



Tiroit hastalıklarında patolojik değerlendirme

Pathological examination in thyroidal diseases

İlkser Akpolat*

Ondokuz Mayıs Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Patoloji Anabilim Dalı, Samsun, Türkiye

MAKALE BİLGİLERİ

Makale geçmişi

Geliş tarihi : 07 / 06 / 2012

Kabul tarihi : 08 / 10 / 2012

* Yazışma Adresi:

İlkser Akpolat
Ondokuz Mayıs Üniversitesi,
Tıp Fakültesi,
Patoloji Anabilim Dalı
Samsun 55139
e-posta: ilkserakpolat@yahoo.com

Anahtar Kelimeler:

Tiroit
Nodül
İnce iğne aspirasyon sitolojisi
Sitolojik değerlendirme
Patoloji
Multidisipliner yaklaşım

Keywords:

Thyroid
Nodule
Fine needle aspiration cytology
Cytological evaluation
Pathology
Multidisciplinary approach

ÖZET

Tiroit bezinde sık görülen problemler hipotiroidi, hipertiroidi, tiroidit, guatr ve tiroit nodülleridir. Hipo ve hipertiroidizmi olan hastaların çoğu biyokimyasal testlerle tanı alır. Patolojik inceleme nodüllerin değerlendirilmesinde kullanılır. Bu yazıda soliter nodüller hakkında kısa bir bilgi verilmiştir. Daha sonra ise ince iğne aspirasyon sitolojisi, biyopsi, sitolojik değerlendirme ve tiroit lezyonlarının patolojisinden bahsedilmiştir. Sonuç olarak tiroit hastalıklarında çok farklı patolojiler izlenebilir. Doğru yaklaşım için klinisyen, patolog, radyolog ve nükleer tıp uzmanını içeren multidisipliner yaklaşım gereklidir.

J. Exp. Clin. Med., 2012; 29:S337-S348

ABSTRACT

Common problems of thyroid gland are hypothyroidism, hyperthyroidism, thyroiditis, goitre, and thyroid nodules. Patients having hypothyroidism or hyperthyroidism are mostly diagnosed by biochemical tests. Pathological examination is used in the evaluation of nodules. This paper gives a short information about solitary nodules. Thereafter, it mentions about fine needle aspiration cytology, biopsy, cytological evaluation and pathology of thyroidal lesions. In conclusion, many types of pathological lesions can be seen in thyroid diseases. Multidisciplinary approach including clinician, pathologist, radiologist and nuclear medicine specialist is required for appropriate approach.

J. Exp. Clin. Med., 2012; 29: S337-S348

Giriş

Tiroit ile ilgili en sık karşılaşılan problemler; hipotiroidizm, hipertiroidizm, tiroidit, guatr ve tiroit nodülleridir. Hipo ve hipertiroidizmi olan hastaların çoğu biyokimyasal testlerle tanınır ve tedavi edilirler. Patolojik inceleme nodüllerin değerlendirilmesinde uygulanır (Boerner ve Asa, 2010). Bu yazıda önce soliter nodüller hakkında kısa bir bilgi verilecek, daha sonra ise ince iğne aspirasyon sitolojisi (İİAS), biyopsi, sitolojik değerlendirme ve tiroit lezyonlarının patolojisinden bahsedilecektir (Baloch ve LiVolsi, 2004; DeLellis ve Williams, 2004; Boerner ve Asa, 2010; Maitra, 2010; Burlingame ve ark., 2011; Rosai ve Tallini, 2011).

Soliter nodüllerin değerlendirilmesi

Cerrah ve patoloğun en sık karşılaştığı problem tiroidinde tek nodül olan hastanın değerlendirilmesidir (Rosai ve Tallini, 2011). Tiroit nodülleri; nodüler guatr, tiroidit ve soliter neoplaziye bağlı olarak gelişebilir. Tiroit nodülleri toplumda sıktır. Populasyonun yaklaşık % 20'sinde palpabl, % 70'inde ultrasonografi ile saptanan nodül bulunur. Nodüller kadınlarda daha sıktır ve çoğunlukla birden fazladır (Boerner ve Asa, 2010). Soliter nodül normal tiroit dokusundan ayrı palpe edilebilen tek şişliktir. Neoplastik olma olasılığı çok sayıda nodüle göre daha fazladır. Guatr için endemik bölgelerde daha sık görülür. ABD'de erişkinlerde hesaplanan insidans % 1-10

arasındadır. Kadınlarda dört kat daha fazladır. Bu nodüllerin de çoğu basit kist, dominant nodül, tiroidit odağı gibi lokalize neoplastik olmayan olaylardır. Benign neoplaziler malign olanlara göre yaklaşık 10 kat daha fazladır. Soliter nodüllerin yaklaşık % 1'i maligndir. Malignlerin çoğu yavaş seyirlidir (Maitra, 2010). Bu nedenle cerrahi yapılacak hastaları seçerken karsinomların çoğunu içeren grubu oluşturmak temel amaçtır. Bu seçimi yaparken göz önünde bulundurulacak bir çok faktör vardır (yaş, cinsiyet, nodül sayısı, ultrasonografi vs.). Cerrahi öncesinde deneyimli kişiler tarafından yapılan ve değerlendirilen iğne biyopsisi bu nodüllerde malignitenin değerlendirilmesinde en iyi bilgiyi verir (Rosai ve Tallini, 2011). Tarihsel olarak klinik olarak şüpheli nodüllerin değerlendirilmesi için biyopsi lobektomi ya da hemitiroidektomi gibi çok sayıda cerrahi yapılması gerekiyordu. Ancak daha sonra nodüllerin değerlendirilmesinde ince iğne aspirasyonu sitolojisi (İİAS) önemli rol almıştır (Boerner ve Asa, 2010).

Tiroit doku yapısının korunması nedeni ile eskiden insizyonel biyopsi, yakın dönemlerde de iğne kor biyopsilerini tercih eden patologlar vardır. Ancak histolojik örnekleme için bazı dezavantajları İİAS'nin daha çok önerilmesine neden olmaktadır (Boerner ve Asa, 2010). Kor biyopsiler dünyada geniş kabul görmemektedir (Rosai ve Tallini, 2011).

İnsizyonel biyopsi cerrahi girişimdir ve pahalıdır. Anatomik yapıların bozulmasına yol açarak daha sonra yapılacak cerrahileri zorlaştırır. İğne biyopsileri ayaktan uygulanabilir, anatomik yapılara daha az zarar verir. Ancak İİAS'ye göre başta kanama ve hematoma açısından olmak üzere daha fazla risklidir. İnsizyonel ve kor biyopsi lezyonunun yapısını bozabilir, skar ve hatta infarkta neden olur. İİAS'de de bu durum olabilir ama ince iğne kullanılması ile lezyonel hasar görülme sıklığı ve şiddeti azalır. Folliküler lezyon tanısının söz konusu olduğu durumlarda kesin tanı için cerrahi materyalde kapsülün tamamının incelenmesi gerekir. Biyopsi bu işlemin doğru yapılmasını engelleyebilir.

Yapılan çalışmalarda İİAS ve kor biyopsiler arasında tanısal açıdan kesin bir üstünlük gösterilememiştir. İmmünohistokimya (IHC), genetik çalışmalar ek yöntemler biyopsi materyalinde uygulandığı gibi İİAS'de de yapılabilir. İİAS ve biyopsi yöntemleri ile morfolojik olarak nodüllerin bir kısmına kolaylıkla tanı verilse de bazı lezyonların tanı kriterlerini tam oturmamıştır. Folliküler lezyonların davranışını belirlemede yeterli bilgi veren kesin morfolojik kriter yoktur. Diğer lezyonlarda morfolojik tanı daha kesindir tedavi ve davranışın belirlenmesinde önemli rol oynar. Hasta yönetiminde ince iğne aspirasyonu, kor biyopsi, frozen, moleküler yöntemlere karşın cerrahi materyalin histolojik değerlendirilmesi altın standarttır (Boerner ve Asa, 2010).

Tiroit karsinomunun moleküler temellerinin anlaşılması ve moleküler yöntemlerin İİAS ile elde edilen materyale uygulanarak daha doğru alt tiplendirme yapılabilmesi İİAS'yi daha değerli yapmaktadır. Böylece tiroit nodülü olan hastaların daha iyi yönetilebileceği yeni bir dönem başlamaktadır. Ayrıca bu bilgiler endokrin neoplazi sendromları için tarama yapılabilmesini ve tedavi için hedefler bulunmasını sağlamaktadır (Boerner ve Asa, 2010). Günümüzde kesin ayırıcı tanı için İİAS ve bunu takip eden cerrahi materyalin değerlendirilmesi standart uygulanan yöntemdir (Maitra, 2010).

Dondurulmuş (frozen) kesitler (DK)

Tiroit kitlelerinin cerrahisi sırasında sıklıkla DK yapıl-

maktadır. Sıklıkla karsinomların tiroit dışı yayılmalarından ve metastatik lenf nodlarından DK istenir. Tanı bu lezyonlarda genellikle kolaylıkla verilir. Ancak Riedel tiroiditi, diffüz hiperplazide tiroit dışı büyüme ve sekestrize tiroit nodülü tanı sorunu yaratan lezyonlardır. En sık DK yapılan materyal nodül nedeni ile yapılan lobektomidir. Bunların küçük bir kısmı tek nodül olarak ortaya çıkmış granülatöz tiroidit, Hashimoto tiroiditis veya malign lenfomadır. Ancak çoğunda ayırıcı tanı hiperplazide ortaya çıkan dominant nodül, adenom ve karsinom arasındadır. Deneyimli bir patolog, andiferansiye tiroit karsinom (UDC), kötü diferansiye tiroit karsinom (PDTC), yaygın invaziv folliküler karsinom, klasik papiller tiroit karsinom (PTC) ya da medüller tiroit karsinomu (MTC) tanısı vermede büyük bir zorlukla karşılaşmaz. Ancak dominant nodül, adenom, minimal invaziv folliküler karsinom, PTC folliküler varyant ve kapsüllü PTC'de tanı büyük bir problemdir. Kapsüller ve vasküler invazyon DK sırasında yapılan az sayıda örnek ile değerlendirilemeyebilir. PTC'un önemli bir özelliği olan buzlu cam görünümü frozen kesitlerde ortaya çıkmaz. Bu nedenle iyi diferansiye karsinomların önemli bir kısmının DK ile tanı alamayacağını cerrahın bilmesi gerekir. Ancak bu durum önemli bir tedavi sorunu yaratmamaktadır. Bu lezyonların önemli bir kısmı lobektomi ya da subtotal tiroidektomi ile tedavi edilebilmektedir.

İİAS'nin yaygın kullanılması ile DK ile cerrahinin yönlendirilmesi azalmaktadır. DK, papiller karsinom ve folliküler neoplazm tanısı alanlardan çok papiller karsinom şüphesi verilen olgularda faydalıdır. DK sırasında yapılan sitolojik preparatlar da tanıya önemli katkı sağlamaktadır (Rosai ve Tallini, 2011).

