مجله دندانپزشکی

دوره ۱۵
شماره ۱
بهار ۱۳۸۲

مقاله علمی (مروری بر مقالات)

معرفی و مقایسه روشهای مختلف درجه‌بندی هیستولوژیک در اسکواموس سل کارسینومای دهانی و نقش آنها در پیش‌آگهی

دکتر فرشته بقایی نائینی *

دکتر مریم خلیلی **

چکیده

درجه‌بندی تومورهای بدخیم از دیرباز مورد توجه بوده است. معذالک نقش دقیق آن در تعیین پیش‌آگهی هنوز مورد سؤال می‌باشد. هدف از بررسی حاضر مقایسه روشهای مختلف درجه‌بندی SCC دهانی با تأکید بر روشهای نوین و نقش و اهمیّت آنها در تعیین پیش آگهی می‌باشد. در این مطالعه کلیه روشهای درجه‌بندی SCC مورد بررسی و مقایسه قرارگرفت و مزایا و معایب هر یک با تکیه بر مطالعات موجود ذکرگردید. در خاتمه سیستم ارجح معرفی و توضیحات لازم در رابطه با آن ارائه شد. با توجه به مطالعات موجود، سیستم‌های درجه‌بندی مبتنی بر تمایز و میزان کراتین‌سازی نقش واضحی در تعیین پیش آگهی SCC دهانی ندارد. در مقابل درجه‌بندیهایی متشکل از پارامترهای مختلف (Multifactorial grading systems) نقش مؤثری در پیش آگهی و رابطه معنی دار با متاستاز لنفاوی نشان می‌دهند. به علاوه به دلیل ناهمگونی (هتروژنی) دهانی SCC[1] از نظر تمایز سلول‌ها و رفتار بیولوژیک در قسمتهای مختلف تومور درجه‌بندی ضایعه در

* - استادیار گروه آموزشی آسیب‌شناسی دهان و فک و صورت دانشکده دندانپزشکی دانشگاه علوم پزشکی تهران.

** - استادیار گروه آموزشی آسیب‌شناسی دهان و فک وصورت دانشکده دندانپزشکی دانشگاه علوم‌پزشکی قزوین.

۱ - Squamous Cell Carcinoma.

قسمتهای مهاجم عمقی (Invasive margin grading) مهمترین نقش پروگنوستیک را در SCC دهانی دارا می‌باشد و امروزه در مطالعات مربوط به پیش‌آگهی از این روش به طور معمول استفاده می‌شود.

کلید واژه‌ها: درجه‌بندی هیستولوژیک ـ اسکواموس سل کارسینوما ـ دهان ـ پیش آگهی.

مقدمه

یکی از مهمترین جنبه‌های بیماریهای سرطانی پیش آگهی یا پروگنوز بیماری می‌باشد و در این بین عوامل بسیاری مورد مطالعه قرار گرفته‌اند. سرطانهای دهان در حدود ۳٪ تا ۴٪ سرطانهای بدن و ۲/۲٪ مرگ و میرهای حاصل از سرطانها را تشکیل می‌دهند. معذالک به دلیل اختلالات مهمی که ضایعات و درمان آنها در زیبایی، تکلم، توانایی مضغ و بلع بیمار ایجاد می‌نماید از اهمیت بسزایی برخوردارند و چه بسا ممکن است سلامت بیمار را به طور جدی به خطر انداخته و موجب مرگ وی گردند. در طول دهه‌های اخیر و علی‌رغم پیشرفت دانش انکولوژی و روشهای تشخیصی نوین، بهبود چندانی در پیش آگهی بیماری مشاهده نشده است و میزان مرگ و میر حاصل از سرطان دهان کماکان بالاست(۱). امروزه مطالعات بر روی عوامل پروگنوستیک سرطان دهان بسیار وسیع و شامل طیف گسترده‌ای از عوامل کلینیکی و پاتولوژیک می‌گردد. هدف از این مطالعه جمع‌آوری عواملی است که با کمک آن بتوان با حداکثر دقت ممکن مشی و نتیجه بیماری را پیش بینی کرد. از مهمترین این عوامل متغیرهایی است که قبل از انجام هر نوع درمان یا به عبارت دیگر در اولین مراجعه بیمار به پزشک یا مرکز درمانی و با کمک روشهای تشخیص رایج قابل ارزیابی می‌باشد. این عوامل می‌توانند مربوط به بیمار، غدد لنفاوی و یا مربوط به متاستاز دور دست باشند، اما به طور کلی می‌توان آنها را در دو گروه بزرگ عوامل کلینیکی و عوامل پاتولوژیک (شامل سلولی و مولکولی) طبقه‌بندی کرد. در مقاله حاضر سعی بر این است که با مرور مطالعات انجام شده بر روی مهمترین پارامتر هیستوپاتولوژیک یعنی درجه‌بندی تومورها ضمن معرفی سیستم‌های مختلف درجه‌بندی هیستوپاتولوژیک در SCC دهانی و نقش آنها در پیش‌آگهی بیماری در نهایت مناسبترین روش درجه‌بندی این هیستوپاتولوژیک ضایعات ارائه گردد.

