

HYALİNİZE TRABEKÜLER ADENOM

5 OLGU

Dr. Yersu KAPRAN*, Dr. Hampar AKKAYA*, Dr. Hakan DUMAN*,
Dr. Yasemin GİLES**, Dr. Alp BOZBORA **, Dr. Ferhunde DİZDAROĞLU*

ÖZET: Hyalinize trabeküler adenom (HTA), mikroskopik incelemede medüller ve papiller karsinom ile karışabilen, nadir görülen, iyi huylu bir tiroid tümörüdür. Bu çalışmada, İ.T.F Patoloji Anabilim Dalı'nın 10 yıllık arşiv materyali içinde HTA tanısı alan 5 olgunun, kliniko-patolojik özelliklerinin sunulması ve tümörlerin proliferatif aktivitesinin araştırılması hedeflenmiştir. Yaşları 19-55 arasında değişen olguların, biri dışında tümü kadındı. Preoperatif klinik tanı üç olguda nodüler guatr, birinde adenom, birinde tiroid karsinomu idi. Makroskopik incelemede tümörlerin çapları 1-3 cm arasında olup, tümü iyi sınırlı, soliter, sarı-gri renkli, nodüler lezyonlar şeklindeydi. Histolojik olarak oval- poligonal şekilli hücrelerin, trabeküler, organoid ve fokal folliküler strüktürler şeklindeki organizasyonları, hyalinize bir stroma içinde dikkati çekti. Tümör hücre nükleuslarında inklüzyonlar, groove ve düşük mitotik indeks belirlendi. Tümör hücre sitoplazmaları asidofilik veya amfofilik nitelikte idi, bir olguda taşlı yüzük hücre diferansiyasyonu dikkati çekti. İmmünohistokimyasal incelemede, formalin fikse parafin bloklara uygulanan Ki- 67 ile düşük Ki-67 indeksi belirlendi. Tümörlerin hiçbirinde nüks veya metastaz saptanmadı (ortalama izlem 2.4 yıl).

ANAHTAR KELİMELE: Tiroid, hyalinize trabeküler adenom, Ki-67.

SUMMARY: (HYALINIZING TRABECULAR ADENOM / 5 CASES): Hyalinizing trabecular adenoma (HTA) is a rare benign thyroid tumor of which, papillary and medullary carcinomas are in the differential diagnosis. In this report, 5 cases of HTA, diagnosed between 1989-1999, at the Pathology Department, Istanbul Medical Faculty are presented with clinicopathological and immunohistochemical findings. All of the patients were female, except one, aged between 19-55 years. The preoperative diagnoses were nodular goiter in 3 cases, follicular adenoma in 1 case, and carcinoma in one case. Grossly, tumors were well demarcated, solitary nodular lesions, which were yellow-gray colored and sized between 1-3 cm. Microscopic examination revealed a tumor composed of trabecular, nesting and focally follicular pattern in a background of hyalinized stroma. Neoplastic cells had nuclear groove and inclusions reminiscent of papillary carcinoma. Mitotic index was low. One case showed signet cell differentiation. Immunohistochemically, Ki-67 labeling index was low. None of the patients had any recurrence or metastasis after 2.4 years (median) of follow up.

KEY WORDS: Thyroid, hyalinizing trabecular adenoma, Ki-67.

