ORIGINAL ARTICLE

CD44 Expression in Papillary Thyroid Carcinoma and its Correlation with Prognostic Factors

Fatemeh Baghertash[1],
Mohammadreza Jalali Nadoushan[2]

[1] General Practitioner, Faculty of Medicine, Shahed University, Tehran, Iran
[2] Professor, Department of Pathology and Anatomical Sciences, Faculty of Medicine, Shahed University, Tehran, Iran

(Received December 29, 2023 ; Accepted June 25, 2023)

Abstract

Background and purpose: Identifying the prognostic factors of malignancies is of particular importance in therapeutic decisions and identification of high-risk patients. Since the papillary thyroid carcinoma (PTC) is the most common thyroid malignancy, we aimed to investigate the expression and prognostic role of CD44 in patients with PTC.

Materials and methods: This cross-sectional study was performed in patients with PTC who underwent thyroidectomy in Tehran Mostafa Khomeini Hospital, 2015-2019. Demographic information, and macroscopic and microscopic characteristics of the tumor were extracted from pathology reports. CD44 expression was classified from negative to extremely positive. We assessed the correlation between CD44 expression and patients' demographic characteristics and clinicopathological characteristics of the tumor.

Results: Eighty PTC patients (58 females and 22 males) with a mean age of 40.85±4.59 years were studied. The frequency of lymph node and capsule invasion were 27.5% and 48.8%, respectively. The mean tumor size was 3.55±2.27 cm. All patients had more than 5% CD44 expression. Strongly positive and extremely positive cases of CD44 expression accounted for 43.8% and 21.3% of the cases, respectively. There was no significant difference in CD44 expression according to sex, age, and tumor size (P> 0.05). But, CD44 expression was found to be significantly associated with lymph node invasion (OR= 7.55) and especially capsule invasion (OR= 24.52).

Conclusion: Considering the relationship between CD44 expression and capsule and lymph node invasion in PTC, this biomarker can be used as a prognostic factor of more invasive disease in patients with PTC.

Keywords: papillary thyroid carcinoma, CD44, prognosis

J Mazandaran Univ Med Sci 2023; 33 (223): 39-47 (Persian).

Corresponding Author: Mohammadreza Jalali Nadoushan - Faculty of Medicine, Shahed University, Tehran, Iran.
(E-mail: jalali@shahed.ac.ir)

[Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2026-11-09]

پژوهشی

مجله دانشگاه علوم پزشکی مازندران
دوره سی و سوم شماره ۲۲۳ مرداد سال ۱۴۰۲ (۴۷-۳۹)

بیان ژن CD44 در کارسینوم پاپیلری تیروئید و ارتباط آن با عوامل موثر بر پیش‌آگهی

فاطمه باقرتاش[۱]
محمدرضا جلالی ندوشن[۲]

چکیده

سابقه و هدف: شناسایی فاکتورهای مرتبط با پیش‌آگهی بدخیمی‌ها در تصمیم‌گیری‌های درمانی و تعیین افراد پرخطر اهمیت ویژه‌ای دارند. باتوجه به این‌که شایع‌ترین بدخیمی تیروئید کارسینوم پاپیلری می‌باشد، در این مطالعه میزان بیان و نقش CD44 در تعیین پیش‌آگهی کارسینوم پاپیلری تیروئید مورد بررسی قرار گرفت.

مواد و روش‌ها: این مطالعه توصیفی تحلیلی در بیماران مبتلا به کارسینوم پاپیلری تیروئید که طی سال‌های ۱۳۹۴ تا ۱۳۹۸ در بیمارستان مصطفی خمینی تهران تحت تیروئیدکتومی قرار گرفتند انجام شد. اطلاعات دموگرافیک و خصوصیات ماکروسکوپی و میکروسکوپی توده‌ها از گزارش‌های پاتولوژی استخراج شد. بیان CD44 از منفی تا بسیار شدید طبقه‌بندی شد. در نهایت، ارتباط بیان CD44 با خصوصیات دموگرافیک بیماران و ویژگی‌های پاتولوژیک تومور بررسی شد.

یافته‌ها: ۸۰ بیمار مبتلا به کارسینوم پاپیلری تیروئید (۵۸ زن و ۲۲ مرد) با میانگین سنی ۴۰/۸۵±۴/۵۹ سال مورد بررسی قرار گرفتند. میزان تهاجم به غدد لنفاوی و کپسول به‌ترتیب ۲۷/۵درصد و ۴۸/۸درصد و میانگین اندازه تومور ۳/۵۵±۲/۲۷ سانتی‌متر بود. تمام بیماران بیش از ۵ درصد بیان CD44 داشتند و بیان شدید CD44 (۴۳/۸ درصد) بیش‌ترین فراوانی را داشت و در ۲۱/۳ درصد موارد نیز بیان بسیار شدید بود. تفاوت معنی‌داری در وضعیت بیان ژن CD44 برحسب جنسیت، سن و اندازه تومور وجود نداشت(P>۰/۰۵). اما بیان CD44 با تهاجم به غدد لنفی(OR=۷/۵۵) و به‌خصوص تهاجم به کپسول (OR=۲۴/۵۲) ارتباط داشت.

