

Tiroid papiller karsinomlarında CD117 (c-kit) immünreaktivitesinin araştırılması

Study of CD117 (c-kit) immunoreactivity in thyroid papillary carcinomas

Sezen Koçarlan¹, Muhammet Emin Güldür¹, İlyas Özardalı¹, Abdullah Özgönül², Alparslan Terzi², Fahrettin Yıldız², Evren Yılmaz³, İsmail İnen⁴

¹Harran Üniversitesi Tıp Fakültesi, Patoloji Anabilim Dalı, Şanlıurfa

²Harran Üniversitesi Tıp Fakültesi, Genel Cerrahi Anabilim Dalı, Şanlıurfa

³Şanlıurfa Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Şanlıurfa

⁴Harran Üniversitesi Tıp Fakültesi, KBB Anabilim Dalı, Şanlıurfa

Yazışma adresi: İlyas Özardalı, Harran Üniversitesi Tıp Fakültesi, Patoloji A.D, 63300 Yenişehir, Şanlıurfa. Tel :0 532 7169535, E-mail: ozardali@harran.edu.tr

Özet

Amaç: Tiroid papiller karsinomlarının tanısı histopatolojik olarak konmaktadır. Bazı benign tiroid lezyonlarının histomorfolojik özellikleri papiller karsinomu taklit edebilir. Bu nedenle bazen papiller karsinom tanısında yardımcı olabilecek immünohistokimyasal belirleyicilere ihtiyaç duyulmaktadır. Çalışmamızda papiller karsinomda ve normal tiroid dokusunda CD117 immünreaktivitesini araştırmayı amaçladık.

Materyal ve metod: Bu çalışmada, 2002–2009 yılları arasında Patoloji Anabilim Dalında papiller tiroid karsinomu tanısı almış 57 vaka incelenmiştir.

Bulgular: CD117 ile yapılan immünohistokimyasal değerlendirmede tümör dokusunun 39'unda, normal tiroid dokusunun ise 10'unda pozitif immün reaksiyon saptandı. Papiller karsinom olgularında klasik tip ve folliküler varyant ile normal tiroid dokusu arasında CD117 immünreaktivitesi açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptandı ($p<0,001$). Papiller karsinomun hem klasik tipi, hem de folliküler varyantı, normal tiroid dokusuna kıyasla daha yüksek oranda pozitif boyandı. Papiller karsinomların klasik tipi ile folliküler varyantı arasında CD117 immünreaktivitesi açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmadı ($p>0,05$).

Sonuç: Sonuç olarak CD117'nin papiller karsinomu normal tiroid dokusuna kıyasla daha yüksek oranda boyadığı saptanmıştır. Papiller karsinomun klasik tip ve folliküler varyantları arasında ise istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır.

Anahtar kelimeler: tiroid-karsinom, papiller, immünohistokimya, CD117

Abstract

Background: Thyroid papillary carcinomas are diagnosed histopathologically. Histomorphologic features of some benign lesions may imitate papillary carcinomas, which is why sometimes immunohistochemical markers are needed to help to diagnose papillary carcinomas. In our study, we aimed at investigating the CD117 immunoreactivity in papillary carcinomas and normal thyroid tissues.

Methods: In the present study, 57 cases diagnosed as papillary thyroid carcinoma between 2002–2009 in Department of Pathology were examined.

Results: On the immunohistochemical examination with CD117, positive immune reaction was found in thirty nine of the tumor tissues and ten of normal thyroid tissues. In the papillary carcinoma cases, a statistically significant correlation was established between the classical type and the follicular variant and normal thyroid tissue in terms of CD117 immunoreactivity ($P<0,001$). Both the classical type and the follicular variant of the papillary carcinoma were more positively stained compared to normal thyroid tissue. No statistically significant correlation was found between the classical type and the follicular variant of papillary carcinomas in terms of CD117 immunoreactivity ($p>0,05$).

Conclusions: In conclusion, CD117 is found to stain the papillary carcinoma in a higher percentage compared to normal thyroid tissue. As for the classical type and the follicular variant of the papillary carcinoma, no statistically significant correlation was established between the two.

