

■ Olgu Sunumu

Hobnail / mikropapiller varyant papiller tiroid karsinomu: Varyant mı, patern mi?

Hobnail / micropapillary variant papillary thyroid carcinoma: Is it a variant or a pattern?

Mehmet ZENGİN^{1*}, Feray GÜNVER², Nevra DURSUN³

¹Yozgat Devlet Hastanesi, Patoloji Kliniği, Yozgat,

²İstanbul Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Patoloji Kliniği, İstanbul,

³İstanbul Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Patoloji Kliniği, İstanbul, TÜRKİYE

ÖZ

Papiller tiroid karsinomu, tiroid maligniteleri arasında en sık görülen tiptir ve tüm malignitelerin %1'ini oluşturur. Klasik papiller tiroid karsinomu oldukça iyi prognoza sahip olmakla beraber hastaların %10'unda rekürrens, lenf nodu metastazı, uzak organ metastazı ya da mortalite gelişebilmektedir. Bu agresiv klinik davranış çoğunlukla difüz sklerozan, uzun hücreli ve kolumnar hücreli gibi varyantlarda görülmektedir. Hobnail/mikropapiller varyant papiller tiroid karsinomu, papiller tiroid karsinomunun oldukça nadir görülen, yeni tarif edilen bir varyantıdır. Literatürde benzer şekilde çok az sayıda yayın mevcut olup, genellikle agresiv seyrettiği ve metastaz yapma potansiyelinin klasik papiller tiroid karsinomundan fazla olduğu bildirilmiştir. Ancak sitolojik özellikleri ve moleküler alt yapısı tam olarak anlaşılamamıştır. Bu yazıda; hobnail/mikropapiller varyant papiller tiroid karsinomlu bir hasta sunulmuş olup, tanı problemleri ve malignite kriterleri literatür bilgileri gözden geçirilerek tartışılmıştır.

Anahtar kelimeler: papiller tiroid karsinomu, hobnail, mikropapiller.

ABSTRACT

Papillary thyroid carcinoma is the most common type of thyroid malignancies and constitutes 1% of all malignancies. Classical papillary thyroid carcinoma is very good prognosis; but recurrence, lymph node metastasis, distant organ metastasis or mortality can develop in 10% of patients. This aggressive clinical behavior is more often seen in variants such as diffuse sclerosis, tall cell and columnar cell. Hobnail/micropapillary variant papillary thyroid carcinoma is a relatively rare, newly described variant of papillary thyroid carcinoma. There are very few publications in the literature and it is reported that the aggressive course and metastasizing potential is greater than the classic papillary thyroid carcinoma. However, their cytological properties and molecular background are not fully understood. In this article; a patient with hobnail/micropapillary variant papillary thyroid carcinoma has been presented, and diagnostic problems and malignancy criteria have been discussed by reviewing the literature.

Key words: papillary thyroid carcinoma, hobnail, micropapillary.

Corresponding Author[®]: Dr. Mehmet ZENGİN, Yozgat Devlet Hastanesi, Patoloji Kliniği, Yozgat, TURKEY

Phone: 00905055222785

e-mail: mz1379@hotmail.com

Received 11.01.2017 accepted 12.02.2017

Doi. 10.18663/tjcl.285075

Giriş

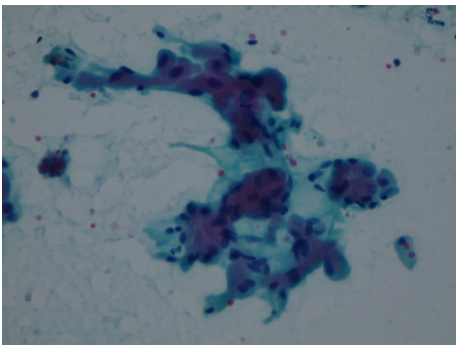
Papiller tiroit karsinomu (PTK); en yaygın rastlanan tiroid kanseri olmanın yanı sıra endokrin maligniteler içerisinde de en sık görülen tümörlerdir [1]. Amerika Birleşik Devletleri'nde, son on yılda, her iki cinsiyette insidansı en hızlı artan tümör olan PTK; 2013 yılında görülen 60.220 yeni vaka ile önemini bir kat daha arttırmıştır [1,2]. Tüm varyantlar dahil olmak üzere, hastaların %90'ında ortalama yaşam beklentisi 10 yıldır [3]. PTK'da hastalığa bağlı mortalite düşük olmakla birlikte, hastaların yaklaşık %15'inde cerrahi takiben lokal veya bölgesel nüks ya da uzak organ metastazı görülmektedir [4]. Nüks görülen hastalarda daha kötü sonuçlar izlenmekte olup bu olgular daha agresiv davranmakta, tümör radyoaktif iyot duyarlılığını kaybetmekte ve hastaların %35'i ölmektedir [5].

