



Comparison of CD15, galectin-3 and HBME-1 expression in follicular thyroid neoplasms

Magdalena Bogdańska, Barbara Górnicka, Bogna Ziarkiewicz-Wróblewska, Łukasz Koperski, Marcin Morton, Aleksander Wasiutyński

Department of Pathological Anatomy, Warsaw Medical University, Warszawa

Abstract

Introduction: Estimation of malignancy in thyroid follicular neoplasms is a common diagnostic problem, thus revealing of differences in expression of some antigens in both benign and malignant lesions seems to be essential. The aim of this study is to evaluate the immunohistochemical expression of CD15, galectin-3 and HBME-1 in follicular adenomas and carcinomas.

Material and methods: Samples of 38 follicular adenomas (23 "classical", 5 with intracapsular invasion, 10 oncocyctic) and 15 follicular carcinomas (9 "classic", 6 oncocyctic) were stained immunohistochemically with anti-CD15, galectin-3 and HBME-1.

Results: In the whole group we found statistically significant differences in CD15 expression between follicular adenomas and carcinomas. "Classic" follicular carcinomas (without oncocyctic tumors) showed stronger CD15 and HBME-1 expression than "classic" adenomas.

Adenomas with intracapsular invasion differed from "classic" adenomas only in HBME-1 expression. In oncocyctic tumors the expression of examined antigens was similar.

Conclusions: 1. In the group of nonoxyphilic tumors positive reaction with HBME-1 was more common in adenomas with intracapsular invasion and carcinomas, but positive reaction with anti-CD15 — only in carcinomas. We suggest that reactivity with these antibodies could mark malignancy. 2. Oncocyctic tumors had similar expression of CD15 and HBME-1 and galectin-3.

(*Pol J Endocrinol* 2006; 4 (57): 314–319)

Key words: thyroid follicular carcinoma, thyroid follicular adenoma, CD15, galectin-3, HBME-1

□ Magdalena Bogdańska, M.D
Department of Pathological Anatomy
Warsaw Medical University
Pawińskiego 7, 02-106 Warszawa
phone/fax: 022 822 70 53
e-mail: bgornicka@wp.pl



Porównanie ekspresji CD15, galektyny-3 i HBME-1 w nowotworach pęcherzykowych tarczycy

Magdalena Bogdańska, Barbara Górnicka, Bogna Ziarkiewicz-Wróblewska, Łukasz Koperski, Marcin Morton, Aleksander Wasutyński

Katedra i Zakład Anatomii Patologicznej Akademii Medycznej, Warszawa

Streszczenie

Wstęp: Ocena złośliwości nowotworów pęcherzykowych tarczycy jest częstym problemem diagnostycznym, dlatego istotne jest wykazanie różnic w ekspresji niektórych antygenów w zmianach łagodnych i złośliwych. Celem pracy było porównanie ekspresji CD15, galektyny-3 i HBME-1 w rakach i gruczolakach pęcherzykowych.

Materiał i metody: Materiał stanowiła grupa 38 gruczolaków pęcherzykowych (23 klasyczne, 5 z naciekaniem torebki, 10 oksyfilnych) oraz 15 raków pęcherzykowych (9 klasycznych i 6 oksyfilnych). W czasie badania wykonano barwienia rutynowe oraz immunohistochemiczne z przeciwciałami przeciw następującym antygenom: galektyna-3, CD15, HBME-1.

Wyniki: W całej grupie stwierdzono istotne statystycznie różnice w ekspresji CD15 między gruczolakiem a rakiem pęcherzykowym. Klasyczne raki pęcherzykowe (bez oksyfilnych) różniły się od klasycznych (nieoksyfilnych i nienaciekających torebki) gruczolaków ekspresją HBME-1 i CD15. Gruczolaki naciekające torebkę różniły się od klasycznych gruczolaków ekspresją HBME-1. Gruczolaki oksyfilne i raki oksyfilne wykazywały podobną ekspresję badanych prze-

ciwiał. Różniły się nieznacznie reakcją z galektyną-3 (w gruczolakach przeważała reakcja pozytywna, natomiast raki nie wykazały jej w połowie przypadków).

