

Papiller Tiroid Karsinomun Nadir Bir Varyantı “Kribriform Morular Variant”: Sitohistolojik Korelasyon

A Rare Variant of Papillary Thyroid Carcinoma, 'Cribriform Morular Variant': Cytohistologic Correlation: Case Report

Ayşegül AKSOY ALTINBOĞA,^a
Fulya ÇAKALAĞAOĞLU,^a
Ayşegül SARI,^a
Mehmet HACIYANLI,^b
Hüdaî GENÇ^b

^aPatoloji Kliniği,
^b2. Genel Cerrahi Kliniği,
İzmir Atatürk Eğitim ve
Araştırma Hastanesi, İzmir

Geliş Tarihi/Received: 28.04.2011
Kabul Tarihi/Accepted: 10.04.2012

Yazışma Adresi/Correspondence:
Ayşegül AKSOY ALTINBOĞA
İzmir Atatürk Eğitim ve
Araştırma Hastanesi,
Patoloji Kliniği, İzmir,
TÜRKİYE/TURKEY
aysegulaksoy@hotmail.com

ÖZET Kribriform-morular varyant papiller karsinom (KM-PK) familial adenomatöz polipozis ile ilişkisi iyi bilinen nadir bir tiroid papiller karsinom varyantıdır. Moleküler olarak APC/beta-katenin yolunda mutasyonlar ile birlikte, RET/PTC translokasyonlarının varlığı dolayısıyla papiller tiroid karsinomun bir varyantı olarak sınıflandırılmaktadır. Yirmi üç yaşında bayan olguya, sağ tiroid lobunda tümör kuşkusu olan solid nodül nedeniyle ince iğne aspirasyonu uygulandı. Yaymalarda, tek tabakalı gruplar, papiller ya da folliküler yapılar oluşturan grupların yanı sıra, kribriform düzenlenimde follikül epitel hücreleri görüldü. Bazı hücrelerde intranükleer pseudoinklüzyon izlendi. Tiroidektomi spesmeninin mikroskopik incelemesinde, baskın olarak kribriform yapı sergileyen, bazı alanlarda ise trabeküller, papiller yapılar, rozet benzeri dizilimler ve solid alanlar oluşturan tümör görüldü. İmmünohistokimyasal incelemede tümör hücrelerinde TTF-1, galektin-3, sitokeratin-19 ve beta-katenin pozitif saptandı. Mevcut bulgular ışığında olgu “papiller karsinom, kribriform morular varyant” olarak rapor edildi. Sitolojik ve histolojik olarak ilginç olabilen değişik morfolojik paternleri nedeniyle papiller tiroid karsinomunun bu varyantının, primer tiroid karsinomlarının ayırıcı tanısında akıld tutulması gerekir.

Anahtar Kelimeler: Karsinom, papiller; tiroid tümörleri

ABSTRACT Cribriform morular variant papillary carcinoma is a rare papillary carcinoma subtype, which is associated with familial adenomatous polyposis is well known. In addition to APC/beta-catenin mutation, presence of RET/PTC translocation in the molecular pathway allows classification of these tumors as the papillary carcinoma subtypes. A fine needle aspiration biopsy was performed to the right thyroid nodule of a 23-year-old woman due to a clinical suspicion of malignancy. In addition to papillary and follicular structures and groups composed of one layer sheets, follicular epithelial cells with cribriform structures were also seen on cytologic smears. Intranuclear pseudoinclusions were observed in some of the cells. Microscopical examination of the thyroidectomy specimen revealed that the tumor predominantly displayed cribriform pattern in association with trabecular pattern, papillary structures, rosette-like formations and solid areas in some fields. Immunohistochemically, tumor cells were positive for beta-catenin, TTF-1, galectin-3, and cytokeratin-19. Final diagnosis was made as “papillary thyroid carcinoma, cribriform morular variant” with the current findings. This variant of papillary thyroid carcinoma should be kept in mind in the differential diagnosis of primary thyroid carcinomas owing to its distinctive morphologic patterns which can be challenging histologically and cytologically.

