

T.C.
İstanbul Üniversitesi
Cerrahpaşa Tıp Fakültesi
Patoloji Anabilim Dalı
Başkanı:
Prof.Dr.Feriha ÖZ

33100

**TİROİDİN PAPİLLER KARSİNOMUNUN
VARYANLARI VE METASTATİK
DAVRANIŞININ DEĞERLENDİRİLMESİ**

(Uzmanlık Tezi)

Dr.S.Hilâl AKI

T.C. YÜKSEKÖĞRETİM KURULU
DOKÜMANTASYON MERKEZİ

İstanbul - 1995

TEŞEKKÜR

Patoloji bilimini ve bu bilimde geniş düşünmeyi öğreten hiçbir fedakarlıktan kaçınmayan her konuda olduğu gibi bu tezin hazırlanmasında büyük emeği geçen Anabilim Dalı Başkanı Hocam Prof.Dr.Feriha ÖZ'e ve tüm değerli hocalarıma, tezimin laboratuvar aşamasında destek olan Biyolog arkadaşlarıma, DNA Akım Sitometrik çalışmamdaki büyük yardımlarından dolayı Dr.Altan Yalçınar'e ve tüm düzen laboratuvarları grubu çalışanlarına, istatistik çalışmamda yardımlarından dolayı Yrd.Doç.Dr.Selçuk Köksal ve Dr.Günay Can'a, Nükleer Tıp Anabilim Dalına, bana maddi ve manevi destek veren asistan arkadaşlarıma, Patoloji Anabilim Dalı persone-line teşekkür ederim.

KISALTMALAR

WHO	:	Dünya Sağlık Örgütü
TSH	:	Tiroidi stimüle eden hormon
Ark;	:	Arkadaşlar
EMA	:	Epitelyal membran antijen
CEA	:	Karsinoembriyonik antijen

İÇİNDEKİLER

	<u>Sayfa</u>
GİRİŞ VE AMAÇ	1
GENEL BİLGİLER	3
GEREÇ VE YÖNTEM	20
BULGULAR	24
TARTIŞMA	48
SONUÇ VE ÖZET	62
KAYNAKLAR	65
RESİMLER	74

GİRİŞ VE AMAÇ

Tiroid dokusunun kanserleri nadir görülen tümörlerdir. Erken tanı olanaklarının artması, hastalığın daha iyi tanınması ve bu hastalığa daha fazla ilgi gösterilmesi nedeniyle bu organın karsinom sıklığı giderek artmaktadır(1).

Diğer organ karsinomlarının % 1.3'ünü oluşturan tiroid kanserinin mortalitesi diğer endokrin organ tümörlerine eş ya da biraz daha fazla olmasına karşın, kanserlere bağlı ölümlerin % 1'i kadardır. Ancak tiroid karsinomlarına bağlı ölüm % 9 olup, bu değer tiroidologlar tarafından oldukça yüksek bir oran olarak kabul edilmektedir(2).

Tiroid karsinomlarında prognozu etkileyen bazı faktörler mevcuttur; yaş, cinsiyet, tümörün histolojik tipi ve evresi başta gelenlerdir(3,4).

Tiroid karsinomları içerisinde en yavaş seyirli olanının papiller karsinom olduğu çok iyi bilinmektedir. Ancak papiller kanseri olan bir hastanın prognozu, diğer papiller karsinomludan çok farklı olabilmektedir. Bu farklılık genelde papiller karsinomların alt tipleri ile ilgili olduğu gibi cinsiyet, yaş ve evre ile sıkı ilişki göstermektedir. Bunlar dışında Okult bir papiller karsinomlu bir hastada lenf bezi metastazı yapmaz iken bir diğerinde multipl lenf bezi metastazı göstermektedir(3,4). Anabilim Dalımızda da gözlemlediğimiz bu tür çelişkili klinik seyir ve son yıllarda önem kazanmış

histopatolojik ayrıntılar ve bunun prognozla ilişkisi bizi Papiller tiroid karsinomunu incelemeye yöneltti.

Çalışmamızda papiller tiroid karsinomlarının alt tipleri üzerinde durulup, bu alt tipler incelendi. Klinik bulguları ve lenf bezi metastazı ile, alt tip ve histolojik ayrıntılar arasında ilişki arandı.



GENEL BİLGİLER

TİROİD BEZİNİN TÜMÖRLERİ

Tiroid bezinin neoplazmalarının büyük bir bölümünü primer ve epitelyal olanlar oluşturmaktadır(5).

Tiroid neoplazmaları hücre tipine göre 3 ana grup oluşturmaktadır(5).

- Foliküler diferansiyasyon gösteren tümörler
- C hücre diferansiyasyonu gösteren tümörler
- Foliküler ve C hücre diferansiyasyonu gösteren tümörler

İlk grup, vakaların tümünün % 95'ini oluşturmaktadır.

Selim tümörleri ve alt grupları Tablo 1'de gösterilmiştir.

Tablo 1 :

Selim tümörleri

-
- Adenom
 - Foliküler adenom
 - Basit (kolloid içeren)
 - Mikrofolliküler
 - Trabeküler (hyalin hücre içeren)
 - Hurthle hücreli (oksifil)
 - Atipik
 - Papiller hiperplazili adenom
 - Taşlı yüzük hücreli adenom
 - Papiller adenom
 - Diğerleri: Hemanjiom, leiomyom, selim teratom
-

HABİS TÛMÖRLERİ

Tiroid kanserleri daha çok gençlerde görülen ve minimal morbiditesi olan nadir tümörlerdir. Amerika Birleşik Devletleri'nde tüm kanserlerin % 1'ini oluşturmakta olup ölüm oranı % 0,2'dir(3,5,6).

Tiroid kanserlerinde mortalite oranı diğer tümörlere bağlı ölümlere göre düşüktür. Ancak endokrin organların malign tümörlerine bağlı ölümlerde, over tümörleri dışında birinci sırayı almaktadır(2).

Dünya Sağlık Örgütüne (WHO)(7) göre tiroidin habis tümörlerinin sınıflaması ve sıklığı Tablo 2'de görülmektedir.

Tablo 2

<i>Tip</i>	<i>Sıklık (%)</i>
Papiller karsinom	60-70
Foliküler karsinom	20-25
Meduller karsinom	5-10
Azdiferansiye karsinom	10
Epidermoid karsinom	<1
Diğerleri (lenfoma, sarkom, metastatik karsinom)	<1

Bazı araştırmacılar da tiroid kanserlerini biyolojik davranışlarına göre iyi diferansiye ve azdiferansiye karsinom olarak sınıflamışlardır. En sık görülen Papiller ve Foliküler karsinomlar iyi diferansiye olarak bilinirler ve tüm tiroid kanserlerinin % 80-85'ini oluşturmaktadır. Bu tümörler azdiferansiye karsinoma göre daha iyi prognoza sahiptirler(2,5,6,7).

Patogenezi

İyonize radyasyonunun tiroid bezi üzerine karsinojenik etkisi bugün açıkça bilinmektedir. 1920-1960 yılları arasında tinea kapitis, akne, servikal lenfadenopati ve timus büyümesi gibi çeşitli benign durumlarda ocuk ve genç yetişkinlere baş-boyun ve toraks bölgesine uygulanan radyoterapi sonrası 22-25 yıl sonra tiroid karsinomu gelişmiştir. Benzer Şekilde Japonya'da atom bombası sonrası tiroid kanseri görülme sıklığı 30 kat artmıştır. Kanser gelişimi ile doz arasında ilişki saptanmamıştır(6,8).

Bir başka faktör olarak mutant ya da aşırı belirgin onkogenler ile bazı tiroid karsinomları arasında ilişki görülmüştür. Bu onkogenlerle ilgili bulgular her ras genini ilgilendirmektedir. Fakat foliküler adenomlarda da ras geni aktivasyonu gözlenmiştir. Bu tür adenomların iyi diferansiye karsinom olduğu düşünülmektedir. Ayrıca tiroid karsinomlarında c-myc, c-fos, c-erb B ve c-erb B₂/neu onkogenlerinin aşırı olduğu saptanmıştır. C-erb B onkogeni epidermal büyüme faktör α 'yı kodlamaktadır. Bu bulgu tiroid kanserlerinin gelişiminde büyüme faktörlerinin rolü olabileceğini düşündürmektedir(6).

Tiroid kanserlerinde klinik evreleme(9)

- Evre I : Tümör organ içinde sınırlı.
- Evre II : Tümörün evre yumuşak dokulara invazyonu ve servikal lenf düğümüne metastazı mevcut. Servikal lenf düğümleri mobil.
- Evre III : tümör lokal olarak fikse ve/veya servikal lenf düğümleri fikse.
- Evre IV : Uzak metastaz.

PAPİLLER KARSİNOM

Papiller tiroid karsinomu tiroid bezinin habis tümörleri arasında en sık görülenidir ve intrauterin gelişen papiller tiroid karsinomu da bildirilmiştir(2,7,8,9,11).

Papiller tiroid karsinomu herhangi bir yaşta görülebilir. Genellikle 40 yaş civarı yada daha genç yaşlarda görülen tümör, altıncı ve yedinci dekatta ikinci sıklığını oluşturmaktadır(2,6,8,9,10).

Papiller tiroid karsinomunda kadın/erkek oranı 2/1 ile 4/1 arasında değişmektedir(1,2,5,6,7,8,9,10).

Etyopatogenez

Papiller tiroid karsinomunun etyopatogenezinde bazı faktörler sorumlu tutulmaktadır. Bunlar arasında en önemli faktör boyun bölgesine veya toraksa uygulanan radyasyondur. Bu durum gerek hayvan deneylerinde gerekse insanlarda gösterilmiştir. Radyasyonun uygulamasının doğrudan radyoaktif etki ile değil, radyasyona maruz kalan tiroisitlerin ölmesi sonucunda TSH seviyesinin artmasında karsinom gelişiminde sorumlu olabileceği düşünülmektedir(8,12).

Pekçok çalışma tiroid kanserlerinin iyot eksikliği görülen alanlarda olduğunu desteklemektedir. Bir çalışmada ise iyottan zengin bir bölgede papiller karsinom prevalansı, iyottan fakir diğer bir bölgeye göre 5 kat fazla saptanmıştır(8,10).

Tiroidit ile tiroid karsinomu arasında ilişki kurulmuştur. Hashimoto tiroiditi olan hastalarda Papiller karsinom insidansının arttığını gösteren çalışmalar vardır. Clark ve ark.larının(13) bir çalışmada Hashimoto tiroiditli ve soğuk nodüllü vakalarda risk % 25 bulunurken, difüz büyümüş ve belirgin bir nodülü olmayan vakalarda belirgin bir risk artışı saptanmamıştır.

Graves hastalığında Papiller karsinom insidansında artış tartışmalıdır. Burada sorumlu tutulan faktör tiroidi stimule eden immunglobulinin, tiroid karsinomunun genzinde ve büyümesinde rol alan TSH'a benzer etki yaptığıdır(14).

Tedavi amacıyla radyoaktif iyot kullanılan vakalarda tiroid karsinomu gelişimi geçmişte tartışmalıyken, günümüzde karsinom gelişimine etkisi ağırlık kazanmaktadır(12).

Doku uygunluğu antijenleri ile de tiroid karsinomu arasında ilişki olabileceği düşünülmüştür. İkizlerde Familyal Papiller tiroid karsinomu saptanmış ve bir çalışmada HLA-DR7 ile papiller karsinom arasında ilişki gözlenmiştir. Fakat genetik faktörlerin meduller karsinom dışındaki kanserlerde etkisi azdır(10,12,15).

Çocukluk çağı habis tümörleri nedeniyle radyoterapi ve/veya kemoterapi uygulananlarda Papiller tiroid karsinomu insidansı artabilmektedir(10).

Temel Morfolojik Özellikler

Papiller tiroid karsinomu birkaç milimetre çapından, boyun yumuşak dokusu içine geniş infiltrasyon yapacak kadar büyümüş olan boyutlara erişebilmektedir.

