

الواسمات الحيوية للسرطان شائك الخلايا الفموي

د. اميرة النور¹

¹مدرس في قسم النسيج والتشريح المرضي في كلية طب الأسنان - جامعة دمشق.

الملخص:

تعد سرطانات الفم والبلعوم الفموي من السرطانات الشائعة حول العالم، ويتميز السرطان شائك الخلايا الفموي خاصة بنسبة حدوث مرتفعة حول العالم نسبة لبقية أورام الحفرة الفموية . تشير احصائيات الوكالة الدولية لأبحاث السرطان، أن نسبة سرطان الشفة والسرطان الفموي والبلعومي تشكل حوالي 3,8% من مجموع السرطانات عموماً . ومن هنا برزت الحاجة للتحري عن الأسباب والعوامل الإنذارية والوقائية التي تساهم في الآلية الإمرضية لهذا السرطان. الكلمات المفتاحية : السرطان شائك الخلايا ، الحفرة الفموية ، الواسمات الحيوية ، العوامل الإنذارية، العوامل الوقائية.



Submitted: 10/1/2023

Accepted: 30/3/2023

Copyright: Damascus University Syria.

The authors retain copyright under CC BY-NC-SA

ISSN: 2789-7214 (online)

<http://journal.damascusuniversity.edu.sy>

Biomarkers of oral squamous cells carcinoma (Systematic Review)

Dr. Amiera Alnour¹

¹Lecturer in the Department of Histology and Pathological Anatomy at the Faculty of Dentistry - Damascus University.

Abstract:

Worldly, oral and oro-pharyngeal cancers are considered as a common cancers. Especially, oral squamous cell carcinoma has a high incidence rate among oral cancers around the world. As to the international agency of research on cancer publication, the incidence of lip, oral and pharyngeal carcinomas consist 3.8% of cancers.

In this context, many researches are needed to investigate the etiology, prognostic and preventive value in these cancers.

Key Words: Squamous Cell Carcinoma, Oral Cavity, Biomarkers, Prognostic Factors, Preventive Factors.

المراجعة النظرية:

يعتبر السرطان شائك الخلايا السرطان الأكثر شيوعاً بين سرطانات الرأس والعنق عموماً وسرطانات الحفرة الفموية والبلعوم خصوصاً. يتوقع أنه يتم تسجيل 300000 حالة جديدة من السرطان شائك الخلايا الفموي سنوياً و68000 حالة وفاة حول العالم. (Bettendorf et al., 2004a, 2007) تبلغ نسبة البقيا (5 سنوات) بع العلاج حوالي 50% في معظم الحالات. تشمل العوامل الإنذارية مل مما يلي: مدى الغزو والحواف الجراحية والاستعمار للعقد اللمفاوية والدرجة النسيجية. (Sahanaz Praveen Ahmed, 2019)

ناهيك عن الدرجات النسيجية للسرطان شائك الخلايا، هناك مجموعة من الأنماط النسيجية التي تطلب دوراً هاماً في تحديد الأمراض والوفيات لدى المصابين، ومن هذه الأنماط: السرطانة التولوية: (VC) Verrocus Carcinoma والسرطانة شائكة الخلايا الغدية أو الغدية الكاذبة Adenoid S.C.C. والسرطانة ذات الخلايا المغزلية Spindle Cell carcinoma والسرطانة شائكة الخلايا ذات النمط المشبه بالقاعدي Basaloid S.C.C. والسرطانة الشائكة الغدية Adenosquamous Carcinoma (ASC) والسرطانة شائكة الخلايا الحليمية Papillary S.C.C. والسرطانة شائكة الخلايا ذات الخلايا الراققة Clear cell S.C.C. والسرطانة شائكة الخلايا الأولية داخل العظم Primary Intraosseous Carcinoma (PIOC). (Sahanaz Praveen Ahmed, 2019)

وضع Jakobsson عام 1973 نظام تصنيف للسرطان الشائك الخلايا، تلاه كل من Hansen وAnneroth حيث طوراً على التصنيف السابق. ثم اعتمد تصنيف بوردر Broder's classification كتصنيف تقليدي للسرطان شائك الخلايا. (Roland et al., 1992). لكن التصنيف الأخير بقي عاجزاً أمام وضع استراتيجيات علاج مثالية ويعود ذلك لافتقاره إلى الاجماع حول القيمة الإنذارية في هذا السرطان.

