

Tiroidin Hürthle Hücreli Tümörlerinde DNA İçeriğinin Akım Hücre Ölçüm Yöntemi İle Değerlendirilmesi

Dr. Bahar Kılıçarslan¹, Dr. Gülay Özbilim¹, Dr. Özlem Elpek¹,

Dr. Gülten Karpuzoğlu¹, Haşim İmak¹, Dr. Kadir Başaran¹

ÖZET

Hürthle hücreli tümörler tiroid tümörlerinin küçük bir bölümünü oluşturmaktadır. Karsinom tanısı kapsüller veya vasküler invazyon, bitişik dokuya yayılım, lokal veya uzak metastazın gösterilmesi ile verilmektedir. Bunların gösterilemediği olgularda benign malign ayırımının yapılması patoloğlar için önemli bir sorun oluşturabilmektedir.

Bu çalışmada Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Patoloji arşivinde parafine gömülü olarak saklanan 7 tanesi adenom, 5 tanesi karsinom tanılı 12 Hürthle hücreli tümörde DNA içeriği akım hücre ölçüm yöntemi ile ölçüldü. Sonuçlar multicycle programı ile değerlendirildi.

12 Hürthle hücreli tümör içinde 1 tane adenom ve 1 tane karsinomda anöploidi saptandı. Diğer tümörlerin DNA içeriği diploid olarak ölçüldü. DNA içeriğinin belirlenmesinin benign - malign ayırımında tek başına bir ölçü olamayacağı sonucuna varıldı.

Anahtar kelimeler : Hurthle hücreli tümörler, akım sitometri

GİRİŞ

Hürthle hücreli tümörler tiroid tümörlerinin küçük bir bölümünü oluşturmaktadır⁽¹⁾. Bu tümörlerde poligonal şekilli, yuvarlak-oval nükleuslu, eozinofilik granüler sitoplazmalı, onkositik hücreler (Askanazy hücreleri, oksifilik hücreler) saptanır^(2,3). Histolojik olarak Hürthle hücreli tümörler adenom, karsinom ve sınır olgular olmak üzere 3 grupta sınıflandırılabilir⁽³⁾. Karsinom tanısı kapsüller veya vasküler invazyon, bitişik dokuya yayılım, lokal veya uzak metastazın gösterilmesiyle konur^(1,3,4,5,6,7). Kapsül veya damar invazyonun gösterilemediği bazı olgularda malign ve benign ayırımı patoloğlar için oldukça zordur⁽⁸⁾. Ayrıca sınır olgular olarak değerlendirilen olguların malign değişim gösterebileceği bildirilmektedir⁽⁹⁾. Nükleer DNA içeriğinin akım hücre ölçüm (AHÖ) yöntemi ile belirlenmesinin malign ve

THE ASSESSMENT OF DNA CONTENT OF HURTHLE CELL NEOPLASIA OF THYROID GLAND WITH FLOW CYTOMETRY

Hürthle cell tumors constitute only a small percentage of all thyroid tumors. Malignancy must be diagnosed with the presence of vascular or capsular invasion or local or distant metastasis. Differential diagnosis may be a problem for pathologist if this criteria can not be showed. In this study, we examined 12 Hurthle cell tumors (7 adenomas and 5 carcinomas) on the paraffin embedded tissue in Akdeniz University, Medical Faculty, Pathology archive. DNA content was measured by flow cytometry and results were evaluated by multicycle program.

Aneuploid peaks were demonstrated in one adenoma and one carcinoma. DNA contents of other tumors presented normal diploid peaks. In our opinion, demonstrating DNA content should not be used as a diagnostic criterion for malignancy.