Makroskobik olarak tümör elastik kıvamlı, solid, beyaz renkli ve genellikle infiltratiftir. Ancak % 10'dan az vakada tümüyle kapsüllü olabilmektedir. Makroskobik görünüşleri genellikle morfolojik alt grupları ile ilişkilidir. Özellikle adenoma benzeyen iyi sınırlı ve parlak görünüm foliküller varyantlı papiller karsinomda, kısmen veya tamamen kistik değişiklikler Kapsüllü tip papiller karsinomda görülmektedir(6,10,16).

Mikroskobik olarak Papiller karsinomun yapısal özellikleri ve/veya çekirdek özellikleri önemlidir. Tümör papiller ve/veya foliküler yapıdan oluşmaktadır(3,4,10).

Papiller yapı en iyi Kini tarafından incelenmiştir. Papiller yapılar fibrovasküler stromayı örten tek veya çok sıralı kübik ya da alçak silindirik epitelden oluşmaktadır. Bu yapılar dallı budaklı oluşumlardır. Papiller yapıların stroması ödematöz veya hyalinize olabilmektedir. Ayrıca stromada lenfositler, köpüklü makrofajlar, hemosiderin ve nadir olarak yağ dokusu görülebilmektedir(10,17).

Papiller yapılar hemen hemen daima foliküler yapılarla birlikte dir. Papiller ve foliküler yapılar arasındaki oran vakadan vakaya değişmektedir. Foliküler yapılar sıklıkla düzensiz ve tubulerdir. Foliküler yapının belirgin olması tümörün papiller karsinom gibi davranmasını etkilememektedir. Heriki komponenti birarada bulunduran vakalara Foliküler komponentli papiller karsinom veya mikst tip papiller karsinom denilmektedir(6,7,10,16).

Papiller karsinomlarda papiller yapıların varlığı kadar çekirdek özellikleri de önemlidir(6,10). Bu özellikler şu şekilde sıralanabilir;

- Üst üste gelme özelliği gösteren, normal folikül epitel çekirdeğinden daha büyük ve daha ovalimsi, berrak veya buzlu cam özelliğinde çekirdek (= Orphan Annie nüve). Çekirdek zarı oldukça kalındır. Çekirdekçik görülemez.

- Sitoplazmik invajinasyon sonucu çekirdekte psödoinkluzyon veya vakuoller olabilir.

- Çekirdek uzun eksenli boyunca yarıklı şekilde gözlenen nükleer kıvrımlar (nuclear grooves) görülebilir.

Bu çekirdek özellikleri Papiller karsinom için patogonomik değildir. Bu çekirdek özelliklerini göstermeyen Papiller karsinomlarda diğer histolojik özelliklerin araştırılması gereklidir; bunlar papiller yapı ve psammom cisimcikleri(18).

Papiller tiroid karsinomunda mitoz seyrekdir veya yoktur(6,7).

Papiller tiroid karsinom vakalarının % 50'sinde yaygın fibrozis görülmektedir. Fibrozis selüler ve/veya sklerohyalin yapıdadır(16,19).

Psammom cisimcikleri vakaların % 40-50'sindei görülmektedir. Bu konsantrik mikrokalsifikasyonlar papiller yapıların uçlarında, stromasında ve/veya hücreler arasında görülebilir(6,10,16,19).

Papiller karsinom stromasında lenfositik infiltrasyon görülebilmektedir. Bunun nedeni ya tümöre karşı bir reaksiyon ya da daha önce varolan tiroidit olabilir. Bu düşünceler açıklık kazanmamıştır(16,20).

Papiller tiroid karsinomunda vakaların % 20-40'ında fokal veya yaygın skuamöz metaplazi görülebilmektedir(16).

Yukarıdaki özellikleri içeren Papiller tiroid karsinomu Klasik tipte papiller tiroid karsinomu olarak bilinmektedir. Bu özelliklerden farklı başka yapıları olan papiller karsinomlarda bildirilmektedir. Bunların başlıcaları Tablo 3'de belirtildiği gibidir(5,7,10).

Tablo 3 : Papiller tiroid karsinomunun morfolojik alt tipleri

Okult papiller karsinom (papiller mikrokarsinom)
Foliküler tip papiller karsinom
Kapsüllü papiller karsinom
Yüksek silindirik hücreli papiller karsinom (Tall cell)
Prizmatik hücreli papiller karsinom (Columnar cell)
Diğerleri

OKULT PAPİLLER KARSİNOM (PAPİLLER MİKROKARSİNOM)

WHO (1988) tiroid tümörlerinin histolojik sınıflamasında Okult papiller karsinomu 1 cm ve daha küçük çaptaki papiller karsinom için kullanmıştır. Ancak Woolner ve ark.ları 15 mm'nin altındaki tümörler için bu terimi kullanırken, diğer araştırmacılar 4-7 mm çapındaki tümörler için kullanmışlardır(7,21,22,23,24,25).

Okult papiller karsinomun sıklığı çok sayıdaki otopsi serilerinde % 5,6-35,6 arasında bulunmuştur. Bu sonuçlar klinik tablo gösteren karsinoma göre oldukça yüksektir. Ancak budurum incelenen topluluğa ve coğrafi dağılıma göre değişmektedir(23,25).

Klinik tablo oluşturan tiroid karsinomları kadınlarda daha sık görülmesine karşın, Okult papiller karsinom için kadın ve erkek arasında sıklık açısından fark görülmemektedir(21,23,25,26).

Okult papiller karsinom araştırmaların çoğunda 40 yaş civarında görülmektedir. Çocukluk çağında nadirdir. Literatürde bildirilen en genç vaka 11 yaşında erkektir(21,23,24).

Klinik tablo gösteren papiller karsinom çoğunlukla endemik guatr ve iyot eksikliği ile birlikte olmasına rağmen Okult papiller karsinom için böyle bir ilişki saptanmamıştır. Yamamoto ve ark.larına ait çalışmada Okult papiller karsinom adenomatöz guatrlı vakalarda, adenomatöz hiperplazisi olmayan vakalara göre daha sıktır(25).

Makroskopik olarak tümör sıklıkla kapsül altında beyaz, sert, kesiti kumlu bir odak şeklinde görülmektedir. Nadir olarak diğer alanlarda da olabilmektedir(21,22,23).

Mikroskopik olarak tümör foliküler ya da papiller yapı oluşturmaktadır. Geniş serilerde tümör çapı ile histolojik özellikleri arasında korelasyon bulunmuştur. 0,5 cm'den küçük tümörler genellikle foliküler yapıda ve belirli sınırlıdır. 0.5 cm'den büyük çaptaki tümörler ise papiller yapıda ve sıklıkla infiltratiftir(23,25).

Takashima ve ark.ları ile Yamashita ve ark.'larına göre sklerozan olmayan tümör papiller karsinom gelişiminin ilk evresini oluşturmaktadır. Tümörün büyümesi ve stromal fibrozis kazanması ile diğer papiller yapılar meydana gelmektedir(27,28).

Kapsülsüz sklerozan tip histolojik tipler arasında en invaziv olanıdır ve klinik tablo oluşturabilmektedir(25).

Cerrahi materyallerden yapılan çalışmalarda Okult papiller karsinom Hashimoto tiroiditisini de içeren kronik tiroidit vakalarında yüksek oranda bulunmuştur. Ancak başka bir seride bu ilişki görülmemiştir(25,29).

Solid hücre kümeleri bazı çalışmalarda Okult papiller karsinom ile sıklıkla birlikte görülmüştür. Bu hücre kümelerine kadınlara göre 5 kat daha fazla rastlanmıştır. Ancak bunun sebebi bilinmemektedir(25).

Okult papiller karsinom vakalarının 1/3'ünde servikal lenf düğümünde metastaz bildirilmektedir. Uzak metastaz nadirdir. Okult papiller karsinomda çap üst sınırı 10 mm alınmasına rağmen literatürde 6 mm çapında uzak metastaz yapmış vakalar vardır. Bu nedenle bazı araştırmacılar tarafından, çap 5 mm olarak alınmaktadır(25,30).

İmmunhistokimyasal olarak tümör hücreleri tiroglobulin ve epidermal keratin ile pozitif boyanma göstermektedir(23).

Okult papiller karsinomda prognoz iyidir. Bazı araştırmacılara göre prognoz lenf düğümü tutulum derecesine ve hastanın yaşına bağlıdır(22).

FOLİKÜLER TİP PAPİLLER KARSİNOM (Foliküler varyantlı papiller karsinom)

İlk olarak 1950 yılında Lindsay tarafından Papiller karsinomun bir varyantı olarak tarif edilmiştir. 1977'de Chen ve Rosai tarafından tekrar tariflenmiştir(10).

Foliküler tip papiller karsinom, tamamen foliküler diferansiasyon gösteren, papiller karsinomun berrak çekirdek, psammom cisimcikleri, infiltratif büyüme paternine ve biyolojik davranışına sahip tümör olarak tarif edilmektedir(31,32).

Makroskobik olarak kapsüllü, kapsülsüz veya kısmen kapsüllüdür. Kapsüllüde olsa tiroid içi yayılımı ve davranışı bakımından papiller karsinomun infiltratif karakterini göstermektedir(32).

Foliküler tipte papiller karsinom iki alt gruba ayrılmaktadır; difüz foliküler ve makrofoliküler tip(31,32).

Diffüz foliküler tip papiller karsinom klinikte hipertrioidi bulgularını gösteren ve Graves hastalığını taklit eden bir histoloji göstermektedir. Bu tipte vakaların çoğunda akciğer metastazı olduğu bildirilmektedir(32).

Makrofoliküler tip Albores-Saavedra ve ark., tarafından 200 papiller karsinomun retrospektif incelenmesi sonrası tanımlanmıştır. Mikroskobik olarak adenomatöz hiperplaziyi taklit etmektedir. Tanıda histolojik olarak incelenen foliküllerin 200 mikrondan geniş çaplı ve bu folikül yapılarının % 50'sinden fazlasının büyük çaplı olması gerekmektedir. Kolloid ile dolu makrofoliküler yapılar adenomatöz hiperplazi ya da makrofoliküler adenomla karışabilmektedir. Ancak çekirdek özellikleri tanıda önem kazanmaktadır. Makrofoliküler yapıyı metastazlarında genellikle koruduğu bildirilmektedir(31,32).

Foliküler tip papiller karsinomun prognozu Klasik tip papiller karsinoma benzemektedir. Ancak bazı geniş serilerde boyun dışındaki alanlara metastaz Klasik tip papiller karsinoma göre daha yüksek orandadır(16,32).

KAPSÜLLÜ PAPİLLER KARSİNOM

Bu tip papiller karsinomun tüm papiller karsinomlar içindeki sıklığı % 8-13'dür.

Makroskobik olarak tamamen kapsüllü olup, adenoma benzemektedir(10,33).

Mikroskobik olarak kapsül ve papiller karsinomun sitolojik özelliklerini gösteren foliküler yapılar veya tamamen papiller yapılardan oluşmaktadır(33).

Kapsüllü papiller karsinomda kapsülde fokal invazyon görülebilmektedir. Bazen kapsül invazyonu yapmaksızın lenf düğümü metastazı oluşturmaktadır. Lenfatik metastazları, invaziv papiller karsinomlarınkinden daha azdır(33).

Metastaz gösteren kapsüllü papiller karsinom ile metastaz göstermeyenler arasında tümör çapı, hastanın yaşı, kapsül invazyonu ve kapsül kalınlığı bakımından fark bulunmamıştır(33).

Kapsüllü papiller tiroid karsinomu, Klasik tip papiller karsinomun öncülü olarak düşünülmektedir. Woolner ve ark., klasik tip yaygın rezidüv kapsüle ait bulgular saptamışlardır. Bu nedenle de Kapsüllü papiller karsinomu, Klasik tip papiller karsinomun erken ve yavaş büyüyen formu olarak düşünülmektedir(10,33).

Kapsüllü papiller tiroid karsinomlarında uzak metastaz veya tümöre bağlı ölüm insidansı hemen hemen sıfırdır(10,33).

