

LARENKSİN KÜÇÜK HÜCRELİ NÖROENDOKRİN KARSİNOMLARINDA TTF-1 EKSPRESYONU

Dr. Yasemin ÖZLÜK, Dr. Mine G. GÜLLÜOĞLU

ÖZET: Küçük hücreli nöroendokrin karsinomlar larenkste nadir görülür. Ayırıcı tanı spektrumu geniş olmamakla birlikte, larenksin tipik ve atipik karsinoid tümörlerinin yanı sıra, metastatik küçük hücreli akciğer karsinomu da içermektedir. Bu çalışmada larenksin küçük hücreli nöroendokrin karsinomuna ait 4 olgu üzerinden literatür eşliğinde morfolojik ve immünohistokimyasal analiz sunulmaktadır. Primer larenks kaynaklı olan 3 vakada ve küçük hücreli akciğer karsinomu metastazı olan 1 vakada TTF-1 ekspresyonu saptandı. Bu veriler literatürdeki veriler ışığında değerlendirildiğinde, TTF-1 ekspresyonunun primer/metastatik küçük hücreli karsinom ayırımında tartışmalı olduğu sonucuna varıldı.

ANAHTAR KELİMELEER: Larenks, küçük hücreli nöroendokrin karsinom, TTF-1

SUMMARY: TTF-1 EXPRESSION IN SMALL CELL NEUROENDOCRINE CARCINOMAS OF THE LARYNX. Small cell neuroendocrine carcinomas of the larynx are uncommon neoplasms. Differential diagnosis includes a limited variety of tumors such as typical carcinoid and atypical carcinoid tumors of the larynx and metastatic small cell lung carcinomas. In this study, 4 cases of laryngeal small cell carcinoma of neuroendocrine type were studied for morphological and immunohistochemical features. Three primary laryngeal small cell carcinomas, as well as one metastatic small cell lung carcinoma were detected to be immunopositive for TTF-1. Considering literature data and our findings, the value of TTF-1 expression was found to be questionable in the differential diagnosis between primary and metastatic small cell carcinomas of the larynx.

KEY WORDS: Larynx, small cell neuroendocrine carcinoma, TTF-1

GİRİŞ

Larenksin nöroendokrin neoplazileri nadir görülen tümörlerdir. Bu tümörler 2005 WHO sınıflamasına göre dört başlık altında yer alırlar (Tablo-1) (1). Bunlar arasında atipik karsinoid en sık görülenidir (1). Larenksin küçük hücreli nöroendokrin karsinomu (LKHNEK) ise tüm larenks tümörlerinin %0,5'inden azını oluşturur. Altıncı-yedinci dekadlarda, erkeklerde ve sigara içenlerde daha sık görülen bu tümör (2), larenksin anatomik bölgelerinin üçünde de görülebilmeye karşın, supraglottik bölgede daha sıktır (1, 3). Morfolojik özellikleri ile akciğerin küçük hücreli karsinomları ile benzer özellikler taşırlar (1). Tedavi seçeneklerinin farklı olması ve diğer primer larenks malignitelerinden daha kötü prognozlu olmaları nedeni ile ayırıcı tanı dikkatle yapılmalıdır (4). Ayırıcı tanıya larenksin diğer nöroendokrin tümörleri, bazaloid tipte skuamöz hücreli karsinom, lenfoma ve nadir olmakla birlikte küçük hücreli akciğer karsinomu (KHAK) metastazı girmektedir.

Bu çalışmada, 4 LKHNEK olgusunda nöroendokrin belirleyicilerin yanısıra, akciğer ve tiroid dokusu için oldukça spesifik kabul edilen tiroid transkripsiyon faktör-1 (TTF-1) ekspresyonu immünohistokimyasal olarak araştırıldı ve tartışıldı (5).

