

## Tiroidin Warthin Benzeri Papiller Karsinomu

Hale Kırımlioğlu\*, Ebru Zemheri\*\*, Fehmi İnel\*\*

\* İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi Patoloji AD, Malatya

\*\* SSK Göztepe Hastanesi Patoloji Laboratuvarı, İzmir.

Nadir bir tiroit karsinomu varyantı olan Warthin benzeri tiroit karsinomu olgumuz, 3 cm çapında kapsüllü, kısmen kistik nodüler yapıdadır. Mikroskopik olarak papiller yapıları döşeyen geniş alanlarda onkositik, yer yer papiller tiroit karsinomu hücrelerine ait morfolojik özellikte hücreler ve stromada yoğun lenfositik infiltrasyon mevcuttur. Tümör dışı alanlarda lenfositik tiroitit görünümü izlenmektedir. Son çalışmalarda bu lezyonların papiller karsinomun bir varyantı olarak kabul edilmesi gerektiği bildirilmektedir. Olgumuzu düşük ve yüksek ağırlıklı sitokeratin, epitelial membran antijen (EMA), HMB-45, S-100, T ve B lenfoid belirleyiciler ile inceleyerek tümör özelliklerini belirlemeyi amaçladık. Düşük ve yüksek ağırlıklı keratinler ve EMA ile boyanma saptadık. Hücre özellikleri papiller karsinom tall cell tipinden ayrımda önemlidir. Oksifilik tipte ise yoğun lenfositik infiltrasyon beklenen bir özellik değildir. Warthin benzeri papiller tiroit karsinomlarında literatürde bildirilen olgularda prognozun iyi olduğu belirtilmektedir. Bu nedenle kötü prognoza sahip bu iki tiroit karsinom tipinin Warthin benzeri tiroit karsinomundan ayrımı tanıda önemlidir.

**Anahtar kelimeler:** Tiroit, Warthin Benzeri Karsinom.

### Warthin-Like Papillary Thyroid Carcinoma

We report a Warthin-like thyroid carcinoma as a rare variety of thyroid carcinoma. It is 3 cm in diameter, capsulated with a partly cystic-nodular pattern. There are oncocytic cells and cells morphologically belonging to papillary thyroid carcinoma in the large area covering a papillary pattern microscopically. There is dense lymphocyte rich stroma and a lymphocytic thyroiditis appearance outside the tumor nodule. In recent studies, it has been accepted as a variant of papillary carcinoma. In our case we attempted to determine the specifications of the tumour by using low and high molecular weight cytokeratin, epithelial membrane antigen, HMB -45, S-100, T and B lymphocyte markers. Tumor cells were positively stained with low and high weight cytokeratins and EMA. Differential diagnosis of the lesion from tall cell variant of thyroid carcinoma can be done by histopathological features. For the oxyphilic variant lymphoid infiltration is an uncommon feature. In literature, it was speculated that Warthin-like papillary thyroid carcinoma had a good prognosis. Therefore, So that, the differentiation of Warthin-like papillary carcinoma from those of the two variants, which have bad prognosis, has a great importance.

**Key words:** Thyroid, Warthin like, Carcinoma

Papiller karsinomlar en sık görülen ve en iyi prognoza sahip tiroit karsinomlarıdır.<sup>1,2</sup> Bazı varyantlarında prognoz daha kötü olduğu bildirilmektedir.<sup>1</sup> Yeni tanımlanan bir varyant olan Warthin benzeri tiroit tümörleri, lenfositik stromaya sahip onkositik papiller karsinom yada yaygın lenfositik infiltrasyon gösteren tall cell varyant papiller karsinom olarak da adlandırılmaktadır.<sup>2,3</sup> Prognozu kesin bilinmemekle beraber agresif tall cell varyanttan daha iyi prognozlu olduğu ve ayrılması gerektiği bildirilmektedir.<sup>3</sup> Warthin benzeri tiroit tümörü olgumuzda klinik, morfolojik ve immünohistokim-yasal bulguları literatür eşliğinde gözden geçirdik.

