

Tiroid papiller karsinomlarında kronik lenfositik tiroidit ve tümörü infiltre eden lenfosit birlikteliği

Chronic lymphocytic thyroiditis and tumor-infiltrating lymphocytes combined in thyroid papillary carcinoma

Nilüfer ONAK KANDEMİR,¹ Figen BARUT,¹ Sevinç KESER,² Nimet KARADAYI,² Sibel BEKTAŞ,¹ Banu DOĞAN GÜN,¹ Burak BAHADIR,¹ Gamze YURDAKAN,¹ Şükrü Oğuz ÖZDAMAR¹

¹Zonguldak Karaelmas Üniversitesi Tıp Fakültesi, Patoloji Anabilim Dalı, Zonguldak;
²Dr. Lütfi Kırdar Kartal Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Patoloji Kliniği, İstanbul.

AMAÇ

Bu çalışmada, tiroid papiller karsinomlarında (TPK), kronik lenfositik tiroidit (KLT) görülme sıklığı araştırıldı ve tümörü infiltre eden lenfosit (TİL) varlığının KLT ile ilişkisi değerlendirildi.

GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışma kapsamına 61 TPK olgusu dahil edildi. Tümör içi ve tümör çevresi parankimdeki lenfoid infiltrasyon varlığı, her biri için ayrı şekilde, semi-kantitatif olarak 0-3 arasında derecelendi. Olgular grup I (KLT içeren TPK) ve grup II (KLT içermeyen TPK) olmak üzere iki gruba ayrıldı.

BULGULAR

TPK'ların %26.3'ünde (grup I) KLT saptandı. Grup I'deki olguların %77'sinde TİL görülürken, grup II'deki olgularda TİL ile uyumlu olarak değerlendirilebilecek lenfoid infiltrasyon saptanmadı. Grup I ve grup II'deki olgular arasında TİL yoğunluğu açısından anlamlı farklılık belirlendi.

SONUÇ

Bulgularımız, TPK'da KLT'nin sık görülen bir bulgu olduğunu ve TİL varlığının KLT ile ilişkili bir parametre olduğunu göstermektedir.

Anahtar sözcükler: Lenfositik tiroidit; papiller karsinom; tiroid; tümör infiltre eden lenfosit.

OBJECTIVES

This study examined the frequency of chronic lymphocytic thyroiditis (CLT) in thyroid papillary carcinomas (TPC) and the relationship between the presence of tumor-infiltrating lymphocytes (TIL) and CLT.

METHODS

The study included 61 TPC cases. In each case, the presence of the lymphocyte infiltration in the tumor tissue and non-neoplastic parenchyma was graded semi-quantitatively using a scale of 0 to 3. The cases were classified in two groups, TPC including CLT (Group I) and TPC not including CLT (Group II).

RESULTS

CLT was detected in 26.3% (Group I) of the TPCs and TIL was observed in 77% of the Group I cases; no lymphoid infiltration compatible with TIL was detected in Group II. A significant difference was observed in the TIL density between Groups I and II.

CONCLUSION

CLT is a frequent finding in TPC, and the presence of TIL is related to CLT.

Key words: Lymphocytic thyroiditis; papillary carcinoma; thyroid; tumor-infiltrating lymphocytes.

Kronik lenfositik tiroidit (KLT) ve tiroid karsinomu birlikteliği iyi tanımlanmış bir antite olup, KLT sırasında gelişen otoimmün yanıtın, tiroid karsinomu gelişimini hızlandırdığı ve özellikle tiroid papiller karsinomu (TPK) gelişiminde olası bir patogenetik mekanizma olabileceği öne sürülmektedir.^[1] Bazı çalışmalarda ise KLT sırasında gelişen enflamatuvar reaksiyonun tümörü infiltrate eden lenfositler (TİL) aracılığı ile tümöre karşı konak immün yanıtını artırdığı ve olumlu prognostik bir parametre olarak değerlendirilebileceği savunulmaktadır.^[1-5]

Bu çalışmada, TPK tanısı alan olgularda KLT görülme sıklığı araştırıldı, TİL ve KLT arasındaki ilişki değerlendirildi.

