مجلهٔ غدد درون‌ریز و متابولیسم ایران
دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی ـ درمانی شهید بهشتی
دورهٔ هفتم، شمارهٔ ۳، صفحه‌های ۲۱۱ ـ ۲۰۷ (پاییز ۱۳۸۴)

مقالهٔ پژوهشی

نقش نشانگرهای سلولی p۵۳ و Ki-۶۷ در افتراق آدنوم و کارسینوم فولیکولر تیروئید

دکتر سید محمد توانگر، دکتر مظاهر رمضانی، دکتر باقر لاریجانی

چکیده

مقدمه: در حال حاضر جهت افتراق خوش‌خیم و بدخیم بودن نئوپلاسم‌های فولیکولر تیروئید از معیارهای بافتی تهاجم عروقی یا تهاجم کپسولی استفاده می‌شود و این راه افتراق در مواردی نامطمئن، مبهم و نیازمند بررسی مقاطع هیستولوژی متعدد است. در این مطالعه نقش نشانگرهای سلولی p۵۳ و –Ki۶۷ در افتراق آدنوم و کارسینوم فولیکولر تیروئید مورد ارزیابی قرار گرفته است. مواد و روش‌ها: برای یافتن نقش نشانگرهای ایمونوهیستوشیمی در تشخیص افتراقی ضایعات فولیکولر تیروئید در این مطالعه بروز مارکرهای سلولی p۵۳ و Ki-۶۷ در ۵۲ آدنوم فولیکولر و ۵۲ کارسینوم فولیکولر مورد بررسی قرار گرفت. ۳۰ نمونه نیز از موارد گواتر ساده به عنوان شاهد استفاده شدند. یافته‌ها: ۱۰٪ موارد گواتر ساده بروز هسته‌ای p۵۳ را نشان دادند، در حالی که بروز هسته‌ای p۵۳ در آدنوم و کارسینوم فولیکولر به ترتیب ۵۵/۸٪ و ۸۲/۷٪ بود. رنگ‌پذیری هسته‌ای برای Ki-۶۷ در ۳۰٪ گواترهای ساده، ۵۱/۹٪ آدنوم های فولیکولر و ۹۶/۲٪ کارسینوم‌های فولیکولر مشاهده شد. حساسیت و ویژگی p۵۳ در تشخیص کارسینوم فولیکولر (در مقایسه با آدنوم فولیکولر) به ترتیب ۸۲/۷٪ و ۴۴/۲٪ بود. به همین ترتیب نتایج به دست آمده برای Ki-۶۷ ۹۶/۲٪ و ۴۸/۱٪ بود. با به کار بردن همزمان هر دو مارکر p۵۳ و Ki-۶۷ روشی با حساسیت عالی ولی ویژگی کم برای تشخیص کارسینوم فولیکولر فراهم خواهد شد (حساسیت ۸۲/۷٪ و ویژگی ۵۷/۷٪). نتیجه‌گیری: نتایج مطالعه نشان داد یافتن p۵۳ و Ki-۶۷ به روش ایمونوهیستوشیمی می‌تواند استفادهٔ عملی در افتراق آدنوم از کارسینوم فولیکولر تیروئید در نمونه‌های معمول پاتولوژی داشته باشد (p<۰/۰۰۰۵). گسترش نتایج این مطالعه در نمونه‌های سیتولوژی تیروئید و انجام آن بر روی نمونه‌های FNA تیروئید شاید کمکی در جهت افتراق این دو ضایعه در نمونه‌های سیتولوژی باشد.

