Tiroid Bezi Karsinomları

«259 vaka üzerinde yapılan değerlendirme»

Dr. Tahir Ercan Patıroğlu*

GİRİŞ VE AMAÇ

Tiroid bezi histolojik olarak farklı tümörlere sahiptir ve prognoz malign olanlarda iki uçta çok değişiktir. Bir uçta çok yavaş gelişen ve nisbeten benign gidiş gösteren papiller karsinom, diğer uçta çok hızlı gelişen, bilinen en malign tümörlerden biri olan ve birkaç ay içinde fatal sonlanan anaplastik karsinom vardır.

Tiroid bezi tümörleri için yapılan sınıflandırma, histogenezden ziyade mikroskobik morfolojisine dayanmaktadır. Değişik morfolojideki tümörler epidemiyoloji, davranış, fonksiyon, prognoz ve tedaviye cevapta kesin farklar gösterir.

Amacımız kendi biopsi materyelimizi incelemek ve bu konudaki literatürle karşılaştırarak bir sonuca varmaktır.

Tümörlerin prognozu, yayılması ve bazı özellikleri ile elektron mikroskobisi literatüre bağlı kalınarak verilecektir.

TİROİD BEZİ KARSİNOMLARI

En son ve en gelişmiş sınıflandırma 1974 de WHO tarafından yapılmış olup, benign ve malign bütün tiroid tümörlerini kapsamaktadır.[18] Bu sınıflandırma tiroid karsinomlarını 5 gruba ayırmıştır :

1. Folliküler karsinom
2. Papiller karsinom
3. Yassı hücreli karsinom
4. İndiferansiye (anaplastik) karsinom
5. Medüller karsinom

* Ankara Tıp Fakültesi Patoloji Kürsüsü Uzman Asistanı

Folliküler tiroid karsinomu : Genellikle tek nodül halinde ve kapsüllü olup kesiti gri beyazdır. Sıklıkla unilateraldir ve beze yayılma meyli azdır.[1,11,37]

Karakteristik olarak kan dolaşımı ile yayılmaya meyillidir ve uzak metastaz, özellikle kemikte (omuz bölgesi, sternum, kafatası, ilium) veya akciğerde başlangıç semptomu olabilir.[1,3,10,18,37,39] Çocuklarda nadirdir, ileri yaşta ve kadınlarda sıktır.[10,37] 10 senelik sürviv % 50 - 85 civarındadır.[10,11,37,37]

Papiller tiroid karsinomu : Mutad tip kapsülsüz, kesit yüzü pürüzlüdür.[17,44] Bazan kapsüllü, kistik ve papiller yapılara sahip nodül halindedir.[26,44,49] Vakaların 1/5 inde birden fazla odak vardır. [3,10,17] Karakteristik olarak olarak lenfatik yolla yayılmaya meyillidir.[1,3,10,18,35,44,48] Bitişik tiroid dokusuna direkt infiltrasyon mutattır.[5,11,17,24,44] Klinik olarak normal görünümdeki servikal lenf bezlerinde % 60 dan fazla metastaz bulunur.[10,12,24] Karsinom nadiren tiroglossal kist[4,17,22,48] veya lingual tiroidden [8,47] gelişebilir. Bütün yaşlarda görülür, kadınlarda daha sıktır.[10] 10 senelik sürviv % 90 civarındadır.[10,17,24]

Yassı hücreli karsinom : Tiroidde primer olarak geliştiğine inanılan nadir bir tümördür.[2,10,17,18,44]

Anaplastik (indiferansiye) tiroid karsinomu : Tümör mutat olarak bezin geniş sahalarını tutar ve erkenden trakea, özofagus ve boyun adalelerini infiltre eder.[1,2,10,27,41,44] komşu kemiklere yayılabilir.[2] Metastaz damar ve lenfatik yoluyladır.[10,44] Kadınlarda sıktır, genellikle ileri yaşta görülür.[11,27] Hastaların çoğu tümörün tanınmasından sonraki ilk sene içinde ölür.[3,11,17,44]

Medüller karsinom : Makroskobik olarak iyi kapsüllü[13] veya kapsülsüz keskin sınırlı[13,20,49] olup, 1-10 cm. çapındadır.[3,10,18] Medüller karsinom diğer tiroid karsinom tiplerinden farklı özelliklere sahiptir :

1. Amiloid bulunan tek tiptir ve amiloid metastazlarında da vardır.[1,2,3,10,11,13,17,18,20,21,35] Amiloid tümör hücrelerinin salgıladığı tiroglobulin, glikoprotein ve yüksek asit mukopolisakkaritlerin stromada birikmesi sonucudur.[1,10,11,17,20]

2. Tümör servikal ve mediastinal lenf nodüllerine metastaz yapmaya meyillidir.[2,10,11,17,18,20,21] Nadiren kemik, karaciğer ve akciğerde metastaz yapar.[10,20]

3. Bazı hastalarda böbrek tubulileri genişler ve proteinöz materyelle dolar. Reaksiyon olarak multinukleer dev hücreleri görülür. Mul-

tipl myelomdaki değişikliklere benzer, fakat kan ve idrar bulguları yoktur.[20,21]

4. Tümör hücreleri tirokalsitonin,[1,2,11,28,29] serotonin,[1,11,20,44] prostoglandin,[11,46] ACHT[2,43] salgılar ve bunlara bağlı diyare[1,8,11,20,42] karsinoid sendrom[3,20,46] ve Cushing sendromu meydana getirir.[2,8,20]

5. Bazı medüller karsinomlar genetik bağımlıdır[2,10,14,18,19] ve genellikle bilateral feokromositoma[2,3,10,11,13,18,20] paratiroid hiperplazisi[1,8,29] veya paratiroid adenomu,[1,2,18,20] mukozal membran ve deri nöromları[3,10,11] ve Marfan sendromu[3,9,20] ile birlikte olabilir.