Key Words: Carcinoma, papillary; thyroid neoplasms

Türkiye Klinikleri J Med Sci 2013;33(2):540-6

Kribriform-morular varyant, tiroid papiller karsinomun nadir bir varyantıdır. Histopatolojik olarak kribriform, folliküler, papiller, trabeküller, solid paternlerin kombinasyonunu içeren, klasik papiller karsinomdan oldukça farklı morfolojik görünüme sahiptir. Nükleuslarda

berraklaşmanın yanı sıra, iğsi hücreler ve skuamoid (morular) alanların varlığı diğer ilgi çekici özelliklerindedir. Tiroid papiller karsinom varyantı olduğunu destekleyen RET-PTC rearranjanlarını içermektedir.¹ Bununla birlikte papiller karsinomda kötü prognoz ile ilişkilendirilen BRAF mutasyonu bu varyantta saptanmamıştır.^{2,3}

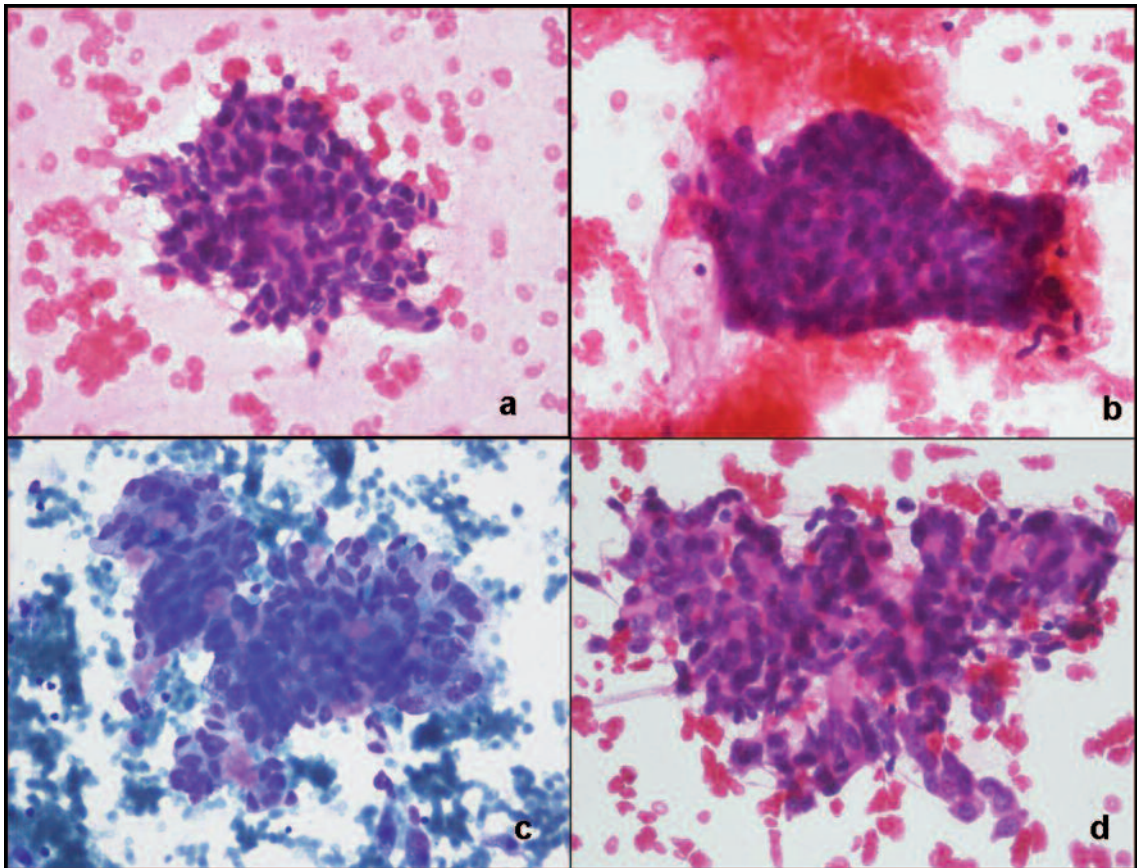
Bu sunumda, 23 yaşında bayan olguda tanı almış olan, farklı morfolojik paternleri ile primer tiroid karsinomlarının ayırıcı tanısında akılda tutulması gereken, papiller karsinomun bu ilginç varyantını sitolojik ve histopatolojik özellikleri ile birlikte tartıştık.

OLGU SUNUMU

Son iki aydır fark ettiği boyunda şişlik ve halsizlik şikayeti ile genel cerrahi polikliniğine başvuran 23 yaşında bayan hastanın boyun ultrasonografisinde

(USG), sağ tiroid lobunda alt pol lokalizasyonlu 24x17 mm ebatlı, solid görünümlü tümör kuşkusunu uyandıran solid nodül saptandı. USG incelemede boyunda patolojik özellikte lenf nodu izlenmedi. Daha önce tiroide yönelik klinik, laboratuvar ve radyolojik inceleme yapılmamış hastada, tiroid fonksiyon testleri (TFT) [TSH: 1,95 (0,35-5,50 uIU/ml), serbest T4: 1,02 (0,74-1,52 ng/dl), serbest T3: 2,45 (2,3-4,2 pg/ml)] normal sınırlarda idi.

