

بررسی ارتباط بیان CD10 با برخی فاکتورهای موثر در پیش آگهی سرطان پاپیلری تیروئید

دکتر مرجان حشمتی^۱، دکتر محمد رضا جلالی ندوشن^۲، دکتر فرهاد جعفری^۳، دکتر فرزانه مرادی^۴

نویسنده‌ی مسئول: گروه علوم تشریح و پاتولوژی، دانشکده‌ی پزشکی، دانشگاه شاهد، تهران jalali@shahed.ac.ir

دریافت: ۹۵/۲/۲۵ پذیرش: ۹۵/۶/۱

چکیده

زمینه و هدف: سرطان تیروئید شایع‌ترین بدخیمی اندوکراین محسوب می‌شود که شایع‌ترین نوع تمایز یافته‌ی آن کارسینوم پاپیلری تیروئید PTC است. تاکنون در مورد نقش CD10 در تعیین پیش آگهی کارسینوم پاپیلری تیروئید پژوهش‌های کمی صورت گرفته که نظر یکسانی در این مورد نداشته‌اند. در این پژوهش سعی شده است تا ارتباط میان بیان بیومارکر CD10 با سن و جنس بیماران، اندازه تومور، درگیری گره‌های لنفاوی و تهاجم کپسولی به عنوان عوامل پیش آگهی PTC تعیین شود.

روش بررسی: در این پژوهش مقطعی که از نوع توصیفی - تحلیلی بود، اطلاعات درباره سن، جنس، اندازه تومور و درگیری گره‌های لنفاوی از پرونده ۸۵ بیمار تیروئیدکتومی شده در سال‌های ۱۳۹۰ تا ۱۳۹۳ در بیمارستان شهید مصطفی خمینی با تشخیص کارسینوم پاپیلری تیروئید استخراج شد. برشی ۴ میکرومتری از بلوک پارافینی تهیه شده و با روش ایمونوهیستوشیمی بیان CD10 بررسی شد. برش دیگری با روش رنگ آمیزی هماتوکسیلین - ائوزین (H&E) رنگ آمیزی شد و با میکروسکوپ نوری تهاجم کپسولی بررسی گردید.

یافته‌ها: در این بررسی ۸۷/۲۴ درصد از بیماران زن و ۱۱/۷۶ درصد آن‌ها مرد بودند. ۴۱/۲ درصد نمونه‌ها CD10 مثبت بودند. میان بیان CD10 و اندازه تومور، درگیری گره‌های لنفاوی و تهاجم کپسولی ارتباط معنی‌دار وجود داشت. اما بیان CD10 با سن و جنس بیماران رابطه نداشت. **نتیجه‌گیری:** بیان انکوپروتئین CD10 با افزایش سایز تومور، درگیری گره‌های لنفاوی و تهاجم کپسولی ارتباط دارد و می‌تواند در برآورد پیش آگهی کارسینوم پاپیلری تیروئید به کار رود.

واژگان کلیدی: سرطان پاپیلری تیروئید، CD10، پیش آگهی

مقدمه

(۱). سرطان پاپیلری تیروئید (Papillary Thyroid Carcinoma) شایع‌ترین فرم سرطان تیروئید و هفتمین سرطان شایع زنان محسوب می‌شود (۲). کارسینوم پاپیلری تیروئید به صورت یک ندول منفرد بروز کرده، سپس از طریق لنفاتیک داخل غده تیروئید پخش می‌شود و به غدد لنفاوی

سرطان تیروئید شایع‌ترین بدخیمی اندوکراین محسوب می‌شود که شایع‌ترین نوع تمایز یافته‌ی آن کارسینوم پاپیلری (۸۰ درصد سرطان‌های تیروئید) است. شیوع کارسینوم فولیکولار ۱۵ درصد، انواع با تمایز ضعیف کمتر از ۱ درصد و کارسینوم آناپلاستیک کمتر از ۲ درصد می‌باشد

۱- دکترای تخصصی علوم تشریحی، استادیار گروه علوم تشریح و پاتولوژی، دانشکده‌ی پزشکی، دانشگاه شاهد، تهران

۲- متخصص آسیب شناسی، استاد گروه علوم تشریح و پاتولوژی، دانشکده‌ی پزشکی، دانشگاه شاهد، تهران

۳- متخصص پزشکی اجتماعی، استادیار گروه بهداشت و پزشکی اجتماعی، دانشکده‌ی پزشکی، دانشگاه شاهد، تهران