واژگان کلیدی: تیروئید، فولیکولر، آدنوم، کارسینوم، ایمونوهیستوشیمی، p۵۳، Ki-۶۷

دریافت مقاله: ۸۴/۳/۱۸ ـ دریافت اصلاحیه: ۸۴/۵/۵ ـ پذیرش مقاله: ۸۴/۵/۸

مقدمه

در حال حاضر جهت افتراق خوش‌خیم و بدخیم بودن نئوپلاسم‌های فولیکولر تیروئید از معیارهای بافتی تهاجم عروقی یا تهاجم کپسولی استفاده می‌شود و این راه افتراق در مواردی نامطمئن و مبهم است. هیچ‌یک از روش‌های کمکی مدرن مانند فلوسیتومتری هم در مشخص کردن تومورهای فولیکولر خوش‌خیم و بدخیم کمکی نکرده است. از طرفی استفاده از مارکرهای سلولی مانند Ki-۶۷ و p۵۳ در جهت افتراق ضایعات خوش‌خیم و بدخیم در پاراتیروئید، ضایعات آستروسیتی مغز، ضایعات جفتی،[۱] پروستات، آدنوم مهاجم و غیرمهاجم و کارسینوم هیپوفیز، حفرهٔ دهان

بیمارستان شریعتی، دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی ـ درمانی تهران، **نشانی مکاتبهٔ نویسندهٔ مسؤول:** تهران، خیابان کارگر شمالی، بیمارستان شریعتی، بخش پاتولوژی، دکتر سید محمد توانگر E-mail: tavangar@ams.ac.ir

[Downloaded from ijem.sbmu.ac.ir on 2025-07-04]

و گوارش بررسی شده و نتایج نوید بخشی ارایه شده است.[۲] در مطالعات انجام شده وجود p۵۳ موتانت به عنوان عامل پیش‌آگهی نامطلوب[۲] و Ki-۶۷ مرتبط با فاز پرولیفراتیو و نئوپلاسم‌های بدخیم از نظر بافت‌شناسی مطرح شده‌اند.[۱]

ایمونوراکتیویتی p۵۳ در تعدادی از تومورهای انسانی نشانگر رفتار تهاجمی است و بیشتر در نئوپلاسم‌های با درجه بالاتر و دارای تهاجم و متاستاز دیده می‌شود.[۲] بروز MIB-1 (بیانگر Ki ۶۷) در بلوک‌های پارافینی و مارکر تکثیر سلولی) ممکن است در افتراق ضایعات تیروئیدی خوش‌خیم (آدنوم فولیکولر با فعالیت تکثیری کم) و بدخیم (کارسینوم فولیکولر با فعالیت تکثیری بالا) مفید باشد. به دلیل نتایج مختلف در مطالعات قبلی، هدف در این مطالعه بررسی مجدد این مسأله بود که آیا اندازه‌گیری ایمونوراکتیویتی برای p۵۳ و Ki ۶۷ در افتراق آدنوم و کارسینوم فولیکولر غدهٔ تیروئید کمک‌کننده است؟

مواد و روش‌ها

در این مطالعه ۱۳۴ بلوک پارافینی بررسی شد که شامل ۵۲ آدنوم فولیکولر (۳۸/۸٪)، ۳۰ گواتر ساده (۲۲/۴٪) و ۵۲ کارسینوم فولیکولر (۳۸/۸٪) بودند.