Olguya radyoloji kliniğinde USG eşliğinde 27-gauge iğne ile ince iğne aspirasyon biyopsisi (İİAB) yapıldı. İİAB yaymaları hematoksilin&eosin (H&E) ve Giemza boyanarak değerlendirildi. Mikroskopik incelemede kolloidden fakir, hücreden zengin yaymalarda tek tabakalı gruplar, papiller ya da folliküler yapılar oluşturan grupların yanı sıra, kribriform düzenlenim dikkati çekti (Resim 1). Kolumnar veya ovoid şekildeki hücrelerin nukleusları

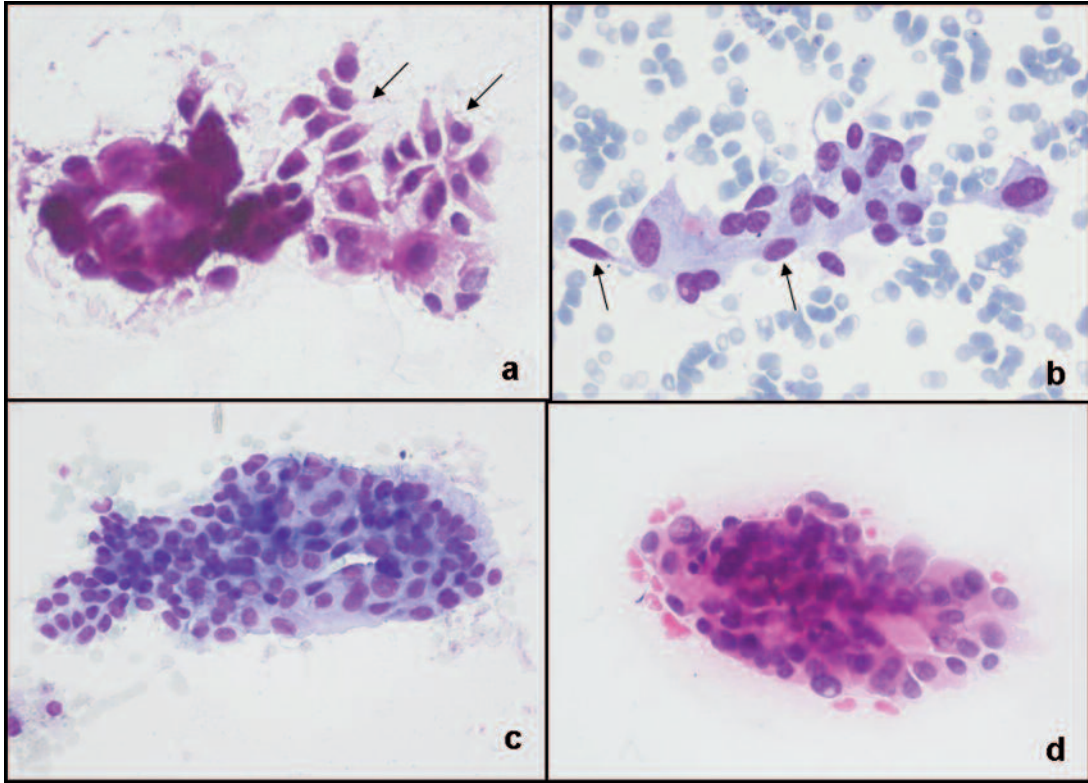


RESİM 1: a.Oval-iğsi nükleusa sahip hücrelerden oluşmuş tek tabakalı grup oluşturan tiroisit kümesi (H&E x100), b. Papiller yapı oluşturan tiroisitler (H&E x100), c. Kribriform yapılar ve pembe hyalen materyal (Giemza x100), d. Kribriform yapılar oluşturan tiroisitler (H&E x100).