۴- دکترای حرفه‌ای پزشکی، دانشکده‌ی پزشکی، دانشگاه شاهد، تهران

زیر کپسول و مجاور کپسول تیروئید می‌رسد که ۸۰ درصد کودکان و ۲۰ درصد بالغین با غدد لنفاوی قابل لمس مراجعه می‌کنند، تومور ممکن است به ریه و استخوان متاستاز دهد (۲). میزان بروز سرطان تیروئید با افزایش سن بیشتر می‌شود و پس از حدود ۵۰ سالگی به مقدار ثابتی می‌رسد. سن بیمار عامل بسیار مهمی در تعیین پیش آگهی است. سرطان تیروئید در افراد جوان زیر ۲۰ سال یا افراد مسن بالای ۴۵ سال پیش آگهی وخیمی دارد. شیوع سرطان تیروئید در خانم‌ها دو برابر مردها است ولی این بیماری در جنس مذکر پیش آگهی بدتری دارد. سایر عوامل خطر ساز مهم عبارتند از سابقه مواجهه سر و گردن با اشعه در دوران کودکی، بزرگ بودن اندازه‌ی ندول (≥ 4 سانتی‌متر)، شواهد مبنی بر چسبندگی موضعی تومور یا تهاجم به غدد لنفاوی و وجود متاستازها (۳). عوامل مختلفی در تعیین پیش آگهی در PTC نقش دارند: اندازه‌ی تومور، درگیری گره‌های لنفاوی، تهاجم کپسولی، سن بیمار در زمان تشخیص، جنس، گسترش خارج تیروئیدی به سایر نسوج و متاستاز دوردست (۴-۷).

CD10 یک متالوپروتئیناز ۹۰-۱۱۰ کیلودالتونی وابسته به روی در سطح سلول است که اندوپیتیداز خنثی، انکفالیناز، نپرلیزین و آنتی ژن معمول لوسمی حاد لنفوبلاستیک (CALLA) نیز نامیده می‌شود. این بیومارکر در بافت‌های خونساز و غیرخونساز خوش خیم و بدخیم متعددی بیان می‌شود. CD10 فعالیت‌های بیولوژیک سوبستراهای پپتیدی را با کاهش غلظت موضعی موجود برای اتصال به رسپتور و هدایت سیگنالینگ تنظیم می‌کند. همچنین نقش مهمی در حفظ هومئوستاز، ایجاد تغییرات نوپلاستیک و پیشرفت تومور دارد. مطالعات اخیر پیشنهاد می‌کنند که بیان آن در سلول‌های سرطانی می‌تواند در تکثیر و آپوپتوز نقش داشته باشد. به علاوه بیان این مارکر با اندکس آپوپتوتیک بالاتر نیز همراهی دارد (۸). CD10 می‌تواند به عنوان یک فاکتور مهم پیش آگهی کننده مطرح باشد. بیان آن سبب پروگنوز ضعیف

در تومورهای مانند معده، پانکراس، و تومورهای کولورکتال می‌شود. به علاوه با قدرت تهاجمی و متاستاز بیشتر همراهی دارد (۹). بیان CD10 با افزایش سرعت رشد سلولی مرتبط بوده و در بافت‌های بدخیم و ترمیم شونده بیشتر است (یا بالاتر است) اما این موضوع اختصاصی نیست (۱۰). به علاوه این بیومارکر با افزایش میتوز (تکثیر سلولی) و پروگنوز ضعیف همراهی دارد. همچنین در نمونه‌های مثبت از نظر بیان این ژن، پاسخ درمانی ضعیفی به داروهای شیمی درمانی دیده شده که این موضوع نیز می‌تواند با تغییر مسیر سیگنالینگ CD10 توجیه پذیر باشد. زیرا اختلال این مسیر سبب کاهش روند آپوپتوز و در نتیجه ایجاد مقاومت به کموتراپی می‌گردد (۱۱). در مطالعه‌ی بیلالوویک و همکاران بیان بالاتر CD10 در تومورهای متاستاتیک مشاهده شد. به علاوه در ملانوم‌های اولیه‌ی بالای ۳ میلی‌متر نیز میزان بیان این بیومارکر بالاتر بود (۸). در مطالعه‌ی ساری اصلانی و همکاران بر روی SCC حفره‌ی دهانی، بیان مثبت CD10 در استرومای سلولی علاوه بر همراهی با متاستاز، با احتمال عود بالاتر و گرید بافت شناسی بالاتر تومور نیز مرتبط بوده است که این موضوع نقش پروگنوستیک این بیومارکر را نمایان می‌کند (۱۰). در مطالعه تقی زاده کرمانی و همکاران تومور مهاجم پستان (Invasive Breast Cancer) با میزان رنگ آمیزی بالاتر از نظر CD10 ساین بزرگتری داشت، به علاوه با گرید توموری بالاتر، تعداد بیشتر گره‌های لنفاوی درگیر و منفی بودن از نظر گیرنده استروژنی همراهی داشته است (۱۲). با توجه به اینکه مطالعات قابل توجهی در بررسی رابطه‌ی این مارکر با پیش آگهی PTC انجام نشده، همچنین مطالعاتی که در مورد سایر تومورها انجام شده نتایج متناقضی داشته است، در این مطالعه بر آن شدیم تا ارتباط میان بیان CD10 و فاکتورهای سن، جنس، اندازه تومور، درگیری گره‌های لنفاوی و تهاجم کپسولی را به عنوان عوامل موثر در پیش آگهی مورد بررسی قرار دهیم.

