

**TC
İNÖNÜ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ**

UZMANLIK TEZİ

**TİROİD PAPİLLER KARSİNOMU HİSTOPATOLOJİK ALT
GRUPLARI VE ÖZELLİKLERİ**

Dr. Emine TÜRKMEN

TIBBİ PATOLOJİ ANABİLİM DALI

**TEZ DANIŞMANI
Prof. Dr. N. Engin AYDIN**

MALATYA-2004

İÇİNDEKİLER

	<u>Sayfa</u>
TABLolar DİZİNİ	ii
RESİMLER DİZİNİ	iii
SİMGELER ve KISALTMALAR DİZİNİ	iv
GİRİŞ ve AMAÇ	1
GENEL BİLGİLER	2
Tiroid kanserleri ve genel özellikleri	4
Klinik özellikler ve tedavi	7
Papiller karsinomun alt grupları	10
İmmünohistokimyasal boyanma özellikleri	16
Troid papiller karsinomlarında prognostik özellikler	16
GEREÇ ve YÖNTEM	18
BULGULAR	19
RESİMLER	23
TARTIŞMA	26
SONUÇLAR	32
ÖNERİLER	32
ÖZET	33
SUMMARY	34
KAYNAKLAR	35

TABLolar VE ŐEKİLLER DİZİNİ

	<u>Sayfa</u>
Tablo 1: Tiroid kanserlerinin görölme oranları	4
Tablo 2: Tiroid kanserlerinin dereceleri ve ölüm nedenleri	5
Tablo 3: Tiroid kanserlerinin TNM evrelemesi	6
Şekil 1: Tiroid papiller karsinomunun cinsiyet dağılımı	19
Şekil 2: Tiroid bezinde papiller karsinomun yerleşim yüzdeleri	19
Şekil 3: Histopatolojik tiplerin dağılımı	20
Şekil 4: Alt grupların cinsiyet dağılımı	20
Şekil 5: Alt gruplarda görölen nükleer özellikler	21
Şekil 6: Papiller karsinom alt gruplarında farklılık gösteren özellikler	21
Tablo 4: Farklı serilerdeki olguların cinsiyet, yaş dağılımı ve yaş ortalamaları	26
Tablo 5: Papiller tiroid karsinomlarının alt gruplarının prognostik anlamı	29
Tablo 6: Kötü seyirli alt grupların görölme yüzdeleri ve yaş ortalamaları	30

RESİMLER DİZİNİ

	<u>Sayfa</u>
Resim 1: Tiroid bezinin embriyolojik gelişimi ve yerleşim yeri	2
Resim 2: Tiroid bezinin kolloidden zengin mikroskopik yapısı (HE X100)	3
Resim 3: Kalsitonin antikoru ile gösterilen parafoliküler C hücreleri (İHK X100)	4
Resim 4: Papiller tiroid kanserinin temel tanısal görüntüsü (HE X 40)	23
Resim 5: Yüksek hücreli (tall cell) alt grup (HE X 200)	23
Resim 6: Psammom cisimleri gösteren papiller karsinom (HE X200)	24
Resim 7: Papiller karsinomda intranükleer yalancı inklüzyonlar (HE X 1000)	24
Resim 8: Papiller karsinomda lenfovasküler invazyon (HE X 40)	25
Resim 9: Papiller karsinomun lenf nodu metastazı (HE X40)	25

SİMGELER VE KISALTMALAR

χ^2 : Ki kare

HE: Hematoksilen eozin

DSÖ: Dünya Sağlık Örgütü

İHK: İmmünohistokimya

EMA: Epitelyal membran antijen

FAP: Familial adenomatöz polipozis



GİRİŞ VE AMAÇ

Tiroid papiller karsinomu tiroidin en sık görülen kanseridir (1-7). Kadınlarda ve genç yaş grubunda daha sık rastlanır (1-3, 5). Genellikle yavaş seyir gösterir ve prognoz iyidir (1-5, 7). Tiroidektomi ve radyoaktif iyot uygulaması ile tedavi sağlanmakta olup hastalıksız sağ kalım oranı yüksektir (1, 2, 5, 6).

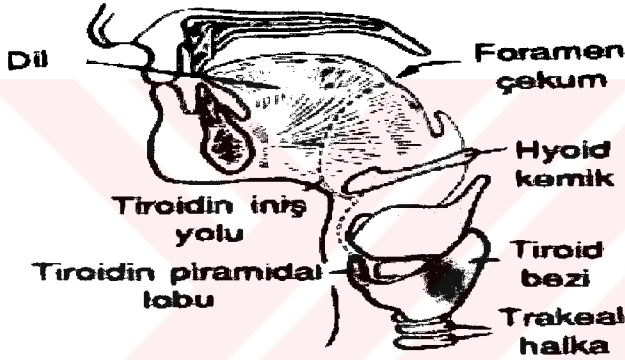
Bu çalışmada 1995 ve 2003 yılları arasında retrospektif arşiv taraması ile İnönü Üniversitesi Tıbbi Patoloji Anabilim Dalında tiroid papiller karsinomu tanısı almış olguların dökümü yapılmış olup alt gruplar değerlendirilmiştir.



GENEL BİLGİLER

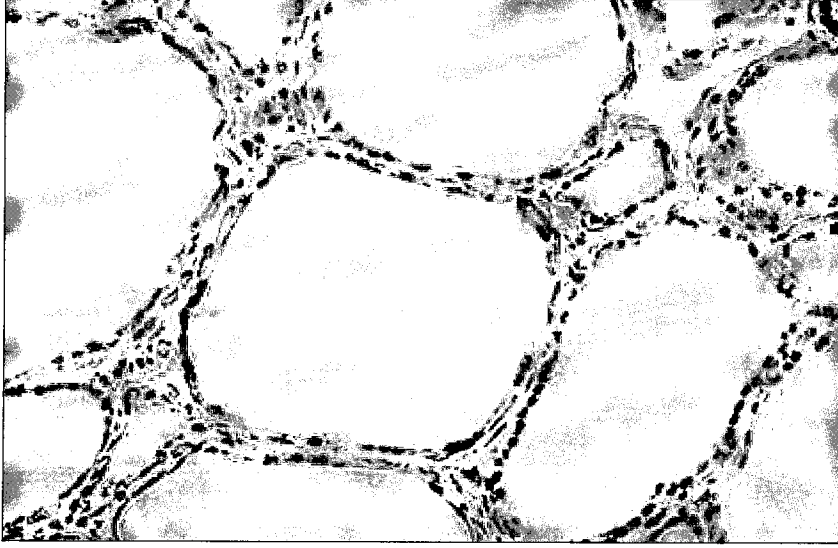
Tiroid Bezinin Histolojisi

Tiroid bezi, boyun ön tarafında, trakeanın hemen önünde yerleşmiş olup istmusla birleşen iki lobdan oluşur (1-10). Embriyolojik olarak dilin ön ve arka taslakları arasında foramen cecum hizasında bir epitelyal çoğalma olarak görülür (1-3, 8). Çoğalma sonrası tiroid faringeal kanalın önüne iner. Bu iniş süresince bez dile, dar bir kanal olan tiroglossal kanal ile bağlı kalır. Bu kanal daha sonra kapanır ve kaybolur (Resim 1).



Resim 1: Tiroid bezinin embriyolojik gelişimi ve yerleşim yerinin şematik görünümü

Tiroid bezi embriyo 11 haftalık iken gelişimini tamamlar ve işlev görür (1,3). Tiroid bezinin ağırlığı erişkinlerde 15-40 gr arasında değişmektedir. Tiroid bezi dışardan fibröz bir bağ dokusu ile sarılmıştır. Kapsülden ayrılan ve doku içerisine uzanan bağ dokusu septaları, parankimi farklı büyüklüklerde lobuluslara ayırır (8). Tiroid parankimi, lümeninde kolloid bulunduran yuvarlak, koyu nukleuslu kübik epitelle döşeli folikül yapılarından oluşur (1-3, 5, 8) (Resim 2).



Resim 2: Tiroid bezinin kolloidden zengin mikroskopik yapısı (HE X100)

Tiroid folikül epitel hücreleri vücut metabolizmasının düzenlenmesinde rol alan tiroid hormonlarını (tiroksin, triiyodotironin) sentezler (1-3, 6).

Tiroidde foliküler hücrelerden başka ikinci bir hücre tipi daha vardır. Bunlara parafoliküler hücreler (C hücreler) adı verilir ve ultimobrankial cisimlerden köken alan bu hücreler kan kalsiyum seviyesinin düşürülmesinde rol oynayan kalsitonin salgırlar (1-3, 5, 9, 10). Poligonal ya da iğsi şekilli, berrak veya soluk sitoplazmalı hücrelerdir. Foliküllerin arasında interstisyumda veya folikül bazal laminasında tek tek ya da küçük gruplar oluşturacak şekilde yerleşirler (2, 3). Rutin hematoxilen eozin (HE) boyası ve ışık mikroskopik bulgularla kolay tanımlanamazlar. Ancak immünohistokimyasal (İHK) olarak bu hücrelerin esas salgısı olan kalsitonin antikoru ile kolaylıkla gösterilebilirler (1-3) (Resim 3).



Resim 3: Kalsitonin antikoruna ile gösterilen parafoliküler C hücreleri (İHK X100)

Tiroid kanserleri ve genel özellikleri:

Tiroid bezinin en sık görülen kanserleri ve görülme yüzdeleri tablo 1'de özetlenmiştir (2,11).

Tablo 1

Kanser tipleri	Görülme yüzdeleri
Papiller karsinom	70-80
Foliküler karsinom	10-20
Meduller karsinom	5-10
Anaplastik karsinom	2-10
Az diferansiye karsinom	0.4-10
Malign lenfoma	4-5

-Papiller karsinom, en sık görülen histolojik tiptir (1-3, 5-8, 10, 12). Kadınlarda daha fazla görülür ve prognoz erkeklere oranla biraz daha iyidir (1-3, 6, 8, 13).

-Diferansiyasyonu az kanserler, yaşlı hastalarda ortaya çıkarken iyi diferansiye kanserler genellikle genç hastalarda görülürler (2). Yaş ile ilgili yapılan bir çalışmada (Chris ve ark) düşük dereceli kanserler 40'lı, intermedier dereceli kanserler 50'li, yüksek dereceli kanserler ise 60'lı yaşlarda daha sık ortaya çıkarlar (2). Tablo 2'de kanser derecelendirmesi gösterilmiştir (2).