Wnioski: 1. W grupie nowotworów nieoksyfilnych dodatnia reakcja z HBME-1 występowała częściej w gruczolakach z naciekaniem torebki i w rakach, a pozytywna reakcja z CD15 — jedynie w rakach, co może sugerować, że wykazanie pozytywnej reakcji z HBME-1 i CD15 wskazuje na proces złośliwy. 2. Gruczolaki oksyfilne i raki oksyfilne wykazały podobną ekspresję badanych antygenów.

(*Endokrynol Pol* 2006; 4 (57): 314-319)

Słowa kluczowe: rak pęcherzykowy tarczycy, gruczolak pęcherzykowy tarczycy, CD15, galektyna-3, HBME-1

lek. med. Magdalena Bogdańska
Katedra i Zakład Anatomii Patologicznej AM
ul. Pawińskiego 7, 02-106 Warszawa
tel./faks: 022 822 70 53
e-mail: bgornicka@wp.pl

Wstęp

Diagnostyka morfologiczna nowotworów pęcherzykowych tarczycy jest poważnym problemem diagnostycznym, co dotyczy zarówno diagnostyki przedoperacyjnej (cytologicznej), jak i oceny materiału pooperacyjnego. Metody cytologiczne pozwalają rozpoznać nowotwór pęcherzykowy bez możliwości oceny, czy jest on nowotworem łagodnym, czy złośliwym. W tej grupie zmian brakuje cytologicznych kryteriów złośliwości. Ostateczne rozpoznanie charakteru zmiany jest możliwe jedynie na podstawie szczegółowego badania histopatologicznego materiału pooperacyjnego. Za kryteria złośliwości uznaje się naciekanie/przekraczanie torebki guza i/lub wrastanie komórek nowotworowych do naczyń. Wiele prac wskazuje, że wśród zoperowanych nowotworów pęcherzykowych raki stanowią jedynie około 10% [1] i stąd wynika, że 90% pacjentów z cytologicznym rozpoznaniem „guza pęcherzykowego”

ma *de facto* zmianę łagodną, która nie stanowi bezwzględnego wskazania do leczenia operacyjnego. Wykrycie metody pozwalającej na odróżnienie zmian łagodnych od złośliwych pozwoliłoby na znaczne zmniejszenie liczby zabiegów operacyjnych.

Również diagnostyka histopatologiczna materiału pooperacyjnego, mimo wydawałoby się dość ściśle określonych kryteriów rozpoznania raka pęcherzykowego, stwarza wiele problemów, nawet doświadczonym patologom. Dotyczy to zwłaszcza raków o minimalnej inwazyjności (*minimally invasive*) [2]. Mimo drobiazgowego badania licznych wycinków ze zmiany, obejmujących jej cały obwód, istnieje grupa zmian „granicznych”. Są to przypadki, w których ocena rzeczywistego naciekania torebki jest niepewna. Stąd istniejące rozbieżności w rozpoznaniach histopatologicznych. W badaniach wielośrodkowych wykazano, że wśród nowotworów tarczycy najwięcej niezgodnych rozpoznań występuje właśnie w grupie raków pęcherzykowych [3].

Od wielu lat trwają poszukiwania metod diagnostycznych pozwalających uściślić rozpoznanie w grupie nowotworów pęcherzykowych. Wiele prac wskazuje na przydatność metod immunohistochemicznych w diagnostyce zróżnicowanych nowotworów tarczycy. Badano ekspresję licznych antygenów, w tym cytokeratyn, galektyny-3, CD44, CD15, HBME-1.

Celem niniejszej pracy było porównanie ekspresji CD15, galektyny-3 i HBME-1 w rakach i gruczolakach pęcherzykowych tarczycy.