Amerikan kanser komitesi evreleme sisteminde yer almamakla beraber, histolojik varyantlar prognoz bakımından farklılık göstermektedir [5,6]. Örneğin foliküler varyant PTK daha iyi, uzun hücreli varyant ise klasik PTK'dan daha kötü prognoza sahiptir [5,6]. Histolojik varyantların önemi, Amerikan tiroid birliği rehberinde, artmış risk için bir kriter olarak "agresif histoloji (uzun hücreli, difüz sklerozan, kolumnar hücreli)" başlığı altında kabul edilmiştir [6,7]. Son zamanlarda küçük serilerde, "PTK'nın hobnail/mikropapiller varyantı" adı altında, agresiv hastalık ve kötü prognoz ile giden, PTK'nın yeni bir varyantı tanımlanmıştır [8]. Bu yazıda; PTK'nın hobnail/mikropapiller varyantının özelliklerini gösteren bir olguda tanı problemleri ve malignite kriterleri, literatür bilgileri eşliğinde tartışılmıştır.

Olgu Sunumu

38 yaşında kadın hasta boyunda şişlik şikayeti ile kulak burun boğaz kliniğine başvurdu. Yapılan laboratuvar tetkiklerinde T3, T4 ve TSH normal sınırlarda saptandı. Görüntüleme tetkiklerinde; tiroid US'de sağ lobda 22x15 mm boyutlu, 1 adet hipoekojen solid nodül tesbit edilmesi üzerine İİAB uygulandı. Olgunun yayma preparatının hurthle hücreli neoplazi olarak rapor edilmesi üzerine hastaya bilateral total tiroidektomi uygulandı.

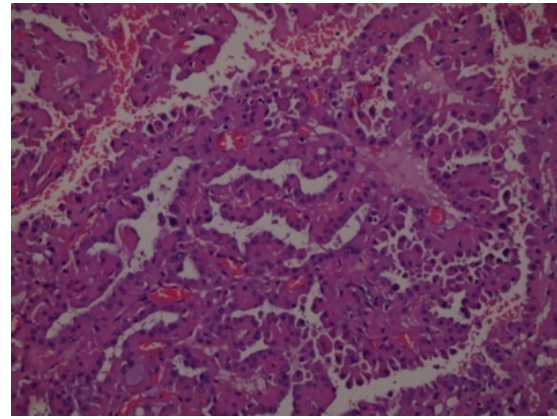
Yayma preparatların incelenmesinde; yer yer papiller yapılar oluşturmuş, geniş eozinofilik sitoplazmalı, iri hiperkromatik nüveli hurthle hücre grupları ve histiositler izlenmiş olup (Resim 1) hurthle hücreli neoplazi olarak rapor edildi.



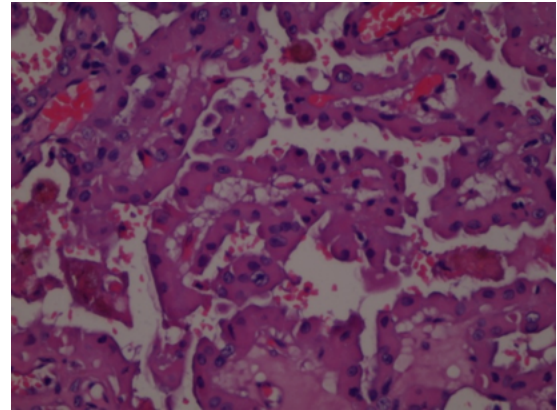
Resim 1. İİAB'de geniş eozinofilik sitoplazmalı, iri hiperkromatik nüveye sahip hobnail / mikropapiller hücreler görülmektedir.

