

Benign ve Malign Papiller Tiroid Lezyonlarının Değerlendirilmesinde Epitelyal Membran Antijen ve S100 protein Kullanımı *

Dr. Elif Özer **, Dr. Banu Bilezikçi **, Dr. Muzaffer Çaydere **, Dr. Hüseyin Üstün **

ÖZET

Papiller karsinom tanısında klasik papiller yapılar ve nükleer değişiklikler en önemli faktörlerdir. Bazen papiller yapıları ve nükleer değişiklikleri benign lezyonlarda da görmektediriz. Bazı otörler ayırıcı tanıda papiller karsinom ve papiller hiperplazi gösteren glandlarda immunhistokimya profili çalışmışlardır. EMA, S100 ve sitokeratin ekspresyonunun papiller karsinom ile benign papiller hiperplazilerin ayırıcılığında kullanılabilecek markerlar olduğunu görmüşlerdir.

Bu çalışmada papiller karsinom tanısı alan 15 olgu ve papiller hiperplazi tanısı alan 10 olgu yeniden değerlendirilerek EMAM ve S 100 ile immünhistokimyasal boyama yöntemleri uygulanmıştır.

Çalışmamızda papiller yapılar içeren tiroidin benign ve malign lezyonlarında, EMA ve S100 pozitif substansların farklı dağılımının bu lezyonların ayırıcı tanısında kullanılabileceğini göstermeyi amaçladık,

Anahtar kelimeler: Tiroid, papiller karsinom, EMA, S100.

GİRİŞ:

Tiroid neoplazilerinin tanısında bir çok problemle karşılaşılabilir. Bu lezyonların tanınması klinik takip ve tedavi açısından önemlidir. Folliküler neoplazi alanlarında primer zorluk, folliküler karsinom ile minimal invaziv folliküler adenomun ayırımıdır. Papiller karsinomun tanınmasında da bir çok zorlukla karşılaşılabilir. Papiller yapılar; tiroidin papiller karsinomunun tanısında da bir çok zorlukla karşılaşılabilir. Papiller yapılar tiroidin papiller karsinomunun tanısında, en değerli bulgu olmasına rağmen hiperplastik guatr gibi benign lezyonlarda da bulunur. Bazı otörler papiller neoplazilerin benign fazını kabul etmediğinden benign -malign ayrımı bu alanlarda yapılmamalıdır (1-3). Papiller karsinom tanısında; nükleer özellikler papiller yapılardan daha önemlidir. Bu özellikler belirgin sınırlı nükleer membran, mikronükleol, intranükleer sitoplazmik inklüzyon, overlapping, nükleer groove ve şeffaf nükleustur. Papiller yapılar olmaksızın bu nükleer özellikleri gösteren bir tiroid neoplazisi papiller karsinom folliküler varyant olarak sınıflıy edilir. Eğer lezyon sadece papiller yapı

SUMMARY

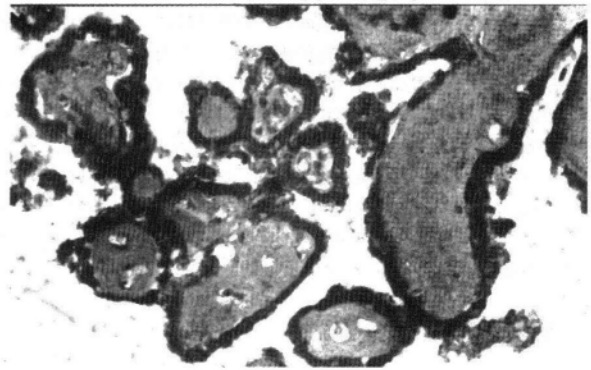
Epithelial membrane antigen and S-100 protein expressions in benign and malignant papillary thyroid neoplasms

Classical papillary structures and nuclear changes have importance in the diagnosis of papillary carcinoma. Papillary structures and nuclear changes may be seen in benign lesions. Immunohistochemical of glands that contain papillary carcinoma and papillary hyperplasia has been studied. By some authors EMA, S100 and cytokeratine expressions are useful markers in the differential diagnosis of papillary carcinoma and papillary hyperplasia.