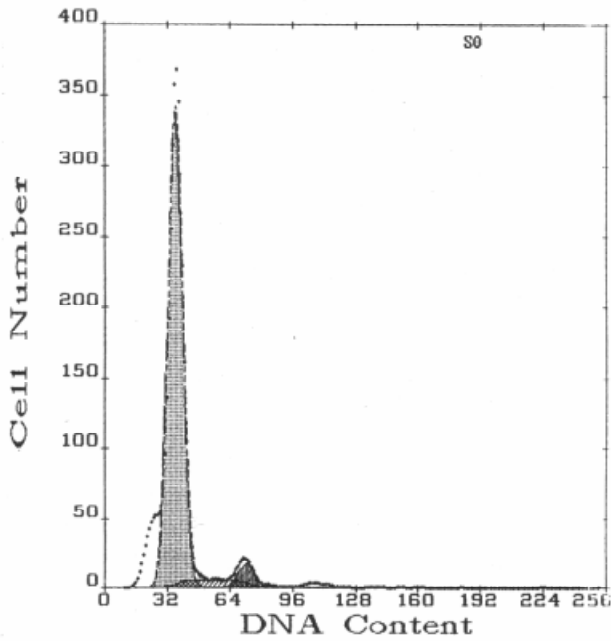
Key Words : Hurthle cell tumors, flow cytometry

benign tümörlerin ayırımında faydalı olabileceği belirtilmektedir. Buna karşın bazı adenomlarda anöploidi, bazı karsinomlarda diploidi saptanması tiroid tümörlerinde DNA ploidi analizinin tanı değerini sınırlandırmaktadır⁽⁸⁾. Bu çalışmada nükleer DNA içeriğinin tanı ve prognoza katkısını değerlendirmek amacıyla 7 tane Hürthle hücreli adenom, 5 tane Hürthle hücreli karsinom (1 tanesi nüks karsinom) tanısı almış toplam 12 olguda DNA ploidi analizi yapıldı.

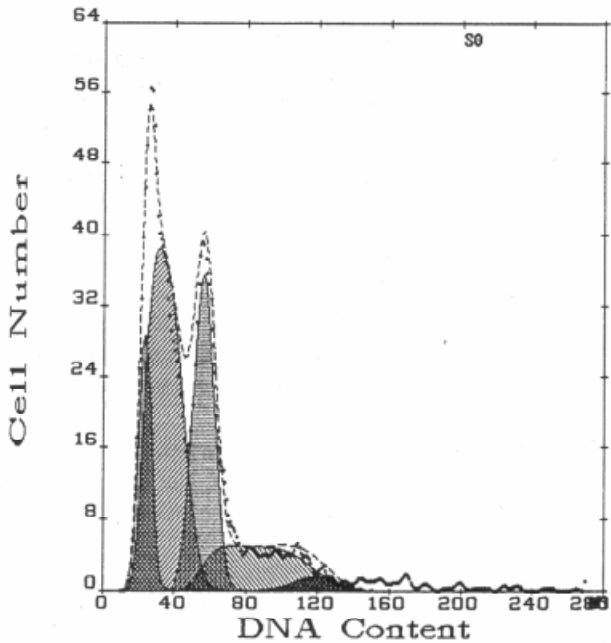
GEREÇ VE YÖNTEM

1982 - 1996 tarihleri arasında Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Patoloji Anabilim Dalı arşivine kayıtlı, 7 benign ve (1 tanesi nüks karsinom olan) 5 malign toplam 12 Hürthle hücreli tümör üzerinde çalışıldı. Parafin bloklardan 50 mikron kalınlığında alınan kesitler ksilol ile deparafinize edildikten sonra rehidrate edildi. %0.5'lik

¹ Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Patoloji ABD



Şekil 1 : Hürthle hücreli adenomda diploid DNA histogramı



Şekil 2 : Hürthle hücreli karsinomda anöplid DNA histogramı

pepsinde parçalandı. Nükleuslar iki kez PBS ile yıkandı, propidium iodide ile boyandı. DNA içeriği ICP-22 akım hücre ölçer ile ölçüldü. Sonuçlar multicycle programında IBM bilgisayarla değerlendirilerek ölçümleri yapıldı. Grafikleri elde edildi.

BULGULAR

AHÖ yöntemi ile incelenen 12 olgunun sonuçları tablo 1 de gösterildi. Hürthle hücreli tümör tanısı almış olgulardan 11'i kadın, 1'i erkekti. Yaş ortalaması karsinomlarda 43 (19-75), adenomlarda 48,8 (27-82) olarak belirlendi. Ortalama çap adenomlar için 2,91 cm (1-7cm), karsinomlar için 4,25 cm (2-6 cm) olarak bulundu.

