

BASHKËSHOQËRIMI I KARCINOMËS PAPILLARE TË TIROIDES ME POLIPOZËN ADENOMATOZË FAMILJARE

FRANCESCO CETTA, PAOLO TOTI, LUTFI ALIA, ARMANDO DHAMO*

Summary

ASSOCIATION BETWEEN THYROID PAPILLAR CARCINOMA AND FAMILIAL ADENOMATOUS POLYPOSIS

Thyroid carcinoma is present in about 1–2 % of patients with familial adenomatous polyposis (FAP). Less than 100 cases have been reported in details. Familial papillary thyroid carcinoma has been described as an isolated defect, but has also been associated with non-polyposis colon cancer syndrome (HNPCC). The follicular variant of papillary thyroid carcinoma is a common subtype of papillary thyroid carcinoma and are usually sporadic tumours. We have investigated the suggestion that FAP associated thyroid carcinoma is significantly different morphologically from both papillary and follicular types, and can be considered as a separate entity.

Methods and results. Specimens from three patients with FAP associated thyroid tumours, all but one having single nodules, have been analysed. All three patients belonged to an extended kindred (23 siblings in four generations) who had genetic analysis and intensive screening for thyroid nodules. Seven patients had the same APC mutation at codon 1061. Pathological examination revealed a typical papillary carcinoma, encapsulated variant, in all patients with follicular areas in one case. Immunohistochemistry was carried out using the following monoclonal antibodies against thyroglobulin, chromogranin A, carcinoembryonic antigen and cytokeratin AE1/AE3. Colour was developed using the APAAP method. The thyroid specimens, were also specifically studied for activation of the RET – PTC oncogene, that seems to be restricted to papillary thyroid carcinoma. Research for activation of RET-PTC was performed using immunohistochemistry. This method based on the fact that RET proto-oncogene is not expressed in thyroid follicular cells unless its expression is driven by activating sequences replacing its 5' portion. Two of three patients had RET – PTC activation (PTC1 isoform).

Conclusions. These findings suggest that the tumours were certainly papillary, at last in the present kindred. Further studies in different families are required for a better understanding of this peculiar tumour and of its biological behaviour. Further studies are required for a deeper insight into FAP associated thyroid carcinoma. They could be of importance not only for nosologic, genetic and pathogenetic purpose, but also for early diagnosis and proper treatment.

* Dërguar në Redaksi në Janar 2007, miratuar për botim
Shtator 2007
Nga Instituti i Kirurgjisë, Universiteti i Sienës, Itali.
Adresa për letërkëmbim: Cetta F., Instituti i Kirurgjisë,
Universiteti i Sienës, Itali

Karcinomat folikulare të tiroides zakonisht janë neoplazi sporadike, por në mekanizmat e tyre mund të implikohen dhe faktorët hereditar; ndërsa karcinomat papillare familiare të tiroides përshkruhen si një difekt i izoluar, por edhe të bashkëshoqëruara me sindromën e kancerit jo-polipoz të kolonit (HNPCC), me sindromën Peutz-Jaghers, me sëmundjen e Cowden, me ataksitelangektazine dhe me polipozen adenomatoze familjare (1,2,3,4).

Aktualisht mendohet se FAP shkaktohet nga një gen difektoz i vetëm dhe se lezionet jashtë kolonit, përfshi dhe tumoret e tiroides, mund të jenë shprehje fenotipike të penetrancës së lartë të këtij geni (4,5). Ky opinion është bindës sepse në fakt, shumica e pacientëve, krahas kancerit të tiroides, kanë dhe manifestime të tjera jashtë kolonit, sigurisht në se këto lezione kërkohen ose arrihen të identifikohen në mënyrë specifike (5,6). Pikëpamjet e sotme sugjerojnë se simptoma paraprakisht të njohura si p.sh sindromi Gardner, lidhen me çrregullime të përgjithshme të aktivitetit proliferativ të indeve me prejardhje endo, mezo e ektodermale (5-15).

Rasti i parë i dokumentuar i karcinomës papillare të tiroides në një pacient me FAP u raportua në 1949 (7), por rëndësia e bashkëshoqërimit të këtyre patologjive nuk u vlerësua deri në 1968, kur Camiel e bp. raportuan 2 motra me karcinomë papillare të tiroides dhe praninë e FAP, duke sugjeruar që ky bashkëshoqërim nuk ishte i rastësishëm (8). Në një rishikim të literaturës botërore nga Bell dhe Mazzaferri në 1993 (14), u seleksionuan 49 raste me këto patologji, pra raste FAP të bashkëshoqëruara me karcinoma papillare të tiroides. Një vit më vonë, Harach e bp (15), raportuan bashkërastisjen e FAP me karcinomën e tiroides në një grup prej 63 pacientash.

