

FİBROMATOZİS / NODÜLER FASİİTİS BENZERİ STROMALI PAPİLLER TİROİD KARSİNOMU: OLGU SUNUMU*

Dr. Nilgün KAPUCUOĞLU**, Dr. Fahriye KILINÇ**, Dr. Sema BİRCAN**, Dr. İ. Metin ÇİRİŞ**,
Dr. Nermin KARAHAN**, Dr. Özden ÇANDIR**

ÖZET: Fibromatozis veya nodüler fasiitis benzeri stromalı papiller karsinom son derece nadir görülen bir varyanttır. Otuz yedi yaşında kadın hastanın 12x7x5 cm ölçülerindeki bilateral total tiroidektomi materyalinin kesitinde uzun çapı 8 cm, gri-beyaz, çevre tiroid dokusundan düzgün sınırla ayrılan nodüler lezyon görüldü. Mikroskopik incelemede geniş alanlarda çaprazlaşan demetler oluşturan veya fibromikzoid stroma içerisinde bir organizasyon göstermeyen, uniform, belirgin atipi göstermeyen iğsi hücreler ve arada klasik nükleer özellikleri taşıyan papiller ve folliküler yapılardan meydana gelen papiller karsinom alanları saptandı. Stromal iğsi hücrelerde nadir mitoz görüldü. Yapılan immünohistokimyasal incelemede stromal hücrelerde vimentin ve düz kas aktini ile pozitifite tespit edildi. Desmin, S-100, CD34 ve pansitokeratin ile stromal hücrelerde boyanma görülmeydi. Histomorfolojik ve immünohistokimyasal boyanma özellikleri birlikte değerlendirildiğinde stromal hücrelerin miyofibroblastik orijinli olabileceği düşünüldü. Fibromatozis/nodüler fasiitis benzeri stromalı papiller tiroid karsinomunun stromasının histogenezi ve bu tümörün ayırıcı tanısına giren lezyonlar literatür bilgileri eşliğinde sunuldu.

ANAHTAR SÖZCÜKLER: Tiroid, papiller karsinom, fibromatozis benzeri stroma

SUMMARY: PAPILLARY THYROID CARCINOMA WITH FIBROMATOSIS/NODULAR FASCIITIS-LIKE STROMA: A CASE REPORT. Papillary thyroid carcinoma with fibromatosis-like or nodular fasciitis-like stroma is a very rare variant. There was a 8 cm, well delineated grayish-white nodular lesion, which measured 12x7x5 cm, on the cut-surface of the bilateral total thyroidectomy material of the 37-year-old woman. Microscopically the tumor was largely composed of uniform spindle cells without significant atypia with long fascicles or fibromyxoid stroma without organization, and there were papillary carcinoma areas composed of papillary and follicular components with classical nuclear features. There were rare mitosis within stromal spindle cells. Immunohistochemically stromal cells were positive for vimentin and smooth muscle actin. There were no staining with desmin, S-100, CD34 and pancytokeratin. Morphological and immunohistochemical features have suggested that stromal cells may be of myofibroblastic origin. In this paper the histogenesis of stromal cells of the papillary thyroid carcinoma with fibromatosis/nodular fasciitis-like stroma, and the lesions within the differential diagnosis of this tumor are evaluated.

KEY WORDS: Thyroid, papillary thyroid carcinoma, fibromatosis-like stroma

GİRİŞ

Papiller tiroid karsinomu en sık görülen tiroid malignitesidir. Tanı papiller yapıdan çok nükleer özelliklere (nükleer çentik, nükleer yığılma, buzlu cam nükleus, nükleer psödoinklüzyon) dayanılarak konulmaktadır ve günümüzde bazıları farklı prognoza sahip pek çok morfolojik varyant tanımlanmıştır. Fibromatozis/nodüler fasiitis benzeri stromalı (F/NFBS) varyant ise son derece nadir görülen özel bir tiptir (1-4).

Olgumuz nadir görülen bir tip olması nedeniyle stromal değişikliklerin histogenezi ve ayırıcı tanıya giren lezyonlar açısından sunuldu.

