بررسی ایمنوهیستوشیمیایی رنگ‌پذیری پروتئین S-100 در تومورهای غدد بزاقی: پلئومورفیک آدنوما، سرطان آدنوئید سیستیک و سرطان موکواپیدرموئید

نوشین جلایر نادری*- منصور جمالی زواره ای **- عاطفه هاشمی ***

* استادیار گروه آسیب شناسی فک و دهان دانشکده ی دندانپزشکی دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی درمانی شاهد

** استاد گروه آموزشی پاتولوژی دانشکده ی پزشکی دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی درمانی تهران

*** دندانپزشک

چکیده

بیان مساله: تومورهای غدد بزاقی بخشی مهم از آسیب های حفره ی دهان را به خود اختصاص می دهند. گرچه در نظریه های تشکیل تومورهای غدد بزاقی، شکل گیری این غدد از سلول های میو اپی تلیال و داکتال مطرح شده است، اما نقش این سلول ها در ایجاد تومورهای بزاقی در حال بررسی است.

هدف: با توجه به نقش پروتئین S-100 در نمایش سلول های میواپی تلیال، تصمیم بر آن شد تا با مشخص کردن ایمونورآکتیویته و الگوی رنگ پذیری این سلول در تومورهای پلئومورفیک آدنوما، سرطان موکواپیدرموئید و آدنوئید سیستیک به بررسی این سلول ها در تومورهای یاد شده پرداخته شود.

موادو روش: شمار پنج نمونه‌ی پلئومورفیک‌آدنوما، پنج نمونه‌ی سرطان آدنوئیدسیستیک و پنج نمونه‌ی سرطان موکواپیدرموئید از میان نمونه‌هایی‌که نکروز نبوده، خونریزی نداشته و ثبوتی خوب داشتند، انتخاب و به روش ایمونوهیستوشیمیایی برای پروتئین S-100رنگ‌شدند.نمونه‌هااز لحاظ‌الگو و شدت‌رنگ‌پذیری‌بررسی‌شده‌وشاخص رده‌بندی [Labeling index (LI)] نمونه های مثبت به دست آمد.

یافته ها: بررسی ایمونوهیستوشیمیایی نمونه های پلئومورفیک آدنوما بیانگر ایمونورآکتیویته مثبت سلول های اپی تلیالی و پلاسماسایتوئید و به ویژه سلول‌های داکتال با شدت رنگ‌پذیری متوسط تا شدید بود. شاخص رده‌بندی تومور پلئومورفیک آدنوما ۰/۳۴ به دست آمد. در تومور سرطان آدنوئید سیستیک هیچگونه واکنش رنگ پذیری مثبت دیده نشد، به گونه ای که شاخص رده بندی به دست آمده صفر بود. یافته های ایمونوهیستوشیمیایی در تومور سرطان موکواپیدرموئید نشان دهنده ی رنگ پذیری کمتر از پنج درصد سلول های اپی تلیالی بود، به گونه ای، که تنها شماری اندک از سلول های اپی تلیالی مثبت شده بودند.

نتیجه گیری: نتایج بررسی کنونی نشان دهنده ی بروز پروتئین S-100 در پلئومورفیک آدنوما بود. بروز این شاخص در سرطان آدنوئید سیستیک و سرطان موکواپیدرموئید منفی بود. برپایه ی یافته های این بررسی، بودن سلول های میواپی تلیال در سرطان آدنوئید سیستیک و سرطان موکواپیدرموئید به بررسی بیشتر نیاز دارد.

واژگان کلیدی: ایمونوهیستوشیمیایی، S-100، پلئومورفیک آدنوما، سرطان آدنوئید سیستیک وسرطان موکواپیدرموئید

تاریخ دریافت مقاله: ۸۵/۹/۲۳ تاریخ پذیرش مقاله: ۸۵/۱۲/۱۴

مجله دندانپزشکی دانشگاه علوم پزشکی شیراز. سال هفتم؛ شماره ۳ و ۴، ۱۳۸۵ صفحه ی ۲۲ تا ۳۲

* **نویسنده مسوول مکاتبات:** نوشین جلایر نادری. تهران- خیابان ایتالیا- بین وصال و قدس- شماره ۷۱ - دانشکده‌ی دندانپزشکی دانشگاه علوم پزشکی شاهد- گروه آموزشی آسیب شناسی فک و دهان - تلفن: ۰۲۱-۸۸۹۵۹۲۱۰ پست الکترونیک: noushin_ jly85@yahoo.com