Medüller karsinomu yapan hücreler C hücrelerinin fonksiyonel ve yapısal karakteristiklerine sahiptir.[2,3,9,11,18,19,27,28,45] Elektron mikroskopide hücrelerde tirokalsitonin granülleri görülür.[3,28,29] Tümör hücreleri arasındaki mesafe dışarı atılan sekretör granüller, amiloid fibrilleri ve daha kalın fibril karışımını ihtiva eder.[28] Ekstrasellüler mesafedeki amiloid elektron mikroskobu ile gösterilmiştir.[1,29]

Vakaların büyük kısmı 4. dekaddan sonra görülür ve her iki sekste görülme oranı birbirine yakındır.[10,13,14,20] 10 senelik sürviv % 60 civarındadır.[10]

MATERYEL VE METOD

MATERYEL

1947-31 Aralık 1974 yıllarını kapsayan süre içinde Ankara Tıp Fakültesi Patoloji Kürsüsü'ne 3114 adet tiroidle ilgili biopsi ve ameliyat materyeli gelmiştir. Bunlardan 986 sı tiroid tümörü (adenom, karsinom, sarkom, vs.) ile adenomatöz guatr tanısı almıştır. Bu 986 vakanın rapor ve preparatları arşivden çıkarılarak yeniden incelenmiş, karsinomlar ayrılmış, bunların yaş ve seks dağılımı, makroskobik ve histopatolojik özellikleri dikkate alınarak dökümü yapılmıştır. Aynı vakanın hem biopsi, hem de ameliyat materyeli varsa tek vaka olarak alınmıştır.

METOD

Vakalarımızın tiplendirilmesinde WHO sınıflandırması esas alınmıştır.[18]

Vakalarımızı değerlendirirken kullandığımız mikroskobik malignite kriterleri üç ana gurupta toplanır :[30]

I. Peritümöral invazyon

A. Vasküler invazyon

B. Kapsül invazyonu

C. Stromal invazyon

D. Peritümöral parankim invazyonu

II. Hücre şekil ve diziliminde anomaliler

A. Hücre atipisi

B. Hücre dizilişi

III. Psammomatö cisimler

A. Kireç

B. Metamorfik plak

C. Psammom cisimcikleri; ince bazofilik yuvarlak yapılardır, 5-70 mikron çapındadır.[30] Mukopolisakkarit, kalsiyum ve demirden meydana gelir. Aşikar primer tümör yokken bulunursa, daha ileri araştırma yapmak gerekmektedir.[40]

Vakalarımızı değerlendirirken kullandığımız farklı tiplerin özellikleri :

Folliküler tiroid karsinomu : Tümör değişik büyüklükte follikül veya follikül ve kordon karışımından oluşur.[18] Çevre tiroid dokusundan ayrılan yapısal manzara maligniteyi düşündürür. Kapsüler ve/veya vasküler invazyon olan bütün folliküler tümörler malign olarak kabul edilir.[11,17,18,35,37,44]

Papiller tiroid karsinomu : Kapillerden zengin bağ dokusu stromaya sahip papiller yapılardan oluşur.[10,18] Follikül yapısı hemen daima vardır ve bazan boldur.[1,21,18] İlaveten solid hücre adaları bulunabilir.[3,11,17] Psammom cisimleri sıklıkla bulunur ve papiller karsinom için patognomonik kabul edilir.[1,2,3,48]

Hürthle hücre veya clear hücreler tiroid karsinomunda sıklıkla fokal olarak görülür ve papiller veya daha sık oarak folliküler karsinomun komponentidir. Böylece bu hücreler ayrı hücre tipi olmaktan ziyade, diferansiye karsinom hücrelerinin bir tipi olur ve bu tümör tipinde klinik davranış gösterir.[11,17,25]

Anaplastik tiroid karsinomu : Tümör tipik olarak değişen miktarda füziform, dev ve küçük hücreli kısımlardan oluşur.[10,18] Bazan primer tümör ve metastazlarında folliküler veya papiller karsinom sahaları görülebilir. Bu bulgu tümörün önceki diferansiye karsinomlardan geliştiğini destekler.[11,17,18,20,31,36,39] Folliküler veya papiller karsinom sahaları olan

vakalarda tümör anaplastik guruba sokulmalıdır.[11,18] Histolojik tablo üç gurupta incelenir:

a) Spindle hücreli tip

b) Dev hücreli tip. Sıklıkla bu iki tip bir arada söylenir.[1,3,11,17,25,44]

c) Küçük hücreli tip. Hücre dizilişi kompakt kümeler veya malign lenfomaya benzeyen diffüz sahalar halindedir.[1,3,10,13,17,18,25,27,44]

Medüller karsinom : Tümör polihedral, yuvarlak veya spindle hücrelerin bağ dokusu septaları ile ayrılan adalarından meydana gelir ve organoid manzaradadır.[10,13,17,18,20,21,35] Diğer tiplerin hiçbiri ile bulunmaz, folliküler veya papiller yapı yoktur.[10,11,20,21,36] Amiloid bulunan tek tiptir ve yabancı cisim reaksiyonu doğurabilir.[10,18,20]

BULGULAR

1947-1974 yılları arasında kürsümüzde tiroid tümörü ve adenomatöz guatr tanısı alan 986 vakanın değerlendirildikten sonraki dağılımı : 386 adenom, 152 papiller karsinom (34 ü metastaz), 61 folliküler karsinom (12 si metastaz), 42 anaplastik karsinom (6 sı metastaz), 4 medüller karsinom, 3 diğer malign tümör, 114 adenomatöz guatr ve 223 diğer (guatr, tiroidit, hiperplazi, vs.) şeklini almıştır.

207 si primer, 52 si metastatik 259 tiroid karsinomu çalışmamızın esasını teşkil eder.

1947-1974 yılları arasında kürsümüze gelen 207 primer tiroid karsinomu, tiroidle ilgili materyelin % 6,7 sini oluşturur. Bu 207 vakanın dağılımı şöyledir (Tablo I) :

	E	%	K	%	T	%
Folliküler Ca	16	23,2	33	23,9	49	23,7
Papiller Ca	34	49,3	84	60,9	118	57,0
Anaplastik Ca	17	24,6	19	13,8	36	17,4
Medüller Ca	2	2,9	2	1,4	4	1,9
T	69	100,0	138	100,0	207	100,0

Tablo I : Vakalarımızın tiplere göre dağılımı

Vakalarımızın yaş ortalaması ve kadın : erkek oranı Tablo II de gösterilmiştir.

	Oran	E	K	T
Folliküler Ca	2.0	40.2	40.0	40.1
Papiller Ca	2.5	42.0	33.3	37.7
Anaplastik Ca	1.1	51.7	44.1	47.9
Medüller Ca	1.0	40.5	36.5	38.5
T	2.0	43.6	38.4	41.0

Tablo II : Vakalarımızın kadın : erkek oranı ve yaş ortalaması

FOLLİKÜLER TİROİD KARSİNOMU

Mevcut 61 vakanın 49 u primer, 12 si metastazla gelmiştir.