روش بررسی

این پژوهش مقطعی بر روی ۸۵ نمونه PTC (نوع کلاسیک) نگهداری شده در پارافین بیماران مبتلا، از بایگانی آزمایشگاه پاتولوژی بیمارستان شهید مصطفی خمینی انجام گرفت. اطلاعات درباره سن، جنس، اندازه‌ی تومور، درگیری گره‌های لنفاوی و تهاجم کپسولی بیماران تیروئیدکتومی شده در سال‌های ۱۳۹۰ تا ۱۳۹۳ در بیمارستان شهید مصطفی خمینی با تشخیص کارسینوم پاپیلری تیروئید از پرونده‌ها جمع آوری و استخراج شد. سپس بلوک‌های پارافینی به وسیله‌ی دستگاه میکروتوم، در برش‌های ۴ میکرومتری بریده شده و به وسیله‌ی روش رنگ آمیزی هماتوکسیلین و ائوزین (H&E) رنگ آمیزی شد و با استفاده از میکروسکوپ نوری مدل Zeiss تهاجم کپسولی بررسی شد. برای تعیین بیان یا عدم بیان بیومارکر CD10 در هر نمونه‌ی بافتی، از روش ایمونوهیستوشیمی (IHC) استفاده گردید. برای این منظور از بلوک‌های پارافینی که مطابق روش معمول تهیه شده بودند، به وسیله‌ی دستگاه میکروتوم برش‌های ۴ میکرومتری تهیه شد.

برای رنگ آمیزی به روش ایمونوهیستوشیمی بر پایه‌ی پروتکل رنگ‌آمیزی در کیت آزمایشگاهی Biogenex, USA کار شد. این کیت جهت ظهور آنتی ژن‌ها بر روی انواع بافت‌های انسانی طراحی شده است. بر اساس این پروتکل مراحل زیر به‌طور کلی انجام گرفت:

۱- برش بافتی برای مدت چند ثانیه در محلول آب و الکل و نیز حمام آب گرم غوطه‌ور شده و بر روی اسلاید گذاشته شد.

۲- لام حاصل در فور به مدت ۳۰ دقیقه، در درجه حرارت ۵۶ تا ۶۰ درجه‌ی سانتی‌گراد گرما دید.

۳- درصدهای متفاوتی از محلول متانول در آب (به‌ترتیب ۱۰۰، ۹۶، ۷۵ درصد) تهیه شد. لام نامبرده در مدت زمان‌های متفاوت و مشخص (به‌ترتیب ۳ ثانیه، ۵ دقیقه،

۳ دقیقه، ۳ ثانیه) در این محلول‌ها غوطه‌ور شد و توسط بافر PBS ۱۰ درصد شسته شد.

۴- در مرحله بعد، لام در محلول پراکسید هیدروژن ۳۰ درصد در متانول (یک قسمت پراکسید هیدروژن در ۹ قسمت متانول) برای ۱۰ دقیقه غوطه‌ور گردید.

۵- لام در محلول بافر سیترات سدیم گذاشته شده و به دستگاه اتوکلاو با دمای ۱۲۰ درجه‌ی سانتی‌گراد و فشار ۱/۲ اتمسفر منتقل گردید. بعد از مدت زمان ۱۰ دقیقه، لام غوطه‌ور در محلول سیترات سدیم به منظور هم دما شدن با محیط از اتوکلاو خارج گردید و سپس شسته شد.

۶- به هر لام دو قطره از محلول Serum Blocking اضافه شد و به مدت ۱۰ دقیقه در دمای محیط گذاشته شد.

۷- سطح لام با دو قطره از Primary Antibody (CD10 Ab) برای ۳۰ تا ۶۰ دقیقه پوشانده شد و مجدداً شسته شد.

۸- دو قطره biotinylated second antibody اضافه شد و سپس Enzyme conjugate به نمونه اضافه شده و نمونه‌ها ۱۰ دقیقه به‌همین صورت نگه داشته شد.

