

МЕДУЛАРНИ КАРЦИНОМИ ШТИТАСТЕ ЖЛЕЗДЕ Ћ ХИСТОЛОШКЕ ВАРИЈАЦИЈЕ И ИМУНОХИСТОХЕМИЈА

Марија Хавелка, Светислав Татић, Иван Пауновић, Александар Диклић, Радован Јанковић,
Ксенија Крговић

УВОД

Медуларни карцином штитасте длезде (МТС) чини 1.5-10% свих карцинома штитасте длезде (1,2,3). МТС је тумор неуроектодермалног порекла настао од парафоликуларних или С ћелија штитасте длезде. С обзиром на то да се највећи број ових ћелија налази у спољашњим бочним деловима длезде ту се и јављају тумори којих примарно нема у истмусу. С ћелије су део APUD система (4,5) тако да продукују hormone и супстанце сличне hormoneма као што су: калцитонин (СТ), хромогранин А (CgA), карциноембрионални антиген (CEA), неурон-специфична енолаза (NSE) и соматостатин (ST) (6,7,8).

МТС се јавља у две клиничке форме и то као спорадични и фамилијарни облик. Спорадични облик тумора се јавља у 70-90% случајева, најчешће у петој деценији дивота као солитарни јасно формиран тумор, чвршће конзистенције, сивобеличасте боје, нејасно ограничен од околног ткива штитасте длезде (9). Фамилијарни или херeditарни облик се јавља у 10 до 30 % оболелих као аутозомно доминантно наследно обољење које даје три могућа синдрома (10) : 1. Мултипла ендокрина неоплазија MEN тип 2А, која је удрудена са феохромоцитомом и примарним хиперпаратиреоидизмом; 2. MEN тип 2Б, код које се осим феохромоцитома налази и марфаноидни хабитус као и мукозни неурини и ганглионеурини; 3. Трећу подгрупу фамилијарног медуларног карцинома чини non-MEN МТС, који је фамилијаран, али није удруден са променама у другим ендокриним длездама. Фамилијарни облик МТС-а је обично мањих димензија, може бити мултипан и јавља се у ранијем дивотном добу од спорадичне форме (10).

Хистолошка структура МТС-а је изразито варијабилна (11). Класична хистолошка слика, која је најчешћа, одговара солидним пољима која су грађена од округлих, доста униформних ћелија са обилном гранулираном еозинофилном цитоплазмом и централно постављеним тамним једром, са мало митоза. Око плада малигних ћелија се налази обилна хомогена еозинофилна строма тумора која има карактеристике амилоида и у њој се налази прохормон калцитонин (11). Међу осталим хистолошким типовима МТС-а су: вретенаста форма са издуденим ћелијама, карциноиду слична форма, тумор са мало амилоида у строми, папиларни облик и анапластична варијанта.

Варијације хистолошке слике су присутне код спорадичног и фамилијарног облика МТС-а, тако да хистолошки изглед не указује на клинички облик тумора и порекло. Тумор метастазира прво лимфогено, а у каснијој фази хематогено.

Циљ рада

Циљ рада је корелација између клиничког облика МТС-а, хистолошке слике, степена агресивности у тумору и експресије калцитонина као специфичног маркера за МТС и хромогранина А који је маркер за неуроендокрино порекло тумора.

Методe рада

Анализирани тумори су дијагностиковани у току хируршке интервенције постављањем пато-хистолошке дијагнозе на смрзнутим препаратима ткива. Материјал је затим обрађиван рутинским хистолошким процедурама, тако што је ткиво фиксирано у формалину и ставље-

но у парафинске блокове, па су препарати обојени hematoxylin-eozinom. Према потреби за доказивање амилоида у строми тумора рађено је специјално бојење Congo-црвеним, а за препознавање секреторних хормонских гранула у цитоплазми туморских ћелија рађено је Grimelius silver специјално бојење.

Имунохистохемијска испитивања су рађена АРААР (алкална фосфатаза анти алкална фосфатаза) методом на парафинским блоковима. За разлику од класичне, двостепене методе бојења алкалном фосфатазом, у којој су секундарна антитела обележена (коњугована) алкалном фосфатазом, АРААР је тростепена метода у којој је осетљивост повећана увођењем још једне компоненте(12). То је комплекс алкалне фосфатазе и антитела произведених према алкалној фосфатази, која, дакле, представљају терцијарно антитело. Визуализацију траденог антигена омогућује одговарајући супстрат (дериват naftol фосфата) који у ензимској реакцији са алкалном фосфатазом даје црвено обојени продукт. Евалуирани су следећи маркери: калцитонин и хромогранин А. Експресија антитела је приказивана и градирана према интензитету и броју ћелија које су позитивне у градусе и то: 0 - негативно, I - мали број ћелија и мали интензитет бојења, II - мали број ћелија са великим интензитетом имунопозитивности и III Ђ велики број интензивно позитивних ћелија.

