

Perbedaan Ekspresi CD56 pada Hiperplasia Nodular, Adenoma Folikular dan Karsinoma Papiler Tiroid

Amalia Octaviani Dewi, Mezfi Unita, Aspitriani.

Departemen Patologi Anatomi, Fakultas Kedokteran, Universitas Sriwijaya
Palembang

Penulis korespondensi: dr. Mezfi Unita, SpPA(K).

Departemen Patologi Anatomi, Fakultas Kedokteran, Universitas Sriwijaya
Jl. Jenderal Sudirman Km. 3½
Palembang 30126.

e-mail: p_a_palembang@yahoo.com; amalianurnugroho@yahoo.com

ABSTRAK

Latar belakang

Karsinoma tiroid merupakan keganasan tersering organ endokrin dan menempati urutan keempat tumor terbanyak pada perempuan di Indonesia. Sebagian besar tumor ganas ini berasal dari diferensiasi sel folikular tiroid dan lebih dari 85% merupakan karsinoma papiler. Beberapa kasus dapat membingungkan sehingga menimbulkan kesulitan diagnosis dikarenakan secara morfologi mempunyai gambaran tumpang tindih antara hiperplasia nodular, adenoma folikular dengan karsinoma papiler. CD56 merupakan salah satu petanda diagnostik yang memiliki sensitivitas dan spesifisitas tinggi dalam membedakan lesi-lesi tiroid tersebut dengan menunjukkan penurunan ekspresi CD56 pada karsinoma papiler. Tujuan penelitian ini menganalisis perbedaan ekspresi CD56 antara hiperplasia nodular, adenoma folikular dan karsinoma papiler tiroid.

Metode

Penelitian bersifat observational dengan pendekatan *cross-sectional* di Departemen Patologi Anatomi RSUP Dr. Mohammad Hoesin Palembang periode 1 Januari 2014 sampai 30 Juni 2017. Sampel blok parafin sebanyak 52 sampel (24 kasus hiperplasia nodular, 8 kasus adenoma folikular dan 20 kasus karsinoma papiler), dari masing-masing kelompok kasus dipilih, kemudian dilakukan pulasan imunohistokimia menggunakan antibodi anti CD56. Perbedaan ekspresi CD56 pada karsinoma papiler dan hiperplasia nodular dengan uji *chi-square* sedangkan karsinoma papiler dan adenoma folikular dengan uji Fisher's exact.

Hasil

Karsinoma papiler menunjukkan ekspresi CD56 negatif, sedangkan hiperplasia nodular dan adenoma folikular menunjukkan ekspresi CD56 positif.

Kesimpulan

CD56 dapat digunakan sebagai petanda diagnostik untuk membedakan antara karsinoma papiler, hiperplasia nodular dan adenoma folikular, dan berguna meningkatkan akurasi diagnosis.

Kata kunci: hiperplasia nodular, adenoma folikular, karsinoma papiler, CD56

Difference in CD56 Expression in Nodular Hyperplasia, Follicular Adenomas and Thyroid Papillary Carcinoma

ABSTRACT

Background

Thyroid carcinomas are the most common malignancy of endocrine organs and the fourth most common cancer of women in Indonesia. Most of these tumors derived from thyroid follicular cells and more than 85% of cases are papillary carcinoma. Some cases may be confusing and cause misdiagnosis due to the morphology of these tumors are frequent overlap between nodular hyperplasia, follicular adenoma and papillary carcinoma. Anti-CD56 is one of the diagnostic markers with high sensitivity and specificity in distinguishing benign thyroid lesions and papillary carcinoma. The aims of this study is to analyze the differences of CD56 expression in nodular hyperplasia, follicular adenoma and papillary carcinoma.

Methods

An observational study with cross-sectional design was performed at Departement of Anatomical Pathology Faculty of Medicine University of Sriwijaya/Dr. Mohammad Hoesin Palembang, from 1st January 2014 to 30th June 2017. Paraffin blocks of 52 samples are collected from nodular hyperplasia (24 cases), follicular adenoma (8 cases) and papillary carcinoma (20 cases). The slides were immune stained using CD56 antibody. The difference of CD56 expression between papillary carcinoma and nodular hyperplasia was analyzed using Chi-Square test while those between papillary carcinoma among follicular adenoma was analyzed using Fisher's exact test.