تاریخچه

مطالعات بسیاری ارتباط درجه‌بندی هیستولوژیک و پارامترهای کلینیکی مختلف نظیر عود، مرحله و پیش‌آگهی را در SCC گزارش کرده‌اند. Broders در سال ۱۹۲۰ اولین گام را در درجه‌بندی سرطانها برداشت. سیستم طبقه‌بندی او سالها در SCC مورد استفاده بود و بر اساس بخشی از نئوپلاسم که مشابه اپی‌تلیوم اسکواموس نرمال می‌باشد پایه‌ریزی شده است(۲). این سیستم شامل چهار درجه بر اساس میزان سلول‌های بالغ یا دیفرانسیه در تومور می‌باشد.

در درجه یک بیش از ۷۵٪ از سلول‌ها دیفرانسیه‌اند، در درجه دو بیش از ۵۰٪، درجه سه بیش از ۲۵٪ و درجه چهار کمتر از ۲۵٪ سلول‌ها تمایز یافته‌اند. به دلیل اینکه تمایز سلول‌های اپی‌تلیال به سمت ایجاد کراتین می‌باشد، درجه کراتینیزاسیون خصوصیت اصلی تقسیم‌بندی Broders را تشکیل می‌دهد(۳). معذالک در مورد ارزش کلینیکی و پروگنوستیک این سیستم هنوز اختلاف نظر و تناقضات فراوانی وجود دارد.

Mc Gavran و همکارانش با مطالعه SCC لارنکس نشان دادند که ارتباط معنی‌داری بین وفور متاستاز و طرح رشدی تومور وجود دارد و در این رابطه دو نوع طرح رشدی مشخص فشار دهنده (Pushing) و نفوذ کننده (Infiltrating) را مشاهده کردند. کارسینوم‌های با تمایز ناچیز در مقایسه با ضایعات با تمایز بالا بیشتر از طرح رشدی Infiltrating پیروی کردند. علاوه بر این اکثر بیماران دارای متاستاز لنفاوی نیز دارای تومورهایی با حاشیه‌های نفوذ کننده بودند در حالی که گروه کوچکی از تومورها با مارجین‌های فشارنده دارای متاستاز لنفاوی بودند(۴). Eneroth و همکارانش نیز با مطالعه ۱۲۳ بیمار مبتلا به SCC کام که به دو گروه تمایز خوب و تمایز ناچیز تقسیم شده بودند، دریافتند که بیماران مبتلا به تومورهای با تمایز ناچیز دارای میزان بالاتر متاساز و میزان بقای کوتاهتر نسبت به بیماران گروه دوم می‌باشند. کارسینوم‌های متشکل از دستجات و رگه‌های مشخص و محدود سلول‌های اپی‌تلیال و نئوپلاسم‌های دارای کراتینیزاسیون، به عنوان تمایز بالا Highly differentiated و نئوپلاسم‌های با طرح رشدی منتشر و فقدان دستجات سلولی مشخص و کراتین، به عنوان تمایز ناچیز poorly differentiated طبقه‌بندی شدند. بررسیهای این محققان از بسیاری جهات زمینه ساز سیستم درجه‌بندی چند عاملی (Multifactorial) بود که بعدها توسط Jakobsson و همکارانش ارائه گردید(۵).

درجه‌بندی چند عاملی Jakobsson (جدول ۱)

هنگامی که Jakobsson و همکارانش سیستم درجه‌بندی خود را بنا نهادند مشاهده کردند که ارتباط هیستولوژیک بین نئوپلاسم و بافت میزبان نیز باید مدنظر قرار گیرد. روش آنها نه تنها شامل تجزیه و تحلیل جمعیت سلول‌های سرطانی، متشکل از ساختار یا Structure، تمایل به کراتین سازی، انحرافات هسته‌ای و تعداد میتوز بود بلکه نشانگر ارتباط تومور و میزبان نیز می‌باشد که با پارامترهای نحوه یا Mode و طبقه یا مرحله تهاجم، تهاجم عروقی و میزان ارتشاح آماسی لنفوپلاسموسیت مورد ارزیابی قرار می‌گیرد[۶]. روش درجه‌بندی چند عاملی که توسط Jakobsson و همکارانش ابداع گردید. در مطالعات SCC ناحیه سر و گردن هم به صورت اولیه و هم به اشکال تغییر یافته مورد ارزیابی قرار گرفته است. Jakobsson در مطالعه وسیعی بر روی کارسینوم گلوت، به وضوح اعتبار این روش را نشان داد. نتایج این مطالعه ارتباط آماری معنی‌داری را بین درجه بدخیم و عود و همین‌طور میزان بقا نشان داد. افزون بر این، مهمترین عوامل پیش‌بینی کننده بقای پنج ساله و عود عبارت بودند از: پلی مورفیسم هسته سلول‌های تومورال، نحوه تهاجم در محل تلاقی تومور و بافت میزبان و مجموع امتیازات پارامترها یا Total malignancy point value. مهمتر از همه اینکه در این بررسی مشاهده شد که درجه‌بندی هیستولوژیک در پیش بینی بقای پنج ساله و عود در مقایسه با طبقه‌بندی TNM از اعتبار بیشتری برخوردار بوده است.

جدول ۱: درجه‌بندی هیستولوژیک Jakobsson و همکاران

ANNEROTH ET AI.

Table 1

Histologic grading of malignancy based on tumor cell population.

