

Tiroid Bezinde Eş Zamanlı Papiller Karsinom ve Medüller Karsinom

Concurrent Thyroid Papillary Carcinoma and Medullary Carcinoma in The Thyroid

Uygar Olgen¹, Gülay Dilek², Cihangir Özasan¹

¹Ankara Onkoloji Eğitim Ve Araştırma Hastanesi Genel Cerrahi Kliniği, Ankara

²Ankara Onkoloji Eğitim Ve Araştırma Hastanesi Patoloji Kliniği, Ankara

Dergiye Ulaşma Tarihi:28/09/2015 Dergiye Kabul Tarihi:15/10/2015 Doi: 10.5505/aot.2016.946

ÖZET

Tiroid bezinde papiller tiroid karsinomu ve medüller tiroid karsinomunun birlikte oluşumu nadir bir durumdur. Papiller tiroid karsinomu folliküler hücrelerden kaynaklanırken medüller tiroid karsinomu parafoliküler hücrelerden kaynaklanır. Bu olgu sunumunda tiroideki nodülden ince iğne aspirasyon biopsisi sonucu folliküler neoplazi olması nedeniyle total tiroidektomi yapılan ve operasyon sonrası patolojik incelemesi papiller karsinom ve aynı lobda medüller karsinom olarak raporlanan 65 yaşında erkek hasta sunuldu.

Anahtar Kelimeler: Papiller karsinom, medüller karsinom, tiroid, eş zamanlı

ABSTRACT

Papillary thyroid carcinoma and medullary thyroid carcinoma in the thyroid gland is a rare condition. Papillary thyroid carcinoma originates from follicular cells, medullary thyroid carcinoma originates from parafollicular cells. We report the case of a 65 years old man who developed a thyroid follicular neoplasia. The patient was operated to our department with total thyroidectomy. In the pathological examination of the specimen showed papillary carcinoma and medullary carcinoma in the right lobe.

Key words: Papillary thyroid carcinoma, medullary thyroid carcinoma, thyroid, concurrent

Giriş

Tüm yaş gruplarında papiller tiroid kanseri insidansı artış göstermekte olup, en fazla artış görülme oranı üreme çağındaki kadınlardadır (1,2).Tiroid foliküler hücrelerinden köken alan bu karsinomda radyasyon en iyi bilinen risk faktörü olup, çocukluk çağında radyasyona maruz kalma ile papiller tiroid kanseri arasında kesin bir ilişki bulunduğu gösterilmiştir.

Olguların % 50'sinde boyun lenflerine yayılım görülmektedir. Diğer malignitelerin tersine boyun bölgesine lenfatik yayılım sağkalımı etkilememektedir (3). Uzak metastaz olguların % 20'sinde gelişebilir, en sık metastaz akciğer, kemik, beyin ve karaciğere olur (4). Rekürrens % 10-15 arasında olup, sıklıkla tümör çapı, tiroid kapsülünü aşma, lenf metastazı ve agresif histolojik tiple ilişkilidir. (5,6,7). Mortalite papiller tiroid kanserli hastalarda 5 yıllık takipte % 2, 10 yıllıkta % 4, 20 yıllık takipte ise % 5'tir (8). İnce iğne aspirasyon biopsisi tanıda altın standart olup, deneyimli ellerde duyarlılık % 98, pozitif prediktif değeri ise % 99 oranındadır(3).

Medullar tiroid kanser (MTK) bir nöroendokrin tümör olup, tiroidin parafoliküler (C hücreleri) hücrelerinden köken alır . Tiroid

kanserlerinin yaklaşık % 2-5'ini oluşturur (8). Kadın erkek oranı 1.5/1 olup, en sık görülme 50-60 yaşlarındadır (4). Prognozu ise papiller kansere göre daha kötüdür.