Key words: thyroid, carcinoma, papillary, immunohistochemistry, CD117

Giriş

Tiroid kanserleri, tüm malign neoplazilerin yaklaşık %1'ini teşkil eder ve kansere bağlı ölümlerin %0,2'sini oluşturur (1). Dünya genelinde her yıl yaklaşık 122.000 yeni olgu tespit edilmektedir. Amerika Birleşik Devletleri'nde yaşam boyu tiroid kanseri gelişim riski,

kadınlar için 1/120 olarak saptanmıştır (2). Tiroid malign neoplazilerinin yaklaşık %80'i papiller tip karsinomlardır (PK) ve kökenleri diğer tiplerde olduğu gibi tiroid follikül hücreleridir. Histolojik olarak sıklıkla iyi sınırlı soliter nodül yapıları oluşturdukları gibi, bazen irregüler sınırlı infiltratif patern de gösterebilirler. Yavaş büyür ve geç metastaz

yaparlar (3). Yirmi yıllık sağ kalım oranı %90'ın üzerindedir (1). Erkek cinsiyet, ileri yaş, tümörün büyük boyutta, kapsülsüz ve multisentrik olması, çevre dokuya yayılım ve uzak metastaz varlığı kötü prognostik faktörlerdir (4).

Tiroid PK'larının kesin tanısı histomorfolojik değerlendirmede, gerçek papiller yapıların ve nükleer özelliklerin gösterilmesi ile yapılır. Fakat folliküler karsinom (FK), folliküler adenomlar (FA), Graves hastalığı ve Hashimoto tiroiditi gibi tiroidin diğer bazı benign ve malign lezyonlarında karşılaşılan benzer mikroskopik özellikler, tanısız karışıklıklara yol açar (5,6). Ayırıcı tanı güçlüğüne aşılması amacıyla, immünohistokimyasal belirleyicilerden en sık galektin 3, HMBE-1 ve sitokeratin 19 ve daha seyrek olarak S-100 proteini, östrojen reseptörü, CD15 ve CD57 kullanılmaktadır (1, 79). CD117, transmembran tirozin kinaz reseptörü olup, apoptozis, hücre diferansiasyonu, proliferasyon, kemotaksis ve hücre adezyonu regülasyonunda önemli rol alır. Çeşitli sarkomların, germ hücreli tümörlerin ve bazı hematopoetik neoplazmların tanısında yaygın olarak kullanılmaktadır (10, 11).

Ayrıca son yıllarda yapılan çalışmalarda tiroidin anaplastik ve medüller karsinomlarında pozitif immünreaktivite gösterdiği bildirilmiştir (12, 13). Literatürde tiroid PK'larında CD117 immünreaktivitesi ile ilgili çok fazla çalışma bulunmamaktadır. Biz bu çalışmada tiroid PK ile normal tiroid dokusunda CD117 immünreaktivitesini araştırmayı amaçladık.

Materyal ve metod

Bu çalışmada 2002 ve 2009 yılları arasında Patoloji Anabilim Dalında PK tanısı alan toplam 57 olgu incelemeye alındı. Bu olgulara ait Hematoksilin-eosin (H&E) boyalı preparatlar arşivlerden çıkarıldı. Tüm lamalar tekrar değerlendirilerek immünohistokimyasal incelemede kullanılmak amacı ile tümörün morfolojisini en iyi yansıtan, çevre normal tiroid dokusunu da içeren uygun preparatlar seçildi. Parafin bloklardan 4 µm kalınlığında kesitler elde edildi. CD117 ile (Dako Cytomation, poliklonal, katalog numarası A4502) avidin-biodin peroksidaz metodu kullanılarak immünohistokimyasal çalışma yapıldı.

İmmünohistokimyasal değerlendirmede, incelenen dokulardaki boyanma yaygınlığı ve boyanma şiddeti ayrı ayrı saptandı. Bu değerlendirmede hücrelerin %10'undan daha azında boyanma izlenen olgular negatif olarak kabul edildi. Pozitif olan olgularda, boyanma yaygınlığı ve boyanma şiddeti ayrı ayrı değerlendirilerek skorlandı. Boyanma yaygınlığı açısından hücrelerin %10-50'sinde pozitiflik saptanan olgular 1 pozitif, %50'sinin üzerinde pozitiflik saptanan olgular ise 2 pozitif olarak kabul edildi. Boyanma şiddeti değerlendirilirken ise, hücrelerin x400'lük büyütmede ancak seçilebilen zayıf

membranöz ve sitoplazmik boyanması 1 pozitif, x200'lük büyütmede seçilebilen belirgin membranöz ve sitoplazmik boyanması 2 pozitif, x200'lük büyütmeden daha küçük büyütmelemede dahi kolaylıkla seçilebilen, şiddetli membranöz ve sitoplazmik boyanması ise 3 pozitif olarak değerlendirildi. Her olgunun, boyanma yoğunluğu ve boyanma şiddetine göre almış olduğu puanlar toplanarak kombine skor elde edildi.