مقدمه

سه جفت غـده‌ی بزاقـی اصـلی و صـدها غـده ی بزاقی فرعـی پراکنـده درناحیـه ی زیرمخـاط حفـره ی دهان و ناحیه ی دهانی- حلقی می توانند متحمل ابتلا به تومورهای خوش خـیم وبـدخیم بزاقـی شـوند. بخـشی بـزرگ از نئوپلاسـم هـای بزاقـی دارای سرچـشمه ی اپی تلیالی هستند. یافته های موجـود نـشان دهنـده ی آن اسـت، کـه تومورهـای غـدد بزاقـی از سـلول هـای میـواپی تلیـال و داکتـال سرچـشمه مـی‌گیرنـد [۱ و ۲]. سلول‌های میواپی‌تلیـال در پیونـد بـا تـوده ی ترشـحی آخری و مجاری رابط بوده و فضای میان غـشای پایـه و غشای پلاسمایی سلول های اپی تلیـالی ترشـحی را پـر می‌کنند. در میان سلول‌های میواپی تلیال و سلول های ترشحی زیرین اتصالات دسموزومی وجود دارد، که برای پایدار ساختن ساختار و جلوگیری از لغزش زایده ها بـر روی سلول های آسینی یا مجرایـی بـه هنگـام انقبـاض است. اشکال فوق میکروسکوپی سلول میواپی تلیـال بـه سـلول ماهیچـه ای صـاف همانـنـدی بـسیار دارد. ایـن سلول ها احتمالاً وظایفی گونـاگون را دارا هـستند، کـه همه‌ی آنها به توانایی آنها برای انقباض وابسته است [۳]. نقش سلول‌های میواپی تلیال در بروز پلئومرفیک آدنوما و ساختار بافتی این تومور به اثبات رسیده اسـت [۱-۲-۴]. گرچه نیکای (Nikai) و همکاران احتمال تمایز سلول‌های میو- اپی تلیـال در سـرطان موکواپیدرموئیـد را مطـرح کرده‌اند[۵]، اما استفاده از نشانه‌های ایمنوهیستوشیمیایی تباین اجزای این تومور را آشکار ساخته اند، به گونه ای، که انواع سیتوکراتین[1]ها در این تومور مثبـت شـده، امـا بروز ویمنتین[2]، کارسینوامبریونیک آنتی ژن[3] و میـوزین متغیر بوده است [۴].گرچـه نقـش سـلول هـای میـواپی تلیال و داکتـال در ایجـاد سـرطان آدنوئیـد سیـستیک عنوان شده است، اما برخی گزارش ها موید ایـن یافتـه نیستند [۶-۷-۸]. در این میان، اطلاعات موجود دربـاره ی سرطان موکواپیدرموئید متناقض‌تر و کمتر است [۲-۸-۹]. بـا توجـه بـه یافتـه‌هـای متنـاقض دربـاره‌ی الگـوی ایمنوراکتویته سلول‌های میواپی‌تلیال در تومورهای غدد بزاقی، تصمیم بر آن شد تا در یک تجربـه ی پژوهـشی پایه به بررسی این الگو در شایع ترین تومورهای بزاقـی خوش خیم و بـدخیم پرداختـه شـود. در ایـن انتخـاب موارد زیر لحاظ شدند:

۱. نقش اثبات شده ی سلول های میواپی تلیال در بروز پلئومرفیک آدنوما
۲. وجـود اطلاعـات متنـاقض و اثبـات نـشده‌ی حـضور سلول‌های‌میواپی‌تلیال‌دربروز سرطان موکواپیدرموئید.

مواد و روش

این‌بررسی‌در دو مرحله انجام گرفـت. در مرحلـه‌ی نخست با مراجعـه بـه بایگـانی بخـش آسـیب شناسـی مرکـزی بیمارسـتان امـام خمینـی (ره)، نمونـه هـای پلئومورفیک آدنوما، سرطان‌آدنوئید سیستیک و سـرطان موکواپیدرموئیـد از بایگـانی جـدا شـده و نمونـه هـای هماتوکسیلین- ائوزین آن دوباره بـازبینی شـد. از میـان نمونه‌های موجود، پنج نمونه از هر یک از تومورهای بالا برگزیده شدند. معیارهای انتخاب نمونه ها شـامل: نبـود نواحی خونریزی و نکروز و فیکساسیون مناسـب و حجـم نمونه‌ی پذیرفتنی‌برای رنگ‌آمیزی ایمونوهیستوشیمیایی بود. پـس از فـراهم‌کـردن بـرش‌هـای سـه‌میکرونـی از بلـــوک‌هـــای پارافینـــه، مراحـــل رنـــگ‌آمیـــزی ایمونوهیـستوشیمیایی‌نمونـه‌هـابراسـاس‌دسـتورالعمل کارخانـه‌ی سـازنده(Dako,Denmark)مراحـل‌دپارافینـه کردن،رطوبت‌دهی، آنکوباسیون با محلول بلوکه کننده‌ی سرم،آنکوباسیون با پـادتن Rabbit Anti-S100 (Ab-2) با رقـت ۱/۸۰۰، محلـول بلوکـه‌کننـده‌ی پـر اکـسیداز،

[1] Cytokeratin
[2] vimentin
[3] Carcinoembryonic antigen

انکوباسیون در biotinylated Goat Anti-rabbit IgG، استرپتاویدین، پراکسیداز و هماتوکسیلین را طی کردند. نمونه‌ها، سپس به دنبال رطوبت گیری، مانت شدند. در میان مراحل بالا، محلول‌های پیشین با بافر به مدت دو دقیقه شست‌وشو شدند. در مرحله‌ی دیگر، نمونه‌هااز لحاظ الگو و شدت رنگ‌پذیری بخش‌های گوناگون تومور با استفاده ازمیکروسکوپ Olympus (Models: CHS/CHT) ساخت ژاپن با بزرگنمایی ۱۰، ۲۰ و ۴۰ بررسی گردیدند. شدت رنگ پذیری سلول ها برپایه ی درجات کم، متوسط و شدید لحاظ شدند. برای هر نمونه، شاخص رده‌بندی (Labeling Index) آن به روش زیر تعیین گردید:

$$\text{شاخص رده‌بندی} = \frac{\text{شمار سلول‌های اپی‌تلیالی رنگ شده}}{\text{۱۰۰۰سلول اپی تلیالی}}$$