(Renkli halı için Bkz. <http://tipbilimleri.turkiyeklinikleri.com/>)

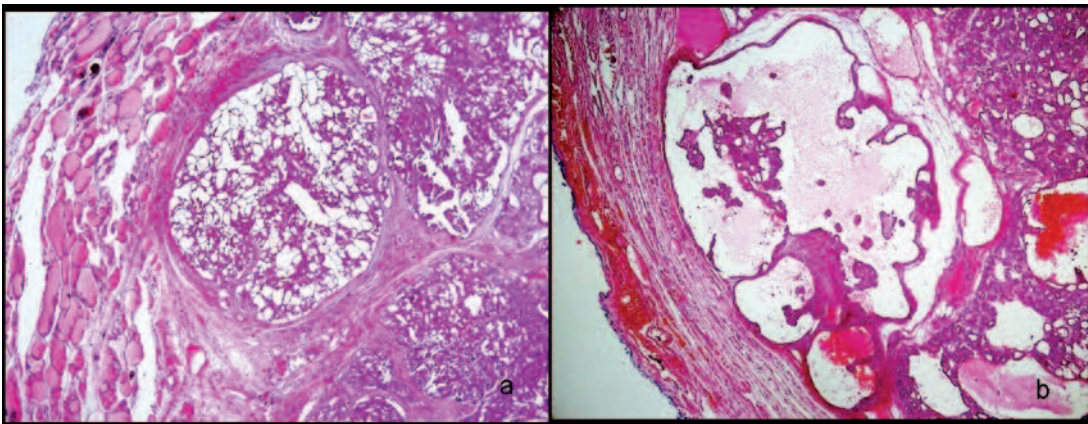
genellikle ince granüler kromatin paterninde idi. Bazı hücrelerde intranükleer pseudoinklüzyon izlendi (Resim 2). Bu bulgularla olguya sitolojik olarak “papiller karsinom kuşkusu” tanısı verildi. Bunun üzerine hastaya sağ lobektomi materyalinde frozen çalışıldı. Frozenda papiller karsinom tanısı verilmesi üzerine total tiroidektomi uygulandı.

Tiroidektomi materyalinin makroskopik incelemesinde, sağ lob alt pol lokalizasyonlu, en büyük çapı 2 cm olan, kesit yüzü kirli beyaz-gri renkli, iyi sınırlı nodül izlendi. Nodül dışı alanlarda tiroid parankimi kolloidden zengin kahverengi homojen görünümde idi. Mikroskopik olarak tiroid parankimi içinde sınırlı olan tümörün parankimden iyi



RESİM 2: a. Nükleusu egzantrik yerleşmiş, kolumnar hücreler (H&E x200), b. Oval ve içi nükleuslu hücreler (Giemza x200), c. Yuvarlak oval hücrelerin oluşturduğu sinsityal düzenlenimde bir grup (Giemza x200), d. İntranükleer pseudoinklüzyonlar (H&E x200).

(Renkli hali için Bkz. <http://tipbilimleri.turkiyeklinikleri.com/>)



RESİM 3: a. Tiroid parankiminden iyi sınırla ayrılan kribriform yapılar oluşturan tümör, b. Kistik bir boşuk içinde klasik papiller karsinom alanı (H&E x40).

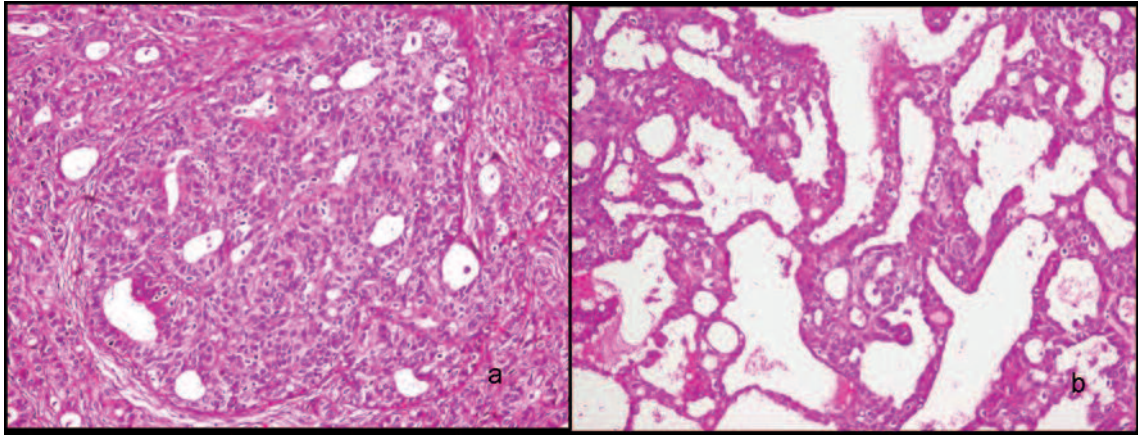
(Renkli hali için Bkz. <http://tipbilimleri.turkiyeklinikleri.com/>)