Të dhënat e fundit të nxjerra nga regjistri i FAP, sugjerojnë se rreth 1% e pacientëve që vuajnë me papilloma adenomatoze familjare, kanë dhe karcinoma të tiroides (9). Megjithë konfirmimin e ekzistencës së përbashkët të këtyre dy patologjive, duhet pranuar se i është kushtuar pak vëmendje verifikimit të tipave morfologjike të neoplazive të tiroides, madje shpesh herë përdoret si term i përgjithshëm karcinoma e tiroides pa u specifikuar tipi histologjik. Në një punim të Harach (15), sugjerohet se karcinoma e tiroides e bashkëshoqëruar

me FAP mund të përfaqësojë një entitet morfologjik të ri, i ndryshëm nga të dy karcinomat tipike, papillare dhe folikulare. Kohët e fundit është verifikuar se 20% e karcinomave papillare të tiroides dhe mbi 50% e karcinomave okulte të tiroides, strehojnë onkogenin RET/PTC, që përfaqëson një formë të aktivizuar të proto-onkogenit RET. Studimet sistematike kanë vërtetuar së aktivizimi i RET ndeshet vetëm në karcinomat e tipit papillar dhe asnjëherë nuk është gjetur në neoplazitë e tjera jo tiroidane (16,17,18,19,20).

Në këtë artikull kemi paraqitur veçoritë histopatologjike të karcinomave të tiroides të diagnostikuara në 3 pacientë me FAP. Rastet e studiuar paraqiten me këto karakteristika: 1) janë pjestar që i përkasin të njëjtës familje; 2) janë studiuar në prospektive me screening intensiv të tiroides e të kolonit; 3) në këta pacientë është identifikuar mutacioni specifik i genit APC dhe 4) me analizën genetike të indeve tumorale të tiroides, u zbulua prania e proto-onkogenit të aktivizuar RET/PTC.

Pacientët dhe metodat

Tre pacientët me karcinomë papillare të tiroides janë kushërinj dhe pjestarë të të njëjtës fis, që përbëhet nga 23 anëtarë, që i përkasin 4 gjeneracioneve. Pedigria e zgjeruar e këtij fisi është presantuar në një listë të detajuar manifestimesh të tjera jashtë kolonit dhe të publikuara kohë më parë (21). Nga ky fis u veçua një seri prej 13 kushërinjsh të sëmure me FAP, që i u nënshtruan screening intensiv të kolonit dhe të patologjive bashkëshoqëruese jashtë kolonit. Përveç tre të sëmureve që refuzuan të kryejnë screening, gjithë të tjerët i u nënshtruan ekzaminimit kolono-skopik, endoskopisë të traktit të sipërm gastrointestinal dhe biopsive multiple. Disa raste të përzgjedhura u plotësuan edhe me ekzaminime radiologjike të traktit gastrointestinal.

Për kompletimin e ekzaminimeve, pacientët i u nënshtruan screening për osteoma, për anomali dentare dhe për tumore desmoide. Në të gjithë pacientët u ekzaminua fundus okuli. Natyrisht të gjithë rastet i u nënshtruan ekzaminimit ekografik të gjenderres tiroide, u krye biopsia aspirative me age fine (FNAB) në nodujt tiroid me përmasa mbi 5mm. Disa pacientë ju nënshtruan disa ekzaminimeve të përsëritura ekografike dhe biopsive aspirative të

shumta. Ekzaminimi citologjik i strishiove të përgatitura me agoaspiratin u kryen me metodat standarte.

Teknikat histo-patologjike dhe imuno-histokimike

Seksionet indore u morën nga të gjithë nodujt e mëdhenj të identifikueshëm dhe nga zonat normale të tiroideve. Materialet biptike u fiksuan në formalinë 10%, u derdhën në parafinë dhe seksionet indore u ngjyrosën me teknikën routine hematoksiline&eozone. Për studimin imunohistokimik të rasteve, seksionet indore me trashësi 3-5 m, pasi u përpunuan me metodën APAAP, që ndihmoi të testojmë shprehjen e antitropave monoklonale të mëposhtëm:

- tiroglobulina (Biogenex, San Ramon, California, e holluar 1:500),
- kromogranina A (Dakopatts, Glostrup, Denmark, e holluar 1:200),
- antigeni karcinoembrionik (Immunotech, Marseille, France, i holluar 1:10),
- citokeratina AE1/AE3 (Boehringer-Mannheim, Mannheim, Germany, e holluar 1:1000).