Olgu Sunumu

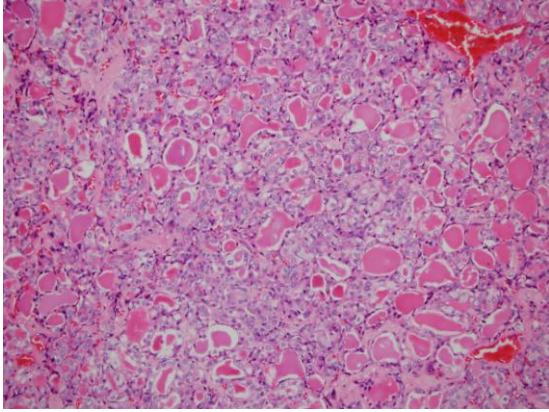
65 yaşında erkek hasta, genel cerrahi polikliniğine boyunda şişlik şikayeti ile başvurdu. Hastanın radyasyona maruziyet öyküsü ve eşlik eden yandaş hastalığı yoktu. Yapılan tetkiklerinde tiroid fonksiyon testleri normaldi, tiroid bezinin ultrasonografik görüntülemesinde tiroid sol lob orta arka kesimde 15x9mm boyutlarında heterojen ekoda semisolid nodül ve sağ lob üst ön kesimde 20x10mm subkapsüller ortasında kistik alan ve punktat kalsifikasyonlar olan, dopplerde periferik tip kanlanma gösteren heterojen nodüler lezyon gözlemlendi. Ultrasonografide boyunda patolojik lenf nodu raporlanmadı. 20mm boyutlu nodülden yapılan ince iğne aspirasyon biopsisi sonucu foliküler neoplazi olarak raporlandı. Hastaya total tiroidektomi operasyonu uygulandı.

Operasyon sonrası klinik takibi sorunsuz şekilde geçen hasta taburcu edildi. Postoperatif patoloji sonucunda; total tiroidektomi materyalinde sağ lobun 6x4x2.5



cm, istmusun 1.8x1.5x0.7cm sol lobun 4.5x4x2.5 cm ölçüldüğü belirtildi. Sağ loba yapılan kesitlerde sağ lob üst polde yerleşmiş makroskopik olarak 1.8x1.5x1 cm boyutlarında kesi yüzü yer yer kanamalı krem renkli ve kapsüle oldukça yakın izlenen nodüler lezyon görüldü.

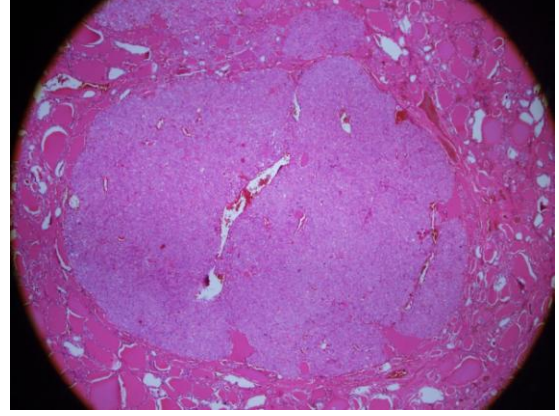
Makroskopik olarak belirgin bir kapsül yapısı bulunamadı. Ayrıca bu lezyonun inferiorunda tiroidin santraline yakın alanda yerleşmiş en büyük çapı 0.5cm olan krem renkli nodüler bir alan daha saptandı. Sağ lob üst pol komşuluğunda bulunan 1.8x1.5x1 cm boyutundaki lezyona ait kesitlerde foliküler yapılar oluşturmuş, iri nükleusları fokal alanlarda buzlu cam görünümünde olan hücrelerle dōşeli lezyon izlendi. Bu lezyonda belirgin papiller yapı, psammom kalsifikasyonlar görülmedi. (Resim 1)