۹- ۲ قطره از معرف به دست آمده بالا، به لام اضافه شده و پس از ۳ تا ۵ دقیقه با آب مقطر شسته شد.

۱۰- در مرحله‌ی ایجاد کنتراست، ۲ قطره از محلول هماتوکسیلین به لام اضافه شده و پس از ۳-۱ دقیقه با آب معمولی شسته شد و سپس در محلول‌های متانول آبیگری نمونه انجام شد.

۱۱- لام برای ۳۰ ثانیه در محلول PBS ۱۰ درصد گذاشته شد.

۱۲- برای شفاف سازی، لام چند دقیقه در محلول گزینل گذاشته شد.

۱۳- از محلول Histomount ۲ قطره به لام اضافه و بر روی نمونه لامل گذاشته شد.

در پایان لام حاصل با میکروسکوپ مدل Zeiss بزرگنمایی X ۴۰، به‌منظور تعیین وجود بیومارکر CD10، زیر

نظر یک متخصص آسیب شناس مجرب مشاهده گردید و درصد سلول‌های تومورال مثبت تعیین گردید. این پژوهش با مجوز کمیته اخلاق در پژوهش دانشگاه شاهد به شماره IR.Shahed.REC.1394.128 انجام گردید.

روش‌های آماری: پس از گردآوری داده‌ها با کمک نرم افزار آماری SPSS و آزمون‌های Mann-Whitney, Chi-Square و T test و آزمون همبستگی Pearson و سایر آزمون‌های مرتبط تجزیه و تحلیل به روش کمی و کیفی انجام شد و در قسمت توصیفی از بیان درصد استفاده گردید.

به کارگیری آزمون آماری همبستگی Pearson میان درصد بیان CD10 و اندازه تومور رابطه معنی‌داری وجود داشت ($P=0/0001$). و ضریب همبستگی $0/627$ به دست آمد که همبستگی مثبت و قوی محسوب می‌شود، به گونه‌ای که با افزایش درصد بیان CD10، اندازه‌ی تومور افزایش می‌یابد. با به کارگیری آزمون آماری Mann-Whitney میان درصد بیان CD10 و درگیری گره‌های لنفاوی رابطه معنی‌داری دیده شد ($P=0/009$).

با به کارگیری آزمون آماری Mann-Whitney میان درصد بیان CD10 و تهاجم کپسولی رابطه‌ی معنی‌داری دیده شد ($P=0/002$). به گونه‌ای که افزایش درصد بیان CD10 با وجود تهاجم کپسولی ارتباط داشت.

برای بررسی ارتباط میان درصد بیان CD10 و سن بیماران از آزمون همبستگی Pearson استفاده شد که بین این دو متغیر رابطه آماری معنی‌داری وجود نداشت ($P=0/398$).

به علاوه جهت بررسی ارتباط میان درصد بیان CD10 و جنس بیماران از آزمون آماری Mann-Whitney استفاده شد که بین این دو متغیر رابطه آماری معنی‌داری وجود نداشت ($P=0/162$).

در آنالیز کیفی داده‌ها بر حسب وضعیت مثبت و منفی بیان CD10، بین وضعیت بیان CD10 و سایز تومور با استفاده از آزمون آماری T-test ارتباط معنی‌داری وجود داشت ($P=0/001$). توزیع فراوانی وضعیت بیان CD10 و سایز تومور در جدول ۱ آمده است.

این پژوهش بر روی ۸۵ نمونه کارسینوم پاپیلری تیروئید حاصل از تیروئیدکتومی بیماران بیمارستان شهید مصطفی خمینی در سال‌های ۱۳۹۰ تا ۱۳۹۳، انجام شد. یافته‌های این بررسی به شرح زیر است.

یافته‌ها

در این پژوهش ۸۵ بیمار شرکت داشتند که ۷۵ نفر (۸۸/۲۴ درصد) آن‌ها زن و ۱۰ نفر (۱۱/۷۶ درصد) آن‌ها مرد بودند. میانگین سنی بیماران $40/8$ سال با انحراف معیار $1/6$ بود. کمترین سن ۱۳ سال و بیشترین سن ۸۰ سال بود.

بر اساس اندازه‌گیری‌ها میانگین اندازه‌ی تومورها $3/73$ سانتی‌متر با انحراف معیار $2/27$ بود. کمترین اندازه $0/5$ سانتی‌متر و بیشترین $14/0$ سانتی‌متر بود.