حيث يصنف Broder's classification السرطان شائك

الخلايا في ثلاث فئات: (Akhter et al., 2011)

1. جيد التمايز Well Differentiation

2. متوسط التمايز Moderate Differentiation

3. منخفض التمايز Poor Differentiation

تبقى الصورة النسيجية المعيار الذهبي

حدد 22 واسم حيوي جزيئي وصنفوا ضمن خمس مجموعات،

تبعاً لوظيفتها البيولوجية، وهي: (Oliveira and Ribeiro-

(, Almangush et al., 2017Silva, 2011)

1. كابحات الورم Tumor suppression

2. الموت المبرمج Apoptosis

3. نقص الأكسجة Hypoxia

4. التشكل الوعائي Angiogenesis

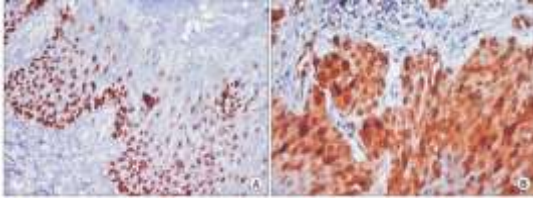
5. الالتصاق الخلوي وتدرك القالب العضوي Cell adhesion and matrix degeneration

| الالتصاق الخلوي وتدرك القالب العضوي | التشكل الوعائي | نقص الأكسجة | كابحات الورم والموت المبرمج | اسم الواسم |
|-------------------------------------|----------------|---------------------------------------|-----------------------------|------------|
| MMPs, Cadherins, Catenins | VEGF, CD105 | HIF-1a, Carbonic anhydrase IX, GLUT-1 | Bcl-2, p63, p53, pRb | مثال |

لاحظ Chaw وزملاؤه انخفاض تعبيرية الـ E-Cadheren (أحد الواسمات في الانتقال البشري الميزانشيمي epithelial mesenchymal transition: EMT) وارتفاع تعبيرية الـ Vimentin وذلك مع التقدم بدرجة السرطان شائك الخلايا. (الشكل 1 و 2 على الترتيب)

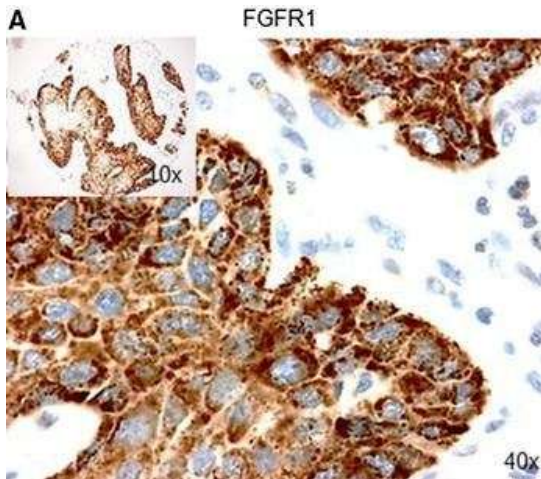
انتقلت تعبيرية البروتين السابق من النمط الغشائي (الدرجات الأولى) إلى النمط النووي والهيولي (الدرجات المتقدمة). (Chaw *et al.*, 2012)

فيما لوحظ لدى مرضى السرطان شائك الخلايا ذوي الانتقالات العقدية للمفوية، أنه وبارتفاع تعبيرية Cyclin D 1 تزداد إمكانية استجابة هؤلاء المرضى للعلاج الكيماوي وذلك حسب Zhong وزملائه. (Zhong *et al.*, 2013) (الشكل 3)