Materiał i metody

Materiał stanowiła grupa 53 nowotworów pęcherzykowych tarczycy, w tym 38 przypadków gruczolaków pęcherzykowych i 15 przypadków raków pęcherzykowych tarczycy. Rozpoznanie postawiono na podstawie badania materiału pooperacyjnego przez co najmniej dwóch niezależnych patologów. Z każdego nowotworu pobrano wiele wycinków zawierających cały obwód torebki guza. Wycinki poddano rutynowej obróbce histologicznej, krojono na skrawki grubości $4\ \mu\text{m}$ i barwiono hematoksyliną i eozyną. We wszystkich przypadkach wykonano barwienie immunohistochemiczne z przeciwciałami przeciw CD15 (Dako), galektynie-3 (Novocastra) i HBME-1 (Dako). Reakcję uznano za dodatnią, jeśli wykazano ekspresję w co najmniej 30% komórek nowotworu.

Grupę gruczolaków podzielono na następujące podgrupy: 23 gruczolaki „klasyczne”, 5 przypadków granicznych wykazujących ogniskowe naciekanie torebki bez jej przekraczania oraz 10 gruczolaków oksyfilnych. W grupie raków pęcherzykowych rozpoznano 9 przypadków raków „klasycznych” oraz 6 — zbudowanych z komórek oksyfilnych.

Uzyskane dane liczbowe poddano analizie statystycznej za pomocą dokładnego testu Fishera. Za istotne statystycznie przyjęto wartości przy $p < 0,05$.

Wyniki

Wyniki dotyczące ekspresji badanych przeciwciał w całej grupie gruczolaków i raków przedstawiono w tabeli I. Stwierdzono istotne różnice między gruczolakiem a rakiem pęcherzykowym w zakresie ekspresji przeciwciała CD15. Pozytywnej reakcji nie wykazano w żadnym gruczolaku, podczas gdy w 26,6% raków stwierdzono dodatnią reakcję z tym przeciwciałem ($p < 0,05$) (ryc. 1). Nie wykazano istotnych statystycznie różnic w ekspresji galektyny-3 i HBME-1 w badanych grupach.

Nieco inne wyniki otrzymano, rozpatrując jedynie grupę nowotworów „klasycznych” (nieoksyfilnych). Zaobserwowano statystycznie znamienne różnice

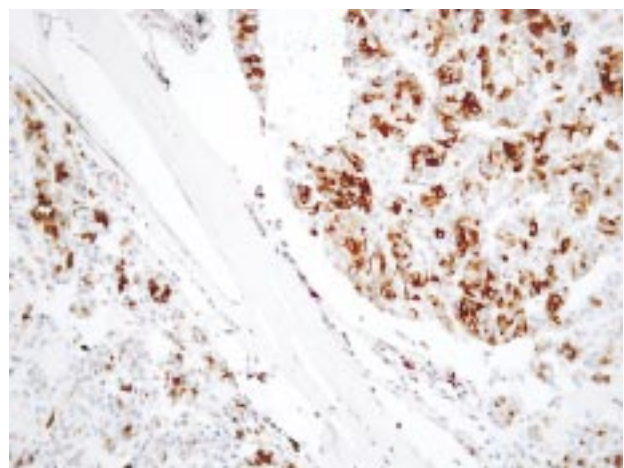
Tabela I

Ekspresja badanych przeciwciał w gruczolakach i rakach pęcherzykowych. Przedstawiono liczby oraz odsetki przypadków wykazujących reakcję dodatnią

Table I

Expression of detected antigens in thyroid follicular adenomas and carcinomas. Numbers and percentage of cases with positive reaction

	Gruczolak	Rak
CD15	0/38 (0%)	4/15 (26,6%)
Galektyna-3	20/38 (52,6%)	7/15 (46,7%)
HBME-1	8/38 (21,1%)	7/15 (46,7%)

