

## بررسی بیان فیبرونکتین در ژانت سل گرانولومای محیطی و مرکزی فکین و ژانت سل تومور استخوان به روش ایمنوهیستوشیمی

نصرت‌الله ساغروانیان<sup>۱</sup>، نرگس قاضی<sup>۲\*</sup>، امیرحسین جعفریان<sup>۳</sup>، عبدالله جوان رشید<sup>۴</sup>، امین میرجردوی<sup>۵</sup>

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

<sup>۲</sup> دانشیار گروه آسیب شناسی دهان، فک و صورت، دانشکده دندانپزشکی، دانشگاه علوم پزشکی مشهد، مشهد، ایران

<sup>۳</sup> دانشیار گروه آسیب شناسی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی مشهد، مشهد، ایران

<sup>۴</sup> کارشناس ارشد آمار زیستی، دانشکده دندانپزشکی، دانشگاه علوم پزشکی مشهد، مشهد، ایران

<sup>۵</sup> دندانپزشک، مشهد، ایران

تاریخ ارائه مقاله: ۹۹/۱۱/۲۷ - تاریخ پذیرش: ۱۴۰۰/۴/۱

### Evaluation of Fibronectin Expression in Peripheral and Central Giant Cell Granulomas of the Jaws and Giant Cell Tumor of the Bone Using Immunohistochemistry

Nasrollah Saghravanian<sup>1</sup>, Narges Ghazi<sup>2\*</sup>, Amir Hossein Jafarian<sup>3</sup>, Abdullah Javan Rashid<sup>4</sup>, Amin Mirjerdavi<sup>5</sup>

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

<sup>2</sup> Associate Professor, Department of Oral and Maxillofacial Pathology, School of Dentistry, Mashhad University of Medical Sciences, Mashhad, Iran

<sup>3</sup> Associate Professor, Department of Pathology, Faculty of Medicine, Mashhad University of Medical Sciences, Mashhad, Iran

<sup>4</sup> MSC of Biostatistics, School of Dentistry, Mashhad University of Medical Sciences, Mashhad, Iran

<sup>5</sup> Dentist, Mashhad, Iran

Received: 15 February 2021; Accepted: 22 June 2021

**Introduction:** This study aimed to evaluate the Fibronectin expression in peripheral and central giant cell granulomas (PGCG and CGCG) of jaws and giant cell tumor (GCT) of bone using immunohistochemistry.

**Materials and Methods:** In this retrospective study, PGCG (n=15), CGCG (n=15), and GCT (n=10) samples were selected from the archives of Dental School and Ghaem Hospital, Mashhad, Iran. Distribution pattern, staining pattern, and intensity of Fibronectin expression in extracellular matrix were investigated using the immunohistochemistry method according to the manufacturer's instructions.

**Results:** Regarding the intensity of expression, 26 (65%) samples showed strong expression. On the other hand, 64.3 % of the PGCG samples demonstrated weak expression, whereas 46.3% of the CGCG samples showed strong immunoreactivity. There was a statistically significant difference between PGCG and GCT in terms of strong and weak expression. Furthermore, the Reticulate-Fibrillar staining pattern was observed in 19 samples. The Reticulate-Fibrillar and Fibrillar in CGCG lesions and Reticular pattern in PGCG lesions were the most prevalent patterns. A statistically significant correlation was reported between the staining pattern and the type of the lesion. The uniform distribution pattern was observed in 33 samples; in addition, it showed the most distribution in CGCG, and most cases of the focal distribution pattern were observed in the PGCG lesions. The distribution pattern was not related to the type of lesion.

**Conclusions:** The findings of the present study showed more similarity between CGCG and GCT lesions regarding Fibronectin immunoreactivity. Therefore, further studies are required to evaluate the similar pathogenesis of these lesions.

**Key words:** Fibronectin, Giant Cell Granuloma, Giant Cell Tumor

**Corresponding Author:** ghazin@mums.ac.ir

*J Mash Dent Sch 2021; 45(3): 257-65.*

### چکیده

**مقدمه:** مطالعه‌ی حاضر با هدف بررسی بیان فیبرونکتین در ژانت سل گرانولومای محیطی (PGCG) و مرکزی (CGCG) فکین و ژانت سل تومور (GCT) استخوان به روش ایمنوهیستوشیمی انجام شد.

\* مولف مسؤول، نشانی: مشهد، میدان پارک، دانشکده دندانپزشکی، گروه آسیب شناسی دهان، فک و صورت، تلفن: ۱۵-۳۸۸۲۹۵۰۱-۵۱

E-mail: ghazin@mums.ac.ir

**مواد و روش ها:** در این مطالعه گذشته نگر، ۱۵ نمونه PGCG، ۱۵ نمونه CGCG و ۱۰ نمونه GCT از آرشیو دانشکده دندانپزشکی و بیمارستان قائم مشهد انتخاب شدند. الگوی توزیع، الگوی رنگ پذیری و شدت بیان فیبرونکتین در ماتریکس خارج سلولی به روش ایمنوهیستوشیمی براساس دستورالعمل کارخانه سازنده بررسی شد.

