

OLGU SUNUMU/ CASE REPORT

**Tiroid Papiller Karsinom Diffüz Sklerozan Varyant:
Klinikopatolojik Tanıda Tuzak***Diffuse Sclerosing Variant Of Papillary Thyroid Carcinoma: A Pitfall
In Clinicopathological Diagnosis*Merve ÇIRAK BALTA¹, Nuket ÖZKAVRUK ELİYATKIN², Mustafa GÖKHAN ÜNSAL³¹Aydın Adnan Menderes Üniversitesi Hastanesi Tıbbi Patoloji Anabilim Dalı²İzmir Katip Çelebi Üniversitesi Atatürk Eğitim Araştırma Hastanesi³Aydın Adnan Menderes Üniversitesi Hastanesi Genel Cerrahi Anabilim Dalı**Geliş tarihi/Received:** 21.05.2021**Kabul tarihi/Accepted:** 18.10.2021**Sorumlu Yazar/Corresponding Author:****Nuket ÖZKAVRUK ELİYATKIN**, Doç. Dr.
İzmir Katip Çelebi Üniversitesi Atatürk Eğitim
Araştırma Hastanesi
E-posta: drnuket2003@yahoo.com
ORCID: 0000-0002-7784-5699**Merve ÇIRAK BALTA**, Asst. Dr.
ORCID: 0000-0003-0879-6587**Mustafa GÖKHAN ÜNSAL**, Dr. Öğr. Üyesi
ORCID: 0000-0002-9796-9058

Bu sunum 29. Ulusal Patoloji Kongresi'nde poster bildirisi olarak sunulmuştur.

Öz

Papiller tiroid karsinomu, diffüz sklerozan varyant (PTK-DSV) papiller tiroid karsinomunun nadir bir varyantıdır. Bu varyantın biyolojik davranışı ve prognostik önemi hala tartışmalıdır. Bu olgu sunumunun amacı, bu antitenin özelliklerini analiz etmektir. Çarpıntı şikayeti ile başvuran 32 yaşında erkek hastada klinik değerlendirme ile hipertiroidi saptandı. Ultrason grafisinde, sağ lobta hiperekoik heterojen yapıda mikrokalsifikasyonlar saptandı. Sağ lobtan ve lenf nodundan ince iğne aspirasyon sitolojisi (İİAS) yapıldı. Zeminde bol psammomatöz kalsifikasyon ve arada papiller karsinomun nükleer özelliklerini düşündüren follikül epitel hücre grupları izlendi. Malign sitoloji olarak raporlandı. Bilateral total tiroidektomi yapılması planlandı. Makroskopik değerlendirmede sağ lobda, en büyük boyutu yaklaşık 35 milimetre olan düzensiz sınırlı nodül benzeri alan dikkati çekti. Histopatolojik incelemede tüm lobu diffüz-yaygın şekilde tutan lenfositik infiltrasyon ve yoğun psammomatöz kalsifikasyon içeren görünüm vardı. Özellikle bağ dokudan zengin alanlarda belirgin dilate lenfatik ve lenfatik benzeri boşluklar içinde papiller karsinom nükleer özelliklerini gösteren mikropapiller yapıda gruplar görüldü. Çok az alanda tipik papiller karsinom özellikleri belgindi. Mevcut bulgular ile olgu PTK-DSV varyant tanısı aldı. Tedavi sonrası 15 aydır sağ ve sağlıklıdır. Tiroidin papiller karsinomu genelde iyi prognozlu olsa da, diffüz sklerozan varyantı agresif seyirli ve kötü prognozlidir. Hem sitopatolojik hem de histopatolojik olarak benign tiroid lezyonları ile ayırıcı tanı sorunu yaratabilen bu varyantın doğru tanımlaması uygun tedavi açısından çok önemlidir.