GEREÇ VE YÖNTEM

2003-2007 yılları arasında Zonguldak Karaelmas Üniversitesi Tıp Fakültesi Patoloji Anabilim Dalı ve Dr. Lütfi Kırdar Eğitim ve Araştırma Hastanesi Patoloji Kliniği'nde tanı almış olan 61 TPK olgusuna ait tiroidektomi materyali geriye dönük olarak gözden geçirildi. Olguların Hematoksilen-Eozin (H-E) kesitleri, tümör dokusu içerisinde ve

non-neoplastik tiroid dokusundaki lenfositik infiltrasyon yoğunluğu açısından, her biri ayrı şekilde, semi-kantitatif olarak değerlendirildi. Bu değerlendirmede lenfoid infiltrasyon yoğunluğu; 0: Lenfoid infiltrat yok; 1: Az sayıda ve dağınık lenfosit varlığı; 2: Fokal, yoğun lenfoid infiltrat; 3: Diffüz, yoğun lenfoid infiltrat olmak üzere derecelendirildi. Non-neoplastik tiroid dokusunda gözlenen fokal veya yaygın, yoğun mononükleer lenfoid infiltrasyon (derece 2-3) KLT için tanısal olarak kabul edildi. Tümör dokusu içindeki yoğun (derece 2-3) lenfoid infiltrasyon varlığı ise, TİL ile uyumlu olarak değerlendirildi. Olgular grup I (KLT içeren papiller karsinomlar) ve grup II (KLT içermeyen papiller karsinomlar) olmak üzere iki gruba ayrıldı. Grup I ve grup II'deki olgularda, lenfoid infiltrasyon yoğunluğu ile yaş, cinsiyet, tümör boyutu ve patolojik evre arasındaki ilişkiler istatistiksel yöntemler ile incelendi. Klinikopatolojik parametreler arasındaki ilişkiler ki-kare, Mann-Whitney U ve Spearman testleriyle araştırıldı.

BULGULAR

Serimizde 61 TPK'nın %26.3'ünde (grup I, n=16) non-neoplastik tiroid dokusunda KLT sap-

Tablo 1

Tiroid papiller karsinomlarının klinik ve histopatolojik özellikleri

Klinikopatolojik özellikler	Grup I* (n=16)	Grup II** (n=45)
Ortalama yaş (en düşük-en yüksek)	45.3 (28-55)	50.4 (29-60)
Cinsiyet (kadın/erkek)	10/6	24/21
Evre (TNM sistemi)		
I	9	25
II	6	18
III	1	2
Non-neoplastik tiroid dokusunda lenfositik infiltrasyon yoğunluğu		
0	0	33
1	0	12
2	11	0
3	5	0
Tümör infiltrate eden lenfosit yoğunluğu		
0	0	42
1	4	3
2	9	0
3	3	0

*Grup I: Kronik lenfositik tiroidit içeren papiller karsinom olguları;

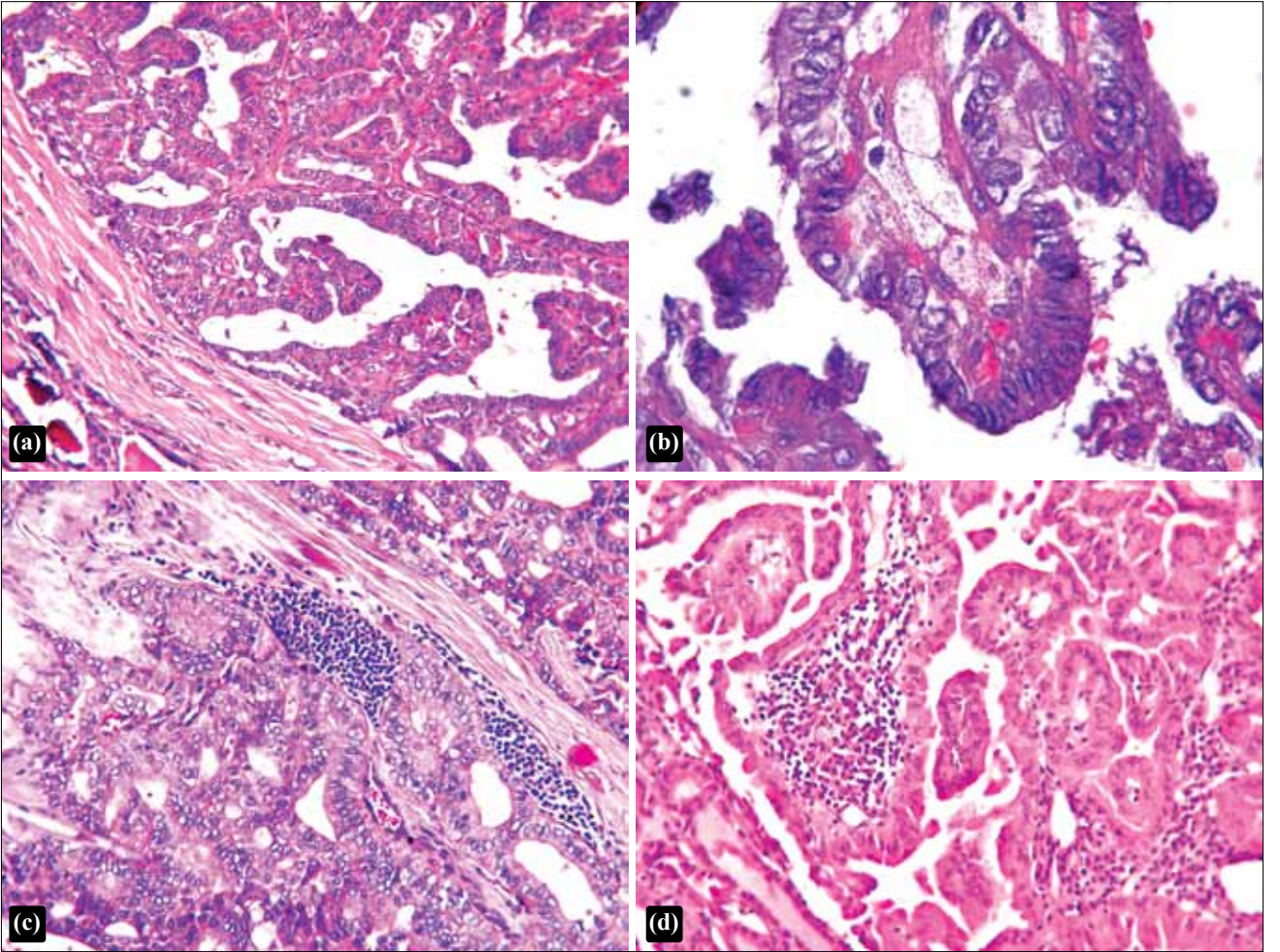
**Grup II: Kronik lenfositik tiroidit içermeyen papiller karsinom olguları.