DİFFÜZ SKLEROZAN TİP PAPİLLER KARSİNOM

Bu nadir tip ilk olarak Crile ve Fisher tarafından 1953 yılında neoplastik nodül olmaksızın kronik tiroidit özelliği gösteren sporadik bir vaka olarak bildirilmiştir. 1989'da Vickery ve ark.1 bu tip için "Diffüz sklerozan tip papiller karsinom" terimini kullanmışlardır(34,35).

Papiller karsinomların % 2,8-3,8'ini oluşturmaktadır(36).

Vakalar sıklıkla genç yaştaki kadınlardır(32,36).

Vakaların çoğu tiroidin tek veya çift taraflı büyümesi ve serumda antitiroid antikörlerinin bulunması nedeniyle klinikte Hashimoto tiroiditi tanısı almıştır(34,35).

Histolojik olarak; (a) bir veya her iki lobda diffüz tutulum, (b) lenf damarı içinde çok sayıda mikropapiller yapılar, (c) yaygın skuamöz metaplazi, (d) çok sayıda psammom cisimcikleri, (e) lenf folikülü oluşturan lenfosit infiltrasyonu, (f) aşırı fibrozis ile karakterizedir. Bu özelliklerin hepsi Klasik tip papiller karsinomda görülebilmektedir. Ancak Diffüz tip papiller karsinomda bütün özelliklerin birarada olması gereklidir(34,35,37).

Chan ve ark., tümördeki sklerotik komponenti lenf yollarının tümör hücreleri ile invazyonu ve obliterasyonu sonucu bu yolların yıkılıp proteinlerin sızıntısı nedeniyle fibrozise sebep oldukları şeklinde yorum getirmişlerdir. Ancak bu hipotez bir lob için geçerli olurken, diffuz tutu-

lum için geçerli olmamıştır. Daha çok bu sklerozisin pek çok papiller karsinomda görülen fibrotik reaksiyonun abartılı şekli olduğu da düşünülmektedir(36).

Tümörün prognozu henüz tartışmalıdır. Bazı araştırmacılara göre lenf yolları ile erken yayılım nedeniyle prognoz kötü olmasına rağmen 16 yıl takipli bazı araştırmacıların çalışmalarında prognozun iyi olduğu belirtilmektedir(34,35).

Son yıllarda yapılan çalışmalarda tümörde immunhistokimyasal olarak S-100 proteini ile pozitif boyanan dendritik hücreler ile prognoz arasında ilişki görülmüştür. Belirgin dendritik hücre infiltrasyonu görülen Diffuz sklerozan tip papiller karsinomda prognozun daha iyi olduğu belirtilmektedir(38,39).

YÜKSEK SİLİNDİRİK HÜCRELİ PAPİLLER KARSİNOM

İlk olarak 1976 yılında Hawks ve Hazard tarafından tanımlanmıştır(40).

Hawks ve Hazard'a göre bu tümör ileri yaşlarda görülmektedir ve hasta hekime başvurduğunda genellikle büyük çaplara erişmiştir(40,41).

Histolojik olarak tümör tümüyle dallanmalar gösteren papiller yapılardan oluşmaktadır. Papiller yapıları örten hücreler silindirik, çekirdekleri bazal yerleşimli ve sitoplazmaları oksifiliktir. Silindirik hücrelerin yükseklik/genişlik oranı genellikle 2/1'den daha büyük görülmektedir(40,41).

Mitoz yüksektir(41).

Ultrastrüktürel olarak tümör hücrelerinde bol mitokondri saptanmıştır(40,41).

Yüksek silendirik hücreli papiller karsinomun prognozu Klasik tip papiller karsinoma göre oldukça kötü olup, yüksek mortalite göstermektedir(40,41).

Lokal nüks, servikal lenf düğümü metastazı trakea invazyonu ve uzak metastaz oldukça sık görülmektedir(40,41).

İyi diferansiye papiller karsinomun bu varyantının bu kadar agresif davranışının nedeni belli değildir(40).

PRİZMATİK HÜCRELİ PAPİLLER KARSİNOM

İlk olarak Evans tarafından 1986 yılında tanımlanmıştır. Daha sonra Sabrinho-Simones ve ark.ı tarafından bir vaka daha bildirilmiştir(42,43).

Literatürde bildirilen vakalarda makroskobik olarak tümör büyük çapta ve kapsülsüzdür(42,43).

Mikroskopik olarak papiller yapılar belirgin ve papiller yapıyı örten hücreler yüksek silendirik (prizmatik) olup, çekirdek gerçek veya psödostratifikasyon göstermektedir. Sitoplazma dar ve soluktur. Klasik papiller karsinomun çekirdek özellikleri ve psammom cisimcikleri pek görülmemektedir. Arada igsi hücreler, mikropapiller yapılar ve mikrofoliküller görülebilmektedir(42,43).

Literatürlerde bildirilen vakalarda sık olarak lenf düğümü ve uzak metastaz görülmekte olup, vakalar metastaz nedeniyle ortalama 2-3 yıl içerisinde kaybedilmiştir(42,43).

Papiller tiroid karsinomun diğer morfolojik alt tipleri

Oldukça nadir görülmektedirler. Bunlar; lipomatöz stromalı, fasiitis benzeri stroma gösteren, oksifil hücreli tip, kribriform, solid ve tubuler yapılar gösteren tiplerdir(10,17).

PAPİLLER TİROİD KARSİNOMUNDA PROGNOSTİK FAKTÖRLER

Yaş: 50 yaşın üzerindeki vakalarda daha genç olanlara göre prognoz daha kötüdür. Papiller karsinoma bağlı ölümlerin hemen hemen çoğu 40 yaşından sonra görülmektedir(3,4,16,44).

Cinsiyet: Kadınlarda prognoz çoğu serilerde erkeklere göre daha iyi bulunmasına karşın, bazı serilerde belirgin fark görülmemiştir(3,4,16,44).

Tiroid dışı yayılım: Prognozu kötü yönde etkileyen faktörlerin başında gelmektedir. Woolner ve ark.nın çalışmasında 5 ve 10 yıllık sağkalam oranı tiroidde sınırlı papiller karsinom için % 86-94 arasında değişirken, tiroid dışı yumuşak dokulara invazyon olan vakalarda bu oranın % 54'e düştüğü belirtilmektedir. Makroskobik olarak tiroid dışı yayılım tespit edilen vakalarda prognoz daha kötü seyretmektedir(16,45,46).

Mikroskopik tipler: Morfolojik alt gruplar anlatılırken konu içinde ayrı ayrı prognozları belirtilmiştir.

Tümör çapı: Tümör çapı ile prognoz arasında ters bir uyum mevcuttur. Tümör çapı büyüklüğü ile kapsül invazyonu ve/veya yumuşak dokulara invazyon yapan tümörlerde prognozun çok daha kötü olduğu bildirilmektedir(16,45,46).

Kapsül ve sınır: Kapsüllü ve/veya ekspansif büyüme paterni gösteren tümörlerde prognoz diğerlerine göre daha iyi seyretmektedir(16,45,46).

Multisentrite (birden fazla tümör odağı): Bu vakalarda metastaz insidansı yüksek ve yaşam süresinin daha kısa olduğu belirtilmektedir(16,47).

Uzak metastaz: Birçok seride iyi diferansiye tiroid karsinomlarında uzak metastaz bildirilmektedir. En sık akciğer ve iskelet sistemi metastazı görülmektedir. Uzak metastaz ile prognoz ters ilişki göstermektedir(48,49).

İnsular (azdiferansiye), epidermoid veya anaplastik alanlar: Vakaların % 5'inden daha azında görülmektedir. Bu komponentlerin olması prognozu kötü yönde etkilemektedir(50,51).

Radyasyon: Daha önce radyasyon hikayesi olanlar ile radyasyon hikayesi olmayan vakalar arasında prognoz açısından fark görülmemiştir.

DNA ploidy: Papiller tiroid karsinomunda vakaların büyük bir kısmı DNA diploid, % 20'i anaploid veya az bir kısmı nondiploiddir. Papiller tiroid karsinomunun agresif davranışı ile anaploidi arasında korelasyon olduğu belirtilmektedir(52,53,54).

Papiller tiroid karsinomunda prognozu etkilemeyen faktörler: Papiller ve foliküler yapıların rölatif oranları, fibrozisin varlığı veya yokluğu, solid alanların varlığı veya yaygınlığı, skuamöz metaplazinin olması, psammom cisimciklerin varlığı prognozu etkilememektedir(16).

PAPİLLER TİROİD KARSİNOMUNDA İMMUNHİSTOKİMYASAL ÖZELLİKLER:

Tümör hücrelerinde düşük ve yüksek molekül ağırlıklı keratin pozitifdir. Yüksek molekül ağırlıklı keratin diagnostik açıdan daha önemlidir. Düşük molekül ağırlıklı keratin normal ve hiperplastik foliküllerde ve folliküler neoplazmlarda da pozitiflik göstermektedir(55).

Tiroglobulin foliküler neoplazmlara göre daha az olmakla birlikte çoğunlukla pozitifdir(56).

Tümör hücrelerinde EMA, CEA, vimentin ve seruloplazmin primer antikorları ile pozitif boyanma görülür. Sıklıkla keratin ve vimentin aynı tümör hücresinde birlikte pozitifdir(56,57).

AYIRICI TANI

Tümöral olmayan papiller gelişmeler, zaman zaman papiller karsinoma aşırı benzerlik gösterirlerse de hiçbir zaman gerekli çekirdek değişikliklerini içermezler(1,10,32).

Tümöral olmayan papiller yapıların en sık görüldüğü tiroid lezyonu Graves hastalığıdır. Ayrıca adenomatöz hiperplazi, folliküler adenom ve dishormonogeneze bağlı nodüllerde de papiller yapılar görülmemektedir(10,32).

Foliküler tipte papiller karsinom sıklıkla foliküler karsinom ile ayırıcı tanıya alınmaktadır. Foliküler karsinomda papiller karsinoma özgü çekirdek özellikleri görülmemektedir(32,58).

Medüller karsinomun papiller tipinde gerçek papiller yapılar mevcut olmasına karşın, papiller karsinomun çekirdek özellikleri görülmemektedir(10).

TEDAVİ

Klasik olarak bütün diferansiye tiroid karsinomlarının ilk basamağını cerrahi tedavi oluşturmaktadır. Uygulanacak ameliyat tipi konusunda henüz tam bir fikirbirliği olmasada temel olarak tümör tek taraflı ise o taraf lob ve istmus total, tümör iki taraflı ise her iki lob total olarak çıkarılmaktadır(5,19).

Sıklıkla tiroid içi multifokal yayılım gösteren diferansiye karsinomlarda total tiroidektomi ile tümörün tam olarak çıkarılması ve 1,5 cm'den büyük tümörlerde nüks oranının lobektomi ve subtotal tiroidekto-

miye göre azaldığı ve sağkalımın arttığı bildirilmektedir. Ayrıca total tiroidektominin diğer bir avantajı hastanın serum tiroglobulin seviyesi ve I¹³¹ ile tüm vücut sintigrafisinin takibinin kolay ve güvenli yapılabilmesidir(48,59,60,61).

Tedavide amaç mümkün olduğunca az normal tiroid dokusu bırakmaktır. Normal tiroid dokusunun I¹³¹'e afinitesi tümör dokusuna göre daha fazladır. Bu nedenle mikroskopik düzeydeki tümör varlığında ve nükslerde I¹³¹ ile daha etkili tedavi sağlamak için total tiroidektomi yapılmasa bile mümkün olan en az tiroid dokusunun bırakılması tavsiye edilmektedir(62).

Birçok araştırmacı düşük risk grubundaki (40 yaşın altında, 1,5 cm'den küçük çap, tiroid dışı yayılım olmayan) vakalarda daha az agresif tedavi önermektedir. Ancak tümörün olduğu lob total ve istmusun birlikte çıkarılması gereklidir. Yapılan çalışmalarda sadece lobektomi yapılan vakaların % 5-24'ünde nüks saptanmış olup, bunların % 50'si ölmüştür(61,62).

İyi diferansiye tiroid karsinomlarında radikal boyun diseksiyonuna eskiden olduğu gibi gerek duyulmamaktadır. Ancak çevre yumuşak dokulara invazyon varsa veya ameliyat sırasında ele gelen lenf düğümü varsa çıkarılması önerilmektedir(63).