Tiroit patolojilerinin tanısına sitolojik yaklaşım

İnce iğne aspirasyonu yüzeysel olarak bakıldığında kolay bir yöntemdir. Ancak İİAS'nin en önemli problemi materyal yetersizliğinin yüksek oranda olmasıdır. İİAS yöntemi kolay olmakla birlikte yeterli örnekleme için tecrübe ve bazı doğru bilinen yanlışlardan kaçınmak gereklidir. Bu yanlışlar vakuum hücre toplanmasını sağladığı düşüncesi, kalın iğne kullanmak, agreziv aspirasyon tekniği ve aspirasyon sonrası kanama kontrolünün ihmalidir. Bunların sonucunda kanla dilüe ve yetersiz materyal elde edilir.

Yeterli materyal vakuum uygulanan ve uygulanmayan yöntemlerle elde edilebilmektedir. İİAS ile doku elde etmenin tek yolu dokunun yapısını bozmak ve serbestleşen elemanları iğnenin içerisine alabilmektir. İğnenin keskin ve eğimli ucu dokunun serbestleşmesine epitelyal ve stromal elemanların iğnenin içerisine girmesine neden olur. İğne hareketi ile epitelyal hücreler stromal hücrelere göre daha kolay çevre dokudan ayrılır. İİAS'de biyopsi materyeline göre daha az stromal komponent gözlenir. Stromadan zengin dokular aspirasyona yeterli hücre vermezler. Yeterli materyal elde etmek için kanamaya neden olmamak ve iğne hareketi önemlidir. İğne içerisine materyalin alınabilmesi için lezyon içerisinde iğnenin çok sayıda ileri geri hareket etmesi gerekir. Sadece iğne batırarak vakuum uygulamadan diğer elemanlarla karışmayan materyal elde edilebilir. Bu materyali yaymak zor olabilir. Kistik lezyonlarda tercih edilmemelidir.

İğnenin hareketi ile aspire edilen materyal iğnenin içini doldurur ve iğne ile enjektörün birleştiği alanda görülebilir hale gelir. Materyel buraya geldiği zaman aspirasyon tamamlanmış demektir. Materyal hızla görülür hale gelirse aspiras-

yon travmatik demektir. Aspire edilen alan kan ile doludur ve yeterli materyal elde etme şansı düşüktür. Aspirasyon hemen durdurulmalı ve kanamayı durdurmak için basınç uygulanmalıdır. Daha sonra işlem tekrarlanmalıdır. Vakum doku üretiminde rol oynamaz, toplanan materyalin toplanmasına yardım eder. Solid organlarda sıvı, kan ve inflamasyon düşük dirençlidir. Vakum aspire edilen alandaki sıvının alınmasına neden olur. Aspire edilen materyalin dilüe olmasına da yol açabilir. İİAS yaparken kanamayı azaltmak için mümkün olan en ince iğne seçilmelidir. Palpable bir lezyon için önerilen iğne kalınlığı 27-25 gauge (G)'dir. 25 G lezyon içerisinde daha az eğildiği için daha avantajlıdır. Kalın iğnenin daha iyi materyal elde ettiği düşüncesi doğru değildir. Pratikte sıklıkla 21-22 G iğneler sıklıkla kullanılmaktadır. Bu iğneler ile bol hücre elde edilir ama örnekler kan ile dilüe olabilir. Aspirasyon sırasında lezyonun sabitlenmesi yeterli materyal elde edilmesinde önemlidir. Hareketli lezyonlara iğnenin girmesi zordur ve giren iğnenin hareketinin hücre serbestleştirici etkisi düşük olur. Lezyonu tam anlamı ile temsil edebilmesi için lezyonun farklı alanlarından birden çok aspirasyon yapılması gerekir. Her aspirasyonda yeni bir iğne kullanılarak lezyona girilir. Bir alandan gelen hücreler benign karakterde iken diğer alandan gelen hücreler tanısal olabilir. İdeal aspirasyon sayısı tatışmalıdır. Aspirasyon yapan kişinin tecrübesi, lezyonun boyutu, yapısı, gelen materyalin kalitesi, yeterlilik değerlendirmesi yapıp yapılmaması bu sayıyı etkiler. Genellikle 2-3 aspirasyon yeterlidir. Ancak bazı lezyonlar için 5-6 girişim gerekir.

Ultrason (USG) eşliğinde yapılan aspirasyon lezyonun ve komşu yapıların daha iyi görülebilmesini ve küçük lezyonlara iğnenin girmesini sağlar. Ancak aspirasyon tekniğinde farklılık yoktur. Aspirasyonun iki komponenti vardır, hedeflenen lezyona girmek ve dokuyu örneklemek. Görüntüleme iğnenin doğru yerde olmasını sağlar ama yeterli örnekleme katkı sağlamaz. En iyi yerleşmiş iğne bile aspirasyon doğru uygulanmaz ise materyal toplayamaz (Boerner ve Asa, 2010).

Hasta başı yeterlilik değerlendirmesi

Aspirasyon yapıldığı sırada preparatların hızla boyanarak değerlendirilmesidir. Yeterli örnek alındığından emin olmayı sağlar. Gereğinden az ya da fazla sayıda aspirasyon yapılmasını engeller. Lezyon hızla değerlendirilerek tanı için IHC, akım sitometrisi ve moleküler yöntemlerin uygulanması gerekiyor ise materyal bu yöntemler için uygun şekilde hazırlanır. Her aspirasyon sonrası verilen bilgi lezyona yapılacak diğer aspirasyonların metodunda düzeltmelerin yapılmasına yardımcı olur (Baloch ve LiVolsi, 2004; Burlingame ve ark., 2011).

Tiroit sitopatoloji raporlaması için Bethesda sistemi (BSRTC)

İİAS'nin başarısı hastalığın tipine, klinisyen ve patoloğun deneyimine, hekimlerin İİAS sınırlarının farkında olmalarına bağlıdır. İİAS'de amaç tüm tiroit kanserlerinin saptanması ve cerrahiye verilmesidir. Bu yapılırken de mümkün olduğunca az sayıda benign nodülün cerrahiye gitmesi sağlanmalıdır. İİAS'nin başarısında sitopatolog ile klinisyen arasındaki iletişim kritiktir. İletişimin sağlıklı olması için sitopatoloğun raporunun kısa, tüm klinisyenler tarafından anlaşılır, klinik olarak yol gösterici olması gerekir. Bethesda sistemi 2007 yılında yapılan geniş katılımlı bir toplantıda tiroit İİAS rapor-

larında terminoloji birliğinin sağlanması ve iletişimin doğru olması amacı ile geliştirilmiştir (Tablo 1) (Syed ve Cibas, 2010). Bu bölümde tanı kategorileri tek tek tartışılacaktır.

Tablo 1. Tiroit sitoloji raporlaması için Bethesda sistemi (BSRTC)

Tanı Kategorisi	Malignite Riski (%)	Klinik Yaklaşım
Tanısal olmayan /Yetersiz		US eşliğinde İİAS tekrarı
Benign	0-3	Klinik izlem
Önemi belirsiz atipi/Önemi belirsiz folliküler lezyon	~5-15	İİAS tekrarı
Folliküler neoplazi/folliküler neoplazi şüphesi	15-30	Lobektomi
Malignite Şüphesi	60-75	Totale yakın tiroidektomi/lobektomi*
Malign	97-99	Totale yakın tiroidektomi*

A. Tanısal olmayan (nondiagnostik)/yetersiz

Tiroit İİAS'de literatürde yetersizlik % 5-10 arasındadır. Hücresel ve kolloid içeriğin nitelik ve niceliği yeterliliği oluşturur. Lezyonun özellikleri ve aspirasyon tekniği yeterliliği etkiler. Materyalin yeterliliği sonucun güvenilirliğini belirler. Diagnostik bilgi sağlaması ve uygun klinik yaklaşım için İİAS altta yatan lezyonu ifade etmelidir.

Bu tanı kategorisi aşağıdaki durumlarda kullanılmaktadır.

- Sadece kist sıvısı
- Hücre içermeyen materyal
- Diğer (kanlı materyal, pıhtılaşma vs gibi nedenlerle değerlendirme güçlüğü olanlar)

Yeterlilik kriterleri

Altı grup iyi korunmuş follikül hücre grubu olmalıdır. Her grup en az 10 hücreden oluşmalıdır. Bu hücrelerin tek lamda olması tercih edilir.

Bu kuralın istisnaları vardır.

- Sitolojik atipisi olan solid nodüller, bu nodüllerdeki şüpheli durum mutlaka belirtilmelidir.
- İnflamasyonu olan solid nodüller, lenfositik tiroidit, granülatöz tiroidit, abse gibi durumlarda minimum follikül epitel hücre sayısı gerekmez. Bu lezyonlar benign olarak rapor edilir.
- Kolloid nodül, kolayca tanınan bol kolloid var ise bu lezyonlar benign olarak rapor edilir.
- Tanısal olmayan materyel nedenleri
- On hücreden oluşan altı gruptan az iyi korunmuş ve boyanmış folliküler hücre bulunmaması
- İyi hazırlanmamış, boyanmamış ve iyi değerlendirilemeyen follikül hücreleri
- Kist sıvısı, on hücreden oluşan altı gruptan az iyi korunmuş ve boyanmış folliküler hücre içermiyor ise.

Basit ve üç cm altında kistik lezyonlarda malignite riski düşüktür. Sadece kist sıvısı aspire edilmiş ise kistik PTC olasılığı yalnızca sitoloji ile ekarte edilemez. Ancak kist benign özellikler taşıyor (USG) ise aspirasyon klinik olarak yeterli kabul edilebilir.

Klinik yaklaşım

Önceden yapılan İİAS'ne bağlı oluşabilecek reaktif değişiklikler malignite ile karışabileceği için üç aylık bir süreden sonra aspirasyon tekrarlanmalıdır. Tekrar İİAS, solid nodüller

için USG ve yeterlilik değerlendirmesi eşliğinde yapılmalıdır. Tekrarlanan İİAS ile % 60 oranında tanınan materyal elde edilir. İki kez uygun teknik ile ve deneyimli ellerde yapılan aspirasyonda tanınan olmayan materyal elde edilirse klinik duruma göre yakın takip ya da cerrahi yapılabilir. Kistik nodüllerde ise tekrar İİAS, USG şüpheli ise yapılmalıdır.

B. Benign

İİAS'nin klinik değeri benign lezyonları tanımadaki başarısından gelir. Benign lezyonlar tanınan yaklaşık % 65'ini meydana getirir. Yanlış negatif oranı ideal olarak % 2-3'ün altında olmalıdır.

Bu tanı kategorisi aşağıdaki durumlarda kullanılmaktadır.

- Benign folliküler nodül ile uyumlu (adenomatoid nodül, kolloid nodül, makrofolliküler adenom vs)
- Uygun klinik koşullarda lenfositik tiroit (LT) ya da Hashimoto tiroit (HT) ile uyumlu
- Granülomatöz (subakut) tiroit (GT) ile uyumlu
- Diğer

Graves hastalığı

Fokal kromatin şeffaflaşması ve çentikli çekirdekler olabilir. Tedavi alan olgularda belirgin mikrofollikül formasyonları ve çekirdeklerde üst üste binme ve atipi görülebilir. Bu bulgular malignite ile karışabilir. Öykü ve alınan radyoaktif iyot tedavisinin bildirilmesi doğru değerlendirme için çok önemlidir.