Bunun üzerine hastaya bilateral total tiroidektomi uygulanmış olup, patoloji bölümüne gelen piyeste makroskopik olarak, tiroid sağ lobda 22 mm çapında kahverenkli, kolloidden fakir, kapsüllü, yer yer kanamalı bir adet nodül saptandı. Nodül dışı alanlar ve sol lob diffüz kolloidden zengin görünümde olup ayrı bir nodül yapısı tesbit edilmedi.

Mikroskopik incelemede nodülün tamamı fibröz kapsülle çevrili olup; tümörün hobnail görünümlü iri nüvelere sahip, geniş granüler eozinofilik sitoplazmalı, diskoheziv hücrelerle dōşeli papiller yapılardan oluştuğu izlendi (Resim 2-3).



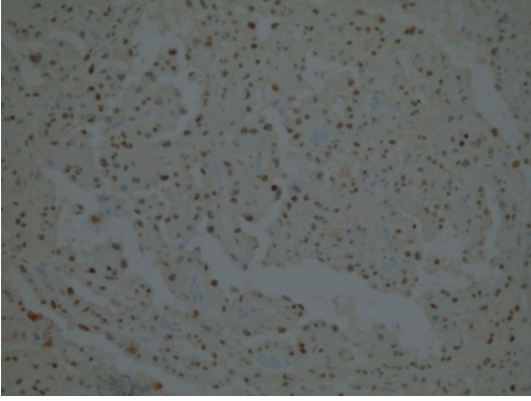
Resim 2. Tümör geniş eozinofilik sitoplazmalı, hobnail görünümlü nüvelere sahip diskoheziv hücrelerle dōşeli papiller yapılardan oluşmaktadır.



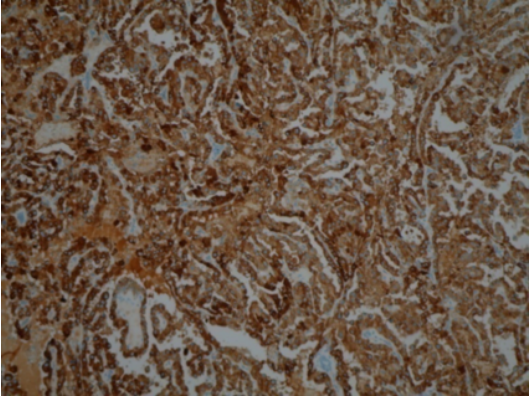
Resim 3. Tümörde papiller yapılar, geniş eozinofilik sitoplazmalı, apikal lokalizasyonlu, hobnail görünümlü hiperkromatik nüvelerle dōşelidir.

Tümöral hücrelerde fokal alanlarda berrak sitoplazmik değişiklikler de saptandı. Tümöral nodülün tamamı benzer özellikte hücrelerle dōşeli papiller yapılardan oluşmakta idi. Tümör kapsülüne ve tiroid kapsülüne invazyon görülmedi. Anjiolenfatik invazyon, tümör nekrozu, mitoz ve multisentrte saptanmadı. Tümör içinde kolloid fokal alanlarda mevcut olup kanama ve İİAB'ye bağlı olduğu düşünölen fokal enfarkt alanları gözlemlendi. Psammom body mevcut değildi. Sağ tiroid lobu kapsül çevresinde, reaktif hiperplazi gösteren, 2 mm çaplı iki adet lenf nodu tesbit edildi.

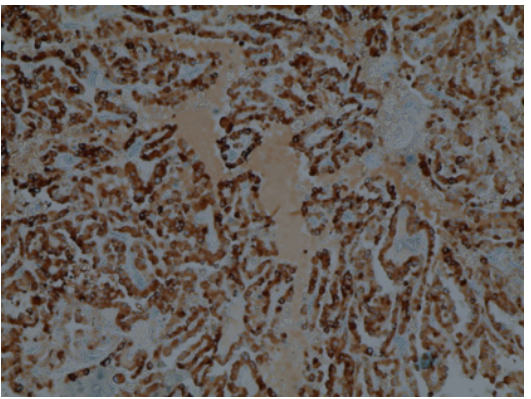
İmmünohistokimyasal incelemede TTF-1 (Resim 4), CK-7 (Resim 5), CK-19 (Resim 6) ile kuvvetli ve yaygın pozitif boyanma, HBME-1 ile zayıf pozitif boyanma saptandı. B-katenin, EMA ve E-kaderin ile membranöz boyanma mevcut idi.



