بررسی فراوانی بیان پروتئین P27 درکارسینوم سلول سنگفرشی دهان و مری

فاطمه شاهسواری*#، دنیا صدری، سیده سارا طبری*****
* استادیار گروه آسیب شناسی دهان، فک و صورت، دانشگاه آزاد اسلامی واحد دندانپزشکی تهران
** دانشیار گروه آسیب شناسی دهان، فک و صورت، دانشگاه آزاد اسلامی واحد دندانپزشکی تهران
*** دندانپزشک

تاریخ ارائه مقاله : ۹۰/۱۲/۲۴ - تاریخ پذیرش : ۹۱/۳/۲۸

Expression of P27 Protein in Oral and Esophageal Squamous Cell Carcinoma

Fatemeh Shahsavari*#, Donya Sadri, SeyedehSara Tabari*****
** Assistant Professor, Dept of Oral & Maxillofacial Pathology, Dental Branch, Islamic Azad University, Tehran, Iran.*
*** Associate Professor, Dept of Oral & Maxillofacial Pathology, Dental Branch, Islamic Azad University, Tehran, Iran.*
**** Dentist*

Received: 14 March 2012; Accepted: 17 June 2012

Introduction: Squamous cell carcinoma (SCC) is the most common malignant tumor of oral cavity (O) and esophagus (E). P27 protein has a significant role in biological behavior of the tumors. The purpose of this study was to determine the frequency of P27 expression in OSCC and ESCC.
Materials & Methods: Forty paraffin embedded blocks of OSCC & ESCC were collected & clinic pathological data were recorded in this descriptive study. Immunohistochemical staining (IHC) was done for P27 (Kip1) & Labeling Index (percent of positive cells in 10HPF) was calculated and then cases classified in to low (LI≤25%) and high (LI>25%) expressions. Statistical analysis was performed by SPSS16 using Fisher's exact and Mann-Whitney tests.
Results: Twenty-four cases (60%) were male and 16 cases (40%) were female. The mean age was 65.3±14.3. Twenty five percent of ESCCs and 10% of OSCCs showed high expression of P27. Seventy five percent of ESCC and 90% off OSCC showed low expression and there was no significant difference among OSCCs and ESCCs (P>0.05). There were no significant correlations between age, sex, grade or size of the tumors and P27 expression in OSCCs and ESCCs.
Conclusion: Low expression of P27 was found in most of ESCC and OSCC cases.
Key words: Squamous cell carcinoma, oral, esophagus, P27 (Kip1).
 # Corresponding Author: shaahsavari@gmail.com
J Mash Dent Sch 2012; 36(3): 203-10.

چکیده

مقدمه: اسکواموس سل کارسینوما (SCC) شایع‌ترین تومور بدخیم دهان و مری است. پروتئین P27 به عنوان نشانگر تمایز سلولی، در تعیین رفتار بیولوژیک تومورها نقش مؤثری دارد. هدف از این مطالعه، تعیین فراوانی بروز نشانگر P27 در اسکواموس سل کارسینوم دهان و مری بود.

مواد و روش‌ها: در این مطالعه توصیفی، ٤٠ بلوک پارافینه مربوط به بیماران مبتلا به SCC دهان و مری (هر گروه ۲۰ مورد) انتخاب شدند. خصوصیات کلینیکوپاتولوژیک نمونه‌ها ثبت شد سپس نمونه‌ها به روش ایمونوهیستوشیمی (IHC) جهت نشانگر P27 رنگ‌آمیزی شدند. سلول‌های مثبت در ۱۰ شان میکروسکوپی به طور تصادفی شمارش شدند و درصد سلول‌های مثبت (Labeling Index) ثبت شد و به دو گروه بیان ضعیف (۲۵٪≤) و بیان قوی (۲۵٪>) تقسیم شدند. یافته‌ها با کمک نرم‌افزار SPSS با ویرایش ١٦ با آماره آزمون دقیق فیشر و آزمون من ویتنی تحت واکاوی آماری قرار گرفت.

