DOI: 10.48305/jims.v42.i795.1106

مجله دانشکده پزشکی اصفهان | سال چهل و دوم/شماره‌ی ۷۹۵/هفته‌ی سوم بهمن ۱۴۰۳

تاریخ دریافت: ۱۴۰۳/۰۳/۲۵ | تاریخ پذیرش: ۱۴۰۳/۰۷/۲۸ | تاریخ چاپ: ۱۴۰۳/۱۱/۲۳

بررسی رابطه‌ی بین بیان پروتئین CD44 و شاخص تکثیر سلولی (Ki67) در منتژیوم

پروین محزونی [۱]، منصوره خدایاری [۲]

مقاله پژوهشی

چکیده

مقدمه: CD44 در بسیاری از تومورها، بیش از حد بیان می‌شود و از طریق تأثیر بر عوامل ریزمحیطی باعث تشکیل تومور می‌گردد. این مطالعه با هدف بررسی بیان پروتئین CD44 و Ki-۶۷ با روش ایمنو هیستوشیمی در انواع هیستولوژیک منتژیوم و ارتباط نتایج بیان آنها با متغیرهای بالینی پاتولوژیک منتژیوم انجام شد.

روش‌ها: این مطالعه‌ی مقطعی بر روی ۴۰ بلوک بافتی بیمار مبتلا به منتژیوم در بیمارستان الزهرا (س) اصفهان در سال ۹۹-۱۳۹۷ انجام شد. رنگ‌آمیزی ایمونوهیستوشیمی با استفاده از آنتی‌بادی مونوکلونال علیه CD44 و Ki-67 به طور جداگانه در هر لام انجام شد. تمام اسلایدها با استفاده از میکروسکوپ نوری الیمپوس با لنزهای X۲۰ و X۴۰ مورد بررسی قرار گرفتند. کنترل مثبت مورد استفاده برای CD44 و Ki-67 به ترتیب بافت لوزه و یک مورد کارسینوم داکتال مهاجم برست با شاخص تکثیری Ki-67بالا بود.

یافته‌ها: بین سن، جنس و عود بیماری با بیان CD44 ارتباط معنی‌داری وجود نداشت. فعالیت تکثیری Ki-67 در گرید I با میانگین ۲۵/۱ ± ۰/۴۶ به طور معنی‌داری کمتر از درجه‌ی II و III با میانگین ۱۷/۱۳ ± ۴۹/۲۰ بود. سایر متغیرها مانند سن، جنس وعود منتژیوم با فعالیت پرولیفراتیو Ki-67 ارتباط معنی‌داری نداشتند. بین بیان پروتئین CD44 و Ki-67 با روش ایمنوهیستوشیمی رابطه‌ی مستقیم وجود داشت.

نتیجه‌گیری: CD44 مارکر تهاجمی در منتژیوم است، زیرا در منتژیوم‌های درجه II و III به‌طور معنی‌داری بیان می‌شود و با شاخص تکثیری Ki-67 بالاتر همبستگی مثبت دارد. علاوه بر این، فعالیت تکثیر Ki-67 با درجات بالاتر منتژیوم و تهاجم مغزی ارتباط معنی‌داری داشت.

واژگان کلیدی: ایمونوهیستوشیمی؛ CD44؛ منتژیوم؛ Ki-67

ارجاع: محزونی پروین، خدایاری منصوره. **بررسی رابطه‌ی بین بیان پروتئین CD44 و شاخص تکثیر سلولی (Ki67) در منتژیوم.** مجله دانشکده پزشکی اصفهان ۱۴۰۳؛ ۴۲ (۷۹۵): ۱۱۰۶-۱۱۱۳.

مقدمه

منتژیوم، شایع‌ترین تومور اولیه‌ی داخل جمجمه و نئوپلاسم اینترادورال نخاعی می‌باشد (۱)، که بیش از یک سوم تومورهای سیستم عصبی مرکزی (Central nervous system) CNS در بزرگسالان، با نسبت زن به مرد ۱:۲ را تشکیل می‌دهد. مطالعات تصویربرداری و کالبدشکافی نشان می‌دهد که بروز منتژیوم نزدیک به ۳ درصد در جمعیت است و بروز منتژیوم در سال‌های اخیر ثابت است (۲).

منتژیوم، از سلول‌های لپتومننژکلاهک آراکنوییدمنشأ می‌گیرد. منتژیوم طبق طبقه‌بندی تومورهای سیستم عصبی مرکزی سازمان جهانی بهداشت (World Health Organization) WHO در سال ۲۰۱۶، از I تا III درجه‌بندی می‌شود. اخیراً تهاجم مغزی معیاری برای تشخیص منتژیوم آتیپیک (۳) در نظر گرفته شده است. اغلب، منتژیوم درجه یک با رفتار خوش‌خیم مشخص می‌شود، برخلاف منتژیوم‌های درجه‌ی II/III که پیش‌آگهی ضعیفی دارند (٤، ٥).

درجه‌بندی بافت‌شناسی، مهم‌ترین عامل در پیش‌آگهی منتژیوم در نظر گرفته می‌شود (٦). با این حال عود پس از رزکسیون کامل منتژیوما با درگیری استخوان و سخت‌شامه، ۸۰ درصد موارد جراحی با رزکسیون ناقص و ۲۰ درصد موارد با رزکسیون کامل جراحی حتی در برخی موارد تومور درجه پایین، رخ می‌دهد (۷). این امر منجر به مطالعه‌ی سایر عوامل و مارکرهای مختلف ایمونوهیستوشیمی برای پیش‌بینی رفتار منتژیوم و تشخیص پیشرفت منتژیوم شده است (۸).