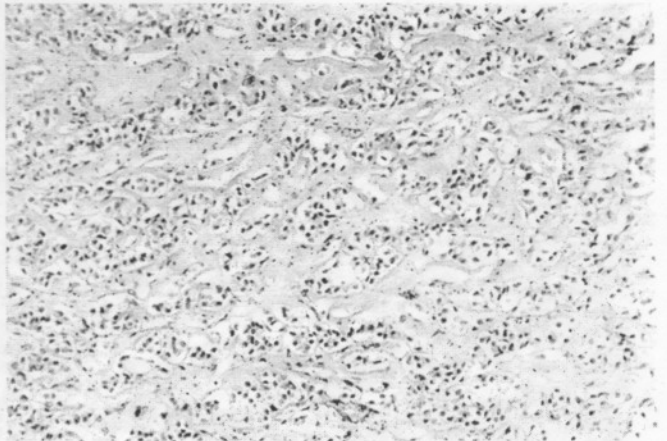
GİRİŞ

İlk kez 1987 yılında Carney ve ark. tarafından önerilen, Hyalinize trabeküler adenom (HTA), tiroidin klasik, iyi huylu tümörleri olan adenomlardan farklılıklar gösteren, nadir görülen tümörlerindendir (1). Bu tümörler, makroskopik olarak, diğer adenomlar gibi tek, iyi sınırlı veya enkapsüledir. En belirgin mikroskopik özellikleri, perivasküler olarak yoğunlaşan, amiloid-benzeri hyalini bir stroma ve tümör hücrelerinin trabeküler dizilimidir (1,2). Stromal hyalinizasyonun kısmen bazal membran komponentlerinin birikimine bağlı olduğu düşünülmektedir (3). Trabeküler paterne eşlik eden, organoid yapıları sıklıkla içermeleri, "paragangliyoma benzeri adenom" olarak da isimlendirilmelerine neden olmuştur (4). Ayrıca bu morfolojik özellik, ayırıcı tanıda medüller karsinomların göz önünde bulundurulmasını gerekli kılmaktadır. Tümörü oluşturan hücreler, oval-poligonal şekilli, sınırları belirgin eozinofilik, berrak veya amfofilik sitoplazmalıdır. Tümör hücre nükleuslarında gözlenen groove ve psödoinklüzyonlar, stromal psammoma benzeri cisimciklerin varlığı, papiller karsinomlar ile ortak özellikleridir. Ayrıca papiller karsinomlar ile olan benzerlikleri de azımsanmayacak derecede sıktır (2,3,5,6,7). Benign seyirli olan HTA'ların, çok daha nadir görülen malign formları da bildirilmiştir (5,8).

Bu çalışmada, oldukça nadir görülen tümörler olan HTA'ların fenotipik, immünofenotipik ve klinik özelliklerinin yanısıra, proliferatif aktivitelerinin sunulması hedeflenmiştir.

MATERYEL VE METOD

İstanbul Tıp Fakültesi Patoloji Anabilim Dalı'nın son 10 yıllık arşiv materyali taranarak, HTA tanısı alan 5 olgu çalışmaya kapsamına alındı. Olgulara ait H.E ile boyalı preparatlar (olgu başına ortalama 7 adet) yeniden değerlendirildi; tümörlerin makroskopik özelliklerine patoloji raporlarından, klinik verilerine hastane kayıtlarından ulaşıldı. Formalin fikse parafin blok kesitlerine kongo ve immünohistokimyasal boyalar uygulandı. Çalışmada, 60 dakika oda ısısında olmak üzere, primer antikor olarak, antitiroglobulin (Novacastra, 1/50, mouse), antitirokalsitonin (Biogenex, 1/40, mouse), kromogranin-A (Biogenex, 1/100, mouse), S-100 protein (Neomarker, 1/100, mouse), Ki-67 (Novacastra, 1/50, mouse) uygulandı.



Resim 1: Hyalinize bir stroma içinde trabeküler paterne baskın tümör hücreleri (H-E x125).

