

**T.C.
TRAKYA ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
TIBBİ PATOLOJİ
ANABİLİM DALI**

Tez Yöneticisi
Prof. Dr. Filiz ÖZYILMAZ

**OTOPSİLERDE TİROİD PAPİLLER KARSİNOM
PREVALANSI**

(Uzmanlık Tezi)

Dr. Meltem AZATÇAM

EDİRNE-2013

TEŐEKKÜR

Uzmanlık eğitimim süresince destek ve katkılarını esirgemeyen ve tez çalışmamda derin bir özveri ile beni yönlendiren Sayın Hocam Prof. Dr. Filiz ÖZYILMAZ'a, bilgi ve tecrübeleri ile eğitimime katkı sağlayan Prof.Dr. A. Kemal KUTLU, Doç. Dr. Ömer YALÇIN, Doç. Dr.Ufuk USTA, Doç Dr. Fulya ÖZ PUYAN ve diğer hocalarıma, teknik çalışmalarda yardımcı olan Ferudun GÜNCAN ve diğer teknisyen arkadaşlarıma, istatistiksel analizlerdeki katkılarından dolayı Halk Sağlığı AD.'ndan Doç. Dr. Burcu TOKUÇ'a, zorlu asistanlık sürecinde dostluklarından güç aldığım asistan arkadaşlarıma, Patoloji Anabilim Dalı'mızın diğer tüm çalışanlarına en içten teşekkürlerimi sunarım.

İÇİNDEKİLER

GİRİŞ VE AMAÇ	1
GENEL BİLGİLER	2
TİROİD BEZİ EMBRİYOLOJİSİ	2
TİROİD BEZİ ANATOMİSİ	3
TİROİD BEZİ HİSTOLOJİSİ	4
TİROİD BEZİ FİZYOLOJİSİ	7
TİROİD BEZİ HASTALIKLARI	9
GEREÇ VE YÖNTEMLER	25
BULGULAR	28
TARTIŞMA	54
SONUÇLAR	66
ÖZET	69
SUMMARY	71
KAYNAKLAR	73
EKLER	

SİMGE VE KISALTMALAR

CEA	: Karsinoembriyojenik antijen
GDP	: Guanozin difosfat
GTP	: Guanozin trifosfat
HBME -1	: Mesothelial antibody
H-E	: Hematoksilen - Eozin
MAP	: Mitogen activated protein
RAS	: Rat sarcoma
RET	: Rearranged during transfection
RET/PTC	: Rearranged during transfection / Papillary thyroid carcinoma
T3	: Triiyodotironin
T4	: Tiroksin
TRH	: Thyrotropin-releasing hormone
TSH	: Tiroid stimulan hormon
TTF-1	: Tiroid transkripsiyon faktör 1

GİRİŞ VE AMAÇ

Tiroid kanserleri tüm kanserlerin %1'ini oluşturmaktadır. Endokrin organlardan kaynaklanan tümörlerin en sık olanıdır. Genellikle genç ve orta yaş yetişkinlerde görülür. Yaklaşık olarak dünyada her yıl 122.000 yeni vaka tanı almaktadır (1).

Medüller karsinom dışında kalan tiroid karsinomlarının çoğu folikül epitelinden gelişir (2). Folikül epitelinden kaynaklanan malignitelerin prognozu çoğunlukla iyi olup 10 yıllık hayatta kalma oranı %90'dan fazladır. Diğer epitelyal olmayan tümörler ise oldukça nadirdir (1).

Papiller karsinom tiroid karsinomlarının en yaygın tipidir (2). Papiller karsinom prevalansı bölgesel farklılık, çevresel ve genetik faktörlere göre değişkenlik göstermektedir. Tiroid papiller karsinomunun toplumdaki sıklığı düşük de olsa çeşitli ülkelerde yapılan otopsi çalışmalarında birbirinden farklı oranlarda (%0,45-35,6) okült papiller karsinom (mikrokarsinom) prevalansı bildirilmiştir (3,4). Türkiye'de Sağlık Bakanlığı Kanser Savaş Daire Başkanlığı tarafından yayınlanan verilere göre tiroid kanser insidansı 100.000'de 16 oranında bildirilmiştir (5). Ülkemizde yapılan otopsi serilerinde okült papiller karsinom prevalansı %1,3 - 3,7 oranında tespit edilmiştir (6,7).

Bu çalışmada amaç; Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Patoloji Anabilim Dalı'nda 1995-2011 yılları arasında yapılmış adli ve medikal otopsilere ait tiroid dokusu, arşiv lam ve bloklarını inceleyerek Trakya Bölgesi'ndeki okült papiller karsinom prevalansının yanı sıra diğer tiroid patolojilerini tespit edip bunların toplumdaki gerçek dağılımını göstermektir.

GENEL BİLGİLER

TİROİD BEZİ EMBRİYOLOJİSİ

Tiroid bezi gestasyonun 2.- 3. haftasında 1 median ve 2 lateral taslak olmak üzere 3 yapıdan gelişir (8,9). Median taslak farinks tabanında tuberkulum impar ve kopula arasında daha sonra foramen çekum adını alacak olan bir noktada epitelyal proliferasyon şeklinde kaudale doğru duktus benzeri invaginasyon oluşturur (10,11). Bu yapı boyun ön tarafında tiroidin normal lokalizasyonuna kadar aşağı doğru ilerleyerek tiroglossal duktusu meydana getirir (8). Duktus tabanından önce sferik şekilli, daha sonra ise gestasyonun 7. haftasında bilobe görünümde tiroid glandı gelişir (10). Tiroglossal duktus daha sonra atrofiye olur. Embriyoların yaklaşık %40'ında duktus, distalde ince bir kanal şeklinde artık halinde kalabilir ve bu da piramidal lob olarak tanımlanmaktadır. Tiroglossal duktusun aşağı doğru inişi sırasında değişik bölgelerde (dil, boyun vb.) aberran tiroid dokusu kalabilir (12).

Mikroskopik olarak; primitif farenks tabanında endodermal hücre proliferasyonu ile tiroid öncül hücreleri oluşur. Başlangıçta solid olan tiroid dokusunda 9. haftadan sonra foliküler hücrelerin kord şeklini almasıyla gelişimine devam eder. Onuncu haftada küçük folikül yapıları ortaya çıkar, 12. haftada kolloid yapımı başlar, 14. haftadan itibaren foliküler hücrelerle dşeli iyi gelişmiş folikül yapıları ve lümende tiroglobülin pozitif koloidal materyal ortaya çıkar (10,13).

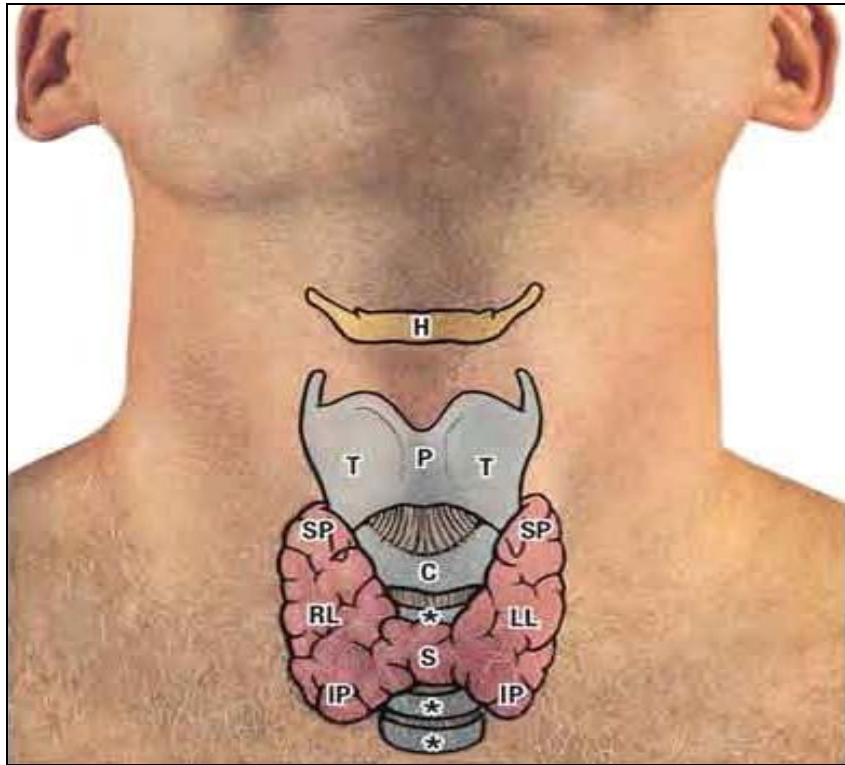
İki lateral taslak genellikle 4. faringeal poşun parçası olduğu kabul edilen 5. faringeal poştan köken alan ultimobrankial cisimden gelişir. Ultimobrankial cisim farinkse hâlâ bağlı iken 4 paratiroid taslağı ile birlikte boynun her iki yanından aşağı doğru göç etmeye başlar. Yedinci ve 8. haftada paratiroid ve farinksten ayrılır. Lümeni proliferen hücrelerle oblitere

olmaya başlar ve median tiroid taslağı ile 8-9. haftada birleşir (10,14). Birleşmeden sonra ultimobrankial cismin çözülmesiyle foliküler doku çevresine nöral krestten köken aldığı düşünülen C hücreleri yayılır. Ultimobrankial cisimlerin kalıntıları fetal veya postnatal tiroid bezinde kalın duvarlı epitelyal kistik yapılar veya foliküller arasında dağınık solid hücre adaları şeklinde görülebilir (10,14).

Fetal tiroid glandı intrauterin hayatın 4. ayına kadar hızla gelişir. Doğumdan sonra vücut büyüme hızına paralel olarak büyür ve 15 yaş civarında normal erişkindeki ağırlığına ulaşır (12).

TİROİD BEZİ ANATOMİSİ

Tiroid bezi servikal 5 ve torakal 1 vertebraları seviyesinde boynun ön tarafında, kelebek şeklinde ortasından istmus ile birbirine bağlı sağ ve sol lobtan oluşur (10,15,16,17) (Şekil 1). İnsanların % 40'ında tiroglossal duktus kalıntısı olarak istmus üst kenarından yukarı doğru uzanan piramidal lob bulunabilir (17,18) .



Şekil 1. Tiroid glandının boyun ön bölgesindeki anatomik lokalizasyonu (15)

C: Krikoid kıkırdak, H: Hyoid, IP: Tiroid gland inferioru, LL: Tiroid sol lobu, RL: Tiroid sağ lobu, S: İstmus, SP: Tiroid gland superioru, T: Tiroid kıkırdak.

Sağ ve sol lobun arka iç yüzleri aşağıda trakea ve özefagus, yukarıda krikoid kıkırdağın yan kısımları ile komşudur. Arka dış yüzünde damar ve sinir paketleri bulunur. Önde hiyoid altı kaslar ile örtülüdür. Arka yüzünde iki fasya arasında paratiroid bezleri yer alır (16).

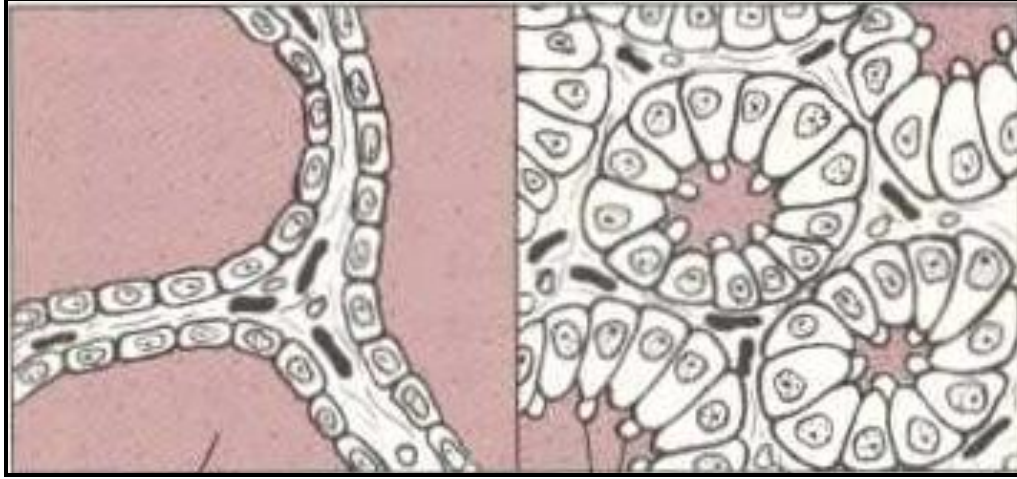
Tiroid bezinin erişkindeki ağırlığını ortalama 15-20 g (10) olarak bildiren yayınların yanı sıra 8-30 g (14) arasını normal kabul eden yayınlar da vardır. Sağ ve sol tiroid lobu ortalama uzunluğu 5-6 cm, transvers çapı 2-2,5 cm, anteroposterior çapı 2 cm'dir. Ancak tiroidin boyutu ve ağırlığı yaş, cinsiyet, vücut ağırlığı, hormonal durum ve iyot alımına bağlı olarak değişiklik gösterebilir (10,19).

Tiroid bezinin kanlanması *a. carotis externa*'dan çıkan *a. thyroidea superior* ile *truncus thyrocervicalis*'in dalı *a. thyroidea inferior*'dan sağlanır. Venöz kan ise *v. thyroidea superior* ve *media* ile *v. jugularis interna*'ya, *v. thyroidea inferior* ile de *v. brachiocephalica sinistra*'ya dökülür. Lenfatik dolaşımı *nodi lymphatici prelaryngeales*, *nodi lymphatici pretracheales*, *nodi lymphatici paratracheales*, *nodi lymphatici cervicales profundi*'ye direne olur. Bezin sempatik sinir lifleri *ganglion cervicale superius*, *medius* ve *inferius*'dan gelir. Parasempatik sinir lifleri ise *n. vagus* ile organa ulaşır (16,18).

Tiroid bezinin bir dış, bir de iç kapsülü vardır. Dış kapsül *Fascia pretrachealis*'in bir oluşumudur ve bezin kolayca soyulup çıkarılmasını sağlar. *Tunica fibrosa* adını alan iç kapsül bezi sıkıca sarar. Buradan oluşan bağ doku trabekülleri kan ve lenf damarları ile sinirleri de beraberinde sürükleyerek organın içerisine girip onu farklı büyüklükte düzensiz lopçuklara ayırır (20).

TİROİD BEZİ HİSTOLOJİSİ

Tiroid bezinin fonksiyonel birimi folikül adını alan ortalama 10-600 mikron arasında değişen çaptaki yuvarlak-oval şekilli keseciklerdir (20). Tiroid bezi 3 milyon folikülden meydana gelir (19). Foliküllerin duvarında tirosit adı verilen tek katlı epitel ve bu epiteli interfoliküler dokudan ayıran 30-40 nm kalınlığında bazal membran bulunur. Tiroid bezinin fonksiyonel aktivitesine göre epitel hücresi yassı, küboidal veya kolumnar olabilir (17), (Şekil 2). Yassı hücreler genelde inaktif hücrelerdir. Küboidal hücreler sayıca en fazla olan hücrelerdir ve asıl fonksiyonu kolloid sentezlemektir. Daha seyrek olan kolumnar hücreler ise tiroglobülin içeren kolloidi resorbe ederek hormonları kan damarlarına sekrete eder (10,17,21,22).



İnaktif

Aktif

Şekil 2. Tiroid bezi folikül epitel hücrelerinin fonksiyonel aktivitesine göre histolojik görünümü (23).

Folikül hücrelerinin apikal yüzlerinde mikrovillus vardır. Sitoplazmalarında lipozom belirgindir ve çok sayıda granüllü endoplazmik retikulum, iyi gelişmiş Golgi aparatı bulunur. Sitoplazmada hücrenin fonksiyonel durumuna göre değişkenlik gösteren uzunlukta ve sitoplazmik lokalizasyonda mitokondriler görülür (13,17). Nükleuslar bazalde yerleşmiş olup yuvarlak ve homojen kromatinlidir. Nükleus büyüklüğü ve yeri, bezin aktivitesine bağlı olarak değişir. Aktif olmayan tiroide nükleus yuvarlak veya oval olup hücrenin merkezinde yer alır. Aktif olarak sekresyon yapan hücrelerde nükleus genişlemiş ve apekse doğru artış gösteren sitoplazma nedeniyle bazale itilmiştir. Sitoplazmalar aktivasyona bağlı olarak asidofilik veya amfofiliktir (17).

Tiroid folikül hücreleri tiroglobulin ile birçok enzim içeren kolloidal bir madde salgılar. Tiroglobulin bir glikoprotein olup protein kısmı granüllü endoplazmik retikulumda sentezlenir. Sonra Golgi bölgesine akarak karbonhidrat kısmına bağlanıp apikal vezikülleri yaparlar. Veziküller hücrelerin serbest yüzeyine açılarak lümeneye geçer (16).

Folikül lümeninde toplanan salgı maddesine kolloid denir. Bu materyal eozinofilik, kuvvetli PAS (*Periyodik Asit Schiff*) pozitif ve bazen fokal müsikarminofiliktir. Folikülün aktivasyon derecesine bağlı olarak kolloid farklı boyanır. İnaktif olduğunda kuvvetli eozinofilik ve homojen iken, aktif folikül soluk eozinofilik boyanır ve vakuollüdür. Lümeneye özellikle daha az aktif glandlarda ve/veya yaşlılarda kalsium okzalat kristalleri bulunabilir (17).

Aktif olarak sekresyon yapan bezlerde geniş bir folikül lümenine doğru kabarıklık oluşturan küçük folikül grupları görülür. “*Sanderson polsters*” adı verilen bu morfolojik değişiklikler hiperplastik durumlarda belirgindir (10,13). Bazı patolojik durumlarda, foliküllerde ışık mikroskobu ile geniş eozinofilik ve granüler sitoplazmalı (mitokondri sayısının artışına bağlı olarak) hücreler görülür. Bu hücrelere Hürthle hücresi veya sinonimi olan Askanazy hücresi, oksifilik veya onkositik hücre adı verilir (13).

Foliküler hücreler immunohistokimyasal olarak tiroglobulin, düşük molekül ağırlıklı sitokeratin, tiroid transkripsiyon faktör 1 (TTF-1), tiroid transkripsiyon faktör 2 (TTF-2), tiroperoksidaz, epidermal büyüme faktörü (EGF), epitelyal membran antijen (EMA) ekspres ederler (13,14).

Tiroid bezinde folikül duvarının bazal membrana yakın kısımlarında ya da interfoliküler stromada tek tek ya da küçük gruplar halinde yer alan C hücreleri, parafoliküler hücre olarak da bilinen ikinci hücresel komponenttir (13). Bu hücreler rutin hematoksilen eozin (H-E) kesitlerde zor ayırt edilir. Folikül hücrelerinden daha geniş, soluk ve granüler sitoplazmalı, santral yerleşimli oval, yuvarlak nükleusa sahip hücrelerdir (14,19). C hücrelerinin sitoplazmasında kalsitonin içeren sekretuar granüller bulunur (14).

C hücrelerinin çoğu lateral lobların üst ve üst-orta lob bölümünde bulunur (10,14,22). C hücrelerinin sayısı yaşa göre değişir, yenidoğan ve yaşlılarda erişkine göre daha fazladır. Işık mikroskobunda C hücre sayısı çoğu erişkin tiroidinde küçük büyütme alanında 10 hücreden fazla değildir. Yaşlılarda nodüler agregatlar oluşturabilir. C hücrelerinin bir küçük büyütme alanında 50 hücreden fazla bulunduğu durumlarda C hücre hiperplazisinden bahsedilir ve fokal, diffüz, nodüler, neoplastik şeklinde sınıflandırılır (14,17). C hücreleri kalsitonin, nöron spesifik enolaz (NSE), kromogranin A ve B, sinaptofizin ve karsinoembriyjenik antijen (CEA) ile immunreaktifler (13,14,22).

Solid hücre adaları tiroid stromasında skuamöz ve transizyonel epitele benzeyen interfoliküler agregat oluşturan hücrelerdir. Birçok araştırmacıya göre embriyolojik ultimobrankial cisim kalıntısı olduğu düşünülmektedir (14). Normal tiroid bezinde bir veya birden fazla bulunabilir. Kadınlarda erkeklerden daha fazla görülür (10). Sıklıkla tiroidin lateral loblarının orta kısmında bulunur (9). Bu adacıklardaki hücreler esas ve C hücresine benzeyen tip olmak üzere iki şekilde görülebilir. Esas hücreler solid hücre adalarının major komponentini oluşturur. Esas hücreler santral yerleşimli oval nükleuslu, skuamoid özellikte amfofilik dar sitoplazmalı, intersellüler köprüleri bulunmayan poligonal ve uzamış hücrelerdir. Solid hücre adalarının minor komponentini küçük santral yerleşimli nükleusa

sahip, berrak sitoplazmalı C hücrelerine benzeyen hücreler oluşturur. Bazı solid hücre adaları müsün içeren, foliküler lümen benzeri kistik patern oluşturabilir (13,14,22,24,25).

Solid hücre adalarını metaplastik foliküller, nodüler C hücre hiperplazisi ve papiller mikrokarsinomdan ayırt etmek gerekir (13).

Solid hücre adalarında esas hücreler p63, yüksek ve düşük molekül ağırlıklı sitokeratin ve CEA eksprese eder. Kalsitonin eksprese eden C hücrelerinin aksine esas hücreler, TTF-1 ile negatif reaksiyon oluştururlar (10,13,14,17,24,26).

Tiroid stromasında normalde az lenfosit ile birlikte seyrek plazma hücresi bulunabilir. Tiroid lobları mikroskobik varyasyonlar gösteren vasküler yapıdan zengin fibröz septalarla ayrılır. Mikroskobik olarak tiroid bezinde klinik önem taşımayan morfolojik varyasyonlar görülebilir. Bunlar:

- 1-İnterfoliküler stromada adipöz metaplazi
- 2-İntratiroidal matür kartilaj adaları
- 3-İntratiroidal ektopik timus
- 4-İntratiroidal paratiroid
- 5-İntratiroidal iskelet kası bantları
- 6-İntratiroidal tükruk bezi dokusu
- 7-Folikül hücrelerinin sitoplazmasında melanin benzeri pigment birikimidir (10,13).

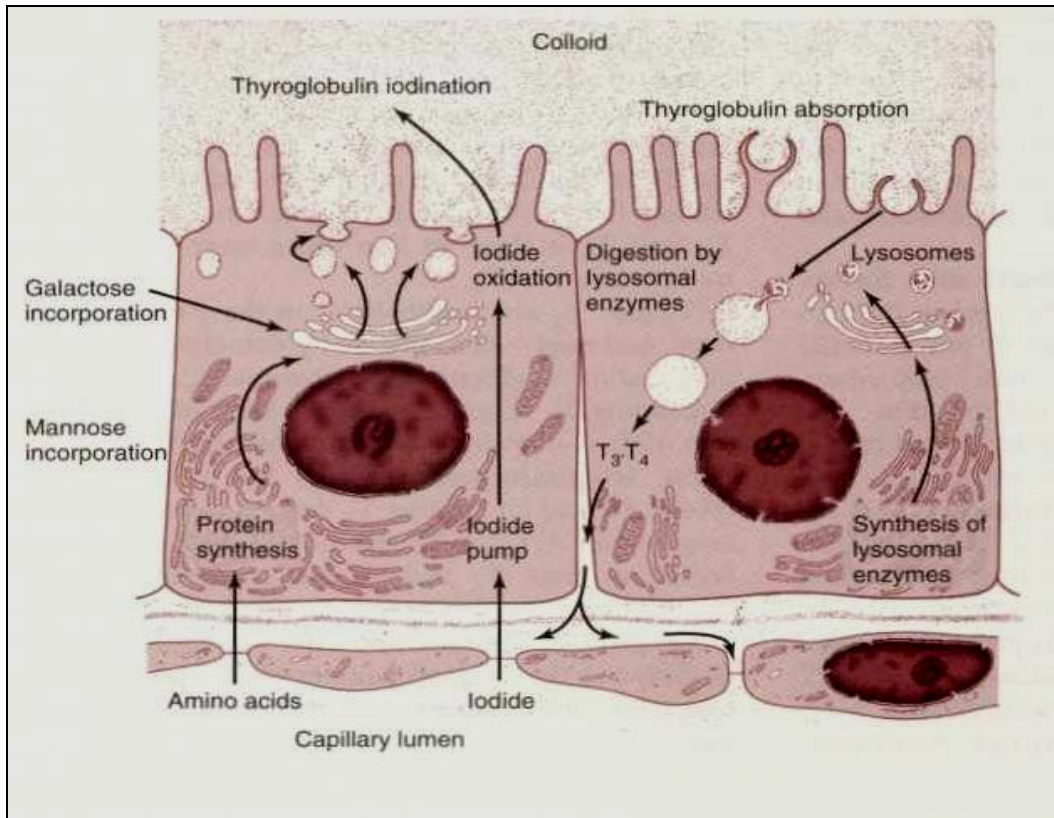
TİROİD BEZİ FİZYOLOJİSİ

Tiroid bezi vücut metabolizma hızı üzerinde büyük etkisi olan iki önemli hormonu salgılar; tiroksin (T4) ve triiodotironin (T3). Bu hormonların sentez ve salgılanması, hipofizden salgılanan tiroid stimulan hormon (TSH) ve sekonder olarak da hipotalamus kaynaklı, hipofizi uyaran tirootropin salgılatıcı hormon (TRH) tarafından kontrol edilir (2,19,27).

Tiroid hormonları çeşitli aşamalardan geçerek sentezlenir. Tiroid hormonlarının sentez basamakları şunlardır (Şekil 3) :

- 1- Oral olarak alınan iyodürler gastrointestinal sistemden absorbe edilir. İyodun beşte dördü idrarla atılır, beşte biri ise tiroid bezi hücreleri tarafından kandan alınarak tiroid hormonlarının sentezinde kullanılır,
- 2- İyodür iyonları hidrojen peroksitle birlikte peroksidaz ile folikül apikal hücre membranında okside olur,

- 3- Folikül epitel hücrelerinde tiroglobulin sentezlenir. Her tiroglobulin molekülü 140 tirozin aminoasidi içerir. Bu amino asitler, tiroid hormonlarını oluşturmak üzere iyotla birleşen başlıca substratlardır,
- 4- Tiroglobulin molekülü Golgi apareyinden serbestleşerek hücrenin apikal ucundan folikül içine salgılandığında okside iyot, derhal tiroglobulin molekülündeki tirozin kalıntıları ile bağlanıp mono ve diiyodotirozinleri meydana getirirler,
- 5- İki diiyodotirozinin birbiriyle bağlanması sonucu tiroksin, bir monoiyodotirozin ile diiyodotirozinin bağlanması ile triiodotironin oluşur,
- 6- Kolloidde tiroglobulin molekülüne bağlı olarak depolanan T3 ve T4 folikül hücrelerine pinositoz yoluyla alınır,
- 7- Tiroglobulin hormon kompleksine sahip pinositik veziküllerin lizozomlarla birleşip hidrolize olmasıyla açığa çıkan T3 ve T4 kana verilir (19,23,27).



Şekil 3. Tiroid folikül hücresinde tiroid hormon sentezi aşamalarının şematik görünümü (23).

Tiroid hormonları kanda bir glikoprotein olan tiroksin bağlayıcı globulin, tiroksin bağlayıcı prealbümin ve albümin ile taşınırlar. Hormonların bu proteinlerden serbestleşmesi

hedef dokularda olur. Serbest T3, T4 hücre membranını diffüzyonla geçerek hücre içine girer. Hücre içinde spesifik reseptörüne bağlanır (19).

Tiroiden salgılanan hormonların %90 kadarı tiroksin, %10'u ise triiyodotironin şeklindedir. Bununla beraber tiroksinin önemli bir bölümü kanda ve periferik dokularda T3'e çevrilir. Bu çevrilme işlemi fonksiyonel açıdan çok önemlidir. Her iki hormonun fonksiyonu kantitatif olarak aynı olmakla birlikte, etki hızları ve şiddetleri bakımından farklıdır. T3, T4'den yaklaşık dört kat daha güçlüdür. Hormonların inaktivasyonu deiyodinizasyon ile olur (19,27).

Kalsitonin tiroid bezinde salgılanan, 32 aminoasitten oluşan peptid yapısında diğer bir hormondur. Plazma kalsiyum konsantrasyonu yükseldiğinde parafoliküler hücrelerden (C hücreleri) salgılanır. Kalsitonin kan kalsiyum konsantrasyonunu düşürür. Etkisini üç ayrı yol ile gösterir:

- 1- Tüm kemiklerde osteositik membranın osteolitik etkisini azaltır,
- 2- Osteoblastik aktiviteyi artırır,
- 3- Osteoprogenitör hücrelerden yeni osteoklast oluşumunu azaltır (10,27).

TİROİD BEZİ HASTALIKLARI (13,14,17,19,28)

Tiroidin Nonneoplastik Lezyonları

1. Gelişim anomalileri: Tiroidin gelişim anomalileri şunlardır;

Agenezi

Heterotropi veya ektopi;

Lingual, sublingual tiroid

Mediastinal ve diğer yerleşimli tiroid dokusu (larinks, trakea, over, vajina, sella tursika, aortik ark, kalp, perikard, özefagus, diyafragma, safra kesesi, inguinal bölge, retroperiton)

Boyun yağ ve kas dokusu içinde tiroid dokusu

Tiroglossal duktus kisti

İsthmus anomalileri

Piramidal lob anomalileri

Solid C hücre artıkları, brankial ve faringeal kese artıkları

Lateral aberan tiroid

Damar, lenf, kas, sinir anomalileri

Tiroid inklüzyonları;

İntratiroidal paratiroid, timus veya tükürük bezi dokusu

İntratiroidal epitelyal kistler

Ultimobrankiyal kalıntılar

İntratiroidal yağ, kas ve kıkırdak dokusu

Tiroidde pigment ve kristaller: Demir, lipofuksin vb.

Metaplazileri;

Foliküler epitel metaplazisi

Skuamöz metaplazi

Oksifilik metaplazi

2. Tiroiditler: Non-otoimmün ve otoimmün olmak üzere ikiye ayrılır;

Non-otoimmün tiroiditler;

Akut tirodit

Fokal nonspesifik tiroidit

Granülomatöz tiroidit (De Quervain tiroiditi)

Subakut lenfositik tiroidit

Multifokal granülomatöz tiroidit (Palpasyon tiroiditi)

İnvaziv fibröz tiroidit (Riedel tiroiditi)

İatrojenik tiroidit

İnfeksiyöz granülomatöz tiroidit

Otoimmün tiroiditler;

Kronik lenfositik tiroidit

Hashimoto tiroiditi

3. Hiperplaziler: Tiroid hiperplazileri üç başlık altında sınıflanmaktadır;

Nodüler hiperplazi (Nodüler guatr)

Diffüz hiperplazi (Graves hastalığı)

Dishormonogenetik guatr

4. Diğerleri: Siyah tiroid, Malakoplaki, Histiyositozis X vb.

Tiroidin Neoplastik Lezyonları

1 .Tiroid karsinomları : 2004 Dünya Sağlık Örgütü sınıflamasına göre tiroid karsinomları şu şekilde sınıflandırılmaktadır (1) ;

Papiller karsinom

Foliküler karsinom

Az diferansiye karsinom
Andiferansiye karsinom
Skvamöz hücreli karsinom
Mukoepidermoid karsinom
Eozinofiller içeren sklerozan mukoepidermoid karsinom
Müsinöz karsinom
Medüller karsinom
Medüller-foliküler mikst tümör
Timus benzeri diferansiyasyon gösteren iğsi hücreli tümör
Timus benzeri diferansiyasyon gösteren karsinom

2. Tiroid adenomu ve benzeri tümörleri: İki başlık altında incelenmektedir;

Foliküler adenom
Hyalinize trabeküler tümör

3. Diğer tiroid tümörleri: Teratom, primer lenfoma ve plazmasitom, ektopik timoma, anjiosarkom, düz kas tümörleri, periferik sinir kılıfı tümörleri, paraganglioma, soliter fibröz tümör, foliküler dendritik hücreli tümör, langerhans hücreli histiyositozis, sekonder tümörler vb. şeklinde sınıflanmaktadır.