**یافته ها:** از نظر شدت بیان، ۲۶ مورد (۶۵ درصد) شدت بیان قوی را نشان دادند. ۶۴/۳ درصد از نمونه های PGCG، بیان ضعیف را نشان دادند، در حالی که در ۴۶/۳ درصد موارد، ایمنواکتیویته شدید در نمونه های CGCG مشاهده شد. تفاوت آماری معناداری بین PGCG و GCT هم در بیان شدید و هم در بیان ضعیف دیده شد. در ۱۹ نمونه از ضایعات مورد مطالعه، الگوی رنگ پذیری به صورت رتیکولار-فیبریلار بود. الگوی رتیکولار-فیبریلار و فیبریلار در ضایعات CGCG و الگوی رتیکولار در ضایعات PGCG شیوع بیشتری داشت. بطور کلی تفاوت معناداری از نظر آماری بین الگوی رنگ پذیری و نوع ضایعه گزارش شد. در ۳۳ نمونه الگوی توزیع به صورت یونیفرم بود که این الگو در ضایعات CGCG توزیع بیشتری داشت و بیشترین موارد الگوی توزیع فوکال در ضایعات PGCG مشاهده شد. الگوی توزیع به نوع ضایعه بستگی نداشت.

**نتیجه گیری:** یافته های مطالعه حاضر نشان دهنده ی شباهت بیشتر بیان مارکر فیبرونکتین در ضایعات CGCG و GCT بود. بنابراین تحقیقات بیشتر جهت بررسی پاتوژنز مشابه در این ضایعات ضروری به نظر می رسد.

**کلمات کلیدی:** فیبرونکتین، ژانت سل گرانولوما، ژانت سل تومور

مجله دانشکده دندانپزشکی مشهد / سال ۱۴۰۰ دوره ۴۵ / شماره ۳: ۶۵-۲۵۷.

## مقدمه

ژانت سل گرانولومای محیطی Peripheral giant cell granuloma (PGCG) به صورت یک ندول قرمز یا بنفش به طور انحصاری بر روی ریح لثه و آلوئولار ایجاد می شود. منشا این ضایعات از لیگامان پریدنتال یا موکوپریوستوم ریح آلوئولار است. احتمالاً این ضایعه نئوپلاسم حقیقی نیست بلکه نوعی ضایعه واکنشی است که در اثر تروما یا تحریک موضعی ایجاد می شود. بروز بیشتر آن در زنان ممکن است تحت تاثیر هورمون های جنسی زنان باشد.<sup>(۱،۲)</sup>

در ژانت سل گرانولومای مرکزی Central giant cell granuloma (CGCG) در داخل استخوان های فک بروز می کند و ایتولوژی آن مورد بحث است.<sup>(۲)</sup> خانم ها بیشتر از آقایان مبتلا می شوند و در بیشتر موارد این ضایعه بدون علامت و با رشد آهسته است، اما ضایعات مهاجم به واسطه علائمی چون درد، رشد سریع، تخریب کورتکس، تحلیل ریشه، جا به جایی دندان ها و تمایل به عود بعد از درمان مشخص می شوند.<sup>(۱)</sup>

(Multinucleated giant cell/MGC) در پس زمینه سلول های مزانشیم تک هسته ای (Mononucleated cell/MC) تشخیص داده می شوند. به رغم این شباهت هیستوپاتولوژی، CGCG و PGCG دارای عملکرد بیولوژیکی متمایز می باشند. PGCG به ندرت باعث خوردگی استخوان شده و به ندرت عود می کند، در حالی که CGCG دارای میزان رشد و عود بالاتر بوده و می تواند باعث تحلیل استخوان و پرفوریشن کورتکس گردد.<sup>(۳)</sup>

ژانت سل تومور استخوان (Giant Cell Tumor/GCT) از جمله تومورهای خوش خیم با رفتار موضعی مهاجم در استخوان می باشد که منشا آن از سلول های مزانشیم تمایز نیافته مغز استخوان بوده و حدود ۰.۵٪ از تومورها با بیوپسی اولیه استخوان را تشکیل می دهند. GCT یک فرایند نئوپلاستیک واقعی است.<sup>(۴)</sup> میزان عود موضعی آن ۶۲-۸ درصد بوده و بیش از ۵ درصد بیماران مبتلا به متاستاز ریوی هستند.<sup>(۵)</sup>

این ضایعه به دلیل دارا بودن ویژگی های قابل توجهی شامل تشکیل سلول های ژانت، رشد سریع، تخریب استئولیتیک شدید، گزینه های درمانی موضعی متداول جهت

از لحاظ هیستوپاتولوژی، هر دو ضایعه PGCGs و CGCGs با حضور سلول های ژانت چند هسته ای

هدف از مطالعه حاضر بررسی میزان بیان فیبرونکتین در در ضایعات ژانت سلی با رفتار بیولوژیک متفاوت می باشد.