CD44 یک گلیکوپروتئین غشای سلولی است که در فرایندهای سلولی متنوعی از جمله تکثیر، آپوپتوز، آنژیوژنز، تنظیم چسبندگی

۱- استاد، گروه آسیب‌شناسی، دانشکده‌ی پزشکی، بیمارستان الزهرا، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران

۲ – دستیار آسیب‌شناسی، گروه آسیب‌شناسی، دانشکده‌ی پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران

نویسنده‌ی مسؤول: منصوره خدایاری: دستیار آسیب‌شناسی، گروه آسیب‌شناسی، دانشکده‌ی پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران

Email: acckhuisf@yahoo.comr

سلولی و التهاب نقش دارد. جای تعجب نیست که CD44 در بسیاری از سرطان‌ها، از جمله سرطان‌های پوست، خون، سر و گردن، ریه، پستان، معده، روده بزرگ، پروستات، رحم و مغز بیان می‌شود. مطالعات نشان داده‌اند که سیگنال‌های انکوژنیک که مسیر برش متناوب را تنظیم می‌کنند سبب بیان CD44 در بدخیمی‌ها می‌شوند (۹، ۱۰).

در بین مولکول‌های چسبندگی سلولی، CD44 با تهاجم تومور و توانایی متاستاتیک مرتبط است که بر روی چندین نوع تومور، از جمله منتژیوما و گلیوبلاستوما مولتی فرمیس (GBM) و آستروسیتوم آناپلاستیک (۱۱) مورد مطالعه قرار گرفت. مطالعه نشان داد که CD44 تهاجم سلول‌های تومور GBM را در شرایط آزمایشگاهی افزایش می‌دهد. مهار CD44 با یک آنتی‌بادی مونوکلونال، تهاجم رده‌های سلولی GBM انسانی را تا ٦٤ درصد در مقایسه با گروه شاهد کاهش داد (۱۲). به طور مشابه، تنظیم مثبت CD٤٤ mRNA توسط فاکتور رشد اپیدرمی (EGF) در سلول‌های آستروسیتومای آناپلاستیک انسانی، تهاجم را افزایش داد. CD44 علاوه بر افزایش مهاجرت سلولی GBM، سبب افزایش تکثیر سلولی GBM می‌شود. اگرچه فعال‌سازی CD44 میتوژنیک است، آبشارهای سیگنالینگ دقیق به طور کامل مشخص نشده‌اند. مکانیسم‌ها احتمالاً شامل فعال شدن مسیرهای رشد و کاهش سرکوبگر تومور می‌باشد (۹، ۱۳).

مطالعات نشان داد که بیان آنتی‌بادی‌های ضد CD44 با استفاده از روش ایمونوهیستوشیمی، در تومورهای منگوتلیال، ترانزیشنال و تومورهای درجه بالاتر، به صورت متغیر شدیدتر از تومورهای درجه پایین بود. علاوه بر این، رابطه بین تهاجم به مغز و بیان CD44 در منتژیوم توسط مطالعات کمی بدون یافتن ارتباط واضح مورد بررسی قرار گرفته است (۱۰، ۱۳).

میزان بقای پنج ساله و پیش‌آگهی خوب تومور با افزایش درجه‌ی تومور کاهش می‌یابد و با افزایش عود تومور و مرگ و میر همراه است و میزان عود تومور به محل آناتومیک و برداشتن کامل تومور بستگی دارد (۲).

درمان انتخابی منتژیوم جراحی است و در صورت رزکسیون ناقص تومور و درجه بالا، رادیوتراپی انجام می‌شود (۸). اما به دلیل عوارض جانبی پرتودرمانی از جمله نئوپلاسم‌های ثانویه و بی‌اثر بودن داروهای شیمی‌درمانی، مطالعات گسترده‌ای در جهت درمان هدفمند در حال انجام است (۲، ۵، ٦).

Ki-67 مارکر تکثیر سلولی سلول‌های تومورال است و افزایش آن با سیر تهاجمی تومور در بسیاری از تومورهای انسانی ارتباط واضحی دارد. در منتژیوم‌های با درجه بالا، شاخص Ki-67 بالاتر است (۱۵).

Mostafa و Khairy، گزارش کردند که CD44 به شدت در منتژیوم‌های درجه ۲ یا ۳ بیان می‌شود و با شاخص‌های تکثیر Ki- 67 بالاتر همبستگی دارد. آنها به این نتیجه رسیدند که CD44 مارکر تهاجمی در منتژیوم است (١٦).

Kamamoto و همکاران، دریافتند که بیان بالای CD44 تمایل به بقای کمتردر منتژیوم‌های درجه ۲ یا ۳ را نشان می‌دهد. علاوه بر این، بیان استئوپونتین، که یکی از شرکای اتصال CD44 است، یک پیش‌بینی کننده‌ی قوی برای عود منتژیوم در منتژیوم های خوش‌خیم درجه ۱ است (۱۷). این مطالعات نشان داد که بیان بیش از حد CD44 و احتمالاً تعامل CD44 و شرکای لیگاند باعث افزایش تکثیر تومور در منتژیوم می‌شود.

هدف از این مطالعه، بررسی بیان پروتئین CD44 و Ki-67 با روش ایمنو هیستوشیمی در انواع مختلف هیستولوژیک در بلوک‌های بافتی تهیه شده از بافت تومورال بیماران منتژیوم و ارتباط نتایج بیان آنها با متغیرهای بالینی پاتولوژیک مختلف بود که احتمالاً می‌توان با سرکوب آن با داروهای خاص، از رشد و تهاجم تومور جلوگیری کرد.

