

## Study of cytokeratin 7 expression in papillary thyroid carcinoma and its correlation with some prognostic factors

Kasra Esfandiari<sup>1</sup>, Mohammadreza Jalali Nadoushan<sup>2\*</sup>,  
Marjan Heshmati<sup>2</sup>, Rohollah Miri<sup>3</sup>

1. Faculty of Medicine, Shahed University, Tehran, Iran
2. Department of Pathology and Anatomical Sciences, Faculty of Medicine, Shahed University, Tehran, Iran
3. Department of Surgery, Tehran University of Medical Science, Tehran, Iran

\* Corresponding author e-mail: [jalali@shahed.ac.ir](mailto:jalali@shahed.ac.ir)

**Citation:** Esfandiari K, Jalali Nadoushan M, Heshmati M, Miri R. Study of cytokeratin 7 expression in papillary thyroid carcinoma and its correlation with some prognostic factors. *Daneshvar Medicine* 2021; 29(2):90-98. doi: [10.22070/DANESHMED.2021.14383.1069](https://doi.org/10.22070/DANESHMED.2021.14383.1069)

### Abstract

**Background and Objective:** Prognosis of papillary thyroid carcinoma is associated with age, sex, tumor size, lymph node metastasis, capsule invasion, multifocality, and history of radiation. Today, for prognostic evaluation of different tumors, various markers such as cytokeratin 7 are used. So, in this study our aim was evaluation of cytokeratin 7 expressions in papillary thyroid carcinoma and its correlation with prognostic factors.

**Materials and Methods:** In this cross-sectional study, 87 paraffin blocks from patients with papillary thyroid carcinoma referred to Mostafa Khomeini hospital were evaluated for Cytokeratin7 expression by immunohistochemistry method. Expression of this marker was determined as poor (+), moderate (++) , strong (+++) and severe (++++). Then the association of cytokeratin 7 with some prognostic factors was evaluated

**Results:** The patient's mean age was  $40.13 \pm 16.97$  and 87.4% of patients were female. Cytokeratin 7 expression was seen in all samples. 86.2% of samples showed poor and moderate expression and 13.8% of them showed strong and severe expression. Reduced expression of cytokeratin 7 was significantly associated with an increase in age and lymph node involvement but was not associated with sex, tumor size, and capsule invasion.

**Conclusion:** Cytokeratin 7 expression is prevalent in papillary thyroid carcinoma samples and it is associated with lymph node involvement but it is not associated with tumor size and capsule invasion as important prognostic factors in papillary thyroid carcinoma. So, definite conclusion in this regard needs long-term studies.

**Keywords:** Papillary thyroid carcinoma, Cytokeratin 7, Prognosis

Received: 01 Mar 2021

Last revised: 22 June 2021

Accepted: 29 June 2021

# بیان سیتوکراتین ۷ در کارسینوم پاپیلری تیروئید و رابطه‌ی آن با عوامل مؤثر در پیش‌آگهی

نویسندگان: کسری اسفندیاری<sup>۱</sup>، محمدرضا جلالی ندوشن<sup>۲\*</sup>، مرجان حشمتی<sup>۲</sup>، سید روح‌الله میری<sup>۳</sup>

۱. دانشکده پزشکی، دانشگاه شاهد، تهران، ایران

۲. گروه علوم تشریح و پاتولوژی، دانشکده پزشکی، دانشگاه شاهد، تهران، ایران

۳. گروه جراحی، دانشگاه علوم پزشکی تهران، تهران، ایران

\*نویسنده مسئول: محمدرضا جلالی ندوشن Email: jalali@shahed.ac.ir

## چکیده

**مقدمه و هدف:** پیش‌آگهی کارسینوم پاپیلری تیروئید بستگی به سن و جنس، اندازه‌ی تومور، وجود متاستاز در عقده‌ی لنفاوی، تهاجم به کپسول، چندمرکزی بودن و سابقه‌ی پرتو تابی دارد. امروزه برای تعیین پیش‌آگهی تومورهای مختلف از مارکرهای مختلف از جمله سیتوکراتین ۷ استفاده می‌کنند. در مطالعه‌ی حاضر هدف بررسی بیان سیتوکراتین ۷ در کارسینوم پاپیلری تیروئید و تعیین ارتباط آن با عوامل مؤثر بر پیش‌آگهی می‌باشد.

**مواد و روش‌ها:** در این مطالعه‌ی مقطعی تعداد ۸۷ بلوک پارافینی از بیماران مبتلا به کارسینوم پاپیلری تیروئید که به بیمارستان مصطفی خمینی تهران مراجعه کرده بودند به روش ایمنوهِیستوشیمی از نظر بیان سیتوکراتین ۷ مورد ارزیابی قرار گرفتند و بیان این مارکر به صورت ضعیف (+)، متوسط (++)، قوی (+++) و شدید (++++ در نمونه‌ها تعیین شد. سپس ارتباط بیان سیتوکراتین ۷ با برخی فاکتورهای مؤثر بر پیش‌آگهی بررسی شد.

