Archive of SID

ارزش آنتی‌بادی مونوکلونال در افتراق تومورهای تیروئید

دکتر مژگان مختاری*، دکتر مجید صادقی**، دکتر اردشیر طالبی*

چکیده مقاله

مقدمه. افتراق بین ضایعات تیروئیدی خوش‌خیم و بدخیم گاهاً توسط روش رنگ‌آمیزی معمولی H&E می‌تواند بسیار مشکل باشد. مطالعهٔ حاضر در پی آن است که ارزش پیشگویی کنندگی رنگ‌آمیزی ایمونوهیستوکمیستری با مونوکلونال آنتی‌بادی HBME-1 را در افتراق حالات بدخیم و خوش‌خیم تیروئیدی بررسی کند.

روشها. در این مطالعه رنگ‌پذیری ۶۰ مورد ضایعات بدخیم و خوش‌خیم تیروئید توسط رنگ‌آمیزی با این مارکر از بلوکهای پارافینی بررسی شد. نتایج این رنگ‌پذیری توسط میکروسکوپ نوری مورد مطالعه قرار گرفت. سپس میزان رنگ‌پذیری در ضایعات بدخیم با ضایعات خوش‌خیم توسط آزمون chi-square با یکدیگر مقایسه شد.

نتایج. میزان رنگ‌پذیری ضایعات خوش‌خیم در این بررسی $\frac{۲}{۳}$ (۶۷٪ بود) {(هیچکدام از ۸ گواترندولر=صفر درصد) ۲ مورد از ۱۳ فولیکولارآدنوم (۱۵٪)، هیچکدام از ۴ مورد ادنوماکسی‌فیلیک (صفر درصد) و هیچیک از ۵ مورد دیگر ضایعات خوش‌خیم (صفر درصد)} درحالیکه این میزان در مورد ضایعات بدخیم ۲۳ مورد از ۳۰ مورد بود (۷۶٪) {(۱۹ مورد از ۲۱ کارسینوم پاپیلری = (۹۰٪)، ۳ مورد از ۴ مورد کارسینوم فولیکولر (۷۵٪) و در مورد بقیهٔ ضایعات نئوپلاستیک تیروئید شامل کارسینوم آناپلاستیک و اینسولار هیچکدام از ۵ مورد (صفر درصد)}. آزمون chi-square نشان می‌دهد که میزان رنگ‌پذیری ضایعات بدخیم از ضایعات خوش‌خیم بیشتر است ($P<۰/۰۰۱$).

بحث. رنگ‌پذیری ضایعات فولیکولر در مواردی که با روش رنگ‌آمیزی هماتوکسیلین معمولی نتوان به راحتی به ماهیت بدخیم آنها پی برد، می‌تواند به نفع بدخیمی باشد (خصوصاً در ضایعات تمایز یافته‌تر و پاپیلری). به عبارت دیگر رنگ‌پذیری شدید و یکنواخت ضایعات فولیکولر تیروئید به نفع بدخیمی آنها است. اگرچه منفی شدن آن رد کننده بدخیمی نیست (خصوصاً در ضایعات با تمایز کمتر).

واژه‌های کلیدی. ضایعات تیروئید، منوکلونال آنتی‌بادی، ایمونوهیستوکمیستری

مقدمه

افتراق ضایعات بدخیم و خوش‌خیم تیروئید از اهمیت فراوانی برخوردار است. به همین دلیل سعی فراوان می‌شود که بتوان هرچه بیشتر این افتراق به طور دقیق و صحیح انجام شود. تلاشهای ایمنوهیستوشیمی شده است که بتوان با این روش بعضی از مشکلات برطرف شود می‌توان به بررسی ضایعات تیروئیدی با تیروگلوبولین (۱، ۲) لاکتوفرین (۳) سرولوپلاسمین (۴) CEA (Carcino Embryonic Antigen) (۵) و چند مارکر دیگر اشاره کرد که بعضاً دارای پتانسیل و ارزش اندکی در پیشگویی بدخیمی ضایعه تیروئیدی می‌باشند. مطالعات چندی در مورد استفاده از مارکر HBME-1 بدین منظور گزارش شده است (۱). این مارکر اولین بار از نمونه مزوتلیوم بدخیم موش بدست آمده است و جهت افتراق ضایعات مزوتلیوم بدخیم و ضایعات متاستاتیک ادنوکارسینومی پلور بکار رفته است گرچه موارد مثبت و منفی کاذب در مورد ضایعات متاستاتیک پلور دارد، اما مورد استفاده بوده است و نتایج متفاوتی هم از این مقالات بدست آمده است (۶).