Anahtar Kelimeler: Tiroid, papiller karsinom, diffüz sklerozan varyant, klinikopatolojik tanı**Abstract**

Diffuse sclerosing variant is an uncommon variant of papillary thyroid carcinoma. The biological behavior and prognostic outcome of this variant are still controversial. The aim of this report is to analyse the features of this entity. A 32-year-old male patient who presented with the complaint of palpitations was diagnosed with hyperthyroidism by clinical evaluation. Hyperechoic heterogeneous microcalcifications were detected in the right lobe on ultrasound radiography. Fine needle aspiration was performed from the right lobe and the lymph node. Abundant psammomatous calcification and follicular epithelial cell groups that suggest the nuclear properties of papillary carcinoma were observed. It was reported as malignant cytology. Bilateral total thyroidectomy was planned. In the macroscopic evaluation, irregularly limited nodule-like area, the largest size of which was about 35 millimeters, was noticed in the right lobe. Histopathological examination revealed a diffuse-widespread lymphocytic infiltration and intense psammomatous calcification, which holds the entire lobe. Micropapillary groups showing nuclear properties of papillary carcinoma were observed, especially in areas rich in connective tissue, with marked dilated lymphatic and lymphatic-like spaces. Very few areas had typical papillary carcinoma features. With the current findings, the case was diagnosed with diffuse sclerosing variant papillary thyroid carcinoma. The patient is healthy for 15 months after the treatment. Although the papillary carcinoma of the thyroid generally has a good prognosis, the diffuse sclerosing variant has an aggressive course and poor prognosis. The correct identification of this variant, which can cause differential diagnosis problems with benign thyroid lesions both cytopathologically and histopathologically, is very important in terms of appropriate treatment.

Keywords: Thyroid, papillary carcinoma, diffuse sclerosing variant, clinicopathological diagnosis

1. Giriş

Papiller tiroid karsinomunun diffüz sklerozan varyantı (PTK-DSV) çok nadirdir, agresiftir ve kötü prognoz gösterebilmektedir (1, 2). Histopatolojik olarak yoğun skleroz, skuamoid görünüm, dağınık solid yuvalar ve çok sayıda psammomatöz kalsifikasyon izlenir (3,4). Genellikle lenfositik tiroidit bulguları eşlik eder (4,5). Dilate lenfatik ya da lenfatik benzeri boşluklarda tümör hücre yuvalarının varlığı tipiktir (4). İnce iğne aspirasyon sitolojisinde (İİAS) dokunun sklerotik zemini nedeniyle hiposellüler görünüm ve eşlik eden lenfositik tiroidit ile ilişkili hücresel ve nükleer değişiklikler doğru tanıya ulaşmada yanıltıcı olabilmektedir (5,6). Bu sunumda hiposellüler özellikte sitolojik materyal ile malign sitoloji tanısı alan PTK-DSV gibi nadir tümörü literatür bilgileri eşliğinde paylaşmak istedik.

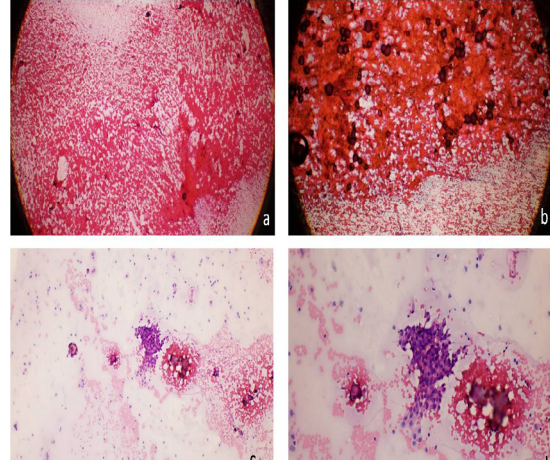
2. Gereç ve Yöntem

Olguya ait hematoksilen eozin boyalı preparatlar ayrıntılı olarak tekrar değerlendirilmiştir. Bloklardan hazırlanan kesitlere immunohistokimyasal olarak CK19, HMBE-1 ve Galektin-3 boyaları uygulanmıştır. Olgunun kendisinden imzalı bilgilendirilmiş gönüllü onam formu alınmıştır.