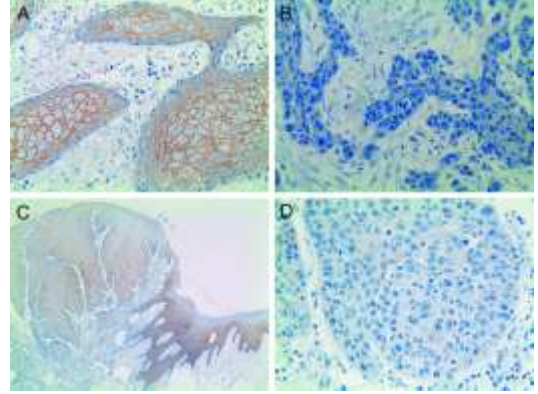


الشكل (3): نلاحظ ارتفاع تعبيرية Cyclin D1 في السرطان شائك الخلايا الفموي B مقارنة مع تعبيريته في سوء التصنع A (Patel *et al.*, 2017)

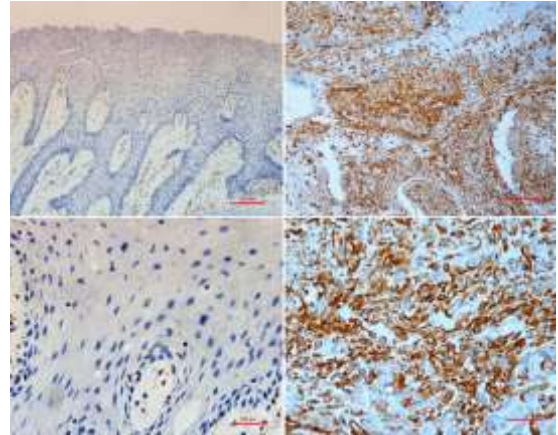
أما حسب دراسة Koole وزملائه الذي درس مستقبل عامل النمو مصورات الليف: fibroblast growth factor receptor: FGFR1 ووجد أن هذا العامل يعد من الواسمات الحيوية الإندارية وعلاجي في السرطانات شائكة الخلايا للرأس والعنق. (الشكل 4)



الشكل (4): ارتفاع تعبيرية FGFR1 في السرطان شائك الخلايا الفموي (Koole *et al.*, 2016b)

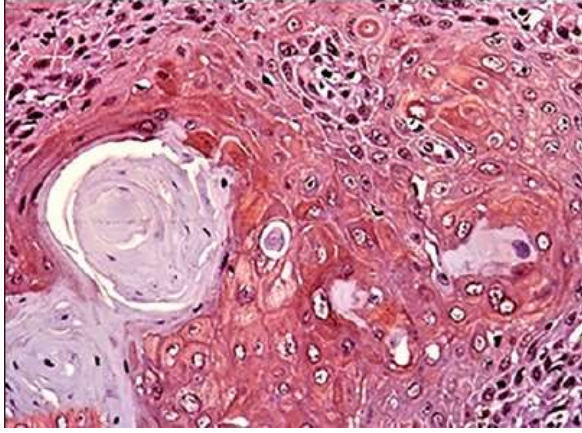


الشكل (1): تعبيرية الـ e-cadherin في السوطان شائك الخلايا الفموي: نلاحظ انخفاض التعبيرية مع ازدياد الدرجة النسيجية للسرطان من A لـ D نلاحظ في الشكل C أن البشرة الفموية السليمة حافظت على تعبيرية الـ e-cadherin (COSTA *et al.*, 2015)