Imunongjyrimi u zhvillua duke përdorur metodën APAAP.

- antitruapat poliklonal kundër kalcitoninës (Biogenex, holluar 1:200),
- ngjyrimi u zhvillua me 3,3'-diaminobenzidine tetrahidrokloride.

Studimi i aktivizimit RET/PTC

Kërkimet për onkogenin RET/PTC të aktivizuar u kryen me teknika imunohistokimike, me metodën APAAP. Aplikimi i kësaj metode u bazua në faktin që proto-onkogeni RET nuk është i shprehur në qelizat folikulare të tiroides. Shprehja e këtij geni do të nxitet nga aktivizimi i sekuencave të vendosura në pozicionin 5'. Zbulimi i proteinës RET me imunohistokimi, tregon për aktivizim e onkogenit RET. Në vazhdim, pas ekstraksionit të ARN-së nga kampionet e derdhura në parafinë, studimi biomolekular me PCR-RT u realizua sipas procedurës të aplikuar nga (22) për identifikimin e subsekuencave të shprehjes të RET/PTC1, 2 ose 3. Në fakt, onkogeni RET/PTC rrjedh nga fuzioni i domenit të tirozine-kinazës të proto-onkogenit RET, me rajonin terminal 5' të geneve të tjerë. RET/PTC1 është i fuzionuar me

genin e quajtur H4, i cili është i lokalizuar në krahun e gjatë të kromozomit 10, ndërsa porcionet 5' të RET/PTC2 dhe RET/PTC3 janë riprezantuar, respektivisht, nga rregullatori i nënnjesisë RIá të cAMP-dipendent proteinkinazës A dhe nga geni RFG/ELE1.

Kërkimet për mutacionet e APC në linjat qelizore

ADN u identifikua në limfocitet e gjakut venoz, pas përzjerjes me 10 ml EDTA anti-koagulant, nëpërmjet tretjes me proteinaze K dhe ekstraktimit me fenol-kloroform. Rajoni i plotë kodues (8532 bp) i genit APC u analizua në 7 pacientët me metodën PCR – SSCP (Single Strand Conformation Polimorphism). Këta të sëmurë u zgjodhën pasi rezultuan pozitiv në ekzaminimet CHRPE (kolangiopankreatoskopia retrograde endoskopike). Rajoni kodues i genit APC u nda në 5 segmente përforcuese përputhëse, që shprehin variacione në gjatësi nga 1,8-2,5 kDa. Primers-it e përdorur në PCR, përfshijnë sinjalet e transkriptimit nga T7 polimeraza dhe *in vitro* për translokimin e pozicionit 5' fundor. Kështu mundësua që produktet e PCR, të transkriptohen dhe të tejçohen *in vitro* për të kërkuar prezencën e mutacioneve, të pranishme në masën e polipeptidit të kodifikuar. Sekuencimi direkt u krye për të identifikuar natyrën e mutacioneve.

Rezultatet

Përshkrimi i grupit të studimit.

Grupi i 23 pacientëve që studiuam i përket 4 gjeneracioneve të të njëjtit fisi. Një nga pacientët (rasti N° 1, grua me moshë 22 vjeç), për shkak të një gjëndje anemie e dhimbjeve të barkut i u nënshtua kolonoskopisë për të verifikuar patologjitë përgjegjëse. Në 5 anëtarë të gjeneracionit të tretë u identifikuan polipe të kolonit, për çka i u nënshtuan kolonektomise totale, në veçanti në një prej tyre, femër 42 vjeç, përveç polipeve multiple, kishte dhe kancer në kolonin zbrites. Ekzaminimi i kujdesshëm i fundus okuli tregoi se të gjithë pacientët kishin hipertrofi kongenitale të epitelit pigmentar të retinës.

Ndjekja intensive e të gjithë pjesëtarëve për manifestime jashtë kolonit, evidentoj prani tumoresh të tjerë në 22 pacienta (përveç njërit, mashkull 38 vjeç). Asnjë prej pacientëve nuk pati tumore desmoide.

Një listë e detajuar e manifestimeve jashtë kolonit, është prezantuar në një studim të mëparshëm (21).