### مواد و روش ها

تعداد ۴۰ نمونه بیوپسی شامل ۳۰ نمونه ژانت سل گرانولومای محیطی و مرکزی فکین (هرکدام ۱۵ نمونه) و ۱۰ نمونه ژانت سل تومور استخوان از آرشیو بخش آسیب شناسی دانشکده دندانپزشکی مشهد و بیمارستان قائم (عج) انتخاب شدند. همچنین اطلاعات بالینی بیماران مربوطه شامل سن، جنس و محل ضایعه استخراج گردید. بیماران دارای ضایعه استخوانی همراه با هایپرپاراتیروئیدیسم که توسط آزمایش خون و سرم مربوطه تایید شده بودند، وارد مطالعه نشده اند. بلوک های پارافینی نمونه های مورد مطالعه در این تحقیق پس از بازیابی توسط پاتولوژیست های طرح و نشانه گذاری کانون مناسب در لام از آرشیو گرفته شد. این بلوک ها دارای بیشترین حجم بافتی و مناسب جهت انجام تکنیک های ایمونوهیستوشیمی بودند. نمونه کنترل مثبت شامل بافت کلیه سالم و نمونه کنترل منفی شامل نمونه مورد مطالعه بود که آنتی بادی اولیه در طی کار حذف گردید. سپس از هر بلوک پارافینی، برش ۴ میکرونی جهت رنگ آمیزی ایمونوهیستوشیمی آنتی بادی فیبرونکتین منوکلونال موش (Fibronectin NCL-FIB., Novocastra) Dilution 1:50, Novocastra) بر طبق دستورالعمل کارخانه سازنده (Novocastra, UK) مورد استفاده قرار گرفت. کیت رنگ آمیزی مورد استفاده در مطالعه حاضر Novo Link Polymer detection system بود. طبق دستورالعمل کارخانه سازنده به روش (SAB استرپتاویدین بیوتین) پراکسیداز رنگ آمیزی شد. به منظور بازیافت آنتی ژنی اسلایدها تحت حرارت در بافر سیترات سدیم ۰/۰۱ مول با PH= ۶ قرار گرفته و سپس به مدت نیم ساعت در دمای اتاق انکوبه شدند. سپس پراکسیداز اندوژن توسط پراکسید

پیشگیری عود کانونی، بخش مهمی از تومورهای اسکلتی عضلانی را به خود اختصاص داده است.<sup>(۶)</sup> همچنین به عنوان یک ضایعه با پتانسیل تبدیل به بدخیمی نیز در نظر گرفته می شود که گاهی به سارکومای آندیفرانسیه تبدیل می گردد.<sup>(۵)</sup>

از لحاظ بافت شناسی، GCT ها از سلول های ژانت چند هسته ای (MGC) در یک استرومای عروقی از سلول های تک هسته اپیتلیوئیدی یا دوکی شکل (MC) تشکیل شده اند. تشخیص افتراقی پاتولوژیک GCT نیز گسترده است و شامل ژانت سل گرانولوما، تومور قهوه ای هایپرپاراتیروئیدیسم، استئوبلاستوما، کندروبلاستوما، کیست آنوریسمال استخوانی و استئوسارکوما با تعداد فراوان سلول ژانت می گردد.<sup>(۴)</sup> این موضوع که آیا CGCG و GCT دو ماهیت جداگانه هستند و یا یک پروسه پاتولوژیک واحد می باشند، هنوز مورد بحث است.<sup>(۵،۷)</sup>

فیبرونکتین (FN)، یک گلیکوپروتئین با وزن مولکولی ۴۴۰ کیلودالتون و جزء ضروری و موجود در ماتریکس خارج سلولی (ECM) است. علاوه بر نقش ساختاری، فیبرونکتین عامل تنظیم کننده تعامل سلول با ECM است.<sup>(۸،۹)</sup> فیبرونکتین به دو شکل محلول و غیرمحلول وجود دارد که فرم غیرمحلول آن به عنوان ماتریکس خارج سلولی است و مهاجرت و تکثیر فیبروبلاست ها را به دنبال آسیب بافتی تسهیل می نماید.<sup>(۹،۱۰)</sup>

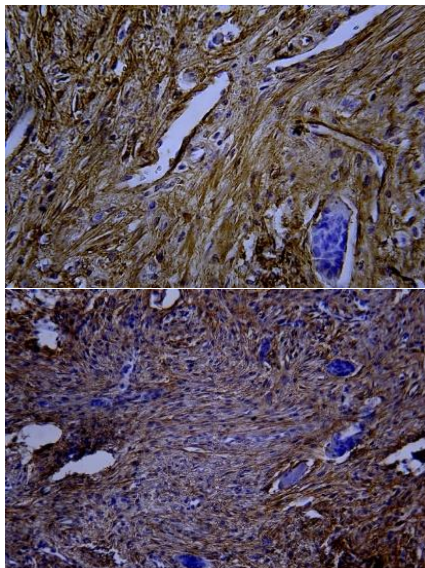
فیبرونکتین دارای چندین عملکرد بیولوژیک بوده و نقش مهمی در رشد نئوپلاستیک و سایر فرآیندهای پاتولوژیک دارد. فیبرونکتین نقش کلیدی در جنبه های متعدد پیشرفت تومور بازی می کند و نشان داده شده است که می تواند در فرآیندهای مرتبط با مهاجرت، تهاجم و متاستاز تومور نیز نقش داشته باشد.<sup>(۱۱)</sup>