**نتایج:** میانگین سنی بیماران  $16/97 \pm 40/13$  سال و  $87/4\%$  آن‌ها زن بودند. بیان سیتوکراتین ۷ در تمام نمونه‌های مورد بررسی مشاهده شد.  $86/2\%$  آن‌ها بیان متوسط و ضعیف و  $13/8\%$  آن‌ها بیان قوی و شدید داشتند. بیان کاهش‌یافته‌ی سیتوکراتین ۷ به طور معنی‌داری با افزایش سن و افزایش درگیری غدد لنفاوی مرتبط بود اما با جنسیت، اندازه‌ی تومور و تهاجم به کپسول ارتباطی نداشت.

**نتیجه‌گیری:** بیان مارکر سیتوکراتین ۷ در نمونه‌های کارسینوم پاپیلری تیروئید شایع می‌باشد و با درگیری غدد لنفاوی ارتباط دارد اما با اندازه‌ی تومور و تهاجم به کپسول به عنوان شاخص‌های مهم مؤثر بر پیش‌آگهی ارتباطی ندارد. بنابراین نتیجه‌گیری قطعی در این زمینه نیاز به مطالعات درازمدت دارد.

**واژه‌های کلیدی:** کارسینوم پاپیلری تیروئید، سیتوکراتین ۷، پیش‌آگهی

## مقاله پژوهشی

دریافت: ۱۳۹۹/۱۲/۱۱  
آخرین اصلاح‌ها: ۱۴۰۰/۴/۰۱  
پذیرش: ۱۴۰۰/۰۴/۰۸

## مقدمه

اولیه‌ی کارسینوم‌های متاستاتیک و تعیین پیش‌آگهی مورد استفاده قرار می‌گیرد (۹، ۸). ارتباط بیان سیتوکراتین ۷ با فاکتورهای پروگنوستیک در برخی تومورها از جمله آدنوکارسینوم ریه (۱۰)، کارسینوم آمپول واتر (۱۱) و کارسینوم سلول سنگفرشی مری (۱۲) آدنوکارسینوم معده (۱۳) و آدنوکارسینوم کولون (۱۴) به عنوان یک فاکتور مستقل مؤثر بر پیش‌آگهی به اثبات رسیده است.

در مورد کارسینوم‌های تیروئید، مطالعات قبلی اکثراً بر روی نقش سیتوکراتین ۱۹ در کارسینوم پاپیلری تیروئید تمرکز کرده‌اند (۱۵-۱۹) و تاکنون مطالعات چندانی در مورد نقش مؤثر بر پیش‌آگهی بیان سیتوکراتین ۷ در کارسینوم پاپیلری تیروئید انجام نشده است. لذا با توجه به این شواهد، در مطالعه‌ی حاضر هدف ما بررسی بیان سیتوکراتین ۷ در کارسینوم پاپیلری تیروئید و تعیین ارتباط آن با برخی عوامل مؤثر بر پیش‌آگهی این تومور بود.

## مواد و روش‌ها

این مطالعه از نوع مقطعی و دارای جنبه‌های توصیفی و تحلیلی می‌باشد. تعداد ۸۷ نمونه‌ی پاتولوژی شامل کلیه‌ی بیماران مراجعه کننده به بیمارستان شهید مصطفی خمینی تهران از سال ۱۳۹۰ تا ۱۳۹۶ که با تشخیص نهایی سرطان پاپیلری تیروئید بستری و تحت عمل جراحی تیروئیدکتومی و لنفادنکتومی گردن شده‌اند از بایگانی بخش پاتولوژی بیمارستان استخراج شد. موارد میکروکارسینوم و مواردیکه لنفادنکتومی نداشتند در این مطالعه مورد بررسی قرار نگرفتند. در مرحله‌ی بعد اطلاعات دموگرافیک مربوط به سن و جنس و اندازه‌ی تومور از پرونده‌ی بیماران استخراج شد. نمونه‌ها شامل بلوک‌های پارافینی و لام‌های رنگ‌آمیزی شده با روش هماتوکسیلین و ائوزین (H&E) بود. کلیه‌ی لام‌ها توسط یک پاتولوژیست مورد بازبینی قرار گرفته و تشخیص تومور و درگیری غدد لنفاوی تأیید شد. سپس بلوک‌های پارافینی مناسب جهت رنگ‌آمیزی ایمونوهیستوشیمی که دارای بافت توموری کافی و حداقل نکروز بودند برای هر نمونه انتخاب شدند. سپس توسط دستگاه میکروتوم یک برش به ضخامت ۳ میکرون جهت بررسی بیان سیتوکراتین ۷ به روش ایمونوهیستوشیمی از هر بلوک پارافینی مربوط

