

Papiller tiroid karsinomlarında histolojik özellikler ve varyantlar: 67 olguluk bir inceleme*

Dr. Serpil Dizbay Sak** Dr. Esra Erden** Dr. Özden Tulunay**

ÖZET

Bu çalışmada 67 papiller tiroid karsinomunun histolojik özellikleri değerlendirilmiştir. Olguların 41 tanesinde (%61.2), tümörün %5'inden fazlasını oluşturacak şekilde, değişen oranlarda folliküler organizasyon varlığı izlenmiş, papiller karsinoma için tipik sayılan psammoma cisimciklerine olguların ancak 31 tanesinde (%46.2) rastlanmıştır. Bu seride prognozda etkili olabileceği bildirilen histolojik varyantların varlığı araştırılmış ve dört olgu pür folliküler varyant, üç olgu uzun hücreli varyant, iki olgu şeffaf hücreli varyant, bir olgu diffüz skleroze varyant ve bir olgu da oksifil varyant olarak değerlendirilmiştir. Yapılan immunhistokimyasal incelemede, olguların 61'inde (%91) değişen şiddetlerde tiroglobulin için immunreaksiyon varlığı izlenmiştir.

Anahtar kelimeler: Papiller tiroid karsinomu, uzun hücreli varyant, şeffaf hücreli varyant, diffüz skleroze varyant, tiroglobulin

Papiller karsinoma tiroidin primer maligniteleri arasında en sık olarak görülenidir. Papiller karsinoma tanısı bazı karakteristik nükleer değişiklikler ve birtakım yapısal özelliklerin birlikte ya da ayrı ayrı saptanması ile konur. Bu yapısal özelliklerin başlıcaları gerçek papiller yapıların ortaya çıkışı ve psammoma cisimcikleridir.^{1,2,3} Klasik papiller karsinomadan farklı olmak üzere, son yıllarda literatürde ayırıcı bazı morfolojik özellikler gösteren papiller karsinoma varyantlarından söz edilmektedir. Başlıcaları pür folliküler varyant⁴, diffüz skleroze varyant^{1,5,6}, oksifil varyant¹, uzun hücreli varyant^{3,7,8} ve kolumnar varyant^{9,10} olan bu alışılmamış tümörler küçük seriler halinde yayınlanmakta ve bunların bazılarında klasik tipe oranla daha farklı prognostik özelliklerden söz edilmektedir.

Bu çalışmada yukarıda sözü edilen alışılmamış papiller karsinoma varyantlarının varlığı araştırılmış, ayrıca papiller karsinoma için tanıtıcı olan gerçek papiller yapı oluşturma özelliğinin ve psammoma cisimciklerinin seri-

SUMMARY

In this study, histological characteristics of 67 cases of papillary thyroid carcinoma were studied. In 41 tumors (% 61.2), follicular organization was noted. Psammoma bodies, which are typical diagnostic features of papillary carcinoma were observed only in 31 (%46.2) cases. In this series, the presence of unusual variants of papillary carcinoma is searched and totally 11 unusual tumors were noted. There were four pure follicular variants, three tall cell carcinomas, two clear cell carcinomas, one diffuse sclerosing variant and one oxyphil variant. In 61 of the 67 papillary thyroid carcinomas (%91) immunoreactivity for thyroglobulin was demonstrated.

Key words: Papillary thyroid carcinoma, tall cell variant, clear cell variant, diffuse sclerosing variant, thyroglobulin.

mizdeki durumu incelenmiştir. Bundan başka papiller tiroid karsinomlarında tiroglobulin ekspresyonu immünhistokimyasal yöntem kullanılarak irdelenmiştir.

GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışma için, ocak 1986-Mart 1991 tarihleri arasında Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Patoloji Anabilim dalında incelenen materyel içinde yer alan tiroid papiller karsinomaları incelenmiş, bunlar arasından tümörü temsil edici lamları ve parafin blokları bulunan 67 olgu çalışma kapsamına alınmıştır. Total ya da subtotal tiroidektomi ya da lobektomi ile elde edilen tiroid dokusu ve bir kısım olgularda metastatik lenf ganglionlarından oluşan materyal, %10'luk formalin ile tesbit edilmiş ve rutin işlem basamaklarını takiben parafin bloklara gömülmüş durumdadır. Her olgu için 1-5 arasında değişen sayıda parçanın örneklendiği tümörlerin 4-6 mikron kalınlığındaki kesitleri Hematoksilen-Eozin boyası ile değerlendirilmiştir. Bu değerlendirmede tümörler, kesitlerde folliküler yapıların kapladığı alana göre tamamen papillerden, tamamen follikülere dek değişen beş farklı gruba ayrılmış, böylece

* Bu çalışma, uzmanlık tezi olarak yapılmış bir çalışmanın bir bölümünü oluşturmaktadır.

** Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Patoloji ABD

papiller karsinoma tanısı için en önemli kriterlerden biri olan gerçek papilla oluşturma özelliğinin serideki durumu incelenmiştir. Ayrıca bir diğer önemli özellik olan psammoma cisimlerine ne oranda rastlandığı araştırılmıştır. Bunun dışında bazıları prognostik öneme de sahip olan papiller karsinoma varyantlarının serideki varlığı ve oranı irdelenmiştir.

Tanımlanan incelemelere ek olarak bu olgularda immunhistokimyasal olarak tiroglobulin ekspresyonu incelenmiş bu amaçla Dako firması tarafından üretilmiş anti-serumlar (Katalog No 519) üreticinin önerdiği yöntem çerçevesinde kullanılmıştır.

BULGULAR

Papiller karsinoma tanısı alan 67 olgunun 49 kadın 18 erkek hastadan meydana geldiği görülmüştür. Bu hastaların yaş ortalaması 37.6 yıl olup, en genç hasta 10 yaşında ve en yaşlı hasta 84 yaşındadır.

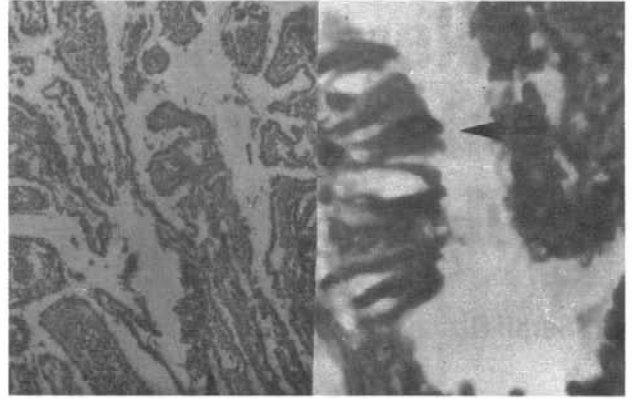
Bu 67 tümörün HE ile boyanmış kesitlerinin incelenmesinde, papiller karsinomaya özgü nükleer özellikler ve ince fibrovasküler saplar üzerine dizilenmiş çoğu kez belirgin overlapping gösteren papiller yapılar bir arada ya da ayrı ayrı izlenmiştir. Olgularda folliküler organizasyonlu sahaların tümör kitlesi içerisinde kapladığı yer araştırıldığında şu sonuçlar elde edilmiştir.

- Yirmialtı olgu hemen tamamen papiller sahalardan oluşmakta, bu olgularda folliküler diferansiasyon sahaları tümör kitlesinin %5'inden daha az bir bölümünü oluşturmaktadır.
- Onüç olguda, papiller sahalardan hakim görünümde dir. Folliküler alanlar tümörün %5-40'lık bölgesini kaplamaktadır.
- Onyedil olguda, papiller ve folliküler organizasyon gösteren sahalardan hemen hemen eşit miktardadır. Folliküler organizasyon tümörün %40-60'ını ilgilendirir.
- Yedi olguda tümörün %60-95'ini oluşturan folliküler sahalardan görüntüye hakim durumdadır.
- Dört olgu hemen tümüyle folliküler sahalardan meydana gelmektedir, papiller sahalardan oranı %5'in altındadır.