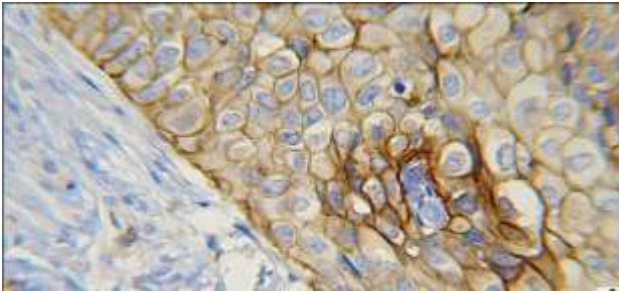
الشكل (2): ارتفاع تعبيرية الـ Vimentin مع تقدم الدرجة النسيجية للسرطان شائك الخلايا الفموي (الصورة العلوية اليسرى: تعبيرية سلبية في البشرة الطبيعية (العدسة: $\times 10$ ، العلوية اليمنى: زيادة التعبيرية في السرطان وظهور تعبيرية نوية (العدسة $\times 10$)، السفلية اليمنى: تعبيرية مرتفعة في الدرجات المتقدمة للسرطان (العدسة $\times 40$)، السفلية اليسرى: تعبيرية منخفضة في الدرجات المنخفضة للسرطان (العدسة $\times 40$) Liu *et al.*, 2016)

حيث كانت العلاقة طردية بين الدرجة النسيجية للسرطان شائك الخلايا وتحول نمط تعبيرية E-Cadherin من النمط الغشائي للنمط الهيولي والنووي، بمعنى كلما ازدادت درجة السرطان،



الشكل (6): تعبيرية BCL2 المحيطة في السرطان شائك الخلايا عالي التمايز (Pallavi et al., 2018)

درس Xia وزملاؤه أربعة أفراد من عائلة عامل النمو البشري EGFR, HER-2/neu, وهي: (epidermal growth factor) HER-3 and HER-4. خلصت الدراسة إلى أنه لا علاقة بين تعبيرية EGFR وحجم الورم، فيما ارتبطت تعبيرية العوامل السابقة (عدا HER-4) بتشكيل النقائل للعقد اللمفية وبالتالي كلما ارتفعت تعبيرية هذه العوامل انخفضت نسبة النجاة لدى مرضى السرطان شائك الخلايا. كان الارتباط الأقوى مع HER-2/neu (Xia et al., 1999) (الشكل 7).

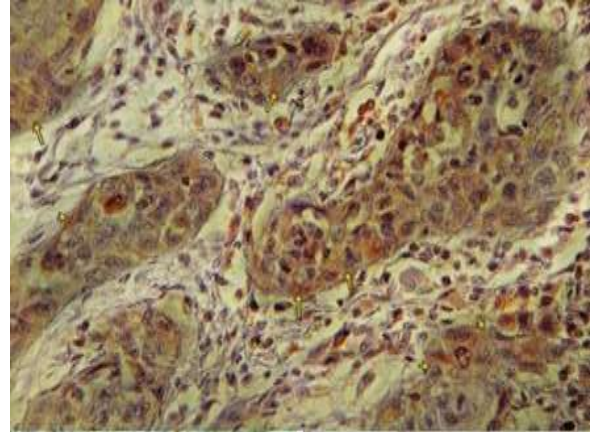


الشكل(7): تعبيرية EGFR في السرطان شائك الخلايا الفموي (Bernardes et al., 2013)

حيث أوضح Koole ارتفاع تعبيرية FGFR1 لدى 82% من مرضى السرطان شائك الخلايا في الرأس والعنق ايجابي الفيروس الحليمي البشري، ولدى 75% من مرضى السرطان شائك الخلايا في الرأس والعنق سلبي الفيروس الحليمي البشري، وكان هذا عامل إنذاري سيئ.

ولدى علاج المرضى بالـ AZD4547 انخفض سبيل إشارة FGFR1 وانخفاض التكاثر الخلوي في الكتلة الورمية. (Koole et al., 2016a)