Primer tümörlerin 19 unda (% 38,7) kapsül görülmüştür. Kapsüllü tümörlerde yaş ortalaması (41,2), bütün folliküler karsinomdan daha fazladır. Nodül 2-10 cm. arasında değişmekte olup ortalama 4,9 cm. dir. Makroskobik olarak 16 vakada (% 32,6) kanama, 6 vakada (% 12,2) kalsifikasyon bulunmuştur.

Yapısal manzara : Yapı folliküller veya solid yapılar ile bunların karışımından oluşmaktadır ve Tablo III de görüldüğü gibidir.

	E			K			T		
	S.	%	Y.O.	S.	%	Y.O.	S.	%	Y.O.
Folliküler yapı	3	18.7	39.6	9	27.2	35.2	12	24.5	37.4
Solid yapı	2	12.5	41.0	5	15.1	41.4	7	14.2	41.2
Miskt yapı	11	68.8	40.0	19	57.8	43.4	30	61.3	41.7
T	16	100.0	40.2	33	100.0	40.0	49	100.0	40.1

Tablo III : Folliküler karsinomda yapısal manzara dağılımı

49 primer vakanın 33 ü kadın (% 67.3), 16 sı erkek (% 32.7) olup kadın : erkek oranı 2:1 şeklindedir. En küçük vaka 16 yaşında kadın en yaşlı vakalar 67 yaşında erkek ve 70 yaşında kadındır.

Vakalarımızda yaş dağılımı Tablo IV de görüldüğü gibidir.

	0—10	11—20	21—30	31—40	41—50	51—60	61—70	71 +
E	—	—	3+1	3+1	9+1	—	1+1	—
K	—	2	7	9+3	5+1	8+2	2+1	—
T	—	2	10+1	12+4	14+2	8+2	3+2	—

Tablo IV: Folliküler karsinomda yaş dağılımı (+1 metastaz)

Diğer histopatolojik özellikler Tablo V de özetlenmiştir.

	E			K			T		
	S.	%	Y.O.	S.	%	Y.O.	S.	%	Y.O.
Kapsül invazyonu	7	43.7	38.2	22	66.6	44.8	29	59.1	41.5
Stroma invazyonu	6	37.5	38.6	17	51.5	41.6	23	46.9	40.1
Vasküler invazyon	9	56.2	38.7	14	42.4	42.7	23	46.9	40.7
Çevre doku invazyonu	3	18.7	42.0	10	30.3	43.1	13	26.5	42.5
Hürthle hücresi	—	—	—	4	12.1	34.5	4	8.1	34.5
Clear hücre	3	18.7	56.0	5	15.1	49.8	8	16.3	52.9
Kalsifikasyon	1	6.2	48.0	2	6.0	39.5	3	6.1	43.7
Psammom cisimciği	1	6.2	45.0	3	9.0	46.6	4	8.1	45.8
Lenfositik reaksiyon	3	18.7	44.0	1	3.0	55.0	4	8.1	49.5

Tablo V: Folliküler karsinomda histopatolojik bulgular

Vakalardan biri pür Hürthle hücresi, 2 vaka da pür clear hücreden oluşmaktadır (Şekil 1). Ayrıca bir vakada aberan timusta infiltrasyon bulundu (Şekil 2).

Metastazla belirlenen 12 folliküler karsinomda dağılım Tablo VI da görülmektedir.

	E.	Y%0.	K	Y%0.	T	Y%0.
Lenf bezi	1	64.0	3	46.3	4	55.1
Kemik	2	35.0	3	47.5	5	41.2
Diğer	1	36.0	2	52.0	3	44.0

Tablo VI : Folliküler karsinomda metastaz dağılımı

Kemik metastazlarının 2 si vertebra, diğerleri kosta, sternum ve kafatasından alınmıştır. 3 vakada ise beyin, akciğer ve memede metastaz bulunmuştur.

PAPİLLER TİROİD KARSİNOMU

152 vakanın 118 i primer, 34 ü metastazla gelmiştir.

Primer tümörlerin 54 ünde (% 35.5) kapsül görülmüştür. Nodül mikroskobikten 8 cm. e kadar değişmekte olup, ortalama 3.3 cm. dir. Makroskobik olarak 35 vakada (% 29.6) kistleşme, 23 vakada (% 19.4) kanama ve 7 vakada (% 5.9) kalsifikasyon bulunmuştur.

Yapısal manzara : Papilla, follikül ve solid sahaların oranına göre papiller karsinom 4 alt guruba ayrılır :

1. Papiller hakimiyet : % 90 üzerinde papiller yapı var,
2. Folliküler hakimiyet : % 70 üzerinde folliküler yapı var,
3. Mikst tip : Papiller ve folliküler yapı karışımından oluşur,
4. Solid tip : Tümörde solid sahalar hakimdir. Bunların dışında mikroskobik büyüklükte, ileri derecede fibrotik stromaya sahip Okkült karsinom vardır, genellikle papiller karsinom yapısal tipindedir ve çok zaman klinik olarak latenttir.

Bu alt guruplarda yaş ve seks dağılımı Tablo VII de gösterilmiştir.

	E			K			T		
	S.	%	Y. O.	S.	%	Y. O.	S.	%	Y. O.
Papiller hakimiyet	18	53.0	46.8	41	48.8	37.5	59	50.0	42.1
Mikst tip	12	35.3	32.7	28	33.3	34.7	40	33.9	33.7
Folliküler hakimiyet	2	5.9	43.5	7	8.4	31.2	9	7.6	37.3
Solid tip	1	2.9	?	3	3.5	36.0	4	3.4	36.0
Okkült karsinom	1	2.9	45.0	5	6.0	27.4	6	5.1	30.3
T	34	100.0	42.0	84	100.0	33.3	118	100.0	37.7

Tablo VII : Papiller karsinom ait tiplerinde yaş ve seks dağılımı

118 primer vakanın 84 ü kadın (% 71.2), 34 ü erkek (% 28.8) olup, kadın; erkek oranı 2.5 : 1 şeklindedir. En küçük vakalar 12 yaşında kızda papiller hakimiyet, 15 yaşında kızda mikst, 16 yaşında erkekte papiller hakimiyet, en yaşlı vakalar 70 yaşında erkekte mikst, 75 yaşında erkekte papiller hakimiyet tipindedir.

Yaş dağılımı Tablo VIII de görüldüğü gibidir.

	0—10	11—20	21—30	31—40	41—50	51—60	61—70	71+
E	—	3	11+2	2+4	6+4	6+1	3+2	1
K	—	11+4	18+4	25+2	14+4	8+2	2+3	—
T	—	14+4	29+6	27+6	20+8	14+3	5+5	1

Tablo VIII : Papiller trioid karsinomunda yaş dağılımı (+1 metastaz)

Vakalarımızda invazyon bulguları Tablo IX da özetlenmiştir.