3. Olgu

32 yaşında erkek hasta, çarpıntı şikayeti ile başvurdu. Tetkiklerinde serbest T3:4,04 pg/mL, TSH:0,0023 uIU/mL idi. Yapılan tiroid ultrasonografi incelemesinde sağ lobun hemen tamamını kapsayan, sınırları düzensiz, en geniş yerinde 42x16 mm boyutlara ulaşan, hiperekoik heterojen yapıda, kaba ağısı görünümde, yoğun ve dağınık mikrokalsifikasyonlar izlendi. Sol lobda ise iyi sınırlı, hipoeoik halo ile çevrelenmiş, parankim ile izoekoik özellikte nodül saptandı. Ayrıca sağ servikal IV seviyesinde 9x5 mm boyutlarındaki lenf nodunun bir kısmında korteks medulla ayrımı tamamen kaybolmuş görünümdeydi. Sağ lobtan ve lenf nodundan İİAS yapıldı. Lenf nodu aspirasyon örneklerinde, metastaz açısından tiroglobulin seviyesi de değerlendirildi. Sağ loba ait örnekler hiposellüler özellikteydi (Şekil 1a). Zeminde bol psammomatöz kalsifikasyon (Şekil 1b) ve lenfositik hücre popülasyonu izlendi. Arada papiller karsinomun nükleer özelliklerini düşündürülen follikül epitel hücre grupları izlendi (Şekil 1c-d). Bu gruplarda üst üste binme, nükleer çentiklenme ve köşelenme dikkati çekti. Malign sitoloji (Bethesda derece VI) olarak raporlandı. Sağ servikal 4 seviyesine ait sitolojik örneklerde, hem patolojik hem de biyokimyasal (sitolojik örnekte tiroglobulin seviyesinin ölçülmesi) olarak maligniteyi düşündürecek bulgu yoktu. Lenf nodu metastazı düşünülmediği için sadece bilateral total tiroidektomi yapılması planlandı. Makroskopik değerlendirmede sağ lobda, en büyük boyutu yaklaşık 35 milimetre olan düzensiz sınırlı nodül benzeri alan dikkati çekti. Histopatolojik incelemede tüm lobu diffüz-yaygın şekilde tutan lenfositik infiltrasyon ve yoğun psammomatöz kalsifikasyon içeren görünüm vardı (Şekil 2a). Hafif derecede bağ doku artışı görüldü (Şekil 2b). Tanımlanan bu görünüm tamamen tiroide sınırlıydı. Özellikle bağ dokudan zengin alanlarda belirgin dilate lenfatik ve lenfatik benzeri boşluklar içinde papiller karsinom nükleer özelliklerini gösteren mikropapiller yapıda gruplar (Şekil 2c) ve arada skuamoid odaklar görüldü. Çok az alanda tipik papiller karsinom özellikleri belirgindi (Şekil 2d). İmmunohistokimyasal olarak uygulanan CK19, HMBE-1 ve Galektin-3 ile tümörde boyanma izlendi. Neredeyse her alanda yaygın psammomatöz kalsifikasyon izlenmesi, bağ

doku artışı ve zemindeki lenfositik infiltrasyon ile olgu PTK-DSV varyant tanısı aldı. Radyoaktif iyot tedavi sonrası 15 aydır sağ ve sağlıklıdır. Sistemik tarama sonrası metastaz saptanmamıştır.

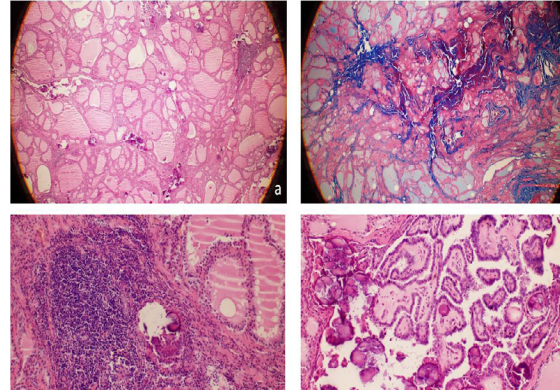


Şekil 1: Sitolojik örnekte izlenen görünüm.

a) Hiposellüler zemin (H&E x40)

b) Bol psammomatöz kalsifikasyon (H&E x100),

c-d) Papiller karsinomun nükleer özelliklerini düşündürülen follikül epitel hücre grubu ve komşuluğunda kalsifikasyon (c, H&E x100 - d, H&E x200).