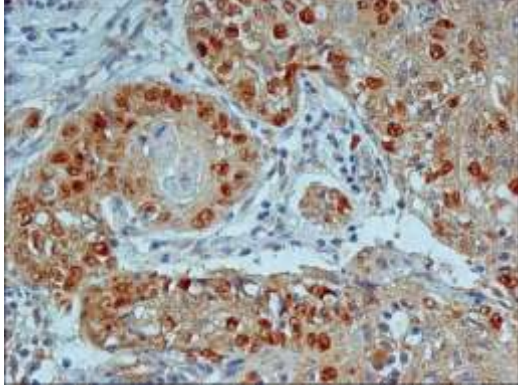
أوضحت دراسة Akervall وزملاؤه وجود خمسة عوامل تنذر بعدم استجابة السرطان شائك الخلايا في الرأس والعنق للعلاج الشعاعي وهي: Bcl2, VEGF, c-MET, YAP1 and CLAUDIN. (Akervall et al., 2014) 1. وهذا ما أكدت عليه دراسة أخرى أكدت عدم استجابة السرطان شائك الخلايا للعلاج الشعاعي بارتفاع تعبيرية مستقبل عامل النمو البشري EGFR: Epithelial growth factor receptor واستفاد المرضى من العلاج الشعاعي عندما خضعوا لعلاج مثبط لهذا المستقبل (Smith et al., 2001) (الأشكال 5,6)



الشكل(5): تعبيرية VEGF في السرطان شائك الخلايا الفموي (Abdo et al., 2014)

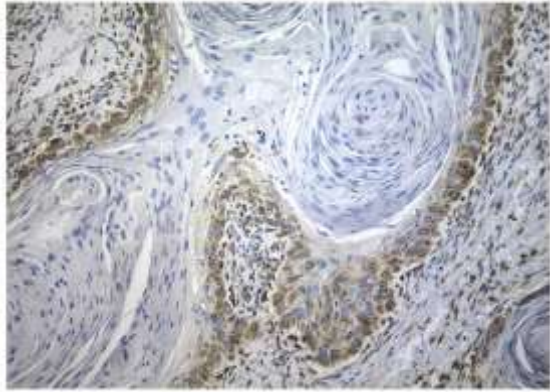
¹ VEGF: Vascular Endothelial Growth Factor, Bcl2: protein that regulates cell death (apoptosis), YAP1: Yes Associated Protein: transcriptional regulator, c-MET: a receptor tyrosine kinase, CLAUDIN: important component of tight junction.

الشعاعي. (Raybaud *et al.*, 2000, Couture *et al.*, 2002),
(الشكل 9) (Koelbl *et al.*, 2001, Scully *et al.*, 2000)



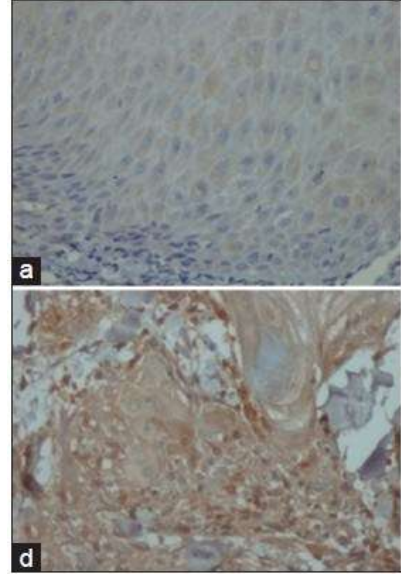
الشكل (9): تعبيرية P53 الطافر في السرطان شائك الخلايا الفموي
(Ashraf *et al.*, 2010)

أما بالنسبة لـ c-MYC (أحد البروتينات الورمية Oncogene) ويعتبر المنظم الأساسي في النمو والاستقلاب الخلوي) لم يدرس دوره بعد بالنسبة لعلاقته بالتكاثر الخلوي، فيما أمدت بعض الدراسات إلى أن ارتفاع تعبيره ارتبطت مع نقص التمايز الخلوي. (Bettendorf *et al.*, 2004b) (الشكل 10).



الشكل (10): تعبيرية c-MYC في الرطان شائك الخلايا الفموي
(Perez-Sayans *et al.*, 2014)

بينت الدراسات العلاقة الهامة بين الإنذار السيئ للسرطان شائك الخلايا وارتفاع تعبيرية عامل نمو الخلايا البطانية VEGF. كذلك وجدت الدراسات الارتباط بين تشكل النقائل للعقد اللمفية وتعبيرية Cyclooxygenase-2: COX-2. (Massano *et al.*, 2006) (الشكل 8).