این مطالعه در پی آن است که ارزش پیشگویی کنندگی این آنتی‌بادی را در افتراق ضایعات بدخیم و خوش‌خیم تیروئید بررسی نماید.

روشها

این تحقیق یک مطالعهٔ توصیفی تحلیلی می‌باشد نمونه‌گیری به روش آسان و جمعیت مورد مطالعهٔ آن ۶۰ مورد ضایعات تیروئیدی است که توسط تغییرات مورفولوژیک بافتی و با استفاده از رنگ‌آمیزی هماتوکسیلین ائوزین تشخیص قطعی آنها داده شده است. برشهای جدیدی از بلوکها تهیه شد و توسط رنگ‌آمیزی ایمنوهیستوشیمی با آنتی‌بادی منوکلونال رنگ‌آمیزی شدند. جهت رنگ‌آمیزی از روش استاندارد شده اویدین-بیوتین پراکسیداز کمپلکس (ABC) استفاده شد. لامها در حضور یک کنترل مثبت و یک کنترل منفی رنگ‌آمیزی گردید.

* استادیار گروه پاتولوژی دانشکدهٔ پزشکی دانشگاه علوم پزشکی اصفهان
** رزیدنت پاتولوژی

www.SID.ir

Archive of SID

نتایج

همچنان که بیان شد ضایعات به دو گروه بدخیم و خوش‌خیم تقسیم‌بندی شدند و درصد رنگ‌پذیری به طور منتشر در سطح سلول و سیتوپلاسم در این دو گروه مورد بررسی قرار گرفت و نتایج با یکدیگر مقایسه شد. اکثر موارد ضایعات کارسینوم پاپیلری تیروئید توسط این روش رنگ‌پذیری داشتند (۱۹ مورد از ۲۱ مورد ~ ۹۰٪). در مورد کارسینوم فولیکولر ۳ مورد از ۴ مورد خصوصاً در سطح لومینال سلولها رنگ‌پذیر بودند (۷۵ درصد). ضایعات بدخیم دیگر تیروئید شامل ۵ مورد کارسینوم شامل insular و آناپلاستیک، فاقد هرگونه رنگ‌پذیری بودند (صفر درصد). در کل میزان رنگ‌پذیری بدست آمده از ضایعات بدخیم تیروئید ۲۳ مورد از ۳۰ مورد (۷۶ درصد) بود (جدول ۱). در مورد ضایعات خوش‌خیم تیروئید از ۸ مورد گواترندولر هیچکدام رنگ‌پذیری نداشتند (صفر درصد). ۲ مورد از ۱۳ مورد آدنوم فولیکولر رنگ‌پذیری داشتند (۱۵ درصد) هیچکدام از ۴ مورد آدنوم اکسی‌فیلیک مثبت نشد (صفر درصد). از ۵ مورد ضایعات دیگر خوش‌خیم تیروئید شامل بیماری گریوز- تیروئیدیت هاشیموتو و تیروئیدیت گرانولوماتو، هیچکدام رنگ‌پذیری نداشتند (صفر درصد). در کل میزان رنگ‌پذیری بدست آمده از ضایعات خوش‌خیم تیروئید ۲ مورد از ۳۰ مورد (۶ درصد) بود (جدول ۲).

نتایج بدست آمده با آزمون chi-squer بررسی شد که نشان دهندهٔ این مطلب می‌باشد که میزان رنگ‌پذیری ضایعات بدخیم تیروئید از خوش‌خیم بیشتر می‌باشد. $chi^2=48.6,\ p<0.001$

جدول ۲. میزان رنگ‌پذیری ضایعات بدخیم تیروئیدی با مارکر HBME-1

رنگ‌پذیری	case number	patholgic diagnosis
۱۹ (۹۰٪)	۲۱	کارسینوم پاپیلری
۳ (۷۵٪)	۴	فولیکولارکارسیوم
۰ (٪)	۵	* ضایعات دیگر
۲۳ (۷۶٪)	۳۰	تعداد کل

* دیگر ضایعات شامل کارسینوم آناپلاستیک و اینسولار می‌باشد.