بر اساس بررسی درگیری گره‌های لنفاوی، ۱۹ نمونه (۲۲/۳۵ درصد) مثبت و ۶۶ نمونه (۷۷/۶۵ درصد) منفی بودند. بر اساس بررسی‌های میکروسکوپی، در ۱۱ نمونه (۱۲/۹۴ درصد) تهاجم کپسولی مثبت و در ۷۴ نمونه (۸۷/۰۶ درصد) تهاجم کپسولی منفی بود.

بر اساس روش ایمونوهیستوشیمی انجام شده و طبق مطالعات قبلی در مقالات، درصد بیان کمتر از ۱۰ درصد، منفی و درصد بیان بزرگتر و مساوی ۱۰ درصد مثبت در نظر گرفته شد و بر این اساس ۳۵ نمونه (۴۱/۲ درصد) CD10 مثبت و ۵۰ نمونه

با به کارگیری آزمون آماری Chi-Square میان وضعیت بیان CD10 و درگیری گره‌های لنفاوی رابطه‌ی معنی‌داری دیده شد ($P=0/027$). توزیع فراوانی وضعیت بیان CD10 و درگیری گره‌های لنفاوی در جدول ۲ آمده است.

جدول ۱: توزیع فراوانی وضعیت بیان CD10 و سائز تومور

فرآوانی	میانگین سائز تومور
CD10 مثبت	۵/۱۶
CD10 منفی	۲/۷۲

جدول ۲: توزیع فراوانی وضعیت بیان CD10 و درگیری گره‌های لنفاوی

جمع	بدون درگیری گره‌های لنفاوی	با درگیری گره‌های لنفاوی	
۳۵	۲۳	۱۲	CD10 مثبت
%۴۱/۲	%۳۴/۸	%۶۳/۲	(درصد)
۵۰	۴۳	۷	CD10 منفی
%۵۸/۸	%۶۵/۲	%۳۶/۸	(درصد)
۸۵	۶۶	۱۹	جمع
%۱۰۰	%۱۰۰	%۱۰۰	(درصد)

جدول ۳: توزیع فراوانی وضعیت بیان CD10 و تهاجم کپسولی

جمع	بدون تهاجم کپسولی	با تهاجم کپسولی	
۳۵	۲۶	۹	CD10 مثبت
%۴۱/۲	%۳۵/۱	%۸۱/۸	
۵۰	۴۸	۲	CD10 منفی
%۵۸/۸	%۶۴/۹	%۱۸/۲	
۸۵	۷۴	۱۱	جمع
%۱۰۰	%۱۰۰	%۱۰۰	

آزمون T-test استفاده شد که بین این دو متغیر رابطه آماری معنی‌داری وجود نداشت ($P=0/559$). جهت بررسی ارتباط میان وضعیت بیان CD10 و جنس بیماران از آزمون آماری Chi-Square استفاده شد که بین این دو متغیر رابطه‌ی آماری معنی‌داری وجود نداشت ($P=0/445$).

با به کارگیری آزمون آماری Chi-Square میان وضعیت بیان CD10 و تهاجم کپسولی رابطه معنی‌داری دیده شد ($P=0/003$). به گونه‌ای که مثبت بودن CD10 با وجود تهاجم کپسولی ارتباط داشت. توزیع فراوانی وضعیت بیان CD10 و تهاجم کپسولی در جدول ۳ آمده است. برای بررسی ارتباط میان وضعیت بیان CD10 و سن بیماران از

بحث

در پژوهش انجام شده بیان افزایش یافته CD10 با اندازه تومور، درگیری گره‌های لنفاوی و تهاجم کپسولی ارتباط داشت ولی رابطه‌ی معنی‌داری بین بیان این بیومارکر و سن و جنس بیماران مبتلا به کارسینوم پاپیلری تیروئید یافت نشد. وضعیت بیان CD10 در پژوهش حاضر کمتر از این میزان در پژوهش مختاری و همکاران (۱۳) بود که در آن مقاله درصد بیان CD10 در نمونه‌های کارسینوم پاپیلری تیروئید ۲۹/۹ درصد بررسی شد. علت این ناسازگاری می‌تواند این باشد که در پژوهش مختاری برخلاف پژوهش ما، نمونه‌ها در دو گروه ضایعات خوش خیم تیروئید و کارسینوم پاپیلری تیروئید بررسی گردید و هر گروه ۶۷ نمونه داشت که این تعداد کمتر از مطالعه‌ی حاضر بود. در مطالعه‌ی تقی زاده کرمانی و همکاران (۱۲) که در میان نمونه‌های کارسینوم داکتال مهاجم و فیروآدنوم بررسی شد نیز میزان بیان CD10 ۲۸ درصد محاسبه گردید. این تفاوت نیز می‌تواند از این جهت باشد که بررسی در میان نمونه‌های کارسینوم پستان و فیروآدنوم صورت گرفته است و تفاوت احتمالی در پاتوژنز CD10 میان دو تومور متفاوت وجود دارد.