اسلایدهای H&E مربوط به بلوک‌های موجود در بخش پاتولوژی بررسی شدند و بلوک‌های مناسب مربوط با حداقل خونریزی و نکروز و با فیکساسیون مناسب جهت مطالعه انتخاب شدند. نمونه‌های گواتر ساده به عنوان شاهد مورد استفاده قرار گرفتند. برای یافتن p۵۳ و Ki ۶۷ در مقاطع بافتی فیکس شده در فرمالین حاصل از برش بلوک‌های پارافینی روش ایمونوپراکسیداز غیرمستقیم استفاده شد. برش ۵ میکرومتری تهیه و تا زمان ایمونوهیستوشیمی در ۴ درجهٔ سانتیگراد نگهداری شد. بعد از پارافین‌زدایی با گزیلن و آبدهی در محلول‌های الکلی برش‌ها با بافر تریس سالین[i] شستشو شدند. فعالیت پراکسیداز داخلی با انکوباسیون به مدت ۱۵ دقیقه در TBS محتوی پراکسید هیدروژن ۳٪ مهار شد. برش‌ها سپس با آنتی‌بادی اولیه به مدت یک شب در 4°C انکوبه شدند[ii] سپس سه بار با TBS شستشو شده با محلول از پیش آمادهٔ آنتی‌بادی گونژوگه به مدت ۶۰ دقیقه در دمای اتاق انکوبه شدند (بیوتین به مدت ۳۰ دقیقه و استرپ آویدین[iii] به مدت ۳۰ دقیقه). بعد از شستشو در TBS، محصول نهایی واکنش با دی‌آمینوبنزیدین (۱۰۰ میلی‌گرم DAB در ۱۰۰ میلی‌لیتر TBS با pH=7.2، ۱۰۰ میلی‌لیتر آب و ۶۶ میکرولیتر پر اکسید هیدروژن) قابل رؤیت شد. بعد از ۵ دقیقه برش‌ها ۲ بار با آب مقطر شستشو شدند. زمینه با هماتوکسیلین به مدت ۳۰ ثانیه رنگ شد و برش‌ها با چسب انتلن[iv] چسبانده شدند. اسلایدها سپس با میکروسکوپ نوری بررسی شدند. رنگ‌پذیری هسته به عنوان مثبت شدن برای p۵۳ و Ki ۶۷ در نظر گرفته شد.

نتایج با استفاده از نرم‌افزار SPPSS 10 و به روش regression result مورد آنالیز قرار گرفتند.

یافته‌ها

متوسط سن بیماران ۴۴/۴ سال (با انحراف معیار ۱۳/۲) بود. حداقل سن در سه گروه مورد بررسی، ۱۹ سال و حداکثر ۸۲ سال بود (جدول ۱). ۹۲ بیمار (۶۸/۷٪) از کل ۱۳۴ مورد زن و ۴۲ بیمار (۳۱/۳٪) مرد بودند (جدول ۱).

موارد p۵۳ مثبت در آدنوم فولیکولر ۵۵/۸٪ (۲۹/۵۲)، در کارسینوم فولیکولر ۸۲/۷٪ (۴۳/۵۲) و در گواتر ساده ۱۰٪ (۳/۳۰) بود. همچنین موارد Ki ۶۷ مثبت در آدنوم فولیکولر ۵۱/۹٪ (۲۷/۵۲)، در کارسینوم فولیکولر ۹۶/۲٪ (۵۰/۵۲) و در گواتر ساده ۳۰٪ (۹/۳۰) بود (جدول ۱). حساسیت و ویژگی برای p۵۳ در کارسینوم فولیکولر (در مقایسه با آدنوم فولیکولر) به ترتیب ۸۲/۷٪ و ۴۴/۲٪ بود، حساسیت و ویژگی در مورد Ki ۶۷ در کارسینوم فولیکولر (در مقایسه با آدنوم فولیکولر) به ترتیب ۹۶/۲٪ و ۴۸/۱٪ بود. استفاده از هر دو مارکر p۵۳ و Ki ۶۷ با هم در کارسینوم فولیکولر (در مقایسه با آدنوم فولیکولر) حساسیت ۸۲/۷٪ و اختصاصی بودن ۵۷/۷٪ داشت.

i- Tris buffered saline (TBS)
ii- Dako's products: Monoclonal mouse anti-human p53 protein clone Do-7 N-Ready to use and monoclonal mouse anti-human Ki-67 clone MIB-1 N-Ready to use
iii- Strep avidin
iv- Entellen

[Downloaded from ijem.sbmu.ac.ir on 2025-07-04]

