

## ارزیابی ارتباط عمق تهاجم با پارامترهای کلینیکوپاتولوژیک در کارسینوم سلول سنگفرشی دهان

نرگس قاضی<sup>۱</sup>، نوشین محتشم<sup>۲</sup>، کاظم انوری<sup>۳</sup>، مهدخت اقدسی<sup>۴\*</sup>

<sup>۱</sup>دانشیار، گروه آسیب شناسی دهان، فک و صورت، دانشکده دندانپزشکی، دانشگاه علوم پزشکی مشهد، مشهد، ایران

<sup>۲</sup>مرکز تحقیقات بیماری های دهان، فک و صورت، دانشگاه علوم پزشکی مشهد، مشهد، ایران

<sup>۳</sup>مرکز تحقیقات سرطان، دانشگاه علوم پزشکی مشهد، مشهد، ایران

<sup>۴</sup>دانشجوی تخصصی، گروه پروتزهای دندانی، دانشکده دندانپزشکی، دانشگاه علوم پزشکی مشهد، مشهد، ایران

تاریخ ارائه مقاله: ۱۴۰۲/۹/۵ - تاریخ پذیرش: ۱۴۰۲/۱۰/۲۳

### Evaluation of the Relationship between the Invasion Depth of Oral Squamous Cell Carcinoma and Clinicopathological Parameters

Narges Ghazi<sup>1</sup>, Nooshin Mohtasham<sup>2</sup>, Kazem Anvari<sup>3</sup>, Mahdokht Aghdasi<sup>4\*</sup>

<sup>1</sup>Associate Professor, Department of Oral and Maxillofacial Pathology, School of Dentistry, Mashhad University of Medical Sciences, Mashhad, Iran

<sup>2</sup>Oral and Maxillofacial Diseases Research Center, Mashhad University of Medical Sciences, Mashhad, Iran

<sup>3</sup>Cancer Research Center, Mashhad University of Medical Sciences, Mashhad, Iran

<sup>4</sup>Post-graduate Student, Department of Prosthodontics, School of Dentistry, Mashhad University of Medical Sciences, Mashhad, Iran

Received: 26 November 2023, Accepted: 13 January 2024

**Background:** This study aimed cohort study aimed to evaluate the relationship between the depth of invasion (DOI) and the lymphocytic host response (LHR) in oral squamous cell carcinoma (OSCC) biopsies with various clinicopathological characteristics of the disease.

**Materials and Method:** Eighty-seven OSCC biopsy samples were obtained and key patient data such as clinical stage, grading, nodal involvement, overall survival (OS), and disease-free survival (DFS) were collected. DOI was measured from the basement membrane to the deepest invasion point, classifying samples into low risk (DOI < 4 mm) and high risk (DOI > 4 mm) categories. Additionally, LHR in the DOI was categorized as mild, moderate, or severe. The Chi-squared and Fisher's exact test and Kaplan-Meier analysis were used for data analysis. The significance level was set at 0.05.

**Results:** The findings revealed that 43.7% of patients fell into the low-risk DOI category, while 56.3% were in the high-risk group. LHR levels varied, with 36.8% mild, 18.4% moderate, and 44.8% severe. Most patients were in stage IV (31%) and grade I (60.9%). A significant relationship was found between the high-risk DOI group and several factors: disease stage ( $p < 0.001$ ), grading ( $p = 0.021$ ), five-year OS ( $p = 0.001$ ), five-year DFS ( $p < 0.001$ ), and lymph node involvement ( $p < 0.001$ ). Moreover, a significant relationship existed between LHR and the disease stage ( $p = 0.003$ ) and lymph node involvement ( $p = 0.001$ ).

**Conclusion:** Incorporating DOI into routine histopathological reports could be beneficial in predicting OSCC prognosis, especially in early stages. This underscores the importance of histopathological evaluations in OSCC treatment planning, highlighting the value of DOI and LHR in understanding the disease's clinicopathological aspects.

**Key Words:** Depth of invasion, Lymphocyte host response, Oral squamous cell carcinoma, Survival analysis

\*Corresponding Author: Ghazin@mums.ac.ir

➤ Please cite this paper as: Ghazi N, Mohtasham N, Anvari k, Aghdasi M. "Evaluation of the Relationship between the Invasion Depth of Oral Squamous Cell Carcinoma and Clinic pathological Parameters". *J Mash Dent Sch* 2023, 48(1):537-48

➤ DOI: 10.22038/jmds.2023.23620

\* مؤلف مسؤل، نشانی آدرس: دانشکده دندانپزشکی، دانشگاه علوم پزشکی مشهد، مشهد، ایران

Email: Ghazin@mums.ac.ir

## چکیده

**مقدمه:** هدف این مطالعه بررسی کوهورت تاریخی بررسی ارتباط عمق تهاجم تومور (Depth of invasion/DOI) و پاسخ لنفوسیتی میزبان (Lymphocytic host response/LHR) در بیوپسی‌های کارسینوم سلول سنگفرشی دهان (Oral squamous cell carcinoma/OSCC) با پارامترهای کلینیکیپاتولوژیکال مختلف بیماری بود.

**مواد و روش‌ها:** هشتاد و هفت بیوپسی به دست آمد و اطلاعات بیماران، شامل مرحله بالینی (stage)، درجه میکروسکوپی (grade)، درگیری لنف نود، زمان عود، بقاء کلی (Overall survival/OS) و بقاء عاری از بیماری (Disease free survival/DFS) ثبت گردید. DOI از غشاء پایه تا عمیق‌ترین نقطه تهاجم اندازه‌گیری شد و نمونه‌ها به دو دسته کم ریسک ( $DOI < 4$  میلی‌متر) و با ریسک بالا ( $DOI \geq 4$  میلی‌متر) تقسیم شدند. همچنین LHR در DOI به صورت خفیف، متوسط و شدید ثبت شد. از آزمون Fisher's exact، Chi-square و Kaplan-Meier برای تحلیل یافته‌ها استفاده شد. سطح معناداری آماری برابر  $0/05$  در نظر گرفته شد.