Tumor cell Population \ Points	1	2	3	4
Structllre	Papillary and soild	Strands	Small cords and groups of cells	marked cellular dissociation
Differentiation	Highly keratinization	Moderately: some keratinization	Poorly: minimun Keratinization	Poorly: on Keratinization
Nuclear poly	Few enlarged	Moderate number	Numerous	Anaplastic im
Morphism	Nuclei	of enlarged nuclei	Irregular enlarged nuclei	Mature enlarged nuclei
Mitoses	Single	Moderate number	Grea number	Numerous

Histologic grading of malignancy based on tumor-host relationship

Tumor-host relationship / Points	1	2	3	4
Mode of invadion	well-defined borderline	Cors, less marked borderline	Groups of cells, no distinct borderline	Diffuse growth
Stage og invasion	possibly	Microcarcinoma (few cords)	Nodular into connective tissue	Massive
Vasclar invasion	None	possibly	Few	Numerous
Cellilar respone (Plasmo-lympho-cytic infiltration)	Marked	Moderate	Sligt	None

ـ درجه‌بندی Fisher:

Fisher روش Jakobsson را با اندکی تغییر مورد استفاده قرار داد. به این ترتیب که در این طبقه‌بندی عامل ساختار حذف گردیده و پارامتر Stroma شامل چهار شکل استرومای فراوان، متراکم، ظریف و نامحسوس اضافه شد. Fisher نتیجه گرفت که درجه بد خیمی نمونه بیوپسی اندکی پایینتر از درجه حاصل از ارزیابی برشهای تهیه شده از نمونه جراحی کامل ضایعه می‌باشد.

ـ درجه‌بندی Lund:

Lund و همکارانش روش Jakobsson را با ارائه توصیف دقیقتر از هر پارامتر و درجه و معرفی یک امتیاز یا رتبه‌بندی هیستولوژیک که به صورت حاصل جمع امتیازات تقسیم بر تعداد پارامترهای مورد ارزیابی تعریف می‌گردد تکمیل کردند. با استفاده از این سیستم جدید Lund و همکارانش ارتباط آماری معنی‌داری بین اسکور میکروسکوپی و میزان مرگ و میر و همچنین فراوانی عود موضعی و متاستاز لنفاوی ناحیه‌ای در ۴۳۸ بیمار مبتلا به SCC لب مشاهده کردند(۱۲). روش پیشنهادی Lund و همکارانش توسط Helweg-Larsen و همکارانش در کارسینوم لارنکس مورد استفاده قرار گرفت. نتایج این مطالعه نشان داد که ارتباط معنی‌داری بین درجه هیستولوژیک و مشی بالینی بیماری وجود ندارد. همچنین تکرارپذیری این سیستم جهت اهداف پروگنوستیک بسیار ضعیف می‌باشد(۸).

ـ درجه‌بندی Willen:

Willen و همکارانش در سال ۱۹۷۵ با تغییراتی در روش Jakobsson روش جدیدی برای درجه‌بندی SCC دهانی پیشنهاد کردند. این تغییرات شامل حذف دو عامل مورفولوژیک ساختار

یا ساختار و تهاجم عروقی بود. نتایج این مطالعه ارتباط معنی‌داری را بین مرحله کلینیکی و درجه‌بندی هیستولوژیک نشان نداد. معذالک مشاهده گردید که در بین افراد دارای متاستاز رتبه‌بندی بالاتر از فراوانی بیشتری بر خوردار بودند و در گروه فاقد متاستاز، نئوپلاسم‌ها دارای تمایز بیشتر و میزان میتوز پایین و پلی‌مورفیسم پراکنده هسته بودند. طرح انفیلتراسیون این نئوپلاسم‌ها اکثراً به صورت طنابهای توپر با حدود مشخص و پاسخ سلولی در این گروه عموماً واضح و شدید بوده است. بر عکس، در گروه دارای متاستاز، نئوپلاسم‌ها تمایز اندکی داشته و ناهنجاریهای هسته‌ای پیشرفته و میتوز بالا را نشان دادند. به علاوه طرح رشدی در این گروه منتشر و حاکی از مراحل پیشرفته تهاجم بود. ارتباط نزدیکی بین درجه بدخیمی و میزان مرگ و میر ناشی از تومور نیز مشاهده گردید(۹).

ـ درجه‌بندی Anneroth و Hansen:

به منظور توصیف دقیقتر معیارهای مورفولوژیک، Anneroth و Hansen سیستم معرفی شده توسط Jakobsson و همکارانش را با تغییراتی برای ارزیابی SCC زبان و کف دهان مورد استفاده قرار دادند(۱۰). در این روش یکی از پارامترها (تهاجم عروقی) حذف گردید. تجزیه و تحلیل آماری نشان داد که تکرارپذیری این روش برای تمام متغیرهای مورفولوژیک مناسب بود.

اعتبار کلینیکی این روش در مطالعه جامعی بر روی ۸۹ بیمار مبتلا به SCC کف دهان مورد بررسی قرار گرفت(۱۱). در این مطالعه ارتباط آماری معنی‌داری بین میانگین مجموع امتیازات از یک سو و مرحله، بالینی فراوانی عودها و مرگ و میر ناشی از کارسینوم اولیه مشاهده گردید.