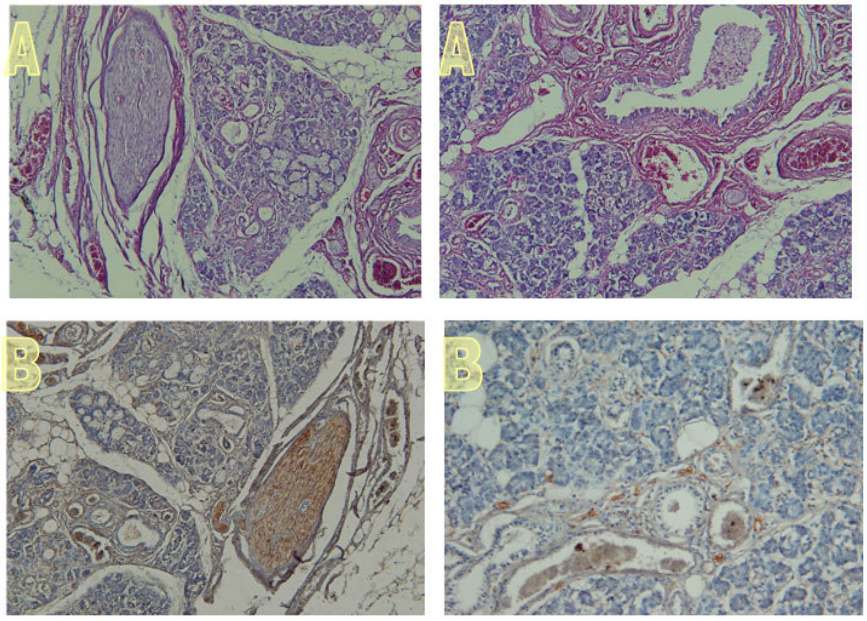
در پایان میانگین کلی شاخص رده بندی هر آسیب به دست آمد.

یافته ها

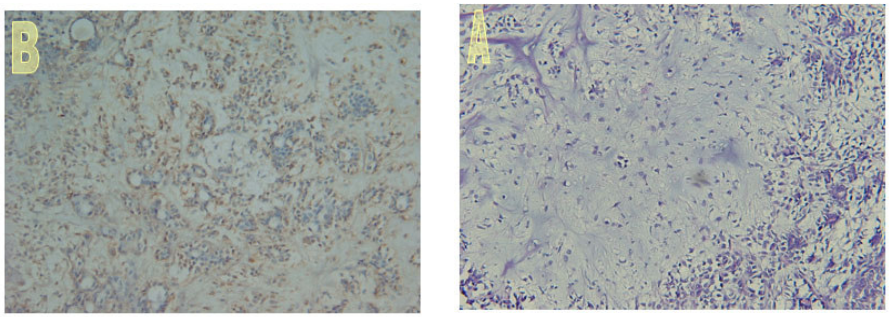
یافته های بررسی برپایه ی نمونه های بررسی شده به تفکیک گونه ی تومور، شامل موارد زیر بود:

۱. غده ی بزاقی زیر فکی طبیعی: دربررسی نمونه های رنگ شده باهماتوکسیلین و ائوزین، مقطع کاملی از یک غده ی بزاقی زیر فکی متشکل از آسینی های سروزی، آسینی های مخاطی و هلال ژیانوزی به همراه مجاری رابط، مخطط و مجرای خارج کننده مشخص بود. افزون بر آن، کپسول غده ی بزاقی و استطاله های منشعب از آن، به همراه بافت چربی، عروق خونی و مقاطع عصبی مشاهده می شد. در بررسی ایمونوهیستوشیمیایی همین نمونه، بافت چربی، سلولهای آندوتلیال عروق خونی و مقاطع عصبی ایمونورآکتیوتیه مثبت داشتند. هیچ یک از سلول های سروزی و مخاطی رنگ پذیری مثبت نشان نمی دادند. تنها در بخش های مرزی غشای پلاسمایی و غشای پایه به طور پراکنده رنگ پذیری مثبت در مجاری رابط مشاهده می شد. با وجود این رنگ پذیری، سلول های مجاری مخطط و رابط ایمونورآکتیوتیه‌منفی داشتند (نگاره ی ۱).

۲. پلئومورفیک آدنوما: بررسی نمونه ی رنگ شده با هماتوکسیلین وائوزین نشان دهنده‌ی تکثیر سلول‌های اپی‌تلیالی در اشکال دوکی، گرد، چند وجهی و پلاسماسایتوئید بود، که الگوی داکتال، توپر و رشته‌ای به خود گرفته بودند. حد فاصل این سلول‌ها، استرومای‌میکسوئید، کندروئید و هیالینیزه مشاهده می شد. بررسی‌ایمونوهیستوشیمیائی نمونه‌ها بیانگر یافته‌های زیر بود: بیشتر سلول‌های اپی‌تلیالی و سلول‌هایی، که نمای پلاسماسایتوئید داشتند و در برخی موارد، سلول‌های داکتال ایمونورآکتیوتیه مثبت داشتند و سیتوپلاسم آنها رنگ‌گرفته‌بود. افزون بر آن، سلول‌هایی، که در استرومای میکسوئید و کندروئید بودند، آشکارا و به خوبی ایمونورآکتیوتیه مثبت داشتند. شدت این رنگ پذیری از متوسط تا شدید متغیر بود. شاخص رده‌بندی به دست آمده، ۰/۳۴بود (نگاره‌ی ۲).