Resim 4. Tümöral hücreler TTF-1 ile nükleer pozitif boyanma göstermektedir.

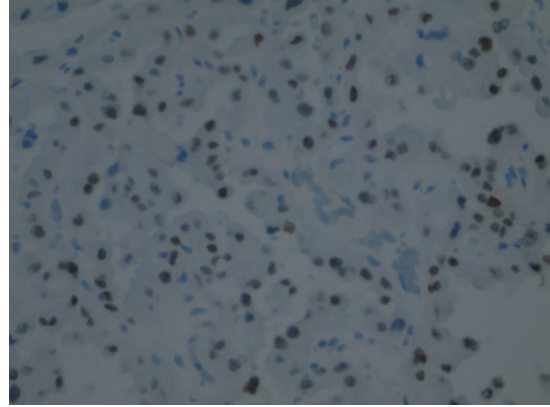


Resim 5. Tümöral hücrelerde CK-7 ile sitoplazmik pozitif boyanma izlenmektedir.



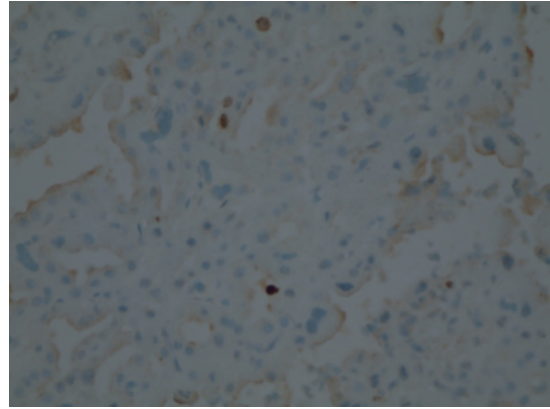
Resim 6. Tümöral hücrelerde CK-19 ile sitoplazmik pozitif boyanma izlenmektedir.

P53 ile neoplastik hücrelerin tamamına yakınında nükleer boyanma görüldü (Resim 7).



Resim 7. Tümöral hücrelerde P53 ile nükleer pozitif boyanma mevcuttur.

Ki-67 proliferasyon indeksi %1 idi (Resim 8).



Resim 8. Tümöral hücrelerde Ki-67 ile seyrek nükleer boyanma izlenmektedir.

Olgu mevcut bulgular eşliğinde "Hobnail/mikropapiller varyant papiller tiroid karsinomu" olarak rapor edildi.

Tartışma

PTK en sık rastlanan endokrin malignite ve tiroid kanseri olup insidansı kadınlarda %2, erkeklerde ise %0.5'dir [1]. PTK insidansı son otuz yılda artış göstermiş olup, 1973 yılında yüzbinde 3.6 olan insidans, 2002 yılında yüzbinde 8.7'ye yükselmiştir [1,2]. Kanser ölümleri arasında ise sıklığı her 1 milyon kişide yaklaşık 6-8'dir [2,3]. Diğer kanserlerle karşılaştırıldığında yüksek oranda kür, uzun prognoz ve genellikle iyi diferansiye histolojik özellikler gösteren kanserler olarak bilinmektedir [4]. Prognoz; cerrahi veya histolojik parametrelere göre belirgin değişiklikler göstermemekle beraber, kötü prognoz ile ilişkili az sayıda histolojik varyant da mevcuttur [5,6].

Dünya sağlık örgütü PTK'nın birçok farklı tipini tanımlamış olup tanımlanan bu histolojik varyantlar prognoz bakımından farklılık göstermekte ve az sayıda histolojik varyant da (kolumnar hücreli, uzun hücreli, diffüz sklerozan varyant) kötü prognoz ile ilişkilendirilmiştir [5-7]. Son yıllarda; PTK'nın hobnail/mikropapiller varyantı olarak da adlandırılan, nadir fakat çok agresiv bir varyantı tanımlanmıştır [8].