Tablo 2

Düşük dereceli kanserler	Esas ölüm nedeni
Papiller karsinom	Lokal nüks
Foliküler karsinom (minimal invaziv)	Uzak metastaz
MALT tipinin ektranodal marjinal zon B hücreli lenfoması	Uzak metastaz
İntermedier dereceli kanserler	
Foliküler karsinom (geniş invaziv)	Uzak metastaz
Az diferansiye tiroid karsinomu	Uzak metastaz
Meduller karsinom	Uzak metastaz
Diffüz büyük B hücreli lenfoma	Uzak metastaz
Yüksek dereceli kanserler	
Anaplastik karsinom	Yerel nüks ve uzak metastaz
Anjiosarkom	Yerel nüks ve uzak metastaz

-Yaş dışında primer tümörün boyutları ve tümör evresi genellikle en iyi prognostik faktörlerdir (1-3).

Tiroid kanserleri için TNM evrelemesi Tablo 3'de gösterilmiştir (2, 6).

Tablo 3

Papiller veya foliküler karsinom

Evre	<45 yaş	≥45 yaş
I	T 0,1,2,3,4 N 0,1 M 0	T1,N0,M0
II	T 0,1,2,3,4 N 0,1 M 1	T2,N0,M0
III	-	T3,N0,M0 T4,N0,M0 T 0,1,2,3,4 N1 M 0
IV	-	T 0,1,2,3,4 N 0,1 M 1

Meduller karsinom

Evre	TNM
I	T1,N0,M0
II	T2,N0,M0 T3,N0,M0 T4,N0,M0
III	T 0,1,2,3,4 N1 M 0
IV	T 0,1,2,3,4 N0,1 M 1

Anaplastik karsinom

Bütün olgular evre IV'dür.

T: Primer Tümör

T0: Saptanan primer tümör bulgusu yok

T1: En büyük tümör çapı ≤1 cm ve tiroid bezi içerisinde

T2: Tümör çapı >1 cm ≤4 cm tiroid bezi içerisinde

T3: Tümör çapı >4 cm ve tiroid bezi içerisinde

T4: Tümör herhangi bir çapta olup tiroid kapsülünü aşmış

N: Lenf nodu

N0: Bölgesel lenf nodu metastazı yok

N1: Bölgesel lenf nodu metastazı var

N1a: Aynı taraf servikal lenf nodlarında tümör metastazı

N1b: Bilateral veya karşı taraf servikal lenf nodları veya mediastinal lenf nodlarında tümör metastazı

M: Uzak metastaz

M0: Uzak organ metastazı yok

M1: Uzak organ metastazı var

Yaygın olarak kabul gören tiroidin papiller karsinomu Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) sınıflandırılmasında foliküler hücre diferansiyasyon bulguları gösteren, kendine özgü çekirdek değişiklikleri (buzlu cam görüntüsü, nükleus iriliği, nükleer düzensizlik ve yarıklanma ve yalancı inklüzyon) bulduran papiller ve foliküler yapılardan meydana gelen malign epitelyal tümör olarak tanımlanmıştır (1, 2).

Klinik özellikler ve tedavi:

Papiller karsinom her hangi bir yaş grubunda ortaya çıkabilir ve kadınlarda daha sıktır (1-3, 5, 6, 10, 12, 14). Hastaların çoğu ağrısız tiroid kitlesi veya boyunda şişlik şikayetiyle gelir (1-6, 12). Bazı hastalar ise lenf nodu metastazları nedeniyle servikal lenfadenopati ile başvurur (2, 12). Hamming ve ark.ları papiller (626 olgu), foliküler (365 olgu), meduller (53 olgu) ve anaplastik (41 olgu) kanser tanısı almış geniş bir seride; anamnez ve klinik bulguların (tiroidde hızlı büyüme, çok sert nodüller, kısa zaman önce ortaya çıkan ses kısıklığı ve komşu lenf bezlerinde tutulumun gösterilmesi gibi) malignite tanısı için yardımcı olduğunu bildirmişlerdir (15). Kistik metastazlar klinik ve histolojik olarak brankial kistler veya benign kistler gibi hatalı tanımlar alabilecekleri için dikkatle incelenmelidirler (2, 3). Tiroglossal duktustan kaynaklanan nadir olgular bildirilmiştir (2, 3, 16, 17). Otozomal baskın geçiş gösteren bazı ailesel olgular tanımlanarak ailesel meduller olmayan tiroid karsinomu olarak adlandırılmıştır (2). Ayrıca böyle olguların sporadik olanlardan daha kötü seyir gösterdiği de bildirilmiştir (2).

Papiller karsinom riskini artıran bazı durumlar şöyle sıralanabilir (1-3, 6, 14, 18-21).

- Baş ve boyuna uygulanan radyasyon
- Atom bombası ve nükleer kazalar (Hiroşima ve Çernobil'de yaşanan durum)
- Hashimoto tiroiditi
- Ailevi adenomatöz polipozis
- Cowden hastalığı

Papiller karsinom, yavaş büyür ve uzun dönem prognozu çok iyidir (1-3, 6, 7, 12). Mayo Kliniğin yaptığı uzun dönem çalışmalarda bu kansere bağlı ölüm %6.5 bulunmuştur (2). Tümör tiroid parankimine ve çevre dokulara lokal invazyon yapabilir (1, 2, 12, 15). Tanı konduktan 20-30 yıl kadar sonra nüksler görülmeyebilir (2). Tümörün multifokal olma eğiliminden dolayı geleneksel tedavi şekli total tiroidektomidir (1-3, 6, 15). Bununla birlikte son zamanlarda yapılan çalışmalar rezidüel tümör dokusunun kalmadığı düşük risk grubundaki hastalarda hemitiroidektomi veya total tiroidektomin yeterli olduğunu göstermektedir (2). Cerrahiden sonra ise genellikle baskılayıcı tiroksin dozu kullanılır (2, 6). Cerrahi sonrası radyoaktif iyot uygulanması ise hala tartışmalıdır.

Papiller karsinomun makroskopik özellikleri:

Büyüklüğü birkaç milimetre ile santimetre arasında değişebilir (1, 3, 14). Tipik olarak beyaz-gri renkte, çevreye ilerleyen, düzensiz sınırlı, solid görünümlü olup küçük papiller yapılar içerir (1-3, 10, 12). %10 kadarı tamamen kapsüllüdür (1). Kesit yüzeyi bulunan kalsifikasyonlar ve psammom cisimciklerinden dolayı tırtıklı his verir. Yaklaşık olarak %65'i multifokaldir (2, 10). Moleküler analizler her bir tümör odağının birbirinden bağımsız tümörler olduğunu desteklemektedir (2, 22). Papiller karsinomun kesit yüzeyindeki etsi görünüm ise foliküler yapılardan kaynaklanır (2).

Papiller karsinomun histopatolojik özellikleri:

İnce fibrovasküler merkeze sahip parmaksı (papiller) yapılar ve kendine özgü çekirdek özellikleri tanı koydurucudur (1, 2, 12, 22, 23). Parmaksı yapılar genellikle karmaşık, dallanmış ve rastgele sıralanmışlardır (1). Fibrovasküler merkez etrafında dizelenmiş hücreler tek veya çok katlı kübik hücrelerdir (1, 6, 9). Papiller oluşumların stromaları, ödemli, hyalinize olabilmekle beraber hemosiderinli veya köpüksü makrofajlar, yağ hücreleri, lenfosit ve küçük neoplastik foliküller bulunabilir (1, 2, 14). Bazen mikropapillalar hücresele tomurcuklanmalar şeklinde görülürler.

Foliküller sıklıkla mevcuttur ve değişen çap ve büyüklükte olup genellikle uzamış veya düzensiz görünümde ve lümenlerinde koyu boyanmış bazofilik kolloid ile birlikte (1, 2).

Kolloid ile genişlemiş foliküller de görülebilir folikül içi kanama sıktır (2). Oldukça sık olarak foliküllerin ve papiller yapıların birbirleriyle iç içe bulunmalarıyla karmaşık bir tubulopapiller yapı oluşur (2). Daha az oranda mikroglandüler, çelenk benzeri gözenekli, anastomozlaşan tubuler, trabeküler ve solid yapılar görülür (1, 2).

Papiller karsinomda sıklıkla kalsifiye veya kemikleşmiş yoğun sklerotik bir stroma bulunur (2, 9). Yoğun hyalin fibrozis, papiller karsinomun (%89 bulunur) foliküler karsinomdan (%18 bulunur) ayırımı için kullanılabilen bir özelliktir (2). %46 olguda çok çekirdekli histiyositler, bazı foliküllerin lümenlerinde ve papiller yapıların içinde yer alabilirler. Bu özellikler tanısal öneme sahiptir ve benign gelişmelerde ve diğer tümörlerde çok seyrek görülür (2, 14).

Psammom cisimleri olguların yarısında görülen yuvarlak tabakalı kalsifiye yapılardır. Papillaların sap kısımlarında fibröz stromalarında veya tümör hücrelerinin aralarında oluşur (1, 2, 6, 14). Psammom cismi tiroid papiller karsinomunda pratik anlamda tanı koydurucudur. Tiroid bezinde psammom cisimleri görülüyorsa papiller karsinom açısından dikkatli araştırma gerekir (24).

Papiller karsinomun çekirdeği büyük, ovoid, buzlu cam görüntüsüne sahip yarıklanma gösteren nitelikte küçük belirgin nükleollüdür (1-3, 9, 12, 23). Buzlu cam görüntüsünün formalin tespitine bağlı yapay bir bulgu olduğuna inanılmaktadır. Dondurulmuş kesitlerde ve sitoloji yaymalarında bu görüntü mevcut değildir (1, 2, 14). Papiller karsinomların parafin kesitlerinin %80'inden fazlasında bu bulgu izlenir (10). Bununla birlikte bu özellik tanısal değildir, çünkü nodüler hiperplazi, foliküler adenom, Graves hastalığında ve Hashimoto triroiditinde odaksal nükleer berraklaşma mevcuttur (1, 2, 14).

Diğer bir önemli özellik çekirdek zarının katlanmasıyla oluşan yarıklanmadır. Tüm papiller karsinom olgularında mevcuttur ve hiç olmazsa fokal olarak görülür (1-3, 9, 23).

Genellikle nükleer yarıklanmanın olduğu hücrelerde nükleer berraklaşma (buzlu cam görüntüsü) görülmez (2). Nükleer yarıklanma sitolojik yaymalarda fark edilebilir ve ince iğne aspirasyon biyopsilerinde papiller karsinom tanısı koymada yardımcı olabilir. Bu özellik de

papiller karsinomlar için tanısal değildir. Bazı foliküler tümörlerde (özellikle Hurthle hücreli tip), solid hücre adalarında, hyalinize trabeküler adenomlarda, az diferansiye tiroid karsinomlarında ve tiroid dışındaki organların adenokarsinomlarında da görülebilen bir özelliktir (2, 14).