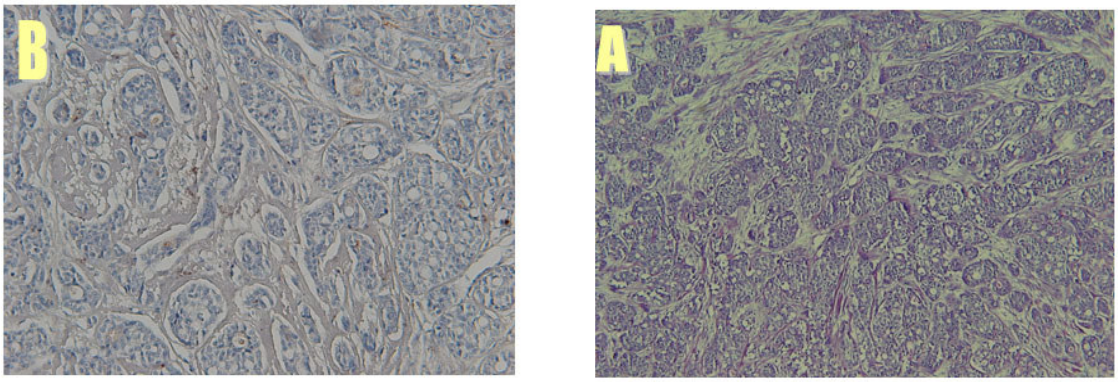


نگاره ی ۱) ***A:*** *الگوی بافت شناختی غده ی بزاقی طبیعی در رنگ آمیزی با هماتوکسیلین- ائوزین (بزرگنمایی ۱۰)*
B: *رنگ آمیزی ایمنوهیستوشیمیایی غده ی بزاقی طبیعی با پروتئین S – 100 (بزرگنمائی ۱۰)*



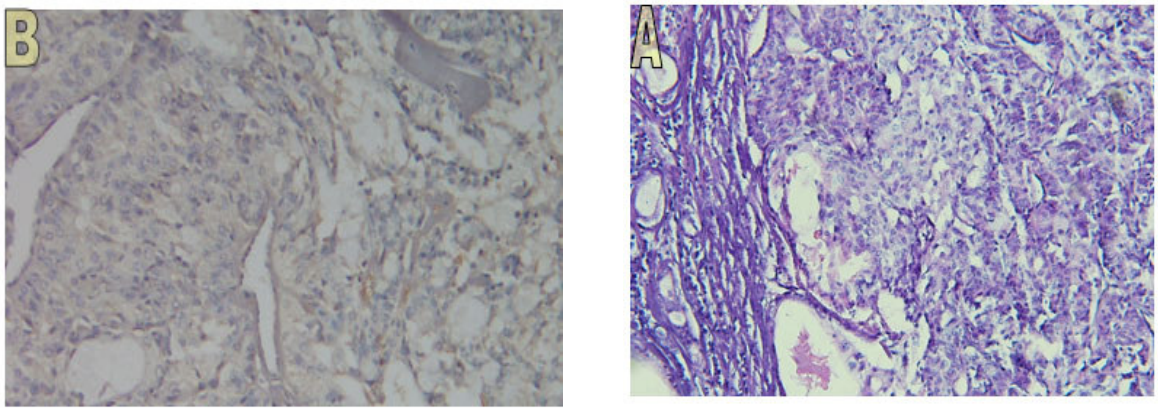
نگاره ی ۲) ***A:*** *الگوی آسیب شناسی بافتی پلئومرفیک آدنوما در رنگ آمیزی با هماتوکسیلین- ائوزین (بزرگنمایی ۴۰)*
B: *رنگ آمیزی ایمنوهیستوشیمی پلئومرفیک آدنوما با پروتئین S-100 (بزرگنمائی ۲۰)*

۳. سرطان آدنوئیدسیستیک: بررسی میکروسکوپی مقاطع رنگ‌شده با رنگ هماتوکسیلین- ائوزین نشان‌دهنده جزایر سلولی متشکل از سلول‌های بازالوئید با هسته‌ی هایپرکروم بود، که الگوی کلی غربالی را به خود گرفته‌بودند. این دسته سلولی با بافت‌هیالینیزه ازهم جدا می‌شدند. در برخی‌مقاطع، تکه‌هایی از ماهیچه و بافت چربی مشاهده می‌شد. در بررسی ایمونوهیستوشیمیایی سلول‌های نئوپلاستیک، هیچگونه‌واکنش رنگ‌پذیری مثبت دیده نشد، به گونه‌ای، که ایمونورآکتیوتیه‌دراین تومورمنفی بود. مقاطع ماهیچه‌ها، سلول‌های چربی و سلول‌های آندوتلیال عروق آشکارا رنگ گرفته بودند. این امر، نشان از درستی رنگ آمیزی نمونه‌ها داشت. از آنجا که، هیچ یک از سلول‌های تومور رنگ نگرفته بودند، شاخص رده‌بندی در این آسیب صفر بود (نگاره ی ۳).



نگاره ی ۳) ***A:*** *الگوی آسیب شناسی بافتی سرطان آدنوئید سیستیک در رنگ آمیزی با هماتوکسیلین- ائوزین (بزرگنمایی ۲۰)*
B: *رنگ آمیزی ایمنوهیستوشیمی سرطان آدنوئید سیستیک با پروتئین S-100 (بزرگنمایی ۴۰)*

۴. سرطان موکواپیدرموئید: بررسی مقاطع رنگ شده با هماتوکسیلین وائوزین نشان دهنده‌ی بودن سلول‌های اپیدرموئید، موکوسی و به ندرت حد واسط در این تومور بود.درجه‌ی تمایز همه‌ی نمونه‌ها خوب بود. افزون بر آن، در برخی مقاطع، قطعاتی از غده‌ی بزاقی فرعی و اپی تلیوم مخاط دهان مشاهده می‌شد. یافته‌های ایمونوهیستوشیمیایی در نمونه‌ی سرطان موکواپیدرموئید نشان داد، که در این نمونه، سلول‌های موکوسی هیچگونه ایمونورآکتیوتیه‌ای نشان نمی‌دهند، درحالی که، تنها در دو نمونه ، سیتوپلاسم شماری از سلول های اپی تلیالی ایمونورآکتیوتیه مثبت داشتند. از آنجا که، رنگ‌پذیری سلول‌ها کمتر از پنج درصد کل سلول‌های تشکیل دهنده ی تومور را شامل می شد، بنابراین ایمونورآکتیوتیه این تومور منفی در نظر گرفته شد (نگاره ی ۴).