ـ درجه‌بندی Crissman و همکاران:

Crissman و همکارانش ملاکهای تعیین شده توسط Jakobsson و همکارانش را در دو مرحله تصحیح کردند(۱۲ و ۱۳). این محققان امتیاز جداگانه‌ای برای تهاجم عروقی در نظر گرفتند و ساختار و نحوه تهاجم (Mode of invasion) را در یک پارامتر مستقل تحت عنوان طرح تهاجم یا Pattern of invasion ادغام کردند. این عامل جدید منعکس کننده قابلیت پیوستگی سلول‌های تومورال برای حفظ جمعیت سلولی در کنار یکدیگر و همچنین ارتباط بین سلول‌های تومورال مهاجم و استرومای میزبان می‌باشد(۱۳). نئوپلاسم‌های تمایز یافته با پیوستگی بالا به وسیله کناره‌های فشارنده با حدود مشخص و نئوپلاسم‌های با تمایز ناچیز و پیوستگی کم به صورت توده‌های سلول‌های نئوپلاستیک کوچک و نامنظم یا سلول‌های منفرد تهاجم می‌یابند.

این روش جدید ابتدا برای بررسی ۷۳ مورد SCC کف دهان بکار برده شد(۱۲).

میانگین امتیازات با اندازه تومور اولیه مرتبط بوده، همچنین ارزیابی میانگین امتیازات هر یک از هفت پارامتر هیستولوژیک نشان داد که تنها میتوز و طبقه یا عمق تهاجم با وسعت بیماری مربوط می‌باشند. در مرحله بعدی Crissman و همکارانش با بررسی ۷۷ بیمار مبتلا به SCC اوروفارنکس علاوه بر تغییرات گفته شده مرحله یا طبقه تهاجم را نیز حذف کردند چرا که این پارامتر در کارسینوم‌های پیشرفته همواره Invasive و عمدتاً مهاجم در نظر گرفته می‌شود. نتایج این مطالعه نشان داد که پارامتر Pattern of invasion مهمترین عامل هیستولوژیک در پیش‌بینی میزان بقا بود و نئوپلاسم‌هایی که به صورت جمعیت سلولی وسیع و پیوسته تهاجم یافته بودند پیش آگهی بهتری نسبت به نئوپلاسم‌های متشکل از توده‌های کوچک سلولی یا سلول‌های منفرد داشتند(۱۳).

طبقه‌بندی Batsakis، Luna و Anneroth:

در سال ۱۹۸۷، Anneroth، Luna و Batsakis با مرور و ارزیابی تمامی تقسیم بندیهای موجود، طبقه‌بندی جدیدی برای ارزیابی SCC دهانی پیشنهاد کردند و هر پارامتر و معیار هیستولوژیک مربوط به آن را به طور جداگانه مورد بحث و بررسی قرار دادند. این طبقه‌بندی شامل دو بخش جمعیت سلول‌های تومورال و ارتباط بین تومور و میزبان می‌باشد(۱۴).

در این درجه‌بندی، درجه بدخیمی، حاصل جمع امتیازات حاصل از تک تک عوامل بوده و Score بالاتر نشانه درجه بالاتر بدخیمی می‌باشد. تقسیم‌بندی ارائه شده توسط Anneroth و همکاران مبنای بسیاری از مطالعات بعدی بر روی عوامل پروگنوستیک در SCC دهانی قرار گرفت. در این مطالعات اجزای این طبقه‌بندی به طور جداگانه و یا در ارتباط با یکدیگر مورد تجزیه و تحلیل قرار گرفتند. Anneroth و همکارانش ارزش کلینیکی این روش را در مطالعه‌ای بر روی ۵۱ بیمار مبتلا به SCC زبان و کف دهان مورد بررسی قرار دادند. این محققان ارتباط آماری معنی‌داری را بین مرگ در اثر تومور و Score بدخیمی نشان دادند. به علاوه بین بیماران دارای بالاترین و پایینترین Score بدخیمی تفاوت آماری معنی‌داری از نظر میزان بقا مشاهده گردید(۱۵).

طبقه‌بندی Bryne و همکاران:

Bryne و همکارانش طبقه‌بندی Anneroth و همکاران را با تغییرات اندکی مورد استفاده

قرار دادند. بدین ترتیب که پارامتر Stage of invasion را از طبقه‌بندی حذف کرده و درجه‌بندی را تنها در مهاجمترین قسمت تومور و آنا پلاستیک‌ترین بخشها انجام دادند. نتایج این بررسی نشان داد که این روش دارای ارزش پیش‌آگهی بسیار بالایی می‌باشد. ضمناً در این بررسی، مقایسه بین این درجه‌بندی و درجه‌بندی Broders نشان داد که تقسیم‌بندی Broders فاقد هر گونه ارزش پیش‌آگهی در SCC دهان می‌باشد(۱۶).