Hobnail/mikropapiller patern, apokrin özellikler ve hücre polaritesinin kaybı ile karakterize, laküner boşluklarla çevrili küçük papiller kümeler şeklinde tarif edilen bir morfolojiyi ifade etmektedir [9]. Oluşum mekanizmasında hücreler kohezivite ve polarite kaybının etkili olduğu düşünülmektedir [9]. Hobnail/mikropapiller hücreler çeşitli şekil ve boyutta olmakla beraber en belirgin özelliklerinden biri ters polarite olup ve çalışmalar bu özelliği yüksek invaziv potansiyel ile ilişkilendirmiştir [9,10]. Genellikle adenokarsinomlarda rastlanan bir fenotip olmakla beraber, bulunduğu yerden bağımsız olarak lenfovasküler invazyon, lenf nodu metastazı ve düşük prognoz ile ilişkili olduğu kabul edilir [9,10].

Bu hobnail/mikropapiller görünüm ilk olarak akciğer ve overde tanımlanmakla beraber; mesane, akciğer, pankreas ve tükrük bezi gibi farklı organdaki birçok tümörde de tanımlanmıştır [10,11]. Hobnail/mikropapiller karsinom insidansı çeşitli organlarda %5-20 arasında değişmekle beraber bu komponentin tümör içindeki oranı da değişmekte ve genelde %30'dan az olmaktadır ancak saf olarak rapor edilen istisnai vakalar da mevcuttur [12,13]. Literatürde PTK'da benzer morfolojideki tümörler için hobnail, mikropapiller ya da diskoheziv büyüme paterni şeklinde farklı tanımlamalar mevcut olup, bu isimlendirme için tümörün %20-%30 oranında bu morfolojiyi göstermesi gerektiği belirtilmiştir [14]. Olgumuzda tümöral nodülün tamamı geniş eozinofilik granüler sitoplazmalı, hobnail görünümlü diskoheziv hücrelerle dōşeli papiller yapılardan oluşmaktadır.

PTK'da hobnail görünüm ilk olarak 2003'de Tang ve arkadaşları tarafından tanımlanmış ve retinoid reseptör ekspresyonu ile ilişkili olduğu belirtilmiştir [14]. Bai ve arkadaşları PTK'da polarite ve kohezivite kaybı gösteren 52 vaka tanımlamış olup, tarif edilen paternin periostin ekspresyonuyla korele olduğunu ve bu paternde mortalitenin daha yüksek olduğunu bildirmiştir [15]. Motosugi ve arkadaşları da hobnail/mikropapiller yapılarla karakterize agresiv davranışlı bir PTK olgusu bildirmiş ve bu görüntünün rekürrens ile ilişkili olduğunu tanımlamıştır [16]. Bellevicine ve arkadaşları da hobnail/mikropapiller özelliklere sahip bir olgu bildirmiş olup bu hücreleri kuyruklu yıldızla benzetmiş ve İİAB ile preoperatif tanınmasının daha kapsamlı boyun cerrahisini garanti edeceğini vurgulamıştır [17]. Asioli ve arkadaşları ise 8 vakalık serisinde 7 vakada rekürrens (%87.5) ve 4 (%50) vakada hastalığa bağlı mortalite geliştiğini bildirmiş olup; PTK'da hobnail/mikropapiller benzeri hücrelerin yüzdesinin artmasının tümörün agresivliğini arttırdığını, %30'un üzerinde ise hasta sağ kalımını önemli ölçüde azalttığını, bu nedenle bu hücrelerin preoperatif olarak tanınmasının klinik yönetim için değerli bilgiler vereceğini belirtmiştir [18].