بیشتر از این میزان بیان CD10 در پژوهش یگن و همکاران (۱۴) بود که درصد بیان ۶۴/۲ درصد در نمونه‌های PTC ارزیابی شد که این نشان می‌دهد بین بیان CD10 با PTC ارتباط قوی وجود دارد. علت این تفاوت بیان CD10، تفاوت در روش بررسی بیان این بیومارکر بوده است. چرا که در پژوهش حاضر بیان CD10 با روش ایمونوهیستوشیمی بررسی شده است. در مطالعه تومودا و همکاران (۱۵) CD10 در کارسینوم فولیکولار تیروئید ۸۰ درصد و در نوع فولیکولار کارسینوم پاپیلری تیروئید ۷۷ درصد بیان شده است. این موضوع ارزش تشخیصی CD10 را مطرح می‌کند. علت این ناسازگاری در نتایج، احتمالاً بررسی بیان ژن CD10 در میان زیرگروه‌های مختلف کارسینوم پاپیلری تیروئید می‌باشد.

همچنین در مطالعه‌ی شفاعی و همکاران (۱۶)، در ۹۵/۵ درصد سلول‌های تومورال BCC، CD10 بیان شده است. هر چند در این بررسی بیان CD10 در میان نمونه‌های کارسینوم سلول بازال و سنگفرشی پوستی بوده است. بر اساس نتایج، رابطه معنی‌داری بین بیان CD10 و اندازه تومور یافت شد و با بیان بالاتر CD10 در نمونه‌ها اندازه تومور نیز افزایش می‌یافت. در پژوهش جلالی و همکاران (۲) نیز بیان MDM2 و اندازه تومور رابطه داشتند. حال آنکه در پژوهش لوینزسکی و همکاران (۱۷) بین بیان ژن PIN1 و اندازه تومور ارتباطی وجود نداشت. بر اساس نتایج به دست آمده در این بررسی رابطه‌ی معنی‌داری بین بیان CD10 و درگیری گره‌های لنفاوی یافت شد. این یافته با پژوهش جلالی و همکاران (۲ و ۷) در مورد دو بیومارکر ای-کاده‌رین و MDM2 تطابق دارد که در آنها نیز رابطه‌ی معنی‌داری بین بیان آنتی ژن و درگیری غدد لنفاوی وجود داشته است. در مطالعه‌ی مارکو و همکاران (۱۸) نیز MMP9 فعال به‌طور واضح با متاستاز لنفاوی و درجه ارتشاح تومور مرتبط بود. در پژوهش حاضر میان بیان CD10 و تهاجم کپسولی رابطه‌ی معنی‌داری وجود داشت که با پژوهش مارکو و همکاران مبنی بر ارتباط بیان MMP9 فعال با تهاجم خارج تیروئیدی، سازگاری داشت. در این پژوهش میان بیان CD10 و سن و جنس رابطه معنی‌داری وجود نداشت که با پژوهش مختاری و همکاران (۱۳) از این جهت تشابه در نتایج وجود داشت. در پژوهش لوینزسکی و همکاران نیز بین بیان ژن PIN1 و سن و جنس بیماران ارتباطی وجود نداشت (۱۷).

در مجموع بر اساس یافته‌های این پژوهش بیان CD10 با پیش آگهی بد در بیماران کارسینوم پاپیلری تیروئید مرتبط است. همان طور که در پژوهش تقی‌زاده کرمانی و همکاران بیان CD10 در IDC (کارسینوم داکتال مهاجم) با افزایش سایز تومور، افزایش گرید هیستولوژیک و وجود متاستاز لنفاوی مرتبط بود. در پژوهش بیلانویک و همکاران (۸) نیز

CD10 در تومور آمولوبلاستوما بررسی گردید. در مطالعه‌ی بیالوژیک نیز به بیان بالاتر CD10 در نمونه‌های متاستاتیک نسبت به نمونه‌های اولیه اشاره گردید (۸). از این رو CD10 را مرتبط با پیش آگهی می‌دانند که در اغلب موارد بین بیان این فاکتور با عوامل پیش‌گویی کننده‌ی موثر در پیشرفت بیماری ارتباط معنی‌داری وجود دارد.

