DOI: 10.48305/jims.v44.i874.1482

مجله دانشکده پزشکی اصفهان — سال چهل و چهارم/شماره‌ی ۸۷٤/هفته‌ی اول مهر ۱٤۰۵

تاریخ دریافت: ۱۴۰۵/۰۳/۱۹ — تاریخ پذیرش: ۱۴۰۵/۰۵/۲۵ — تاریخ چاپ: ۱۴۰۵/۰۷/۰۷

مقایسه بیان نشانگر CD105 در درجات مختلف تمایز کارسینوم سلول سنگفرشی دهان و مخاط سالم به روش ایمونوهیستوشیمی

شکوفه امینی[۱]، نادر کلباسی[۲]

مقاله پژوهشی

چکیده

مقدمه: سرطان سلول سنگفرشی دهان (Oral squamous cell carcinoma) OSCC شایع‌ترین بدخیمی ناحیه دهان است و آنژیوژنز نقش حیاتی در رشد و پیشرفت آن دارد. CD105 (اندوگلین) یک پروتئین غشایی و نشانگر اختصاصی نئوآنژیوژنز است که ممکن است ارزش پیش‌آگهی در بیماران OSCC داشته باشد. هدف این مطالعه، ارزیابی بیان CD105 در OSCC و مقایسه آن با مخاط سالم دهان بود.

روش‌ها: در این مطالعه‌ی مقطعی، نمونه‌های آرشیوی شامل ۱۳ نمونه OSCC با درجات مختلف تمایز (خوب، متوسط، ضعیف) و ۵ نمونه مخاط سالم مورد بررسی قرار گرفتند. بیان CD105 با روش ایمونوهیستوشیمی ارزیابی و تراکم میکروووسکولار در نقاط داغ شمارش شد. داده‌ها با آزمون‌های آماری مناسب تحلیل و سطح معنی‌داری $P < ۰/۰۵$ در نظر گرفته شد.

یافته‌ها: بیان CD105 در OSCC به‌طور معنی‌داری بالاتر از مخاط سالم بود ($P = ۰/۰۰۱$). میانگین بیان CD105 با کاهش درجه تمایز تومور افزایش یافت؛ بیشترین بیان در تومورهای با تمایز ضعیف و کمترین در تومورهای با تمایز خوب مشاهده شد ($P = ۰/۰۴۳$).

نتیجه‌گیری: بیان بالای CD105 در بافت‌های توموری نسبت به مخاط سالم و ارتباط آن با کاهش تمایز، نشان‌دهنده‌ی نقش کلیدی این نشانگر در نئوآنژیوژنز و رشد OSCC است. بنابراین، CD105 می‌تواند به‌عنوان یک بیومارکر ارزشمند در پیش‌بینی شدت بیماری و هدفی بالقوه در درمان‌های ضدعروقی در نظر گرفته شود.

واژگان کلیدی: کارسینوم سلول سنگفرشی؛ اندوگلین؛ ایمونوهیستوشیمی

ارجاع: امینی شکوفه، کلباسی نادر. **مقایسه بیان نشانگر CD105 در درجات مختلف تمایز کارسینوم سلول سنگفرشی دهان و مخاط سالم به روش ایمونوهیستوشیمی.** مجله دانشکده پزشکی اصفهان ۱۴۰۵؛ ۴۴ (۸۷۴): ۱۴۸۲– ۱۴۸۸.

مقدمه

سرطان‌های سر و گردن به عنوان هفتمین نوع سرطان شایع در جهان شناخته می‌شوند و کارسینوم سلول سنگفرشی سر و گردن (HNSCC) بیش از ۹۰ درصد موارد را تشکیل می‌دهد. در میان آن‌ها، کارسینوم سلول سنگفرشی دهان (Oral squamous cell carcinoma) OSCC که در مخاط دهان ایجاد می‌شود، یکی از شایع‌ترین انواع بدخیمی‌های این ناحیه است و بیش از ۹۰ درصد از کل بدخیمی‌های دهان را شامل می‌شود (۱). بر اساس داده‌های جهانی، در سال ۲۰۲۰ بیش از ۳۷۷,۰۰۰ مورد جدید OSCC ثبت شده است که بخش اعظم آن در آسیا رخ داده و شیوع آن به‌ویژه در کشورهای در حال توسعه رو به افزایش است (۲). در ایران نیز میزان بروز سرطان دهان حدود ۱.۳ تا ۱.٤ مورد جدید در هر ۱۰۰,۰۰۰ نفر در سال گزارش شده است (۳). این بدخیمی عمدتاً مردان میانسال تا سالمند را درگیر می‌کند، اگرچه نگرانی‌هایی درباره افزایش بروز آن در جمعیت جوان‌تر وجود دارد (٤). عوامل خطر متعددی در بروز OSCC نقش دارند که مهم‌ترین آن‌ها مصرف دخانیات، الکل و جویدن بتن‌کوئید است و مصرف همزمان الکل و سیگار، خطر ابتلا را تا ۳۵ برابر افزایش می‌دهد (۱). عفونت با ویروس پاپیلومای انسانی (Human papillomavirus) HPV، به‌ویژه سویه‌های ۱٦ و ۱۸، و همچنین ضایعات پیش‌بدخیم مانند لکوپلاکیا و اریتروپلاکیا از دیگر

۱- گروه دندانپزشکی، دانشکده دندانپزشکی، دانشگاه آزاد اسلامی، واحد اصفهان (خوراسگان)، اصفهان، ایران

۲– گروه آسیب‌شناسی دهان، فک و صورت، دانشکده دندانپزشکی، دانشگاه آزاد اسلامی، واحد اصفهان (خوراسگان)، اصفهان. ایران

نویسنده‌ی مسؤول: نادر کلباسی: گروه آسیب‌شناسی دهان، فک و صورت، دانشکده دندانپزشکی، دانشگاه آزاد اسلامی، واحد اصفهان (خوراسگان)، اصفهان، ایران

Email: nader.kalbasi@iau.ac.ir

عوامل مؤثر هستند (۵).