PK olguları, klasik tip PK ve folliküler varyant PK olarak iki ayrı alt grupta değerlendirildi. İstatistiksel değerlendirme olguların kombine skoruna göre yapıldı. Mevcut verilerin analizi için Ki-kare testi kullanıldı. Veriler, Windows işletim sistemi altında çalışan SPSS programı kullanılarak analiz edildi. Bu değerlendirmede 0,05'den küçük p değeri anlamlı olarak kabul edildi.

Bulgular

Çalışmamızda 57 PK olgusu incelendi. Bu olguların 41'ini klasik tip (%72), 16'sını folliküler varyant (%28) oluşturmaktaydı. Çalışmamızda değerlendirmeye aldığımız 57 PK olgusunun 10'u erkek (%17,5), 47'si kadındı (%82,5). Olgularda en düşük yaş 21, en yüksek yaş 75 idi (ortalama 44,36). Onyeddi vaka 40-49 yaş grubu arasında (%30) olup, en sık görülen yaş grubunu oluşturmaktaydı.

Kırkbir adet klasik tip PK olgusundan 12'sinde kombine skor 0 (%29), 2'sinde kombine skor 3 (%5), 7'sinde kombine skor 4 (%17), 20'sinde ise kombine skor 5 (%49) (Resim 1) olarak saptanmıştır. Onaltı adet folliküler varyantın 6'sında kombine skor 0 (%37,5), 1'inde kombine skor 3 (%6,25), 4'ünde kombine skor 4 (%25) (Resim 2), 5'inde kombine skor 5 (%31,25) olarak saptanmıştır. İncelenen örneklerde tümör çevresindeki nonneoplastik tiroid dokusunun 47'sinde kombine skor 0 (%82,5) iken, 5'inde kombine skor 3 (%9) (Resim-3), 3'ünde kombine skor 4 (%5), 2'sinde kombine skor 5 (%3,5) olarak değerlendirilmiştir (Tablo 1).

Alt gruplara bakılmaksızın tüm PK olgularının kombine skoru ile normal tiroid dokusunun kombine skoru kıyaslandığında istatistiksel açıdan anlamlı farklılık saptanmıştır (p=0,0001). Klasik tip (p=0,0001) ve folliküler varyant PK (p=0,0001) alt gruplar tek tek normal tiroid dokusu ile karşılaştırıldığında da anlamlı farklılık devam etmekteydi. Ancak PK olgularının klasik ve folliküler varyantları birbirleri ile karşılaştırıldığında CD117 kombine skoru açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır (p=0,683).

Tartışma

Endokrin sistem içerisinde en sık görülen malign tümörler tiroid karsinomlarıdır. PK, tiroidin folliküler hücrelerinden köken alır ve tiroid malign neoplazmlarının yaklaşık %80'ini oluşturur. PK'da yirmi yıllık sağ kalım oranı %90'ın üzerindedir. Ancak, bazı hasta gruplarında agresif seyir gösterebilir. Erkek cinsiyet, ileri yaş, tümörün büyük boyutta, kapsülsüz ve multisentrik

olması, çevre dokuya yayılım ve uzak metastaz varlığı kötü prognostik faktörlerdir (1, 2, 4, 14).

PK'un tanısı histopatolojik olarak papiller yapıların ve/veya tümör hücrelerindeki nükleer değişikliklerin varlığı ile konmaktadır. Papiller yapıların belirgin olarak görülmediği olguların tanısında malign ve benign diğer bazı tiroid lezyonları ile ayırıcı tanıda zorluk yaşanmaktadır (6, 15). Bu nedenle, tiroid tümörleri ve benign lezyonlarının ayırıcı tanısında yardımcı olabilecek immünohistokimyasal belirleyicilere ihtiyaç duyulmaktadır. Günümüzde patoloji laboratuvarlarında PK tanısında pek çok immunohistokimyasal belirleyici kullanılmaktadır. Rutin olarak kullanılan bu immünohistokimyasal belirleyicilerden bazıları Galektin 3, HMBE 1 ve sitokeratin 19'dur (1, 79).