### OLGU

42 yaşında kadın hasta, sağ lobda hipoaktif nodül, tespit edilerek ince iğne aspirasyon biyopsisi (İİAB) yapılmak üzere patoloji laboratuvarına gönderilmiştir. Aspirasyonda papiller yapılar görülmüş ancak yaymalardaki hücrelerinin

büyük bir kısmının hürthle hücre morfolojisi taşıması üzerine; “Malign lezyon, papiller karsinom olabilir ancak sitolojik özellikleri hürthle hücreli karsinomu düşündürmektedir” şeklinde rapor edilmiştir (Resim 1).

Aspirasyon sonrası uygulanan total tiroidektomi materyalinde makroskopik olarak tiroit sağ lobunda 5x4x3 cm ölçülerinde solid beyaz renkte, kısmen kistik özelliğe, yer yer papiller yapılar içeren kolloidden fakir, kapsüle nodül saptanmış olup nodül dışı alanlarda kolloidden orta derecede zengin görünüm mevcuttur (Resim 2)

## GEREÇ VE YÖNTEM

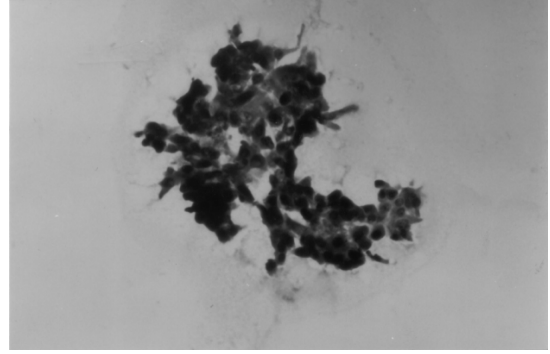
Alınan doku örnekleri %10'luk formolde tespit edilmiş, rutin takip işlemi sonrası kesitler Hematoksilen - Eozin (H&E) ile boyanarak değerlendirilmiştir. Tümör ve tümör dışı alanlardan seçilen kesitlere PAP metodu ile immünohistokimyasal olarak düşük molekül ağırlıklı sitokeratin (DMSK) (sitokeratin 8), yüksek molekül ağırlıklı sitokeratin (YMSK) (sitokeratin 1, 5, 10, 14'e karşılık gelen reaksiyon), epitelial membran antijen (EMA), vimentin, HMB-45, S-100, T lenfosit (CD45 RO), B lenfosit (CD 20), Kappa ve Lamba hafif zincir belirleyicileri uygulanmıştır.

## BULGULAR

Nodülden alınan örneklerde kistik alanlarda tipik tükrük bezinin Whartin tümörüne benzer, lümen içine doğru gelişen, stroması yoğun lenfositik infiltrasyon içeren, yüzeysel oksifilik hücreler ile döşeli papiller psödopapiller yapılar mevcuttu (Resim 3). Nodül dışı alanlarda yer yer yassı, daha az (%25'den az) hürthle hücre içeren, lenfositik tiroidit alanları izlendi.

Papiller yapılarda geniş alanlarda nüve yapısı pleomorfizm gösteren, bazılarında nükleol seçilebilen, iri nüveli oksifilik hücreler (Resim 4) ile döşeli olup daha az hücrede (tümörün %10-20'si) nüve berrak görünümde izlenmekteydi (Resim 5). Bu nüvelerde çentiklenme ve üst üste dizilenme seçilmekteydi.

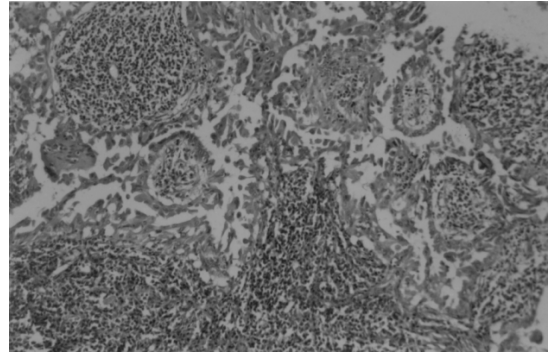
Tümöral alanlarda hücrelerde DMSK, YMSK ve EMA (Resim 6) ile kuvvetli sitoplazmik boyanma saptanırken Vimentin ve S-100 ile daha zayıf olmakla beraber yine diffüz boyanma saptandı. HMB-45 ile tümöral hücrelerde boyanma gözlenmedi. Tümör dışı alanlarda tiroisitlerde aynı boyanma özellikleri izlenirken pozitifite tümöral alanlara göre daha zayıftı.