با وجود دسترسی آسان به حفره دهان برای معاینه، بیش از ۵۰ درصد موارد OSCC در مراحل پیشرفته تشخیص داده می‌شوند و بیش از ٤٠٪ بیماران در زمان تشخیص دچار متاستاز منطقه‌ای هستند. این موضوع، همراه با رفتار موضعی تهاجمی و نرخ عود بالا (حدود ۳۰ درصد)، منجر به نرخ بقای پنج‌ساله پایین (حدود ٤٠ درصد) شده است (٤، ٦). تشخیص زودهنگام می‌تواند میزان بقا را تا بیش از ۸۰ درصد افزایش دهد، اما همچنان چالش اصلی در مدیریت این بیماری، تشخیص دیرهنگام و مقاومت به درمان است (۷). از نظر پاتوژنز، OSCC نتیجه انباشت چندین جهش ژنتیکی است که منجر به تبدیل سلول‌های طبیعی به سلول‌های مهاجم می‌شود و این تغییرات عمدتاً در ژن‌های کنترل‌کننده چرخه سلولی، بقا، حرکت سلولی و رگ‌زایی رخ می‌دهند (۸). رگ‌زایی یا آنژیوژنز، یکی از مراحل حیاتی در پیشرفت تومور است که به تومور امکان می‌دهد با ایجاد عروق خونی جدید، مواد مغذی و اکسیژن مورد نیاز برای رشد و متاستاز را تأمین کند (۹). شدت آنژیوژنز با پیش‌آگهی ضعیف در چندین سرطان همراه است و با استفاده از روش ایمونوهیستوشیمی و نشانگرهای سلول اندوتلیال قابل ارزیابی می‌باشد (۱۰). در این میان، CD105 (اندوگلین) به‌عنوان یک عامل رگ‌زایی پلیوتروپیک قوی شناخته شده است. این پروتئین غشایی نوع I، یک گیرنده کمکی در سیگنالینگ فاکتور رشد تغییردهنده بتا (TGF-β) است که باعث فعال‌سازی و تکثیر سلول‌های اندوتلیال می‌شود و به‌شدت در اندوتلیوم عروقی بیان می‌شود (۱۱، ۱۲).

CD105 به‌طور خاص در سلول‌های لندوتلیال در حال تکثیر، مانند آن‌هایی که در عروق تومورهای مغز، سینه، روده بزرگ، ریه و معده دیده می‌شوند، تنظیم می‌شود (۱۳). نشان داده شده است که اندوگلین می‌تواند پیش‌بینی‌کننده پیش‌آگهی بد در سرطان‌های مختلف از جمله پستان، دهانه رحم، کولورکتال و ریه باشد (۱٤–۱۷). با این حال، مطالعات لندکی به بررسی بیان CD105 و ارتباط آن با بقا در OSCC پرداخته‌اند (۱۸، ۱۹). گریدبندی هیستوپاتولوژیک OSCC به سه درجه (تمایز خوب، متوسط، ضعیف) بر اساس میزان شباهت سلول‌های توموری به بافت طبیعی انجام می‌شود و درجه تمایز یک عامل مهم پیش‌آگهی محسوب می‌شود، زیرا با رفتار بیولوژیکی و تهاجم تومور ارتباط مستقیم دارد (۲۰).

با وجود اهمیت بالینی نشانگر CD105 در آنژیوژنز توموری و پتانسیل آن به‌عنوان هدف درمانی، مطالعات کمی در ایران و به‌ویژه در منطقه اصفهان به بررسی بیان این نشانگر در درجات مختلف تمایز OSCC پرداخته‌اند. بیشتر پژوهش‌های موجود در سطح بین‌المللی نیز نتایج متناقضی در مورد ارتباط بیان CD105 با درجه تمایز تومور گزارش کرده‌اند (۲۱، ۲۲). این تناقضات و کمبود اطلاعات در جمعیت ایرانی، ضرورت انجام مطالعه‌ای بومی برای روشن‌تر شدن نقش این بیومارکر را نشان می‌دهد. مطالعه حاضر با هدف اصلی مقایسه بیان نشانگر CD105 در مبتلایان به OSCC با درجات مختلف تمایز آسیب‌شناختی (خوب، متوسط و ضعیف) و مقایسه آن با مخاط سالم دهان به روش ایمونوهیستوشیمی طراحی شده است. اهداف دیگر انجام این مطالعه شامل تعیین میانگین بیان CD105 در هر یک از گروه‌های فوق و مقایسه آن‌ها با یکدیگر می‌باشد.