Tiroiditler

Akut tiroidit: Sepsis, major boyun travmaları, üst solunum yolu enfeksiyonları ile ilişkili tiroidin nadir görülen nötrofilden zengin inflamatuvar hücre infiltrasyonu ile karakterizedir. Çocuklarda, yaşlılarda, immunsupresiflerde görülür. Klinik olarak ateş, boyun ağrısı, disfajiye neden olur. Tiroid bezi boyutu normal veya hafif büyüktür. Mikroskopik olarak nötrofil lökositten zengin fokal ya da diffüz inflamatuvar infiltrasyon görülür. Piyojenik bakteriyel enfeksiyonların neden olduğu durumlarda nekroz içeren mikroabse formasyonu yaygındır (14,19).

Subakut granülomatoz tiroidit (De quervain tiroiditi): Viral ve postviral enfeksiyon sonucu ortaya çıkan inflamatuvar bir süreçtir. Genellikle üst solunum yolu enfeksiyonu sonucu ortaya çıkar. Daha çok kadınlarda, 30-50 yaş arasında görülür. Klinik olarak ateş, halsizlik ve boyunda ağrıya neden olur. Tiroid bezi unilaterale veya bilateral büyüyebilir, serttir ve kapsülü intaktır. Histolojik değişiklikler hastalığın evresine göre değişir. Erken evrede nötrofillerin infiltrasyonu ile foliküller parçalanır ve mikroabseler oluşur. Sonra lenfosit, histiyosit ve plazma hücreleri ve foliküllerin parçalanmasıyla ortaya

çıkan, kolloid fragmanlarını çevreleyen multinükleer dev hücreler görülür. İleri evrede fibrozis gelişebilir (2,8,13,19).

Subakut lenfositik tiroidit: Hipertiroidinin nadir görülen bir nedenidir. Her yaşta ortaya çıkmakla birlikte en sık orta yaşta ve daha çok postpartum dönemdeki kadınlarda görülür. Tiroid bezinde hafifçe büyüme görülebilir. Mikroskopik olarak tiroid stromasında germinal merkezi belirgin lenfositik infiltrasyonlar ile fokal alanlarda foliküllerde harabiyet ve kollaps mevcuttur. Stromal fibrozis ve Hürthle hücre metaplazisi nadirdir (2,8,13).

Fokal nonspesifik tiroidit: Postmortem çalışmalarda %15-20 oranında fokal lenfositik tiroidit görülmektedir. Kurashima ve Hirokawa tiroidde görülen lenfositik infiltrasyonun yaşla ilişkili immunolojik bir bozukluk olduğunu vurgulamakta ve kadınlarda sık görülmesi nedeni ile spesifik hormonal faktörlerle ilişkili olduğunu bildirmektedir (13,19).

Kronik lenfositik tiroidit (Hashimoto tiroiditi): Dünyada iyot eksikliği bulunmayan bölgelerdeki en sık hipotiroidi nedenidir (2). Tiroglobulin ve diğer folikül antijenlerine karşı otoantikolar mevcuttur. En sık 40 yaş üzerinde ve özellikle kadınlarda görülür (2,13). Tiroid bezinde diffüz ve simetrik büyüme mevcuttur. Tiroid kapsülü sağlamdır ve operasyon sırasında komşu yapılardan kolaylıkla ayrılır. Tiroid bezi sert kıvamda ve kesit yüzü nodüler kirli beyaz renklidir. Mikroskopik olarak lobüller çevresinde yoğun, yer yer germinal merkez oluşturan lenfosit infiltrasyonu mevcuttur. Plazma hücreleri, histiyositler ve multinükleer dev hücreler görülebilir. Foliküllerin çoğu atrofik ve foliküller geniş eozinofilik granüler sitoplazmalı Hürthle hücreleriyle döşelidir. İnterlobuler septalarda kalınlaşma görülür. Fibröz varyantta tiroid kapsülünü aşmayan yoğun dens hyalinize keloid benzeri bağ doku artışı ve folikül epitelinde belirgin skuamöz metaplazi mevcuttur (2,8,13,19).

Hiperplaziler

Nodüler hiperplazi: Nodüler hiperplazi (guatr) tiroidin en sık görülen hastalığıdır. Besinlerle alınan iyot eksikliği nedeni ile oluşan tiroid hormonlarının sentezindeki bozukluk, serum tiroid stimulan hormon (TSH) seviyesinde artışa yol açar. Serum TSH artışı tiroid folikül epitel hücrelerinde hiperplazi ve hipertrofi oluşturarak, tiroid bezinin büyümesine sebep olur (2,13). Düzensiz folikül hiperplazisi yeni foliküllerin oluşumuna, düzensiz kolloid birikimine, basınç ve gerilim artışı ile foliküllerin, damarların parçalanmasına ve bu durum hemoraji, skar oluşumu sonucu nodüleriteye yol açar. Postmortem çalışmalarda endemik bölgelerdeki nodüler hiperplazi sıklığı %100'dür. Mikroskopik olarak kolloidden zengin

basık epitelle döşeli foliküller, eski nodüllerde hemoraji, fibrozis ve kalsifikasyon odakları görülür (2,13).

Graves hastalığı: Graves hastalığı serumda TSH reseptörü, tiroid peroksidazları ve tiroglobuline karşı antikolar içeren, tiroidi diffüz ve simetrik olarak büyüten otoimmün bir hastalıktır. Kadınlarda daha sıktır. Klinik olarak hipertiroidi, ekzoftalmi, taşikardi ve pretibial miksödem görülür. Mikroskopide bazalde yerleşim gösteren berrak nükleuslu, mikrovakuole, amfofilik ya da bazofilik sitoplazmalı kolumnar epitelle döşeli belirgin papiller yapılanma gösteren hiperplastik foliküller ve değişen oranlarda oksfilik hücreler görülür. Stromada baskın olarak T lenfositleri ve daha az oranda B lenfositler, plazma hücrelerinden oluşan lenfoid infiltrasyon vardır. Germinal merkez oluşturan lenfoid agregatlar görülebilir (2,13).

Tiroidin Neoplastik Lezyonları

İnsanda görülen kanserlerin %1'ini tiroid kanserleri oluşturmaktadır. Endokrin organlardan kaynaklanan tümörlerin en sık olanıdır (1). Tiroid karsinom insidansı dünyada coğrafi bölgelere göre farklılık göstermektedir. İzlanda, Orta Doğu, Pasifik Adaları (özellikle Hawaii) ve Kuzey Amerika'da yüksek oranlarda görülmektedir. İnsidans oranı etnik gruplara göre de değişmektedir. Genellikle genç ve orta yaş yetişkinlerde görülür. Kadınlarda geç reproduktif dönemde, erkeklerde 6. dekatta pik yapar (14).

Tiroid tümörlerinin çok büyük bir bölümü primerdir ve epitelyal kaynaklıdır. Epitelyal olanların da büyük bir oranı (%95) folikül epitelinden köken alır. Folikül epitelinden kaynaklanan malignitelerin prognozu çoğunlukla iyidir ve 10 yıllık hayatta kalma oranı %90'dan fazladır. Tiroid bezinde primer lenfoma seyrek görülmektedir ve diğer epitelyal olmayan tümörler ise oldukça nadirdir (1,13).

Tiroid tümörleri sınıflamasında en sık Dünya Sağlık Örgütü (WHO-2004)¹. klasifikasyonu kullanılmaktadır.

Foliküler adenom: Foliküler adenom, tiroidin folikül epitel hücrelerinden köken alan benign, kapsüllü tümördür. Adenomlar genellikle tektir. Klinik olarak foliküler adenomlar genellikle asemptomatiktir, palpasyonla fark edilen kitleler olarak ortaya çıkarlar. Nadiren adenom içine spontan kanama nedeniyle akut ağrı ve büyüme görülebilir. Kadınlarda erkeklere göre daha sık görülür. Foliküler adenom insidansı otopsi serilerinde % 3-4 oranında bildirilmiştir (1,2,13,19).

Foliküler adenomlar makroskopik olarak çevre tiroid dokusundan belirgin bir sınırla ayrılan kapsüllü lezyonlardır. Mikroskopik olarak çevre tiroid dokusunu basıya uğratan,

belirgin fibröz kapsüle sahip, monoton görünümde foliküllerden oluşan nodül görülür (2,13). Mikroskobik olarak trabeküler, mikrofoliküler, makrofoliküler, basit (normofoliküler), fetal, embriyonel büyüme paternleri mevcuttur, ancak bunun klinik bir önemi yoktur (1,13,19). Özellikle büyük lezyonlarda hemoraji, fibrozis, kalsifikasyon görülebilir. Mitoz nadirdir. Mitoz varlığında invazyon açısından kapsül dikkatlice incelenmelidir (2,19). Kapsül bütünlüğü ve damar invazyonu, foliküler adenomları foliküler karsinomlardan ayıran en önemli özelliktir (2,13,19).

Foliküler adenomun birçok histolojik varyantı tanımlanmıştır (1,17). Bunlar:

- 1-Onkositik adenom
- 2-Papiller hiperplazi gösteren foliküler adenom
- 3-Fetal adenom
- 4-Taşlı yüzük hücreli foliküler adenom
- 5-Müsinöz foliküler adenom
- 6-Lipoadenom
- 7-Berrak hücreli foliküler adenom
- 8-Toksik (hiperfonksiyone) adenom
- 9-Atipik adenom
- 10-Bizaar nükleuslu foliküler adenom

Hyalinize trabeküler tümör: Hyalinize trabeküler tümör belirgin intratrabeküler hyalinizasyon ve trabeküler büyüme paternine sahip foliküler hücre orijinli nadir bir tümördür. Dört ve yedinci dekatlar arasında görülür. Genellikle çapları 2,5 cm altında, iyi sınırlı veya kapsüllüdür (1). Histolojik olarak sıklıkla kalsifiye, amiloid benzeri hyalinize stroma ve ince kapiller ağ ile birbirinden ayrılmış, trabeküler yapıda poligonal ve fuziform hücreler görülür (9). Büyüme paterni medüller karsinom ve paragangliomaya çok benzer. Psammom cisimcikleri ve nükleer yarıklanma (groove), psödoinklüzyon gibi nükleer özelliklerin varlığı nedeniyle papiller karsinomu düşündürebilir (9,13).

Papiller karsinom: Karakteristik nükleer özelliklere sahip papiller karsinom tiroidin en sık görülen malign epitelyal tümörüdür (1,14). Kadınlarda erkeklere göre daha sıktır, kadın-erkek oranı 2:1 ile 4:1 arasında değişmektedir (8). En sık 20-50 yaş arasında görülür. Kadınlarda 4. ve 5. dekatta, erkeklerde 6. ve 7. dekatta pik yapar (14). Onbeş yaş altında nadir görülmesine rağmen bu yaş grubunda en sık görülen tiroid karsinomudur (1).

Dünyada papiller karsinom insidansı coğrafi bölgelere göre farklılık göstermektedir. Otopsi serilerinde yapılan çalışmalarda papiller karsinom prevalansı %0,45-35,6 arasında

bildirilmiştir (3,4) (Tablo 1). Papiller karsinom insidansı; ultrasonografi kullanımı ve ince iğne aspirasyonunun yaygınlaşması, papiller karsinom histopatolojik tanı kriterlerinin değişmesi, iyottan zengin beslenme, radyasyon maruziyetinin artması nedeniyle giderek artmaktadır (14).

Tablo 1. Otopsi serilerinde değişik ülkelere ait papiller karsinom oranları

ÜLKE - YAZAR	YIL	n	PAPİLLER CA, n	PAPİLLER CA, %
Türkiye – Tanrıöver ⁷	2011	108	4	3,7
Guatemala – Solares ²⁹	2005	150	4	2
Brezilya – Kovacs ³⁰	2005	443	21	4,7
Türkiye – Pakiş ³¹	2004	180	3	1,6
Türkiye – Özçevik ⁶	2003	150	2	1,3
Yunanistan – Mitselou ³²	2002	160	9	5,6
Avusturya – Neuhold ³³	2001	118	10	8,6
Ukrayna – Avetisian ³⁴	1996	162	18	11,1
Singapur – Chong ³⁵	1994	444	41	9,2
İspanya – Martinez ³⁶	1993	625	29	4,6
		100	22	22
Belarus – Furmanchuk ³⁷	1993	215	19	8,8
İtalya – Autelitano ³⁸	1992	507	37	7,3
Japonya – Yamamoto ³⁹	1990	408	46	11,3
Arjantin – Ottino ⁴⁰	1989	100	11	11
Brezilya – Bisi ⁴¹	1989	300	3	1
Finlandiya – Harach ⁴	1985	101	36	35,6
Şili – Arrellano ⁴²	1984	274	8	2,92
İsrail – Siegal ⁴³	1981	260	11	4,2
İsveç – Bondeson ⁴⁴	1981	500	32	6,4
Portekiz – Sobrinho S ⁴⁵	1979	600	39	6,5
Çok merkezli- Fukanaga ³	1975	1167	139	11,9
Kanada		100	6	6
		102	29	28,4
		110	10	9,1
		607	34	5,6
		248	60	24,2

Tiroid papiller karsinomunun etiyolojik faktörleri tam olarak aydınlatılamamış olmakla birlikte gelişiminde farklı hücrel ve genetik mekanizmalar rol oynamaktadır (8).

Avrupa, Pasifik Adaları, Japonya gibi endemik guatr görülen bölgelerde diyete iyot eklenmesi ile foliküler karsinom riski azalırken papiller karsinom insidansının arttığı tespit edilmiştir (8,14).

İyonize radyasyon maruziyeti tiroid papiller karsinomu gelişiminde bilinen en büyük risk faktörüdür (14). Geçmişte infantlarda ve çocuklarda, reaktif tonsil büyümesi, akne, tinea kapitis gibi birçok baş-boyun bölgesi lezyonlarında radyoterapi uygulanmaktaydı. Çocuklukta bu şekilde tedavi gören bireylerin %9 kadarında radyasyon tedavisinden birkaç dekat sonra tiroid papiller karsinomu geliştiği görülmüştür (2). Radyasyona maruziyet ile tümör gelişimi arasındaki ortalama süre 20 yıl olarak bildirilmiştir, ancak bu süre değişkendir. 1986'da Çernobil nükleer kazasından sonra Rusya ve Ukrayna'da tiroid papiller karsinomu insidansında büyük bir artış olmuştur. Artış özellikle bu bölgedeki radyasyona maruz kalan küçük çocuklarda görülmüştür. Bildirilen çok sayıdaki vaka, ekstrakapsüler yayılım ve vasküler invazyon gösteren agresif tümörlerdir (2,8).

Daha önceden var olan benign tiroid nodülü / adenom veya multinodüler guatr hikayesi, tiroid karsinomu için diğer bir risk faktörüdür. Benign tiroid nodülleri / adenom nontoksik guatrdan daha yüksek riske sahiptir. Tiroid karsinomu riski benign tiroid hastalığı tanısından sonraki ilk 10 yıl boyunca artar, sonraki 10 yılda da aynı yüksek seviyede kalmaktadır. Guatr tanısı alan bireylerde tiroid papiller ve foliküler karsinom karşılaştırıldığında foliküler tipin görülme riski daha yüksektir (14).

Tiroid karsinomu ile Graves hastalığı ve Hashimoto tiroiditi arasındaki ilişki tartışmalıdır. Bazı otoriteler, tedavi amacıyla cerrahi eksizyon yapılan Graves ve Hashimoto tiroiditi olan hastalarda tiroid papiller karsinom insidansının daha yüksek olduğuna inanmaktadır. Çok sayıda araştırma, tiroid papiller karsinomların 1/3'ünün kronik tiroidit zemininden geliştiğini göstermiştir. Ancak papiller karsinom olgularında önceden lenfositik tiroidit zemini olup olmadığını gösteren serolojik kanıt bulunamamıştır. Tiroidit ve tiroid papiller karsinomu yaygın görülen durumlardır. Her ikisinin birarada bulunması, bu iki antite arasındaki neden-sonuç ilişkisinden daha olasıdır. Ancak son yıllarda yapılan çalışmalarda lenfositik tiroiditteki atipik folikül epitel odaklarında RET/ PTC (*Rearranged during transfection/ Papillary thyroid carcinoma*) gen rearajmanı gösterilmiştir (8,14).

Tiroid papiller karsinomunun kadınlarda erkeklerden daha sık görülmesi endojen hormonal faktörlerin etiyolojide rol oynamasına bağlanmaktadır. Kadınlarda reproduktif yaşlarda daha sık görülmesine karşın menopoz sonrası sıklığının azalması hormonal etiyolojiyi desteklemektedir. Yapılan çalışmalar artmış parite, ilk gebelik yaşının geç olması,

oral kontraseptif kullanımı ve yapay menopoz ile tiroid kanser insidans artışı arasında korelasyon olduğunu göstermektedir (8,14).

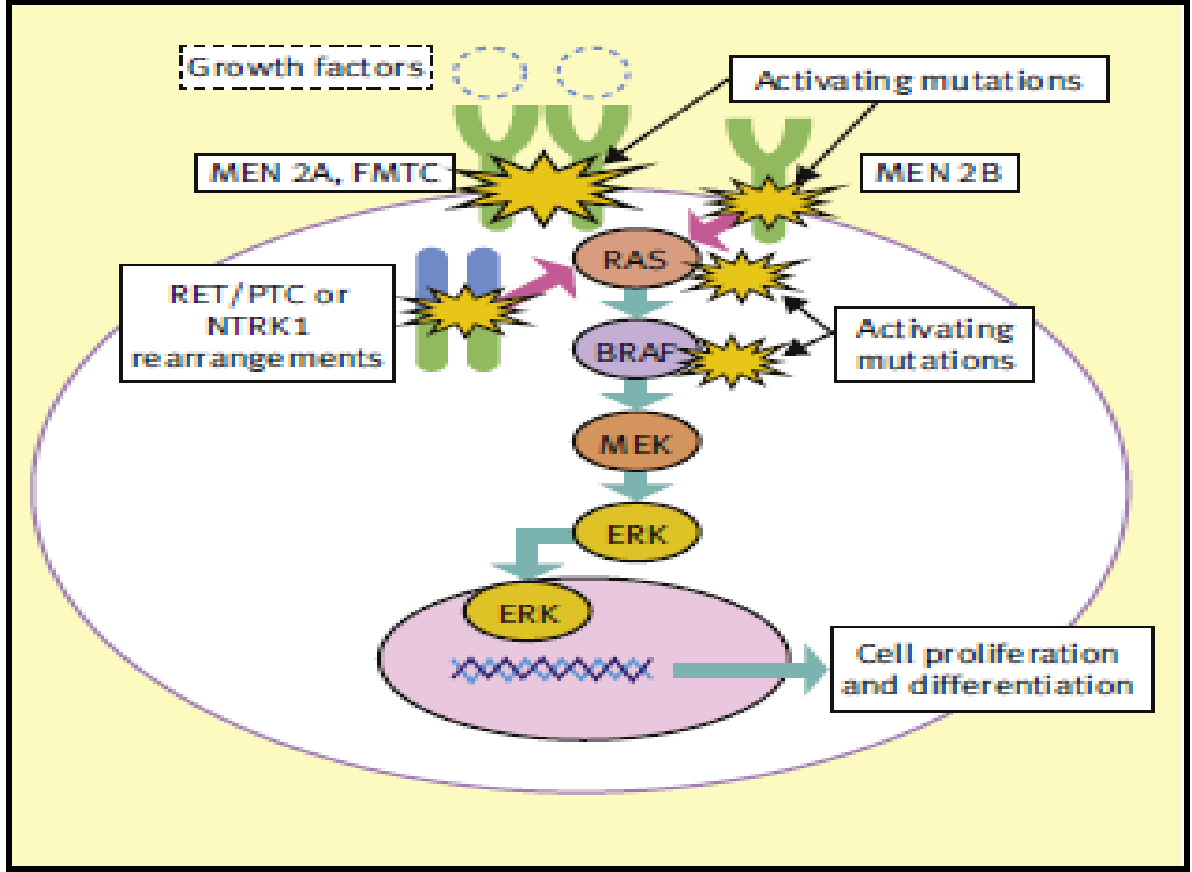
Familyal adenomatöz polipozis kolu, Cowden Sendromu, Non-polipozis kolon kanser Sendromu, Peutz-Jeghers Sendromu ve Ataksia telanjiektazili hastalarda tiroid papiller karsinomu tanımlanmıştır (8).

Papiller karsinom patogeneğinde etkili birçok genetik faktör vardır. Bunlardan biri tirozin kinaz reseptörleri RET (*Rearranged during transfection*) veya NTRK1 (*Nörotrofik tirozin kinaz reseptörü 1*) genlerinin yeniden düzenlenmesidir. Diğer BRAF (*Raf murine sarcoma B*) onkogeninin aktivasyonuna yol açan mutasyonlardır. Üçüncü bir yolak ise RAS (*Rat sarcoma*) mutasyonlarına bağlı defektir (46).

Rat sarcoma (RAS) proteinleri hücrede plazma membranının sitoplazmik tarafına bağlıdır. İnaktifken guanozin difosfata (GDP) bağlıdır. Büyüme faktörleri veya diğer reseptör ligand etkileşimi ile uyarıldığında RAS GDP'yi guanozin trifosfata dönüştürerek aktive olur. Aktive RAS sitozolik protein RAF (*Raf murine sarcoma*) ile birleşerek MAP Kinaz (*Mitogen activated protein kinase*) yolağını aktive eder. MAP Kinaz nükleer transkripsiyon faktörlerini hedef alır ve mitogenezi uyarır. MAP kinaz yolağındaki genetik mutasyonlar ile papiller karsinom yanı sıra diğer tiroid kanserleri ortaya çıkmaktadır (2,13,46),(Şekil 4).

Papiller karsinom klinik olarak çoğu zaman travma, karotisin vasküler hastalıkları ve benzeri diğer endikasyonlar nedeniyle yapılan ultrasonografi, bilgisayarlı tomografi, manyetik rezonans incelemeleri sırasında, başka bir hastalık nedeniyle çıkarılmış tiroidektomi materyallerinde, otopsilerde semptom vermemiş tiroid nodülleri şeklinde insidental olarak saptanır. Nadiren servikal lenf nodunda kitle, ses kısıklığı, disfaji, öksürük gibi semptomlar görülebilir. Sintigrafide soğuk nodüller şeklinde görülür. Mükemmel bir prognoza sahiptir. 20 yıllık sağkalım oranı %98'in üzerindedir (1).

Makroskobik olarak papiller karsinom farklı görünümlere sahiptir. Kirli beyaz renkli, nispeten düzensiz sınırlı kapsüle, kistik, nodüler yapıda olabileceği gibi, invaziv, fibrotik görünümde de olabilir. Kesit yüzünde granüler veya papiller yapılar seçilebilir. Soliter veya çok odaklı lezyonlardır. Kalsifikasyon (psammom cisimcikleri) görülebilir (1,2,14).



Şekil 4.Tiroid kanseri gelişiminde etkilenen MAP kinaz (*Mitogen activated protein kinase*) yolağı (46)

Papiller karsinom tanısı için mikroskopik olarak karakteristik bazı özelliklerin görülmesi gerekir. Bu özelliklerin başında nükleer değişiklikler ve yapısal büyüme paterni gelir. Papiller karsinomun değişik varyantları vardır ve yapısal paterni varyantlarına göre farklılık göstermektedir (14,19).

Klasik papiller karsinomda fibrovasküler kor etrafında sıralanmış tek veya birkaç sıralı küboidal hücrelerden oluşan, dallanan, kompleks yapıda gerçek papillalar görülür. Papillaların stroması ödemli ya da hiyalinize olabilir, ayrıca stromada lenfositler, köpüksü makrofajlar, hemosiderin ve nadir olarak yağ dokusu bulunabilir (13). Tiroidin nodüler ya da diffüz hiperplazisinde de papiller değişiklikler görülebilir. Hiperplazide görülen papillalar fibrovasküler kor içermez ve uniform nükleuslu kolumnar epitel ile döşelidir (8,14).

Papiller karsinomun kesin tanısı için nükleer irileşme, yığılma ve kalabalıklaşma, kromatinde berraklaşma, nükleer konturlarda düzensizlik, nükleer psödoinklüzyon ve nükleer yarıklanma gibi karakteristik nükleer değişikliklerin görülmesi gereklidir. Nükleer özellikler nonneoplastik tiroid folikül epitel hücreleriyle karşılaştırılarak değerlendirilmelidir;

- Tümöral hücrelerin nükleusu non-neoplastik hücrelerden 2-3 kat daha büyüktür. Ancak Hashimoto tiroiditi gibi benign reaktif değişikliklerde de nükleer irileşme görülebilir.
- Neoplastik papillalarda nükleer kalabalıklaşma ve yığılma görülür, ancak tanjansiyel geçen kesitlerde yanıtıcı nükleer yığılma görünümü konusunda dikkatli olunmalıdır.
- Nükleer kromatinin marginasyonu ile nükleer membran belirginleşir ve nükleus berraklaşır. Bu nükleuslar buzlu cam nükleus veya “Orphan Annie” nükleus şeklinde tanımlanmaktadır. Bu nükleer görünüm fiksasyon sonrası hazırlanmış parafine gömülü materyallerde dikkati çekerken, frozen kesitlerde ve sitolojik materyallerde daha az belirgindir ya da hiç izlenmez.
- Papiller karsinomların çoğunda nükleer membranda düzensizlik sonucu nükleusun uzun eksenine paralel (kahve çekirdeği görünümü) yarıklar şeklinde katlantılar (groove) görülür.
- Nükleuslarda derin sitoplazmik invaginasyonlar sonucu keskin sınırlı, asidofilik yuvarlak yapılar şeklinde psödoinklüzyonlar görülür.
- Tiroid papiller karsinomunda mitoz seyrek ya da yoktur (1,2,8,13,14,17,19).

Berrak nükleus olguların %80’inde, intranükleer psödoinklüzyon %80-85’inde, nükleer yarıklanma ise hemen hemen tamamında görülür. Bu özelliklerden biri fokal olarak birçok benign tiroid lezyonlarında bulunabilir. Berrak nükleuslar otoimmün tiroiditlerde (özellikle Hashimoto tiroiditi), nükleer yarıklanma, foliküler adenom, diffüz hiperplazi, adenomatöz hiperplazi ve Hashimoto tiroiditinde de görülebilir (1,2,8,13,14,19).

Papiller karsinomların diğer bir özelliği psammom cisimcikleridir. Papiller yapıların uçlarında, stromasında, lenfatik kanallarda neoplastik foliküller arasında görülen lameller yapıda konsantrik kalsifiye yapılarıdır. Vakaların %40-50’sinde görülür. Psammom cisimcikleri foliküllerin lümeninde görülmez. İntraluminal kalsifikasyonlar foliküler adenom ve foliküler karsinomda da görülebilir. Lenfatik kanallarda, lenf nodlarında, normal tiroid dokusunda izole psammom cisimcikleri görüldüğünde tiroid bezinin başka bir yerinde papiller karsinom odağının araştırılması önerilmektedir (8,14).

Papiller karsinomda neoplastik foliküllerdeki kolloid, çevredeki non-neoplastik foliküllere göre daha dens, eozinofilik görünümündedir. Papillalar arasında neoplastik foliküllerde köpüksü makrofajlar ve multinükleer dev hücreler görülebilir. Vakaların %20’sinde skuamöz metaplazi izlenebilir. Tümör stroması ve çevre tiroid dokusunda belirgin

lenfositik infiltrasyon olguların %25-40'ında, multifokal tümör odağı ise %22-35'inde görülmektedir (14).

Lenfatik kanallar aracılığıyla intraglandüler tümör disseminasyonu olabilir, lenfatik yayılım sıktır. Papiller karsinom ilk tanı aldığı anda bölgesel lenf bezlerine metastaz %30-50 oranındadır, kan damarı invazyonu (%7) ise nadirdir. Ekstratiroidal yayılım %25 oranında görülür. En sık akciğere ve daha az oranda kemik dokuya metastaz yapar (14).

İmmünohistokimyasal incelemede papiller karsinomlarda sitokeratinler, tiroglobülin ve TTF-1 ile pozitif reaksiyon görülürken sinaptofizin ve kromogranin ile reaksiyon izlenmez. Yapılan çalışmalarda papiller karsinomda diğer tiroid karsinomlarına göre sitokeratin-19, galektin 3 ve HBME-1 (*Mesothelial cell*) antikörlerinin daha yüksek oranda eksprese edildiği gösterilmiştir (47).

Papiller karsinomun birçok subtipi vardır;

1) Klasik papiller varyant: Klasik kitaplarda konvansiyonel papiller karsinom olarak tanımlanmaktadır. Fibrovasküler kor etrafında sıralanmış tek veya birkaç sıralı küboidal hücrelerden oluşan, dallanan, kompleks papiller büyüme paternine sahiptir. Hücrelerde papiller karsinomun karakteristik nükleer özellikleri mevcuttur (14).

2) Foliküler varyant: Tüm papiller karsinomların %15-20'sini oluşturur. Papiller yapı yoktur, tamamen foliküler yapıdadır ve papiller karsinom nükleer özelliklerine sahiptir. Üçte biri kapsülsüzdür. Bir kısmı tamamen kapsül içermesine rağmen lenf nodu metastazı ve hematojen metastaz görülebilir ve metastazlarında iyi gelişmiş papiller yapılar izlenebilir. Prognozu klasik papiller karsinomlar ile aynıdır (1,14).

Foliküler varyant papiller karsinomlar, diğer foliküler lezyonlardan ayıramayabilir. Nükleer özellikler ve kapsül yapısına göre farklı tanımlamalar yapılmıştır. Belirgin papiller karsinom nükleer özellikleri varsa kapsül durumuna bakılmaksızın "tiroid papiller karsinom foliküler varyant" tanısı konur. Lezyonda şüpheli nükleer özellikler ve belirgin kapsül invazyonu varsa "iyi diferansiye karsinom, sınıflandırılmayan" olarak tanımlanmalıdır (1,13,14).

Bazı kaynaklara göre makrofoliküler, solid, diffüz (multinodüler) ve kapsüllü varyant foliküler varyantın subtipi olarak belirtilmiştir (13).

Kapsüllü varyant, foliküler varyantın bir subtipidir. Tümöral kitleyi tamamen çepeçevre saran kapsülü vardır. Kapsül invazyonu ve papiller yapılanma yoktur. Foliküler adenom ve hiperplastik nodüllerden ayrımı önemlidir. Papiller karsinom karakteristik nükleer özelliklere ek olarak düzensiz, elonge foliküller, polarizasyon kaybı gösteren düzensiz aralıklı

nükleuslar, nodül içinde fibrozis, dens eozinofilik kolloid periferinde taraksı görünüm, folikül lümeninde multinükleer dev hücreler görülmesi kapsüllü tip papiller karsinom lehinedir (13,14).