Lenfositik (Hashimoto) tiroititi

Polimorfik lenfoid hücreler ve Hürthle hücreleri ile karakterlidir. Dağınık hücrelerde çekirdek atipisi (anizonükleozis, şeffaflaşma ve çentikli çekirdekler) olabilir. LT bulguları var ise papiller tiroit karsinom (PTC) tanısı tüm bulgular olmadan verilmemelidir.

LT bulguları kesin değil ise PTC ile karışabilen çekirdek değişikliklerinin derecesine bağlı olarak önemi belirsiz atipi ya da malignite şüphesi tanısı verilebilir. Dominant monomorfik lenfoid hücreler gözlenir ise lenfoma şüphesi ortaya çıkabilir. Tanıyı doğrulamak için ek örnek alınarak flowsitometri çalışılması gerekir. Lenfositlerden fakir Hürthle hücrelerinin hakim olarak izlendiği örneklerde folliküler neoplazi Hürthle hücreli tip/folliküler neoplazi şüphesi, Hürthle hücreli tip tanısı düşünülebilir. Çıplak follikül epitel çekirdekleri lenfositler ile karışabilir ve yanlış LT tanısı verilebilir.

Benign klinik yaklaşım

En az 3-5 yıl süre ile 6-18 ay aralıklarla hastalar izlenir. Belirgin büyüme ve USG'de şüpheli bulgular var ise tekrar İİAS yapılması gerekir. Büyük, semptomatik, klinik ve USG olarak kaygı verici, karşı lobda maligniteye eşlik eden nodüllerde cerrahi yapılabilir.

C. Önemi belirsiz atipi (AUS)/Önemi belirsiz folliküler lezyon (FLUS)

Güvenle benign tanısı verilemeyen ancak folliküler neoplazi açısından şüpheli, malignite açısından şüpheli ya da malign kategorisine konamayacak kadar hafif sitolojik ya da yapısal atipi gösteren folliküler, lenfoid ya da farklı tipte hücrelerin var olduğu durumlar için kullanılan bir kategoridir. AUS kategorisine bir olgunun girmesini sağlayan çok sayıda durum olabilir. Bu nedenle raporda olası ayırıcı tanı ve öne-

rilerin bulunması bu kategorinin raporlanmasında özellikle önemlidir.

Klinik yaklaşım

İİAS'lerin % 3-18'i AUS olarak raporlanmaktadır. Tiroit İİAS'lerinde AUS oranı % 7 civarında olmalıdır. AUS tanısı alan olgular için yaklaşım klinik veriler ile raporda yapılan yorumun korelasyonu ve birçok olguda uygun süre sonra İİAS tekrarıdır. Tekrar yapılan İİAS'lerin çoğu daha kesin bir değerlendirmeye ulaşır ancak % 20-25'i tekrar AUS olarak değerlendirilir. Klinik olarak riskli görülüp opere edilenlerde malignite riski % 20-25'dir. Tüm grup düşünüldüğünde malignite riski % 5-15'e yakındır.

D. Folliküler neoplazi şüphesi (SFN)/ Folliküler neoplazi (FN)

Folliküler neoplazi şüphesi için farklı terminolojiler kullanılmakta idi (folliküler lezyon, folliküler proliferasyon, kategorize edilemeyen gibi). Bu durum nodüler guatr, folliküler adenom, folliküler karsinomun birbiri ile çakışan sitomorfolojik özelliklerinin olmasından ve İİAS ile ayırd edilememesinden kaynaklanmaktadır. Ancak bazı sitolojik özellikler neoplazi şüphesini belirleyebilir. İİAS malignite olasılığı fazla olan nodülleri ayırmada bir tarama testidir. Amaç tüm potansiyel folliküler karsinomları yakalamaktır. Kesin tanı lobektomi materyalinde kapsül ve damar invazyonu araştırılarak verilebilir.

Bu grubun % 35'i hiperplastik nodül olduğu için SFN isim olarak tercih edilmelidir. Unutulmamalı ki bu gruptaki sitolojik-histolojik uyum histolojik tanının tekrarlanabilirliğinin düşüklüğü nedeni ile de gölgelemektedir. Eğer çekirdeklerde PTC bulguları var ise malign/malignite şüphesi tercih edilmeli, SFN kullanılmamalıdır. Paratiroit adenomları tiroit İİAS olarak gönderilirler ise FN/SFN rapor edilirler.

Klinik yaklaşım

Bu gruba giren hastaların çoğuna cerrahi yapılmaktadır. Hemitiroidektomi ya da lobektomi en sık uygulanan cerrahi tipidir. Olguların % 65-85'i neoplastik, % 12-32'si maligndir. Malignlerin % 27-68'i PTC'dir. Bu durum papiller özelliklerin İİAS'de belirgin olmamasından ya da histolojik olarak PTC folliküler varyant, folliküler karsinom ayırıcı tanı güçlüğünden kaynaklanabilir.

Folliküler neoplazi şüphesi, Hürthle hücreli tip (SFNHCT)/Folliküler neoplazi, Hürthle hücreli tip

Bu gruba giren lezyonların % 16-25 oranında neoplastik olmaması nedeni ile SFNHCT tercih edilen terimdir. Hürthle hücre (HC) ince granüllü geniş sitoplazmalı follikül hücreleridir. LT, mutinodüler guatr (MNG), HC'li adenom, HC'li karsinomlarda bulunur. Hürthle hücreler birçok ayırıcı tanı güçlüğüne neden olur. MNG, LT, hiperplastik HC nodül SFNHCT ya da AUS olarak tanımlanabilir. Raporda açıklamanın olması önemlidir. Bu grup için tekrar İİAS ek bilgi vermez. Klinik korelasyon gereklidir. Onkositik diferansiyasyon gösteren PTC, SFNHCT ya da malignite şüpheli olarak tanımlanabilir. Bu grup için de raporda açıklamanın olması önemlidir. Medüller tiroit karsinomu ve paratiroit tümörleri de bu grup içinde yer alabilir. IHC, klinik, radyoloji ayırıcı tanı da yardımcı olabilir.

E. Malignite şüphesi

Foliküler ve Hürthle hücreli karsinom dışında primer tiroit karsinomları İİAS ile kolayca tanınabilir. Malignite bulgularının bir kısmı var ancak kesin tanı için yeterli değil ise bu tanımlama kullanılır. Bu durumun en önemli nedenleri

- Suboptimal örnekleme, fiksasyon
- PTC ve MTC'nin varyantları
- LT/PTC ve LT/ MALT lenfoma arasında örtüşen sitomorfolojik bulgular olmasıdır.

Raporda PTC şüphesi, medüller tiroit karsinom şüphesi, metastatik karsinom şüphesi, lenfoma şüphesi ya da diğer patolojiler belirtilmelidir. Bu kategori klinisyene alternatif tedavi olasılıkları için olanak verir.

Malignite şüphesinde klinik yaklaşım

- **PTC şüphesi:** Cerrahi +/- DK tercih edilen yaklaşımdır. İİAS en az DK kadar sensitiftir.
- **MTC şüphesi:** Tekrar İİAS hücre bloğunda İHC ile kalsitonin çalışılması ya da serum kalsitonin düzeyi çalışılması
- **Lenfoma şüphesi:** Tekrar İİAS örneğinde akım sitometri ile lenfoid hücrelerin monoklonalitesi araştırılmalıdır.
- **Malignite şüphesi:** Klinik+tekrar İİAS hücre bloğunda İHC

F. Malign

Tiroit İİAS'lerinin % 4-8'i maligndir. Bunların çoğu PTC'dir.

PTC: İİAS ile PTC tanısı alanların % 96-100'ü ameliyat sonrası histolojik olarak PTC tanısı alırlar. İİAS'de PTC için tipik tanımlanan tipik çekirdek özellikleri olsa da bunlar arada ve yaygın ise tanısaldır. Çekirdek yerleşimli sitoplazmik pseudoinkluzyon, PTC'lerin % 50-100'ünde bulunur. Ancak MTC, PDTC, UDC, nodüler guatr, folliküler adenom, LT de de bulunabilir.

Çentikli (Groove) çekirdekler: PTC, MNG, LT, Hürthle hücreli neoplazi de olabilir. Psammom cisimciği, MTC, LT, Graves hastalığı, MNG'de de bulunabilir.

MTC: Ayırıcı tanıda HCN, PTC, UTC, plazmasitom, hiyalinize trabeküler adenom, metastaz yer alır. MTC tanısı sitoloji ile düşünülür. Hücre bloğunda İHC ile kalsitonin ve Kongo kırmızısı ile amilod araştırılarak ya da serum kalsitonin düzeyi yüksekliği gösterilerek kesinleştirilir.

PDTC: İİAS bulguları spesifik değil. 40 olguluk seride raporlanma şekilleri, % 42,5 SFN, % 32 PDTC, % 10 karsinom, % 15 PTC olarak dağılım göstermektedir. Ayırıcı tanıda metastaz ve MTC bulunur.

UTC: Yüksek dereceli, pleomorfik, epitelyal kökenli epiteloide ve/veya iğsi özellikler gösteren tümördür. Sellülarite değişkendir. Sarkom ve metastazlarla (melanom, sarkomatoid renal hücreli karsinom, akciğer karsinomu) ayırıcı tanı yapılmalıdır. İHC, USG, klinik bulgular bu konuda yardımcı olan yöntemlerdir (Syed ve Cibas, 2010).

Tiroit lezyonlarının patolojisi

Konjenital anomaliler

Tiroglossal duktus anomalileri

Tiroglossal duktus anomalileri tiroglossal duktusun lokalize olarak kalmasıdır. Foramen cecum yada suprasternal çentik ile ilişkili sinüs ya da kör tubuler bir yapı şeklinde olabilir. Döşeyen hücrelerin sekresyonuna bağlı kistik yapı halini alabilir. Buna tiroglossal kist denir. Boyun orta hatta

hiyoid kemik bölgesi en sık yerleşim bölgesidir (Rosai ve Tallini, 2011). Kist skuamoz ve silyalı solunum yolu epiteli ile döşelidir. Kiste komşu stromada müköz gland ve tiroit follikülleri bulunur. İİAS'de kolloid içermez ya da akışkan kolloide benzeyen ince proteinöz sıvı bulunur. Kist içeriğinde vakuole makrofajlar vardır. Skuamoz ve silyalı solunum yolu epiteli bulunabilir. Genellikle epitelyal hücreler gözlenmez. Follikül epitel hücreleri de genellikle yoktur. Eğer var ise benign karakterdir. Bu kistlerin tanısını sadece sitoloji ile vermek mümkün değildir. Klinikopatolojik korelasyon tanıyı düşündürür. Tiroglossal duktus kistinden kaynaklanan tiroit karsinomu ayırılmalıdır. Papiller karsinom burada sıktır. Biyopside papiller karsinom mevcutsa tiroit ya da tiroglossal kist kökenli olabileceği gibi tiroit komşuluğunda bulunan orta hat lenf noduna metastaz olma olasılığı da vardır (Boerner ve Asa, 2010). Kistin tedavisi cerrahi olarak lezyonun çıkarılmasıdır. Rekürrens olmaması için hyoid kemiğin orta 1/3'ünü içermelidir (Rosai ve Tallini, 2011).