روش‌ها

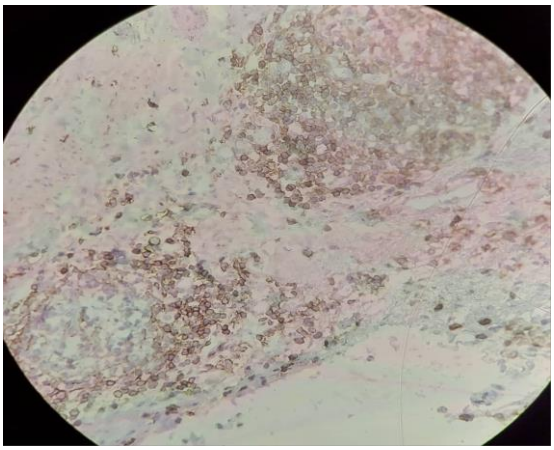
این مطالعه‌ی مقطعی (توصیفی- تحلیلی) بر روی ٤٠ بلوک بافت تومورال سیستم عصبی مرکزی بیماران مبتلا به منتژیوما، موجود در خزانه‌ی بیمارستان الزهرا(س) در شهر اصفهان در سال‌های ۱۳۹۷-۱۳۹۹ انجام شد.

نمونه‌های با تشخیص قطعی منتژیوما وارد مطالعه شدند و در صورت عدم کیفیت یا مطلوب نبودن میزان نمونه در بلوک پارافینی و در صورت همراهی تومور با سایر توده‌های بدخیم، نمونه از مطالعه خارج شد.

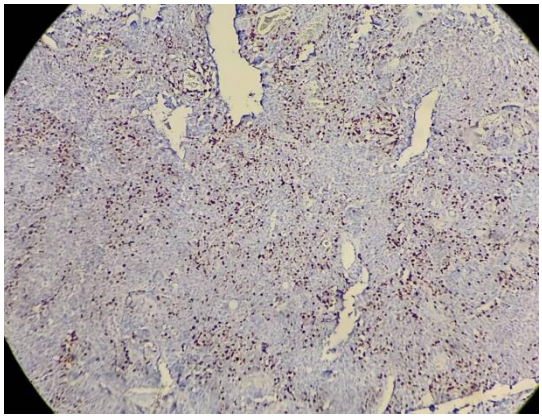
نمونه‌گیری به روش سرشماری از کلیه‌ی نمونه‌های موجود در خزانه‌ی بخش پاتولوژی بیمارستان الزهرا(س) در طی سال‌های ۹۷ تا ۹۹ انجام شد و حداقل تعداد نمونه ٤٠ مورد بود و بلوک‌های بافتی پارافینی از موارد منتژیوم انتخاب و از هر بلوک دو اسلاید میکروسکوپی با ضخامت ۵ میکرومتر تهیه شد. رنگ‌آمیزی ایمونوهیستوشیمی با استفاده از آنتی‌بادی مونوکلونال علیه CD44 (MRQ-13 و Q کد ۷۰۲، ژنوم، تهران، ایران) و Ki-67 (SP6 و Q کد ۳۱۰، ژنوم، تهران، ایران) به صورت جداگانه روی هر اسلاید انجام شد. همه‌ی اسلایدها با استفاده از میکروسکوپ نوری Olympus با لنزهای X۲۰ و X٤٠ مورد بررسی قرار گرفتند. کنترل مثبت مورد استفاده برای CD44 و Ki-67 به ترتیب بافت لوزه و موردی از کارسینوم داکتال مهاجم برست با شاخص تکثیر Ki-67 بالا بودند (۱۲).

رنگ‌آمیزی ایمنوهیستوشیمی CD44 از نظر وجود رنگ‌آمیزی غشایی یا سیتوپلاسمی به صورت نیمه کمی مورد ارزیابی قرار گرفت

و درصد سلول‌های رنگ‌آمیزی مثبت CD44 به صورت ۰-۵ درصد، ۵ تا ۵۰ درصد و > ۵۰ درصد، به ترتیب با درجه‌بندی به صورت خفیف، متوسط و شدید مشخص شد (۲۰). بیان Ki-67 از طریق شمارش ۱۰۰ هسته در کانون‌های شلوغ تومور به صورت درصد تعیین شد (۱۲). (شکل ۱ و ۲).



شکل ۱: بیان شدید پروتئین CD44 در نمونه‌های مورد مطالعه



شکل ۲: شاخص تکثیری Ki-67 بالا (۷۰ درصد) در نمونه‌های مورد مطالعه

سلول‌ها در مناطق با نکروز، مورفولوژی ضعیف یا در حاشیه برش‌ها در هر دو مارکر شمرده نشدند.

ارتباط نتایج حاصل از رنگ‌آمیزی CD44 با عوامل پیش‌آگهی چندگانه زیر مورد بررسی قرار گرفت:

اولین سن تشخیص تومور، جنسیت بیمار، درجه یا گرید تومور، تهاجم مغزی، نوع تومور(اولیه یا عود کرده)، اندکس پرولیفراسیون سلولی (Ki-67).