**یافته‌ها:** DOI بیماران در  $43/7\%$  موارد، کم‌ریسک و در  $56/3\%$  موارد، با ریسک بالا بود. همچنین، LHR خفیف، متوسط و شدید به ترتیب در  $36/8\%$ ،  $18/4\%$  و  $44/8\%$  موارد مشاهده شد. بیشتر بیماران، در stage IV ( $31\%$ ) و grade I ( $60/9\%$ ) قرار داشتند. ارتباط معناداری بین DOI با ریسک بالا با مولفه‌های stage ( $p < 0/001$ )، grade ( $p = 0/021$ )، OS پنج سال ( $p = 0/001$ )، DFS پنج سال ( $p < 0/001$ ) و درگیری لنف نود ( $p < 0/001$ ) مشاهده شد. همچنین، LHR با stage ( $p = 0/003$ ) و درگیری لنف نود نیز ارتباط معناداری داشت ( $p = 0/001$ ).

**نتیجه‌گیری:** گزارش DOI به عنوان یک جزء از بررسی‌های روتین گزارشات هیستوپاتولوژیک، خصوصاً در مراحل اولیه بیماری، می‌تواند در تعیین پروگنوز OSCC کمک کننده باشد. این موضوع اهمیت ارزیابی هیستوپاتولوژیک OSCC در طرح درمان را بیان می‌کند و ارزش DOI و LHR را در درک جنبه‌های کلینیکیپاتولوژیک بیماری نشان می‌دهد.

**کلمات کلیدی:** عمق تهاجم، پاسخ لنفوسیتی میزبان، کارسینوم سلول سنگفرشی دهان، آنالیز بقا

مجله دانشکده دندانپزشکی مشهد / سال ۱۴۰۲ / دوره ۴۸ / شماره ۱: ۵۳۷-۴۸.

## مقدمه

هیستومورفولوژیک مانند عمق تهاجم (Depth of invasion/DOI) ممکن است به عنوان عامل پیش‌بینی‌کننده در بیماران OSCC به کار رود. همچنین، هشتمین نسخه طبقه‌بندی American Joint Committee on Cancer (AJCC)، DOI را در تعیین مرحله سرطان دهان وارد کرده است.<sup>(۳)</sup> این مولفه نقش مهمی در تعیین پروگنوز OSCC و تعیین متاستاز گردنی پنهان و پیشرفت بیماری دارد که می‌تواند موجب تغییر در طرح درمان بیماران شود. DOI نشانگر گسترش تومور به بافت‌های زیرین اپیتلیوم است و با نشان دادن پرولیفراسیون میکروواسکولار ناشی از رشد نئوپلاستیک، ممکن است نزدیکی تومور را به عروق خونی و کانال‌های لنفاوی نشان دهد.<sup>(۴،۵)</sup> محققین نشان داده‌اند که

کارسینوم سلول سنگفرشی دهانی (Oral squamous cell carcinoma/OSCC) هشتمین سرطان رایج در دنیا است که مشخصاً در جوامع کم‌درآمد یافت می‌شود. عمدتاً مردان مسن که  $90\%$  موارد بیش از ۴۵ سال دارند و در معرض ریسک فاکتور شناخته شده آن، یعنی تنباکو و یا الکل قرار دارند را، درگیر می‌کند.<sup>(۱)</sup> درمان اصلی OSCC، شامل جراحی (حذف ضایعه، حاشیه سالم و لنف‌نودهای نزدیک) و رادیوتراپی، به تنهایی و یا همراه یکدیگر است.<sup>(۲)</sup> با این حال، این روش‌های درمانی نرخ بقاء بیماران را به طور قابل توجهی افزایش نداده است و عود بیماری و متاستاز لنفاتیک، علل رایج شکست درمان هستند.<sup>(۲)</sup> مطالعات نشان داده‌اند که پارامترهای

هیچ درمان ضدتوموری دریافت نکرده بودند، جراحی رادیکال شده بودند و هیچ گونه بقایای تومور بعد از جراحی نداشتند، عدم ابتلاء به متاستاز دوردست، وجود مستندات پیگیری دوره‌ی حداقل ۶ ماهه و وجود بیوپسی اکتیو با برداشت حاشیه سالم اطراف تومور. بیوپسی بیماران مبتلا به تومور در ورملیون، فائده زبان، حلق و حنجره و همچنین تومور بیمارانی که در مرحله IVb و IVc بودند، بررسی نشدند.

مدت زمان پیگیری دوره‌ای بیماران از زمان تشخیص OSCC تعیین شد. مشخصات کامل پیگیری دوره‌ای مانند عود بیماری و دلیل مرگ از پرونده بیماران، گزارشات کالبدشکافی و پزشک بیماران به دست آمد. همچنین، درگیری لنف نودها، درجه تومور و مرحله آن بر اساس اطلاعات ثبت شده، عود و بقای بیماران با تماس با هر یک از بیماران و استفاده از یک چک لیست ثبت شد. محاسبه DFS از زمان تشخیص پاتولوژی بیماری تا زمان اولین عود انجام شد. در صورت عدم عود، بقای بدون بیماری برابر OS لحاظ شد. برای بیمارانی که امکان برقراری تماس تلفنی با آنها بود، بقای کلی از زمان تشخیص پاتولوژی بیماری تا تاریخ ۱۳۹۵/۶/۳۰ محاسبه شد و در صورت عدم امکان برقراری تماس تلفنی، بقای کلی تا آخرین مراجعه برای فالوآپ یا تاریخ فوت وی محاسبه می شد.