Nükleer yalancı inklüzyonlar, sitoplazmanın çekirdek içine fıtıklaşmasıdır (1-3, 12). Papiller karsinom için tipiktir, fakat tümör hücrelerinin az bir kısmında görülür ve tamamen tanısal değildir (2). Mitoz genellikle izlenmez veya azdır. Bazen hızlı gidişli tümörlerde veya nükslerde mitoz bulunabilir (2, 14).

Tümör hücreleri poligonal-kübik, basıklaşmış, kabara çivisi, prizmatik kubbe şeklinde olabilirler (2). Sitoplazma hafif eozinofilik amfofilik, oksifilik ya da berrak olabilir ve Sitoplazmada bazen müsin gösterilebilir. Olguların yaklaşık yarısında skuamöz farklılaşma mevcuttur (1, 2, 14). Bu görüntü papiller karsinomun tipik çekirdek özelliklerinin kayıp olmasıyla birlikte (2).

PAPİLLER KARSİNOMUN ALT GRUPLARI

1-Foliküler:

Papiller karsinomun tamamen foliküllerden oluştuğu tipidir. Çernobil nükleer kazasından sonra sıklığında artış bildirilmiştir (21). Çoğu olguda infiltratif bir yapı vardır. Fakat bazıları kapsüllüdür ve Lindsay tümör olarak isimlendirilirler (1-3). Foliküller değişik büyüklük ve şekillerde, sıklıkla uzamış ya da düzensiz olup kısa papiller yapılar, koyu boyanan ve kenarları taraklanmış kolloid içermektedirler. Psammom cisimleri ve sklerozis görülebilir (1, 2, 14). Tanı papiller karsinomun tipik nükleer özelliklerinin varlığıyla konur (1, 2, 14). Klasik papiller karsinoma nazaran lenf nodu metastazı sıktır ve ilginç olarak bu metastazlar belirgin papiller oluşumlar gösterirler (1-3, 6).

2-Solid:

Bu alt grubun da foliküler alt grup gibi Çernobil nükleer kazası sonrası insidansında artış olduğu bildirilmiştir (21). Tümördeki solid alanlar %50'nin üzerinde ise bu terim kullanılır (2, 3). Tümör adaları yuvarlak veya düzensiz şekilli olup ince fibrovasküler bölmelerle iç içedir. Tümör çekirdek özellikleri klasik papiller karsinomdan farklı değildir (2, 3, 14). Bu alt grup az diferansiye tiroid karsinomu (Nukleuslar daha hiperkromatik ve mitozların kolaylıkla izlenebildiği) ve meduller karsinomla (tanecikli kromatin ve immünohistokimyasal olarak kalsitonin pozitif) karıştırılmamalıdır (2, 14) .

3-Kapsüllü:

Papiller karsinomlarının %4-14'lük bir kısmını oluşturur. Tümörle invaze olmuş veya olmamış fibröz bir kapsülle çevrilidir (1-3, 6). Kapsül ya da damar invazyonu olmadan bile lenf düğümü metastazı görülebilir (1, 2, 14). Foliküler adenom veya foliküler karsinomdan zor ayırt edilebilecek şekilde tamamen foliküllerden oluşmaktadır (14). Hastalar gençtir ve klasik semptomlar sık değildir. Lenf düğümü metastaz sıklığı (%12-38) olağan papiller karsinom ile karşılaştırıldığında düşüktür. Prognoz çok iyidir ve tüm hastaların tedaviden sonraki sağ kalım oranı yüksektir (2, 6, 14, 25).

4-Nodüler fasitis benzeri stromaya sahip:

Nadiren papiller karsinom, yoğun bir nodüler fasitis ya da fibromatozis benzeri bir stroma bulunabilir ve tümörü gizleyecek şekilde olabilir (2, 3, 26). Stroma, eritrosit ekstravazasyonunun izlendiği damardan zengin fibromiksoid bir ara madde içinde dizelenmiş iğsi hücrelerden oluşur (2). Bu iğsi hücreler miyofibroblast özelliğinde olup aktin ve/veya desminle immünohistokimyasal olarak pozitif boyanırlar ve muhtemelen infiltratif neoplazilerdeki artmış stromal reaksiyonu gösterir (2). Mikzomatöz değişiklik göstermiş olan papiller karsinom olguları muhtemelen bu alt grubun ileri bir şeklidir (2, 14).

5-Yaygın sklerotik:

Bu alt grup tek taraflı veya iki taraflı tiroide şişlik şeklinde çoğunlukla çocukları ve genç erişkinleri etkilemektedir (1-3, 6, 14). Serum antitiroglobülin veya antimikrozomal antikolar pozitif olabilir. İtalya, Portekiz ve İspanya'da yapılan çalışmalarda bu varyantın lenf nodu metastazı (hemen hemen %100) ve sıklıkla uzak metastaz yapmalarından dolayı klasik papiller karsinomdan daha kötü seyrettiği belirtilmiştir (1, 2, 14, 27-29).

Tanısal özellikleri şunlardır :

-Bir veya her iki tiroid lobunun diffüz tutulumu

-Sklerozis

-Yoğun lenfoplazmasitik yığılım

-Yoğun psammom cisimleri

-Skuamöz metaplazi

-Yoğun lenfatik yayılım

Tümör içerisinde S100 proteini ile pozitif çok sayıda histiyositler sık olarak izlenir. Histopatolojik incelemede görüntü tiroiditlerle karışabilir. Yoğun psammom cisimlerinden dolayı zor kesit alınması, küçük tümör adalarının görülmesi bunun bir papiller karsinom olduğunu düşündürmelidir (1-3). Skuamöz hücre adalarında klasik papiller karsinomun nükleer özellikleri görülmez ve tanıyı güçleştirebilir (1, 2).

6-Yaygın foliküler:

Papiller karsinomun nadir ve kötü seyreden şeklidir (2, 3). Genç hastalarda görülür (ortalama görülme yaşı 21.3) ve belirgin bir nodül yapısı olmadan tiroidi yaygın olarak tutar (2, 3). Fibrozis yoktur ve foliküllerin belirgin olduğu yapı izlenir (1-3). Nükleer detayın dikkatli incelenmesi, bilhassa küçük foliküller ve klinik özellikler (metastaz gibi) tanı koymada yardımcıdır. Yaygın foliküler varyant yüksek bir lenf bezi (%87.5), akciğer (%75) ve kemik (%25) metastazı gösterir (1-3). Radyoaktif iyot tedavisine iyi cevap vermektedir (2).

7-Yüksek hücreli (Tall cell):

Papiller yapılarda uzunluğu eninin iki katı olan hücrelerin dizelenmesi şeklinde görülür (1, 2). Tümör, %30-70 oranında bu özellikteki hücrelerden oluşmaktadır (2, 3, 6). Klasik papiller karsinom ile karşılaştırıldığında daha yaşlı hastalarda (ortalama 50-57 yıl) görülür (1-3, 14, 28). Büyük olma eğilimine sahiptir, tiroid dışı yayılım sıklığı ve daha hızlı seyredir. Bu alt grup Leu-M1 (CD15) ve epitelyal membran antijen (EMA) ile kuvvetli pozitiflik gösterir. Bu özellik papiller karsinomdaki kötü seyirle ilişkilidir (1, 2, 14, 25, 28, 30).

Yüksek hücreli alt grupta genellikle papiller yapı hakim olup invazivdir. Nükleus papiller karsinom özelliklerini taşır ve bazalde yerleşmiştir (1, 2). Sitoplazma sıklıkla geniş ve mitokondri birikimine bağlı olarak oksifildir (1-3). Fokal sitoplazmik berraklaşmalar, özellikle subnükleer olarak izlenebilir. Bu alt grup hücreleri uzun, daha elonge ve psödostratifiye nükleuslu ve hiperkromatik nükleuslu kolumnar hücreli alt gruptan ayırt edilmelidir (2, 14).

Yüksek hücreli alt grup klasik papiller karsinomdan daha kötü seyirli olmasına rağmen tiroid dışı yayılım yoksa agresiflik daha düşüktür (2, 31). Ruter ve arkadaşları yaptığı bir çalışmada evrenin histolojik tipten daha önemli olduğunu göstermiştir (2).

8-Kolumnar (Prizmatik) hücreli:

Yüksek hücreli alt gruptan ve diğer alt gruplardan belirgin nükleer stratifikasyon artışıyla karakterizedir (6, 14, 32). Papiller karsinomun tipik çekirdek özelliklerini taşımakla birlikte bazen bu özelliklerden yoksun olabilir. Li Volsi, bu alt gruptaki hücrelerin sitoplazmalarının daha berrak olduğunu hatta sekretuar endometriumu anımsatacak şekilde subnükleer vakuoller içerdiğini belirtmiştir (14). Klinik olarak oldukça kötü seyir gösterir (2, 14, 25, 28, 30, 32).

9-Warthın tümörü benzeri:

Nadiren papiller karsinom olguları, tükrük bezindeki Warthin tümörüne benzer şekilde yoğun lenfoplazmositik hücre yığılımına sahiptir (2, 33). Papillaları çevreleyen hücreler oksifilik ve uzun hücreler tarzında olabilir (2, 34). Bu alt grup “yoğun lenfosit infiltrasyonlu yüksek hücreli

papiller karsinom” olarak bilinmekteyse de muhtemelen Warthin tümörü benzeri alt grubu oluşturur (2, 33).

10-Makrofoliküler:

Tümör alanlarının %50’den fazlasının büyük follikülerden oluştuğu alt gruptur (2, 35). Yanlışlıkla nodüler koloidal guatr veya makrofoliküler adenom olarak tanı alabilir. Fakat papiller karsinomun nükleer özellikleri doğru tanıya götürür (2).

11- Lipom benzeri stroma bulunan:

Papiller karsinomun nadir olgularında stromada yağ hücreleri yer almaktadır (2, 3).

12-Oksifilik (Hurthle) hücreli:

Geniş eozinofilik glandüler sitoplazmalı nükleusları daha hiperkromatik ve nükleolleri daha belirgin hücrelerden meydana gelmiştir (1, 2, 6, 34). Çekirdek özellikleri klasik papiller karsinomdaki gibidir. Bu alt grup ile otoimmün tiroidit arasında bir ilişki gözlenmiştir (2, 34). Oksifilik alt grubun davranışı klasik papiller karsinomdan farklı değildir (2).

