

TİROİD PAPİLLER KARSİNOMU "TALL CELL" VARYANTI: İKİ OLGU NEDENİYLE*

Tall cell variant of thyroid papillary carcinoma: Evaluation of two cases

İnanç Elif GÜRER¹, Harun ÇIRALIK², Nurhan ŞAHİN², Mustafa ŞARE³, Levent SAYDAM⁴

Özet: Papiller karsinom, tiroid gland karsinomlarının en sık görülen tipi olup folliküler, enkapsüle, diffüz sklerozan, kolumnar ve tall cell varyant gibi pek çok alt grubu tanımlanmıştır. Nadir varyant olan "tall cell" varyant ise 1976 senesinde Hawk ve Hazard tarafından tanımlanmış olup, tüm tiroid papiller karsinomları içinde agresif seyirli ve % 20-25 mortaliteye sahip bir grubu oluşturmaktadır. Tiroid papiller karsinomun "tall cell" varyantı genellikle büyük olup, makroskopik olarak belirgin papiller paterne sahiptir. Ortalama görülme yaşı ise, klasik papiller karsinoma göre daha yüksektir. Bu çalışmada tiroid papiller karsinomu "Tall cell varyant" tanısı alan iki olgu değerlendirilmiştir.

Abstract: Papillary carcinoma is the most frequent histopathological type of thyroid gland carcinomas, among which numerous subtypes such as follicular, encapsulated, diffuse sclerosing, columnar, and tall cell variants have been described. "Tall cell" variant is a rare subtype which was first described by Hawk and Hazard in 1976. Main feature of this subtype is the aggressive clinical trial and mortality rates around 20-25%. Tall cell papillary carcinomas of the thyroid gland are often large neoplasms and have a conspicuously papillary gross pattern. The average age of patients is greater than that of patients with conventional papillary carcinoma. In this manuscript, two cases of "tall cell" variant is discussed and the literature is reviewed.

Anahtar Kelimeler: Papiller karsinom, Tiroid bezi

Key Words: Thyroid gland, Papillary carcinoma

Papiller karsinom, tiroid gland karsinomlarının en sık rastlanan tipidir. Histomorfolojik heterojenite göstermesi nedeniyle de pek çok varyantı tanımlanmıştır (2-4). "Tall cell" varyant, ilk kez Hawk ve Hazard tarafından 1976 senesinde tanımlanmıştır (1). Bu varyant, lokal olarak agresivite göstermesi ve sağ kalım oranının oldukça kısa olması gibi nedenlerle önem taşır. Tümör, tanı konduğunda, klasik papiller karsinoma göre daha büyük ve sıklıkla tiroid dışına yayılmış olma eğilimindedir. "tall cell" varyant yaşlı hastalarda daha sık tanımlanmış olup, klasik histopatolojik

özellği, papiller karsinomun patolojik bulguları yanısıra, boyları enlerinin iki katı kadar olan hücrelerin, tümörün en az % 30-50 sini oluşturmasıdır (3-6). Bu çalışmada biri 63 yaşında kadın, diğeri 46 yaşında erkek hasta olmak üzere klinik izlemleri elde edilebilen iki vaka, yeni literatür bilgileri eşliğinde tekrar gözden geçirilmiş ve patolog ile klinisyenin önem vermesi gereken noktalar vurgulanmıştır.

OLGU SUNUMLARI

Beş yıldır boyun orta hatta şişlik hikayesi olan 63 yaşındaki kadın hastanın fizik muayenesinde, tiroid lojunda 5x4 cm ölçülerinde kitle ve vokal kord paralizisi tesbit edilerek operasyona alındı. Ameliyat materyali 10x6x5 ve 15x10x4 mm ölçülerde gri kahverenkte kesit yüzeyli, kolloidden fakir görünümde izlenen subtotal tiroidektomi materyali şeklindeydi. Patoloji sonucu, papiller karsinom "tall

*Ekim 1996 XII. Ulusal Patoloji Kongresi
Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi ANTALYA
Patoloji. Y.Doç.Dr.¹
İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi, Turgut Özal Tıp Merkezi
Patoloji. Dr.², Genel Cerrahi. Doç.Dr.³, KBB. Doç.Dr.⁴.