Në veçanti, në 3 pacientë, njëra motra me moshë 20 vjeç (pacienti 2), dhe tjetra tezja me moshë 36 vjeç (pacienti 3), gjatë ekzaminimeve ekografike u identifikun noduj në tiroide dhe në agoaspiratin e marrë nga këto noduse u diagnostikuan prani lezionesh malinjë. Noduj solitar (me diametër respektivisht 8 dhe 11 mm) u gjetën në 2 rastet e fundit, ndërsa rasti i parë prezantoi me prani të 3 nodujve me përmasa të ndryshme. Gjithashtu dhe në pacientën nr. 4, vajzë 15 vjeçe, e cila ende nuk kishte polipe të kolonit, u konstatua prania e nodujve në tiroide. Agobiopsia e noduseve e drejtuar me ekografi, tregoi prani qelizash epiteliale pa asnjë ndryshim malinj dhe qeliza të shumta limfoide mononukleare inflamatore, me prirje për formim qendra germinale, që imitojnë tiroiditin e Hashimoto.

Ekzaminimi histopatologjik

Të gjitha neoplazitë e tiroides ishin të inkapsuluara. Arkitektura mbizotëruese e tumoreve të studiuar ishte e formës papillare, e shprehur me prani strukturash papillare komplekse dhe degëzuese, me stromë fibrovaskulare qendrore (diagnoza: karcinoma e mirediferencuar, tipi papillar, varianti i inkapsuluar) (figura nr.1). Në një nga rastet (me moshë 20 vjeç), neoplazia prezantohet me zona të shpërndara folikulare (karcinoma e diferencuar, tipi papilar, varianti folikular i inkapsuluar) (figura nr.2) dhe me pamje kribriforme. Qelizat tumorale shpesh paraqiten me citoplazëm eozinofilike o amfofilike, me bërthamat qelizore me formë lehtësisht të çrregullta, të tjerat hiperkromatike ose me pamje qelqi të zmeriluar, me nukleole prominente (figura nr.3) ose me prani pseudoinkluzioneve nukleare (Figura nr.4). Shumë nga qelizat kanë vakuola citoplazmike. Gjatë ekzaminimit të një prej nodujve të pacientit nr.1, u konstatua një zonë e vogël me pamje kribriforme solide me penetrim në kapsul. Në këtë pacient, njëkohësisht u verifikua një mikro-metastazë karcinome folikulare, në një ndër limfonodujt e qafës. Vetëm në një rast u gjetën trupat lamelar psammomatoze (figura nr.5). Gjatë ekzaminimit të seksioneve indore të marra në tiroide, u gjet prania e agregateve fokale limfocitare pa qendra germinative, si brenda nodusit neoplazik, ashtu dhe në indin

fibrokonjuktival të kapsulës rrethuese. Në pacientin 3, u konstatua prania e karcinomës papillare tipike, varianti i inkapsuluar, por pa zona me pamje kribriforme.

Studimi imunohistokimik evidentoi në brendësi të vatrave neoplazike, pozitivitet të ngjyrimin për tiroglobulinën (Figura nr.6) dhe zona të gjera të imunoreaktiviteti për citokeratinën AE1-AE3. Nga ana tjetër, imunoreaktiviteti rezultoi negativ në kërkimet me antitrupat kundër kromograninës A, për antigenin karcinoembrionik (CEA) dhe për kalcitoninën. Të tre pacientët nuk kanë përsëritje të neoplazisë në një follow-up prej 2 vjet pas interventit.

Aktivizimi i RET/PTC. Aktivizimi gjerësisht i RET/PTC u gjet në indet neoplazike të 2 motrave me moshë të re (pacientja 1 e 2), por jo në preparatin e tiroides të pacientes 3 (tezja me moshë 36 vjeç). Analiza me PCR – RT dokumentoi se izoforma specifike në 2 pacientët ishte RET/PTC1.

Analizat genetike e linjës qelizore. Në të tre pacientët u evidentua delecioni (humbja) e 5 bp të kodonit 1061 (A CAAA) (pozicioni 3183-3187). Ky delecion krijon një kodon frenues (TGA) në pozicionin 3189-3191, i cili është mutacioni më i shpeshtë i genit APC në pacientët me FAP, më saktë, është mutacioni i dytë me frekuent pas mutacionit në kodonin 1309.