sınırla ayrıldığı, ancak belirgin bir kapsül yapısı içermediği görüldü (Resim 3). Tümörün baskın olarak kribriform yapı sergilediği, bazı alanlarda trabeküller, papiller yapılar ve solid alanlar oluşturduğu görüldü (Resim 4, 5a). Bir alanda tümör hücrelerinin luminal boşluklar ve küçük damar yapıları etrafında rozet benzeri dizilim oluşturduğu dikkati çekti (Resim 5b). Rozet benzeri yapılar ve trabeküler düzenlenimin daha belirgin olduğu alanlarda tümör hücrelerinin stratifikasyon oluşturduğu görüldü. Skuamöz morul yapısı görülmedi. Tümör hücrelerinde sitolojik yaymalarda kine benzer şekilde intranükleer pseudoinklüzyonlar görüldü; ancak buzlu cam görünümü, nükleer membranda kalınlaşma, nükleer oluk ya-

paları, nükleuslarda üst üste binme ile oluşan paradizisi görünümü gibi tipik papiller karsinom nükleus özellikleri izlenmedi. Tümör dışı alanlarda tiroid parankimi olağan görünümdeydi. Paratrakeal ve peritrakeal alandan disseke edilen iki adet lenf nodu reaktif nitelikteydi.

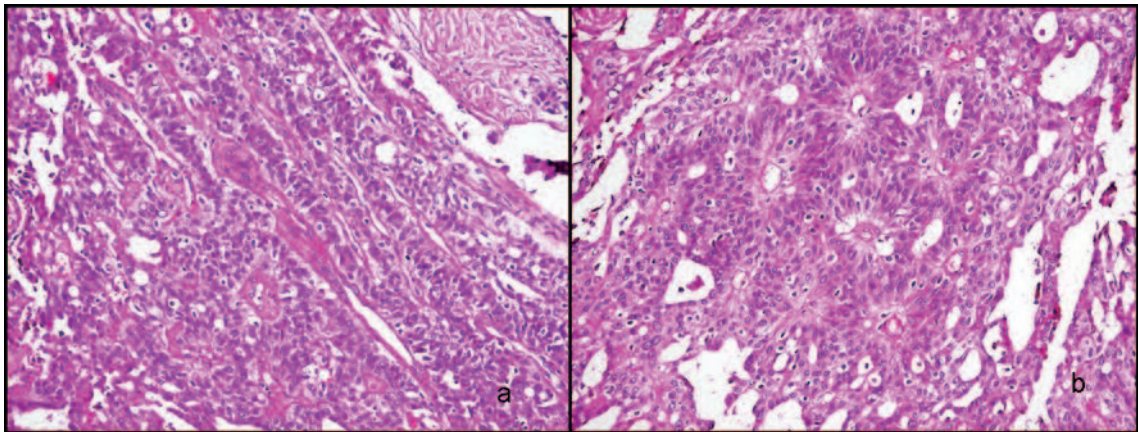
İmmunohistokimyasal incelemede, tümör hücrelerinde TTF-1, galektin-3, sitokeratin-19 ile boyanma izlenirken, tiroglobulin, kalsitonin ve HBME-1 negatif olarak saptandı (Resim 6, 7). Beta-katenin ile sitoplazmik ve nükleer güçlü immünoekspresyon tespit edildi (Resim 8).

Histopatolojik ve immunohistokimyasal bulgular ışığında olgu “papiller tiroid karsinomu, kribr-



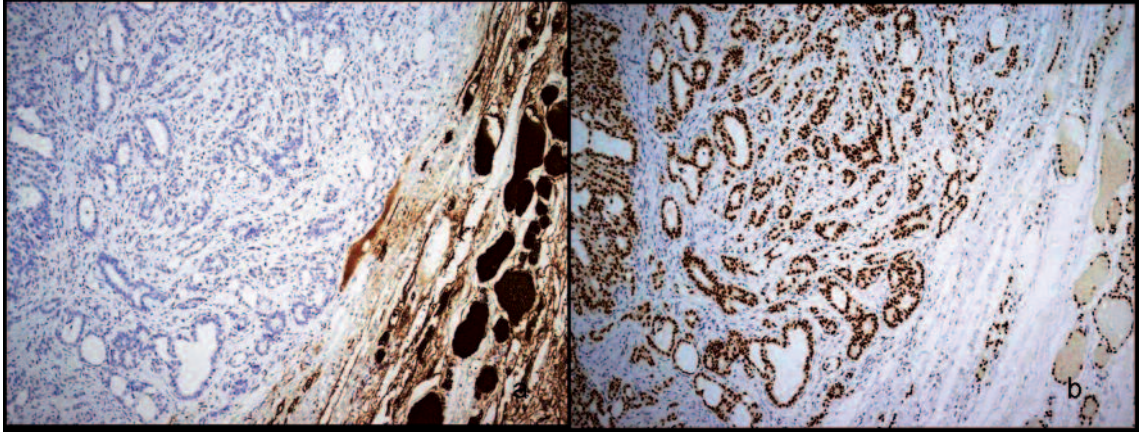
RESİM 4: a, b. Kribriform yapıların yakın görünümü (a. H&Ex100, b. H&E x200).