Geliş tarihi: 11 Kasım 1998

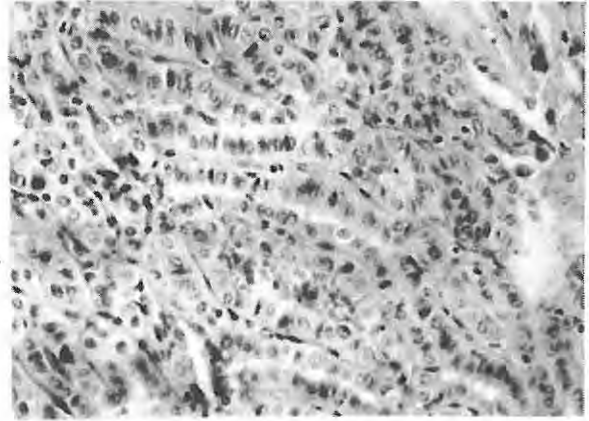
cell" varyant olarak rapor edildi. Hasta bu sonuç üzerine tekrar operasyona alındı. Total tiroidektomi materyali 50 gr ağırlıkta 8x5x3 cm ölçülerde, dış yüzü düzensiz görünümde, sol lobu tamamen sert palpe edilen, sağ lobda ise posterior kısmı sert olarak palpe edilen, kolloidden fakir, gri kahverenkte tiroid dokusu ile beraberinde çevre yumuşak dokular, kas dokusu, sağ ve sol parajugüler lenf nodu diseksiyon materyali şeklindeydi.

İkinci olgu olan 46 yaşındaki, boyunda şişlik şikayeti ile başvuran erkek hastanın fizik muayenesinde tiroid sol lobda sert, lobüle, fikse kitle tesbit edilerek, kitleye ince iğne aspirasyon biyopsisi (İİAB) uygulandı. İİAB sonucu "papiller karsinom yönünden şüpheli yayma" olarak yorumlanınca, hasta operasyona alındı. Papiller karsinom olarak rapor edilen frozen section inceleme sonucu da dikkate alınarak total tiroidektomi uygulandı. Gönderilen materyal, 50 gr ağırlıkta, 10x4.5x2 cm ölçülerde tiroidektomi materyali şeklindeydi. Kesitinde, etraf tiroid dokusundan psödokapsül ile ayrılmış, 2.5 cm çapta açık kahverenkte ortası kanamalı nodüler gelişim dışında belirgin bir patoloji izlenmedi.

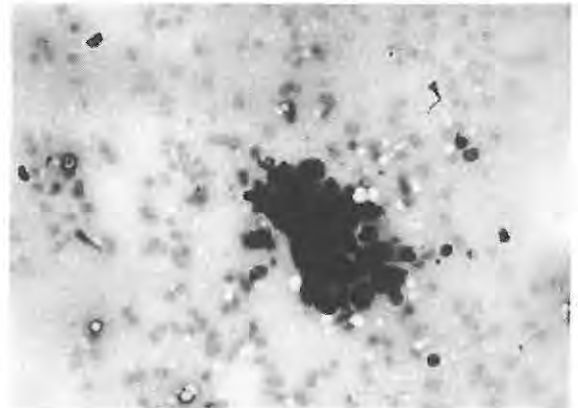
Patoloji laboratuvarına gelen materyaller % 10'luk formalinde fikse edildi. Hazırlanan parafin bloklarında ortalama 6 mikron kalınlığında kesitler alındı. Hematoksilin - Eozin boyası ile boyandı. Her iki hastadan hazırlanan kesitlerin mikroskopik incelenmesinde benzer görünüm dikkati çekmekteydi. Papiller karsinom klasik özellikleri yanı sıra (veziküle, buzlu cam nükleus, nükleer çizgilenme, intranükleer inklüzyon gösteren, geniş eozinofilik sitoplazmalı tümöral hücrelerin fibrovasküler kor etrafında oluşturduğu papiller yapılar ve psammom cisimcikleri) boyları enlerinin iki katı büyüklükte olan hücrelerin, tümörün %30 kadarını oluşturduğu izlendi (Resim 1). Çevre tiroid dokusunda yoğun mononükleer hücre infiltrasyonu görüldü. Bir nolu olgudan gönderilen yumuşak doku, kas ve sol jugüler lenf nodunda da aynı şekilde tümöral infiltrasyon izlendi.