13-Kribriform (morüller):

Sık görülmeyen bu morfolojik alt grup belirgin kribriform yapı, skuamoid adalar (morüller), nükleuslarda biotin içeren homojen, hafif eozinofilik inklüzyonlar bulundurmaktadır (2). Bu özellik ayrıca “değişik çekirdek berraklaşması” olarak da tanımlanmıştır (2, 36). Yan yana dizelenmiş boş foliküller ve papiller yapılar sıklıkla iç içedir. Hyalinize trabeküler adenoma benzeyen hyalinize trabeküler yapıda alanlar görülebilir ve tümör hücreleri prizmatik, kübik veya basıklaşmış olup sıklıkla yoğun kromatin gösterir (2). Odaksal olarak tipik papiller karsinomun çekirdek özelliklerini gösterebilir. Hücrelerin çoğu kolumnar olduğu zaman yüksek hücreli ve prizmatik hücreli karsinomla karışabilir (2, 37). Tümör sıklıkla düzgün sınırlıdır hatta kapsüllü olabilir. Kapsüler veya vasküler invazyon görülebilir (2).

Famlyal adenomatöz polipozis (FAP)'li hastalarda ortaya çıkan tiroid karsinomları bu histolojik morfolojiyi göstermektedirler ve sıklıkla çok odaklıdır (2). Kadınlarda daha sıklıdır (K/E 17/1) ve ortalama görülme yaşı 27.7'dir (2, 38).

14-Trabeküler:

Tümör hücreleri kübik veya prizmatik özelliktedir ve uzun eksene dik yerleşmişlerdir (2). Bu tümörler sıklıkla daha büyük ve invazivdirler. Yapılan analizler bu tümörün kötü prognoza sahip olduğunu ortaya çıkartmıştır (2, 39). Bu yapı, papiller karsinomun az diferansiye bir alt grubu olarak yorumlanmıştır (2).

15-Dediferansiye:

Az diferansiye veya indiferansiye tiroid karsinomuyla eş anlamlı olarak kullanılır (2). Az diferansiye terimi papiller karsinomun tekrarlayan nüksleri için kullanılır. Dönüşüm hem primer tümörde hem de metastazlarında ortaya çıkabilir ve prognoz kötüdür (2).

Mikrokarsinom, gizli (okült) ve latent papiller karsinom:

Okült papiller karsinom tanımlaması tesadüfen bulunan 1 veya 1.5cm'in altındaki tümörler için kullanılır (2, 6). Dünya Sağlık Örgütü sınıflaması (DSÖ) papiller mikrokarsinom tanımını 1cm'den küçük tümörler için kullanır (1, 2, 6, 14, 40). Tümörün prognozu çok iyidir ve çok nadir lenf düğümü ve uzak metastaz yapabilir (1-3, 40). 90 olguluk bir çalışmada olguların bazısında servikal lenf düğümü metastazı olmasına rağmen tamamının 17.3 yıl sonra hastalıksız sağ kalımı çok iyidir (2, 14).

Latent papiller karsinom ise tiroidektomi/lobektomi örneklerinde veya otopsilerde tespit edilir (1-3, 6, 40). Çoğu latent papiller karsinom puberteden sonra görülür ve prevalansı yaşla artış göstermez (2). Bununla birlikte latent tümörlerin büyük bir çoğunluğu gizli kalır ve klinik olarak ortaya çıkacak şekilde büyümmez. Cerrahi örneklerde tesadüfen tespit edilen latent papiller karsinom için ek bir tedaviye gerek yoktur (2, 3).

Latent papiller karsinomların çoğu belirgin bir foliküler görünüme sahiptir (1, 2). En yaygın tipi sıklıkla skerozis ile birlikte ve yıldızlı yapıdadır (2, 9). Bu görünüm için “ gizli (okült) skleroze papiller karsinom” tanımı kullanılır (2). Diğer bir tip ise düzgün sınırlı, morfolojik olarak etrafını çevreleyen foliküllerden farklı görünen neoplastik foliküller şeklindedir. Fibrozis çok az veya yoktur (2, 14). Nadir olgular kapsüllüdür ve bu mikrokarsinomlar bazen aynı lobda %23 oranında multifokal olabilir ayrıca diğer lobu da %17 oranında tutabilirler (2). Bölgesel lenf nodu metastazı %16 oranında görülebilir (2, 3, 14).

İMMÜNHİSTOKİMYASAL (İHK) BOYANMA ÖZELLİKLERİ

Papiller karsinomlar temel olarak keratin (sitokeratin7,8,18,19) pozitiflerdir (1-3, 9, 12, 41). Normal hiperplazik foliküller ve foliküler tümörler genellikle sadece düşük molekül ağırlıklı sitokeratin gösterirler (1). Yüksek molekül ağırlıklı sitokeratinin papiller karsinom için daha çok tanısal değeri vardır (1, 14, 42). Tiroglobulin, papiller karsinomun tanısının desteklenmesinde ve primeri bilinmeyen tiroid kökenli metastatik karsinomların tanısında oldukça faydalıdır (1,2). Ayrıca S100 proteini, EMA, vimentin, karsino embriyonik antijen (nadiren) ve seruloplazmin antikorları da papiller karsinomda pozitifdir (1, 12, 14, 41).

TİROİD PAPİLLER KARSİNOMLARINDA PROGNOSTİK ÖZELLİKLER

Troid papiller karsinomlarında en önemli prognostik özellikler yaş, tümör çapı ve evredir.

- 1- Yaş: 40 yaşın altındaki hastalarda mortalite çok düşüktür (1-3, 5, 6, 9, 14)
- 2- Cinsiyet: Kadınlarda erkeklere oranla prognoz daha iyidir (1-6, 11, 43).
- 3- Tümör çapı: Papiller karsinomdan ölüm riski tümör çapıyla yakından ilişkilidir (1-3, 14).
Tümör çapı 1-1.5cm'nin altında ise prognoz çok iyi iken 4cm üzerindeki tümörlerde prognoz kötüdür (2, 14).

- 4- Evre: Tiroid dışı yayılım, tiroid çevresindeki yumuşak dokuların tutulumu olarak tanımlanır ve prognozu belirgin olarak kötü etkiler (1-6). Özofagus veya trakea invazyonu mevcutsa 10 yıllık hastaliksız yaşam %63 civarlarına düşer. Uzak metastaz varlığında prognoz belirgin olarak kötü gider (2, 6, 14). Lenf düğümü metastazının prognostik önemi tartışmalıdır. Bazı çalışmalarda hastaliksız yaşam üzerine olumsuz etkisinin olmadığı vurgulanırken diğer çalışmalarda ise lenf düğümü metastazında kapsül dışı yayılımın uzak metastaz riskini arttırdığı ve kötü prognoza sahip olduğu belirtilmiştir (2).
- 5- Tümör kapsülü: Kapsüle sahip tümörlerde prognoz iyidir (1-3).
- 6- Histolojik alt gruplar: Yüksek hücreli alt grup ve kolumnar hücreli karsinom kötü diferansiye papiller karsinomlardır ve 40 yaşın üzerinde olmak tiroid dışı tümör yayılım, lenf düğümü tutulumu, yüksek nüks oranı ile birliktedirler (1-3, 5). Yüksek nüks oranı klasik papiller karsinom ile karşılaştırıldığında ölüm 20 misli daha yükselir.
- 7- Tümörün tamamen çıkarılamayışı nüks oranını arttırır (2, 5, 6).
- 8- Tümör dışı tiroid dokusunda kronik tiroidit olması, stromal kemik oluşumu prognozu iyi, damar invazyonu ise prognozu kötü etkiler (2).

GEREÇ VE YÖNTEM

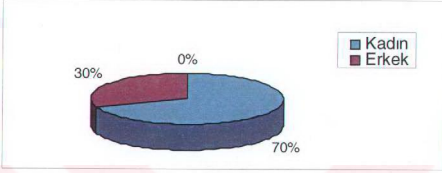
Bu çalışmada, retrospektif arşiv taraması ile Ocak 1995-Aralık 2003 tarihleri arasında İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Patoloji Anabilim Dalı'nda tanı almış tiroid papiller karsinom olguları incelendi.

Tarama sonucu 33 olguya ulaşıldı. Demografik bilgilerin yanı sıra olguların HE kesitleri 2 patolog tarafından değerlendirildi. Bu olgularda histopatolojik alt grup, nükleer yarıklanma, nükleer kalabalıklaşma, nükleer berraklaşma, intranükleer inklüzyon, psammom cismi, lenfovasküler invazyon, lenf bezi tutulumu araştırıldı. Bu tümörlere ait büyüklük, lokalizasyon ayrıca kaydedildi. Bu bulgular arasındaki istatistiksel anlamlılığın hesaplanması için χ^2 testi ve Fisher kesin χ^2 testi kullanıldı. Fakat olgu sayısı sınırlı olduğu için anlamlı χ^2 değeri hesaplanamadı. Bu nedenle veriler, iki boyutlu görsel efektli çubuk ve pasta grafikleri kullanılarak değerlendirildi.

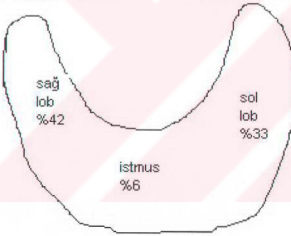
BULGULAR

Çalışmaya dahil edilen olguların yaşları 24-85 arasında değişmekte olup yaş ortalaması 45 ± 4 olarak saptandı. Olguların 23'ü (%70) kadın (ortalama yaş 45 ± 5), 10'u (%30) erkek (ortalama yaş 56 ± 7) idi. Erkek/Kadın oranı 2,3 olarak hesaplandı (Şekil 1).

Şekil 1: Tiroid papiller karsinomun cinsiyet dağılımı



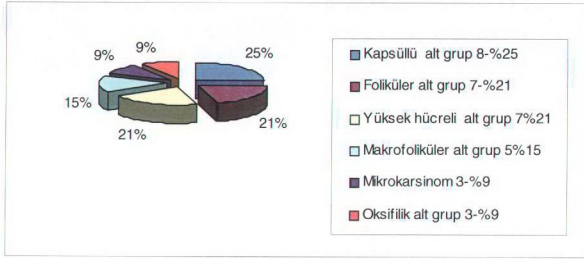
Tümörlerin %42'si sağ, %33'ü sol, %6'sı istmus yerleşimliydi. En büyük tümör çapı 14 cm, en küçük tümör çapı 0.1 cm olarak ölçüldü (Ortalama çap 0.7 ± 0.5 cm) (Şekil 2).