استنتاج: با توجه به ارتباط میزان بیان CD44 با تهاجم به کپسول و تهاجم به غدد لنفاوی در کارسینوم پاپیلری تیروئید، می‌توان از این بیومارکر به عنوان یک فاکتور موثر برای تعیین پیش‌آگهی بیماران استفاده کرد.

واژه های کلیدی: کارسینوم پاپیلری تیروئید، CD44، پیش‌آگهی

مقدمه

سرطان تیروئید Thyroid cancer (TC) شایع‌ترین سرطان در سیستم غدد درون‌ریز به حساب می‌آید(۱)؛ شایع‌ترین بدخیمی تیروئید، سرطان پاپیلری تیروئید (Papillary thyroid carcinoma:PTC) می‌باشد که حدود ۸۰ درصد از موارد را به خود اختصاص می‌دهد(۲).

شواهد حاکی از آن است که در دهه‌های اخیر بروز TC در کشورهای مختلف نظیر آمریکا، انگلیس، فرانسه، کانادا و استرالیا رو به افزایش بوده است(۳)؛

مولف مسئول: محمدرضا جلالی ندوشن- تهران: دانشگاه شاهد، دانشکده پزشکی E-mail: jalali@shahed.ac.ir
۱. پزشک عمومی، دانشکده پزشکی، دانشگاه شاهد، تهران، ایران
۲. استاد، گروه آسیب شناسی و علوم تشریحی، دانشکده پزشکی، دانشگاه شاهد، تهران، ایران
تاریخ دریافت : ۱۴۰۱/۱۰/۸ تاریخ ارجاع جهت اصلاحات : ۱۴۰۱/۱۱/۱۸ تاریخ تصویب : ۱۴۰۲/۴/۴

[Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2026-11-09]

هم‌چنین میزان بروز این سرطان سریع‌تر از هر بدخیمی دیگری در سال‌های اخیر به ویژه از سال ۲۰۰۲ افزایش داشته که در هر دو جنس و تمام نژادها دیده شده است. در ایران نیز در سال‌های اخیر شیوع TC در تمامی استان‌ها به‌خصوص نواحی مرکزی، تهران و قزوین افزایش یافته است. این سرطان در ایران هفتمین سرطان شایع در زنان، چهاردهمین در مردان و یازدهمین سرطان شایع در هر دو جنس می‌باشد(۴). میزان مرگ و میر بیماران در اثر TC گرچه متغیر است اما بین ۱۱ تا ۱۷ درصد تخمین زده شده است. عود و متاستاز از دلایل اصلی مرگ در بیماران متبلا به TC می‌باشد. شایع‌ترین مکان‌های متاستاز PTC عبارتند از: ریه، استخوان، غدد لنفاوی مدیاستن و نواحی جانبی و مرکزی گردن، نواحی لگنی و کبد(۵،۶). با این وجود با درمان زودرس و مناسب، در اکثر مبتلایان به PTC می‌توان به نتایج خوبی دست‌یافت(۷). عوامل مختلفی در تعیین پیش‌آگهی PTC نقش دارند که سابقه پرتوتابی از مهم‌ترین آن‌هاست(۸). از سایر عوامل می‌توان به اندازه‌ی تومور، سن (پیش‌آگهی بهتر در ۲۰-۴۵ سال)، جنس (پیش‌آگهی ضعیف‌تر در مردان)، تهاجم کپسولی، درجه پیشرفت آناتومیک(stage) و درجه هیستولوژیک (grade) تومور، سلول‌های سرطانی درگردش، چندمرکزی بودن، اندازه تومور، انواع میکروسکوپی، اندازه و تعداد گره‌های لنفاوی و جهش در ژن *BRAF* اشاره کرد(۸،۶،۴). علاوه بر موارد ذکر شده، شناسایی مارکرهای پروتئینی و مولکولی که با عود، متاستاز و پیش‌آگهی در ارتباط هستند نیز در روند بالینی این سرطان تأثیر بسیار قابل توجهی دارد(۵). به طور مثال برخی مطالعات ارتباط میان بیان ژن *BAX*، بیان *MDM2*، ای-کادهرین، *CD10*، *GOLPH3* و حتی برخی هورمون‌ها نظیر لپتین را با پیش‌آگهی، تشخیص یا تأیید PTC نشان داده‌اند(۸-۱۲). مطالعاتی نیز بیان داشته‌اند که گروه کوچکی از سلول‌های سرطانی که قابلیت خودبازسازی و چندتمایزی را دارند و نیز دارای ویژگی‌های مشابه سلول‌های بنیادی هستند، تحت عنوان سلول‌های بنیادی سرطانی (Cancer stem cells: CSC)، نقش مهمی را در پیشرفت تومور، متاستاز، افزایش اندازه تومور، مقاومت به شیمی درمانی و رادیوتراپی و به‌طور کلی پیش‌آگهی ضعیف سرطان‌ها عهده‌دار می‌باشند. CSC با مقادیر افزایش یافته‌ی بیان برخی مولکول‌ها به خصوص با نام کلی مولکول‌های مارکر CSC مشخص می‌شوند(۱۴،۱۳). مطالعات نشان داده‌اند که مارکرهای CD15، CD166، CD24 و ALDH1A1 در CSC با خصوصیات مهاجم بیماری‌زایی بالینی در PTC مرتبط هستند. در طی مطالعات بیش‌تر مشخص شد که CD44، یکی از شایع‌ترین مارکرهای CSC می‌باشد. آنتی‌ژن CD44 یک پروتئین‌تراغشایی است که در مولکول‌های چسبندگی سلول‌هایافت می‌شود و در تنظیم فرآیندهای فیزیولوژیک متنوعی در سلول نقش دارد(۱۵). از نظر پاتوفیزیولوژی CD44 در فرآیند رشد سلول، زنده ماندن، تمایز، قدرت حرکت، رشد تومور، تکثیر و متاستاز دخیل است؛ هم‌چنین بیان افزایش یافته‌ی آن در تومور، با پیش‌آگهی ضعیف درسرطان‌های متفاوت نظیر سرطان‌های سینه، سلول غیرکوچک ریه، تخمدان، معده، کولورکتال، کارسینوم هپاتوسلولر، کارسینوم سلول‌کلیوی، استئوسارکوما و سرطان‌های سر و گردن مرتبط است(۱۴).