هیدروژن ۳٪ بلوک گردید و نمونه های رنگ آمیزی شده توسط دو پاتولوژیست بدون آگاهی از نوع ضایعه، توسط میکروسکوپ نوری با درشت نمایی  $\times 400$  تحت مطالعه قرار گرفت. بیان فیبرونکتین در نمونه های مورد بررسی با درشت نمایی  $\times 200$ ،  $\times 400$  در ماتریکس خارج سلولی (ECM) بررسی شدند. شدت بیان به صورت منفی، ضعیف و قوی ثبت شد.<sup>(۷)</sup>

الگوی رنگ پذیری (Staining pattern) به صورت رتیکولار، فیبریلار و رتیکولاتور فیبریلار بررسی شد و الگوی توزیع (Distribution Pattern) فیبرونکتین به صورت پخش (یونیفرم) و موضعی (تکه تکه) تعیین شد. در الگوی رنگ پذیری رتیکولار، ایمنوراکتیویتی به صورت شبکه ای، در الگوی فیبریلار به صورت رشته ای و در الگوی رتیکولاتور / رتیکولار ترکیبی از دو الگو مشاهده شد. در الگوی توزیع موضعی، ایمنوراکتیویتی به صورت ناحیه ای و در الگوی توزیع پخش به صورت منتشر بود.<sup>(۷و۱۲)</sup>

جهت تجزیه و تحلیل داده ها از نرم افزار آماری SPSS با ویرایش ۱۶ استفاده شد. از آزمون های کای اسکوئر و دقیق فیشر برای مقایسه میزان بروز فیبرونکتین در گروه های مورد مطالعه استفاده شد. سطح معناداری  $P < 0.05$  در نظر گرفته شد.

از ۴۰ ضایعه مورد مطالعه، تعداد ۴۰ بیمار شامل ۱۹ مرد (۴۷/۵ درصد) و ۲۱ زن (۵۲/۵ درصد) با میانگین و انحراف معیار سنی  $58.4 \pm 15.4$  سال و دامنه سنی ۲۰ تا ۹۰ سال در قالب سه گروه PGCG، CGCG و GCT از نظر میزان رنگ پذیری نمونه ها توسط مارکر فیبرونکتین مورد بررسی قرار گرفتند. از ۴۰ ضایعه مورد مطالعه، ۱۴ مورد (۳۵ درصد) شدت بیان ضعیف (weak) و ۲۶ مورد (۶۵ درصد) شدت بیان قوی (Intense) داشتند. شدت بیان ضعیف در ضایعات



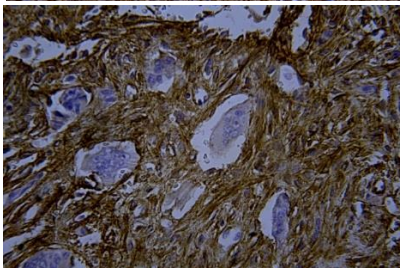
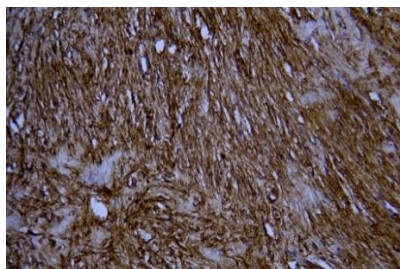
شکل ۱: بیان شدید نشانگر فیبرونکتین در استرومای ژانت سل گرانولومای مرکزی به صورت یونیفرم و رتیکولیت فیبریلار (بزرگنمایی ۲۰۰ و ۴۰۰)

دارد. (جدول ۱ و تصویر ۱)  $(P=0.026)$

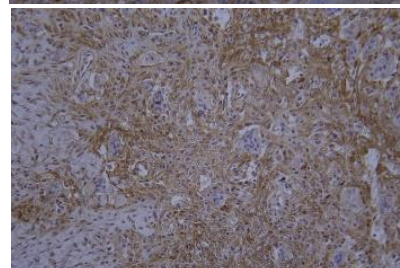
از ۴۰ ضایعه مورد مطالعه، ۳۳ مورد (۸۲/۵ درصد) الگوی توزیع یونیفرم و ۷ مورد (۱۷/۵ درصد) الگوی توزیع فوکال داشتند. الگوی یونیفرم در ضایعات CGCG بیشتر (۳۹/۴ درصد) و الگوی موضعی در ضایعات PGCG بیشتر (۴۲/۹ درصد) گزارش شد (جدول ۲). بطور کلی الگوی توزیع به نوع ضایعه بستگی نداشت.  $(P > 0.99)$

