Tiroid Kanserlerinde p53 Ekspresyonu ve Histopatolojik Tiple İlişkisi*

Dr. Ayşe Dursun[1], Dr. Aylar Poyraz[1], Dr. Gülen Akyol[1], Dr. Cem Sezer[1], Dr. Naci Edalı[1]

ÖZET

p53 tümör gen değişikliklerinin bir çok malign tümörün gelişiminde rol oynadığı bilinirken, tiroid kanserlerindeki rolü tartışmalıdır. Bir kısım çalışmada andifferansiye, anaplastik ve az differansiye karsinom gibi agressiv davranış gösteren tümörlerde saptandığı belirtilmekte ve p53 ekspresyonunun tiroid kanserlerinin biyolojik davranışlarıyla ilişkili olduğu vurgulanmaktadır. Bu çalışmada tiroid kanserlerinde p53 ekspresyonu ve histopatolojik tip ve differansiasyon ilişkisi araştırılmıştır.

68 tiroid kanseri vakası histopatolojik tip ve differansiasyon açısından değerlendirildi. Kanser olguları ile birlikte 20 benign tiroid lezyonunun da (5 folliküler adenom, 5 noduler guatr, 5 Hashimoto tiroiditi, 5 lenfositik tiroidit) p53 ekspresyonu immunhistokimyasal yöntemle araştırıldı. (D-07)

Vakaların 45'i (%66.1) papiller karsinom, 5'i (%7.3) folliküler karsinom, 12'si (%17.6) az differansiye karsinom, 2 vaka (%2.9) meduller, 4'ü (%5.8) anaplastik karsinomdur. İmmunhistokimyasal olarak nükleer p53 pozitifliği biri iyi differansiye papiller diğeri az differansiye karsinom olmak üzere 2 vakada (%2.9) tesbit edildi. Benign lezyonların hiçbirinde ve tümöre komşu normal tiroid dokusunda p53 immünreaktivitesi saptanmadı.

Sonuç olarak tiroid karsinomlarında diğer bir çok tümörden farklı olarak p53 gen değişikliklerinin nadir olduğu ve p53 ekspresyonun tümör agressivitesi ile yakın bağlantılı olan histopatolojik tip ve differansiasyonla da ilişkisi olmadığı düşünülmüştür.

Anahtar Kelimeler : p53, tiroid neoplazileri

SUMMARY

It is well known that various changes in the tumor supressor gene p53 have a significant role in the carcinogenesis of several malignant tumors, while its role in thyroid carcinomas is not clear. In several studies, p53 expression is found to be related to the biological agressiveness of the thyroid neoplasms consistent with the positive staining in only highly agressive anaplastic, undifferentiated or poorly differantiated thyroid carcinomas. In this study, p53 expression and its relation with the histopathological types of thyroid carcinomas were searched.

Sixty-eight thyroid carcinomas were evaluated in respect to their histopathological type and differentiation. In addition to these carcinomas, twenty benign thyroid lesions (5 follicular adenoma, 5 nodular goiter, 5 Hashimoto's thyroidits, 5 lymphocytic thyroiditis) were also stained with anti p53 immunhistochemically (D-07)

The number and the percentage of the carcinomas were: 45 papillary carcinomas (66.1%), 5 follicular carcinomas (7.3%), 12 poorly differentiated carcinomas (17.6%), 2 medullary carcinomas (2.9%), 4 anaplastic carcinomas (5.8%). Nuclear p53 staining was demostrated in two samples that (2.9%) one well differetiated papillary carcinoma and one poorly differentiated carcinoma. p53 immunoreactivity was detected neither in any of the benign lesions nor in the normal thyroid tissue adjacent to the tumor. We conclude that p53 gene alterations were rare in thyroid carcinomas when compared to the other malignant neoplasms and had no correlation with the histological type and differentiation of the tumors which is related to the biologic agressiveness.

Key words: p53, thyroid neoplasms.

GİRİŞ

p53 normal hücre proliferasyonunun regülasyonunda rol oynayan nükleer bir fosfoproteindir. Kromozom 17'nin kısa kolunda lokalize tümör supressör gen tarafından kodlanır. Gende meydana gelen nokta mutasyonu proteinin tümör supressör aktivitesini ortadan kaldırarak proteini stabilize eder, yarı ömrü uzun anormal protein üretimine neden olur[1] ve proteinin immünhistokimyasal olarak ölçülebilecek düzeyde birikimiyle sonuçlanır[2].

p53 gen mutasyonunun kolon, meme, mesane, akciğer, karaciğer gibi bir çok karsinomun gelişiminde rol oynadığı bilinmektedir[3]. Tiroid karsinomlarında seyrekte olsa bildirilmektedir[4,5]. Ancak tümörlerin biyolojik davranışları üzerlerine etkileri açık değildir[5].

GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışmada Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Patoloji Anabilim Dalı'na gelen 68 tiroid invaziv karsinomu ile 1718 benign tiroid lezyonu vakası incelendi. Karsinom vakaları WHO[6]

1 Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Patoloji Anabilim Dalı

* Bu çalışma XII. Ulusal Patoloji Kongresinde poster bildiri olarak sunulmuştur.

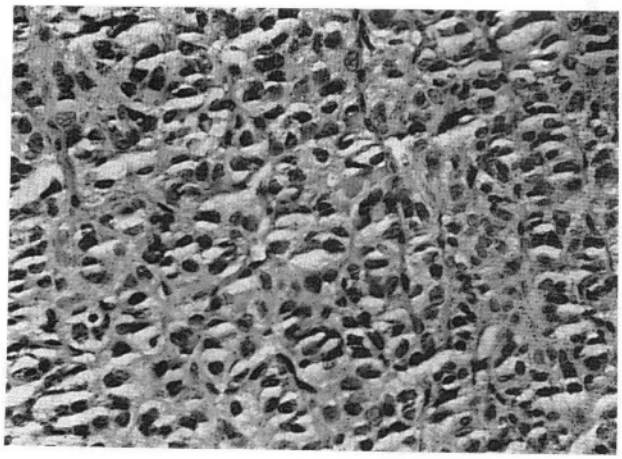
Histopatolojik Tip	Boyanma Patterni				
	0	+	++	++++	TOPLAM
İyi Differansiye Papiller (n:45)	44	1	-	-	45
İyi Differansiye Folliküler (n: 5))	5	-	-	-	5
Az Differansiye Karsinom (n:12)	11	1	-	-	12
Meduller (n:2)	2	-	-	-	2
Anaplastik (n:4)	4	-	-	-	4
Folliküler Adenom (n: 5)	5	-	-	-	5
Hashimoto tiroiditi (n: 5)	5	-	-	-	5
Lenfositik tiroidit (n: 5)	5	-	-	-	5
Noduler Guatr (n:5)	5	-	-	-	5
TOPLAM	86	1	0	0	88

Tablo 1 : p53 İmmünreaktivitesi

ve Sakamoto ve arkadaşlarının[7] tanımlamalarına göre yeniden sınıflandırıldı. Papiller ve folliküler karsinomlardan glandüler komponent içermeyenler ve hem glandüler komponent hemde solid, trabeküler, skirö alanlarla karakterli tümörler az differansiye olarak sınıflandırıldı. (Resim 1) İmmünhistokimyasal inceleme için karsinom ve benign lezyonlara ait bloklardan hazırlanan 5 mikronluk kesitler deparafinize edildikten sonra anti p53 (D07-Dako) Stereptavidin-Biotine-Peroksidaz üçlü yöntemi ile boyandı. Kromojen olarak DAB kullanıldı. Antikor ile nukleer boyanma pozitif olarak değerlendirildi. p53 immünreaktivitesi hiç boyanmanın olmadığı vakalarda (-), pozitif hücrelerin %10'un altında olduğu vakalarda (+), %10-50 arasındaki vakalarda(++), %50'nin üzerinde ise (+++) olarak skorlandı.