CD117 mutasyonu esas olarak mast-miyeloid hücrelerden gelişen mastositoz-akut miyeloid lösemi, gastrointestinal sistemin Kaval hücrelerinden gelişen GIST'lerde, germ hücrelerinden gelişen seminomda görülmektedir. Natkunam ve arkadaşları mast hücreleri için CD117'nin spesifik bir marker olduğunu bildirmişlerdir (16). Sihto ve arkadaşlarının 334 olgu içeren çalışmasında 18 GIST olgusunun tamamında, küçük hücreli akciğer kanseri olan 30 hastanın 10'unda, testiküler teratokarsinomu olan 17 vakanın 4'ünde CD117 pozitifliği saptanmıştır (17). Sakuma ve arkadaşları CD117 mutasyonunun testiküler germ hücreli tümörlerin gelişiminde önemli rol oynadığını ve bu tümörlerin tedavisinde tirozin kinaz inhibitörlerinin faydalı olabileceğini ileri sürmüşlerdir (10).

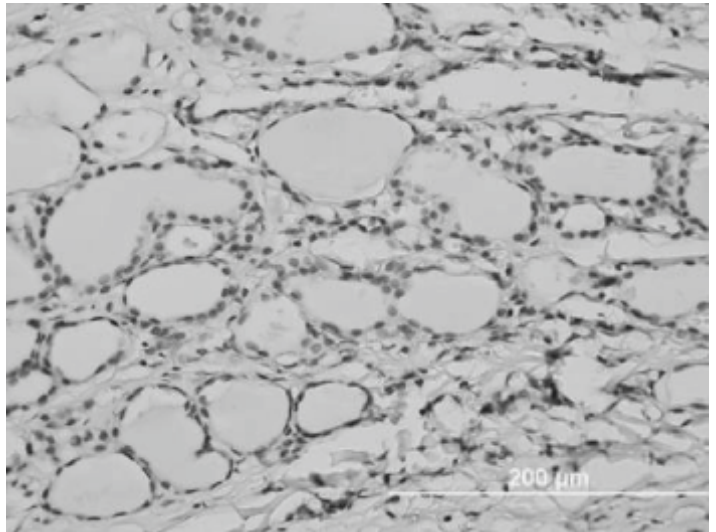
Literatürde yapılan çeşitli çalışmalarda tiroidin anaplastik ve indiferansiye karsinomlarında CD117 gen kaybının saptandığı belirtilmektedir (12, 18). Bu bulguya dayanarak indiferansiye tiroid karsinomlarında moleküler hedef tedavisinin etkili olabileceği ileri sürülmüştür (12, 18, 19). Ancak CD117 ile PK'da yapılan çalışmaların sonuçları çelişkilidir. Kung ve ark. çalışmalarında PK olgularında CD117 ile %17 oranında pozitiflik olduğunu saptamışlardır. Bu çalışmada FK, FA ve nodüler guatr olgularında ise boyanma olmadığını bildirmişlerdir (20). Tanaka ve ark. ise çalışmalarında azalmış CD117 gen ekspresyonunun tiroisitlerin dediferansiyasyonu ile ilişkili olabileceğini ileri sürmüşlerdir (21). Natali ve ark. yapmış olduğu çalışmada CD117 gen kaybını PK'larda %95 oranında göstermişler ve bu oranın tiroidin non-neoplastik lezyonlarında daha düşük olduğunu saptamışlardır (22). Murakawa ve arkadaşları ise 20 PK ile 10 indiferansiye tiroid karsinomunda CD117 ekspresyonunu incelemişlerdir. PK olgularının hiçbirinde CD117 ekspresyonunun olmadığını, indiferansiye tiroid karsinomlarının ise %40'ında CD117 ekspresyonunun olduğunu saptamışlardır (19). Aydın ve ark. ise, neoplastik tiroid lezyonlarının %61,3'ünde, inflamatuvar tiroid lezyonlarının

%42,4'ünde, reaktif tiroid lezyonlarının %13,3'ünde CD117 immünreaktivitesi saptamışlardır. Aynı çalışmada PK olgularının %70,7'si, normal tiroid dokusunun ise yalnızca %8'inde immünreaktivite izlenmiştir. Bu bulgulara dayanarak özellikle PK'larda yüksek oranda CD117 pozitifliğinin tanısally öneme sahip olduğunu ileri sürmüşlerdir (11).