در مطالعه‌ای افزایش بیان CD44 با پیش‌آگهی ضعیف در سرطان‌های حلق و حنجره در بین سرطان‌های سر و گردن ارتباط داشته در حالی که با سرطان‌های دهانی ارتباطی یافت نشده است. در پژوهشی دیگر بیان CD44 همبستگی واضحی با جهش ژن *BRAF* داشته است(۱۷،۱۶). در دو مطالعه که توسط Lin و Kim انجام شد(۱۸،۱۹) بیان مارکر CD44 با فاکتورهای موثر در پیش‌آگهی بد کارسینوم پاپیلری تیروییید ارتباط مثبت داشت در صورتی که مطالعه Ryu نتایج معکوسی با دو مطالعه ذکر شده داشته است(۲۰). با توجه به نقش گسترده‌ی CD44 در تعیین پیش‌آگهی سرطان‌های ارگان‌های مختلف و نیز نتایج معدود و متناقض حاصل از مطالعات مختلف بر تأثیر CD44 در PTC که نیازمند مطالعات گسترده‌تر و ادامه مسیر پژوهش در ارتباط

[Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2026-11-09]

با این بیومارکربرای دستیابی به نتایج قطعی‌تر می‌باشد و نیز عدم وجود مطالعات داخلی مرتبط با این موضوع، در مطالعه حاضر، میزان بیان CD44 در PTC و ارتباط آن با عوامل مؤثر بر پیش‌آگهی PTC مورد بررسی قرار گرفت.

مواد و روش‌ها

بیماران و نمونه‌ها

مطالعه حاضر از نوع مقطعی می‌باشد که جنبه‌های توصیفی و تحلیلی را دربر دارد. این مطالعه بر روی ۸۰ نمونه‌ی بیمار شامل کلیه‌ی بیماران مراجعه‌کننده به بیمارستان شهید مصطفی خمینی(ره) تهران طی سال‌های ۱۳۹۴ تا ۱۳۹۸ که با تشخیص نهایی کارسینوم پاپیلری تیروئید نوع کلاسیک بستری شده و تحت عمل جراحی تیروئیدکتومی قرار گرفته و برای اولین بار تشخیص داده شده بودند و سابقه شیمی درمانی، ید درمانی و پرتودرمانی نداشتند، انجام شد. تمامی نمونه‌های توموری همراه با غدد لنفاوی خارج شدند. نمونه‌ها و غدد لنفاوی همراه آن‌ها برش داده شد و مشخصات ماکروسکوپی آن‌ها به خصوص از نظر اندازه‌ی تومور (قطر حداکثر) مشخص شد و برش‌های ۲ میلی‌متری از نقاط مختلف تومور و تمام عقده‌های لنفاوی گردن تهیه شد و به وسیله‌ی دستگاه پردازنده‌ی بافت به صورت اتوماتیک پردازش بافتی صورت گرفت و از نمونه‌های بافتی پردازش شده، بلوک پارافینی تهیه شد. بلوک‌های پارافینی تحت برش‌های ۴ میکرومتری قرار گرفتند. سپس رنگ‌آمیزی هماتوکسیلین و ائوزین بر روی برش‌های ۴ میکرومتری انجام شد و در نهایت توسط پاتولوژیست گزارش تهیه شد که در پرونده بیمار موجود است. اطلاعات دموگرافیک از جمله سن بیمار در زمان تشخیص، جنس و نیز عوامل مؤثر در پیش‌آگهی و اطلاعات کلینیکوپاتولوژیک شامل اندازه تومور، درگیری غده‌های لنفاوی و تهاجم کپسولی از پرونده‌ی بیماران استخراج شد.