(Renkli halı için Bkz. <http://tipbilimleri.turkiyeklinikleri.com/>)



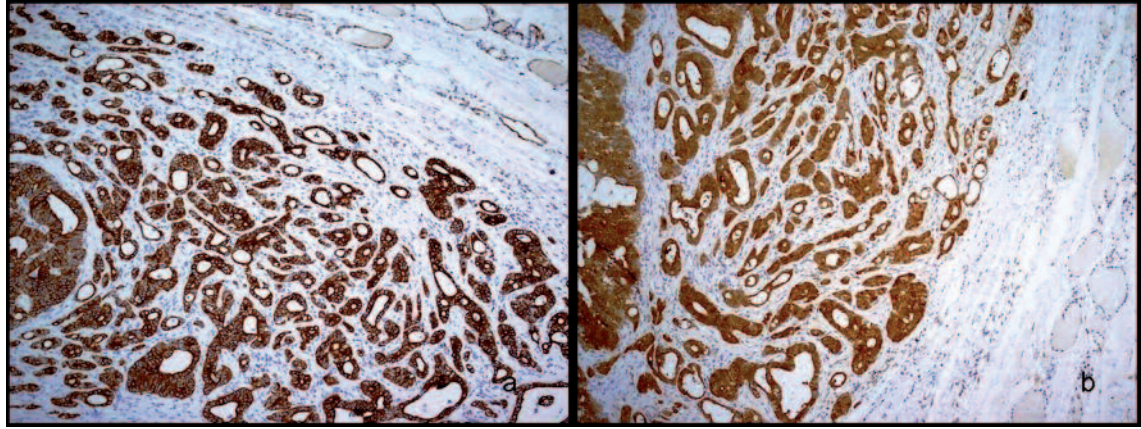
RESİM 5: a. Trabekül yapıları (H&E x100), **b.** Damarlar etrafında palizadlaşan tümör hücrelerinin oluşturduğu rozet benzeri görünüm (H&E x100).

(Renkli halı için Bkz. <http://tipbilimleri.turkiyeklinikleri.com/>)



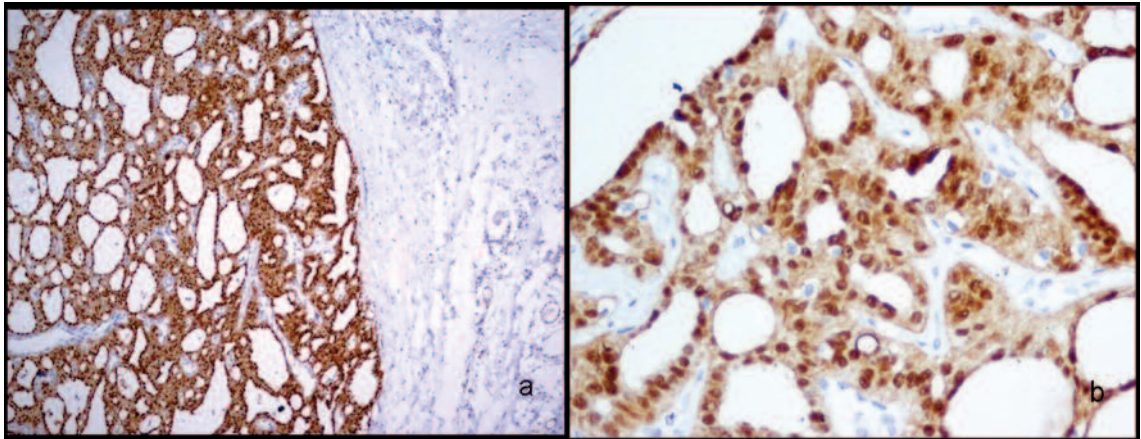
RESİM 6: İmmünohistokimyasal olarak tümör hücrelerinde, a. Tiroglobulin negatifliği (x40), b. TTF-1 pozitifliği (x40).

(Renkli hali için Bkz. <http://tıpbilimleri.turkiyeklinikleri.com/>)



RESİM 7: a. Tümör hücrelerinde Sitokeratin-19 pozitifliği (x40), b. Galektin-3 pozitifliği (x40).

