BRIEF REPORT

CD117 Expression in Multinodular Goiter and Papillary Thyroid Carcinoma and Its Association with Prognostic Factors

Zahra Badkoobeh Hazaveh[1],
Mohammadreza Jalali Nadoushan[2],
Alireza Azizzadeh Delshad[3]

[1] Medical Student, Faculty of Medicine, Shahed University, Tehran, Iran
[2] Professor, Department of Anatomical Sciences and Pathology, Faculty of Medicine, Shahed University, Tehran, Iran
[3] Associate Professor, Department of Anatomical Sciences and Pathology, Faculty of Medicine, Shahed University, Tehran, Iran

(Received May 12, 2020 ; Accepted October 26, 2020)

Abstract

Background and purpose: Multinodular goiter is a benign enlargement of thyroid gland and papillary thyroid carcinoma is the most common type of thyroid cancer. Today, immunohistochemical markers can be used in diagnosis and prognosis of tumors. The aim of this study was to compare the expression of CD117 in multinodular goiter and papillary thyroid carcinoma and its association with prognostic factors.

Materials and methods: In this cross-sectional study, samples of thyroid tissue from 60 multinodular goiter and 60 papillary thyroid carcinoma cases who underwent thyroidectomy in Tehran Mostafa Khomeini Hospital during 2011-18, were evaluated for CD117 expression via immunohistochemistry. The expression intensity was scored 0-3.

Results: CD117 was expressed in all samples with generally lower expression scores in malignant samples: 95% and 5% of malignant cases showed scores 1 and 2, respectively. Almost 52% and 48% of benign cases showed score 1 and scores 2 and 3, respectively ($P<0.05$). Increased CD117 expression was associated with decreased lymph node involvement and increased tumor size ($P<0.05$), but there was no significant relationship between this marker and other prognostic variables ($P=0.081$).

Conclusion: There are contradictory findings on the relation between CD117 expression and prognostic factors in malignant cases, therefore, further studies are recommended to clarify the association.

Keywords: multinodular goiter, thyroid papillary carcinoma, CD117, prognosis

J Mazandaran Univ Med Sci 2021; 30 (192): 133-138 (Persian).

* **Corresponding Author: Alireza Azizzadeh Delshad-** Faculty of Medicine, Shahed University, Tehran, Iran
(E-mail: delshad@shahed.ac.ir; delshada@yahoo.com)

[Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2026-11-06]

گزارش کوتاه

مجله دانشگاه علوم پزشکی مازندران
دوره سی ام شماره ۱۹۲ دی سال ۱۳۹۹ (۱۳۸-۱۳۳)

بیان CD117 در گواتر مولتی‌نودولر و کارسینوم پاپیلری تیروئید و ارتباط آن با فاکتورهای موثر در پیش‌آگهی

زهرا بادکوبه هزاوه[۱]
محمد رضا جلالی ندوشن[۲]
علیرضا عزیززاده دلشاد[۳]

چکیده

سابقه و هدف: گواترمولتی‌نودولر، بزرگی خوش‌خیم غده‌ی تیروئید و کارسینوم پاپیلری تیروئید، شایع‌ترین نوع سرطان تیروئید است. امروزه می‌توان از مارکرهای ایمونوهیستوشیمی در تشخیص و پیش‌آگهی تومورها استفاده نمود. در مطالعه‌ی حاضر در نمونه‌های گواتر مولتی‌نودولر و کارسینوم پاپیلری تیروئید، بیان مارکر CD117 و ارتباط آن با عوامل موثر در پیش‌آگهی مقایسه شد.

مواد و روش‌ها: در این مطالعه مقطعی، در ۶۰ بیمار مبتلا به گواتر مولتی‌نودولر و ۶۰ بیمار مبتلا به کارسینوم پاپیلری تیروئید، که طی سال‌های ۹۷-۱۳۹۰ در بیمارستان شهید مصطفی خمینی تهران تحت جراحی تیروئیدکتومی قرار گرفته بودند، بیان مارکر CD117 در بافت تیروئید با روش ایمونوهیستوشیمی مورد ارزیابی قرارگرفت و از نمره صفر تا ۳ درجه‌بندی شد.