نتیجه‌گیری

بیان افزایش یافته CD10 به‌عنوان یک بیومارکر می‌تواند در برآورد پیش آگهی بیماران کارسینوم پاپیلری تیروئید نقش داشته باشد به نظر می‌رسد بیان این آنتی ژن با تهاجم بیشتر، پروگنوز بدتر و سائز تومور بالاتر ارتباط دارد. هر چند پژوهش‌های انجام شده در این باره نظر یکسانی ندارند و نیاز است برای گردآوری شواهد بیشتر بررسی‌های گسترده‌تری انجام شود. از جمله مشکل‌ها بر سر راه این پژوهش‌ها بودن کیت‌های آزمایشگاهی و در دسترس نبودن آن‌ها بود. پیشنهاد می‌شود در آینده پژوهش‌هایی درباره‌ی نقش CD10 در پیش آگهی بیماران کارسینوم پاپیلری تیروئید با ویژگی‌های بررسی پاسخ به درمان، بررسی عود بیماری، بررسی متاستاز، با نمونه‌های بیشتر و با پیگیری درازمدت انجام شود.

بیان CD10 در نمونه‌های متاستاتیک بالاتر از نمونه‌های اولیه ارزیابی گردیده است. در مطالعه‌ی طریق و همکاران (۱۹) که روی نوعی از نئوپلاسم پستان صورت گرفت ۸۳/۳ درصد نمونه‌های دارای عود از نظر CD10 مثبت بودند. بنابراین طبق این مقاله بیان مثبت نمونه‌ها از نظر CD10 با کاهش بقای بیماران ارتباط دارد. در مطالعه‌ی عبدالعزیز و همکاران (۲۰) نیز رابطه‌ی معنی‌داری بین بیان CD10 و عود موضعی تومور آمولوبلاستوما وجود دارد. درحالی که در مقاله‌ی شفاعی و همکاران میان بیان CD10 و قدرت تهاجمی تومور BCC ارتباطی وجود نداشت (۱۶). در بیان پژوهش‌های با نتایج سازگار نیز باید گفت که یگن و همکاران به این نتیجه رسیدند که برخلاف مطالعات قبلی، CD10 در افتراق ضایعات خوش خیم از بدخیم موثر نمی‌باشد، اما ارتباط قوی میان بیان CD10 و PTC وجود دارد (۱۴). در مطالعه‌ی تومودا و همکاران نیز به ارزش بالای تشخیصی CD10 در نوع کارسینوم پاپیلری تیروئید اشاره شده است. در مطالعه‌ی تقی‌زاده کرمانی بیان CD10 با افزایش سائز تومور، افزایش گرید هیستولوژیک و وجود متاستاز لنفاوی مرتبط می‌باشد. طریق و همکاران نیز به نقش CD10 در کاهش بقا پرداختند. عود موضعی نیز در مطالعه عبدالعزیز و همکاران در بیان

References

- 1- Song Q, Wang D, Lou Y, Li C, Fang C, He X, et al. Diagnostic significance of CK19, TG, Ki67 and galectin-3 expression for papillary thyroid carcinoma in the northeastern region of China. *Diagn Pathol.* 2011; 6: 126.
- 2- Jalali Nadoushan MR, Davati A, Allahyari K. Expression of MDM2 in papillary thyroid carcinoma and its correlation with prognostic factors. *Ofogh-e-Danesh J.* 2010; 16: 62-8.

- 3- Longo DL, Fauci AS, Kasper DL, Hauser StL, Jameson JL, LoscalzoJ. *Harrison's principles of internal medicine.* 18thed. NewYork: McGraw hill; 2012.
- 4- Machens A, Holzhausen HJ, Dralle H. The prognostic value or primary tumor size in papillary and follicular thyroid carcinoma. *Cancer.* 2005; 103: 2269-73.
- 5- Leboullex S, Rubino C, Baudin E, et al. Prognostic factors for persistent or recurrent