Birinci olgu, operasyon sonrası radyoaktif iyot

tedavisine rağmen operasyondan beş ay sonra uzak organ metastazları ve hava yolu obstrüksiyonu ile eksitus oldu. İkinci olgu yaklaşık iki senedir takip edilmektedir. T4 hormon replasman tedavisi almakta olup, rekürrens ve/veya metastaz saptanmamıştır



Resim 1. İlk olguya ait "ground glass" nükleusların, nükleer çizgilenmenin izlendiği, "tall cell" varyant için tipik boyları enlerinin iki katı uzunlukta olan hücrelerin oluşturduğu papiller yapılar (H&E x50)



Resim 2. İkinci olguya ait ince iğne aspirasyon biyopsi örneği. Papiller karsinomda sık rastlanan intranükleer inklüzyon (H&E x20)

TARTIŞMA

Tiroid kansinonlarının yaklaşık %60-80'ini papiller kansinom, bunların da % 15-20 sini ise varyantları oluşturmaktadır (2). Bu varyantlar içinde folliküler, tall cell, kolumnar, diffüz sklerozan, enkapsüle varyant ile daha az olarak solid, clear cell, oksifilik, yağsı stromalı, kribriform, fasiitis benzeri papiller kansinonlar yer alır (2). 183 hastadan oluşan papiller kansinom serisinde 19 vakada(%10) papiller kansinom "tall cell" varyantı izlenmiş olup, bu seri literatürde en geniş yeri tutmaktadır (7). Ocak 1992-Ocak 1998 tarihleri arasında bölümümüzde tanı almış 22 tiroid tümörünün 17'si papiller kansinom (%77), bunların da üçü "tall cell varyant" olarak değerlendirilmiştir (%17.6).

"Tall cell" varyant klasik papiller kansinomuna göre daha ileri yaşlarda ve klasik papiller kansinomdaki gibi kadınlarda daha sık bildirilmektedir (1,2,3,5,7). Klinik izlemleri elde edilebilen olgularımızın ilki 63 yaşında kadın, diğeri ise 46 yaşında erkek idi.

Literatürde "tall cell" varyantın, klasik papiller kansinomdan daha büyük neoplazmlar olduğu bildirilmektedir. Tanı anında sıklıkla 6 cm'den büyük olarak bulunmaktadır (5,7). Bizim olgularımızın ilkinde yaklaşık 6 cm, diğesinde ise 2.5 cm çapında tümöral gelişim izlenmekteydi.

Mikroskopik olarak, klasik papiller kansinom, belli özelliklere sahiptir. Papiller tarzda gelişim gösteren, amfofilik sitoplazmalı, genellikle kolumnar hücrelerin oluşturduğu yapı şeklinde izlenir. Tümör hücreleri karakteristik olarak soluk, berrak, buzlu cam görüntüsünde nükleuslara sahip, bir kısmında intranükleer inklüzyonlar ve nükleer çizgilenme gösteren hücreler şeklindedir. Karakteristik berrak nükleus papiller kansinonların % 80'inden fazlasında, intranükleer inklüzyon %80-85 arası, nükleer çizgilenme ise hemen tüm vakalarda izlenir. Papillaların infarktı sonucu oluşan psammom cisimcikleri de diğere özellikler arasındadır. Hemen tüm papiller kansinonlar desmoplazi alanları gösterir. Lenfositler, sıklıkla invaziv sınırlarda izlenir. Nadiren, yoğun lenfositik infiltrat görülür (2-

4).