یافته ها

در این مطالعه، تعداد ۴۰ بیمار شامل ۱۹ مرد (۴۷/۵ درصد) و ۲۱ زن (۵۲/۵ درصد) با میانگین و انحراف معیار سنی  $58.4 \pm 15.4$  سال و دامنه سنی ۲۰ تا ۹۰ سال در قالب سه گروه PGCG، CGCG و GCT از نظر میزان رنگ پذیری نمونه ها توسط مارکر فیبرونکتین مورد بررسی قرار گرفتند. از ۴۰ ضایعه مورد مطالعه، ۱۴ مورد (۳۵ درصد) شدت بیان ضعیف (weak) و ۲۶ مورد (۶۵ درصد) شدت بیان قوی (Intense) داشتند. شدت بیان ضعیف در ضایعات



شکل ۳: بیان شدید نشانگر فیبرونکتین در استرومای ژانت سل  
تومور به صورت یونیفرم و رتیکولیت فیبریلار  
(بزرگنمایی ۲۰۰ و ۴۰۰)



شکل ۲: بیان ضعیف نشانگر فیبرونکتین در استرومای ژانت سل  
گرانولومای محیطی به صورت یونیفرم و رتیکولیت  
(بزرگنمایی ۲۰۰ و ۴۰۰)

جدول ۱: توزیع فراوانی شدت بیان در انواع ضایعات

نتیجه آزمون کای اسکواتر	شدت بیان			نوع ضایعه
	کل	قوی	ضعیف	
$\chi^2=7/33$	۱۵ (۱۰۰/۰)	۱۱ (۷۳/۳)	۴ (۲۶/۷)	CGCG
$P=0/026$	۱۰ (۱۰۰/۰)	۹ (۹۰/۰)	۱ (۱۰/۰)	GCT
	۱۵ (۱۰۰/۰)	۶ (۴۰/۰)	۹ (۶۰/۰)	PGCG
	۴۰ (۱۰۰/۰)	۲۶ (۶۵/۰)	۱۴ (۳۵/۰)	کل

جدول ۲: توزیع فراوانی الگوی توزیع در انواع ضایعات

نتیجه آزمون دقیق فیشر	الگوی توزیع			نوع ضایعه
	کل	موضعی	یونیفرم	
$P=0/026$	۱۵ (۱۰۰/۰)	۲ (۱۳/۳)	۱۳ (۸۶/۷)	CGCG
	۱۰ (۱۰۰/۰)	۲ (۲۰/۰)	۸ (۸۰/۰)	GCT
	۱۵ (۱۰۰/۰)	۳ (۲۰/۰)	۱۲ (۸۰/۰)	PGCG
	۴۰ (۱۰۰/۰)	۷ (۱۷/۵)	۳۳ (۸۲/۵)	کل

رفتار تهاجمی تر بوده و می تواند باعث تحلیل استخوان و پرفوریشن کورتکس گردد.<sup>(۳۱۳)</sup> GCT استخوان دارای رفتار تهاجمی بوده و رشد سریع، تخریب استئولیتیک شدید، عود بالا، احتمال متاستاز ریوی و تبدیل به بدخیمی از خصوصیات این تومور می باشد.<sup>(۱۴)</sup>

فیبرونکتین به طور مشخص در بسیاری از بافت های همبند دیده می شود و میزان بیان آن در هنگام تکامل رویانی و ریمادلینگ بافتی بیشتر می باشد. آرایش فیبرونکتین در نواحی اتصال سبب تحریک رشد سلولی و افزایش ورود سلول به فاز S در چرخه سلولی می شود. فعالیت پروليفراتیو و رگ های تازه تشکیل شده در رابطه با این مارکر اهمیت آن را به عنوان فاکتور پروگنوز نشان می دهد.<sup>(۷)</sup>

فیبرونکتین لیگاند تعداد زیادی از رسپتورهای اینتگرین می باشد و در ایجاد تومورهای متعددی از جمله کانسر پستان و تخمدان دخیل می باشد. بعلاوه نشان داده شده است که باعث پروليفراسیون و مهاجرت سلولی در کارسینوم سلول سنگفرشی مری، دهان، نازوفارنژیال، کولورکتال و تیروئید می شود.<sup>(۱۵و۱۶)</sup>

