

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

Fatemeh Baghertash<sup>1</sup>,  
Mohammadreza Jalali Nadoushan<sup>2</sup>

<sup>1</sup>General Practitioner, Faculty of Medicine, Shahed University, Tehran, Iran

<sup>2</sup>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  $40.85 \pm 4.59$  years were studied. The frequency of lymph node and capsule invasion were 27.5% and 48.8%, respectively. The mean tumor size was  $3.55 \pm 2.27$  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)

# بیان ژن CD44 در کارسینوم پاپیلری تیروئید و ارتباط آن با عوامل موثر بر پیش آگهی

فاطمه باقرتاش<sup>۱</sup>محمدرضا جلالی ندوشن<sup>۲</sup>

## چکیده

**سابقه و هدف:** شناسایی فاکتورهای مرتبط با پیش آگهی بدخیمی‌ها در تصمیم‌گیری‌های درمانی و تعیین افراد پرخطر اهمیت ویژه‌ای دارند. با توجه به این که شایع‌ترین بدخیمی تیروئید کارسینوم پاپیلری می‌باشد، در این مطالعه میزان بیان و نقش CD44 در تعیین پیش آگهی 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  $40/85 \pm 4/59$  سال مورد بررسی قرار گرفتند. میزان تهاجم به غدد لنفاوی و کپسول به ترتیب ۲۷/۵ درصد و ۴۸/۸ درصد و میانگین اندازه تومور  $3/55 \pm 2/27$  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 ( $P > 0/05$ ). اما بیان CD44 با تهاجم به غدد لنفی ( $OR = 7/55$ ) و به خصوص تهاجم به کپسول ( $OR = 24/52$ ) 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 پیش آگهی بیماران استفاده کرد.

**واژه‌های کلیدی:** کارسینوم پاپیلری تیروئید، CD44، پیش آگهی

## مقدمه

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)؛

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

E-mail: jalali@shahed.ac.ir

**مؤلف مسئول:** محمدرضا جلالی ندوشن - تهران: دانشگاه شاهد، دانشکده پزشکی

۱. پزشک عمومی، دانشکده پزشکی، دانشگاه شاهد، تهران، ایران

۲. استاد، گروه آسیب‌شناسی 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

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 به خصوص 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 دست یافت (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 در گردش، چندمرکزی بودن، اندازه تومور، انواع میکروسکوپی، اندازه و تعداد گره‌های لنفاوی و جهش در ژن *BRAF* اشاره کرد (۴، ۸). 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 (۱۳، ۱۴). 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 پروتئین تراغشایی است که در مولکول‌های چسبندگی سلول‌های یافت 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 در سرطان‌های متفاوت نظیر سرطان‌های سینه، سلول غیرکوچک ریه، تخمدان، معده، کولورکتال، کارسینوم هپاتوسلولر، کارسینوم سلول کلیوی، 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 (۱۶، ۱۷). در دو مطالعه که توسط Lin و Kim انجام شد (۱۸، ۱۹) بیان مارکر *CD44* با فاکتورهای موثر در پیش‌آگهی بد کارسینوم پاپیلری تیروئید 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 معهود و متناقض حاصل از مطالعات مختلف بر تأثیر *CD44* در PTC که نیازمند مطالعات گسترده‌تر و ادامه مسیر پژوهش در ارتباط

با این بیومارکر برای دستیابی به نتایج قطعی تر می باشد 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 پیش آگهی PTC مورد بررسی قرار گرفت.

## مواد و روش ها

### بیماران و نمونه ها

مطالعه حاضر از نوع مقطعی می باشد که جنبه های توصیفی و تحلیلی را دربر دارد. این مطالعه بر روی ۸۰ نمونه ی بیمار شامل کلیه ی بیماران مراجعه کننده به بیمارستان شهید مصطفی خمینی (ره) تهران طی سال های 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 نمونه های توموری همراه با غدد لنفاوی خارج شدند. نمونه ها و غدد لنفاوی همراه آن ها برش داده شد و مشخصات ماکروسکوپی آن ها به خصوص از نظر اندازه ی تومور (قطر حداکثر) مشخص شد و برش های ۲ میلی متری از نقاط مختلف تومور و تمام عقده های لنفاوی گردن تهیه شد و به وسیله ی دستگاه پردازنده ی بافت به صورت اتوماتیک پردازش بافتی صورت گرفت و از نمونه های بافتی پردازش شده، بلوک پارافینی تهیه شد. بلوک های پارافینی تحت برش های ۴ میکرومتری قرار گرفتند. سپس رنگ آمیزی هماتوکسیلین و اتوزین بر روی برش های 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 پیش آگهی و اطلاعات کلینیکوپاتولوژیک شامل اندازه تومور، درگیری غده های لنفاوی و تهاجم کپسولی از پرونده ی بیماران استخراج شد.

### رنگ آمیزی ایمونوهیستوشیمی

از بلوک پارافینی تومور یک برش ۴ میکرومتری نیز جهت بررسی CD44 به روش ایمونوهیستوشیمیایی تهیه و رنگ آمیزی شد (Biogenex, USA). در این مرحله ابتدا لام ها به مدت یک ساعت در دمای ۶۰ درجه سانتی گراد قرار گرفتند تا پارافینشان ذوب شود. سپس در ۳ ظرف گزیلول هر کدام به مدت ۱۰ دقیقه و بعد در ۳ ظرف الکل با غلظت های ۱۰۰، ۹۶ و ۷۰ درصد در هر کدام به مدت ۵ دقیقه قرار داده شدند. سپس، پراکسید هیدروژن ۳ درصد به مدت ۱۰ دقیقه روی لام ها ریخته شد و در اتوکلاو ۱۲۶ درجه ی سانتی گراد و فشار ۱۵ اتمسفر به مدت یک دقیقه قرار گرفتند. سپس لام ها با بافر TBS با PH ۷/۲-۷/۶ شسته شدند و یک قطره محلول بلوک پراکسیداز روی لام ها ریخته شد. پس از آن سطح لام ها با محلول بلوک کننده ی 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 آنتی بادی های اضافی انجام شد.