In this study 15 cases with papillary carcinoma and 10 cases with papillary hyperplasia are reevaluated with EMA and S100 immunohistochemically.

The aim of this study is to show the importance of different distribution of EMA and S100 positive substances in benign and malignant lesions of thyroid that contains papillary structures.

Key words: Papillary carcinoma, thyroid, EMA, S100

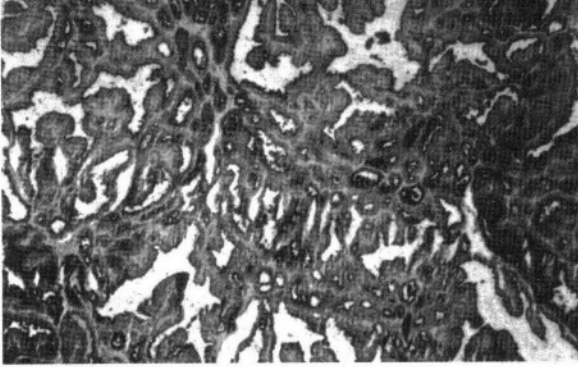


Resim 1: Tiroid papiller karsinomunda S100 ile hem sitoplazmik hem nükleer pozitif immünreaktivite (S100, x400).

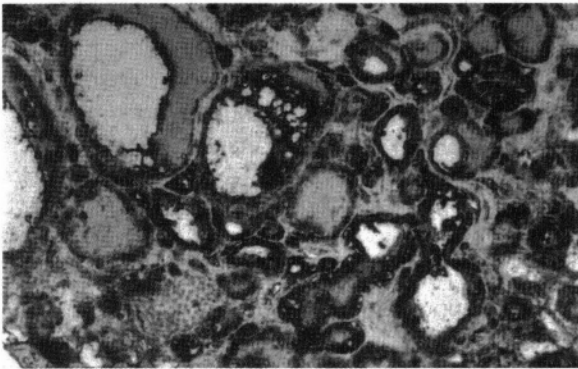
yada bir veya birkaç nükleer özellik gösteriyorsa tanıda problem yaratabilir. Hem papiller yapılar hem de nükleer özellikler bir çok benign lezyonda görülebilir. Papiller karsinomu daha çok karıştığı düşünülen

* Nisan 1997 de, Mersin'de yapılan XIII. Ulusal Patoloji Sempozyumu'nda poster bildirisi olarak sunulmuştur.

** S.B. Ankara Hastanesi Patoloji Bölümü



Resim 2: Tiroid papiller karsinomunda EMA ile glikokalikslerde ve sitoplazmada pozitif boyanma (EMA, x80).



Resim 3: Tiroid nodüler hiperplazisinde EMA ile sadece glikokalikslerde zayıf pozitif boyanma (EMA, x200).

papiller hiperplazi gösteren nodüler guatrden ayırmak için immunhistokimya profili uygulanabilir (1,2,4-6).

GEREÇ VE YÖNTEM

Biz bu çalışmada "papiller karsinom" (7 vaka folliküler varyant , 8 vaka klasik varyant) ve "papiller hiperplazi odakları içeren nodüler guatr" (10 vaka) tanısı alan vakalarda retrospektif olarak ayırıcı tanıda kullanabileceğimizi düşündüğümüz epitelial membran antijen (EMA) ve S100 primer antikorları ile immunhistokimyasal inceleme yaptık. Tüm doku bloklarını rutin cerrahi biopsi spesmenlerinden seçtik. Formalinle fikse edilmiş bolaklarda çalıştık. Immunhistokimyasal olarak alkalın fosfataz substrat komponenti ile EMA ve S100 primer antikorlarını kullandık (Biogenex).

BULGULAR

15 Papiller karsinom vakasının 13 ünde S100 ile sitoplazmik ve nükleer kuvvetli ekspresyon gözledik (9 vakada sitoplazmik, 4 vakada sitoplazmik ve nükleer), (resim 1). Pozitif boyanma bazı vakalarda sadece küçük odaklar boyanırken çoğu vakada yaygın boyanma izledik. Folliküler varyantlarda da ekspresyon hem sitoplazmik hemde nükleerdi (7 folliküler varyantın 5 tanesinde sitoplazmik, 2 tanesinde sitoplazmik ve nükleer).