یافته‌ها: در تمامی نمونه‌های خوش‌خیم و بدخیم CD117 بیان شد: در نمونه‌های بدخیم ۹۵ درصد نمره ۱ و ۵درصد نمره ۲ و در نمونه‌های خوش‌خیم حدود ۵۲درصد نمره ۱ و ۴۸درصد نمره‌های ۲ و ۳ مشاهده شد، به‌طوری‌که نمره‌ی بیان آن در نمونه‌های بدخیم با اختلاف معنی‌دار کم‌تر بود($P <$ ۰/۰۵). همچنین افزایش بیان CD117 با کاهش درگیری غدد لنفاوی و افزایش اندازه‌ی تومور ارتباط داشت(P<۰/۰۵)، ولی با دیگر عوامل موثر بر پیش‌آگهی ارتباط معنی‌داری مشاهده نشد(P=۰/۰۸۱).

استنتاج: با توجه به نتایج متناقض در مورد ارتباط بیان CD117 با فاکتورهای موثر در پیش‌آگهی، انجام مطالعات بیش‌تر توصیه می‌شود.

واژه های کلیدی: گواتر مولتی‌نودولر، کارسینوم پاپیلاری تیروئید، CD117، پیش‌آگهی

مقدمه

گواتر یا بزرگی غده تیروئید به انواع ساده و مولتی‌نودولر تقسیم شده و شیوع آن در مناطق با کمبود ید بیشتر است(۱).کارسینوم پاپیلری تیروئید (papillary thyroid carcinoma)PTC شایع ترین شکل سرطان تیروئید است(۴-۲) که شیوع آن در سال‌های اخیر در آمریکا افزایش داشته است(۵).

PTC در مقایسه با دیگر انواع بدخیمی‌های تیروئید پیش‌آگهی بهتری داشته درصورت تشخیص وجراحی به موقع، بقای حداقل ۱۰ ساله را به دنبال خواهد داشت. عوامل مؤثر در افزایش خطر بدخیمی یک ندول و تعیین

مولف مسئول: علیرضا عزیزاده دلشاد- تهران: دانشگاه شاهد، دانشکده پزشکی E-mail: delshad@shahed.ac.ir , delshada@yahoo.com
۱. دانشجوی دکتری حرفه‌ای پزشکی، دانشکده پزشکی، دانشگاه شاهد، تهران، ایران
۲. استاد، گروه علوم تشریحی و پاتولوژی، دانشکده پزشکی، دانشگاه شاهد، تهران، ایران
۳. دانشیار، گروه علوم تشریحی و پاتولوژی، دانشکده پزشکی، دانشگاه شاهد، تهران، ایران
تاریخ دریافت : ۱۳۹۹/۲/۲۳ تاریخ ارجاع جهت اصلاحات :۱۳۹۹/۲/۲۸ تاریخ تصویب : ۱۳۹۹/۸/۵

[Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2026-11-06]

پیش‌آگهی آن عبارتند از: سابقه‌ی رادیوتراپی، سن بالای ۴۵ سال، جنس مذکر، اندازه بزرگ‌تر از ۴ سانتی‌متر و توده در حال رشد، درگیری غدد لنفاوی و متاستاز به نواحی دوردست(۲).