OLGU SUNUMU

Birkaç aydır süren nefes almada zorluk, boğazda şişlik yakınmasıyla doktora başvuran 37 yaşındaki kadın hastaya multinodüler guvatr ön tanısıyla tetkiklere başlandı. Fizik muayenede palpabl olan tiroide, sağ lobda bir, solda 4 cm çapında başka bir nodül üzere iki nodül palpe edildi. Boyunda lenfadenopati tespit edilmedi. Tiroid USG'de istmusta 40x29 mm hipoekoik kitle, sol lobda 65x40 mm boyutunda kistik kitle tespit edilen hastanın, tiroid fonksiyon test sonuçları normal sınırlarda bulundu. Hastaya yapılan tiroid İİAB'nin malignite kuşkulu olarak rapor edilmesi üzerine operasyona alınan hasta-

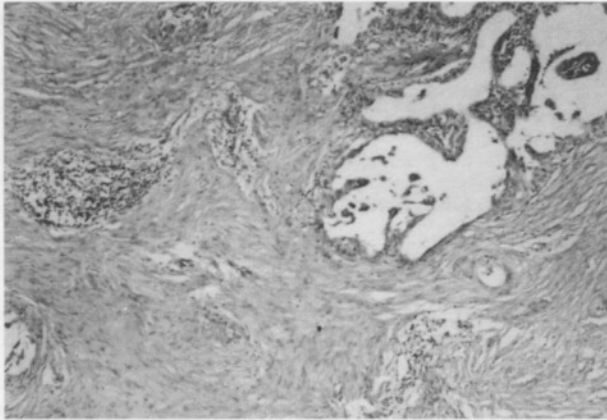
nın tiroidektomi materyali intraoperatif konsültasyon amacıyla bölümümüze gönderildi. "Frozen-section" için alınan örneklerde geniş alanlarda uniform iğsi hücreler, arada çok az folliküler yapının görülmesi üzerine tanının parafin takip sonucuna verileceği bildirildi.

Kırmızı-pembe renkte 12x7x5 cm ölçülerinde bilateral total tiroidektomi materyali kesitinde 8x6.5x5 cm ölçülerinde gri-beyaz, çevre tiroid dokusundan düzgün sınırla ayrılan, geniş alanda normal yapıyı ortadan kaldıran lezyon görüldü. Çevre tiroid dokusunda bir özellik izlenmedi. Mikroskopik incelemede çevre nonneoplastik tiroid dokusu ve kapsülü aştığı alanlarda çevre kas dokusuna infiltrasyon gösteren geniş alanlarda uniform, belirgin atipi içermeyen iğsi hücrelerden oluşan lezyon görüldü. Bu iğsi hücreler birbiriyle çaprazlaşan demetler oluşturmada ya da fibromikzoid stromada daha düzensiz dağılım göstermekte idi. Nükleuslar ince kromatinli idi. Nükleol belirgin değildi. Bu hücrelerde nadir mitoz görüldü. Arada seyrek mast hücreleri vardı. Yer yer damarlar etrafında mononükleer hücre infiltrasyonu dikkati çekti. Geniş alanlarda yukarıda tanımlanan özellikte stroma izlenmekle birlikte yer yer buzlu cam nükleuslu, nükleer çentikli, nükleer yığılma gösteren, eozinofilik alçak kolumnar hücrelerin oluşturduğu fibrovasküler stromalı papiller yapılar ve folliküllerden oluşan papiller karsinom odakları görüldü (Resim 1, 2). Papiller karsinomu oluşturan hücrelerin sitoplazmaları bazı alanlarda skuamoid nitelik almıştı. Psammom cismi ve kalsifikasyon görülmedi. Çevre tiroid dokusu koloidal guvatr ile uyumlu olarak değerlendirildi.

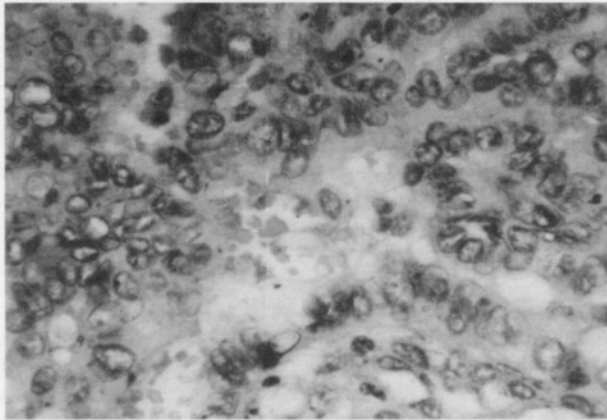
Yapılan immünohistokimyasal incelemede stromal hücrelerde vimentin (NeoMarkers, 1:100) ile diffüz, düz kas

* XVII. Ulusal Patoloji Sempozyumunda (Gaziantep, 1-6 Ekim 2004) poster bildirisi olarak sunulmuştur.