Şekil 2: Tiroid bezinde papiller karsinomun yerleşim yüzdeleri

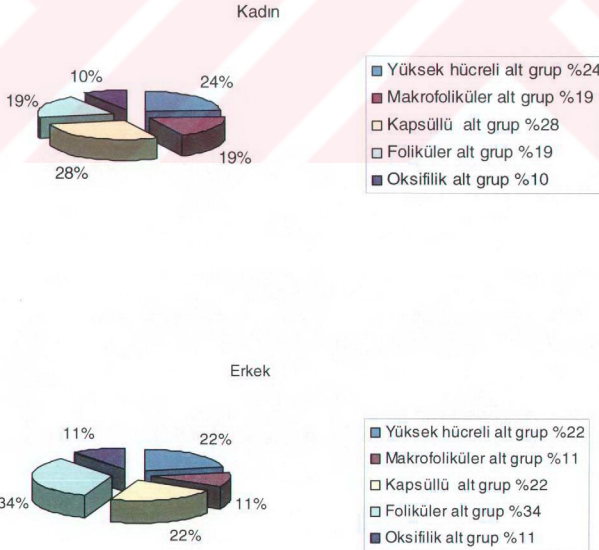
HE boyalı kesitlerin incelendiği olgularda 6 alt grup saptandı. Histopatolojik tiplerin dağılımı Şekil 3 ve Tablo 4'de gösterildi. Çalışmamızda 8 olgu ile en fazla kapsüllü alt gruba (%25) rastlanırken 3'er olgu ile en az oksifilik alt grup (%9) ve mikrokarsinom (%9) saptandı.

Şekil 3: Histopatolojik tiplerin dağılımı



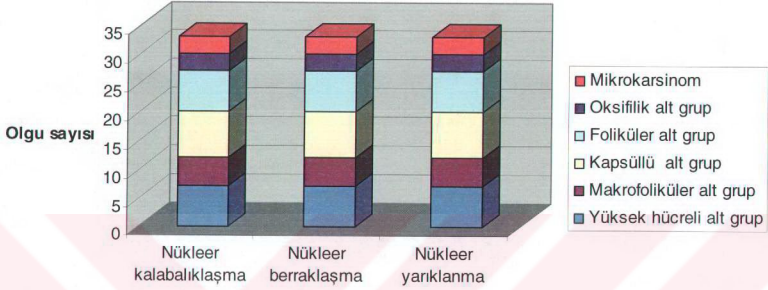
Alt gruplarda cinsiyetlere göre benzer bir dağılım vardı (Şekil 4). Yine kapsüllü alt grup %28 oranında kadınlarda, foliküler alt grup %34 oranında erkeklerde en sık görülme oranına sahipti.

Şekil 4: Alt grupların cinsiyet dağılımı



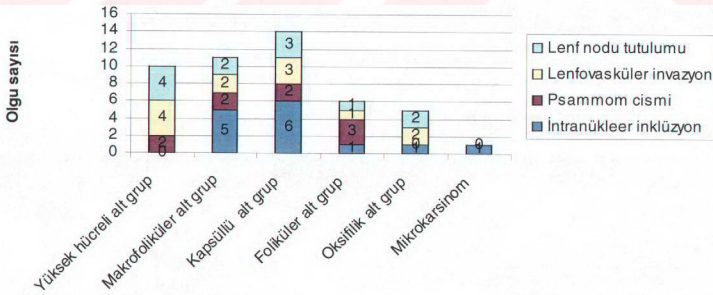
Histopatolojik incelemede nükleer kalabalıklaşma, berraklaşma ve yarıklanma alt grup ve tip ayrımı görülmeksizin tüm olgularda saptandı (Şekil 5).

Şekil 5: Alt gruplarda görülen nükleer özellikler



Ana tümör kitlesinde lenfovasküler invazyon saptandığı ve boyun diseksiyonu yapılan olgularda lenf nodlarında değişen sayılarda papiller karsinom metastazı izlendi (Şekil 6).

Şekil 6: Papiller karsinom alt gruplarında farklılık gösteren özellikler

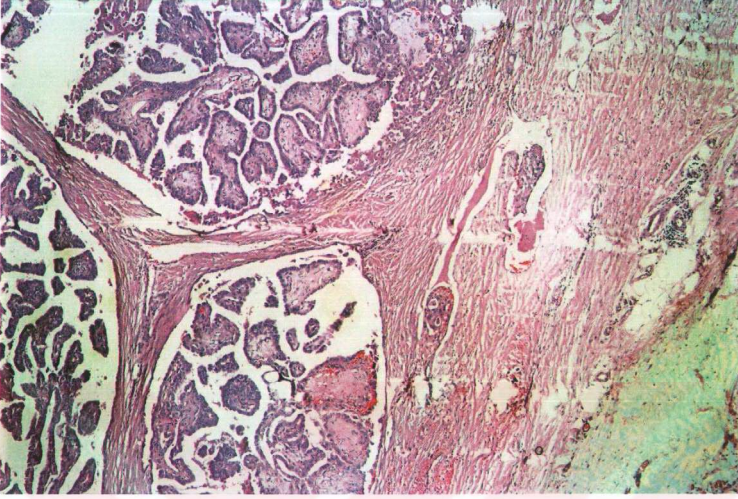


Lenfovasküler invazyon ve lenf bezi tutulumu en sık %33.3 oranı ile yüksek hücreli alt grupta görülürken mikrokarsinom olgularında görülmedi.

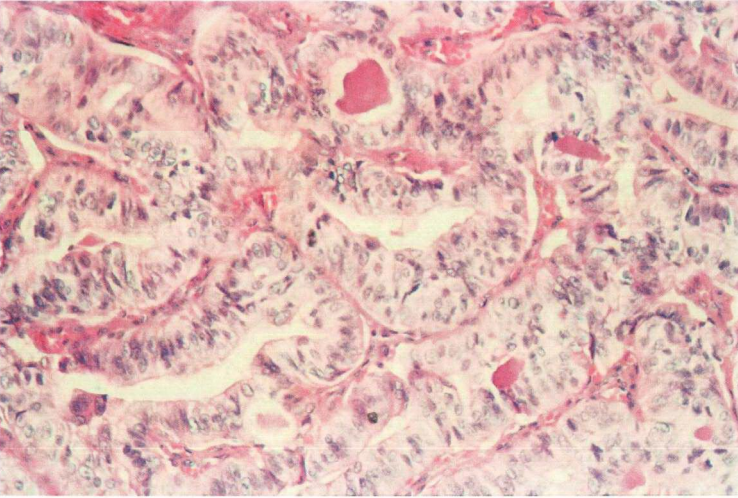
Psammom cismi, foliküler alt grupta %33.3 oranında yüksek hücreli, makrofoliküler alt grup ve kapsüllü alt grupta eşit oranda ve %22.2 olarak saptandı.

İntranükleer inklüzyon en sık kapsüllü alt grupta (%42.8) izlenirken yüksek hücreli alt grupta görülmedi.

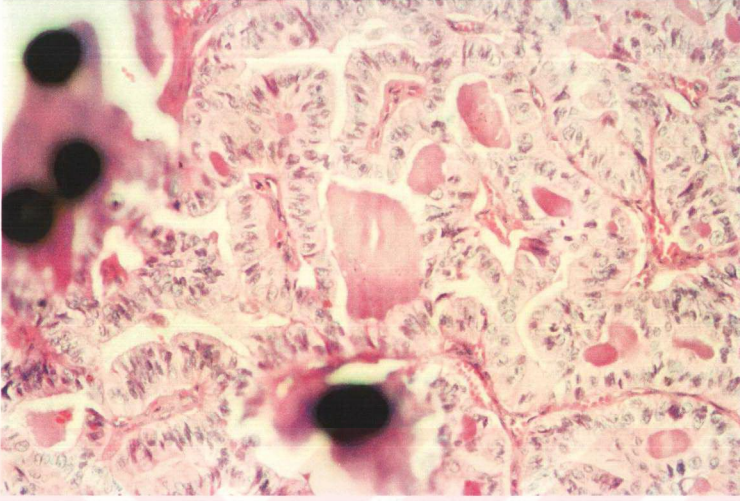
RESİMLER



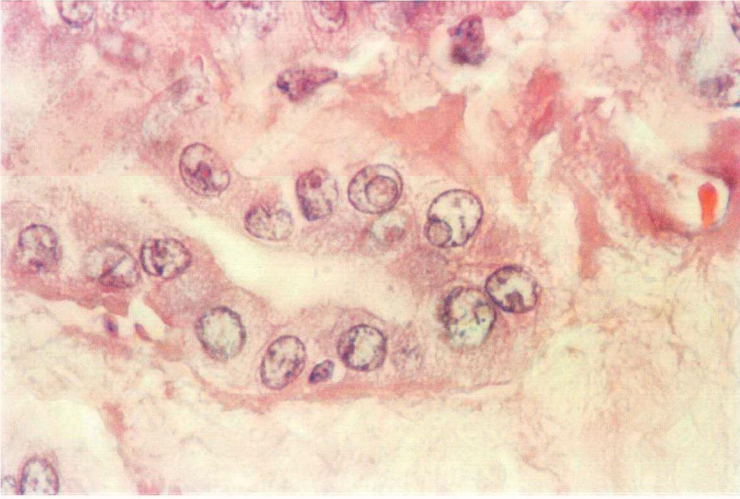
Resim 4: Papiller tiroid kanserinin temel tansal görüntüsü (HE X 40)



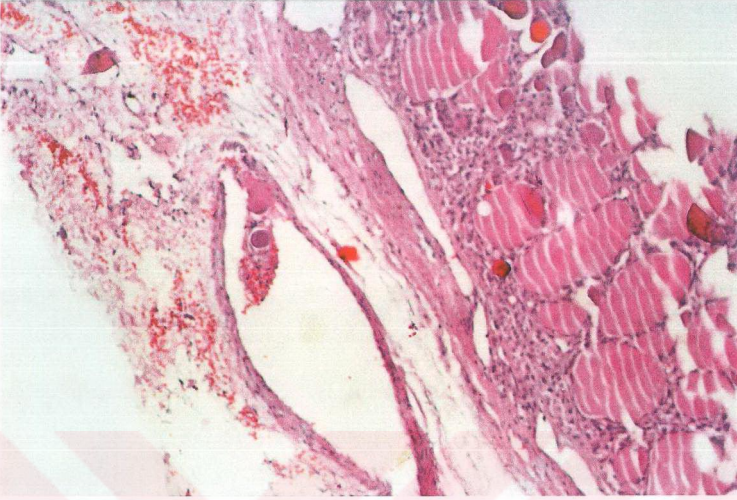
Resim 5: Yüksek hücreli (tall cell) alt grup (HE X 200)