سرطان تمایز یافته‌ی تیروئید ۲-۱٪ بدخیمی‌های انسان را شامل می‌شود و شایع‌ترین سرطان اندوکراین در جهان به حساب می‌آید. سالانه حدود ۱۹۵۰۰ مورد جدید در ایالات متحده تشخیص داده می‌شود و بروز سالانه‌ی آن در زنان کمی بیشتر از مردان است (۱). در ایران نیز بر اساس آخرین اطلاعات منتشر شده توسط وزارت بهداشت سرطان تیروئید یکی از ۱۰ سرطان شایع در میان زنان است و میزان بروز آن در زنان ۴/۳۶٪ و در مردان ۱/۱۹٪ است (۲). از جمله سرطان‌های تمایز یافته‌ی تیروئید می‌توان به انواع پاپیلری، مدولاری، فولیکولار و آناپلاستیک اشاره کرد. شایع‌ترین کارسینوم تمایز یافته‌ی تیروئید کارسینوم پاپیلری است که مسئول حدود ۸۰٪ سرطان‌های تیروئید می‌باشد (۳). پیش‌آگهی بیماران بستگی به عوامل مختلف از جمله سن و جنس بیمار، اندازه‌ی تومور، وجود متاستاز در عقده‌ی لنفاوی، تهاجم به کپسول، چندمرکزی بودن، سابقه‌ی پرتو تابی و گسترش به سایر نسوج دارد (۴، ۵). متاستاز به غدد لنفاوی ناحیه‌ای در بیش از ۵۰٪ موارد ممکن است دیده شود (۳). همچنین برخی فاکتورهای ژنتیکی نیز با پیش‌آگهی تومور پاپیلری تیروئید مرتبط هستند (۶). امروزه برای تشخیص و تعیین پیش‌آگهی تومورها به طور رایجی از مارکرهای ایمونوهیستوشیمی استفاده می‌کنند (۴). از جمله مارکرهای ایمونوهیستوشیمی می‌توان به سیتوکراتین‌ها اشاره کرد. سیتوکراتین‌ها گروهی از پروتئین‌های رشته‌ای بوده که از لحاظ بافتی در سلول‌های اپیتلیالی بدن دیده می‌شوند و از لحاظ تقسیم بندی پروتئین‌های اسکلت سلولی در خانواده‌ی فیلامان‌های بینابینی قرار می‌گیرند. همچنین در بافت‌های سرطانی و نرمال بدن تولید می‌شوند. سیتوکراتین ۷ جزء سیتوکراتین‌های با وزن مولکولی کم می‌باشد که در اپیتلیوم ساده یا غددی بیان می‌شود. همچنین سیتوکراتین ۷ به عنوان یک فیلامان بینابینی در پوشش‌های غددی و ترانزیشنال، پستان، سرویکس و لوله‌های ریوی دیده می‌شود اما در بافت مطبق سنگفرشی دیده نمی‌شود. این پروتئین در شکل‌گیری غشا و اتصالات سلولی نقش دارد (۷). پروفایل بیان سیتوکراتین‌ها امروزه به طور رایجی برای کمک به تشخیص ضایعه‌ی اولیه و همچنین شناسایی محل

یک پاتولوژیست از نظر بیان مارکر سیتوکراتین ۷ در سلول‌های توموری بررسی شدند. به وسیله‌ی میکروسکوپ نوری در پرسلول‌ترین کانون بدون نکروز و خونریزی ۱۰۰۰ سلول تومورال شمارش گردیده و درصد سلول‌های تومورال تعیین گردید. رنگ‌آمیزی کمتر از ۵٪ سلول‌ها به عنوان منفی، رنگ‌آمیزی ۲۵-۵۰٪ سلول‌ها به عنوان ضعیف +، رنگ‌آمیزی ۵۰-۷۵٪ سلول‌ها به عنوان متوسط ++، رنگ‌آمیزی ۷۵-۱۰۰٪ سلول‌ها به عنوان قوی +++ و رنگ‌آمیزی بیش از ۷۵٪ سلول‌ها به عنوان شدید ++++ در نظر گرفته شد (۲۰). برای بررسی ارتباط آماری بین متغیرهای پژوهش از آزمونهای آماری من ویتنی و تی-تست و Anova یک طرفه استفاده شده و معیار معنی دار بودن آماری  $P < 0.05$  در نظر گرفته شد. برای تجزیه و تحلیل داده‌های حاصل از پژوهش از نرم‌افزار آماری SPSS نسخه‌ی ۲۱ استفاده شد.