نگاره ی ۴) ***A:*** *الگوی آسیب شناسی بافتی سرطان موکواپیدرمویید در رنگ آمیزی با هماتوکسیلین- ائوزین (بزرگنمایی ۲۰)*
B: *رنگ آمیزی ایمنوهیستوشیمی سرطان موکواپیدرموئید با پروتئین S-100 (بزرگنمایی ۲۰)*

بحث

یافته‌های بررسی کنونی بیانگر ایمونورآکتیوتیه‌ی منفی تومور سرطان آدنوئید سیستیک بود. از آنجا که، شمار سلول های مثبت در سرطان موکواپیدرموئید کمتر از پنج درصد بود، بنابراین ایمونورآکتیویته‌ی سرطان موکواپیدرموئید را نیز، می‌توان منفی در نظر گرفت. برعکس، رنگ‌پذیری مثبت سلول‌ها در پلئومورفیک‌آدنوما، نشان‌دهنده ی ایمونورآکتیوتیه مثبت این تومور بود. پروتئین S–100 یک پروتئین اسیدی با وزن مولکولی ۲۱۰۰۰ دالتون است، که نخستین بار از سلول های عصبی مرکزی و سیتوپلاسم سلول های گلیال و شوان، ملانوسیت ها، کندروسیت ها و آدیپوسیت ها، سلول‌های میواپی تلیال و تومورهای مشتق از آنها جدا شد [۱۰].

سلول‌های میواپی‌تلیال، به عنوان جزو سلولی مهم در تومورهای غدد بزاقی و به ویژه پلئومورفیک آدنوما، مدت‌ها مورد توجه بوده اند. نقش این سلول ها درایجاد تومورهای بزاقی متناقض است، به گونه ای، که برخی پژوهشگران تغییر نئوپلاستیک این سلول ها را در ایجاد پلئومورفیک آدنوما و میواپی تلیوما و تومور سلول های شفاف موثر می‌دانند [۹]. پلئومورفیک آدنوما، ظاهری دوگانه دارد و از بخش های اپی تلیالی و استرومای متغیر تشکیل می شود. بیشتر سلول های اپی تلیالی، ماهیتی داکتال یا اسکواموئید دارند، در حالی که، بخش استروما الگویی میکسوئید، کندروئید یا هیالینیزه به خود می‌گیرد. یافته های ساختاری و ملکولی این تومور بیانگر آن است، که اجزای مزانشیمی این تومور سرچشمه‌ای از سلول‌های اپی تلیالی داشته و در حقیقت، سلول های میواپی تلیال تغییر یافته هستند. یافته‌های فوق ساختاری، ویژگی‌های سیتوپلاسمی انتقالی از مشخصات اپی‌تلیالی به مزانشیمی را نشان داده است [۱۰]. یافته های این بررسی نشان دهنده‌ی رنگ‌پذیری مثبت اجزای سلولی در پلئومورفیک آدنوما بود. این یافته با یافته های فروس (Furuse)، کان (Kahn)، کروکر (Crocker)، زاربو (Zarbo)، هیرانو (Hirano)، موری (Mori) و مارگارتسکو (Margaritescu) همخوانی داشت [۸، ۹، ۱۱، ۱۲، ۱۳، ۱۴ و ۱۵]. در بررسی ایشان، همانند بررسی کنونی، سلول های میواپی تلیال و سلول های موجود در نواحی کندروئید و میکسوئید و سلول‌های تومروی، همانند مزانشیم‌مثبت گزارش شده‌اند. با وجود این یافته، گوپتا (Gupta) بروز پروتئین S–100 را در پلئومورفیک آدنوما منفی گزارش کرده است. این امر می تواند ناشی از آن باشد، که در بررسی ایشان، نمونه گیری به شیوه ی آسپیراسیون بوده و نمونه برداری انجام نگرفته است [۷]. افزون بر آن پونس براوو (Ponce Bravo) و همکاران نیز، سلول های میواپی تلیال را جزو سلولی اصلی در پلئومرفیک آدنوما نمی دانند. در بررسی ایشان، سلول های S-100 مثبت در غده ی بزاقی طبیعی پیرامون مجاری دیده شده است [۱۶].