داده‌های جمع‌آوری شده بصورت (میانگین ± انحراف معیار) یا تعداد (درصد) نشان داده شد. در بررسی توزیع فراوانی متغیرهای کیفی در بین بیان‌های مختلف CD44 از آزمون Chi-square استفاده شد. با توجه به نتیجه‌ی حاصل از آزمون Kolmogorov-Smirnov مبنی بر غیرنرمال بودن توزیع داده‌ها، جهت مقایسه‌ی میانگین متغیرهای کمی در بین بیان‌های مختلف CD44 از آزمون Mann-Whitney استفاده شد. همچنین جهت بررسی ارتباط بیان CD44 با فعالیت تکثیری Ki-67 از ضریب همبستگی Spearman استفاده شد. در کلیه‌ی مطالعه، سطح معنی‌داری کمتر از ۰/۰۵ در نظر گرفته شد.

یافته‌ها

در این مطالعه بلوک بافت تومورال سیستم عصبی مرکزی ۴۰ بیمار مبتلا به منتژیوما مورد بررسی قرار گرفت. این بیماران ۴۵ درصد مذکر و ۵۵ درصد مونث بود، که شدت بیماری در بیش از نیمی از نمونه‌ها (۸۰ درصد) از گرید II, III بوده است. ۱۰ مورد (۲۵ درصد) از بیماران نیز عود مجدد بیماری داشته‌اند.

در بررسی ارتباط بیان CD44 با خصوصیات پایه و کلینیکالی این بیماران مشخص شد که اگرچه بیان CD44 در سنین بالاتر و درجات بیشتر بیماری نمایان‌تر بوده ولی از نظر آماری هیچ یک از فاکتورهای سن، جنسیت، گرید و عود بیماری ارتباط معنی‌داری با بیان این پروتئین نداشته‌اند (P > ۰/۰۵) (جدول ۱).

همچنین فعالیت تکثیری Ki-67 از ۱ تا ۷۰ درصد متغیر بوده است. فعالیت تکثیری Ki-67 در گرید I بیماری با میانگین ۱/۲۵ ± ۰/۴۶ بطور معنی‌داری کمتر از گرید II, III بیماری با میانگین ۱۷/۱۳ ± ۲۰/۴۹ بوده است (P < ۰/۰۰۱). اما سایر متغیرها نظیر سن، جنس، عود منتژیوم، ارتباط معنی‌داری با فعالیت تکثیری Ki-۶۷ نداشته است (P > ۰/۰۵) (جدول ۲).

در بررسی فعالیت تکثیری Ki-67 با درجات خفیف، متوسط و شدید بیان CD۴۴ به ترتیب با میانگین ۴/۲۱ ± ۴/۸۱، ۱۶/۴۶ ± ۱۸/۵۶ و ۳۳/۰۰ ± ۲۷/۰۵ بوده است، بطوری که فعالیت تکثیری Ki-67 در بیان خفیف این ژن، بطور معنی‌داری کمتر از بیان متوسط و شدید این ژن بوده است (P < ۰/۰۵) اما در بیان متوسط و شدید این ژن فعالیت تکثیری Ki-67 اختلاف معنی‌داری نداشته است (P > ۰/۰۵). بعلاوه ارتباط بین بیان پروتئین CD44 و Ki-67 با روش ایمنوهیستوشیمی با ضریب همبستگی Spearman برابر با ۰/۵۶۱ مستقیم و معنی‌دار بوده است (P < ۰/۰۰۱) (جدول ۳، شکل ۳).

CD ٤٤، عضوی از خانواده‌ی مولکول‌های چسبنده‌ی سلولی، یک گلیکوپروتئین سطح سلولی است که عملکردهای مختلفی مانند تکثیر سلولی، مهاجرت و انتقال سیگنال‌های حیاتی را دارد. علاوه بر این، CD ٤٤ جزء مارکرهای سلول‌های بنیادی سرطانی است که پیشرفت تومور را در سرطان‌های متعدد نشان می‌دهد. متعاقباً، بسیاری از تحقیقات فعلی، نقش این مارکر را در تشخیص و درمان هدفمند

جدول۱: بررسی ارتباط بیان CD44 با خصوصیات پایه و بالینی بیماران

متغیر		تعداد (درصد)	بیان CD44			P
			خفیف (۱۹ نمونه)	متوسط (۱۳نمونه)	شدید (۸ نمونه)	
جنسیت	مرد	۱۸ (۴۵/۰)	۹ (۴۷/۴)	۵ (۳۸/۵)	۴ (۵۰/۰)	۰/۸۴۰
	زن	۲۲ (۵۰/۰)	۱۰ (۵۲/۶)	۸ (۶۱/۵)	۴ (۵۰/۰)	
سن	کمتر از ۵۰	۵ (۱۲/۵)	۲ (۱۰/۵)	۲ (۱۵/۴)	۱ (۱۲/۵)	۰/۹۲۰
	بیشتر از ۵۰	۳۵ (۸۷/۵)	۱۷ (۸۹/۵)	۱۱ (۸۴/۶)	۷ (۸۷/۵)	
درجه	I	۸ (۲۰/۰)	۶ (۳۱/۶)	۲ (۱۵/۴)	۰ (۰)	۰/۱۵۲
	II, III	۳۲ (۸۰/۰)	۱۳ (۶۸/۴)	۱۱ (۸۴/۶)	۸ (۱۰۰)	
عود	منفی	۳۰ (۷۵/۰)	۱۴ (۷۳/۷)	۱۰ (۷۶/۹)	۶ (۷۵/۰)	۰/۹۷۹
	مثبت	۱۰ (۲۵/۰)	۵ (۲۶/۳)	۳ (۲۳/۱)	۲ (۲۵/۰)	