### نتایج

این مطالعه بر روی ۸۷ نمونه کارسینوم پاپیلری تیروئید انجام شده است. میانگین سنی کلی بیماران  $40/13 \pm 16/97$  بود. فراوانی و درصد به تفکیک هر جنس، فراوانی و درصد نمونه‌های با درگیری لنفاوی و نمونه‌های بدون درگیری لنفاوی، همچنین فراوانی و درصد نمونه‌های با تهاجم به کپسول و نمونه‌های بدون تهاجم به کپسول و اطلاعات مربوط به اندازه ی تومور و سن (به صورت میانگین و محدوده) در جدول ۱ ذکر شده است. فراوانی شدت بیان سیتوکراتین ۷ در گروه‌های مختلف ضعیف، متوسط، قوی و شدید نیز به تفکیک در جدول ۲ ذکر گردیده است. تمام نمونه‌ها بیان سیتوکراتین ۷ را نشان داده‌اند. درصد بیان سیتوکراتین ۷ در نمونه‌های مختلف این تومورها بین ۵٪ تا ۸۱٪ متغیر است.

به هریک از تومورها تهیه و طی مراحل زیر رنگ‌آمیزی گردید. (Biogenex, USA)

ابتدا برش بافتی برای مدت چند ثانیه در محلول آب و الکل و نیز حمام آب گرم غوطه‌ور شده و بر روی اسلاید گذاشته شد. لام حاصل به مدت یک ساعت در دمای ۶۰ درجه‌ی سانتی‌گراد قرار گرفته و بعد از ذوب پارافین لام‌ها در سه ظرف گزیلول، هر کدام به مدت ده دقیقه و پس از آن در سه ظرف الکل به غلظت‌های ۱۰۰، ۹۶ و ۷۰٪ و در هر ظرف به مدت ۵ دقیقه گذاشته شدند. سپس روی لام‌ها پراکسید هیدروژن سه درصد به مدت ۱۰ دقیقه ریخته و با آب شست‌وشو داده شدند. در مرحله‌ی بعد روی لام‌ها بافر سیترات سدیم با  $\text{PH}=6$  ریخته و در اوتوکلاو ۱۲۰ درجه‌ی سانتی‌گراد و فشار ۱/۲ اتمسفر به مدت ده دقیقه قرار داده شدند. پس از شست‌وشوی لام‌ها با بافر TBS با  $\text{PH}=7.2-7.6$  یک قطره محلول بلوک پراکسیداز روی لام‌ها ریخته و بعد از ۵ دقیقه دو بار لام‌ها با بافر TBS و هر بار به مدت ۵ دقیقه، شست‌وشو داده شدند. بعد از این زمان سطح لام‌ها را با محلول بلوک‌کننده‌ی پروتئین به مدت ۵ دقیقه پوشانده و بعد از این مدت مجدداً دو بار و هر بار سطح لام‌ها به مدت ۵ دقیقه با بافر TBS شست‌وشو داده شدند این اعمال جهت حذف آنتی‌بادی‌های اضافی انجام شد. در مرحله‌ی بعد سطح لام‌ها را با آنتی‌بادی سیتوکراتین ۷ پوشانده و به مدت یک ساعت آنتی‌بادی بر روی لام نگه‌داشته شد. بعد از این زمان سطح لام دو بار و هر بار ۵ دقیقه با بافر TBS شست‌وشو داده شد. سپس در مرحله‌ی ایجاد کنتراست لام‌ها در رنگ هماتوکسیلین به مدت یک دقیقه قرار داده شدند و نهایتاً مرحله‌ی آب‌گیری بافت‌ها با الکل به ترتیب به غلظت ۶۰، ۹۷ و ۱۰۰٪ انجام گردید. سپس لام‌ها در دو ظرف گزیلول قرار داده شد و شفاف کردن لام‌ها صورت گرفت. از محلول Histomount دو قطره به لام اضافه و بر روی نمونه لامل گذاشته شد. در پایان لام حاصل از رنگ‌آمیزی، در بزرگ‌نمایی  $40\times$  توسط

جدول ۱. اطلاعات سن، جنس و مشخصات تومور

جنسیت	مذکر	۷۶ (%/۸۷/۴)
	مؤنث	۱۱ (%/۱۲/۶)
درگیری عقده لنفاوی	درگیر	۶۶ (%/۷۵/۹)
	بدون درگیری	۲۱ (%/۲۴/۱)
تهاجم به کپسول	با تهاجم	۴۳ (%/۴۹/۴)
	بدون تهاجم	۴۴ (%/۵۰/۶)
اندازه تومور	میانگین	۳/۶۸+۲/۲۵
	محدوده	۰/۵-۱۴
سن	<۲۰	۱۰ (%/۱۱/۵)
	<۲۰-۴۰	۳۹ (%/۴۴/۸)
	<۴۰-۶۰	۲۸ (%/۳۲/۲)
	>۸۰	۱۰ (%/۱۱/۵)

جدول ۲. فراوانی شدت بیان سیتوکراتین ۷

فراوانی شدت بیان سیتوکراتین		
درصد	فراوانی	شدت رنگ آمیزی
۴۳/۷	۳۸	ضعیف (۵-۲۵٪)
۴۲/۵	۳۷	متوسط (۲۵-۵۰٪)
۱۲/۶	۱۱	قوی (۵۰-۷۵٪)
۱/۱	۱	شدید (بالای ۷۵٪)
۱۰۰	۸۷	مجموع