عمده‌ترین مسئله در درجه‌بندی هیستولوژیک تومورها عدم وجود توافق بین مشاهده کنندگان در رابطه با برخی از اجزای این روشها می‌باشد. این مشکل کاربرد کلینیکی درجه‌بندیهای هیستولوژیک را محدود می‌سازد. Bryne و همکارانش در بررسی جداگانه‌ای میزان تکرارپذیری روش پیشنهادی خود را مورد ارزیابی قرار دادند. در این مطالعه میزان توافق بین مشاهده‌کنندگان مختلف از طریق آزمون آماری خاص (آزمون Kappa) مورد سنجش قرار گرفت. این محققان نتیجه گرفتند که هر چند میزان توافق حاصل از این روش حداکثر نیست، اما در حد مطلوب بوده و بهتر از میزان توافق بر حسب تصادف می‌باشد و با محدود کردن پارامترهای هیستولوژیک و تعریف دقیقتر آنها بهبود می‌یابد(۱۷). در سال بعد همین محققان مطالعه دیگری را با هدف بهبود میزان تکرارپذیری روش خود طراحی کردند. در این مطالعه درجه‌بندی تنها در حواشی مهاجم تومور انجام گرفت و یکبار با در نظر گرفتن پارامتر میتوز و یکبار بدون آن توسط دو پاتولوژیست به طور جداگانه انجام پذیرفت. نتایج این مطالعه نشان داد که در اس سی سی‌های دهانی حاشیه‌های مهاجمتر تومور از تمایز کمتری نسبت به نواحی مرکزی آن برخوردارند. از طرف دیگر سلول‌های با تمایز ناچیز در قسمتهای سطحی تومور الزاماً ماهیت مهاجم تومور را منعکس نمی‌سازند. بنابراین مطالعه حاضر نتایج مطالعه قبلی(۱۶) را تأیید کرد که محدود ساختن درجه‌بندی به مهاجمترین حاشیه‌های تومور از ارزش پیش‌آگهی مستقل در SCC دهانی برخوردار می‌باشد. در مرحله بعدی با مقایسه نتایج حاصل از در نظر گرفتن عامل میتوز و حذف آن مشاهده گردید که حذف پارامتر مورفولوژیک میتوز نه تنها از ارزش پروگنوستیک این روش نخواهد کاست، بلکه میزان تکرارپذیری آن را افزایش خواهد داد. بنابراین روش جدید Bryne و همکارانش که شامل چهار پارامتر کراتینیزاسیون، پلی مورفیسم، طرح تهاجم و انفیلترای آماسی است، روشی معتبر و با ارزش در تعیین پیش آگهی SCC دهانی می‌باشد(۱۸). Odell و همکارانش روش فوق را در تومورهای زبان مورد استفاده قرار دادند و

نتیجه گرفتند که درجه‌بندی حاشیه عمقی تومور در اس سی سی‌های بسیار کوچک نیز از ارزش بسیار بالایی برخوردار می‌باشد. به علاوه طرح تهاجم در مقایسه با سایر اجزای این سیستم رابطه نزدیکتری با متاستاز و میزان عود تومور دارد(۱۹). Van heerden و همکارانش ضمن بررسی میزان تکرارپذیری روش Bryne و همکارانش، آن را به عنوان عامل مستقل برای مقایسه با DNA پلوئیدی و سایر عوامل پروگنوستیک مورد تجزیه و تحلیل قرار دادند. نتایج این مطالعه نشان داد که توافق بین مشاهده‌کنندگان در مورد تک تک پارامترها و کل سیستم درجه‌بندی از میزان بالایی برخوردار می‌باشد(۲۰). اخیراً نیز یزدی و خلیلی با بررسی و مقایسه روشهای مختلف درجه‌بندی سرطان زبان به این نتیجه رسیدند که درجه‌بندی Bryne در مارجین‌های مهاجم رابطه معنی‌داری با متاستاز لنفاوی داشته و می‌تواند به عنوان عامل تعیین کننده پیش آگهی محسوب گردد. سایر روشهای درجه‌بندی ارتباطی با متاستاز لنفاوی نشان ندادند(۲۱).

بحث

با توجه به آنچه گذشت و با مقایسه مطالعات مختلف در رابطه با درجه‌بندی هیستوپاتولوژیک در SCC دهانی می‌توان نتیجه گرفت که درجه‌بندیهای توصیفی که تنها بر اساس تفسیر درجه تمایز تومور صورت می‌گیرند فاقد ارزش کلینیکی می‌باشند. درجه‌بندیهای چند عاملی که با در نظر گرفتن اختصاصات سلول‌های تومورال در کنار ارتباط تومور با میزبان طراحی شده‌اند از اعتبار بیشتری برخوردار می‌باشند. معذالک برخی از اجزای تشکیل دهنده این تقسیم‌بندیها قابل ارزیابی دقیق نمی‌باشند که عبارتند از:

۱ـ تهاجم عروقی Vascular invasion: عاملی است که ابتدا توسط Jakobsson و همکارانش مورد استفاده قرار گرفت(۶). این متغیر مورفولوژیک توسط برخی از محققان حذف گردید که عمدتاً به دلیل عدم توانایی در شناسایی و تعریف آن با قطعیت کافی بود(۱۰ و ۹). معذالک در مطالعات مربوط به SCC سر و گردن و سرویکس رحم تهاجم عروقی عامل مهمی در پیش‌آگهی دانسته شده است. مطالعه Willen و همکارانش نشان داد که ارزیابی تهاجم عروقی با استفاده از محلولهای ثبوت با اسملاریته مناسب (ثبوت در فرمالین ۱۰٪ و ۱۷٪ میلی‌لیتر بافر فسفات در PH برابر هفت) که موجب حداقل چروکیدگی بافت و باز ماندن عروق

می‌گردد، به نحو قابل توجهی بهبود می‌یابد(۲۲). در صورتی که نمونه در شرایط مناسب ثابت شده باشد، عامل تهاجم عروقی نیز می‌تواند در سیستم‌های درجه‌بندی بدخیمی منظور گردد. معذالک به دلیل اینکه معمولاً نمونه‌ها در شرایط ثبوت متفاوت برای پاتولوژی ارسال می‌گردند حذف این عامل از درجه‌بندی، دقت آن را افزایش می‌دهد.