AHÖ ile belirlenen nükleer DNA analizinde anöplid ve diploid olmak üzere iki farklı pik görüldü. DNA analizi diploid olan 10 tümörün 6 tanesi adenom (Şekil 1), 4 tanesi karsinomdu.

Anöplid DNA içeriğine sahip 2 tümörün biri adenom diğeri ise nüks eden karsinom (Şekil 2) olgusuydu Cerrahi kliniği tarafından izlenen karsinom tanısı almış olguların 7-12 aylık izlemi sonucunda nüks olan olgunun 24 ay önce operasyon geçirdiği ve başka bir merkezde Hürthle hücreli karsinom tanısı aldığı öğrenildi. Bu olgunun DNA analizi anöplid idi. Bu süre içinde diğ 4 karsinom olgusunda nüks veya metastaz saptanmadı. Anöplid DNA içeriğine sahip adenomun ise 15 yıllık izleminde nüks veya metastaz görülmüdü.

TARTIŞMA

Histolojik olarak karsinom tanısı almış 4 olguda diploidi, nüks olan 1 olguda anöplidi saptandı. Bronner ve arkadaşlarının çalışmalarında belirtildiği gibi Hürthle hücreli karsinomların DNA içeriği diploid, poliploid, anöplid olmak üzere 3 şekilde olabilir (4,8,10,11). Bizim çalışmamızda 7 adenom tanısı almış olgudan 1 tanesinde anöplidi saptandı, anormal DNA içeriğinin malignite tanısı üzerindeki değerinin sınırlı olduğu düşünüldü. Bandeson ve arkadaşları (11) AHÖ yöntemi ile tümörlerde anöplidi saptanmasının Hürthle hücreli karsinom tanısını verilmesinde yüksek potansiyele sahip

	Tanı	Cins	Yaş	Ploidi	Çap(cma)	Kapsül in.	Damar in.
1	malign	K	46	diploid	4.5	var	var
2	malign	E	30	diploid	6	var	yok
3	malign	K	75	anöplid	nüks		
4	malign	K	45	diploid	2	yok	var
5	malign	K	19	diploid	4.5	var	var
6	benign	K	37	diploid	1.2		
7	benign	K	82	diploid	2		
8	benign	K	52	diploid	5		
9	benign	K	34	diploid	1.2		
10	benign	K	27	diploid	7		
11	benign	K	50	diploid	1		
12	benign	K	60	anöplid	3		

Tablo 1 : Hürthle Hücreli Tümörlerin Akım Hücre Ölçüm Sonuçları

olduğunu bildirmişlerdir. Fakat Bronner'in çalışmasında olduğu gibi bizim çalışmamızda da Bandeson'un bu sonucu desteklenmemektedir.

Bazı yayınlarda anöpoidinin adenomlar için negatif prognostik belirti olmadığı belirtilmektedir^(5,10). Anöpoid DNA içeriğine sahip adenom tanısı almış olgumuzda 15 yıllık izlem sonucunda nüks veya metastaz görülmemiştir. Lukas ve arkadaşlarının⁽⁶⁾ çalışmasında anöpoidi gösteren adenomların malign değişim gösterebileceği bildirilmekle birlikte bizim olgumuzda malign değişim görülmedi. AHÖ yöntem ile yapılan çalışmaların en ilgi çekici yanı anöpoidinin nüks riski daha yüksek, yaşam süresi daha kısa ve daha hızlı progresif hastalığı düşündürmesidir^(13,14,15). Anöpoid DNA içeriğine sahip, karsinom tanısı almış olgumuz nüks olup 2 yıl önce geçirdiği operasyonda da Hürthle hücreli karsinom tanısı almıştı. Fakat ilk ameliyat materyaline ait parafin blokları elde edilemediği için DNA analizi yapılamadı. Olgunun ikinci operasyondan 5 ay sonraki takibinde uzak

metastaz saptanmadı. Greenebaum ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada ise bazı diploid DNA içeriğine sahip karsinomların metastaz yaptığı, fakat bunların anöpoid DNA içeriğine sahip karsinomlarda göre daha iyi prognoza sahip olduğu bildirilmektedir^(4,6). Bizim diploid DNA içeriğine sahip olan 4 tane Hürthle hücreli karsinom olgumuzda izlem süreleri kısa olmakla birlikte (7-12 ay) nüks veya metastaz görülmedi. Literatürde 2 cm den büyük adenomların malign değişim gösterebileceği ve bu nedenle total tiroidektomi yapılması gerektiği bildirilmektedir^(1,2,3,12). Bizim anöpoid DNA içeriğine sahip adenom tanılı olgumuzda tümör çapı 3 cm idi. 15 yıllık izleminde malign değişim görülmedi.