Heterotopik tiroit dokusu

En sık lokalizasyon dil tabanıdır. Kapsüllü ya da dil kasları arasında kapsülsüz olarak bulunabilir. Bu durumda bir invaziv tümörü taklit edebilir. Diğer lokalizasyonlar, dilin anterioru, submandibular bölge, larinks, trakea ve mediasten ve kalptir. Duodenum, safra kesesi, adrenal bez gibi birçok odakta da bulunduğu bildirilmiştir (Rosai ve Tallini, 2011).

Brankial yarık anomalileri

Tiroit ile yakın ilişkili bir yapıdır. Anomalileri fistül, basit sinüs, kist ya da kıkırdak adacığın şeklinde olur. Boyun anterolateral kısmında bulunur. Tiroit içerisinde bulunabilir. Bu kistler skuamoz epitel ile döşelidir. Kolumnar epitelde bulunabilir. Duvarında germinal merkezleri belirgin lenfoid agregatlardan oluşan lenfoid doku bulunur. Aspirasyonda skuamoz hücreler ve lenfositler gelebilir (Boerner ve Asa, 2010; Rosai ve Tallini, 2011). Nadiren skuamoz karsinom bu kistlerden gelişebilir. Kist duvarında bulunan ektopik tiroit dokusundan papiller karsinom gelişme olasılığı vardır. Ancak lateral boyunda kistik bir yapıda bu karsinomlar gözleniyor ise öncelikle metastaz olma olasılığı araştırılmalıdır (Rosai ve Tallini, 2011).

Faringeal ya da ösefageal divertikül

Tiroit içerisinde kitle olarak ortaya çıkabilirler. Ultrasonografi ile anatomik kökeni genellikle gösterilir. Eğer gösterilemez ise İİAS yapılır. Skuamoz hücreler, makrofajlar, yiyecek artıkları görülebilir (Boerner ve Asa, 2010).

Tiroidit

Akut tiroidit

Enfeksiyon, travma, radyasyon, tümör nekrozuna bağlı olabilir. Enfeksiyon sosyoekonomik olarak ileri ülkelerde azdır. Fistül gibi yapısal anormalliklere eşlik eder. İmmünyetmezliği olan kişilerde görülülebilir (Boerner ve Asa, 2010). En iyi tanı yöntemi İİAS ve kültürdür. İİAS'de akut inflamatuvar hücreler, makrofajlar, nekrotik kırıntılar, granülasyon dokusu görülür. Kültür ve mikroorganizmalar için boya yapılmalıdır. Anaplastik tiroit karsinomu geniş nekrozlara neden olduğu için akut inflamasyon ile karışır (Boerner ve Asa, 2010; Rosai ve Tallini, 2011).

Granülatöz (subakut) enflamasyon

Granülatöz enflamasyon De Quervain tiroiditi, palpasyon tiroiditi, sarkoidoz ve enfeksiyona bağlı olabilir (Boerner ve Asa, 2010). İİAS'de granülatöz enflamasyon, follikül epitel hücreleri ve kolloid bulunur. De Quervain tiroiditi ve palpasyon tiroiditinde kolloid içeren multinükleer dev hücreler bulunur. Nekroz var ise enfeksiyona bağlı granülom daha çok düşünülmelidir (Boerner ve Asa, 2010). De Quervain tiroiditinde makroskopik olarak tüm tiroit asimetrik olarak etkilenmiştir. Tiroit serttir, çevreye yapışıklık göstermez. Palpasyon tiroiditi ise klinik bulgu vermez. Makroskopide belirgin bir lezyon yoktur. Tiroit folliküllerinin içinde histiyosit, dev hücreleri ve lenfositlerin birikmesi ile karakterlidir. İnflamasyon zamanla follikül çevresine uzanır (Boerner ve Asa, 2010; Rosai ve Tallini, 2011).

Riedel tiroidit

İleri ve orta yaşta görülür. Kadınlarda biraz daha fazladır. Sert tiroit dokusu ile karakterli nadir fibroinflamatuvar lezyondur. Trakeyaya bası yapar. Kronik inflamatuvar infiltrat tiroidi ve çevre dokuları etkiler. Tiroit çevre dokulara yapışıklık gösterir. Makroskopik olarak tiroide lokalize alanları etkiler asimetriktir. İnflamatuvar infiltrat lenfosit, monosit ve granülositlerden oluşur. Granülom, dev hücreler, lenfoid follikül ve Hurthle hücre bulunmaz (Boerner ve Asa, 2010; Rosai ve Tallini, 2011). İİAS genellikle hücre içermez, reaktif atipi yanıtıcı olabilir. Ayırıcı tanıda kronik lenfositik tiroidit, skleroza papiller karsinom, anaplastik karsinom, lenfoma bulunur (Boerner ve Asa, 2010).

Otoimmün tiroit hastalıkları

Otoimmün tiroititler (lenfositik tiroidit, Hashimoto tiroiditi) ve Graves hastalığı bu gruba girer. Her iki hastalığın bulgularını içeren olgular bulunmaktadır (hashitoksikozis).

İmmün kökenli hasar başlangıçta diffüz ya da nodüler hiperaktiviteye yol açar. Daha sonra gland tükenir ve atrofiye gider. Follikül epitelinde oksifili görülür. Otoimmün tiroit hastalığının en sık bulgusu germinal merkez oluşturan yoğun lenfoid hücre infiltrasyonudur. Aradaki folliküllerin durumu hastalığın tipini belirler. Graves hastalığında folliküller diffüz hiperplastik, lenfositik tiroiditte relatif olarak normal, Hashimoto tiroiditinde ise onkositik tiptedir. Pratikte lenfositik ve Hashimoto tiroiditini sinonim olarak kullanan otoriteler vardır ancak bu morfoloji ve tiroit fonksiyonları arasında iyi bir bağlantı olduğu için önerilmemektedir. Lenfositik tiroidit daha sık olarak çocuklarda görülür ve sıklıkla iğne biyopsisi ile tanı alır. Jüvenil form otoimmün tiroidit olarak da adlandırılır. Makroskopik olarak tiroit diffüz büyüktür kesit yüzü solid, beyaz ve nodülerdir. Hashimoto tiroiditi (HT) ise daha çok 40 yaş üzeri kadınların hastalığıdır. Tiroit diffüz olarak sert ve büyüktür. Çevre dokulara yapışıklık göstermez.

Bazen bir lob daha büyük olabilir ya da multinodüler özellik gösterebilir. Kesit yüzü kolay parçalanabilen, nodüller, sarı-gri lenf noduna benzer özelliktedir. Kolloid seçilemez. Diffüz bir hastalık olsa da makroskopik ve mikroskopik olarak nodülerite olabilir. Nodüllerin epitelyal komponenti hiperplastik kalitededir. Bu durum HT ve nodüler hiperplazi olarak ifade edilebilir. Ancak bu iki bulgu patojenik olarak ilişkili olduğu için nodüler HT olarak adlandırmak daha uygundur. Bu durumun bazı varyasyonları vardır. Bir ya da iki adet solid ya da folliküler yapılar şeklinde düzenlenen Hürthle hücrelerinden oluşan nodül hiperplastik (dominant) nodül olabilir. Bunların bir kısmı kalın bir kapsül içerir. Neoplastik oldukları tartışmalı olsa da folliküler adenom için gerekli tüm kriterleri tamamlarlar (Rosai ve Tallini, 2011). Mikroskopik değerlendirmede germinal merkez oluşturan lenfoid infiltrasyon gözlenir. Tiroit follikül epitel hücreleri kolloidden fakir atrofik olabilir ya da onkositik metaplazi gösterir. Belirgin düzensiz çekirdek zarı, çentik ve çekirdek şeffaflaşması ile karakterli papiller karsinomu taklit eden sitolojik atipi görülür. Hastalık ilerledikçe fibrozis belirginleşir. Lenfositik infiltrasyon daha az belirgin hale gelir, skuamoz metaplazi görülür (Boerner ve Asa, 2010).

İİAS'de; lenfoid hücrelerin yoğun olması tipiktir. Çok sayıda lenfoid hücre, tiroidin kronik enflamasyonuna, periferik kan ile aspiratın dilüe olmasına, peritiroidal lenf nodu aspire edilmesine ve lenfomaya bağlı olabilir. Az sayıda lenfoid hücre var ise bunun hemodilüsyona mı enflamasyona mı bağlı olduğunu ayırd etmek güçtür. Kronik lenfoid hücre infiltrasyonunu lenf nodundan ayırdetmek zordur. Tiroit epitelinin ve koloidin varlığı tiroidin örneklediğini gösteren bulgudur. LT'de tiroit follikül epitel hücreleri sakindir. HT'de Hürthle hücreler sıklıkla bulunur. Hürthle hücreler metaplastik hücrelerdir. Sitoplazmaları geniş, mitokondri artışına bağlı olarak eosinofilik ve granülerdir. Hashimoto tiroiditi dışında birçok durumda da görülebilirler (Boerner ve Asa, 2010). HT'de kolloid kaybına bağlı olarak epitel sinsityal görülebilir. Epitel tabakaları içerisinde vasküler yapılar olmaz. Hürthle hücrelerinde ve normal follikül epitel hücrelerinde kromatin irregüler, soluk ve granülerdir. Çekirdek düzensizlikleri ve çentikler sık bulgu olup, nükleol belirgindir. Bu değişiklikler papiller karsinomu taklit eder. Lenfositik tiroidit var ise kesin papiller karsinom tanısı için tüm kriterlerin bir arada olması gerekir (Boerner ve Asa, 2010). HT komplikasyonları, malign lenfoma lösemi, papiller karsinom ve Hürthle cell neoplazilerdir. Özellikle başlangıç aşamasında bunların ayırıcı tanısı çok güçtür. HT'de folliküler hücreler proliferatif nodüller oluşturdularında tümör süpresör gen lokusunda heterozigisiteyi kaybedebilir ve karyotipik olarak anormal olabilirler. HT follikül hücrelerinde çekirdekte şeffaflaşma üst üste binme gibi bulgular görülür. Bunların papiller karsinomun preneoplastik bulguları olup olmadığı merak konusudur.