** Süleyman Demirel Üniversitesi Tıp Fakültesi, Patoloji Anabilim Dalı, Isparta



Resim 1: Birbirine çaprazlaşan işi hücreler arasında papiller karsinom odağı (Hematoksilen Eosin x 40)



Resim 2: Papiller karsinom odağında buzlu cam nükleuslu, nükleer kümelenme ve nükleer çentik gösteren nükleuslu kolumnar sitoplazmalı hücreler (Hematoksilen Eosin x 400)

aktini (NeoMarkers, 1:100) ile lezyon periferinde daha yaygın ortarlarda ise odakal sitoplazmik immünreaktivite görüldü. Desmin (NeoMarkers, 1:50), S-100 (NeoMarkers, 1:50), CD34 (NeoMarkers, 1:100), pansitokeratin (NeoMarkers, 1:50) ve tiroglobulin (Labvision, 1:500) ile stromal hücrelerde boyanma saptanmadı. Papiller karsinom alanlarında ise vimentin, pansitokeratin ve tiroglobulin ile boyanma vardı, diğer belirleyicilerle boyanma yoktu. Olgu bu morfolojik ve immünhistokimyasal boyanma özellikleriyle F/NFBS papiller karsinom olarak değerlendirilmiştir.

TARTIŞMA

Tiroid papiller karsinomunda değişik oranda fibröz stroma, zaman zaman hiyalin bantlar görülebilir (1-3,5). Fakat olgumuzda olduğu gibi fibroblastik stromal proliferasyonun hakim olduğu pattern nadirdir (1-5). Günümüze kadar İngilizce literatürde bu tip 16 olgu yayımlanmıştır (4).

F/NFBS papiller karsinomda stromal hücreler olgumuzda olduğu gibi uniform, hafif veya orta derecede atipi gösteren, nadir mitoz izlenen, çaprazlaşan demetler yapan işi hücrelerdir (1-4,6,7). Bazı olgularda stromanın yer yer mikzoid nitelikte olduğu bildirilmiştir (1,3).

Yapılan immünhistokimyasal çalışmalarda miyofibroblastlarda çeşitli hücre iskelet profilleri tespit edilmiştir. Sa-dece vimentin, vimentin+düz kas aktini, vimentin+düz kas aktini+desmin, vimentin+desmin, vimentin+düz kas aktini+düz kas miyozin ağır zincirleri±desmin ekspresyonu görülebilir (8). Olgumuzda stromal hücrelerde vimentin ve düz kas aktini ekspresyonu tespit edilmiştir. Bu immünhistokimyasal boyanma özellikleri miyofibroblastik fenotip ile uyumludur. Yapılan çoğu çalışmada stromal hücrelerde vimentin ve düz kas aktini ile boyanma tespit edilmiştir (1-4,6). Bu iki belirleyiciye ek olarak desmin ile boyanma tespit edilen olgular da vardır (1-3,6). İmmünhistokimyasal ve ultrastrüktürel çalışmalar F/NFBS papiller karsinomda stromal hücrelerin miyofibroblast olduğunu göstermiştir (1-4,6). Bu tümörlerdeki stromal hücrelerin belirgin atipi göstermemesi ve metastaz yapan az sayıda olguda metastazda stromal hücrelerin bulunmayışı nedeniyle bu stromal değişiklik reaktif olarak değerlendirilmiştir (1-4,6,7). Olgumuzda da stromal hücrelerde belirgin atipi görülmemesi, boyanma özellikleri reaktif miyofibroblastik proliferasyon olduğunu düşündürmektedir.

Miyofibroblastlar başta TGF- β 1 olmak üzere pek çok sitokin etkisiyle fibroblastlardan, daha az oranda ise damar düz kas hücreleri, perisitler ve özelleşmiş lokal mezankimal hücrelerden köken alabilirler (8). Toti ve ark.'ları (2) yaptıkları çalışmada hem F/NFBS papiller karsinomlu 2 olgularında hem de diğer papiller karsinomlarda (7/15) tiroisitlerde immünhistokimyasal olarak TGF- β ekspresyonu ve sekresyonu tespit etmişlerdir. Naganuma ve ark.'ları (4) ise karsinoma komşu fibroblastlarda TGF- β 1 ve β 2, PDGF α ve β reseptörlerini immünhistokimyasal olarak pozitif bulmuşlardır. TGF- β ekspresyonunu ise karsinom hücrelerinde ve diğer alanlardaki fibroblastlarda tespit edememekle birlikte bunu parafin kesitlerde yapılan boyamanın çok hassas olmayabileceğine bağlamışlardır. Bu bulgular stromal proliferasyonun neoplastik hücrelerden salınan sitokinlere bağlı olabileceğini düşündürmektedir.