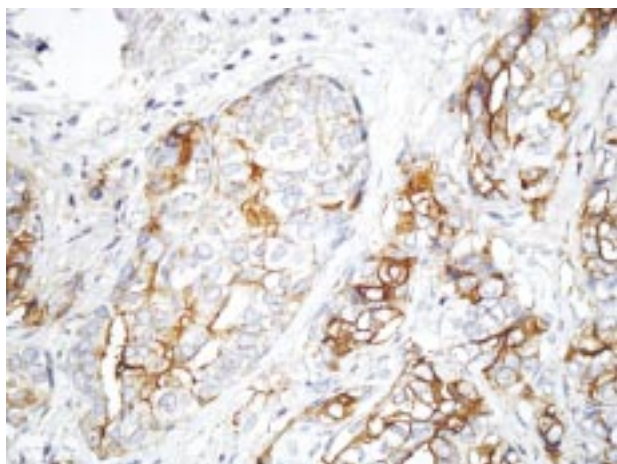


Rycina 1. Dodatnia reakcja z CD15 w raku pęcherzykowym tarczycy

Figure 1. Positive reaction with CD15 in thyroid follicular carcinoma

w ekspresji przeciwciała HBME-1. Reakcję dodatnią stwierdzono jedynie w 17,4% przypadków gruczolaków, podczas gdy w grupie gruczolaków naciekających torebkę występowała ona w 80% przypadków, a w grupie raków — w 77,7% przypadków (dokładny test Fishera wynosi odpowiednio: $p = 0,0148$ i $p = 0,0026$) (ryc. 2). Różnice w ekspresji CD15 były mniej wyraźne. Pozytywna reakcja widoczna była jedynie w 33,3% raków. Gruczolaki (również te naciekające torebkę) nie wykazywały dodatniej reakcji z tym przeciwciałem. Dane liczbowe oraz odsetki przypadków wykazujących reakcje dodatnie w zakresie badanych przeciwciał w opisanych grupach przedstawiono w tabeli II. Nie obserwowano różnic między ekspresją galektyny-3 w gruczolaku i „klasycznym” raku pęcherzykowym.

Jeszcze inne wyniki otrzymano, badając jedynie nowotwory (gruczolaki i raki) zbudowane z komórek oksyfilnych (tab. III). Zarówno komórki gruczolaków,



Rycina 2. Dodatnia reakcja z HBME-1 w raku pęcherzykowym tarczycy

Figure 2. Positive reaction with HBME-1 in thyroid follicular carcinoma

Tabela II

Ekspresja badanych przeciwciał w nowotworach „klasycznych” (nieoksyfilnych). Przedstawiono liczby oraz odsetki przypadków wykazujących reakcję dodatnią

Table II

Expression of detected antigens in „classic” (nonoxyphilic) neoplasms. Numbers and percentage of cases with positive reaction

	Gruczolak „klasyczny”	Podejrzenie naciekania torebki	Rak „klasyczny”
CD15	0/23 (0%)	0/5 (0%)	3/9 (33,3%)
Galektyna-3	7/23 (44,4%)	4/5 (80%)	4/9 (55,5%)
HBME-1	4/23 (17,4%)	4/5 (80%)	7/9 (77,7%)

Tabela III

Ekspresja badanych przeciwciał w grupach nowotworów oksyfilnych (przedstawiono liczby oraz odsetki przypadków wykazujących reakcję dodatnią)

Table III

Expression of detected antigens in onoxyphilic tumors. Numbers and percentage of cases with positive reaction

	Gruczolak oksyfilny	Rak oksyfilny
CD15	0/10 (0%)	0/6 (0%)
Galektyna-3	9/10 (90%)	3/6 (50%)
HBME-1	0/10 (0%)	0/6 (0%)

jak i raków oksyfilnych nie wykazały dodatniej reakcji z przeciwciałami CD15 i HBME-1. Reakcję z galektyną-3 stwierdzono w 90% przypadków gruczolaka oksyfilne-

go i w połowie przypadków raka oksyfilnego. Różnice te nie są znamienne statystycznie (dokładny test Fishera $p = 0,1181$).

Dyskusja

Jak już wspomniano we wstępie, trudności w diagnostyce guzów pęcherzykowych tarczycy sprawiają, że niezwykle celowe wydają się poszukiwania wskaźników przydatnych w różnicowaniu zmian łagodnych i złośliwych.