Cerrahi tedavi sonrası medikal tedavi hastaların sağkalımında çok önemlidir. Kalan tiroid dokusunun ablasyonu ve metastazların tedavisinde radyoaktif iyot başta olmak üzere radyoterapi ve/veya kemoterapi uygulanmaktadır(8,64).

Bütün tiroid karsinomlarında olduğu gibi Papiller tiroid karsinomlarının tedavisine L-Tiroksin (T₄) supresyonunun eklenmesi gereklidir. Böylece vücudun ihtiyacı olan tiroid hormonu sağlanabildiği gibi, hipotalamo-hipofizer sistem supresyon altına alınarak nüks veya metastaza neden olabilecek TSH uyarısı azaltılmış olmaktadır(8,64).

GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışmamızda Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Patoloji Anabilim Dalı'na ait biopsi materyali kullanılarak 1980-1990 yılları arasında Papiller tiroid karsinomu tanısı almış 214 vaka retrospektif olarak histopatolojik açıdan incelendi.

Olgularımıza ait klinik bilgiler Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Nükleer Tıp Anabilim Dalı arşiv kayıtlarından elde edilmiştir.

214 vakaya ait biopsi materyaline rutin olarak hematoksilin-eozin boyası uygulanarak ışık mikroskopunda incelenmiştir.

Işık mikroskopunda tümörün morfolojik özellikleri aşağıdaki gibi değerlendirildi.

Kapsül: Kapsüllü, kapsülsüz ve kısmen kapsüllü olarak değerlendirildi.

Tümör sınırı: İnfiltratif ekspansif ve lobuler yayılım temel alınarak üstün olan komponente göre +, ++, +++ olarak değerlendirildi. Her sahada gördüğümüz komponent (+++), lezyonun tamamı incelendiğinde yalnızca bir alanda gördüğümüz komponent (+) olarak belirlendi.

Foliküler yapının yaygınlığı: Papiller ve foliküler yapılar arasındaki oran foliküler yapının yaygınlığına göre 0, +, ++, +++ olarak derecelendirildi. Ayrıntılı incelemede yalnızca bir alandaki foliküler yapı (+), her alanda görüleni (+++), bunların arası (++) olarak değerlendirildi.

Fibrozis ve lenfosit infiltrasyonu: Tümör içi ve tümör dışı olarak ayrı ayrı değerlendirilerek yoğunluk artışına göre, 0, +, ++, +++ olarak derecelendirme yapıldı. Ayrıntılı incelemede yalnızca bir alanda belirgin ise (+), her alanda görülmesi halinde (+++), bunların arası (++) olarak değerlendirildi.

Berrak çekirdek yaygınlığı: Belirgin hipokromazi gösteren tümör hücrelerinin yaygınlığına göre +, ++, +++ olarak derecelendirme yapıldı. Ayrıntılı incelemede yalnızca bir alanda belirgin ise (+), her alanda berrak hücre yaygınlığı görülmesi (+++), bunların arası (++) olarak değerlendirildi.

Polarite kaybı yaygınlığı: Tümör hücre çekirdeklerinin bazalden apikale doğru düzensiz yerleşiminin yaygınlığına göre +, ++, +++ olarak derecelendirildi. Bir alanda görülürse (+), her alanda görülürse (+++) bunların arası (++) olarak değerlendirildi.

Hücresel atipi yaygınlığı: Hücresel grade temel alınarak hafif, orta ve ağır atipi olarak değerlendirildi. Hafif atipi; normalden büyük ve berrak çekirdek, çekirdek sınırlarının çok hafif düzensizliği, hafif hiperkromazi olarak, ağır atipi; ileri şekil bozukluğu ve belirgin hiperkromazi şeklinde değerlendirildi. Hücresel atipinin yaygınlığı ise hakim olan atipiye göre +, ++, +++ olarak derecelendirildi.

Hücre tipi: Papiller yapıları örten ve/veya folikül yapılarını döşeyen hücrelerin kübik ve/veya silindirik şekillerinin yaygınlığına göre +, ++, +++ olarak derecelendirildi.

Histolojik grade: Belirgin hücresel atipi, tümör nekrozu ve kan damarı invazyonu değerlendirildi. Bunlardan birinin mevcudiyetinde yüksek grade'li, hiçbirinin olmaması halinde düşük grade'li olarak değerlendirme yapıldı.

Ayrıca multisentríte (birden fazla tümör odağı), tümör çevresi, tiroid dokusu, tiroid dışı yayılım, lenf düğümü metastazı, uzak metastaz ve nüks ayrı ayrı değerlendirilerek diğer parametreler ile korele edildi.

Yeterli materyal iğereren 62 olguya DNA akım sitometrisi uygulandı. Bu amaçla 62 olgunun artefaktsız ve en az % 20'si tümör iğereren parafin bloğundan 40 mikronluk 3-4 kesit alındı. Bu parafinize kesitler bir tüp içine yerleştirilip ksilol ile muamele edildi. Ksilol ile tamamen deparafinze edilen dokular, ksilolden arındırılıp sırasıyla % 96, % 80, % 10 ve % 40'lık alkol solusyonlarında 10'ar dakika bekletildi. Fosfatla tamponize edilmiş izotonik solusyon (FTİ=PBS) ile yıkandı. Hücreler santrifüj edilerek PBS4den arındırıldı. Hipertonik suda 12saat bekletilerek hidrasyonu sağlandı. Doku kesitleri 14,17,22 gausluk iğnelerle sırasıyla mekanik olarak parçalandı. 30 mikronluk naylon tüllerden geğirilerek filtre edildi. Sonra hücrelerin % 0,5'lik pepsin ile 37°C'de yarım saat enkübe edildi. Enkübasyon sonrası PBS ile ikişer kez yıkandı. Oda sıcaklığında 20 dakika % 0,1'lik RNA se ile enkübe edilerek varolan RNA zincirleri kırıldı. Tekrar iki defa PBS ile yıkanan hücreler santifüj edilip hipotonik propidium iodid (PI) ile yarım saat muamele edildiler. Diğer DNA spesifik boyalara göre PI, 488 nm'lik lazer emisyon ışığında daha iyi sonuç vermekte olduğundan statik DNA iğerik ölçümlerinde bu tercih edildi. Boyanan hücreler akım sitometri cihazında analize gönderildi.

Analiz sırasında kullanılan akım sitometri cihazı, Becton-Dickinson markası DOM modülü donanımlı akım sitometri cihazı, Becton-Dickinson markası DOM modülü donanımlı Facscon flow cytometer idi. 480 nm'lik lazer eksitasyonu yapabilmekte ve 3 renkli analiz filtrelerine sahipti. Değerlendirme ve yorumlar, Becton-Dickinson'un Cell FIT 2.0 software ile yapıldı.

62 adet tümör vakası 400 mW - 488 nm'lik lazer emisyon kullanılıp 10.000 ile 50.000 hücre sayılarak 1023 kanallı entegre floresans histogramlara toplandı. Aletin photomultiplier tip voltajları tavuk alyuvarları ile her analizden önce ayarlandı (Tavuk alyuvarları, Becton-Dickinson firmasından temin edilmiştir Cat. No: 95-0023).

Diploid populasyonun DNA indeksi 1 olarak verildi. 1'den farklı DNA indeksi olan pikler total preparata göre % 10'dan fazla hücre taşıyorlar ise anaploid olarak değerlendirildi.

G0-G1 pikinin genişliği parafinize dokularda % 10'un altında CV'lere sahipse değerlendirmeye alındı.

Proliferatif S faz fraksiyonuna göre % 10'un üzerindeki değerler yüksek proliferatif aktivite, % 10'un altındaki değerler düşük proliferatif aktivite olarak kabul edildi.

İstatistiksel analizlerde parametreler arasındaki ilişkiler ki-kare testi, Fisher kesin olasılık testi ve ANOVA (tek yönlü varyant analizi) ile incelendi.

B U L G U L A R

1980-1990 yılları arası Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Anabilim Dalı'nda incelenmiş ve Papiller tiroid karsinomu tanısı almış 214 olgunun özellikleri aşağıdaki gibiydi.

Klinik Özellikler

Olgular cinsiyetlerine göre ele alındığında 173'ü (% 80.8) kadın, 41'i (% 19.2) erkekti. Kadın/Erkek oranı 4.2/1 olarak bulundu.

Olgularımızın en küçüğü 12, en büyüğü 84 yaşında olup, genel yaş ortalaması 42 ± 14 yıldır. Kadın olguların yaş ortalaması $42,3 \pm 14$, erkek olguların yaş ortalaması $42,8 \pm 15$ yıl idi.

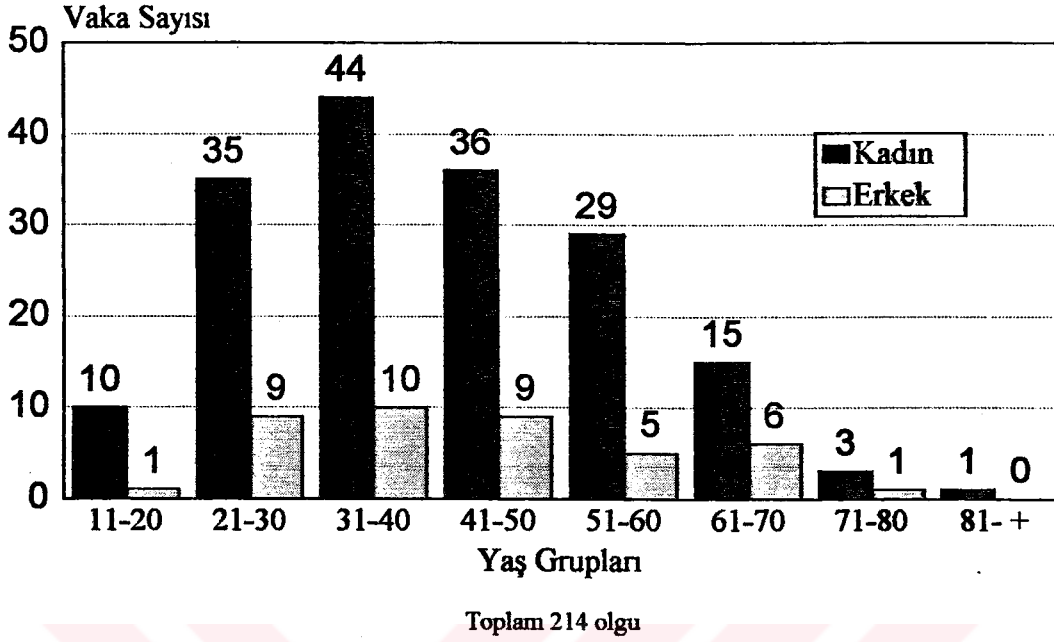
Papiller tiroid karsinomu ve alt gruplarının yaşlara göre dağılımı Tablo 4'de görülmektedir.

Olgularımızın en yoğun olduğu yaş aralığı % 25.24 oranıyla 31-40 yaştı. Daha sonra sırasıyla % 21.02 ile 41-50 yaş ve % 20.56 ile 21-30 yaş grupları gelmektedir.

Olgularımızın yaş ve cinsiyetlerine göre dağılımı Şekil 1'de gösterilmiştir.