در بررسی کنونی، با وجود آن که، کمتر از پنج درصد سلول‌های موجود در سرطان موکواپیدرموئید مثبت بودند، اما بروز پروتئین S-100 در شماری ناچیز از سلول‌های اپی‌تلیالی، به‌طور پراکنده مشاهده می‌شد. این یافته با یافته‌های فروس، کان، زاربو، حسنین (Hassanin) و رجزی (Regezi) همخوانی دارد [۸، ۹، ۱۲، ۱۷ و ۱۸]. ایشان، ایمونورآکتیوتیه‌ی مثبت سلول‌های داکتال، میواپی‌تلیال و حد واسط‌را گزارش کرده‌اند. سانچز- مورا(Sanchez-Mora) و همکاران، با استفاده از پانلی از شاخص‌های ایمنوهیستوشیمیایی، مانند S-100، به بررسی سرطان موکواپیدرموئید برونش پرداخته و با توجه‌به یافته‌های بررسی خویش، نتیجه‌گیری کرده‌اند، که یافته‌های فوق ساختاری و ایمنوهیستوشیمیایی نشان‌دهنده سرچشمه داکتال

سلول‌های تشکیل دهنده‌ی سرطان موکواپیدرموئید و نبود سلول‌های میواپی تلیال است [۱۹].

یوک (Yook) و همکاران نیز، بر این باور هستند، که تمایز سرطان موکواپیدرموئید بر روی تمایز سلول‌های اسکواموس متمرکز بوده و تمایز سلول‌های میواپی‌تلیال یا موکوسی برپایه‌ی ویژگی‌های محیطی تنظیم می‌شود [۲۰]. فوشینی (Foschini) و همکاران نیز، فنوتیپ سلولی مجاری مخطط را مسوول ایجاد سرطان موکواپیدرموئید می دانند [۲۱]. به این ترتیب، به نظر می رسد، که نقش سلول‌های داکتال در ایجاد سرطان موکواپیدرموئید آشکارتر از سلول‌های میواپی تلیال باشد. با وجود یافته‌های همانند درباره ی پلئومورفیک آدنوما، که موجب شده است تا بیشتر پژوهشگران درباره ی سرچشمه گرفتن پلئومورفیک آدنوما از سلول های اپی تلیالی یا میواپی تلیالی تغییر یافته، هم آرا باشند، یافته های متناقض درباره ی سرطان موکواپیدرموئید، پیشنهاد هیستوژنز این آسیب را با مشکل روبه‌رو می‌کند.

با وجود یافته‌های متناقض، استفاده از شاخص‌های ایمونوهیستوشیمیایی می‌تواند به پیشنهاد دیدگاه هیستوژنز غدد بزاقی کمک کند. در این بررسی، با توجه به اهمیت پروتئین S–100 در نمایش سلول‌های میواپی‌تلیال از این شاخص استفاده شد. واکنش مثبت سلول‌های اپی تلیالی و میواپی تلیالی تغییر یافته در پلئومورفیک آدنوما نشان از بودن این سلول‌ها در بخش‌های نئوپلاستیک دارد. در حالی که، درسرطان موکواپیدرموئید، تنها شماری پراکنده از سلول های مثبت در بخش نئوپلاستیک مشاهده گردید. بروز شدیداً مثبت این شاخص در پلئومورفیک آدنوما و بروز بسیار اندک و پراکنده‌ی آن در سرطان موکواپیدرموئید (کمتر از پنج درصد)، که با بروز ندادن آن همخوانی دارد، به این شکل قابل توجیه است، که سلول‌های اپی تلیال و میواپی تلیال تغییر یافته (MMC)[1] درهیستوژنز پلئومورفیک آدنوما نقش مستقیم دارند، درحالی که، این سلول‌ها در سرطان موکواپیدرموئید نقشی فعال در ایجاد تومور نداشته و تنها به همراه سلول های نئوپلاستیک به ناحیه ی تومورای وارد می شوند [۹]. نکته ی قابل توجه، رنگ‌پذیری مثبت سلول‌ها در نواحی میکسوئید و کندروئید پلئومورفیک آدنوما بود. این یافته، با دیدگاه های موجود، که ایجاد استرومای متغیر پلئومورفیک آدنوما را ناشی از بودن سلول‌های میواپی‌تلیال تغییر یافته می دانند، کاملاً همخوان است. اما نقش این سلول‌ها در ایجاد نواحی داکتال، هنوز ناشناخته مانده است، زیرا، تنها در شماری از سلول‌های داکتال، بروز مثبت پروتئین S–100 مشاهده شد. به هر رو، از آنجا که، در بیشتر موارد، تشخیص سلول‌های اپی تلیال و میواپی تلیال تغییر یافته در سطح میکروسکوپ نوری به خوبی امکان پذیر نیست، اثبات این امر به استفاده ی همزمان از شاخص هایی، همچون سایتوکراتین، اکتین، ویمنتین واپی تلیال ممبران آنتی ژن[2] نیاز دارد. بروز این پادکنی در سلول‌های نئوپلاستیک، که اثرگرفته از بودن سلول های آشکار کننده ی آنهاست، می تواند هیستوژنز آسیب را برای ما مشخص کند. برای نمونه، بروز کراتین در سلول‌های اپی‌تلیالی با بروز ویمنتین و S–100 در سلول های میواپی‌تلیال و بروز کراتین، S-100 و کارسینوامبریونیک آنتی ژن در سلول‌های مجاری رابط، می‌تواند در شناخت ما از هیستوژنز تومور غده‌ی بزاقی راهگشا باشد [۱۰-۱۴]. در حالی‌که، زاربو، موری، ناکازاتو (Nakazato)، چن (Chen)، آزومی (Azumi) و هوانگ (Huang) گزارش کرده‌اند، که نمونه‌های سرطان آدنوئید سیستیک در بررسی ایشان با درجاتی گوناگون

[1] MMC : Modified Myoepithelial Cells
[2] Epithelial membrane antigen

مثبت‌است [۱۲،۱۴،۲۲، ۲۳، ۲۴ و ۲۵]. در بررسی کنونی،هیچ یک از نمونه‌های سرطان آدنوئید سیستیک مثبت نبود. این یافته با نتایج به دست آمده از بررسی گان‌هان (Gunhan)، گوپتا و فروس همخوانی داشت [۶،۷و۸]. شاید یکی از علل این تفاوت در نتایج، ناشی از طراحی گوناگون بررسی‌هاباشد. با توجه به آن‌که در همین نمونه‌ها، مقاطع عصبی و پوشش آندوتلیال عروق با پادتن S–100 به خوبی رنگ گرفته بودند، بنابراین، نقش سلول های میواپی تلیال مورد پرسش خواهد بود.