Chan ve ark.'ları (1) stromal proliferasyonun daha önce yapılan İİAB'ye bağlı olabileceğini ileri sürmüşlerse de bu görüşü kendileri de desteklememişlerdir. Çünkü bu stromal reaksiyon İİAB yapılmayan olgularda da görülmüştür (1,2), İİAB'ye bağlı oluşan granülasyon dokusundan çok daha yaygındır, İİAB ve cerrahi arasında geçen süre ile morfolojik reaksiyon arasında korelasyon yoktur (1). Olgumuzda da operasyondan 3 hafta önce İİAB yapılmıştır, fakat geçen süre ve fibroblastik proliferasyonun yaygınlığı stromal değişikliklerin İİAB'ye bağlı olabileceğini düşündürmemektedir.

Olgumuzda olduğu gibi bu tip lezyonların özellikle "frozen-section" ile değerlendirilmesi tanıda sorunlara neden olabilmektedir. Literatürde "frozen-section" çalışılan bir olgu fibroproliferatif lezyon olarak değerlendirilmiştir (1). Olgumuzda ise fibroproliferatif bir lezyon, Riedel tiroiditi, hücreler belirgin atipi içermemesine rağmen anaplastik karsinom olasılığı düşünülerek bir sonuç verilmeyip, olgu parafin takibe bırakılmıştır. Riedel tiroiditinde daha sklerotik fibrozis, kronik inflamatuvar hücre infiltrasyonu, flebit görülür ve epitelyal hücreler papiller karsinomun sitolojik özelliklerini taşımaz, papiller yapı oluşturmaz. Ayrıca bu tip olgularda tiroid çevre dokulardan güçlkle ayrılır, oysa ki olgumuzda ve kaynaklarda bildirilen olgularda

(The Turkish Journal of Pathology)

tiroid çevre dokudan rahatlıkla ayrılmıştır (1). Anaplastik karsinomda ise hücresel atipi çok belirgindir. Günümüze kadar tiroide nodüler fasiitis bildirilmemiştir. Baş-boyun bölgesinde fibromatozis sık görülse de primer tiroid kaynaklı çok az vaka bildirilmiştir (1). Ayrıca papiller karsinomun diffüz sklerozan varyantında da stromada belirgin fibrozis vardır. Fakat bu lezyonlarda tiroide yarık benzeri yapılar içinde çok sayıda küçük papiller oluşum, yaygın skuamöz metaplazi, çok sayıda psammom cisimciği ve belirgin lenfosit infiltrasyonu vardır (5). Bu nedenle tiroide "frozen-section" için alınan örneklerde belirgin fibroblastik proliferasyon görülüyorsa anaplastik karsinom, daha önce yapılan İİAB'ye bağlı değişiklikler, Riedel tiroiditi, bu bölgede lokalize olabilecek mezankimal tümörler yanı sıra farklı stromal reaksiyonların eşlik ettiği papiller karsinom da akla gelmelidir.

KAYNAKLAR

1. Chan JKC, Carcangiu ML, Rosai J. Papillary carcinoma of thyroid with exuberant nodular fasciitis-like stroma. *Am J Clin Pathol* 1991;

95: 309-414.

2. Toti P, Tanganelli P, Schürfeld K, Stumpo M, Barbagli L, Vatti R, Luzi P. Scarring in papillary carcinoma of the thyroid: report of two new cases with exuberant nodular fasciitis-like stroma. *Histopathology* 1999;35: 418-422.
3. Mizukami Y, Kurumaya H, Kitagawa T, Minato H, Nonomura A, Michigishi T, Noguchi M. Papillary carcinoma of the thyroid gland with fibromatosis-like stroma: a case report and review of the literature. *Mod Pathol* 1995; 8: 366-370.
4. Naganuma H, Iwama N, Nakamura Y, Ohtani Y, Ohtani H, Takaya K, Sakai N. Papillary carcinoma of the thyroid gland forming a myofibroblastic nodular tumor: report of two cases and review of the literature. *Pathol Int* 2002; 52: 54-58.
5. Rosai J, Carcangiu ML, DeLellis RA: Tumors of the Thyroid Gland . 3rd Series, fascicle 5. Ed: Rosai RJ, Sobin L. Washington DC, AFIP, 1992; pp. 96-114.
6. Terayama K, Toda S, Yonemitsu N, Koike N, Sugihara H. Papillary carcinoma of the thyroid with exuberant nodular fasciitis-like stroma. *Virchows Arch* 1997; 431: 291-295.
7. Us-Krasovec M, Golouh R. Papillary thyroid carcinoma with exuberant nodular fasciitis-like stroma in a fine needle aspirate. *Acta Cytol* 1999; 43: 1101-1104.
8. Schürch W, Seemayer TA, Gabbiani G. Myofibroblast. In: Sternberg SS, ed. *Histology for Pathologists*. 2nd ed. Philadelphia: Lippincott-Raven Publishers, 1997; pp.129-165.