Резултати рада

У раду је анализирано 30 случајева МТС-а. Према клиничком налазу, анализирани случајеви су подељени на две групе: спорадични облик (20 случајева) и фамилијарни облик (10 случајева). Макроскопски, тумори су били од 2 до 12 cm у попречном дијаметру. Углавном су били лако чвршће конзистенције, дућкасто рудичасте боје, назупчених ивица према тамно црвеном околном ткиву штитасте длезде. Спорадични облици су били промера од 4 до 12 cm, док су фамилијарни били мањег пречника, али су у два случаја виђена два независна нодуса у једном лобусу.

Средње године јављања за спорадичну форму су биле 56. година, а за фамилијарну 41. година дивота.

Хистолошка структура МТС-а је била веома шаролика у обе клиничке форме. Без обзира на порекло и величину тумора нађени су хистолошки облици и то: класичан тип са доста амилоида у строми, вретенаста форма, карциноиду сличан облик, папиларни и анапластични тип.

Класична хистолошка форма је дијагностикована као тумор разних величина, у обе клиничке форме, у 22 болесника. Тумор је био грађен од мноштва округлих и лако полигоналних малигних ћелија са израђеном еозинофилном цитоплазмом која је гранулирана. Једра су округла, тамна, са умереним бројем патолошких митоза. У непосредној околини ћелија је била присутна хомогена еозинофилна строма тумора са мало фиброцита, која одговара депозитима амилоида. У строми тумора у појединим случајевима уочене су неправилне дистрофијске калцификације са назупченим ивицама према везивном ткиву. Границе тумора биле су увек нејасне према околном ткиву штитасте длезде.

Третирање ових тумора са калцитонином и хромограмином А је показало експресију туморских маркера II и III степена са јасном позитивношћу група ћелија.

*Слика 1. Експресија калцијонина β-градус II у класичној хистолошкој форми МТС-а.
СГ x 160*

*Слика 2. Експресија хромогранина А β-градус III у класичној
хистолошкој форми МТС-а.
СgA x 160.*

Вретенаста хистолошка форма је дијагностикована у 4 болесника. Тумори су били грађени од мноштва вретенастих ћелија са обилном цитоплазмом и тамним једром, уз већи број патолошких митоза од претходне форме. Количина амилоида у строми и калцификације у строми тумора и у околини тумора биле су слабијег интензитета. Хистолошка структура тумора указивала је на већи степен агресивности, али је имунохистохемијском анализом нађена експресија калцитонина и хромогранина А градуса II и III.

Карциноиду сличан хистолошки облик се карактерисао присутним округлим пољима која су била састављена од доста светлих, лако еозинофилних, округлих и лако полигоналних ћелија са минималним бројем митоза у тумору. У околини малигних ћелија у строми је било мало амилоида, а калцификације нису нађене. Изглед хистолошке слике указује на индолентно понашање тумора, али је експресија маркера била идентична као и у агресивнијим хистолошким облицима и кретала се између II и III градуса.

Папиларни облик МТС-а је дијагностикован у једном случају и карактерисао се папиларним формацијама које су у основи имале строму са доста амилоида, преко које се у облику папила ређају лако полигоналне ћелије са еозинофилном цитоплазмом.

Анапластична варијанта МТС-а је дијагностикована у једном случају. Мада класични анапластични карцином настаје само од фоликулских ћелија штитасте длезде, описан је ентитет анапластичне варијанте МТС-а, када слабо диферентоване полигоналне и анапластичне ћелије са хиперхроматичним једром, мноштвом патолошких митоза и присутним некрозама у тумору имају карактеристике С ћелија.

Третирањем овог тумора са маркерима за МТС констатована је позитивност II и III степена, без обзира на хистолошку и биолошку агресивност.

Дискусија

Анализом клиничке и хистолошке слике МТС-а, није уочена повезаност између спорадичног и фамилијарног облика МТС-а и хистолошке слике. Могућа су јављања свих хистолошких облика тумора у обе клиничке форме МТС-а, што показују и студије других аутора (11,13,14,15).