Results

In all samples of papillary carcinoma CD56 expression was negative compared to totally positive reaction in all samples of nodular hyperplasia and follicular adenoma.

Conclusion

Anti-CD56 could be used as a diagnostic marker in distinguishing between papillary carcinoma, nodular hyperplasia and follicular adenoma.

Key words: nodular hyperplasia, follicular adenoma, papillary carcinoma, CD56

PENDAHULUAN

Kanker tiroid merupakan keganasan organ endokrin tersering dengan angka kejadian meningkat drastis terus menerus pada kejadian global selama 3 dekade terakhir ini sekitar 1,0-1,5% dari semua kasus baru di seluruh dunia.¹ Berdasarkan data SEER (*The surveillance, Epidemiology and End Results*) di Amerika Serikat, kejadian kanker tiroid meningkat pada 10 tahun terakhir, rata-rata 5,5% setiap tahun dengan tingkat kematian meningkat 0,8% setiap tahun mulai tahun 2002 sampai dengan 2011.² Di Indonesia, saat ini belum ada data yang pasti mengenai angka insiden dan mortalitas kanker tiroid. Berdasarkan data dari Registrasi Perhimpunan Dokter Spesialis Patologi Antomi Indonesia, kanker tiroid menempati urutan ke-9 dari 10 kanker terbanyak dan menempati urutan ke-4 tumor terbanyak pada perempuan.³ Data rekam medis di Sentra Diagnostik Laboratorium Patologi Anatomi RSUP Dr. Mohammad Hoesin Palembang sejak tahun 2011 sampai 2015 dijumpai 235 kasus baru kanker tiroid dengan dominasi karsinoma papiler.⁴

Menegakkan diagnosis karsinoma papiler dengan pemeriksaan histopatologi menggunakan pewarnaan hematoxylin dan eosin merupakan gold standar, namun pada beberapa kasus dapat membingungkan dan sering menimbulkan kesulitan diagnosis dikarenakan secara morfologi mempunyai gambaran tumpang tindih antara lesi-lesi folikular seperti hiperplasia nodular dan adenomafolikular dengan karsinoma papiler terutama varian folikular, sehingga dibutuhkan petanda dalam pemeriksaan imunohistokimia yang memiliki kemampuan tinggi untuk membedakan lesi-lesi tersebut.⁵

CD56 atau NCAM (*neural cell adhesion molecule*) termasuk dalam *immunoglobulin-like superfamily of adhesion molecule* (IgSF-CAMs) yaitu suatu glikoprotein permukaan sel, pada manusia terletak di kromosom 11, mempunyai tiga isoform utama yaitu CD56^{120kD} yang dihubungkan langsung ke membran plasma oleh *GPI-linked*. CD56^{140kD} dengan domain sitoplasma pendek dan CD56^{180kD} yang mempunyai domain sitoplasma panjang.⁶ Protein ini terlibat dalam berbagai proses biologi seperti interaksi antara sel dengan sel dan sel dengan matriks, proliferasi sel, angiogenesis, tumorigenesis dan metastasis.^{6,7} Banyak penelitian-penelitian sebelumnya menemukan CD56 berperan penting

pada berbagai jenis kanker yang memperlihatkan overekspresi pada kasus neuroblastoma, myeloma, acute myeloid leukemia, tumor neuroendokrin tertentu dan karsinoma paru tipe sel kecil sedangkan penurunan sampai kehilangan ekspresinya pada kasus astrocytoma, kanker kolorektal dan pankreas serta kanker tiroid yang sering berkorelasi dengan prognosis buruk yang dihubungkan dengan invasi dan metastasis.⁸

Ekspresi CD56 ditemukan pada sel folikel tiroid normal namun, ekspresinya berkurang secara nyata bahkan tidak ada pada transformasi keganasan kasus karsinoma papiler.^{9,10} Cavallaro dkk menyatakan penurunan ekspresi CD56 terlibat dalam perkembangan kanker dan memperlihatkan suatu penurunan dramatis adesi sel dengan matriks.¹¹ Studi yang dilakukan oleh El Demellawy dkk, Durmus dkk dan Park dkk menunjukkan tidak adanya ekspresi CD56 pada karsinoma papiler dengan sensitivitas dan spesifisitas tinggi dan sebagai petanda tunggal serta indikator negatif yang baik dalam membedakan karsinoma papiler dari lesi folikular tiroid lainnya.¹¹⁻¹³

Penelitian ini bertujuan untuk menganalisis perbedaan ekspresi CD56 pada hiperplasia nodular, adenoma folikular dan karsinoma papiler tiroid di Sentra Diagnostik Laboratorium Patologi Anatomi RSMH Palembang sejak 1 Januari 2014 sampai 30 Juni 2017.