Galektyna-3 jest to lektyna odgrywająca istotną rolę w adhezji komórkowej. Uważa się, że umożliwia ona inwazję komórek nowotworu w podścielisko i ułatwia tworzenie przerzutów odległych. Zdrowa tkanka tarczycowa nie wykazuje ekspresji galektyny-3 [4]. Wielu autorów badało ekspresję tego przeciwciała w nowotworach tarczycy, w tym w nowotworach pęcherzykowych. Jednak wnioski nie są jednoznaczne. W niektórych pracach wykazano znaczące różnice w ekspresji galektyny-3 w rakach pęcherzykowych, w porównaniu z gruczolakami [5–9]. W związku z tym sugeruje się również jej przydatność w diagnostyce cytologicznej [6, 10, 11]. Wyraźna dodatnia reakcja pozwoliłaby na wyodrębnienie grupy pacjentów z podejrzeniem procesu złośliwego. Inni autorzy uważają, że galektyna-3, oznaczana zarówno w materiale cytologicznym, jak i histologicznym, nie może służyć jako wysoce specyficzny wskaźnik złośliwości guzów pęcherzykowych tarczycy [12–14]. Wykazanie ekspresji tego przeciwciała może być jedynie użyte jako dodatkowe narzędzie wspomagające diagnostykę [10, 12, 15]. Jak wynika z przeprowadzonych przez autorów badań, ekspresję galektyny-3 wykazano w około połowie przypadków zarówno raków, jak i gruczolaków pęcherzykowych. W świetle tych danych trudno uznać ją za swoisty znacznik złośliwości. Może jedynie służyć do odróżnienia tkanki zdrowej od nowotworowej.

W dostępnej literaturze znaleziono niewiele doniesień dotyczących ekspresji galektyny-3 w guzach onkocytarnych. Są to nowotwory stosunkowo rzadko występujące i zebranie odpowiednio licznej grupy do badań jest trudne. Nascimento i wsp. [16], porównując grupę 14 gruczolaków i 17 raków oksyfilnych wykazała, że dodatnia reakcja z galektyną-3 w rakach jest częstsza. Inni autorzy uważają jednak, że reakcja immunohistochemiczna z galektyną-3 w komórkach oksyfilnych jest słabsza, a jej przydatność w porównaniu z guzami „klasycznymi” (nieoksyfilnymi) jest mniejsza [8, 9, 17]. W przeprowadzonych przez autorów badaniach guzy oksyfilne różniły się od klasycznych ekspresją galektyny-3. Nieoczekiwanie jednak w 90% zmian łagodnych (gruczolaki) stwierdzono pozytywną reakcję komórek z tym przeciwciałem. Jedynie w połowie raków oksy-

filnych wykazano reakcję dodatnią. Można sugerować, że raki oksyfilne wykazują podobną ekspresję galektyny-3 jak postacie „klasyczne”, a względnym wskaźnikiem złośliwości jest utrata reaktywności komórek oksyfilnych z tym przeciwciałem, niemniej należy podkreślić, że różnica ta nie była znamienna statystycznie i wymaga potwierdzenia w badaniu przeprowadzonym na większym materiale.

Od kilku lat pojawiają się doniesienia na temat przydatności przeciwciała HBME-1 (typowego dla komórek *mesothelium*) w diagnostyce nowotworów tarczycy. Jednak grupa guzów pęcherzykowych nie poddaje się jednoznacznej ocenie w zakresie ekspresji tego przeciwciała. Niektórzy uważają je za przydatne w różnicowaniu zmian łagodnych i złośliwych [18–20]. Inni natomiast nie wykazali istotnych statystycznie różnic ekspresji w tych grupach [21, 22]. Przeprowadzone przez autorów niniejszej pracy badania wydają się potwierdzać fakt, że pozytywna reakcja komórek z HBME-1 częściej występuje w nowotworach złośliwych. Co ciekawe, w guzach „granicznych” też stwierdzono częstszą dodatnią reakcję komórek z tym przeciwciałem, co może sugerować, że proces przemiany nowotworu łagodnego w złośliwy prowadzi do zmiany reaktywności z przeciwciałem HBME-1.