Tablo 2. Hiperplastik hastalıkların majör formları

İsim	Mekanizma	Patoloji	Fonksiyon
Dishormonogenetik guatr	Tiroit hormon metabolizmasında genetik hata	Nodüler ya da daha az olarak diffüz hiperplazi	Hipotiroit
Graves hastalığı	Otoimmün	Diffüz hiperplazi	Hipetiroit
Nodüler hiperplazi			
Endemik guatr	İyot yetersizliği	Nodüler hiperplazi	Genellikle ötiroid bazen hipotiroit
Sporadik guatr	Bilinmeyen	Nodüler hiperplazi	Genellikle ötiroid bazen hipotiroit ya da hipertiroit

RET/PTC HT ve papiller karsinom arasında bir ilişkiye işaret ediyor olabilir. Düşük düzey RET/PTC rearanjmanı HT'de sıklıkla saptanabilir. Bu nedenle papiller karsinoma moleküler tanı koymaktan kaçınmak gerekir. Az sayıda hücrede görülen değişiklikler papiller karsinomu işaret etmek zorunda değildir. BRAF mutasyonları HT' de saptanmamıştır (Rosai ve Tallini, 2011).

Hiperplazi

Hiperplazi oluşum mekanizmalarına morfolojik özelliklerine ve klinik bulgularına göre sınıflandırılır. Pratikte üç önemli tipi vardır (Tablo 2) (Rosai ve Tallini, 2011).

Dishormonogenetik guatr

Gland büyük ve multinodülerdir. Mikroskopik olarak solid ya da mikrofolliküler içeren hücreden zengin nodüller içerir ve fibrozis sıktır. Çekirdek atipisi ve mitoz görülür. Bu hastalarda karsinom rapor edilmiştir ve çoğu folliküler tiptedir. Ancak atipi görülmesi nedeni ile karsinom tanısı verirken çok dikkatli olmak gerekir (Rosai ve Tallini, 2011).

Graves hastalığı (Basedow hastalığı, diffüz toksik guatr)

Gland hafif ve orta derecede diffüz büyümüştür. Kesit yüzü kırmızı ve gridir. Uzun süren olgularda gland parçalanabilen kıvama gelir. Soluk sarı renklidir. Mikroskopik olarak folliküller hiperplastiktir. Papiller karsinom ile ayırıcı tanı güçlüğü yaratabilen papiller yapılar oluşturur. HT'ye ilerlemenin bir göstergesi olarak değişen miktarda oksifilik hücre bulunur. Stromada germinal merkez oluşturan lenfoid hücreler bulunur. Uzamış olgularda fibrozis olabilir. Tiroit dışında bazen çizgili kaslar arasında hiperplastik folliküller bulunabilir. Malignite ile karıştırılmamalıdır.

Nodüler hiperplazi (nodüler ya da multinodüler guatr, adenomatoid guatr, adenomatöz hiperplazi)

En sık tiroit hastalığıdır. İki tipi vardır.

Endemik Guatr: Hormon üretimindeki yetersizlik TSH artışına neden olur. Kolloidden fakir hiperaktif tiroit dokusu oluşur (parenkimatöz guatr). Daha sonra nodül oluşumuna eşlik eden veya etmeyen koloid birikimi ve folliküler atrofi ortaya çıkar (diffüz veya nodüler koloidal guatr).

Sporadik (nodüler) guatr: Bazı olgular LT ve HT'ye eşlik eder. Bu hastalığın nodüler formu olarak görülebilir. Klinik olarak hastaların çoğu multinodülerdir ve tiroit çok büyük olabilir. Tek, sert, dominant nodülü olanların klinik olarak maligniteden ayrılması çok zordur.

Makroskopik olarak kesit yüzünde bir kısmı kapsüllü çok sayıda nodül bulunur. Kanama, kalsifikasyon, kistik dejenerasyon sıktır. Mikroskopik olarak çok farklı görüntüler ortaya çıkar. Çok sellüler olabilir ya da dilate büyük folliküller içerir. Hürthle hücreleri bulunabilir. Papiller yapılar olabilir ve bu papiller karsinom ile ayırıcı tanı zorluğu yaratır. Nodül içerisinde büyük dilate folliküller yanı sıra iyi sınırlı solid ya da mikrofollikül yapan hücre kümeleri bulunur. Nodüler guatrların bu kümelerin epizodik çoğalması ile büyüdüğü düşünülmektedir. Bu odaklar sekonder proliferasyon fokusu olarak adlandırılır. Bu odaklarda immünohistokimyasal olarak c-Ras ve p21 protoonkogen ürünleri gösterilir. Folliküllerin yıkılması ile granümatöz reaksiyon oluşabilir. Değişen de-

recelerde kronik inflamatuvar hücreler birçok olguda bulunur. Yüksek derecede atipi gösteren hücrelerin varlığı radyoaktiviteye maruziyeti gösterir.

Dominant nodül ile gerçek adenomu ayırmada bazı kriterler vardır. Adenom genellikle tektir ve kapsülle çevrilidir. Normal glanddan farklı genellikle küçük folliküllerden oluşur ve çevreye bası yapar. Nodüler hiperplazide ki nodüller ise genellikle birden çoktur. Kapsül tam değildir. Çevre dokulara bası yoktur. Özellikle adenom özellikleri taşıyan lezyon multiple ise ya da nodüler hiperplazi zemininde ise ayırım imkansız olabilir. Daha önce yapılan çalışmalardan farklı olarak son çalışmalarda X kromozom inaktivasyon paternine göre nodüler hiperplazide bulunan dominant nodüllerin önemli bir kısmının monoklonal, morfolojik olarak adenom olan lezyonların ise küçük ama belirgin bir kısmının poliklonal olduğu gösterilmiştir. Birçok hiperplastik nodül normal karyotiplidir. Ancak küçük bir kısmında özellikle de adenomatöz özelliklilerde olanlar kromozom 7'nin ekstra bir kopyası bulunur. TSRH aktive gen mutasyonları, RAS mutasyonları hiperplastik nodüllerde bulunabilir. Bu bulgularla hiperplastik nodüllerin aslında neoplastik olabileceği tartışılabilir ve bunlar bize neoplazi ve hiperplazi arasında bir sınır çizmek zor olduğunu göstermektedir. Şu an için adenom ve nodül ayırımında genetik patoloji klasik histolojiden daha iyi değildir. Nodüler hiperplazinin karsinom riski artışı ile ilişkisi de henüz açık değildir. Ancak böyle bir artış varsa bile pratik amaçlarla göz ardı edilebilecek kadar küçüktür (Rosai ve Tallini, 2011).

Tümörler

Epidemiyoloji

Tiroit kanseri gelişmiş ülkelerdeki malignitelerin % 1'ini oluşturur. Dünyada tahmin edilen yıllık insidans 122.000 olgudur. Benign tümörler sıktır. Malign tümörler relatif olarak az görülmesine karşın endokrin sistemin en sık karşılaşılan tümörleridir (DeLellis ve Williams, 2004). Klinik olarak saptanan neoplazilerin çoğu primer ve epitelyaldir. Geleneksel olarak adenom ve karsinom olarak adlandırılırlar. Tiroit neoplazileri hücre tiplerine göre üç ana grup altında incelenebilir.

1. Folliküler hücre diferansiyasyonu gösterenler (lezyonların % 95' ten fazlası bu gruba girer)
2. C- hücre diferansiyasyonu gösterenler
3. Folliküler ve C-hücre diferansiyasyonu gösterenler (Rosai ve Tallini, 2011).

Folliküler orjinli karsinomların çoğu yavaş seyirlidir. On yıllık yaşam % 90'ın üzerindedir. Primer lenfomalar sık görülmez, diğer epitelyal olmayan maligniteler çok nadirdir.

Yaş ve cinsiyet

Tiroit karsinomu genç ve orta yaşlı erişkinlerde görülür. Çocuklarda nadirdir. Ortalama tanı yaşı papiller karsinom için orta 40 ve erken 50'li, folliküler ve medüller karsinom için 50'li yaşlar, az diferansiyasyon ve anaplastik karsinom için 60'lı yaşlardır. Birçok çalışmaya göre kadınlarda erkeklere göre 2-4 kat fazladır. Ancak çocuk ve yaşlılarda cinsiyet farkı belirgin değildir (DeLellis ve Williams, 2004).

Coğrafi dağılım

İyot eksikliği ile folliküler ve anaplastik karsinom insidans artışı arasında ilişki vardır. İlginç olarak bu bölgelerdeki

tiroit tümörlerinde RAS onkogen mutasyonları daha sıktır. İyot eksikliği olan bölgelerde papiller karsinom predominanttır (Rosai ve Tallini, 2011). Tiroit karsinomu insidansı birçok ülkede 1970'lerden beri giderek artmaktadır ancak bu kansere bağlı mortalite düşmektedir (DeLellis ve Williams, 2004).

Klasifikasyon

Geleneksel olarak tiroit karsinomlarının majör grupları, papiller, folliküler, medüller, andiferansiye (anaplastik) karsinomdur. Bu sınıflama ileri moleküler tekniklerce de desteklenmektedir. Dört grubun her birinde bir miktar çakışmalar olsa da belirli genler etkilenmektedir. Ancak bazı alanların hala aydınlatılmaya ihtiyacı vardır. Papiller karsinomun folliküler varyantı folliküler tümörlerle benzer onkogen değişikliklerini gösterir. Familial adenomatöz polipozisli hastalarda görülen morfolojik olarak farklı grup papiller komponenti de içeren farklı patternler içerir. Papiller karsinomların içinde kabul edilirler. Nadir görülen skuamoz ve mukoepidermoid karsinomlar major tiplerin bir alt grubu olarak kabul edilemez. Klinik farklılıkları yüzünden diğerlerinden farklı tedavi edilirler. Az diferansiye karsinomlar papiller ya da folliküler karsinomdan dediferansiye oldukları yönünde bulgular taşıyabilirler. Klinik farklılıkları yüzünden diğerlerinden farklı tedavi edilirler. Onkositik tiroit tümörleri özel bir problem doğurur. Geleneksel olarak folliküler grubunda kabul edilirler. Bu tümörler solid, folliküler ve papiller yapılar içerebilir. Sadece papiller karsinomun nükleer özellikleri var ise papiller karsinom olarak adlandırılırlar.

Tablo 3. Tiroit tümörlerinin histolojik WHO sınıflaması (2004)

Tiroit kanserleri
Papiller karsinom
Folliküler karsinom
Az diferansiye karsinom
Andiferansiye (anaplastik) karsinom
Skuamoz hücreli karsinom
Mukoepidermoid karsinom
Eosinofili ile birlikte sklerozing mukoepidermoid karsinom
Müsinöz karsinom
Medüller karsinom
Miks medüller ve folliküler hücreli karsinom
Timus benzeri diferansiyasyon gösteren spindle hücreli tümör
Timus benzeri diferansiyasyon gösteren karsinom
Tiroit adenomu ve ilişkili tümörler
Folliküler adenom
Hiyalinize trabeküler tümör
Diğer tiroit tümörleri
Teratoma
Primer lenfoma ve plazmasitoma, Ektopik timoma
Angiosarkoma
Düz kas tümörleri
Periferik sinir kılıfı tümörleri
Paraganglioma
Soliter fibröz tümör
Folliküler dendritik hücreli tümör
Langerhans cell histiyositozis
Sekonder tümörler

Gen spesifik onkositik tümör henüz tanımlanmamıştır. Herediter non-medüller tiroit karsinomu bir grup sendromu içerir. Bunların farklı genetik profili, farklı davranışı ve bazı olgularda karakteristik morfolojileri vardır.

