



## Tiroid Medüller Karsinomu: Olgu Sunusu

Hale Kırımlioğlu\*, Ufuk Usta\*, Gökhan Söğütü\*\*, Neşe Karadağ\*, Vedat Kırımlioğlu\*\*

\* İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi, Patoloji AD, Malatya

\*\* İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi, Genel Cerrahi AD, Malatya

Yutma güçlüğü, fizik muayenede bilateral servikal lenfadenopatisi olan 40 yaşında kadın hastadan yapılan servikal lenf noduna ince iğne aspirasyon biopsisinde (İİAB) atipik epitelial hücreler görülerek primer lezyon yönünden tiroidin araştırılması ve daha sonra uygulanan tiroid İİAB sinde tiroid medüller karsinom yönünden değerlendirilmesi önerilmiştir. Klinik ve laboratuvar incelemeler sonucu olgu sporadik medüller karsinom tanısı almış ve trakeaya invaze olan tümöre cerrahi tedavi uygulanmıştır. Histopatolojik incelemede karakteristik tiroit medüller karsinom özellikleri saptanmıştır. İmmünohistokimyasal olarak karsinoembrionik antijen, kromogranin A ve nöron spesifik enolaz (NSE) uygulanmıştır. Klinik ve histopatolojik bulgular ve prognostik özellikler literatür eşliğinde tartışılmıştır.

**Anahtar Kelimeler:** Tiroid, Medüller Karsinom

**Thyroid Medullary Carcinoma: Case Report**

A 40 year old woman was admitted with dysphagia and bilateral cervical lymph node enlargement. A fine needle aspiration (FNA) of the cervical lymph node showed atypical epithelial cells which necessitated a FNA biopsy from the thyroid gland. The thyroid FNA appearance was similar to the lymph node which gave clues about thyroid medullary carcinoma (TMC). After complete clinical and laboratory investigations, sporadic medullary carcinoma of thyroid gland was diagnosed. Histologic examination revealed the characteristic features of TMC. We applied CEA, chromogranin A and NSE to paraffin sections. Clinical, histopathological findings and prognostic parameters were discussed.

**Key Words:** Thyroid, Medullary Carcinoma

Tiroid medüller karsinomu nadir olup, tiroid malignitelerinin %10'undan azını oluşturmaktadır. Agresif seyir gösteren bu tümörler, tiroid C hücrelerinin malign tümörüdür. Sporadik ve kalıtsal formları mevcuttur. Medüller karsinomların preoperatif tanısı uygun tedavinin planlanması ve beraberinde görülebilen feokromositoma, hiperparatiroidi gibi Multiple endokrin neoplazılar (MEN) 2A ve MEN 2B deki lezyonların araştırılmasını sağlar. Bu amaçla İİAB uygulanabilmektedir ve medüller tiroid karsinomunun sitolojik bulguları pek çok yayında iyi tanımlanmıştır.<sup>1,2,3</sup> Olgumuzda da lenfadenopatisi olan hastaya uygulanan İİAB ile primer tiroid karsinomu varlığı yönünde, tiroide uygulanan İİAB de de medüller karsinom yönünde değerlendirilme önerilmiş ve preoperatif tanı klinik, patolojik ve laboratuvar inceleme sonucu konmuştur. Bu olgunun klinikopatolojik seyri sebebi ile tiroid medüller karsinomu tanı, prognostik parametreleri ve tedavi yöntemleri yönünden literatür bilgileri eşliğinde tartışmayı amaçladık.

### OLGU

40 yaşında kadın hasta 3 yıldır boyun her iki tarafında şişlik ve giderek artan yutma güçlüğü nedeni ile İnönü Üniversitesi Turgut Özal Tıp Merkezi Gastroenteroloji polikliniğine başvurmuştur. Supraklaviküler bölgede bilateral en büyüğü 5 cm çapında lenfnodları mevcuttur. Tanı için boyun lenf bezlerine İİAB uygulanmıştır. İİAB de eksantrik yerleşimli, düzenli kromatin yapısına sahip, yuvarlak-oval nüveye sahip, sitoplazması orta derecede seçilebilen epitelial hücreler görülmüştür (Resim 1). Hücreler genellikle uniform özellikte olup yeryer pleomorfizm göstermekte ve asini

benzeri organizasyon seçilmektedir. Malign tümöral infiltrasyon olarak rapor edilmiş, ön planda tiroidin araştırılması önerilmiştir.