جدول ۱- ایمونوراکتیویتی برای نشانگرهای P۵۳ و Ki-۶۷ در گروه‌های مختلف بیماران

تشخیص	p۵۳		Ki ۶۷		هر دو نشانگر p۵۳ و Ki ۶۷		جمع
	مثبت	منفی	مثبت	منفی	++	+−/−+/−−	
آدنوم فولیکولر	۲۹ (٪۵۶)	۲۳ (٪۴۴)	۲۷ (٪۵۲)	۲۷ (٪۴۸)	۲۲ (٪۴۲)	۳۰ (٪۵۸)	۵۲ (٪۰۱۰۰)
کارسینوم فولیکولر	۴۳ (٪۸۳)	۹ (٪۰۱۷)	۵۰ (٪۹۶)	۲ (٪۴)	۴۳ (٪۸۳)	۹ (٪۱۷)	۵۲ (٪۱۰۰)
گواتر	۳ (٪۱۰)	۲۷ (٪۹۰)	۹ (٪۳۰)	۲۱ (٪۷۰)	۲ (٪۷)	۲۸ (٪۹۳)	۳۰ (٪۱۰۰)

بحث

افتراق خوش‌خیم و بدخیم بودن نئوپلاسم‌های فولیکولر تیروئید امری است که توجه محققان زیادی را به خود جلب کرده است. معیارهای مورد استفادهٔ فعلی معیارهای بافتی تهاجم عروقی یا تهاجم کپسولی است. که نیاز به نمونه‌گیری زیاد دارد و در برخی موارد نامطمئن و مبهم است. افتراق در سیتولوژی اصولاً امکان‌پذیر نیست و فقط اصطلاح نئوپلاسم فولیکولر می‌تواند به عنوان تشخیص مطرح شود. با توجه به اینکه در سایر ارگان‌ها غیر از تیروئید بررسی با مارکرهای سلولی ایمونوهیستوشیمی نتایج تشخیصی نویدبخشی ارائه کرده است، محققان از این مارکرها برای تشخیص استفاده کرده‌اند.

دو مارکر p۵۳ و Ki-۶۷ در مطالعات مختلف به صورت منفرد یا با هم برای افتراق این ضایعات مورد استفاده قرار گرفته‌اند و نتایج متفاوتی به دست آمده است.

در مطالعهٔ دوباشی و همکاران بروز زیاد p۵۳ به عنوان عامل پیش‌آگهی در کارسینوم تیروئید مورد بررسی قرار گرفت. با حرکت در جهت تمایز کمتر، مثبت شدن بیشتر شده و در بافت طبیعی یا خوش‌خیم اطراف واکنش مثبت دیده نشد.[۳] در سایر مطالعات رنگ‌پذیری بیشتر p۵۳ و Ki ۶۷ در کارسینومای اونکوسیستیک نسبت به آدنومای اونکوسیستیک ملاحظه شده است.[۴]

بروز AgNor و MIB-1 (مبین Ki ۶۷ در بلوک‌های پارافینی) در گروه‌های گواتر، آدنوم فولیکولر، کارسینوم فولیکولر، کارسینوم پاپیلری، کارسینوم اکسی‌فیلیک و کارسینوم آناپلاستیک بررسی شد و ارتباط معنی‌دار بین دو نشانگر نام برده با درجهٔ بدخیمی[i] در ضایعات تومورال نشان داده شد. دو نشانگر فوق می‌توانند به عنوان معیار تشخیصی اضافی در ضایعات مشکوک تیروئید به صورت منفرد بهتر از آن با هم کاربرد داشته باشند.[۵]

در یک مطالعه بررسی Ki ۶۷ در آدنوم و کارسینوم فولیکولر نشان داد که Ki-۶۷ در کارسینوم به صورت قابل توجه بیشتر از آدنوما و در آدنومای اونکوسیستیک بیشتر از آدنومای غیر اونکوسیستیک است.[۶]

در مطالعهٔ اریکسون و همکاران بروز p27 Kip-1 و Ki ۶۷ در ۹۵ ضایعهٔ خوش‌خیم و بدخیم و غیر نئوپلاستیک بررسی شد. نتیجه نشان داد که مثبت شدن نشانگرها به ویژه در افتراق آدنوم و کارسینوم فولیکولر کمک می‌کند.[۷]