روش‌ها

این مطالعه یک پژوهش توصیفی- تحلیلی از نوع مقطعی بود که بر روی نمونه‌های بلاک پارافینی OSCC از آرشیو بخش آسیب‌شناسی بیمارستان الزهرا(س) و دانشگاه آزاد واحد اصفهان (خوراسگان) و نیز نمونه‌های مخاط سالم از جراحی افزایش طول تاج در بخش پریودانتیکس دانشکده دندانپزشکی خوراسگان انجام شد. روش نمونه‌گیری غیرتصادفی و در دسترس بود و پس از اعمال معیارهای ورود (نمونه‌های کامل، تومور اولیه، بافت کافی) و خروج (تومور ثانویه، خونریزی، نکروز یا التهاب فراوان)، ۱۳ نمونه (OSCC) ۵ نمونه با تمایز خوب، ٤ نمونه متوسط و ٤ نمونه ضعیف) و ۵ نمونه مخاط سالم جمع‌آوری شدند. حجم نمونه بر اساس فرمول مقایسه میانگین‌ها، با سطح خطای ۵٪ و توان ۸۰٪، حداقل ۵ نمونه برای هر گروه محاسبه گردید.

برای بررسی بیان CD105 از روش ایمونوهیستوشیمی استفاده شد. بدین‌ترتیب که از هر بلاک پارافینی، چند برش به ضخامت ۳–٤ میکرومتر تهیه و روی لام‌های پلی–ال–لیزین قرار داده شد. پس از مراحل رفع پارافین و هیدراتاسیون مجدد، بازیابی آنتی‌ژن با استفاده از بافر سیترات (pH = ٦) و حرارت در مایکروویو (۷۵۰ وات) به مدت ۳۰ دقیقه انجام شد. برای مسدودسازی پراکسیداز اندوژن، نمونه‌ها در هیدروژن پراکساید ۳٪ انکوبه شدند و سپس با آنتی‌بادی مونوکلونال موشی ضد انسانی CD105 (رقت ۱:۱۰۰، شرکت یاس ژن کوثر) به مدت ٦۰ دقیقه در دمای ۳۷ درجه سانتی‌گراد انکوبه شدند. پس از شستشو، از سیستم تشخیص Envision و کروموژن DAB برای آشکارسازی واکنش استفاده گردید و در نهایت، نمونه‌ها با هماتوکسیلین رنگ‌آمیزی معکوس شده و روی آن‌ها لامل گذاشته شد. کنترل‌های مثبت و منفی در تمام مراحل در نظر گرفته شدند. نمونه‌ها توسط یک آسیب‌شناس مجرب و به‌صورت کور (بدون اطلاع از اطلاعات بالینی) بررسی شدند.

رنگ‌پذیری قهوه‌ای غشای سلول‌های اندوتلیال عروق خونی به‌عنوان بیان مثبت CD105 در نظر گرفته شد و برای شمارش تراکم میکروووسکولار (MVD)، ابتدا مقاطع در بزرگنمایی ۱۰× بررسی و نقاط داغ با بیشترین تراکم عروقی شناسایی شدند. سپس در بزرگنمایی ٤۰۰× (٤۰× آبجکتیو)، تعداد عروق رنگ‌پذیر با لومن مشخص در سه ناحیه از هر نمونه شمارش و میانگین آن به‌عنوان MVD گزارش گردید و عروق دارای دیواره عضلانی، نواحی نکروزه و خونریزی‌دهنده از شمارش حذف شدند.

تجزیه و تحلیل آماری داده‌ها

داده‌ها با استفاده از نرم‌افزار SPSS نسخه‌ی ۲٦ (version 26, IBM Corporation, Armonk, NY) تحلیل شدند. برای بررسی نرمال بودن توزیع داده‌ها از آزمون Shapiro-Wilk و برای مقایسه میانگین بیان CD105 بین چهار گروه (سالم، تمایز خوب، متوسط و ضعیف) از آزمون تحلیل واریانس یک‌راهه (ANOVA) استفاده شد. با توجه به عدم همگونی واریانس‌ها (تایید شده توسط آزمون Leven)، برای مقایسه‌های زوجی از آزمون تعقیبی Dunnett's T3 استفاده گردید و سطح معنی‌داری کمتر از ۰/۰۵ در نظر گرفته شد.