Diskutimi

Karcinomat papillare dhe ato folikulare sporadike të tiroides, siç duket janë të lidhur me faktorë të ndryshëm epidemiologjik, por edhe me alteracione genetike. Nga një vështrim në literaturën bashkëkohore, gjetëm se janë raportuar 63 raste me karcinoma të tiroides të bashkë-shoqëruara me FAP (15) e nga këto rezulton se identifikimi i karcinomës së tiroides në një familje të vetme, është bërë vetëm në 4 raste, që i përkasin 2 vëllezërve të prekur nga këto patologji. Nga njohuritë tona, rezulton se studimi ynë është i pari i kryer në tre kushërinj të njëjtë fis të prekur me FAP. Karcinoma e tiroides zakonisht shfaqet shpejt, 1-5 vjet pas zbulimit të FAP dhe gjithashtu është me interes të theksojmë se në këta pacientë ndeshen të dy histotipet e karcinomës së tiroides, si forma papillare ashtu dhe ajo folikulare. Studimi prospektiv i rasteve tona na lejoi të kryejmë

një screening të tiroides në të gjithë anëtarët e fisit, duke përfshirë të gjitha moshat. Prekja e tiroides shprehet me formimin e noduseve ose me zhvillim të dëmtimeve të tjera jomalinje të tiroides, që mund të zbulohen që në fazat e herëshme. Në një nga 3 pacientët me karcinomë të tiroides, si dëmtim i parë u gjet infiltrimi limfocitar në brendësi të nodujve dhe të strukturave për rreth. Në pacientin 4, i cili nuk kreu tiroidektomi, u gjetën noduj tiroid të shumtë, që në ekzaminimin e agoaspiratit rezultoi se përmbanin infiltrate limfoide të bollshëm. Mundësia që ky lezion inflamator mund të mos jetë një tipar i rastit në këto neoplazi, kërkon studime më të thelluara. Sipas njohurive tona, në literaturë ekziston një publikim tjetër që përshkruan leziona jomalinje ose premalinje të tiroides në 2 pjesëtar të njëjtës familje me FAP dhe të prekur nga karcinoma e tiroides (24). Të dy këto raste ishin femra. Infiltrati limfoid intralobular në pacientin e parë (vajzë 15 vjeçe) u interpretua si tiroiditi Hashimoto, ndërsa në rastin e dytë, infiltrati limfocitar shoqërohej me një karcinomë folikulare me qeliza të vogla (24).

Studimi imunohistokimik evidentoi në brendësi të vatrave neoplazike, pozitivitet të ngjyritit për tiroglobulinën dhe zona të gjera të imunoreaktiviteti për citokeratinën AE1-AE3, por imunongjyrimi rezultoi negativ në kërkimet me antitrupe kundër kromograninës A, çka vërtetoi se rastet tona nuk janë neoplazi me origjinë nga qelizat neuroendokrine. Të tre pacientët nuk kanë përsëritje të neoplazisë në një follow-up prej 2 vjet pas interventit.

Mutacionet e genit APC në kodonin 1061 në rastet e familjes që studiuam, por dhe në kodonin 1309 (25), ose në pozicione të tjera (848) (14), mund të krijojnë predispozicion për zhvillimin e tumoreve të tiroides. Jo vetëm kaq, por kohët e fundit është provuar se 20% e karcinomave papillare të tiroides dhe mbi 50% e karcinomave okulte të tiroides, strehojnë onkogenin RET/PTC, që përfaqëson një formë të aktivizuar të proto-onkogenit RET, aktivizimi i të cilit ndeshet në karcinomat e tipit papillar, por asnjëherë nuk është gjetur në neoplazitë jo tiroidane (16,17,18,19,20).

Bashkëshoqërimi i FAP me tumore të tiroides, është fakt i konfirmuar, madje ndodh më shpesh me karcinomën papillare të inkapsuluar, më rrallë me formën folikulare, por mund të ndeshet dhe me forma të përziera (24). Këto histotipe të karcinomës së

tiroides rrallë herë japin metastaza në distancë dhe zakonisht janë indolente (11,26,27). Fakti që karcinomat papillare kanë një prognozë më të mirë, veçanërisht në moshat e reja, mund të mbështesë hipotezën e Harach, i cili sugjeron se FAP e shoqëruar me tumoret e tiroides, përfaqëson një tumor me tipare unike dhe ende i panjohur në sjelljen biologjike (15).

