

ANAPLASTİK TİROİD KARSİNOMU (DÖRT OLGU) ***Fürüzan KACAR ¹, İbrahim METEOĞLU ¹, Elif SELEK ², Emel DİKİCİOĞLU ¹****ÖZET**

Anaplastik tiroid karsinomu oldukça seyrek görülmesine rağmen bilinen en agresif solid tümördür. Değişik tedavilerin prognoza etkileri üzerine yapılan çalışmalar çelişkilidir. Çünkü bu çalışmaların çoğunda tedavileri farklı olan tiroid lenfomaları da anaplastik karsinom gurubu içinde değerlendirilmiştir. Anaplastik tiroid karsinomlu hastaların hemen hepsi sıklıkla yaygın metastazlar nedeniyle ölmektedirler. Bu yayında 4 anaplastik tiroid karsinomlu olgu sunulmuştur.

Anahtar kelimeler: Anaplastik karsinom, tiroid

Anaplastic Thyroid Carcinoma (Report of Four Cases)**SUMMARY**

Although exceedingly rare, anaplastic thyroid carcinoma is the most aggressive solid tumor known. Early studies on the effects of different therapies may be biased due to inclusion of thyroid lymphoma patients among responsive small cell anaplastic carcinoma cases. Ultimately, nearly all anaplastic thyroid carcinoma patients die from their disease which is widely metastatic. In this report, four cases of anaplastic thyroid carcinoma are being presented.

Key words: Anaplastic carcinoma, thyroid

Tiroid neoplazmları genellikle primer ve epitelyal kökenlidir.¹⁻³ Eskiden adenomlar ve karsinomlar şeklinde iki temel bölümde incelenmişlerdir. Histogenetik farklılaşma basamakları düşünüldüğünde, hücre tiplerine göre benign ve malign gurupları da içeren üç ana tip şeklinde sınıflama yapılmıştır. Folliküler yönde farklılaşan, C hücre tipinde farklılaşan ve hem folliküler hem de C hücre tipinde farklılaşan sınıflara ayrılmışlardır. Kullandığımız sınıflama WHO tarafından 1989 yılında yapılmıştır.¹⁻⁴ Anaplastik tiroid karsinomları (ATK) tüm tiroid tümörlerinin yaklaşık %3'ünü, tüm tiroid kanserlerinin ise %10'unu oluştururlar.^{2,3}

ATK insanlık için hala en kötü gidişli, ölümcül solid tümördür.^{1,5-7} Çoğu seride hastalar yaşlı ve kadındır. Kadın erkek oranı 3/1 dir.⁷⁻¹¹ Bu tümörün özellikle endemik guatrın yaygın olduğu bölgelerde daha sık görüldüğünü vurgulayan çalışmalar mevcuttur.^{2,7,12,13} ATK frozen ve parafin kesitlerde ayırıcı tanı güçlüğüne yol açabilir. Ayırıcı tanıda tümörden çok sayıda kesit alınarak değişik alanların incelenmesi ve immünhistokimyasal yöntemlerin kullanılması önerilmektedir.^{5,7-11} Çoğu çalışma tümörün kaynağının daha önceden var olan adenomatöz guatr, adenom veya iyi diferansiye bir tiroid karsinomu gibi bir tiroid lezyonu olduğunu ileri sürer.^{1-4,11-13} Hastalığın prognozu kötüdür. Hastaların çoğu ilk 1 yıl, hatta aylar içinde tümör nedeniyle ölürlür.^{1-7,10-13,16,17} ATK ile ilgili araştırmalar tümörün seyrek görülmesi, tedaviye yanıtın yüz güldürücü olmaması nedeniyle göreceli olarak az sayıdadır.