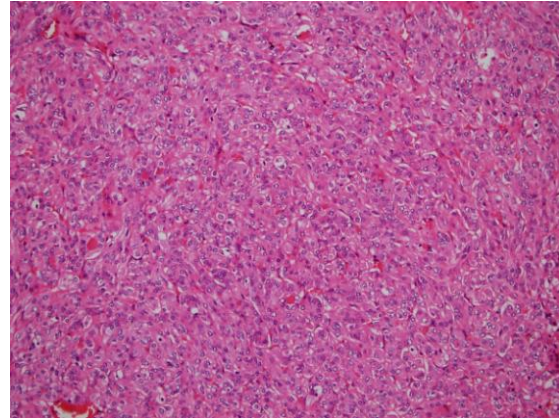
Resim1: Papiller Tiroid Karsinomu, Foliküler Varyant; x200 H-E

Bu alana yapılan immünohistokimyasal çalışmada HBME1 ile diffüz sitoplazmik membranöz ; CK19 ile fokal sitoplazmik boyanma vardı. Galektin, kalsitonin, mCEA ve kromogranin ile boyanma olmadı. Bu lezyon foliküler varyant papiller tiroid karsinomu olarak değerlendirildi. Lezyon tiroid içinde sınırlı olup ekstratiroidal yayılımı görülmedi. Sağ lobda ikinci olarak tariflenen 0.5cm çapındaki lezyon kesitlerinde ise nodüler gelişim gösteren, içinde fokal alanlarda tiroid folikülleri bulunan ve çevre tiroid dokusuna minimal infiltrasyon oluşturmuş, solid büyüme paternine sahip lezyon olarak görüldü.

Lezyonun oval yuvarlak ya da iğsi şekilli ve nükleer clearing gösteren hücrelerden oluştuğu izlendi.(Resim 2-3)

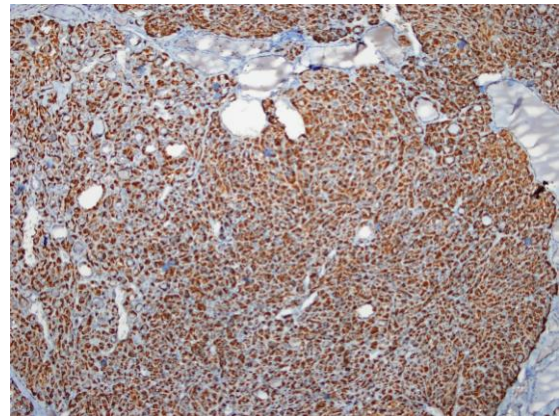


Resim2: Medüller Tiroid Karsinom, x40 H-E



Resim3: Medüller Tiroid Karsinom, x200 H-E

Bu alana yapılan immünohistokimyasal çalışmada kalsitonin, mCEA, kromogranin ve sinaptofizin ile yaygın sitoplazmik boyanma oldu. Tiroglobin, p63, HBME1 ve galektin ile boyanma olmadı. (Resim 4) Bu lezyon boyutu nedeniyle mikromedüller karsinom olarak değerlendirildi. Bu lezyonun da tiroid içinde sınırlı olduğu gözlemlendi.