یافته‌ها

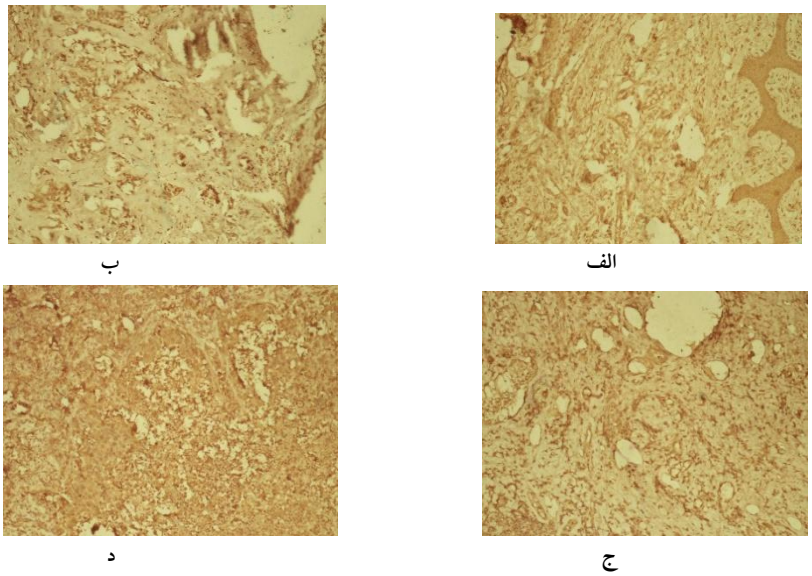
نتایج این مطالعه نشان داد که میانگین بیان CD105 در گروه مخاط سالم (۲/۲۷) کمترین و در گروه با تمایز ضعیف (۱۱/۷۵) بیشترین مقدار را داشت. همچنین نتایج رتبه‌بندی بیان نشانگر نشان داد که در گروه سالم، ۱۵ مورد (۱۰۰ درصد) در رتبه خفیف، در گروه تمایز خوب، ۷ مورد (٤٦/۷ درصد) در رتبه خفیف، ۷ مورد (٤٦/۷ درصد) در رتبه متوسط و ۱ مورد (٦/۷ درصد) در رتبه شدید، در گروه تمایز متوسط، ٤ مورد (۳۳/۳ درصد) در هر یک از سه رتبه، و در گروه تمایز ضعیف، ۱ مورد (۸/۳ درصد) در رتبه خفیف، ٤ مورد (۳۳/۳ درصد) در رتبه متوسط و ۷ مورد (۵۸/۳ درصد) در رتبه شدید قرار گرفتند.

همان‌طور که در شکل ۱ مشاهده می‌شود، رنگ‌پذیری قهوه‌ای غشای سلول‌های اندوتلیال (نشان‌دهنده بیان CD105) در گروه‌های توموری به‌ویژه در نمونه با تمایز ضعیف، شدیدتر از گروه مخاط سالم است.

همان‌طور که در شکل ۲ نشان داده شده است، میانگین بیان CD105 در گروه مخاط سالم به‌طور قابل توجهی پایین‌تر از سه گروه توموری است و با کاهش درجه تمایز، میانگین بیان افزایش می‌یابد.

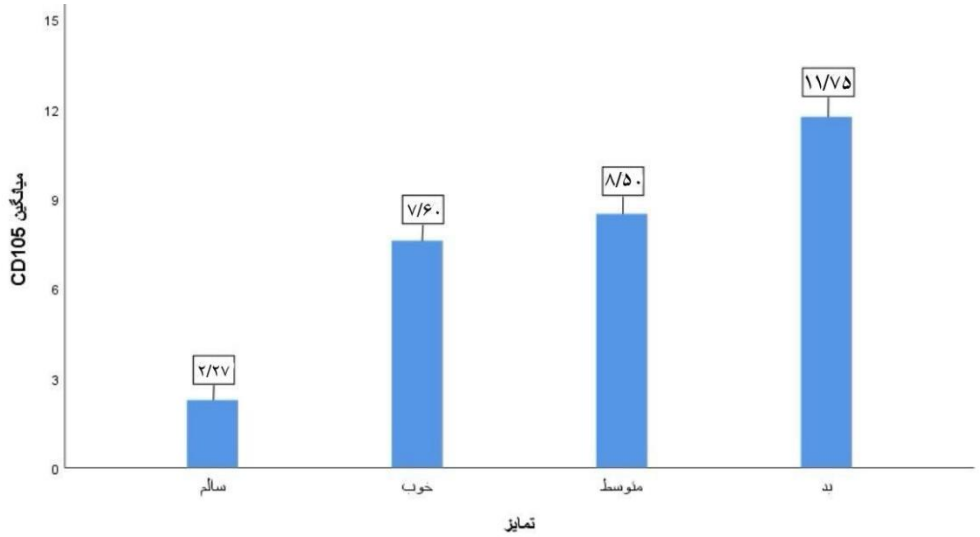
جدول ۱. آمار توصیفی کلی بیان CD105 در گروه‌های مختلف

گروه	تعداد نمونه	تعداد ناحیه	میانگین بیانCD105	انحراف استاندارد	خطای معیار میانگین	کمترین	بیشترین
مخاط سالم	۵	۱۵	۲/۲۷	۰/۸۸	۰/۲۲	۱	۴
تمایز خوب	۵	۱۵	۷/۶۰	۳/۲۶	۰/۸۴	۴	۱۵
تمایز متوسط	۴	۱۲	۸/۵۰	۵/۱۹	۱/۵۰	۲	۱۷
تمایز ضعیف	۴	۱۲	۱۱/۷۵	۳/۹۱	۱/۱۲	۶	۱۷



شکل ۱. نمای میکروسکوپی رنگ‌آمیزی ایمونوهیستوشیمی CD105 در گروه‌های مختلف

الف) مخاط سالم (بزرگنمایی ۱۰×) ب) تمایز خوب (بزرگنمایی ۱۰×) ج) تمایز متوسط (بزرگنمایی ۱۰×) د) تمایز ضعیف (بزرگنمایی ۱۰×)