Hobnail/mikropapiller patern saf olarak görülebileceği gibi, daha sıklıkla diğer agresiv gidişli varyantlar ile bir arada rastlanmaktadır [19]. Uzun hücreli varyant tanısı için tümörü oluşturan hücrelerin, boyu eninin en az iki katı olan hücrelerden

oluşması gerekmekte olup neoplastik hücrelerin çekirdek özellikleri klasik PTK ile benzer ve bol eozinofilik sitoplazmalı hücrelerdir. Nekroz, mitotik aktivite ve tiroid dışı yayılım sık olup genellikle yaşlı hastalarda gözükür [19]. Difüz sklerozan varyant ise genelde genç hastalarda gözükür, bir ya da her iki tiroid lobunu difüz tutar, yaygın skuamöz metaplazi, çok sayıda psammom body, yoğun lenfositik infiltrasyon ve stromal fibrozis gösterir [20]. Kolumnar hücreli varyant ise supranükleer ve subnükleer vakuoller içeren pseudostratifiye kolumnar hücrelerden oluşan nadir bir varyanttır. Klasik PTK nükleer özelliklerini yalnızca fokal alanlarda gösterir [21].

Hobnail/mikropapiller varyant PTK'nın ayırıcı tanısında overin seröz karsinomu, peritonun primer seröz karsinomu, akciğer adenokarsinomunun hobnail hücreli tipi gibi metastatik lezyonlarda göz önüne alınmalıdır [22]. Bu ayırımda immünohistokimyasal boyama yararlı olacaktır [22]. Olgumuzda Tiroglobulin ve TTF-1 ile pozitif boyanma saptanmış olup nekroz, mitoz, anjiolenfatik invazyon, multisentrte, tiroid kapsül invazyonu ve tiroid dışı yayılım saptanmamıştır.

PTK'da erken dönemde değişiklikler kromozom yapısında görülmekte olup bu değişiklikler sıklıkla RET protoonkogeninde gözükür. Bu onkogen 10. kromozomda yerleşmiş olup, tirozin kinaz reseptörünü kodlar [23]. Ayrıca PTK'da, diğer sık rastlanan bir kromozom bozukluğu olan BRAF mutasyonu ile tümör yayılımı ve nüks arasındaki ilişki birçok çalışmada gösterilmiş olup hobnail/mikropapiller varyant PTK'da da BRAF mutasyonu bildirilmiştir [24,25].

Sonuç olarak PTK'da güncel çalışmalar hangi hastanın daha agresiv seyredeceğini tesbit etmek üzere yoğunlaşmış olup tümörlerde izlenen birtakım histolojik paternlerin, prognoz ve hedefe yönelik tedavide yararlı bilgiler verebileceğini düşünmekteyiz. Hobnail/mikropapiller varyant PTK, farklı organlarda izlenen benzer morfolojideki tümörler gibi agresiv davranış göstermesi nedeniyle ayrı bir varyant olarak tanımlanmalıdır. Bu varyantın moleküler alt yapısının aydınlatılması ve diğer agresiv varyantlar ile ilişkisinin ortaya konması için daha ileri çalışmalara ihtiyaç vardır.

Maddi Destek ve Çıkar İlişkisi

Çalışmayı maddi olarak destekleyen kişi/kuruluş yoktur ve yazarların çıkarıya dayalı bir ilişkisi yoktur.

Kaynaklar

1. Aschebrook KB, Ward MH, Sabra MM, Devesa SS. Thyroid cancer incidence patterns in the United States by histologic type 1992–2006. 2011; 21: 125–34.
2. Howlader N. SEER cancer statistics review 1975–2010. Noone AM, Krapcho M, Garshell J, Nwebeyman N, Altekruse SF et al (eds). 2013, August 20.
3. National Cancer Institute 2013 Fast stats: An interactive tool for access to SEER cancer statistics. 2013, September 18.