بیوپسی‌های فیکس شده در فرمالین که در پارافین قرار گرفته بودند، بر اساس رنگ آمیزی هماتوکسیلین اتوزین آماده شدند. دو پاتولوژیست، قطعیت تشخیص OSCC را تایید کردند و تومور را از لحاظ هیستوپاتولوژی بررسی کردند؛ در حالی که از خصوصیات کلینیکوپاتولوژیک بیماران اطلاعی نداشتند. DOI از غشا پایه تا عمیق ترین نقطه تهاجم بررسی شد و به دسته با ریسک بالا ( $DOI < 4$  میلی متر) و ریسک پایین ( $DOI > 4$  میلی متر)

با استفاده از این شاخص، می توان بیماران را به دو دسته کم ریسک و با ریسک بالا تقسیم کرد.<sup>(۶)</sup>

علی‌رغم توصیه مطالعات به در نظر گرفتن DOI در بررسی هیستوپاتولوژیک روتین نمونه‌های بیماران OSCC، مطالعات کوهورت در زمینه قدرت تشخیصی این مولفه با توجه به خصوصیات کلینیکوپاتولوژیک این بیماری محدود است. Lee و همکاران<sup>(۷)</sup> گزارش کردند با وجود این که DOI با بقاء مرتبط با بیماری (Disease-specific survival/DSS) مرتبط است، با بقاء بدون پیشرفت (Progression-free survival/PFS) ارتباطی ندارد. با این حال، ایشان بیماران مبتلا به OSCC در مراحل اولیه را بررسی کرده بودند. بنابراین، مطالعه حاضر با هدف بررسی اثر پیش‌بینی کننده DOI با توجه به مارک‌های کلینیکوپاتولوژیک مانند grade و stage هیستوپاتولوژیک بیماری، پاسخ لنفوسیتی میزبان (Lymphocyte host response/LHR)، و نرخ بقاء کلی (Overall survival/OS) و بقاء بدون بیماری (Disease free survival/DFS) در بین بیماران مبتلا به OSCC انجام شد.

## مواد و روش‌ها

این مطالعه کوهورت تاریخی بر روی نمونه‌های بیوپسی بیماران مبتلا به OSCC انجام شد که از آرشیو دپارتمان پاتولوژی بیمارستان قائم، بیمارستان امید و بیمارستان امام رضا، دانشگاه علوم پزشکی مشهد، ایران به دست آمده بود. این بیماران در بین سال‌های ۱۳۸۳ تا ۱۳۹۵ به بیمارستان امید ارجاع داده شده بودند. مشخصات دموگرافیک بیماران نظیر سن، جنس، مصرف سیگار و سابقه مصرف داروهای ثبت شده بود. نمونه بیوپسی OSCC بیماران که برای اندازه‌گیری DOI مناسب بود، از آرشیو انتخاب شد. معیار ورود بیماران بدین شرح بود: بیماران ۸۰-۱۸ سال که در زمان نمونه‌گیری

Meier نیز انجام شد و OS و DFS پنج سال محاسبه شد. حد آنالیز بقاء، زمان عود OSCC، زمان آخرین پیگیری دوره ای و یا زمان مرگ بیمار در نظر گرفته شد. سطح معناداری آماری برابر ۰/۰۵ در نظر گرفته شد.

### یافته ها

خصوصیات کلینیکوپاتولوژیک بیوپسی های بررسی شده در جدول ۱ مشاهده می شود. در خصوص DOI، ۴۳/۷٪ و ۵۶/۳٪ بیماران به ترتیب ریسک کم و بالا داشتند. همچنین، بیشتر بیماران (۴۴/۸٪) LHR شدید داشتند و در مرحله IV بودند (۳۱٪). در تصویر ۱ تا ۵، نمونه ای از بیوپسی با DOI با ریسک کم و زیاد همراه با ارتشاح سلول های التهابی کم، متوسط و زیاد مشاهده می شود.

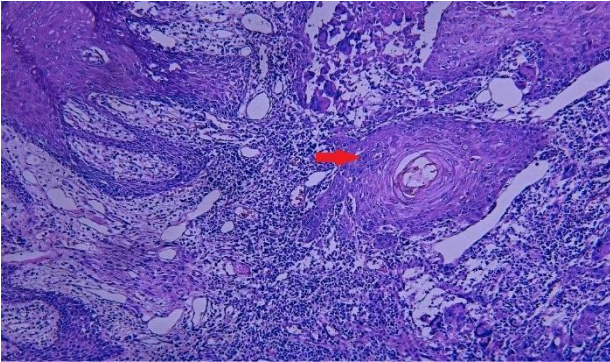
تقسیم شدند<sup>(۹، ۸)</sup>. اندازه گیری عمق تهاجم به صورت چشمی و با عدسی مدرج انجام شد.

LHR در عمیق ترین ناحیه تهاجم بررسی شد که بر اساس حضور لنفوسیت در مناطق مورد بررسی که بلافاصله در مرز بین تومور-میزبان قرار داشت، به سه دسته قوی (بیش از ۵۰٪)، متوسط (۲۵-۵۰٪) و ضعیف (۲۵-۵۰٪) تقسیم بندی شد.<sup>(۱۰)</sup> میزان آماس در ۵ میدان دید سلولی (High-power field /HPF) شمرده شد و میانگین آن ها ثبت شد.

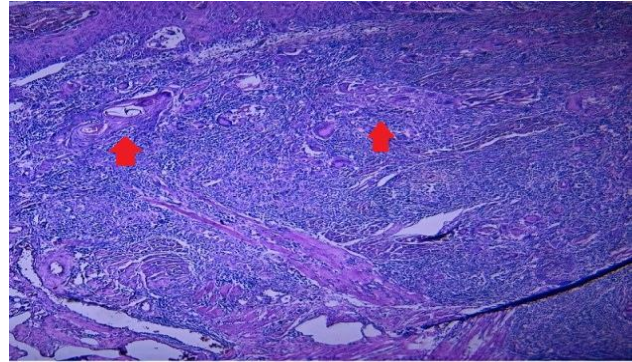
داده ها توسط نرم افزار آماری SPSS نسخه ۲۰ (USA, IL, Chicago, IBM Inc.) تحلیل شدند. تست های Chi-square و Fisher's exact برای بررسی ارتباط بین DOI و LHR با متغیرهای کلینیکوپاتولوژیک شامل مرحله، درجه و درگیری لنفونودها انجام شد. آنالیز بقاء Kaplan-