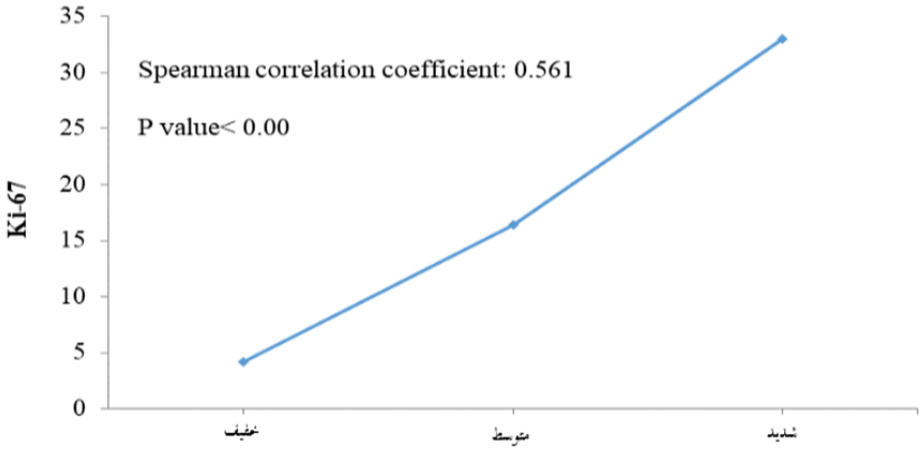
جدول۲: بررسی ارتباط فعالیت تکثیری Ki-67 با خصوصیات پایه و بالینی بیماران

متغیر		تعداد (درصد)	Ki-67		P
		n = ٤٠	میانگین ± انحراف معیار		
جنسیت	مرد	۱۸ (۴۵/۰)	۱۵/۳۹	۲۱/۶۷	۰/۶۷۷
	زن	۲۲ (۵۵/۰)	۱۲/۷۷	۱۷/۷۱	
سن	کمتر از ۵۰	۵ (۱۲/۵)	۲۸/۶۰	۳۷/۷۹	۰/۰۷۰
	بیشتر از ۵۰	۳۵ (۸۷/۵)	۱۱/۸۶	۱۵/۰۵	
درجه	I	۸ (۲۰/۰)	۱/۲۵	۰/۴۶	< ۰/۰۰۱
	II, III	۳۲ (۸۰/۰)	۱۷/۱۳	۲۰/۴۹	
عود	منفی	۳۰ (۷۵/۰)	۱۴/۹۳	۲۱/۵۹	۰/۵۸۵
	مثبت	۱۰ (۲۵/۰)	۱۱/۰۰	۱۰/۵۱	

جدول۳: مقایسه‌ی میانگین فعالیت تکثیری Ki-67 با بیان CD44

متغیر	تعداد = ٤٠	CD44بیان			P *	P *	P *
		خفیف (۱۹ نمونه)	متوسط (۱۳ نمونه)	شدید (۸ نمونه)			
Ki-67	۱۳/۹۵ ± ۱۹/۳۷	۴/۲۱ ± ۴/۸۱	۱۶/۴۶ ± ۱۸/۵۶	۳۳/۰۰ ± ۲۷/۰۵	۰/۰۰۵	۰/۰۰۴	۰/۲۱۰

*: سطح معنی‌داری حاصل از آزمون Mann-Whitney جهت مقایسه میانگین Ki-67 در بین دو بیان خفیف و متوسط از CD44



شکل ۳: ارتباط بین بیان پروتئین CD44 با فعالیت تکثیری Ki-67 به روش ایمنوهیستوشیمی

سرطان بررسی کردند (۱۸-۲۱). مطالعه‌ی حاضر، با هدف بررسی بیان پروتئین CD44 و Ki-67 با روش ایمنوهیستوشیمی در ۴۰ مورد منتژیوم و بررسی ارتباط احتمالی آنها با تمام متغیرهای بالینی پاتولوژیک انجام شد. علاوه بر این، هدف ما روشن کردن نقش پروتئین CD ٤٤ در تکثیر منتژیوم از طریق ارتباط بین نتایج بیان CD44 با فعالیت تکثیری Ki ٦٧ بود.

بحث

نتایج این مطالعه نشان داد که اکثر بیماران مبتلا به منتژیوم زن (۵۵/۴۵ درصد) و نسبت زن به مرد ۱/۲:۱ گزارش شده است. این رقم مشابه آن چیزی بود که توسط Gassoum و همکاران گزارش شده بود، که در آن زنان ٦١/٩ درصد از بیماران را با نسبت زن به مرد ١/٦:١ تشکیل می‌دادند (۲۲). ۳۵ بیمار (۸۷/۵ درصد) در مطالعه‌ی ما بیش از ۵۰ سال سن داشتند، در حالی که ۵ بیمار (۱۲/۵ درصد) جوان‌تر از ۵۰ سال بودند. ارقام کمتری توسط Gassoum و همکاران گزارش شد، که در آن ٥٢/٤ درصد از بیماران منتژیوم آن‌ها در گروه سنی ٤١ تا ۵۰ سال بودند (۲۲).