۲ـ میتوز: استفاده از پارامتر میتوز علی‌رغم اینکه در مطالعات مربوط به پیش‌آگهی سایر سرطانهای بدن از اهمیّت بسزایی برخوردار بوده است(۲۳ و ۲۴) در SCC دهانی با دشواریهای چندی روبرو می‌باشد که از این بین می‌توان به قابلیت تکرار پذیری ضعیف و فقدان سلولاریته کافی در یک HPF (High Power Field) در تومورهایی با نحوه تهاجم سه و چهار (دستجات کوچک سلولی و تک سلول) اشاره کرد که باعث حذف این عامل از درجه‌بندیهای جدید گردید(۱۸). مطالعاتی که میتوز را به عنوان عامل مستقل در پروگنوز مورد ارزیابی قرار داده‌اند نیز ارتباط مستقلی بین پیش آگهی و ایندکس میتوزی گزارش نکرده‌اند(۲۱ و ۲۵).

۳ـ Stage of invasion: این متغیر در برخی از تقسیم‌بندیها لحاظ گردیده است(۶، ۷، ۸، ۹ و ۱۰) و عمدتاً نشانه عمق تهاجم می‌باشد. از آنجایی که تومورهای سر و گردن عمدتاً تهاجم واضح دارند و ضایعات با درجه یک تهاجم جزو کارسینوم‌های درجا یا Carcinoma in situ طبقه‌بندی می‌شوند که سرطان محسوب نمی‌شوند، حذف این عامل از سیستم‌های درجه‌بندی توصیه می‌گردد. بنابراین در سیستم‌های درجه‌بندی استفاده از چهار پارامتر کارتینیزاسیون، پلی‌مورفیسم هسته، طرح تهاجم و ارتشاح لنفاوی که قابلیت تکرارپذیری بیشتری داشته و ارزیابی آنها با دقت بیشتری امکان‌پذیر می‌باشد توصیه می‌گردد. در عین حال ارزیابی این عوامل به صورت مستقل نیز ارتباط آنها را با پیش‌آگهی SCC دهانی نشان داده است. در این بین نقش پارامتر طرح تهاجم از اهمیت بیشتری برخوردار می‌باشد. به همین منظور Shinohara و همکارانش با استفاده از طرح رنگ‌پذیری گروهی از ماتریکس‌های خارج سلولی نظیر لامینین، کلاژن IV، فیبرونکتین، تناسین و... توسط ایمونوهیستوشیمی به ارزیابی این پارامتر پرداختند. بر همین اساس طرح رنگ‌پذیری این ماتریکس‌ها ارتباط نزدیکی با نحوه تهاجم داشت و به دو نوع یک و دو تقسیم گردید که به ترتیب در موارد غیر مهاجم و بسیار مهاجم مشاهده شد. طرح رنگ‌پذیری نوع دو نسبت به نوع یک از میزان بالاتر وقوع متاستاز برخوردار بود. بنابراین از این روش می‌توان به عنوان روش کمکی در ارزیابی توانایی متاستاز و تهاجم SCCهای دهانی

استفاده کرد(۲۶). Osaki و همکارانش نیز با مطالعه متاستازهای پنهانی ناشی از کارسینوماهای زبان و لثه و عوامل مؤثر بر آن به نتایج مشابهی دست یافتند(۲۷).

یکی دیگر از جنبه‌های مورد بحث در درجه‌بندی اس سی سی‌های دهانی منحصر کردن ارزیابی پارامترهای یاد شده به حاشیه مهاجم و عمقی تومورها می‌باشد که در مطالعات بسیاری نقش پروگنوستیک آن با اثبات رسیده است(۱۶، ۱۷، ۱۸ و ۲۱).

مسئله مهم در این روش این است که آیا بیوپسی‌های تهیه شده الزاماً نماینده واقعی و در برگیرنده تمامی ضخامت تومور می‌باشند؟ علی‌رغم وجود این مشکل و با در نظر گرفتن اینکه بیشتر اس سی سی‌های دهانی با پرتودرمانی درمان می‌شوند، بیوپسی تنها نمونه در دسترس از تومور برای ارزیابی پیش‌آگهی است. به علاوه علی‌رغم احتمال وجود بیوپسی‌های کوچک و نامناسب، ارزش پروگنوستیک این روش در مطالعات یاد شده اثبات گردیده است و در حقیقت تنها ۱۵٪ از بیوپسی‌های ضایعات سرطانی دهان قابل ارزیابی با این روش نمی‌باشند. به علاوه ارزش کلینیکی این روش بابرداشتن بیوپسی‌های بزرگتر از تومورها بهبود خواهد یافت. علاوه بر این اخیراً مطالعات گسترده‌ای با استفاده از روشهای مولکولی فلوسایتومتری و رنگ آمیزیهای ایمونوهیستوشیمی جهت ارزیابی اختصاصات سلول‌های حاشیه مهاجم تومور و اختلافات آنها با سلول‌های سطحی انجام پذیرفته است. برای مثال تجمع بالاتر سلول‌های پرولیفره که از نظر آنتی‌ژن‌های Ki-67 مثبت بودند در حاشیه مهاجم سرطانهای دهان دیده شده است اما رابطه معنی‌داری با پیش آگهی نشان نداده است(۲۸). بر عکس مطالعات Agnor در حاشیه مهاجم حاکی از نقش مستقل و بسزای این عامل در تعیین پیش‌آگهی می‌باشد(۲۹). مطالعات مشابهی نیز بر روی P53 و Adhesion molecules، کربوهیدرات‌ها سطحی و همچنین تغییرات رفتاری سلول‌های استروما انجام گرفته است که همگی حاکی از تفاوت سلول‌های حاشیه مهاجم تومور با سایر قسمتها می‌باشند(۳۴ ـ ۳۰) همچنین استفاده از فلوسایتومتری و Image cytometry حضور سلول‌های با محتوای غیر عادی DNA در حاشیه مهاجم تومور در SCC دهانی را تأیید کرده است(۳۵). علاوه بر این، مطالعات گسترده اخیر، اهمیّت سلول‌های حاشیه مهاجم تومور Invasive tumor front یا ITF را علاوه بر تومورهای دهان در اس سی سی‌های سایر نواحی نظیر لارنکس(۳۶) مری (۳۷) و دهانه رحم(۳۸) و نیز آدنوکارسینومای معده(۳۹)، کولون ورکتوم(۴۰ و ۴۱) و سرطانهای سینه (۴۲) مطرح می‌سازد.

