis J, Filler RB, Roberts SJ, et al. Langerhans cells facilitate epithelial DNA damage and squamous cell carcinoma. *Science* 2012; 335(6064): 104-8.
12. Hovav AH, Wilensky A. The role of the epithelial sentinels, Langerhans cells and $\gamma\delta$ T cells, in oral squamous cell carcinoma. *Periodontol* 2000 2024;96(1):221-8.
13. Usman SP, Ramakrishnan D, Divya S. Peritumoral and intratumoural distribution of langerhan cell in oral squamous cell carcinoma and its association with known prognostic Factors *J Clin of Diagn Res* 2023; 17(5): EC12-EC15.
14. Caponio VCA, Zhurakivska K, Lo Muzio L, Troiano G, Cirillo N. The immune cells in the development of oral squamous cell carcinoma. *Cancers (Basel)* 2023; 15(15): 3779.
15. Wagner VP, Webber LP, Curra M, Klein IP, Meurer L, Carrad VC, et al. Bryne's grading system predicts poor disease-specific survival of oral squamous cell carcinoma: a comparative study among different histologic grading systems. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol* 2017; 123(6): 688-96.
16. Upadhyay J, Rao NN, Upadhyay RB. A comparative analysis of langerhans cell in oral epithelial dysplasia and oral squamous cell carcinoma using antibody CD-1a. *J Cancer Res Ther* 2012; 8(4): 591-7.
17. Öhman J, Magnusson B, Teleme E, Jontell M, Hasséus B. Langerhans cells and T cells sense cell dysplasia in oral leukoplakias and oral squamous cell carcinomas--evidence for immunosurveillance. *Scand J Immunol* 2012; 76(1): 39-48.
18. Kindt N, Descamps G, Seminerio I, Bellier J, Lechien JR, Pottier C, et al. Langerhans cell number is a strong and independent prognostic factor for head and neck squamous cell carcinomas. *Oral Oncol* 2016; 62: 1-10.
19. Ni YH, Zhang XX, Lu ZY, Huang XF, Wang ZY, Yang Y, et al. Tumor-infiltrating CD1a+ DCs and CD8+/FoxP3+ ratios served as predictors for clinical outcomes in tongue squamous cell carcinoma patients. *Pathol Oncol Res* 2020; 26(3): 1687-95.
20. Marega NA, da Costa e Silva LPB, de Oliveira AB, de Carli RLB, Bufalino A, Massucato EMS, et al. Different densities of Langerhans cells among oral squamous cell carcinoma, lip squamous cell carcinoma and oral potentially malignant disorders: systematic review and network meta-analysis. *Arch Oral Biol* 2025;179: 106372.
21. Ghazi N, Saghravarian N, Saeedi P, Maboudinezhad MM. Assessing the correlation between langerhans cells population and prognosis of tongue squamous cell carcinoma. *Clin Exp Dent Res* 2025;11(1): e70080.
22. Yildiz P, Sonmez FC, Tosuner Z, Aytugur E. Evaluation of langerhans cell density in oral lichen planus and squamous cell carcinoma. *Konuralp Med J* 2020;12(3): 481-5.
23. Rani SV, Aravindh B, Leena S, Balachander N, Malathi LK, Masthan MK. Role of abnormal Langerhans cells in oral epithelial dysplasia and oral squamous cell carcinoma: A pilot study. *J Nat Sc Biol Med* 2015; 6(Suppl 1): S128-33.
24. Maloth AK, Dorankula SP, Pasupula AP, Thokala MR, Muddana K, Ramavath R. A comparative immunohistochemical analysis of langerhans cells in oral mucosa, oral lichen planus and oral squamous cell carcinoma. *J Clin Diagn Res* 2015; 9(7): ZC76-9.
25. Lasisi TJ, Oluwasola AO, Lasisi OA, Akang EE. Association between langerhans cells population and histological grade of oral squamous cell carcinoma. *J Oral Maxillofac Pathol* 2013; 17(3): 329-33.