	E			K			T		
	S.	%	Y. O.	S.	%	Y. O.	S.	%	Y. O.
Kapsül invazyonu	23	67.6	39.1	50	59.5	35.1	73	61.8	37.1
Stroma invazyonu	21	61.7	39.5	46	54.7	32.5	67	56.7	36.0
Damar invazyonu	12	35.2	40.9	26	30.9	37.2	38	32.2	39.1
Çevre doku invazyonu	10	29.4	37.3	27	32.1	29.7	37	31.3	33.5

Tablo IX : Papiller karsinomda invazyon bulguları

Papiller karsinomların diğer histopatolojik özellikleri Tablo X da gösterilmiştir.

	E			K			T		
	S.	%	Y.O.	S.	%	Y.O.	S.	%	Y.O.
Fibrosiz	11	32.2	38.1	21	25.0	38.4	32	27.1	38.2
Kanama	12	35.2	43.3	34	40.4	34.9	46	38.9	39.1
Düzensiz kalsifikasyon	5	14.7	49.7	8	9.5	49.3	13	11.0	49.5
Psammom cisimciği	14	41.1	35.5	26	30.9	33.4	40	33.8	34.4
İltihap	14	41.1	41.0	24	28.5	37.9	38	32.2	39.4
Clear hücre	1	2.9	68.0	4	4.7	32.0	5	4.2	50.0
Hürthle hücresi	5	14.7	50.3	6	7.1	40.3	11	9.3	45.3
Yassı epitel metaplazisi	3	8.8	39.6	4	4.7	33.0	7	5.9	36.3
Birlikte adenom	2	5.8	47.5	6	7.1	28.0	8	6.7	37.7

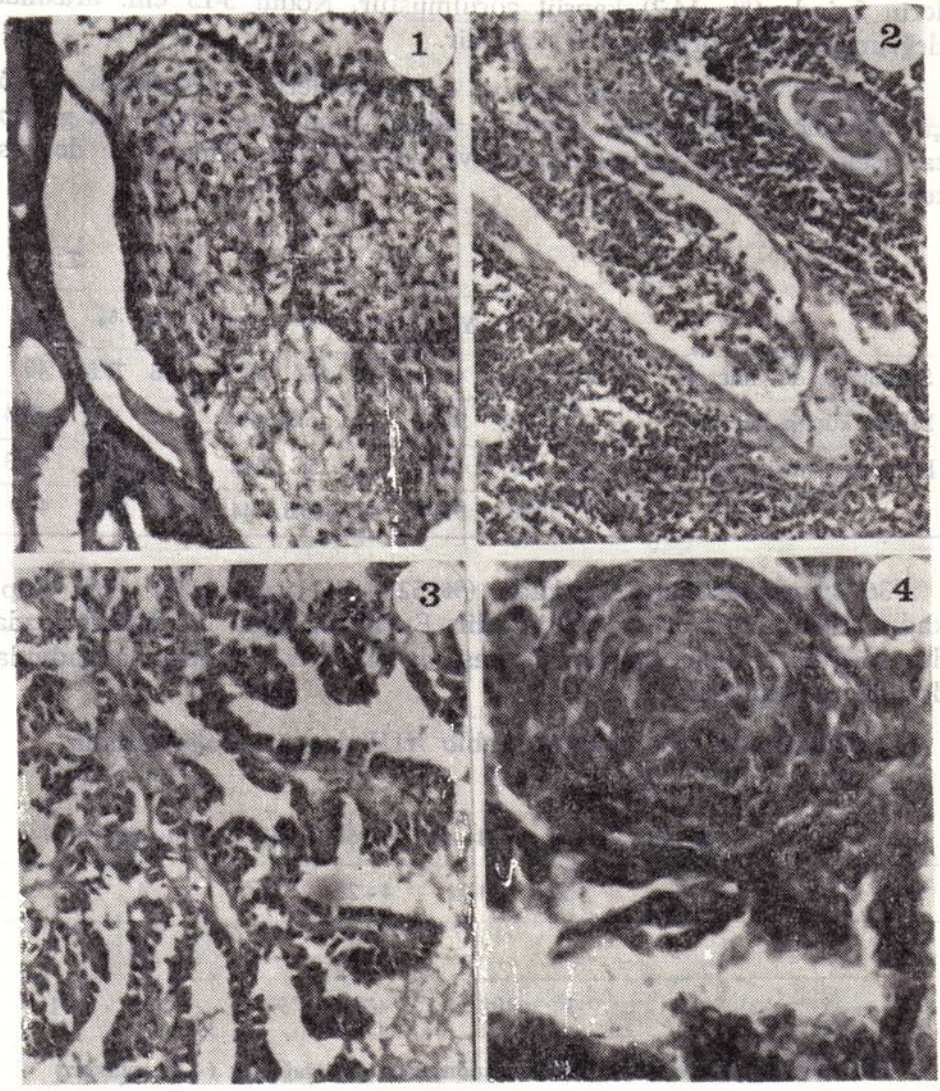
Tablo X : Papiller karsinomda histopatolojik bulgular

Vakalardan 5 i pür Hürthle hücresinden oluşmaktadır (Şekil 3). 7 vakada da yassı epitel metaplazisi bulunmuştur (Şekil 4).

Metastazla belirlenen 34 vakanın dağılımı Tablo XI de görüldüğü gibidir.

	E.	Y. O.	K.	Y. O.	T.	Y. O.
Lenf bezi	13	40.6	19	38.7	32	39.6
Kemik	—	—	1	42.0	1	42.0
Diğer	1	50.0	—	—	1	50.0

TabloXI : Papiller karsinomda metastaz dağılımı



Şekil 1 : Clear hücreli folliküler tiroid karsinomu (4379/74)

Şekil 2 : Aberan timusta folliküler karsinom infiltrasyonu (3923/72)

Şekil 3 : Hürthle hücreli papiller karsinom (4399/72)

Şekil 4 : Papiller karsinomda yassı epitel metaplazisi (3849/66)

ANAPLASTİK TİROİD KARSİNOMU :

42 vakanın 36 sı primer, 6 sı metastazla gelmiştir. Primer tümörlerin 5 inde (% 14,2) kapsül görülmüştür. Nodül 3-15 cm. arasında değişmekte olup ortalama 7,4 cm. dir.