جدول ۱: توزیع فراوانی متغیرهای کلینیکوپاتولوژیک در نمونه های بررسی شده

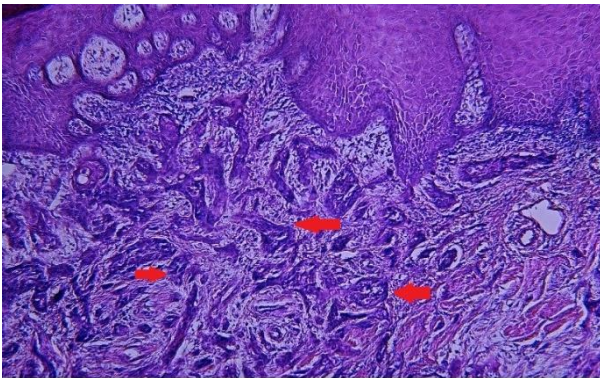
مولفه	زیرگروه	(درصد) تعداد
عمق تهاجم	ریسک کم	۳۸ (۴۳/۷)
	ریسک بالا	۴۹ (۵۶/۳)
	خفیف	۳۲ (۳۶/۸)
LHR در عمق تهاجم	متوسط	۱۶ (۱۸/۴)
	شدید	۳۹ (۴۴/۸)
	I	۲۲ (۲۵/۳)
Histological Stage	II	۱۹ (۲۱/۸)
	III	۱۹ (۲۱/۸)
	IV	۲۷ (۳۱/۰)
	I	۵۳ (۶۰/۹)
Histological Grade	II	۲۷ (۳۱/۰)
	III	۵ (۵/۷)
	IV	۲ (۲/۳)
	منفی	۵۱ (۵۸/۶)
درگیری غدد لنفاوی	مثبت	۳۶ (۴۱/۴)



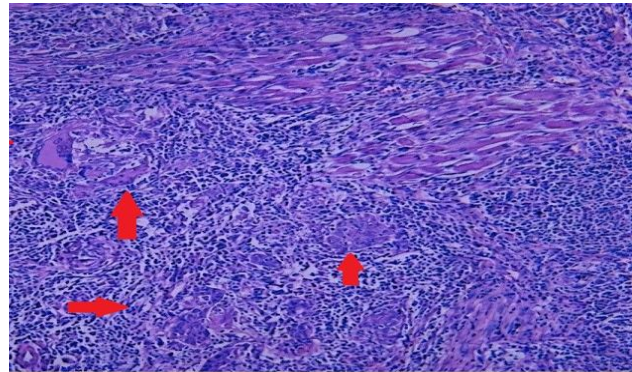
تصویر ۳: گروه با DOI با ریسک بالا و ارتشاح آماسی شدید (محل تهاجم با پیکان قرمز مشخص شده است) (۱۰۰x)



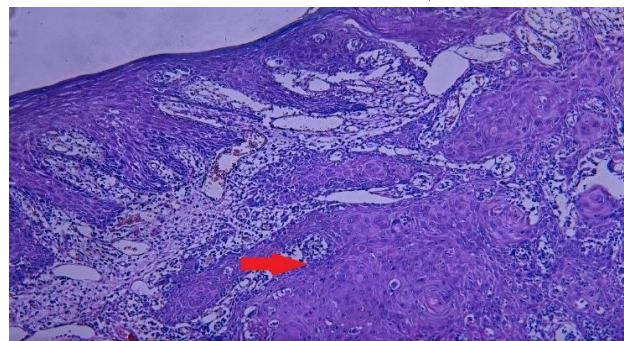
تصویر ۱: گروه با DOI با ریسک بالا و تهاجم به عضلات (۴۰x) (محل تهاجم با پیکان قرمز مشخص شده است)



تصویر ۴: گروه با DOI با ریسک کم و ارتشاح آماسی متوسط (محل تهاجم با پیکان قرمز مشخص شده است) (۱۰۰x)



تصویر ۲: گروه با DOI با ریسک بالا و تهاجم به عضلات (۱۰۰x) (محل تهاجم با پیکان قرمز مشخص شده است)



تصویر ۵: گروه با DOI با ریسک کم و ارتشاح آماسی خفیف (محل تهاجم با پیکان قرمز مشخص شده است) (۱۰۰x)

آزمون Chi-square حاکی از ارتباط معنادار وضعیت DOI و درگیری لنفاوی بود ( $p < 0/001$ ).  
 در بیماران گروه LHR خفیف، بیشترین Stage مربوط به Stage IV ( $40/6\%$ )، در گروه LHR متوسط بیشترین مربوط به Stage IV ( $50\%$ ) و در گروه LHR شدید مربوط به Stage I ( $41\%$ ) بود. ارتباط بین LHR و stage بیماری بر اساس آزمون Chi-square معنادار بود ( $p = 0/003$ )  
 I Grade بیماری بیشترین فراوانی را بیوپسی‌ها با LHR خفیف، متوسط و شدید داشت. ارتباط بین این دو مولفه از لحاظ آماری معنادار نبود. در  $62/5\%$  بیوپسی‌ها با LHR خفیف،  $50\%$  از گروه LHR متوسط و  $20/5\%$  گروه LHR شدید، درگیری لنف نود مثبت بود و یافته‌های آزمون Chi-square حاکی از ارتباط معنادار بین این دو مولفه بود ( $p = 0/001$ ).

در جدول ۲ ارتباط بین DOI و LHR در عمق تهاجم با مولفه‌های هیستولوژیک نمونه‌ها مشاهده می‌شود. در بیماران با DOI ریسک کم، بیشترین Stage مربوط به Stage I ( $42/1\%$ ) و سپس Stage II ( $34/2\%$ ) بود و در DOI با ریسک زیاد، بیشترین موارد مربوط به Stage IV ( $44/9\%$ ) و Stage III با  $30/6\%$  بود. یافته‌های آزمون Chi-square حاکی از ارتباط معنادار بین stage بیماری و DOI بود ( $p < 0/001$ ).  
 در بیشتر بیماران با DOI کم ریسک ( $78/9\%$ ) و بیشتر بیماران با DOI با ریسک زیاد ( $46/9\%$ )، Grade بیماری I بود. یافته‌های آزمون Chi-square حاکی از آن بود که ارتباط بین این دو مولفه از لحاظ آماری معنادار بود ( $p = 0/021$ ).  
 درگیری مثبت لنف نود در  $15/8\%$  بیماران با DOI با ریسک کم و  $61/2\%$  بیماران با DOI ریسک زیاد مثبت بود. یافته