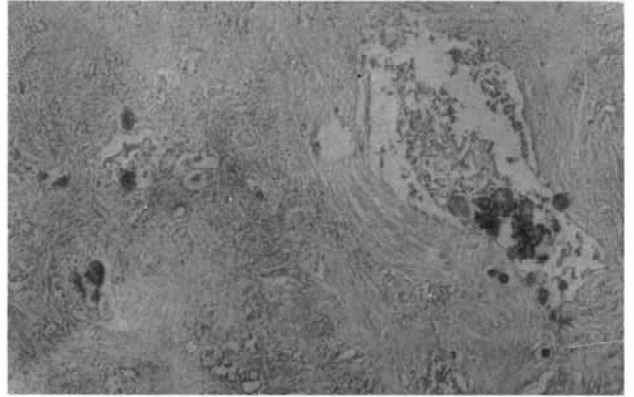
Olgular psammoma cisimlerinin varlığı açısından incelendiğinde lameller konsantrik şekilli bu kalsifikasyonlara olguların 31 tanesinde (%46.2) rastlanmıştır.

Olgular tanımlanmış papiller karsinoma varyantlarının varlığı açısından incelendiğinde hemen tamamen folliküler sahalardan oluşan dört tümör folliküler varyant, üç tümör uzun hücreli varyant (Resim 1), iki tümör şeffaf hücreli varyant, bir tümör diffüz skleroze varyant (Resim 2) ve bir tümör oksifil varyant (Resim 3) olarak değerlendirilmiştir. Bu değerlendirmede kullanılan kriterler ve olguların yaş-cins özellikleri Tablo 1'de gösterilmiştir.

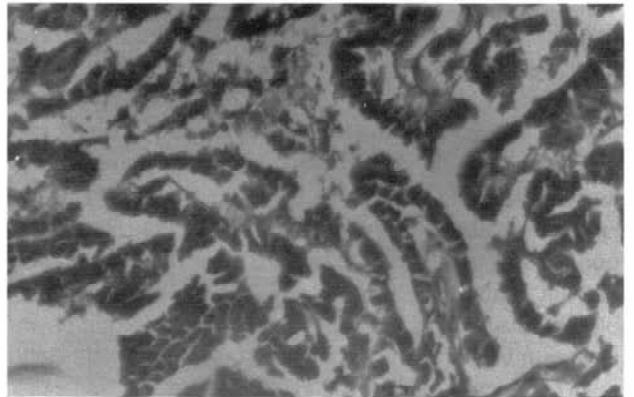
Tiroglobulin için yapılan incelemede, 67 olgunun altısında hiç boyanma izlenmemiş, kalan 61 olguda değişik



Resim 1 a,b: Uzun hücreli varyant. Stromasında yoğun lenfositik infiltrasyon izlenen, uzun eozinofilik hücrelerden oluşan papiller tümör (a: HE x 40, b: HE x 400).



Resim 2: Tiroid içine diffüz olarak dağılan, bol psammoma cismi içeren, sklerozis ile karakterli, papiller ve solid tümör sahalardan oluşan papiller tümör (HE x 40).



Resim 3: Eni boyuna eşit, oksifilik, granüler sitoplazmalı hücrelerden oluşan papiller tümör (HE x 200).

şiddetlerde tiroglobulin pozitifliği izlenmiştir. Reaksiyon hücrelerin apikal yüzlerinde belirgindir. Buna ek olarak kolloidde ve sitoplazmanın diğer bölümlerinde boyanma izlenmiştir.

Tablo I: Papiller karsinoma varyantlarına ait özellikler

Varyant	Yaş, cins	görünüm
Foliküler (4 olgu)	23 K, 28 K 32 K, 19 K	tümörün hemen tamamı folliküler nükleer özellikler diagnostik
Uzun hücreli (3 olgu)	60 K, ? K 25 K	pembe sitoplazmalı "uzun" hücreler yoğun lenfositik infiltrasyon
Şeffaf hücreli (2 olgu)	21 K, 25 K	şeffaf sitoplazmalı papiller tümör
Diffüz skleroze (1 olgu)	25 K	yoğun bağ dokusu, lenfatikler içinde papiller ve solid tümör adaları
Oksifil hücreli (1 olgu)	57 E	pembe, granüler sitoplazmalı, "uzun" olmayan hücrelerden oluşan papiller tümör.