متغیرها دیده نشد ( $P=0.493$ ). بررسی ارتباط بین شدت بیان سیتوکراتین ۷ با جنسیت ارتباط آماری معنی‌داری را بین این متغیرها نشان نداد (آزمون آماری من ویتنی) ( $P=0.75$ ). با بررسی ارتباط بین وضعیت بیان سیتوکراتین ۷ با وضعیت درگیری غدد لنفاوی در نمونه‌های بیماران مبتلا به کارسینوم پاپیلری تیروئید ارتباط آماری معنی‌داری بین این متغیرها وجود داشت. (آزمون آماری من ویتنی) ( $P=0.03$ ). به طوری که در هیچ‌یک از نمونه‌های دارای بیان قوی و شدید سیتوکراتین ۷، درگیری غدد لنفاوی مشاهده نشد. با بررسی ارتباط بین وضعیت بیان سیتوکراتین ۷ با وضعیت تهاجم به کپسول در نمونه‌های بیماران مبتلا به کارسینوم پاپیلری تیروئید ارتباط آماری معنی‌داری بین این متغیرها وجود نداشت (آزمون آماری من ویتنی) ( $P=0.48$ ) اطلاعات تکمیلی در جدول ۳ ذکر گردیده است.

با بررسی ارتباط بین سن با شدت بیان سیتوکراتین ۷ تفاوت آماری معنی‌داری بین مجموع ۴ گروه دیده نشد (آزمون آماری ANOVA یک طرفه) ( $P=0.461$ )؛ اما با توجه به تعداد کم نمونه‌های دارای بیان قوی و شدید، ارتباط سن را در دو گروه دارای بیان قوی و شدید با دو گروه دارای بیان متوسط و ضعیف سیتوکراتین ۷ (با استفاده از تست  $t$  مستقل) مورد بررسی قرار دادیم و بر این اساس مشخص شد در بیماران دارای بیان ضعیف و متوسط سیتوکراتین ۷، میانگین سنی بیماران به طور معنی‌داری بیشتر از گروه دارای بیان قوی و شدید این مارکر است ( $P=0.005$ ). بررسی ارتباط بین شدت بیان سیتوکراتین ۷ با اندازه‌ی تومور ارتباط آماری معنی‌داری را بین این متغیرها نشان نداد (آزمون آماری Anova یک طرفه) ( $P=0.720$ ). بعد از ترکیب گروه‌های دارای بیان ضعیف و متوسط و گروه‌های دارای بیان قوی و شدید با یکدیگر نیز (با استفاده از تست  $t$  مستقل) ارتباط آماری معنی‌داری بین این

جدول ۳. رابطه‌ی شدت بیان سیتوکراتین ۷ با عوامل مؤثر در پیش‌آگهی (سن، اندازه‌ی تومور، جنسیت، درگیری لنفاوی و تهاجم به کپسول)

وضعیت بیان	سن (میانگین $\pm$ انحراف معیار)	اندازه (میانگین $\pm$ انحراف معیار)	جنسیت		درگیری لنفاوی		تهاجم به کپسول	
			مرد	زن	دارد	ندارد	دارد	ندارد
ضعیف (/۲۵-۵)	۴۰/۲۸ $\pm$ ۱۸/۱۴	۳/۵۶ $\pm$ ۲/۶۵	۴	۳۴	۹	۲۹	۱۷	۲۱
متوسط (/۵۰-۲۵)	۴۲/۲۴ $\pm$ ۱۷/۸۰	۳/۹۴ $\pm$ ۱/۸۹	۵	۳۲	۱۲	۲۵	۲۱	۱۶
قوی (/۷۵ تا ۵۰)	۴۲/۲۴ $\pm$ ۱۷/۸۰	۳/۳۸ $\pm$ ۲/۰۴	۲	۹	۰	۱۱	۵	۶
شدید (بالای /۷۵)	۳۳/۳۶ $\pm$ ۶/۵۴	۳/۳۸ $\pm$ ۲/۰۴	۰	۱	۰	۱	۰	۱

## بحث

امروزه بررسی اثر بیان مارکرهای مختلف ایمونوهیستوشیمی بر فاکتورهای پروگنوستیک در سرطان‌های مختلف بسیار مورد توجه محققین قرار گرفته است. از این بین نقش بیان سیتوکراتین‌ها در پیش‌آگهی و پیش‌بینی رفتار بسیاری از تومورها اثبات شده است (۲۱) و (۱۲). بر این اساس در این مطالعه ما به بررسی نقش بیان سیتوکراتین ۷ بر برخی فاکتورهای مؤثر در پیش‌آگهی کارسینوم پاپیلری تیروئید پرداختیم. بر اساس نتایج به دست آمده از این پژوهش مارکر ایمونوهیستوشیمی سیتوکراتین ۷ در تمام نمونه‌های کارسینوم پاپیلری تیروئید با شدت‌های مختلف بیان می‌شود و بیشترین فراوانی آن مربوط به رنگ‌آمیزی ضعیف (+) و متوسط (++) می‌باشد. بر این اساس، بیان کاهش‌یافته‌ی سیتوکراتین ۷ در این بیماران با افزایش سن و درگیری گره‌های لنفاوی به عنوان فاکتورهای مؤثر بر پیش‌آگهی تومور مرتبط بود اما با جنسیت، تهاجم به کپسول و اندازه‌ی تومور که فاکتورهای مؤثر دیگر در این زمینه هستند ارتباطی نداشت.