Mikrokarsinom

Bir santimetre ve daha düşük çaplı papiller karsinomları olan hastaların yaşam süreleri normal populyondan farklı değildir. Palpasyon yerine ultrasonografi ve İİAS kullanılması ile mikrokarsinomlar cerrahi uygulanan tiroit karsinomlarının daha büyük kısmını oluşturmaya başlamışlardır. Günümüzde 2004 WHO sınıflaması tiroit kanserleri için yaygın olarak kullanılmaktadır (Tablo 3).

2. Etiyoloji ve patogenezi

Papiller karsinom gelişiminde çevre, genetik ve hormonal faktörler rol oynar. Tiroit çevrede iyotu alır ve radyoaktif iyotun genotoksik (DNA hasarı) etkisine açıktır. Aynı şekilde iyot yetmezliğinde TSH'nın nongenotoksik (stimulan) etkisine de açıktır. Radyasyon folliküler adenom ve karsinom gelişmesinde de rol oynar. Papiller karsinomlardan daha az sıklıktadırlar ve muhtemelen daha uzun latent periyotları vardır. Çernobil kazasından sonra Belarus ülkelerinde çocuklarda tiroit karsinom riski artmıştır. Bu artış radyasyon ile karşılaşma yaşı küçüldükçe daha da artmaktadır. Papiller karsinom eksternal radyasyon ve radyoaktif iyot ile alınan internal radyasyon ile en yakın ilişkili tiptir. Süt radyoaktif iyotun insan besin zincirine karışma yoludur. Küçük çocuklar daha çok süt tüketir ve radyoaktif iyot uptake'i erişkinlerden daha fazladır. Radyasyon DNA'da çift zincir kırıklarına neden olur. RET ve TRK rearanjmanları için öncüdür. Bu da papiller karsinom gelişmesinin nedeni olabilir.

Folliküler karsinom etyolojisi papiller karsinom ile benzerlik gösterir. Ancak folliküler karsinom özellikle iyot yetersizliği ile ilişkilidir. İyot yetersizliği ve genetik etkiler nodüler guatr ile arasındaki bağlantıyı sağlayabilir. Dishormonogenezis ve Cowden sendromunda çok sayıda adenom ve folliküler karsinom gelişebilir. Lenfositik tiroit ve papiller karsinom ile belirgin birliktelik vardır (DeLellis ve Williams, 2004).

Genetik yatkınlık

Medüller karsinomun ailevi olduğu iyi bilinmektedir. Olguların % 25'i sendromlarla ilişkilidir. Bu olgularda RET onkogeninde germ line mutasyon vardır. Papiller karsinomda da güçlü ancak tam olarak açıklanamamış bir ailevi faktör vardır.

Onkogenler ve tiroit karsinomları

Sıklıkla radyasyona bağlı DNA'da çift zincir kırıkları RET ve TRK rearanjmanları papiller karsinom için karakteristiktir. Birçok çalışmada RET rearanjmanları ve BRAF mutasyonlarının papiller karsinomlar için özel olduğu belirtilmiştir. Folliküler adenom ve karsinomlar sıklıkla RAS mutasyonları gösterirler. Folliküler karsinomlar ve adenomların küçük bir kısmı PAX8/PPAR γ rearanjmanı gösterir. RET germline mutasyonları ailevi medüller karsinom, somatik mutasyonlar ise sporadik medüller karsinomlarda görülür. Bu nokta mutasyonları ve küçük papiller karsinom rearanjmanlarından farklıdır. TP53 mutasyonları andiferansiye tiroit karsinomunun en sık görülen moleküler özelliğidir. Az diferansiye ve andiferansiye karsinomların bir kısmında papiller karsinom orjinleri ile uyumlu olarak BRAF mutasyonları olabilir (DeLellis ve Williams, 2004).

Tablo 4. Tiroit kansinomları için TNM klasifikasyonu (DeLellis ve Williams, 2004)

T-Primer tümör
TX Primer tümör değerlendirilemeyen
T0 Primer tümör bulgusu yok
T1 Tümör büyük çapı 2 cm'den küçük tiroide sınırlı
T2 Tümör 2 cm'den büyük 4 cm'den küçük, tiroide sınırlı
T3 Tümör 4 cm'den büyük, tiroit içine sınırlı ya da minimal tiroit dışı yayılım gösteren (sternohiyoid kasa yayılım, peritiroit yumuşak dokulara)
T4a Tiroit kapsül dışına uzanan ve subkutanöz yumuşak dokuları, laringks, trakea, yemek borusu, rekürren laringeal siniri invaze eden, herhangi boyda tümör
T4b Prevertebral fasiya invazyonu yapan, karotid arteri ya da mediastinal damarları çevreleyen, tümör
Tüm anaplastik (andiferansiye) tümörler T4 kabul edilir
T4a Cerrahi olarak çıkarılabilen tiroit içi anaplastik kansinom
T4b Cerrahi olarak çıkarılmayan ekstratiroit uzanımlı anaplastik kansinom
Multi fokal tümörleri belirtmek için (m) kullanılır. En büyük tümör çapına göre klasifikasyon yapılır
N-Bölgesel Lenf Nodları (Santral kompartman, lateral servikal ve üst mediastinal lenf nodları)
NX Bölgesel lenf nodları değerlendirilemiyor
N0 Bölgesel lenf nod metastazı yok
N1 Bölgesel lenf nod metastazı
N1a Düzey VI metastazı (pretrakeal, paratrekeal, prelaringeal/Delphi-an) lenf nodları
N1b Tek taraflı, iki taraflı, karşı servikal ya da superior mediastinal lenf nodları
M-Uzak Metastaz
MX Uzak metastaz değerlendirilemiyor
M0 Uzak metastaz yok
M1 Uzak metastaz

Evreleme

TNM sistemi (Tablo 4) son revizyonda T1 tümör tanımını değiştirmiş bir cm ya da daha az olan tümör çapını iki cm ya da daha az olarak kabul etmiştir. Bu durumda T1 artık mikrokansinom tanımı ile uyumlu değildir. PTC ve FTC'da kırkbeş yaşından daha az olanlarda uzak metastaz yok ise tüm T ve N gruplarında olan hastalar evre I uzak metastaz olanlar evre II olarak kabul edilir. Kırkbeş yaşından büyük olanlar ise evre I-IV arasında değişir.

Tiroit neoplazilerinin morfolojik bulguları

Foliküler adenom

En sık görülen tiroit neoplazıdır. Foliküler diferansiyasyon gösteren kapsüllü tümördür. Kapsüler vasküler ya da herhangi bir tip invazyon göstermez. Papiller kansinomun çekirdek özellikleri bulunmaz. Farklı sonuçları olan çalışmalar olmakla birlikte foliküler adenomların çoğunda monoklonalite gösterilmiştir. Adenomlar bazı sendromlar hariç hemen her zaman tektir. Yapısal ve sitolojik özellikleri çevre parenkimden farklıdır. Çevreye bası yaparlar. Normofoliküler (basit), makrofoliküler (kolloid), mikrofoliküler (fetal), trabeküler/solid (embriyonel) olmak üzere morfolojik tipleri vardır. Ancak bunların klinik önemi yoktur. Mitoz nadir ya da yoktur. Ancak varlığı malignite anlamına gelmez. Özellikle büyük olanlarda kanama, ödem, fibrozis, kalsifikasyon, ke-

mik yapımı ve kistik dejenerasyon sıktır. Papiller kansinom ya da hiperplastik nodüller ile karışabilen papiller ya da pseudopapiller yapılar bulunabilir. Bazı bilim adamları bunlara papiller adenom adını verse de papiller düzenlenim gösteren folliküler adenom daha uygun bir ifadedir. Hiperfonksiyone folliküler adenomlar sintigrafide sıcaktır. Bazen hipertiroidiye neden olur toksik ya da Plummer adenomlar adını alır. TSHR ya da GNASH1 mutasyonları bulunur. Sıcak nodüllerin her zaman benign olmayabileceği akılda tutulmalıdır. Bu gün folliküler adenom ve folliküler kansinomu ayırabilen bir moleküler test yoktur. PAX8/PPAR γ ve RAS her ikisinde de pozitif olabilir. PAX8/PPAR γ ve RAS pozitif adenomların preinvaziv ya da invazyonu gösterilemeyen kansinomlar olabileceği tartışılmaktadır. PTEN mutasyonları genellikle bulunmaz. Germline PTEN mutasyonları Cowden sendromunda bulunur ve bu sendromda multiple follikül adenomları ve hiperplastik/adenomatöz nodüller ile karakterlidir. Carney complex tip I ve McCune-Albright sendromunda da folliküler adenomlar ve adenomatöz nodüller görülür.

Foliküler adenom ayırıcı tanısında, nodüler hiperplazinin dominant nodülü, minimal invaziv folliküler kansinom, papiller kansinom folliküler varyant yer alır.

Standart tedavi lobektomidir.

Atipik adenom: Yapısı normalden farklı, hücresel proliferasyon belirgindir. Ancak kapsül ve damar invazyonu yoktur.

Bizar nükleus içeren adenom: Büyük hiperkromatik çekirdekler içerir ancak malignitenin diğer bulguları yoktur.

Hyalinize trabeküler adenom (HTA) ve ilişkili lezyonlar

Özel bir tip folliküler neoplazidir. Belirgin trabeküler yapılar ve hyalin görünüm ile karakterlidir. Papiller kansinomun özellikleri olan psammoma cisimcikleri, çentik ve pseudoklüzyonlar bulunur. RET/PTC rearanjmanı içerir. Ancak RAS ve BRAF bulunmaz. Papiller kansinomların metastazları HTA benzeri patern gösterebilir. HTA içerisinde papiller kansinom bulunabilir. Tüm bu nedenlerle HTA papiller kansinomun bir varyantı olabileceği öne sürülmektedir. Ancak kapsüllü ve tüm kriterleri içeren olgular benign davranır. Bu nedenle hyalize trabeküler tümör olarak adlandırmak daha doğru olabilir.

Papiller kansinom

Papiller kansinom mikroskopik boyutta ya da çok büyük çaplı olabilir. Bir santimetreden küçük tümörlerin büyük kısmı papiller kansinomdur. Makroskopik olarak solid, sert, beyaz, invaziv kitlelerdir. Kapsüllü tümörler % 10'dan daha azdır. Kistik değişiklik de yaklaşık % 10 oranında görülür. Bazen papiller yapılar gözle görülür. Mikroskopik olarak tipik papiller kansinoma kolayca tanınabilen gerçek papiller yapılar içerir. Papiller yapıların fibrovasküler kovu tek ya da çok sıralı küboidal hücreler ile çevrilidir. Papiller yapılar değişen miktarda follikül yapıları eşlik eder. Papiller kansinomun hücrelerinin karakteristik çekirdek özellikleri vardır. Papiller kansinom tanısı papiller yapılar olmasa dahi bu çekirdek özelliklerine dayanılarak verilmektedir.