Resim 1. İİAB de onkositik değişiklikler içeren papiller yapı x200.



Resim 2. Tiroid makroskopikisi; kısmen kistik, kolloidden fakir, kapsüllü nodül.



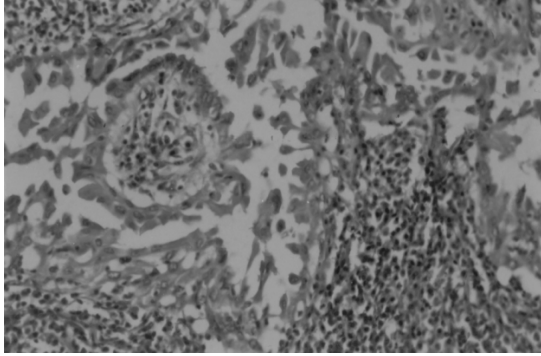
Resim 3. Stroması lenfositlerden zengin oksifilik hücreler ile döşeli papiller yapılar ile tükrük bezi Warthin tümörüne benzer görünüm, HE x200.

Tümör içi ve tümör dışı alanlarda T lenfosit baskınlığı ve poliklonal boyanma izlendi. Tümör dışı alanlarda germinal merkezlerde B lenfositler yoğun olarak boyandı.

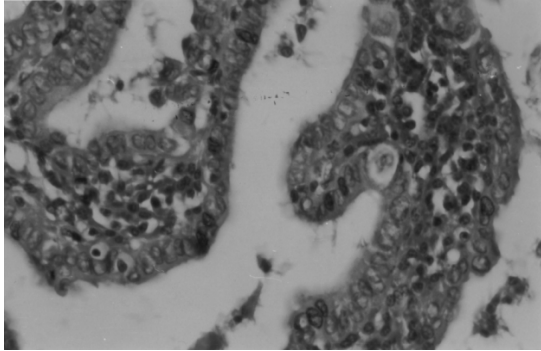
## Tiroidin Warthin Benzeri Papiller Karsinomu

**Tablo 1.** Papiller karsinom ve Hürthle hücreli tümörlerinin immünohistokimyasal özelliklerinin olgumuz ile karşılaştırılması (3,4,5).

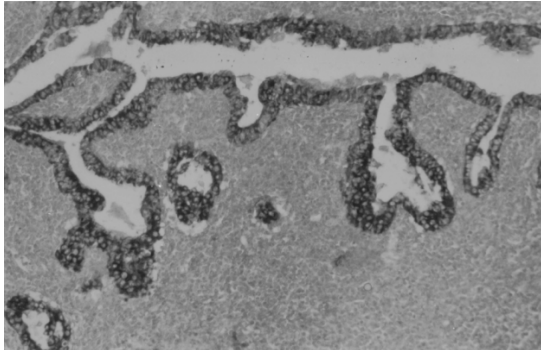
	Papiller Ca	Hürthle hücreli Tm	Olgu
DMSK	+	+	+
YMSK	+	-	+
EMA	+/-	?	+
S-100	+	+	+
HMB45	-	+/-	-
Vimentin	+	+	+