YÖNTEM

Bu çalışmada, 1999-2003 yılları arasında İzmir SSK Eğitim Hastanesi Patoloji bölümünün arşivinde bulunan 45, Adnan Menderes Üniversitesi Tıp Fakültesi Patoloji Anabilim dalı arşivinde bulunan 10 adet tiroid karsinomlu olgu geriye dönük olarak tekrar değerlendirilerek 4 ATK olgusu çalışmaya alınmıştır. ATK'lar bilindiği üzere dev, işsi ya da yer yer keratinizasyon gösteren yassı hücreli histopatolojik tiplerde izlenirler. Yassı hücreli tip bazen epitelyal kökeni ayırtedilemeyecek şekilde farklılaşmamış olabilir. Dev hücreli tipte büyük hiperkromatik nükleuslu, belirgin nücleoluslu, bizar hücre gurupları görülür. Osteoklast benzeri dev hücreler olabilir. İşsi hücreli (sarkomatöz) tip yumuşak doku sarkomlarına benzer. Tüm tiplerde nekroz, hemoroji, damar invazyonu görülebilir.¹⁻⁴ ATK karsinomu tanısı H&E kesitlerde yukarıda anlatılan histopatolojik özellikleri göstermesi ve aşağıda detaylandırılmış olan, immünhistokimyasal boyama yöntemleri ile birlikte konmuştur. İmmünhistokimyasal olarak avidin-biotin kompleks tekniği ile tiroglobulin (Dako, Denmark, N1565, ready to use), sitokeratin (Novocastra, UK, Clone;5D3, 1:100), epitelyal membran antijen (Dako, Denmark, Clone;E29, ready to use), vimentin (Novocastra,UK, Clone;V9, 1:100), desmin (Novocastra, UK, Clone;DE-R-11, 1:100) boyaları uygulanmıştır. Tümoral hücrelerin %10'undan fazlası sitoplazmik olarak pozitif boyanma gösteriyorsa olgunun pozitif reaksiyon verdiği kabul edilmiştir.

*Çalışma XVI. Ulusal Patoloji kongresinde (29-31 Mayıs 2003/ KONYA) poster olarak sunulmuştur.

¹ Adnan Menderes Üniversitesi Tıp Fakültesi Patoloji AD, AYDIN

² İzmir Eğitim Hastanesi Patoloji Bölümü, İZMİR

BULGULAR

Tiroid karsinomu ön tanısıyla intraoperatif konsültasyona (frozen) gönderilmiş olan 4 olguya “malign” tanısı konulmuş, 1,2,4 nolu olgularda öncelikle ATK , 3 nolu olguda tiroid papiller karsinomu düşünülerek klinik bilgilendirilmiş ancak kesin ayırıcı tanı parafin kesitlere bırakılmıştır.

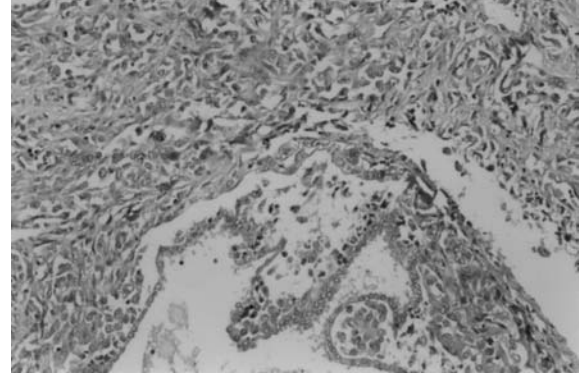
İlk olguda çevre dokuya yaygın yapışıklık ve hastanın genel durumundaki bozukluk nedeniyle cerrahi tedaviye uygun olmadığı düşünülerek kapatılmıştır. Diğer olgularda frozen sonucundan sonra total tiroidektomi ve total boyun disseksiyonu uygulanmıştır. Bu olgular ayrıca radyoterapi almışlardır.

Bir no. lu olgunun intraoperatif konsültasyonundan arda kalan materyelinde, 2 ve 4 nolu olguların ise tiroidektomi materyellerinde ATK tanısı konulmuştur. 3 nolu olguda intraoperatif konsültasyonda papiller karsinom düşünülmesine karşın tiroidektomi materyelinde ATK tanısı konulmuştur. Bu olgunun intraoperatif konsültasyonundan arda kalan materyelde de anaplastik karsinom alanı saptanmamıştır. Total tiroidektomi materyelinden çok sayıda parça alınarak küçük bir odakta papiller karsinom odağı saptanmıştır. Birinci olgumuzda dev hücreli tip ATK izlenirken diğer olgularımızda dev hücreli ve yassı hücreli tip ATK karışık olarak izlenmiştir. Bulgular Tablo 1’de özetlenmiştir.