26. Wang YP, Chen IC, Wu YH, Wu YC, Chen HM, Yu-Fong Chang J. Langerhans cell counts in oral epithelial dysplasia and their correlation to clinicopathological parameters. *J Formos Med Assoc* 2017; 116(6): 457-63.
27. Jardim JF, FranciscoAL, Gondak R, DamascenaA, Kowalski LP. Prognostic impact of perineural invasion and lymphovascular invasion in advanced stage oral squamous cell carcinoma. *Int J Oral Maxillofac Surg* 2015; 44(1): 23-8.
28. Suresh TN, Hemalatha A, Harendra Kumar ML, Azeem Mohiyuddin SM. Evaluation of histomorphological and immunohistochemical parameters as biomarkers of cervical lymph node metastasis in squamous cell carcinoma of oral cavity: A retrospective study. *J Oral Maxillofac Pathol* 2015; 19(1): 18-24.

29. Li Y, Liu K, Ke Y, Zeng Y, Chen M, Li W, et al. Risk factors analysis of pathologically confirmed cervical lymph nodes metastasis in oral squamous cell carcinoma patients with clinically negative cervical lymph node: Results from a cancer center of central China. *J Cancer* 2019; 10(1): 3062-9.
30. Ghazi N, Mohtasham N, Anvari K, Aghdasi M. Evaluation of the relationship between the invasion depth of oral squamous cell carcinoma and clinicopathological parameters [in Persian]. *J Mashhad Dent Sch* 2024; 48(1): 537-548.
31. Almangush A, Bello IO, Keski-Säntti H, Mäkinen LK, Kauppila JH, Pukkila M, et al. Depth of invasion, tumor budding, and worst pattern of invasion: prognostic indicators in early-stage oral tongue cancer. *Head Neck* 2014; 36(6): 811-8.
32. Tan WJ, Chia CS, Tan HK, Soo KC, Iyer NG. Prognostic significance of invasion depth in oral tongue squamous cell carcinoma. *ORL J Otorhinolaryngol Relat Spec* 2012; 74(5): 264-70.
33. Kane SV, Gupta M, Kakade AC, D' Cruz A. Depth of invasion is the most significant histological predictor of subclinical cervical lymph node metastasis in early squamous carcinomas of the oral cavity. *Eur J Surg Oncol* 2006; 32(7): 795-803.
34. Lee Y-J, Kwon T-G, Kim J-W, Lee S-T, Hong S-H, Choi S-Y. Evaluation of depth of invasion and tumor thickness as a prognostic factor for early-stage oral squamous cell carcinoma: A retrospective study. *Diagnostics (Basel)* 2022; 12(1): 20.
35. Shurin MR, Shurin GV, Lokshin A, Yurkovetsky ZR, Gutkin DW, Chatta G, et al. Intratumoral cytokines/chemokines/growth factors and tumor infiltrating dendritic cells: Friends or enemies? *Cancer Metastasis Rev* 2006; 25(3): 333-56.
36. Hovav AH, Wilensky A. The role of the epithelial sentinels, Langerhans cells and $\gamma\delta$ T cells, in oral squamous cell carcinoma. *Periodontol 2000* 2024; 96(1): 221-8.
37. Yilmaz T, Gedikoglu G, Celik A, Onerci M, Turan E. Prognostic significance of Langerhans cell infiltration in cancer of the larynx. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2005; 132(2): 309-16.
38. Nair S, Nayak R, Bhat K, Kotrashetti VS, Babji D. Immunohistochemical expression of CD105 and TGF-beta1 in oral squamous cell carcinoma and adjacent apparently normal oral mucosa and its correlation with clinicopathologic features. *Appl Immunohistochem Mol Morphol* 2016; 24(1): 35-41.
39. Hua W, Ten Dijke P, Kostidis S, Giera M, Hornsvelde M. TGFbeta-induced metabolic reprogramming during epithelial-to-mesenchymal transition in cancer. *Cell Mol Life Sci* 2020; 77(11): 2103-23.