Bu özellikler şunlardır:

1. Buzlu cam (şeffaf) çekirdek: Genellikle büyüktür, üst üste biner tarzda dizilir. Membran kalındır. Çekirdeğin

belirgin değildir ve çekirdek membranına yakındır. Bu değişiklik frozen kesitler ve sitolojide belirgin değildir. Parafin kesitlerde özellikle de yüksek konsantrasyonda formalin ile fikse dokularda belirgindir.

2. Çekirdekte yerleşen pseudoinkluzyonlar: Sitoplazmanın invajinasyonu ile oluşan iyi sınırlı asidofilik vakuollerdir. Frozen ve sitoloji preparatlarında görülebilir. β -Catenin ve bazen tip IV kollajen ile boyanır.

3. Çentikli çekirdekler: Çekirdek membranının katlantıları nedeni ile oval, iğsi hücrelerde uzun eksen boyunca görülürler. Papiller karsinomda mitoz azdır. Olguların yarısından çoğunda yaygın fibrozis vardır. Psammoma cisimcikleri olguların yarısında görülür. Diğer tiroit lezyonlarında son derece nadirdir. Bu nedenle varlıkları papiller karsinom tanısını kuvvetle düşündürür. Solid trabeküler patern ve skuamöz metaplazi olguların % 20'sinde görülür. Bu odakların varlığı tek başına az diferansiye tümör anlamına gelmez. Bazen masum görünen TTF-1 pozitif boyanan iğsi hücreler de görülebilir. Bu metaplastik değişiklik mezankimal neoplazi ve anaplastik transformasyon ile karıştırılmamalıdır. Papiller tümör sıklıkla multiple odaklar şeklindedir. Bu durum lenfatik yayılım, multisentrisite ya da her ikisine birden bağlı olabilir. Damar invazyonu olguların % 5'inde görülür. İmmünohistokimyasal olarak sitokeratin 7 pozitif, sitokeratin 20 negatiftirler. TTF-1 tiroit dokusu ve tiroit neoplazilerinin hepsinde pozitiftir. Tyroglobulin ile birlikte metastazlarda primer odağın tiroit olduğunun gösterilmesinde faydalıdır.

Papiller karsinomun immün histokimyasal profili normal follikül, folliküler hiperplazi ve benign papiller yapılardan (Graves hastalığı, nodüler hiperplazi) daha farklıdır. Benign papillalar HMBE-1, galectin-3, 34BE12 ve keratin 19 negatif, p27 pozitiftir. Ancak Papiller karsinom ve Hashimoto tiroiditinin immün profili birbirine benzemektedir.

Papiller karsinom varyantları

1. Papiller mikrokarsinom: Daha önce açıklanmıştır.

2. Kapsüle varyant: Kapsülle çevrili papiller karsinomdur. Nodal metastaz yapabilir ancak uzak metastaz ve tümöre bağlı ölüm neredeyse yoktur. Santral kistik dejenerasyon gösteren, papiller yapılar içeren nodüler hiperplaziden ayrılmalıdır. Morfolojik bulgular yanı sıra benign papiller yapıların yüksek molekül ağırlıklı sitokeratin ve S100 boyanmaması papiller yapıların yüzeyinde Alcian blue ve EMA pozitif materyal bulunmaması ayırıcı tanı da yardımcı olur.

3. Folliküler varyant: Hemen tamamen folliküler yapılardan oluşur. Papiller tip çekirdek değişikliklerinin varlığı ile tanı konur. İnvaziv ise davranışı klasik papiller karsinom ile benzerdir. Kendi içinde alt tipleri vardır.

a) Solid varyant: Çocuklarda siktir. Folliküllerden oluşan yuvarlak solid adalarla karakterlidir. Papiller tipte çekirdek özelliklerinin varlığı ile az diferansiye karsinomdan ayrılır. Bu ayırım davranışlarının farklı olması nedeni ile önemlidir.

b) Diffüz (multinodüler varyant): Bir ya da iki tiroit lobu etkilenmiştir. Bu yaygınlık nedeni ile tanı koymak zor olabilir.

c) Makrofolliküler varyant: Dilate makrofolliküllerden oluşur

d) Enkapsüle folliküler varyant: Kapsülle çevrili ancak sitolojik olarak çekirdeklerde papiller özellikler taşıyan tümörlerdir. En sık konsültasyonlar bu tümörler nedeni ile olmaktadır. Tanı için tipik çekirdek değişiklikleri yaygın ol-

malıdır. İntratümöral fibrohiyalin bantlar, uzantılı dallanan folliküller, yoğun kıvamlı kolloid, abortif folliküller gibi destekleyici bulgular da bulunmalıdır. Ancak çekirdek değişiklikleri fokal olduğu zaman nasıl tanı verileceği henüz tartışmalıdır. Bu odakların galectin-3 ve HBME-1 pozitif olması ve RET/PTC rearanjmanları içermeleri benign lezyon üzerindeki erken papiller karsinomlar olduğunu düşündürmektedir. Bu lezyonların konservatif cerrahi ile yeterli tedavi oldukları da bilinmektedir. Bu nedenle karsinom tanısı vererek hastayı ve cerrahı gereksiz işlemlere yöneltmemek için Çernobil Patoloji Grubu aşağıdaki terminolojiyi önermiştir. Bu terminoloji çekirdek değişikliklerinin varlığına ve açıkça belirgin olup olmaması gibi subjektif yönü olan kriterlere bağlıdır.

1. Papiller karsinom folliküler varyant: Papiller karsinom çekirdek değişiklikleri açıkça belirgin ise kapsülün varlığına bakılmaksızın tanısı verilir.

2. İyi diferansiye karsinoma, NOS, (sınıflanamayan): Çekirdek değişiklikleri açıkça belirgin değil ve kapsül invazyonu vardır.

3. Malignite potansiyeli belli olmayan iyi diferansiye tümör (WDT-UMP): Çekirdek değişiklikleri açıkça belirgin değil ve kapsül invazyonu yok ya da şüphelidir. Bu tümörlerde görülen genetik değişiklikler de folliküler ve papiller karsinomlar arasında yer almaktadır.

4. Diffüz sklerozing varyant: Bu varyant bir ya da iki lobu diffüz olarak tutar. Sklerozis, çok sayıda psammoma cisimcikleri, yaygın solid alanlar ve skuamöz metaplazi alanları, yoğun lenfositik infiltrasyon ve yoğun lenfatik invazyonu vardır. Nodal metastaz, akciğer metastazı siktir. Beyin metastazı olabilir. Hashimoto tiroiditi ile karışabilir.

5. Onkositik (oksifilik varyant): Daha önce açıklanmıştır.

6. Tall cell karsinoma: Papiller yapılar uzunluğu eninin en az üç katı olan geniş asidofilik sitoplazmalı tek sıra hücrelerle çevrilidir. Bu özellikler tümörün en az yarısında var ise tall cell varyant olarak adlandırılmalıdır. Çok sayıda pseudoinkluzyon bulunur. Stromada yoğun lenfoid infiltrasyon olabilir. Yaşlılarda daha siktir. Ekstratiroidal yayılım daha fazla görülür, klinik davranışın daha kötü olduğu düşünülmektedir.

7. Kolumnar hücreli karsinoma: Papiller yapılar pseudostatifiye kolumnar hücrelerle döşelidir. Sitoplazma şeffaftır ve subnükleer vakuoller içerir. Papiller karsinomun tipik çekirdek özellikleri yoktur. Bu nedenle papiller karsinomun bir varyantı olup olmadığı tartışmalıdır. Davranışı evre ile ilişkilidir.

8. Kribriiform-morular varyant: Kribriiform ve morular yapılarla karakterlidir. Klasik papiller karsinomdan farklı olarak mikroflamanların birikimine bağlı olarak nükleer şeffaflaşma görülür. β -catenin çekirdek ve sitoplazmayı güçlü boyarken normal tiroitte membranöz boyanmaya neden olur. Sporadik olabilir ancak bazıları kolonik adenomatöz polipozis gibi genetik olarak tanımlanan sendromların parçasıdır.

9. Artmış nodüler fasiitis benzeri stroma içeren papiller karsinoma: Belirgin olan stromal reaksiyon neoplastik epitelyal komponenti örtebilir. Bu nedenle yanlış tanımlara yol açabilir.

Folliküler karsinom: Genel anlamda folliküler hücre diferansiyasyonu gösteren malign tümördür. Kapsül damar ve çevre tiroit dokusuna invazyon ile karakterlidir. Mikroskopik

olarak iyi oluşmuş folliküller, solid gelişim, çok nadiren işçi hücrelerden bile oluşabilir. Solid kribriform ve trabeküler alanları az diferansiye karsinomdan ayırmak için mitoz ve nekroz dikkatle aranmalıdır. Folliküler adenomlarla benzer şekilde TTF-1, düşük molekül ağırlıklı sitokeratin, EMA ve laminin, tip IV kollajen gibi bazal membran komponentleri ile boyanır. Matris metalloproteinazları MCM2 ve human telomerase reverse (hTERT) folliküler karsinomlarda adenomlardan daha fazla boyanmaktadır. Papiller karsinomda pozitif boyanan bir çok antikor ile de pozitif boyanabilmektedirler. Benzer bir genetik yol izleyerek oluştukları için, bugün folliküler adenom ve karsinomu güvenle ayırabilen bir moleküler test henüz yoktur.

Minimal invaziv folliküler karsinoma: Makroskopik olarak kapsüllü solid kesit yüzüne sahip tümörlerdir. Fetal ve embriyonel adenomlara benzer. Bazı olguların adenomun malign dönmüşümü olduğu öne sürülmektedir. Kapsül ve damar invazyonu tanı için gereklidir. Bu kriterler konusunda çok dikkatli olmak gerekir. Damar invazyonu mikroskopik olarak saptanan bir bulgudur. İnvazyon olan damar venöz boyutta olmalıdır ve kapsül ya da hemen kapsül dışında yer almalıdır. Tümör hücrelerinden oluşan küme damar duvarına tutunmuş olmalı ve lümeneye uzanmalıdır. Sıklıkla tümör endotel ile örtülmüş olarak gözlenir.

Kapsül invazyonu, tam kat olmalıdır. İnvazyon dar bir boyun şeklinde başlar ve kapsül içerisinde ilerledikten sonra bir mantar gibi genişler. Ancak bu genişleyen kısım sağlam kapsülle çevrili ayrı bir nodülmüş gibi kesitlere bağlı olarak görülebilir. Seri kesitlerle iki nodülün bağlantısının gösterilmesi gereklidir. Ayrıca orijinal kapsülü aşmış tümörlerde ikinci hatta üçüncü kapsül oluşumu gerçekleşebilir. İnce iğne aspirasyonuna bağlı oluşabilen kapsül hasarı invazyon ile karıştırılmamalıdır. Bu alan genellikle fissür şeklindedir kanama ve onarım değişiklikleri içerir. Ayrıca taze lezyona kesit yapılmıca tümör dokusu kapsül üzerine hernie olarak invazyon ile karışan görüntülere neden olur. Bu nedenle kesitlerin en kenar kısımlarında invazyon değerlendirilmemelidir.