جدول ۲: ارتباط بین DOI و LHR در عمق تهاجم با مولفه‌های هیستولوژیک

P value	پاسخ لنفوسیتی میزبان			P value	عمق تهاجم		متغیر
	شدید	متوسط	خفیف		ریسک زیاد	ریسک کم	
0/003*	16 (40/6)	3 (18/8)	3 (9/4)	<0/001	6 (12/2)	16 (42/1)	Stage I
	12 (30/8)	2 (12/5)	5 (15/6)		6 (12/2)	13 (34/2)	Stage II
	5 (12/8)	3 (18/8)	11 (34/4)		15 (30/6)	4 (10/5)	Stage III
	6 (15/4)	8 (50/0)	13 (40/6)		22 (44/9)	5 (13/2)	Stage IV
0/191	29 (74/4)	8 (50/0)	16 (50/0)	0/021	23 (46/9)	30 (78/9)	Grade I
	9 (23/1)	7 (43/8)	11 (34/4)		20 (40/8)	7 (18/4)	Grade II
	1 (2/6)	1 (6/2)	3 (9/4)		4 (8/2)	1 (2/6)	Grade III
	0 (0/0)	0 (0/0)	2 (6/2)		2 (4/1)	0 (0/0)	Grade IV
0/001	31 (79/5)	8 (50/0)	12 (37/5)	<0/001	19 (38/8)	32 (84/2)	منفی
	8 (20/5)	8 (50/0)	20 (62/5)		30 (61/2)	6 (15/8)	مثبت

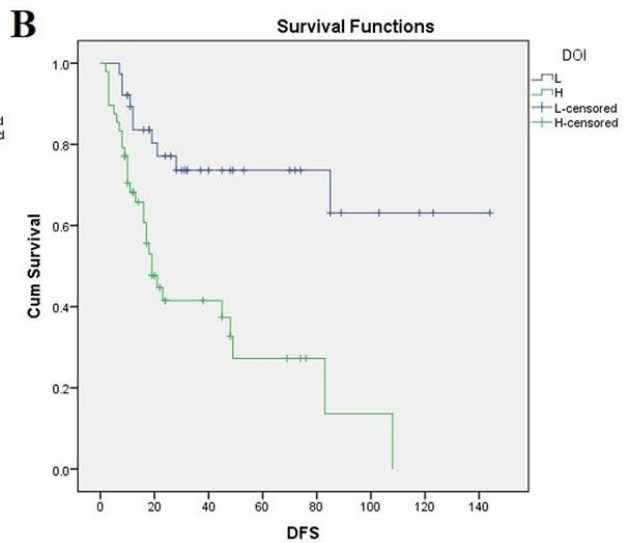
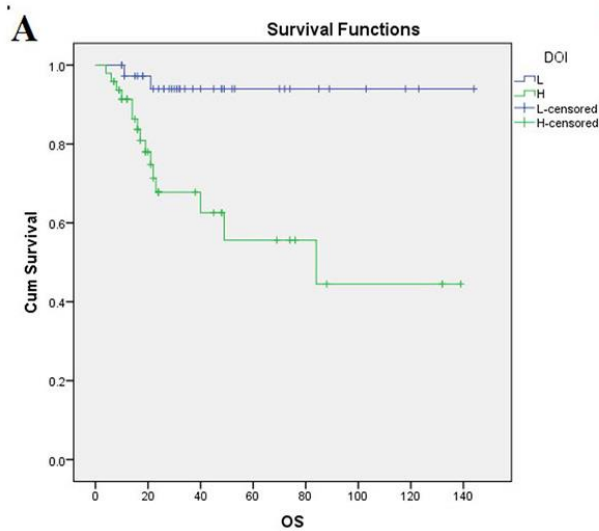
داده‌ها بوسیله (درصد) تعداد توصیف شده است.

\*مقادیر کمتر از 0/05 بیانگر تفاوت معنادار بین گروه‌های مطالعه بر حسب آزمون Chi-squared و Fisher's exact test است.

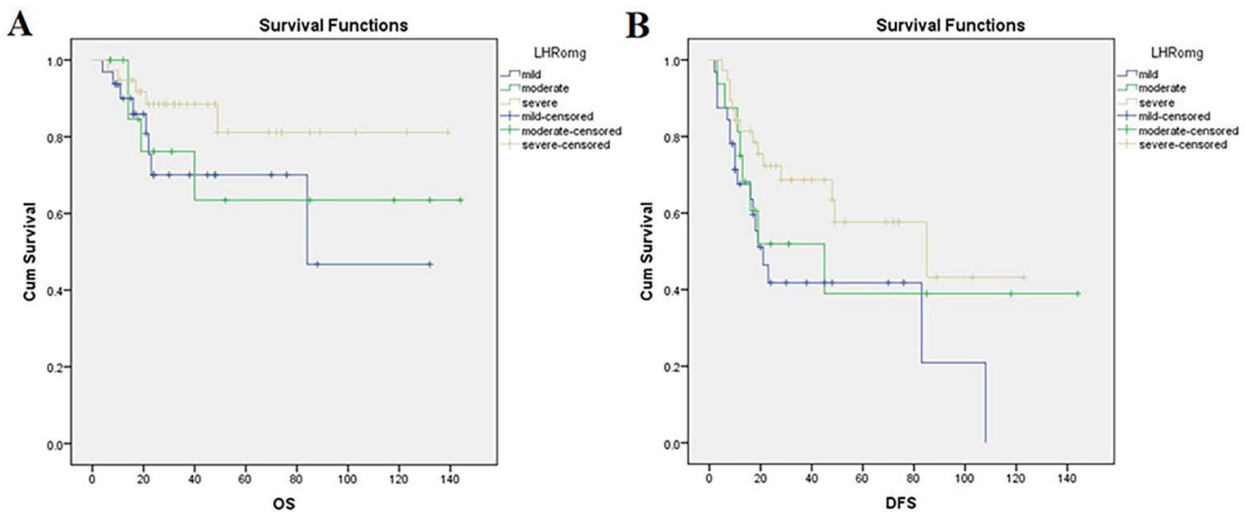
دارای LHR خفیف برابر  $9/2 \pm 47/02$  ماه، در گروه LHR متوسط برابر  $18/21 \pm 67/69$  ماه و در گروه LHR شدید برابر  $9/69 \pm 75/12$  ماه بود. ارتباط بین این دو مولفه بر اساس آزمون Chi-square از لحاظ آماری معنادار نبود ( $p = 0/092$ ). DFS ۵ ساله در بیماران با LHR خفیف، متوسط و شدید به ترتیب برابر  $9/9 \pm 41/8$ ،  $15/1 \pm 39$  و  $9/8 \pm 57/7$  بود.