دراین‌بررسی‌درشماری‌از تومورهای موکواپیدرموئید، مثبت شدن پراکنده‌ی سلول‌های حد واسط مشاهده گردید. با توجه به آن‌که، سلول‌های حد واسط را سرچشمه‌ی سلول های موکوسی و اپیدرموئید در سرطان موکواپیدرموئید می دانند، بنابراین، بررسی این سلول ها برای تشکیل هیستوژنز آنها ضروری می نماید. آیا این سلول ها سرچشمه ی داکتال دارند یا میواپی تلیال؟ آیا این سلول ها، همانند دیدگاه پیشین به همراه سلول‌های نئوپلاستیک‌مهاجرت کرده و به ناحیه‌ی توموری وارد می‌شوند یا این که، خود سرچشمه ی تشکیل سلول‌های تومورال در سرطان موکواپیدرموئید هستند؟ به هر رو، برخی بررسی‌ها نشان‌دهنده‌ی نقش سلول‌های داکتال در سرطان موکواپیدرموئید بوده است [۲۰-۲۱]. بررسی این دیدگاه به بررسی‌های فوق ساختاری و بررسی‌های تکمیلی ایمونوهیستوشیمیایی نیاز دارد. با وجود نتایج متناقض، گردآوری داده ها نشان دهنده ی اهمیت بیشتر بروز پروتئین S–100 در پلئومورفیک آدنوما در مقایسه با سرطان موکواپیدرموئید و آدنوئید سیستیک است.

نتیجه گیری

نتایج بررسی کنونی نشان دهنده ی بروز پروتئین S–100 در پلئومورفیک آدنوما بود. بروز این شاخص در سرطان آدنوئید سیستیک و موکواپیدرموئید منفی بود. برپایه ی یافته های این بررسی، بودن سلول های میواپی تلیال در سرطان آدنوئید سیستیک و موکواپیدرموئید به بررسی بیشتر نیاز دارد.

پیشنهادمی‌شود،که‌بررسی‌های‌بعدی با به کارگیری همزمان شاخص‌های دیگر، همچون سیتوکراتین، اکتین، ویمنتین و اپی تلیال ممبران آنتی ژن انجام گیرد تا بودن سلول های اپی تلیال و میواپی تلیال در هیستوژنز تومورهای یاد شده بهتر مشخص گردد.

سپاسگزاری

از زحمات سرکار خانم دکتر سپیده اربابی، که رنگ آمیزی ایمنوهیستوشیمیایی این بررسی را پذیرفتند، سپاسگزاری می گردد.

References

1. Regezi JA, Scuibba JJ, Jordan RCK. Oral Pathology. 4th ed. St Louis: Saunders Co; 2003. p. 196-198, 203-207, 209-212.
2. Neville BW, Damm DD, Allen CM, Bouquot JE. Oral and Maxillofacial pathology. 2th ed. Philadelphia: W.B.Saunders Co; 2002. p. 406-413,420-423,426-428.
۳. تن کیت .آر.آوری.ج. بافت شناسی دهان و دندان (رشدونمو، ساختمان، اعمال) .فریده اعتصام. ویرایش دوم. تهران: انتشارات نور دانش. ۱۳۸۴، صفحه های ۳۶۶-۳۶۸.
4. Dardick I . Salivary gland tumor pathology. New York, Tokyo: Igaku-Shoin; 1996: 75-89, 157-161, 172-177.
5. Nikai H, El-Bardie AM, Takata T, Ogawa I, Juhin N. Histologic evaluation of myoepithelial cell participation in salivary glang tumors. J Oral Maxillofac Surg 1986; 15: 597-605.
6. Gunhan O, Evren G, Demiriz M, Can C, Celasun B, Finci R. Expression of S-100 protein, epithelial membrane antigen, carcinoembryonic antigen and alpha fetoprotein in normal salivary glands and primary salivary gland tumors. J Nihon Univ Sch Dent 1992; 34: 240-248.
7. Gupta RK, Naran S, Dowle C, Simpson JC. Coexpression of Vimentin, Cytokeratin and S-100 in monomorphic adenoma of salivary gland: Value of marker studies in the differential diagnosis of salivary gland tumors. Cytopathology 1992; 3: 303-309.
8. Furuse C, Sousa SO, Nunes FD, Magalhaes MH, Araujo VC. Myoepithelial cell markers in salivary gland neoplasms. Int J Surg Pathol 2005; 13: 57-66.
9. Kahn HJ, Baumal R, Marks A, Dardick I, Nostrand P. Myoepithelial cells in salivary gland tumors. Arch Pathol Lab Med 1985; 109: 190-195.
10. Rosai J. Rosai and Ackerman. Surgical Pathology. Vol 1. 9th ed. Edinburgh: Mosby Co; 2004. p. 60, 889.
11. Crocker J, Jenkins R, Campbell J, Fuggle WJ, Shah VM. Immunohistochemical demonstraion of S-100 protein in salivary gland neoplasms. J Pathol 1985; 146: 115-121.
12. Zarbo RJ, Regezi JA, Batsakis JG. S-100 protein in salivary gland tumors: An immunohistochemical study of cases. Head Neck Surg 1986; 8: 268-275.
13. Hirano T, Kashiwado I, Suzuki I, Yoshihiro T, Yuge K, Asano G. Immunohistopathological properties of pleomorphic adenoma in salivary gland. Nippon Ika Daigaku Zasshi 1990; 57: 172-179.
14. Mori M,Yamada K, Tanaka T, Okada Y. Multiple expression of keratins, vimentin, and S-100 protein in pleomorphic salivary adenomas. Virchows Arch B Cell Pathol Incl Mol Pathol 1990; 58: 435-444.