tandı, %73.7'sinde (grup II, n=45) ise KLT izlenmedi. Tüm olguların klinikopatolojik özellikleri Tablo 1'de özetlenmiştir. Non-neoplastik tiroid dokusunda lenfoid infiltrasyon yoğunluğu, grup I'deki olguların %69'unda derece 2; %31'inde derece 3 olarak gözlemlendi, derece 0 ve 1 izlenmedi. Grup II'deki olguların ise %75'inde derece 0 (Şekil 1a, b), %25'inde derece 1 lenfoid infiltrasyon izlendi. Grup I'deki olguların %77'sinde TİL saptandı (Şekil 1c, d); %23'ünde ise tümör dokusu içinde derece 1 lenfoid infiltrasyon gözlemlendi. Grup II'deki olgularda TİL (derece 2 ve 3) varlığı belirlenmedi; olguların %5'inde tümör dokusu içinde derece 1 lenfoid infiltrasyon gözlemlendi. Grup I ve grup II'deki olgular arasında TİL yoğunluğu arasında, ayrıca TİL yoğunluğu ile non-neoplastik tiroid do-

kusundaki lenfoid infiltrasyon yoğunluğu arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulundu (sırasıyla $p=0,001$, $p=0,023$). Grup I ve grup II'de tümör içi ve non-neoplastik tiroid dokusunda lenfoid infiltrasyon yoğunluğu ile klinikopatolojik parametreler arasında anlamlı farklılık saptanmadı ($p>0,05$).

TARTIŞMA

Papiller karsinom en sık görülen tiroid malignitesidir. Bu tümörlerde tanı anındaki yaş, evre, boyut, tiroid dokusu dışına yayılım, servikal lenf noduna (larına) yayılım ve/veya uzak metastaz varlığı, cerrahi eksizyonun genişliği ve postoperatif radyoaktif iyot tedavisi hastalığın prognozuna etkileri kanıtlanmış faktörlerdir.^[1] Çeşitli malignitelerde tümör dokusu içinde veya tümör dokusu çevresin-



Şekil 1. Kronik lenfositik tiroidit içermeyen (grup II) olguda papiller karsinomun mikroskopik görünümü, (a) H-E x 100, (b) H-E x 400). Kronik lenfositik tiroidit zemininde gelişen papiller karsinom olgusunda (grup I) tümörü çevreleyen ve tümörü infiltre eden lenfoid infiltrasyon, (c) H-E x 100, (d) H-E x 200.

deki lenfositik infiltrasyon, tümöre karşı konak immün yanıtı olarak kabul edilmektedir.^[1,2] Ancak, bu enflamatuvar yanıtın tümörlerin biyolojik davranışı üzerindeki etkileri değişkenlik gösterir. Hepatosellüler karsinomlarda, melanomlarda, küçük hücre dışı akciğer karsinomlarında ve mesanenin değişici epitel karsinomlarında iyi prognoz göstergesi olarak kabul edilmekte, renal hücreli karsinomlarda ve meme karsinomlarında ise agresif tümör davranışı ile ilişkilendirilmektedir.^[6-8]