Tablo 1: S100ve EMA ekspresyonunun immunhistokimyasal sonuçları

Tanı	Vaka sayısı	İmunhistokimya Sonuçları					
		S100			EMA		
		++	+	-	++	+	-
Papiller Karsinom	15	9	4	2	8	7	0
Papiller Hiperplazi	10	0	0	10	0	8	2

EMA, epitelial membran antijen

leer). Papiller hiperplazi vakalarının hiç birinde S100 ile boyanma izlemedik (tablo 1).

EMA ile tüm papiller karsinom vakalarında papiller yapıların fibrovasküler korunu döşeyen neoplastik hücrelerin dış yüzü (glikokaliks) diffüz ve şiddetli olarak boyanırken, 3 vakada hem glikokalikslerde hem de sitoplazmada boyanma izledik (resim 2). EMA ile normal tiroid hücrelerinin glikokaliksi fokal olarak pozitifdir. Papiller hiperplazi gösteren nodüler guatr alanlarında 8 vakada glikokalikslerde zayıf boyanma (resim 3), 2 vakada negatif boyanma gözledik. Papiller hiperplazi vakalarının hiçbirinde sitoplazmik boyanma izlemedik. Glikokalikslerde zayıf boyanma gözlediğimiz papiller hiperplazi vakalarının 4 tanesinde kolloid, EMA ile zayıf immünreaktivite göstermiştir.

TARTIŞMA

Tiroid neoplazilerini papiller hiperplaziden ayırmada klasik nükleer özellikler önem taşır. Papiller yapılar tanıda önemli problemler yaratabilir. Bazen papiller karsinomlarda tipik nükleer özellikler olmayabilir. Papiller karsinom kistik varyantlarında papillalar büyük veya ödemli olduğu zaman, yüzey epiteli ince görülebilir ve nükleus ince kromatinli, dense olabilir. Spesmen önce frozen section kesitlerde hazırlanıp daha sonra parafin blok yapılırsa teknik nedenlerden dolayı nükleusun şeffaf görüntüsü kaybolabilir. Bu gibi durumlarda; yayılım, Psammoma cisimleri, tiroid glandında makroskopik olarak papiller yapıların varlığı ve tiroid fonksiyon testleri gibi klinik parametreler göz önünde bulundurulmalıdır.

Tiroid neoplazilerinin tanınmasında immunhistokimya minör rol oynar. Papiller karsinomlarda EMA ekspresyonu bildirilmiştir (1-4). Kuvvetli EMA ekspresyonunun agresiv büyümede prognostik önemi olduğunu gösteren bir çok çalışma vardır (2-4). 25 vakalık papiller karsinom serisinde metastazı olmayanların EMA ekspresyonu etmediği söylenirken, vaka sayısı daha az olan başka bir çalışmada tüm papiller karsinom lezyonlarında fokal yada apikal sitoplazmik lokalizasyonlu EMA reaktivitesi gösterilmiştir (1-3). EMA ekspresyonu papiller hiperplazilerin tüm örneklerinde de olabilir, fakat önemli ölçüde daha az yaygın ve ekspresyon şiddeti daha az kuvvetlidir. Daha önemlisi sitoplazmik boyanma olmaksızın apikal boyanmanın varlığıdır (1,2,5).

Boyanma şiddetleri ve yaygınlığı farklı olsa hem papiller hiperplazilerde hem de papiller karsinomlarda ekspresyon varlığı farklı olsa ekspresyon varlığı bu iki lezyonun ayırıcı tanısında EMA'nın faydalı bir marker olmadığını gösterir (5).

S100, Langerhans hücrelerinin gösterilmesi için kullanılır ve papiller karsinomun prognozunu belirlemede büyük önemi vardır (6-8).