"Tall cell" varyant tanısında ise yukarıda tanımladığımız klasik papiller kansinom özellikleri yanısıra tümörün %30-50'sinin "tall cell" için tanımlanan hücresel özelliği taşıması gerekmektedir (2,5,7). Bu özellik, tümörün boyları, enlerinin iki katı kadar olan ve belirgin eozinofilik hücrelerden oluşmasıdır. Ultrastrüktürel çalışmalarda tümör hücrelerinin sitoplazmalarında artmış miktarda mitokondri tespit edilmiştir (2). Tümör papiller yapılar oluşturma eğilimindedir ve yoğun lenfositik infiltrat izlenir. Psammom cisimcikleri ise bu varyantta daha az izlenmiştir(3). Literatürde mitozun sıklıkla izlendiği de bildirilmiştir (2).

Hastalarımızın her ikisinde de mikroskopik bulgular literatürle uyumlu olarak izlendi. Boyları enlerinin iki katı kadar olan, klasik papiller kansinom hücresel özelliklerine sahip hücreler, yer yer papiller yapılar, yer yer de solid topluluklar oluşturmaktaydı. Ayrıca bizim olgularımızın her ikisinde de yoğun lenfositik infiltrasyon izlendi. Psammom cisimcikleri nadir olarak izlenirken, mitotik figürler dikkati çekti.

Literatürde "tall cell" varyantın sitolojik olarak da tanımlanabileceği bildirilmektedir. Granüler sitoplazmalı boyları enlerinin iki katı olan hücreler sitolojik olarak da izlenebilmektedir (8). Bizim olgularımızdan ikincisine uygulanan ince iğne aspirasyon sitolojisinde bol miktarda geniş, eozinofilik sitoplazmalı, bazılarında intranükleer inklüzyonlar içeren hücrelerin oluşturduğu papiller yapılar izlenerek, papiller kansinom lehinde düşünüldü(Resim 2).

"Tall cell" varyantın önemi, diğere varyantlara göre tanı anında sıklıkla lokal invazyon göstermesi, sık rekürrens ve daha agresif bir gidiş göstermesinden kaynaklanmaktadır (1,2,5,6,7,9,10). Johnson ve arkadaşları tarafından yapılan bir çalışmada "tall cell" varyantı için, %75 oranında lenf nodu metastazı, %42 oranında tiroid dışı boyun yumuşak doku yayılımı, %58 oranında rekürrens ve %17 oranında uzak organ metastazı bildirilmiştir (3). Hawk ve Hazard ise tanıdan sonra birkaç yıl içinde % 22 mortalite bildirmişlerdir (1). Rekürrenslerin özellikle 50 yaş üzerinde daha sık görüldüğü

bildirilmektedir (7).

İlk vakamızda tanı anında lokal invazyonlar (yumuşak dokuya) ve lenf nodu metastazı tespit edilmiş olup, tanıdan 5 ay sonra akciğer, trakea metastazı ve hava yolu obstruksiyonu nedeniyle kaybedilmiştir. Diğer vakamız, iki senedir izlemde olup, rekürrens ve/veya metastaz tespit edilmemiştir. İkinci vakamızın daha iyi prognoz göstermesi tümörün literatürde tanımlanandan daha küçük olması ve tanı anında lokal invazyon ve/veya lenf nodu metastazı göstermemesinden ya da tümör ve konakçıya bağlı birtakım immünolojik özelliklerden kaynaklandığı düşünülebilir. Ayrıca ince iğne aspirasyon biyopsisi ile erken tanı konup, hastaya daha erken cerrahi yaklaşımda bulunulmasının da prognozda etkili olduğunu düşünmekteyiz.

İnvazyon ve metastaz potansiyeli olan hücrelerden salgılanan tip IV kollajenaz, "tall cell" varyantta da tespit edilmiştir(9). Literatürde tip IV kollajenazın rekürrenslerde de rol oynayabileceği bildirilmektedir (5).

"Tall cell" varyant özellikle papiller karsinomun bir diğer varyantı olan kolumnar varyantla karışabilir. Ayrıca bu iki varyantın birlikteliği de bildirilmiştir. Ayrıca tanıda kolumnar varyantta papiller yapı daha az belirgin olup, sıklıkla solid ve kribriform büyüme paternine sahiptir. Hücrelerin nükleuslarında belirgin stratifikasyon izlenirken, sitoplazma "tall cell" varyanta göre daha az miktardadır (5,11,12).