TARTIŞMA

ATK’lar seyrek izlenirler. Biz iki ayrı hastanenin 4 yıllık arşivini birlikte değerlendirdik. Ayrı ayrı bakıldığında ATK’nın tiroid malignansileri içindeki oranı SSK İzmir Eğitim Hastanesinde %6.6, Adnan Menderes Üniversitesinde ise %10 olarak bulunmuştur. İki seri birlikte değerlendirildiğinde ise %7.2 oranında ATK izlenmiştir. Bu oran yayınlardaki oranlara yakındır.^{2,3}

Çoğu çalışma ATK’ların folliküler hücrelerden köken aldığını öne sürmektedir.^{2-4,7,8,11} Hastaların çoğunda var olan noduler guatr, adenom veya iyi diferansiye tiroid karsinomu bulguları bu görüşü destekler. İyi diferansiye karsinom genellikle papiller



Resim 1: Papiller karsinom odakları içeren tiroid anaplastik karsinomu H&Ex400 (olgu 3)

veya folliküler tiroid karsinomudur.^{2-4,8,11,13} Üçüncü olguda operasyon materyelinde bir odakta papiller karsinom odağının izlenmesi (Resim 1) bu görüşü desteklemektedir. Olguda operasyon materyelinin ilk kesitlerinde sadece ATK alanlarının izlenmesine karşın frozen materyelinde papiller tiroid karsinomunun düşünülmesi nedeniyle materyele geri dönülerek çok sayıda yeni parça alınmıştır. Yeni kesitlerde papiller karsinom odağı görülmüştür. Bu bulgu özellikle tiroid karsinomlarında tümörün değişik alanlarını değerlendirerek doğru tanı verebilmek için çok sayıda kesit incelenmesi gerektiği gerçeğini bize yeniden hatırlatmaktadır. Yine bu bulgu intraoperatif konsültasyonlarda özellikle tiroid karsinomlarında kesin histopatolojik tanı vermeden benign malign ayrımını yapmakla yetinerek kesin tanıyı parafin kesitlere bırakmak gerektiğini göstermektedir. Çünkü ATK tanısı karmaşık bir tanıdır ve hem histopatolojik bulgularla hem de immunhistokimyasal boyanma bulgularıyla birlikte konmalıdır. İnce iğne aspirasyon biyopsisi solid lezyonlara uygulanabilen bir yöntemdir ancak deneyimli klinisyen ve sitopatolog tarafından yapılmalıdır. Bu şartlar sağlandığında yalancı pozitif ve yalancı negatif sonuçlar çok sık izlenmemekle birlikte bu tür olasılıklar her zaman gerçekleşebilir.^{14,15} Sadece histopatolojik kriterlerle tanı konursa ATK ile özellikle metastatik karsinomlar ve lenfoma arasında ayırıcı tanı yapılamaz.. Papiller ya da folliküler karsinom düşündüğünüz herhangi bir olgu aslında ATK içinde bir odak olabilir ya da metastatik bir

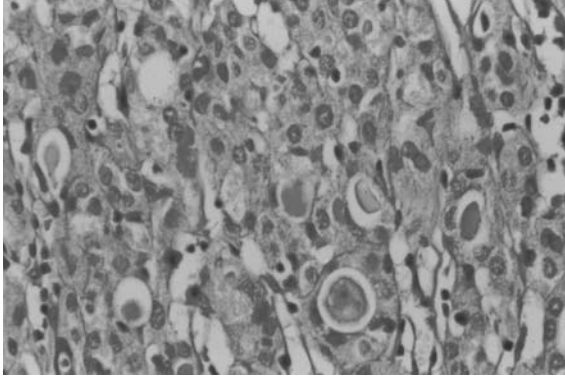
Tablo 1: ATK’li 4 olgunun bulguları

Olgu	Yaş/ Cins	ATK TİP	Lenf düğümü metastazı	Uzak metastaz	ATK dışı alanlar	İmmunhistokimya
1	65/K	Dev hücreli	bilinmiyor	Kemik, AC	Bilinmiyor	SK(+),EMA(+),TG(+),desmin (-),vim(-)
2	57/K	Dev+yassı hücreli	5/8	AC	Nodüler guatr	SK(+),EMA(+),TG(+),desmin (-), vim(-)
3	66/E	Dev+yassı hücreli	2/4	Beyin, AC	Papiller karsinom	SK(+),EMA(+),TG(+),desmin (-), vim(-)
4	75/K	Dev+yassı hücreli	3/9		Abortif folliküller	SK(+),EMA(+),vim(+),TG(+), desmin(-)