TARTIŞMA

Tiroidin en sık rastlanan malign tümörü olan papiller karsinoma klasik ve alışılmış histolojik görünümü ile ortaya çıktığında tanı problemi yaratmayan bir tümördür. Tanı veziküler nükleus, nükleer çentiklenme (groove), intranükleer inklüzyonlar gibi bazı nükleer özelliklerin izlenmesi ve gerçek papilla yapılarının gözlenmesi ile konur^{1,2,3} Papiller karsinomaya adını da veren ve en tipik özelliği olan papiller yapılar bazı papiller karsinoma olgularında dikkati çekmeyecek kadar az olabilir ya da hiç olmayabilir.¹ Nitekim bu çalışmada papiller karsinom olgularının %60'ından fazlasında tümör kesitlerinin %5-100'lük bir sahasını folliküler yapıların oluşturduğu izlenmiştir. Hawk ve arkadaşlarının serisinde de folliküler sahaların baskın olduğu tümörler %35 oranında yer almaktadır.³ Bu çalışmada papiller karsinoma için önemli özelliklerden bir diğeri sayılan psammoma cisimlerine de ancak olguların %46.2'sinde rastlanmıştır. Başka araştırmacıların serilerinde de psammoma cisimlerine rastlanma sıklığı %40-50 arasında değişmektedir.¹

Günümüze dek papiller karsinomalarda klasik histolojik görünümünden ayrılan bazı varyantlar tanımlanmıştır. Bunlardan biri yukarıda tanımlanan ve serimizde %5 oranında (dört olgu) rastlanan, hemen tamamen folliküler organizasyon gösteren folliküler varyantıdır. İlk kez Lindsay tarafından tanımlandığı için Lindsay tümörü de denilen bu olgularda papiller yapılar nadir rastlandığından, bu tip tümörleri folliküler karsinoma ile karıştırmak olasıdır.⁴ Bu olgularda, tümör genellikle tamamen ya da kısmen fibröz bir kapsül ile sarılı görünümündedir; bu özellik folliküler karsinoma yanısıra folliküler adenoma ile karıştırılmalarına yol açabilir. Bu olguların doğru tanılandırılması prognostik açıdan şüphesiz değer taşımaktadır, çünkü papiller karsinomanın folliküler varyantı, folliküler görünümü

müne karşın papiller karsinomaya benzer immunofenotipik özellikler ve biyolojik davranış göstermektedir.^{4,11}

Rastladığımız bir diğer varyant uzun hücreli varyantıdır. Olgularımız arasında %4.5 (üç olgu) oranında bulunan bu tip Hawk ve arkadaşlarının serisinde %12 oranında yer almaktadır.³ Uzunluğu genişliğinin iki-üç katı olan, belirgin eozinofilik sitoplazmalı hücrelerden oluşan uzun hücreli varyant klasik papiller karsinomaya oranla daha kötü prognozludur ve papiller karsinomada bu özellikteki hücreler tümörün %30'u ya da daha fazlasını oluşturuyorsa bunun patoloji raporlarında mutlaka bildirilmesi önerilmektedir.^{7,8} Uzun hücreli varyantda sık olarak özlenen stromal lenfosit infiltrasyonu,¹ bizim olgularımızda da dikkati çekmiştir.

İki olgumuzda tümör hücrelerinin geniş sahalarda şeffaf sitoplazmaya sahip olduğu tesbit edilmiştir. Bunlar şeffaf hücreli varyant olarak değerlendirilmiştir. Bazı yazarlar bu görünümün glikojen ya da yağa bağlı olabileceğini ileri sürmektedir.¹

Papiller karsinomalar içerisinde yer alan bir diğer tümör grubu ise, ilk kez 1985 yılında tanımlanan, %1.3-3.4 oranında rastlandığı ve kötü prognozlu olduğu bildirilen diffüz skleroze varyantıdır.^{10,73} Genellikle genç erişkinlerde rastlandığı bilinen bu varyanta ait serimizdeki tek örnek 25 yaşında bir kadındır ve bu olguda diffüz skleroze varyantta sık olarak rastlandığı bildirilen yoğun fibrozis, lenfositik infiltrasyon, bol psammoma cisimciği ve skuamöz metaplazinin mevcut olduğu izlenmiştir.

Bir olgunun ise koyu eozinofilik, kübik ya da basık kolumnar hücrelerle karakterli oksifil varyant olduğu izlenmiştir. Bu özelliğin prognostik önemi kesin olarak bilinmemektedir.

