

Bölüm 21

TİROİD KANSERLERİNDE PATOLOJİK SINIFLANDIRMA

Nilgün SÖĞÜTÇÜ

GİRİŞ

Tiroid karsinomu yeni tanı alan malign hastalıkların kabaca% 1'ini, erkeklerde kanserlerin yaklaşık% 0,5'ini ve kadınlarda% 1,5'ini oluşturmaktadır. (1) Tiroid kanseri Amerika Birleşik Devletleri'nde en hızlı artış gösteren kanser olup, 2003'ten 2012'ye kadar yılda% 5,1 oranında artmıştır.(2) Tiroid kanseri insidansındaki artış büyük ölçüde küçük papiller tiroid karsinomlarının tanısındaki artışa bağlanabilir.(3,4)

Bununla birlikte tiroid kanseri teşhisi konan kişilerin çoğunun semptomatik hale gelmeyeceği veya hastalıklarından dolayı ölmeyeceği, 5-, 10- ve 15 yıllık sağ kalım oranlarının% 95'in üzerinde olduğu dikkate alındığında, tiroid kanserinde aşırı tanı kapsamının anlaşılmasına ve hastayayönelik tedavilerin gereksiz zararlara karşı yararlarının ağırlığına önem verilmiştir.(5) Tiroid karsinomlarının en az% 94'ü foliküler epitel hücrelerinden gelişen, papiller ya da foliküler, diferansiye tiroid karsinomlarıdır. Diğerler karsinomların % 5'i nöroendokrin bir tümör olan medüller tiroid karsinomu ve geri kalan% 1, genellikle dediferansiye anaplastik tiroid karsinomudur.(1) Tiroid tümörleri 2017 Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) sınıflamasında en önemli gelişme, foliküler hücrelerden gelişen iyi diferansiye foliküler paternli tiroid tümörlerinin moleküler-genetik karakterizasyonu olmuştur. Tiroid tümörleri sınıflamasında şimdiye kadar en tartışmalı konu morfolojik ve davranışsal olarak foliküler adenom ve foliküler karsinom/foliküler varyant papiller karsinom arasında kalan bir grup foliküler neoplazmlara tanısal yaklaşım olmuştur.Bu neoplazmlar şimdiye kadar çeşitli organlarda tanımlanan malignite potansiyeli belirsiz tümörler gibi yorumlanabilir. Bu tümörlerin farklı oluşumlar teşkil edip etmediğinin kritik sorusu (ve öyleyse, düşük malign potansiyeli olan

id doku sıklıkla belirgin fibrozis ve skuamöz metaplazinin eşlik ettiği kronik lenfositik tiroidit gösterir. Düşük dereceli tümör olarak düşünülmeyle beraber yapılan son çalışmalar tümörün potansiyel agresif davranışını vurgulamaktadır.

TİMİK KARSİNOM

Tiroid bezinde timus benzeri diferansiyasyon gösteren tümörler nadir olup, iki varyantı vardır: Timus benzeri difransiyasyon gösteren iğsi hücreli tümör (SETTLE) ve tiroidin timus benzeri diferansiyasyon gösteren karsinomu (CASTLE). Bu tümörler intratiroidal ektopik timik dokudan, solid hücre adalarından ya da ultimobrankial kalıntılar olarak bilinen brankiyal poşun gelişimsel kalıntılarından kaynaklanırlar. SETTLE düşük dereceli, yavaş büyüyen tümördür. Fibröz septayla ayrıştırılan belli-belirsiz lobüle paternli sellüler morfolojiye sahiptir. Bu tümörler sitokeratin, P63 ile pozitif boyanma gösterirken, TTF1, tiroglobulin, kalsitonin, kromogranin, S100 ekspres etmezler. (57)

SEKONDER/METASTATİK TÜMÖRLER

Komşu yapılardan direkt yayılımla ya da nontiroidal alanlardan vasküler yayılım ile tiroide ulaşan tümörlerdir. Muhtemelen ileri evre nedeniyle, tiroid otopsilerin % 24'ünde metastaz bölgesi olarak tanımlanmaktadır.(58), Metastatik tümörler tiroid malignansilerinin %0.2'inden azını oluşturur.(59) Metastatik tümörlerde primer odak en sık berrak hücreli böbrek hücreli karsinomdur, bunu akciğer, meme, kolon adenokarsinomları izler.(60). Larinks skuamöz hücreli karsinom ise en sık direkt yayılım gösteren tümördür. (61). Berrak hücreli tümörler, sıklıkla primer tiroid tümörlerinde de görüldüğünden metastaz tanısı koymada en zorlayıcı olanlardır. Klinik hikaye ve immünohistokimyasal çalışma doğru tanı koymada yardımcı olur.