3) Makrofoliküler varyant: Tüm papiller karsinomların % 1'ini oluşturur. Tümörün %50'sinden fazlasında makrofoliküller mevcuttur. Genellikle kapsüllüdür. Hiperplastik nodüller veya makrofoliküler adenomlar ile karışabilir (1,13,14).

4) Diffüz sklerozan varyant: Tüm papiller karsinomların %2-3'ünü oluşturur. Çocuklarda, genç erişkinlerde ve özellikle kadınlarda siktir. Bir veya iki tiroid lobunda diffüz tutulum, dens sklerotik fibrozis, yaygın lenfositik infiltrasyon, çok sayıda psammom cisimciği ve yaygın skuamöz metaplazi ile karakterizedir. Yaygın skuamöz morul içeren papiller ve solid paterndedir. Lenfatikler içinde tümör odakları siktir, %80 vakada lenf nodu metastazı görülür. Ekstratiroidal yayılım sıklıkla izlenir (1,8,14).

5) Onkositik varyant: Papiller karsinomların %1'den az bir kısmını oluşturur. Poligonal şekilli, geniş eozinofilik granüler sitoplazmalı, papiller karsinom nükleer özelliklerine sahip hücrelerden oluşur, nadirdir. Sıklıkla papiller, daha az oranda foliküler veya solid paternde, kapsüle veya invaziv olabilir (1).

6) Warthin benzeri varyant: Papiller karsinomların %1'ini oluşturur. Tükrük bezinin Warthin tümörüne benzer, ağır lenfositik infiltrasyon içeren stromaya sahip onkositik hücrelerle döşeli papiller yapılardan oluşur (1,13,14).

7) Berrak hücreli (Clear cell) varyant: Klasik papiller ya da foliküler paternde, berrak sitoplazmalı, papiller karsinom nükleer özelliklerine sahip hücrelerden zengin tümörlerdir. Bazılarında onkositik hücreler de bulunabilir. Hücre içi veya hücre dışı alcian-blue ile pozitif reaksiyon veren müsin içerebilir. Metastazlarının tanısı zordur (1,14).

8) Uzun hücreli (Tall cell) varyant: Tüm papiller karsinomların %5-10'unu oluşturmaktadır. Eozinofilik sitoplazmalı yüksek kolumnar epitelle döşeli hücrelere sahip genellikle papiller, trabeküler paternde tümörlerdir. Tümör hücre yüksekliği sitoplazma genişliğinin iki katı kadardır. Tanı için yüksek silindirik hücrelerin %50'den fazla olması gerekmektedir. Genellikle yaşlı erkeklerde görülen büyük çaplı (>6 cm) tümörlerdir. Ekstratiroidal yayılım, mitoz oranı ve vasküler invazyon sıklığı klasik papiller karsinomdan daha yüksektir. Prognozu klasik papiller karsinoma göre kötüdür (1,8,14).

9) Kolumnar hücreli varyant: Erken sekretuar fazda endometriuma benzer şekilde supra ve subnükleer vakuoller içeren, psödostratifiye nükleuslu, berrak, dar sitoplazmalı kolumnar hücrelerden oluşan nadir bir varyanttır. Nükleus elonge, sıklıkla hiperkromatiktir,

fokal alanlarda papiller karsinomun karakteristik nükleer özellikleri izlenir. Papiller, foliküler, trabeküler, solid paternde olabilir. Mitoz görülebilir. Ekstratiroidal yayılım ve uzak metastaz yaygındır. Metastazlarını diğer adenokarsinomlardan ayırmak zordur (1,14).

10) Solid varyant: Tüm papiller karsinomların %1-3'ünü oluşturmaktadır. Tümörün %50'den fazlasında solid, trabeküler ve insüler büyüme paterni mevcuttur. Sıklıkla çocuklarda görülür (1).

11) Papiller mikrokarsinom: Dünya Sağlık Örgütü tarafından 1 cm ve daha küçük çaptaki tümörler için tanımlanmıştır. Ancak bazı otörler 15 mm'nin altındaki tümörler için bu terimi kullanmaktadır. Bu tümör önceleri okült papiller karsinom, okült sklerozan karsinom, minimal papiller karsinom, kapsülsüz sklerozan tümör olarak adlandırılmaktaydı. Papiller karsinomların %30-40'ını oluşturur. Küçük olduğundan makroskopik incelemede gözden kaçabilir. Okült papiller karsinom otopsi serilerinde 0,45-35,6 (3,4), cerrahi tiroidektomi materyallerinde %5-17 (14) oranında görülmektedir. Erkeklerde kadınlara göre daha sıktır. Genellikle tiroid kapsülüne yakın, sklerozan ve kapsülsüzdür ancak kapsüllü formları da bulunur. Histolojik olarak papiller, foliküler paternde, bazen de sklerozan karakterde olabilir. Olguların %22-35'inde birden fazla tümöral odak (multifokal) vardır. Nadiren lenf nodu metastazı bildirilmiştir (1,8,13,14).

12) Kribriiform karsinom: Bazı yazarlar tarafından farklı bir antite olarak kabul edilen kribriiform karsinom, fokal papiller yapılar, kribriiform yapılar, solid ve işsi alanlar ve skuamoid moruller ile karakterizedir. Tipik olarak Familial adenomatöz polipozis koli ve Gardner Sendromu olan hastalarda görülür. Genellikle multifokaldır ve genç kadınlarda görülür. Fokal olarak berrak nükleuslar ve nükleer çentikler izlenir, ancak çoğu nükleus hiperkromatiktir. Tiroglobulin genellikle fokal pozitiflik gösterir (1,8,14).

13) Nodüler fasiitis tipinde stroma içeren papiller karsinom: Fasiit ve fibromatozis benzeri yaygın stromal reaksiyon izlenen nadir bir varyanttır. İzlenen yoğun stromal reaksiyon nedeniyle neoplastik epitelyal komponent fark edilemeyip yanlışlıkla nodüler fasiit tanısı verilebilir (1).

14) Fokal insüler komponent içeren papiller karsinom: Papiller karsinomların küçük bir bölümünde fokal insüler komponent ve solid trabeküler büyüme paterni görülebilir. Fokal insüler paternin klinik önemi bilinmemektedir (1,13).

15) Papiller karsinom ile mukoepidermoid veya skuamöz hücreli karsinom birlikteliği: Bu kombine tip, skuamöz metaplazi alanları içeren papiller karsinom ile karıştırılmamalıdır, çünkü prognozu daha kötüdür (1).

16) Kombine papiller ve medüller karsinom: Kombine tiroid karsinomunun bu formunda papiller karsinom genellikle minör komponenti (< %25) oluşturur (1).

17) İğsi ve dev hücreli karsinom içeren papiller karsinom: Nadiren papiller karsinomlar minor veya fokal olarak andiferansiye komponent içerebilir. Bu komponent belirginse andiferansiye karsinom olarak sınıflandırılmalıdır (1).

Foliküler karsinom: Tiroidin papiller karsinom nükleer özelliklerini bulundurmayan, foliküler hücre diferansiyasyonu gösteren malign epitelyal tümördür. Tiroid malignitelerinin %10-15'ini oluşturur. Çoğunlukla dördüncü dekatta ve kadınlarda daha sık görülür (1).

Klinik olarak foliküler karsinomlar en sık asemptomatik tiroid içi kitle lezyonları olarak ortaya çıkarlar. Genellikle fark edildikleri anda papiller karsinomdan daha büyük çaptadırlar. Sintigrafik olarak soğuk nodüller şeklinde görülürler. Hastaların %20'sinde uzak metastaz vardır ve en çok tutulan organlar akciğer ve kemiktir (1).

Makroskobik olarak oval, yuvarlak şekilli, kapsüllü çoğu 2-4 cm çapında nodüler yapıdadır. Kesit yüzü fikse olmamış dokuda kapsülden dışarı doğru taşarak bombeleşir, rengi gri-beyazdan kahverengiye kadar farklılık gösterir (1,14).

Minimal invaziv tümörler makroskobik olarak adenomlardan ayırt edilemez ancak karsinomların kapsülleri adenomlara göre daha kalın ve daha düzensiz olma eğilimindedir. Geniş invazyon gösteren foliküler karsinomlarda kapsül bütünlüğünün bozulduğu net olarak görülebilir. Nadiren de olsa yaygın vasküler invazyon, tiroid venlerine ve hatta superior vena kavaya kadar tümör permeasyonuna neden olabilir (1,14).

Mikroskobide yapısal olarak foliküler adenoma benzer mikrofoliküler, solid/trabeküler veya normofoliküler, makrofoliküler paternde olabilir. Tümör küçük-orta boyutlu, yuvarlak şekilli, nükleer konturları düzgün, koyu kromatinli nükleusa sahip, çok geniş olmayan eozinofilik, amfofilik sitoplazmalı hücrelerden oluşur (14).

Klasik olarak foliküler karsinomlar invazyon durumları açısından ikiye ayrılırlar: minimal invaziv ve yaygın invaziv. Minimal invaziv foliküler karsinomlarda sınırlı kapsüller ya da vasküler invazyon mevcuttur. Belirgin invaziv foliküler karsinomda ise çevre tiroid dokusunda veya damarlar içinde yaygın invazyon bulunur (1,13). Kapsüler invazyon daha önceki aspirasyon yeri ile ilişkisiz bir odakta tümör kapsülüne tümör penetrasyonu olarak tanımlanır. Kapsüler invazyondan emin olabilmek için, kapsülün tümör tarafından tam kat kalınlığı boyunca geçilmiş olması gerekir. Vasküler invazyon ise trombüs ile ilişkili ya da endotelle çevrilmiş olarak intravasküler alanda tümöral hücrelerin bulunması şeklinde tanımlanır (1,13,14).

Foliküler karsinomların %25-50'sinde PPAR γ (peroxisome proliferator-activated receptor gamma) geninde rearanjmanlar bulunmuştur. Ayrıca %20-50 olguda da RAS geninde mutasyonlar saptanmıştır (1).

Lenf bezi metastazı %3-20 oranında bildirilmiştir (14). Foliküler karsinomlar kan yolu ile, sıklıkla akciğer ve kemik dokularına metastaz yaparlar (8). Metastaz varlığı, 50 yaş üzeri, büyük tümör boyutu (>4 cm), yaygın vasküler invazyon, ekstrakapsüler yayılım kötü prognoz göstergesidir (14).

Hürthle hücreli ve berrak hücreli olmak üzere iki varyantı vardır (1,14):

1) Onkositik Foliküler Karsinom: Tüm foliküler karsinomların %20-25'ini, tüm tiroid malignitelerinin %2-3'ünü oluşturur ve Hürthle hücreli karsinom olarak da adlandırılmaktadır. Median yaş 61 olup erkek/kadın oranı 6,5/3,5'tir. Geniş, eozinofilik, granüler sitoplazmalı, küçük-orta boyutta, nükleolü belirgin, veziküler kromatinli nükleusa sahip foliküler hücrelerden oluşmaktadır. Hürthle hücresi %75'ten fazla olan foliküler tümörler bu kategori içerisinde yer alır. Fokal berrak hücre değişikliği görülebilir. Klasik foliküler karsinomların aksine %30 oranında lenf nodu metastazı yapar (1).

2) Berrak Hücreli Foliküler Karsinom: Glikojen, müsin, lipid veya genişlemiş mitokondrilerle dolu berrak sitoplazmalı hücreler içeren foliküler karsinomlardır. Taşlı yüzük hücreleri foliküler karsinomların majör ya da minör komponentini oluşturabilir (1).

Medüller karsinom: Tiroidin C hücrelerinden köken alan malign tümördür. Tüm tiroid malignitelerinin %5-10'unu oluşturur. Olguların dörtte biri RET protoonkogeninde germline mutasyonların eşlik ettiği MEN (multipl endokrin neoplazi) tip 2A ve 2B zemininde görülür. Ortalama 50 yaşında ve kadınlarda daha sık görülür. Ailesel olanlar genç erişkin yaşlarda ortaya çıkar. Makroskobik olarak tiroidin üst veya orta 1/3'lük kısmına yerleşmiş, genellikle iyi sınırlı, beyaz-gri renkli tümörlerdir. Histolojik olarak oldukça değişken paternlerde izlenebilir. Karakteristik olarak amiloid içeren fibrovasküler bir stromada tabakalar, yuvalar ya da trabeküler dizilim gösteren, nöroendokrin özellikte, poligonal yuvarlak, plazmositoid görünümde hücrelere sahiptir. Tümöral hücreler iri, hiperkromatik, pleomorfik nükleuslu, ince granüler amfofilik sitoplazmalıdır. İmmünohistokimyasal olarak kalsitonin, CEA, TTF-1'in yanı sıra kromogranin ve sinaptofizin gibi nöroendokrin belirteçler de pozitifdir. Herediter olgularda non-tümöral tiroid dokusunda C hücre hiperplazisi prekürsör bir lezyon olarak bulunabilir. Hastaların yarısında tanı anında bölgesel lenf nodu metastazı bulunur. 10 yıllık yaşam %70 civarındadır. Medüller karsinomun çok sayıda histolojik varyantı mevcuttur (1,13,14).

GEREÇ VE YÖNTEMLER

Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Patoloji Anabilim Dalı'nda 01/01/1995-31/12/2005 tarihleri arasında yapılmış olan adli ve medikal otopsilere ait tiroid materyalleri (arşivdeki tiroid dokusu, lam ve blokları, 1.grup) ile 01/01/2010-01/07/2011 tarihleri arasındaki otopsilerin total tiroid materyalleri (2.grup) çalışma kapsamına alındı. Toplam olarak 500 vakaya ön inceleme yapıldı. Özellikle eski yıllara ait olgulardaki mevcut teknik problemler, 18 yaşından küçük olgular, ölüm sonrası otopsi yapılmasına kadar geçen sürenin uzamasına bağlı gelişen şiddetli otoliz varlığı, boyun bölgesine travma almış olgularda tiroid dokusunun zedelenmiş olması v.b. durumlar nedeniyle 62 olgu çalışma dışı bırakıldı. Sonuç olarak çalışmamıza 438 olgu (357 erkek, 81 kadın) dahil edildi. Olguların yaş ve cinsiyet bilgileri otopsi raporlarından temin edildi.

Birinci grupta arşivde tiroid dokuları, lam ve blokları bulunan toplam 388 olgu çalışma kapsamına alındı. Bu vakalara ait tiroid dokuları önceden ağırlık ve boyutları kaydedilerek % 10'luk formalin fiksasyonu sonrası 2-3 mm kalınlığında seri kesitlerle incelenmiştir. Tiroid dokularında saptanmış patolojik lezyonların tümü, makroskobik patolojik bulgu görülmeyen olgularda sağ lobtan 2, sol lobtan 2, isthmustan 1 kesit (5-17, ortalama: 5,3 blok) rutin takibe alınmıştır. Parafin bloklar 3-4 µm kalınlığında kesitler alınarak H-E boyanmıştır. Çalışmamızda olgulara ait arşivde mevcut olan lamlar ve parafin bloklardan yeniden hazırlanan 3-4 µm kalınlığındaki kesitler H-E boyanıp ışık mikroskopunda retrospektif olarak değerlendirildi.

İkinci grupta toplam 50 olgu çalışma kapsamına alındı. Çalışmanın planlandığı zaman sürecine denk gelmesi nedeniyle bu olgulara ait tüm tiroid dokusu; ağırlık ve boyutları kaydedildikten sonra %10'luk formalin solusyonunda fikse edildi. Fiksasyonu takiben tüm

tiroid dokusu 2-3 mm.'lik seri kesitlerle makroskopik olarak dikkatlice incelendi. Var olan lezyonlar tespit edilerek tek tek lokalizasyonlarına göre detaylı olarak kaydedildi. Farklı lezyonların makroskopik görünimleri fotoğraflandı. Materyallerin tamamı kasetlenerek rutin takibe alındı (14-42, ortalama: 24 blok). Hazırlanan her bir parafin bloktan 3-4 µm kalınlığında kesitler alınarak H-E ile boyandı ve ışık mikroskopunda incelendi.

Her iki grupta ışık mikroskobu eşliğinde incelenen tiroid dokularında görülen tüm histopatolojik bulgular Excel programında hazırlanmış olgu tablosuna tek tek kaydedildi. İncelenen tiroid dokuları öncelikle papiller karsinom açısından incelendi. Olgular papiller karsinom, foliküler adenom ve foliküler karsinom açısından 2004 Dünya Sağlık Örgütü Tiroid Tümörleri Histolojik Sınıflaması'na göre değerlendirildi (1). Diğer patolojik bulgular hiperplaziler (nodüler hiperplazi, multinodüler hiperplazi, basit diffüz hiperplazi, toksik diffüz hiperplazi), tiroiditler (primer ve sekonder) ve neoplaziler (foliküler adenom, Hürthle hücreli nodül ve foliküler karsinom Hürthle hücreli varyant) olarak sınıflandırıldı. Ayrıca tüm tiroid dokuları, görülen diğer patolojik değişiklikler yanı sıra solid hücre adası, fokal lenfosit infiltrasyonu ve yağ doku varlığı açısından da incelendi.

İncelenen tiroid dokularında tüm kesitlerde değişik boyut ve şekillerde, kolumnar veya yassılaştırmış epitelle döşeli minimal veya geniş kolloid içeren foliküller görüldüğünde, özellikle ağırlığı artmış (ortalama ağırlık değerimize göre 30 g üzeri) tiroidler basit diffüz hiperplazi olarak sınıflandırıldı. Soliter, özellikle kolloidden zengin kısmen ince kapsülle çevrili nodül içeren, çevrede fibröz bantlarla nodülasyon gösteren tiroidler nodüler hiperplazi, multipl kolloidal hiperplastik nodül içeren tiroidler multinodüler hiperplazi olarak sınıflandırıldı.

Lenfositik tiroidit ve Hashimoto tiroiditi primer tiroiditler olarak, etkene bağlı gelişen enfeksiyöz tiroiditler de sekonder tiroidit olarak sınıflandırıldı. Fokal lenfosit infiltrasyonu, kronik lenfositik tiroidit ve Hashimoto tiroiditi ayırımında klasik kitaplardaki kriterler göz önüne alındı. Tiroid glandı normal ağırlıkta ise, mikroskopik olarak foliküler atrofi ve hasar olmaksızın fokal lenfosit koleksiyonları varlığında olgu fokal lenfositik infiltrasyon (Fokal nonspesifik lenfositik tiroidit) olarak tanımlandı. Tiroid glandında makroskopik olarak genellikle simetrik olarak hafif büyüme, mikroskopik olarak foliküllerde hasar, atrofi ve onkositik metaplaziye neden olan, yaygın germinal merkez oluşturan diffüz lenfoplazmositik infiltrasyon, değişen derecelerde fibrozis görüldüğünde Hashimoto tiroiditi tanısı verildi (14). Mikroskopik olarak onkositik değişiklik, fibrozis olmaksızın az sayıda germinal merkez oluşturan lenfositik infiltrasyon var ise kronik lenfositik tiroidit olarak sınıflandırıldı.

İnterfoliküler alanda skuamöz ve ürotelyal epitele benzeyen, yuvarlak veya poligonal şekilli, ince granüler nükleuslu, amfofilik veya berrak sitoplazmalı hücre toplulukları solid hücre adaları olarak tanımlandı.

Tüm olgular tez sahibi (1. araştırmacı/MA) ve tez danışmanı (2. araştırmacı/FÖ) tarafından ayrı olarak, ışık mikroskobunda incelenerek değerlendirildi. Her iki araştırmacı tarafından şüpheli bulunan veya kesin tanımlanamayan her türlü patolojik değişiklik, birlikte bakılarak son kesin tanıya gidildi. Buna rağmen kesin tanı verilemeyen papiller tümör şüphesi olan toplam 10 olguya immunohistokimyasal işlem (sitokeratin19, galektin 3, HBME-1 antikoları) uygulandı. Ayrıca bazı şüpheli olgularda lezyonu daha iyi değerlendirebilmek için seri yeni kesitler yapıldı. Tüm bu işlemlere rağmen tümör şüphesi olup tanısı konulamayan, 1-3 mm çapındaki küçük şüpheli odaklara (papiller karsinom şüphesi olan olgular) sahip 9 olgu 3 ayrı patoloğa gösterildi. Sonuç olarak bu 9 olgunun 6'sında ortak görüş sağlanarak papiller karsinom tanısı verildi.

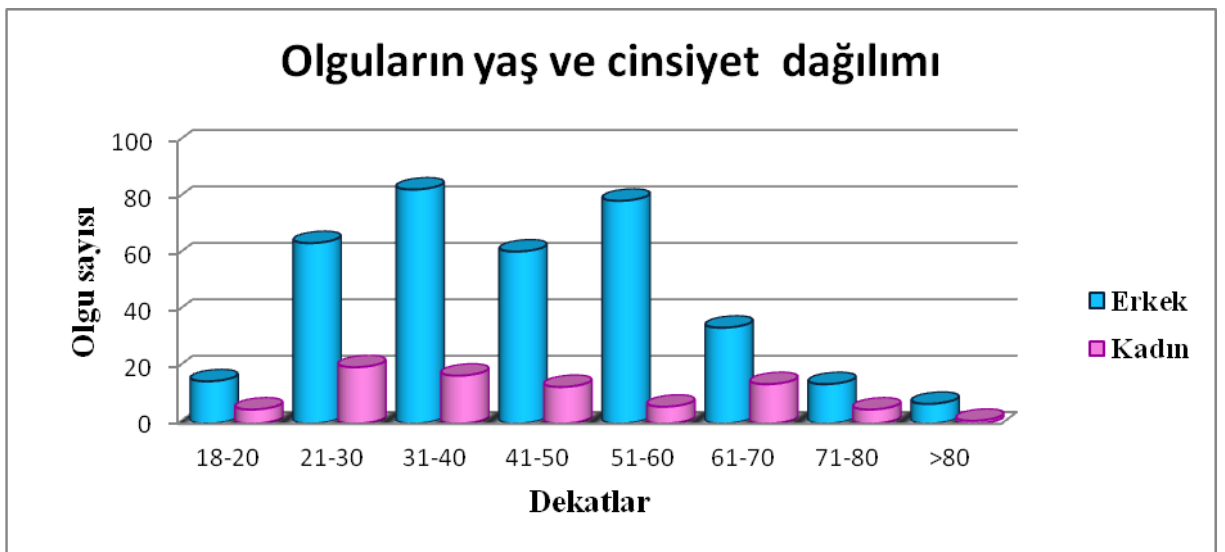
Çalışmamız 2012/189 protokol numarası ile Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi Dekanlığı Etik Kurul Başkanlığı'nın 17.10.2012 tarih ve 9292 sayılı oturumunda görüşülmüş ve onaylanmış olup buna ilişkin yazı ekte sunulmuştur (Ek 1).

İSTATİSTİKSEL YÖNTEM

Makroskobik ve mikroskobik değerlendirme ile elde edilen veriler kodlanarak Excele tekrar girildi. İstatistik analizleri Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi Halk Sağlığı Anabilim Dalı'nda bulunan AXA5070775506FAN3 seri numaralı STATİSTİCA AXA 7-1 istatistik programı kullanılarak yapıldı. Tanımlayıcı istatistiklerin yanısıra olgu sayısının yeterli olduğu durumlarda değişkenler arasında ilişkilerin önemlilik derecesini belirlemek için Ki Kare, Student t testi analizi kullanıldı. P değerinin <0.05 olması anlamlı kabul edildi.

BULGULAR

Çalışmamızda 1995-2011 yılları arasında Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Patoloji Anabilim Dalı'nda yapılmış olan otopsilerden (421 adli ve 17 medikal) elde edilen 438 tiroid materyali değerlendirildi. Olguların 357 (% 81,5)'si erkek, 81 (% 18,5)'i kadındı. Erkek/ Kadın (E/K) oranı 4,4'tü. Olguların yaş dağılımı 18 ile 88 (ortalama yaş $44,08 \pm 16,4$) arasında değişmekteydi. Erkek olgularda yaş 18-88; ortalama yaş 44, kadın olgularda ise 18-84; ortalama yaş 42 olarak hesaplandı. Olgular yaş gruplarına (dekat) göre sınıflandığında 2. dekatta (18-20) 20, 3.dekatta (21-30) 84, 4.dekatta (31-40) 100, 5.dekatta (41-50) 74, 6.dekatta (51-60) 85, 7.dekatta (61-70) 48, 8. dekatta (71-80) 19, 9.dekatta (81-90) 8 olgu mevcuttu (Şekil 5, Tablo 2).



Şekil 5. Olguların demografik özellikleri

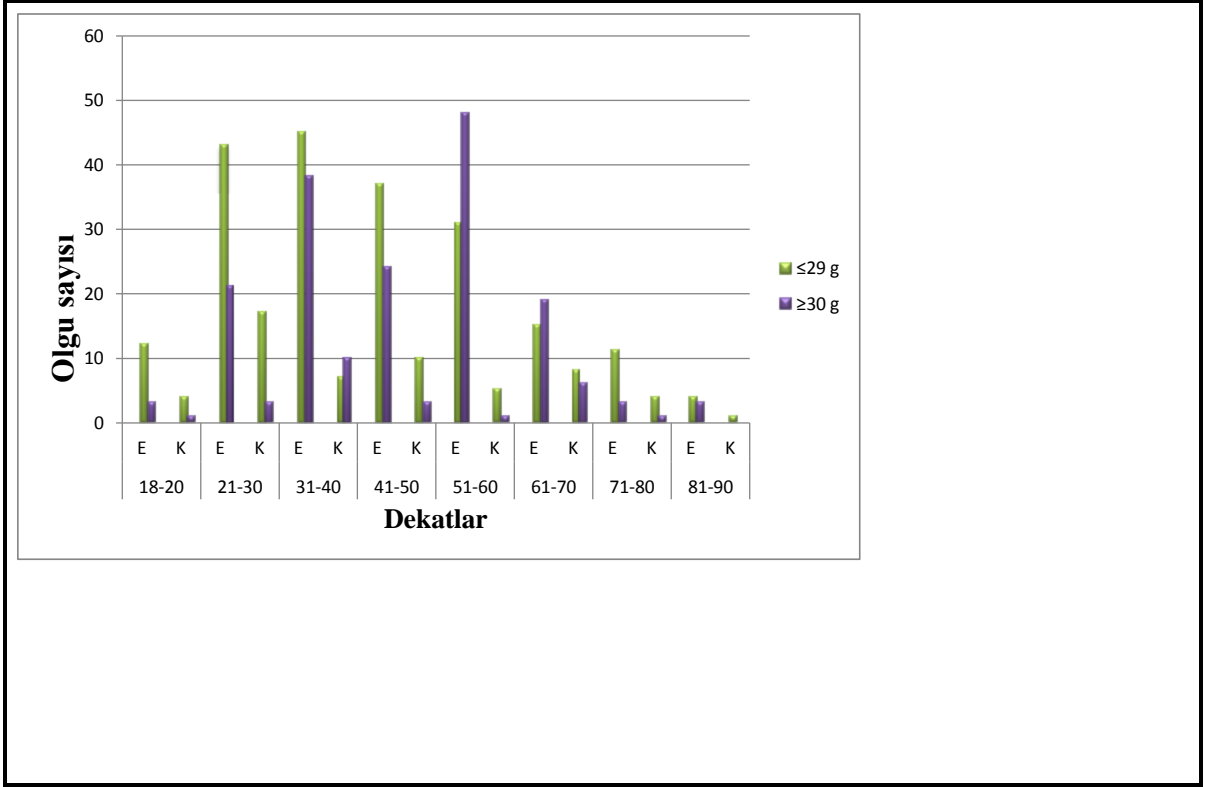
Literatürde, tiroid bezindeki patolojik lezyonları inceleyen bazı araştırmacılar, glandın tamamının takibe alınması ile özellikle papiller mikrokarsinom odaklarının daha yüksek oranda saptandığını vurgulamaktadır (4,35,38). Bu amaçla vakalarımızı iki gruba ayırarak inceledik. 1. grupta; 1995-2005 yılları arasında yapılmış otopsilere ait bir kısmı örneklenmiş 388 olgu, 2. grupta ise 2010 – 2011 yılları arasında yapılan otopsilere ait tamamı örneklenen 50 olgu değerlendirildi.

Olguların tiroid bezi ağırlığı 10-91 g arasında (ortalama ağırlık 28,97±12,3 g) idi. Kadınlarda tiroid bezi ağırlığı 10-57 g arasında (ortalama ağırlık 26,1 g), erkeklerde ise 10-91 g (ortalama ağırlık 29,6 g) arasında değişmekteydi. Tiroid bezi ağırlığının en yüksek değeri kadınlarda 57 g, erkeklerde ise 91 gramdı. Ağırlığı 30 g ve üzeri erkek olgular çoğunlukla 6. dekatta, kadın olgular ise 4. dekatta yer almaktaydı.(Tablo 2, Şekil 6).

Tablo 2. Olguların gruplara göre yaş, cinsiyet, tiroid bezi ağırlığı ve makroskobik özellikleri

	1.GRUP *	2.GRUP **	TOPLAM
Olgu sayısı (n)	388 (%88,6)	50 (%11,4)	438
Yaş (Ortalama) ***	18-88 (43,6±16,2)	18-85 (47,9±17,2)	18-88 (44,08±16,4)
Cinsiyet (Erkek/Kadın)	314 / 74	43 / 7	357 / 81
Tiroid bezi ağırlığı, g (Ortalama) ***	10-91 (29,75 ±12,6)	13-45 (22,9±7,7)	10-91 (28,97±12,3)
Takibe alınan blok sayısı (Ortalama)	5-17 (5,3)	14-42 (24)	5-42
Makroskobik değişiklik görülen olgu sayısı	177 (%45,6)	29 (%58)	206 (%47)
Makroskobik nodül görülen olgu sayısı	97 (%25)	23 (%46)	120 (%27,3)

* : En az 5 blok takibe alınan olgular , ** : Tiroid dokusunun tamamı takibe alınan olgular, ***: Student t testi.



Şekil 6. Tiroid bezi ağırlıklarının yaş gruplarına (dekat) göre dağılımı.

Olgulara ait tiroid bezleri makroskopik olarak seri kesitler yapılarak incelendi. Birinci grupta ortalama blok sayısı 5,3 iken, 2. grupta 24 olarak hesaplandı. Olguların 232 (%53)'si normal makroskopik görünüme sahipti ve bu olguların 193 (%83,2)'ü erkek, 39 (%16,8)'ü kadındı. Toplam 206 (% 47) olguda makroskopik patolojik değişiklik (nodül, nodülasyon, kistik dejenerasyon, fibrotik odak, renk değişikliği, kanama vb.) izlendi ve bu olguların 42'si kadın, 164'ü erkekti. Makroskopik patolojik değişiklik görülen olguların yarısından fazlasında (120/206, %58) tanımlanan patolojik lezyon nodüler görünümdeydi. Makroskopik olarak nodül izlenen 44 olgunun histopatolojik tanısı maligndi (Tablo 3). Papiller karsinom olgularının 35'inde tümör lehine makroskopik değişiklik saptandı. Makroskopik değişiklik saptanmayan 22 papiller karsinom olgusunda tümör çapı 0,2-8 mm arasında olup ortalama çap 1,8 milimetreydi.