Nga ana tjetër, konstatimi i RET/PTC të aktivizuar në 2 nga pacientët tanë, është një e dhënë e rëndësishme për natyrën papillare të neoplazisë (27), që sygjeron se këto janë karcinoma papillare, madje dhe kur në indet e ekzaminuara shihen zona folikulare gjerësisht të shtrira, ose dhe në zona të kufizuara siç konstatuam në një nga rastet tona. Në përbërje të indit neoplazik të një nga 3 pacientët tanë, u vu re një zonë kribriforme (pacienti nr.2), gjithashtu dhe një nga tre nodujt e pacientit të parë përmbante një zonë të vogël kribriforme. Për më tepër, karakteristikat morfologjike janë të ngjashme me ato të vëzhguara në shumicën e FAP të bashkëshoqëruara me neoplazi të tiroides, që janë përshkruar paraprakisht nga shumë autorë të tjerë (7,8,9,10,11,12, 13,14,15,28). Në çdo rast, ato janë në mënyrë sinjifikative të ndryshme nga karcinomat "folikulare" tipike, që kanë qënë raportuar në pacientë sporadik me FAP. Karakteristike për këto neoplazi është rritja papillare dhe zhvillimi i kapsulës, me prani por jo gjithmonë, të zonave kribriforme, që siç theksuam i gjetëm dhe në pacientin tonë.

Ndërhyrja e faktorëve hereditar në tumoret e tiroides në pjesëtarët e fisit që studiuam, është një dyshim i arsyeshëm dhe problemi mund të shtrohet si për tumoret që mendoheshin paraprakisht "folikular", ashtu dhe për ato të vlerësuar folikular pas riekzaminimit të preparateve (e/o me ndihmën e kërkimeve të RET/PTC të aktivizuar) dhe nga përcaktimi i mutacionit të genit APC. Opinioni i aktual është se tipat folikular dhe papillar ndryshojnë midis tyre për sa i përket ndërhyrjes të faktorëve të riskut dhe të mekanizmave morfopatogenetik. I pari tregon aktivizim frekuent të onkogenit RAS, i dyti të genit kimerik RET/PTC. Aktivizimi i RAS dhe RET/PTC mbeten të jenë të ndryshueshmërisht ekskluzive mes këtyre dy formave morfologjike. Në bazë të dhënave rezultojnë se FAP i bashkëshoqëruar me neoplazi të tiroides sugjeron një bashkpunim ndërmjet mutacionit të APC, të paktën në disa kodone të linjave qelizore (29) dhe aktivizimit të RET/PTC, por jo të aktivizimit

të RAS. Përgjithësisht, aktivizimi i RET/PTC mund të identifikohet në një nëngrup karcinomash papillare të tiroides, të shpeshta në moshat e reja dhe që mendohet se janë të lidhura me faktorë etiologjik të ndryshëm (predispozicioni genetik, ekspozimin ndaj radiacionit gjatë vitit të parë të jetës, etj) (30,32), ose me prani të metastazash në limfonoduj, por me ecuri të pafavorëshme (25,33). Është e vështirë të jepet një përgjigje përfundimtare rreth këtyre argumentave. Në vecanti, çështja drejtohet për zgjidhje të problemeve të më poshtme:

1. A mundet të fillojnë tumoret papillare në pacientë me mutacion të APC dhe/ose RET/PTC dhe a mund të shndërrohen në tipa të tjerë? 2. A është një konstatim

i rrallë aktivizimi i RET/PTC, apo është një gjetje e shpeshtë në FAP të bashkëshoqëruar me karcinoma të tiroides? 3. Mutacionet e APC në pacientë me FAP me karcinoma të tiroides tentojnë të jenë të lokalizuara rreth disa kodoneve apo janë të përhapura në gjithë genin?

Për të zgjidhur këto paqartësi kërkohen studime më të thelluara rreth bashkëshoqërimit të polipozës adenomatoze familjare me karcinomat papillare të tiroides, çka do të ndihmojë për të ndriçuar si aspekte nozologjike, genetike e patogenetike, ashtu dhe për diagnozën e hershme dhe trajtimin rezultativ të kësaj patologjie komplekse.