از ۴۰ ضایعه مورد مطالعه، ۹ مورد (۲۲/۵ درصد) الگوی رنگ پذیری فیبریلار، ۱۹ مورد (۴۷/۵ درصد) الگوی رنگ پذیری فیبریلار/رتیکولار و ۱۲ مورد (۳۰ درصد) الگوی رنگ پذیری رتیکولار داشتند. الگوی رنگ پذیری فیبریلار در ضایعات CGCG بیشتر از دو ضایعه دیگر گزارش شد، این تفاوت ها از نظر آماری معنی داری نبود. الگوی رنگ پذیری رتیکولار/فیبریلار نیز با تفاوت معنادار در ضایعات CGCG بیشتر بود. الگوی رنگ پذیری رتیکولار در ضایعات PGCG بیشتر از دو ضایعه دیگر و بطور معنی داری بیشتر از CGCG بود. بطور کلی الگوی رنگ پذیری به طور معناداری به نوع ضایعه بستگی دارد (جدول ۳). (P=۰/۰۱۷)

#### بحث

اگر چه منشاء سلول های موجود در ضایعات سلول ژانت از طریق هیستوشیمی، روش های فراساختاری و ایمونوهیستوشیمی بررسی شده است، پاتوژنز و طبیعت این ضایعات هنوز مشخص نیست. ضایعات مورد مطالعه با وجود ویژگی های هیستوپاتولوژیک مشابه، دارای رفتار بالینی متفاوت می باشند. CGCG نسبت به PGCG دارای

جدول ۳: توزیع فراوانی الگوی رنگ پذیری در انواع ضایعات

نتیجه آزمون دقیق فیشر	نوع الگوی رنگ پذیری				نوع ضایعه
	کل	رتیکولار	رتیکولار/فیبریلار	فیبریلار	
P=۰/۰۱۷	۱۵ (۱۰۰/۰)	۱ (۶/۷)	۱۰ (۶۶/۷)	۴ (۲۶/۷)	CGCG
	۱۰ (۱۰۰/۰)	۲ (۲۰/۰)	۶ (۶۰/۰)	۲ (۲۰/۰)	GCT
	۱۶ (۱۰۰/۰)	۹ (۶۰/۰)	۳ (۲۰/۰)	۳ (۲۰/۰)	PGCG
	۴۰ (۱۰۰/۰)	۱۲ (۳۰/۸)	۱۹ (۴۸/۷)	۸ (۲۰/۵)	کل

که سطوح بالایی از سلول‌های تولید کننده VEGF و bFGF در CGCG به یک رفتار بیولوژیکی تهاجمی تر مرتبط است. مشابه با مطالعه حاضر، Aragão و همکاران<sup>(۷)</sup> به بررسی بروز اجزای ماتریکس خارج سلولی شامل فیبرونکتین در ۸ مورد ژانت سل گرانولومای مرکزی فکین و ۷ مورد ژانت سل تومور پرداختند. اکثر نمونه‌های CGCG و تمامی نمونه‌های GCT ایمنوراکتیویته شدید و یونی فرم را نشان دادند. یافته‌های این مطالعه نشان دهنده ی شباهت ایمنوهیستوشیمی بین CGCG و GCT و غیرقابل افتراق بودن این دو ضایعه بود.

فیبرونکتین به عنوان یک گلیکوپروتئین ماتریکس خارج سلولی و پروتئین پلاسما، در شرایط هموستاتیک نقش مهمی در رشد، تمایز، مهاجرت سلولها و همچنین در فرآیندهایی مانند بهبود زخم و انعقاد خون دارد. در سرطان، فیبرونکتین نه تنها باعث افزایش رشد، مهاجرت و تهاجم تومور می‌شود، پاسخ سلول‌های تومور به درمان را نیز محدود می‌کند.<sup>(۱۰،۱۱،۱۹)</sup> بنابراین، انواع فیبرونکتین می‌توانند به عنوان عامل احتمالی پیش آگهی مورد استفاده قرار گیرند.<sup>(۲۰)</sup>

نتایج مطالعه حاضر نشان داد که شدت بیان قوی در ضایعات PGCG بطور معنی داری کمتر از GCT بود، اما بین شدت بیان ضعیف و قوی ضایعات CGCG با GCT تفاوت معناداری مشاهده نشد. بنابراین شدت رنگ پذیری فیبرونکتین نمی‌تواند به عنوان عامل تشخیص بین این دو ضایعه مورد استفاده قرار گیرد.

مشابه با مطالعه حاضر در مطالعه Aragão و همکاران<sup>(۷)</sup> گزارش کردند که بیشتر نمونه‌ها در CGCG و GCT دارای شدت قوی بودند و شدت رنگ پذیری بین CGCG فکها و GCT استخوان‌های بلند تفاوت معناداری نداشت.