SONUÇ

Bugün tüm dünyada nedeni tam belli olmamakla birlikte tiroid kanserlerinin insidansında artış izlenmektedir. Gerek tanı yöntemlerindeki gelişme gerekse tiroid kanserlerinin gerçek sayısal artışının bu konuda etkin olduğu düşünülmektedir. Burada tiroid kanserlerinin patolojik sınıflaması son literatürler eşliğinde gözden geçirilmiştir.

KAYNAKLAR

1. Sherman SI. Thyroid carcinoma. Lancet, 2003; 361(9356):501-511.
2. Cancer Facts and Figures 2016 [Internet] American Cancer Society; 2016. [cited 13 December 2016]. Available from: <http://www.cancer.org/acs/groups/content/@research/documents/do->

- cument/acspc-047079.pdf
3. Chen A, Jemal A, Ward E. Increasing incidence of differentiated thyroid cancer in the United States, 1988–2005. *Cancer*. 2009;115(16):3801–3807. [PubMed] [Google Scholar]
 4. Hughes D, Haymart M, Miller B, et al. The Most Commonly Occurring Papillary Thyroid Cancer in the United States Is Now a Microcarcinoma in a Patient Older than 45 Years. *Thyroid*. 2011;21(3):231–236. [PubMed] [Google Scholar]
 5. Gawande AA. Overkill: An avalanche of unnecessary medical care is harming patients physically and financially. What can we do about it? *New Yorker*. 2015; 91(12):42–51. [Google Scholar]
 6. Lloyd,RV.(2017).WHO classification of tumours of endocrine organs.(4th ed).Lyons: IARCH
 7. Lloyd RV, Osamura RY, Klöppel G, et al.(2017).Follicular thyroid carcinoma.Ricardo V.Lloyd (Ed). WHO classification of tumours of endocrine organs içinde (s 92-95). Lyons: IARCH.
 8. College of American Pathologists (CAP)(2019). Protocol for the Examination of Specimens From Patients With Carcinomas of the Thyroid Gland Version: Thyroid 4.1.0.0 Protocol Posting Date: February 2019 CAP Laboratory Accreditation Program Protocol Required Use Date: November 2019 Includes pTNM requirements from the 8th Edition, AJCC Staging Manua.
 9. Collini P, Sampietro G, Rosai J, et al.(2003).Minimally invazive (encapsulated) follicular carcinoma of the thyroid gland is the low risk counterpart of widely invasive follicular carcinoma but not of insular carcinoma. *Virchows Arch* . 442(1):71-76.
 10. van Heerden JA, Hay ID, Goellner JR, et al. Follicular thyroid carcinoma with capsular invasion alone: a nonthreatening malignancy. *Surgery*. 1992;112(6):1130-1136; discussion 1136-1138.
 11. DeLellis RA, Lloyd RV, Osamura RY, et al. (2004). Pathology and Genetics of Tumours of the Endocrine Organs. Lyons: IARC PReSS; 201704.
 12. Williams ED. Guest Editorial: Two proposals regarding the terminology of thyroid tumors.*Int J Surg Pathol*.2000; 8(3):181-183.
 13. Rosai J.Handling of thyroid follicular patterned lesions. *Endocr Pathol*. 16(4):279-283.
 14. Lloyd RV, Osamura RY, Klöppel G, et al.(2017).Other encapsulated follicular-patterned thyroid tumours. Ricardo V.Lloyd (Ed). WHO classification of tumours of endocrine organs içinde (s 75-80). Lyons: IARCH.
 15. Lloyd RV, Osamura RY, Klöppel G, et al.(2017).Non-invasive follicular thyroid neoplasm with papillary-like nuclear features. Ricardo V.Lloyd (Ed). WHO classification of tumours of endocrine organs içinde (s 78-80). Lyons: IARCH.
 16. Mainthia R, Wachtel H, Chen Y, et al.Evaluating the projected surgical impact of reclassifying noninvasive encapsulated follicular variant of papillary thyroid cancer as noninvasive follicular thyroid neoplasm with papillary-like nuclear features.*Surgery*. 2018;163(1):60-65.
 17. Vanzati A, Mercalli F,Rosai J.The sprinkling sign in the follicular variant of papillary thyroid carcinoma: a clue to the recognition of this entity. *Arch pathol Lab Med*.137(12):1707-1709.
 18. Chen A, Jemal A, Ward E. Increasing incidence of differentiated thyroid cancer in the United States, 1988–2005. *Cancer*. 2009;115(16):3801–3807.
 19. Hughes D, Haymart M, Miller B, Gauger P, Doherty G. The Most Commonly Occurring Papillary Thyroid Cancer in the United States Is Now a Microcarcinoma in a Patient Older than 45 Years. *Thyroid*. 2011;21(3):231–236.
 20. Albores-Saavedra J, Henson DE, Glazer E, Schwartz AM. Changing patterns in the incidence and survival of thyroid cancer with follicular phenotype–papillary, follicular, and anaplastic: a morphological and epidemiological study. *Endocr Pathol*. 2007;18(1):1–7.
 21. Lin HW, Bhattacharyya N. Clinical behavior of follicular variant of papillary thyroid carcinoma: presentation and survival. *Laryngoscope*. 2010;120(4):712–716.
 22. Scott L. Boerner, Sylvia L. Asa. (2010). Tiroid biyopsilerinin yorumu (Filiz Özyılmaz, çeviri editörü) İstanbul: Nobel tıp kitapçevleri
 23. Lloyd RV, Osamura RY, Klöppel G, et al.(2017).Papillary thyroid carcinoma.Ricardo V.Lloyd (Ed). WHO classification of tumours of endocrine organs içinde (s 81-91). Lyons: IARCH.
 24. Ha ID,Grant CS,van Heerden JA, et al. Papillary thyroid microcarcinoma. a study of 535 cases observed in a 50-year period. *Surgery* 1992;112():1139-1146.