جدول ۲. میزان رنگ‌پذیری ضایعات خوش‌خیم تیروئیدی بامارکر HBME-1

رنگ‌پذیری	case number	patholgic
۰ (٪۰)	۸	گواترندولر
۲ (٪۱۰)	۱۳	فولیکولار آدنوم
۰ (٪۰)	۴	هرتل سل آدنوم
۰ (٪۰)	۵	* دیگر ضایعات
۲ (٪۶)	۳۰	تعداد کل ضایعات خوش‌خیم

* دیگر ضایعات تیروئید، شامل تیروئیدیت هاشیموتو، تیروئیدیت گرانولوماتو و گریوز می‌باشد.

بحث

همچنانکه در قسمت نتایج بیان شد میزان رنگ‌پذیری ضایعات بدخیم و خوش‌خیم تیروئید توسط آنتی‌بادی HBME-1 از لحاظ آماری تفاوت معنی‌داری با یکدیگر داشتند. بطوریکه این میزان در مورد ضایعات بدخیم ۷۶٪ و در مورد ضایعات خوش‌خیم ۶٪ بود. با توجه به تشخیصهای داده شده با رنگ‌آمیزی H&E در مورد کارسینوم‌های پاپیلری میزان مثبت شدن ۱۹ مورد از ۲۱ مورد (۹۰٪) بود. در خصوص کارسینوم فولیکولر میزان رنگ‌پذیری از ۴ مورد انجام شده ۳ مورد دارای رنگ‌پذیری شدید و منتشر و در داخل سیتوپلاسم‌ها و سطح سلولها بودند. بررسیهای قبلی نتایج اندکی متفاوت با این نتایج دارند. در یک مطالعه میزان مثبت شدن در ضایعات فولیکولر تیروئید ۴۴٪ گزارش شده است. در یک مطالعهٔ دیگر میزان آن صددرصد گزارش شده است (۶) می‌توان اختلاف میزان رنگ‌پذیری را در روش بکار رفته در این دو مطالعه جستجو کرد. احتمال دیگر که قابل بررسی بیشتر می‌باشد این که می‌تواند این اختلاف به علت طیف تمایز آنها باشد بطوریکه احتمال دارد در ضایعات با تمایز کمتر این میزان رنگ‌پذیری کاهش یابد و چون در ضایعاتی که در رنگ‌آمیزی H&E به صورت آناپلاستیک و با تمایز کمتر دیده می‌شوند میزان رنگ‌پذیری آنها همگی منفی بود (۵ مورد مطالعه شده بودند). مطالعهٔ مشابهی بر منفی بودن ضایعات تمایز نیافته تیروئید در رنگ‌پذیری با HBME-1 تأکید دارد در بعضی مطالعات این مارکر را تنها در تشخیص ضایعات خوب تمایز یافته تیروئید مفید دانسته‌اند (۷). در مورد ضایعات خوش‌خیم اغلب ضایعات مثل ادنوم فولیکولر- گواترندولر و ادنوم‌اکسی‌فیلیک و ضایعات التهابی فاقد رنگ‌پذیری با این مارکر بودند. تنها در ۲ مورد از آدنومهای فولیکولر مختصر رنگ‌پذیری به صورت منتشر دیده شد. در مطالعات قبلی موارد مثبت به تعداد اندک در آدنوم تیروئید گزارش شده است (۷).

میزان رنگ‌پذیری در سیتوپلاسم سلولهای نئوپلاستیک و خصوصاً در سطح سیتوپلاسمی ضایعات با تشکیلات پاپیلری خوب تشکیل شده شدید بود. این مطالعات بیان کنندهٔ این مطلب هستند که رنگ‌پذیری خصوصاً در سطح لومینال ضایعات با نمای فولیکولر و پاپیلر دارای شدت بیشتری است(۷) و نیز میزان رنگ‌پذیری در سلولهای ستونی و بلند بیش از سلولهای پهن می‌باشد (۸، ۹). مطالعات قبلی صورت گرفته نیز بیان کنندهٔ رنگ‌پذیری بالای ۹۰٪ موارد کارسینوم پاپیلری می‌باشد. در یک مطالعه این میزان ۱۰۰٪ گزارش شده است (۱۰).