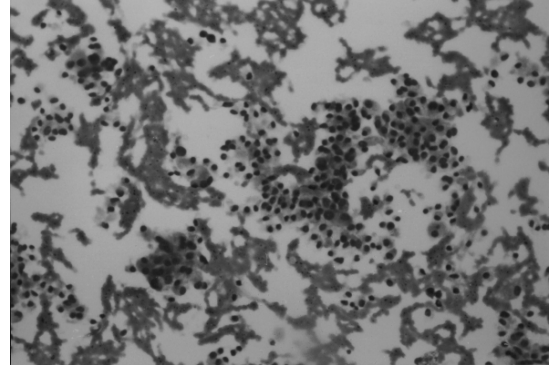
Bu arada yapılan bronkoskopi ve endoskopi normal olup alınan biopsilerin histopatolojik incelemesinde patolojik bulgu izlenmemiştir. Bilgisayarlı tomografide tiroid sol lobunun büyük olduğu saptanmıştır. Tiroid sol lobuna yapılan İİAB'nin sitolojik incelemesinde normal tiroitlerden daha büyük folikül yapısı veya papiller yapı oluşturmayan lenf bezi aspirasyonunda görülen hücrelere benzer yer yer daha iğsi görünümde atipik hücreler görülmüştür. Malign tiroid lezyonu tanısı verilerek Medüller Karsinom yönünden klinik araştırma önerilmiştir.

Laboratuvar tetkiklerinde kan sayımı ve rutin biyokimyasal sonuçlar normal olup sedimentasyon 125 mm/saat bulunmuştur. Tümör markerlarından CEA 550'nin üzerinde (N<5) kalsitonin 2500 mg/dl (N<50) bulunmuştur. Tiroid hormonları ve 24 saatlik idrarda normetanefrin, metanefrin ve vanil mandelik asit düzeyleri normaldir. Toraks ve batin bilgisayarlı tomografisinde lezyona rastlanmamıştır.

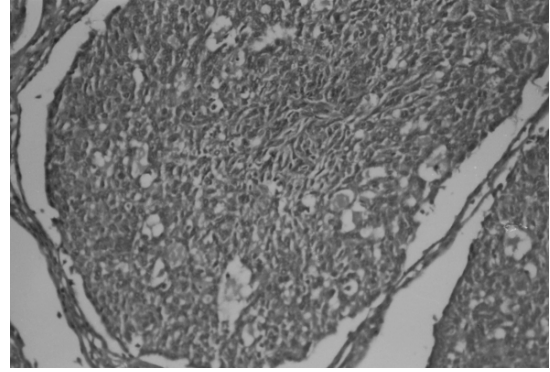
Bu sonuçlar ile olgu sporadik tiroid medüller karsinomu tanısı ile operasyona alınmış ve total tiroidektomi+modifiye radikal boyun diseksiyonu yapılmıştır. Sol tiroid lobunda lokalize olan tümör özefagus ve trakeaya invaze olduğu için bu bölgede tümör tıraşlanmıştır.

Tiroidektomi metaryali 30 gr. sol lob+isthmus ve 12 gr. sağ lobdan oluşmaktadır. Kesitlerde solid tümöral lezyon sol lobun tamamına yakını kaplamakta olup sağ lobda 1 cm lik bir alanda devam etmektedir. Lezyondan 14 adet parafin blok hazırlanıp rutin hematoksilen-eosin inceleme yapılmış, değerlendirme için seçilen bloklara kongo kırmızı ve immünohistokimyasal olarak da CEA, kromogranin A, NSE uygulanmıştır.

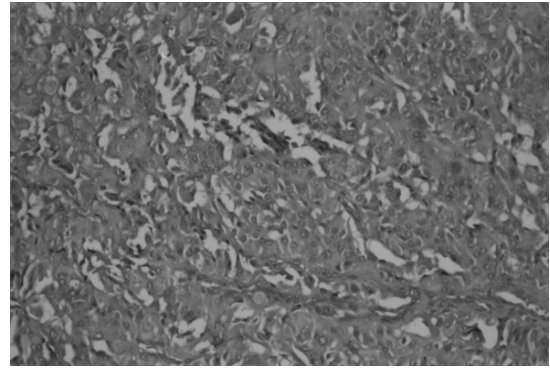
Tümör klasik medüller karsinom özellikleri gösteren oval-iğsi nüveli hücreler ile küçük hücreli alanlardan oluşmaktadır (Resim 2, 3). Zeminde amorf eozinofilik materyal, hyalinizasyon izlenmektedir (Resim 4). Stromaadaki amorf materyal kongo kırmızısı ile amiloid lehine boyanma göstermektedir. Fokal nekroz alanları izlenmektedir. Tümör hücreleri kromogranin A ve NSE ile sitoplazmik boyanma gösterirken, lezyonun yaklaşık %50'sini oluşturan küçük hücreli alanlar CEA ile diffüz boyanma seçilmektedir (Resim 5, 6).