Ponadto warto również zauważyć, że spośród badanych przez autorów guzów oksyfilnych żaden nie wykazał pozytywnej reakcji z HBME-1. Mai i wsp. [23] również stwierdzili negatywną lub jedynie słabą, ogniskową pozytywną reakcję z HBME-1 w nowotworach onkocytarnych. Pozostaje to w sprzeczności z innymi doniesieniami, gdyż na przykład Volante i wsp. wykazali przydatność HBME-1 w różnicowaniu oksyfilnych zmian łagodnych i złośliwych [17].

Niektórzy autorzy uważają, że najbardziej przydatne w diagnostyce jest wykonanie panelu badań, w tym galektyny-3 i HBME-1. Prasad i wsp. [19] stwierdzili koekspresję tych antygenów w 100% przypadków raka, a jedynie w 24% gruczolaków.

Niektóre prace sugerują możliwość wykorzystania przeciwciała CD15 (antygen ten występuje fizjologicznie w tarczycach płodowych) w diagnostyce różnicowej zmian łagodnych i złośliwych tarczycy. Miettinen i Karkkainen wykazali wyższą reaktywność tego przeciwciała w rakach [20]. Wydaje się to potwierdzać wyniki uzyskane przez autorów prezentowanej pracy. Żaden z gruczolaków nie wykazał pozytywnej reakcji z CD15, podczas gdy raki wykazywały ją w 26,6%, a odsetek ten wzrósł do 33,3% po wyłączeniu z badania guzów oksyfilnych.

Jak wnika z badań własnych autorów i danych z piśmiennictwa, nie ma pełnej zgodności na temat ekspresji galektyny-3, CD15 czy HBME-1 w nowotworach pęcherzykowych tarczycy. Problem ten jest otwarty

i w dalszym ciągu wymaga badań, jednak wydaje się, że metody te będą stanowiły ogromną pomoc w diagnostyce różnicowej zmian łagodnych i złośliwych.

Wnioski

1. W grupie nowotworów pęcherzykowych (nieoksyfilnych) dodatnia reakcja z przeciwciałem HBME-1 występowała częściej w gruczolakach z podejrzeniem naciekania torebki i w rakach, a pozytywna reakcja z przeciwciałem CD15 — jedynie w rakach. Można sugerować, że wykazanie dodatniej reakcji z HBME-1 i CD15 wskazuje na proces złośliwy.
2. Gruczolaki i raki oksyfilne wykazały podobną ekspresję badanych antygenów.