25. Rosai J (201.).Thyroid gland. Michael Houston (Ed). Rosai and Ackerman's surgical pathology-10th ed içinde (s 504-513).Çin: Elsevier.
26. Rivera M, Ricarte-Filho J, Knauf J, et al. Molecular genotyping of papillary thyroid carcinoma follicular variant according to its histological subtypes (encapsulated vs infiltrative) reveals distinct BRAF and RAS mutation patterns. *Modern Pathology*. 2010;23(9):1191–1200.
27. Howitt BE, Jia Y, Sholl LM, et al. Molecular alterations in partially-encapsulated or well-circumscribed follicular variant of papillary thyroid carcinoma. *Thyroid*. 2013;23(10):1256–1262.
28. Liu X, Bishop J, Shan Y, et al. Highly prevalent TERT promoter mutations in aggressive thyroid cancers. *Endocr Relat Cancer*. 2013; 20(4):603-610.
29. Xu B, Yoshimoto K, Miyauchi A, et al. Cribriform-morular variant of papillary thyroid carcinoma: a pathological and molecular genetic study with evidence of frequent somatic mutations in exon 3 of the beta-catenin gene. *J Pathol*.2003; 199(1): 58-67.
30. Asioli S, Maletta F, Pagni F, et al. Cytomorphologic and molecular features of hobnail variant of papillary thyroid carcinoma:case series and literature review
31. Maximo V, Sobrinho-Simoes M. Hurthle cell tumours of the thyroid. A review with emphasis on mitochondrial abnormalities with clinical relevance. *Virchows Arch*. 2000;437(2):107-115.
32. Sobrinho-Simoes M, Maximo V, Castro IV, et al.Hurthle (oncocyctic) cell tumors of thyroid:etiopathogenesis, diagnosis and clinical significance. *Int J Surg Pathol*. 2005;13(1):29-35.
33. Maximo V, Botelho T, Capela J,et al.Somatic and germline mutation in GRIM-19, a dual function gene involved in mitochondrial metabolism and cell death, is linked to mitochondrion-rich (Hurthle cell) tumours of the thyroid.*Br J Cancer*. 2005;92(10):1892-1898.
34. Maximo V, Lima J, Prazeres H, et al.The biology and the genetics of Hurthle cell tumors of the thyroid. *Endocr Relat Cancer*. 2012;19(4):R131-147.
35. Gasparre G, Kurelac I, Capristo M, et al.A mutation threshold distinguishes the antitumorogenic effects of the mitochondrial gene MTND1, an oncojanus function. *Cancer Res*.2011;71(19):6220-6229.
36. Ganly I, Ricarte Filho J, Eng S, et al.Genomic dissection of Hurthle cell carcinoma reveals a unique class of thyroid malignancy.*J Clin Endocrinol Metab*.2013;98(5):E962-972.
37. Sahin M, Allard BL, Yates M, et al.PPARgamma staining as a surrogate for PAX8/PPARgamma fusion oncogene expression in follicular neoplasms:clinicopathological correlation and histopathological diagnostic value.*J Clin Endocrinol Metab*.2005;90(1):463-468.
38. Lloyd RV, Osamura RY, Klöppel G, et al.(2017).Poorly differentiated thyroid carcinoma.Ricardo V.Lloyd (Ed). WHO classification of tumours of endocrine organs içinde (s 100-103). Lyons: IARCH.
39. Volante M, Collini P, Nikiforov YE, et al. Poorly differentiated thyroid carcinoma: the Turin proposal for the use of uniform diagnostic criteria and an algorithmic diagnostic approach. *Am J Surg Pathol*. 2007;31(8):1256- 1264.
40. Dettmer M, Schmitt A, Steinert H, et al. Poorly differentiated thyroid carcinomas: how much poorly differentiated is needed? *Am J Surg Pathol*. 2011;35(12):1866-1872.
41. Hiltzik D, Carlson DL, Tuttle RM, et al. Poorly differentiated thyroid carcinomas defined on the basis of mitosis and necrosis: a clinicopathologic study of 58 patients. *Cancer*. 2006;106(6):1286-1295.
42. Rivera M, Ricarte-Filho J, Patel S, et al. Encapsulated thyroid tumors of follicular cell origin with high grade features (high mitotic rate/tumor necrosis): a clinicopathologic and molecular study. *Hum Pathol*. 2010;41(2):172-180.
43. Nikiforov YE, Seethala RR. Anaplastic (undifferentiated) carcinoma. In: Nikiforov YE, Biddinger PW, Thompson LDR, et al. *Diagnostic Pathology and Molecular Genetics of the Thyroid*. 2nd ed. Philadelphia, PA: Lippincott Williams and Wilkins; 2012:263-284.
44. Rosai J (2011.).Thyroid gland. Michael Houston (Ed). Rosai and Ackerman's surgical pathology-10th ed. içinde (s 521-526).Çin: Elsevier.
45. Sugitani I, Kasai N, Fujimoto Y, Yanagisawa A. Prognostic factors and therapeutic strategy for anaplastic carcinoma of the thyroid. *World J Surg*. 2001;25(5):617-622.