یافته ها: از ٤٠ نمونه مورد بررسی، ٢٤ مورد (٦٠٪) مذکر و ١٦ مورد (٤٠٪) مؤنث بودند. میانگین سنی مبتلایان ١٤/٣±٦٥/٣ سال بود. از لحاظ بروز P27، ٢٥٪ نمونه‌های SCC مری و ١٠٪ نمونه‌های دهانی در گروه بیان قوی قرار داشتند و ٧٥٪ نمونه‌های SCC مری و ٩٠٪

مولف مسؤول،نشانی: تهران، خیابان پاسداران، گلستان پنجم، پلاک ۱۸، دانشگاه آزاد اسلامی، گروه آسیب شناسی دهان، تلفن: ۰۹۱۲۲۳۷۲۲۷۹
E-mail: shaahsavari@gmail.com

نمونه‌های دهانی در گروه بیان ضعیف قرار داشتند که بین دو گروه تفاوت معنی‌دار دیده نشد ($P>0/05$). ارتباط معنی‌داری بین سن، جنس، درجه تمایز و اندازه تومورها با بروز P27 دیده نشد.

نتیجه‌گیری: **براساس نتایج مطالعه حاضر، نمونه‌های SCC مری و دهان از نظر بروز نشانگر P27 در محدوده بیان ضعیف هستند.**

واژه‌های کلیدی: **اسکواموس سل کارسینوما، دهان، مری، P27 (Kip1).**

مجله دانشکده دندانپزشکی مشهد / سال ۱۳۹۱ دوره ۳٦ / شماره ۳ : ۱۰-۲۰۳ .

مقدمه

اسکواموس سل کارسینوما (SCC) شایع‌ترین سرطان دهان و مری است. پیش‌بینی رفتار بیولوژیک این تومور، در انتخاب طرح درمان مناسب نقش دارد.[۱]

از راه‌های برخورد با این بیماری شناسایی زودهنگام و بازداشتن آن از رشد می‌باشد. وجود نشانگرهایی که بتواند برای ما این کار را انجام دهند، یکی از راه حل‌ها است. تشخیص زود هنگام بیماری قبل از پیشرفت آن باعث افزایش احتمال بهبودی می‌شود.[۲] بیماری SCC مری مانند نوع دهانی می‌باشد ولی به دلیل وجود این سرطان در ناحیه‌ای که دیده نمی‌شود، تشخیص آن دیرتر و پروگنوز آن ضعیف‌تر می‌باشد. مهم‌ترین مسئله در درمان و جلوگیری از پیشرفت سرطان، زمان و مرحله تشخیص است. فاکتورهای بسیاری در میزان پیشرفت بیماری دخالت دارند و روند بیماری را سریع یا کند می‌کنند.[۳]

پروتئین P27 یکی از شناخته‌شده‌ترین پروتئین‌های مرتبط با چرخه سلولی است که در هیستوپاتولوژی تشخیصی استفاده می‌شود. P27 (Kip1) یک مهارکننده چرخه Cyclin dependent kinase است که حرکت چرخه سلولی را از مرحله G1 به S به وسیله باند به Cyclin D1-CDK و CyclinE-CDK2 مهار می‌کند. کاهش میزان P27 در هنگام سرطانی شدن سلول امری است که جدیداً مطرح شده و مقدار آن به هنگام سرطانی شدن سلول‌های بدن کاهش می‌یابد. از این پروتئین به منظور تشخیص وجود SCC و نیز جهت فرایند درمانی استفاده می‌شود.[٤] افزایش میزان بیان P27 منجر به مهار پرولیفراسیون و توقف چرخه سلولی در فاز G1 می‌شود.[۵]

کاهش سطح بیان پروتئین P27 در بسیاری از بیماری‌ها مانند کارسینوم کولورکتال، سرطان‌های پستان، پروستات، ریه، مری، تخمدان و دهان گزارش شده است و کاهش یا فقدان بیان پروتئین P27 نشان‌دهنده پروگنوز ضعیف این سرطان‌هاست.[۵] P27 به عنوان یک ژن تومور ساپرسور عمل می‌کند، البته جهش آن نادر است. امروزه آزمایش‌های بسیاری در حال انجام است که خواهان نشان دادن اثرات P27 بر سلول‌های سرطانی هستند. حضور آن نشان‌دهنده تمایز سلولی بوده و در افتراق تومورهای خوش‌خیم و بدخیمی که نمای میکروسکوپی مشابهی دارند می‌توانند کمک‌کننده باشند.[٦]