Resim 1. Tiroid aspirasyon sitolojisi, atipik hücreler, giemsa, x100

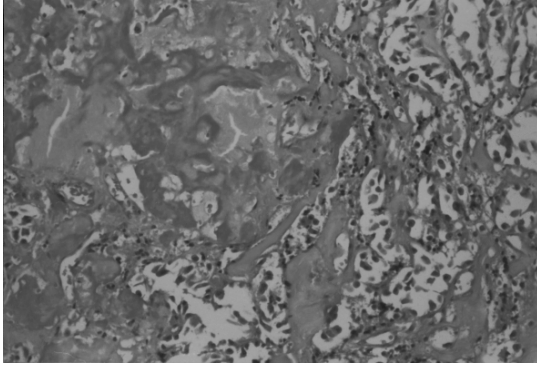


Resim 2. Oval-iğsi-plazmositoid görünümde hücreler, HE, x200

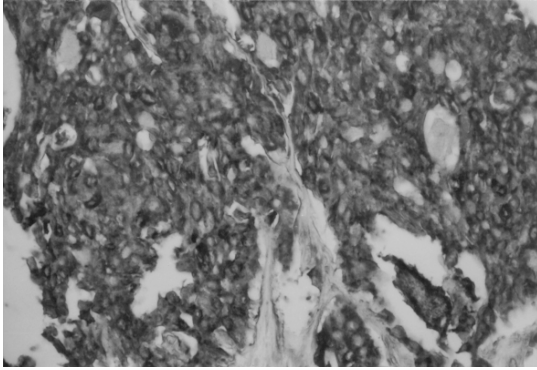


Resim 3. Daha büyük, geniş sitoplazmalı hücreler, HE, x200

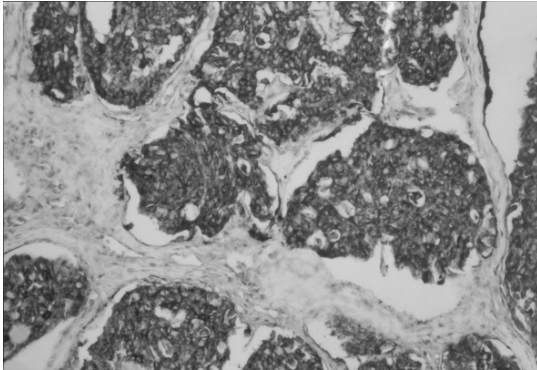
Tümör tiroid kapsülü, çevre yağlı dokuya infiltre olup cerrahi sınırlar tümör pozitiftir. Lenfovasküler tümör trombüsleri ve servikal lenf nodlarının tümünde karsinom metastazı mevcuttur .



Resim 4. Hyalinize stromada amiloid birikimi, HE, x200



Resim 5. Tümör hücrelerinde diffüz NSE pozitifliği, immünohistokimya, x200



Resim 6. Küçük hücreli alanlarda CEA pozitifliği, immünohistokimya, x100

## TARTIŞMA

Tiroid medüller karsinomu tiroid C hücrelerinden kaynaklanmakta olup bu hücreler foliküler hücrelerden farklı olarak nöral yarıktan köken almaktadır.<sup>1,4</sup>

Herhangi bir yaş grubunda görülebildiği gibi sporadik olanlar kadınlarda daha sıktır.<sup>1</sup> C hücre hiperplazisinin öncü lezyon olarak medüller karsinomla yakın ilişkisi mevcut olup ve MEN 2 sendromları ile birlikteliği sıktır.<sup>1,3</sup> C hücre hiperplazisinin, ret onkogenlerde mutasyonlar ile oluşan preneoplastik bir durum olduğu düşünülmektedir.<sup>3</sup>

Tümör çapı değişken olup, tümör amiloid boyaları ile pozitif reaksiyon veren stroma içinde, adalar oluşturulan uniform işi hücrelerden oluşmaktadır.<sup>1,4,8</sup> Büyüme şekli ve hücre özelliklerine göre papiller, foliküler, küçük hücreli, dev hücreli, berrak hücreli, onkositik, skuamöz olmak üzere çeşitli tipleri mevcuttur.<sup>1,6</sup> Olgumuzda tümörün yaklaşık %50 sini oluşturan küçük hücreli tip diğer tiplerden daha kötü prognoza sahiptir.<sup>1</sup> Tümör hücrelerinin CEA pozitifitesi de prognozla ilişkilidir.<sup>6</sup> Olgumuzda küçük hücreli alanlarda CEA pozitifitesi saptanırken klasik medüller karsinom alanlarında boyanma görülmemesi de bu iki kötü prognostik özelliğin beraber olmasının şaşırtıcı olmadığını düşündürmektedir.