Sonuç olarak; bu çalışmada olgu sayısı az olmakla birlikte, Hürthle hücreli adenom veya karsinomların ayırımında DNA içeriğinin tek başına bir kriter olamayacağı, belki de bu konuda daha geniş serili çalışmaların yapılması ile daha güvenilir sonuçlar elde edilebileceği düşünüldü.

KAYNAKLAR

1. Gundry SR, Burney RE, Thompson NW, Lloyd R. Total thyroidectomy for Hürthle neoplasm of the thyroid. Arch Surg 1983; 118:529-532.
2. Caplan RH, Abella RM, Kissen WA. Hürthle cell tumors of the thyroid gland: A clinicopathologic review and long-term follow-up. JAMA 1984; 251: 3114-3117.
3. Gosain AR, Clark OH. Hürthle cell neoplasm: Malignant Potential. Arch Surg 1984; 119: 515-519.
4. El-Naggar AK, Batsakis JG, Luna MA, Hickey RC. Hürthle cell tumors of the thyroid: A flow cytometric DNA analysis. Arch Otolaryngol Head Neck Surg 1988; 114: 520-521.
5. McLeod MK, Thompson NJ, Hudson JL, Gaglio JA, Lloyd RV, Harness JK et al. Flow cytometric measurements of nuclear DNA and ploidy analysis in Hürthle neoplasms of the thyroid. Arch Surg 1988; 123: 849-854.
6. Greenebaum E, Koss LG, Elequin F, Silver CE. The diagnostic value of flow cytometric DNA measurement in follicular tumors of the thyroid gland. Cancer 1985; 56: 2011-2018.
7. Carcangui ML, Bianchi S, Savino D, Voynick IM, Rosai J. Follicular Hürthle cell tumors of the thyroid gland. Cancer 1991; 68: 1944-1953.
8. Ryan JJ, Hay ID, Grant CS, Rainwater LM, Farrow GM, Goellner JR. Flow cytometric DNA measurement in benign and malignant Hürthle cell tumors of the thyroid. World J Surg 1988; 12: 482-487.
9. Tan PBK, Van der Vis-Melsen MJE, Ingehoes R, De Fockert JA, Van der Vis K, Geldermans CA. Hürthle cell tumors of the thyroid gland: A review and four case reports. Neth J Med 1985; 28: 509.
10. Bronner MP, Celevenger CV, Edmonds PR, Lowell DM, McFarland MM, Livolsi VA. Flow cytometric analysis of DNA content in Hürthle cell adenomas and carcinomas of the thyroid. Am J Clin Pathol 1988; 89: 764-769.
11. Bondeson L, Azavedo E, Bondeson AG, Carpersson T, Ljungberg O. Nuclear DNA content and behavior of oxyphil thyroid tumors. Cancer 1986; 58: 672-675.
12. Har-el G, Hadar T, Segal K, Lewy R, Sidi J. Hürthle cell carcinoma of the thyroid gland: A tumor of moderate malignancy. Cancer 1986; 57: 1613-1617.
13. Coon J.S, Landay A.L., Weinsetin R.S. Biology of disease. Advances in flow cytometry for diagnostic pathology. Lab Invest 1987; 57: 453.
14. Herman C.J, Wallock J. DNA analysis of solid tumors: Practical value. In Coon J.S, Weinstein R.S (eds) Diagnostic flow cytometry. Baltimore, William and Wilkins, 1991: p:135.
15. Koss L.G, Czerniak B, Herz F, Wersto R.P. Flow cytometric measurement of DNA and other cell components in human tumors. A critical appraisal. Hum Pathol 1989; 20: 528.