GEREÇ VE YÖNTEM

İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi Patoloji Anabilim Dalı'nda 2000-2004 yılları arasında larenks lokalizasyonu küçük hücreli nöroendokrin karsinom tanısı almış 4 olgu çalışmaya alındı. Tümörlere ait makroskopik özelliklere patoloji raporlarındaki verilerden ulaşıldı. Hematoksilen-eozin ile boyalı lamalar ve ilk incelemenin yapıldığı dönemde uygulanmış immünohistokimyasal incele-

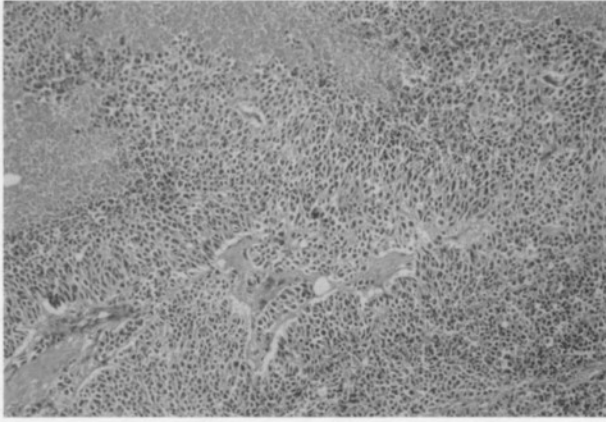
me lamaları tekrar gözden geçirilerek uygun olan bloklar seçildi. Tüm vakalarda immünohistokimyasal inceleme standardize edilmek amacı ile seçilen bloklara, önceki incelemede uygulanan antikorlara bakılmaksızın, nöronspesifik enolaz (NSE), kromogranin A, sinaptofizin, CD56, TTF-1, pansitokeratin ve LCA antikorları standart avidin-biotin-peroksidaz kompleksi tekniği kullanılarak uygulandı (Tablo 2). NSE, kromogranin A, sinaptofizin ve pansitokeratin ile sitoplazmik boyanma; CD56 ve LCA ile membranöz boyanma; TTF-1 ile nükleer boyanma varlığı araştırıldı.

BULGULAR

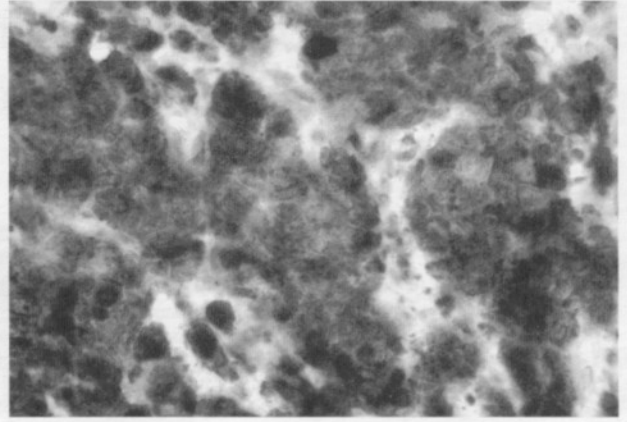
Hastaların yaşları 49-58 arasında (ortalama 52,5) değişmekte idi. Hastalardan ikisi erkek, ikisi kadındı. Birinde, yapılan eksizyon tipi total larenjektomi, ikisinde ise supraglottik larenjektomi idi. Olguların birinin konsültasyonu amacıyla hazır blokları tarafımıza gönderildiğinden bu hasta ile ilgili detaylı makroskopik inceleme sonuçlarına ulaşılamadı, ancak hastanın daha önceden KHAK tanısı almış olduğu bilinmekte idi. Diğer üç olguda ise vücut taramalarında akciğerde kitle varlığı söz konusu de-

TABLO 1: LARENKSİN NÖROENDOKRİN TÜMÖRLERİNİN 2005 WHO SINIFLAMASI (1)

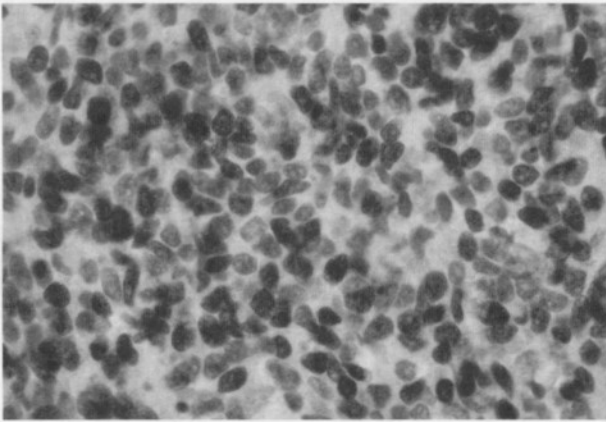
Terminoloji
Tipik karsinoid
Atipik karsinoid
Küçük hücreli karsinom, nöroendokrin tip
Kombine nöroendokrin tipte küçük hücreli karsinom ve küçük hücreli dışı karsinom (skuamöz hücreli karsinom, adenokarsinom,...)
Paragangliyoma



Resim 1: Hiperkromatik çekirdekli, dar sitoplazmalı küçük hücreli malign tümöral infiltrasyon ve arada geniş nekroz alanları (HE x200).