رنگ‌آمیزی ایمونوهیستوشیمی

از بلوک پارافینی تومور یک برش ۴ میکرومتری نیز جهت بررسی CD44 به روش ایمونوهیستوشیمیایی تهیه و رنگ‌آمیزی شد(Biogenex, USA). در این مرحله ابتدا لام‌ها به‌مدت یک ساعت در دمای ۶۰ درجه سانتی‌گراد قرار گرفتند تا پارافینشان ذوب شود. سپس در ۳ ظرف گزیلول هر کدام به‌مدت ۱۰ دقیقه و بعد در ۳ ظرف الکل با غلظت‌های ۱۰۰، ۹۶ و ۷۰ درصد در هر کدام به مدت ۵ دقیقه قرار داده شدند. سپس، پراکسید هیدروژن ۳ درصد به‌مدت ۱۰ دقیقه روی لام‌ها ریخته شد و در اتوکلاو ۱۲۶ درجه‌ی سانتی‌گراد و فشار ۱۵ اتمسفر به مدت یک دقیقه قرار گرفتند. سپس لام‌ها با بافر TBS با PH ۷/۶-۷/۲ شسته شدند و یک قطره محلول بلوک پراکسیداز روی لام‌ها ریخته شد. پس از آن سطح لام‌ها با محلول بلوک‌کننده‌ی پروتئین به مدت ۵ دقیقه پوشانده شد و سپس ۲ بار با بافر TBS هر بار به مدت ۵ دقیقه شسته شد. تمامی این مراحل جهت حذف آنتی‌بادی‌های اضافی انجام شد.

در این مرحله پس از پوشاندن سطح لام‌ها با آنتی‌بادی مونوکلونال CD44 و نگه‌داشتن آنتی‌بادی روی لام به‌مدت یک دقیقه، سطح لام‌ها با بافر ۲TBS بار و هر بار به‌مدت ۵ دقیقه شسته شد. سپس لام‌ها در رنگ هماتوکسیلین به‌مدت یک دقیقه قرار گرفته و سپس آبگیری بافت‌ها با الکل به غلظت ۶۰، ۹۷ و ۱۰۰ درصد انجام شد. جهت شفاف کردن، لام‌ها در ۲ ظرف گزیلول قرار گرفتند و آماده‌ی بررسی نمونه‌ها از نظر مثبت بودن CD44 با میکروسکوپ نوری شدند.

تفسیر لام‌های ایمونوهیستوشیمی

در این مرحله لام‌های رنگ‌آمیزی شده با آنتی‌بادی CD44، توسط یک متخصص پاتولوژی با میکروسکوپ نوری مشاهده شد و ۱۰۰۰ سلول توموری در پر سلول‌ترین منطقه‌ی بدون نکروز و خونریزی شمارش و درصد سلول‌های توموری مثبت به روش نیمه کمی تعیین شد.

[Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2026-11-09]

نحوه‌ی تفسیر نیز بدین‌صورت بود که رنگ‌آمیزی کم‌تر از ۵ درصد سلول‌ها منفی(-)، ۵-۲۵ درصد سلول‌ها ضعیف(+)، ۲۵-۵۰ درصد سلول‌ها متوسط(++)، ۵۰-۷۵ درصد سلول‌ها شدید(+++) و بیش‌تر از ۷۵ درصد سلول‌ها بسیار شدید(++++) در نظر گرفته شد(۲۱). اطلاعات به کمک نرم افزار آماری SPSS 16 و آزمون‌های آماری Chi-squared و Mann–Whitney و سایر آزمون‌های مورد نیاز تجزیه و تحلیل قرار گرفت و P<۰/۰۵ به‌عنوان سطح معنی‌دار بودن در نظر گرفته شد. این مطالعه با شناسه IR.SHAHED.REC.1399.121 در کمیته اخلاق دانشگاه شاهد، به تصویب رسیده است.