Mikroskopik inceleme sonucunda olguların 260/438 (%59,4)'ünde tiroid dokusu normal histolojik görünüme sahip iken 178/438 (%40,6) olguda histopatolojik değişiklik saptandı. Birinci grupta 388 olgunun 147 (%37,8)'sinde, 2. grupta 50 olgunun 31 (% 62)'inde histopatolojik bulgu saptandı. İki grup bu açıdan kıyaslandığında, 2. grupta histopatolojik lezyon oranı anlamlı derecede yüksekti ($p=0,01$), (Tablo 4).

Tablo 3. Tiroid bezindeki makroskopik bulguların cinsiyet ile ilişkisi

	CİNSİYET		TOPLAM	
	Erkek	Kadın		
Toplam olgu (n)	357	81	438	
Normal makroskopiye sahip olgular	193	39	232	
Makroskopik patolojik değişiklik görülen olgular	164	42	206	
Makroskopik patolojik değişiklik görülen olgularda malignite	39	8	47	
Makroskopik nodül görülen olguların tanısı	95	25	120	
Tanı	Benign	58	18	76
	Malign	37	7	44

Histopatolojik değişiklik bulunan olguların bazılarında birden fazla patolojik lezyon mevcuttu. Yüzyetmişsekiz olguda izlenen histopatolojik değişikliklerin 143'ü non-neoplastik, 80'i neoplastikti. Toplam 438 olgu içerisinde non-neoplastik lezyonlar; 62 (%14)'si nodüler hiperplazi, 31 (%7)'i multinodüler hiperplazi, 11 (%2,5)'i basit diffüz hiperplazi, 2 (%0,45)'si toksik diffüz hiperplazi (Graves hastalığı), 35 (%7,9)'i primer tiroidit (Hashimoto tiroiditi 13 olgu, lenfositik tiroidit 20 olgu, granümatöz tiroidit 1 olgu, subakut tiroidit 1 olgu), 2 (%0,45)'si sistemik enfeksiyona sekonder tiroidit şeklinde sıralanmaktaydı. Neoplastik lezyonların 57/438 (% 13)'si papiller karsinom, 13/438 (%3)'ü Hürthle hücreli nodül, 9/ 438 (% 2)'u foliküler adenom ve 1/438 (% 0,2)'i foliküler karsinom-Hürthle hücreli varyantı (Tablo 4).

Tiroid bezi normal morfolojide olan bir kadın olguda, peritiroidal kas dokuları arasında skuamöz hücreli karsinom metastazı izlendi ve bu olgunun serviks karsinomu tanısı mevcuttu.

Papiller karsinom saptanan toplam 57 olgunun 48'i erkek, 9'u kadındı. Erkek/Kadın oranı 5,3 olarak saptandı. Bu olgularda yaş aralığı 20-82 (49,6±15,5) arasında değişmekte ve olgular ağırlıklı olarak 6. dekatta yer almaktaydı. Papiller karsinom olgularının tiroid bezi 10-71 g (Ortalama: 28,97±13,4 g) ağırlığındaydı (Tablo 5, Şekil 7).

Tablo 4. Tüm olguların mikroskopik bulguları

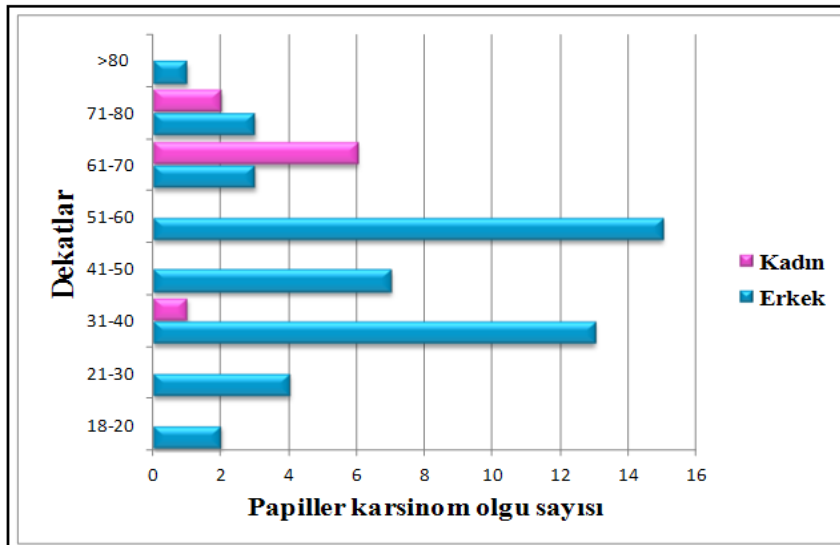
		1.GRUP* n = 388		2. GRUP** n= 50		TOPLAM n= 438	
TANI		E	K	E	K	E	K
Normal	260 (% 59,4)	199 (82.6)	42 (17.4)	19 (100)	0 (0)	218 (61.1)	42 (51.9)
Patolojik***	178 (% 40,6)	115 (78.2)	32 (21.8)	24 (77.4)	7 (22.6)	139 (38.9)	39 (48.1)
TOPLAM	n = 438	314	74	43	7	357	81
p değeri ****		0,01					
Hiperplazi	106 (% 24,2)	71	17	14	4	85	21
	Nodüler Hiperplazi, n:62	47	9	6	0	53	9
	Multinodüler Hiperplazi, n: 31	14	7	7	3	21	10
	Basit Diffüz Hiperplazi, n: 11	8	1	1	1	9	2
	Toksik Diffüz Hiperplazi, n: 2	2	0	0	0	2	0
Tiroidit	37 (% 8,4)	18	14	3	2	21	16
	Lenfositik Tiroidit, n: 20	13	4	2	1	15	5
	Hashimoto Tiroiditi, n: 13	3	9	0	1	3	10
	Subakut Tiroidit, n: 1	0	0	1	0	1	0
	Granüloamatöz Tiroidit, n: 1	1	0	0	0	1	0
	Enfeksiyöz Tiroidit, n: 2	1	1	0	0	1	1
Neoplazi	80 (% 18,2)	47	15	15	3	62	18
	Foliküler Adenom, n: 9	5	2	1	1	6	3
	Hürthle Hücreli Nodül , n: 13	6	5	1	1	7	6
	Hürthle Hücreli Karsinom, n: 1	1	0	0	0	1	0
	Papiller Karsinom, n: 57	35	8	13	1	48	9

*: En az 5 kesit takibe alınan olgular , **: Tiroid dokusunun tamamı takibe alınan olgular, ***: Aynı olguda birden fazla histopatolojik tanı var, ****: Ki kare analizi.

Tablo 5. Papiller karsinom olgularındaki histopatolojik özelliklerin gruplara göre kıyaslaması

	1.GRUP*	2.GRUP**	TOPLAM	P***
Cinsiyet (Erkek/Kadın)	35/8	13/1	48/9	
Yaş (Ortalama)****	20-82 (50,6±16,1)	27-75 (46,9±13,5)	20-82 (49,6±15,5)	
Tiroid bezi ağırlığı- g (Ortalama)****	10-71 (29,6±14,8)	13-37 (26,6±7,8)	10-71 (28,9±13,4)	
Tümör çapı-mm (en küçük-en büyük)	0,3-20	0,2-18	0,2-20	
Papiller karsinom, n	43/388 (% 11)	14/50 (%28)	57/438 (%13)	0,004
Papiller karsinom, çap >10mm, n	4/43 (%9,3)	2/14 (%14,3)	6/57 (%10,5)	0,461
Papiller karsinom, çap ≤ 10mm, n	39/43 (%90,7)	12/14 (%85,7)	51/57 (%89,5)	
Tümör dışı tiroid dokusunda lenfositik infiltrasyon, n	13/43 (% 30,2)	11/14 (% 78,6)	24/57 (% 42,1)	0,001
Tümör dışı tiroid dokusunda ek histopatolojik değişiklik, n	23/43 (% 53,5)	7/14 (% 50)	30/57 (% 52,6)	0,820
Solid hücre adası varlığı, n	3/43 (% 7,0)	7/14 (% 50)	10/57 (% 17,5)	0,001

* : En az 5 blok takibe alınan olgular, ** : Tiroid dokusunun tamamı takibe alınan olgular, ***: Ki kare analizi, ****: Student t testi.



Şekil 7. Dekatlara ve cinsiyete göre papiller karsinom dağılımı

Tiroid dokusunun bir kısmının örneklendiği birinci grupta 388 olgunun 43 (%11)'ünde, tiroidin tamamının örneklendiği ikinci grupta ise 50 olgunun 14 (%28)'ünde papiller karsinom görüldü. Gruplar arasında papiller karsinom görülen olgu sayısı karşılaştırıldığında bu oran 2. grupta istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksekti (**p=0,004**), (Tablo5).

Dünya Sağlık Örgütü'nün tiroid papiller karsinom tanı kriterlerine göre, çapı 10 mm ve daha küçük olan tümörler papiller mikrokarsinom olarak sınıflandırılmaktadır (1), buna göre toplam 57 papiller karsinom olgusunun 51'i papiller mikrokarsinom olarak tanımlandı. Birinci grupta çapı >10 mm 4 olgu, ≤ 10 mm 39 olgu vardı. İkinci grupta yer alan toplam 14 vakanın yalnızca 2'sinin çapı 10 mm'den büyüktü. Tüm papiller karsinom olgularında en küçük tümör çapı 0,2 mm, en büyük çap ise 20 milimetreydi. Papiller karsinom olgularının birinci grupta 13 (%30,2)'ünde, ikinci grupta 11 (%78,6)'inde tümör dışı tiroid dokusunda lenfositik infiltrasyon görüldü. Toplam 57 papiller karsinom olgusunun 10'unda solid hücre adası mevcuttu, bunların 3 (%7)'ü birinci grupta, 7 (%50)'si 2. gruptaydı. Papiller karsinom olguları gruplara göre tümör dışı lenfositik infiltrasyon ve solid hücre adası varlığı açısından karşılaştırıldı ve oranlar 2. grupta istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulundu (**p=0,001**), (Tablo 5).

Papiller karsinom olgularının %52,6'sında tümör dışı tiroid dokusunda ek histopatolojik bulgu saptandı, bu olguların 23'ü birinci grupta, 7'si ikinci gruptaydı (Tablo 5).

Çapı 10 mm'den büyük olan papiller karsinom vakalarının 5 (% 83,3)'i erkek,1 (%16,7)'i kadındı ve ortalama yaş 51,8±17,1 (33-80)'di. Papiller mikrokarsinom saptanan 51 vakanın 43 (% 84,3)'ü erkek, 8 (% 15,7)'i kadın ve ortalama yaş 49,4±15,4 (20-82)'di. Tüm papiller karsinom olgularının 35/57 (% 61,4)'inde ve papiller mikrokarsinomların yarısından fazlasında (29/51, %56,9) makroskobik olarak tümör lehine değişiklik izlendi (**p=0,045**), (Tablo 6). Olguların sadece 2'sinde psammom cisimciği saptandı. Elliyebe papiller karsinom olgusunun 24 (%42,1)'ünde (çapı 10 mm'den büyük olguların %83,3'ünde, 10 mm'den küçük olguların %37,3'ünde) tümör dışı tiroid dokusunda lenfositik infiltrasyon mevcuttu. Papiller karsinom çapına göre lenfositik infiltrasyon oranı karşılaştırıldığında bu oran çapı 10 mm'den büyük papiller karsinomlarda istatistiksel olarak anlamlı bulundu (p=0,042). Tüm papiller karsinom olgularının 10 (9'u papiller mikrokarsinom)'unda solid hücre adası ve 36'sında tiroid dokusu içinde adipöz hücre toplulukları görüldü. Çapı 10 mm'den büyük olguların 4'ünde, çapı 10 mm'den küçük olguların 26'sında tümöre ek histopatolojik bulgu saptandı (Tablo 6).

Tablo 6. Tümör boyutuna göre gruplandırılan papiller karsinom olgularında histopatolojik özelliklerin karşılaştırılması

	Papiller Karsinom (çap>10mm) n=6	Papiller Karsinom (çap≤10mm) n=51	Toplam n=57	p değeri
Erkek/Kadın	5/1	43/8	48/9	0,662*
Yaş (Ortalama)	33-80 (51,8±17,1)	20-82 (49,4±15,4)	20-82 (49,6±15,5)	0,732**
Tümör lehine makroskobik değişiklik	6 (% 100)	29 (% 56,9)	35 (% 61,4)	0,045*
Tümörde psammom cisimciği	1 (%16,7)	1 (%2,0)	2 (%3,5)	0,201*
Tümör dışı tiroid dokusunda lenfositik infiltrasyon	5 (% 83,3)	19 (% 37,3)	24 (% 42,1)	0,042*
Tiroid dokusunda solid hücre adası	1 (% 16,6)	9 (% 17,6)	10 (% 17,5)	0,719*
Tiroid içi yağ doku varlığı	5 (% 83,3)	31 (% 60,8)	36 (% 63,2)	0,272*
Tümör dışı tiroid dokusunda ek histopatoloji	4 (% 66,7)	26 (% 51)	30 (% 52,6)	0,387*

*: Ki kare analizi **: Student t testi.

Papiller karsinom saptanan 57 vakanın 19 (% 33,3)'u multifokal, 38 (% 66,7)'i unifokaldi. Birinci ve 2. grupta multifokalite görülen olgu sayısı karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bir fark görülmedi (p=0,231). Multifokal olgularda odak sayısı 2-10 arasında değişmekteydi. Multifokal olan 19 vakadan 17'si erkek, 2'si kadındı ve yaş ortalaması 50 (20-71) idi. Elli yedi papiller karsinom olgusunda tümör odak sayısı 98'di. Olgular, takibe alınan doku miktarına (bir kısmı ve tamamı) göre gruplandırıldığında 1.grupta 43 papiller karsinom olgusunun 12 (%27,9)'si, 2.grupta 14 papiller karsinomun 7 (%50)'si multifokaldi. Tiroid dokusunun bir kısmını incelediğimiz 1. grupta toplam 73, tamamını takibe aldığımız 2. grupta ise 25 papiller karsinom odağı tespit edildi. Birinci grupta 43

papiller karsinom olgusuna ait 69, 2. grupta 14 olguya ait 23 odak papiller mikrokarsinomdu. Birinci grupta tümöral olguların ortalama çapı $3,62 \pm 3,18$ (0,3-20) mm, 2. grupta ise $2,77 \pm 4,23$ (0,2-18) mm olarak hesaplandı ve gruplar arasında çap farklılığı istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p=0,003$), (Tablo 7).

Tablo 7. Papiller karsinom odak sayısına göre histopatolojik özelliklerin gruplara göre kıyaslanması

	1.GRUP*	2.GRUP**	TOPLAM	p
Multifokal tümöral olgu sayısı (%)	12/43 (% 27,9)	7/14 (% 50)	19/57 (%33.3)	0,231****
Toplam papiller tümör odak sayısı (Ortalama)	73 /43 (1,70±1,6)	25/14 (1,78±0,9)	98/57 (1,72±1,5)	0.810†
Papiller tümör odak sayısı (en az/en çok)	2-10	2-4	2-10	
Tümöral odakların histolojik tanısı ***	73	25	98	
Papiller karsinom çap≤10 mm	69	23	92 / 98	0.482****
Papiller karsinom çap>10 mm	4	2	6 / 98	
Tümör çapı ortalaması, mm***	3.62 ± 3.18	2.77 ±4.23	3.40 ± 3.47	0.003†
Tümör içi lenfositik yanıt***	19 / 73 (%26)	9 / 25 (%36)	28 / 98 (%28,5)	0,341

* : En az 5 blok takibe alınan olgular, ** : Tiroid dokusunun tamamı takibe alınan olgular, *** : Tümöral odak sayısına göre hesaplanmıştır, ****: Ki kare analizi, †: Student t testi

Birinci ve 2. gruptaki toplam 98 papiller karsinom odağında tümöre sekonder lenfositik yanıt %28,5 oranında görüldü ve gruplar arasında bu açıdan anlamlı farklılık yoktu ($p=0,341$), (Tablo 7).

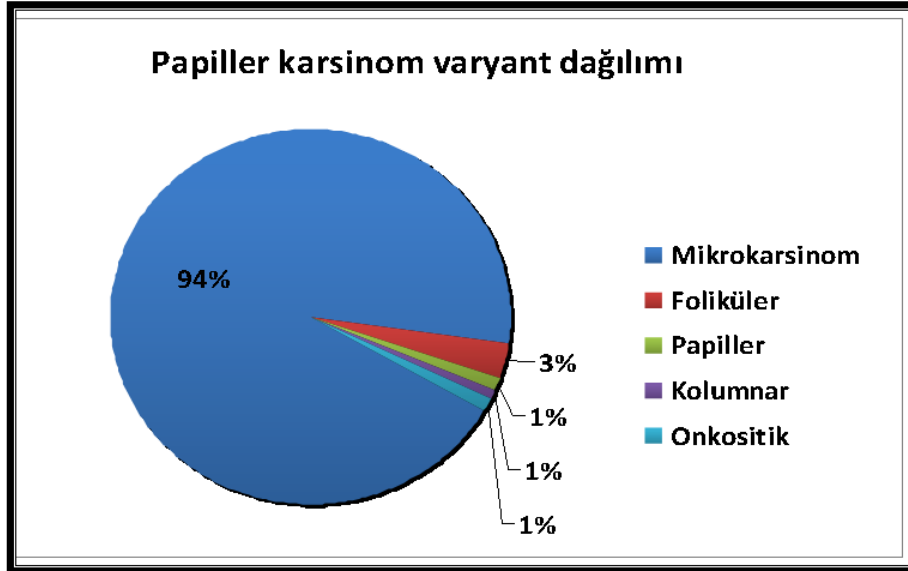
Toplam 98 papiller karsinom odağının 56 (%57,1)'sında tümör kapsülü mevcuttu ve 7 (%12,5)'sinde tümör kapsül invazyonu vardı. Tümör kapsülü bulunan 56 odaktan 8 (%14,2)'inde tümör içi lenfositik yanıt görüldü. Tümör kapsülü bulunmayan toplam 42 odağın 20 (%47,6)'sinde tümöral doku içinde lenfositik yanıt mevcuttu. Tümör içi lenfositik yanıt oranı tümör kapsülü olmayan vakalarda, kapsül bulunanlara göre istatistiksel olarak daha yüksekti ($p=0,000$), (Tablo 8

Tablo 8. Papiller karsinom odak sayısına göre kapsül varlığı-tümör içi lenfositik yanıt ilişkisi

	TİLY*(+)	TİLY*(-)	TOPLAM	p**
KAPSÜL (+)	8	48	56	0,000
KAPSÜL (-)	20	22	42	
TOPLAM	28	70	98	

*TİLY: Tümör içi lenfositik yanıt , **: Ki kare analizi.

Papiller karsinom olguları odak sayısına göre değerlendirildiğinde tümör, sol lobta %50 (49/ 98), sağ lobta %44,9 (44/98), istmusta % 5,1 (5/98) oranında izlendi. Doksansekiz papiller tümör odağının 92'si mikrokarsinom, 3'ü foliküler, 1'i klasik papiller, 1'i kolumnar ve 1'i onkositik varyant papiller karsinomdu (Şekil 8). Tümör paterni değerlendirildiğinde, odakların 73'ü foliküler, 14'ü sklerozan, 10'u papiller, 1'i solid büyüme paternine sahipti.



Şekil 8. Papiller karsinom olgularının varyant dağılımı

Papiller karsinom olgularının 2'sinde damar invazyonu (1'i lenfatik, 1'i kan damarı), 3'ünde tiroid kapsül invazyonu izlendi. Lenfatik damar ve tiroid kapsül invazyonu olan 42 yaşındaki bir erkek olguda tiroid çevresindeki yağ doku içindeki küçük lenf bezlerinde multipl papiller karsinom metastazı gözlemlendi.

Elliyedi papiller karsinom olgusunun 30'unda tümöre ek birden fazla histopatolojik bulgu saptandı. Olguların 15'inde nodüler hiperplazi, 9'unda multinodüler hiperplazi, 1'inde toksik diffüz hiperplazi, 3'ünde Hürthle hücreli nodül, 1'inde foliküler adenom, 1'inde foliküler karsinom Hürthle hücreli varyant, 5'inde primer tiroidit görüldü (Tablo 9).

Elliyedi yaşında bir erkek hastada 6 mm çapında papiller mikrokarsinom yanı sıra, 3,2 cm çapında foliküler karsinom Hürthle hücreli varyant odağı görüldü. Aynı olguda Hürthle hücreli karsinomun hem kan hem de lenfatik damar invazyonu izlendi.

Tablo 9. Papiller karsinom olgularında tümör dışı ek histopatolojik bulguların cinsiyete göre dağılımı

Histopatolojik Bulgu	Papiller Karsinom (çap ≤ 10 mm), n:51		Papiller Karsinom (çap>10 mm) , n:6		Toplam
	E/43	K/8	E/5	K/1	
Nodüler hiperplazi	9	3	2	1	15 (%26,4)
Multinodüler hiperplazi	8	-	1	-	9 (%15,8)
Toksik diffüz hiperplazi	1	-	-	-	1 (%1,8)
Kronik lenfositik tiroidit	1	1	-	-	2 (%3,5)
Hashimoto tiroiditi	-	2	-	-	2 (%3,6)
Subakut tiroidit	1	-	-	-	1 (%1,8)
Hürthle hücreli nodül	2	1	-	-	3 (%5,2)
Foliküler adenom	-	1	-	-	1 (%1,8)
Foliküler karsinom Hürthle hücreli varyant	1	-	-	-	1 (%1,8)

Toplam 438 olgudan 55'inde solid hücre adası görüldü. Olguların 53'ü erkek, 2'si kadındı. Tiroid dokusu içinde adipöz hücre toplulukları 155 (%35,3) olguda, tiroid dokusunda fokal lenfositik infiltrasyon 64 (%14,6) olguda ve ağırlıklı olarak 4. dekatta izlendi. Tiroid dokusunda araştırılan bu ek minör histopatolojik değişikliklerin genç-orta yaş (<50 yaş) ile ileri erişkin yaş (>50 yaş) dilimleri açısından kıyasladığımızda istatistiksel olarak anlamlı bir fark görülmedi ($p>0,05$), (Tablo 10).

Tiroid dokusunda fokal lenfositik infiltrasyon görülen vakaların %37,5 (24/64)'inde papiller karsinom vardı. Papiller karsinom olgularının % 42,1 (24/57)'inde fokal lenfositik infiltrasyon izlendi. Fokal lenfositik infiltrasyon ve papiller karsinom arasındaki bu ilişki istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p=0,000$), (Tablo 11).

Doksansekiz papiller tümör odağının 28'inde tümör içi lenfositik yanıt görüldü. Bu olguların tümör çapı ortalama 3,92 milimetreydi. Tümör içinde lenfositik yanıt izlenmeyen 70 tümör odağında ortalama tümör çapı ise 2,93 milimetreydi.

Papiller karsinom odaklarındaki tümör içi lenfositik yanıt ile tümör dışı tiroid dokusundaki lenfositik infiltrasyon arasında anlamlı korelasyon bulunmadı (p=0,492).

Tablo 10. Tiroid dokularında izlenen ek minör histopatolojik değişikliklerin yaş grupları ve cinsiyete göre dağılımı

YAŞ GRUPLARI	SOLID HÜCRE ADASI		TİROİD İÇİ YAĞ DOKU VARLIĞI		FOKAL LENFOSİTİK İNFİLTRASYON	
	K	E	K	E	K	E
18 - 20	0	2	2	2	0	4
21 - 30	0	8	7	17	3	6
31 - 40	1	11	4	31	4	17
41 - 50	0	12	4	20	0	6
51 - 60	0	10	2	29	1	13
61 - 70	0	7	8	14	1	5
71 - 80	0	2	1	8	0	3
81 - >	1	1	1	5	0	1
TOPLAM	2	53	29	126	9	55
< 50	1 (1.8)	33 (14.8)	17 (30.9)	70 (31.4)	7 (12.7)	33 (14.8)
≥50	1 (3.8)	20 (14.9)	12 (46.2)	56 (41.8)	2 (7.7)	22 (16.4)
p*	0.622		0.764		0.264	

*: Ki kare analizi

Tablo 11. Papiller karsinom- tümör dışı tiroid dokusundafokal lenfositik infiltrasyon ilişkisi

	Papiller Karsinom Olguları	Papiller Karsinom Dışı Olgular	Toplam	p*
Fokal lenfosit infiltrasyonu (+)	24	40	64	0,000
Fokal lenfosit infiltrasyonu (-)	33	341	374	
Toplam	57	381	438	

** : Ki kare analizi

Çalışmamızdaki papiller karsinom olgularının özellikleri Tablo 12’de, olgularımızın bazılarına ait makroskobik ve mikroskobik görünümler Şekil 9-27’de verilmiştir.

Tablo 12. Çalışmamıza ait papiller karsinom olgularının özellikleri

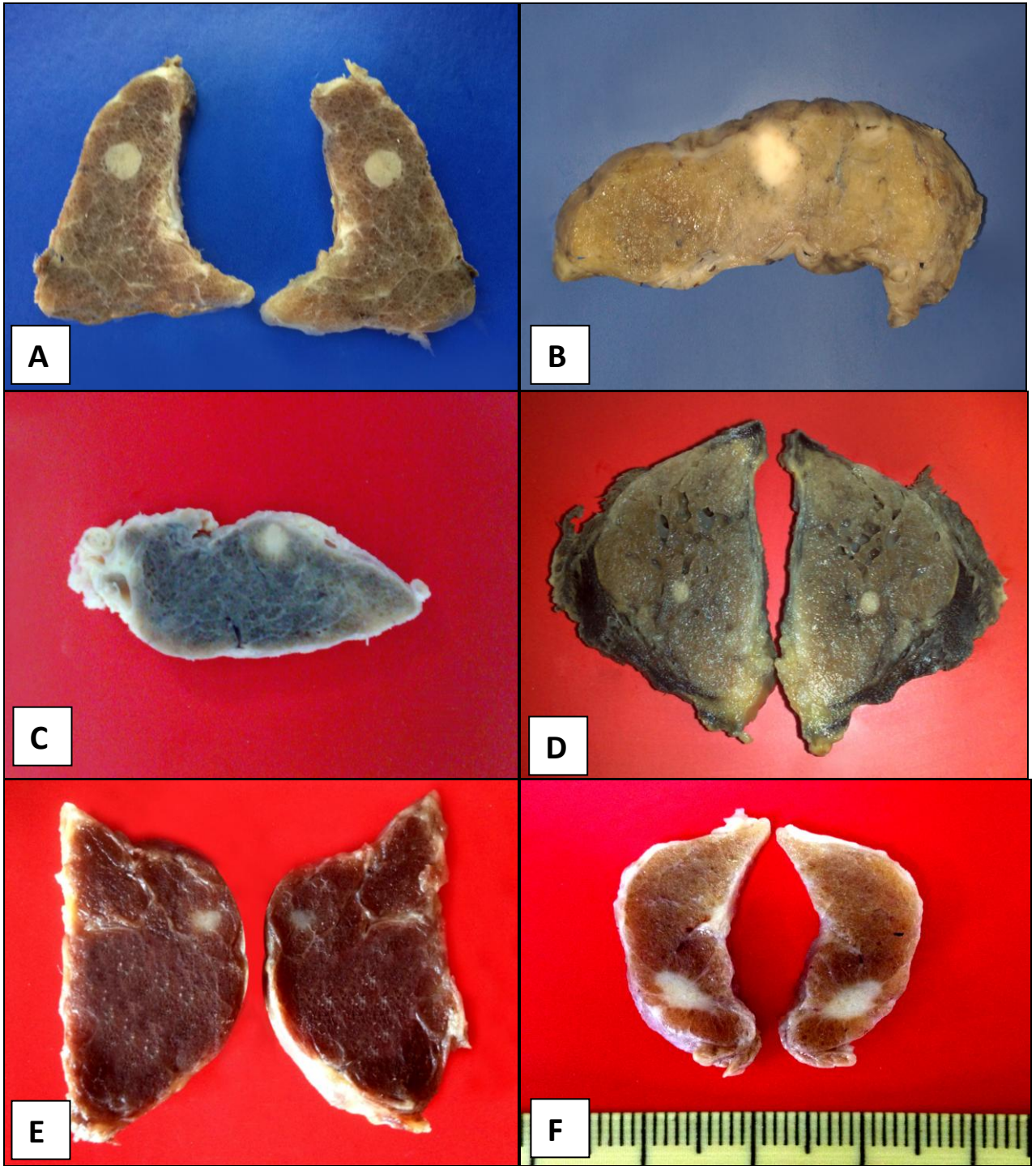
Vaka no	Yaş	Cins	TLMD	Tanı	Odak sayısı	En küçük-en büyük tümör çapı mm	Ek patolojik tanı	Tümör dışı lenfositik yanıt	Örnekleme
1	82	E	V	O	1	3	NH	V	BK
2	80	K	V	P	1	20	NH	Y	BK
3	40	E	Y	O	1	2	NH	Y	BK
4	52	E	V	O	1	1	NH	V	BK
5	20	E	V	O	1	3	N	V	BK
6	69	K	Y	O	1	2	NH	Y	BK
7	25	E	Y	O	1	8	N	Y	BK
8	61	K	V	O	1	2	HHN-LT	V	BK
9	62	K	V	O	3	2-3	HT	V	BK
10	45	E	Y	O	2	0,5-2	N	Y	BK
11	57	E	Y	O	1	1	N	Y	BK
12	72	E	Y	O	1	1	N	Y	BK
13	39	E	V	O	1	3	MNH	Y	BK
14	42	E	V	P	1	12	NH	V	BK
15	66	K	V	O	1	6	FA-NH	Y	BK
16	41	E	V	O	2	1-9	N	Y	BK
17	38	E	Y	O	1	1	NH	Y	BK
18	72	K	Y	O	1	4	HT	V	BK
19	42	E	V	O	1	3	MNH	Y	BK
20	41	E	Y	O	1	2,5	N	Y	BK
21	64	E	Y	O	1	1,5	NH	Y	BK
22	66	E	Y	O	2	2-2	N	Y	BK
23	50	E	V	O	1	0,5	N	Y	BK
24	52	E	V	O	4	0,3-4	NH	Y	BK
25	71	E	V	O	2	1-7	NH	V	BK
26	38	E	Y	O	1	1	N	Y	BK
27	33	E	Y	O	1	1	N	V	BK
28	70	K	V	O	3	9-3	NH	Y	BK
29	55	E	V	O	1	5	N	Y	BK
30	53	E	V	O	1	2,5	NH	Y	BK
31	59	E	V	P	1	12	N	V	BK
32	30	E	V	O	1	3	NH	Y	BK
33	50	E	V	O	1	2	N	Y	BK
34	57	E	V	O	1	0,6	HHK	Y	BK
35	20	E	V	O	2	2-3	N	Y	BK
36	62	K	V	O	1	4	N	Y	BK
37	35	E	V	O	3	1-6	N	V	BK
38	21	E	Y	O	1	1	N	V	BK
39	33	E	Y	O	1	2	N	Y	BK
40	58	E	V	O	10	2-10	MNH	Y	BK

O: Okült papiller karsinom (mikrokarsinom), **P:** Papiller karsinom çap>10 mm, **TLMD:** Tümör lehine makroskopik değişiklik, **V:** Var, **Y:**Yok, **N:**Normal, **NH:** Nodüler hiperplazi, **MNH:** Multinodüler hiperplazi, **HHN:** Hürthle hücreli nodül, **FA:** Foliküler adenom, **HT:** Hashimoto tiroiditi, **LT:** Lenfositik tiroidit, **ST:**Subakut tiroidit, **TDH:** Toksik diffüz hiperplazi , **BK:** Tiroidin bir kısmının örneklendiği en az 5 blok hazırlanan olgular, **T:** Tiroidin tamamının örneklendiği olgular