در مطالعه‌ی انجام شده توسط Kim در کشور کره نیز بیان سیتوکراتین ۷ در ۹۶/۴٪ موارد کارسینوم پاپیلری تیروئید مشاهده شد (۲۲). نتایج این مطالعات نیز تقریباً مشابه مطالعه‌ی ما بوده است و مؤید ارزش تشخیصی مارکر ایمونوهیستوشیمی سیتوکراتین ۷ در شناسایی و تشخیص کارسینوم پاپیلری تیروئید در موارد دارای تمایز ضعیف و همچنین موارد متاستاتیک با منشأ ناشناخته می‌باشد که می‌تواند در کنار مارکرهای دیگری مثل TTF1 و تیروگلوبین در تعیین منشأ تیروئیدی این تومورها مؤثر باشد. در مطالعات قبلی نیز کارسینوم‌های تیروئیدی در دسته‌ی تومورهای سیتوکراتین ۷ مثبت و سیتوکراتین ۲۰ منفی طبقه‌بندی شده‌اند (۸).

در این مطالعه نمونه‌های مربوط به بیماران دارای بیان ضعیف و متوسط سیتوکراتین ۷ به طور معنی‌داری سن بالاتری از نمونه‌های دارای بیان قوی و شدید این مارکر داشتند. در مجموع مطالعات مختلف سن بالای ۴۵ سال را به عنوان یک فاکتور نامطلوب در پیش‌آگهی بالینی تیروئید مطرح کرده‌اند. مطالعه‌ای که Kim و همکارانش انجام دادند ارتباط آماری معنی‌داری را بین این متغیرها نشان نداد (۲۲)

که با نتایج مطالعه‌ی ما متفاوت است. این تفاوت می‌تواند ناشی از نحوه‌ی درجه‌بندی متفاوت وضعیت بیان سیتوکراتین ۷ در این دو مطالعه باشد. بررسی ارتباط بین وضعیت بیان سیتوکراتین ۷ و وضعیت درگیری غدد لنفاوی در مطالعه‌ی ما ارتباط آماری معنی‌داری را نشان داد. به طوری که بیماران دارای بیان ضعیف و متوسط سیتوکراتین ۷ فراوانی بیشتری از درگیری گره‌های لنفاوی را در مقایسه با نمونه‌های دارای بیان قوی و شدید این مارکر نشان دادند اگرچه طبق نتایج مطالعات مختلف، متاستاز به غدد لنفاوی از کارسینوم پاپیلری در مقایسه با دیگر کارسینوم‌ها از اهمیت کمتری برخوردار است با این وجود همچنان درگیری غدد لنفاوی و گسترش به خارج از تیروئید دارای اثر منفی روی پیش‌آگهی کارسینوم تیروئید می‌باشد. بنابراین می‌توان گفت عدم درگیری غدد لنفاوی در نمونه‌های دارای بیان قوی و شدید سیتوکراتین ۷ مطرح‌کننده‌ی اثر مطلوب بیان این مارکر بر پیش‌آگهی کارسینوم پاپیلری تیروئید است. با توجه به ارتباط بیان کاهش‌یافته‌ی سیتوکراتین ۷ با درگیری غدد لنفاوی، این وضعیت می‌تواند مطرح‌کننده‌ی تمایز ضعیف‌تر این تومور و رفتار تهاجمی‌تر آن در موارد دارای بیان ضعیف سیتوکراتین ۷ باشد. در مطالعات صورت گرفته در برخی دیگر از سرطان‌ها مثل سرطان مری، افزایش بیان سیتوکراتین ۷ با بقای کمتر بیماران همراه بوده است (۱۲). این تفاوت می‌تواند به دلیل تفاوت‌های اختصاصی بافت‌ها و عملکرد سیتوکراتین ۷ یا در اثر کاهش بیان سیتوکراتین ۷ در طی پیشرفت کارسینوم پاپیلری تیروئید باشد. در مطالعات دیگر نیز بیان ایمونوهیستوشیمی مارکرهای ای-کادهرین، BAX و CD10 با درگیری غدد لنفاوی در کارسینوم پاپیلری تیروئید مرتبط بوده است (۲۳) و (۲۴). این یافته‌ها با دو مطالعه در مورد بیومارکر MMP9 تطابق دارد که در آن‌ها نیز رابطه‌ی معنی‌داری بین بیان آنتی‌ژن و درگیری غدد لنفاوی وجود داشته است (۲۵) و (۲۶). بین وضعیت بیان مارکر سیتوکراتین ۷ و اندازه‌ی تومور به عنوان یک فاکتور مهم مؤثر بر پیش‌آگهی کارسینوم پاپیلری تیروئید ارتباط آماری معنی‌داری در مطالعه‌ی ما مشاهده نشد. هرچند در نمونه‌های دارای بیان ضعیف و متوسط سیتوکراتین ۷، میانگین اندازه‌ی تومور