الشكل (8): ارتفاع تعبيرية COX2 في السرطان شائك الخلايا الفموي d مقارنة مع تعبيره في المخاطية الفموية السليمة a
(Seyedmajidi *et al.*, 2014)

لم تدرس مورثة الـ RB: Retinoblastoma بشكل كاف في السرطان شائك الخلايا الفموي، لكن تشير بعض الدراسات إلى العلاقة بين الطفرات في هذه المورثة وبين تشكل النقائل للعقد اللمفية في السرطان شائك الخلايا. (Muirhead *et al.*, 2006) من المعلوم دور المورثة الحارسة للجينوم P53 في دورة حياة الخلية والموت الخلوي المبرمج. أكدت الدراسات على العلاقة بين الطفرات في هذه المورثة وتشكل الكثير من الأورام ومن ضمنها السرطان شائك الخلايا. خلصت بعض الدراسات إلى القيمة الإنذارية الأقوى للتعبير المصلي عن طفرات هذه المورثة (Serum P53 level) منها في التعبيرية النسيجية. كذلك كانت العلاقة عكسية بين تعبيرية الـ P53 الطافر والاستجابة للعلاج

الخلاصة:

أو بتحري علاجات جديدة لهذا السرطان بناء على التعبيرية المورثية والصيغة أو البروقايل المناعي لهذا السرطان ومنه تنطلق الأبحاث التطبيقية للحد من الأمراضيات و/أو الوفيات المرتبطة بالإصابة بالسرطان شائك الخلايا الفموي.

تلعب العديد من العوامل دوراً هاماً في آلية التشكل الورمي للسرطان شائك الخلايا الفموي. تم تحديد ودراسة مجموعة واسعة من هذه العوامل وربطت النتائج مباشرة بالدور الإنذاري والعلاجي وهذا من شأنه أن يؤثر في صياغة الخطة العلاجية

التمويل: هذا البحث ممول من جامعة دمشق وفق رقم التمويل (501100020595).

References:

1. .2007American Cancer Society. Facts and figures.
2. ABDO, M. M., GABALLAH, E. T., FIKRY, H. E. & MOSBAH, M. M. 2014. Expression of VEGF-C in oral precancerous lesions and oral squamous cell carcinoma. *Mansoura Journal of Dentistry*, 1, 105-108.
3. AKERVALL, J ,NANDALUR, S., ZHANG, J., QIAN, C.-N., GOLDSTEIN, N., GYLLERUP, P., GARDINGER, Y., ALM, J., LORENC, K. & NILSSON, K. 2014. A novel panel of biomarkers predicts radioresistance in patients with squamous cell carcinoma of the head and neck. *European journal of cancer*, 50, 570-581.
4. AKHTER, M., HOSSAIN, S., RAHMAN, Q. B. & MOLLA, M. R. 2011. A study on histological grading of oral squamous cell carcinoma and its co-relationship with regional metastasis. *Journal of oral and maxillofacial pathology: JOMFP*, 15.168
5. ALMANGUSH, A., HEIKKINEN, I., MÄKITIE, A. A., COLETTA, R. D., LÄÄRÄ, E., LEIVO, I. & SALO, T. 2017. Prognostic biomarkers for oral tongue squamous cell carcinoma: a systematic review and meta-analysis. *British journal of cancer*, 117, 856-866.
6. ASHRAF ,M. J., MAGHBUL, M., AZARPIRA, N. & KHADEMI, B. 2010. Expression of Ki67 and P53 in primary squamous cell carcinoma of the larynx. *Indian Journal of Pathology and Microbiology*, 53, 661.
7. BERNARDES, V. F., GLEBER-NETTO, F. O., DE SOUSA, S. F., ROCHA, R. M & .DE AGUIAR, M. C. F. 2013. EGFR status in oral squamous cell carcinoma: comparing immunohistochemistry, FISH and CISH detection in a case series study. *BMJ open*, 3, e002077.
8. BETTENDORF, O., PIFFKO, J. & BANKFALVI, A. 2004a. Prognostic and predictive factors in oral squamous cell cancer: important tools for planning individual therapy? *Oral Oncol*, 40, 110-9.
9. BETTENDORF, O., PIFFKO, J. & BANKFALVI, A. 2004b. Prognostic and predictive factors in oral squamous cell cancer: important tools for planning individual therapy? *Oral oncology*, 40, 110-119.
10. CHAW, S., MAJEED, A. A., DALLEY, A., CHAN, A., STEIN, S. & FARAH, C. 2012. Epithelial to mesenchymal transition (EMT) biomarkers–E-cadherin, beta-catenin, APC and Vimentin–in oral squamous cell carcinogenesis and transformation. *Oral oncology*, 48, 997-1006.
11. COSTA, L. C. M. C., LEITE, C. F., CARDOSO, S. V., LOYOLA, A. M., FARIA, P. R. D., SOUZA, P. E. A. & HORTA, M. C. R. 2015. Expression of epithelial-mesenchymal transition markers at the invasive front of oral squamous cell carcinoma. *Journal of Applied Oral Science*, 23, 169-178.
12. COUTURE, C., RAYBAUD-DIOGÈNE, H., TÊTU, B., BAIRATI, I., MURRY, D., ALLARD, J. & FORTIN, A. 2002. p53 and Ki-67 as markers of radioresistance in head and neck carcinoma. *Cancer*, 94, 713.722-
13. KOELBL, O., ROSENWALD, A., HABERL, M., MÜLLER, J., REUTHER, J. & FLENTJE, M. 2001. p53 and Ki-67 as predictive markers for radiosensitivity in squamous cell carcinoma of the oral cavity? an immunohistochemical and clinicopathologic study. *International Journal of Radiation Oncology* Biology* Physics*, 49, 147-154.
14. KOOLE, K., BRUNEN, D., VAN KEMPEN, P. M., NOORLAG, R., DE BREE, R., LIEFTINK, C., VAN ES, R. J., BERNARDS, R. & WILLEMS, S. M. 2016a. FGFR1 is a potential prognostic biomarker and therapeutic target in head and neck squamous cell carcinoma. *Clinical Cancer Research*, 22, 3884-3893.