در مطالعه‌ای که در سال ۲۰۱۰ توسط Queiroz و همکارانش انجام شد، برای تشخیص زودرس اسکواموس سل کارسینومای دهانی نشانگرهای متعددی از جمله P27 را در بافت‌های طبیعی، اسکواموس پاپیلوما و اسکواموس سل کارسینومای دهانی بررسی کردند و کاهش بروز P27 را در تبدیل سلول‌های مخاط دهان به سلول‌های بدخیم SCC دهان موثر دانسته و بیان کردند که ازP27 می‌توان به عنوان یک بیومارکر استفاده کرد.[۷]

در رابطه با بروز P27 در انواع SCC دهان و مری و بررسی ارتباط آن با رفتار بیولوژیک و شاخص‌های کلینیکی و پاتولوژیک مطالعات اندکی صورت گرفته است که نتایج متفاوتی دربرداشته است.[۸-۵]

به همین جهت این مطالعه با هدف بررسی بروز P27 در کارسینوم سلول سنگفرشی دهان و مری در بخش پاتولوژی دهان، فک و دهان دانشگاه آزاد اسلامی واحد دندانپزشکی تهران انجام شد.

مواد و روش ها

این مطالعه از نوع مقطعی بود. با انجام مطالعه اولیه تعداد ٤٠ نمونه بلوک پارافینه مربوط به اسکواموس سل کارسینومای مری و دهان -۲۰ نمونه در هر گروه- جهت بررسی انتخاب شد. نمونه‌ها مربوط به سال‌های ۸۹-۱۳۷۹ بودند و از آزمایشگاه پاتولوژی دانشگاه آزاد اسلامی و آزمایشگاه رازی رشت تهیه شدند.

نمونه‌هایی که فاقد بافت کافی جهت ارزیابی میکروسکوپی یا واجد خونریزی یا نکروز فراوان بود و یا اینکه اطلاعات موجود در پرونده بالینی بیمار ناکافی بود،از مطالعه خارج شدند.

در این مرحله اطلاعات مربوط به بیماری شامل (اندازه تومور و درجه میکروسکوپی تومور) و بیماران (سن، جنس) از پرونده بالینی و پاتولوژی استخراج شد و در فرم اطلاعاتی ثبت گردید. مطالعه به صورت یک‌سوکور انجام شد و پاتولوژیست به این اطلاعات دسترسی نداشت.

لام‌های میکروسکوپی حاوی برش‌های ۵ میکرونی از بلوک‌های پارافینه اسکواموس سل کارسینوما تهیه شد. پس از رنگ آمیزی هماتوکسیلین-ائوزین، نمونه‌ها جهت رنگ‌آمیزی برای نشانگر P27 به صورت ایمونوهیستوشیمی به روش استاندارد آماده شدند.[۵]

مطالعه ایمونوهیستوشیمی نمونه‌های مذکور بر روی مقاطع ۳ میکرونی با استفاده از آنتی بادی مونوکلونال P27 kip1 (Dako Denmark) انجام گرفت. لام‌ها در فور ۷٤°C به مدت ۵۰ دقیقه جهت پارافین‌زدایی قرار داده شدند. سپس لام‌ها در دو ظرف گزیلول هر کدام به مدت ۵ دقیقه و ۲ ظرف الکل مطلق هر کدام به مدت ۵ دقیقه و ۲ ظرف الکل ۹٦٪ هر کدام به مدت ۲ دقیقه قرار داده شدند. در مرحله Antigen retrieval، لام‌ها در داخل محلول تریس بافر (Tris/HCL Baffer) با PH=۹/۰ قرار داده شدند و به مدت ۱۰ دقیقه در اتوکلاو قرار گرفتند. لام‌ها داخل بافر فسفات قرار داده شدند، سپس لام‌ها خارج شده و روی آن‌ها آب اکسیژنه ۳٪ به مدت ۱۰ دقیقه ریخته شد. شستشوی مجدد با (Phosphate Buffered Saline) PBS انجام شد. پرایمر آنتی‌بادی‌ها به مدت ٦۰ دقیقه روی لام‌ها ریخته شد. غلظت آنتی‌بادی P27، ۱:۵۰ بود. بعد از این مرحله، لام‌ها باPBS شسته و خشک شدند و به مدت ۱ ساعت محلول Envision+Dual link system peroxidase ریخته شد. مجدداً شستشوی لام‌ها در بافرفسفات انجام شد و آنگاه با کروموژن 3.3 Diamino Benziedine Hydrochloride (DAB) که منجر به بروز یک محصول واکنشی قهوه‌ای رنگ می‌شود، به مدت ۵-۳ دقیقه مجاور شدند. شستشو با آب مقطر انجام شد. سپس لام‌ها داخل هماتوکسیلین برده شدند و مراحل آب‌گیری (بردن در الکل) انجام شد و جهت شفاف‌سازی لام‌ها در گزیلول قرار داده شدند و در نهایت با لامل پوشیده شدند. ضمناً جهت کنترل کیفیت کار یک شاهد مثبت و یک شاهد منفی در کنار هر یک از مقاطع در نظر گرفته شد. شاهد مثبت نمونه Tonsil بود و در کنترل منفی آنتی بادی اولیه از این لام حذف شد.