CD117 پروتئینی است غشایی با وزن ۱۴۵ کیلودالتون و از خانواده گیرنده‌ی تیروزین کیناز تایپ ۳ که در انسان توسط ژن KIT کد می‌شود. این پروتیین بر روی سطح سلول‌هایی همچون سلول‌های بنیادی خونساز، ژرم سل‌ها (cell germ)، ملانوسیت‌ها و سلول‌های کاخال مشاهده می‌شود(۶). ارتباط بیان CD117 با برخی سرطان‌ها مشخص شده است، به‌طورمثال سلول‌های تومور استرومایی معده‌ای- روده‌ای(gastrointestinal stromal tumor)، ۹۵ درصد CD117 را بروز می‌دهند و همچنین بیان آن با بدترشدن پیش‌آگهی سرطان پستان و بهتر شدن پیش‌آگهی سرطان کولورکتال همراه است(۸-۶). مطالعات محدودی در مورد ارتباط بیانCD117 و ضایعات تیروئید انجام شده است، به عنوان مثال پوستاسزری و همکاران با بررسی بیان CD117 در نمونه‌های ندول خوش‌خیم تیروئید و نمونه‌های PTC مشاهده کردند در تمام ندول‌های خوش‌خیم،CD117 بیان شد ولی در۸۹ درصد از نمونه‌های PTC، CD117 بیان نشد(۹). همچنین منگ وهمکاران با مطالعه CD117 در ضایعات تیروئید، بیان بیش‌تر CD117 در نمونه‌های خوش‌خیم را گزارش نمودند(۱۰). در مطالعه خوسو و همکاران بیان CD117 در ۱۰۰ نمونه تیروئید بررسی شد که در بین نمونه‌هایی‌که CD117 را بیان کرده بودند ۸۳ درصد خوش‌خیم و ۱۷ درصد بدخیم بودند(۳). در مطالعات داخل کشور در رابطه با CD117 مطالعه‌ای انجام نشده است و در مطالعات محدود انجام‌شده در خارج کشور(۹،۴،۳) نیز، ارتباط میان این مارکر و فاکتورهای موثر درپیش‌آگهی بررسی نشده است. لذا درمطالعه حاضر بر آن شدیم تا بیان این مارکر در گواتر مولتی‌نودولر و PTC و ارتباط آن با عوامل موثر در پیش‌آگهی شامل سن، جنسیت، درگیری غدد لنفاوی، اندازه‌ی تومور و تهاجم به کپسول تیروئید را مورد بررسی قرار دهیم.

مواد و روش‌ها

در این مطالعه مقطعی تعداد ۶۰ نمونه PTC و ۶۰ نمونه گواتر مولتی‌نودولر حاصل از تیروئیدکتومی در بیمارستان شهید مصطفی خمینی تهران طی سال‌های ۱۳۹۰ تا ۱۳۹۷، که در بایگانی بخش پاتولوژی بیمارستان موجود بود، با روش نمونه‌گیری در دسترس مورد بررسی قرار گرفت. اطلاعات دموگرافیک مربوط به سن، جنس، اندازه‌ی تومور، تهاجم به کپسول و درگیری غدد لنفاوی نیز از پرونده‌ی بیماران استخراج شد. در تمام نمونه‌های توموری که با غدد لنفاوی خارج شده بودند، با تهیه برش‌های ۳ میکرونی و رنگ‌آمیزی هماتوکسیلین- ائوزین از نمونه‌های تومور و غدد لنفاوی، تشخیص نوع تومور و میزان تهاجم به غده‌ی لنفاوی مشخص شده بود. از هر یک از بلوک‌های پارافینی نمونه‌های تومور، یک برش به ضخامت ۳ میکرون جهت بررسی ایمونوهیستوشیمیایی CD117، تهیه شد و طبق دستورالعمل شرکت‌سازنده کیت (BioGenex, USA) رنگ‌آمیزی و از نظر مثبت بودن CD117 با میکروسکوپ نوری بررسی شد. برای این منظور در پرسلول‌ترین کانون هر یک از نمونه‌ها، ۱۰۰۰ سلول تومورال شمارش شد و درصد سلول‌های نشان‌دار شده با CD117، اعم از واکنش سیتوپلاسمی و یا غشایی تعیین شد. رنگ‌آمیزی کم‌تر از ۵ درصد سلول‌ها به عنوان منفی، رنگ‌آمیزی ۵۰-۵ درصد به‌عنوان ضعیف یا نمره ۱، رنگ‌آمیزی ۷۰-۵۰ درصد به عنوان متوسط یا نمره ۲، و رنگ‌آمیزی بالای ۷۰ درصد به عنوان قوی یا نمره ۳ در نظر گرفته شد(۹،۳). اطلاعات به‌دست‌آمده، با نرم‌افزار SPSS نسخه‌ی ۲۶ و با استفاده از آزمون‌های آماری chi-square، T-test، one-way ANOVA و آزمون همبستگی پیرسون، مورد تجزیه و تحلیل قرار گرفت و P<۰/۰۵ به‌عنوان سطح معنی‌داری در نظر گرفته شد. این مطالعه با مجوز کمیته اخلاق در پژوهش دانشگاه شاهد به شماره IR.SHAHED.REC.1398.071 انجام شد.

[Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2026-11-06]

یافته ها و بحث

در مطالعه حاضر ۸۶/۷ درصد مبتلایان به PTC و ۶۱/۷ درصد مبتلایان به گواتر مولتی‌نودولر زن بودند؛ طبق شواهد علمی موجود نیز گواتر و انواع سرطان تیروئید از جمله PTC در زنان شایع‌تر است(۲،۱). به عنوان مثال در مطالعه‌ی حشمتی نسبت زن به مرد در مبتلایان به PTC، ۷/۵ به یک(۱۱)، و در مطالعه‌ی متاآنالیز انجام‌شده توسط ملبوس‌باف و همکاران، نسبت ابتلای زن به مرد در مبتلایان به گواتر ۱/۳۹ به یک گزارش شده است(۱۲). با استفاده از آزمون کای اسکوئر در هیچ یک از نمونه‌های PTC و نمونه‌های گواتر مولتی‌نودولر ارتباط معناداری بین جنسیت و درصد بیان CD117 مشاهده نشد.

در مطالعه حاضر میانگین سنی مبتلایان به PTC، ۱۵/۷ ± ۴۱/۵۶ سال و در مبتلایان به گواتر ۹/۱ ±۳۶/۹ سال بود. با توجه به مطالعات انجام‌شده و شواهد علمی موجود 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 پیش‌آگهی است و در افراد زیر ۲۰ و بالای ۴۵ سال پیش‌آگهی بدتر است(۱۱). در مطالعه خوسو نیز میانگین سنی مبتلایان به سرطان تیرویید ۳۸/۴ سال بود(۳)، که این تفاوت‌های جزئی می‌تواند ناشی از تفاوت‌های نژادی و جغرافیایی و سایر عوامل خطر باشد. همچنین به‌طور کلی با افزایش سن شیوع گواتر مولتی‌نودولر بیش‌تر می‌شود و عوامل متعدد محیطی و ژنتیک در ایجاد آن نقش دارد(۱). با آزمون آنووای یک طرفه در هیچ یک از نمونه‌های PTC و نمونه‌های گواتر مولتی‌نودولر، ارتباط معناداری بین سن و درصد بیان CD117 مشاهده نشد. میانگین اندازه‌ی تومور در مبتلایان به PTC ۲/۴ ± ۳/۷۳ سانتی‌متر بود، که با استفاده از آزمون آنووای یک طرفه ارتباط بین اندازه‌ی تومور و درصد بیان CD117 معنادار بود و هر چه اندازه تومور بزرگ‌تر می‌شد درصد بیان CD117 نیز افزایش می‌یافت (جدول شماره ۱).

جدول شماره ۱: ارتباط وضعیت بیان CD117 و سایز تومور در نمونه‌های PTC

وضعیت بیان CD117	اندازه تومور (میانگین ± انحراف معیار)
نمره یک	۳/۵۹ ± ۲/۰۳
نمره دو	۶/۴۶ ± ۵/۴۶