15. KOOLE, K., CLAUSEN, M. J., VAN ES, R. J., VAN KEMPEN, P. M., MELCHERS, L. J., KOOLE, R., LANGENDIJK, J. A., VAN DIEST, P. J., ROODENBURG, J. L. & SCHUURING, E. 2016b. FGFR family members protein expression as prognostic markers in oral cavity and oropharyngeal squamous cell carcinoma. *Molecular diagnosis & therapy*, 20, 363-374.
16. LIU, S., LIU, L., YE, W., YE, D., WANG, T., GUO, W., LIAO, Y., XU, D., SONG, H. & ZHANG, L. 2016. High vimentin expression associated with lymph node metastasis and predicted a poor prognosis in oral squamous cell carcinoma. *Scientific reports*, 6, 38834.
17. MASSANO, J., REGATEIRO, F. S., JANUÁRIO, G. & FERREIRA, A. 2006. Oral squamous cell carcinoma: review of prognostic and predictive factors. *Oral surgery, oral medicine, oral pathology, oral radiology, and endodontology*, 102, 67-76.
18. MUIRHEAD, D. M., HOFFMAN, H. T. & ROBINSON, R. A. 2006. Correlation of clinicopathological features with immunohistochemical expression of cell cycle regulatory proteins p16 and retinoblastoma: distinct association with keratinisation and differentiation in oral cavity squamous cell carcinoma. *Journal of clinical pathology*, 59, 711-715.
19. OLIVEIRA, L. R. & RIBEIRO-SILVA, A. 2011. Prognostic significance of immunohistochemical biomarkers in oral squamous cell carcinoma. *Int J Oral Maxillofac Surg*, 40, 298-307.
20. PALLAVI, N., NALABOLU, G. R. K. & HIREMATH, S. K. S. 2018. Bcl-2 and c-Myc expression in oral dysplasia and oral squamous cell carcinoma: An immunohistochemical study to assess tumor progression. *Journal of oral and maxillofacial pathology: JOMFP*, 22, 325.
21. PATEL, S. B., MANJUNATHA, B. S., SHAH, V., SONI, N. & SUTARIYA, R. 2017. Immunohistochemical evaluation of p63 and cyclin D1 in oral squamous cell carcinoma and leukoplakia. *Journal of the Korean association of oral and maxillofacial surgeons*, 43, 324-330.
22. PEREZ-SAYANS, M., SUAREZ-PENARANDA, J., PADIN-IRUEGAS, E., GAYOSO-DIZ, P., ALMEIDA, R.-D., BARROS-ANGUEIRA, F., GÁNDARA-VILA, P., BLANCO-CARRIÓN, A. & GARCÍA-GARCÍA, A. 2014. Quantitative determination of c-myc facilitates the assessment of prognosis of OSCC patients. *Oncology reports*, 31, 1677-1682.
23. RAYBAUD, H., FORTIN, A., BAIRATI, I., MORENCY, R., MONTEIL, R. A. & TÊTU, B. 2000. Nuclear DNA content, an adjunct to p53 and Ki-67 as a marker of resistance to radiation therapy in oral cavity and pharyngeal squamous cell carcinoma. *International Journal of Oral & Maxillofacial Surgery*, 29, 36-41.
24. ROLAND, N. J., CASLIN, A. W., NASH, J. & STELL, P. M. 1992. Value of grading squamous cell carcinoma of the head and neck. *Head Neck*, 14, 224-9.
25. SAHANAZ PRAVEEN AHMED, L. J., THAYALAN DINESHKUMAR, SWARNALAKSHMI RAMAN 2019. Oral squamous cell carcinoma under microscopic vision: A review of histological variants and its prognostic indicators. *Journal of Research in Dental Sciences*, 10, 90-97.
26. SCULLY, C., FIELD, J. & TANZAWA, H. 2000. Genetic aberrations in oral or head and neck squamous cell carcinoma 3: clinico-pathological applications. *Oral oncology*, 36, 404-413.
27. SEYEDMAJIDI, M., SHAFAGEE, S., SIADATI, S., KHORASANI, M., BIJANI, A. & GHASEMI, N. 2014. Cyclo-oxygenase-2 expression in oral squamous cell carcinoma. *Journal of cancer research and therapeutics*, 10, 1024.
28. SMITH, B. D., SMITH, G. L., CARTER, D., DIGIOVANNA, M. P., KASOWITZ, K. M., SASAKI, C. T. & HAFFTY, B. G. 2001. Molecular marker expression in oral and oropharyngeal squamous cell carcinoma. *Archives of Otolaryngology-Head & Neck Surgery*, 127, 780-785.
29. XIA, W., LAU, Y.-K., ZHANG, H.-Z., XIAO, F.-Y., JOHNSTON, D. A., LIU, A.-R., LI, L., KATZ, R. L. & HUNG, M.-C. 1999. Combination of EGFR, HER-2/neu, and HER-3 is a stronger

- predictor for the outcome of oral squamous cell carcinoma than any individual family members. *Clinical Cancer Research*, 5, 4164-4174.
30. ZHONG, L.-P., ZHU, D.-W., WILLIAM, W. N., LIU, Y., MA, J., YANG, C.-Z., YANG, X., WANG, L.-Z., LI, J. & MYERS, J. N. 2013. Elevated cyclin D1 expression is predictive for a benefit from TPF induction chemotherapy in oral squamous cell carcinoma patients with advanced nodal disease. *Molecular cancer therapeutics*, 12, 1112-1121.