Klasik papiller karsinomda, klinik ve patolojik açıdan bazı prognostik faktörler rol oynar. Bunlar Mayo klinik grubu tarafından yaş, tümörün grade'i, yaygınlığı ve büyüklüğü olarak tanımlanmıştır. Tanı anında 50 yaştan büyük hastalar, bazı serilerde erkek hastalar, daha kötü prognoz göstermektedir. Ayrıca büyük tümörler ve tiroid dışı yayılım da kötü prognoz belirleyicisidir (2)

"Tall cell "varyant, daha ileri yaşlarda görülmesi, ebat olarak daha büyük olması ve tanı anında sıklıkla tiroid dışı yayılım göstermesi ve yüksek uzak organ metastaz oranı gibi nedenlerle, zaten papiller karsinom için tanımlanan kötü prognostik

belirleyicilere sahiptir. Ayrıca "tall cell" varyantta daha sık rastladığımız rekürrensler de hastaların prognozunu etkilemektedir (2,7,13).

Sonuç olarak; bu bilgilerin ışığında, patoloji raporlarında eğer mevcutsa papiller karsinom varyantları belirtilmeli, cerrahlar, özellikle yaşlı hastalarda ve tümörün 4 cm'den büyük olduğu durumlarda "tall cell" varyantın, klasik papiller karsinoma göre daha kötü prognoza sahip olduğunu düşünerek hastaya daha agresif tedavi planlamalıdır. Daha agresif tedavinin yüksek rekürrens hızını ve/veya mortaliteyi azaltabileceği akılda tutulmalıdır.

KAYNAKLAR

1. Hawk WA, Hazard JB. The many appearances of papillary carcinoma of the thyroid. *Cleve Clin Q* 1976; 43: 207-216.
2. Livolsi VA. Papillary neoplasms of the thyroid. *Anatomic Pathol.* 1992;97:426-434.
3. Thyroid Gland. In: Ackerman' s Surgical Pathology , Juan Rosai (ed), The CV Mosby Company, Missouri 1989; pp 407-416.
4. Livolsi VA. The Thyroid and Parathyroid. In: Stephen S. Sternberg (ed), *Diagnostic Surgical Pathology* Raven Press, New York, 1994; pp 553-537.
5. Hicks MJ, Batsakis JG. Tall cell carcinoma of thyroid gland. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 1993; 102: 402-403.
6. Rodriguez Gonzales JM, Sola Perez J, Sorria Cogollos T, Parrilla Paricio P. Prognostic value of the tall cell variety of papillary cancer of the thyroid. *Eur J Surg Oncol* 1993; 19: 517-521
7. Terry JH, St. John SA, Karkowski FJ, et al .Tall cell papillary thyroid cancer:Incidence and prognosis. *Am J Surg Pathol* 1994;168:459-461.
8. Kaw YT. Fine needle aspiration cytology of the tall cell variant of papillary carcinoma of the thyroid. *Acta Cytology* 1994; 38: 282-283.
9. Campo E, Merino MJ, Liotta L, et al. Distribution of the 72- kd type IV collagenase in nonneoplastic and neoplastic thyroid

- tissue. *Human Pathology* 1992, 23: 1395-1401.
10. Akslen La, Varhaug JE. Thyroid carcinoma with mixed tall cell and columnar cell features. *Am J Clin Pathol* 1990; 94: 442-445.
 11. Mizukami Y, Nonomura A, Michigishi T, et al. Columnar cell carcinoma of thyroid gland: A case report and review of the literature. *Human Pathol* 1994;25:1098-1101.
 12. Gaertner EM, Davidson M, Wenig BM. The columnar cell variant of thyroid papillary carcinoma. *Am J Surg Pathol* 1995;19:940-947.
 13. Segal K, Friedental R, Lubin E, et al. Papillary carcinoma of the thyroid. *Otolaryngology* 1995;113: 356-363