Tiroid kanserleri ile KLT birlikteliği çok sayıda çalışmada bildirilmiştir. Özellikle TPK'larında KLT daha sık olarak gözlenmektedir. KLT ve PTK birlikteliğinin patogenezi ve biyolojik önemi henüz aydınlatılamamıştır. Otoimmün tiroid hastalıklarında, immün yanıt sonucu oluşan doku hasarının PTK'larının gelişiminde etkili olabileceği düşünülmektedir. *In vitro* çalışmalarda ise, immünolojik yanıtın önemli mediyatörlerinden olan sitokinlerin PTK'larının büyümesini inhibe ettiği gösterilmiştir. Deneysel çalışmaların sonuçları PTK aracılığı ile oluşan immün yanıtın anti-neoplastik bir rolü olabileceğini düşündürmektedir, ancak bu durumun klinik yansımaları tartışmalıdır. Bazı araştırmacılar TPK'larında lenfositik infiltrasyon varlığının düşük nüks oranı ve iyi prognoz ile ilişkili bir parametre olduğunu savunmaktadır.^[1-7] Diğer bir grup araştırmacı ise KLT'nin papiller karsinomlar üzerinde klinik açıdan önemli bir etkiye sahip olmadığını belirtmişlerdir.^[9] KLT zemininde gelişen TPK'larında tedavi yaklaşımının ve risk analizinin nasıl belirlenmesi gerektiği konusunda henüz görüş birliği sağlanamamıştır.^[1-5,7-13]

Çeşitli araştırmalarda, TPK'larında KLT görme sıklığı %0.5 ile %37.9 arasında değişmektedir.^[4-12] Bu oran farklılığı; çalışmalardaki histopatolojik incelemenin özellikleri (örn. lenfositik infiltrasyonun derecelendirilmesi), olgu seçimi (örn. cins, yaş, otoimmün tiroid hastalığı öyküsü) ve çevresel faktörler (örn. radyasyona maruz kalma öyküsü, iyot alımı düzeyi) gibi değişkenler ile kısmen açıklanabilir. Çalışmamızda TPK olgularının %26.3'ünde KLT saptanmış olup, bu oran literatürde bildirilen sınırlar içerisinde. Bu bulgu TPK'larına sıklıkla KLT'nin eşlik ettiği görüşünü desteklemektedir.

Tümör dokusunda yer alan lenfoid hücreler TİL olarak tanımlanmaktadır. Tümöre karşı konak immün yanıtını yansıtan bu lenfoid infiltrasyon, KLT zemininde gelişen TPK'larında daha sık görülmektedir. Ancak, günümüzde PTK'larında TİL varlığının, KLT ile ilişkili veya bağımsız bir parametre olup olmadığı henüz aydınlatılamamıştır.

Bagnasco ve ark.^[12] TPK'larında tümör infiltrate eden T lenfositlerin, yüksek oranda sitotoksik aktiviteye sahip olduğunu göstermiştir. Lucas ve ark.^[13] ise, PTK'larında tümöre karşı konak immün yanıtı gelişiminde hem humoral, hem de hücreli immün yanıtın etkili olduğunu belirtmişlerdir. Kebebeve ve ark.^[9] TPK'larında TİL varlığının KLT ile ilişkili bir parametre olduğunu belirlemiş ve KLT ile birliktelik gösteren TPK'larında tümöre karşı immün yanıtın daha yüksek olduğunu savunmuşlardır. Ayrıca, TPK'larında izlenen TİL'lerin, otoimmün tiroid hastalıklarında rol oynayan lenfositlerden farklı fonksiyonel özellikler sergilediğini de öne sürmüşlerdir.

Çalışmamızda, KLT ile birliktelik gösteren TPK'larının %77'sinde TİL saptanırken, KLT ile birliktelik göstermeyen olguların yalnızca %5'inde derece 1 lenfoid infiltrasyon izlenmiştir. Bulgularımız literatürdeki diğer çalışmaların sonuçları ile örtüşmekte,^[5-10] ayrıca TPK'larında TİL varlığının KLT ile ilişkili bir parametre olduğunu göstermektedir.