میانگین OS بیماران در گروه دارای LHR خفیف، متوسط و شدید به ترتیب برابر  $13/34 \pm 86/22$ ،  $17/99 \pm 10/22$  و  $117/99 \pm 9$  ماه بود. این دو مولفه بر اساس آزمون Chi-square اختلاف معناداری با یکدیگر نداشتند. OS ۵ ساله در بیماران با LHR خفیف، متوسط و شدید به ترتیب  $9/9 \pm 70/1$ ،  $15/3 \pm 63/5$  و  $8/6 \pm 81/1$  بود.

بررسی تاثیر DOI بر OS و DFS در تصویر ۶ مشاهده می‌شود. میانگین بقای بیماران در گروه دارای DOI کم ریسک ( $5/27 \pm 136/3$  ماه) به طور معناداری بیشتر از میانگین بقای افراد با DOI با ریسک بالا بود ( $11/45 \pm 81/7$  ماه؛  $p=0/001$ ) بود. همچنین OS ۵ ساله در بیماران با DOI ریسک بالا،  $10/3 \pm 55/6$  بود که به طور معناداری نسبت به بیماران با DOI ریسک کم ( $4/1 \pm 94$ ٪)، کمتر بود ( $p<0/001$ ). میانگین DFS بیماران در گروه دارای DOI با ریسک بالا ( $6/73 \pm 39/73$  ماه) به طور معناداری نسبت به DFS بیماران با DOI با ریسک کم ( $10/85 \pm 103/67$  ماه) کمتر بود ( $p<0/001$ ). DFS پنج ساله در بیماران با DOI با ریسک بالا،  $8/5 \pm 27/2$  و در بیماران با ریسک کم  $7/6 \pm 73/6$  بود. بررسی تاثیر LHR بر OS و DFS در تصویر ۷ مشاهده می‌شود. میانگین بقای بیماران در گروه



تصویر ۶: (A) ارتباط OS و (B) DFS در صورت وجود DOI با ریسک کم (L) و زیاد (H)



تصویر ۷: A) ارتباط OS و B) DFS در صورت وجود LHR خفیف، متوسط و شدید

## بحث

به عنوان یک پیش‌بینی‌کننده مستقل برای لنف نودهای متاستاتیک مطرح است که توسط مطالعات مروری نیز تایید شده است.<sup>(۵)</sup> همچنین نشان داده شده است DOI ساب موکوزال در کنسر کولورکتال فاکتور مهمی در پیش‌بینی متاستاز به لنف‌نودها است.<sup>(۱۲)</sup> در خصوص OSCC، DOI به عنوان یک پارامتر مستقل برای تعیین پیش‌آگهی بیماران در مراحل اولیه (early invasive OSCC) کاربرد دارد و DOI ۴ میلی‌متر یا بیشتر با متاستاز گردنی در مراحل اولیه OSCC ارتباط معناداری دارد.<sup>(۱۳)</sup>

فاکتور دیگری که در مطالعه‌ی حاضر بررسی شد، LHR بود که بر سرعت پیشرفت بیماری تاثیرگذار است و LHR خفیف با پروگنوز ضعیف OSCC مرتبط است.<sup>(۱۱)</sup> DOI و LHR سال‌هاست که در ملانوم و سرطان رحم به عنوان شاخص پایه برای پیش‌بینی وضعیت بیمار استفاده می‌شود، اما در حفره دهان علی‌رغم این که این اطلاعات پایه‌ای هستند، مطالعات در زمینه این شاخص‌ها بسیار پراکنده بوده

رفتار غیر قابل پیش‌بینی OSCC باعث تحقیقات بیشتر بر روی پارامترهای قابل اعتماد به عنوان فاکتورهای پروگنوستیک شده است که پارامترهای اپیدمیولوژیک، پارامترهای بالینی (سایز تومور، درگیری نود، متاستاز، stage بیماری و محل تومور) و پارامترهای هیستولوژیکال شامل grade، تهاجم دور عصبی و DOI است. در مطالعه حاضر، DOI با ریسک بالا، ارتباط معناداری با پارامترهای هیستولوژیک grade، stage، درگیری لنف‌نودها، OS و DFS داشت. همچنین، LHR در عمق تهاجم، با stage بیماری و درگیری لنف‌نودها مرتبط بود، اما با grade بیماری، OS و DFS ارتباط معناداری نشان نداد. این موضوع ممکن است به دلیل حجم نمونه نسبتاً کم مطالعه و میزان مراجعه و پیگیری بیشتر بیماران با ریسک بالا در مقایسه با بیماران با ریسک پایین باشد.

DOI در اثر رشد نئوپلاسم باعث نزدیکی به عروق و کانال‌های لنفاتیک شده و متاستاز را تسهیل می‌کند.<sup>(۱۱)</sup> DOI