شمارش در مورد ۱۰۰۰ سلول در ۱۰ منطقه با بیشترین میزان رنگ‌پذیری انجام شد و درصد سلول‌های مثبت (Labeling index) ثبت گردید. جهت شمارش سلول‌های رنگ گرفته با نمای قهوه‌ای که در هسته دیده می‌شوند از میکروسکوپ Holland Euromex با بزرگنمایی ٤۰۰

استفاده شد. در این مطالعه با توجه به درصد سلول‌های رنگ گرفته نمونه‌ها در دو گروه Low expression (بیان ۲۵٪ و کمتر) و High expression (بیان بیش از ۲۵٪) طبقه‌بندی شدند.[٤]

برای اطمینان از صحت و دقت عمل، آزمایش در دو مرحله و توسط دو آزماینده انجام گرفت و در مواردی که عدم توافق وجود داشت نمونه‌ها با بررسی مجدد و اجماع هر دو نفر ثبت شد و در موردی که از نظر هر دو نفر بروز آن مثبت بود، نمونه به عنوان مثبت تلقی گردید.

بعد از جمع‌آوری داده‌ها، از آزمون دقیق فیشر و من‌ویتنی جهت بررسی ارتباط P27 و یافته‌های بالینی-آسیب شناسی استفاده شد.

یافته ها

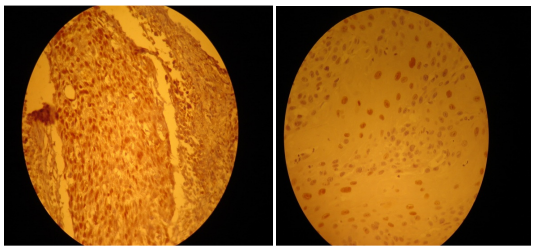
نمونه‌های مربوط به SCC مری و دهان از نظر بیان نشانگر P27 بیشتر در محدوده بیان ضعیف بودند. (جدول ۱، تصویر ۱ و ۲). سن، جنس، اندازه تومور و درجه میکروسکوپی اسکواموس سل کارسینوما (Grading) در دهان و مری تاثیری در بیان P27 نداشت (جدول ۲ و ۳).

جهت مقایسه بروز P27 در اسکواموس سل کارسینومای دهان و مری از آزمون دقیق فیشر استفاده شد و اختلاف معنی‌داری بدست نیامد (P=۰/۰۹).

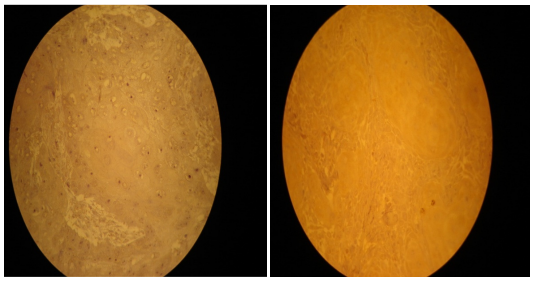
در اینجا مشاهده می‌شود که ۹۰٪ نمونه‌های اسکواموس سل کارسینومای دهانی در محدوده بیان ضعیف نشانگر P27 قرار دارند که این عدد در مورد اسکواموس سل کارسینومای مری ۷۵٪ بود و تنها ۱۰٪ نمونه‌های اسکواموس سل کارسینومای دهانی در محدوده بیان قوی برای نشانگر P27 بودند که این عدد در مورد اسکواموس سل کارسینومای مری ۲۵٪ بود.