Bazı araştırmalarda genç yaşta ve kadın olgularda görülen TPK'larına, KLT'nin daha sık eşlik ettiği ve bu grupta sağ kalımı olumlu yönde etkilediği savunulmaktadır.^[13-16] Kebebeve ve ark.^[9] ise TPK olan kadın olgularda KLT sıklığının daha yüksek olduğunu ancak, bu durumun sağ kalımı etkilemediğini saptamışlardır. Çalışmamızda KLT ile incelediğimiz klinikopatolojik parametreler (yaş, cinsiyet, tümör boyutu, patolojik evre) arasında istatistiksel olarak anlamlı fark belirlenmemiştir.

Sonuç olarak, bulgularımız, TPK ile KLT birlikteliğinin sık görülen bir bulgu olduğunu ve TİL varlığının KLT ile ilişkili bir parametre olduğunu göstermiştir. Bu parametrelerin TPK'nın biyolojik davranışına etkisinin belirlenebilmesi açısından lenfosit alt gruplarının da incelendiği geniş olgu

serilerinde, sağkalım analizleri ile desteklenen çalışmaların yapılmasına gereksinim vardır.

KAYNAKLAR

1. Treseler PA, Clark OH. Prognostic factors in thyroid carcinoma. *Surg Oncol Clin N Am* 1997;6(3):555-98.
2. Loh KC, Greenspan FS, Dong F, Miller TR, Yeo PP. Influence of lymphocytic thyroiditis on the prognostic outcome of patients with papillary thyroid carcinoma. *J Clin Endocrinol Metab* 1999;84(2):458-63.
3. Chow SM, Law SC, Chan JK, Au SK, Yau S, Lau WH. Papillary microcarcinoma of the thyroid-Prognostic significance of lymph node metastasis and multifocality. *Cancer* 2003;98(1):31-40.
4. Toniato A, Boschin I, Casara D, Mazzarotto R, Rubello D, Pelizzo M. Papillary thyroid carcinoma: factors influencing recurrence and survival. *Ann Surg Oncol* 2008;15(5):1518-22.
5. Del Rio P, Cataldo S, Sommaruga L, Concione L, Arcuri MF, Sianesi M. The association between papillary carcinoma and chronic lymphocytic thyroiditis: does it modify the prognosis of cancer? *Minerva Endocrinol* 2008;33(1):1-5.
6. Shu S, Plautz GE, Krauss JC, Chang AE. Tumor immunology. *JAMA* 1997;278(22):1972-81.
7. Herberman RB. Role of natural killer cells and T cells in immune surveillance. *Leuk Res* 2000;24(9):775.
8. Herberman RB. Cancer immunotherapy with natural killer cells. *Semin Oncol* 2002;29(3 Suppl 7):27-30.
9. Kebebew E, Treseler PA, Ituarte PH, Clark OH. Coexisting chronic lymphocytic thyroiditis and papillary thyroid cancer revisited. *World J Surg* 2001;25(5):632-7.
10. Palme CE, Waseem Z, Raza SN, Eski S, Walfish P, Freeman JL. Management and outcome of recurrent well-differentiated thyroid carcinoma. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 2004;130(7):819-24.
11. Kurukahvecioglu O, Taneri F, Yüksel O, Aydın A, Tezel E, Onuk E. Total thyroidectomy for the treatment of Hashimoto's thyroiditis coexisting with papillary thyroid carcinoma. *Adv Ther* 2007;24(3):510-6.
12. Bagnasco M, Venuti D, Paolieri F, Torre G, Ferrini S, Canonica GW. Phenotypic and functional analysis at the clonal level of infiltrating T lymphocytes in papillary carcinoma of the thyroid: prevalence of cytolytic T cells with natural killer-like or lymphokine-activated killer activity. *J Clin Endocrinol Metab* 1989;69(4):832-6.
13. Lucas SD, Karlsson-Parra A, Nilsson B, Grimelius L, Akerström G, Rastad J, et al. Tumor-specific deposition of immunoglobulin G and complement in papillary thyroid carcinoma. *Hum Pathol* 1996;27(12):1329-35.
14. Gupta S, Patel A, Folstad A, Fenton C, Dinauer CA, Tuttle RM, et al. Infiltration of differentiated thyroid carcinoma by proliferating lymphocytes is associated with improved disease-free survival for children and young adults. *J Clin Endocrinol Metab* 2001;86(3):1346-54.
15. Kuo SF, Chao TC, Hsueh C, Chuang WY, Yang CH, Lin JD. Prognosis and risk stratification in young papillary thyroid carcinoma patients. *Endocr J* 2008;55(2):269-75.
16. Kashima K, Yokoyama S, Noguchi S, Murakami N, Yamashita H, Watanabe S, et al. Chronic thyroiditis as a favorable prognostic factor in papillary thyroid carcinoma. *Thyroid* 1998;8(3):197-202.