فیبرونکتین به عنوان یک ماتریکس گلیکوپروتئین ماتریکس خارج سلولی (ECM)، دارای عملکردهای بیولوژیک متنوعی بوده و نقش مهمی در رشد نئوپلاستیک و سایر فرآیندهای پاتولوژیک، شامل مواردی که در حفره دهان رخ می‌دهد، دارد. نشان داده شده است این گلیکوپروتئین در مراحل مختلف تومورژنز دخالت دارد و در سرطان‌ها نیز با تهاجم و متاستاز مرتبط می‌باشد.<sup>(۷،۱۱)</sup> Whitaker و Waldron بیان کردند، CGCG فکین و GCT استخوان‌های بلند می‌تواند توسط یک فرآیند پاتولوژیک واحد ایجاد شود که با سن بیمار، مکان و سایر عوامل افتراق داده می‌شوند. این موضوع که آیا CGCG فکین و GCT استخوان‌های بلند واقعا تنها یک فرآیند پاتولوژیک واحد و یا دو ماهیت جداگانه هستند، هنوز مورد بحث است.<sup>(۷)</sup> هدف از مطالعه حاضر ارزیابی بیان فیبرونکتین بعنوان یک گلیکوپروتئین ماتریکس خارج سلولی در ضایعات ژانت سلی با رفتار متفاوت بود. مطالعات بسیار اندکی در زمینه ساختار ماتریکس خارج سلولی (ECM) در CGCG و GCT انجام شده است.

Kumta و همکاران<sup>(۱۷)</sup> بیان VEGF و MMP-9 را در بسیاری از ضایعات از جمله GCT براساس رادیوگرافی و تخریب استئولیتیک ارزیابی نمودند. نتایج این مطالعه نشان داد که ضایعاتی مانند GCT در مراحل پیشرفته دارای میزان بیان بالاتر MMP-9 و VEGF می‌باشند که ممکن است رفتار بیولوژیکی تهاجمی و عود موضعی بیماری را در ضایعه استئولیتیک استخوان تحت تاثیر قرار دهد.

Vered و همکاران<sup>(۱۸)</sup>، ۴۱ مورد CGCG را درخصوص ایمنوراکتیویته VEGF و bFGF در ارتباط با فعالیت آنژیوژنیک، مورد بررسی قرار دادند. محققان این مطالعه بیان کردند که بیان VEGF و bFGF می‌تواند به تحریک استوکستوزنز در CGCG مرتبط باشد، و این نشان می‌دهد

نداشت؛ در مطالعه Aragão و همکاران<sup>(۷)</sup> تمام ضایعات CGCG و بیشتر ضایعات GCT الگوی یونیفرم داشتند. یافته‌های مطالعه حاضر نشان دهنده ی شباهت ایمنوهیستوشیمی بین CGCG و GCT و غیرقابل افتراق بودن این دو ضایعه است. با توجه به ناشایع بودن ژانت سل تومور استخوان و تعداد محدود نمونه‌ها در مطالعه حاضر، مطالعات با حجم نمونه بالاتر ضروری به نظر می‌رسد.

### نتیجه گیری

یافته‌های این مطالعه، شباهت بیشتر ایمنوهیستوشیمی بین ژانت سل گرانولومای مرکزی فکین و ژانت سل تومور را نشان داد. بنابراین در برخی موارد این ضایعات از همدیگر قابل تمایز نیستند. تحقیقات بیشتری با حجم نمونه بالاتر جهت تشریح پاتوژنز و طبیعت این ضایعات ژانت سلی ضروری است و دیگر نشانگرها باید به منظور پاسخ به این سوال که آیا این ضایعات نشان دهنده تکامل یک فرآیند پاتولوژیک هستند یا خیر، مورد بررسی قرار گیرد.

### تشکر و قدردانی

بدینوسیله از معاونت محترم پژوهشی دانشگاه علوم پزشکی مشهد به جهت تصویب و حمایت این طرح تقدیر و تشکر می‌شود.

آرایش اولیه شبکه فیبرونکتین اغلب پیش شرط لازم برای رسوب کلاژن است. به طور متقابل، ترکیب رسوب کلاژن چندین اثر را بر روی ماتریکس اولیه فیبرونکتین دارد که شامل ریمدلینگ دوباره فیبرونکتین توسط ماتریکس متالوپروتئیناز و تثبیت ماتریکس خارج سلولی است. همچنین پرولیفراسیون سلولی را افزایش داده و سازماندهی مجدد ماتریکس خارج سلولی را حفظ می‌نماید، و مهاجرت سلولی را تسهیل می‌کند.<sup>(۲۱)</sup>

در مطالعه حاضر، الگوی رنگ پذیری فیبریلار /رتیکولار (۴۷/۵ درصد) متداول ترین الگو در ضایعات بود و بعد از آن الگوی های رتیکولار (۳۰ درصد) و فیبریلار (۲۲/۵ درصد) قرار داشتند. بطوری که الگوی رنگ پذیری به نوع ضایعه بستگی داشت. برجسته بودن الگوی فیبریلار /رتیکولار نشان می‌دهد که دو الگوی فیبریلار /رتیکولار را می‌توان در یک نمونه مشاهده کرد.

در مطالعه Aragão و همکاران<sup>(۷)</sup> نیز الگوی رنگ پذیری رتیکولار/فیبریلار همسو با مطالعه حاضر فراوانترین الگو در ضایعات ارزیابی شده بود و بیشترین میزان را به خود اختصاص داده بودند.