در میان بلوک‌های انتخاب شده، ۸ مورد (۲۰ درصد) منتژیوم درجه یک و ۳۲ مورد (۸۰ درصد) منتژیوم درجه بالا II و III بودند که موارد کمتر درجه‌ی یک در مطالعه‌ی ما نسبت به سایرین به دلیل حذف نمونه‌های کیفیت یا کمیت پایین در بلوک پارافینی و همراهی تومور با توده‌های بدخیم دیگر می‌باشد. CD ٤٤ به صورت شدید در ۸ مورد منتژیوم بیان شد و همه‌ی ۸ مورد (۱۰۰ درصد) منتژیوم درجه بالا II و III بودند. بیان ایمونوهیستوشیمی CD ٤٤ و Ki ٦٧ در منتژیوم با سن و جنس بیماران، بدون هیچ گونه ارتباط معنی‌دار آماری به عنوان ($P > ۰/۰۵$) گزارش شده است. در مطالعه‌ی حاضر، Ki ٦٧ به طور قابل توجهی با درجه منتژیوم مرتبط بود و از نظر آماری معنی‌دار بود ($P < ۰/۰۰۱$). همچنین باید در نظر داشت که بر اساس گزارش سازمان بهداشت جهانی بیان ژن CD ٤٤ در منتژیوم‌های درجه ۲ و ۳ به طور معنی‌داری بیشتر از منتژیوم درجه ۱ است که با نتایج ما مطابقت داشت.

این نتایج با مطالعه‌ی انجام شده توسط Trenda و همکاران، و Arsene و همکاران، که در آن افزایش قابل توجه بیان CD ٤٤ در منتژیوم با درجه بالا ($P < ۰/۰۵$) در مقایسه با منتژیوم خوش‌خیم گزارش شد، مطابق است (۲۳، ٢٤). میانگین بیان Ki ٦٧ گزارش شده در این مطالعه در منتژیوم درجه I، II و III به ترتیب ١/٢٥ و ١٧/١٣ درصد و از نظر آماری معنی‌دار بود ($P < ۰/۰۰۱$) در فعالیت تکثیری Ki ٦٧ با سطوح خفیف، متوسط و شدید ، بیان CD ٤٤ به ترتیب ٤/٨١ ± ٤/٢١، ١٨/٥٦ ± ١٦/٤٦ و ٣٣/٠٠ ± ٢٧/٠٥ بود، به طوری که فعالیت تکثیری Ki ٦٧ در بیان خفیف این ژن به طور معنی‌داری کمتر از متوسط و شدید بود ($P < ۰/۰۵$).

با این حال، تفاوت معنی‌داری در فعالیت پرولیفراتیو Ki ٦٧ در بیان متوسط و شدید این ژن وجود نداشت($P < ۰/۰۵$). علاوه بر این، بین بیان ایمونوهیستوشیمی CD ٤٤ و شاخص پرولیفراتیو رابطه مستقیم و معنی‌داری وجود داشت($P < ۰/۰۰۱$). در مطالعه‌ی Arsene و همکاران بیان Ki ٦٧ ٣/٨ درصد در منتژیوم درجه یک، ١٣/٤٢ درصد در منتژیوم درجه دو و ۱۸ درصد در منتژیوم درجه سه گزارش شد (٢٤).

در مطالعه‌ی ما، هیچ ارتباط معنی‌داری بین بیان CD ٤٤ و Ki ٦٧ در میزان عود تومور مشاهده نشد. با این حال، فعالیت پرولیفراتیو Ki ٦٧ بالاتر در منتژیوم های عود کننده نسبت به موارد غیر عودکننده مشاهده شد. این شبیه به مطالعه‌ی Abramovich و Prayson بود که در آن فعالیت تکثیری Ki ٦٧ بالاتر در منتژیوم‌های عودکننده گزارش شد (۲۵). همچنین، این با نتایج Arsene و همکاران مطابقت داشت، که هیچ بیان خاصی از مولکول‌های چسبندگی سلولی از جمله CD ٤٤ در مورد منتژیوم عود کننده درجه I وجود نداشت (٢٤).

بیان Ki ٦٧ به طور قابل توجهی با بیان CD44 در مطالعه‌ی ما همراه بود ($P < ۰/۰۰۱$) که از نقش CD ٤٤ در تکثیر تومور و رفتار تهاجمی در منتژیوم پشتیبانی می‌کند. این نتیجه در توافق با مطالعه‌ی Arsene و همکاران بود، که افزایش بیان CD ٤٤ همزمان با افزایش بیان Ki ٦٧ را نشان می‌داد، هرچند به آمار معنی‌داری نرسید ($P = ۰/۰۵۷$؛ $r = ۰/۲۶۱$) (٢٤). بنابراین، ارزیابی ترکیبی پروتئین‌های CD ٤٤ و Ki ٦٧ می‌تواند در برخی موارد نامشخص که به وضوح آخرین معیارهای بافت‌شناسی سازمان جهانی بهداشت (WHO) را در تشخیص منتژیوم با درجه بالا برآورده نمی‌کنند، بسیار مفید باشد. Sawaya و همکاران به این نتیجه رسیدند که بیان پروتئین CD ٤٤ در منتژیوم‌های درجه ۲ و ۳ به طور قابل توجهی بیشتر از منتژیوم درجه ۱ است. علاوه بر این، بیان CD ٤٤ با شدت ادم مغزی پری تومورال (PTBE) افزایش یافت و بیان CD ٤٤ در تومورهای با PTBE شدید (سیستم طبقه‌بندی Steinhoff SC-II/III) به طور قابل توجهی بیشتر از تومورهای بدون ادم مغزی دور تومور یا خفیف آن بود (٢٦).

تجزیه و تحلیل رگرسیون لجستیک چند متغیره همچنین نشان داد که بیان بیش از حد CD ٤٤ یک عامل مهم مستقل برای ایجاد PTBE شدید در منتژیوم اولیه است. از آن‌جایی که PTBE یک عامل قوی بروز تشنج مرتبط با تومور یا اختلال عملکرد شناختی در بیماران مبتلا به منتژیوم است، بنابراین پروتئین CD ٤٤ یک هدف درمانی بالقوه در منتژیوم با PTBE است (٢٦).