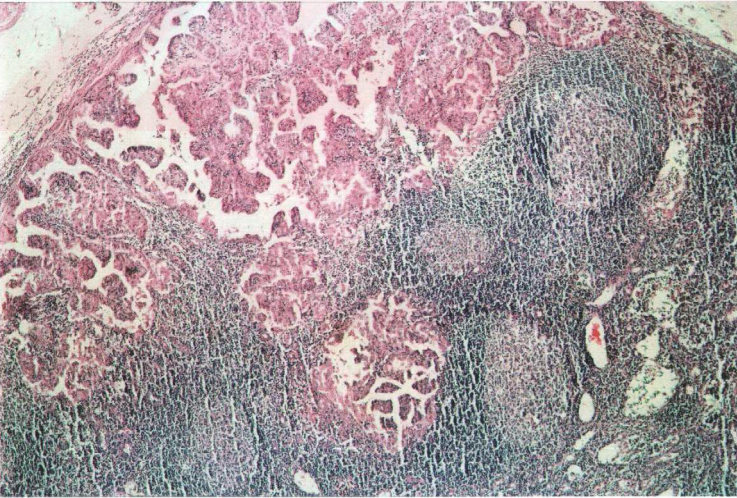
Resim 6: Psammom cisimleri gösteren papiller karsinom (HE X200)



Resim 7: Papiller karsinomda intranükleer yalancı inklüzyonlar (HE X 1000)



Resim 8: Papiller karsinomda lenfovasküler invazyon (HE X 40)



Resim 9: Papiller karsinomun lenf nodu metastazı (HE X 40)

TARTIŞMA

Tiroid papiller karsinomu, tiroidin en sık görülen kanseridir (1-3, 5, 8, 10, 12, 25, 44-47). Herhangi bir yaş grubunda ortaya çıkabilir ve kadınlarda sıktır (1-3, 5, 10, 12, 45, 48). Hastaların çoğu 30-50 yaşları arasındadır (6, 14). Çalışmamızda incelediğimiz olguların yaşları 24 ile 85 arasında değişmekteydi ve yaş ortalaması 45 ± 4 olarak hesaplandı. Kadınlarda ortalama yaş 45 ± 3 , erkeklerde ise 56 ± 4 idi. Fujimoto ve ark.larının yaptıkları 363 kişiden oluşan bir çalışmada kadın hastalar için 51, erkek hastalar için de 41 yaş ortalama değer olarak saptanmıştır (13). Kravdal ve ark.larının 558 kadın hastayı içeren çalışmasında papiller tiroid karsinomun yaş dağılımı ise 45-64 olarak hesaplanmıştır (49). Mayo Kliniğın 1500 olguluk bir serisinde ortalama yaş, 44 olarak bildirilmiştir (50). Öcal ve ark.larının Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesinde'ki mikropapiller karsinomların sıklığını değerlendirdikleri bir çalışmada yaş ortalamasını 48 olarak hesaplamışlardır (51).

Papiller karsinom kadınlarda erkeklere göre daha sıktır (1-3, 5, 6, 10-12, 48). Amerika ve Avrupa'da kadın/erkek oranı 2.03:1, Japonya'dan bildirilen serilerde ise bu oran daha yüksek olup 9:1-13:1 arasında değişmektedir (6). Öcal ve arkadaşlarının çalışmasındaki kadın/erkek oranı ise 1.7:1 olarak saptanmıştır (51). Bizim çalışmamızda da kadın/erkek oranı 2.3:1 olarak hesaplanmış olup yayınlarla uyumludur. Ayrıca serimizdeki olguların cinsiyet, yaş dağılımı ile literatürdeki bazı seriler Tablo 4'de karşılaştırılmıştır (6, 13).

Tablo 4

	Kadın	Erkek	Yaş dağılımı ve ortalaması
Mevcut Serimizde	%70	%30	24-85, 45 ± 4
Mayo Klinik (6)	%67	%33	30-50, 44 ± 3
Tokyo Tıp Fakültesi (6)	%81	%18	28-63, 45 ± 6

Genellikle hastalar boyunda şişlik şikayeti ile başvurur (1-5, 12, 51). Çalışmamızdaki olguların çoğu da boyunda şişlik, çok az kısmı da yutkunma güçlüğü, nefes darlığı gibi bazı semptomları nedeniyle başvurdu.

Papiller karsinomun etyopatogenezinde baş ve boyun bölgesine uygulanan radyasyon, Hashimoto tiroiditi, familial adenomatöz polipozis gibi bazı nedenlerle olan ilişki iyi tanımlanmıştır (1, 2, 6, 14, 18-21). Fakat olgularımızda ilgili klinik bilgi yetersizliği nedeniyle etkene yönelik değerlendirme sağlıklı olarak yapılamadı.

Atom bombası kullanımı (Hiroşima'da yaşanan durum) sonrasında yıllar içinde etkilenen popülasyonda tiroid papiller karsinomlarında artış saptanmıştır (2, 6, 13, 14, 21).

Papiller karsinom, yavaş büyümesi ve prognozunun iyi olması nedeniyle yüz güldürücüdür (1, 2, 12, 33, 52). Mayo Kliniğinin yaptığı uzun dönem çalışmalarda papiller karsinoma bağlı ölüm % 6.5 olarak tespit edilmiştir (53). Çalışmamızdaki olguların hastaliksız sağ kalım süresi istatistiksel olarak hesaplanamamakla birlikte (8 ay- 6 yıllık takip, ortalama 4.10) karsinom komplikasyonlarından ölüm bildirilmedi. Tümörün tiroid parankimine ve komşu dokulara lokal invazyonu görülebilir (1, 2, 12). Çalışmamızdaki bir olguda tiroid parankimi yanı sıra trakea dahil olmak üzere çevre kas ve yağ-bağ doku invazyonu mevcuttu.

Papiller karsinom multifokal olma eğilimindedir ve bundan dolayı tedavi şekli total tiroidektomidir (1-3, 6). İnce iğne aspirasyon biyopsileri ile ameliyat öncesi ve frozen ile ameliyat esnasında tanı almış hastalara tedavi olarak total tiroidektomi uygulanmış olup lenf nodu metastazı olanlara da boyun diseksiyonu yapıldı. Multinodüler guatr veya hiperplazi nedeniyle subtotal tiroidektomi yapılmış ve rastlantısal olarak papiller karsinom tanısı almış hastalara ise ikinci bir ameliyatla total tiroidektomi yapıldı. Cerrahiden sonra da hastalara tiroksin kullanıldı.

Tümörün büyüklüğü birkaç milimetre ile santimetreler arasında değişebilir (1, 3, 6). Çalışmamızdaki en küçük tümör çapı 0.1 cm , en büyük tümör çapı ise 14 cm olarak ölçüldü.

Ortalama tümör çapı 0.7 ± 0.5 cm olarak hesaplandı. Tümör tipik olarak gri-beyaz renkte, infiltratif, solid ve küçük papiller yapılar içerir (1-3, 10, 11). Çalışmaya dahil ettiğimiz tiroid spesmenlerinin kesit yüzeylerinde değişen çaplarda, gri-beyaz renkte, infiltratif özellikte, solid, bazı alanlarda kistik-fibrotik görünümde ve yer yer küçük papiller yapılar görüldü. Bazılarında hemoraji alanları saptandı. Serimizdeki 8 olguda (%25) tümör çevreden iyi sınırla ayrılmış olup histopatolojik olarak da kapsüllü alt grup olarak değerlendirildi.

Histopatolojik olarak papiller tiroid karsinomu ince fibrovasküler merkeze sahip papiller yapılar ve kendine özgü çekirdek özellikleri ile tanı koydurucudur (1-3, 6, 12, 13, 22, 18). Hücreler fibrovasküler merkez etrafında dizelenmiş sayıca artmış kübik hücrelerdir. Sitoplazmalar eozinofilik olup çekirdek büyük, ovoid, buzlu cam görüntüsüne (nükleer berraklaşma) sahip yarıklanma gösteren nitelikte ve küçük belirgin nükleollüdür (1-3, 9, 12, 18). Mikroskopik olarak çalışmamızdaki bütün olgularda papiller yapılar, nükleer kalabalıklaşma ve berraklaşma izlendi. Blood ve ark.larının yaptığı bir çalışmada nükleer berraklaşmanın papiller karsinom olgularının parafin kesitlerinde % 80'inden fazlasında görüldüğünü bildirmiştir (10). Tanısal olmayan bu özelliğin nodüler hiperplazi, foliküler adenom, Graves hastalığı ve Hashimoto tiroiditinde de odakal olarak görülebileceği unutulmamalıdır (1, 2, 14). Yine papiller karsinomun tipik özelliklerinden olan çekirdek zarının katlanmasıyla oluşan yarıklanma tüm papiller karsinom olgularında mevcuttur (1-3, 9, 18). Olgularımızda da alt grup ayrımı göstermeksizin hepsinde yaygın veya odakal olarak nükleer yarıklanma saptandı ve literatür bilgileriyle uyumlu bulundu. Nükleer yarıklanma ayrıca Hurthle hücreli foliküler tümörde, solid hücre adalarında, hyalinize trabeküler adenomlarda da görülebilir (2, 14).

Nükleer yalancı inklüzyonlar, sitoplazmanın çekirdek içine fitikleşmesi olup papiller karsinom için tipiktir. Tümör hücrelerinin az bir kısmında görülür ve tamamen tanısal değildir (1-3, 12). Çalışmamızda kapsüllü alt grupta en sık olmak üzere bütün alt gruplarda nükleer

yalancı inklüzyonlar tespit edildi. Bu inklüzyonların hyalinize trabeküler adenomlarda da görüldüğü bildirilmiştir (1).

Fletcher, papiller tiroid karsinomlarının alt gruplarını prognostik anlam açısından sınıflandırmıştır (Tablo 5) (2).

Tablo 5

Kötü seyirli alt gruplar	Diffüz sklerozan Diffüz foliküler Yüksek hücreli Trabeküler Dediferansiye
İyi seyirli alt gruplar	Kapsüllü Papiller mikrokarsinom
Seyirleri arasında farklılık olmayan alt gruplar	Foliküler Solid Oksifil hücreli Nodüler fasitis benzeri stromalı Makrofoliküler Warthin tümörü benzeri Kribriform (morüler) Lipomatöz stromalı

Serimizde %25 oranında kapsüllü alt grup en fazla, %9 oranında papiller mikrokarsinom ve oksifilik alt grup en az oranda görüldü. Öcal ve ark.larının multinodüler guatr nedeniyle ameliyat edilen 127 olguluk serilerinde mikrokarsinom sıklığı toplamın %6.3'ünü, aynı serideki malignitelerin de %36'sını oluşturmaktadır (51).