METODE PENELITIAN

Penelitian ini merupakan penelitian observasional dengan pendekatan potong lintang. Sampel penelitian adalah arsip preparat HE dan blok parafin dari hasil lobektomi dan tiroidektomi dengan diagnosis hiperplasia nodular, adenoma folikular dan karsinoma papiler pada tiroid periode 1 Januari 2014 sampai 30 Juni 2017 yang diperiksa di Departemen Patologi Anatomi Fakultas Kedokteran Universitas Sriwijaya/RSUP dr. Mohammad Hoesin Palembang yang memenuhi kriteria inklusi dan eksklusi. Pengambilan sampel dilakukan dengan cara *proportional random sampling* dengan 24 sampel kasus hiperplasia nodular, 8 sampel kasus adenoma folikular dan 20 sampel karsinoma papiler kemudian dilakukan interpretasi ulang pada sediaan histopatologi.

Pulasan imunohistokimia CD56 menggunakan antibodi primer monoklonal CD56 *ready to use* (clone 123C3, SkyTek) untuk

human dan terpulsa positif pada membran dan sitoplasma sel. Imunoreaktivitas CD56 terlebih dahulu dilihat menggunakan pembesaran lemah (40x) untuk memilih daerah lesi dan untuk melihat distribusi sel yang terpulsa positif. Sedangkan pembesaran kuat (400x) untuk melihat intensitas pulasan pada sel yang terpulsa positif. Ekspresi CD56 dijumpai pada membran dan sitoplasma sel ditandai dengan warna coklat.^{14,15} Ekspresi CD56 dihitung secara semikuantitatif yaitu menilai intensitas pulasan (I) dan luas area yang terpulsa (P). Intensitas pulasan dibagi menjadi 4 kelompok yaitu 0: sel tumor tidak terwarnai (negatif), 1: sel tumor terpulsa lemah, 2: sel tumor terpulsa sedang, 3: sel tumor terpulsa kuat. Luas area yang terpulsa (P) dibagi menjadi 4 kelompok yaitu 0 : sel tumor terpulsa positif <10%, 1: sel tumor terpulsa positif 10-25%, 2: sel tumor terpulsa positif >25-50%, 3: sel tumor terpulsa positif >50%. Hasil penjumlahan luas area dan intensitas pulasan dikelompokkan dan dilakukan *skoring* menjadi 2 kategori yaitu: skor 0-2 ekspresi negatif dan skor 3-6 ekspresi positif.¹⁵ Analisis data menggunakan SPSS versi 22.0. Uji *chi-square* digunakan untuk menilai perbedaan ekspresi CD56 pada karsinoma papiler dan hiperplasia nodular sedangkan uji *Fisher's exact* untuk menilai perbedaan ekspresi CD56 pada karsinoma papiler tiroid dan adenoma folikular dengan nilai p dianggap bermakna bila <0,05. Selain itu data yang diperoleh diolah secara deskriptif untuk mengetahui karakteristik sampel (frekuensi usia, jenis kelamin dan ukuran jaringan tiroid makroskopik) dan hasilnya disajikan dalam bentuk tabulasi.

HASIL

Tabel 1, memperlihatkan rentang usia terbanyak pada penelitian ini yaitu usia 20-50 tahun pada 36,8% kasus karsinoma papiler, 18,4% pada kasus adenoma folikular dan 44,7% pada kasus hiperplasia nodular, sedangkan usia terendah <20 tahun hanya terdapat pada 33,3% kasus karsinoma papiler dan 66,7% kasus hiperplasia nodular.

Tabel 1. Karakteristik subjek penelitian berdasarkan usia.