یافته‌های ایمونوهیستوشیمیایی مطالعه حاضر نشان داد که در همه نمونه‌های PTC و گواتر مولتی‌نودولر، CD117 بیان شد. در نمونه‌های PTC ،۵۷ مورد نمره‌ی یک و ۳ مورد نمره‌ی دو، و در نمونه‌های گواتر مولتی‌نودولر ۳۱ مورد نمره‌ی یک، ۱۹ مورد نمره‌ی دو و ۱۰ مورد نمره‌ی سه مشاهده شد. به این ترتیب در نمونه‌های PTC، اکثرا بیان ضعیف CD117 مشاهده شد، ولی در نمونه‌های گواتر مولتی‌نودولر بیان متوسط و شدید بیشتر دیده شد. پوستاسزری و همکاران با بررسی بیان CD117 در ۳۰ نمونه ندول خوش‌خیم تیروئید و ۳۵ نمونه PTC مشاهده نمودند که در ۸۹ درصد از نمونه‌های PTC ، CD117 بیان نشد ولی در تمامی نمونه‌های ندول خوش‌خیم تیروئید این مارکر بیان شده بود(۹). خوسو نیز با بررسی بیان CD117 در ۱۰۰ نمونه ضایعه‌ی تیروئید مشاهده نمود که در ۸۳ درصد موارد +CD117، ضایعه خوش‌خیم و در ۱۷ درصد موارد بدخیم بود(۳).

در مطالعات انجام‌شده در این زمینه، ارتباط بیان CD117 با عوامل موثر در پیش‌آگهی ضایعات تیروئید بررسی نشده بود. در مطالعه حاضر در هیچ‌یک از نمونه‌های کارسینوم پاپیلری تیروئید و گواتر مولتی‌ندولر بین بیانCD117 و سن و جنس ارتباط معناداری مشاهده نشد. در ۴۶/۷ درصد نمونه‌های PTC تهاجم به کپسول تیروئید مشاهده شد و در ۲۱/۷ درصد موارد، غدد لنفاوی درگیر شده بودند (جداول شماره ۲ و ۳). درصد بیان CD117 با تهاجم به کپسول تیروئید ارتباط معنی‌داری نداشت، ولی با درگیری غدد لنفاوی و اندازه تومور ارتباط معنی‌دار مشاهده شد (P <۰/۰۵)، به این صورت که در نمونه‌های فاقد درگیری غدد لنفاوی و نیز در تومورهای بزرگ‌تر بیان CD117 بیش‌تر بود.

[Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2026-11-06]

جدول شماره ۲: ارتباط وضعیت بیان CD117 و تهاجم به کپسول تیروئید در نمونه‌های PTC

وضعیت بیان CD117	تعداد	تهاجم به کپسول تیروئید	عدم تهاجم به کپسول تیروئید
نمره یک	۵۷	۲۶	۳۱
نمره دو	۳	۲	۱

جدول شماره ۳: ارتباط وضعیت بیان CD117 و درگیری غدد لنفاوی در نمونه‌های PTC

وضعیت بیان CD117	تعداد	درگیری غدد لنفاوی	عدم درگیری غدد لنفاوی
نمره یک	۵۷	۱۳	۴۴
نمره دو	۳	۰	۳

طبق مطالعات انجام شده و شواهد علمی موجود، درگیری غدد لنفاوی از فاکتورهای خطر بدخیمی در ضایعات تیروئید محسوب شده و درگیری غدد لنفاوی موجب افزایش مرحله‌ی سرطان تیروئید می‌شود(۱۳). بنابراین با توجه به نتیجه مطالعه حاضر به نظر می‌رسد افزایش بیان CD117 با احتمال کم‌تری با درگیری غدد لنفاوی همراه است و از این نظر نشان‌دهنده‌ی پیش‌آگهی بهتری است. همچنین ارتباط بیان CD117 با اندازه‌ی تومور نیز معنادار بود به‌طوری‌که هر چه اندازه تومور بزرگ‌تر می‌شود بیان CD117 نیز بیش‌تر می‌شود. مطابق شواهد علمی افزایش اندازه تومور نشانه‌ی پیش‌آگهی بدتر تومور بوده، باعث افزایش مرحله‌ی بالینی تومور می‌شود(۱۳). با توجه به بیان ضعیف CD117 (نمره یک) در ۵۷ نمونه و بیان متوسط آن (نمره‌ی دو) تنها در سه نمونه، ضریب همبستگی پیرسون نیز محاسبه گردید، که عدد مثبت ۰/۳۹۵ نشان‌دهنده‌ی رابطه مستقیم اما با قدرت کم می‌باشد.