یافته‌ها

در این مطالعه، ۸۰ بیمار مبتلا به کارسینوم پاپیلری تیروئید (۵۸ زن و ۲۲ مرد) با میانگین سنی ۱۴/۵۹±۴۰/۸۵ سال حضور داشتند. فراوانی تهاجم به غدد لنفی و کپسول به‌ترتیب ۲۲ مورد (۲۷/۵درصد) و۳۹ مورد (۴۸/۸درصد) بود. میانگین اندازه تومور نیز ۳/۵۵±۲/۲۷ سانتی‌متر بود. بیان متوسط، شدید و بسیار شدید CD44 به‌ترتیب ۳۳/۸ درصد، ۴۳/۸ درصد و ۲۱/۳ درصد بود بنابراین اکثر تومورها بیان متوسط به بالا داشته‌اند و هیچ مورد بیان منفی مشاهده نشد.

مطابق با جدول شماره ۱ وضعیت بیان شدید و متوسط CD44 در هر دو جنس بیش‌ترین فراوانی را داشته و مطابق با آزمون Kendall تفاوت معنی‌داری در بیان CD44 برحسب جنسیت وجود نداشت.

مطابق با جدول شماره ۲ وضعیت بیان شدید و بسیار شدید CD44 در صورت وجود تهاجم به کپسول بیش‌ترین فراوانی را داشت؛ در حالی‌که اکثر بیماران بدون تهاجم کپسولی، بیان CD44 متوسط- شدید بوده است. در آزمونKendall تفاوت معنی‌داری در توزیع بیان CD44 برحسب تهاجم به کپسول وجود داشت و ضریب آزمون نیز ۰/۶۵۸بود که نشان از ارتباط متوسط بین تهاجم کپسولی و بیان CD44 دارد.

مطابق با جدول شماره ۳، در تمام بیماران دارای تهاجم به غدد لنفی، وضعیت بیان CD44 شدید و بسیار شدید بوده است درحالی که اکثر بیماران بدون تهاجم غدد لنفی، بیان CD44 متوسط- شدید بوده است. در آزمون Kendall تفاوت معنی‌داری در توزیع بیان CD44 برحسب تهاجم به غدد لنفی وجود داشت و ضریب آزمون نیز ۰/۵۰۰ بود که نشان از ارتباط متوسط بین تهاجم به غدد لنفی و بیان CD44 دارد.

مطابق با جدول شماره ۴، نتیجه آزمون اسپیرمن نشان می‌دهد که ارتباط معنی‌داری بین سطح CD44 و سن، جنسیت و اندازه تومور وجود دارد ندارد. اما ارتباط معنی‌داری بین CD44 و تهاجم به غدد لنفاوی و تهاجم به کپسول وجود دارد به گونه‌ای که تهاجم به غدد لنفی یا کپسول با CD44 بالاتر همراه بوده‌اند.

جدول شماره ۱: توزیع فراوانی درصد بیان CD44 برحسب جنسیت

بیان CD44 / جنسیت	مرد (درصد)	زن (درصد)	سطح معنی داری
ضعیف	۰	۱/۷	
متوسط	۲۷/۳	۳۶/۲	
شدید	۵۴/۵	۳۹/۷	۰/۶۳۷
بسیار شدید	۱۸/۲	۲۲/۴	
مجموع	۱۰۰	۱۰۰	

جدول شماره ۲: توزیع فراوانی درصد بیان CD44 برحسب تهاجم به کپسول

بیان CD44 / تهاجم به کپسول	بله (درصد)	خیر (درصد)	سطح معنی داری
ضعیف	۰	۲/۴	
متوسط	۲/۶	۶۳/۴	
شدید	۵۶/۴	۳۱/۷	<۰/۰۰۱
بسیار شدید	۴۱	۲/۴	
مجموع	۱۰۰	۱۰۰	

جدول شماره۳: توزیع فراوانی درصد بیان CD44 برحسب تهاجم به غدد لنفی

بیان CD44 / تهاجم به غدد لنفی	بله (درصد)	خیر (درصد)	سطح معنی داری
ضعیف	۰	۱/۷	
متوسط	۰	۴۶/۶	
شدید	۵۰	۴۱/۴	<۰/۰۰۱
بسیار شدید	۵۰	۱۰/۳	
مجموع	۱۰۰	۱۰۰	

جدول شماره ۴: بررسی همبستگی خطی میان درصد بیان CD44 و سایر متغیرها

متغیر		سن	جنسیت	اندازه تومور	تهاجم به غدد لنفاوی	تهاجم به کپسول	همبستگی اسپیرمن
CD44	r	۰/۰۰۲	-۰/۰۵۱	-۰/۱۸۰	۰/۵۲۹	۰/۶۹۷	
	P	۰/۹۸۵	۰/۶۵۵	۰/۱۱۰	<۰/۰۰۱	<۰/۰۰۱	

[Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2026-11-09]

رگرسیون لوجستیک جهت پیش‌بینی تهاجم به کپسول و غدد لنفی نشان داد که CD44 بالاتر، با افزایش احتمال تهاجم به کپسول(OR=۲۴/۵۲)،(P<۰/۰۰۱) و غدد لنفاوی (OR=۷/۵۵)، (P<۰/۰۰۱) همراه است که در این میان، احتمال تهاجم به کپسول به ازای افزایش در CD44 به مراتب بیش‌تر از احتمال تهاجم به غدد لنفی است.