شکل ۲. نمودار میله‌ای خطای میانگین بیان CD105 به تفکیک گروه‌های مختلف

جدول ۲. نتایج آزمون تعقیبی Dunnett's T3 برای مقایسه زوجی بیان CD105 بین گروه‌ها

گروه ۲ – گروه ۱	تفاضل میانگین	خطای میانگین	سطح معناداری	کران پایین	کران بالا
تمایز خوب – سالم	۵/۳۳	۰/۸۷	۰/۰۰۰	-۷/۹۳	-۲/۷۴
تمایز متوسط – سالم	۶/۲۳	۱/۵۱	۰/۰۰۹	-۱۰/۹۶	-۱/۵۰
تمایز ضعیف – سالم	۹/۴۸	۱/۱۵	۰/۰۰۰	-۱۳/۰۵	-۵/۹۱
تمایز متوسط – خوب	۰/۹۰	۱/۷۲	۰/۹۹۵	-۵/۹۵	۴/۱۵
تمایز ضعیف – خوب	۴/۱۵	۱/۴۱	۰/۰۴۳	-۸/۲۱	-۰/۰۹
تمایز ضعیف – متوسط	۳/۲۵	۱/۸۷	۰/۴۳۷	-۸/۶۸	۲/۱۸

نتایج آزمون Shapiro-Wilk نشـــان داد که توزیع داده‌های بیان CD105 در همه گروه‌ها نرمال اســـت (P > ۰/۰۵). آزمون Leven برای بررسی همگونی واریانس‌ها معنی‌دار بود (P = ۰/۰۰۱)، بنابراین از آزمون ANOVA با فرض نابرابری واریانس‌ها استفاده شـد. نتایج آزمون ANOVA نشـــان داد که تفاوت معنی‌داری در میانگین بیان CD105 بین چهار گروه وجود دارد (P = ۰/۰۰۱).

نتایج آزمون تعقیبی Dunnett's T3 (جدول ۲) نشان داد که بیان CD105 در هر ســـه گروه توموری به‌طور معنی‌داری بالاتر از گروه مخاط ســـالم اســـت (P < ۰/۰۵). همچنین تفاوت بین گروه تمایز خوب و تمایز ضـــعیف از نظر آماری معنی‌دار بود (P =۰/۰۴۳)، اما تفاوت بین گروه‌های تمایز خوب و متوسط (P = ۰/۹۹۵) و نیز تمایز متوسط و ضعیف (P = ۰/۴۳۷) معنی‌دار نبود.

بحث

یافته‌های مطالعه‌ی حاضـــر نشـــان داد که بیان CD105 (لندوگلین) در بافت‌های OSCC به‌طور معنی‌داری بالاتر از مخاط ســـالم دهان اســـت و این افزایش بیان با کاهش درجه تمایز تومور همراه اســـت. این نتایج با بخش عمده‌ای از مطالعات پیشین همسو بوده و نقش کلیدی CD105 را در آنژیوژنز و پیشرفت OSCC برجسته می‌سازد (۱۹، ۲۲، ۲۳). همسو با مطالعه‌ی ما، Mahapatra و همکاران گزارش کردند که بیان CD105 در بافت‌های توموری OSCC در مقایســـه با بافت‌های غیرنئوپلاســـتیک به‌شـــدت افزایش یافته اســـت و آن را به‌عنوان یک مارکر حســـاس و اختصـــاصـــی برای رگ‌های آنژیوژنیک معرفی کردند (۲۲). همچنین Ramchandra Gadbail و همکاران نشـــان دادند که بیان CD105 در OSCC به‌طور قابل توجهی بیشتر از مخاط سالم است و نقش مهمی در توســـعه بدخیمی دارد (۱۹). افزایش بیان CD105 در بافت توموری را می‌توان به نیاز بالای تومور به خون‌رســـانی برای تأمین اکســـیژن و مواد مغذی نســـبت داد. لندوگلین با تقویت ســـیگنالینگ TGF-β از طریق گیرنده ALK1، باعث افزایش تکثیر و مهاجرت ســـلول‌های اندوتلیال و در نتیجه رگ‌زایی فعال می‌شـــود (۱۲). این یافته‌ها تأکید می‌کنند که CD105 می‌تواند به‌عنوان یک بیومارکر حســـاس برای ســـنجش شـــدت آنژیوژنز در OSCC مورد استفاده قرار گیرد.

نکته مهم دیگر، ارتباط معنی‌دار بین افزایش بیان CD105 و کاهش درجه تمایز تومور در مطالعه ما بود؛ به‌طوری که بیشـــترین میزان بیان در

تومورهای با تمایز ضعیف مشاهده شد. این یافته با نتایج Batistella و همکاران که سطح بالاتر CD105 در گردش را با ویژگی‌های پاتولوژیک نامطلوب در بیماران OSCC مرتبط دانستند، همسو است (۲٤). همچنین Gadbail و همکاران تأکید کردند که CD105 نسبت به سایر مارکرهای اندوتلیال اختصاصیت بالاتری دارد و می‌تواند به‌عنوان شاخصی ارزشمند در پیش‌آگهی OSCC مطرح شود (۲۵).