Şekil 2: Doku örneklerinde

a) Lenfositik topluluklar ve kalsifikasyon bulunan boşluklar içeren tiroid dokusu (H&E x100)

b) Hafif derecede bağ doku artışı görüldü (Masson-trikrom özel boyası x100),

c) Dilate boşluklar içinde tümör hücre grubu ve kalsifikasyon (H&E x200),

d) Papiller yapılar ve kalsifikasyon içeren tümör alanı (H&E x200).

4. Tartışma

İlk defa 1985 yılında tanımlanmış olan TPK-DSV nadir görülen, papiller karsinomun agresif bir alt tipidir (7). Genellikle genç yaşta hastalarda ötiroidizm, hipotiroidizm veya hipertrioidizm bulguları ile prezente olur (8). Bizim vakamız da literatüre benzer şekilde genç yaşta olup çarpıntı şikayeti vardı, yapılan incelemelerde de hipertiroidizm saptandı. Bu gibi olgularda antitiroglobulin ve antimikrozomal antikorların yüksekliği gibi bulguların eşlik etmesi klinik olarak lenfositik tiroiditi taklit eder ve tanı almaları gecikebilir (5). Hatta literatürde Riedel tiroiditi çok benzeyen lenf nodunda metastaz ile tanı alan olgular bildirilmiştir (9). Diğer

yandan sitolojik incelemede de lenfositik tiroidit bulguları papiller karsinom bulguları ile benzerlik gösterebilir, tanıyı geciktirebilir. Tiroid dışı yayılım için yüksek insidans vardır. Bu da beraberinde tanı sırasında lenf nodu metastazı ve akciğer metastazı birlikteliğini getirmektedir (4,9). Akciğer metastazını primer akciğer adenokarsinomundan ayırt etmek gerekir ve immunhistokimyasal Napsin-A ve PAX8 ayırıcı tanıda önemli rol oynar. Napsin-A akciğer adenokarsinomlarında oldukça yüksek özgüllüğe sahiptir. PAX8 ise tiroid karsinomlarında yüksek oranda ekspres edilirken akciğer karsinomlarında boyanma beklenmez (10). PTK-DSV olgularında serebral metastaz bildirilmiştir (11). Olgumuzda tanı anında ve takibinde lenf nodu veya uzak organ metastazı saptanmadı. Klinik duruma uygun şekilde histopatolojik değerlendirmede de, tümörün tamamen tiroide sınırlı olduğu görüldü. Bu tablo, tiroid dışı yayılım ile lenf nodu metastazı ya da uzak metastaz arasında bir ilişki olduğunu desteklemektedir. PTK-DSV, literatüre girdiği ilk yıllarda histolojik tanı kriterleri net olarak bilinmekle birlikte sitolojik özellikleri net olarak tanımlanamamaktaydı. Sitolojik özelliklerinden ilk defa Caruso ve arkadaşları tarafından 1990 yılında bahsedildi (12). Odashiro ve arkadaşları retrospektif olarak çok sayıda vakayı tekrar gözde geçirdi ve sadece dört vakaya sitolojik olarak PTK-DSV tanısı koydu (13). İlerleyen çalışmalarda PTK-DSV vakalarının klinik, radyolojik, sitolojik ve histopatolojik verileri toplanıp analiz edilerek bu antite patoloğlar tarafından ince iğne aspirasyon sitoloji örneklerinde de tanınır olmaya başlandı. İİAS örneklerinde alışlagelmiş papiller tiroid karsinomunun nükleer özellikleri yanı sıra artmış mikropapiller formasyon, skuamöz metaplazi/skuamoid morül alanları, çok sayıda kalsifikasyon ve zeminde lenfositlerin varlığı ile tanıya yön verebilir. Biz İİAS örneklerine "Papiller Tiroid Karsinom" tanısı verdik, PTK-DSV özel tanısını vermedik. Ancak dokuda PTK-DSV tanısı verdikten sonra geriye dönüp aspirasyon yaymalarını tekrar incelediğimizde bu antiteye uyan alanların olduğunu gördük. İİAS örneklerinde bu antiteyi tanımak kolay olmamakla birlikte hiposellüler özelliklere rağmen tüm alanların dikkatli şekilde incelenmesi ile malign sitoloji olarak tanı verebilmek klinik açıdan oldukça önemlidir. Özellikle lenfositik tiroidit ve Riedel tiroiditi gibi benign lezyonları taklit edebilecek sitolojik bulgular agresif seyir gösterebilen TPK-DSV'yi atlamamak açısından çok önemlidir (9). Tanıya göre hastanın klinik yönetimi değişebilir; tiroidektomiye ek olarak bazı vakalarda servikal lenf nodu diseksiyonu gerekliliği olabilir. Bizim olgumuzda klinik ve sitopatolojik değerlendirmede lenf düğümü metastaz saptanmadığı için diseksiyon yapılmadı. Ayrıca metastaz yapma potansiyelinden dolayı hastada sistemik tarama yapmak gerekebilir. Vuong ve arkadaşları yaptıkları büyük bir metaanaliz çalışmasında (314 PTK-DSV ve 2406 klasik tipte PTK olgusunun bulunduğu), PTK-DSV olgularında rekürrens ve relaps oranlarının daha yüksek olduğunu saptamışlardır (2). Bu nedenle de hastaların uzun süreli takipleri önerilmektedir. Birçok çalışmada, bu varyantın sağkalım oranı yüksektir ve klasik tip PTK ile aralarında istatistiksel olarak anlamlı bir fark olmadığı bildirilmiştir (14-17).