جدول ۱ : بروز P27 در اسکواموس سل کارسینوما به تفکیک محل وقوع

نشانگر P27	دهان تعداد (درصد)	مری تعداد (درصد)	P-value
بیان ضعیف	۱۸ (۹۰/۰)	۱۵ (۷۵/۰)	
بیان قوی	۲ (۱۰/۰)	۵ (۲۵/۰)	P=۰/۰۹
کل	۲۰ (۱۰۰/۰)	۲۰ (۱۰۰/۰)	



تصویر ۱ : سمت راست: بیان شدید P27 را در SCC دهان نشان می دهد. سمت چپ: بیان شدید P27 را در SCC مری نشان می‌دهد. (IHC ×400)



تصویر ۲ : سمت راست: رنگ آمیزی P27 را به صورت ضعیف در SCC دهان نشان می دهد. سمت چپ: هیچ یک از سلول‌ها با P27 در این SCC مری رنگ نگرفته اند.(IHC×400)

جدول ۲ : بروز نشانگر P27 در اسکواموس سل کارسینوم دهانی به تفکیک عوامل بالینی-آسیب شناسی

عوامل مرتبط	P27		
	بیان ضعیف ۱۸ = (درصد) تعداد	بیان قوی ۲ = (درصد) تعداد	نتیجه آزمون *P*-value
سن			۰/۲
٦٥/٤ سال و کمتر	۱۰ (٥٥/٦)	۰/۰	
بیشتر از ٦٥/٤ سال	۸ (٤٤/٤)	۲ (۱۰۰/۰)	
جنس			۰/٤
مرد	٤ (۲۲/۲)	۱ (٥۰/۰)	
زن	۱٤ (۷۷/۸)	۱ (٥۰/۰)	
درجه میکروسکوپی			۰/۳
Well differentiated	۳ (۱٦/۷)	۲ (۱۰۰/۰)	
Moderately	۱۲ (٦٦/۷)	۰/۰	
Poor	۳ (۱٦/۷)	۰/۰	
اندازه تومور			۰/٤
۲ سانتیمتر و کمتر	۱ (٥/٦)	۰/۰	
بیشتر از ۲ سانتیمتر	۱۷ (۹٤/٤)	۲ (۱۰۰/۰)	

جدول ۳ : بروز نشانگر P27 در اسکواموس سل کارسینوم مری به تفکیک عوامل بالینی-آسیب شناسی

عوامل مرتبط	P27		
	بیان ضعیف ۱٥ = (درصد) تعداد	بیان قوی ٥ = (درصد) تعداد	نتیجه آزمون *P*-value
سن			۰/۱۲
٦٥/٤ سال وکمتر	٦ (٤۰/۰)	٤ (۸۰/۰)	
بیشتر از ٦٥/٤ سال	۹ (٦۰/۰)	۱ (۲۰/۰)	
جنس			۰/۳۱
مرد	۱۲ (۸۰/۰)	۳ (٦۰/۰)	
زن	۳ (۲۰/۰)	۲ (٤۰/۰)	
درجه میکروسکوپی			۰/٥
Well differentiated	٤ (۲٦/۷)	۱ (۲۰/۰)	
Moderately	۸ (٥۳/۳)	٤ (۸۰/۰)	
Poor	۳ (۲۰/۰)	۰/۰	
اندازه تومور			۰/۸
۲ سانتیمتر و کمتر	۱ (٦/۷)	۰/۰	
بیشتر از ۲ سانتیمتر	۱٤ (۹۳/۳)	٥ (۱۰۰/۰)	