Resim4: Medüller tiroid karsinomunda Kalsitonin ile Pozitif Boyanma x100



Tartışma

Tiroid kanserleri bütün kanserler içinde yaklaşık % 1 oranında görülmekte olup, özellikle kadınlarda son yıllarda artış göstermektedir. Bu oran, tüm maligniteler içinde kadınlarda % 2, erkeklerde % 0.5 sıklığındadır (4). Diğer kanserlerle karşılaştırıldığında en iyi kür, uzun sağkalım oranı ve genellikle iyi diferansiye histolojik özellikler gösteren kanserler olarak bilinmektedir. Papiller tiroid kanseri en sık görülen tip tiroid kanseri olup, tiroid kanserlerinin yaklaşık % 80'ini oluşturur (4,9,10). Papiller tiroid kanseri lenfatik olarak yayılmaya eğilimlidir. Tiroid içi lenfatik yayılım sonucu, multifokal ve bilateral kanser olgularının % 20'sinde görülür (3,11). Bu hastalıkta genetik bozukluğun nerede olduğu henüz saptanılmamıştır. Klinik olarak ailesel form sporadik formdan daha agresif seyredir. Papiller tiroid kanserinde erken dönemde genetik değişiklik kromozom yapısında görülür ve RET proto onkogeni içerir. Bu onkogen 10. kromozomda yerleşmiş olup, tirozin kinaz reseptörlerini kodlar ve birçok büyüme faktörü- nün reseptöre bağlanmasından sorumludur (4). RAS mutasyonu ise papiller tiroid kanserlerinde seyrek görülmektedir (12). RET proto onkogenindeki değişiklik MAP kinaz yolağını aktive eder. Birçok çalışmada ise BRAF mutasyonunun papiller tiroid kanserinde gösterilmesi ile tümör yayılımı, rekürrensi ve klinik olarak şiddeti arasında ilişki gösterilmiştir. Papiller tiroid kanserinde en önemli prognostik faktörler yaş, tümör çapı, yumuşak doku ve çevre dokuya invazyon ile uzak metastazdır (13,14). Yaşın 45'in üzerinde olması kötü prognostik faktör olarak kabul edilmektedir. Yumuşak doku ve çevre dokuya invazyonda mortalite 5 misli fazla görülmektedir. Uzak metastazlarda sağkalım farklılık göstermektedir. Akciğer metastazında 10 yıllık sağkalım % 30-50 arasında iken, beyin metastazında ortalama sağ kalım 1 yıl olarak görülmektedir. Medullar tiroid kanseri sıklıkla boyunda palpe edilen kitle ve servikal lenfadenopatiyle kendini gösterir (4). Tiroid kanserinde tanı İİAB yapılarak konulabilir, tanı değeri % 50-80 arasındadır. Medüller tiroid kanserlerinin yaklaşık % 25'i herediter olup RET proto onkogeninde patoloji vardır. Multipl endokrin neoplazi (MEN) olarak adlandırılan bu hastalığın 3 ayrı tipi bulunur, MEN2a (medullar tiroid kanseri,

feokromasitoma, hiperparotiroidizm) ve MEN2b'de (meduller tiroid kanseri, feokromasitoma, ganglionöroma) görülür, bunların dışında tek ailevi tiroid kanseri de bulunmaktadır(15). Ender olarak boyunda radyoloji ile kalsifikasyon gösterilir. Tümörün yaptığı hormonal sekresyon sonucu sistemik semptomlar gelişebilir. Kalsitonin, kalsitonin gen related peptid salgılanması sonucu diare ve flashing, kortikotropin (ACTH) salgısı sonucu ise Cushing Sendromu görülebilir. Meduller tiroid kanserinde prognostik faktörler; yaş: 5 ve 10 yıllık sağkalım sırasıyla 40 yaş altında % 95, % 65, 40 yaş üstünde ise % 75 ve % 50'dir, hastalığın genişliği (lenf nodu ve uzak metastaz), erkek cins, tümör çapı, tiroid dışı yayılım, damar invazyonu, kalsitonin immunreaksiyonu ve tümör dokusunda amiloidin bulunması, ameliyat sonrası rezidü, ameliyat sonrası kalsitonin yüksekliği olarak belirtilmektedir (8). Diğer faktörler tiroid dokusunda galektinin gösterilmesi, yüksek kan CEA seviyesi, prokalsitonin/kalsitonin oranının yükselmesidir.(16). Literatürde eş zamanlı aynı tiroid bezinde papiller ve medüller karsinomun görüldüğü olgu sunumları mevcuttur. Hatta aynı olguda tiroid bezinde papiller, foliküler ve medüller karsinomun görüldüğü olgu bildirilmiştir. (17). Machens ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada 727 tiroid medüller karsinomlu hastaların 26 tanesinde eş zamanlı tiroid papiller karsinomunun bulunduğu ve bunların 6 tanesinde medüller karsinomun herediter olduğu 20 tanesinde ise sporadik olduğu tespit edilmiştir. Ancak bu birlikteliğin Medüller karsinomun sporadik veya herediter oluşu ile anlamlı bir ilişkisi saptanmamıştır. . Papiller tiroid karsinomunun eşlik ettiği medüller karsinomlu olgularda medüller karsinom boyutu ortalama 11 mm bulunmuştur.(18). Bu olgularda tedavi öncelikle papiller tiroid karsinomuna yönelik olarak verilmiştir. Bizim olgumuzda da papiller karsinoma eşlik eden medüller karsinomun çapı 5mm ölçüldü ve hastamızın tedavisi papiller tiroid karsinomuna yönelik düzenlendi.