Resim 2: Nöroendokrin belirleyicilerden NSE ile kuvvetli pozitif immünreaktivite (anti-NSE x400).



Resim 3: Tümör hücrelerinde TTF-1 ile kuvvetli pozitif nükleer immünreaktivite (anti-TTF-1 x400).

ğildi. Konsültasyon materyali dışındaki tümörlerin ikisi supraglottik, biri glottik-supraglottik yerleşimli olup, tümör çapları ortalama 2,6 cm (1,7-4 cm) idi. Tümörler makroskopik olarak polipoid/nodüler tarzda gelişme gösteren, submukozal yerleşimli kitleler şeklinde izlendi. Mikroskopik incelemede malign tümöral gelişmenin, subepitelyal alanda kordon ve diziler şeklinde, yer yer solid yapıda gruplar oluşturan küçük hücrelerden meydana geldiği saptandı. Tümöral hücreler, nükleol içermeyen hiperkro-

matik çekirdekli, dar sitoplazmalı, yer yer pleomorfik yapıda hücreler idi (Resim 1). Bütün tümörlerde yüksek mitotik aktivite ve yaygın lenfovasküler invazyon mevcuttu. Yer yer nekroz ve ezilme artefaktı içeren hücre grupları görüldü. İmmünohistokimyasal incelemede tümörlerin hepsinde (%100) nöroendokrin belirleyicilerden NSE (Resim 2) ve CD56 ile kuvvetli diffüz pozitif immünreaktivite saptandı. Kromogranin A immünreaktivitesi iki tümörde fokal, ikisinde ise diffüz olmak üzere pozitif bulundu (%100). Sinaptofizin ile tümörlerin üçünde (%75) kuvvetli diffüz pozitif reaksiyon belirlendi. Tümörlerden birinde ise sinaptofizin ile immünreaksiyon görülmedi. Bütün tümörlerde pansitokeratin diffüz pozitif bulunurken, LCA negatif bulundu. TTF-1 tüm tümörlerde kuvvetli ve diffüz pozitif nükleer immünreaksiyon gösterdi (Resim 3). Olgulara ait klinikopatolojik ve immünohistokimyasal özellikler Tablo 3'de özetlenmiştir.

TARTIŞMA

Larenksin nöroendokrin tümörleri oldukça nadir görülmele birlikte çeşitli tümörler ile ayırıcı tanı güçlüklerine yol açabilir. Ayırıcı tanıya giren en önemli tümörler arasında larenksin tipik ve atipik karsinoid tümörleri, KHAK'nin larenkse metastazı, bazaloid tipte skuamöz hücreli karsinomlar ve lenfomalar yer alır (1).

Histomorfolojik olarak nöroendokrin fenotip gösteren tümörlerde, nöroendokrin diferansiyasyon varlığı en az

TABLO 2: İMMÜNHİSTOKİMYASAL İNCELEMEDE KULLANILAN ANTİKORLAR

Antikor	Kaynak	Klon	Dilüsyon	İnkübasyon
Pansitokeratin	NeoMarkers, CA, USA	AE1/AE3	1/100	1 saat
LCA	NeoMarkers, CA, USA	Coctail, PAN-LCA	1/100	1 saat
NSE	NeoMarkers, CA, USA	E27	1/400	1 saat
Kromogranin A	NeoMarkers, CA, USA	LK2H10+PHE5	1/200	1 saat
Sinaptofizin	NeoMarkers, CA, USA	Polyclonal	1/100	1 saat
CD56	NeoMarkers, CA, USA	123C3.05	1/100	2 saat
TTF-1	Novocastra, New Castle, UK	SPT24	1/100	1 saat

(The Turkish Journal of Pathology)