- disease if papillary thyroid carcinoma with neck lymph node metastases and/or tumor extension beyond the thyroid capsule at initial diagnosis. *J Clin Endocrinol Metab.* 2005; 90: 5723-9.
- 6- Guo K, Wang Z. Risk factors influencing the recurrence of papillary thyroid carcinoma: a systematic review and meta-analysis. *Int J Clin Exp Pathol.* 2014; 7: 5393-5403.
- 7- Jalali Nadoushan MR, Davati A, Hassanpour M. The status of E-cadherin expression in papillary thyroid carcinoma and it's relationship with prognostic factors. *Horizon Med Sci.* 2014; 19: 193-6.
- 8- Bilalovic N, Sandstad B, Golouh R, Nesland JM, Selak I, Torlakovic EE. CD10 protein expression in tumor and stromal cells of malignant melanoma is associated with tumor progression. *Mod Pathol.* 2004; 17: 1251-8.
- 9- Stivarou T, Patsavoudi E. Extracellular molecules involved in cancer cell invasion. *Cancers (Basel).* 2015; 7: 238-65.
- 10- Sari Aslani F, Akbarzadeh-Jahromi M, Jowkar F. Value of CD10 expression in differentiating cutaneous basal from squamous cell carcinomas and basal cell carcinoma from trichoepithelioma. *Iran J Med Sci.* 2013; 38: 100-6.
- 11- Jana SH, Jha BM, Patel C, Jana D, Agarwal A. CD10-a new prognostic stromal marker in breast carcinoma, its utility, limitations and role in breast cancer pathogenesis. *Indian J Pathol Microbiol.* 2014; 57: 530-6.
- 12- Taghizadeh-Kermani A, Jafarian AH, Ashabyamin R, et al. The stromal overexpression of cd10 in invasive breast cancer and its association with clinicopathologic factors. *Iranian J Cancer Prev.* 2014; 7: 17-21.
- 13- Mokhtari M, Ameri F. Diagnostic value of CD-10 marker in differentiating of papillary thyroid carcinoma from benign thyroid lesions. *Adv Biomed Res.* 2014; 3: 206.
- 14- Yegen G, Demir MA, Ertan Y, Nalbant OA, Tuncyurek M. Can CD10 be used as a diagnostic marker in thyroid pathology? *Virchows Arch.* 2009; 454: 101-5.
- 15- Tomoda C, Kushima R, Takeuti E, Mukaisho K, Hattori T, Kitano H. CD10 expression is useful in the diagnosis of follicular carcinoma and follicular variant of papillary thyroid carcinoma. *Thyroid.* 2003; 13: 291-5.
- 16- Shafaei S, Sharifian M, Hajian-Tilaki K. Immunohistochemical expression of CD10 in cutaneous basal and squamous cell carcinomas. *Caspian J Intern Med.* 2015; 6: 103-7.
- 17- Lewinski A, Brzezianska E, Czarnecka K, Latek J, Koptas W, Cyniak-Magierska A. Increased expression of PIN1 gene in papillary thyroid carcinoma. *Thyroid Res.* 2011; 4: 4.
- 18- Marecko I, Cvejic D, Selemetjev S, et al. Enhanced activation of matrix metalloproteinase-9 correlates with the degree of papillary thyroid carcinoma infiltration. *Croat Med J.* 2014; 55: 128-37.
- 19- Tariq MU, Haroon S, Kayani N. Role of CD10

immunohistochemical expression in predicting aggressive behavior of phylloides tumors. *Asian Pac J Cancer Prev*. 2015; 16: 3147-52.

20- Abdel-Aziz A, Amin MM. EGFR, CD10 and

proliferation marker Ki67 expression in ameloblastoma: possible role in local recurrence. *Diagn Pathol*. 2012; 2; 7: 14.

Relationship between CD10 Expression with Some Prognostic Factors of Papillary Thyroid Carcinoma

Heshmati M¹, Jalali- Nadoushan MR¹, Jafari F², Moradi F¹

¹Dept of Anatomical Sciences and Pathology, Shahed University, Tehran, Iran

²Dept of Social Medicine, Shahed University, Tehran, Iran

Corresponding Author: Jalali Nadoushan MR, Dept of Anatomical Sciences and Pathology, Shahed University, Tehran, Iran

E-mail: jalali@shahed.ac.ir

Received: 14 May 2016 **Accepted:** 22 Aug 2016

Background and Objective: Thyroid cancer is the most common endocrine malignancy. The most common well-differentiated form of thyroid cancer is papillary carcinoma (PTC). Few studies on determining the role of CD10 in PTC prognosis have been performed, furthermore they have been controversial. This study was designed to determine the correlation of CD10 expression with age, gender, tumor size, lymph node involvement and capsular invasion as prognostic factors of PTC.

Materials and Methods: This study was a cross-sectional descriptive-analytic study. Data concerning age, gender, tumor size and lymph node involvement were derived from the medical records of 85 patients diagnosed with PTC that underwent thyroidectomy in Mostafa Khomeini Hospital between 2011 and 2014. With the help of four micrometer sections made from paraffin embedded blocks, CD10 expression was assessed by immunohistochemistry. Another section was stained with Hematoxylin & Eosin and capsular invasion was evaluated by light microscope.

Results: In this study 88.24% of patients were female and 11.76% were male. 41.2% of samples were CD10 positive. A significant correlation between CD10 and tumor size, lymph node involvement and capsular invasion was found. There was no significant correlation between CD10 expression and the age or gender of patients.

Conclusion: CD10 oncoprotein expression is correlated with increased tumor size, lymph node involvement and capsular invasion. Therefore CD10 can be used to assess PTC prognosis.

Key words: Papillary Thyroid Carcinoma, CD10, Prognosis