Biz bu çalışmada papiller hiperplaziden papiller karsinomun ayırıcı tanısında S100 ve EMA ekspresyonunu inceledik. Papiller karsinom alanlarında EMA ile glikokalikslerde kuvvetli, sitoplazmada zayıf boyanma gözledik. Papiller hiperplazilerde negatif boyanma yada glikokalikslerde zayıf boyanma gözledik. Neoplastik hücrelerde S100 ekspresyonunu diffüz olarak saptadık. Bu dağılım hem sitoplazmik hem de nükleerdi. Literatürde S100 ile % 100 boyanma rapor edilirken papiller karsinom vakalarımızın iki tanesinde bu bulguya aykırı olarak boyanma izlemedik. Bu iki olguda EMA'nın pozitif oluşu fiksasyon hatası olasılığını ortadan kaldırır. Bizim olgularımızda yüksek oranda S100 pozitifliği bulunmasına rağmen S100 negatifliğinin papiller karsinom tanısını ekarte ettirmemesi gerektiğini

düşünüyoruz. Papiller hiperplazilerde S100 ile boyanma izlemedik. Çevre glandlarda S100 ekspresyonunu değişken fakat hiçbir zaman karsinomdaki kadar yoğun bulmadık.

Papiller karsinomu papiller hiperplaziden ayıran en önemli özellik nükleer morfolojidir. Hiperplazide olabilecek bir kriterde nükleer groove veya intranükleer sitoplazmik inklüzyondur. Fakat nükleer overlapping, nükleer groove, mikronükleol, intranükleer sitoplazmik inklüzyon ve bunlarla birlikte tipik şeffaf nükleus papiller hiperplazilerde olmaz (1,2,9).

Otörler S100 ekspresyonunun hiperplastik değişiklik derecesinin çok fazla miktarda olduğu durumlarda ayırıcı tanıyı destekleyecek bir bulgu olduğuna inanırlar (1,2,10).

Sonuç olarak papiller karsinomu papiller hiperplaziden ayırmak için çok sayıda bloğun değerlendirilmesi gerekir. Eğer zorluk hala devam ediyorsa S100 ve EMA ekspresyonuna bakılır. Antigen ekspresyonunun dağılımı, sellüler lokalizasyonu ve yoğunluğu zor vakalarda ayırıcı tanının konulmasına yardımcı olsada nükleer morfolojinin değerlendirilmesi tanısal açıdan en önemli etkidir.

KAYNAKLAR

1. McLaren KM, Cossar DW. The immunohistochemical localization of S100 in the thyroid. *Hum Pathol* 1996;27:633-636.
2. Damiani S, Fratamico F, Lapertosa G, Dina R. Alcian blue and epithelial membrane antigen are useful markers in differentiating benign from malignant papillae in thyroid lesions. *Virchows Arch A Pathol Anat Histopathol* 1991;419:131-135.
3. Yamamoto Y, Izumi K, Otsuka H. An immunohistochemical study of epithelial membrane antigen, cytokeratin, and vimentin in papillary thyroid carcinoma. Recognition of lethal and favorable prognostic types. *Cancer* 1992;70:2326-2333.
4. Trivino Lopez A, Gonzalez IC. An immunohistochemical study of epithelial membrane antigen, cytokeratin, and vimentin in papillary thyroid carcinoma. Recognition of lethal and favorable prognostic types. *Cancer* 1993;72:2286-2287.
5. Raphael SJ, McKeown-Eyssen G, Asa SL. High molecular weight cytokeratin and cytokeratin -19 in the diagnosis of thyroid tumors. *Mod Pathol* 1994;7:295-300.
6. Beltrami CA, Barbatelli G, Criante P, Paliaga A, Amadi CE. An immunohistochemical study in thyroid cancer. *Appl Pathol* 1987;5:229-245.
7. Schroder S, Schwarz W, Rehpennig W, Loning T, Bocker W. Dendritic/Langerhans cells and prognosis in patient with papillary thyroid carcinomas. Immunocytochemical study of 106 thyroid neoplasms correlated to follow-up data. *Am J Clin Pathol* 1988;89:295-300.
8. Schroder S, Dralle H, Bay V, Bocker W. Immunohistology and prognosis in thyroid cancer. Determination of the malignancy potential of papillary and medullary neoplasms the detection of S100 protein and Leu-M1 antigen. *Acta Med Austriaca* 1989;16:2-5.
9. Rosai J (ed): *Ackerman's Surgical Pathology*, 8th ed, Mosby Co, St. Louis, 1996, pp. 1260-1264.
10. Galante M, Rosenau W, Molnar J. S100 protein in papillary thyroid carcinoma. *Lancet* 1985;2(8453):498.