نتیجه‌گیری

با در نظر گرفتن هتروژن بودن ماهیت تومورهای سرطانی از جمله SCC دهان و تجمع سلول‌های با درجه بدخیمی بالاتر در حاشیه مهاجم تومور و از طرف دیگر اثبات عدم کارآیی روشهای درجه‌بندی مورد استفاده فعلی، کاربرد روزمره ITFG یا (Invasive cell grading) ICG با در نظر گرفتن چهار پارامتر کراتینیزاسیون، پلی مورفیسم هسته، الگوی تهاجم و ارتشاح آماسی در مهاجمترین ناحیه تومور یا محل تلاقی تومور با بافت میزبان ضروری می‌باشد. جهت افزایش دقت و کارآیی این سیستم می‌توان تهیه بیوپسی‌های بزرگتر و در برگیرنده حاشیه مهاجم تومور را توصیه کرد. همچنین آموزش و هماهنگی بین پاتولوژیست‌ها توصیف و تعریف دقیق معیارهای ارزیابی پارامترها، تکرار پذیری این روش را بهبود خواهد بخشید.

***

REFERENCES

1. Silverman S Jr. Oral cancer, 3rd ed. American Cancer Society Atlanta 1990; 5: 91 - 3.
2. Broders AC. Squamous cell epithlioma of the lip. J Am Med Assoc 1920; 74:656-64.
3. Lever WF, Schaumburg - Lever G. Histopathology of the skin, 7 th ed. philadelphia:J B Lippincott; 1990, 553.
4. Mc Gavran MH,Baver WC, Ocura JH. The incidence of cervical lymph node metastasis from epidermoid carcionoma of the larynx and their relationship to certain characteristics of the primary tumor. Cancer 1961; 14:55-66.
5. Eneroth CM, Hjertman L, Moberger G. Squamous cell carcinoma of the palate. Acta Laryngol 1972; 73:418-27.
6. Jakobsson PA, Eneroth CM, Killander D, Moberger G, Martensson B. Histologic classification and grading of malignancy in carcinoma of the larynx (A pilot study). Acta Radiol Ther Phys Biol 1973;12:1-8.
7. Fisher HR. Grading of biopsies of laryngeal carcinomas by multiple criteria. Can J Otolaryngol 1975:4; 881-4.
8. Lund C, Sogaard H, Eubrond O, Jorgensen K, Pedersen AP. Epidermoid carcinoma of lip. Histologic grading in the clinical evaluation. Acta Radiol Ther Phys Biol 1975;14:465-74.
9. Willen R, Nathansan A, Moberger G, Anneroth G. Squamous cell carcinoma of the gingivas. Histological classification and grading of malignancy. Acta Otolaryngol 1975;79:146-154.
10. Anneroth G, Hansen LS. A methodologic study of histologic classification and grading of malignancy in oral squamous cell carcinoma. Scand J Dent Res 1984;92:448-68.
11. Anneroth G, Bataskis JG, Luna M. Malignancy grading in oral squamous cell carcinomas in the floor of the mouth related to clinical evaluation. Scand J Dent Res 1986;94:347-50.
12. Crissman JD, Gluckman J, Whiteley J, Qvanelle O. Squamous cell carcinoma of the floor of the mouth. Head Neck Surg 1980;3:2-7.