Usia	Diagnosis histopatologi		
	Karsinoma papiler n (%)	Adenoma folikular n (%)	Hiperplasia nodular n (%)
< 20 tahun	1 (33,3)	0 (0)	2 (66,7)
20-50 tahun	14 (36,8)	7 (18,4)	17 (44,7)
> 50 tahun	5 (45,5)	1 (9,1)	5 (45,5)
Total	20 (38,5)	8 (15,4)	24(46,2)

Tabel 2, memperlihatkan seluruh kasus dalam penelitian ini didominasi oleh jenis kelamin perempuan sebesar 39% pada karsinoma papiler, 14,6% pada adenoma folikular dan 46,3% pada hiperplasia nodular dengan perbandingan antara perempuan dan laki-laki masing-masing 4:1, 3:1 dan 3,8:1

Tabel 2. Karakteristik subjek penelitian berdasarkan jenis kelamin .

Jenis kelamin	Diagnosis histopatologi		
	Karsinoma papiler n (%)	Adenoma folikular n (%)	Hiperplasia nodular n (%)
Laki-laki	4 (36,5)	2 (18,5)	5 (45,5)
Perempuan	16 (39)	6 (14,6)	19 (46,3)
Total	20 (38,5)	8 (15,4)	24 (46,2)

Tabel 3, memperlihatkan ukuran jaringan tiroid makroskopik pada kasus karsinoma papiler, adenoma folikular dan hiperplasia nodular terbesar ditemukan >5 cm masing-masing 38,9%, 11,1%, 50% dan tidak ditemukan kasus dengan ukuran <2cm.

Tabel 3. Karakteristik subjek penelitian berdasarkan ukuran jaringan tiroid makroskopik.

Ukuran jaringan tiroid	Diagnosis histopatologi		
	Karsinoma papiler n (%)	Adenoma folikular n (%)	Hiperplasia nodular n (%)
< 2 cm	0 (0)	0 (0)	0 (0)
2-5 cm	6 (37,5)	4 (25)	6 (37,5)
> 5 cm	14 (38,9)	4 (11,1)	18 (50)
Total	20 (38,5)	8 (15,4)	24 (46,2)

Tabel 4, memperlihatkan ekspresi negatif CD56 pada seluruh kasus karsinoma papiler. Perhitungan statistik menggunakan uji Kolmogorof Smirnov, yang menunjukkan perbedaan bermakna ekspresi CD56 antara karsinoma papiler, adenoma folikular dan hiperplasia nodular dengan nilai p=0,000 (p<0,05).

Tabel 4. Perbedaan ekspresi CD56 terhadap diagnosis histopatologi.

Ekspresi CD56	Diagnosis histopatologi			Total	p value
	Karsinoma papiler	Adenoma folikular	Hiperplasia nodular		
	n	n	n		
Negatif	20	0	0	20	0,000
Positif	0	8	24	32	
Total	20	8	24	52	

*Uji Kolmogorof Smirnov $p=0,000$ ($p<0,05$)

Tabel 5, memperlihatkan perbedaan ekspresi CD56 pada karsinoma papiler dan hiperplasia nodular. Perhitungan statistik menggunakan uji *chi-square* didapatkan perbedaan bermakna dengan nilai $p=0,000$ ($p<0,05$).

Tabel 5. Perbedaan ekspresi CD56 pada karsinoma papiler dan hiperplasia nodular.

Ekspresi CD56	Diagnosis histopatologi		Total	p value
	Karsinoma papiler	Adenoma folikular		
	n	n		
Negatif	20	0	20	0,000
Positif	0	24	24	
Total	20	24	44	

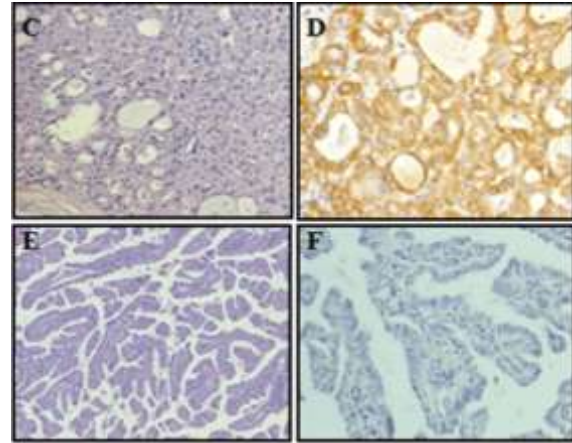
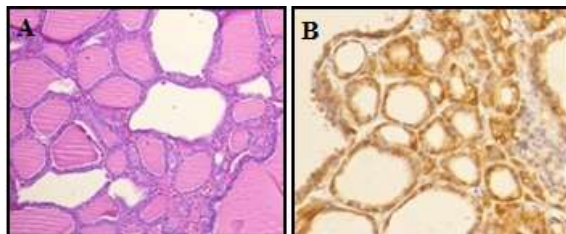
*uji *Chi-square* $p=0,000$ ($p<0,05$)

Tabel 6, memperlihatkan perbedaan ekspresi CD56 pada karsinoma papiler dan adenoma folikular. Perhitungan statistik dengan uji *Fisher's exact* menunjukkan perbedaan bermakna dengan nilai $p=0,000$ ($p<0,05$).