بحث

در مطالعه حاضر، ارتباط بیان آنتی‌ژن CD44 با برخی عوامل مؤثر بر پیش‌آگهی کارسینوم پاپیلری تیروئید مورد بررسی قرار گرفت. یافته‌های مطالعه حاضر نشان داد که تمام بیماران از نظر CD44 مثبت بودند که اکثر آن‌ها بیان شدید و بسیار شدید داشتند. وضعیت بیان CD44 برحسب سن، جنسیت و سایز تومور تفاوت معنی داری نداشت اما بیان CD44 ارتباط چشمگیری با تهاجم به غدد لنفی و به خصوص تهاجم به کپسول داشت.

مطالعه Nikiel و همکاران (۲۰۰۶) با هدف بررسی بیان ملکول‌های چسبنده از جمله CD44 در تومورهای پاپیلری تیروئید انجام شد. آن‌ها ۴۷ مورد سرطان پاپیلری تیروئید را بررسی کردند که نتایج نشان داد بیان CD44 در تومور اولیه PTC (۸۹درصد) شدیدتر از بافت اطراف (۴۸درصد) است، اما اهمیت تشخیصی آن زیاد نیست زیرا اغلب در ضایعات خوش‌خیم مشاهده می‌شود(۷۲). در مطالعه حاضر میزان بیان CD44 در بافت کارسینومای پاپیلری در ۴۳/۸درصد موارد شدید و در ۲۱/۳ درصد موارد بسیار شدید بود و هیچ مورد منفی مشاهده نشد. بنابراین با توجه به بیان بیش‌تر این مارکر در بافت‌های بدخیم، می‌توان یافته‌ها را با مطالعه حاضر همسو دانست. مطالعه Kim و همکاران (۲۰۱۹) که با هدف بررسی بیان مارکرهای سلول‌های بنیادی در سرطان پاپیلری تیروئید (PTC) انجام شد نشان داد که بیان CD44 با پیش‌آگهی بیماران مرتبط بوده و میزان درگیری لنفاوی، متاستاز و حاشیه اینفیلتره در موارد CD44 مثبت به‌طور چشمگیری بیش‌تر از موارد CD44 منفی است(۱۳). این یافته‌ها با نتایج حاصل در مطالعه حاضر مبنی بر ارتباط مثبت بیان CD44 با تهاجم به کپسول و غدد لنفاوی در تومورهای پاپیلری تیروئید، همسو بود. Han و همکاران (۲۰۱۷) نیز نشان دادند که بیان CD44 با خصوصیات تهاجمی تومور PTC مرتبط بوده و برای تعیین وسعت جراحی حائز اهمیت است(۱۷).

Kawai و همکاران (۲۰۱۹) مطالعه‌ای با هدف بررسی ارتباط بیان CD44 با کارسینوم پاپیلری تیروئید و تکثیر سلولی در این بیماران انجام دادند. یافته‌ها نشان داد که بیان واریانت CD44 و CD44v8-10 در بیماران PTC به‌طور چشمگیری بالاتر می‌باشد(۷۳). با وجود این‌که مطالعات فوق همگی حاکی از این بودند که بیان CD44 با افزایش تهاجم و بدخیمی سرطان پاپیلری تیروئید همراه است، اما مطالعات محدودی نیز خلاف چنین یافته‌هایی را نشان دادند. مطالعه Böhm و همکاران (۲۰۰۰) که بر روی ۲۱۳ بیمار با کارسینوم تیروئید تمایزیافته شامل سرطان پاپیلری و فولیکولر تیروئید انجام شد، نشان داد که کاهش بیان CD44 با متاستاز دور دست و مرحله بالاتر TNM سرطان ارتباط دارد. در واقع این مطالعه نشان داد که با کاهش بیان CD44، پیش‌آگهی بیماران مبتلا به PTC به‌طور چشمگیری ضعیف‌تر می‌شود(۷۴). یافته‌های مطالعه فوق در تضاد با بسیاری از مطالعات بودند که نویسندگان آن این اختلاف را با معیارهای مختلف ارزیابی رنگ‌آمیزی و پیوندهای مختلف اتصال بین آنتی‌بادی‌های مونوکلونال توضیح دادند. در یک آنالیز بیوانفورماتیک که توسط Li و همکاران (۲۰۱۹) با هدف بررسی و شناسایی ژن‌های مرتبط با بروز و پیش‌آگهی PTC انجام شد، یافته‌ها نشان دادند که ژن *CD44* جزو ۱۰ ژن مرتبط با بروز تومور PTC می‌باشد؛ با این حال مطالعه فوق ۴ ژن را در ارتباط با پیش‌آگهی بیماری شناسایی کرد (CXCL8، DCN، BCL2 و ACACB) که CD44 از آن جمله نبود(۷۵). این یافته‌ها کمی با نتایج مطالعه حاضر در تناقض بود. البته دلیل این تناقضات را می‌توان در تفاوت‌های بارز در

[Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2026-11-09]

روش شناسی پژوهش‌هایافت. در پژوهش فوق آنالیزهای ژنتیکی انجام شده و ارتباط با پیش‌آگهی بیماران توسط میزان بقای بیماران مشخص شد در حالی که در مطالعه‌ی ما، فاکتورهای پروگنوستیک پاتولوژیک مثل تهاجم به غدد لنفاوی وکپسول به‌عنوان متغیر مورد ارزیابی قرار گرفتند.

مطالعه Ahn و همکاران (۲۰۱۴) که با هدف شناسایی سلول‌های بنیادی سرطانی در کارسینوم پاپیلری تیروئید انجام شد نشان داد که سلول‌های +CD44 و -CD24 در تومورهای PTC تهاجمی‌تر شیوع بیش‌تری نسبت به موارد کم‌تر تهاجمی دارد(۷۶). بنابراین این مطالعه نشان داد که منفی بودن بیان CD24 نیز یک فاکتور موثر بر تهاجمی بودن تومورهای PTC محسوب می‌شود. در مطالعه Liu و همکاران که بر روی ۴۵ مورد کارسینوم فولیکولر تیروئید و ۵۴ مورد کارسینوم پاپیلری تیروئید انجام شد، یافته‌ها حاکی از آن بود که میزان بیان ژن *CD44* در موارد کمتر تمایز یافته در سرطان فولیکولر و موارد دارای متاستاز از PTC، به‌طور چشمگیری بیش‌تر از بیان این ژن در موارد تمایزیافته‌تر سرطان فولیکولر و موارد غیر متاستاتیک PTC است(۷۷). این یافته‌ها هم‌جهت با مطالعه حاضر بود و نشان می‌دهد که علاوه بر PTC، در سرطان فولیکولر نیز بیان ژن *CD44* با بدخیمی بیش‌تر تومور ارتباط مستقیم دارد. مکانیسم تاثیر ژن *CD44* بر بدخیمی تومورهای تیروئید کاملا مشخص نیست اما در برخی مطالعات مورد بررسی قرار گرفته است. طبق مطالعه De Falco وهمکاران(۲۰۱۲)، CD44 تحت برش پروتئولیتیک با واسطه متالوپروتئاز و γ-secretase قرار می‌گیرد و قطعه پروتئینی درون سلولی CD44-ICD را آزاد می‌کند که به هسته منتقل شده و رونویسی ژن را فعال می‌کند. CD44-ICD به فاکتور رونویسی CREB متصل می‌شود که از این طریق فسفوریلاسیون S133 و رونویسی ژن با واسطه CREB را افزایش می‌دهد. CD44-ICD جذب CREB را در پروموتر سیکلین D1 افزایش داده و رونویسی سیکلین D1 و نرخ تکثیر سلولی را بالا می‌برد(۷۸). به‌طور کلی یافته‌های مطالعه‌ی ما نشان دادند که بیان CD44 می‌تواند تاثیر قابل توجهی بر پیش‌آگهی بیماران مبتلا به PTC بگذارد به صورتی که تهاجم به کپسول و تهاجم به غدد لنفاوی که نشانه‌های تومور تهاجمی‌تر و پیش‌آگهی ضعیف‌تر در بیماران هستند، در بیماران با بیان بیشتر CD44 شایع‌تر است.

با توجه به یافته‌های مطالعه حاضر و همسویی آن با مطالعات گذشته می‌توان CD44 را به‌عنوان فاکتور پیش‌آگهی در بیماران مبتلا به PTC در نظر گرفت و می‌توان از بیان این فاکتور برای تعیین وسعت جراحی تیروئید توسط جراحان استفاده کرد تا احتمال عود و گسترش تومور کاهش‌یابد.

سپاسگزاری

از تمامی عزیزانی که ما را در اجرای این مطالعه یاری نمودند کمال تشکر را داریم. مقاله حاضر حاصل پایان‌نامه دانشجویی خانم فاطمه باقرتاش در دانشکده پزشکی دانشگاه شاهد می‌باشد.