TABLO 3: KLİNİKOPATOLOJİK VE İMMÜNHİSTOKİMYASAL İNCELEME SONUÇLARI

	Olgu 1	Olgu 2	Olgu 3	Olgu 4
Protokol no	4378-2000	31598-2003	17407-2004	7438-2004
Hasta yaşı	49	49	54	58
Cinsiyet	K	K	E	E
Materyalin cinsi	Supraglottik larenjektomi	Supraglottik larenjektomi	Total larenjektomi	Konsültasyon
Tümör lokalizasyonu	Supraglottik	Supraglottik	Glottik-supraglottik	?*
Tümör çapı	2 cm	1,7 cm	4 cm	?*
Pansitokeratin	(+)	(+)	(+)	(+)
LCA	(-)	(-)	(-)	(-)
NSE	(+)	(+)	(+)	(+)
Kromogranin A	(+) fokal	(+)	(+)	(+) fokal
Sinaptofizin	(-)	(+)	(+)	(+)
CD56	(+)	(+)	(+)	(+)
TTF-1	(+)	(+)	(+)	(+)

*Konsültasyon materyali tarafımıza gönderilirken bilinen primer küçük hücreli akciğer karsinomu mevcuttu. Detaylı makroskopik ve klinik inceleme bulgularına ulaşılmadı.

iki immünhistokimyasal nöroendokrin belirleyici ile kanıtlanmalıdır. NSE ve kromogranin en yararlı iki belirleyici olarak bildirilmektedir (6). Bizim çalışmamızda olguların tümünde NSE ve CD56 ile kuvvetli pozitif immün yanıt alınırken, kromogranin ve sinaptofizin ekspresyonları şiddet ve yaygınlık açısından çeşitlilik göstermekteydi. Bu nedenle farklı nöroendokrin belirleyicilerin bir arada kullanılması önem taşımaktadır.

Larenksin primer nöroendokrin tümörleri tipik/atipik karsinoidler ile LKHNEK'lerdir. Bunlar arasındaki ayırıcı tanıyı histomorfolojik özelliklere dayanarak yapmak genellikle mümkündür. LKHNEK'lerde hücrelerde nükleol belirginliği yoktur. Sitoplazmalar dardır ya da seçilemez. Nekroz ve yüksek mitotik aktivite belirgin özelliklerdir. Ayrıca, çekirdeklerde 'molding' olarak tarif edilen ve küçük hücreli karsinomlar için tanımlanmış olan histolojik bulgu bu tümörlerde daha dikkat çekicidir (1). Atipik karsinoid ve LKHNEK arasında ayırıcı tanı yapmak amacı ile kullanılacak bir immünhistokimyasal belirleyici henüz tanımlanmamıştır. Atipik karsinoidlerde TTF-1'in genellikle negatif olduğunu belirten Hirsch ve ark.'ları oldukça düşük bir oranda fokal zayıf TTF-1 immünreaktivitesi saptamışlardır (7). LKHNEK'lerde TTF-1'in pozitif olduğu bildirilmiş olmakla birlikte (1), bu konuda geniş vaka serilerini kapsayan çalışmalara literatürde rastlanmamıştır. Bizim çalışmamızda olguların tümünde TTF-1 ile kuvvetli pozitif immün yanıt belirlenmiştir. Bu verilerin ışığında atipik karsinoid/LKHNEK ayırımında TTF-1 antikorundan yararlanılabileceği sonucu çıkartılabilir.

Metastatik KHAK ile LKHNEK'ler arasında ayırıcı tanıda kullanılabilecek morfolojik ve immünhistokimyasal kriter yoktur. Olgularımızın üçünde, tespit edilen bir akciğer kitlesi olmadığından bu hastalar primer larenks malignitesi olarak kabul edilmiş; konsültasyon olarak incelenen, bilinen bir KHAK mevcut olan olgu ise akciğer ma-

lignitesinin larenkse metastazı şeklinde yorumlanmıştır. KHAK'lerin nadir de olsa larenkse metastaz yapabileceği bildirilmektedir (1). KHAK'lerde de %90'lara yaklaşan oranlarda TTF-1 pozitivitesi bilinmektedir (8). TTF-1'in, akciğer kaynaklı veya akciğer dışı küçük hücreli karsinomlar arası ayırıcı tanıda yararlı olmadığını bildiren çalışmalar literatürde yer almaktadır (9, 10). Larenksin nöroendokrin tümörlerinin tedavi yaklaşımları ve sürvi beklentilerinin, bu grup içerisinde yer alan tümörler arasında farklılıklar göstermesi ayırıcı tanının önemini arttırmaktadır (11). Bu nedenle primer/metastatik küçük hücreli karsinom ayırımında detaylı klinik ve radyolojik inceleme büyük önem taşımaktadır.