بحث

نتایج مطالعه ما نشان داد که نمونه‌های مربوط به SCC مری و دهان به طور معنی‌داری از لحاظ بروز نشانگر P27 در محدوده Low Expression بودند. در مطالعه‌ای که توسط Chao-Xia و همکارانش انجام شد نیز نشان داده شد که انواع SCC مری با درجه بدخیمی بالاتر، میزان بروز P27 را کمتر نشان دادند.[۹] در مطالعه‌ای مشابه که Shamma و همکارانش انجام دادند ارتباط معنی‌داری بین کاهش بیان P27 با پروگنوز ضعیف، در بیماران مبتلا به SCC مری گزارش شد.[۱۰] Kudo و همکارانش نیز به این نتیجه رسیدند که بیان کاهش یافته P27 ارتباط مستقیمی با بدخیمی سرطان‌ها از جمله SCC دهان دارد.[۱۱] Kudo و همکاران نشان دادند کاهش بروز P27 از عوامل ایجاد SCC دهان است.[۲] همچنین در مطالعه‌ای که توسط Takata و همکارانش انجام شد، رابطه مستقیم بین کاهش بیان P27 و پروگنوز ضعیف در بیماران مبتلا به SCC دهانی مشاهده شد.[۱۲]

نتایج مطالعه ما نشان داد که بین SCC مری و دهان با درجه بدخیمی (بد، متوسط و خوب) ارتباط معنی‌داری یافت نشد. اگرچه به نظر می‌رسد که با افزایش درجه بدخیمی بروز P27 کاهش می‌یابد. همان گونه که در جدول ۲ و ۳ مشاهده می‌شود تمام موارد SCC دهان با تمایز خوب در گروه High expression قرار داشتند و تمام موارد SCC مری با تمایز ضعیف در گروه Low expression قرار داشتند اما نتایج از لحاظ آماری معنی‌دار نبود که می‌تواند به علت حجم نمونه کم مورد بررسی باشد (با Grading تومور به سه طبقه در هر گروه تعداد کمی قرار می‌گیرند و نیاز به افزایش حجم نمونه جهت ارزیابی ارتباط بین Gradeهای مختلف می‌باشد) اما به علت این که بررسی این ارتباط جز اهداف فرعی مطالعه بوده و همچنین به علت گران بودن رنگ‌آمیزی و نیز مشکل بودن یافتن نمونه‌ها با تمایز مختلف به میزان مشابه به همین نتایج بسنده نمودیم. در اینجا با تلفیق نمونه‌ها به دوگروه (تمایز خوب شامل Well differentiated و بد شامل Moderately and Poorly differentiated) مشاهده می‌شود که SCCهای با تمایز بدبیان کمتری از P27 را نشان می‌دهند هرچند این نتایج از نظر آماری معنی‌دار نیست. در مطالعه‌ای که توسط Queiroz و همکارانش انجام شد ایشان بیان نمودند که کاهش بیان P27 در تبدیل سلول‌های مخاط دهان به سلول‌های بدخیم در SCC دهان نقش دارد و می‌توان از P27 به عنوان یک بیومارکر استفاده کرد.[۷] در مطالعه‌ای مشابه که توسط Nozoe و همکارانش انجام شد نشان دادند که بروز P27 ارتباط معنی‌داری با میزان تمایز سلولی در SCC مری دارد. در این تحقیق تنها فاکتور موثر در بین عوامل کلینیکوپاتولوژیک درجه تمایز سلولی بود.(P=۰/۰۱) و دیگر عوامل یعنی سن و جنس و محل تومور هیچ کدام رابطه معنی‌داری با بروز P27 نداشتند.[۶] در مطالعه Shibata نمونه‌هایی از مخاط نرمال مری، مخاط دیسپلاستیک و مخاط مبتلا به SCC مهاجم توسط رنگ‌آمیزی IHC برای بروز P27 بررسی شدند و ارتباط معنی‌داری بین بروز P27 با درجه تمایز میکروسکوپی در SCC وجود داشت.[۱۳] اما در مطالعه Kagawa و همکاران، بروز P27 با سن و جنس و Grade و Stage بررسی شد و فقط رابطه معنی‌داری بین بروز P27 و Stage تومور مشاهده شد.[۸] همچنین در مطالعه مشابه که توسط Anayama انجام شد فقط رابطه معنی‌دار بین بروز P27 و Stage تومور وجود داشت.[٤] متاسفانه در مطالعه حاضر امکان ارزیابی رابطه P27 با Stage تومور وجود نداشت زیرا اطلاعات مربوط به درگیری غدد لنفاوی و متاستاز به

صورت دقیق ثبت نشده بود.