در مطالعه حاضر بیشترین موارد الگوی انتشار یونیفرم در ضایعات CGCG بود و الگوی توزیع به نوع ضایعه بستگی

### منابع

1. Neville B, Damm D, Allen C, Bouquot J. Oral and maxillofacial pathology. St Louis, Mo: Elsevier Health Sciences; 2016.
2. Zargar M, Moghimbeigi A, Afsharmoghadam N, Isfahani MN, Hashemi A. A comparative study of cathepsin D expression in peripheral and central giant cell granuloma of the jaws by immunohistochemistry technique. J Dent 2016; 17(2):98-104.
3. Khiavi MM, Aghbali AA, Halimi M, Kouhsoltani M, Hamishehkar H. Immunohistochemical expression of Src protein in peripheral and central giant cell granulomas of the jaws. J Oral Maxillofac Pathol 2013; 17(3):358-62.
4. Park SR, Chung SM, Lim JY, Choi EC. Giant cell tumor of the mandible. Clin Exp Otorhinolaryngol 2012; 5(1):49-52.
5. Miller IJ, Blank A, Yin SM, McNickle A, Gray R, Gitelis S. A case of recurrent giant cell tumor of bone with malignant transformation and benign pulmonary metastases. Diagn Pathol 2010; 5:62.
6. Kim Y, Nizami S, Goto H, Lee FY. Modern interpretation of giant cell tumor of bone: predominantly osteoclastogenic stromal tumor. Clin Orthop Surg 2012; 4(2):107-16.



7. Aragão Mdo S, Piva MR, Nonaka CF, Freitas Rde A, de Souza LB, Pinto LP. Central giant cell granuloma of the jaws and giant cell tumor of long bones: an immunohistochemical comparative study. *J Appl Oral Sci* 2007; 15(4):310-6.
8. Krzyzanowska-Golab D, Lemanska-Perek A, Katnik-Prastowska I. Fibronectin as an active component of the extracellular matrix. *Postepy Hig Med Dosw* 2007; 61:655-63.
9. Abdolmaleki A, Ghayour MB, Feridoni M. The importance of fibronectin in development, regeneration and treatment: review article. *Tehran Univ Med J* 2015; 73(5):313-23.
10. Bae YK, Kim A, Kim MK, Choi JE, Kang SH, Lee SJ. Fibronectin expression in carcinoma cells correlates with tumor aggressiveness and poor clinical outcome in patients with invasive breast cancer. *Hum Pathol* 2013; 44(10):2028-37.
11. Wang JP, Hielscher A. Fibronectin: how its aberrant expression in tumors may improve therapeutic targeting. *J Cancer* 2017; 8(4):674-82.
12. de Oliveira MD, de Miranda JL, de Amorim RF, de Souza LB, de Almeida Freitas R. Tenascin and fibronectin expression in odontogenic cysts. *J Oral Pathol Med* 2004; 33(6):354-9.
13. de Matos FR, de Moraes M, Nonaka CF, de Souza LB, de Almeida Freitas R. Immunoeexpression of TNF-alpha and TGF-beta in central and peripheral giant cell lesions of the jaws. *J Oral Pathol Med* 2012; 41(2):194-9.
14. Park SR, Chung SM, Lim JY, Choi EC. Giant cell tumor of the mandible. *Clin Exp Otorhinolaryngol* 2012; 5(1):49-52.
15. Kujawa KA, Zembala-Nożyńska E, Cortez AJ, Kujawa T, Kupryjańczyk J, Lisowska KM. Fibronectin and periostin as prognostic markers in ovarian cancer. *Cells* 2020; 9(1):149.
16. Sun Y, Zhao C, Ye Y, Wang Z, He Y, Li Y, et al. High expression of fibronectin 1 indicates poor prognosis in gastric cancer. *Oncol Lett* 2020; 19(1):93-102.
17. Kumta SM, Huang L, Cheng YY, Chow LT, Lee KM, Zheng MH. Expression of VEGF and MMP-9 in giant cell tumor of bone and other osteolytic lesions. *Life Sci* 2003; 73(11):1427-36.
18. Vered M, Buchner A, Dayan D. Giant cell granuloma of the jawbones--a proliferative vascular lesion? Immunohistochemical study with vascular endothelial growth factor and basic fibroblast growth factor. *J Oral Pathol Med* 2006; 35(10):613-9.
19. Han Z, Lu ZR. Targeting fibronectin for cancer imaging and therapy. *J Mater Chem B* 2017; 5(4):639-54.
20. Kruse-Lösler B, Diallo R, Gaertner C, Mischke KL, Joos U, Kleinheinz J. Central giant cell granuloma of the jaws: a clinical, radiologic, and histopathologic study of 26 cases. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 2006; 101(3):346-54.
21. Van Obberghen-Schilling E, Tucker RP, Saupe F, Gasser I, Cseh B, Orend G. Fibronectin and tenascin-C: accomplices in vascular morphogenesis during development and tumor growth. *Int J Dev Biol* 2011; 55(4-5):511-25.