Ghafari و همکاران نیز نشان دادند که OSCC با تمایز متوسط و ضعیف با افزایش تهاجم عروقی و پیرامون عصبی همراه است که با پیش‌آگهی بدتر ارتباط دارد (۲٦). از نظر بیولوژیکی، تومورهای با تمایز ضعیف ماهیت تهاجمی‌تری دارند و برای رشد سریع‌تر خود نیازمند شبکه عروقی گسترده‌تری هستند، از این‌رو بیان بیشتر CD105 در این تومورها قابل توجیه است. این موضوع، CD105 را به‌عنوان یک هدف بالقوه برای درمان‌های ضدآنژیوژنز، به‌ویژه در تومورهای پرخطر با تمایز ضعیف، مطرح می‌سازد.

Mahapatra و Uma Rao نیز نشان دادند که بیان لندوگلین در نمونه‌های متاستاتیک OSCC به‌طور معناداری بالاتر از نمونه‌های غیرمتاستاتیک است که حاکی از نقش آن در رگ‌زایی توموری و پتانسیل متاستاتیک تومور می‌باشد (۲۷). با این حال، برخی مطالعات نتایج متفاوتی را گزارش کرده‌اند. Gudipati در مطالعه‌ی خود، تفاوت معنی‌داری در میانگین MVD بین سه گروه مختلف تمایز OSCC پیدا نکرد و حتی بیشترین میزان MVD را در گروه با تمایز خوب مشاهده نمود (۲۱).

همچنین Kumari و همکاران میانگین بیان CD105 را در گروه با تمایز خوب بالاتر از گروه‌های متوسط و ضعیف گزارش کردند (۲۸). این تناقضات می‌تواند به عوامل متعددی نسبت داده شود: تفاوت در حجم و ترکیب نمونه‌ها، روش‌های متفاوت شمارش MVD و انتخاب نقاط داغ، عدم وجود یک روش واحد و استاندارد برای سنجش تراکم عروقی، تفاوت در زمان فیکساسیون اولیه نمونه‌ها، و همچنین تفاوت در جمعیت‌های مورد مطالعه و عوامل ژنتیکی و محیطی مؤثر بر رگ‌زایی تومور. در مطالعه ما، ناحیه نمونه‌برداری مشخص نبود، در حالی که در برخی مطالعات دیگر، نمونه‌ها از نواحی خاص مانند حاشیه تهاجمی تومور برداشت شده بودند که می‌تواند بر نتایج تأثیر بگذارد. همچنین Basnaker و همکاران نشان دادند که ٦٥ درصد مخاط افراد مصرف‌کننده تنباکو بیان مثبت CD105 داشتند که این افزایش نسبت به مخاط سالم، نقش این نشانگر را به عنوان شاخص پیش‌سرطانی تأیید می‌کند (۲۹).

مشابهت دیگر مطالعه‌ی ما با پژوهش‌های پیشین، تفاوت معنی‌دار بین همه گروه‌های توموری با گروه مخاط سالم بود که به‌وضوح نشان‌دهنده‌ی افزایش آنژیوژنز در بافت سرطانی است (۲۲). با این حال، عدم وجود تفاوت معنی‌دار آماری بین گروه‌های تمایز خوب با متوسط و متوسط با ضعیف در مطالعه‌ی ما، احتمالاً به دلیل محدودیت در تعداد نمونه‌ها (به‌ویژه در گروه‌های متوسط و ضعیف با ٤ نمونه) و همچنین پراکندگی نسبتاً بالای داده‌ها در این گروه‌ها (انحراف معیار بالا) است که قدرت آزمون را برای تشخیص تفاوت‌های ظریف کاهش داده است. Litwiniuk-Kosmala و همکاران در بیماران HNSCC مشاهده کردند که بیان CD105 در تومورهای پرخطر افزایش می‌یابد و با مرحله بالاتر بیماری، درگیری غدد لنفاوی و کاهش بقا مرتبط است؛ یافته‌ای که اهمیت این مارکر را در پیش‌آگهی برجسته کرده و ضرورت مطالعات آینده‌نگر برای استفاده از آن در درمان‌های ضدآنژیوژنز را مطرح می‌سازد (۱۸). در مجموع، یافته‌های ما با اکثر مطالعات بین‌المللی همسو بوده و نقش کلیدی CD105 را در آنژیوژنز توموری و پیشرفت OSCC تأیید می‌کند و به‌نظر می‌رسد که CD105 می‌تواند به‌عنوان یک بیومارکر ارزشمند برای ارزیابی شدت آنژیوژنز و پیش‌بینی پیش‌آگهی در بیماران OSCC، به‌ویژه در تومورهای با درجه تمایز پایین‌تر، مورد استفاده قرار گیرد.

نتیجه‌گیری

نتایج این مطالعه نشان داد که بیان نشانگر CD105 در بافت‌های OSCC به‌طور معنی‌داری بالاتر از مخاط سالم دهان است و با کاهش درجه تمایز تومور افزایش می‌یابد؛ به‌طوری که بیشترین بیان در تومورهای با تمایز ضعیف و کمترین در تومورهای با تمایز خوب مشاهده شد. این یافته‌ها تأکید می‌کنند که CD105 نقش مهمی در رگ‌زایی توموری و پیشرفت OSCC دارد و می‌تواند به‌عنوان یک بیومارکر حساس برای ارزیابی شدت آنژیوژنز و شاخصی بالقوه در پیش‌بینی پیش‌آگهی بیماران مورد استفاده قرار گیرد. همچنین، این بیومارکر می‌تواند هدفی بالقوه برای توسعه درمان‌های ضدآنژیوژنیک هدفمند در آینده باشد.