Yapısal manzara : Füziform ve dev hücrelerin mevcudiyeti ve küçük hücrelerin diffüz veya kompakt adalar yapmasına göre 3 alt gurupta incelenir. Bu alt guruplarda yaş ve seks dağılımı Tablo XII' de gösterilmiştir :

	E			K			T		
	S.	%	Y.O.	S.	%	Y.O.	S.	%	Y.O.
Spindle ve dev hücreli	15	88.2	49.2	13	68.4	43.1	28	77.8	46.1
Diffüz küçük hücreli	1	5.9	58.0	3	15.8	45.0	4	11.1	51.4
Kompakt küçük hücreli	1	5.9	48.0	3	15.8	44.1	4	11.1	44.3
T	17	100.0	51.7	19	100.0	44.1	36	100.0	47.9

36 primer vakanın 19 u kadın (% 52.7), 17 si erkek (% 47.3) olup, kadın : erkek oranı 1.1 : 1 şeklindedir. En küçük vaka 12 yaşında kızda dev hücreli, en yaşlı vakalar 70 yaşında erkek ve 72 yaşında kadında dev hücreli tiptedir.

Vakalarımızda yaş dağımılı Tablo XIII de görüldüğü gibidir.

	0—10	11—20	21—30	31—40	41—50	51—60	61—70	70+
E	—	—	2	3+1	4+2	4+1	4	—
K	—	2	1	7	3	5	+1	1
T	—	2	3	10+1	7+2	9+1	4+1	1

Tablo XIII : Anaplastik tiroid karsinomunda yaş dağılımı (+1 metastaz)

Vakalarımızın 14 ünde (% 38.8) indiferansiye sahalara ilâve olarak diferansiye tiroid karsinomu sahaları bulunmuştur. Bunların 5i papiller, 9 u folliküler karsinom tipindedir. Papiller karsinom sahaları bulunan anaplastik karsinomdaki ortalama yaş (49.1), papiller karsinomdaki ortalama yaştan (37.7) 11.4 sene, folliküler karsinomlu tipteki ortalama yaş (47.9), folliküler karsinomdaki ortalama yaştan (40.1)

7.8 sene daha fazladır. Buna bağlı olarak bu diferansiye karsinomlardan anaplastik karsinom gelişmesi için ortalama 11.4 ve 7.8 sene geçmesi gerektiği söylenebilir.

Diğer histopatolojik özelliker Tablo XIV de özetlenmiştir.

	E			K			T		
	S.	%	Y.O.	S.	%	Y.O.	S.	%	Y.O.
Vasküler invazyon	11	64.7	53.8	11	57.8	49.3	22	61.1	51.5
Çevre yapıda invazyon	6	35.2	54.4	7	36.8	38.6	13	36.1	46.5
Nekroz	9	52.9	53.6	9	47.3	48.8	18	50.0	51.2
Nükleer pleomorfizm	4	23.5	51.7	4	21.0	43.5	8	22.2	47.6
Sarkomatöz sahalar	3	17.6	56.6	5	26.3	37.8	8	22.2	47.2
Lenfositik reaksiyon	5	29.4	46.8	3	15.7	40.6	8	22.2	43.7
Hürthle hücresi	—	—	—	1	5.2	20.0	1	2.7	20.0
Clear hücre	—	—	—	1	5.2	20.0	1	2.7	20.0
Psammom cisimciği	2	11.7	57.0	—	—	—	2	5.4	57.0

Tablo XIV : Anaplastik karsinomda histopatolojik bulguların dağılımı

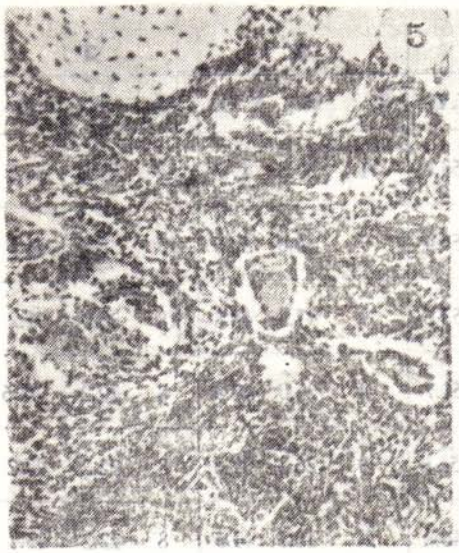
Bir vakada yassı epitel metaplazisi, bir diğerinde de stromada geniş sahalar halinde kıkırdak metaplazisi (Şekil 5) izlendi.

Metastazla belirlenen 6 vakanın 4 ü boyun lenf bezinde, diğer 2 si çevre çizgili kas dokusunda idi.

MEDÜLLER KARSİNOM :

Sadece 4 vaka bulunmuştur. 2 vakada tümör kapsülle çevrili olup, büyüklüğü bilinen bir vakada 4 cm. çapındaydı. Vakaların hepsi de yuvarlak hücrelerden oluşmaktaydı ve geniş sahalar halinde amiloid birikimi vardı. 2 vakada amiloid çevresinde yabancı cisim dev hücreleri yer al-

maktaydı (Şekil 6). 2 tümörde stromal kalsifikasyon ve psammom cisimciği görüldü. 3 tümörde kapsül, stroma ve damar invazyonu vardı.





Şekil 5 : Anaplastik karsinomda kıkırdak metaplazisi (102/65)

Şekil 6 : Medüller karsinomda amiloid çevresinde yabancı cisim dev hücreleri (2259/72)

Vakalar 30-51 yaş arasında idi. Ortalama yaş erkeklerde 40.5, kadında 36.5 olup, her iki seks için 38.5 idi. Vakaların 2 si erkek, 2 si kadın olup, kadın : erkek oranı 1 : 1 olarak bulunmuştur.

TARTIŞMA

1947-1974 yılları arasında kürsümüze gelen 207 primer tiroid karsinomu, bütün tiroid materyelinin % 6.7 sini oluşturmaktadır. Bu oran değişik araştırıcılar tarafından % 3-12 arasında verilmiştir. [6,7,8,24]

Değişik serilerde[5,7,11,50] ve vakalarımızda ortalama yaş Tablo XV de görülmektedir. Ortalama yaş verilen bütün serilerden daha küçük bulunmuştur. Buna neden olarak ülkemizde sosyo ekonomik seviyenin düşüklüğü ve guatrojenik olarak kabul edilen coğrafik faktörün belki de ülkemizde daha etkin olduğu düşünülebilir.