Piśmiennictwo

1. Koperski Ł, Górnicka B, Morton M i wsp. „Follicular lesion” diagnosed by thyroid fine-needle aspiration biopsy: an absolute indication for surgery? A morphological analysis of our own cases. *Pol J Pathol* 2004; 55 (supl. 2): 26 (abs).
2. Thompson LD, Wienke JA, Paal E i wsp. A clinicopathologic study of minimally invasive follicular carcinoma of the thyroid gland with a review of the English literature. *Cancer* 2001; 91: 505–524.
3. Lange D, Sporny S, Sygut J i wsp. Badanie wielośrodkowe rozpoznania histopatologicznych raka tarczycy. Materiały III Konferencji Naukowej „Rak Tarczycy”, Szczyrk 23–25 marca 2006; 33 (abs).
4. Kawachi K, Matsushita Y, Yonezawa S i wsp. Galectin-3 expression in various thyroid neoplasms and its possible role in metastasis formation. *Human Pathol* 2000; 31: 428–433.
5. Gaffney RL, Carney JA, Sebo TJ i wsp. Galectin-3 expression in hyalinizing trabecular tumors of the thyroid gland. *Am J Surg Pathol* 2003; 27: 494–498.
6. Gasbarri A, Martegani MP, Del Prete F i wsp. Galectin-3 and CD44v6 isoforms in the preoperative evaluation of thyroid nodules. *J Clin Oncol* 1999; 17: 3494–3502.
7. Saggiorato E, Aversa S, Deandreis D i wsp. Galectin-3: presurgical marker of thyroid follicular epithelial cell-derived carcinomas. *J Endocrinol Invest* 2004; 27: 311–317.
8. Herrmann ME, LiVolsi VA, Pasha TL i wsp. Immunohistochemical expression of galectin-3 in benign and malignant thyroid lesions. *Arch Pathol Lab Invest* 2002; 126: 710–713.
9. Oestreicher-Kedem Y, Halpern M, Roizman P i wsp. Diagnostic value of galectin-3 as a marker for malignancy in follicular patterned thyroid lesions. *Head Neck* 2004; 26: 960–966.
10. Kim MJ, Kim HJ, Hong SJ i wsp. Diagnostic utility of galectin-3 in aspirates of thyroid follicular lesions. *Acta Cytol* 2006; 50: 28–34.
11. Collet JF, Hurbain I, Prengel C i wsp. Galectin-3 immunodetection in follicular thyroid neoplasms: a prospective study on fine-needle aspiration samples. *Br J Cancer* 2005; 93: 1175–1181.
12. Jakubiak-Wielganowicz M, Kubiak R, Sygut J i wsp. Usefulness of galectin-3 immunohistochemistry in differential diagnosis between thyroid follicular carcinoma and follicular adenoma. *Pol J Pathol* 2003; 54: 111–115.
13. Mehrotra P, Okpokam A, Bouhaidar R i wsp. Galectin-3 does not reliably distinguish benign and malignant thyroid neoplasms. *Histopathology* 2004; 45: 493–500.
14. Mills LJ, Poller DN, Yiangou C. Galectin-3 is not useful in thyroid FNA. *Cytopathology* 2005; 16: 132–138.

15. Ito Y, Yoshida H, Tomoda C i wsp. Galectin-3 expression in follicular tumours: an immunohistochemical study of its use as a marker of follicular carcinoma. *Pathology* 2005; 37: 296–298.
16. Nascimento MC, Bisi H, Alves VA i wsp. Differential reactivity for galectin-3 in Hurthle cell adenomas and carcinomas. *Endocr Pathol* 2001; 12: 275–279.
17. Volante M, Bozzalla-Cassione F, DePompa R i wsp. Galectin-3 and HBME-1 expression in oncocytic cell tumors of the thyroid. *Virchows Arch* 2004; 445: 183–188.
18. Mase T, Funahashi H, Koshikawa T i wsp. HBME-1 immunostaining in thyroid tumors especially in follicular neoplasm. *Endocr J* 2003; 50: 173–177.
19. Prasad ML, Pellegata NS, Huang Y i wsp. Galectin-3, fibronectin-1, CITED-1, HBME-1 and cytokeratin-19 immunohistochemistry is useful for the differential diagnosis of thyroid tumors. *Mod Pathol* 2005; 18: 48–57.
20. Miettinen M, Karkkainen P. Differential reactivity of HBME-1 and CD15 antibodies in benign and malignant thyroid tumours. Preferential reactivity with malignant tumours. *Virchows Arch* 1996; 429: 213–219.
21. Ito Y, Yoshida H, Tomoda C i wsp. HBME-1 expression in follicular tumor of the thyroid: an investigation of whether it can be used as a marker to diagnose follicular carcinoma. *Anticancer Res* 2005; 25: 179–182.
22. de Matos PS, Ferreira AP, de Oliveira Facuri F i wsp. Usefulness the HBME-1, cytokeratin 19 and galectin-3 immunostaining in the diagnosis of thyroid malignancy. *Histopathology* 2005; 47: 391–401.
23. Mai KT, Bokhary R, Yazdi HM i wsp. Reduced HBME-1 immunoreactivity of papillary thyroid carcinoma and papillary thyroid carcinoma-related neoplastic lesions with Hurthle cell and/or apocrine-like changes. *Histopathology* 2002; 40: 133–142.