13. Crissman JD, Lau Wy, Gluckman JL, Cummings G. Prognostic value of histopathologic parameters in squamous cell carcinoma of the oropharynx. Cancer 1984;54:2995-3001.
14. Anneroth G, Bataskis J, Luna M. Review of the literature and a recommended system of malignancy grading in oral squamous cell carcinoma. Scand J Dent Res 1987;95:229-49.
15. Anneroth G, Hansen LS, Silverman SJr. Malignancy grading in oral squamous cell carcinoma. 1. Squamous cell carcinoma of the tongue and floor of mouth. Histologic grading in the clinical evaluation. J Oral Pathol 1986;15:162-168.
16. Bryne M, Koppang HS, Lilleng R. New malignancy grading is a better prognostic indicator than broders, grading in oral squamous cell carcinomas. J Oral Pathol Med 1989;18:432-437.
17. Bryne M, Nielsen K, Koppang HS et al. Reproducibility of two malignancy grading system with reportedly prognostic value for oral cancer patients. J Oral Pathol Med 1991;20:369-72.
18. Bryne M, Koppang HS, Lilleng R, et al. Malignancy grading of the deep invasive margins of oral squamous cell carcinomas has high prognostic value. J Pathol 1992;166:375-81.
19. Odell EW, Jani P, Sherriff M, Ahluwalia SM, Hibber EJ. The prognostic value of individual histologic grading parameters in small lingual squamous cell carcinomas. Cancer 1994;74:789-94.
20. Van Heerden WFP, Raubenheimer EJ, Van Rensburg EJ, et al. Lack of correlation between DNA Ploidy, Langerhans cell population and grading in oral squamous cell carcinoma. J Oral Pathol Med 1995;24:61-5.
21. Yazdi I, Khalili M. Grading of oral cancer. Comparison of different systems with respect to lymph node metastasis: in tongue SCC. Archives of Iranian Medicine 1999;2:87-92.
22. Willen R, Willen H, Stendahl U. Invasive squamous cell carcinoma of the uteine cervix. Influence of vehicle osmolarity on biopsy quality. Acta Radiol 1983;22:257-61.

23. Hilsenbeck SG, Allred DC. Improved methods of estimating mitotic activity in solid tumors. Hum Pathol 1992;23:601-2.
24. Biesterfeld S, Noll I, Noll E. Mitotic frequency as a prognostic factor in breast cancer. Hum Pathol 1995;26:47-52.
25. Klijanienko J, EL-Naggar AK, De Braud F, Rodriguez R. Tumor vascularization, mitotic index, histopathologic grade and DNA Ploidy in the assessment of 114 head and neck squamous cell carcinomas. Cancer 1995;75:1649-56.
26. Shinohara M, Nakamura S, Harada T, Shimada M, Oka M. Mode of tumor invasion in oral squamous cell carcinoma:Improved grading based on immunohistochemical examination of extracellular matrices. Head Neck 1996;18:153-159.
27. Osaki T, Hirota J, Yoneda K. Clinical and histopathological characteristics of tongue and gingivas carcinomas with occult and clinically evident cervical lymph node metastasis. Int J Oral Maxillofac Surg 1996;25:274-278.
28. Piffko J, Bankfalvi A, Ofner D. In situ assessment of cell proliferation at the invasive front of oral squamous cell carcinomas. Virchows Arch 1996;429:229-34.
29. Piffko J, Bankfalvi A, Ofner D, Rasch D. Standardized AgNOR analysis of the invasive tumor front in oral squamous cell carcinomas. J Pathol 1997;182:450-6.
30. Piffko J, Bankfalvi A, Ofner D, Joos U, Bocker W. Immunohistochemical detection of p53 protein in archival tissues from squamous cell carcinomas of the oral cavity using wet autoclave antigen retrieval. J Pathol 1995;176:69-75.
31. Herold-Mende C, Seiter S, Born AI. Expression of CD44 splice variants in squamous epithelial and squamous cell carcinomas of the head and neck. J Pathol 1996;179:66-73.
32. Piffko J, Bankfalvi A, Klaulce K. Unaltered strong immunohistochemical expression of CD44-V6 and V5 isoforms during develoment and progression of oral squamous cell carcinomas. J Oral Pathol Med 1996;25:502-6.

33. Bryne M, Thrane PS, Dabelsteen E. Loss of expression of blood group antigen H is associated with cellular invasion and spread of oral squamous cell carcinomas. Cancer 1990;66:2118-23.
34. Bankfalvi A, Piffko J. Prognostic and predictive factors in oral cancer: The role of the invasive tumor front. J Oral Pathol Med 2000;29:291-8.
35. Nogushi M, Kinjyo H, Kohama G, Nakamori K. Invasive front squamous cell carcinoma: Image and flow cytometric analysis with clinicopathologic correlation. Oral Surg Oral Med Oral Pathol 2002;93:682-687.
36. Bryne M, Jenssen N, Boysen M. Histological grading in the deep invasive front of T1 and T2 glottic squamous cell carcinomas has high prognostic value. Virchows Arch 1995;427:277-81.
37. Sarbia M, Bittinger F, Porschen R, Dutkowski P. Prognostic value of histopathologic parameters of esophageal squamous cell carcinoma. Cancer 1995;76:922-7.
38. Zhang J, Rose BR, Thompson CH. Associations between oncogenic human papillomaviruses and local invasive patterns in cervical cancer. Gynecol Oncol 1995;57:170-7.
39. Muller W, Schneiders A, Meier S, Hommel G, Gabbert HE. Immunohistochemical study on the prognostic value of MIB-1 in gastric carcinoma. Br J Cancer 1996;74:759-65.
40. Hewilt RE, Powe DG, Carter GI, Turner DR. Desmoplasia and its revelance to colorectal tumor invasion. Int J Cancer 1993;53:62-9.
41. Teixeira CR, Tanaka S, Haruma K, Yoshihara M. Prolifrating cell nuclear antigen expression at the invasive tumor margin predicts malignant potential of colorectal carcinomas. Cancer 1994;73:575-9.
42. Verhoeven D, Bougeois N, Derde Mp, Kaufman I, Buyssens N. Comparison of cell growth in different parts of breast cancers. Histopathology 1990;17:505-9.

***