	Hirabayashi-Lindsay 1961	Woolner ve ark. 1961	Cuello ve ark. 1969	Franssila 1971	Bizim Serimiz 1974
Papiller	39	42	42	49	37.7
Folliküler	46	50	47	55	40.1
Medüller	54	50	41	58	38.5
Anaplastik	64	57	54	61	47.9
Hepsi	42	46	43	54	41.0

Tablo XV : Değişik serilerde ve vakalarımızda ortalama yaş

Değişik serilerde $5^{n}1'40'5^{o}$ ve vakalarımızda kadın : erkek oranı Tablo XVI da gösterilmiştir. Vakalarımızdaki oran literatürdeki değişik serilere uygunluk göstermektedir.

	Hirabayashi-Lindsay 1961	Woolner ve ark. 1961	Wahner ve ark. 1966	Cueelo ve ark. 1969	Franssila 1971	Bizim Serimiz 1974
Papiller	3.1	2.4	2.4	2.9	4.0	2.5
Folliküler	3.3	1.3	1.9	2.3	1.5	2.0
Medüller	2.6	1.3	—	2.7	1.5	1.0
Anaplastik	—	1.3	1.0	1.0	2.0	1.1
Hepsi	3.4	2.1	1.9	2.0	2.4	2.0

Tablo XVI : Değişik serilerde ve vakalarımızda kadın : erkek oranı

Değişik serilerde ve vakalarımızda farklı histolojik tiplerin sıklığı % olarak Tablo XVII de görüldüğü gibidir. Medüller karsinom hariç, diğer tiplerin görülme oranı verilen serilerde ortada bir dağılım göstermektedir. Medüller karsinomdaki düşük orana, yeterince tanınamaması, 1965 den sonra kürsümüzde medüller karsinom tanısı verilmesi neden olabilir.

	Toplam vaka sayısı	Papiller	Folliküler	Medüller	Anaplastik
Hirabayashi-Lindsay 1961	390	73	17	5	5
Woolner ve ark. 1961	885	61	18	6	15
Wahner ve ark. 1966	110	44	33	4	19
Cuello ve ark. 1969	212	33	37	5	25
Franssila 1971	230	44	26	5	25
Bizim serimiz 1974	207	56.7	23.6	2	17.7

Tablo XVII : Farklı serilerde ve serimizde histolojik tiplerin % olarak sıklığı

	Papiller	Folliküler	Anaplastik	Medüller
Vasküler invazyon	32.2	46.8	61.1	75.0
Kapsül invazyonu	61.8	59.1	—	75.0
Stroma invazyonu	56.7	46.9	—	75.0
Peritümöral invazyon	31.3	26.5	36.1	—

Tablo XVIII : Vakalarımızda invazyon bulguları (% olarak)

Vakalarımızda invazyon bulguları Tablo V, IX ve XIV de gösterilmişti. Bu bulguları toplayacak olursak (Tablo XVIII) : En invaziv gelişeni medüller karsinom bulunmuştur. Fakat sadece 4 vakadan ibaret olduğu için bu bulgu pek değerli sayılmayabilir. Diğer karsinom tiplerinde en invaziv gelişeni anaplastik karsinom, en lokalize gelişeni de folliküler karsinom olarak bulundu. Ancak folliküler karsinomda vasküler invazyon papiller karsinomdan daha fazla idi.

İncelenen bir gurup vakada vasküler invazyon folliküler karsinomda % 68, anaplastik karsinomda % 36, papiller karsinomda % 7 bulunmuştur, medüler karsinomda vasküler invazyon bulunamamıştır.[11] Başka bir seride papiller karsinomda % 75 lenfatik, % 10 venöz, % 28 kapsülostromal invazyon bulunmuştur.[26] Medüller karsinoma ait 33 vakalık bir seride, 10 unda kapsül, 17 sinde damar, 11 inde lenfatik invazyonu bulunmuştur.[13] Papiller karsinomda

peritümöral parankim invazyonu sonucu tiroidde yayılma % 18-33 arasındadır,[10,37,48] bu oran medüller karsinomda % 75 olarak verilmiştir[20]

Bu değerlerin ve bulgularımızın ışığı altında, papiller karsinomun lenfatik yolla metastaz meylinin en fazla olduğu söylenebilir. Medüller ve papiller karsinom tiroid içinde müteaddit nodüller yapacak şekilde dağılım gösterir. Folliküler karsinom tiroid içinde lokalize kalır, fakat kan dolaşımı yolu ile sistemik metastaz yapar. Medüller karsinom kan ve lenfatik yolla metastaz yapar. Anaplastik karsinom tiroidi diffüz olarak tutar, çevre yapılara ilerler ve papiller karsinomdan daha fazla kan yolu ile metastaz yapar.

Tiroid karsinomlarının invazyon özellikleri, cerrahi tedavide önemlidir. İntraglandüler dağılımın fazla olduğu papiller ve medüller karsinomda total tiroidektomi ve perikapsüler lenf nodüllerinin çıkarılması gerekmektedir. Eğer klinik olarak şüpheli lenf nodülü varsa, tek veya çift taraflı radikal boyun diseksiyonu yapılmalıdır.[32,36] Folliküler karsinom tek nodül halinde ise, o taraf lobun çıkarılması tedavi için yeterlidir. Anaplastik karsinom eğer operabıl safhada ise total tiroidektomi yapılmalıdır.

Guatr bölgelerinde tiroid karsinomu sıklığı üzerinde değişik görüşler vardır. Genel fikir «guatr bölgelerinde bütün tiroid karsinomu tiplerinin insidansında artma vardır» şeklindedir.[7,25] Folliküler ve anaplastik karsinom guatr bölgelerinde papiller karsinomdan daha sıktır, papiller karsinom ile guatr insidansı arasında ilişki yoktur.[5,7,11] Bir grup çalışmada malign guatr insidansının, endemik guatr sahasında guatrsız bölgeden daha yüksek olmadığı söylenmiştir.[34] Ülkemizde yapılan bir çalışmada, papiller karsinomun guatr bölgelerinde daha sık olduğu iddia edilmiştir.[23]

Nodüler guatrda yaş ve seks dağılımındaki sıklık, aşağı yukarı karsinomla birlikte gider. Bu bulgu etiolojik olmaktan ziyade basit bir beraber bulunuşu gösterir.[15]

Hawaide yapılan bir çalışmada bütün etnik guruplarda karsinom insidansı yüksek bulunmuştur ve tiroid karsinomu oluşumunda çevre faktörlerinin rolünü göstermektedir.[15]

Bu bilgilerden sonra tiroid karsinomunun dağılımında etkili çevre şartlarının olduğu muhakkaktır ve biz buna «coğrafya faktörü» diyebiliriz.