Tabel 6. Perbedaan ekspresi CD56 pada karsinoma papiler dan adenoma folikular.

Ekspresi CD56	Diagnosis histopatologi		Total	p value
	Karsinoma papiler	Adenoma folikular		
	n	n		
Negatif	20	0	20	0,000
Positif	0	8	8	
Total	20	8	28	

*uji *Fisher's exact* $p=0,000$ ($p<0,05$)



Gambar 1. A. Gambaran mikroskopik hiperplasia nodular (HE,200X); B. Ekspresi CD56 positif kuat pada hiperplasia nodular (400X); C. Gambaran mikroskopik adenoma folikular (HE,200X); D. Ekspresi CD56 positif kuat pada adenoma folikular (400X); E. Gambaran mikroskopik karsinoma papiler (HE, 200X); D. Ekspresi CD56 negatif pada karsinoma papiler (400X).

DISKUSI

Hasil penelitian ini (Tabel 1) menunjukkan kasus hiperplasia nodular, adenoma folikular dan karsinoma papiler didapatkan hampir pada semua kelompok usia, dan terbanyak pada rentang usia 20-50 tahun. Hasil tersebut sesuai dengan penelitian terdahulu yang menyatakan bahwa Berdasarkan *World Health Organization* (WHO), (1) insiden karsinoma papiler tersering pada usia muda dan mencapai puncaknya pada dekade 5 dan 6,¹⁶⁻¹⁸ namun sangat jarang pada anak-anak di bawah usia 15 tahun.^{17,18} Pada penelitian ini hiperplasia nodular ditemukan pada usia 17 tahun, akibat defisiensi iodium, sedangkan hiperplasia nodular dan adenoma folikular mempunyai insiden dengan rentang usia yang luas, 3-8% kasus terjadi pada dewasa, tumbuh lambat (beberapa bulan sampai bertahun-tahun) dan biasanya ditemukan secara kebetulan.¹⁹

Hasil penelitian ini (Tabel 2) memperlihatkan bahwa penderita perempuan lebih dominan dibandingkan laki-laki pada seluruh kasus hiperplasia nodular, adenoma folikular dan karsinoma papiler. Hal ini sesuai dengan penelitian terdahulu yang menyatakan bahwa lesi-lesi tiroid sering terjadi pada perempuan dengan perbandingan 3-4 kali dibandingkan laki-laki,^{16,18} yang diduga karena pengaruh hormon estrogen pada perempuan di mana estrogen

dapat meningkatkan kadar *thyroid binding globulin* yang bekerja sebagai transport T4 dan T3 dalam darah sehingga terjadi penurunan kadar T4 dan T3 bebas yang menstimulasi TSH sehingga terjadi hiperplasia kelenjar sebagai mekanisme kompensasi untuk membentuk lebih banyak hormon tiroid.^{1,20}

Pada penelitian ini (Tabel 3) memperlihatkan ukuran jaringan tiroid yang diterima secara makroskopik terbanyak >5cm pada kasus hiperplasia nodular diikuti karsinoma papiler dan adenoma folikular. Hal ini sejalan dengan penelitian terdahulu yang menemukan rata-rata ukuran lesi jinak dan ganas pada tiroid berkisar 0,4-5,5 cm;¹² lebih dari 20 cm yang menekan pada daerah sekitarnya dan mulai menimbulkan gejala pada sekitar 60% penderita kanker tiroid.^{1,20}