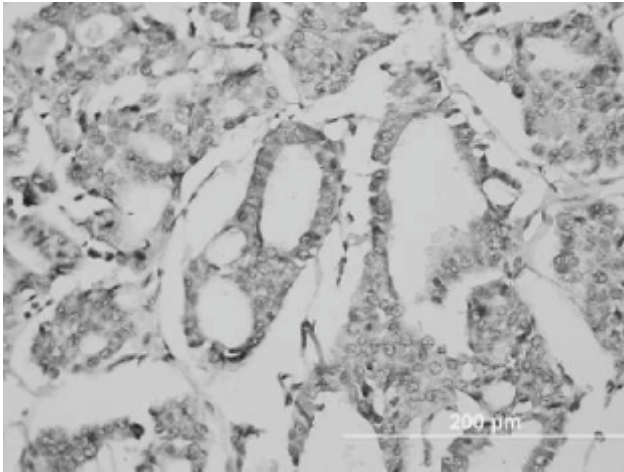
Çalışmamızda PK ile normal tiroid dokusu CD117 immünreaktivitesi açısından kıyaslandığında anlamlı farklılık bulunmuştur. Klasik ve folliküler PK alt gruplarına ait olgular CD117 immünreaktivitesi açısından normal tiroid dokusu ile kıyaslandığında ise her iki grup içinde sonuç istatistiksel olarak anlamlı idi. Ancak PK'un bu iki alt grubu birbiri ile karşılaştırıldığında, CD117 reaktivitesi açısından anlamlı bir farklılık yoktu. Bu bulgular literatürde yukarıda belirtilen çalışmalardan Natali ve ark. ile Aydın ve ark.'nın çalışmaları ile uyumluluk göstermektedir. Çalışmamızdaki bulgular CD117 immünreaktivitesinin tiroid PK'larının tanısında yardımcı olabileceğini düşündürmektedir. Ancak literatürde bu konu ile ilgili verilerin birbiri ile gelişmesi bu konuda daha ileri çalışmalara ihtiyaç olduğunu göstermektedir.

Tablo 1. PK subgrupları ve normal tiroid dokusu arasında CD117 kombine skorlarının karşılaştırılması (p=0,0001)

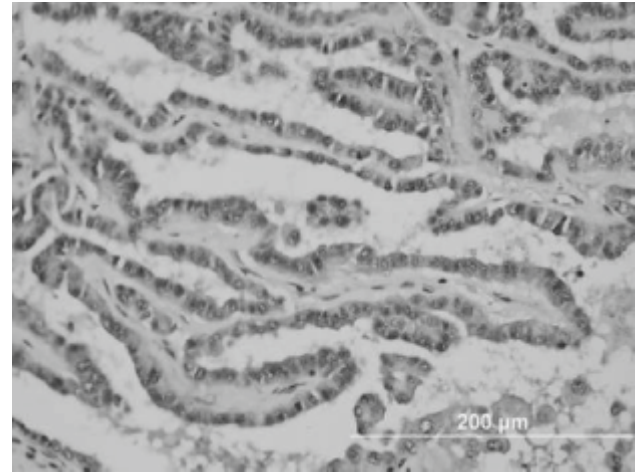
Tanı	0	2+	3+	4+	5+
PK Klasik tip	12(%29)	0	2(%5)	7(%17)	20(%49)
PK Folliküler varyant	6(%37,5)	0	1(%6,25)	4(%25)	5(%31,25)
Normal tiroid dokusu	47 (% 82,5)	0	5(%9)	3(%5)	2(%3,5)



Resim 1. CD117 ile kombine skoru 5 olan klasik tipte papiller karsinom olgusu



Resim 2. CD117 ile kombine skoru 5 olan klasik tipte papiller karsinom olgusu



Resim 3. CD117 ile kombine skoru 5 olan klasik tipte papiller karsinom olgusu

Yazarlarla ilgili bildirilmesi gereken konular (Conflict of interest statement) : Yok (None)