Tablo 4 : Papiller tiroid karsinomu ve alt gruplarının yaşlara göre dağılımı

Yaş	10-20	21-30	31-40	41-50	51-60	61-70	71-80	81-90	Toplam
Klasik tip papiller karsinom	5	25	27	28	24	11	4	1	125
Foliküler tip papiller karsinom	2	3	3	-	3	2	-	-	13
Okult papiller karsinom	3	16	24	16	6	8	-	-	73
Yüksek silindirik hücreli papiller karsinom	-	-	-	1	1	-	-	-	2
Kapsülü papiller karsinom	1	-	-	-	-	-	-	-	1
Toplam	11	44	54	45	34	21	4	1	214
%	5,14	20,56	25,24	21,02	15,88	9,82	1,87	0,47	100



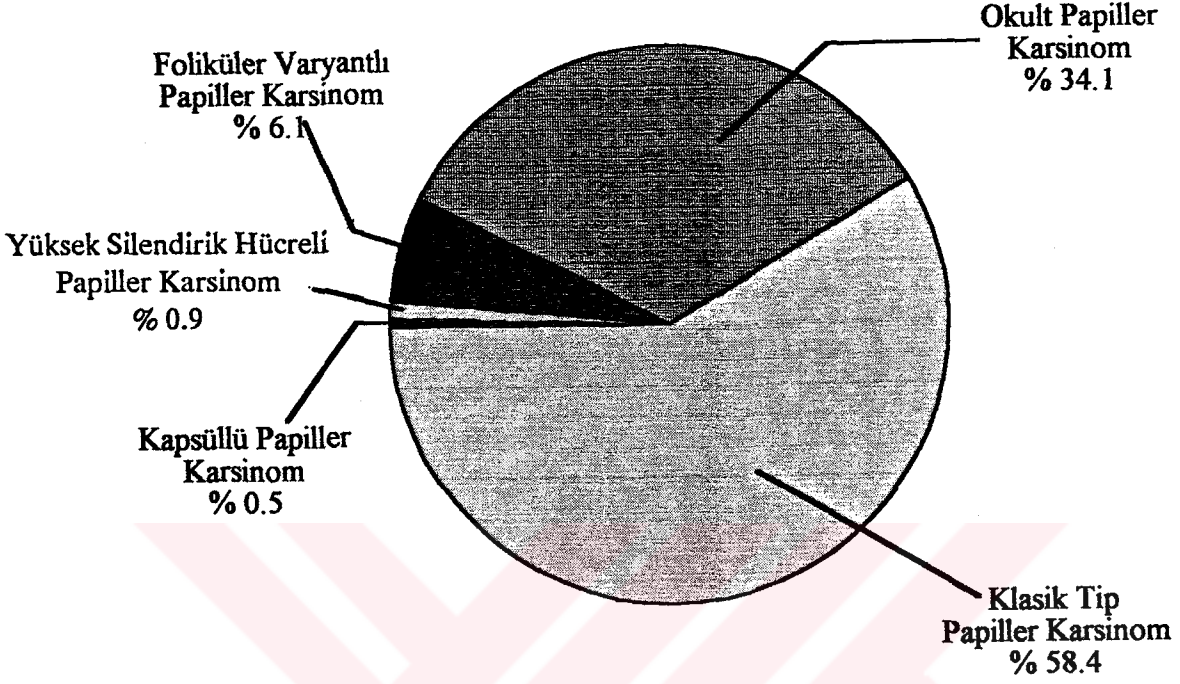
Şekil 1 : Olguların yaş ve cinsiyet gruplarına göre dağılımı

Olgularımızda görülen başlıca semptomlar 158 vakada (% 73.8) boyunda şişlik, 41 vakada (% 19,1) boyunda şişlik ve lenfadenopati, 15 vakada (% 7.6) sıkıntı, sinirlilik, çarpıntı yorgunluk ve terlemeydi. En sık görülen boyunda şişlikti.

1 olgumuz papiller tiroid karsinomu tanısı almadan 12 yıl önce habis lenfoma tanısı ile mediastinal radyoterapi tedavisi görmüştü.

Olgularımız WHO sınıflamasına göre değerlendirildiğinde şu oranlar bulundu (Şekil 2).

Klasik tip papiller karsinom	: 125 olgu (% 58.4)
Okult papiller karsinom	: 73 olgu (% 34,1)
Foliküler tip papiller karsinom	: 13 olgu (% 6,1)
Yüksek silindirik hücreli papiller karsinom	: 2 olgu (% 0,9)
Kapsüllü papiller karsinom	: 1 olgu (% 0,5)



Şekil 2 : Papiller Tiroid Karsinomu ve Varyantlarının Dağılımı

Klasik tip papiller karsinom olgularımızın 93'ü (% 7.4) kadın, 32'si (% 25.6) erkekti.

125 olguda en küçük yaş 12, en büyük yaş 84 olup, genel yaş ortalaması $43,5 \pm 15,2$ yıldır. Kadın olguların yaş ortalaması $43,5 \pm 15,2$ yıldır. Kadın olguların yaş ortalaması $43,3 \pm 14$, erkek olguların yaş ortalaması $44,2 \pm 16$ idi.

Olgularımızda Klasik tip papiller karsinom tanısı gerçek papiller yapı ve sitolojik özelliklerine bakılarak yapıldı.

Yaş, cinsiyet ve histolojik bulgular lenf düğümü metastazı, uzak metastaz ve nüks ile karşılaştırıldı.

125 olgunun cinsiyet ile tümörün metastatik davranışı ve nüks dağılımı Tablo 4'de görülmektedir.

Tablo 4 : Tümörün metastatik davranışı, nüks ile cinsiyet ilişkisi

	<i>Kadın</i> 93 (% 74.4)	<i>Erkek</i> 41 (% 25.6)	
Lenf düğümü metastazı	40 (% 43)	23 (% 56)	p<0.05
Uzak metastaz	7 (% 7,5)	2 (% 4,8)	*p>0.05
Nüks	11 (% 11,8)	9 (% 21.9)	p<0.05

* Fisher kesin olasılık testi.

Kadınların % 43'ünde, erkeklerin % 56'sında lenf düğümü metastazı vardı. Ki-kare testi ile değerlendirildiğinde kadınlar ile erkekler arasında anlamlı fark olup, erkeklerde kadınlara göre daha fazla lenf düğümü metastazı saptandı (χ^2 : 7.93, p:0,04).

Uzak metastaz açısından kadın ve erkek arasında istatistiksel anlamlılık yoktu (Fisher kesin olasılık testi p:0.8).

Kadınların % 11.8'inde, erkeklerin % 21.9'unda nüks bulundu. Ki-kare testi ile anlamlı farklılık saptandı. Erkeklerde kadınlara göre nüks daha fazlaydı (χ^2 :4.7, p:0,03)

125 Klasik tip papiller karsinom olgusu 40 yaşın altında ve 40 yaşın üstünde olmak üzere tümörün metastatik davranışı ve nüks açısından değerlendirildi (Tablo 5).

Tablo 5 : Tümörün metastatik davranışı, nüks ile yaş ilişkisi

	40 yaşın altı Olgular 57 (% 45.6)	40 yaşın üstü Olgular 68 (% 54.4)	
Lenf düğümü metastazı	25 (% 43.8)	38 (55.8)	p>0.05
Uzak metastaz	1 (% 1.7)	8 (% 11.7)	*p<0.05
Nüks	5 (% 8.7)	15 (% 22)	p<0.05

* Fisher kesin olasılık testi

125 olgunun 57'si (% 45.6) 40 yaşın altında, 68'i (% 54.4) 40 yaşın üzerindeydi. Heriki yaş grubu arasında lenf düğümü metastazı açısından Ki-kare testi ile bir anlamlılık saptanmadı (π^2 :2.6, p:0.18).

40 yaşın altındaki olguların % 1,7'sinde, 40 yaşın üstündeki olguların % 11,7 uzak metastaz bulundu. Fisher kesin olasılık testi ile değerlendirildiğinde anlamlılık vardı (p:0,03). 40 yaşın üstündeki olgularda uzak metastaz daha fazla görüldü.

40 yaşın altındaki % 8.7 olguda, 40 yaşın üstündeki % 22 olguda anlamlı derecede nüks bulundu (π^2 :4.07, p:0.04). 40 yaşın üstündeki olgularda, 40 yaşın altındaki olgulara göre nüks daha fazlaydı.

125 Klasik tip papiller tiroid karsinomunun tümörün metastatik davranışı, nüks ve çap ilişkisi Tablo 6'da görülmektedir.

Tablo 6 : Tümörün metastatik davranışı, nüks ile çap ilişkisi

	1,1-2 cm 73 (% 58,4)	2,1-3 cm 26 (% 20.8)	3,1-4 cm 23 (% 18.4)	4 cm'den büyük 9 (% 7.2)	
Lenf düğümü metastazı	28 (% 38.3)	18 (% 69.2)	10 (% 43.5)	7 (% 7,8)	p>0.05
Uzak metastaz	5 (% 6.8)	3 (% 11.5)	7 (% 30.4)	0 (% 0)	p>0.05
Nüks	8 (% 10.9)	4 (% 15.3)	6 (% 26.1)	2 (% 22.2)	p>0.05

Olgularımızda 1 cm aralıklarla alınan çap ile tümörün metastatik davranışı ve nüks arasında istatistiksel anlamlılık saptanmadı. Ancak 2 cm'den büyük ve 2 cm'den küçük olarak değerlendirildiğinde istatistiksel anlamlılık görüldü (χ^2 :9.76, p:0,0017, χ^2 : 4.29, p:0.03)

2 cm'den büyük çaplı tümörlerde lenf düğümü ve uzak metastaz daha fazlayken, nüks açısından farklılık saptanmadı (χ^2 :1,6 p:0.2)

Tablo 7 : Tümörün metastatik davranışı, nüks ile kapsül ilişkisi

	<i>Kapsülsüz</i> 107 (% 85.6)	<i>Kapsüllü</i> 4 (% 3.2)	<i>Kısmen kapsüllü</i> 14 (% 11.2)	
Lenf düğümü metastazı	58 (% 54.2)	2 (% 50)	3 (% 21.4)	p>0.05
Uzak metastaz	9 (% 8.4)	0 (% 0)	0 (% 0)	p>0.05
Nüks	20 (% 18.6)	0 (% 0)	0 (% 0)	*p<0.05

* Fisher kesin olasılık testi

125 olgu mikroskopik olarak kapsül varlığı yokluğu veya kısmen kapsüllü olarak değerlendirildiğinde olgularımızın 107'i (% 85.6) kapsülsüz, 4'ü (% 3.2) kapsüllü, 3'ü (% 21.4) kısmen kapsüllüydü (Tablo 7). İstatistiksel olarak lenf düğümü ve uzak metastaz ile kapsül arasında anlamlı bir ilişki saptanmadı. Kapsüllü olgularımızın 2'sinde (% 50) lenf düğümü metastazı bulundu. Uzak metastaz saptanmadı. Kısmen kapsüllü 14 (% 11.2) olgunun 3'ünde (% 21.4) lenf düğümü metastazı vardı. Uzak metastaz görülmedi.

Kapsüllü ve kısmen kapsüllü olgular ile kapsülsüz olgular arasında nüks açısından Fisher kesin olasılık testi ile belirgin anlamlılık görüldü (p:0.033).

125 olgunun 92'si (% 73.6) infiltratif, 13'ü (% 10.4) infiltratif yayılımı üstün olan hem infiltratif hem ekspansif, 18'i (% 14.4) ekspansif yayılımı üstün olan hem ekspansif hem infiltratif 5'i (% 4) hem infiltratif

hem lobuler gelişimli, 6'sı (% 4.8) ekspantif ve 1'i (% 0.8) lobuler gelişimli ve yayımlı bulundu.

İnfiltratif yayılım gösteren tümörlerin hepsi kapsülsüzdü. İnfiltratif yayılımı üstün olan hem infiltratif hem ekspansif yayılım gösteren olguların 3'ü kısmen kapsüllü, 10'u kapsülsüzdü. Ekspansif yayılım gösterenlerin 2'si kapsülsüz, 4'ü kapsüllü bulundu. Ekspansif yayılımı üstün olan hem ekspansif hem infiltratif yayılım gösterenlerin 11'i kısmen kapsüllü, 7'si kapsülsüz olarak saptandı. Diğer yayılım paternlerinin hepsi kapsülsüzdü.

125 Klasik tip papiller karsinomunda folikül yaygınlığı tümörün metastatik davranışı ve nüks ilişkisi Tablo 8'de gösterilmiştir.