Figura nr.1 Karcinoma papillare e tiroides, me prani strukturash papillare komplekse dhe degëzuese, me stromë delikate fibrovaskulare centrale

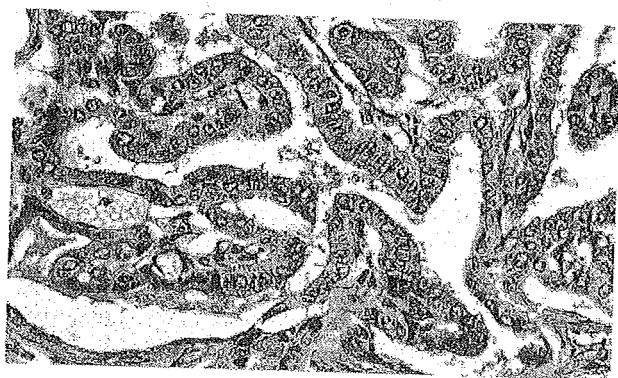


Figura nr.2 Karcinoma papillare e tiroides, varianti folikular



Figura nr.3 Qelizat tumorale janë me citoplazem eozinofile, me bërthamat me forma të çrregullta, ose hiperkromatike, ose me pamje si xham i zmeriluar

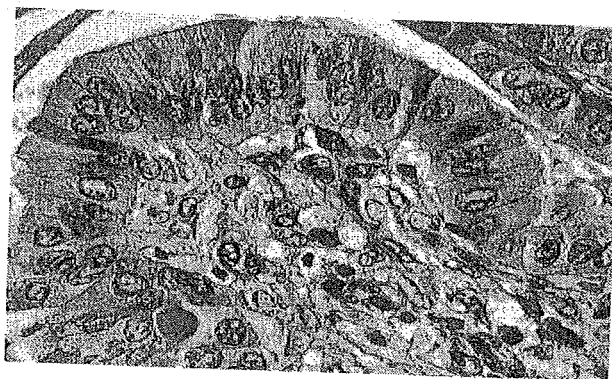


Figura nr.4 Bërthamat në karcinomën papillare, shprehen me forma të çrregullta, disa përmbajnë pseudoinkluzone (shigjeta)



Figura nr. 5 Pamja e mikrometastazës të karcinomës folikulare të trioides në limfo-nodujt e qafës dhe prania e dy trupave lamelare psammomatoze.



Figura nr. 6 Në brendësi të vatrave neoplazike, shihet pozitivitet i imunongjyrimit për tiroglobulinën



BIBLIOGRAFIA

1. Lote K., Andersen K., Nordal E., Brennhovd O.: Familial occurrence of papillary thyroid carcinoma. *Cancer* 1980; 46; 1291-1297.
2. Stoffer SS, Van Dyke DL, Bach JV, Szpunar W, Weiss L.: Familial papillary carcinoma of the thyroid. *Am. J. Med. Genet.* 1986; 25; 775-782.
3. Zidan J., Karen D., Stein M., Rosenblatt E., Basher W., Kuten A.: Pure versus follicular variant of papillary thyroid carcinoma: clinical features, prognostic factors, treatment, and survival. *Cancer*. 2003 Mar 1; 97(5):1181-1185.
4. Farid NR, Shi Y., Zou M.: Molecular basis of thyroid cancer. *Endocrin. Rev.* 1994; 15; 202-232.
5. Giardiello FM, Offerhaus GJ, Lee HD et al.: Increased risk of thyroid and pancreatic carcinoma in familial adenomatous polyposis. *Gut* 1993; 34; 1394-1396.
6. Iwama T., Mishima Y., Utsonomiya J.: The impact of familial adenomatous polyposis on the tumorigenesis and mortality at the several organs. *Ann. Surg.* 1993; 217; 101-108.
7. Crail HW.: Multiple primary malignancy arising in the rectum, brain and thyroid. Report of the case. *US Navy Med. Bull.* 1949; 49; 123-128.
8. Camiel MR, Mule JE, Alexander LI, Benninghoff DL.: Association of thyroid carcinoma with Gardner's syndrome in siblings. *New Engl. J. Med.* 1968; 9; 1056-1058.
9. Cohen Y., Xing M., Mambo E., Guo Z., Wu G., Trink B., Beller U., Westra WH, Ladenson PW, Sidransky D.: BRAF mutation in papillary thyroid carcinoma. *J Natl Cancer Inst.* 2003 Apr 16; 95 (8):625-7.
10. Delamarre J., Capron JP, Armand A., Dupas JL, Deschepper B., Davison T.: Thyroid carcinoma in two sisters with familial adenomatous polyposis of the colon. *J. Clin. Gastroenterol.* 1988; 10; 659-662.
11. Plail RO, Bussey HJR, Blazer G., Thompson JPS.: Adenomatous polyposis: an association with carcinoma of the thyroid. *Br. J. Surg.* 1987; 74; 377-380.