Yüksek hücreli alt grup biraz daha ileri yaşlarda (50-57 yaşları arasında) görülür ve tiroid dışı dokulara invazyon yapma eğilimindedir (2, 9, 25, 28, 30, 31, 54). Çalışmamızda bu

alt grubun görülme oranı %21 idi ve hepsinde lenfovasküler invazyon ve lenf nodu metastazı pozitif olarak saptandı. Yüksek hücreli tanısı alan bir olgumuzda da trakea ve paratrakeal yumuşak dokularda invazyon görüldü. Muzaffar ve ark.larının yaptıkları 58 olguyu içeren bir çalışmada yüksek hücreli alt grup 3 olguda saptanmış olup görülme sıklığı %3.7 ve yaş ortalaması da 52 olarak hesaplanmıştır (Tablo 6). Bu grubun serisinde prizmatik ve yaygın sklerotik alt grupların da yüksek hücreli alt grup gibi kötü prognoza sahip olduğu belirtilmiştir (28). Yüksek hücreli alt grubun kötü seyirli özellikleriyle bulgularımız literatür bilgileriyle uyumlu bulunmuş olup serimizde prizmatik ve yaygın sklerotik alt gruplar görülmüdü.

Tablo 6

Kötü seyirli alt gruplar	Görülme yüzdeleri	Yaş ortalamaları
Foliküler alt grup	%15.9	46
Prizmatik alt grup	%7.3	61
Yüksek hücreli alt grup	%3.7	52

Kapsüllü alt grup tüm papiller karsinomların %4-14'ünü kapsar (55). Daha genç hastalarda ortaya çıkar ve lenf nodu metastazı oranı %12-38 arasında değişir (2). Serimizdeki görülme oranı %25 olarak tespit edildi ve hastaların yaşları 24 ile 85 arasında değişmekteydi. Ortalama yaş 47 olarak hesaplandı. 3 olguda lenfovasküler invazyon ve lenf nodu metastazı saptandı.

Foliküler alt grup değişen büyüklüklerde folikül yapıları, papiller yapılar ve koyu boyanan kolloidden ibaret olup papiller karsinomun tipik çekirdek özelliklerini taşır. Psammom cisimleri ve sklerozis görülebilir (2, 14). Psammom cisimlerinin foliküler karsinom, medüller karsinom ve tiroide metastaz yapan tümörler de görülebileceği unutulmamalıdır (14, 24).

Çalışmamızdaki 7 foliküler alt grup olgusunun 3'ünde psammom cismi tespit edildi ve sklerozis saptanmadı.

Çalışmamızdaki makrofoliküler alt grup %15, oksifilik alt grup %9 oranında saptandı. 3 olgu da mikrokarsinom olarak değerlendirildi.

Tiroid papiller karsinomlarındaki en önemli prognostik özellikler yaş, tümör çapı ve evresidir. 40 yaşın altındaki hastalarda mortalite oldukça düşüktür (1-3, 5, 9, 13, 14). Çalışmamızdaki 33 olgunun 14 tanesi 40 yaşın altında olup oran %42 olarak tespit edildi. Kadınlardaki prognoz erkeklerle göre daha iyidir ve serimizdeki Erkek/Kadın oranı 2.6 olarak hesaplandı ve olguların %70'i kadın hasta idi. 1.5cm'nin altındaki tümörlerde prognoz çok iyi iken 4 cm'nin üzerindeki prognoz kötüdür (1, 2, 14). Serimizdeki en küçük tümör çapı 0.1 cm, en büyük tümör çapı 14 cm olarak hesaplandı (ortalama 0.7 cm). Klasik papiller karsinoma göre daha çok lenf nodu metastazı yapan foliküler alt grup (%34) erkeklerde kadınlara oranla daha fazla bulundu.

SONUÇLAR

1-1995-2003 yıllarını kapsayan 8 yıllık dönemde 33 tiroid papiller olgusu saptandı.

2-Tiroid papiller karsinomu kadınlarda erkelere oranla daha fazla görüldü (Kadın/Erkek 2.3).

3-Tümör tiroid sağ lobda sol loba oranla daha fazla saptandı (Sağ lob %42, sol lob %33, istmus %6).

4-Tüm olgular ele alındığında en sık kapsüllü alt grup (%25) görüldü, cinsiyetlere göre ise kadınlarda kapsüllü alt grup (%28), erkeklerde ise foliküler alt grup (%34) en sık görüldü.

6-Lenfovasküler invazyon ve lenf nodu tutulumu %33 ile en sık yüksek hücreli alt grupta saptandı.

ÖNERİLER

Tiroid papiller karsinomların patoloji raporlarında histopatolojik alt gruplarının, lenfovasküler invazyon ve lenf nodu tutulumunun belirtilmesi klinikopatolojik açıdan yol gösterici olabilir, bu nedenle patolojik değerlendirilmede belirtilmelidir.

ÖZET

Tiroid papiller karsinomu tiroid bezinin en sık görülen kanseridir. Bu çalışmada tiroid papiller karsinomlarının histopatolojik alt gruplarının saptanması, gruplar ile prognostik anlamı olan yaş, cinsiyet, tümör çapı ve tümör evresi arasındaki ilişki araştırılmıştır.

İnönü Üniversitesi Tıbbi Patoloji Anabilim Dalı'nda 1995-2003 yılları arasında tiroid papiller karsinomu tanısı almış 33 olgu çalışmaya dahil edilmiştir. Hematoksilen-eozin (HE) boyalı kesitlerde tümörün histopatolojik tipi, tümör hücrelerindeki tipik çekirdek özellikleri (nükleer kalabalıklaşma, nükleer berraklaşma, nükleer yarıklanma, intranükleer yalancı inklüzyon), psammom cisimi varlığı, lenfovasküler invazyon ve lenf nodu tutulumu tekrar değerlendirildi.

33 olguda sıklık sırasına göre kapsüllü 8 (%25), yüksek hücreli 7 (%21), foliküler 7 (%21), makrofoliküler 5 (%15), oksifilik 3 (%9) ve mikropapiller 3 (%9) olgu izlendi. Bütün alt gruplarda nükleer kalabalıklaşma, nükleer berraklaşma ve nükleer yarıklanma saptandı. Lenfovasküler invazyon, lenf nodu tutulumu en sık yüksek hücreli alt grupta (%33) değerlendirildi. Olguların yaşları 24-85 arasında değişmekte olup ortalama yaş 45 ± 4 olarak hesaplandı. Kadınlarda ortalama yaş 45 ± 5 iken erkeklerde ortalama yaş 56 ± 7 idi. Kadınlarda kapsüllü alt grup (%28), erkeklerde ise foliküler alt grup (%34) oranında en sık görüldü.

Prognoz hakkında fikir vermek için tiroid papiller karsinomlarının raporlarında alt grup lenfovasküler invazyon ve lenf nodu metastazı belirtilmelidir.

Anahtar kelimeler: Tiroid papiller karsinom, histolojik alt grup, lenfovasküler invazyon, lenf nodu metastazı, kapsüllü alt grup

SUMMARY

HISTOPATHOLOGIC SUBTYPES AND FEATURES OF THYROID

PAPILLARY CARCINOMA

Thyroid papillary carcinoma is the most common cancer of the thyroid gland. In this study the histopathologic subtypes of papillary carcinoma and association between the prognostic factors such as age, sex, tumor size and stage were investigated.

There were 33 cases with a diagnosis of thyroid papillary carcinoma between 1995-2003 at the Department of Pathology of Inonu University Faculty of Medicine. The histopathologic subtypes, nuclear features of papillary carcinoma (nuclear crowding, ground-glass appearance, nuclear grooving, nuclear pseudoinclusion), psammoma bodies, lymphovascular invasion and lymph node metastasis were reevaluated in hematoxylin and eosin (HE) stained sections.

The number of cases classified were as following; encapsulated 8 (%25), and the frequency of others were tall cell 7 (%21), follicular 7 (%21), macrofollicular 5 (%15), oxyphilic 3 (%9) and micropapillary carcinoma 3 (%9). All of the subtypes showed nuclear crowding, ground-glass appearance, nuclear grooving. Lymphovascular invasion and lymph node metastasis were seen only in the tall cell variant. The age of cases have ranged from 24 to 85 and mean age was 45 ± 4 . Mean age of cases were 45 ± 5 in women and 56 ± 7 in men. The most frequent variant was encapsulated variant (%28) in women and follicular variant (%34) in men.

In pathology reports of thyroid papillary carcinoma, the histologic subtypes lymphovascular invasion and lymph node metastasis must be noted. In order to give an idea on prognosis.

Key words: Thyroid papillary carcinoma, histologic variants, lymphovascular invasion and lymph node metastasis, encapsulated variant.

KAYNAKLAR

- 1-Rosai J. Rosai and Ackerman's Surgical Pathology. 9th edn. Mosby, China 2004:515-595
- 2-Fletcher CDM, Diagnostic Histopathology of Tumors.2nd edn. Churchill Livingstone, Hong Kong 2000:959-980
- 3-Baloch ZW, Livolsi VA. Pathology of Thyroid and Parathyroid Disease. In: Mills SE, Carter D, Greenson JK, Oberman HA, Reuter V, Stoler MH. Stenberg's Diagnostic Surgical 4th edn. Pathology.Lippincott Williams&Wilkins, Philadelphia 2004:557-621
- 4- Sayek İ. Temel Cerrahi. 2. baskı. Güneş Kitabevi, İstanbul 1996:1523-1583
- 5-Damjanov I, Linder J. Anderson's Pathology. 10th edn. Mosby-Year Book, St. Louis 1996:1943-1980
- 6-Powell JG, Hay ID. Papillary Carcinoma of the Thyroid. In: Randolph GW.Surgery of the Thyroid and Parathyroid Glands. 1st edn. Saunders, USA 2003:188-211
- 7- Hunt JL, Fowler M, Lomago D, Niehouse L, Sasatomi E, Swalsky P, Finkelstein Tumor suppressor gene allelic loss profiles of the variants of papillary thyroid carcinoma. Diagn Mol Pathol 2004;13(1):41-46
- 8-Stenberg SS. Histology for Pathologists. 2nd edn. Lippincott-Raven, China 1997:301-311
- 9-Rosai J, Carcangiu MI, DeLellis RA. Tumors of the Thyroid Gland. Atlas of Tumor Pathology, Third Series, Fascicle 5. Washington D.C. Armed Forces Institute of Pathology
- 10-Bergman DA. Thyroid physiology and immunology. Otolaryngol Clin North Am 1990;23:231-236
- 11-Cotran RS, Kumar V, Robbins SL. Robbins Pathologic Basis of Disease. 4th edn. W.B. Saunders Company, USA 1989:1205-1277
- 12-AI-Nafussi AI, Hughes DE. Histological Diagnosis of Tumours by Pattern Analysis: An A-Z. 1st edn. USA 1997:630-632