Tablo 8 : Tümörün metastatik davranışı, nüks ve folikül yaygınlığı ilişkisi

	0	(+)	(++)	(+++)	
	17(% 13.6)	39(% 31.2)	60(% 4.8)	9(% 7.2)	
Lenf düğümü metastazı	11 (% 64.7)	20 (% 51.2)	28 (% 46.6)	4 (% 44.4)	p>0.05
Uzak metastaz	0 (% 0)	4 (% 10.2)	4 (% 6.6)	1 (% 11.1)	p>0.05
Nüks	5 (% 29.4)	6 (% 15.3)	8 (% 13.3)	1 (% 11.1)	p>0.05

125 olgunun 17'sinde (% 13.6) sadece papiller yapı, 108'inde (% 86,4) değişik yaygınlıkta folikül yapısı görüldü. 39'unda (% 31.2) "+", 60'ında (% 48) "++", 9'unda (% 72) "+++" olarak değerlendirildi.

Olgularımızda saf papiller ile değişik yaygınlıkta foliküler komponent içeren gruplar arasında düğümü metastazı, uzak metastaz ve nüks bakımından istatistiksel farklılık saptanmadı. Ancak saf papiller olanlarda uzak metastaz yokken, foliküler komponent içeren olgularda uzak metastaz görüldü.

Olgularımızın hepsinde tümör içi ve dışı fibrozis varlığı ve yaygınlığı Tablo 9'da gösterilmektedir.

Tablo 9 : Tümörün metastatik davranışı, nüks ile fibrozis ilişkisi

	(0)		(+)		(+ +)		(+ + +)		
	Tümör içi	Tümör dışı	Tümör içi	Tümör dışı	Tümör içi	Tümör dışı	Tümör içi	Tümör dışı	
Lenf düğümü metastazı	15(% 45.4)	20(% 52.6)	21(% 53.8)	33(% 51.5)	26(% 52)	9(% 47.3)	1(% 33.3)	1(% 25)	p>0.05
Uzak metastaz	2(% 6.1)	3(% 7.8)	2(% 5.17)	5(% 7.8)	5(% 10)	1(% 5.2)	3(% 100)	0(% 0)	p>0.05
Nüks	5(% 5.1)	9(% 23.6)	7(% 17.9)	7(% 10.9)	8(% 16)	4(% 21)	0(% 0)	0(% 0)	p>0.05

Olgularımızın hiçbirinde fibrozisin varlığı, yaygınlığı veya yokluğu ile tümörün metastatik davranışı ve nüks arasında istatistiksel olarak bir korelasyon bulunmadı ($p > 0.05$).

125 olguda tümör stroması ya da komşu tiroide farklı yoğunluk ve yaygınlıkta lenfosit infiltrasyonu vardı (Tablo 10).

Tablo 10 : Tümörün metastatik davranışı ve nüks ile lenfosit yoğunluğu

	(0)		(+)		(+ +)		(+ + +)		
	Tümör içi	Tümör dışı	Tümör içi	Tümör dışı	Tümör içi	Tümör dışı	Tümör içi	Tümör dışı	
Lenf düğümü metastazı	25(% 43.1)	7(% 43.7)	22(% 51.1)	34(% 53.1)	13(% 81.2)	17(% 50)	3(% 87.5)	5(% 45.4)	p>0.05
Uzak metastaz	6(% 10.3)	1(% 6.2)	2(% 4.6)	6(% 9.3)	1(% 6.25)	2(% 5.8)	0(% 0)	0(% 0)	p>0.05
Nüks	7(% 12)	2(% 12.5)	5(% 11.6)	11(% 8.8)	5(% 31.2)	6(% 17.6)	0(% 0)	1(% 9)	p>0.05

Olgularımızda tümörde lenfosit infiltrasyonu yoğunluğu, yaygınlığı ile tümörün metastatik davranışı ve nüks arasında istatistiksel anlamlılık saptanmadı ($p > 0.05$)

Papiller tiroid karsinomu için karakteristik özelliklerden biri olan berrak çekirdek ile tümörün metastatik davranışı ve nüks ilişkisi Tablo 11'de gösterilmektedir.

Tablo 11 : Tümörün metastatik davranışı ve nüks ile berrak çekirdek ilişkisi

	(+)	(++)	(+++)	
	11 (% 8.8)	88 (% 70.4)	26 (% 20.8)	
Lenf düğümü metastazı	6 (% 54.5)	47 (% 53.4)	10 (% 38.4)	$p > 0.05$
Uzak metastaz	1 (% 9)	8 (% 9)	0 (% 0)	$p > 0.05$
Nüks	4 (% 36.3)	14 (% 15.9)	2 (% 7.6)	$p > 0.05$

Olgularımızda berrak çekirdek yaygınlığı ile tümörün metastatik davranışı ve nüks arasında istatistiksel anlamlılık saptanmadı ($p > 0.05$). Ancak berrak, çekirdek yaygınlığı arttıkça tümörün metastatik davranışı ve nüksün azaldığı görüldü.

125 olguda çekirdek polaritesinin düzensizliği farklı ağırlıklıydı (Tablo 12).

Tablo 12 : Tümörün metastatik davranışı ve nüks ile polarite ilişkisi

	(+)	(++)	(+++)	
	42 (% 39.6)	78 (% 62.4)	5 (% 4)	
Lenf düğümü metastazı	9 (% 21.4)	49 (% 62.8)	5 (% 100)	$p < 0.05$
Uzak metastaz	2 (% 4.7)	5 (% 6.4)	2 (% 40)	* $p > 0.05$
Nüks	3 (% 7.1)	14 (% 17.9)	3 (% 60)	$p > 0.05$

* Fisher kesin olasılık testi.

Olgularımızın 42'sinde (% 33.6) polarite kaybı (+), 78'inde (% 62.4) polarite kaybı (++) ve 5'inde (% 4) polarite kaybı (+++) bulundu. Ki-kare testi ile değerlendirildiğinde polarite kaybı ile lenf düğümü metastazı arasında belirgin anlamlılık saptandı ($\pi^2:18.73$ p:0,0001). Uzak metastaz ve nüks açısından bir anlamlılık görülmedi.

125 Klasik tip papiller karsinom olgumuzda hücre tipi yaygınlığı ile tümörün metastatik davranışı ve nüks arasındaki ilişki Tablo 13'de görülmektedir.

Tablo 13: Tümörün metastatik davranışı ve nüks ile hücre tipi ilişkisi

	S (+++) 2 (% 1.6)	KS (+) (++) 31 (% 25.6)	KS (++) (+) 46 (% 36.8)	K (+++) 55 (% 44)	
Lenf düğümü metastazı	2 (% 100)	25 (% 78.1)	30 (% 65.2)	16 (% 29)	p<0.005
Uzak metastaz	0 (% 0)	6 (% 18.7)	2 (% 1.6)	1 (% 1.8)	p<0.005
Nüks	0 (% 0)	10 (% 8)	7 (% 5.6)	3 (% 5.4)	p<0.005

S: Silendirik hücre, K: Kübik hücre

Olgularımızın 46'sında (% 36.8) kübik hücre üstünlüğü olan hem kübik hem de silendirik hücre, 32 sinde (% 25.6) silendirik hücre üstünlüğü olan hem silendirik hem de kübik hücre, 55'inde (% 44) sadece kübik hücre, 2'sinde (% 1.6) silendirik hücre görüldü. İstatistiksel olarak lenf düğümü metastazı, uzak metastaz ve nüks açısından kübik hücre (+++) olanlar silendirik hücre içeren olgulara göre anlamlı derecede farklılık göstermekteydi ($\pi^2:23.50$ p:0,00007). Ancak kendi aralarında farklılık yoktu.

125 Klasik tip papiller karsinom olgumuzun hücresel atipi yaygınlığı ile tümörün metastatik davranışı ve nüks dağılımı Tablo 14'te görülmektedir.

Olgularımız arasında orta derecede atipi ve ağır derecede hücrel atipi alanlarını birlikte içeren tümörlerimizin sayısının az olması nedeniyle istatistiksel çalışmaya alınmadı.

Hafif derecede hücrel atipi yaygınlığı ve orta derecede hücrel atipi yaygınlığı (+ + / +) olan olgular ile hafif derecede hücrel atipi yaygınlığı ve orta derecede hücrel atipi yaygınlığı (+ / + +) olan olgular arasında lenf düğümü metastazı, uzak metastaz ve nüks açısından istatistiksel olarak anlamlılık bulunmadı ($\chi^2:367$, $p:0.06$). Ancak her alanda hafif derecede hücrel atipisi olan olgular arasında lenf düğümü metastazı açısından istatistiksel olarak anlamlı derecede farklılık saptandı ($\chi^2:21.2$ $p:0.00005$). Uzak metastaz ve nüks açısından ise istatistiksel fark bulunmadı (Fisher kesin olasılık testi $p:0.15$).

Orta derecede hücrel atipi yaygınlığı ve ağır hücrel atipi yaygınlığı (+ + / +) olan 3 olgu tespit edildi. 3 olgunun 2'sinde lenf düğümü metastazı, 1'inde nüks, her 3'ünde uzak metastaz bulundu.

Ağır derecede hücrel atipi yaygınlığı ve orta derecede hücrel atipi yaygınlığı (+ + / +) olan 5 olgumuz vardı. Bunların 4'ünde lenf düğümü metastazı, 3'ünde nüks bulundu. Hiçbirinde uzak metastaz görülmedi.

Ağır derecede hücrel atipi yaygınlığı (+ + +) gösteren 3 olgumuz vardı. 2'sinde lenf düğümü metastazı, 1'inde uzak metastaz ve 1'inde de nüks saptandı.

Tablo 14 : Tümörün metastatik davranışı ve nüks ile hücresel atipi yaygınlığı dağılımı

	Hafif derecede		Hafif/orta derece		Orta derece		Orta/ağır derece		Ağır derece	
	atipi yaygınlığı	(+++)	atipi yaygınlığı	(++/+)	atipi yaygınlığı	(+++)	atipi yaygınlığı	(++/+)	atipi yaygınlığı	(+++)
	28 (% 22.4)	29 (% 23.2)	22 (% 17.6)	35 (% 28)	3 (% 2.4)	5 (% 4)	3 (% 2.4)	5 (% 4)	3 (% 2.4)	3 (% 2.4)
Lenf düğümü metastazi	3 (% 10.7)	13 (% 44.8)	15 (% 68.1)	24 (% 68.5)	2 (% 66.6)	4 (% 80)	2 (% 66.6)	4 (% 80)	2 (% 66.6)	2 (% 66.6)
Uzak metastaz	0 (% 0)	1 (% 3.4)	0 (% 0)	24 (% 11.4)	3 (% 100)	0 (% 0)	3 (% 100)	0 (% 0)	1 (% 33.3)	1 (% 33.3)
Nüks	1 (% 3.5)	4 (% 3.2)	15 (% 68.1)	5 (% 14.2)	1 (% 33.3)	3 (% 60)	1 (% 33.3)	3 (% 60)	1 (% 33.3)	1 (% 33.3)

Kan damarı invazyonu gösteren 6 (% 4.8) olgu saptandı (Tablo 15). Bu olguların hepsinde lenf düğümü metastazı tespit edildi. Ancak istatistiksel olarak kan damarı invazyonu olan olgular ile lenf düğümü metastazı, uzak metastaz ve nüks açısından anlamlılık saptanmadı (Fisher kesin olasılık testi $p > 0.05$).

Tablo 15 : Tümörün metastatik davranışı ve nüks ile kan damarı invazyonu

	<i>Kan damarı invazyonu mevcut 6 (% 4.8)</i>	<i>Kan damarı invazyonu yok 119 (% 95.2)</i>	
Lenf düğümü metastazı	6 (% 100)	57 (% 47.8)	$p > 0.05$
Uzak metastaz	1 (% 16.6)	8 (% 6.7)	
Nüks	1 (% 16.6)	19 (% 15.9)	

125 olgu içinde 14 (% 11.2) olguda nekroz bulundu (Tablo 16). 14 olgunun 13'ünde (% 92.8) lenf düğümü metastazı, 4'ünde (% 28.5) uzak metastaz ve 4'ünde (% 28.5) nüks saptandı. İstatistiksel olarak lenf düğümü metastazı ve uzak metastaz yönünden anlamlılık bulundu ($\chi^2:11.37$, $p:0.007$). Nüks ile anlamlılık saptanmadı ($p > 0.05$).