در مطالعه‌ای که توسط Kuo و همکاران انجام شد به این نتیجه رسیدند که کاهش بروز P27 و نقص عملکرد آن احتمالاً اولین رویداد در مراحل کارسینوژنز SCC دهانی می‌باشد و از این نشانگر می‌توان به عنوان مارکر پروگنوستیک SCC دهانی استفاده کرد. ایشان هیچ ارتباط معنی‌داری بین بروز P27 با سن، جنس، اندازه تومور، محل سرطان، Stage و Grade پیدا نکردند.[۵] از آنجایی که P27 یک نشانگر تمایز سلولی است و عدم بیان آن به نفع تکثیر سلولی است به نظر می‌رسد که طبیعی است که تومورهای با تمایز بهتر این نشانگر را بیشتر بیان کنند و تومورهای با درجه میکروسکوپی بالاتر یا تمایز کمتر بیان کمتری از این نشانگر نشان دهند و این همان چیزی است که اکثر مطالعات و نتایج تحقیق ما نیز آن را حمایت می‌نمایند. در مورد Stage و ارتباط آن با P27، از آنجایی که P27 یک نشانگر پروگنوستیک است و در تعیین پروگنوز Stage ارزش بیشتری از Grade دارد ارتباط معنی‌دار بین آن‌ها توجیه منطقی دارد اما متاسفانه به علت محدودیت‌های ذکرشده، این ارتباط در تحقیق حاضر بررسی نشد.

در مطالعه ما بین بروز نشانگر P27 و سن و جنس بیماران رابطه معنی‌داری دیده نشد که اغلب مطالعات نیز این امر را تائید می‌کنند.[۱۴و۶و۵]

در نتایج مطالعه ما بین بروز P27 و اندازه تومور ارتباط معنی‌داری یافت نشد. Kuo و همکاران نیز رابطه معنی‌داری بین میزان بروز P27 و اندازه تومور پیدا نکردند.[۵] در مطالعه Ito و همکاران نیز این رابطه مشاهده نشد.[۱۴] اگرچه این رابطه معنی‌دار نیست اما اغلب تومورهای بزرگ‌تر از ۲ سانتیمتر در مطالعه ما بیان ضعیفی از P27 را نشان دادند که به نظر منطقی می‌رسد زیرا بیان کمتر این نشانگر همراه تکثیر سلولی و افزایش حجم ضایعه است. اکثر مطالعات یا رابطه بیان P27 و اندازه این تومور پیدا نکرده‌اند یا این ارتباط را مورد بررسی قرار نداده‌اند و بیان نموده‌اند که بیشتر با بروز متاستاز ارتباط دارد[۱۶و۱۵] هرچند برخی مطالعات نیز بین بیان P27 و اندازه تومور ارتباط یافته اند.[۱۷]

با توجه به عدم دسترسی به نمونه‌های بیشتر SCC دهان و مری و پراکندگی نمونه‌ها در گروه‌های مختلف، انجام مطالعات مشابه با حجم نمونه بیشتر توصیه می‌گردد.

نتیجه گیری

نتایج این مطالعه نشان داد که نمونه‌های مربوط به اسکواموس سل کارسینومای مری و دهان از نظر بیان نشانگر P27 بیشتر در محدوده بیان ضعیف هستند.

تشکر و قدردانی

این مقاله منتج از پایان‌نامه دانشجویی به شماره ۲۲۰۰۷ در دانشگاه آزاد اسلامی است. بدینوسیله از جناب آقایان دکتر حبیب‌زاده، دکتر مصباح، دکتر اژدری، دکتر طالبی، دکتر خردمند و پرسنل آزمایشگاه رازی که در تهیه نمونه‌ها و رنگ‌آمیزی ایمونوهیستوشیمی ما را یاری نمودند تقدیر و تشکر می‌گردد.