SK: Sitokeratin, EMA: Epitelial membran antijen, TG: tiroglobulin, vim:vimentin, LCA:Lökosit common antijen, AC: Akciğer

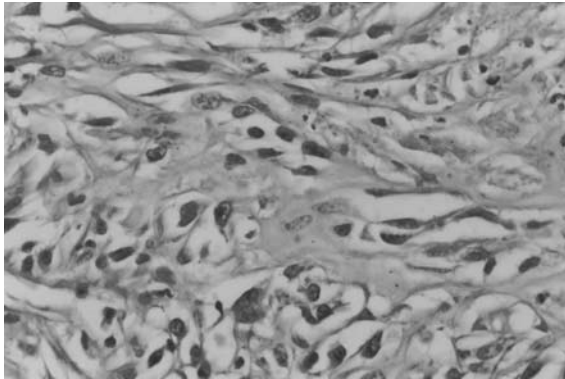
lezyondan ayrımı zor olabilir. Üç nolu olguda malign tiroid karsinomu bilgisinden sonra öncelikle papiller karsinom düşünerek kliniğe bildirmemiz kesin tanı parafin kesitlerde bildirilecek denmesine karşın bir hata olarak kabul edilebilir.

Foliküler karsinomun papiller karsinoma göre daha sık ATK'nin öncüsü olduğu bildirilmektedir.^{2,5,11,13} Dördüncü olguda histopatolojik olarak abortif folikül yapılarının izlenmesi folliküler karsinom zemininde gelişen ATK'yi düşündürmektedir (Resim 2).



Resim 2: Abortif tiroid follikülleri içeren tiroid anaplastik karsinomu. H&Ex200 (olgu 4)

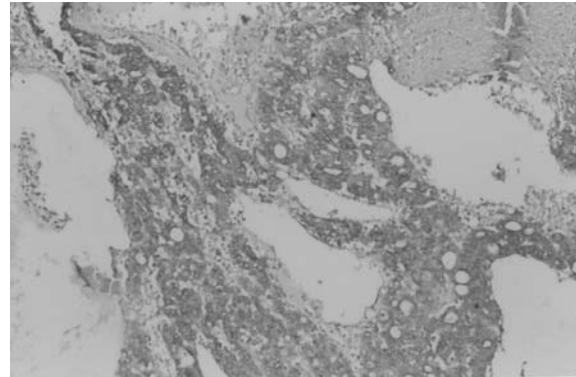
Hastaların %40'ında, servikal lenfadenopati, %30'unda vokal kord paralizisi izlenir.² Bizim 3 olgumuzda metastatik lenf düğümleri mevcuttur, vokal kord paralizisi saptanmamıştır. İlk olgunun lenf düğümleri değerlendirilememiştir. Tanı anında hastaların %50'sinde metastaz varlığı bildirilmektedir. En sık akciğer (% 80), kemik (%15) ve beyin (%13) metastazı izlenir.^{3,8,10} Sunulan olguların üçünde tanı konduğunda uzak organ metastazları saptanmıştır (Tablo 1). Histolojik olarak hakim olan hücrelere göre iç hücreli (%53), dev hücreli (%28) ve yassı hücreli tip(%19) histolojik örüntüleri izlenebilir.^{3,4,8,10,11} Bir nolu olgumuz sadece dev hücreli tip iken, 2,3,4. olgularımız dev hücreli (Resim 3) ve yassı hücreli