* İstanbul Tıp Fakültesi Patoloji Anabilim Dalı

** İstanbul Tıp Fakültesi Genel Cerrahi Anabilim Dalı

XIV. Ulusal Patoloji Kongresinde (11-17 Nisan 1999, Kuşadası) poster olarak sunulmuştur.

TABLO 1. OLGULARIN KLİNİKOPATOLOJİK ÖZELLİKLERİ

	CİNSİYET	YAŞ	PRE-OP TANI	PRE-OP İİAB	LOKALİZASYON ÇAP	EŞLİK EDEN LEZYON	KLİNİK İZLEM
OLGU 1	K	55	NG		L lob, 2.5 cm	(-)	5 yıl
OLGU 2	K	37	NG	Adenomatöz nodül	R lob, 3 cm	Papiller mikro CA	3 yıl
OLGU 3	E	19	MNG		2 cm	Multinodüler hiperplazi	2 yıl
OLGU 4	K	46	Karsinom	Foliküler tümör	1.3 cm	Multifokal papiller mikro CA	1 yıl
OLGU 5	K	24	Adenom	Foliküler tümör	R lob, 1 cm	(-)	1 yıl

NG: Nodüler guatr, MNG: Multinodüler guatr, L: Sol, R: Sağ

Biotin-Streptavidin amplifikasyonu, HRP enzimi ve AEC kro-mojeni kullanıldı.

SONUÇLAR

Makroskopik olarak, çapları 1-3 cm arasında değişen tümörler, yumuşak kıvamlı, sarımsı-gri renkli idi. Mikroskopik incelemede 2 olguda belirgin kapsül yapısı gözlenirken, diğerleri kapsülsüz, ancak çevreden iyi sınırlı nodüler lezyonlar şeklindeydi. Tüm olgulardaki en dikkat çekici özellik trabeküler ve organoid yapıların ön planda olduğu, ancak yer yer mikrofolikül strüktürleri de içeren, hücreden zengin bir görünüm idi. Bir olguda perivasküler lokalizasyonu belirgin olan, diğer olgularda ise stromada yaygın olarak gözlenen hyalinizasyon izlendi (Resim 1-2). Tümör hücreleri oval veya yuvarlak, veziküler çekirdekli, mikronükleoluslu, amfofilik, eozinofilik veya berrak sitoplazmalı idi. Tümör hücre nükleuslarında groove, intranükleer inklüzyonlar ve buzlu cam görünümü dikkati çekti (Resim 3-4). Bir olguda tümör hücrelerinde, taşlı yüzük hücre diferansiyasyonunu düşündüren transformasyon gözlemlendi (Resim 5). Aynı olguda, intrasitoplazmik kristal benzeri cisimcikler görüldü. Tüm olgularda düşük mitotik indeks belirlendi. İki olguda HTA dışı tiroid dokusunda, birinde multifokal olmak üzere, papiller mikrokarsinom belirlendi, birinde nodüler hiperplazi izlendi. İmmünohistokimyasal incelemede, olguların tümünde tiroglobulin ile pozitif immünreaktivite belirlendi. Kalsitonin, Kromogranin A ve

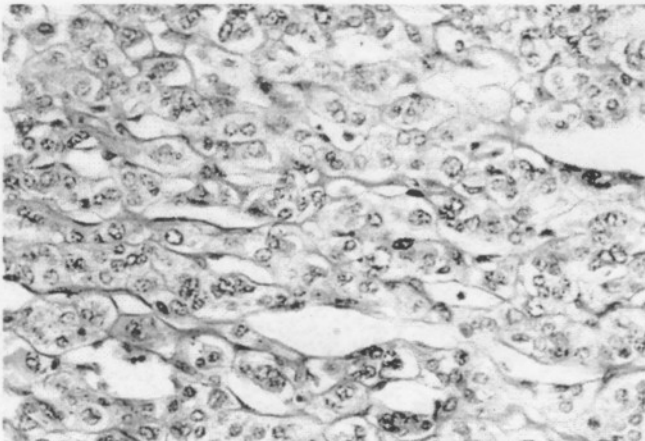
S-100 ile pozitivite saptanmadı. Ki-67 ile tüm olgularda 1/100'un altında ve zayıf immünreaktivite dikkati çekti.