Kaynaklar

- 1) Mills SE, Carter D, Reuter V. Sternberg's Diagnostic Surgical Pathology. Fourth ed. Philadelphia: Lippincott Williams &Wilkins, 2004: 557-619.
- 2) DeLellis RA, Lloyd RV, Heitz PU, et al. World Health Organization Classification of Tumours. Pathology and Genetics of Tumours of Endocrine Organs. Lyon: IARC Pres, 2004: 49-122.
- 3) Kumar V, Abbas AK, Fausto N. et al. Hastalığın Patolojik Temeli. 7. Baskı, Ankara: Güneş Tıp Kitabevleri, 2009: 1164-1183.
- 4) Ostrowski ML, Merino MJ. Tall cell variant of papillary thyroid carcinoma: A reassessment and immunohistochemical study with comparison to the usual type of papillary carcinoma of the thyroid. Am J Surg Pathol 1996; 20(8): 964-974.
- 5) Liberman E, Weidner N. Papillary and follicular neoplasms of the thyroid gland: Differential immunohistochemical staining with high-molecular-weight keratin and involucrin. Appl Immunohistochem Mol Morphol. 2000; 8(1): 42-48.
- 6) Cheng L, Bostwick DG. Essentials of Anatomic Pathology. New Jersey: Humana Pres, 2002: 3-12.
- 7) Scognamiglio T, Hyjek E, Kao J, et al. Diagnostic usefulness of HBME1, Galectin-3, CK19 and CITED1 and evaluation of their expression in encapsulated lesions with questionable features of papillary thyroid carcinoma. Am J Clin Pathol 2006; 126: 700-708.
- 8) Rydlova M, Ludvikova M, Stankova I. Potential diagnostic markers in nodular lesions of the thyroid gland: An immunohistochemical study. Biomed Pap Med Fac Univ Palacky Olomouc Czech Repub 2008; 152(1): 53-60.
- 9) Rezk S, Khan A. Role of immunohistochemistry in the diagnosis and progression of follicular epithelium-derived thyroid carcinoma. Appl Immunohistochem Mol Morphol 2005; 13 (3): 256-264.
- 10) Sakuma Y, Sakurai S, Oguni S, et al. Alterations of the C-kit gene in testicular germ cell tumours. Cancer Sci 2003; 94(6): 486-491.
- 11) Aydin O, Yildiz L, Kefeli M, et al. CD117 expression in normal, neoplastic, inflammatory and reactive lesions of the thyroid. Pathol Res Pract. 2008; 204: 359-365.
- 12) Broecker-Preuss M, Sheu SY, et al. Expression and mutation analysis of the tyrosine kinase c-kit in poorly differentiated and anaplastic thyroid carcinoma. Horm Metab Res 2008; 40(10): 685-691.
- 13) Dziba, JM, Ain KB. Imatinib mesylate (gleevec; STI571) monotherapy is ineffective in suppressing human anaplastic thyroid carcinoma cell growth in vitro. J Clin Endocrinol Metab 2004; 89(5): 2127-2135.
- 14) Nikiforov YE, Erickson LA, Nikiforova MN, et al. Solid variant of papillary thyroid carcinoma. Am J Surg Pathol 2001; 25(12): 1478-84.
- 15) Baloch ZW, LiVolsi VA. Cytologic and architectural mimics of papillary thyroid carcinoma diagnostic challenges in fine-needle aspiration and surgical pathology specimens. Am J Clin Pathol 2006; 125: 135-44.
- 16) Natkunam Y, Rouse RV. Utility of paraffin section immunohistochemistry for C-Kit (CD117) in the differential diagnosis of systemic mast cell disease involving the bone marrow. Am J Surg Pathol 2000; 24(1): 81-91.
- 17) Sihto H, Sarlamo-Rikala M, Tynninen O, et al. KIT and platelet-derived growth factor receptor alpha tyrosine kinase gene mutations and KIT amplifications in human solid tumors. J Clin Oncol 2005; 23(1): 49-57.
- 18) Wang ZM, Sun K, Pan Y, et al. Carcinoma showing thymus-like differentiation of the thyroid: A Study of 2 cases. Zhonghua Bing Li Xue Za Zhi 2005; 34(11): 729-731.
- 19) Murakawa T, Tsuda H, Tanimoto T, et al. Expression of KIT, EGFR, HER-2 and tyrosine phosphorylation in undifferentiated thyroid carcinoma: Implication for a new therapeutic approach. Pathol Int 2005; 55: 757-765.
- 20) Kung SP, Lee CH, Yang AH, et al. Expression of C-kit, Flk-1, Flk-2 receptors in benign and malignant tumors of follicular epithelial origin. J Chin Med Assoc 2006; 69: 74-79.
- 21) Tanaka T, Umeki K, Yamamoto I, Kotani T, Sakamoto F, et al. C-Kit proto-oncogene is more likely to lose expression in differentiated thyroid carcinoma than three thyroid-specific genes: thyroid peroxidase, thyroglobulin, and thyroid stimulating hormone receptor. Endocr J 1995; 42: 723-728.
- 22) Natali PG, Berlingieri MT, Nicotra MR, et al. Transformation of thyroid epithelium is associated with loss of CD117 receptor. Cancer Res 1995; 55: 1787-1791.