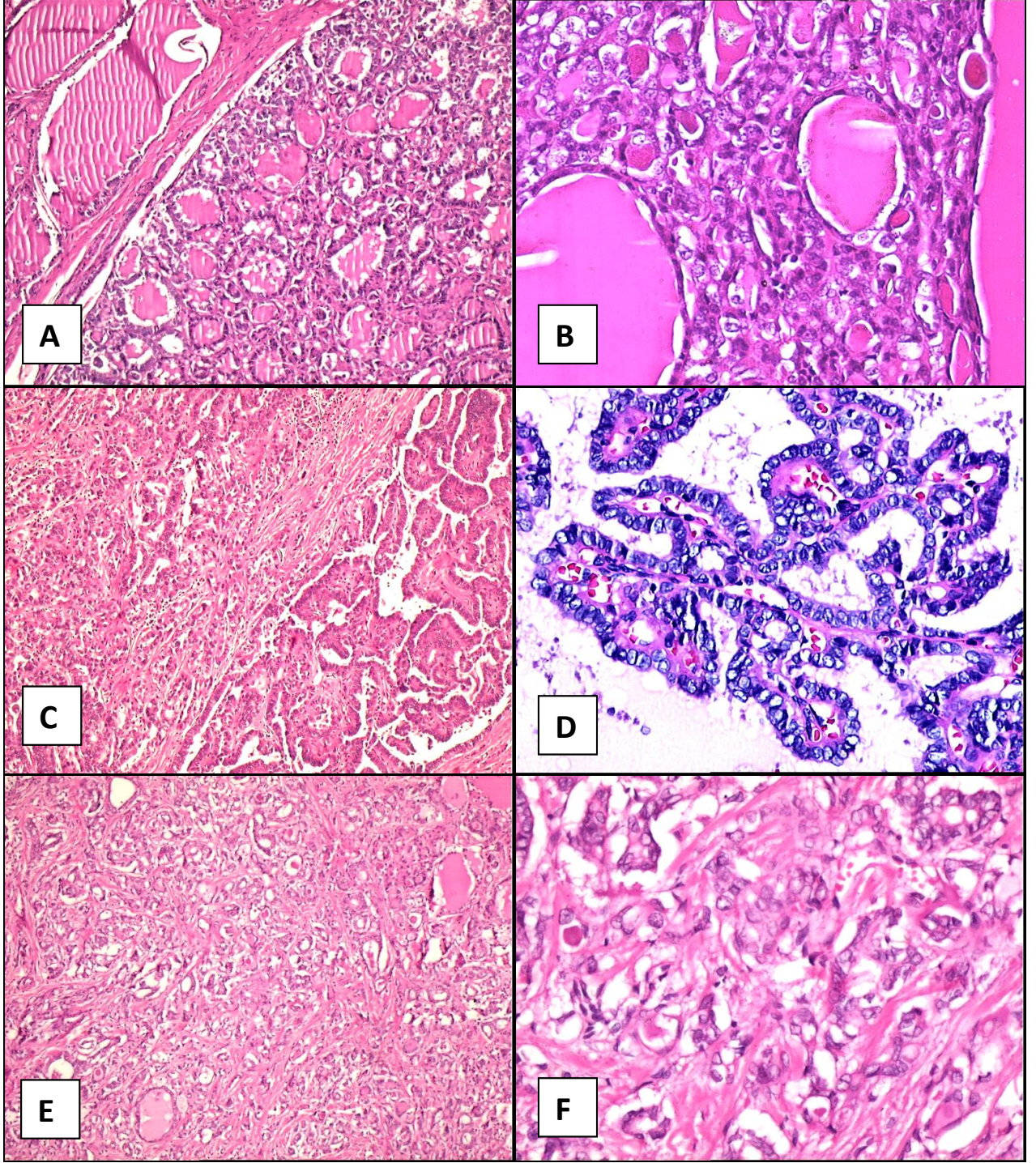
Tablo 12. (devamı) Çalışmamıza ait papiller karsinom olgularının özellikleri

Vaka no	Yaş	Cins	TLMD	Tanı	Odak sayısı	En küçük en büyük tümör çapı- mm	Ek patolojik tanı	Tümör dışı lenfositik yanıt	Örnekleme
41	40	E	V	O	1	3	N	Y	BK
42	54	E	V	O	3	1-8	TDH-HHN-MNH	Y	BK
43	57	E	V	P	6	1-12	MNH	V	BK
44	40	E	V	P	3	1-12	N	V	T
45	56	E	V	O	3	1-2	MNH	V	T
46	37	E	V	O	2	1-3	N	V	T
47	33	E	V	P	1	18	NH	V	T
48	33	K	V	O	1	1,2	N	V	T
49	53	E	Y	O	1	1	N	V	T
50	38	E	Y	O	2	0,2	LT	V	T
51	53	E	Y	O	2	0,2-0,7	N	V	T
52	40	E	Y	O	2	0,2-3	ST	V	T
53	62	E	Y	O	1	2	N	V	T
54	27	E	Y	O	1	0,6	N	Y	T
55	55	E	V	O	4	0,2-7	MNH	Y	T
56	55	E	Y	O	1	0,3	HHN-MNH	Y	T
57	75	E	V	O	1	8	MNH	V	T

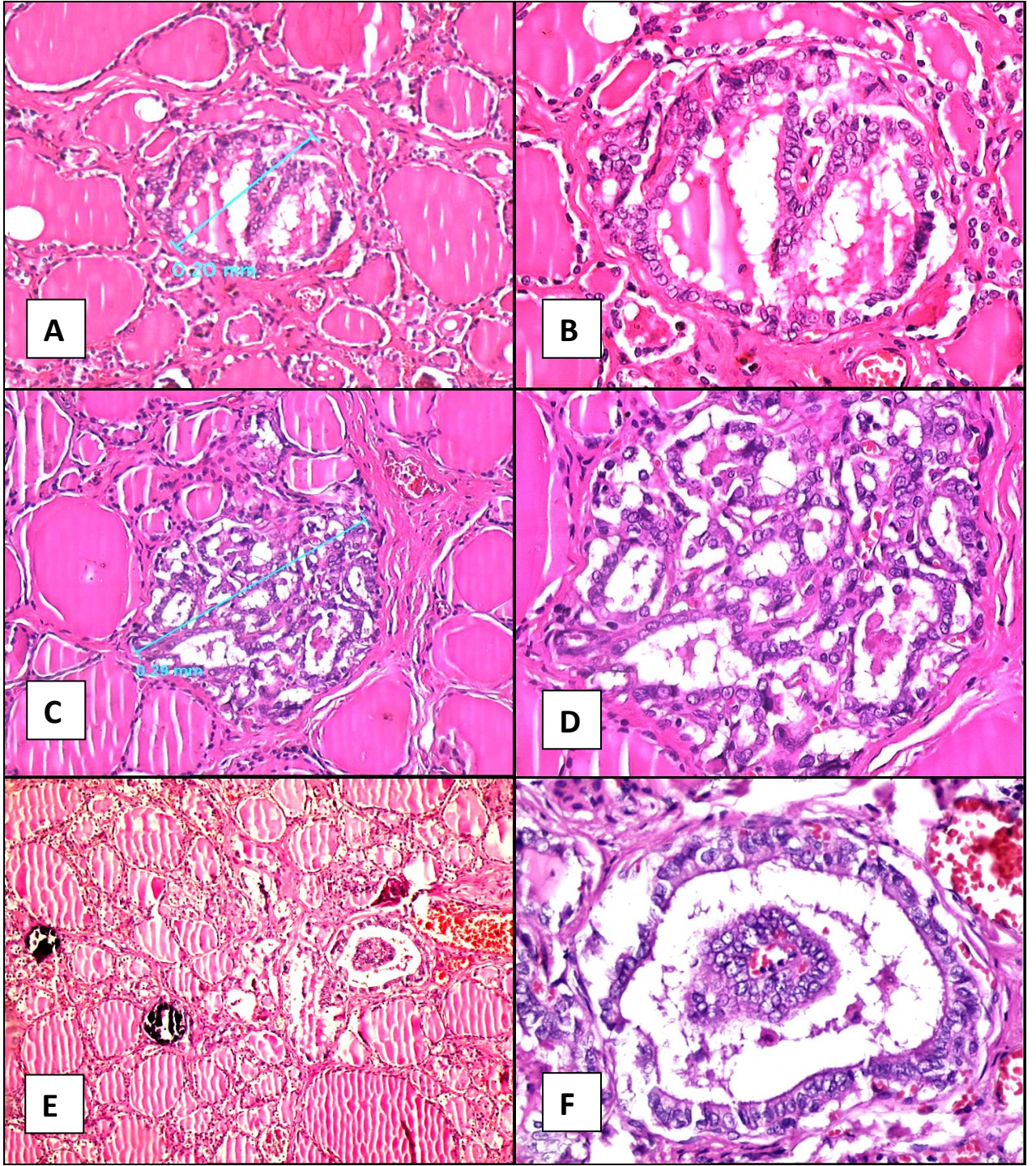
O: Okült papiller karsinom (mikrokarsinom), **P:** Papiller karsinom çap>10 mm, **TLMD:** Tümör lehine makroskopik değişiklik, **V:** Var, **Y:**Yok, **N:**Normal, **NH:** Nodüler hiperplazi, **MNH:** Multinodüler hiperplazi, **HHN:** Hürthle hücreli nodül, **FA:** Foliküler adenom, **HT:** Hashimoto tiroiditi, **LT:** Lenfositik tiroidit, **ST:**Subakut tiroidit, **TDH:** Toksik diffüz hiperplazi, **BK:** Tiroidin bir kısmının örneklendiği en az 5 blok hazırlanan olgular, **T:** Tiroidin tamamının örneklendiği olgular.



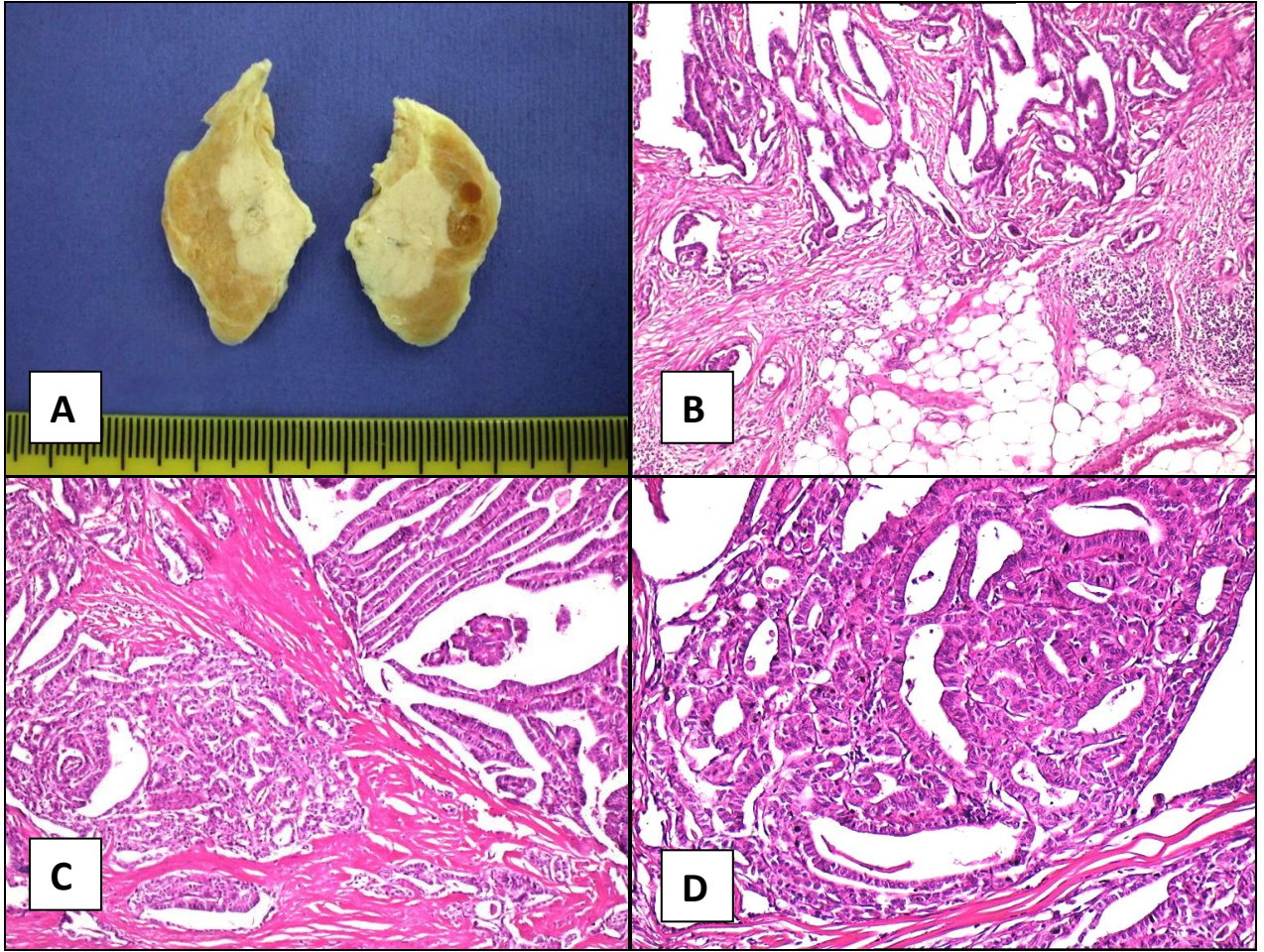
Şekil 9. Papiller mikrokarsinom olgularına ait makroskobik görünüm, A; Kapsüllü, 3 mm çapta, B; Kapsülsüz, 8 mm çapta, C; Kapsülsüz, 3 mm çapta, D; Kapsüllü, 2 mm çapta, E; Kapsülsüz, 3 mm çapta, F; Kapsülsüz, 7 mm çapta tümör odakları.



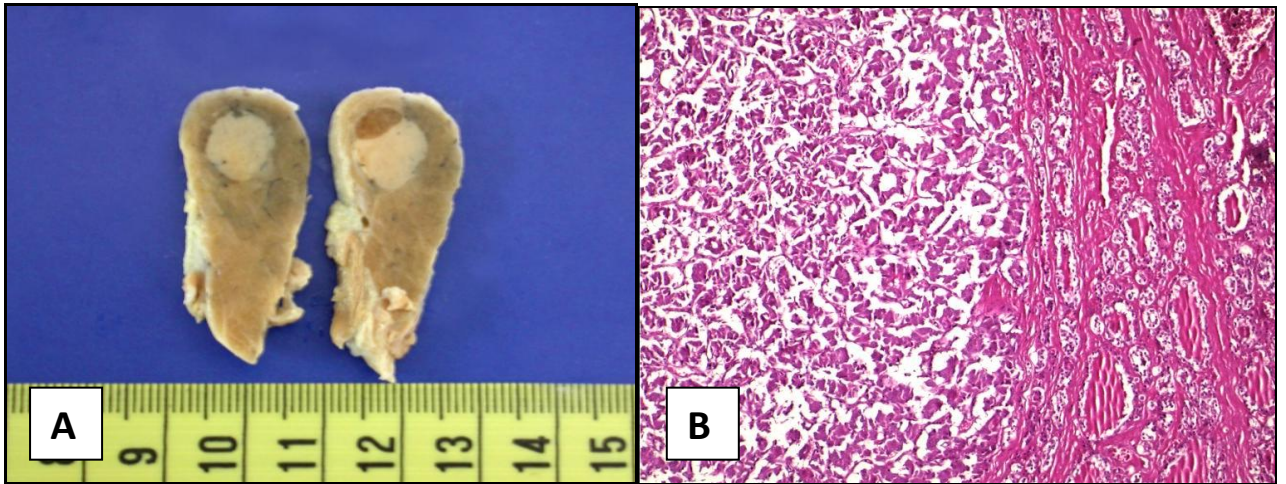
Şekil 10. Papiller mikrokarsinom olgularına ait mikroskopik görünümler, A; Kapsüllü ve foliküler patern, H+E x100, B; Büyük büyütmede foliküler patern, H+E x200, C; Tümörde foliküler ve papiller patern yanyana, H+E x50, D; İleri büyütmede papiller yapıları döşeyen buzlu cam görünümündeki tirositler, H+E x400, E-F; Sklerozan paterndeki tümör ve büyük büyütmesi, H+E x50 ve x200.



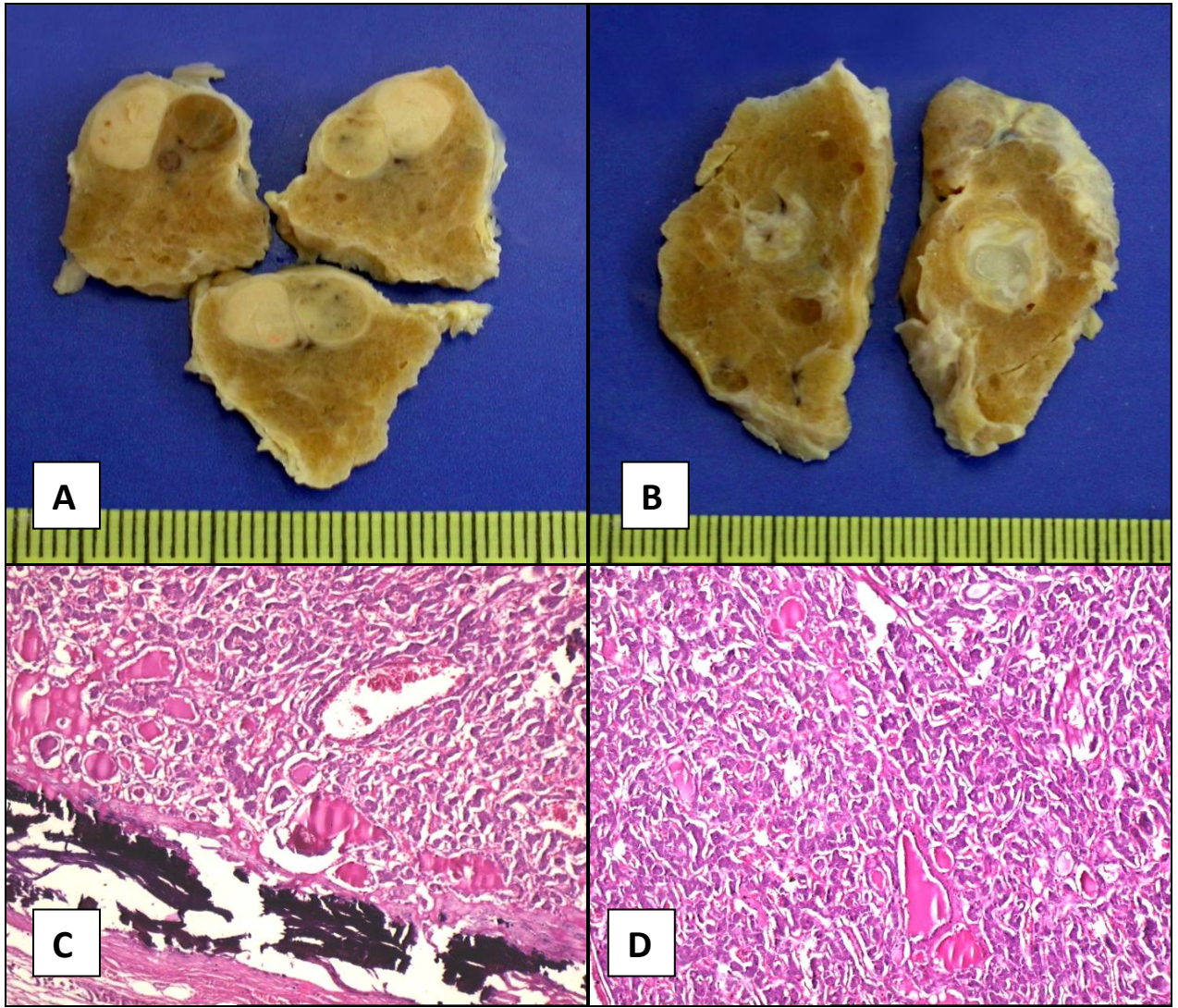
Şekil 11. Papiller mikrokarsinom olgularına ait mikroskopik görünümler, A-B; 0,2 mm çaptaki tümör odağı, H+E x100 ve x200, C-D; 0,3 mm çaptaki foliküler paternde tümöral odak, H+E x100, x200, E; Kapsülsüz, 1 mm çapta birkaç folikülü tutan tümör odağı ve çevrede psammom cisimleri, H+E x50, F; E'deki tümörün büyük büyütmesinde atipik tiroisitlerde yığılma, H+E x200.



Şekil 12. A; Düzensiz sınırlı, 20 mm çapta solid tümöral kitle, B; A'daki tümörün mikroskobik görünümü, tiroid kapsülünü infiltre ederek çevre yumuşak dokuya çıkmış papiller karsinom kolumnar hücreli varyant, H+E x50, C; Aynı tümörde foliküler ve papiller patern birlikteliği, H+E x50, ve D; İleri büyütmede folikülleri döşeyen kolumnar tip hücreler, H+E, x100.



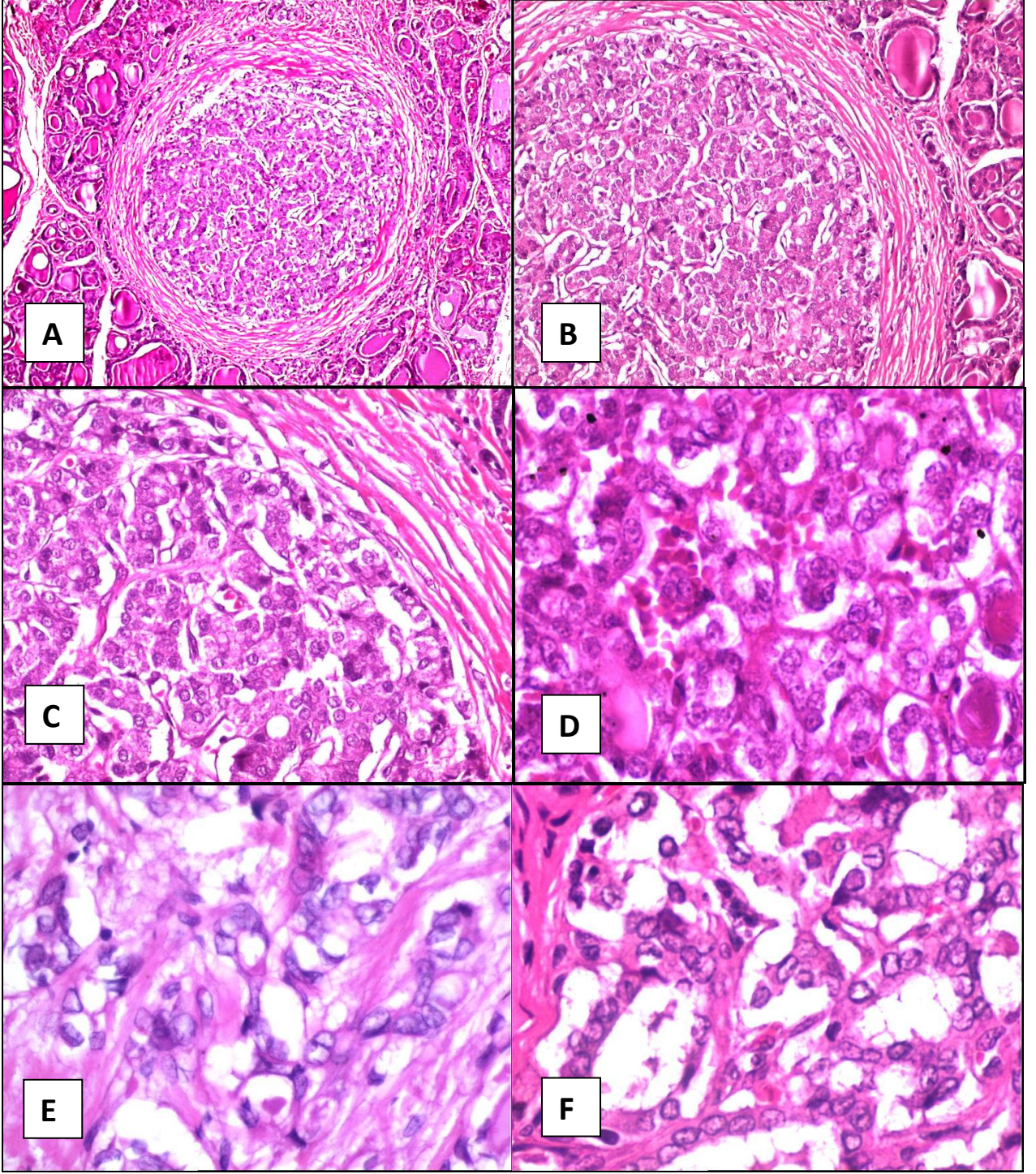
Şekil 13. A;Kapsüllü 12 mm'lik tümöral nodül, B; A'daki tümörün mikroskobisi, kapsüle onkositik varyant papiller karsinom, H+E x50.



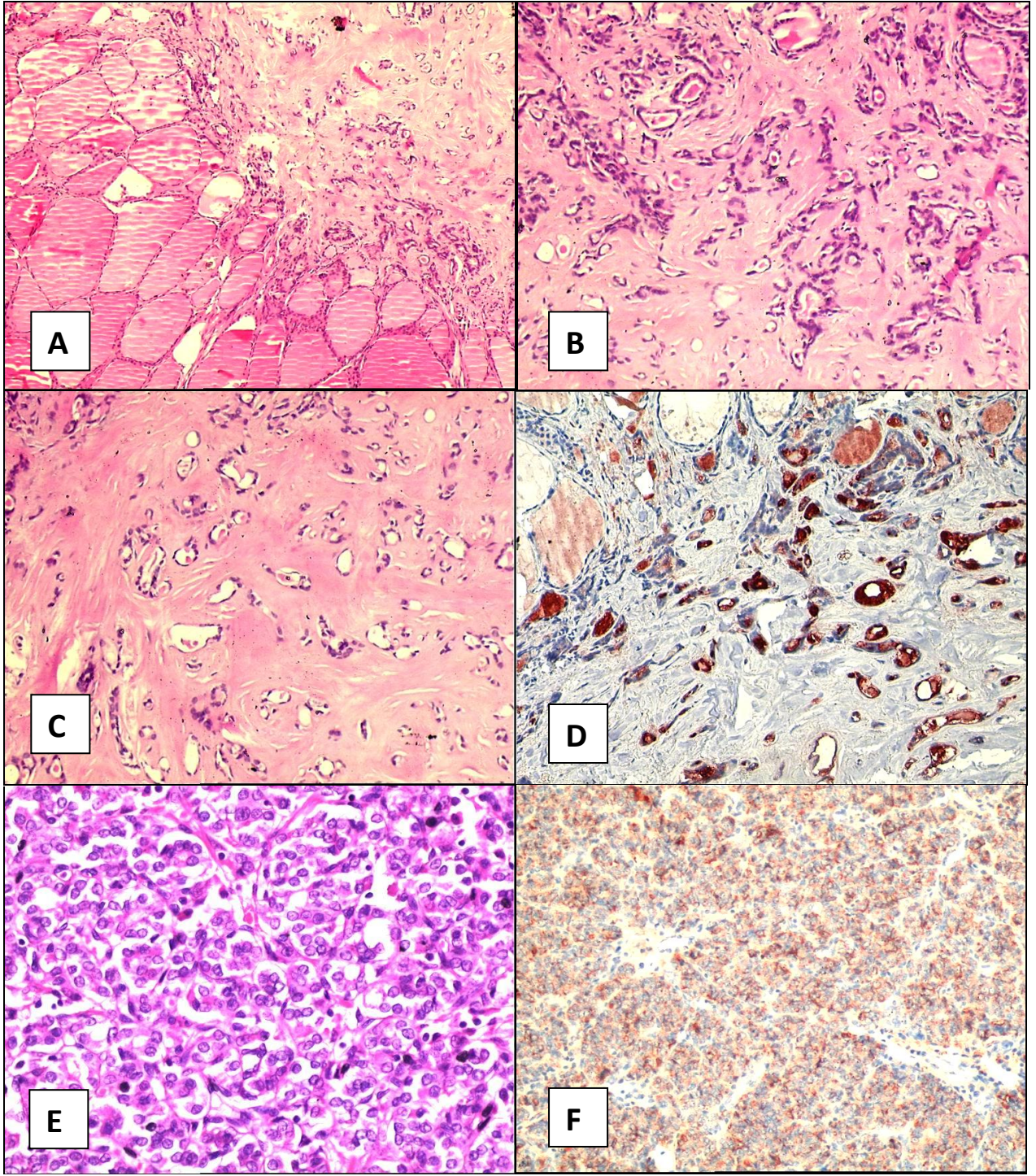
Şekil 14. A-B; Aynı olguya ait, 10-9 mm çaplarında, kalsifiye kapsüllü iki ayrı tümör odağı, C-D; Mikroskopide kalsifiye kapsül ile sarılı, mikrofoliküler paternde papiller mikrokarsinom, H+E x50.



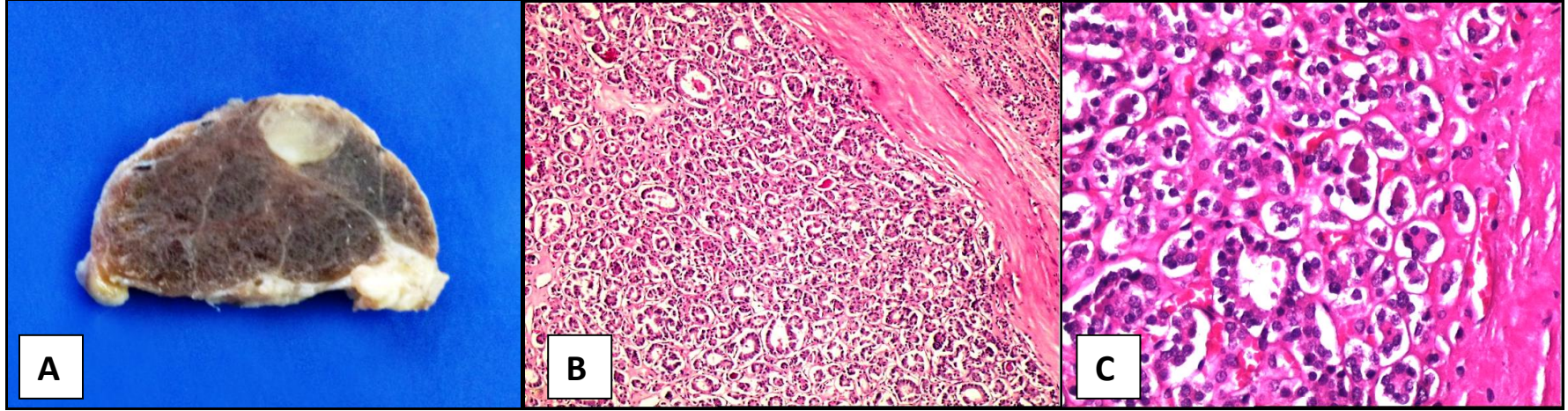
Şekil 15. A; Kapsüllü, 12 mm çapta papiller karsinom, B; A'daki tümörün mikroskopisi, foliküler patern ve kapsülde lenfatik damar invazyonu, H+E x50.