13-Fujimoto Y, Obara T, Yamashita T. Papillary Thyroid Carcinoma: Rationale for Hemithyroidectomy and Regional Node Dissection. In: Clark OH, Duh OY. Textbook of Endocrine Surgery. 1st edn. 2003: 82-93

14-Livolsi VD, Delellis RA. Pathobiology of the Parathyroid and Thyroid Glands. 1st edn. Deanna F. Gemmill, USA 1993:138-166

15-Hamming JF, Goslings BM, van Steenis GJ, van Ravenswaay Claasen H, Hermans J, van der Velde CJH. The Value of Fine-Needle Aspiration Biopsy in Patients With Nodular Thyroid Disease Divided Into Groups of suspicion of malignant Neoplasma on Clinical Grounds. Arch Intern Med 1990 150:113-116

16-Luna-Ortiz K, Hurtado-Lopez LM, Valderrama-Landaeta JL, Ruiz-Vega A. Thyroglossal duct cyst with papillary carcinoma: what must be done? Thyroid 2004;14(5):363-366

17-Hücumenoğlu M, Yardımcı S, Hücumenoğlu S, Erkam Ü. Tiroglossal Dukt Kistinde Gelişen Primer Papiller Karsinoma. KBB ve Baş Boyun Cerrahisi Dergisi 2000;8(1):62-65

18-Liu LH, Bakhos R, Wojcik EM. Concomitant papillary thyroid carcinoma and Hashimoto's thyroiditis. Semin Diagn Pathol 2001;18(2):99-103

19-Rabes HM. Gene rearrangements in radiation-induced thyroid carcinogenesis. Med Pediatr Oncol 2001;36(5):574-582

20-Elisei R, Romei C, Soldatenko PP, Cosci B, Vorontsova T, Vivaldi A, Basolo F, Cherstvoy ED, Pinchera A, Pacini F. New breakpoints in both the H4 and RET genes create a variant of PTC-1 in a post-Chernobyl papillary thyroid carcinoma. Clin Endocrinol (Oxf) 2000;53(1):131-136

21-Santorio M, Thomas GA, Vecchio G, Williams GH, Fusco A, Chiappetta G, Pozcharskaya V, Bogdanova TI, Demidchik EP, Cherstvoy ED, Voscoboinik L, Tronko ND, Carss A, Bunnell H, Tonnachera M, Parma J, Dumont JE, Keller G, Hofler H, Williams ED. Gene rearrangement and Chernobyl related thyroid cancers. Br J Cancer 2000;82(2):315-322

- 22-Katoh R, Sasaki J, Kurihara H, Suzuki K, Yoji I, Kawaoi A. Multiple Thyroid Involvement (Intraglandular Metastasis) in Papillary Thyroid Carcinoma. *Cancer* 1992;70:1585-1590
- 23-Rothenberg HJ, Goellner JR, Carney JA. Prevalence and Incidence of Cytoplasmic Yellow Bodies in Thyroid Neoplasms. *Arch Pathol Lab Med* 2003;127:715-717
- 24-Hunt JL, Barnes EL. Non-tumor-associated psammoma bodies in the thyroid. *Am J Clin Pathol* 2003;119(1):90-94
- 25-Cortese F, Boffo V, Gargiani M, Servetti S, Argiro G, Casciani CU. Tall cell variant of papillary thyroid cancer. *J Exp Clin Cancer Res* 1998;17(4):523-526
- 26-Yang YJ, LiVolsi VA, Khurana KK. Papillary thyroid carcinoma with nodular fasciitis-like stroma. Pitfalls in fine-needle aspiration cytology. *Arch Pathol Lab Med* 1999;123(9):838-841
- 27-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
- 28-Muzaffar M, Nigar E, Mushtaq S, Mamoon N. The morphological variants of papillary carcinoma of the thyroid: a clinico-pathological study--AFIP experience. *Armed Forces Institute of Pathology. J Pak Med Assoc* 1998;48(5):133-137
- 29-Kumarasinghe MP. Cytomorphologic features of diffuse sclerosing variant of papillary carcinoma of the thyroid. A report of two cases in children. *Acta Cytol* 1998;42(4):983-986
- 30-Ohori NP, Schoedel KE. Cytopathology of high-grade papillary thyroid carcinomas: tall-cell variant, diffuse sclerosing variant, and poorly differentiated papillary carcinoma. *Diagn Cytopathol* 1999;20(1):19-23
- 31-Basolo F, Giannini R, Monaco C, Melillo RM, Carlomagno F, Pancrazi M, Salvatore G, Chiappetta G, Pacini F, Elisei R, Miccoli P, Pinchera A, Fusco A, Santoro M. Potent mitogenicity of the RET/PTC3 oncogene correlates with its prevalence in tall-cell variant of papillary thyroid carcinoma. *Am J Pathol* 2002;160(1):247-254

- 32-Ylagan LR, Dehner LP, Huettner PC, Lu D. Columnar cell variant of papillary thyroid carcinoma. Report of a case with cytologic findings. *Acta Cytol* 2004;48(1):73-77
- 33-Vera-Sempere FJ, Prieto M, Camanas A. Warthin-like tumor of the thyroid: a papillary carcinoma with mitochondrion-rich cells and abundant lymphoid stroma. A case report. *Pathol Res Pract* 1998;194(5):341-347
- 34-Anwar F. The phenotype of Hurthle and Warthin-like papillary thyroid carcinomas is distinct from classic papillary carcinoma as to the expression of retinoblastoma protein and E2F-1 transcription factor. *Appl Immunohistochem Mol Morphol*. 2003;11(1):20-27
- 35-Nakamura T, Moriyama S, Nariya S, Sano K, Shiota H, Kato R. Macrofollicular variant of papillary thyroid carcinoma. *Pathol Int* 1998;48:467-470
- 36-Yamashita T, Hosoda Y, Kameyama K, Aiba M, Ito K, Fujimoto Y. Peculiar nuclear clearing composed of microfilaments in papillary carcinoma of the thyroid. *Cancer* 1992;70:2923-2928
- 37-Tsang WY, Chan JK. Peculiar nuclear clearing composed of microfilaments in papillary carcinoma of the thyroid (letter). *Cancer* 1993;72:300
- 38-Cetta F, Toti P, Petracchi M et al. Thyroid carcinoma associated with familial adenomatous polyposis. *Histopathology* 1997;31:231-236
- 39-Mizukami Y, Noguchi M, Michigishi T et al. Papillary thyroid carcinoma in Kanazawa, Japan: prognostic significance of histological subtypes. *Histopathology* 1992;20:243-250
- 40-Nasir A, Chaudhry AZ, Gillespie J, Kaiser HE. Papillary microcarcinoma of the thyroid: a clinico-pathologic and prognostic review. *In Vivo* 2000;14(2):367-376
- 41-DeLellis RA, Shin SJ. Diagnostic Immunohistochemistry of Endocrine Tumors In: Dabbs DJ. *Diagnostic Immunohistochemistry*. 1st edn. Churchill Livingstone. USA 2002:209-241

- 42-Liberman E, Weidner N. Papillary and follicular neoplasms of the thyroid gland. Differential immunohistochemical staining with high-molecular-weight keratin and involucrin. *Appl Immunohistochem Mol Morphol* 2000;8(1):42-48
- 43-Noguchi S, Murakami N, Kawamoto H. Classification of papillary carcinoma of the thyroid based on prognosis. *World J Surg* 1994;18:552
- 44-Ito Y, Yoshida H, Nakano K, Takamura Y, Miya A et al. Bag-1 Expression in Thyroid Neoplasm: Its Correlation with Bcl-2 Expression and Carcinoma Dedifferentiation. *Anticancer Research* 2003;23:569-576
- 45-Genoud M, Oliva J, Alonso GF, Nallar M, Harach HR. Proliferatif activity in pregnancy-related thyroid papillary carcinoma. *Endocr Pathol* 2004;15(2):179-182
- 46-Tsegaye B, Ergete W. Histopathologic pattern of thyroid disease. *East Afr Med J* 2003;80(10):525-528
- 47-Ulukuş EÇ, Canda MŞ. Tiroid Papiller Karsinomlarında Ki-67, Bcl-2 ve P53 immünreaktivitelerinin Klinikopatolojik Prognostik Faktörlerle İlişkisi. *Türkiye Ekopatoloji Dergisi* 2001;7(3-4):98-104
- 48-Caplan RH, Wester S, Kiksen AW. Diffuse sclerosing variant of papillary thyroid carcinoma: case report and review of the literature. *Endocr Pract* 1997;3(5):287-292
- 49-Kravdal O, Glatte E, Haldorsen T. Positive correlation between parity and incidence of thyroid cancer: new evidence based on complete Norwegian birth cohorts. *Int J Cancer* 1991 49:831
- 50-Hay ID, Klee GG. Thyroid cancer diagnosis and management. *Clin Lab Med* 1993;13:725
- 51-Öcal K, Canbaz H, Dirlık M, Aydın Ö, Türkmenoğlu Ö, Çağlıkülekcı M, Aydın S. Tiroid Mikropapiller Karsinom Sıklığı Mersin Üniv. Tıp Fak Dergisi 2002;3:298-302

52-Falvo L, D'Ercole C, Sorrenti S, D'Andrea V, Catania A, Berni A, Grilli P, De Antoni E. Papillary microcarcinoma of the thyroid gland: analysis of prognostic factors including histological subtype. *Eur J Surg Suppl* 2003;(588):28-32

53-McConahey WM, Hay I D, Woolner L B, van Herden J A, Taylor W F. 1986 Papillary thyroid cancer treated at the Mayo Clinic, 1946 through 1970: initial manifestations, pathologic findings, therapy, and outcome. *Mayo Clin Proc* 61:978-996

54-Chan JK. Papillary carcinoma of thyroid :classical and variants. *Histol Histopathol* 1990;5:241-257

55-Carcangiu ML, Zampi G, Pupi A, Castagnoli A, Rosai J. Papillary carcinoma of the thyroid. A clinicopathologic study of 241 cases treated at the University of Florence, Italy. *Cancer* 1985;55:805-828