Kapsüllü folliküler lezyonların makroskopik örneklenmesi doğru tanı için son derece önemlidir. İyi diferansiye folliküler neoplazilerde kapsül tam olarak invaze edilmediği zaman değerlendirme farklılıkları ortaya çıkmaktadır. Çernobil Patoloji Grubu bu durum için aşağıdaki terminolojiyi önermektedir. Folliküler karsinom; Kesin kapsül invazyonu vardır ve papiller karsinom nükleer özellikleri yoktur. Malignite potansiyeli belli olmayan folliküler tümör (FT-UMP): Kapsül invazyonu şüphelidir ve papiller karsinom çekirdek değişiklikleri yoktur.

Malignite potansiyeli belli olmayan iyi diferansiye tümör (WDT-UMP): Kapsül invazyonu ve papiller karsinom çekirdek özellikleri şüphelidir (Rosai ve Tallini 2011).

Yaygın İnvaziv Folliküler Karsinom: Yüksek risklidir. Yaygın olarak damar ve/veya komşu tiroit doku invazyonu vardır. Genellikle kapsülleri yoktur. Kapsüllü olup yaygın vasküler invazyon gösterenlerin de bu gruba alınması gerektiği öne sürülmektedir. Aşağıdaki gibi bir sınıflama öneri aşamasındadır (Tablo 5).

Onkositik varyant (Hürthle hücreli karsinom)

Folliküler hücre orjinli malign neoplazmlardır. Hücreleri-

Tablo 5. Folliküler karsinom

Kapsüllü
Kapsüler invazyon var (vasküler invazyon yok)
Sınırlı vasküler invazyon (< 4) (kapsüler invazyon var ya da yok)
Yaygın vasküler invazyon (≥ 4) (kapsüler invazyon var ya da yok)
Yaygın invaziv
Bu tümörlerde invazyonu yaygınlığı nedeni ile kapsül aramak gerekebilir.
Metastaz yaygın invaziv tipte siktir. Damar invazyonu olan minimal invaziv tümörlerde metastaz % 5'den azdır. Sadece kapsül invazyonu olanlarda ise % 1'den daha azdır (Rosai ve Tallini, 2011)

nin % 75'den fazlası onkositik tiptedir. Tiroit, malignitelerinin % 3-4'ünü oluşturur. Ortalama tanı yaşı 61dir. Kadınlarda daha siktir. Lenf nod metastazı klasik forma göre daha fazladır.

Makroskopik olarak kesit yüzünün kızıl-kahve rengi olması tipiktir. Özellikle İİAS'den sonra olmak üzere infarkta gitme eğilimi vardır. Yaygın invaziv tümörlerin sınırları düzensizdir ve multinodüler görünüme yol açan satellit nodüller oluşturabilir. Tanı kriterleri klasik folliküler karsinom ile benzer şekildedir. Şeffaf hücreler içerebilir. Davranışının klasik formdan daha agreziv olduğu genel olarak düşünülse de bu kesinlik kazanmamıştır (DeLellis ve Williams, 2004).

Şeffaf hücreli varyant

Şeffaf hücrelerden zengindir. Taşlı yüzük tipi folliküler hücreler de görülebilir. Bu hücreler, glikojen, müsin, lipit, dilate mitokondri içerebilir. Sıklıkla onkositik tip neoplazilerde belirgin olurlar (DeLellis ve Williams, 2004).

Az diferansiye karsinom (insüler karsinom)

Klinik davranış ve morfolojik olarak iyi diferansiye ve andiferansiye tiroit karsinomlarının arasında yer alır. Bu tümörlerin bir kısmı daha önce var olan papiller ya da folliküler karsinomdan köken alırken bir kısmı de novo başlangıç gösterir. Makroskopik olarak üç santimetrenin üzerinde gri-beyaz sık nekroz odakları içeren tümörlerdir. Çevreden iyi sınırla ayrılmıştır nadiren kalın kapsülü vardır. Satellit nodüller oluşturur. Tiroit dışı yayılım andiferansiye karsinomdan daha azdır. Bölgesel lenf nodlarına sıklıkla metastaz yaparlar. Karaciğer ve kemik metastazı yapmayı tercih ederler. Mikroskopik olarak insüler, trabeküler ve solid formda olabilir. Tanı için bu formların tümörün büyük kısmını oluşturması ile birlikte invaziv büyüme paterni, nekroz ve açık vasküler invazyon olması gerekir. İyi diferansiye bir tümör içerisinde küçük bir odak kötü diferansiye odak bulunması durumu tartışmalıdır. Ancak bir çalışmada bu paternin % 10 dan fazla olmasının tiroit dışı yayılım, lenf nodu metastazı ve uzak metastaz ile birliktelik gösterdiği belirtilmiştir. Tümör hücreleri küçük üniform, yuvarlak hiperkromatik ya da vezikülo çekirdekli ve belirgin olmayan çekirdeklidir. Mitoz siktir. Nekroz ve fibrozis görülür. Yüzeysel olarak papiller karsinoma benzeyen çekirdekler olabilir. Şeffaf, onkositik ve rhabdoid özellikler gösteren hücreler olabilir. Anaplastik özellik gösteren alanlar var ise mutlak belirtilmelidir. Tiroglobülin pozitifdir. TTF-1 izole hücrelerde pozitifdir. Normal tiroit hücreleri ve iyi diferansiye tümörlerden farklı olarak E-cadherin kaybı görülür. p53 bazı hücrelerde pozitifdir. Ki-67 indeksi artmıştır. Ortalama beş yıllık yaşam yaklaşık % 50' dir.

Anaplastik (andiferansiye) karsinoma

İmmunhistokimyal ya da elektron mikroskopi ile epitelial diferansiyasyonu gösterilebilen andiferansiye hücrelerden oluşan malign tümörlerdir. Yaşlılarda ve kadınlarda daha çok görülür. Mortalite hızı % 90'ın üzerindedir. Yaklaşık yaşam süresi tanıdan sonra altı aydır. Çoğunda daha önceden var olan tiroit karsinomu bulguları vardır. Makroskopik olarak tümör büyük, beyaz-ten renklidir. Kanama nekroz alanları içerir. İnfiltratiftir. Tiroit glandı ve çevre dokuları infiltrate eder. Mikroskopik olarak değişen oranlarda iğsi, hücreler, pleomorfik dev hücreler ve epitelioid hücrelerden oluşan yaygın invazyon gösteren tümörlerdir. İğsi hücreler çoğunlukta olur ise sarkomlara benzerler. Çoğu olguda mitoz siktir. Yaygın koagülasyon nekrozu içerir. Osteoklast tipi dev hücreler ve belirgin nötrofilik infiltrat görülebilir. Sitokeratin olguların % 80'inde pozitifdir. Tiroglobülin hemen her zaman negatifdir. TTF-1 nadiren pozitifdir. TP53 ile kuvveti pozitifdirler.

Medüller karsinom

C hücre diferansiyasyonu gösteren malign tiroit neoplazmidir. Tipik olarak glandın orta 1/3'ünde yerleşir. Makroskopik olarak sert, gri-beyaz ten rengi kapsülsüz lezyonlardır. Bir santimden daha küçük olabilirler (mikrokarsinom). Sporadik tümörler tipik olarak tek taraflı, ailevi olanlar çok sayıda ve çift taraflıdır. Mikroskopik olarak, adalar, tabakalar, trabekül yapıları oluşturan poligonal, yuvarlak, iğsi, plazmasitoid hücrelerden oluşur. Bazen hiperkromatik, pleomorfik hatta multinükleer hücreler içerebilir. Arada değişen miktarda stroma

vardır. Olguların % 80'inde Kongo kırmızısı pozitif amiloid gösterilir. Alışılmamış morfoloji gösteren tiroit tümörlerinde medüller karsinom akla getirilmelidir. Tümör hücreleri kalitonin ile boyanır. CEA olguların çoğunda pozitifdir. Kromogranin A ve sinaptofizin gibi nöroendokrin belirleyiciler ile boyanır. TTF-1 ve düşük molekül ağırlıklı sitokeratinler ile pozitif boyanır.

Primer lenfoma

Tüm tiroit malign tümörlerinin yaklaşık % 5'ini oluşturur. Yaşlılarda ortalama 65 yaşta görülür. Makroskopik olarak tümör 20 santimetreye dek ulaşabilir. Tek ya da iki lobu tutar. Sert ya da yumuşak, multinodüler ya da diffüz olabilir. Kesit rengi düzgün, gri-beyaz, ten rengi, kırmızı olabilir. Nekroz kanama alanları olabilir. Çevre dokulara uzanım gösterir. Mikroskopik olarak, ektranodal marjinal zon B-cell lenfoma (EMZ-BCL) ve diffüz large B cell lenfoma (DL-BCL) görülür. Bazen iki tip lenfoma arasında geçiş alanları olabilir. Folliküler lenfoma son derece nadir olarak tanımlanmıştır. Hemen her zaman lenfositik tiroitit zemini vardır. EMZ-BCL, nodülerden diffüze değişim gösteren heterojen B hücre infiltrasyonu ve lenfoepitelyal lezyon ile karakterlidir. DL-BCL ise büyük atipik lenfoid hücrelerden oluşur (DeLellis ve Williams, 2004). Özet olarak, çok farklı patolojilerin izlendiği tiroit hastalıklarında sağlıklı bir yaklaşım için klinisyen, patolog, radyolog ve nükleer tıp uzmanı başta olmak üzere çok sayıda disiplinin işbirliği gereklidir.

KAYNAKLAR

- Baloch, Z.W., LiVolsi, V.A., 2004. Fine-needle aspiration of thyroid nodules: Past, present, and future. *Endocr. Pract.* 10, 234-241.
- Boerner, S.L., Asa, L., 2010. *Biopsy Interpretation of the Thyroid*. Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia.
- Burlingame, O.O., Kessé, K.O., Silverman, S.G., Cibas, E.S., 2011. On-site adequacy evaluations performed by cytotechnologists: Correlation With Final Interpretations of 5241 Image-Guided Fine Needle Aspiration Biopsies. *Cancer Cytopathol.* 120, 177-184.
- DeLellis, R.A., Williams, E.D., 2004. Tumours of thyroid and parathyroid. In from World Health Organization Classification of Tumors. *Pathology & Genetics. Tumours of Endocrine Organs*. R.A. DeLellis, R.V. Lloyd, P.U. Heitz, C. Eng C, eds. IARC Press, Lyon, 49-133.
- Maitra, A., 2010. The Endocrine System. In from pathologic basis of disease. V. Kumar, A.K. Abbas, N. Fausto, J.C. Aster, eds. Elsevier, China, 1097-1164.
- Rosai, J., Tallini, G., 2011. Thyroid gland. In from Rosai and Ackerman's Surgical Pathology. J. Rosai, ed. Elsevier, China, 487-564.
- Syed, Z.A., Cibas, E.S., 2010. *The Bethesda System for Reporting Thyroid Cytopathology. Definitions, criteria and explanatory notes*. Springer, New York.