Resim 3: Bizar hücrelerden oluşan tiroid anaplastik karsinomu H&EX200 (olgu 1)

tiptir. İç hücreli tip hiçbir olgumuzda izlenmemiştir. Eskiden rapor edilen küçük hücreli anaplastik karsinom olgularının bugün gerçekte tiroid

lenfomaları olduğu anlaşılmıştır.^{1,7,11-13} Bu ayrım için immunhistokimyasal yöntemler kullanılmalıdır. Olgularımızın ayırıcı tanısı için immunhistokimyasal boyalar kullanılmıştır. Olgularda Lenfoma ile karışabilecek histopatolojik görünümün olamaması ve izlenen sitokeratin ve EMA pozitifliği nedeniyle LCA immunhistokimyasal boyasını uygulamadık. Ayırıcı tanı çok önemlidir çünkü lenfoma daha iyi seyirli agresif tedavi gerektirmeyen bir tümörken anaplastik karsinom agresif tedavi gerektiren mortalite oranı yüksek bir tümördür. ATK'nin tüm histopatolojik görünümünde geniş nekroz alanları, çevreye invazyon, anjiotropizm izlenir. Olguların hepsinde nekroz ve damar invazyonu izlenmiştir. Bu bulgular ATK'nin kötü prognoz gösterdiği gerçeği ile uyumludur. Bazen histopatolojik olarak sarkomlara benzerler. . Daha önce rapor edilen çoğu sarkom olgusu da bugün ATK olarak kabul edilmiştir.^{1,5} ATK'nin sarkomlardan ayırımı immunohistokimyasal olarak epitelial işaretleyiciler (özellikle keratin) ve elektron mikroskopik çalışmalarla epitelial kökeni gösterilerek yapılabilir.^{2,3,5,7,9-13,16} Tüm olgularımızda sitokeratin (Resim 4) ve EMA pozitifdir. Ayrıca histopatolojik olarak iç hücreler izlenmediğinden ayırıcı tanı sorun olmamıştır.



Resim 4: Tiroid anaplastik karsinomunda sitokeratin pozitifliği. Sitokeratinx80 (olgu 2)

ATK'nin immunhistokimyasal bulguları serilerde değişiklik göstermektedir.⁷⁻¹² Genel olarak tiroglobulin %0-55, vimentin %23-94, sitokeratin %12-80, EMA %8-55 oranında pozitif, vimentin ve sitokeratin birlikte pozitifliği %39-75 arasında bildirilmektedir. İç hücreler histopatolojik olarak izlenmemesine karşın vimentin pozitifliği sadece 4. olguda odakal izlenmiştir. Vimentin pozitifliği genellikle sarkomatöz örüntüde izlenir.^{4,7} Yayınlarda desmin boyası çalışılmamış olup bizim uyguladığımız boyamada pozitiflik bulamadık. Tiroglobulinin fokal de olsa boyanmış olması tümörün bir zamanlar normal olan tiroid dokusundan ya da iyi diferansiye bir tiroid karsinomundan geliştiğini göstermektedir.⁷ Üç ve dört nolu olgularda papiller karsinom, abortif tiroid follikülleri görülmesi ve tiroglobulinin pozitif boyanması bu görüşü desteklemektedir. İkinci olguda böyle bir odak görülmemesine karşın tiroglobulin

fokal ve zayıf pozitif olarak değerlendirilmiştir. Diferansiyasyonun izlenmediği bazı ATK'larda hiçbir immunhistokimyasal işaretleyicinin pozitif olmadığı bildirilmekle birlikte burada sunulan, en az diferansiye olan ilk olgumuzda bile epitelyal işaretleyiciler ve hatta tiroglobin pozitif olarak saptanmıştır.^{7,12}

ATK tedavisi tartışmalı bir konudur. Her ne kadar yoğun bir tedavi ile (radikal cerrahi + radyoterapi+ kemoterapi) mortalite biraz geciktirilebilirse de kötü prognoz değiştirilemez.^{17,18,19} Son yıllarda gen tedavisi çalışmaları süregelmektedir.¹⁷ İki, üç ve dört nolu olguya cerrahi sağaltım ve radyoterapi uygulanmıştır. Son olgu henüz tedavi ve takiptedir. Diğer olgularımız ise sırasıyla operasyon sonrası 8. gün, 3. ay ve 7. ayda ölmüşlerdir. Eski yayınlardaki mortalite bilgilerine güvenmemek gerekir çünkü küçük hücreli ATK olarak değerlendirilen olguların birçoğu tiroid lenfomalarıdır.^{2,3,5,7,9} Ayırıcı tanı önemlidir çünkü lenfoma tanısıyla klinik yanlış yönlendirilerek hastanın agresif bir tedavi alması engellenmiş olur, bu da hastanın yaşam süresi ve kalitesini düşürür. Son yayınlarda mortalite oranı hemen hemen %100'e yakındır. Ortalama yaşam süresi 8 ay olarak bildirilmektedir.^{16,17,18,19}