Vakalarımızın coğrafik dağılımını incelemek, bu açıdan oldukca önemlidir. Ancak bu hiç bir zaman tam ve doğru bir değerlendirme olmayacaktır. Çünkü kürsümüze gelen materyel sadece Ankara ve ci-

varı ile, bazı uzak şehirleri kapsamaktadır. Diğer merkezlere gelen materyeli de değerlendirmeye katmak yanılgıyı azaltacaktır. İkinci önemli husus, kişilerin yaşadığı yer yerine doğum yerlerinin bildirilmesidir. Çevre şartları, guatr ve tümör gelişiminde etken olduğuna göre, kişinin uzun süre yaşadığı yer, doğum yerinden daha önemli olsa gerektir. Buna rağmen kürsümüz materyelini değerlendirmeye çalıştık.

Ülkemizde guatr bölgeleri olarak; Isparta, Burdur, Kütahya, Bolu, Yozgat, Artvin, Zonguldak, Kastamonu, Gümüşhane, Muş, Bitlis, Mardin ve Diyarbakır bildirilmiştir.[33] Kürsümüz materyelinin bu bölgelerden gelenleri, bütün materyele oranlandığı zaman; adenomun % 25 i, papiller karsinomun % 7.7 si, folliküler karsinomun % 20 si ve anaplastik karsinomun % 18.1 inin guatr bölgelerinden geldiği görülür. Bu durumda adenom ile folliküler ve anaplastik karsinomun birbirine yakın oranlarda ve papiller karsinomdan daha fazla olarak guatr bölgesinde görüldüğü sonucu çıkar. Bu bulgu, anaplastik ve folliküler karsinomun, guatr bölgesinde daha sık görüldüğü genel fikrine uygunluk göstermektedir.

ÖZET

1947-1974 yılları arasında kürsümüze gelen 207 si primer, 52 si metastatik 259 tiroid karsinomu incelendi.

Malignitenin değerlendirilmesinde; peritümöral invazyon, hücre şekil ve dizilimindeki anomaliler ile psammomatöz cisimler göz önünde tutuldu.

Vakalarımızın tiplendirilmesinde WHO'nun yaptığı sınıflandırma esas alındı.

Vakalarımızın 23.7 si folliküler, % 57.0 si papiller, % 17.4 ü anaplastik, % 1.9 u medüller karsinom tipindeydi. Bunlarda kadın : erkek oranı medüller karsinomda eşit, diğerlerinde kadınlarda daha sık bulundu.

Bütün tiplerde değişik histolojik özellikler ve metastaz dağılımı incelendi.

Vakalarımızda ortalama yaş, kadın : erkek oranı, farklı histolojik tiplerin sıklığı, invazyon bulguları ile coğrafik dağılımı literatür bulguları ile karşılaştırıldı. Anaplastik ve folliküler karsinomun guatr bölgelerinde papiller karsinomdan daha sık olduğu bulundu.

SUMMARY

259 tumors of the thyroid gland were examined in our department of Pathology between 1947 and 1974. 207 of these were primary and 52, metastatic to the thyroid gland.

Peritumoral invasion, abnormalities of cellular morphology, orientation and formation of psammoma bodies were taken as the main criteria for the evaluation of malignancy.

The tumors were classified according to the World Health Organisation proposals. 23 % of these had follicular, 57 % papillary, 17,4 % anaplastic and 1,9 % medullary morphology. All types of carconomas were more prevalent in females except for medullary carcinoma in which no sex difference could be detected. Variation of the histologic appereance and distribution of metastases were examined for all tumor types.

All the cases were classified according to the median age, sex difference, frequency of histological types and geographical distribution. They were compared to other series in the literature. A high incidence of anaplastic and follicular carcinomas were found in areas of endemic goiter.

KAYNAKLAR

1 — Ackerman, Lauren V.: Surgical Pathology. Fourth Edition, The C.V. Mosby Company, 1968

2 — Anderson, E. Everett., Gleen, James F.: Cushing Syndrome Associaetd with Anaplastic Carcinoma of the Thyroid Gland. J. Urol. 95: 1-4, 1966

3 — Anderson, W.A.D.: Pathology Volume II. Sixth Edition, The C.V. Mosby Company, 1971

4 — Brizon, J., Medelsi, M., Hennet, H. and Benatre, A.: Papillary Carcinoma of the Thyroglossal Tract. Presse Med. 79: 1645-1646, 1971

5 — Cuello, Carlos., Correa, Pelayo., Eisenberg, Henry.: Geographic Pathology of Thyroid Carcinoma. Cancer, 23: 230-239,1969

6 — Chesky, W.E. and Welch, J.W.: Cancer of Thyroid Associated with Hashimoto's Disease: Analysis of 48 Cases. Am. Surfeon, 28: 678-685, 1962

7 — Clinical Oncology. UICC. Springer-Verlag, Berlin. Heidelberg. New York. 1973

8 — Crile, George Jr., Hazard, John Beach.: Incidence of Cancer in Struma Lymphomatosa Surg. Gynec. and Obst. 115: 101-103, 1962

9 — De Lellis, R.A. and Balogh, K.: Histochemical Characteristics of Parafollicular Cells and Medullary Thyroid Carcinoma. Amer. J. Path. 72: 119-128, 1973.

10 — Ewans, R. Winston.: Histological Appearances of Tumors. Second Edition, E-S. Livingstone LTD, 1966

11 — Franssilla, Kaarle.: Value of Histologic Claassification of Thyroid Cancer. Acta Pathologica et Mic. Scan. Section A, 1971 Supp. No: 225

12 — Frazell, Edgar L., Foote, Frank W.: Papillary Thyroid Carcinoma. Cancer, 8: 1164-1166, 1955

13 — Freeman, Donald., Lindsay, Stuart.: Mdullary Carcinoma of the Thyroid Gland. Arch. Path. 80: 575-582, 1965

14 — Gordon, P.R., Huvos, A.G,. Strong, E.W.: Medullary Carcinoma of the Thyroid Gland. Cancer, 31: 915-924, 1973

15 Haber, Meryl H., Lipkovic, Peter.: Thyroid Cancer in Hawaii. Cancer, 25: 1224-1227, 1970

16 — Hazard, John B.: Small Papillary Carcinoma of Thyroid. Lab. Invest. 9:86-97, 1970

17 — Hazard, John B., Smith, David E.: The Thyroid, International Academy of Pathology. The Williams-wilkins Companry, Baltimore. 1964

18 — Histological Typing of Thyroid Tumours. International Histological Classification of Tumours. No: 11 World Health Organization. Geneva, 1974.