و نتایج ضد و نقیض داشته است.<sup>(۱۳)</sup>

برخی مطالعات عمق تهاجم را جزء مهمترین فاکتورهای هیستوپاتولوژیک برای پیش‌بینی متاستاز لنف نود گردنی ساب کلینیکال در مراحل اولیه OSCC عنوان کرده‌اند. همسو با یافته مطالعه ما، در مطالعه Almangush و همکاران<sup>(۱۶)</sup> که با بررسی یافته‌های مربوط به ۲۳۳ بیمار فنلاندی مبتلا به OSCC زبان در مرحله ابتدایی (T1/T2 N0M0) انجام شده بود، محققین دریافتند DOI ۴ میلی متر یا بیشتر، با پروگنوز ضعیف این بیماران همراه بود. در مطالعه‌ای دیگر، Tan و همکاران<sup>(۱۴)</sup> در سنگاپور، با بررسی خصوصیات هیستوپاتولوژیک مربوط به ۶۷ بیمار که مبتلا به OSCC زبان بودند، دریافتند در مواردی که DOI با ریسک کم مشاهده شد، عود موضعی به طور معناداری نسبت به DOI با ریسک بالا، کمتر بود. همچنین، OS و DSF افراد با DOI با ریسک کم، نسبت به گروه دیگر به طور معناداری بیشتر بود. در مطالعه Kane و همکاران،<sup>(۱۵)</sup> خصوصیات کلینیکوپاتولوژیک ۴۸ بیمار مبتلا به OSCC در مراحل ابتدایی (T1/T2 N0) از جمله الگوی تهاجم، DOI، grade، LHR، سایز تومور، تهاجم دور عصبی و دور عروقی مورد مطالعه قرار گرفتند. در مطالعه ایشان، تنها فاکتوری که با متاستاز گردنی ارتباط معناداری داشت، DOI ۵ میلی متر و یا بیشتر بود. در مطالعه Kligerman و همکاران،<sup>(۱۶)</sup> بین DOI، متاستاز گردنی و DFS ارتباط معناداری مشاهده شد. در مطالعه Po Wing Yuen و همکاران<sup>(۱۷)</sup>، محققین دریافتند ضخامت تومور یا عمق تهاجم یک فاکتور، پیش‌بینی‌کننده قوی برای وقوع متاستاز گردنی ساب کلینیکال، عود موضعی و DFS پنج‌ساله بیماران مبتلا به OSCC زبانی با stage یک و دو گزارش شد. تومورها با ابعاد کمتر از ۳ میلی متر با ۸٪ متاستاز گردنی، بقای ۱۰۰٪ و عدم عود همراه بود. در مطالعه Liu و همکاران،<sup>(۱۸)</sup> با بررسی یافته‌های

کلینیکوپاتولوژیک ۱۴۵ بیمار مبتلا به OSCC زبانی در مراحل اولیه، محققین به این نتیجه رسیدند که ضخامت تومور (TT) و DOI به ترتیب با cut-points ۸ میلی متر و ۴/۵ میلی متر با متاستاز لنف نودها به طور معناداری مرتبط بود. یافته‌های یک متآنالیز نیز نشان داد که DOI با نسبت خطر ۱/۹۴، ۱/۴۵، ۱/۵۳ به ترتیب اثر معناداری بر OS، DSS و DFS نشان داد.<sup>(۱۹)</sup> با این حال، برخی از مطالعات، معیار بسیار متفاوتی برای DOI در نظر گرفته‌اند. Tandon و همکاران،<sup>(۲۰)</sup> دریافتند DOI بیش از ۱۰ میلی متر با بقا بدون عود (RFS) در بیماران مبتلا به OSCC زبان stage III به طور معناداری مرتبط بود، اما با OS آنها ارتباطی نداشت. اختلاف در یافته‌ها ممکن است به دلیل در نظر گرفتن stage خاص در مطالعه ایشان، معیار DOI و همچنین حجم نمونه متفاوت در دو مطالعه باشد. در مطالعه Lee و همکاران<sup>(۷)</sup> مشخص شد DOI به تنهایی قادر به تعیین پیش‌آگهی موارد اولیه OSCC نیست و باقی فاکتورهای پیش‌بینی‌کننده نیز برای بهبود صحت پیش‌آگهی مورد نیاز است. بنابراین، همانطور که در مطالعه ما مشاهده شد، وضعیت DOI ضایعه با stage و grade بیماری مرتبط است و لذا نتایج مختلف مطالعات که stage متفاوت OSCC را در نظر گرفته بودند، قابل توجیه است.

پاسخ LHR در عمق ضایعه، با پروگنوز قابل قبول همراه بوده است.<sup>(۲۱، ۲۲)</sup> در مطالعه حاضر، ارتباط معکوسی بین وجود LHR و پارامترهای کلینیکوپاتولوژیک مشاهده شد. فراوان‌ترین موارد stage بیماری در بیماران با LHR خفیف (۶/۴۰٪) و متوسط (۵۰٪) مربوط به stage IV و LHR شدید (۴۱٪) مربوط به stage I بود. با این حال، ارتباط معناداری با grade بیماری، OS و DFS نشان نداد. این موضوع ممکن است به دلیل حجم نمونه در مطالعه حاضر باشد. همسو با مطالعه ما، Brandwein و همکاران<sup>(۲۲)</sup> دریافتند ارتباط

### نتیجه‌گیری

از این مطالعه چنین نتیجه گرفته شد که فاکتور DOI به عنوان یک پارامتر هیستومورفومتریک رابطه معناداری با فاکتورهای بالینی OSCC و نتایج درمانی بیماری دارد. بنابراین، لحاظ کردن آن در گزارشات روتین هیستولوژیک و طبقه‌بندی مراحل OSCC، خصوصاً در مراحل اولیه بیماری، ممکن است در تعیین دقیق‌تر پروگنوز آن موثر باشد. همچنین، از آنجایی که LHR با stage ضایعه و درگیری لنف‌نودها مرتبط بود، درج این مولفه نیز در گزارشات پاتولوژی می‌تواند جهت بررسی پیش‌آگهی بیمار کمک‌کننده باشد.

### تشکر و قدردانی

مطالعه حاضر برگرفته از یک پایان‌نامه عمومی دندانپزشکی (شماره: ۲۹۹۵) می‌باشد که با حمایت مادی و معنوی معاونت پژوهشی دانشگاه علوم پزشکی مشهد انجام شده است.

معکوسی بین LHR و stage بیماری وجود دارد، در حالی که ارتباط معناداری بین OS و عود موضعی آن مشاهده نشد. برخلاف مطالعه حاضر، Xu و همکاران<sup>(۲۳)</sup> دریافتند LHR ارتباطی با متاستاز به غدد لنفاوی نداشت، اما همسو با مطالعه ما، این مولفه با OS نیز ارتباط معناداری نشان نداد. برخلاف مطالعه ما، Chaitra و همکاران،<sup>(۲۴)</sup> دریافتند LHR ارتباط معناداری با تهاجم عصبی، ابعاد تومور و OS داشت. تفاوت در یافته‌های مطالعات را می‌توان به تفاوت در حجم نمونه و خصوصیات کوهورت مورد بررسی نسبت داد. با این حال، به نظر می‌رسد LHR یک پارامتر مناسب و ساده برای تعیین پیش‌آگهی OSCC است و بررسی آن در گزارشات روتین هیستوپاتولوژیک توصیه می‌شود.