Bu durum, bu varyantın tedaviye iyi yanıt veren daha genç hastalarda görülmesi ile açıklanabilir. Ancak, PTK-DSV olgularında, klasik tip PTK olgularına göre daha yüksek bir mortalite oranları bildirilmiştir (17).

5. Sonuç

Tiroid İİAS'lerde hiposellüler görünüm de olsa kalsifikasyon varlığı mutlaka uyarıcı olmalıdır. Tiroid doku örneklerinde

lenfositik tiroidit zemini ve skuamoid görünümde odaklar varlığında komşu alanlardaki kuşku papiller karsinom nükleer özellikleri taşıyan görünüm reaktif değişiklikler olarak yorumlanmadan önce bu varyantı hatırlamalıdır. Ayrıca nodüler lezyon izlemesek de yoğun skleroz, dilate boşluklar gördüğümüzde papiller karsinom bulgularını ısrarla aramaya devam etmeliyiz. Tiroidin papiller karsinomu genelde iyi prognozlu olsa da diffüz sklerozan varyantın agresif seyirli ve kötü prognozlu olduğu bildirildiği için patoloğların bu varyantı doğru tanımlaması oldukça önemlidir.

6. Alana Katkı

Nadir görülen TPK-DSV papiller karsinomun agresif bir alt tipi olduğundan patoloğlar tarafından tanınması hastanın takibi ve prognozu açısından oldukça önemlidir.

Çıkar Çatışması

Bu makalede herhangi bir nakdi/aynı yardım alınmamıştır. Herhangi bir kişive/veyakurumile ilgili çıkar çatışması yoktur.

Yazarlık Katkısı

Fikir/Kavram/Tasarım: NÖE, MÇB; **Denetleme:** NÖE; **Kaynak ve Fon Sağlama:** NÖE, MÇB; **Malzemeler:** NÖE; **Veri Toplama ve/veya İşleme:** NÖE, MÇB, MGÜ; **Analiz/Yorum:** NÖE, MÇB; **Literatür Taraması:** NÖE; **Makale Yazımı:** NÖE, MÇB; **Eleştirel İnceleme:** NÖE, MÇB.