در مطالعه‌ای مشابه، Ki ۶۷ و bcl-2 در آدنوم کمتر از کارسینوم بود و p۵۳ موتانت در آدنوم دیده نشد.[۸] در مطالعه‌ای متفاوت کزیز و همکاران نشان دادند p۵۳ محدود به کارسینوم فولیکولر نیست و سلول‌های پراکندهٔ p۵۳ مثبت ممکن است در آدنوم فولیکولر هم باشند. به دلیل همپوشانی، این مطالعه افتراق را وابسته به بافت‌شناسی دانست.[۹]

در این مطالعه مثبت شدن p۵۳ شامل هر میزان مثبت شدن بیش از ۰٪ بود. مطالعات دیگر ۰٪،۱۰٪ و ۲۰٪ را در اکثر مواقع به عنوان نقطهٔ عطف[ii] در نظر گرفته‌اند که البته با تغییر این نقطه بدیهی است که نتایج تحقیق متفاوت خواهد شد. در یک مطالعه میزان مثبت شدن p۵۳، ۲۰٪ در کارسینوم فولیکولر بیشتر با تهاجم گسترده و ۰٪ در آدنوم فولیکولر و گواتر گزارش شده است.[۱۰] در مطالعهٔ دیگری میزان p۵۳ مثبت در کارسینوم فولیکولر ۱۷٪ گزارش شده

i- Grade
ii- cut-off

[Downloaded from ijem.sbmu.ac.ir on 2025-07-04]

است[۱۰] که در این مطالعه مانند مطالعهٔ کارسینوم‌های فولیکولر با تهاجم گسترده یا جزیی مجزا نشده‌اند. مطالعهٔ دیگری به بررسی تومورهای هرتلی صرف‌نظر از نوع هیستوپاتولوژی (آدنوم و کارسینوم) پرداخته است که هم در تومورهای هرتلی و هم تیروئید طبیعی p۵۳ را منفی گزارش کرده است.[۱۱] در یک مطالعه، p۵۳ در کارسینوم فولیکولر، ۹۰٪ و قوی و در آدنوم، ۱۵٪ و ضعیف (با تفاوت معنی‌دار) ذکر شده است.[۱۲] در مطالعهٔ حاضر رنگ‌پذیری قوی و ضعیف ملاک نبوده و هر میزان مثبت بودن به عنوان مثبت گزارش شده است. احتمالاً به همین دلیل میزان مثبت شدن نسبت به سایر مطالعات بیشتر بوده است. از طرفی در یک مطالعه با مارکرهای p۵۳ و Ki ۶۷ نتوانسته اند بین آدنوم و کارسینوم فولیکولر تفاوتی قائل شوند.[۱۳]

در این مطالعه، در مورد Ki ۶۷ هم میزان مثبت شدن به هر مقدار در نظر قرار گرفت. در یک بررسی، Ki-۶۷ مثبت به شرط Bcl-2 منفی، همراه با تشخیص کارسینوم هرتلی با تهاجم وسیع بود.[۱۱] در مطالعهٔ حاضر تمایز هرتلی در تومورها مدنظر قرار نگرفت. در بررسی دیگر مقادیر Ki ۶۷ مثبت در کارسینوم فولیکولر، آدنوم فولیکولر و تیروئید طبیعی به ترتیب ۲/۳۰٪، ۰/۵۸٪ و ۰/۱۴٪ به دست آمد[۱۴] که از مطالعهٔ حاضر پایین‌تر بود و برای تشخیص کارسینوم در آن مطالعه دو آستانهٔ ۰/۹٪ و ۱/۱٪ را در نظر گرفتند که با آستانهٔ ۰/۹٪ حساسیت ۷۵٪ و ویژگی ۸۳٪ و با آستانهٔ ۱/۱٪ ویژگی ۹۰٪ و حساسیت ۶۹٪ به دست آمد. در مطالعهٔ ما آستانه هر میزان بیش از ۰٪ در نظر گرفته شد و بدین ترتیب برای Ki ۶۷ حساسیت ۹۶/۲٪ و ویژگی ۴۸/۱٪ (در مقایسه با آدنوم) به دست آمد. در مورد p۵۳ این مقادیر به ترتیب ۸۲/۷٪ و ۴۴/۲٪ بود. در مجموع نشان داده شد استفادهٔ همزمان از این دو نشانگر حساسیتی مطلوب برای تشخیص کارسینوم فولیکولر فراهم می‌کند اما برای کارسینوم فولیکولر چندان اختصاصی نخواهد بود. آنالیز نتایج با روش Multinomial regression نشان داده شد که جنس، یک عامل پیش‌آگهی در افتراق آدنوم و کارسینوم فولیکولر نیست. به این ترتیب که ۲۶/۹٪ (۱۴/۵۲) بیماران مبتلا به آدنوم، مرد و ۳۴/۶٪ (۱۸/۵۲) از بیماران مبتلا به کارسینوم نیز مرد بوده‌اند که تفاوت آماری معنی‌دار نیست (p=۰/۹۶). همچنین ۷۳/۱٪ (۳۸/۵۲) بیماران مبتلا به آدنوم زن و ۶۵/۴٪ (۳۴/۵۲) بیماران مبتلا به کارسینوم نیز زن بوده‌اند که تفاوت آماری معنی‌دار نیست (p=۰/۷۸).