در نهایت با توجه به مقایسه دو گروه بررسی‌شده در این مطالعه و سایر مطالعات انجام شده در این زمینه می‌توان نتیجه گرفت که کاهش نمره‌ی بیان CD117 به نفع بدخیمی ضایعات تیروئید می‌باشد. همچنین افزایش بیان CD117 با کاهش درگیری غدد لنفاوی و افزایش اندازه‌ی تومور همراه می‌باشد، که با توجه به نتیجه متناقض در این دو فاکتور موثر در پیش‌آگهی توصیه می‌شود مطالعات بیش‌تر و کامل‌تری در ارتباط با این مارکر و عوامل موثر در پیش‌آگهی به خصوص متاستاز و بررسی طول عمر بیماران صورت گیرد.

سپاسگزاری

این مقاله برگرفته از پایان‌نامه جهت اخذ دکترای حرفه‌ای پزشکی بوده و با پشتیبانی مالی معاونت پژوهش و فناوری دانشگاه شاهد انجام شده است.

References

1. Knobel M. Etiopathology, clinical features, and treatment of diffuse and multinodular nontoxic goiters. J Endocrinol Invest 2016; 39(4): 357-373.
2. Olson E, Wintheiser G, Wolfe KM, Droessler J, Silberstein PT. Epidemiology of Thyroid Cancer: A Review of the National Cancer Database, 2000-2013. Cureus 2019; 11(2): e4127.
3. Khoso MY, Fahim A, Qureshi A, Ali SN. The diagnostic utility of ancillary CD117 immunomarker compared with cell block cytology of thyroid lesions based on Bethesda grading system. Int J Res Med Sci 2018; 6(11): 3634-3638.
4. Franceschi S, lessi F, Panebianco F, Tantillo E, La Ferla M, Menicagli M, et al. Loss of c-KIT expression in thyroid cancer cells. PLOS ONE 12(3): e0173913.
5. He H, Jazdzewski K, Li w, Lianarachchi S, Nagy R,Volinia S, et al. The role of microRNA genes in papillary thyroid carcinoma. Proc Natl Acad Sci USA 2005; 102(52): 19075-19080.
6. Medinger M, Kleinschmidt M, Mross K, Wehmeyer B, Unger C, Schaefer H, et al.

[Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2026-11-06]

c-kit (CD117) Expression in Human Tumors and its Prognostic Value: An Immunohistochemical Analysis. Pathol Oncol Res 2010; 16(3): 295-301.

7. Jason L, Hornick M, Christopher D. Immunohistochemical Staining for KIT (CD117) in Soft Tissue Sarcomas is Very Limited in Distribution, Am J Clin Pathol 2002; 117(2): 188-193.
8. De silva CM, Reid R. Gastrointestinal stromal tumors (GIST): C-kit mutations, CD117 expression, differential diagnosis and targeted cancer therapy with Imatinib. Pathol Oncol Res 2003; 9(1): 13-19.
9. Pusztaszeri MP, Sadow PM, Faquin WC. CD117: a novel acillary marker for papillary thyroid carcinoma in fine needle aspiration biopsies, Cancer Cytopathol 2014; 122(8): 596-603.
10. Meng Zh, Lu J, Wu H, Zhao Y, Luo Y, Gao J, et al. Mutant-specific BRAF and CD117 immunocytochemistry potentially facilitate risk stratification for papillary thyroid carcinoma in fine-needle aspiration biopsy specimens. Tumour Biol 2016; 37(1): 611-618.
11. Heshmati M, Jalali-Nadooshan MR, Jafari F, Moradi F. Ralationship between CD10 expression with some prognostic factors of papillary thyroid carcinoma. J Adv Med Biomed Res 2017; 25(109): 120-129 (Persian).
12. Malbousbaf R, hosseinpanah F, Azizi F, Mojarad M, Jambarsang S. Comparison of goiter prevalence in men and women: a meta-analysis, IJEM 2011; 12(6): 641-646 (persian).
13. Lang BH, Lo CY, Chan WF, Lam KY, Wan KY. Staging systems for papillary thyroid carcinoma: a review and comparison. Ann Surg 2007; 245(3): 366-378.

[Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2026-11-06]