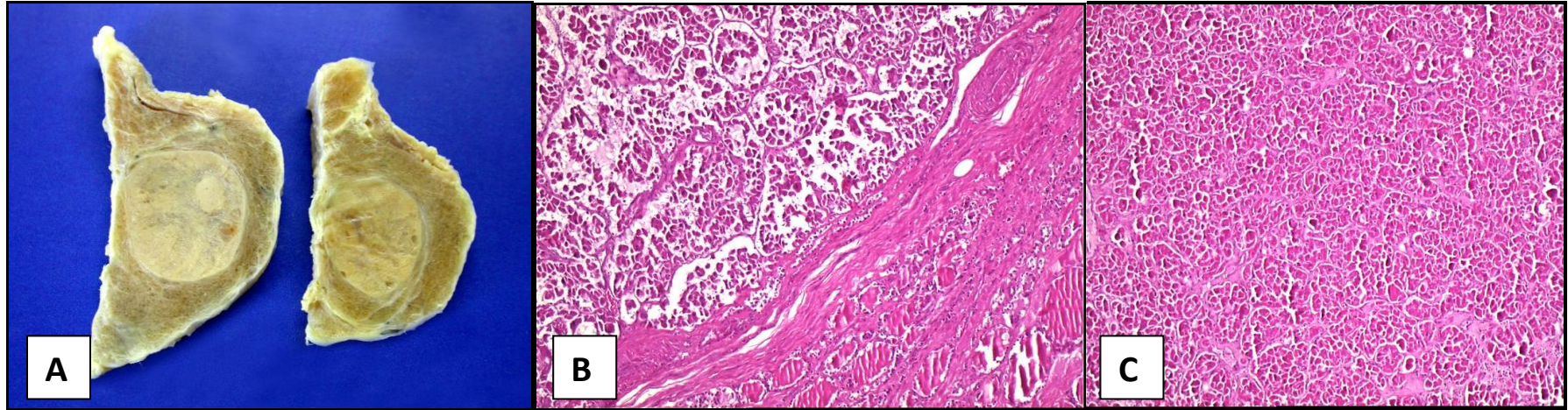
Şekil 16. A-C; Kapsüllü ve foliküler paterne sahip 3 mm çapta okült papiller karsinom, H+E x50, x100, x200, D-F;Büyük büyütmede atipik tiroisitlerde nükleer yarık, inklüzyon ve buzlu cam nükleus, H+E x400.



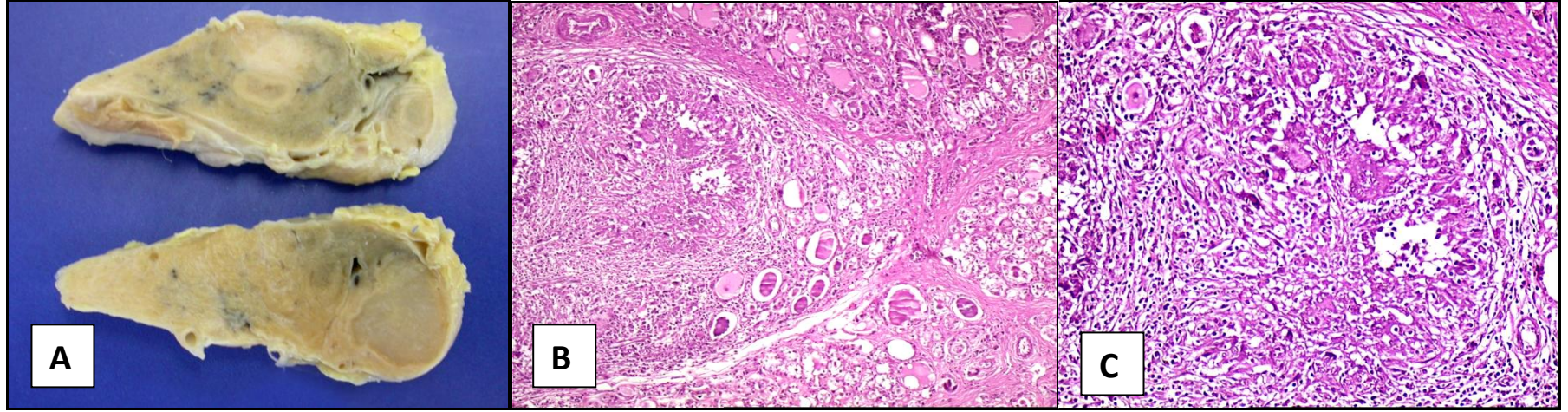
Şekil 17. A; Sol altta normal tiroid dokusu ve sağ üstte skleroze paternde papiller mikrokarsinom odağı, x50, B-C; A'daki vakanın ileri büyütmesinde dezmozoplazik stroma içinde yer almış, atipik dağınık mikrofoliküller, H+E x100, D; Aynı tümöral odakta CK19 ile kuvvetli ekspresyon, İmmünohistokimya, x100, E; Papiller karsinomda solid patern, H+E x200, F; E'deki tümörün HBME-1 ile pozitif reaksiyonu, İmmünohistokimya, x100.



Şekil 18. Foliküler Adenom: A; Makroskopik görünümü, düzgün sınırlı, kapsüllü, solid nodül, B; Mikroskopik görünümü, fibröz kapsül ve mikrofoliküller, H+E x50, C; İleri büyütmede tek sıra uniform tiroisitler ile döşeli mikrofoliküller, H+E x200.



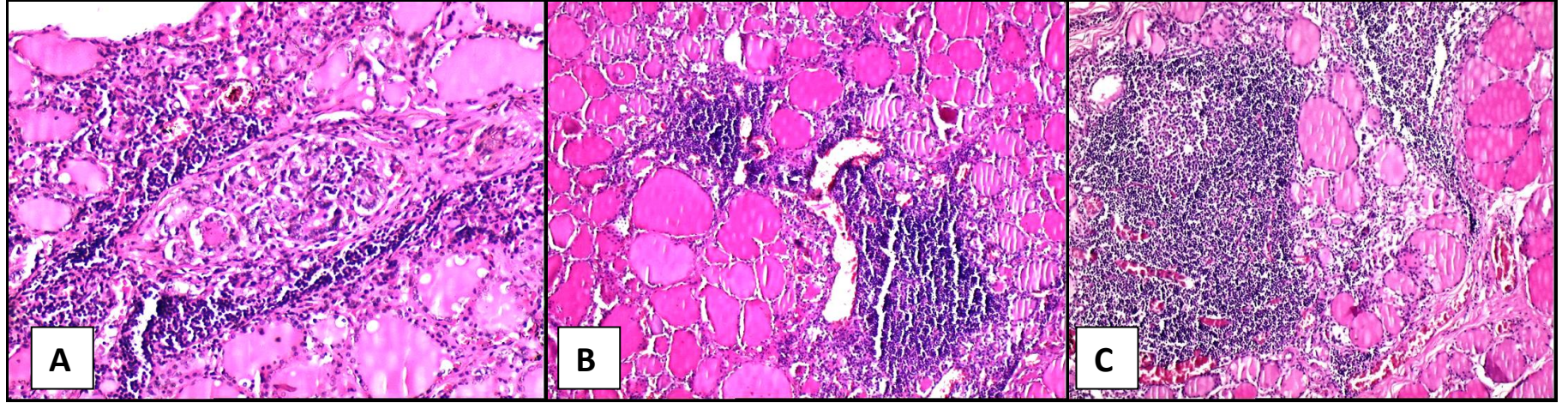
Şekil 19. Hürthle hücreli neoplazm: A; Makroskopik görünümü, düzgün sınırlı, kapsüllü, krem- sarı renkli solid nodül, B; Mikroskopik görünümü, fibröz kapsül, folikülleri döşeyen Hürthle hücreleri, H+E x50, C; Geniş eozinofilik sitoplazmalı onkositik hücreler, H+E x50.



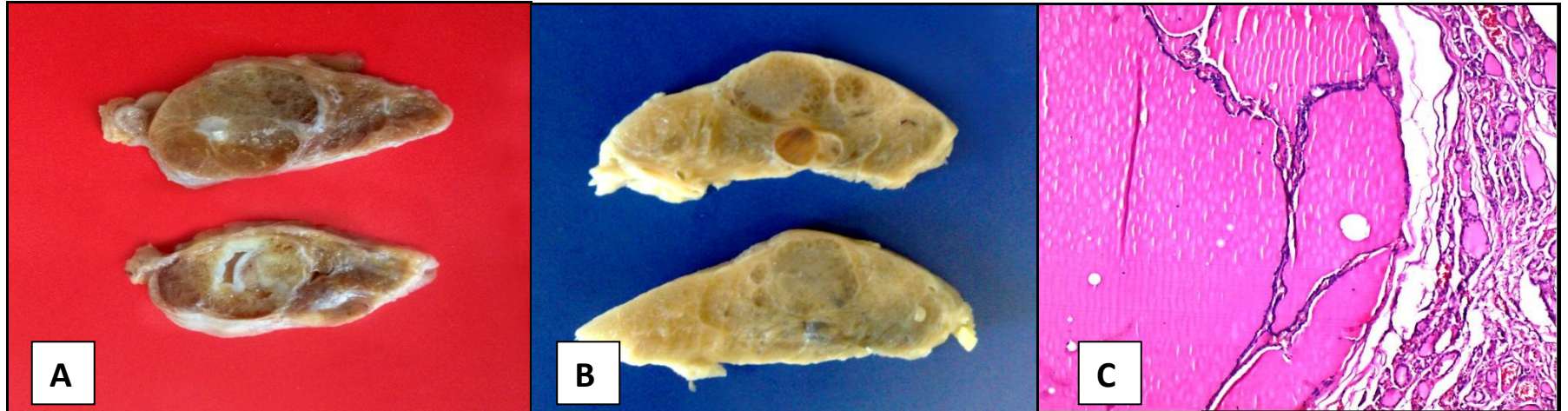
Şekil 20. Granülomatöz tiroidit ve nodüler hiperplazi: A; Makroskopik görünümü, sarı-krem renkli düzensiz sınırlı nodüler lezyonlar, B; Mikroskopik görünümü, tiroid dokusunun yerini almış palizad dizilim gösteren epitelioid histiyositler, H+E x50, C; İleri büyütmede epitelioid histiyositler, multinükleer dev hücreler ve mononükleer iltihabi hücrelerden oluşan granülom, H+E x100.



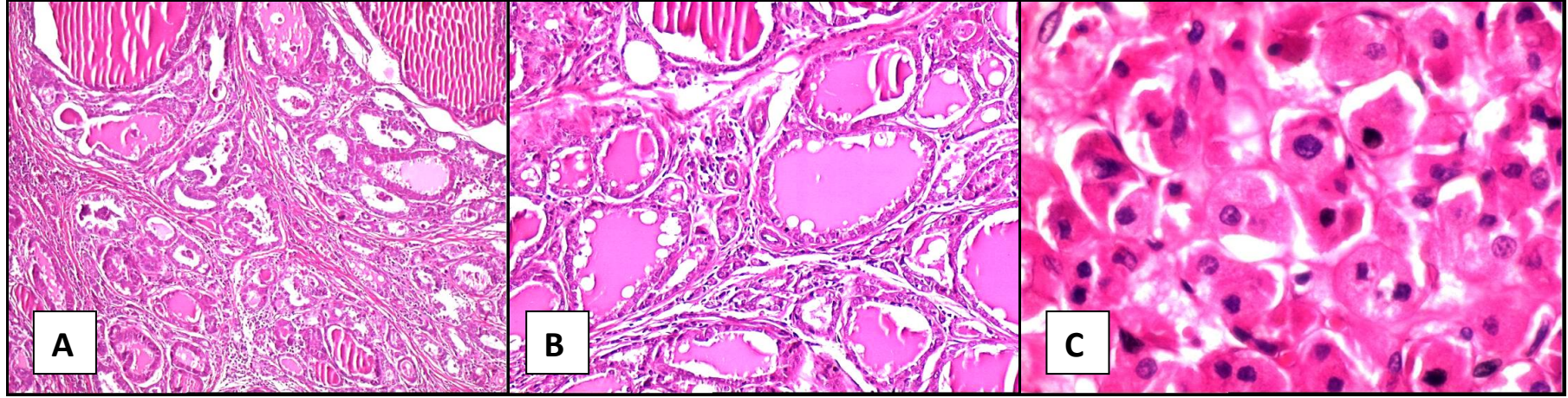
Şekil 21. Hashimoto tiroiditi; A; Makroskopik görünümü, krem-sarı renkli alacalı renk değişikliği ve nodülasyon, B-C; Mikroskopik görünümü, tiroid dokusunu silen germinal merkezleri belirgin lenfoid agregatlar ve Hürthle hücre metaplazisi, H+E x12,5, x50.



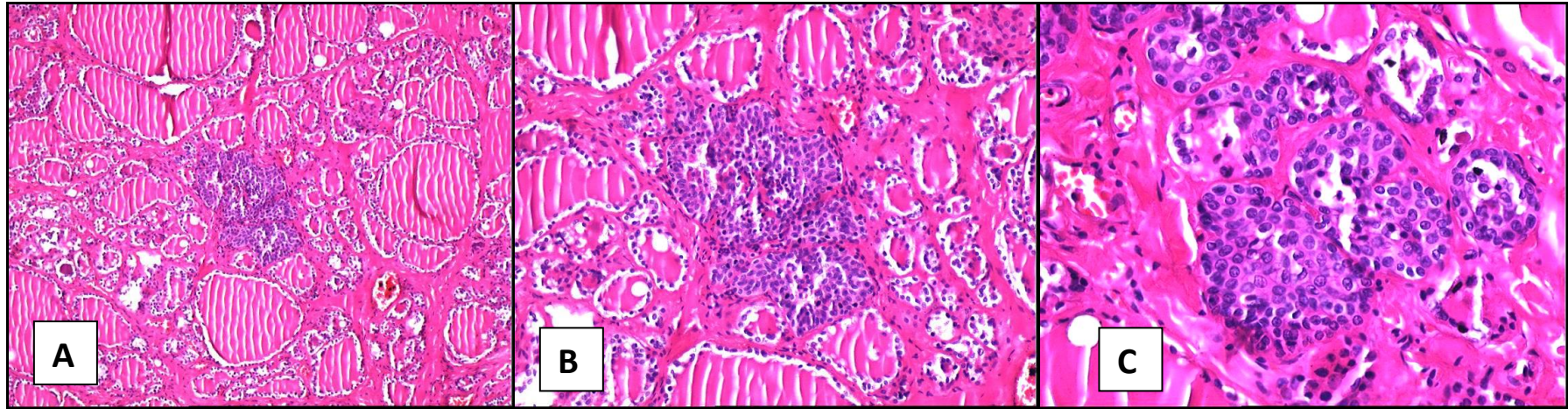
Şekil 22. A; Papiller mikrokarsinom, tümörde lenfositik yanıt, H+E x100, B; Tümör dışı tiroid dokusunda fokal lenfositik infiltrasyon, H+E x50, C; Tiroid dokusunda kronik lenfositik tiroidit, H+E x50.



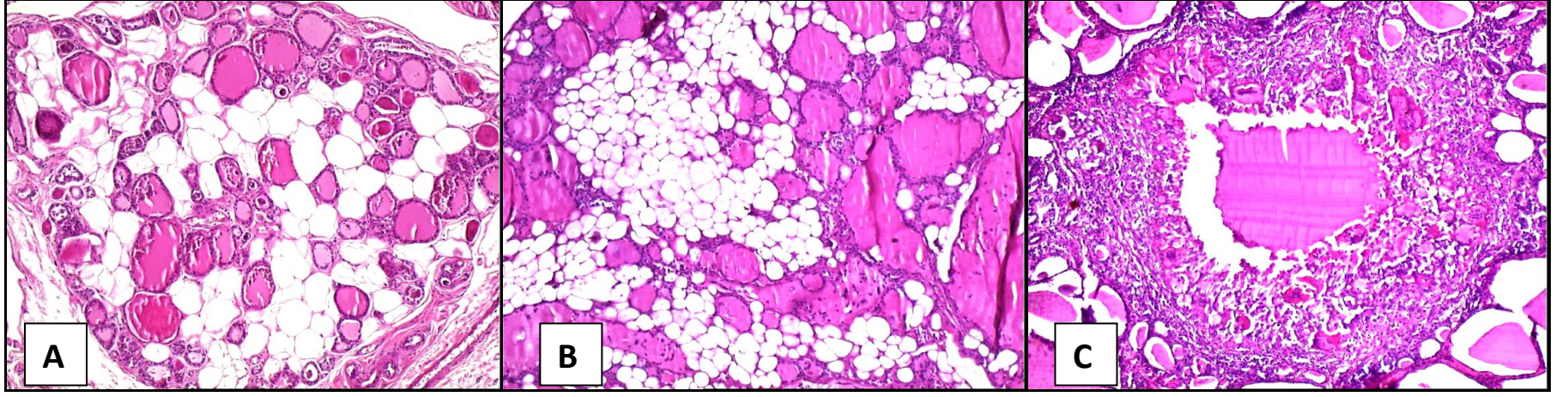
Şekil 23. Nodüler hiperplazi; A-B; Makroskobik görünümü, iki ayrı olguda farklı çaplarda kolloidden zengin nodüller, C; Mikroskopik görünümü, çevre tiroid dokusundan belirgin sınırla ayrılmış kolloidden zengin makrofoliküler nodül, H+E x50.



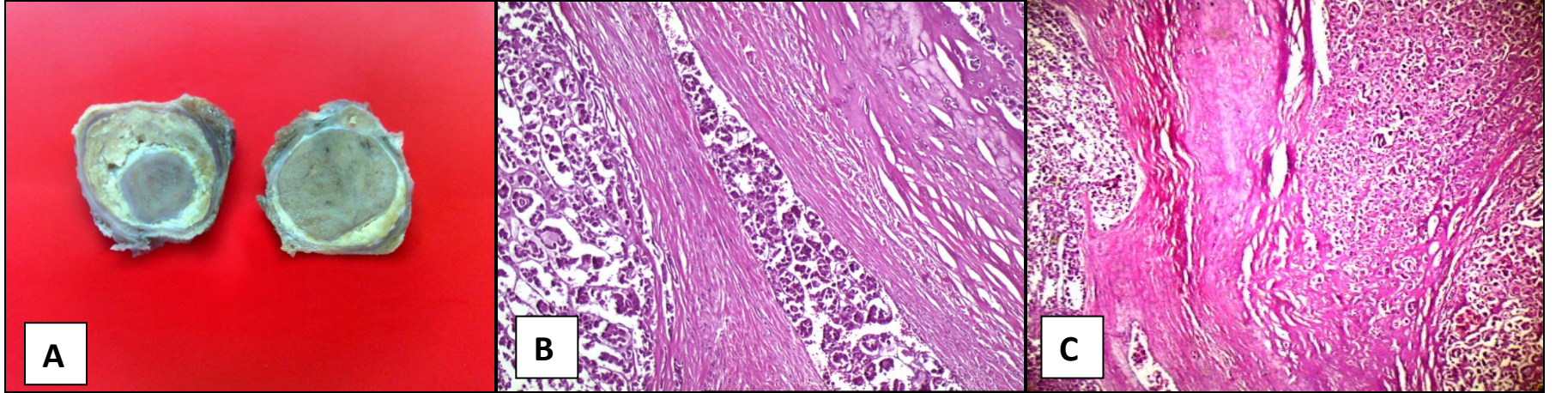
Şekil 24. Toksik diffüz hiperplazi (Graves hastalığı); A-B; Hiperplastik foliküller, folikül lümenlerinde vakuoler görünüm H+E x50, H+E x100, C; Geniş eozinofilik sitoplazmalı, hafif pleomorfik nükleuslu onkositik hücreler, H+E x400.



Şekil 25. A-B; Tiroid folikülleri arasında solid hücre adacıkları, H+E x50, x100, C; İleri büyütmede ürotelyal epitele benzeyen, hiperkromatik nükleuslu hücre grupları, H+E X200.



Şekil 26. A-B;Tiroid dokusu içinde yağ doku varlığı, H+E x50, C; Palpasyon tiroiditinde kolloide karşı gelişmiş yabancı cisim dev hücre granülomu, H+E x100.



Şekil 27. Foliküler karsinom Hürthle hücreli varyant, A; Makroskobik görünümü, krem-sarı renkli, kapsüllü nodüler lezyon, B-C; Mikroskobik görünümü, geniş eozinofilik sitoplazmalı onkositik hücrelerden oluşan tümör, kan damarı ve kapsül invazyonu H+E x50, x12,5.

TARTIŞMA

Tiroid kanserleri insanlarda görülen kanserlerin %2'sinden azını oluştursa da en çok öldüren endokrin malignitedir (5). Tiroid tümörleri primer ve sekonder (metastatik) tümörler şeklinde sınıflanmaktadır, metastatik tümörler oldukça nadirdir. Tiroid tümörlerinin büyük çoğunluğu primerdir ve epitelyal kaynaklıdır. Epitelyal tümörler arasında da en sık papiller karsinom (%80) görülmektedir (14).

Dünyada tiroid kanser insidansı giderek artış göstermektedir. Tiroid kanser insidansı artışının kesin nedeni net olarak bilinmemektedir. Ancak iyottan zengin beslenme, radyasyon maruziyeti gibi çevresel faktörler, papiller karsinom tanı kriterlerinin değişmesi, ultrasonografi eşliğinde ince iğne aspirasyonu uygulaması gibi görüntüleme ve inceleme yöntemlerinin kullanılması ile tanı oranlarının yükselmesi ve kanser kayıtlarının daha düzenli tutulması bu artışı kısmen açıklamaktadır (14). Tiroid kanseri görülme sıklığı coğrafi bölgelere göre farklılık göstermektedir. En yüksek tiroid kanser insidansı erkeklerde 10,9, kadınlarda ise 59,5 ile Kore Cumhuriyeti'nde görülmektedir. Farklı coğrafi bölgelerdeki ülkelere ait tiroid kanser insidansı (0,7 – 59,5) ve mortalite (0,2-1,7) oranları Tablo 13'de verilmiştir (5).

Geçtiğimiz yüzyılda dünya çapında 2-3/100.000 olarak bildirilen tiroid kanser insidansı son 20 yılda 2-5 kat artmıştır. Tiroid kanser insidansının Amerikan SEER (*Surveillance, Epidemiology and End Results*) programı verilerine göre 1999'dan 2008'e 7 kat artmış olduğu, bu artışın önemli kısmının evre 1 ve mikroinvaziv papiller kanserlerden oluştuğu bildirilmektedir (5). Aynı programın verilerine göre 1973-2005 yılları arasında tiroid

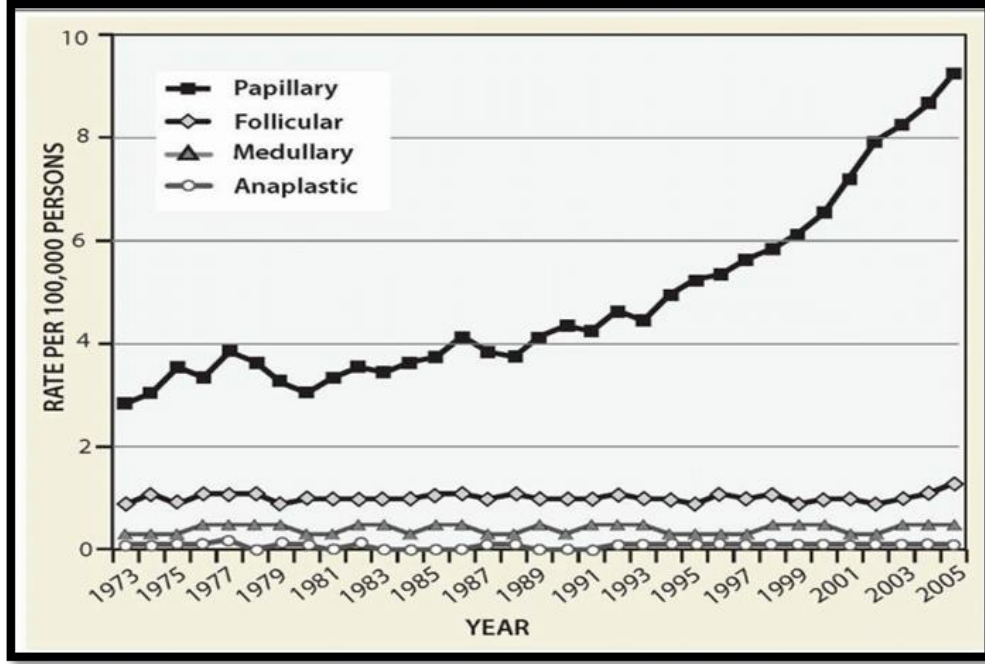
kanserleri içinde foliküler, medüller ve anaplastik karsinom insidansları değişmemekle birlikte papiller karsinom insidansının giderek arttığı görülmektedir (Şekil 28), (14).

Tablo 13. Dünya genelinde ülkelerin 2008 verilerine göre tiroid kanseri kadın-erkek insidans ve mortalite oranları (5)

Bölge	Erkek		Kadın	
	İnsidans (ASR*)	Mortalite	İnsidans (ASR*)	Mortalite
Amerika Birleşik Devletleri	4,6	0,3	15,1	0,3
Kanada	4,2	0,3	14,6	0,2
İngiltere	1,4	0,2	4,1	0,3
Fransa	5,1	0,2	15,6	0,3
Almanya	2,6	0,3	4,5	0,3
İtalya	4,0	0,3	14,3	0,4
Kore Cumhuriyeti	10,9	0,3	59,5	0,7
İsrail	3,7	0,5	13,3	0,6
Çin	0,8	0,2	2,1	0,2
Meksika	2,6	0,4	3,4	0,8
Birleşik Arap Emirlikleri	0,9	0,4	4,9	1,7
Afrika	1,0	0,8	2,1	1,3
Zambiya	0,9	0,6	1,0	0,7
Uganda	0,7	0,5	1,8	1,2
Japonya	1,7	0,3	4,4	0,4

*ASR: Yaşa özel hız

Dünyada otopsi serilerinde yapılan çalışmalarda tiroid karsinom insidansı %0,7-35,6 arasında değişmektedir (4,48). Tiroid karsinomları arasında en sık papiller karsinom görülmekte, otopsi serilerinde bu oran coğrafi bölgelere göre farklılık göstermekte ve sıklığı %0,45-35,6 arasında değişmektedir (3,4). Otopsi serilerinde en yüksek papiller karsinom oranı Finlandiya'dan Harach ve ark.⁴ nin 1985 yılında yapmış oldukları çalışmada %35,6 olarak saptanmıştır. Bu çalışmada 101 olguya ait tiroid dokusunun tamamı takibe alınmış ve muhtemelen buna bağlı olarak papiller karsinom oranı bu kadar yüksek saptanmıştır.



Şekil 28. ABD’de 1973-2005 yılları arasında majör tiroid kanserlerinin insidans hızı (14)

Literatürdeki otopsi çalışmalarının çoğunda tiroid dokusu makroskopik olarak incelenmiş ve lezyonların tümü takibe alınmıştır. Lezyon izlenmeyen tiroid dokularından ise en az 5 parafin bloktan kesitler alınarak histopatolojik inceleme yapılmıştır. Bu yöntem ile yapılan otopsi çalışmalarında tiroid papiller karsinom oranı % 1- 24,8 arasında değişmektedir (3,7,29-31,37,39,41,42,44,45). Tiroid dokusunun tamamının örneklendiği çalışmalarda ise bu oran %8,6-35,6 arasındadır (4,33,40). Martinez Tello ve ark.³⁶ nın yaptığı çalışmada iki farklı yöntem kullanılarak *Seri A* (tiroid dokusunun bir kısmı örneklenmiş)’de %4,6, *Seri B* (tiroid dokusunun tamamı örneklenmiş)’de ise %22 oranında papiller karsinom tespit edilmiştir (Tablo 14).

Tablo 14. Farklı coğrafi bölgelerdeki otopsi serilerinde tiroid papiller karsinom oranları

Yazar	Bölge	Yıl	Kesit , mm*	Örnek alma	Toplam vaka , n	Papiller ca , n	Papiller ca , %
Sampson ⁵⁹	Minesota / ABD	1974	2-3	BK	157	8	5
Fukanaga ³	Kanada	1975	3-5	BK	100	6	6
	Japonya				102	29	28,4
	Polonya				110	10	9,1
	Kolombiya				607	34	5,6
	Hawai				248	60	24,2
Sobrinho S ⁴⁵	Portekiz	1979	3	BK	600	39	6,5
Bondeson ⁴⁴	İsveç	1981	1-2	BK	500	32	6,4
Siegal ⁴³	İsrail	1981	1-2	-	260	11	4,2
Arellano ⁴²	Şili	1984	2-3	BK	274	8	2,92
Harach ⁴	Finlandiya	1985	2-3	T	101	36	35,6
Bisi ⁴¹	Brezilya	1989	3	BK	300	3	1
Ottino ⁴⁰	Arjantin	1989	2	T	100	11	11
Yamamoto ³⁹	Japonya	1990	3	BK	408	46	11,3
Autelitano ³⁸	İtalya	1992	-	-	507	37	7,3
Furmanchuk ³⁷	Belarus	1993	2-3	BK	215	19	8,8
Martinez ³⁶ Seri A	İspanya	1993	3	BK	625	29	4,6
Martinez ³⁶ Seri B	İspanya	1993	2-3	T	100	22	22
Chong ³⁵	Singapur	1994	1-2	-	444	41	9,2
Neuhold ³³	Avusturya	2001	2-3	T	118	10	8,5
Mitselou ³²	Yunanistan	2002	3-5	-	160	9	5,6
Kovacs ³⁰	Macaristan	2005	2-3	BK	443	21	4,7
Solares ²⁹	Guatemala, ABD	2005	1	BK	150	3	2
	Tüm ülkeler				6629	524	7,98
Özçevik ^{6**}	Türkiye	2003	3	BK	150	2	1,3
Pakiş ³¹	Türkiye	2004	3	BK	180	3	1,6
Tanrıöver ⁷	Türkiye	2011	2	BK	108	4	3,7
Azatçam 1.grup	Türkiye	2013	2-3	BK	388	43	11
Azatçam 2.grup	Türkiye	2013	2-3	T	50	14	28
	Türkiye toplamı				876	66	7,5

BK: Bir kısmı (Takibe alınan tiroid dokusu) , **T;** Tamamı, *****: Tiroid bezinin makroskopik olarak seri dilimleme kalınlığı, ******: Sadece papiller mikrokarsinom araştırılmış.

Dünya Sağlık Örgütü Uluslararası Kanser Araştırma Ajansı 2008 yılı verilerine göre Türkiye’de tiroid kanser insidansı %1,9, mortalite oranı %1,1, beş yıllık prevalansı %3,7 olarak bildirilmiştir (49). Sağlık Bakanlığı Türkiye Halk Sağlığı Kurumu Kanser Daire Başkanlığı 2008 yılı verilerine göre Türkiye’de tiroid kanser insidansı kadınlarda %16,2 (tüm kanserler arasında 2. sırada), erkeklerde ise %3,9 (tüm kanserler arasında 11. sırada) oranında bildirilmiştir (5). Türkiye’de 2000-2011 yıllarında tiroid cerrahi materyalleri ile yapılan çalışmalarda papiller karsinom saptanan olguların operasyon öncesi tanıları retrospektif olarak incelenmiş, insidental papiller karsinom oranı %2,2-17 olarak bildirilmiştir (50-53). Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi Genel Cerrahi Anabilim Dalı’nda 2006 yılında yapılan bir tez çalışmasında, 1996-2005 yıllarında yapılan subtotal ve total tiroidektomi uygulanan 916 olguya ait tiroid materyalinde %9,5 oranında papiller karsinom saptanmıştır (54). Tüm bu cerrahi materyallere yönelik yapılmış farklı çalışmalarda klinik olarak saptanmış olan tiroid hastalığı sonucu operasyon uygulanmış olduğundan, bu serilerde tespit edilmiş olan papiller karsinom oranı toplumun genelini yansıtmamaktadır.