Bu nadir ancak daha agresif tiroid karsinom tipinin basit ve ucuz bir yöntem olan İİAB ile tanınması tedavinin yönlendirilmesinde çok faydalıdır.<sup>7</sup> Zeminde yoğun, opak amiloide ait materyalin ve pleomorfik yuvarlak, oval, işi şekilli nüveye sahip, geniş sitoplazmalı hücrelerin varlığı karakteristikdir.<sup>8,9</sup> Tiroid malign lezyonları ile ilgili 459 hastayı kapsayan bir çalışmada İİAB sensitivitesi foliküler karsinomlarda en az (%67), anaplastik ve medüller karsinomlar da en yüksek (%89) bulunmuştur.<sup>7</sup>

Medüller karsinomlu olguların yaklaşık 2/3 ünde tanı anında lenf nodunda metastaz mevcut olup nadiren küratif cerrahi tedavi sağlanabilmektedir. Olgumuzdaki gibi ilk bulgusu metastaz olan ve metastazın primeri aranırken saptanan tiroit karsinomları Pomorski ve arkadaşlarının çalışmasında %2.7 olarak bildirilirken aynı çalışmada bu oran tiroit medüller karsinomu için % 3.7'dir.<sup>5</sup>

Tiroit medüller karsinomlarında tümör evresi en önemli prognostik parametredir. Tiroidde sınırlı lenf nodu ve uzak metastaz yapmamış tiroit medüller karsinomlarında yaşam süresi uzun olup MEN sendromlu hastalar daha az agresif gidiş göstermektedir.<sup>1</sup> Tümör paterni, amiloid içeriği, pleomorfizm, nekroz, ve mitotik aktivite de prognozda önemlidir.<sup>1,6</sup> Küçük hücreli tipi, skuamöz alanların varlığı ve oksifilik hücreler kısa yaşam süresi ile birliktedir. Yine heterojen sitolojik sitoplazmik özelliklerin kaybının kötü prognozla ilişkili olduğu kabul edilmektedir.<sup>1, 6</sup>

## Kırımlioğlu ve ark

Kalsitonin ve CEA'nın kan düzeyleri ve dokudaki immünreaktiviteyi de prognoz ile ilişkilidir.<sup>6</sup>

Sonuç olarak olgumuzda olduğu gibi tiroid ile ilişkisiz ve/veya metastaz ile klinik veren olgularda İİAB ve kalsitonin yüksekliğinin saptanması tiroit medüller karsinomlarının tanısında en önemli yeri tutmaktadır. Bu nadir ancak kötü gidişli tümörün tanısı ve tedavisinin planlanmasında klinik ve patoloji işbirliği en önemli rolü almaktadır.

### KAYNAKLAR

1. Li Volsi VA, Montone K, Sack Martha. Pathology of thyroid disease. In: Stenberg SS ed, Diagnostic Surgical Pathology, 3rd Ed. Philadelphia: Lippincott W&W, 1999: 549-51.
2. Poyraz A, Dursun A, Uluoğlu Ö, Memiş L, Edalı N. Tiroid tümörlerinin tanısında ince iğne aspirasyon biopsisi ve frozen sectionun değeri. Patoloji Bülteni 1997; 14: 8-11.

3. Kasere K, Scheuba C, Neuhold N, Weinhausel A. C-cell hyperplasia and medullary thyroid carcinoma in patients routinely screened for serum calcitonin. Am J Surg Pathol 1998; 22: 722-28.
4. Wells SA, Franz C. Medullary carcinoma of the thyroid. World J Surg 2000; 24: 952-956.
5. Pomorski L, Bartos M. Metastasis as the first sign of thyroid cancer. Neoplasma 1999; 46: 309-312.
6. Franc B, Rosenberg M, Caillou B, Dutrieux N. Medullary thyroid carcinoma: search for histological parameters of survival. Human Pathol 1998; 29: 1078-1084.
7. Giard RWM, Hermans J. Use and accuracy of the fine needle aspiration cytology in histologically proven thyroid carcinoma. Cancer 2000; 90: 330-34.
8. Prichett DD, Ali SZ. Metastatic medullary carcinoma in a breast fine needle aspirate: cytopathologic findings. Acta Cytol 1998; 42: 446-8.
9. Kumar VP, Hodjati H, Monabati A, Talei A. Medullary thyroid carcinoma rare cytologic findings. Acta Cytol 2000; 44: 181-4.

### Yazışma Adresi:

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