فراوانی بروز نشانگرکر p۵۳ در مردان ۵۷/۱٪ (۲۴/۴۲) و در زنان ۵۵/۴٪ (۵۱/۹۲) به دست آمد که نشان می‌دهد تفاوت در بروز مارکر p۵۳ بین مردان و زنان معنی‌دار نیست (p=۰/۹۴).

فراوانی بروز نشانگر Ki ۶۷ در مردان ۵۷/۱٪ (۲۴/۴۲) و در زنان ۶۷/۴٪ (۶۲/۹۲) به دست آمد که نشان می‌دهد تفاوت در بروز مارکر Ki-۶۷ بین مردان و زنان معنی‌دار نیست (p=۰/۸۸)

۵۵/۸٪ موارد آدنوم و ۸۲/۷٪ موارد کارسینوم، p۵۳ مثبت بودند که نشان می‌دهد مثبت بودن از نظر p۵۳ یک عامل پیش‌آگهی دیاگنوستیک برای کارسینوم فولیکولر (در مقایسه با آدنوم) به شمار می‌رود (p<۰/۰۰۴).

۵۱/۹٪ موارد آدنوم Ki ۶۷ مثبت و ۹۶/۲٪ موارد کارسینوم Ki ۶۷ مثبت بودند که نشان می‌دهد مثبت بودن از نظر Ki-۶۷ یک عامل پیش‌آگهی برای کارسینوم فولیکولر (در مقایسه با آدنوم) به شمار می‌رود (p<۰/۰۰۱).

در نهایت ۴۲/۳٪ (۲۲/۵۲) موارد آدنوم و ۸۲/۷٪ (۴۳/۵۲) موارد کارسینوم، بروز همزمان هر دو مارکر p۵۳ و Ki-۶۷ را داشتند که نشان می‌دهد مثبت شدن از نظر هردو مارکر یک عامل پیش‌آگهی برای کارسینوم فولیکولر (در مقایسه با آدنوم) محسوب می‌شود (p<۰/۰۰۰۵).

به طور خلاصه در مطالعهٔ حاضر تفاوت معنی‌داری بین ابتلا به آدنوم و کارسینوم در گروه مردان و گروه زنان وجود نداشت و سایر مطالعات هم تفاوتی برای جنس پیدا نکردند. بروز نشانگرهای p۵۳ و Ki ۶۷ هم در مردان و زنان تفاوتی نشان نداد که یافته‌هایی قابل انتظار می‌باشند. هر یک از نشانگرهای p۵۳ و Ki ۶۷ به تنهایی و هر دو با هم برای افتراق آدنوم و کارسینوم فولیکولر دارای ارزش تشخیصی بودند.