در مطالعه‌ی Saygin و همکاران سه پاتولوژیست، ۱۰۰ اسلاید

منتژیوم رنگ‌آمیزی شده برای آنتی‌بادی‌های HIF ۱α (فاکتور القایی هیپوکسی)، CD۱۳۳ و CD ٤٤ را بررسی کردند. در مطالعه‌ی آنها منتژیوم درجه بالا برای HIF ۱α به صورت هسته‌ای مثبت بود و افزایش بیان سیتوپلاسمی CD ٤٤ و CD۱۳۳ را نشان داد. آنها به این نتیجه رسیدند که سطح HIF ۱α با درجه‌ی منتژیوم مرتبط است. علاوه بر این، بیان HIF ۱α با بیان CD۱۳۳ و CD ٤٤، که نشانگرهای سطح سلول‌های بنیادی سرطانی هستند و همچنین با درجه منتژیوم مرتبط بود. در پرتو این داده‌ها، روش‌های درمانی جدید مرتبط با نشانگرهای سلول‌های بنیادی CD ٤٤ و CD۱۳۳ و HIF ۱α ممکن است توسعه یابد (۲۷). بنابراین، ارزیابی ترکیبی پروتئین‌های CD ٤٤ و Ki ٦٧ می‌تواند در معیارهای بافت‌شناسی برای تشخیص منتژیوم با درجه بالا بسیار مفید باشد. علاوه بر این، درمان هدفمند علیه پروتئین CD ٤٤ در منتژیوم درجه بالا باید مانند سایر کارآزمایی‌های بالینی سرطان به طور کامل بررسی شود.

نتیجه‌گیری

در این مطالعه، ما به این نتیجه رسیدیم که پروتئین CD ٤٤ یک مارکر تهاجمی در منتژیوم است، زیرا در منتژیوم‌های درجه II و III به طور قابل توجهی بیان می‌شود و با شاخص تکثیر Ki ٦٧ بالاتر همبستگی مثبت دارد. علاوه بر این، فعالیت تکثیر Ki ٦٧ به طور قابل توجهی با درجات بالاتر منتژیوم و تهاجمی مغز مرتبط بود. بنابراین، باید تحقیقات بیشتری برای شناسایی نقش درمان هدفمند علیه پروتئین CD ٤٤ در منتژیوم‌های آتیپیک و آناپلاستیک مانند سایر تومورها انجام شود.

تشکر و قدردانی

این مقاله منتج از پایان‌نامه‌ی مقطع دکترای تخصصی رشته‌ی آسیب‌شناسی با کد ۳٤۰۰٤۳۱ می‌باشد که در دانشگاه علوم پزشکی اصفهان به تصویب رسیده است. بدین‌وسیله از زحمات دکتر محزونی تقدیر و تشکر می‌شود.

References

1. Schellinger KA, Propp JM, Villano JL, McCarthy BJ. Descriptive epidemiology of primary spinal cord tumours. J Neurooncol 2008; 87(2): 173-79.
2. Lin DD, Lin JL, Deng XY, Li W, Li DD, Yin B, et al. Trends in intracranial meningioma incidence in the United States, 2004-2015. Cancer Med 2019; 8(14): 6458-67.
3. Tseng KY, Chung MH, Sytwu HK, Lee HM, Chen KY, Chang C, et al. Osteopontin expression is a valuable marker for prediction of short-term recurrence in WHO grade I benign meningiomas. J Neurooncol 2010; 100(2): 217-23.
4. Takei H, Bhattacharjee MB, Rivera A, Dancer Y, Powell SZ. New immunohistochemical markers in the evaluation of central nervous system tumours: A review of 7 selected adult and pediatric brain tumours. Arch pathol lab Med 2007; 131(2): 234–41.
5. Abd Elhakeem AAE, Essa AA, Soliman RK, Kamel Hamdan AR. Novel evaluation of the expression patterns CD44 and MMP9 proteins in intracranial meningiomas and their relationship to the overall survival. Egypt J Neurosurg 2022; 37: 33.
6. Goldblum JR, Lamps LW, McKenney JK. Rosai and Ackerman's Surgical Pathology E-Book. 11th ed. Amsterdam, Netherlands: Elsevier; 2017.
7. Jungwirth, G., et al. Identification of KIF11 as a Novel Target in Meningioma. Cancers (Basel) 2019; 11(4): 545.
8. Venur VA, Santagata S, Galanis E, Brastianos PK. New molecular targets in meningiomas: the present and the future. Curr Opin Neurol 2018; 31(6): 740-6.
9. Mooney KL, Choy W, Sidhu S, Pelargos P, Bui TT, Voth B, et al. The role of CD44 in glioblastoma multiforme. J Clin Neurosci 2016; 34: 1-5.
10. Chen C, Zhao S, Karnad A, Freeman JW. The biology and role of CD44 in cancer progression: therapeutic implications. J Hematol Oncol 2018; 11(1): 64.
11. Xu H, Niu M, Yuan X, Wu K, Liu A. CD44 as a tumor biomarker and therapeutic target. Exp Hematol Oncol 2020; 9(1): 36.
12. Senbanjo LT, Chellaiah MA. CD44: A Multifunctional Cell Surface Adhesion Receptor Is a Regulator of Progression and Metastasis of Cancer Cells. Front Cell Dev Biol 2017; 5: 18.
13. Pietras A, Katz AM, Ekström EJ, Wee B, Halliday JJ, Pitter KL, et al. Osteopontin-CD44 signaling in the glioma perivascular niche enhances cancer stem cell phenotypes and promotes aggressive tumor growth. Cell Stem Cell 2014; 14(3): 357-69.
14. Kesharwani P, Chadar R, Sheikh A, Rizg WY, Safhi AY. CD44-targeted nanocarrier for cancer therapy. Front Pharmacol 2022; 12: 800481.
15. Pan DH, Wen DY, Luo YH, Chen G, Yang H, Chen JQ, etal. The diagnostic and prognostic values of Ki-67/MIB-1 expression in thyroid cancer: a meta-analysis with 6,051 cases. Onco Targets Ther 2017; 10: 3261-76.
16. Mostafa RR, Khairy RA. CD44 expression in meningioma and its correlation with proliferation indices. J Clin Diagn Res 2017; 11(8): EC12-EC15.
17. Kamamoto D, Saga I, Ohara K, Yoshida K, Sasaki H. Association between CD133, CD44, and nestin expression and prognostic factors in high-grade meningioma. World Neurosurg 2019; S1878-8750.
18. Zhang Z, Filho MS, Nör JE. The biology of head and neck cancer stem cells. Oral Oncol 2012; 48(1): 1–9.
19. Rastogi P. Emergence of cancer stem cells in head and neck squamous cell carcinoma: A therapeutic insight with literature review. Dent Res J (Isfahan) 2012; 9(3): 239–44.
20. Sayed SI, Dwivedi RC, Katna R, Garg A, Pathak KA, et al. Implications of understanding Cancer Stem Cell