در این مرحله پس از پوشاندن سطح لام ها با آنتی بادی مونوکلونال CD44 و نگه داشتن آنتی بادی روی لام به مدت یک دقیقه، سطح لام ها با بافر ۲TBS بار و هر بار به مدت ۵ دقیقه شسته شد. سپس لام ها در رنگ هماتوکسیلین به مدت یک دقیقه قرار گرفته و سپس آبگیری بافت ها با الکل به غلظت ۶۰، ۹۷ و ۱۰۰ درصد انجام شد. جهت شفاف کردن، لام ها در ۲ ظرف گزیلول قرار گرفتند و آماده ی بررسی نمونه ها از نظر مثبت بودن CD44 با میکروسکوپ نوری شدند.

### تفسیر لام های ایمونوهیستوشیمی

در این مرحله لام های رنگ آمیزی شده با آنتی بادی CD44، توسط یک متخصص پاتولوژی با میکروسکوپ نوری مشاهده شد و ۱۰۰۰ سلول توموری در پر سلول ترین منطقه ی بدون نکروز و خونریزی شمارش و درصد سلول های توموری مثبت به روش نیمه کمی تعیین شد.

نحوه‌ی تفسیر نیز بدین صورت بود که رنگ آمیزی 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  $P < 0/05$  به عنوان سطح معنی دار 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  $40/85 \pm 14/59$  سال حضور داشتند. فراوانی تهاجم به غدد لنفی و کپسول به ترتیب ۲۲ مورد (۲۷/۵ درصد) و ۳۹ مورد (۴۸/۸ درصد) بود. میانگین اندازه تومور نیز  $2/27 \pm 3/55$  سانتی متر بود. بیان متوسط، شدید و بسیار شدید CD44 به ترتیب 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 معنی داری 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 حالی که اکثر بیماران بدون تهاجم کپسولی، بیان CD44 متوسط- شدید بوده است. در آزمون Kendall تفاوت معنی داری در توزیع بیان CD44 برحسب تهاجم به کپسول وجود داشت و ضریب آزمون نیز  $0/658$  بود 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 در حالی که اکثر بیماران بدون تهاجم غدد لنفی، بیان CD44 متوسط- شدید بوده است. در آزمون Kendall تفاوت معنی داری در توزیع بیان CD44 برحسب تهاجم به غدد لنفی وجود داشت و ضریب آزمون نیز  $0/500$  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 معنی داری بین سطح CD44 و سن، جنسیت و اندازه تومور وجود ندارد. اما ارتباط معنی داری 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 شماره ۳: 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	۰/۰۰۲	-۰/۰۵۱	-۰/۱۸۰	۰/۵۲۹	۰/۶۹۷	r
	۰/۹۸۵	۰/۶۵۵	۰/۱۱۰	< ۰/۰۰۱	< ۰/۰۰۱	P

رگرسیون لوجستیک جهت پیش‌بینی تهاجم به کیسول و غدد لنفی نشان داد که CD44 بالاتر، با افزایش احتمال تهاجم به کیسول ( $OR=24/52$ )، ( $P<0/001$ ) و غدد لنفاوی ( $OR=7/55$ )، ( $P<0/001$ ) همراه است که در این میان، احتمال تهاجم به کیسول به ازای افزایش در CD44 به مراتب بیش تر از احتمال تهاجم به غدد لنفی است.

## بحث

در مطالعه حاضر، ارتباط بیان آنتی ژن 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 بر حسب سن، جنسیت و سایز تومور تفاوت معنی داری نداشت اما بیان CD44 ارتباط چشمگیری با تهاجم به غدد لنفی و به خصوص تهاجم به کیسول 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 (۸۹ درصد) شدیدتر از بافت اطراف (۴۸ درصد) است، اما اهمیت تشخیصی آن زیاد نیست زیرا اغلب در ضایعات خوش‌خیم مشاهده می‌شود (۷۲). در مطالعه حاضر میزان بیان CD44 در بافت کارسینوما پاپیلری در ۴۳/۸ درصد 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 کیسول 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 این که 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 تمایز یافته 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 رنگ آمیزی 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 (DCN، CXCL8، 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

با واسطه متالوپروتئاز و  $\gamma$ -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 پروموتور 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 تهاجمی تر 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 کاهش یابد.

## 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

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 و کپسول 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- 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 تمایز یافته‌تر 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 کاملاً مشخص نیست اما در برخی مطالعات مورد بررسی قرار گرفته است. طبق مطالعه De Falco و همکاران (۲۰۱۲)، CD44 تحت برش پروتئولیتیک

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.

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

- thyroid carcinoma. *Oncol Lett* 2020; 19(1): 343-349.
21. Wauters CC, Smedts F, Gerrits LG, Bosman FT, Ramaekers FC. Keratins 7 and 20 as diagnostic markers of carcinomas metastatic to the ovary. *Hum Pathol* 1995; 26(8): 852-855.