تشکر و قدردانی

این مقاله منتج از پایان‌نامه‌ی مقطع دکترا رشته دندان‌پزشکی با کد ۱٦۲۹۵۳٤۹۹ می‌باشد که در دانشگاه آزاد اسلامی واحد اصفهان (خوراسگان) به تصویب رسیده و با حمایت مالی دانشگاه مذکور به انجام رسیده است. بدین‌وسیله از زحمات این دانشگاه تقدیر و تشکر می‌شود.

References

1. Badwelan M, Muaddi H, Ahmed A, Lee KT, Tran SD. Oral squamous cell carcinoma and concomitant primary tumors: What do we know? A review of the literature. Curr Oncol 2023; 30(4): 3721–34.
2. Romano A, Di Stasio D, Petruzzi M, Fiori F, Lajolo C, Santarelli A, et al. Noninvasive imaging methods to improve the diagnosis of oral carcinoma and its precursors: State of the art and proposal of a three-step diagnostic process. Cancers (Basel) 2021; 13(12): 2864.
3. Jokar M, Namavari N, Moshiri SA, Kargar Jahromi H, Rahmanian V. The incidence of oral cavity cancer in Iran: A systematic review and meta-analysis. Cancer Reports 2023; 6(6): e1836.
4. Tan Y, Wang Z, Xu M, Li B, Huang Z, Qin S, et al. Oral squamous cell carcinomas: state of the field and emerging directions. Int J Oral Sci 2023; 15(1): 44.
5. Kinane DF, Gabert J, Xynopoulos G, Guzeldemir-Akcakanat E. Strategic approaches in oral squamous cell carcinoma diagnostics using liquid biopsy. Periodontol 2000 2024; 96(1): 316–28.
6. Muralidharan S, Nikalje M, Subramaniam T, Koshy JA, Koshy AV, Bangera D. A narrative review on oral squamous cell carcinoma. J Pharm Bioallied Sci 2025; 17(Suppl 1): 59–66.
7. Abati S, Bramati C, Bondi S, Lissoni A, Trimarchi M. Oral Cancer and Precancer: A Narrative Review on the Relevance of Early Diagnosis. International Journal of Environmental Research and Public Health 2020; 17(24): 9160.
8. Dey S, Singh AK, Singh AK, Rawat K, Banerjee J, Agnihotri V, Upadhaya D. Critical pathways of oral squamous cell carcinoma: molecular biomarker and therapeutic intervention. Medical Oncology 2022; 39(3): 30.
9. Mishra MK, Gupta S, Shivangi, Sharma M, Sehgal S. The repertoire of mutational signatures in tobacco- and non-tobacco-induced oral cancer. Clin Transl Oncol 2023; 25(12): 3332-49.
10. Micaily I, Johnson J, Argiris A. An update on angiogenesis targeting in head and neck squamous cell carcinoma. Cancers Head Neck 2020; 5: 5.
11. Ollauri-Ibáñez C, Ayuso-Íñigo B, Pericacho M. Hot and cold tumors: Is endoglin (CD105) a potential target for vessel normalization? Cancers 2021; 13(7): 1552.
12. Tazat K, Pomeraniec-Abudy L, Hector-Greene M, Szilágyi SS, Sharma S, Cai EM, Corona AL, Ehrlich M, Blobe GC, Henis YI. ALK1 regulates the internalization of endoglin and the type III TGF-β receptor. Mol Biol Cell 2021; 32(7): 605-621.
13. González Muñoz T, Amaral AT, Puerto-Camacho P, et al. Endoglin in the Spotlight to Treat Cancer. Int J Mol Sci 2021; 22(6): 3186.
14. Li D, Zheng M, Zhang W, He J, Zhang L, Tan Q, Maghsoudloo M, Liu K, Li T, Yao R, Wei C, Cheng J, Fu J. Evaluation of ENG/CD105 expression, methylation, immuno-response, and cordycepin (CD) regulation as a novel biomarker of breast invasive carcinoma (BRCA). J Cancer 2024; 15(16): 5244-57.
15. Liu Y, Paauwe M, Nixon AB, Hawinkels LJAC. Endoglin Targeting: Lessons Learned and Questions That Remain. Int J Mol Sci 2020; 22(1): 147.
16. Li L, Zhong L, Tang C. CD105: tumor diagnosis, prognostic marker and future tumor therapeutic target Clin Transl Oncol 2022; 24(8): 1447-58.
17. Roškar L, Roškar I, Rižner TL, Smrkolj Š. Diagnostic and Therapeutic Values of Angiogenic Factors in Endometrial Cancer. Biomolecules 2021; 12(1): 7.
18. Litwiniuk-Kosmala M, Makuszewska M, Czesak M. Endoglin in head and neck neoplasms. Front Med (Lausanne) 2023; 10: 1115212.
19. Ramchandra Gadbail A, Korde S, Chaudhary MS, Sarode SC, Gondivkar SM, Dande R, et al. Ki67, CD105, and α-SMA Expression Supports Biological Distinctness of Oral Squamous Cell Carcinoma Arising in the Background of Oral Submucous Fibrosis. Asian Pac J Cancer Prev 2020; 21(7): 2067-74.
20. Steigen SE, Søland TM, Nginamau ES, Laurvik H, Costea D, Johannessen AC, et al. Grading of oral squamous cell carcinomas, Intra- and interrater agreeability: Simpler is better? J Oral Pathol Med 2020; 49(7): 630–5.
21. Gudipati ABK. An immunohistochemical assessment of endoglin (CD105) expression in oral epithelial dysplasias and oral squamous cell carcinomas. Am J Clin Case Rep 2023; 4: 1-6.
22. Mahapatra N, Uma Rao KD, Ranganathan K, Joshua E, Thavarajah R. Study of expression of endoglin (CD105) in oral squamous cell carcinoma J Oral Maxillofac Pathol 2021; 25(3): 552.
23. Derakhshan S, Mahdavi N, Kardouni Khoozestani N, Nasr Esfahani B, Heidarian F, Rahrotaban S, et al. Assessment of the association of OCT3/4 with GLUT1 and CD105 in oral squamous cell carcinoma using dual immunohistochemistry. BMC Oral Health 2022; 22(1): 300.
24. Batistella EA, Fernanda Paza Miguel A, Lonni Nascimento N, Campolina Rebello Horta M, Serafin Couto Vieira D, Riet Correa Rivero E, et al. Microvascular density analysis and histological parameters of oral cancer progression. Oral Dis 2024; 30(4): 2110-21.
25. Gadbail AR, Chaudhary M, Tekade SA, Hande A, Yuwanati M, Nimonkar P, Gondivkar SM, et al. Prognostic Significance of CD105-Assessed Angiogenesis in Relation to Survival and Clinicopathological Features of Oral Squamous Cell Carcinoma. J Oral Pathol Med 2026; 55(7): 805-11.
26. Ghafari R, Jalayer Naderi N, Emami Razavi A. A retrospective institutional study of histopathologic pattern of Oral Squamous Cell Carcinoma (OSCC) in Tehran, Iran during 2006-2015. J Res Med Sci 2019; 24: 53.
27. Mahapatra N, Uma Rao KD, Ranganathan K, Joshua E, Thavarajah R. Study of expression of endoglin (CD105) in oral squamous cell carcinoma. J Oral Maxillofac Pathol 2021; 25(3): 552.
28. Kumari KS, Kanth MR, Vidyadhari P, Vidya KS, Spandana G, Sowmya K, et al. Discerning the vascular transition in oral cancer: Comparative study of CD105 expression in normal, premalignant and malignant oral epithelium J Oral Maxillofac Pathol 2026; 30(1): 139-44.
29. Basnaker M, Shashikanth SR, BNVS S. Expression of endoglin (CD-105) and microvessel density in oral dysplasia and squamous cell carcinoma. J Clin Diagn Res 2014; 8(9): ZC914.