BULGULAR

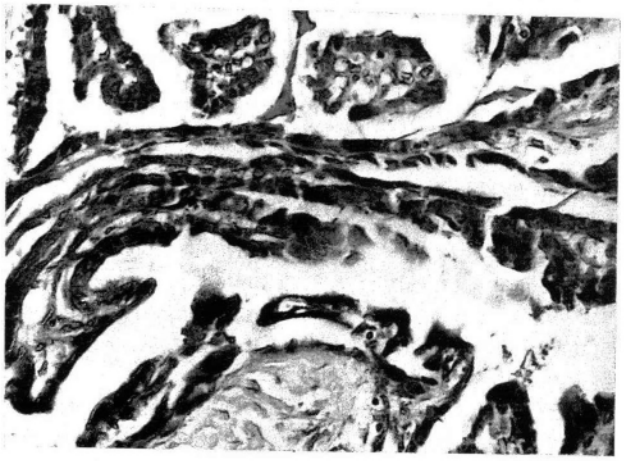
Vakaların 45'i iyi differansiye papiller, 5'i iyi differansiye folliküler, 12'si az differansiye karsinom, 2'si meduller, 4'ü anaplastik (Andifferansiye) karsinomdan oluşuyordu. Benign lezyonlardan 5 folliküler adenom, 5 hashimoto tiroiditi, 5 lenfositik tiroidit, 5 nodüler guatr vakası boyandı. İmmünhistokimyasal olarak p53, 68 tiroid karsinomunun 2'sinde (%2.94) pozitiftir. Bu vakaların 1'i iyi differansiye papiller karsinom, 1'i az differanisye karsinomdur.(Resim 2) Her iki vakada da %10'un altında (fokal) pozitiflik saptanmıştır. Anaplastik karsinom vakalarının 4'ünün hiçbirinde p53 immünreaktivitesi görülmemiştir. Ayrıca 20 benign tiroid lezyonunda p53 ekspresyonu saptanmamıştır.(Tablo 1)



Resim 1 : Az differansiye tiroid karsinomunda belirgin solid pattern ve anaplastik karsinoma oranla hafif hücresel atipi izlenmektedir.(HEX200)

TARTIŞMA

p53 tümör supressör genin mutasyonu kanser gelişiminde en sık gösterilen anomalilerden biridir[1]. Oysa tiroid karsinogenezisinde bu tip mutasyonun rolü çelişkilidir[5]. Bununla birlikte p53 gen değişiklikleri tiroid karsinomlarında farklı yöntemlerle (PCR, SSCP, Southern, Northern blots) saptanmıştır[8,9]. Tiroid karsinomlarında immunhistokimyasal olarak p53 pozitifliği %0-83.3 gibi farklı oranlarda bildirilmiştir[5,8]. Bu farklılıklar kullanılan antikorların farklı epitopları içermesinden koynaklanıyor olabileceği gibi boyama yönteminin ikili yada üçlü olmasına görede değişmektedir[5,10].Bizim çalışmamızda ise bu oran %2.94 gibi oldukça düşüktür. Tiroid de p53 gen inaktivasyonunun özellikle anaplastik karsinom gelişiminde etkili olduğu belirtilmektedir[1,8]. Birçok çalışmada p53 gen inaktivasyonunun tümörün çok ilerlemiş dönemine eşlik ettiği ve geç ortaya çıktığı ileri



Resim 2 : İyi differansiye papiller karsinom vakasında p53 pozitif nukleer boyanma görülmektedir. (Streptavidin - biotine x400)

sürülmüştür[4,5,8]. Buna karşın p53 mutasyonu ya da immünreaktivitesinin andifferansiye karsinomun yanısıra differansiye tiroid karsinomunda da bulunduğu rapor edilmiştir. Dobashi ve arkadaşlarının çalışmasında p53 immünreaktivitesi iyi differansiye folliküler karsinomda (%14.3), papiller karsinomda (%11.1) ve az differansiye karsinomda (%40.9) oranında olmasına karşılık andifferansiye karsinomda da %63.6 oranında rapor edilmiştir[4].

Gerçekten birçok çalışmada p53 ekspresyonu, az differansiye karsinom ve anaplastik karsinomda oldukça yüksek oranlarda bildirilmektedir[4]. Bu bulgular p53 ün tiroid karsinomunun dedifferansiasyon ve progresyonunda rol oynadığını desteklemekte[1,4,10,11,12,13] ve tümör agressivitesi ile yakın ilişkide olduğunu düşündürmektedir[8,10,14].

Bizim Çalışmamızda ise 1 iyi differansiye papiller karsinom vakası ile 1 az differansiye karsinom vakaşında p53 pozitif bulunmuş, toplam 4 anaplastik karsinom vakamızdan hiçbirinde p53 immünreaktivitesi görülmemiştir. Wright ve arkadaşlarının çalışmasında benzer şekilde differansiye karsinomlarda nadirde olsa p53 immünreaktivitesi görülürken 20 anaplastik karsinom vakasından hiçbirinde immünboyanma görülmediği bildirilmektedir[15]. Belki bu durum teknik artefaktlar yanısıra p53 üretimini ortadan kaldıran delesyonlar, ki bu bazı sarkomlar dışında nadir görülür ya da nokta mutasyonunun proteinin ölçülebilir düzeye erişmesini yeterince stabilize edememesi ile açıklanabilir. Aynı zamanda p53 proteininin normal yıkım yolunda bir kesilmeninde yanlış (+) sonuçlara yol açabileceği de unutulmamalıdır[2].