Tablo 16 : Tümörün metastatik davranışı ve nüks ile nekroz ilişkisi

	<i>Nekrozun varlığı 14 (% 11.2)</i>	<i>Nekrozun yokluğu 111 (% 88.2)</i>	
Lenf düğümü metastazı	13 (% 92.8)	50 (% 45)	$p < 0.05$
Uzak metastaz	4 (% 28.5)	5 (% 4.5)	$p < 0.05$
Nüks	4 (% 28.5)	16 (% 14.4)	$p > 0.05$

125 Klasik tip papiller karsinom olgumuz içerisinde 7'sinde (% 5.6) multipl tümör bulundu (Tablo 17). Bunların 3'ünde (% 42.8) lenf düğümü metastazı saptandı. İstatistiksel olarak lenf düğümü metastazı, uzak metastaz ve nüks ile multisentrite arasında anlamlılık saptanmadı ($p > 0.25$).

Tablo 17 : Tümörün metastatik davranışı, nüks ile multipl tümör odağı ilişkisi

	Multipl tümör Var 7 (% 5.6)	Multipl tümör Yok 118 (% 94.4)	
Lenf düğümü metastazı	3 (% 42.8)	60 (% 50.8)	$p > 0.25$
Uzak metastaz	0 (% 0)	9 (% 7.6)	
Nüks	0 (% 0)	20 (% 16.9)	

Tablo 18 : Tümörün metastatik davranışı nüks ile tümörün çevre dokulara yayılım ilişkisi

	Tiroid dışı yayılım var 56 (% 44.8)	Tiroid dışı yayılım yok 69 (% 55.2)	
Lenf düğümü metastazı	38 (% 67.8)	25 (% 36.2)	$p < 0.05$
Uzak metastaz	7 (% 12.5)	2 (% 2.8)	
Nüks	17 (% 30.3)	3 (% 4.3)	

Olgularımızın 56'sında (% 44.8) tiroide komşu dokulara yayılım varken, 69'unda (% 55.2) ise tiroid dışı yayılım yoktu (Tablo 18). Tiroid dışı yayılım görülen olguların 10'unda (% 17.8) hemen kapsül dışı, 18'inde (% 32.2) kas dokusuna kadar 28'inde (% 50) yağ dokusuna invazyon bulundu. İstatistiksel olarak tiroid dışı yayılım ile lenf düğümü metastazı ve uzak metastaz arasında anlamlılık saptandı ($\chi^2:12,3$ $p:0.0004$). Ancak yayılım genişliği ile metastaz arasında anlamlılık görülmedi ($p > 0.05$).

Olgularımızın 104'ünde (% 83.2) histolojik grade I, 21'inde (% 16.8) histolojik grade II olarak bulundu. Grade I olan olguların 46'sında (% 44.2) grade II olguların 17'sinde (% 80.9) lenf düğümü metastazı, grade I'de 2 (% 1.9) olguda, grade II'de 7 (% 33.3) olguda uzak metastaz tespit edildi. İstatistiksel olarak histolojik grade ile lenf düğümü metastazı ve uzak metastaz arasında anlamlılık saptandı ($\chi^2:9.42$, $p:0,002$). Histolojik grade ile nüks arasında istatistiksel anlamlılık görülmedi (Fisher kesin olasılık testi $p > 0.05$).

125 Klasik tip papiller karsinom olgumuzun 90'ında (% 72) adenomatöz hiperplazi, 18'inde (% 14.4) erken adenomatöz hiperplazi, 10'unda (% 8) adenomatöz hiperplazi ve lenfositik tiroidit 12'sinde (% 9.6) düzenli yapıda tiroid, 3'ünde (% 2.4) lenfositik tiroidit, 2'sinde (% 1.6) difüz hiperplazi bulundu.

125 Klasik tip papiller karsinom olgusu içinde 9 (% 7.2) olguda uzak metastaz bulundu. 5 (% 4) olguda akciğer metastazı 4 (% 3.2) olguda iskelet sistemi metastazı tespit edildi. Olgularımızın 63 (% 50.4)'ünde lenf düğümü metastazı saptandı. Bunların 57'sinde (% 45.6) servikal lenf düğümüne 4'ünde (% 3.2) supraklavikular lenf düğümüne, 2'sinde (% 1.6) mediastinal lenf düğümü metastazı gözlemlendi.

Olgularımızın 10'unda (% 8) ölüm tespit edildi. Ölen olguların yaş ortalaması 65.8 ± 12 yıldır. Vakaların yetersiz takipli ve ileri yaş olması ve ölüm sebebinin kesin Papiller tiroid karsinomuna bağlı olduğunun belirtilmemesi nedeniyle yorum yapılmadı.

Okult papiller karsinom

Okult papiller karsinom, tüm papiller tiroid karsinom olgularımızın % 34.1'ini oluşturmaktadır.

Olguların 63'ü (% 86.4) kadın, 10'u (% 13.6) erkekti. Kadın/erkek oranı 6,3/1 olarak bulundu.

Olgularımızın en küçüğü 18, en büyüğü 70 yaşında olup genel yaş ortalaması $41,2 \pm 13,1$ yıldır.

Olgularımız Takashima ve ark.larının(27) yaptığı sınıflamaya uygun olarak fibröz kapsülün ve/veya interstisyel fibrozisin varlığına göre 4 gruba ayrıldı;

- Kapsüllü sklerozan tip: 2 olgu (% 2.8)
- Kapsüllü nonsklerozan tip: 12 olgu (% 16.5)
- Kapsülsüz sklerozan tip: 45 olgu (% 61.6)
- Kapsülsüz nonsklerozan tip: 14 olgu (% 19.1).

Okult papiller karsinom olgularımız WHO değerlendirmesine göre 1 cm çapın altında olan tümörleri içermekteydi. Bunlarda 0.5 cm'in altında ve 0.5 - 1 cm arasında olmak üzere başlıca iki boyutta incelendi.

Olgularımız arasında 0.5 cm çapın altında 31 (% 42.5) olgu, 0.5-1 cm arasında 42 (% 57.5) olgu bulundu.

Kapsüllü 14 (% 19.1) olgumuzda ekspansif büyüme, kapsülsüz olguların 10'unda (% 13.6) ekspansif ve infiltratif, 48'inde (% 65.7) infiltratif, 1 (% 1.3) olguda lobuler gelişme ve yayılım vardı. Lobuler gelişme ve yayılım gösteren olgu kapsülsüz, nonsklerozan ve tamamen foliküler yapıdan oluşmaktaydı.

73 Okult papiller karsinom olgusunda foliküler yapı yaygınlığı ile çap ilişkisi Tablo 19'da görülmektedir.

Tablo 19 : Foliküler yapı yaygınlığı-çap ilişkisi

	0	(+)	(++)	(+++)	
	20 (% 27.3)	18 (% 24.6)	29 (% 39.8)	6 (% 8.3)	
Çap					
<0.5 cm	4 (% 20)	6 (% 33.3)	15 (% 51.7)	6 (% 100)	p>0.05
0,5-1 cm	16 (% 80)	12 (% 66.7)	14 (% 48.3)	0 (% 0)	

Olgularımızda istatistiksel olarak çapı 0.5 cm'den küçük tümörler ile 0.5-1 cm arasındaki tümörlerde foliküler komponent yaygınlığı arasında anlamlılık yoktu ($p>0.05$). Ancak 0,5 cm'den küçük tümörlerde 4 (% 20) olguda papiller yapı mevcut iken 0,5-1 cm arasındaki 16 (% 80) olguda yalnızca papiller yapı saptandı.

Tablo 20 : Berrak çekirdek yaygınlığı çap ilişkisi

	(+) 1 (% 1.3)	(++) 19 (% 26)	(+++) 53 (% 72.7)	
Çap				
<0.5 cm	0 (% 0)	4 (% 21.1)	27 (% 50.9)	p>0.05
0,5-1 cm	1 (% 1)	15 (% 78.9)	26 (% 40.1)	

Olgularımızda berrak çekirdek yaygınlığı ile çap arasında istatistiksel bir anlamlılık saptanmadı ($\pi^2:5.86$ p:0,053).

Tablo 21 : Polarite kaybı yaygınlığı - çap ilişkisi

	(+) 61 (% 83.5)	(++) 12 (% 16.5)	(+++) 0 (% 0)	
Çap				
<0.5 cm	27 (% 44.2)	4 (% 33.3)	0 (% 0)	p>0,25
0,5-1 cm	34 (% 55.8)	8 (% 66.7)	0 (% 0)	

Olgularımızda polarite kaybı yaygınlığı ile çap arasında istatistiksel bir anlamlılık saptanmadı ($\pi^2:0.49$ p:0.48).

Olgularımızda 0,5 cm'den küçük bütün tümörlerde kübik hücre yaygınlığı (+++) saptandı. 0,5-1 cm aralığındaki tümörlerin 5'inde (% 11.9) kübik/silendirik hücre yaygınlığı (+/+), 4'ünde (% 9.5) kübik/silendirik hücre yaygınlığı (+/++) olarak saptandı. Diğerlerinde tamamen kübik hücre yaygınlığı (+++) görüldü. Silendirik hücre komponenti içeren 9 olgunun 7'sinde lenf düğümü metastazı mevcuttu. Metasta-

tik olanlardan 4'ünde kübik/silendirik hücre yaygınlığı (+ / + +) diğer 3'ünde kübik/silendirik hücre yaygınlığı (+ + / +)'di.

Tablo 22 : Hücresel atipi yaygınlığı - çap ilişkisi

	<i>Hafif derece atipi yaygınlığı</i>	<i>Hafiforta derece atipi yaygınlığı</i>	<i>Hafiforta derece atipi yaygınlığı</i>	<i>Orta derece atipi yaygınlığı</i>	<i>Ağır derece atipi yaygınlığı</i>
	(+++)	(+)/(+)	(+)/(++)	(+++)	(+++)
	59 (% 80.8)	9 (% 12.4)	3 (% 4.2)	2 (% 2.6)	0 (% 0)
Çap					
<0.5 cm	28 (% 47.4)	2 (% 22.2)	1 (% 33.3)	0 (% 0)	0 (% 0) p>0,25
0,5-1 cm	31 (% 50.9)	7 (% 78.8)	2 (% 66.7)	2 (% 100)	0 (% 0)

Olgularımızda hücresel atipi yaygınlığı ile çap arasında istatistiksel anlamlılık bulunmadı (π^2 :2,48, p:0,289). Ancak hafif/orta derecede atipi yaygınlığı olan 0,5-1 cm çapındaki tümörler 0,5 cm çapından daha küçük tümörlere göre daha fazlaydı.

Olgularımızın hiçbirinde kan damarı invazyonu nekroz ve tiroid dışı yumuşak dokulara yayılım bulunmadı.

Olgularımız içinde 2 (% 2.7) olguda iki ayrı primer odak saptandı. Bir olguda tümör çapları 1 cm ve 0.8 cm'di. Diğer olguda her iki odakta ki çap 0.5 cm'di. Her iki olguda kadındı. İlk olgu 70 yaşında, diğeri 48 yaşındaydı. İlk olguda hücresel atipi yaygınlığı büyük tümör odağında orta derecedeyken (+++), diğer odakta hafif/orta derecede atipi yaygınlığı (+ + / +) olarak görüldü. Diğer olguda her iki odakta hücresel atipi yaygınlığı hafif/orta derecede (+ + / +)'idi. İlk olguda hücre tipi kübik/silendirik hücre (+ / + +), diğer olguda (+ + / +)'di. Her iki olguda da lenf düğümü metastazı vardı.

Olgularımızın 54'ünde (% 74) adenomatöz hiperplazi, 6'sında (% 8.3) adenomatöz hiperplazi ve lenfositik tiroidit, 4'ünde (% 5.4) erken adenomatöz hiperplazi 4'ünde (% 5.4) diffüz hiperplazi, 2'sinde (% 2.7) lenfositik tiroidit, 2'sinde (% 2.7) lenfositik tiroidit, 2'sinde (% 2.7) Basedow, 1'inde (% 1.5) hiçbir patoloji göstermeyen tiroid dokusu görüldü.

Olgularımızın 12'sinde (% 16.4) lenf düğümü metastazı vardı. Hiçbir olguda uzak metastaz ve nüks saptanmadı.