12. Thompson JS, Harned RK, Anderson JC, Hodgson PE.: Papillary carcinoma of the thyroid and familial polyposis coli. *Dis. Colon Rectum* 1983; 26; 583-585.
13. Kashiwagi H., Konoshi F., Kanazawa K. et al.: Sisters with familial adenomatous polyposis affected with thyroid carcinoma: a distinct type of follicular cell neoplasm. *Br. J. Surg.* 1996; 83; 228.
14. Bell B., Mazzaferri EL.: Familial adenomatous polyposis (Gardner's syndrome) and thyroid carcinoma. A case report and review of the literature. *Digest. Dis. Sci.* 1993; 38; 185-190.
15. Harach HR, Williams GT, Williams ED.: Familial adenomatous polyposis associated thyroid carcinoma: a distinct type of follicular cell neoplasm. *Histopathology* 1994; 25; 549-561.
16. Fusco A., Grieco M., Santoro M. et al.: A new oncogene in human papillary thyroid carcinomas and their lymph-nodal metastases. *Nature* 1987; 328; 170-172.
17. Grieco M., Santoro M., Berlingieri MT et al.: PTC is a novel rearranged form of the RET-protocogene and is frequently detected *in vivo* in human thyroid papillary carcinomas. *Cell* 1990; 60; 557-563.
18. Cohen Y., Xing M., Mambo E., Guo Z., Wu G., Trink B., Beller U., Westra WH, Ladenson PW, Sidransky D.: BRAF mutation in papillary thyroid carcinoma. *Journ. Natl Cancer Inst.* 2003 Apr 16; 95 (8): 625-7.
19. Santoro M., Grieco M., Melillo RM, Fusco A., Vecchio G.: Molecular defects in thyroid carcinomas: role of the RET oncogene in thyroid neoplastic transformation. *Eur. J. Endocrinol.* 1995; 133; 513-522.
20. Molberg K., Albores-Saavedra J.: Hyalinizing trabecular carcinoma of the thyroid gland. *Hum. Pathol.* 1994; 25; 192-197.
21. Civitelli S., Tanzini G., Cetta F., Petracci M., Pacchiarotti MC, Civitelli B.: Papillary thyroid carcinoma in three siblings with familial adenomatous polyposis. *Int. J. Colorect. Dis.* 1996; 11; 571-574.
22. Biglietto G., Chiappetta G., Martinez-Tello FJ et al.: RET-PTC oncogene activation in an early event in thyroid carcinogenesis. *Oncogene* 1995; 11; 1207-1210.
23. Groden J., Thliveris A., Samowitz W et al.: Identification and characterization of the familial adenomatous polyposis coli gene. *Cell* 1991; 66; 589-600.
24. Herrera L., Carrel A., Rao U., Castillo N., Petrelli N.: Familial adenomatous polyposis in association with thyroiditis. *Dis. Colon Rectum* 1989; 32; 893-896.
25. Varesco L., Gismondi V., James R et al.: Identification of the APC gene mutations in Italian adenomatous polyposis coli patients by PCR-SSCP analysis. *Am. J. Hum. Genet.* 1993; 52; 280-285.
26. Rosai J., Carcangiu ML, DeLellis RA.: *Tumours of the Thyroid Gland*, third series. Washington DC: AFIP, 1992.
27. Sugg SL, Zheng L., Rosen IB, Freeman JL, Ezzat S., Asa SL.: Ret/PTC-1, 2 and 3 oncogene rearrangements in human thyroid carcinomas: Implications for metastatic potential. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 1996; 81; 3360-3365.
28. Hizawa K., Iida M., Yao T et al.: Association between thyroid cancer of the cribriform variant and familial adenomatous polyposis. *J. Clin. Pathol.* 1996; 49; 611-613.
29. Curtis L., Wyellie AH, Shaw JJ et al.: Evidence against involvement of APC mutation in papillary thyroid carcinoma. *Eur. J. Cancer* 1994; 30; 984-987.
30. Cetta F.: Progression of tumorigenesis in patients with papillary carcinoma of the thyroid associated with familial adenomatous polyposis. *Gastroente (Abstr.)* 1996; 110; A502.
31. Cetta F.: Prevalence, significance and biological behaviour of ret-PTC1 associated papillary thyroid carcinoma. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 1997; 82; 1650.
32. Cetta F., Toti P., Petracci M., Montalto G., Disanto A., Lorè F.: Thyroid carcinoma associated with familial adenomatous polyposis. *Histopathology* 1997; 31; 231-236.
33. Cetta F., Toti P., Alia L., Dharmo A.: Thyroid carcinoma (papillary variant associated with familial adenomatous polyposis. *Inter. Congress of Oncology. Prishtina 2004.*