15. Margaritescu C, Raica M, Simionescu C, Mogoanta L, Surpateanu M, Jaubert F, et al. Tumoral stroma of salivary pleomorphic adenoma- histopathological, histochemical and immunohistochemical study. Rom J Morphol Embryol 2005; 46: 211-223.
16. Ponce Bravo S, Ledesma Montes C, Lopez Baceril U, Morales Sanchez I. Myoepithelial cells are the main component in pleomorphic adenomas? Med Oral Pathol Oral Cir Bucal 2007; 12: 110 -115.
17. Hassanin MB, Ghosh L, Das AK, Waterhouse JP. Immunohistochemical and fluorescent microscopic study of histogenesis of salivary mucoepidermoid carcinoma. J Oral Pathol Med 1989; 18: 291-298.
18. Regezi JA, Zarbo RJ, Batsakis JG. Immunoprofile of mucoepidermoid carcinomas of minor salivary glands. Oral Surg Oral Med Oral Pathol 1991; 71: 189-192.
19. Sanchez- Mora N , Parra- Blanco V, Cebollero- Presmanes M, Carretero- Albinana L, Herranz ML, Alvarez- Fernandez E. Mucoepidermoid tumors of the bronchus. Ultrastructural and immunohistochemical study. Histogenic correlations. Histol Histopathol 2007; 22: 9-13.
20. Yook JL, Lee SA, Chun YC, Hub J, Cha IH, Kim J. The myoepithelial cell differentiation of mucoepidermoid carcinoma in a collagen gel- based coculture model. J Oral Pathol Med 2004; 33: 237-242.
21. Foschini MP, Marucci G, Eusebi V. Low-grade mucoepidermoid carcinoma of salivary glands: characteristic immunohistochemical profile and evidence of striated duct differentiation. Virchows Arch 2002; 440: 536-542.
22. Nakazato Y, Ishida Y, Takahashi K, Suzuki K. Immunohistochemical distribution of S-100 protein and glial fibrillary acidic protein in normal and neoplastic salivary glands. Virchows Arch A Pathol Anat Histopathol 1985; 405: 299-310.
23. Chen JC, Gnepp DR, Bedrossian CW. Adenoid cystic carcinoma of the salivary glands: An immunohistochemical analysis. Oral Surg Oral Med Oral Pathol 1988; 65: 316-326.
24. Azumi N, Battifora H. The cellular composition of adenoid cystic carcinoma. An immunohistochemical study. Cancer 1987; 60: 1589-1598.
25. Huang JW, Ming Z, Shrestha P, Mori M, Ilg E, Schafer BW, Heizmann CW. Immunohistochemical evaluation of the Ca(+2)-binding S-100 proteins S-100 A1, S-100 A2, S-100 A4, S-100A6 and S-100 B in salivary gland tumors. J Oral Pathol Med 1996; 25: 547-555.

Abstract

The Immunohistochemical Study of S-100 Protein in Salivary Gland Tumors: Pleomorphic Adenoma (PA), Adenoid Cystic Carcinoma (ACC) and Mucoepidermoid Carcinoma (MEC)

Jalayer Nadery N.*- Jamali Zavarehei M.- Hashemi A.*****

* Assistant Professor Department of Oral and Maxillofacial Pathology, Faculty of Dentistry, Shahed University of Medical Sciences

** Professor Department of Pathology, Tehran University of Medical Sciences

*** Dentist

Statement of problem: Salivary gland tumors comprises a large groupe of oral cavity lesions. Ductal and myoepithelial cells are introduced as original cells in salivary gland tumors .The histogenesis of salivary gland tumors are controversial.

Purpose: With considering the role of s-100 protein in demonstration of myoepithelial cells, the purpose of this study was the determination of immunoreactivity pattern and distribution of myoepithelial cells in PA, ACC and MEC.

Materials and method: Formalin- fixed paraffin- embedded from 5 PAs, 5 ACCs and 5 MECs were studied immunohistochemically with employing S-100 protein.The S-100 protein positive cells were counted and mean score of Labeling Index (LI) were achieved. The immunoreactivity and staining pattern of each tumor were stablished .Lack of bleeding and necrosis was considered as inclusion criteria.

Result: 1) In PA: The plasmacytoid and some of ductal cells were stained positive (LI=0.34).The immunostaining reaction was moderate to severe.

2) In ACC: S-100 protein Immunoreactivity was negative (LI=0).

3) In MEC: The small numbers of epithelial cells were stained. Since, the stained epithelial cells was lesser than 5%, the MECs was considered negative.

Conclusion: Based on this study, the myoepithelial cells do not comprises the main cellular part in ACC and MEC.

Keywords: S-100- Pleomorphic adenoma- Adenoid cystic carcinoma- Mucoepidermoid carcinoma- Immunohistochemical study

Shiraz Univ. Dent. J. 2007; 7(3,4): 22-32