مهم‌ترین محدودیت مطالعه حاضر، عدم کفایت پرونده برخی از بیماران، نقص اطلاعات برخی پرونده‌ها از لحاظ فالوآپ و مراجعه به بیمارستان، عدم دسترسی به شماره تمام بیماران یا عدم پاسخگویی عده‌ای از آنها و موجود نبودن نمونه بیوپسی بیماران بود که مجبور به حذف تعداد بسیاری از نمونه‌ها شدیم. با این حال، تک تک پرونده‌های موجود در بیمارستان امید بررسی شد و تماس با تمامی بیماران تا حد امکان به منظور بررسی عود بیماری و علت فوت آنها حاصل شد.

### منابع

1. Scully C, Bagan J. Oral squamous cell carcinoma: overview of current understanding of aetiopathogenesis and clinical implications. *Oral disease* 2009;15:388-99.
2. Warnakulasuriya S. Global epidemiology of oral and oropharyngeal cancer. *Oral oncol* 2009;45(4-5):309-16.
3. Lydiatt WM, Patel SG, O'Sullivan B, Brandwein MS, Ridge JA, Migliacci JC, et al. Head and Neck cancers-major changes in the American Joint Committee on cancer eighth edition cancer staging manual. *CA Cancer J Clin* 2017;67:122-37.
4. Huang SH, Hwang D, Lockwood G, Goldstein DP, O'Sullivan B. Predictive value of tumor thickness for cervical lymph-node involvement in squamous cell carcinoma of the oral cavity: a meta-analysis of reported studies. *Cancer* 2009;115:1489-97.

5. Pentenero M, Gandolfo S, Carrozzo M. Importance of tumor thickness and depth of invasion in nodal involvement and prognosis of oral squamous cell carcinoma: a review of the literature. *Head Neck* 2005;27:1080-91.
6. 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;36:811-8.
7. 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* 2022;12(1):20.
8. Veness MJ. High-risk cutaneous squamous cell carcinoma of the head and neck. *J Biomed Biotechnol* 2007;2007(3):80572.
9. van Lanschot CGF, Klazen YP, de Ridder MAJ, Mast H, ten Hove I, Hardillo JA, et al. Depth of invasion in early stage oral cavity squamous cell carcinoma: The optimal cut-off value for elective neck dissection. *Oral Oncol* 2020;111:104940.
10. Rahrotaban S, Mahdavi N, Abdollahi A, Yazdani F, Kaghazloo A, Derakhshan S. Carcinoma-associated fibroblasts are a common finding in the microenvironment of HPV-positive oropharyngeal squamous cell carcinoma. *Appl Immunohistochem Mol Morphol* 2019;27(9):683-8.
11. Huang SH, Hwang D, Lockwood G, Goldstein DP, O'Sullivan B. Predictive value of tumor thickness for cervical lymph-node involvement in squamous cell carcinoma of the oral cavity: A meta-analysis of reported studies. *Cancer* 2009;115(7):1489-97
12. Breslow A. Thickness, cross-sectional areas and depth of invasion in the prognosis of cutaneous melanoma. *Ann Surg* 1970;172:902-8.
13. Wang C, Huang H, Huang Z, Wang A, Chen X, Huang L, et al. Tumor budding correlates with poor prognosis and epithelial-mesenchymal transition in tongue squamous cell carcinoma. *J Oral Pathol Med* 2011;40(7):545-51.
14. 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.
15. 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.
16. Kligerman J, Lima RA, Soares JR, Prado L, Dias FL, Freitas EQ, Olivatto LO. Supraomohyoid neck dissection in the treatment of T1/T2 squamous cell carcinoma of oral cavity. *Am J Surg* 1994;168(5):391-4.
17. Po Wing Yuen A, Lam KY, Lam LK, Ho CM, Wong A, Chow TL, et al. Prognostic factors of clinically stage I and II oral tongue carcinoma-A comparative study of stage, thickness, shape, growth pattern, invasive front malignancy grading, Martinez-Gimeno score, and pathologic features. *Head Neck* 2002;24:513-20.
18. Liu B, Amaratunga R, Veness M, Wong E, Abdul-Razak M, Coleman H, et al. Tumor depth of invasion versus tumor thickness in guiding regional nodal treatment in early oral tongue squamous cell carcinoma. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol* 2020;129:45-50.
19. Dolens EDS, Dourado MR, Almangush A, Salo TA, Gurgel Rocha CA, da Silva SD, et al. The impact of histopathological features on the prognosis of oral squamous cell carcinoma: A comprehensive review and meta-analysis. *Front Oncol* 2021;11:784924.
20. Tandon S, Ahlawat P, Pasricha S, Purohit S, Simson DK, Dobriyal K, et al. Depth of invasion as an independent predictor of survival in patients of stage III squamous cell carcinoma of the oral tongue. *Laryngoscope* 2022;132:1594-9.
21. Li Y, Bai S, Carroll W, Dayan D, Dort JC, Heller K, et al. Validation of the risk model: high-risk classification and tumor pattern of invasion predict outcome for patients with low-stage oral cavity squamous cell carcinoma. *Head Neck Pathol* 2013;7:211-23.
22. Brandwein-Gensler M, Teixeira MS, Lewis CM, Lee B, Rolnitzky L, Hille JJ, et al. Oral squamous cell carcinoma: Histologic risk assessment, but not margin status is strongly predictive of local disease-free and overall survival. *Am J Surg Pathol* 2005;29:167-78.

- 23.** Xu B, Salama AM, Valero C, Yuan A, Khimraj A, Saliba M, et al. Histologic evaluation of host immune microenvironment and its prognostic significance in oral tongue squamous cell carcinoma: A comparative study on lymphocytic host response (LHR) and tumor infiltrating lymphocytes (TILs). *Pathol Res Pract* 2021;228:153473.
- 24.** Chaitra B, Burela M, Kasula L, Inuganti RV, Vaddatti T. Correlative study of tumor budding, mode of invasion and lymphocytic host response with known clinicopathological prognostic factors in oral squamous cell carcinoma. *J Oral Maxillofac Pathol* 2020;24:484-91.