منابع

1. Kudo Y, Takata T, Yasui W, Ogawa I, Miyauchi M, Takekoshi T, et al. Reduced expression of cyclin-dependent kinase inhibitor P27 Kip1 is an indicator of malignant behavior in oral squamous cell carcinoma. Cancer 1998; 83(12): 447-55.
2. Kudo Y, Kitajima S, Ogawa I, Miyauchi M, TakataT. Down regulation of Cdk inhibitor P27 in oral squamous cell carcinoma. Oral Oncol 2005; 41(2): 105-16.

3. Neville B, Damm DD, Allen CM, Bouquot J. Oral and Maxillofacial Pathology. 3rd ed. St. Louis: W.B. Saunders Co; 2008. P. 178-9.
4. Anayama T, Furihata M, Ishikawa T, Ohtsuki Y, Ogoshi S. Positive correlation between P27 kip1expression and progression of human esophageal squamous cell carcinoma. J Cancer 1998; 79 (4): 439-43.
5. Kuo MY, Hsu HY, Kok SH, Kuo RC, Yang H, Hahn LJ, et al. Prognostic role of P27(kip1) expression in oral squqmous cell carcinoma in Taiwan. Oral Oncol 2002; 38(2): 172-8.
6. Nozoe T, Oyama T, Takenoyama M, Hanagiri T, Sugio K, Yasumoto K. Significance of immunohistochemical expression of P27 and involucrin as the maker of cellular differentiation of squamous cell carcinoma of the esophagus. Oncology 2006; 71(5-6): 402-10.
7. Queiroz AB, Focchi G, Dobo C, Gomes TH, Ribeiro D. Expression of P27, P21WAF/Cip1, and P16INK4a in normal oral epithelium, oral squamous papilloma, and oral squamous cell carcinoma. Anticancer Res 2010; 30(7): 2799-803.
8. Kagawa Y, Yoshida K, Hirai T, Toge T. Significance of the expression of P27Kip1 in esophageal squamous cell carcinomas. Dis Esophagus 2000; 13(3): 179-84.
9. Chao-xia LI, Ming-Yao WU, Li-Ping K. Qualitative and quantitative studies of polygene protein expression in esophageal precancerous lesions and esophageal carcinoma. Chinese J Cancer Res 2007; 19(2): 100-7.
10. Shamma A, Doki Y, Tsujinaka T, Shiozaki H, Inoue M, Yano M, et al. Loss of P27 (kip1) expression predicts poor prognosis in patients with esophageal squamous cell carcinoma. Oncology 2000; 58(2): 152-8.
11. Kudo Y, Kiekhaee MR, Kitajima SH, Ogawa I, Miyauchi M. Degredation of cyclin-dependent kinase inhibitor P27Kip1 in oral cancer. Oral Med Pathol 2006; 11(1): 19-26.
12. Takata T, Kudo Y, Kitajima SH, Ogawa I, Sato S. Studies on the novel gene diagnosis and therapy targeting P27 and its related factors for oral malignancies. Oral Bio Sciences 2004; 46(2): 97-106.
13. Shibata H, Matsubara O, Wakiyama H, Tanaka S. The role of cyclin-dependent kinase inhibitor P27 in squamous cell carcinoma of the esophagus. Pathol Res Pract 2001; 197(3): 157-64.
14. Ito R, Yasui W, Ogawa Y, Toyosawa S, Tahara E, Ijuhin N. Reduced expression of cyclin-dependent kinase inhibitor P27(Kip1)in oral malignant tumors. Pathobiol 1999; 67(4): 169-73.
15. Aragona F, Rodolico V, Cabibi D, Bernardo C, Lorenzo R, Gebbia N, et al. Overexpression of cyclin D1 and interaction between P27Kip1 and tumour thickness predict lymph node metastases occurrence in lower lip squamous cell carcinoma. Oral Oncol 2005; 41(3): 268-75.
16. Rodolico V, Barresi E, Lorenzo R, Leonardi V, Napoli P, Rappa F, et al. Lymph node metastasis in lower lip squamous cell carcinoma in relation to tumour size, histologic variables and P27Kip1 Protein expression. Oral Oncol 2004; 40(1): 92-8.
17. Shahsavari F, Eslami M, Baghaie F, Tirgari F, Motahhary P. Immunohistochemical evaluation of p27 (kip1) in pleomorphic adenoma and adenoid cystic carcinoma of minor salivary glands. Asian Pac J Cancer Prev 2005. 6(4): 527-30.