با توجه به نتایج به دست آمده، استفادهٔ همزمان از هر دو نشانگر p۵۳ و Ki ۶۷ با توجه به معنی‌دار بودن از نظر آماری برای تشخیص کارسینوم فولیکولردر موارد مبهم توصیه می‌شود و مخصوصاً در نمونه‌های سیتولوژی احتمال بدخیم‌تر بودن ضایعه و توجه بیشتر به بیمار را مطرح می‌کند.

[Downloaded from ijem.sbmu.ac.ir on 2025-07-04]

سپاسگزاری

لازم است از زحمات آقایان دکتر نورایی و مهندس عظیم رمضانی جهت مشاورهٔ آماری و خانم عظیمی و خانم امیرانی همکاران محترم بخش ایمونوهیستوشیمی بیمارستان شریعتی و بخش پاتولوژی دانشگاه علوم پزشکی شیراز قدردانی گردد. این پژوهش با حمایت مالی و علمی مرکز تحقیقات غدد و بیماری‌های متابولیک دانشگاه علوم پزشکی تهران انجام شده است.

References

1. Sternberg Stephen S., diagnostic surgical pathology, 3rd ed., Philadelphia: Lippincott Williams and wilkins,1999.
2. Silverberg SG, Delellis RA, Frable WJ. Principles and practice of surgical pathology and cytopathology, 3rd ed, Newyork: Churchill livingstone,1997.
3. Dobashi Y, Sakamoto A, Sugimura H, Mernyei M, Mori M, Oyama T,et al. Overexpression of p53 as a possible prognostic factor in human thyroid carcinoma.Am J Surg Pathol. 1993;17(4):375-81.
4. Muller-Hocker J. Immunoreactivity of p53, Ki-67, and Bcl-2 in oncocytic adenomas and carcinomas of the thyroid gland.Hum Pathol. 1999;30(8):926-33.
5. Lewy-Trenda I, Bienkiewicz M. Evaluation of MIB-1 immunoreactivity and nucleolar organizer regions in nonneoplastic and neoplastic thyroid lesions. Pol J Pathol. 1999;50(3):129-38.
6. Ludvikova M, Ryska A, Hovorkova E, Pikner R. [Role of the MIB-1 proliferative markers in the diagnosis and prognosis of tumors of the thyroid gland]Cesk Patol. 2002;38(1):4-10. Czech.
7. Erickson LA, Jin L, Wollan PC, Thompson GB, van Heerden J, Lloyd RV. Expression of p27kip1 and Ki-67 in benign and malignant thyroid tumors. Mod Pathol. 1998;11(2):169-74.
8. Paltsev MA, Kogan EA, Tuntsova OI [Immunohistochemistry of biomolecular markers of early thyroid cancer]Arkh Patol. 1997;59(6):18-23.
9. Czyz W, Joensuu H, Pylkkanen L, Klemi PJ. p53 protein, PCNA staining, and DNA content in follicular neoplasms of the thyroid gland.J Pathol. 1994;174 (4):267-74.
10. Dabbs DJ. Diagnostic immunohistochemistry,1st ed, Newyork: Churchill livingstone; 2002,p118-582.
11. Hoos A, Stojadinovic A, Singh B, Dudas ME, Leung DH, Shaha AR,et all. Clinical significance of molecular expression profiles of Hurthle cell tumors of the thyroid gland analyzed via tissue microarrays.Am J Pathol. 2002;160(1):175-83
12. Nasir A, Catalano E, Calafati S, Cantor A, Kaiser HE, Coppola D. Role of p53, CD44V6 and CD57 in differentiating between benign and malignant follicular neoplasms of the thyroid.In Vivo. 2004;18(2):189-95.
13. Toshiaki Moriki, Tamotsu Takahashi, Machico Hashimoto, et al: Immunohistochemistry and morphologic study of thyroid follicular neoplasm, IAC 1998 Mar.
14. Rickert D, Mittermayer C, Lindenfelser R, Biesterfeld S. MIB-1 immunohistometry of follicular adenoma and follicular carcinoma of the thyroid gland.Anal Quant Cytol Histol. 2000;22(3):229-34.

[Downloaded from ijem.sbmu.ac.ir on 2025-07-04]