Papiller karsinomaların tiroglobulin içeriği ile ilgili olarak yaptığımız çalışmada, altı olguda (%9) tiroglobulin varlığı izlenmemiştir. Bu sonuç papiller karsinomaların tümünde tiroglobulin varlığı izlendiği bildirilen başka bazı çalışmalarla çelişmektedir.^{12,13} Çalışılan serideki olguların antijenik farklılıkları, kullanılan antiserumun değişik olması ya da fiksasyon ve dokuyu saklama sırasında meydana gelebilecek antijen ekspresyonundaki azalmalar bu durumdan sorumlu olabilir.

Sonuç olarak klasik histolojik görünümü ile sık rastlanılan ve diagnostik probleme yol açmayan papiller karsinoma bazı olgularda tipik özellikleri olan papiller yapıları ve psammoma cisimlerini oluşturmayabilir, hücresel özellikleri itibarıyla alışılmamış görünüm sergileyebilir. Hatta, özellikle metastatik sahalarda tanı problemi yaratabilecek şekilde tiroid kökenli karsinomalara özgü olan tiroglobulin ekspresyonunu göstermeyebilir. Papiller karsinomanın bu şekilde alışılmamış farklı histolojik görünüm sergileyebileceği gözönünde tutulmalı ve papiller karsinoma tanısında gerçek papilla oluşturma, psammoma cisimcikleri, buzlu cam manzarası gösteren nükleus, nuk-

leer çentik, intranükleer inklüzyon gibi bilinen tüm özellikler birarada düşünülmeli ve rastlandığı takdirde prognoz-

da önem taşıyabilecek varyantlar patoloji raporlarında belirtilmelidir.

KAYNAKLAR

1. LiVolsi VA. Surgical Pathology of the Thyroid. Philadelphia: WB Saunders, 1990; 136-172.
2. Meissner WA, Warren S. Tumors of the thyroid gland (fascicle 4). Bethesda: AFIP, 1969; 70-84.
3. Hawk WA, Hazard JB. The many appearances of papillary carcinoma of the thyroid. Cleavel Clin Quart 1976; 43: 207-216.
4. Tscholl-Ducommun J, Hedinger CE. Papillary thyroid carcinomas: Morphology and prognosis. Virchows Arch (A) 1982; 396: 19-39.
5. Chan JKC, Tsui MS, Tse CH. Diffuse sclerosing variant of papillary carcinoma of the thyroid: A histological and immunohistochemical study of three cases. Histopathol 1987; 11: 191-201.
6. Soares J, Limbert E, Sobrinho-Simoes M. Diffuse sclerosing variant of papillary thyroid carcinoma: A clinicopathologic study of 10 cases. Path Res Pract 1989; 185: 200-206.
7. Johnson TL, Loyd RV, Thomson N. Prognostic implications of the tall cell variant of papillary thyroid carcinoma. Am J Clin Pathol 1986; 86: 398-399.
8. Sobrinho-Simoes M, Nesland JM. Tall cell papillary carcinoma. Am J Surg Pathol 1989; 13: 79-80.
9. Evans H. Columnar-cell carcinoma of the thyroid: A report of two cases of an aggressive variant of thyroid carcinoma. Am J Clin Pathol 1986; 85: 77-80.
10. Sobrinho-Simoes M, Nesland JM, Johannessen JV. Columnar-cell carcinoma Another variant of poorly differentiated carcinoma of the thyroid. Am J Clin Pathol 1988; 89: 264-267.
11. Wick MR, Wills SE, Siegal GP, Askin FB, Fechner RE, Dehner LP. Follicular variant of papillary carcinoma: an immunohistochemical comparison with other thyroid tumors. Lab Invest 1989; 60: 105A.
12. Albores-Saavedra J, Nadji M, Civantos F, Morales AR. Thyroglobulin in carcinoma of the thyroid: An immunohistochemical study. Hum Pathol 1983; 14: 62-66.
13. Kawaoi A, Okano T, Nemoto N, Shiina Y, Shikata T. Simultaneous detection of thyroglobulin, thyroxine and triiodothyronine in nontoxic thyroid tumors by immunoperoxidase method. Am J Pathol 1982; 108:39.