Conflict of interest statement

None declared.



Kaynaklar:

1. Liu S, Semenciw R, Ugnat AM, Mao Y. Increasing thyroid cancer incidence in Canada, 1970-1996; time trends and age period-cohort effects. *Brit J Cancer* 2001;85:1335-1339.
2. Haselkorn T, Bernstein L, Preston MS, Cozen W, Mack WJ. Descriptive epidemiology of thyroid cancer in Los Angeles County, 1972-1995. *Cancer Causes and Control* 2000;11:163-170.
3. Malloy MK, Cunnane FM. Pathology and cytologic features of thyroid neoplasms. *Surg Oncol Clin N Am* 2008;17:57-70.
4. Lal G, Clark HO. Thyroid, parathyroid, adrenal. In: Burinardi F Charles eds. *Schwartz's Principles of Surgery*. McGraw Hill Company, Tenth Edition, Newyork 2015:1521-1556
5. Cooper DS, Doherty GM, Haugen BR et al. Revised American Thyroid Association management guidelines for patients with thyroid nodules and differentiated thyroid cancer. *Thyroid* 2009;19:1167-1214.
6. Baudin E, Schlumberger M. New therapeutic approaches for metastatic thyroid carcinoma. *Lancet Oncology* 2007;8:148-156.
7. Schlumberger M, Sherman SI. Clinical trials for progressive differentiated thyroid cancer; patients selection, study design, and recent advances. *Thyroid* 2009;19:1393-1400.
8. Ball WD. Medullary thyroid cancer: Monitoring and therapy. *Endocrinol Metab Clin N Am* 2007;36:823-837.
9. Schlumberger MJ. Papillary and follicular thyroid carcinoma. *N Engl J Med* 1998;338:297-306.
10. Guerrero AM, Clark HO. Controversies in the management of papillary thyroid cancer revisited. *ISRN Oncology* 2011;1-5.
11. McCarthy RP, Wang M, Jones TD et al. Molecular evidence fort he same clonal origin of multifocal papillary thyroid carcinomas. *Clin Cancer Res* 2006;12:2414-2418.
12. Vasko V, Ferrand M, Cristofaro J, Carayon P et al. Specific pattern of RAS oncogene mutations in follicular thyroid tumors. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 2003;88:2745- 2752.
13. Eustatia CF, Corssmit EP, Biermasz NR, et al. Survival and death causes in differentiated thyroid carcinoma. *J Clin Endocrinol Metab* 2006;91:313- 319.
14. Tuttle RM. Risk adapted management of thyroid cancer. *Endocr Pract* 2008;14:764-774.
15. Jimenez C, I-Nan Hu M, Gagel FR. Management of medullary thyroid carcinoma. *Endocrinol Metab clin N Am* 2008;37:481-496
16. Machens A, Hauptmann S, Dralle H. Abnormal carcinoembryonic antigen levels and medullary thyroid cancer progression: a multivariate analysis. *Arch Surg* 2007;142:289-293.
17. Verdi D , Pennelli G , Galuppini F, Pelizzo MR, Toniato A. Synchronous medullary, papillary and follicular carcinomas in the same thyroid: case report and review of literature. *Updates surg.* 2013;65:329-332
18. Machens A, Dralle H. Simultaneous medullary and papillary thyroid cancer: A novel entity? *Ann Surg Oncol.* 2012;19:37-44.