Olguların klinikopatolojik ve immünofenotipik özellikleri tablo 1 ve 2'de özetlenmiştir

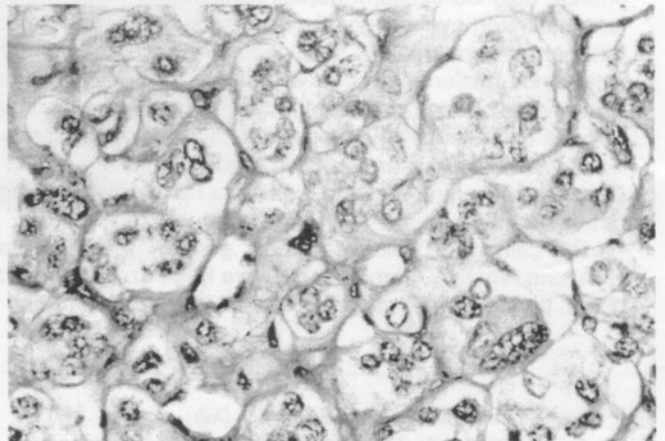
TARTIŞMA

Hyalinize trabeküler adenom, son yıllarda tanımlanan, tiroidin oldukça ender görülen, özel bir folliküler adenom alt tipidir (1,2). Bu tümörler ile ilgili çalışmalar incelendiğinde, HTA'nın özellikle ötiroid olan, klinik olarak palpabl, sintigrafik olarak soğuk tiroid nodülü bulunan kadın hastalarda görüldüğü dikkati çekmektedir (1,2,4,8,9). Biri dışında, tümü kadın olan bizim olgularımız da, bu özelliklere uygunluk göstermektedir.

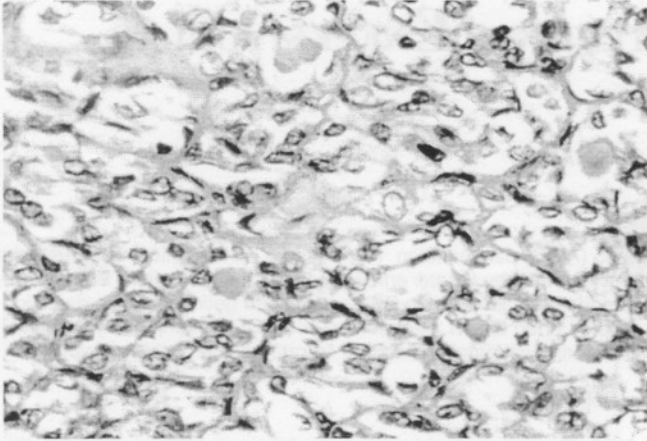
Klasik tiroid adenomlarından farklı makroskopik bulgulara sahip olmayan bu tümörleri, diğerlerinden farklı kılan özellikleri, perivasküler-ağırlıklı hyalinizasyonun ön planda olduğu bir stroma içinde, papiller karsinom benzeri nüve özellikleri taşıyan tümör hücrelerinin trabeküler dizilimleri ve organoid strüktürleridir (1,2,3,4,9). Olgularımızda da benzer histopatolojik bulgular gözlemlendi, ancak bir olgu dışında, hyalinizasyonun perivasküler niteliğinden ziyade, stromada belirli bölgelerde yoğunlaştığı dikkati çekti. Ayrıca, özellikle nadir görüldüğü bildirilen mikrofolikül formasyonları, olgularımızın tümünde saptandı. Bir olguda ise ilginç bir bulgu olarak, tümör hücrelerinde taşlı yüzük hücresi benzeri ancak PAS ile pozitivite gös-