طبق نتایج بدست آمده در این مطالعه می‌توان گفت که در ضایعاتی که در رنگ‌آمیزی هماتوکسین ائوزین معمولی تمایز یافته می‌باشند و ساختمانهای فولیکولر و پاپیلری تشکیل داده‌اند مثبت شدن آنها با منوکلونال آنتی‌بادی HBME-1 به نفع بدخیمی می‌باشد امّا منفی شدن آن با احتمال اندک رد کنندهٔ بدخیمی نیست. درصورتیکه ضایعهٔ فولیکولر تیروئید توسط این مارکر رنگ‌پذیری داشت نیاز است که تمامی بافت جهت بررسی تهاجم به کپسول و عروق جهت رد بدخیمی مورد ارزیابی قرار گیرد.

www.SID.ir

Archive of SID

در ضایعاتی که کمتر تمایز یافته هستند ارزش اخباری منفی این مارکر در حد پایینی است بدین معنی که منفی بودن آن در این موارد اصلاً رد کنندهٔ بدخیم بودن آنها نیست. به عبارت دیگر این مارکر در یافتن بدخیمی در ضایعات خوب تمایز یافته دارای حساسیت بالایی می‌باشد ولی در مورد ضایعات تمایز نیافته، منفی بودن آن رد کنندهٔ بدخیمی نیست. عدم رنگ‌پذیری با این مارکر در ضایعات خوب تمایز یافته شدیداً به نفع خوش‌خیم بودن آن است.

مطالعات مشابه انجام شده قبلی بدون اشاره به تمایز یافته بودن یا تمایز نیافته بودن ضایعات بیان کنندهٔ این مطلب هستند که به طور کلی این مارکر دارای حساسیت بالا جهت کشف بدخیمی می‌باشد. امّا در صورت منفی شدن رد کنندهٔ بدخیمی نمی‌باشند (۱۱). ضمناً در مطالعه‌ای اشاره به این مطلب شده است که بیشترین فایده این مارکر در بررسی ضایعات خوب تمایز یافته تیروئید می‌باشد (۷).

منابع

1. Demicco. C, Ruf J, Carayon P, Chrestian M-A, Henry J-F. Toga M. Immunohistochemical study of thyroglobulin in thyroid carcinomas with monoclonal antibodies. Cancer 1987; 59, 471-6.
2. Logmans SC, Jobsis A. Thyroid-associated antigens in routinely embedded carcinoma, Cancer. 1984; 54, 274-9.
3. Tuccari G, Barresi G. immunohistochemical demonstration of lactoferin in follicular adenoma and thyroid carcinoma. Virchowes Arch A 1985; 40667-74.
4. Tuccari G, Barresi G. Immunohistochemical demonstration of ceruloplasmin in follicular adenoma and thyroid carcinoma. Histopathology 1987; 117, 23-31.
5. Schroder A, Kloppel G. Carcinoembryogenic antigen and none specific cross reacting antigen in thyroid cancer. An immunohistochemical study using polyclonal and monoclonal antibodies. Am. J. Surg Pathol. 1987; 11, 100-8.
6. Beteman Ac, Al - Talbib RK, Newman T. et al. Immunohistochemical phenotype of malignant mesothelioma: predictive value of CA125 and HBME-1 expression. Histopathology 1997; jan; 30 (1): 49-56.
7. Miettinen M, Karkkainen P. Differential reactivity of HBME-1 and CD15 antibodies in benign and malignant thyroid tumors: preferential reactivity with malignant tumors. Virchows Arch Int J. Pathol 1996; 429, 213-9.
8. Hirokawa M, Horiguchi H, Wakatsuki S, et al. Intranodal benign thyroid tissue: significance of HBME-1 in differentiation from metastatic papillary thyroid carcinoma. APMIS 2002; Dec; 109(12): 875-80.
9. Fetsch PA, Simsir A, Abati A. Comparison of antibodies to HBME-1 and calretinin for the detection of mesothelial cell in effusion Cytology. Diag Cytopathol. 2001; sep; 25(3): 158-61.
10. Van Hoeven KH, Kovatich AJ. Miettinen M. Immunocytochemical evaluation of HBME-1, CA19-9, and CD15 (leu-M1) in fine- needle aspirates of thyroid nodules. Diagn Cytopathol 1998; Feb: 18(2) 93-7.

www.SID.ir