لنفای اما بین میزان بیان این مارکر با اندازه‌ی تومور و تهاجم به کپسول به عنوان شاخص‌های مهم مؤثر بر پیش‌آگهی ارتباط معنی‌داری مشاهده نشد. بنابراین با توجه به نتایج متناقض به دست آمده در این زمینه در این مطالعه و همچنین سایر مطالعات انجام شده، نتیجه‌گیری قطعی در مورد نقش مؤثر بر پیش‌آگهی بیان سیتوکراتین ۷ در نمونه‌های کارسینوم پاپیلری تیروئید امکان‌پذیر نمی‌باشد.

### ملاحظات اخلاقی

مطالعه‌ی حاضر با کد اخلاق IR.Shahed.REC.1396.112 در کمیته‌ی اخلاق طرح‌های پژوهشی دانشگاه شاهد تصویب شده است.

مختصری بیشتر از نمونه‌های دارای بیان قوی و شدید بود اما این تفاوت از نظر آماری معنی‌دار نبود. با توجه به این‌که اندازه‌ی تومور در مطالعه‌ی ما ارتباط معنی‌داری را با وضعیت بیان سیتوکراتین ۷ نشان نداد، به نظر می‌رسد بیان سیتوکراتین ۷ می‌تواند نقش کلیدی و مستقل از اندازه‌ی تومور در متاستاز به غدد لنفاوی داشته باشد و در صورتی که بیان آن در تومور افزایش یابد، علی‌رغم افزایش اندازه‌ی تومور احتمال درگیری غدد لنفاوی افزایش نمی‌یابد. البته با توجه به این‌که بیان سیتوکراتین ۷ در تمام نمونه‌های تومور تیروئید و حتی تیروئید نرمال مشاهده می‌شود بنابراین درجه‌بندی شدت بیان سیتوکراتین ۷ مانند روش ذکر شده در مطالعه‌ی حاضر می‌تواند تا حدودی نقش پروگنوستیک سیتوکراتین ۷ را در این بیماران نمایان سازد. بر اساس نتایج به دست آمده، علی‌رغم ارتباط بین میزان بیان ایمونوهیستوشیمیایی سیتوکراتین ۷ با درگیری غدد

### منابع

1. Agate L, Lorusso L, Elisei R. New and old knowledge on differentiated thyroid cancer: Epidemiology and risk factors. *Journal of Endocrinological Investigation* 2012; 35(6): 3-9. PMID: 23014067.
2. Cancer office. 2009-2010 National cancer report. Tehran: Ministry of Health and Medical Education; 2013.
3. Abdullah MI, Junit SM, Leong K, Jayapalan JJ, Karikalan B, Hashim OH. Papillary thyroid cancer: Genetic Alterations and molecular biomarker investigations. *International Journal of Medical Science* 2019; 16(3):450-460. doi: 10.7150/ijms.29935.
4. Jalali Nadoushan MR, Davati A, Hassanpour M. Relation between E-Cadherin expressions in papillary thyroid carcinoma with some prognostic factors. *Quarterly of Horizon of Medical Science* 2014; 19 (4):192-196.
5. Rosai J. Rosai and Ackerman's surgical pathology. 11th Ed. New York: Mosby; 2017.
6. Cao J, Chen C, Wang QL, Gee MH. Clinicopathological features and prognosis of familial papillary thyroid carcinoma- a large- scale, matched, case control study. *Clinical Endocrinology* 2016; 84(4):598-606. doi: 10.1111/cen.12859.
7. Kumar A, Jagannathan N. Cytokeratin: A review on current concepts. *International Journal of Orofacial Biology* 2018; 2(1): 6-11. doi: 10.4103/ijofb.ijofb\_3\_18.
8. Selves J, Long-Mira E, Mathieu MC, Rochaix P, Ilie M. Immunohistochemistry for diagnosis of metastatic carcinomas of unknown primary site. *Cancers* 2018; 10(4):108. doi: 10.3390/cancers10040108.
9. Ordonez NG. Broad-spectrum immunohistochemical epithelial markers: A review. *Human Pathology* 2013; 44(7):1195-215. doi: 10.1016/j.humpath.2012.11.016.
10. Luo HT, Liang CX, Luo RC, GU WG. Identification of relevant prognostic values of cytokeratin 20 and cytokeratin 7 expressions in lung cancer. *Bioscience Reports* 2017; 37(6):BSR20171086. doi: 10.1042/BSR20171086.
11. Yun SP, Seo HI. Prognostic impact of immunohistochemical expression of CK7