Pada penelitian ini memperlihatkan skor total hasil penjumlahan antara skor distribusi luas area terpulas dan intensitas pulasan ekspresi CD56. Hasil ini sesuai dengan penelitian terdahulu yang melaporkan skor total CD56 secara signifikan lebih tinggi pada lesi jinak (hiperplasia nodular, adenoma folikular) dibandingkan lesi ganas (karsinoma papiler).^{5,11,13} Seluruh kasus karsinoma papiler pada penelitian ini tidak mengekspresikan CD56. Hal ini sesuai dengan penelitian terdahulu yang menyatakan tidak ada ekspresi CD56 pada seluruh kasus karsinoma papiler.¹¹⁻¹³ Beberapa penelitian terdahulu menyatakan bahwa mekanisme molekular yang mendasari ekspresi CD56 pada kanker tiroid sampai saat ini belum jelas, namun diduga ekspresi CD56 yang terlibat dalam aktivasi *epithelial mesenchymal transition* (EMT) akan menyebabkan sel-sel kanker bermigrasi dan invasif sehingga menyebabkan fenotip lebih agresif dan metastatik.^{11,21-23}

Penelitian lain melaporkan isoform CD56^{140kD} terlibat dalam jalur antiapoptotik dan proliferasi terutama fosforilasi *calcium dependent-kinase*, berkaitan dengan tumorigenesis,²⁴ sedangkan isoform CD56^{120kD} juga mempunyai domain ekstraseluler dan transmembran yang dapat dijumpai pada berbagai jaringan sehat, dan domain sitoplasma, serta sering berkaitan dengan neoplasma ganas agresif.^{6,7,24}

Hasil statistik dengan uji Kolmogorof Smirnov menunjukkan adanya perbedaan bermakna ekspresi CD56 antara karsinoma papiler, adenoma folikular dan hiperplasia

nodular dengan nilai $p=0,000$ ($p<0,05$). Hasil penelitian ini didukung peneliti terdahulu yang menunjukkan ekspresi CD56 negatif lebih banyak dijumpai pada karsinoma papiler dan ekspresi CD56 positif dijumpai pada seluruh kasus hiperplasia nodular dan adenoma folikular.²⁵

Hasil uji *chi-square test* mendapatkan nilai $p=0,000$ ($p<0,05$), hal ini menunjukkan adanya korelasi bermakna antara karsinoma papiler dan hiperplasia nodular. Sedangkan hasil uji *Fisher's exact test* mendapatkan nilai $p=0,000$ ($p<0,05$), hal ini menunjukkan adanya korelasi bermakna antara karsinoma papiler dan adenoma folikular, yang didukung penelitian terdahulu yang memperlihatkan adanya perbedaan yang bermakna antara hiperplasia nodular, adenoma folikular dan karsinoma papiler.¹³

KESIMPULAN

CD56 dapat digunakan sebagai petanda diagnostik untuk membedakan karsinoma papiler dari lesi-lesi tiroid yang berasal dari diferensiasi sel folikular.

DAFTAR PUSTAKA

1. Pallegriti G, Frasca F, Regalbuto C, Squatrito S, Vigneri R. Worldwide increasing incidence of thyroid cancer: update on epidemiology and risk factors. *J Cancer Epidemiol*. 2013; 1-10. Article ID 965212. <http://dx.doi.org/10.1155/2013/965212>.
2. Nguyen QT, Lee EF, Huang MG, Park YI, Khullar A, Plodkowski RA. Diagnosis and treatment of patients with thyroid cancer. *Am Health Drug Benefits*. 2015; 8: 30-40.
3. Oktahermoniza, Harahap WA, Tofrizal, Rasyid R. Analisis ketahanan hidup lima tahun kanker tiroid yang dikelola di RSUP Dr. M. Djamil Padang. *Jurnal Kesehatan Andalas* 2013; 2(3): 151-7.
4. Ellys M, Kartika I, Aspriyani, Yuwono. Tingkat Ekspresi Galectin-3 Sebagai Petanda Lesi Jinak dan Lesi Ganas pada Tiroid. *Jurnal Kedokteran dan Kesehatan*. 2015; 2(3):311-7.
5. Mokhtari M, Effekhari M, Tahirian R. Absent CD56 expression in papillary thyroid carcinoma: a finding of potential diagnostic value in problematic cases of thyroid pathology. *J Res Med Sci*. 2013; 18: 1046-50.