(Renkli hali için Bkz. <http://tıpbilimleri.turkiyeklinikleri.com/>)



RESİM 8: a-b. Beta-katenin ile nükleer pozitiflik (x40, x400).

(Renkli hali için Bkz. <http://tıpbilimleri.turkiyeklinikleri.com/>)

riform morular varyant” olarak rapor edildi. Patolojik tanısını takiben yapılan taramalarda metastaz kuşkusu oluşturacak odak görülmedi. Hastaya bir başka merkezde radyoaktif iyot tedavisi verildi. Familial adenomatöz polipozis (FAP) açısından gastrointestinal sistem taraması önerilen hasta incelemeyi kabul etmedi. Postoperatif beşinci ayda hasta nüks ve metastaz olmaksızın takip edilmektedir.

TARTIŞMA

İlk defa 1994’te Harach ve ark. tarafından tanımlanan Kribriform-morular varyant tiroid papiller karsinomu (KM-PK), FAP ile ilişkisi iyi bilinen, tiroid papiller karsinomları içinde %0,1-0,2 sıklıkta görülen nadir bir varyanttır.⁴ Genellikle 30 yaş altı genç kadınlarda görülür. FAP ile ilişkili ailesel formların yanı sıra sporodik vakalar da tanımlanmıştır.^{1,5} Moleküler olarak APC/beta-katenin yolunda mutasyonlar ile birlikte RET/PTC translokasyonlarının varlığı, bu tümörün papiller tiroid karsinomun alt tipi olarak sınıflanmasında etkili olmuştur.⁶ Nadir görülmekle birlikte, iyi tanımlanmış klinik ve histolojik özelliklerine rağmen, sitolojik olarak klasik papiller karsinomdan farklı yapısal özellikleri nedeniyle, KM-PK tanı güçlüğüne yol açabilmektedir. Klinik açıdan önemi, KM-PK’nın FAP ile sık birlikteliği nedeniyle, olguların bu açıdan araştırılması gerekliliğidir.

KM-PK’nın İİAB sitolojik özellikleri az sayıda vakada tanımlanmıştır. İİAB’de konvansiyonel papiller tiroid karsinomlarından ayırımı çok zordur. Sitolojik olarak diğer papiller karsinom subtiplerinde olduğu gibi KM-PK’da da yaymalar kolloid den fakir ve sellüler görünümündedir. Kolumnar hücrelerin papiller düzenlenimi yanı sıra kribriform patern, iğsi hücreler, morul yapıları, nükleer berraklaşma, köpüklü veya hemosiderinli makro-fajlar ve hyalin materyal varlığı tanımlanan başlıca sitolojik özellikleridir.^{2,7} Morul benzeri yapılar ve hyalin materyal adenoid kistik patern gösteren folliküler varyant, papiller karsinomda da tanımlanmıştır.⁸ Olgumuzda papiller ve kribriform yapıların yanı sıra iki tabakalı gruplar, follikül yapıları izlendi. Hücreler, kolumnar, iğsi veya ovoid şekilli,

nükleuslar genellikle ince granüler kromatin paterninde idi. Bazı hücrelerde intranükleer pseudo-inklüzyonlar dikkati çekti. Ayrıca Mandal ve ark.nın tanımladığı gibi follikül yapıları ve kribriform alanların ortasında homojen eozinofilik bir materyalin varlığı dikkat çekti.⁸

Histopatolojik olarak tümör, kribriform, papiller, trabeküler yapılar ve solid alanların kombinasyonu ile eşlik eden morular yapılardan oluşur. Tümör kapsüllüdür veya tiroid parankiminden iyi sınırla ayrılır. Kribriform ve morular yapıların varlığı nedeniyle az diferansiye tiroid karsinomu ile karışabilmektedir. Mitoz, nükleer atipi ve nekrozun olmaması, klasik papiller karsinom nükleus özelliklerinin görülmesi, az diferansiye tiroid karsinomu ile ayırıcı tanısında KM-PK lehine yardımcı bulgulardır.⁹ Morular yapılar histolojik olarak skuamöz metaplaziye benzer görünüm taşımakla birlikte ayrı bir antitedir. Hirokawa ve ark., immunohistokimyasal olarak morular yapıları ve skuamöz metaplaziyi karşılaştırdıklarında, morular yapılarda skuamöz metaplaziden farklı olarak bcl-2 pozitifliği, sitokeratinler ve beta-katenin ile zayıf bir boyanma veya negatiflik, S-100 ile negatiflik saptamışlardır.¹⁰ Mevcut olguda tümörün tamamı incelenmiş olmasına rağmen morul yapılarına rastlanmamıştır.