- and CK20 in curatively resected ampulla of Vater cancer. *BMC Gastroenterology* 2015; 15:165. doi: 10.1186/s12876-015-0396-x.
12. Xu Y, Wang W, Li L, Liu J, Wu X, Yu J, et al. FOXA1 and CK7 expression in esophageal squamous cell carcinoma and its prognostic significance. *Neoplasma* 2018; 65(3):469-476. doi: 10.4149/neo\_2018\_170529N384.
  13. Jalali Nadoushan MR, Siadati S, Davati A, Torabi Parizi G, Ghasemi S. Cytokeratin 7 expression in gastric and colorectal adenocarcinoma: Correlation with prognostic factors. *Caspian Journal of Internal Medicine* 2015; 6(4): 229-232. PMID: PMC4649273.
  14. Fei F, Li C, Cao Y, Liu K, Du J, Gu Y, et al. CK7 expression associates with the location, differentiation, lymphnode metastasis and the Dukes stage of primary colorectal cancers. *Journal of Cancer* 2019; 10(11):2510-2519. doi: 10.7150/jca.29397. eCollection 2019.
  15. Kaliszewski K, Diakowska D, Strutynska-Karpinska M, Rzeszutko M, Grzegorzolka J, Dziegiel P, et al. Expression of cytokeratin-19 in the classical subtype of papillary thyroid carcinoma: the experience of one center in the Silesian region. *Folia Histochemica Cytobiologica* 2016; 54(4):193-201. doi: 10.5603/FHC.a2016.0025.
  16. Dencic T, Cvejic D, Paunovic I, Tatic S, Havelka M, Savin S. Cytokeratin 19 expression discriminates papillary thyroid carcinomas from other thyroid lesions and predicts its aggressive behavior. *Medical Oncology* 2013; 30(1):362. doi: 10.1007/s12032-012-0362-1.
  17. Abdou AG, Shabaan M, Abdallha R, Nabil N. Diagnostic value of TROP-2 and CK19 expression in papillary thyroid carcinoma in both surgical and cytological specimens. *Clinical Pathology* 2019; 12:2632010X19863047. doi: 10.1177/2632010X19863047.
  18. Calanjiu CM, Simionescu CE, Stepan AE, Cernea D, Zavoi RE, Margaritescu C. The expression of CK19, Vimentin and E-Cadherin in differentiated thyroid carcinomas. *Romanian Journal of Morphology and Embryology* 2014; 55(3): 919-925.
  19. Liu H, Lin F. Application of immunohistochemistry in thyroid pathology. *Archives of Pathology and Laboratory Medicine* 2015; 139(1):67-82. doi: 10.5858/arpa.2014-0056-RA.
  20. Jalali nadoushan MR, Heshmati M, Gholami Kelishomi S. Comparison of expression of cytokeratin 7 on epithelium of nasal polyps and mucosa of chronic rhinosinusitis. *Journal of Basic and Clinical Pathophysiology* 2015; 3(2): 1-4. doi:10.22070/JBCP.2015.223
  21. Liu LZ, Yang LX, Zheng BH, Dong P, Liu XY, Wang Z, et al. CK7/CK19 index: A potential prognostic factor for postoperative intrahepatic cholangiocarcinoma patients. *Journal of Surgical Oncology* 2018; 117(7):1531-1539. doi: 10.1002/jso.25027.
  22. Kim HJ, Kim YS, Kim SW, Kim KC. Expression of Cyclin D1, Cytokeratin 7, Cytokeratin 20 and Vimentin in papillary thyroid cancer and relationship with patient's prognostic factors. *The Korean Journal of Endocrine Surgery* 12(2):92-96. doi:10.16956/kjes.2012.12.2.92.
  23. Heshmati M, Jalali nadoushan MR, Jafari F, Moradi F. Relationship between CD10 expression with some prognostic factors of papillary thyroid carcinoma. *Journal of Advances in Medical and Biomedical Research* 2017; 25(109): 120-129.
  24. Jalali nadoushan MR, Sarmastzadeh T, Davati A. Comparison of BAX expression in papillary carcinoma and papillary microcarcinoma of thyroid and its relationship with prognostic factors. *Scientific Journal of Kurdistan University Medical Sciences* 2017; 22(87):43-49.
  25. Marecko I, Cvejic D, Selemetjev S. Enhanced activation of matrix metalloproteinase-9 correlates with the degree of papillary thyroid carcinoma infiltration. *Croatian Medical Journal* 2014; 55(2):128-137. doi: 10.3325/cmj.2014.55.128.
  26. Liu X, Su C, Xu J, Zhou D, Yan H, Li W, et al. Immunohistochemical analysis of matrix metalloproteinase-9 predicts papillary thyroid carcinoma prognosis. *Oncology Letters* 2019; 17(2):2308-2316. doi: 10.3892/ol.2018.9850.