6. Homrich M, Gotthard I, Wobst H. Cell adhesion molecules and ubiquitination-fuctions and significance. *Biol.* 2016; 5: 1-41.
7. Wong CW, Dye DE, Coombe DR. The role of immunoglobulin superfamily cell adhesion molecules in cancer metastasis. *Int J Cell Biol.* 2012; 2012: 1-9. Article ID 340296. doi:10.1155/2012/340296.
8. Berezin V. Structure and Function of The Neural Cell Adhesion Molecule NCAM. 1st Edition Denmark: Springer; 2010; p3-55, 320-3
9. Holmes DIR, Zachary I. The vascular endothelial growth factor (VEGF) family: angiogenic factors in health and disease. *Genome Biol.* 2005; 6: 1-10.
10. Scarpino S, Napoli AD, Melotti F, Talerico C, Cancrini, Ruco L. Papillary carcinoma of the thyroid : low expression of NCAM (CD56) is associated with downregulation of VEGF-D production by tumour cell. *J Pathol.* 2007; 212: 411-9.
11. Demellawy DE, Nasr AL, Babay S, Alowami S. Diagnostic utility of CD56 immunohistochemistry in papillary carcinoma of the thyroid. *Pathol Res Pract.* 2009; 205: 303-9.
12. Durmus SE, Ozcan D, Yarikaya E, Kurt A, Arsian A. CD56, HBME-1 and cytokeratin 19 expressions in papillary thyroid carcinoma and nodular tyroid lesions. *J Res Med Sci.* 2016; 21: 1-6.
13. Demellawy DE, Nasr AL, Babay S, Alowarni S. Diagnostic utility of CD56 immunohistochemistry in papillary carcinoma of the thyroid. *Pathol Res Pract.* 2009; 205: 303-9.
14. Golu I, Vlad MM, Dema A, Maleriu LC, Tudor A, Iacob M et al. The absence of of CD56 expression can differentiate papillary thyroid carcinoma from other thyroid lesions. *India Pathol Microbiol.* 2017; 60: 161-6.
15. Abdelzaher E, Rizk AM, Allam M. A logistic regression model predicting malignancy in follicular thyroid lesion based on CD56 expression and patient's age. *J Interdiscipl Histopathol.* 2014; 2: 205-12.
16. DeLellis RA, Llyoid RV, Heitz PU, Eng C. Tumours of the thyroid and parathyroid. In: DeLellis RA, Williams ED. WHO Classification of Tumours. Pathology and Genetics of Tumours of Endocrine Organs. 1st edition. Lyon: IARC; 2004.p49-80.
17. Saravi OE, Torabizadeh, Amirkhani S. The role of CD56 in distinction of PTC from other thyroid neoplasms. *Int J Med Invest.* 2015; 14: 385-90.
18. Nikiforov YE, Biddinger PW, Thompson LDR. Diagnostic Pathology and Molecular Genetics of The Thyroid. 2nd edition. Philadelphia: Lippincott Williams and Wilkins; 2012; p108-16,152-232.
19. Thompson LDR, Goldblum JR. Malignant Neoplasms of Thyroid Gland. In: Head and Neck Pathology. 2nd edition. California: Elsevier; 2013. p565-632.
20. Schwartz AE, Pertsemliadis D, Gagner M. In: Endocrine Surgery. 1st edition. New York: Marcel Dekker. 2004; p59-72.
21. Boila AD, Borda A, Sassolas G, Nejjari ZH, Chazot FB, Lifante JC, et al. Immunohistochemical markers in the diagnosis of papillary thyroid carcinoma: the promising role of combined immunostaining using HBME-1 and CD56. *Pathol Res Prac.* 2013; 209: 585-92.
22. Yang AH, Chau YP, Lee CH, Chen JY, Chen JY, Ke CC, et al. The influence of neural adhesion molecule isoform 140 on the metastasis of thyroid carcinoma. *Clin Exp Met.* 2013; 30:299-307.
23. Kalluri R, Weiberg RA. The basics of epithelial-mesenchymal transition. *J Clin Invest.* 2009; 119: 1420-8.
24. Gattenlöhner S, Stühmer, Leich E, Reinhard M, Etschmann B, Völker HU, et al. Spesific detection of CD56 (NCAM) isoform for the identification of aggressive malignant neoplasms with progressive development. *Am Pathol.* 2009; 174: 1160-71.
25. Shahebrahimi K, Madani SH, Fazaeli AR, Khazaei, Kanani M, Keshavarz A. Diagnostic value of CD56 and nm23 markers in papillary thyroid carcinoma. *Indian J Pathol Microbiol.* 2013; 56: 2-5.