46. Lloyd RV, Osamura RY, Klöppel G, et al.(2017).Anaplastic thyroid carcinoma.Ricardo V.Lloyd (Ed). WHO classification of tumours of endocrine organs içinde (s 104-106). Lyons: IARCH.
47. Zhou XH. Primary squamous cell carcinoma of the thyroid.Eur J Surg Oncol.2002;28(1):42-45.
48. Lam KY, Lo CY, Liu MC,et al.Primary squamous cell of the thyroid gland:an entity with aggressive clinical behaviour and distinctive cytokeratin expression profiles.Histopathology.2001;39(3):279-286.
49. Lloyd RV, Osamura RY, Klöppel G, et al.(2017). Squamous cell carcinoma.Ricardo V.Lloyd (Ed). WHO classification of tumours of endocrine organs içinde (s 107). Lyons: IARCH.
50. Lloyd RV, Osamura RY, Klöppel G, et al.(2017). Medullary thyroid carcinoma. Ricardo V.Lloyd (Ed). WHO classification of tumours of endocrine organs içinde (s 108-113). Lyons: IARCH.
51. Hofstra RMW, Landsvater RM, Ceccherini I, et al. A mutation in the RET proto-oncogene associated with multiple endocrine neoplasia type 2B and sporadic medullary thyroid carcinoma. Nature. 1994;367(6461):375-376.
52. Mulligan LM, Kwok JBJ, Healey CS, et al.Germ-line mutations of the RET proto-oncogene in multiple endocrine neoplasia type 2A.Nature.1993;363(6428):458-460.
53. Elisei R,Cosci B,Romei C, et al.Prognostic significance of somatic RET oncogene mutations in sporadic medullary thyroid cancer:a 10-year follow-up study.J Clin Endocrinol Metab.2008;93(3):682-687.
54. Erickson LA, Vrana JA, Theis J, et al.Analysis of amyloid in medullary thyroid carcinoma by mass spectrometry-based proteomic analysis.Endocr Pathol. 2015;26(4):291-295.
55. Wong RL, Kazaure HS, Roman SA, et al.Simultaneous medullary and differentiated thyroid cancer: a population-level analysis of an increasingly common entity.Ann Surg Oncol.2012;19(8):2635-2642.
56. Vazquez Ramirez F,Otal Salaverri C, et al.Fine needle aspiration cytology of high grade mucocystic carcinoma of the thyroid.A case report.Acta Sytol.2000;44(2)259-264.
57. Chan JK, Rosai J.Tumors of the neck showing thymus or related branchial pouch differentiation:a unifying concept.Hum Pathol.1991;22(4):349-367.
58. Silverberg SG, Vidone RA.Carcinoma of the thyroid in surgical and postmortem material. Analysis of 300 cases at autopsy and literature review. Ann Surg.1966;164(2):291-299.
59. Calzolari F,Sartori PV, Talarico C, et al. Surgical treatment of intrathyroid metastases:preliminary results of a multicentric study.Anticancer Res.2008;28(5B):2885-2888.
60. Lloyd RV, Osamura RY, Klöppel G, et al.(2017). Secondary tumours. Ricardo V.Lloyd (Ed). WHO classification of tumours of endocrine organs içinde (s 142-143). Lyons: IARCH.
61. Pusztaszeri M,Wang H,Cibas ES, et al.Fine needle aspiration biopsy of secondary neoplasms of the thyroid gland: a multi-institutional study of 62 cases.Cancer Cytopathol. 2015;123(1):19-29.