DOI: *10.48305/jims.v44.i874.1482*

Journal of Isfahan Medical School **Vol. 44, No. 874, 1st Week, October 2026**

Received: 09.06.2026 Accepted: 16.08.2026 Published: 29.09.2026

Comparison of CD105 Expression in Different Histological Grades of Oral Squamous Cell Carcinoma and Healthy Oral Mucosa by Immunohistochemistry

Shokoufeh Amini[1], Nader Kalbasi[2]

Original Article

Abstract

Background: Oral squamous cell carcinoma (OSCC) is the most common malignancy of the oral cavity, and angiogenesis plays a critical role in its growth and progression. CD105 (endoglin) is a membrane protein recognized as a specific marker of neoangiogenesis and may have prognostic value in patients with OSCC. This study aimed to assess CD105 expression in OSCC and compare it with normal oral mucosa.

Methods: In this cross-sectional study, archival samples including 13 OSCC specimens with different grades of differentiation (well, moderate, poor) and 5 normal oral mucosa samples were examined. CD105 expression was evaluated using immunohistochemistry, and microvessel density was counted in hotspot areas. Data were analyzed using appropriate statistical tests, and a significance level of $P < 0.05$ was considered.

Findings: CD105 expression was significantly higher in OSCC compared with normal mucosa ($P = 0.001$). The mean CD105 expression increased with decreasing tumor differentiation; the highest expression was observed in poorly differentiated tumors, while the lowest was in well-differentiated tumors ($P = 0.043$).

Conclusion: The elevated expression of CD105 in tumor tissues compared with normal mucosa and its association with lower differentiation indicate a key role of this marker in tumor neoangiogenesis and OSCC progression. Therefore, CD105 can be considered a valuable biomarker for predicting disease severity and a potential target for anti-angiogenic therapy.

Keywords: Carcinoma, Squamous Cell; Endoglin; Immunohistochemistry

Citation: Amini Sh, Kalbasi N. **Comparison of CD105 Expression in Different Histological Grades of Oral Squamous Cell Carcinoma and Healthy Oral Mucosa by Immunohistochemistry.** J Isfahan Med Sch 2026; 44(874): 1482- 88.

1- Department of Dentistry, School of Dentistry, Isf.C., Islamic Azad University, Isfahan, Iran
2- Department of Oral & Maxillofacial Pathology, School of Dentistry, Isf.C., Islamic Azad University, Isfahan, Iran
Corresponding Author: Nader Kalbasi, Department of Oral & Maxillofacial Pathology, Isf.C., Islamic Azad University, Isfahan, Iran; Email: nader.kalbasi@iau.ac.ir