Имунохистохемијска експресија калцитонина и хромогранина А јавља се независно од варијација хистолошке слике. Мада би се могло очекивати да агресивне форме тумора са доста митоза и неправилних ћелија које некада иду и у анаплазију не показују изразиту позитивност, у нашем материјалу је експресија калцитонина и хромогранина А устаљено висока, што корелира са подацима из литературе (11,13). Варијације у хистолошкој слици у смислу повећаног броја митоза, некроза и инфилтрације околине више иду у прилог брдем ширењу тумора у околно ткиво и брдем метастазирању. Јасна повезаност и зависност између експресије имунохистохемијских маркера, грађе тумора и биолошке агресивности МТС-а није уочена.

ЗАКЉУЧАК

МТС јавља се у два клиничка облика и показује мноштво хистолошких варијација. Од имунохистохемијских маркера највећи значај имају калцитонин као специфични маркер за С ћелије и хромогранин А који указује на неуроендокрино порекло тумора. Изглед и варијације хистолошке слике МТС-а нису у директној корелацији са експресијом анализираних имунохистохемијских маркера.

ЛИТЕРАТУРА

1. Hundahl S. A., Cady B., Cunningham M. P., Mazzaferri E., McKee R. F., Rosai J. et al.: Initial results from a prospective cohort study of 5583 cases of thyroid carcinoma treated in the United States during 1996. U.S. and German Thyroid Cancer Study Group. An American College of Surgeons Commission on Cancer Patient Care Evaluation study. *Cancer* 2000; 89(1): 202 - 217.
2. Koike A., Naruse T.: Incidence of thyroid cancer in Japan. *Semin. Surg. Oncol.* 1991; 7: 107 - 111.
3. Ezaki H., Ebihara S., Fujimoto Y. et al.: Analysis of thyroid carcinoma based on material registred in Japan during 1977-1986 with special reference to predominance of papillary type. *Cancer* 1992; 70: 808 - 814.
4. Pearse AGE: Neurocristopathy, neuroendocrine pathology and the APUD concept. *A Krebsforsch* 1975; 84: 1 - 12.
5. Pearse AGE: Genesis of Neuroendocrine System. In: Friesen RS and Thompson WR, eds. *Surgical Endocrinology: Clinical Syndroms*, 2nd ed, JB Lippincott Company, Philadelphia 1990; str. 15 - 23.
6. Blind E., Schmidt-Gayk H., Sinn H. P. O., Connor D. T., Raue F.: Chromogranin A as tumor marker in medullary tyroid carcinoma. *Thyroid.* 1992; 2: 5 - 10.
7. Modigliani E., Alamowitch C., Cohen R. et al: The intratumoral immunoassayable somatostatin concetration is frequently elevated in medullary thyroid carcinoma: results in 34 cases. *Cancer* 1990; 65: 224 - 228.
8. Giuffrida D., Ferrau F., Bordonaro R., Mattina M., Priolo D., Aiello R. A. et al.: Medullary carcinoma of the thyroid: diagnosis and therapy. *Clin. Ter.* 2000; 151(1): 29 - 35.

9. Franz M. G.:
Medullary thyroid cancer.
Cancer control 1997; 4(1): 25 - 29.
10. Phay J. E., Moley J. F., Lairmore T. C.:
Multiple endocrine neoplasias.
Semin. Surg. Oncol. 2000; 18(4): 324 - 332.
11. Mizukami Y., Michigishi T., Nonomura A., Noguchi M., Nakamura H.:
Thyroid carcinoma: clinical, pathologic correlations.
Clin. Rev. Oncol./Hematol. 1995; 18:67 -102.
12. Cordell J. L., Falini B., Erber W. N. et al.:
Immunoenzimatic labeling of monoclonal antibodies using immune complexes of alkaline phosphatase and monoclonal anti-alkaline phosphatase (APAAP) complexes.
J. Histochem. 1984; 32: 219 - 229.
13. Kos M., Šeparović V., Šarčević B.:
Medullary carcinoma of the thyroid: histomorphological, histochemical and immunohistochemical analysis of twenty cases.
Acta Med. Croatica 1995; 49(4-5):195 -199.
14. Pacini F., Basolo F., Elisei R., Fugazzola L., Cola A., Pinchera A.:
Medullary thyroid cancer. An immunohistochemical and humoral study using six separate antigens.
Am. J. Clin. Pathol. 1991; 95(3):300 - 308.
15. Dottorini M. E., Assi A., Sironi M., Sangalli G., Spreafico G., Colombo L.:
Multivariate analysis of patients with medullary thyroid carcinoma. Prognostic significance and impact on treatment of clinical and pathologic variables.
Cancer 1996; 77(8):1556 -1265.