(CSC) biology in head and neck squamous cell cancer. Oral Oncol 2011; 47(4): 237–43.
21. Misra S, Heldin P, Hascall VC, Karamanos NK, Skandalis SS, Markwald RR, et al. Hyaluronan-CD44 interactions as potential targets for cancer therapy. FEBS J 2011; 278(9): 1429–43.
22. Gassoum A, Arbab MA, Aldeaf SAH, Elhassan LA, Bashier BM, Saad MSA, et al. CD44 expression in sudanese meningioma patients. Int J Recent Sci Res 2016; 7(6): 11900–04.
23. Trenda W, Omulecka A, Janczukowicz J, Papierz W. CD44 expression in human meningiomas: an immunohistochemical analysis. Pol J Pathol 2004; 55(1): 33–37.
24. Arsene D, Comanescu M, Ardeleanu C. Adhesion cell molecules as potential markers of aggressiveness in meningiomas. Rom J Morphol Embryol 2014; 55(2): 585–9.
25. Abramovich CM, Prayson RA. Histopathologic features and MIB-1 labeling indices in recurrent and nonrecurrent meningiomas. Arch Pathol Lab Med 1999; 123: 793–800.
26. Sawaya R, Yamaguchi S, Ishi Y, Okamoto M, Echizenya S, Motegi H, et al. Increased CD44 expression in primary meningioma: its clinical significance and association with peritumoral brain edema. J Neurosurg 2024; 141(1): 100-7.
27. Saygin I, Cakir E, Ercin ME. Investigation of relationship between hypoxic process and cancer stem cells in meningioma. Turk Neurosurg 2020; 30(6): 864-70.

DOI: *10.48305/jims.v42.i795.1106*

Journal of Isfahan Medical School **Vol. 42, No. 795, 3rd Week, February 2025**

Received: 14.06.2024 Accepted: 19.10.2024? Published: 11.02.2025

The Relationship between the Expression of CD44 Protein in Meningioma and Cell Proliferation Index (ki67)

Parvin Mahzouni[1], Mansure Khodayari[2]

Original Article

Abstract

Background: CD44 is overexpressed in many tumors and promotes tumor formation through interactions with the tumor microenvironment. This study aimed to evaluate the immunohistochemical expression of CD44 and Ki-67 in different histologic types of meningioma and correlate their expression results with their clinicopathological variables.

Methods: This cross-sectional study was conducted on 40 tissue blocks of patients with meningioma in the Al-Zahra Hospital in Isfahan from 2018-2020. Immunohistochemical staining using CD44 and Ki-67 was done separately on each slide. All slides were examined using an Olympus light microscope with 20X and 40X lenses. The positive controls used for CD44 and Ki-67 were, respectively, tonsil tissue and a case of invasive ductal carcinoma with a high Ki-67 proliferation index.

Findings: There was no significant relation between age, sex, and disease recurrence with the expression of CD44. The proliferative activity of Ki-67 in grade I with a mean of 0.46 ± 1.25 was significantly lower than in grade II, III with a mean of 20.49 ± 17.13. Other variables, such as age, sex, and recurrence of meningioma, had no significant relationship with proliferative activity of Ki-67. The relationship between CD44 immunohistochemical expression and proliferative index of Ki-67 was direct and significant.

Conclusion: CD44 is a marker of aggressiveness in meningiomas as it was significantly highly expressed in grade II and III meningiomas and was positively correlated with a higher Ki-67 proliferation index. Moreover, Ki-67 proliferation activity was significantly correlated with higher meningioma grades and brain invasion.

Keywords: Immunohistochemical; CD44; Meningioma; Ki-67

Citation: Mahzouni P, Khodayari M. **The Relationship between the Expression of CD44 Protein in Meningioma and Cell Proliferation Index (ki67).** J Isfahan Med Sch 2025; 42(795): 1106-13.

1- Professor, Department of Pathology, School of Medicine, Al-Zahra Hospital, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran
2- Department of Pathology, School of Medicine, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran
Corresponding Author: Mansure Khodayari, Department of Pathology, School of Medicine, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran; Email: acckhuisf@yahoo.com