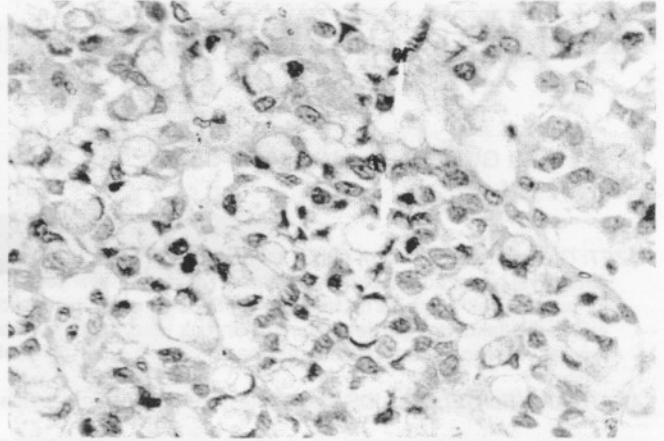
Resim 2: Yuvarlak- oval, veziküler çekirdekli, eozinofilik sitoplazmalı, trabeküler organizasyon gösteren tümör hücreleri (H-E x310).



Resim 3: Tümör hücre çekirdeklerinde buzlu cam görünümü ve paraganliyoymayı anımsatan organoid yuvalanmalar (H-E x500).



Resim 4: Tumor hücre çekirdeklerinde yaygın groove ve buzlu cam görünümü (H-E x500).



Resim 5: Hyalinize trabeküler adenomda taşlı yüzük hücre diferansiyasyonu (H-E x310).

termeyen bir transformasyon gözlemlendi. Aynı olguda, intrasitoplazmik kristal benzeri cisimcikler saptandı, ancak olguların hiçbirinde Rothenberg ve ark.'nın bu tümörlere özgü olarak tanımladıkları sitoplazmik inklüzyonlara rastlanmadı (10).

İmmünohistokimyasal incelemelerde, bu tümörlerin foliküler kökenini destekleyen tiroglobulin pozitifliği, tirokalsitonin negatifliği bir kuraldır (1,2). Bununla birlikte, bazı araştırmacılar bu tümörlerde NSE, kromogranin A, somatostatin ve S-100 immünreaktivitesi bildirmişler ve bu bulgular da bunların dual kökenli tümörler olabilecekleri varsayımını gündeme getirmiştir (8,11). Ancak daha sonraki çalışmalar, bizim çalışmamızda da olduğu gibi, bu tümörlerdeki genel nöroendokrin marker ve S-100 pozitifliğini doğrulamamıştır (12).

Morfolojik olarak, HTA paterni rahatlıkla fark edilebilen bir paterndir, ancak kesin tanı koyma aşamasında özellikle medüller karsinom ve paragangliyomadan ayırmada immünohistokimya sıklıkla bir zorunluluktur. Saptanacak tiroglobulin pozitifliği her iki tümörden ayırım için de yeterli bir markerdir. Bizim de tüm vakalarımızda tiroglobulin pozitifliği yanısıra, kalsitonin, kromogranin ve S-100 negatifliği belirlenerek, gerek medüller karsinom, gerekse paragangliyomadan ayırımları yapılmıştır.

İmmünohistokimyanın ayırıcı tanıda faydalı olmadığı, HTA'ların ayırıcı tanısına giren bir diğer tümör, pek çok morfolojik özelliklerinin kesiştiği papiller karsinomlardır. Morfolojik benzerlikleri yanısıra, HTA'lara papiller karsinomların eşlik etmesi -ki bizim iki olgumuzda da papiller mikrokarsinom belirlenmiştir- her iki tümörün benzer immünofenotipik özellikleri, bu iki tümörün birbiriyle yakın ilişkili olduğu, hatta HTA'ların papiller karsinomların özel bir enkapsüle varyantı olduğu şeklindeki varsayımlara neden olmuştur (2,3,6,7). Bununla birlikte çeşitli çalışmalarda bildirilen klinik seyir,

HTA'ların benign tümör sınıflamasındaki yerini korumasını sağlamıştır. Bizim çalışmamızda da, belirgin derecede düşük Ki-67 indeksi, dolayısıyla, düşük proliferatif aktivitenin belirlenmesi, bunu destekleyen bir bulgu olarak değerlendirilmiştir. Ancak ihmal edilmemesi gereken bir nokta, diğer tüm foliküler tümörlerde olduğu gibi, olası kapsül ve damar invazyonun saptanabilmesi için HTA'ların kapsülünün fazla sayıda kesit ile incelenmesidir.