**Resim 4.** Papiller yapıları döşeyen onkositik özellikte hücreler, stromada lenfoid infiltrasyon x 400.



**Resim 5.** Papiller karsinom sitolojik özelliklerini taşıyan alanlar x400.



**Resim 6.** Tümör hücrelerinde immünohistokimyasal olarak EMA pozitivitesi x 200.

## TARTIŞMA

Tiroidde Warthin tümöre benzer karsinomlar literatürde az sayıda olguda bildirilmiştir.<sup>2-7</sup> Bu tümörler papiller karsinomların bir subtipi olarak tanımlanmakta, sitolojik olarak tükürük bezinin papiller kistadenoma lenfomatozumu ile aynı morfolojik özellikleri taşımaktadır. Bu tümörler tiroidin benign lenfoepitelial lezyonları, Hürthle hücreli karsinom ve papiller karsinom tall cell varyant ile hem İİAB hem de histolojik incelemede karışabilmektedir.<sup>5</sup> Olgumuzda sitolojik olarak hürthle hücreli morfolojisi histolojik olarak tükürük bezinin Warthin tümörü ile benzerlik gözlemekle beraber tümörün %10-20 sinde papiller karsinom sitolojik özellikleri mevcuttur. Bu varyant ilk tanımlandığında papiller karsinom ya da hürthle hücreli karsinom arasında tanısal belirsizlik mevcuttur. Biz de olgumuzda her iki tümör tipine ait özelliklerin beraber varlığı nedeni ile immünohistokimyasal olarak tiroit karsinomlarındaki bilinen ayırıcı tanı özelliklerini taşıyan paneli uyguladık. Olgumuzda saptadığımız sonuçlar ve bilinen papiller karsinom ve hürthle hücreli tümör immünohistokimyasal özellikleri Tablo 1 de gösterilmiştir.<sup>8,9,10</sup>

Papiller karsinomlarda özellikle sitokeratin (SK) 19 olmak üzere SK 17, 19, 20 nin papiller karsinomları diğer benign ve malign foliküler lezyonlardan ayırmakta yardımcı olacağı bildirilmektedir.<sup>6</sup> Literatürde 1 olguda Warthin benzeri lezyonda da SK 19 pozitivitesi saptanmıştır.<sup>7</sup> Olgumuzda düşük molekül ağırlıklı SK'lerden sitokeratin 8 ve yüksek molekül ağırlıklı SK ile boyanma mevcuttur. Literatürde belirtilen DMSK'lerden SK 17, 19 ve 20 çalışılmamıştır.

Papiller karsinomlarda EMA pozitivitesi gösteren papiller karsinomların daha kötü prognoz gösterdikleri bildirilmiştir.<sup>7</sup> Hürthle hücreli karsinomları bu açıdan değerlendiren literatürde çalışmaya rastlanmamıştır. Olgumuzda da tümör hücrelerinde yaygın EMA pozitivitesi mevcuttur. Literatürde 3 olguyu

içeren bir çalışmada EMA pozitivitesi saptanmıştır.<sup>11</sup> Warthin benzeri tümörlerin prognozu tartışmalı olmakla beraber genel kanı tipik papiller karsinomlar ile benzer özellikte olduğudur.<sup>2,4,5</sup> Ancak tümör prognozu açısından bu tür olgularda EMA pozitivitesi saptanmasının daha kötü prognoz yönünde uyarıcı olması gerektiğini düşünmekteyiz.

Olgumuzda tümör dışı alanlarda lenfositik tiroidit izlenmekte olup tümör içi ve dışı alanlarda T lenfosit üstünlüğü görülmüştür. Literatürdeki olgularda da bu birliktelik bildirilmektedir.<sup>4,5</sup> Bu birliktelik patogenezde immünolojik mekanizmaların rol oynayabileceğini akla getirmektedir. Otoimmün tiroditlerin mekanizması tam olarak açıklanmamış olmakla beraber T süpresör lenfositlerdeki organ spesifik defektin ana rolü oynadığı düşünülmektedir.<sup>9</sup> Yoğun lenfositik infiltrasyonun varlığı iyi prognozla ilişkili bulunmuştur.<sup>11</sup>

Tiroit karsinomlarından hürthle hücreli tümörlerin prognozu tartışmalı olup papiller karsinomlardan daha sık uzak metastaz görüldüğü ve yaşam süresinin daha kısa olduğu belirtilmektedir.<sup>9,12</sup> Ancak papiller karsinomların tall cell varyantı gibi bazı subtiplerinde de prognoz kötüdür.<sup>9</sup> Bu varyantta hücrelerde oksifilik özelliklerin olması, stromada sıklıkla yoğun lenfoid infiltrasyonun varlığı olgumuz ile kesişen özelliklerdir.<sup>1</sup> Ancak papiller karsinom tall cell varyantında, hücrelerin yükseklik ve genişlik oranının 2 den yüksek olması karakteristiktir, olgumuzda ise bu sitolojik özellik izlenmemesi ile tall cell varyant olarak değerlendirilmemiştir. Warthin benzeri olgular daha iyi prognozlu olduğu için papiller karsinom tall cell varyanttan ayrılmalıdır. Oksifilik varyantta lenfositik infiltrasyon beklenen morfolojik özellik değildir. Olgumuzda baskın olan lenfositik infiltrasyon bu varyant ile uyumlu değildir. Yine çalışmalar papiller karsinomun oksifilik varyantının da kötü prognoza sahip olduğunu göstermiştir.<sup>9</sup> Her ne kadar Warthin