Türkiye’de otopsi serilerinde yapılmış olan iki çalışmada tiroid dokusunun bir kısmı örneklenmiş (Pakiş ve ark.³¹,180 olgu, Tanrıöver ve ark.⁷,108 olgu) ve papiller karsinom oranı %1,3-3,7 bulunmuştur. Otopsi serisinde yaptığımız bu çalışmada papiller karsinom prevalansı, farklı iki yöntem kullanılarak iki ayrı grupta değerlendirildi. Birinci grupta 1995-2005 yılları arasında yapılmış olan 388 olguya ait tiroidlerin bir kısmı (en az 5 blok) örnekledi ve papiller karsinom prevalansı % 11, ikinci grupta ise 2010-2011 yılları arasında yapılan otopsilere ait tiroid bezinin tümü örnekledi ve prevalans %28 olarak saptandı. Bu iki grup arasındaki papiller karsinom görülme oranı istatistiksel olarak ikinci grup lehine anlamlı derecede yüksek bulundu ($p=0,004$). Oranlardaki bu belirgin farklılığın en önemli nedeninin örnekleme yöntemi ve yanı sıra dünya genelinde papiller karsinom insidansındaki artışa da bağlı olduğunu düşünmekteyiz. Bu bulgular ışığında 2. grupta saptanan %28’lik oran gerek örnekleme yöntemimiz, gerekse son yıllara ait olguları içermesi açısından literatür ile paralellik göstermektedir.

Harach ve ark.⁵⁵⁻⁵⁷, 1985-1995 -2002 yılında yaptığı üç ayrı çalışmada diyetle iyot eklenmesiyle tiroidit ve papiller karsinom oranının arttığı vurgulanmaktadır. Türkiye’de Temmuz 1998 tarih ve 23397 sayılı Resmi Gazete ile Türk Gıda Kodeksi Yemelik Tuz Tebliği’ne göre sofraya tuzlarının iyotlanması zorunlu olmuştur (58). 1998 yılında sofraya iyot eklenmesinin zorunlu olduğu tarihten itibaren bakıldığında Türkiye’de papiller karsinom

oranının arttığı görülmüştür. Bu ilişkiyi net olarak gösterebilecek çalışma yoktur. Ancak çalışmamızda 1995- 2011 yılları arasında giderek artan papiller karsinom oranı Harach ve ark.⁴ nın bu ilişkiyi gösteren görüşünü destekler niteliktedir.

Tiroid kanserleri dünyada kadınlar arasında 2008'de tanı konan ilk 7 kanserden biridir ve kadınlarda tüm kanserlerin %3'ünü, erkeklerde %1'ini oluşturur. Kadın/Erkek oranı bazı ülkelerden 5/1 (Japonya) gibi yüksek bildirilse de 2/1 olarak bildirilen (ABD) ülkeler de vardır; ancak ortalama K/E=3-4/1'dir (5). Klasik kitaplarda da cinsiyete göre papiller karsinom görülme sıklığı benzer oranlarda bildirilmiştir (1,14).

Otopsi serilerinin bazılarında papiller mikrokarsinom görülme oranı kadınlarda (%1-27)^{3,6,29,37,39,42,44}, bazılarında ise erkeklerde (%1-43,3)^{4,33,40,59} daha yüksek oranda bulunmuştur.

Türkiye'de tiroid cerrahi eksizyon materyalleri ile yapılan çalışmalarda papiller mikrokarsinom K/E oranı; 4/1- 5/1 olarak bildirilmiştir (51,54).

Ülkemizde az sayıda yapılmış olan otopsi serilerine ait çalışmalara bakıldığında Özçevik ve ark.⁶ 150 olguda 2 (K/E: 1/1), Pakişi³¹ ve ark.180 olguda 3 (K/E: 1/ 2), Tanrıöver ve ark.⁷ ise 108 olguda 4 (K/ E: 0/4) papiller karsinom olgusu saptamıştır. Çalışmamızda 438 olguda 57 papiller karsinom vakasının 9'u kadın, 48'i erkek olarak tespit edildi. Serimizde, erkeklerde papiller karsinomun belirgin olarak yüksek (E/K=5,3/1) bulunmasının asıl nedeni, çalışmamızın ağırlıklı olarak adli otopsileri kapsaması ve erkek olgu sayısının bariz yüksekliğine bağlanmıştır.

Papiller karsinom erken çocukluk döneminde sık görülmemektedir ve insidansı erken erişkin dönemde artar, en yüksek orana kadınlarda 5. dekat, erkeklerde 6-7. dekatta ulaşır (14). Papiller karsinom görülme yaşı otopsi serilerinde de literatürdekine benzer dekatlarda izlenmektedir. Çalışmamızda papiller karsinom olguları 20- 82 yaş aralığında (Ortalama 44) ve erkeklerde 6. dekatta, kadınlarda ise 7. dekatta daha sık görülmüştür.

Tiroid bezi ağırlığı literatürde 15-20 g (10), veya 8-30 g (14) olarak belirtilmektedir. Fukanaga ve ark.³ nın 1167 otopsi olgusuna ait çalışmasında tiroid bezi ortalama ağırlığı 35 g olarak bildirilmiş ve 35 g üzeri tiroidleri guatröz olarak tanımlamışlardır. Birçok yayın, Fukanaga ve ark.³ nın tiroid bezi ağırlığı oranını baz alarak kendi oranlarını buna göre yorumlamışlardır (4,33,44). Otopsi çalışmalarında tiroid bezi ağırlığı minimum 3 g (44), maksimum 427 g (41) olup, kesit yüzünde nodül izlenmeyen, ancak ağırlığı 35 g üzerinde olan tiroid bezine sahip olgu oranı % 1,5-28 arasında değişmektedir (33,42). Çalışmamızda tiroid bezi ağırlığı 10-91 g (erkeklerde 29,6 g, kadında 26,1 g) arasında saptanmış, ortalama ağırlık 29 g olarak hesaplanmıştır. Olguların %42 (184)'si 30 g ve üzerindedir ve bunların 81

(%44)'inde histopatolojik bulgu saptandı. En sık görülen histopatolojik bulgu nodüler hiperplaziydi.

Tiroide nodül varlığı palpasyon ile %2-7, ultrasonografi ile %19-35 oranında saptanmaktadır ve bunların çoğu benignidir (60,61). Hurtado-López ve ark.⁶² nın 2011 yılında yaptığı çalışmada 2401 olgu incelenmiş ve palpabl nodül oranı %1,4, nodül izlenen olgularda papiller karsinom oranı %5,9 olarak bildirilmiştir. Nodüler hiperplazi görülme oranı genel popülasyonda %3-5 arasındadır (13). Multinodüler guatr kadınlarda erkeklere göre 5-10 kat daha fazla görülmektedir (14), ancak erkeklerde görülen nodüllerin neoplastik olma olasılığı daha yüksektir (2).

Otopsi serilerinde makroskobik lezyon görülen vakaların oranı %11-67,4 arasında değişmektedir (29,37), makroskobik nodül görülme oranı ise %8-65 olarak bildirilmiştir (60). Solares ve ark.²⁹ nın yaptığı çalışmada 150 olgudan 17 (%11)'sinde makroskobik lezyon görülmüş ve bunların 3'ünde papiller mikrokarsinom tespit edilmiştir. Harach ve ark.⁴ nın yaptığı çalışmada makroskobik olarak tiroidlerin %45'inin nodüler olduğu görülmüş, papiller mikrokarsinomlar daha çok nodüler (%66,7) görünümde olan tiroidlerde saptanmıştır. Tanrıöver ve ark.⁷ nın 2011 yılına ait 108 olgu içeren çalışmasında 36 (%33) vakada makroskobik lezyon izlenmiş ve bunlardan 32'sinde benign patoloji, 4 (%11)'ünde ise papiller mikrokarsinom tespit edilmiştir. Çalışmamızda 438 olgunun 206 (%47)'sında tiroid bezinde makroskobik patolojik değişiklik görüldü ve bunların 120 (%58)'sinde nodüler lezyon izlendi. Nodüler lezyonların 44 (%36,6)'ünün histopatolojik tanısı maligndi. Tümör lehine makroskobik değişiklik ise %61,4 (35/57) oranında saptandı. Makroskobik olarak ayırt edilemeyen 22 papiller karsinom olgusunun % 82 (18 olgu)'si 2 mm'den küçük iken bunların da onbiri 1 mm'den küçüktü.

Bisi ve ark.⁴¹ nın kendi serilerini de ekleyerek değerlendirdiği toplam 10 ayrı otopsi çalışmasında tiroid bezinin %28-73 oranında normal histomorfolojik görünümde olduğu görülmüştür. Bu serilerde nodüler hiperplazi oranı %7,8-55,9, diffüz hiperplazi oranı %2,3-14,3, tiroidit oranı %1,3-29,6, benign neoplazi oranı %0,0-33,2, primer malign neoplazi oranı %0,5-6,6 olarak bildirilmiştir (41).

Son yıllarda Türkiye'de yapılan 3 ayrı otopsi çalışmasında incelenen tiroid bezlerinin %20-66,7 'sinde normal histomorfolojik görünüm saptanmıştır. Bu çalışmalarda; nodüler hiperplazi %25-46,6, diffüz hiperplazi %31, Hashimoto tiroiditi %1,3-2,2, lenfositik tiroidit %0,9-5,3, adenom %4-7,2, papiller mikrokarsinom %1,3-1,6-3,7 oranında saptanmıştır (6,7,31).

Yaptığımız çalışmada 438 olguya ait tiroid dokusunun 232 (%53)'si makroskopik olarak normal görünümdeydi, 206 (%47) olguda makroskopik değişiklik saptandı. Mikroskopik incelemede ise 260 (%59,4) olguda normal histoloji izlenirken 178 (%40,6) olguda histopatolojik değişiklik mevcuttu. Çalışmamızdaki iki grup arasındaki mikroskopik değişiklik görülme oranı tiroid dokusunun tamamının örneklediği 2. grupta istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulundu ($p=0,01$). Bu oran bize tiroidin tamamının örneklenmesinin ne kadar önemli olduğunu tekrar gösterdi.

İncelediğimiz 438 olgunun %14'ünde nodüler hiperplazi, %7'sinde multinodüler hiperplazi, %2,5'inde basit diffüz hiperplazi, %0,45'inde toksik diffüz hiperplazi, %7,9'unda primer tiroidit, %0,45'inde sistemik enfeksiyona sekonder tiroidit, %2,9'unda Hürthle hücreli nodül, %2'sinde foliküler adenom, %0,2'sinde foliküler karsinom Hürthle hücreli varyant, %13'ünde papiller karsinom görüldü.

Otopsi serilerinde incelenen tiroidlerde en sık tespit edilen patolojik tanı nodüler hiperplazidir (31,37,42,45). Çalışmamızda toplam 438 olgunun 106 (%24,2)'sında hiperplazi (Diffüz ve nodüler) izlendi ve bunların 15'i papiller karsinoma eşlik etmekteydi. Tüm olgulardaki hiperplazi oranımız Türkiye'de yapılan çalışmalara göre daha düşük olmakla birlikte diğer ülkelerde yapılan çalışmaların sonuçlarıyla paralellik göstermektedir.

Yabanoğlu ve ark.⁶³ nın yaptığı çalışmada multinodüler guatr nedeniyle cerrahi olarak eksize edilen tiroidlerde %5,8 (11/189) oranında papiller karsinom saptanmıştır. Tiroid cerrahisi sıklıkla nodüler hiperplazi nedeniyle yapılmaktadır, bu olguların bazılarında insidental papiller karsinom saptanmaktadır. Ancak nodüler hiperplazi ve papiller karsinom arasında bir ilişki olup olmadığı açık değildir. Bazı çalışmalarda bu iki antite arasında ilişki olmadığı bildirilmiştir (64).

Otopsi serilerinde foliküler adenom %3-5 oranında ve kadınlarda daha sık görülmektedir (14). Sobrinho Simoes ve ark.⁴⁵ nın yaptığı çalışmada papiller karsinoma en sık adenomlar (%43,5) eşlik etmektedir. Bu çalışmada papiller karsinom daha çok kadınlarda görülmüştür ve foliküler adenom - papiller karsinom birlikteliği her ikisinin de kadınlarda sık görülmesine bağlanmıştır (45). Furmançuk ve ark.³⁷ nın yaptığı çalışmada toplam 28 (%13) olguda foliküler adenom görülmüştür ve 16 papiller karsinoma 7 olguda nodüler hiperplazi, 6 olguda foliküler adenom eşlik etmektedir. Yaptığımız çalışmada papiller karsinom olgularının yalnızca 1'inde foliküler adenom görülmüştür.

Hashimoto tiroiditi görülme oranı otopsi serilerinde %0,7-2,7 oranında bildirilmektedir (6,31,42,45). Sobrinho-Simoes ve ark.⁴⁵ nın yaptığı çalışmada %1,3 oranında

Hashimoto tiroiditi saptanmış ve bu olguların 2'sinde papiller karsinom görülmüştür. Bildirici ve ark.⁵⁰ cerrahi tiroid materyallerinde yaptığı çalışmada papiller karsinom olgularına %5 oranında Hashimoto tiroiditinin eşlik ettiğini bildirmiştir. Çalışmamızda Hashimoto tiroiditi 13 (%2,9) olguda saptanmıştır. Papiller karsinom olgularının ise 2 (%3,5)'sinde Hashimoto tiroiditi görülmüştür. Hashimoto tiroiditi varlığı literatür ile uyumludur. Hashimoto tiroiditi ve kronik lenfositik tiroidit tanısı klinik bilgi, laboratuvar çalışmaları ve histopatolojik inceleme ile verilmektedir. Çalışmamızda otopsi tiroidleri incelenmiştir ve bu konuda hiçbir klinik veri bilinmemektedir. Tiroid dokuları histopatolojik olarak değerlendirilmiş ve foliküllerde atrofiye yol açan, fibrozis ve onkositik hücrelerin eşlik ettiği yaygın germinal merkez oluşturan lenfoplazmositer infiltrasyon içeren tüm olgular Hashimoto tiroiditi olarak sınıflandırılmıştır.

Tanrıöver ve ark.⁷ papiller karsinom vakalarının %75'inin sol lobta, Ottino ve ark.⁴⁰ %55,5'inin sağ ve Yamamoto ve ark.³⁸ ise %53'ünün sağ lobta lokalize olduğunu bildirmektedir. Harach ve ark.⁴ benzer nitelikteki otopsi çalışmalarında papiller karsinom odaklarının tiroidin her iki lobunda eşit oranda görüldüğünü belirtmektedir. Çalışmamızda papiller karsinom odakları ağırlıklı olarak sol lobta (%49) izlenmiştir.

Tiroid papiller karsinom olguları %22-35 oranında multifokaldir (14). Neuhold ve ark.³³ çalışmalarında 10 olgudan 3'ünde, Ottino ve ark.⁴⁰ 11 olgudan 3'ünde, Harach ve ark.⁴ 36 olgunun (toplam 52 odak) 26'sında 1'den fazla tümöral odak izlemiştir. Bu çalışmalarda multifokalite, sıklıkla erkek olgularda saptanmıştır. Çalışmamızda 1.grupta 43 papiller karsinom olgusunun 12'sinde 2-10, 2.grupta 14 olgunun 7'sinde 2-4 tümör odağı görülmüştür. Elliye yedi papiller karsinom olgusunun %33,3'ü multifokaldir ve toplam 98 tümör odağı tespit edilmiştir. Multifokalite saptanan olguların 17'si erkekti ve bunların tümü papiller mikrokarsinomdu. Çalışmamızdaki multifokalite oranı ve bunların çoğunluğunun erkek (%89,4) oluşu literatürdeki bilgiler ile uyumluluk göstermektedir.

Amerika “*Surveillance, Epidemiology and End Results (SEER)*” verilerine göre 1988 yılında tüm papiller karsinomların %30'unu, 2003 yılında ise %40'ını papiller mikrokarsinom (çap ≤ 10 mm) oluşturmaktadır. Literatüre göre papiller mikrokarsinomlarda tümör çapı sıklıkla 0,2-0,3 mm'dir (14). Harach ve ark.⁴ otopsi serisinde tiroid papiller karsinom olgularının tümör çapını 0,15-14 mm arasında bulmuştur. Çalışmamızda papiller karsinom tümör çapının 0,2-20 mm arasında tespit edilmesi literatür verileri ile paralellik göstermektedir.

Papiller karsinomda psammom cisimciklerinin %40-50 oranında görüldüğü bildirilmiştir (14). Otopsi serilerinin bazılarında psammom cisimciği görülmemiştir (29,42). Bazı çalışmalarda ise çok az olguda psammom cisimciği saptanmıştır (7,31,41,45,65). Yaptığımız çalışmada 2 olguda psammom cisimciği görüldü ve bu olgulardan biri papiller mikrokarsinomdu.

Papiller karsinomun birçok varyantı mevcuttur. Klasik kitaplarda papiller karsinomlarda %15-20 oranında foliküler varyant görüldüğü bildirilmektedir (14). Çalışmamızda da varyant olarak en sık papiller mikrokarsinom (%94), büyüme paterni ise en sık foliküler (%74,4) tipte görülmüştür. Otopsi serilerinde Solares ve ark.²⁹; 3 olgunun 2'sinde, Pakiş ve ark.³¹; 3 olgunun 1'inde, Tanrıöver ve ark.⁷; 4 olgunun 2'sinde tümör kapsülünün varlığından bahsetmişlerdir. Çalışmamızda toplam 98 papiller karsinom odağının %57,1'inde tümör çevresinde kapsül görülmüştür.

Papiller karsinomda lenfatik invazyon sık olmakla birlikte kan damarı invazyonu nadiren görülmektedir. Tiroid dışı yayılım ise tümörlerin % 20-25'inde saptanmıştır (14). Harach ve ark.⁴, 6 mm'lik tümörü olan papiller karsinomda, Martinez Tello ve ark.³⁶, 0,3 mm çaptaki tümöral olguda, Sampson ve ark.⁵⁹ ise çapları 0,2-4 mm olan 5 olguda lenf bezi metastazı olduğunu bildirmektedir. Çalışmamızda 1 olguda lenfatik invazyon, 1 olguda da kan damar invazyonu, 3 olguda ekstratiroidal yayılım ve bunların birinde tiroid çevresi lenf bezlerinde papiller karsinom metastazı görülmüştür.

Papiller karsinomlarda tümör stromasında ve çevresinde lenfositik yanıt %25-40 vakada bildirilmektedir. Otopsi serilerinde fokal lenfosit toplulukları erişkin tiroidlerinin %10-45'inde görülmektedir (14).

Harach ve ark.⁴ çalışmalarında 36 tümör olgusunun 10'unda tümör stromasında ve çevresindeki tümör adalarına doğru yayılan lenfositik infiltrasyon varlığından söz etmektedir, tümör içinde lenfositik infiltrasyon bulunan papiller mikrokarsinomların tamamının invaziv karakterde olduğu ve çaplarının diğer papiller mikrokarsinom olgularına göre daha büyük olduğu bildirilmiştir. Yine bu çalışmada, papiller mikrokarsinom bulunan ve bulunmayan olgulardaki, non-neoplastik tiroidde izlenen fokal nonspesifik tiroidit görülme oranları arasında anlamlı fark bulunmadığı bildirilmektedir (4).

Arellano ve ark.⁴², 8 papiller karsinom olgusunun 4'ünde, Sobrinho Simoes ve ark.⁴⁵, 39 olgunun 5'inde, Furmanchuk ve ark.³⁷, %57 oranında peritümöral lenfositik infiltrasyon saptamıştır.

Franssilla ve ark.⁶⁵ otopsi serisine ait çalışmalarında 13 papiller mikrokarsinom olgusunun %23'ünde, Neuhold ve ark.³³ nın 10 papiller karsinom olgusunun %60'ında fokal nonspesifik lenfositik tiroidit görmüştür. Sözü edilen ikinci çalışmada fokal nonspesifik lenfositik tiroidit kadınlarda, non-nodüler tiroid dokularında daha fazla ve en sık 71-80 (%55,6) yaş aralığında izlenmiş, fokal lenfositik tiroiditin yaş ve ağırlıkla ilişkisi görülmemiştir (33).

Çalışmamızda tiroid dokularının %14,6 (64/438)'sında fokal nonspesik lenfositik tiroidit izlendi. Fokal lenfositik infiltrasyon görülen vakaların %37,5 (24/64)'inde papiller karsinom vardı. Papiller karsinom olgularının %42 (24/57)'sinde fokal lenfositik infiltrasyon izlendi. Fokal lenfositik infiltrasyon ve papiller karsinom arasındaki bu ilişki istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p=0,000$). Ayrıca çalışmamızda yer alan iki grup arasında tümör dışı tiroid dokusunda fokal nonspesifik lenfositik tiroidit görülen olgu sayıları karşılaştırıldığında bu oran 2. grup lehine istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulundu ($p=0,001$). İkinci grupta papiller karsinom oranının (%28) yüksekliği de bu iki antite arasındaki kuvvetli ilişkiyi destekler niteliktedir.

Kurashima ve ark.⁶⁶, 169 otopsi olgusunun 29 (%17,2)'unda fokal lenfositik infiltrasyon tespit etmiştir ve fokal lenfosit infiltrasyonunun yaşlanma ile artan bir immunolojik yanıt olduğunu bildirmiştir (66). Çalışmamızda fokal lenfositik infiltrasyon %14,6 oranında saptandı ancak 50 yaş altındaki olgular ile 50 yaş üstündeki olgular bu açıdan karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bir fark elde edilemedi ($p=0,264$).

Kandemir ve ark.⁶⁷ cerrahi seride yaptıkları çalışmada 61 papiller karsinom olgusunun %26,3'ünde kronik lenfositik tiroidit saptamıştır. Bu seride grup 1'i oluşturan kronik lenfositik tiroidit birlikteliği gösteren papiller karsinom olgularının %77'sinde tümör içi lenfositik yanıt görülürken, grup 2'yi oluşturan lenfositik tiroidit görülmeyen papiller karsinom olgularında tümör içi lenfositik yanıt ilginç olarak görülmemiştir. Grup 1 ve 2'deki olgular arasında tümör içi lenfositik infiltrasyon yoğunluğu açısından anlamlı farklılık olduğu bildirilmiştir (67).

Yaptığımız çalışmada 98 papiller tümör odağının 28,5'inde tümör içi lenfositik yanıt görüldü. Lenfositik yanıt olan tümöral odakların ortalama çapı 3,92 milimetreydi. Tümör içinde lenfositik yanıt izlenmeyen 70 tümör odağının ortalama çapı ise 2,93 milimetreydi. Harach ve ark.⁴ nın çalışmasına benzer şekilde tümör çapı arttıkça tümör içi lenfositik infiltrasyonun arttığı görüldü. Tümör kapsülü bulunan 56 tümör odağının %14,2 (8 olgu)'sinde tümör içi lenfositik yanıt görüldü. Tümör kapsülü bulunmayan toplam 42 odağın

%47,6 (20 olgu)'sında tümöral doku içinde lenfositik yanıt mevcuttu. Tümör içi lenfositik yanıt oranı tümör kapsülü olmayan vakalarda, kapsül bulunanlara göre istatistiksel olarak daha yüksekti ($p=0,000$). Kandemir ve ark.⁶⁷ na ait çalışmanın aksine tümör içinde ve tümör dışı tiroid dokusunda lenfosit infiltrasyonu izlenen ve izlenmeyen olgular arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki bulunmadı ($p=0,492$).

Tiroid glandı içinde adipöz doku görülme oranı otopsi serilerinde %5-26 oranında bildirilmiştir (48,68). Çalışmaların birinde fibröz septalarda yer alan adipöz doku da bu orana dahil edilmiştir (48). Scopa ve ark.⁶⁸ nın yaptığı çalışmada adipöz dokunun yaş ile arttığı bildirilmiştir. Çalışmamızda 155 (%35,3) olguda interfoliküler alanda adipöz doku saptanmıştır, bu orana fibröz septalarda yer alan adipöz dokular dahil edilmemiştir. Elli yaş altındaki olgular ile 50 yaş üzeri olgular bu açıdan karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bir fark görülmemiştir. ($p=0,76$).

Solid hücre adaları tiroid stromasında skuamöz ve transizyonel epitele benzeyen interfoliküler agregat oluşturan hücrelerdir. Birçok araştırmacıya göre embriyolojik ultimobrankial cisim kalıntısı olduğu düşünülmektedir (14). Normal tiroid bezinde bir veya birden fazla bulunabilir. Kadınlarda erkeklerden daha fazla görülür (10). Bazı çalışmalarda solid hücre adasının papiller karsinom veya mukoepidermoid karsinomun öncüsü olduğu bildirilmiştir (14,69). Çalışmamızda toplam 438 olgunun %12,5'inde solid hücre adası görüldü. Bu olguların %96,3'ü erkekti. Toplam 57 papiller karsinom olgusunun %17,5'inde solid hücre adası saptandı, bunların 3 (%7)'ü birinci grupta, 7 (%50)'si 2. gruptaydı.

Birinci ve 2.gruptaki papiller karsinom/solid hücre adası birlikteliği görülen olguların oranı karşılaştırıldığında bu durumun istatistiksel olarak anlamlı ($p=0,001$) bulunması öncelikle ikinci grupta tiroid dokusunun tamamının takibe alınmış olmasına bağlanmakla beraber, solid hücre adalarının papiller karsinom öncüsü olduğuna dair literatür bilgisi dikkate alındığında; 2.grupta yüksek oranda papiller karsinom saptanmasının bu grupta solid hücre adası varlığının yüksekliği ile ilişkili olabileceğini düşündürmektedir.

SONUÇLAR

Çalışmamızda Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Patoloji Anabilim Dalı'nda 1995-2005 ve 2010-2011 yılları arasında yapılan 438 otopsiye ait tiroid bezi incelendi.

Toplam 438 olgunun 357'si erkek, 81'i kadındı ve ortalama yaş $44,08 \pm 16,4$ 'tü. Olgular takibe alınan doku miktarına göre iki grup halinde incelendi. Birinci grupta (tiroid bezinden en az 5 blok alınanlar) 388 olgu, ikinci grupta (tiroidin tamamı örneklenenler) ise 50 olgu değerlendirildi. Tiroid bezi ağırlığı kadınlarda ortalama 26,1 g, erkeklerde 29,6 g'dı.

1. Toplam 438 olgunun 232 (%53)'si makroskopik olarak normal görünümüne sahipti. Olguların 206 (%47)'sında makroskopik patolojik değişiklik saptandı. Makroskopik değişiklik saptanan olguların %58'inde tanımlanan patolojik lezyon nodüler görünümdeydi ve bunların 44'ünün histopatolojik tanısı maligndi.
2. Olguların 260 (%59,4)'ı normal histomorfolojik görünümüne sahipti, 178 (%40,6)'inde histopatolojik değişiklik (%24,2'sinde basit diffüz veya nodüler hiperplazi, %18,2'sinde neoplazi, %8,4'ünde tiroidit) saptandı.
3. Birinci ve 2. grup histopatolojik lezyon görülme sıklığı açısından karşılaştırıldığında bu oran, istatistiksel olarak tiroidin tamamının örneklendiği 2. grup lehine anlamlı derecede yüksekti ($p=0,01$).
4. Tüm olguların %13 (57/438)'ünde papiller karsinom, %0,2 (1 olgu)'sinde ise foliküler karsinom Hürthle hücreli varyant görüldü.
5. Birinci grupta 43 (%11), ikinci grupta ise 14 (%28) olguda papiller karsinom saptandı ve bu oranın istatistiksel olarak anlamlı bulunması ($p=0,004$), ikinci grupta tüm tiroid dokusunun takibe alınmış olmasına bağlandı.

6. Papiller karsinom saptanan toplam 57 olgunun 48'i erkek, 9'u kadındı. Erkek / Kadın oranı 5,3 olarak saptandı. Bu olgularda yaş aralığı 20-82 (Ortalama=49,6±15,5) arasında değişmekte ve ağırlıklı olarak 6. dekatta yer almaktaydı.
7. Papiller karsinom olgularının en küçüğü 0,2 mm, en büyüğü 20 mm çapındaydı. Olguların 51'inin çapı 11 mm'den küçüktü (mikrokarsinom).
8. Elliye di papiller karsinom olgusunun %33'ü multifokaldi. Multipl tümör odağına sahip olgularda en az 2, en fazla 10 odakta papiller karsinom görüldü. Toplam papiller tümör odak sayısı 98'di. Gruplar arasında multifokalite açısından anlamlı fark yoktu (p=0,231).
9. Papiller karsinom odaklarının %74,4'ü foliküler varyanttı.
10. Papiller karsinomlu olgularda tümör dışı tiroid dokusunda lenfositik infiltrasyonun birinci grupta %30,2, ikinci grupta ise %78,6 oranında saptanması istatistiksel olarak anlamlıydı (p=0,001).
11. Toplam 438 tiroid dokusunun 64 (%14,6)'ünde fokal lenfositik infiltrasyon izlendi. Fokal lenfositik infiltrasyon görülen vakaların %37,5 (24 olgu)'inde papiller karsinom vardı. Papiller karsinom olgularının %42,1 (24/57)'inde tümör dışı tiroid dokusunda fokal lenfositik infiltrasyon izlendi. Fokal lenfositik infiltrasyon ve papiller karsinom arasındaki bu ilişki istatistiksel olarak anlamlı bulundu (p=0,000).
12. Toplam 98 papiller karsinom odağının 56 (%57,1)'sında tümör kapsülü mevcuttu ve 7 (%12,5)'sinde tümör kapsül invazyonu vardı. Tümör kapsülü bulunan 56 odaktan 8 (%14,2)'inde tümör içi lenfositik yanıt görüldü. Tümör kapsülü bulunmayan toplam 42 odağın 20 (%47,6)'sinde tümöral doku içinde lenfositik yanıt mevcuttu. Tümör içi lenfositik yanıt oranı tümör kapsülü olmayan vakalarda, kapsül bulunanlara göre istatistiksel olarak daha yüksekti (p=0,000).
13. Doksansekiz papiller tümör odağının 28 (%28,5)'inde tümör içi lenfositik yanıt görüldü. Bu olguların tümör çapı ortalama 3,92 milimetreydi. Tümör içinde lenfositik yanıt izlenmeyen 70 tümör odağının ortalama tümör çapı ise 2,93 milimetreydi. Tümör çapı arttıkça tümör içi lenfositik yanıtın arttığı dikkatimizi çekti, ancak sayılar uygun olmadığından istatistik yapılamadı.
14. Tiroid dokusunda solid hücre adası toplam 55 (%12,5) olguda görüldü. Elliye di papiller karsinom vakasının 10 (%17,5)'unda solid hücre adası vardı ve bunların 3'ü birinci grupta, 7'si ikinci gruptaydı. Tiroid dokusunun tamamı örneklenen 2. grup olgularda daha fazla solid hücre adası bulunması anlamlıydı (p=0,001).