19 — Huang, Shao-Nau., Leish, William A.: Pheochromoctytoma and Medullary Carcinoma of Thyroid. Cancer, 21: 302-310, 1968

20 — Ibanez, Michael L., Cole, V. William., Russell, William O., Clark, R. Lee.: Solid Carcinoma of the Tyroid Gland. Cancer, 20: 706-723, 1967.

21 — Ibanlz, Michael L. et all.: Thyroid Carcinoma-Biologic Behavior and Mortality Cancer, 19: 1039-1052, 1966

22 — Jaques, Darrel A., Chambers, Robert G. and Oertel, James E.: Thyroglossal Tract Carcinoma, Am. J. Surg. 120: 439-446, 1970

23 — Koloğlu, Selahattin., ve ark.: Endemik Guatrın Tiroid Kanseri ile İlgisi ve Patolojik Özellikleri. Tiroid Bezi ve Hastalıkları Simpozyumu. Ayyıldız Matbaası. Ankara, 1972

24 — Lindsay, S.: Papillary Thyroid Carcinoma Revisited. Thyroid Cancer, UICC Monograph Series. Volume 12, Springer-Verlag, Berlin. Heidelberg. New York, 1969

25 — Meissner, W.A.: Undifferentiated Carcinomas of the Thyroid. Thyroid Cancer, UICC Monograph Series. Volume 12, Springer-Verlag, Berlin. Heidelberg. New York, 1969

26 — Meissner, W.A., Adler, A.: Papillary Carcinoma of the Thyroid. Arch. Path. 66: 518-525, 1958

27 — Meissner, W.A., Phillips. M.J.: Diffuse Small-cell Carcinoma of the Thyroid. Arch. Path. 74: 291-297, 1962

28 — Meyer, John S.: Fine Structure of Two Amyloid-Forming Medullary Carcinomas of Thyroid. Cancer, 21 : 406-425, 1968

29 — Meyer, John S., Abdel-Bari, Wagih.: Granules and Thyrocalcitonin-like Activity in Medullary Carcinoma of the Thyroid Gland. New England J. Med. 278 : 523-529, 1968

30 — Nassif, N., Laumonier, R., Laquerriere, R.: Les critéres de malignite des epitheliomas thyroideus. Lapresse Medicale, 69, 51 : 2300-2303, 1961

31 — Nishiyama, R.H. Dunn, E.L. and Thompson, N.W.: Anaplastic Spindle Cell and Giant Cell Tumors of the Thyroid Gland. Cancer, 30 : 113-127, 1972

32 — Noguchi, Shiro., Noguchi, Akito., Murakami, Nobuo.: Papillary Carcinoma of the Thyroid. II. Value of Prophylactic Lymph Node Excision. Cancer, 26: 1061-1064, 1970

33 — Öktem, Kemal.: Diyarbakır ve Dolaylarında Guatr. Tiroid Bezi ve Hastalıkları Simpozyumu, Ayyıldız Matbaası, Ankara, 1972

34 — Riccabona, G., Junger, H., Lugger, L.'. and Huber, P.: Besonderheiten Der Struma Maligna in einem Endemiegebeit. Chir. Univ. Klin., Innsbruck-Bruns. Beitr. Klin. Chir. 219: 497-502, 1972

35 — Robbins, Stanley L.: Pathology. WB Saunders Company Philadelphia. London. 1967

36 — Russell, W.O. et all.: Thyroid Carcinoma: Classification, Intraglandular Dissemination and Clinicopathologic Study Based Upon Whole Organ Sections of 80 Gland-Cancer, 16: 1425-1460, 1963

37 — Russel, W.O. et all.: Follicular (Organoid) Carcinoma of the Thyroid Gland. Thyroid Cancer, UICC Monograph Series. Volume 12, Springer-verlag, Berlin. Heidelberg. New York, 1969

38 — Sampson, Richard J. et all.: Metastases from Occult Thyroid Carcinoma: Autopsy Study from Hiroshima and Nagasaki, Japan. Cancer, 25 : 803-811, 1970

39 — Silliphant, W.M. et all.: Thyroid Carcinoma and Death: Clinicopathologic Study of 193 Autopsies. Cancer, 17 : 513-525, 1964

40 — Silverberg, Steven G., De Griorgi, Lucio S.: Osteoclastoma-like Giant Cell Tumor of the Thyroid. Cancer, 31: 621-625, 1973

41 — Silverberg, Steven G., Hutter, Robert V.P., Foote, Frank W.: Fatal Carcinoma of the Thyroid: Histology, Metastases and Causes of Death. Cancer, 25: 792-802, 1970

42 — Steinfeld, C.M., Moertel, C.G., Woolner, L.B.: Diarrhea and Medullary Carcinoma of the Thyroid. Cancer, 31 : 1237-1239, 1973

43 — Szijj, Ilona., Csapo, Z., Laszlo, F.A., Kovacs, K.: Medullary Carcinoma of the Thyroid Gland Associated With Hypercoticism. Cancer, 24 : 167-173, 1969

44 — Warren, S., Meissner, M.A.: Atlas of Tumor Pathology. Tumors of the Thyroid Gland. Section IV, Fascicle 14, Armed Forces Institute of Pathology, Washington, D.C., 1953

45 — Williams, E.D.: Histogenesis of Medullary Carcinoma of Thyroid. J. Clin. Path. 19: 114-118, 1966

46 — Williams, E.D., Karim, S.M.M., and Saudler, M.: Prostoglandin Secretion by Medullary Carcinoma of the Thyroid. New England J. Med., 279: 1-4, 1968

47 — Willis, R.A.: Pathology of Tumors, Third Edition, London, Butterworths, 1960

48 — Winship, T. and Rosvoll, R.V.: Papillary Carcinoma of the Thyroid. Thyroid Cancer, UICC Monograph Series. Volume 12, Springer-Verlag, Berlin. Heidelberg. New York, 1969

49 — Winship, T., and Rosvoll, R.V.: Cancer of the Thyroid in Children. Thyroid Cancer, UICC Monograph Series, Volume 12, Springer-Verlag, Berlin. Heidelberg. New York, 1969

50 — Woolner, L.B. et al.: Classification and Prognosis of Thyroid Carcinoma: A Study of 885 Cases Observed in 30 Year Period. Amer. J. Surg. 102: 354-387, 1961