Kaynaklar

1. Chow S-M, Chan J, Law S, Tang D, Ho C-M, Cheung W-Y, et al. Diffuse sclerosing variant of papillary thyroid carcinoma-clinical features and outcome. *Eur J Surg Oncol* 2003; 29(5): 446-9.
2. Vuong HG, Kondo T, Pham TQ, Oishi N, Mochizuki K, Nakazawa T, et al. Prognostic significance of diffuse sclerosing variant papillary thyroid carcinoma: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Endocrinol* 2017; 176(4): 433-41.
3. Pillai S, Gopalan V, Smith RA, Lam AK-Y. Diffuse sclerosing variant of papillary thyroid carcinoma an update of its clinicopathological features and molecular biology. *Crit Rev Oncol Hematol* 2015; 94(1): 64-73.
4. Carcangiu ML, Bianchi S. Diffuse sclerosing variant of papillary thyroid carcinoma. *Clinicopathologic study of 15 cases. Am J Surg Pathol* 1989; 13(12): 1041-9.
5. Takagi N, Hirokawa M, Nobuoka Y, Higuchi M, Kuma S, Miyauchi A. Diffuse sclerosing variant of papillary thyroid carcinoma: a study of fine needle aspiration cytology in 20 patients. *Cytopathology* 2014; 25(3): 199-204.
6. Bongiovanni M, Triponez F, McKee TA, Kumar N, Matthes T, Meyer P. Fine-needle aspiration of the diffuse sclerosing variant of papillary thyroid carcinoma masked by florid lymphocytic thyroiditis; a potential pitfall: a case report and review of the literature. *Diagn Cytopathol* 2009; 37(9): 671-5.
7. Vickery JA, Carcangiu ML, Johannessen JV, Sobrinho-Simoes M, editors. *Papillary carcinoma. Semin Diagn Pathol* 1985; 2(2): 90-100.
8. Mc Elvanna K, Mc Cusker G, Stirling I. Diffuse sclerosing variant of papillary thyroid carcinoma—a rare cause of goitre in a young patient. *The Ulster Medical Journal* 2007; 76(2): 113.
9. Walsh J, Griffin TP, Ryan CB, Fitzgibbon J, Sheahan P, Murphy MS. A Case Report Demonstrating How the Clinical Presentation of the Diffuse Sclerosing Variant of Papillary Thyroid Carcinoma Can Mimic Benign Riedel's Thyroiditis. *Case Reports in Endocrinology* 2015; Volume 2015, Article ID 686085, 3 pages.
10. Kubo T, Kikuchi N, Shiina S, Torigoe T, Iwaki H. Occult carcinoma confirmed to be a diffuse sclerosing variant of papillary thyroid carcinoma with unusual immunohistochemical features: A pitfall of clinicopathological diagnosis. *Auris Nasus Larynx* 2019; 22; S0385-8146(19)30444-4.

11. Imamura Y, Kasahara Y, Fukuda M. Multiple brain metastases from a diffuse sclerosing variant of papillary carcinoma of the thyroid. *Endocr Pathol* 2000; 11(1): 97-108.
12. Caruso G, Tabarri B, Lucchi I, Tison V. Fine needle aspiration cytology in a case of diffuse sclerosing carcinoma of the thyroid. *Acta Cytol* 1990; 34(3): 352-4.
13. Odashiro DN, Nguyen GK. Diffuse sclerosing variant papillary carcinoma of the thyroid: Report of four cases with fine-needle aspirations. *Diagn Cytopathol* 2006; 34(3): 247-9.
14. Akaishi J, Sugino K, Kameyama K, Masaki C, Matsuzo K, Suzuki A, et al. Clinicopathologic features and outcomes in patients with diffuse sclerosing variant of papillary thyroid carcinoma. *World J Surg* 2015; 39: 1728-35.
15. Regalbuto C, Malandrino P, Tumminia A, Le Moli R, Vigneri R, Pezzino V. A diffuse sclerosing variant of papillary thyroid carcinoma: clinical and pathologic features and outcomes of 34 consecutive cases. *Thyroid* 2011; 21: 383-9.
16. Albareda M, Puig-Domingo M, Wengrowicz S, Soldevila J, Matias-Guiu X, Caballero A, et al. Clinical forms of presentation and evolution of diffuse sclerosing variant of papillary carcinoma and insular variant of follicular carcinoma of the thyroid. *Thyroid* 1998; 8: 385-91.
17. Kazaure HS, Roman SA, Sosa JA. Aggressive variants of papillary thyroid cancer: incidence, characteristics and predictors of survival among 43,738 patients. *Ann of Surg Oncol* 2012; 19: 1874-1880.