4. Grogan RH, Kaplan SP, Cao H, Weiss RE et al. A study of recurrence and death from papillary thyroid cancer with 27 years of median follow up. *Surgery* 2013; 154: 1436–46.
5. Ortiz S, Rodriguez JM, Parrilla P, Perez D, Moreno-Gallego A, Rios A, Soria T. Recurrent papillary thyroid cancer: Analysis of prognostic factors including the histological variant. *Eur J Surg* 2011; 167: 406–12.
6. Cooper DS, Doherty GM, Haugen BR et al. Revised American thyroid association management guidelines for patients with thyroid nodules and differentiated thyroid cancer. *Thyroid* 2009; 19: 1167–1214.
7. Malloy MK, Cunnane FM. Pathology and cytologic features of thyroid neoplasms. *Surg Oncol Clin N Am* 2008;17: 57-70.
8. Lino-Silva LS, Dominguez-Malagon HR, Caro-Sanchez CH, Salcedo-Hernandez RA. Thyroid gland papillary carcinomas with “micropapillary pattern,” a recently recognized poor prognostic finding: Clinicopathologic and survival analysis of 7 cases. *Hum Pathol* 2012; 43: 1596–1600.
9. Nassar H, Pansare V, Zhang H et al. Pathogenesis of invasive micropapillary carcinoma: Role of MUC-1 glycoprotein. *Mod Pathol* 2004; 17: 1045-50.
10. Ushiku T, Matsusaka K, Iwasaki Y et al. Gastric carcinoma with invasive micropapillary pattern and its association with lymph node metastasis. *Histopathology* 2011; 59: 1081-9.
11. Travis WD, Brambilla E, Noguchi M et al. International association for the study of lung cancer/American thoracic society/European respiratory society international multidisciplinary classification of lung adenocarcinoma. *J Thorac Oncol* 2011; 6: 244-85.
12. Peterse JL. Breast carcinoma with an unexpected inside out pattern. Rotation of polarization associated with angioinvasion. *Path Res Pract* 1993;189:780.
13. Verdu M, Roman R, Calvo M et al. Clinicopathological and molecular characterization of colorectal micropapillary carcinoma. *Mod Pathol* 2011; 24: 729-38.
14. Tang W, Nakamura Y, Zuo H et al. Differentiation proliferation and retinoid receptor status of papillary carcinoma of the thyroid. *Pathol Int* 2003;53: 204-213.
15. Bai Y, Kakudo K, Nakamura M et al. Loss of cellular polarity/cohesiveness in the invasive front of papillary thyroid carcinoma and periostin expression. *Cancer Lett.* 2009; 281: 188-195.
16. Motosugi U, Murata S, Nagata K, et al. Thyroid papillary carcinoma with micropapillary and hobnail growth pattern: A histological variant with intermediate malignancy? *Thyroid.* 2009; 19: 535-537.
17. Bellevicine C, Cozzolino I, Malapelle U, Zeppa P, Troncone G. Cytological and molecular features of papillary thyroid carcinoma with prominent hobnail features: A case report. *Acta Cytol* 2012; 56: 560-564.
18. Asioli S, Erickson LA, Sebo TJ, et al. Papillary thyroid carcinoma with prominent hobnail features: A new aggressive variant of moderately differentiated papillary carcinoma. A clinicopathologic, immunohistochemical and molecular study of eight cases. *Am J Surg Pathol.* 2010; 34: 44-52.
19. Morris LG, Shaha AR, Tuttle RM, Sikora AG. Tall-cell variant of papillary thyroid carcinoma: A matched pair analysis of survival. *Thyroid* 2010; 20: 153–158.
20. Sheu SY, Schwertheim S, Worm K et al. Diffuse sclerosing variant of papillary thyroid carcinoma: Lack of BRAF mutation but occurrence of RET/PTC rearrangement. *Mod Pathol.* 2007; 20: 779-787.
21. Gaertner EM, Davidson M, Weing M. The columnar cell variant of thyroid papillary carcinoma. Case report and discussion of an unusually aggressive thyroid papillary carcinoma. *Am J Surg Pathol.* 1995; 19(8): 940-47.
22. Nassar H. Carcinomas with micropapillary morphology: clinical significance and current concepts. *Adv Anat Pathol* 2004; 11: 297-303.
23. Wreesmann VB, Sieczka EM, Socci ND, et al. Genomewide profiling of papillary thyroid cancer identifies MUC-1 as an independent prognostic marker. *Cancer Res* 2004; 64: 3780-9.
24. Kebebew E, Weng J, Bauer J et al. The prevalence and prognostic value of BRAF mutation in thyroid cancer. *Ann Surg* 2007; 246: 466-70.
25. Lupi C, Giannini R, Ugolini C, et al. Association of BRAF mutation with poor clinicopathological outcomes in 500 consecutive cases of papillary thyroid carcinoma. *J Clin Endocrinol Metab* 2007; 92: 4085-90.