KAYNAKLAR

1. Carney JA, Ryan J, Goellner JR: Hyalinizing trabecular adenoma of the thyroid gland. Am J Surg Pathol 1987; 11: 583-591.
2. Rosai J, Carcangiu ML, DeLellis RA: Follicular adenoma. In: Rosai J editor. Tumors of the Thyroid Gland. Washington D.C: AFIP; 1992. p. 31-38.
3. Li M, Carcangiu LM, Rosai J: Abnormal intracellular and extracellular distribution of basement membrane material in papillary carcinoma and hyalinizing trabecular tumors of the thyroid: Implication for deregulation of secretory pathways. Hum Pathol, 1997; 28: 1366-1372.
4. Bronner MP, LiVolsi VA, Jennings TA: PLAT: Paraganlioma-like adenomas of the thyroid (Abs). Surg Pathol 1988; 1: 383-389.
5. Molberg K, Albores-Saavedra J: Hyalinizing trabecular carcinoma of the thyroid gland. Hum Pathol 1994; 25: 192-197.
6. Fonseca E, Nesland JM, Sobrinho-Simoes M: Expression of stratified epithelial-type cytokeratins in hyalinizing trabecular adenomas support their relationship with papillary carcinomas of the thyroid. Histopathol 1997; 31:330-335.
7. Papotti M, Riella P, Montemurro F, Pietribiasi F: Immunophenotypic heterogeneity of hyalinizing trabecular tumors of the thyroid. Histopathol 1997; 31: 525-533.
8. Sambade C, Fransilla K, Camaselle-Teijeiro J: Hyalinizing trabecular adenoma: A misnomer for a peculiar tumor of the thyroid gland. Endocr Pathol 1991; 2: 83-91.
9. Goellner JR, Carney JA: Cytological features of fine-needle aspirates of hyalinizing trabecular adenoma of the thyroid. Am J Clin Pathol 1989; 91: 115-119.
10. Rothenberg HJ, Goellner JR, Carney JA: Hyalinizing trabecular adenoma of the thyroid gland: recognition and characterization of its cytoplasmic-yellow body. Am J Surg Pathol 1999; 23: 118-125.
11. Sambade C, Sarabando F, Nesland JM, Sobrinho-Simoes M: Hyalinizing trabecular adenoma of the thyroid (case of the Ullensvåg course). Hyalinizing spindle cell tumor of the thyroid with dual differentiation (variant of the so-called hyalinizing trabecular adenoma). Ultrastruct Pathol 1989; 13: 275-280.
12. Kaleem Z, Davila RM: Hyalinizing trabecular adenoma of the thyroid. A report of two cases with cytological, histologic and immunohistochemical findings. Acta Cytol 1997; 41: 883-888.

TABLO 2. OLGULARIN İMMÜNFENOTİPİK ÖZELLİKLERİ

	Tiroglobulin	Kalsitonin	Kromogranin A	S-100	Ki-67 indeksi
OLGU 1	(+)	(-)	(-)	(-)	Düşük (1/100 ↓)*
OLGU 2	(+)	(-)	(-)	(-)	Düşük (1/100 ↓)
OLGU 3	(+)	(-)	(-)	(-)	Düşük (1/100 ↓)
OLGU 4	(+)	(-)	(-)	(-)	Düşük (1/100 ↓)
OLGU 5	(+)	(-)	(-)	(-)	Düşük (1/100 ↓)

* Ki-67 ile 1/100 hücrenin altında zayıf immünreaktivite belirlendi.