15. Papiller karsinom olgularının %52'sinde tümöre ek histopatolojik bulgu saptandı. Papiller karsinoma en sık nodüler hiperplazinin (%26,4) eşlik ettiği görüldü.
16. Yüzellibeş (%35,3) olguda interfoliküler alanda adipöz doku saptandı. Elli yaş altındaki olgular ile 50 yaş üzeri olgular bu açıdan karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bir fark görülmedi ($p=0,76$).
17. Çalışmamızın sonuçlarına göre tiroid dokusunun tamamının örneklenmesi özellikle tiroid papiller mikrokarsinomlarının saptanmasında vazgeçilmez bir unsurdur ve tiroid dokusunda fokal lenfosit infiltrasyonu görüldüğünde papiller karsinom açısından tiroid dokusunun tamamı dikkatle incelenmelidir.

ÖZET

Papiller karsinom tiroid kanserlerinin en yaygın türüdür ve çoğu insidental olarak saptanmaktadır. Papiller karsinom prevalansı bölgesel farklılık, çevresel ve genetik faktörlere göre değişkenlik göstermektedir. Otopsi çalışmalarında birbirinden farklı oranlarda (%0,45-35) papiller mikrokarsinom prevalansı bildirilmiştir. Ülkemizde yapılan otopsi serilerinde papiller mikrokarsinom prevalansı %1,6-3,7 oranında tespit edilmiştir.

Çalışmamızda Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Patoloji Anabilim Dalı'nda 1995-2011 yılları arasında yapılmış adli/medikal otopsilere ait toplam 438 tiroid materyali iki grupta incelendi. Birinci grupta 388 olguya ait tiroid dokusunda makroskobik olarak görülen lezyonların tümü örneklendi, lezyon görülmeyen tiroidlerden en az 5 blok hazırlandı. İkinci grupta ise 50 olguya ait tiroid dokusunun tamamı takibe alındı. Tiroid dokuları histopatolojik olarak incelendi ve her iki grupta tiroid bezi patolojileri araştırıldı.

İncelenen 438 olgunun 357'si erkek, 81'i kadındı ve ortalama yaş 44'tü. Olguların %59,4'ü normal histomorfolojik görünümüne sahipti, %40,6'sında histopatolojik değişiklik saptandı. Histopatolojik olarak %24,2 oranında basit diffüz veya nodüler hiperplazi, %18,2 neoplazi ve %8,4 olguda tiroidit saptandı. Olguların 57 (%13)'sinde papiller karsinom tespit edildi ve bunlardan 43 (%11)'ü 1. grupta, 14 (%28)'ü ise 2. gruptaydı (**p=0,04**). Papiller karsinomların 19 (%33)'u multifokaldi ve tümör çapı 0,2- 20 mm idi.

Tümör dışı tiroid dokusunda fokal nonspesifik lenfositik tiroidit birinci grupta %30,2, ikinci grupta ise %78,6 oranında saptandı (**p=0,001**). Papiller karsinomların %42,1 (24/57)'inde tümör dışı tiroid dokusunda fokal nonspesifik lenfositik tiroidit görülmesi istatistiksel olarak anlamlı bulundu (**p=0,000**). Solid hücre adası toplam 55 (%12,5) olguda

görüldü. Elliye di papiller karsinom vakasının 10 (%17,5)'unda solid hücre adası vardı ve bunların 3'ü birinci grupta, 7'si ikinci gruptaydı (**p=0,001**).

Sonuç olarak; bu çalışmada tiroid dokusunun tamamının örneklenmesiyle olgularda tiroid papiller karsinom oranının yanı sıra diğ er histopatolojik tanılar ve solid hücre adası izlenme oranının arttığı gösterilmiştir.

Anahtar kelimeler: Otopsi, tiroid, papiller karsinom, histopatoloji, lenfositik infiltrasyon.

THE PREVALENCE OF THYROID PAPILLARY CARCINOMA AT AUTOPSY

SUMMARY

Papillary carcinoma is the most common type of thyroid cancer and is usually diagnosed incidentally. The prevalence of papillary carcinoma shows geographic differences and varies according to the environmental and genetic factors. In autopsy studies which were carried out in several countries different proportions (0.45-35%) of papillary microcarcinoma prevalence are reported. In series of autopsies performed in our country, papillary microcarcinoma prevalence was detected as 1.6-3.7%.

In our study, in the Department of Pathology of Trakya University Medical Faculty, a total of 438 thyroid specimens were examined in two groups from forensic/medical autopsies which were carried out between 1995-2011. In the first group of 388 cases, the lesions in the thyroid tissues were sampled totally in which lesions could be detected macroscopically, and thyroid tissues in which there were no macroscopically detectable lesion, at least 5 tissue blocks were obtained and samples were embedded into paraffin. In the second group all of the 50 thyroid tissues were processed. Thyroid tissues were examined histopathologically and thyroid gland pathologies were investigated in both groups.

From the studied 438 cases, 357 were male, 81 were female and average age was 44. Fiftynine point four percent of cases had normal histology whereas in 40.6%, histopathological changes were observed (in 24.4% simple and diffuse hyperplasia, in 18.2% neoplasia, in 8.4% thyroiditis). Papillary carcinoma was detected in 57 (13%) cases, and 43

(11%) of them were in the first group, whereas 14 (28%) of them were in the second group (**p=0,04**). Nineteen (33.3%) papillary carcinomas were multifocal. Tumor size ranged from 0.2 to 20 mm.

In the first group, Focal nonspecific lymphocytic thyroiditis in the tumor-free thyroid tissues was 30.2%, whereas in the second group its rate was established as 78.6% (**p=0,001**). Focal nonspecific lymphocytic thyroiditis which was observed in the tumor-free regions of papillary carcinoma cases was 42.1% (24/57) and it was found statistically significant (**p=0,000**). Solid cell nests were observed in a total of 55 (12.5%) cases. In 10 (17.5%) of 57 papillary carcinoma patients, there were solid cell nests and three of them were in the first group and 7 of them were in the second group (**p=0.001**).

As a result; in this study, by sampling thyroid tissue totally, it is shown that the incidence of histopathologic diagnosis of papillary carcinoma and solid cell nest cases were increased.

Key words: Autopsy, thyroid, papillary carcinoma, histopathology, lymphocytic infiltration.

KAYNAKLAR

1. DeLellis RA, Williams ED: Tumours of the thyroid and parathyroid. In: DeLellis RA, Lloyd RV, Heitz PU, Eng C (eds). The WHO classification of tumours of endocrine organs. Lyon: IARC Press, 2004; p.51-133.
2. Maitra A. The Endocrine system. In Kumar V, Abbas AK, Fausto N, Aster J. Pathologic basis of disease. 8th ed. Philadelphia: Elsevier Saunders, 2010; ch 24, p.1107-26.
3. Fukanaga FH, Yatani R. Geographic pathology of occult thyroid carcinomas. Cancer 1975; 36(3): 1095-9.
4. Harach HR, Franssila KO, Wasenius VM Occult papillary carcinoma of the thyroid. A “normal” finding in Finland. A systematic autopsy study. Cancer 1985; 56(3): 531-8.
5. <http://kanser.gov.tr/index.php/daire-faaliyetleri/kanser-kayitciligi/108-Türkiyede-kanser-kayitciligi.html>.
6. Özçevik H, Ekçi B, Düren M, Aksoy F. Türk toplumunda minimal tiroid karsinomu prevalansı. Çağdaş Cer Derg 2003; 17(4): 202-5.
7. Tanrıover O, Comunoglu N, Eren B, Comunoglu C, Turkmen N, Doğan M ve ark. Occult papillary thyroid carcinoma: prevalence at autopsy in Turkish people. Eur J Cancer Prev 2011; 20(4): 308-12.
8. Baloch WZ, Livolsi AV. Pathology of thyroid and parathyroid disease. In: Mills SE (Ed.) Sternberg’s diagnostic surgical pathology. 5th ed. Philadelphia: Lippincott Williams and Wilkins, 2010; ch 13, p.564-72.
9. Khan A, Prasad M, DeLellis. Tumors of the thyroid gland. In: Khan A (Ed.). Surgical pathology of endocrine and neuroendocrine tumors. New York: Humana Press, 2009; p.41-98.
10. Carcangiu ML: Thyroid. In: Stacey EM (Ed.). Histology for pathologist. 3th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2007; ch 11, p.1129-45.

11. Sadler TW. (çeviri: Başaklar C) Langman's medikal embriyoloji. 9.Baskı. Ankara: Palme Yayıncılık, 2005; s. 375-6
12. Kuzey G: Temel patoloji. İstanbul: Güneş Kitabevi, 2007; s.757-66.
13. Rosai J, Tallini G. Thyroid gland. In: Rosai J (Ed.). Rosai and Ackerman's surgical pathology. 10th ed. China: Mosby Company, 2011; ch 9, p. 515-68.
14. Nikiforov EY, Biddinger WP, Thompson DRL, Nikiforova MN. Diagnostic pathology and molecular genetics of the thyroid. 1st. ed. China: Lippincott Williams & Wilkins, 2009.
15. Agur AMR, Dalley FA. Grant's atlas of anatomy. 12th ed. China: Lippincott Williams & Wilkins, 2009; ch 8, p.748-50
16. Çimen A. Anatomi. 4. Baskı Bursa: Uludağ Üniv. Basımevi, 1994; s.493-7.
17. Rosai J, Carcangui ML, DeLellis RA. Tumors of the thyroid gland. Washington, DC: Armed Forces Institute of Pathology; 1992. Atlas of tumor pathology, Third Series Fascicle 5.
18. Kuran O. Sistematik anatomi. İstanbul: Filiz Kitabevi, 1983; s.579-83.
19. LiVolsi AV. Surgical pathology of the thyroid. Philadelphia: W.B. Saunders Company, 1990.
20. Kayalı H. Özel histoloji. İstanbul: İstanbul Üniv. Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Yayınları, 1992; s.172-80.
21. Junqueira LC, Carneiro J. Basic histology text&atlas.11th.ed. The McGraw-Hill Companies, 2007; ch 20.
22. Öz F. Tiroid lezyonları atlası. İstanbul: Medikal Yayıncılık, 2005.
23. Bauer CD, McPhee SJ. Thyroid disease. In: McPhee SJ Lingappa RV, Ganong W, Lange JD (Ed.) Pathophysiology of disease. 2nd Ed. United States of America: Simon& Schuster Company, 1995; p.470-87.
24. Ríos Moreno MJ, Galera-Ruiz H, De Miguel M, López MI, Illanes M, Galera-Davidson H. Immunohistochemical profile of solid cell nest of thyroid gland. Endocr Pathol 2011; 22: 35-9.
25. Eloy C, Vinagre J, Cameselle-Teijeiro J, Paiva ME, Soares P, Sobrinho-Simões M. Tumor- in -tumor of the thyroid with basaloid differentiation: A lesion with a solid cell nest neoplastic component. Int J Surg Pathol 2011; 19(2) 276-80.
26. Reis- Filho JS, Preto A, Soares A, Ricardo S, Teijeiro CJ, Sobrinho- Simões M. P63 expression in solid cell nest of the thyroid: Further for a stem cell orijin. Mod Pathol 2003; 16 (1): 43-8.
27. Guyton AC (Çeviri: N. Gökhan, H. Çavuşoğlu) Textbook of medical physiology. 7th ed. İstanbul: Nobel Tıp Kitapevi, 1986; p.1293-309.

28. Quezado M, Merino MJ. The Endocrine System. In: Rubin R, Strayer DS, Rubin E (Eds.). Rubin's pathology 6th ed. China: Lippincott Williams & Wilkins, 2012; ch:21, 1046-61.
29. Solares CA, Penalonzo MA, Xu M, Orellana E. Occult papillary thyroid carcinoma in postmortem species: prevalence at autopsy. *Am J Otolaryngol* 2005; 26(2): 87–90.
30. Kovacs G, Gonda G, Vadasz G, Ludmany E, Uhrin K, Görömbey Z, et al. Epidemiology of thyroid microcarcinoma found in autopsy series conducted in areas of different iodine intake. *Thyroid* 2005;15(2): 152-7.
31. Pakiş I, Karayel F, Sav MA, Turan AA, Akyıldız EÜ, Koç S. Adli otopsilere tiroid patolojileri (180 olgu). *Türkiye Ekopatoloji Dergisi* 2004; 10(3-4):109-13.
32. Mitselou A, Vougiouklakis T, Peschos D, Dallas P, Agnantis NJ. Occult thyroid carcinoma. A study of 160 cases. The first report for the region of Epirus-Greece [abstract]. *Anticancer Res* 2002; 22(1A): 427-32.
33. Neuhold N, Kaiser H, Kasarer K. Latent carcinoma of the thyroid in Austria: a systematic autopsy study. *Endocr Pathol* 2001; 12(1): 23-31.
34. Avetisian IL, Petrova GV. Latent thyroid pathology in residents of Kiev, Ukraine [abstract]. *J Environ Pathol Toxicol Oncol.* 1996;15(2-4):239-43.
35. Chong PY. Thyroid carcinomas in Singapore autopsies [abstract]. *Pathology* 1994; 26(1):20-2.
36. Martinez-Tello FJ, Martinez-Cabruja R, Fernandez-Martin J, Lasso-Oria C, Ballestin-Carcavilla C. Occult carcinoma of the thyroid. A systematic autopsy study from Spain of two series performed with two different methods. *Cancer* 1993; 71(12): 4022-9.
37. Furmanchuk AW, Ruossak N, Ruchti C. Occult thyroid carcinomas in the region of Minsk, Belarus. An autopsy study of 215 patients. *Histopathology* 1993; 23(4): 319-25.
38. Autelitano F, Santeusanio G, Mauriello A, Autelitano M, Palmieri G, Orlandi A et al. Latent pathology of the thyroid: an epidemiological and statistical study of thyroids sampled during 507 consecutive autopsies [abstract]. *Ann Ital Chir* 1992; 63(6): 761-81.
39. Yamamoto Y, Maeda T, Izumi K, Otsuka H. Occult papillary carcinoma of the thyroid. A study of 408 autopsy cases. *Cancer* 1990; 65(5): 1173-9.
40. Ottino A, Pianzola HM, Castelletto R. Occult papillary carcinoma at autopsy in La Plata, Argentina. *Cancer* 1989; 64(2): 547-51.
41. Bisi H, Fernandes VS, de Camargo RY, Koch L, Abdo AH, de Brito T. The prevalence of unsuspected thyroid pathology in 300 sequential autopsies with special reference to incidental carcinoma. *Cancer* 1989;64(9):1888-93.
42. Arellano L, Ibarra A. Occult carcinoma of the thyroid gland. *Pathol Res Pract* 1984; 179(1): 88–91.

43. Siegal A, Modan M. Latent carcinoma of thyroid in Israel: A study of 260 autopsies [abstract]. *Isr J Med Sci* 1981;17(4):249-53.
44. Bondeson L, Ljungberg O. Occult thyroid carcinoma at autopsy in Malmö, Sweden. *Cancer* 1981; 47(2): 319-23.
45. Sobrinho-Simoes AA, Sambade MC, Gonçaves V. Latent thyroid carcinoma at autopsy: A study from Oporto, Portugal. *Cancer* 1979; 43(5): 1702-6.
46. Cassol AC, Asa LS. Molecular pathology of thyroid cancer. *Diagn Histopathol* 2011;17(3):124-39.
47. Polat İ. Tiroid karsinomlarında sitokeratin-19, yüksek molekül ağırlıklı keratin, galektin-3 ve hbme-1 ekspresyonunun ayırıcı tanıdaki yeri (Tez) Edirne: Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi; 2006.
48. Komorowski AR, Hanson AG. Occult thyroid pathology in the young adult: An autopsy study of 138 patients without clinical thyroid disease. *Hum Pathol* 1988;19(6):689-96.
49. World Health Organization International Agency for Research on Cancer. <http://globocan.iarc.fr/factsheet.asp>
50. Bildirici K, DüNDAR E, Öner Ü, Paşaoğlu Ö, Topçu İ, Yaşar B. Tiroid glandın papiller mikrokarsinomu. *Patoloji Bülteni* 2000; 17(2): 94-7.
51. Gülben K, Berberoğlu U, Celen O, Mersin HH. Incidental papillary microcarcinoma of the thyroid: factors affecting lymph node metastasis. *Langenbecks Arch Surg* 2008; 393(1)25-9.
52. Karagülle E, Yildirim S, Karakayali F, Turk E, Moray G. Malignancy rates in operated patients with hyperthyroidism in an area of endemic goiter. *Int Surg* 2009; 94(4):325-9.
53. Kamer E, Ünalp HR, Avcı A, Dere Ö, Peşkersoy M, Tarcan E. Tiroidin rastlantısal papiller mikrokarsinomları. *Endokrinolojide Diyalog* 2011; 8(3): 116-9.
54. Batman AK. Subtotal ve total tiroidektomi sonrası görülen komplikasyonlar. (Tez) Edirne: Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi; 2006.
55. Harach HR, Escalante DA, Onativia A, Lederer Outes J, Saravia Day E, Williams ED. Thyroid carcinoma and thyroiditis in an endemic goitre region before and after iodine prophylaxis. *Acta Endocrinol (Copenh)* 1985; 108(1):55-60.
56. Harach HR, Williams ED. Thyroid cancer and thyroiditis in the goitrous region of Salta, Argentina, before and after iodine prophylaxis. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1995; 43(6): 701-6.
57. Harach HR, Escalante DA, Day ES. Thyroid cancer and thyroiditis in Salta, Argentina: a 40-yr study in relation to iodine prophylaxis. *Endocr Pathol* 2002; 13(3): 175-81.
58. <http://www.resmigazete.gov.tr/main.aspx?home=http://www.resmigazete.gov.tr/arsiv/23397.pdf&main=http://www.resmigazete.gov.tr/arsiv/23397.pdf>

59. Sampson RJ, Woolner LB, Bahn RC, Kurland LT. Occult thyroid carcinoma in Olmsted County, Minnesota: Prevalence at autopsy compared with that in Hiroshima and Nagasaki, Japan. *Cancer* 1974; 34: 2072-6.
60. Dean DS, Gharib H. Epidemiology of thyroid nodules. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2008; 22(6): 901-11.
61. Welker MJ, Orlov D. Thyroid nodules. *Am Fam Physician*. 2003; 67(3): 559-66.
62. Hurtado-López LM, Basurto-Kuba E, Montes de Oca-Durán ER, Pulido-Cejudo A, Vázquez-Ortega R, Athié-Gutiérrez C. Prevalence of thyroid nodules in the Valley of Mexico. *Cir Cir* 2011; 79(2): 114-7.
63. Yabanoğlu H, Aydoğan C, Sahilioğlu E. Multinodüler guatr nedeniyle bilateral total tiroidektomi yapılan hastalarda rastlantısal tiroid papiller ve mikropapiller karsinom sıklığı. *Endokrinolojide Diyalog* 2012, 9(1): 7-11.
64. Fink A, Tomlinson G, Freeman JL, Rosen IB, Asa SL. Occult micropapillary carcinoma associated with benign follicular thyroid disease and unrelated thyroid neoplasms. *Mod Pathol* 1996; 9(8): 816-20.
65. Franssila KO, Harach HR. Occult papillary carcinoma of the thyroid in children and young adults. A systemic autopsy study in Finland. *Cancer* 1986; 58(3): 715-9.
66. Kurashima C, Hirokawa K. Focal lymphocytic infiltration in thyroids of elderly people. Histopathological and immunohistochemical studies [abstract]. *Surv Synth Pathol Res* 1985; 4 (5-6):457-66.
67. Onak Kandemir N, Barut F, Keser S, Karadayı N, Bektaş S, Doğan Gün B ve ark. Tiroid papiller karsinomlarında kronik lenfositik tiroidit ve tümörü infiltre eden lenfosit birlikteliği. *Türk Onkoloji Dergisi* 2009; 24(4): 172-6.
68. Scopa CD, Petrohilos J, Spiliotis J, Melachrinou M. Autopsy findings in clinically normal thyroids a study in southwestern Greek population. *Int J Surg Pathol* 1993; 1(1): 25-31.
69. Cameselle-Teijeiro J, Abdulkader I, Pérez-Becerra R, Vázquez-Boquete A, Alberte-Lista L, Ruiz-Ponte C, Forteza J. BRAF mutation in solid cell nest hyperplasia associated with papillary thyroid carcinoma. A precursor lesion? *Hum Pathol* 2009; 40(7): 1029-35.

EKLER

Ek 1

T.C. TRAKYA ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ DEKANLIĞI
GİRİŞİMSEL OLMAYAN KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU Edirne, Türkiye

ARAŞTIRMA BAŞVURUSU ONAYIBAŞVURU BİLGİLERİ	PROTOKOL KODU	TÜTF-GOKAEK 2012/189				
	PROTOKOL ADI	Adli Otopsilerde Tiroid Papiller Karsinom Prevelansı				
	SORUMLU ARAŞTIRICI ÜNVANI / ADI	Prof. Dr. Filiz ÖZYILMAZ				
	ARAŞTIRMA MERKEZİ					
	DESTEKLEYİCİ					
	ARAŞTIRMAYA KATILAN MERKEZLER	Tek Merkez Ulusal	Çok Merkez Uluslararası			
KARAR BİLGİLERİ	Karar No: 21/08	Tarih: 17.10.2012				
	Üniversitemiz Tıp Fakültesi Patoloji Anabilim Dalı Öğretim Üyesi Prof. Dr. Filiz ÖZYILMAZ'ın sorumluluğunda yapılması planlanan ve yukarıda başvuru bilgileri verilen Araş. Gör. Dr. Meltem AZATÇAM'ın tez çalışmasının araştırma başvuru dosyası ve ilgili belgeler araştırmanın gerekçe, amaç, yaklaşım ve yöntemleri dikkate alınarak incelenmiş, araştırmaya ilişkin giderlerin gönüllüye ve/veya bağlı bulunduğu sosyal güvenlik kurumuna ödetilmediği koşullarda gerçekleştirilmesinde etik ve bilimsel standartlar açısından sakınca bulunmadığına mevcudun oy birliği ile karar verilmiştir.					
ETİK KURUL BİLGİLERİ						
ÇALIŞMA ESASI	Helsinki Bildirgesi, İyi Klinik Uygulamalar Kılavuzu, TÜTF-GOKAEK Yönergesi					
ÜYELER						
Ünvan/Ad/ Soyadı	Uzmanlık Dalı	Kurumu	Cinsiyeti	İlişki(*)	Katılım (**)	İmza
Prof. Dr. Ç. Hakan KARADAĞ Başkan	Tıbbi Farmakoloji	T.Ü.T.F. Tıp Fakültesi Farmakoloji A.D.	E	E <input type="checkbox"/> H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/> H <input type="checkbox"/>	
Doç. Dr. Hasan ÜMIT Başkan Yardımcısı	İç Hastalıkları	T.Ü.T.F. İç Hastalıkları A.D.	E	E <input type="checkbox"/> H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/> H <input type="checkbox"/>	
Prof. Dr. Ülfet VATANSEVER ÖZBEK Üye	Çocuk Sağ. ve Hast.	T.Ü.T.F. Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları A.D.	K	E <input type="checkbox"/> H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/> H <input type="checkbox"/>	
Yrd. Doç. Dr. F. Nesrin TURAN Üye	Biyoistatistik	T.Ü.T.F. Biyoistatistik A.D.	K	E <input type="checkbox"/> H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/> H <input type="checkbox"/>	
Yrd. Doç. Dr. Hilmi TOZKIR Üye	Tıbbi Biyoloji	T.Ü.T.F. Tıbbi Biyoloji A.D.	E	E <input type="checkbox"/> H <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/> H <input type="checkbox"/>	-
Yrd. Doç. Dr. Esin KARLIKAYA Üye	Tıp Tarihi ve Etik	T.Ü.T.F. Tıp Tarihi ve Etik A.D.	K	E <input type="checkbox"/> H <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/> H <input type="checkbox"/>	-
Yrd. Doç. Dr. Selma Arzu VARDAR Üye	Fizyoloji	T.Ü.T.F. Fizyoloji A.D.	K	E <input type="checkbox"/> H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/> H <input type="checkbox"/>	
Doç. Dr. Sedat ÜSTÜNDAĞ Üye	İç Hastalıkları	T.Ü.T.F. İç Hastalıkları A.D.	E	E <input type="checkbox"/> H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/> H <input type="checkbox"/>	
Doç. Dr. Burcu TOKUÇ Üye	Halk Sağlığı	T.Ü.T.F. Halk Sağlığı A.D.	K	E <input type="checkbox"/> H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/> H <input type="checkbox"/>	
Prof. Dr. Koray ELTER Üye	Kadın Hastalıkları ve Doğum	T.Ü.T.F. Kadın Hastalıkları ve Doğum A.D.	K	E <input type="checkbox"/> H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/> H <input type="checkbox"/>	
Yrd. Doç. Dr. Rughül KÖSE ÇINAR Üye	Ruh Sağlığı ve Hastalıkları	T.Ü.T.F. Ruh Sağ. ve Has. A.D.	K	E <input type="checkbox"/> H <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/> H <input type="checkbox"/>	-
Prof. Dr. Recep YAĞIZ Üye	Kulak, Burun ve Boğaz Hastalıkları	T.Ü.T.F. K.B.B. Hast. A.D.	E	E <input type="checkbox"/> H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/> H <input type="checkbox"/>	
Doç. Dr. Atakan SEZER Üye	Genel Cerrahi	T.Ü.T.F. Genel Cerrahi A.D.	E	E <input type="checkbox"/> H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/> H <input type="checkbox"/>	
Doç. Dr. Berkan DEMİRAL Üye		T.Ü. İktisadi ve İdari Bilimler Fakültesi	E	E <input type="checkbox"/> H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/> H <input type="checkbox"/>	
Avukat Baki KURNAZ Üye		T.Ü. Rektörlüğü	E	E <input type="checkbox"/> H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/> H <input type="checkbox"/>	

*Araştırma ile ilişki
**Toplantıda Bulunma

Prof. Dr. Recep YAĞIZ
Dekan a.
Dekan Yardımcısı

Ek 2

T.C. TRAKYA ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ DEKANLIĞI
GİRİŞİMSEL OLMAYAN KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU Edirne, Türkiye

ARAŞTIRMA BAŞVURUSU ONAYIBASVURU BİLGİLERİ	PROTOKOL KODU	TÜTF-GOKAEK 2012/189		
	PROTOKOL ADI	Adli Otopsielerde Tiroid Papiller Karsinom Prevelansı		
	SORUMLU ARAŞTIRICI ÜN VANI / ADI	Prof. Dr. Filiz ÖZYILMAZ		
	ARAŞTIRMA MERKEZİ			
	DESTEKLEYİCİ			
	ARAŞTIRMAYA KATILAN MERKEZLER	Tek Merkez Ulusal	Çok Merkez Uluslararası	
KARAR BİLGİLERİ	Karar No: 13/01	Tarih: 11.06.2013		
	Üniversitemiz Tıp Fakültesi Patoloji Anabilim Dalı Öğretim Üyesi Prof. Dr. Filiz ÖZYILMAZ'ın sorumluluğunda yapılması planlanan ve yukarıda başvuru bilgileri verilen Araş. Gör. Dr. Meltem AZATÇAM'ın tez çalışmasının araştırma başvuru dosyası ve ilgili belgeler araştırmanın gerekece, amaç, yaklaşım ve yöntemleri dikkate alınarak incelenmiş, çalışmanın adının "Otopsielerde Tiroid Papiller Karsinom Prevelansı" şeklinde değiştirilmesinin uygun olduğuna araştırmaya mevcudun oy birliği ile karar verilmiştir.			
ETİK KURUL BİLGİLERİ				
ÇALIŞMA ESASI Helsinki Bildirgesi, İyi Klinik Uygulamalar Kılavuzu, TÜTF-GOKAEK Yönergesi				

ÜYELER

Ünvan/Ad/ Soyadı	Uzmanlık Dalı	Kurumu	Cinsiyeti	İlişki(*)	Katılım (**)	İmza
Prof. Dr. Ülfet VATANSEVER ÖZBEK Başkan	Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları	T.Ü.T.F Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları A.D.	K	E <input type="checkbox"/> H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/> H <input type="checkbox"/>	
Yrd. Doç. Dr. Esin KARLIKAYA Başkan Yardımcısı	Tıp Tarihi ve Etik	T.Ü.T.F. Tıp Tarihi ve Etik A.D.	K	E <input type="checkbox"/> H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/> H <input type="checkbox"/>	
Prof. Dr. Ç. Hakan KARADAĞ Üye	Tıbbi Farmakoloji.	T.Ü.T.F Tıbbi Farmakoloji A.D.	E	E <input type="checkbox"/> H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/> H <input type="checkbox"/>	
Yrd. Doç. Dr. F. Nesrin TURAN Üye	Biyostatistik	T.Ü.T.F. Biyoistatistik A.D.	K	E <input type="checkbox"/> H <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/> H <input type="checkbox"/>	
Yrd. Doç. Dr. Hilmi TOZKIR Üye	Tıbbi Genetik	T.Ü.T.F. Tıbbi Genetik A.D.	E	E <input type="checkbox"/> H <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/> H <input type="checkbox"/>	
Doç. Dr. Hasan ÜMİT Üye	İç Hastalıkları	T.Ü.T.F. İç Hastalıkları A.D.	E	E <input type="checkbox"/> H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/> H <input type="checkbox"/>	
Doç. Dr. Selma Arzu VARDAR Üye	Fizyoloji	T.Ü.T.F. Fizyoloji A.D.	K	E <input type="checkbox"/> H <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/> H <input type="checkbox"/>	
Doç. Dr. Sedat ÜSTÜNDAĞ Üye	İç Hastalıkları	T.Ü.T.F. İç Hastalıkları A.D.	E	E <input type="checkbox"/> H <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/> H <input type="checkbox"/>	
Doç. Dr. Burcu TOKUÇ Üye	Halk Sağlığı	T.Ü.T.F. Halk Sağlığı A.D.	K	E <input type="checkbox"/> H <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/> H <input type="checkbox"/>	
Prof. Dr. Koray ELTER Üye	Kadın Hastalıkları ve Doğum	T.Ü.T.F. Kadın Hastalıkları ve Doğum A.D.	E	E <input type="checkbox"/> H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/> H <input type="checkbox"/>	
Yrd. Doç. Dr. Rugül KÖSE ÇINAR Üye	Ruh Sağlığı ve Hastalıkları	T.Ü.T.F. Ruh Sağ. ve Has. A.D.	K	E <input type="checkbox"/> H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/> H <input type="checkbox"/>	
Prof. Dr. Recep YAĞIZ Üye	Kulak, Burun ve Boğaz Hastalıkları	T.Ü.T.F. K.B.B. Hast. A.D.	E	E <input type="checkbox"/> H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/> H <input type="checkbox"/>	
Doç. Dr. Atakan SEZER Üye	Genel Cerrahi	T.Ü.T.F. Genel Cerrahi A.D.	E	E <input type="checkbox"/> H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/> H <input type="checkbox"/>	
Doç. Dr. Berkan DEMİRAL Üye		T.Ü. İktisadi ve İdari Bilimler Fakültesi	E	E <input type="checkbox"/> H <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/> H <input type="checkbox"/>	
Avukat Baki KURNAZ Üye		T.Ü. Rektörlüğü	E	E <input type="checkbox"/> H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/> H <input type="checkbox"/>	

*Araştırma ile ilişki
**Toplantıda Bulunma

Prof. Dr. Recep YAĞIZ
Dekan a.
Dekan Yardımcısı