KM-PK immunohistokimyasal olarak klasik papiller karsinomda olduğu gibi TTF-1, galektin-3, sitokeratin-19 ile immunekspresyon gösterir. Ancak farklı olarak tümörde tiroglobulin ile boyanma izlenmez veya fokal boyanma saptanır.^{2,5} Ayrıca APC/beta katenin mutasyonuna bağlı olarak, beta-katenin ile nükleer ve sitoplazmik pozitiflik sergiler.² Normal tiroid dokusunda beta-katenin sitoplazmik soluk boyanma gösterirken tümöral hücrelerde yaygın ve kuvvetli pozitiflik tanısız anlamda da oldukça değerlidir.

KM-PK prognozu konvansiyonel papiller karsinoma benzer şekilde oldukça iyidir.¹¹ Bununla birlikte Cameselle-Teijero ve ark, nöroendokrin differansiyasyon gösteren ve tiroidektomiden 17 ay sonra akciğer ve beyin metastazı ile ölen bir olgu rapor etmişlerdir.⁶ Dolayısıyla KM-PK olgularında histopatolojik olarak nöroendokrin differansiyasyon

kuşkusunu doğduğunda immunohistokimyasal belirleyicilerin uygulanması önem taşımaktadır.

Sonuç olarak, tiroid papiller karsinomunun oldukça nadir olan bu ilginç varyantının sitolojik, hi-

stopatolojik ve immunohistokimyasal karakteristik özelliklerinin iyi bilinmesi ve primer tiroid karsinomlarının ayırıcı tanısında göz önünde bulundurulması doğru tanıya ulaşmakta önemlidir.

KAYNAKLAR

1. Cameselle-Teijeiro J, Chan JK. Cribriform-morular variant of papillary carcinoma: a distinctive variant representing the sporadic counterpart of familial adenomatous polyposis-associated thyroid carcinoma? *Mod Pathol* 1999;12(4):400-11.
2. Jung CK, Choi YJ, Lee KY, Bae JS, Kim HJ, Yoon SK, et al. The cytological, clinical, and pathological features of the cribriform-morular variant of papillary thyroid carcinoma and mutation analysis of CTNNB1 and BRAF genes. *Thyroid* 2009;19(8):905-13.
3. Schuetze D, Hoschar AP, Seethala RR, Asaad A, Zhang X, Hunt JL. The T1799A BRAF mutation is absent in cribriform-morular variant of papillary carcinoma. *Arch Pathol Lab Med* 2009;133(5):803-5.
4. Harach HR, Williams GT, Williams ED. Familial adenomatous polyposis associated thyroid carcinoma: a distinct type of follicular cell neoplasm. *Histopathology* 1994;25(6):549-61.
5. Ng SB, Sittampalam K, Goh YH, Eu KW. Cribriform-morular variant of papillary carcinoma: the sporadic counterpart of familial adenomatous polyposis-associated thyroid carcinoma. A case report with clinical and molecular genetic correlation. *Pathology* 2003;35(1):42-6.
6. Cameselle-Teijeiro J, Menasce LP, Yap BK, Colaco RJ, Castro P, Celestino R, et al. Cribriform-morular variant of papillary thyroid carcinoma: molecular characterization of a case with neuroendocrine differentiation and aggressive behavior. *Am J Clin Pathol* 2009;131(1):134-42.
7. Hirokawa M, Maekawa M, Kuma S, Miyauchi A. Cribriform-morular variant of papillary thyroid carcinoma--cytological and immunocytochemical findings of 18 cases. *Diagn Cytopathol* 2010;38(12):890-6.
8. Mandal S, Jain S. Adenoid cystic pattern in follicular variant of papillary thyroid carcinoma: a report of four cases. *Cytopathology* 2010;21(2):93-6.
9. Kane SV, Bagwan IN. Cribriform-morular variant of papillary thyroid carcinoma: the sporadic counterpart of familial adenomatous polyposis-associated thyroid carcinoma. *Oral Oncol Extra* 2006;42(4):167-9.
10. Hirokawa M, Kuma S, Miyauchi A, Qian ZR, Nakasono M, Sano T, et al. Morules in cribriform-morular variant of papillary thyroid carcinoma: Immunohistochemical characteristics and distinction from squamous metaplasia. *APMIS* 2004;112(4-5):275-82.
11. Tomoda C, Miyauchi A, Urano T, Takamura Y, Ito Y, Miya A, et al. Cribriform-morular variant of papillary thyroid carcinoma: clue to early detection of familial adenomatous polyposis-associated colon cancer. *World J Surg* 2004;28(9):886-9.