References

1. Wang G, Wang X, Jin Y. LINC01410/miR-3619-5p/FOXM1 feedback loop regulates papillary thyroid carcinoma cell proliferation and apoptosis. Cancer Biother Radiopharm 2019; 34(9): 572-580.
2. Nikiforova MN, Nikiforov YE. Molecular genetics of thyroid cancer: implications for diagnosis, treatment and prognosis. Expert Rev Mol Diagn 2008; 8(1): 83-95.
3. Huang M, Yan C, Wei H, Lv Y, Ling R. Clinicopathological characteristics and prognosis of thyroid cancer in northwest China: A population-based retrospective study of 2490 patients. Thorac Cancer 2018; 9(11): 1453-1460.

[Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2026-11-09]

4. Taghavi kojidi H, Farzadfar F, Peykari N, Larijani B, Rahimzadeh S, Rezaei-Darzi E, et al. A Comprehensive Study On National And Sub National Trend In Thyroid Cancer Prevalence In The Iranian Population, 1990-2010. Iran J Diabetes Lipid Disord 2016; 15(2): 91-100 (persian).
5. Li J, Zhang B, Bai Y, Liu Y, Zhang B, Jin J. Upregulation of sphingosine kinase 1 is associated with recurrence and poor prognosis in papillary thyroid carcinoma. Oncol Lett 2019; 18(5): 5374-5382.
6. Zhang J, Fu C, Cui K, Ma X. Papillary thyroid carcinoma with tracheal invasion: Medicine (Baltimore) 2019; 98(38).
7. Schuff KG. Management of recurrent/persistent papillary thyroid carcinoma: efficacy of the surgical option. J Clin Endocrinol Metab 2011; 96(7): 2038-2039.
8. Jalili Nadoushan MR, Sarmastzadeh T, Davati A. Comparison of BAX expression in papillary carcinoma and papillary microcarcinoma of thyroid and its relationship with prognostic factors. Sci J Kurdistan Univ Med Sci 2017; 22(1): 43-49 (Persian).
9. Huang D, Jin L, Xie W, Lin Q, Chen X. Clinicopathological significance of Golgi phosphoprotein 3 expression in papillary thyroid carcinoma. Zhonghua Yi Xue Za Zhi 2019; 99(36): 2831-2835.
10. Yaghmaei P, Pouyamanesh Z, Oryan S, Zarif YM, Hoghoughirad L, Hedayati M. Relationship of serum leptin level with papillary thyroid cancer in Iranian patients. Kowsar Med J 2011; 16(1): 61-65 (Persian).
11. Jalali Nadoushan M, Davati A, Hassanpour M. The status of E-cadherin expression in papillary thyroid carcinoma and it's relationship with prognostic factors. Intern Med Today 2014; 19(4): 192-196 (Persian).
12. Heshmati M, Jalali- Nadoushan MR, Jafari F, Moradi F. Relationship between CD10 Expression with Some Prognostic Factors of Papillary Thyroid Carcinoma. J Adv Med Bio Res 2017; 25(109): 120-129.
13. Kim HM, Koo JS. Immunohistochemical analysis of cancer stem cell marker expression in papillary thyroid cancer. Front Endocrinol 2019; 10: 523.
14. Wu G, Song X, Liu J, Li S, Gao W, Qiu M, et al. Expression of CD44 and the survival in glioma: a meta-analysis. Biosci Rep 2020; 40(4): BSR20200520.
15. Xu Y, Wang YQ, Wang AT, Yu CY, Luo Y, Liu RM, et al. Effect of CD44 on differentiation of human amniotic mesenchymal stem cells into chondrocytes via Smad and ERK signaling pathways. Mol Med Rep 2020; 21(6): 2357-2366.
16. Chen J, Zhou J, Lu J, Xiong H, Shi X, Gong L. Significance of CD44 expression in head and neck cancer: a systemic review and meta-analysis. BMC Cancer 2014; 14(1): 15.
17. Han S-A, Jang JH, Won KY, Lim SJ, Song JY. Prognostic value of putative cancer stem cell markers (CD24, CD44, CD133, and ALDH1) in human papillary thyroid carcinoma. Pathol Res Pract 2017; 213(8): 956-963.
18. Kim HM, Koo JS. Immunohistochemical Analysis of Cancer Stem Cell Marker Expression in Papillary Thyroid Cancer. Front Endocrinol 2019; 10: 523.
19. Lin Z, Lu X, Li W, Sun M, Peng M, Yang H, et al. Association of Cancer Stem Cell Markers With Aggressive Tumor Features in Papillary Thyroid Carcinoma. Cancer Control 2015; 22(4): 508-514.
20. Ryu YJ, Choe JY, Lee K and Ahn SH. Clinical prognostic significance of cancer stem cell markers in patients with papillary

[Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2026-11-09]

FT, Ramaekers FC. Keratins 7 and 20 as diagnostic markers of carcinomas metastatic to the ovary. Hum Pathol 1995; 26(8): 852-855.

thyroid carcinoma. Oncol Lett 2020; 19(1): 343-349.

21. Wauters CC, Smedts F, Gerrits LG, Bosman

[Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2026-11-09]