ATK intraoperatif konsültasyonda ve parafin kesitlerde ayırıcı tanı güçlüğüne yol açabilmesi ve kötü gidişli bir tiroid karsinomu olması nedeniyle üzerinde durulması gereken bir konudur. Ancak bu konuda geniş seriler içeren çalışmalara gereksinim vardır.

KAYNAKLAR

1. Hedinger C, Williams D. The WHO histological classification of thyroid tumors: a commentary on the second edition. *Cancer* 1989;63: 908-9112.
2. Livolsi V.A, Brooks J.J. Anaplastic thyroid tumors. *AJCP* 1999;87: 434-441.
3. Rosai J. *Ackerman's Surgical Pathology* 8th ed Newyork: Mosby, 1995; 1: 8493-8568.
4. Sternberg S. *Diagnostic Surgical Pathology*. Livolsi A, Montoe K, Sack M. *Thyroid disease*. 2th ed New York: Lippincott Williams & Wilkins. 1999; 1: 523-560.
5. Aldinger K, Samaan A. Anaplastic carcinoma of the thyroid. *Cancer* 1978; 41: 2267-2275.
6. Ain B, Kenneth. Anaplastic thyroid carcinoma ; behavior, biology and therapeutic approaches. *Thyroid* 1998;8: 715-726.
7. Hertz P, Moser H. Thyroid cancer. *Cancer* 1976; 37: 2329-2337.
8. Carcangiu M L, Steeper T. Anaplastic thyroid carcinoma a study of 70 cases. *AJCP* 1999;3: 135-155.
9. Nieuwenhuijzen K, Bosman F T. Medullary diferantiation of anaplastic thyroid carcinoma. *Am J Clin Pathol* 1982;77: 541-547.
10. Nishiyama R H, Dun E L. Anaplastic spindle cell and giant tumors of the thyroid gland. *Cancer* 1972; 30: 113-117.
11. McIver B, Hay DI, Dario F et all. Anaplastic thyroid carcinoma: A 50-year experience at single institution. *Surgery* 2001;130: 1028-1031.

12. Lo CY, Lam KY, Wan KY. Anaplastic carcinoma of the thyroid. *AJS* 1999;177: 337-339.
13. Sherman SI. Thyroid carcinoma. *Lancet* 2003;361: 501-11.
14. Scwabas Gmi Staerkel GA, Shapiro MS, Fornage DB. Fine-needle aspiration of the thyroid and correlation with histopathology in contemporary series of 240 patients. *AJS* 2003;186: 702-710.
15. Wong JK, Wheeler MH. Thyroid nodules: rational management. *World J Surg* 2000;24: 934-941.
16. Urciuoli P, Ghinassi, Iavarone C, Peparini N, D'Orazi V. Thyroid anaplastic tumor: Our experience. *Chir Ital* 2003;55: 835-40.
17. Shi Y, Parhar RS, Zou M, Baitei E, Kessie G. Gene therapy of anaplastic carcinoma with a single-chain interleukin-12 fusion protein. *Hum Gene Ther* 2003;14: 1741-51.
18. Erbaş T, Akalın S, bayraktar M, Gedik O, Adalar N, Usman A. Cancer of the thyroid: review of 118 cases. *Turkish J Cancer* 1993;23: 34-43.
19. Genç H, Örsel A, Erpek H, Adanır T, Deniz S. Tiroid maligniteleri. *Klin Den Cer* 1996;4: 82-85.

YAZIŞMA ADRESİ

Füruzan KACAR
Adnan Menderes Üniversitesi Tıp Fakültesi Patoloji
ABD, AYDIN

Tel : 0-232-2124078 (iş)
Ev : 0-232-2120345

E-Posta : Furuzankacar@hotmail.com

Geliş Tarihi : 11.07.2003
Kabul Tarihi : 05.04.2004