Sonuç olarak p53 ekspresyonun tiroid karsinogenezisindeki rolü ve biyolojik olarak agresssiv histopatolojik tiplerle ilişkisi tartışmalıdır. Bu konuya daha geniş serilerde farklı yöntemler kullanılarak yapılacak çalışmalar ışık tutacaktır.

KAYNAKLAR

1. Guiu XM., Cuatrecasas M., Musulen E., p53 expression in Anaplastic Carcinomas Arising from Thyroid Papillary Carcinomas. J Clin Pathol, 1994; 47: 337-339.
2. Wynford-Thomas D. p53 in Tumour Pathology : Can We Trust Immunocytochemistry? J Pathol, 1992; 166: 329-330.
3. Chang F et al. The p53 tumor suppresor gene as a common cellular target in human carcinogesis. Am J. Gastroenterol. 1993; 88: 174.
4. Dobashi Y., Sakamoto A., Sugimura H., Mernyei M., Mori M., Oyama T., Machinami R. Overexpression of p53 as a Possible Prognostic Factor in Human Thyroid Carcinoma. Am J Surg Pathol, 1993; 17(4): 375-381.
5. Soares P., Cameselle-Teijeiro J., Sobrinho-Simoes M., Immunohistochemical Detection of p53 in Differentiated, Poorly Differentiated and Undifferentiated Carcinomas of the Thyroid. Histopathology, 1994; 24: 205-210.
6. WHO : Histological Typing of Thyroid Tumors (Roto-Sadag S.A., Geneva). 1974.
7. Sakamoto A., Kasai N., Sugano H. Poorly Differentiated Carcinoma of the Thyroid. Cancer, 1983; 52: 1849-1855.
8. Fagin JA., Matsuo K., Karmakar A., Chen DL., Tang SH., Koeffler P. High Prevalence of Mutations of the p53 Gene in Poorly Differentiated Human Thyroid Carcinomas. J Clin İnvest, 1993; 91: 179-184.
9. Wyllie FS., Lemoine NR., Williams E., Wynford-Thomas D. Structure and Expression of Nuclear Oncogenes in Multi Stage Thyroid Tumorigenesis. Br J Cancer, 1989; 60: 561-565.
10. Dobashi Y., Sugimura H., Sakamoto A., Mernyei M., Mori M., Oyama T., Machinami R. Stepwise Parxiciptaion of p53 Gene Mutation During Dedifferentiation of Human Thyroid Carcinomas. Diagn Mol Pathol, 1994; 3(1): 9-14.
11. Donghi R., Longoni a., Pilotti S., Michieli P., Della Porta G., Pierotti MA. Gene p53 Mutations Are restricted to Poorly Differentiated and Undifferentiated Carcinomas of the Thyroid Gland. J Clin Invest, 1993; 91: 1753-1760.
12. Holm R., - Nesland JM. Retinoblastoma and p53 Tumour Suppressor Gene Protein Expression in Carcinomas of the Thyroid Gland. J Pathol, 1994; 172(3): 267-72.
13. Pilotti S., Collini P., Del-Bo-R., Cattoretti G., Pierotti MA., Rilke F.A Novel of Antibodies That Segregates Immunocytochemically Poorly Differentiated Carcinoma from Undifferentiated Carcinoma of the Thyroid Gland. Am J Surg Pathol, 1994; 18(10): 1054-64.
14. Gerasimov G., Bronstein M., Troshina K., Alexandrova G., Dedov I., Jennings T., Kallakury BV., Izquierdo R., Boguniewicz A., Figge H., et-al. Nuclear p53 Immunoreactivity in Papillary Thyroid Cancers is Associated with Two Established Indicators of Poor Prognosis. Exp Mol Pathol, 1995; 62(1): 52-62.
15. Wright P., Lemine NR., Goretzki PE et al. Mutation of the p53 in a Differentiated Human Thyroid Carcinoma Cell Line, but not in Primary Thyroid Tumors. Oncogene, 1991; 6: 1693-1697.