Bazaloid tipte skuamöz hücreli karsinomlar özellikle küçük biyopsilerde ayırıcı tanı güçlüklerine yol açar. Nükleol belirginliği, skuamöz hücre komponentinin ve kist benzeri boşlukların varlığı ve TTF-1 immünreaksiyonunun olmaması ayırıcı tanıda yardımcı parametrelerdir (1). Biyopsinin yeterli büyüklükte ve derinlikte olması doğru tanı için önemli olan diğer bir noktadır (12). Bazaloid tipte skuamöz hücreli karsinomlarda nöroendokrin hücre belirleyicileri ile fokal pozitiflik görülebildiği de akılda tutulmalıdır (13).

Sonuç olarak, günlük patoloji uygulamalarında standart ve vazgeçilmez olan histomorfolojik inceleme, LKHNEK'li olgularda da ayırıcı tanıya giderken baz alınmalı, histomorfolojik bulgular immünhistokimyasal veriler ile desteklenmelidir. LKHNEK'nin primer olabileceği gibi sekonder olma olasılığı da hatırlanmalı, detaylı klinik ve radyolojik incelemeye önem verilmelidir.

KAYNAKLAR

1. Barnes L. Neuroendocrine tumours. In: Barnes L, Eveson JW, Reichart P, Sidransky D, (eds). Pathology and Genetics. Head and Neck Tumours. Lyon: IARC Press, 2003; pp. 135-139.

2. Gnepp DR. Small cell neuroendocrine carcinoma of the larynx. A critical review of the literature. *ORL J Otorhinolaryngol Relat Spec* 1991; 53: 210-219.
3. Michaels L, Hellquist HB. Nonepidermoid epithelial and neuroectodermal neoplasms. In: Michaels L, Hellquist HB, (eds), *Ear, Nose and Throat Histopathology*, 2nd ed., Springer, London, 2001; pp.415-427.
4. Soga J, Osaka M, Yakuwa Y. Laryngeal endocrinomas (carcinoids and relevant neoplasms): analysis of 278 reported cases. *J Exp Clin Cancer Res* 2002; 21: 5-13.
5. Lazzaro D, Price M, de Felice M, Di Lauro R. The transcription factor TTF-1 is expressed at the onset of thyroid and lung morphogenesis and in restricted regions of the fetal brain. *Development* 1991; 113 :1093-1104.
6. Overholt SM, Donovan DT, Schwartz MR, Laucirica R, Green LK, et al. Neuroendocrine neoplasms of the larynx. *Laryngoscope* 1995; 105: 789-794.
7. Hirsch MS, Faquin WC, Krane JF. Thyroid transcription factor-1, but not p53, is helpful in distinguishing moderately differentiated neuroendocrine carcinoma of the larynx from medullary carcinoma of the thyroid. *Mod Pathol* 2004; 17: 631-636.
8. Zamecnik J, Kodet R. Value of thyroid transcription factor-1 and surfactant apoprotein A in the differential diagnosis of pulmonary carcinomas: a study of 109 cases. *Virchows Arch* 2002; 440: 353-61.
9. Kaufmann O, Dietel M. Expression of thyroid transcription factor-1 in pulmonary and extrapulmonary small cell carcinomas and other neuroendocrine carcinomas of various primary sites. *Histopathol* 2000; 36: 415-420.
10. Agoff SN, Lamps LW, Philip AT, Amin MB, Schmidt RA, et al. Thyroid transcription factor-1 is expressed in extrapulmonary small cell carcinomas but not in other extrapulmonary neuroendocrine tumors. *Mod Pathol* 2000; 13: 238-242.
11. Ferlito A, Barnes L, Rinaldo A, Gnepp Dr, Milroy CM. A review of neuroendocrine neoplasms of the larynx: update on diagnosis and treatment. *J Laryngol Otol* 1998; 112: 827-834.
12. Shiotani A, Kawaura M, Fukuda H, Tanaka Y, Sako T, et al. Primary small cell carcinoma of the larynx. *Auris Nasus Larynx* 1994; 21: 126-131.
13. Morice WG, Ferreiro JA. Distinction of basaloid squamous cell carcinoma from adenoid cystic and small cell undifferentiated carcinoma by immunohistochemistry. *Hum Pathol* 1998; 29: 609-612.