benzeri karsinomlarda prognozun papiller karsinoma benzediği düşünülse de oksifilik varyantla morfolojik ilişkisi, literatürde ve olgumuzda saptanan EMA pozitivitesi kötü prognostik özelliklerdir. Olgu sayısı az olduğu için Warthin benzeri tiroid karsinomu olgularında oksifilik alanların ve papiller karsinom özelliği taşıyan alanların, mevcut lenfositik infiltrasyon varlığının ile yoğunluğunun belirtilmesinin prognozda rol oynayabileceğini düşünmekteyiz.

## KAYNAKLAR

1. Li Volsi VA, Montone KT, Sack M. Pathology of Thyroid Disease. In: Stenberg SS ed. Diagnostic Surgical Pathology. 3 rd Ed. Philadelphia : Lippincott W&W,1999: 535-44.
2. Vera-Sempere FJ, Prieto M, Camanas A. Warthin-like tumour of the thyroid: a papillary carcinoma with mitochondrion-rich and abundant lymphoid stroma. A case report. Pathol Res Pract 1998; 194 (5): 341-7.
3. Ludvikova M, Ryska A, Korabecna M, Rydlova M, Michal M. Oncocytic papillary carcinoma with lymphoid stroma (Warthin-like tumour) of the thyroid: a distinct entity with favourable prognosis. Histopathology 2001; 39 (1): 17-24.
4. Apel RL, Asa SL, Li Volsi VA. Papillary Hurthle cell carcinoma with lymphocytic stroma "Warthin-like Tumor" of the thyroid. Am J Surg Pathol 1995; 19: 810-14.
5. Baloch ZW, LiVolsi VA. Warthin-like papillary carcinoma of the thyroid. Arch Pathol Lab Med 2000; 124 (8): 1192-5.
6. Baloch ZW, Abraham S, Roberts S, LiVolsi VA. Differential expression of cytokeratins in follicular variant of papillary carcinoma: immunohistochemical study and its diagnostic utility. Hum Pathol 1999; 30 (10): 1166-71.
7. Yamamoto Y, Izumi K, Otsuka H. An immunohistochemical study of epithelial membran antigen, cytokeratin and vimentin in papillary thyroid carcinoma. Recognition of lethal and favourable prognostic types. Cancer 1992; 70: 2326-2333.
8. Domagala W, Weber K, Osborn M. Diagnostic significance of coexpression of intermedier filaments in fine needle aspirates of human tumors. Acta cytol 1988; 32 (1): 49-59.
9. Rosai J. Thyroid gland In: Rosai J ed. Ackerman's Surgical Pathology. 8 th Ed. St Louis, Baltimore: Mosby, 1996: 514-531.
10. Johnson TL, Lloyd RV, Burney RE, Thompson NW. Hurthle cell thyroid tumors. An immunohistochemical study. Cancer 1987; 59: 107-112.
11. Har-El G, Hadar T, Segal K, Levy R, Sidi J. Hurthle cell carcinoma of the thyroid gland. A tumor of moderate malignancy. Cancer 1986; 57: 1613-17.
12. D'Antonio A, De Chiara A, Santoro M, Chiappetta G, Losito NS. Warthin-like tumour of the thyroid gland: RET/PTC expression indicates it is variant of papillary carcinoma. Histopathology 2000; 36 (6): 493-8.

## Yazışma Adresi:

Dr. Hale KIRIMLIOĞLU  
İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi Patoloji AD  
44069- MALATYA  
E-mail: hkirimlioglu@inonu.edu.tr