Lenf düğümü metastazı bulunan olguların 10'u (% 83.4) kadın 2'si (% 16.6) erkekti.

Lenf düğümü metastazı yapan olguların 10'u (% 83.4) kapsülsüz sklerozan tip, 2'si (% 16.6) sklerozan olmayan kapsülsüzdü. Olguların tümör çapı 8'inde (% 66.6) 1 cm, 2'sinde (% 16.6) 0.8 cm, 1'inde (% 8.4) 0.7 cm, 1'inde (% 8.4) 0.5 cm idi.

8 olguda hücrel atipi yaygınlığı hafif/orta derecede (+ / + / +), 2 olguda hafif/orta derece atipi (+ / + / +) 2 olguda orta derecede atipi yaygınlığı (+ + +) saptandı.

Olguların 5'inde (% 41.6) tümörde hücre tipi sadece kübik 3 (% 25) olguda kübik/silendirik hücre yaygınlığı (+ + / +) 4 (% 33.4) olguda kübik/silendirik hücre yaygınlığı (+ / + / +) olarak saptandı.

Olgularımızın 2'inde (% 16.6) multisentrite vardı.

Olgularımızın takip süresi ortalama 7.21 ± 3.22 yıldır. Hiçbir olguda ölüm saptanmadı.

Foliküler tip papiller karsinom

Foliküler tip papiller karsinom tüm papiller tiroid karsinom olgularımızın % 6,1'dir.

Olguların hepsi kadındır.

Olgularımızın içinde en küçük yaş 16, en büyük yaş 63 olup, genel yaş ortalaması $39,85 \pm 16.79$ yıldır.

Olgularımızda en küçük çap 1,2 cm, en büyük çap 7 cm olup ortalama çap 2,53 cm idi.

9 (% 69.2) olgu kapsülsüz, 4 (% 30.8) olgu kısmen kapsüllüydü.

4 (% 30.7) olguda yayılım paterni lobuler, 2 (% 15.4) olguda ekspansif üstünlüklü hem ekspansif hem infiltratif, 2 (% 15.4) olguda ekspansif, 2 (% 15.4) olguda infiltratif üstünlüklü hem ekspansif hem infiltratif, 1 (% 7.7) olguda infiltratif, 2 olguda hem lobuler hem de infiltratif yayılım görüldü.

Foliküler yapının özelliğine göre 2 olguda makrofoliküler 1 olguda mikrofoliküler, diğer olgularda makrofoliküler ve mikrofoliküler tip birlikte görüldü. Makrofoliküler tipte ve mikro/makrofoliküler tipte bazı foliküller içerisinde abortif papil yapıları vardı.

Hiçbir olgumuzda diffüz veya kapsüllü tip foliküler papiller karsinom görülmedi.

Olgularımızın hepsinde hücre tipi kübikti.

13 olgunun 6'sında berrak çekirdek yaygınlığı (+++), 7'sinde (++) olarak saptandı.

13 olgunun, 9'unda polarite kaybı yaygınlığı (+), 4'ünde (++) olarak görüldü.

13 olguda hücrel atipi yaygınlığı, 4 olguda hafif/orta derecede (++/+), 4 olguda orta derecede (+++), 3 olguda hafif/orta derecede (+/+), 1 olguda hafif derecede (+++) ve 1 olguda orta/ağır derecede (++/+) görüldü.

13 olgunun 8'inde (% 61.5) lenf düğümü metastazı saptandı. 8 olgunun 4'ünde hücrel atipi yaygınlığı, orta derecede (+++), 2'sinde

hafif/orta derecede (++/+), 1'inde hafif/orta derecede (+/++) ve 1 olguda da orta/ağır (++/+) derecedeydi.

Lenf dūđümü metastazı olan olguların 4'ünde yayılım paterni lobuler, 1'inde infiltratif, 2'sinde hem infiltratif hem ekspansif ve 1'inde de ekspansifti.

13 olgunun 3'ünde (% 23) tiroid dışı yayılım vardı.

Olguların hiçbirinde uzak metastaz saptanmadı.

Olgularımızda tūmör dıřı tiroid dokusunda 9 (% 69.2) olguda adenomatöz hiperplazi, 2 (% 15.4) olguda adenomatöz hiperplazi ve lenfositik tiroidit, 2 (% 15.4) olguda da erken adenomatöz hiperplazi gōrūldū.

Olguların hiđbirinde ortalama 5.9 ± 2.1 yıl takibinde ölüm gōrūlmedi.

Yüksek silendirik hücreli papiller karsinom

Yüksek silendirik hücreli papiller karsinom tūm papiller karsinom olgularımızın % 0.9'unu oluřturmaktadır.

Olgularımızın herikisi de kadındı. Biri 50 yaşında diğer 68 yaşındaydı.

Tūmör çapları 2.5 ve 3.5 cm olup, herikisi de kapsūlsūz ve infiltratif yayılma paternine sahipti.

Her iki olguda uzun ve dallanan papiller yapıları örten ve çekirdekleri bazalde yerleřimli yüksek silendirik hücreler gōrūldū.

Heriki olguda berrak çekirdek yaygınlığı (++), hücre sel atipi orta derece olup yaygınlık (+++) idi.

50 yaşında 2.5 cm çapa sahip olguda hem lenf düğümü hem de akciğer metastazı saptandı.

68 yaşında 3.5 cm çapa sahip olguda ise sadece lenf düğümü metastazı vardı.

İlk olgu tanı konulduktan 6 ay sonra akciğer metastazı ile kaybedildi. İkinci olgu operasyondan 3 ay sonra öldü. Ancak ölümün hangi nedenle olduğu bilinmemektedir.

Kapsüllü papiller karsinom

Bütün olgularımızın % 5'ini oluşturmaktadır.

Olgumuz 29 yaşında ve kadındı.

Tümör 1.5 cm çapında tümüyle kapsüllü ve yayılım paterni ekspansifti.

Tümörde foliküler komponent yaygınlığı (+) olarak saptandı.

Berrak çekirdek yaygınlığı (+++) idi.

Polarite kaybı yaygınlığı (+)'dir.

Tümörde papiller ve foliküler yapıları döşeyen hücre tipi kübikti. Hücrel atipi hafif/orta derecede olup, yaygınlık (+ + / +) olarak görüldü.

Olguda tiroid dışı yayılım, lenf düğümü ve uzak metastaz saptanmadı.

5 yıllık takip süresince nüks ve ölüm görülmedi.

Çalışmamızda ayrıca 62 olguya DNA akım sitometrisi uygulandı. 56 (% 90.3)'sında anaploidi 6 (% 9.7)'sinde diploidi bulundu. Anaploidi

olgularının 42'si Klasik tip papiller karsinom, 4'ü Foliküler tip papiller karsinom ve 10'u Okult papiller karsinomdu. Diploidi olgularının hepsi Klasik papiller karsinomdu.

Olgularda DNA indeksi 1.06-2.07 arasında, Proliferatif S-fazı 4.8-18.2 arasında idi.

Klasik tip papiller karsinom olgularının proliferatif S-fazı ortalaması 8.3 ± 4.5 , Foliküler tip papiller karsinomda $9,6 \pm 7,3$, Okult papiller karsinomda 7.4 ± 4.6 idi. İstatistiksel olarak her 3 grup arasında proliferatif S-fazı açısından anlamlılık bulunmadı (ANOVA F: 0,30 p:073).

Tablo 23 : Proliferatif S-fazı ve lenf düğümü metastaz ilişkisi

	Proliferatif S-fazı <% 10		Proliferatif S-fazı >% 10	
	Lenf düğümü metastazı mevcut 17 (% 30.4)	Lenf düğümü metastazı yok 21 (% 37.5)	Lenf düğümü metastazı mevcut 10 (% 17.8)	Lenf düğümü metastazı yok 8 (% 14.3)
Klasik tip papiller karsinom	15 (% 88.4)	14 (% 66.6)	7 (% 70)	6 (% 75) p>0.25
Foliküler tip papiller karsinom	1 (% 5.8)	1 (% 4.7)	2 (% 20)	0 (% 0)
Okult papiller karsinom	1 (% 5.8)	6 (% 28.6)	1 (% 10)	2 (% 25)

Proliferatif S-fazı % 10'un üstü (yüksek proliferatif aktivite) ve altı (düşük proliferatif aktivite) olarak lenf düğümü metastazı ile her 3 grup karşılaştırıldı (Tablo 23). İstatistiksel olarak anlamlılık saptanmadı ($p > 0.25$).

TARTIŞMA

Papiller tiroid karsinomu, tiroid kanserleri içinde en sık görüleni ve en yavaş seyirli olanıdır. Amerika Birleşik Devletleri'nde tüm tiroid kanserlerinin % 65-80'nini oluşturmaktadır. Bu konuda yapılan pek çok klinikopatolojik çalışmada klinik seyir çok yavaş ve prognoz mükemmeldir. Ancak karsinomu olan bir hastanın prognozu, papiller karsinomu olan diğer bir hastadan farklılık göstermektedir(10).

Çeşitli araştırmacılar tarafından prognostik faktörler gözönüne alınarak klinik sınıflama ve skorlama sistemleri öne sürülmüştür. Bunlar arasında en çok bilinenleri AGES (yaş, tümör grade, tümör yayılımı, çap), EORTC (Avrupa kanser araştırma ve tedavi merkezi; yaş, cinsiyet, histolojik grade, yayılım) ve TNM (çap, lenf düğümü metastası, uzak metastaz) sistemleridir. Ancak farklı çalışma gruplarında farklı ve uyumsuz sonuçlar verebilmektedir(3,16).

Çalışmamızda klasik prognostik faktörler ile histopatolojik özellikler ve morfolojik alt tipler değerlendirildi.

Papiller tiroid karsinomu kadınlarda erkeklere oranla daha sık görülmektedir. Çalışmaların çoğunda kadın/erkek oranı 2/1-3/1 olarak bulunmuştur. Ancak Japonlara ait serilerde bu oran 9/1 ile 13/1 arasında değişmektedir(3,4,6,10,16,20). Kendi vakalarımızda bu oran 4,2/1 idi.

Geniş serili pekçok çalışmada Papiller tiroid karsinomunda ortalama yaş 31 ile 49 arasında değişmektedir. Bazı otörlerin son yıllarda yaptığı çalışmalarda yaşın dahagenç bir gruba kaydığı görülmektedir. Bu durum erken teşhis yöntemlerinin kullanılmasına bağlanmaktadır(2,8,9,10). Çalışmamızda olgularımızın en yoğun olduğu yaş aralığı 31-40 idi.

Olgularımızı kliniğe başvurma şikayetlerine göre değerlendirdiğimizde % 73.8'inde boyunda şişlik, % 19,1'inde boyunda şişlik ve lenfadenopati, % 7.6'sında sıkıntı, sinirlilik, çarpıntı, yorgunluk ve terleme görüldü. Klinik bulgularımız Carcangiu(16) ve ark.larının 241 vakalık geniş serili çalışmasında bulduğu sonuçlar ile benzerlik göstermektedir.

Papiller tiroid karsinomunun patogeneğinde birçok faktörler sorumlu tutulurken bugün için en iyi bilineni iyonize radyasyondur. Selim veya habis çeşitli nedenlerle çocukluk çağında boyun veya toraks bölgesine radyasyon tedavisi görenlerde ortalama 20-25 yıl sonra papiller tiroid karsinomu geliştiği bildirilmektedir. Bu konudaki retrospektif iki geniş serili çalışmada, önceden radyasyon tedavisi hikayesi olan vakalarda Papiller tiroid karsinomu % 6 ve % 6.6 olarak bulunmuştur(8,16). Çalışmamızda bir hastada Habis lenfoma nedeniyle radyasyon hikayesi vardı.

Çalışmamızda WHO sınıflamasına göre tümör çapı 1 cm ve daha küçük tümörler Okult papiller karsinom olarak değerlendirildi. Çapı 1 cm'den büyük tümörler morfolojik özelliklerine göre sınıflandırıldı. Serimizde en sık Klasik tip papiller karsinom (% 58.4) sonra sırasıyla Okult papiller karsinom (% 34.1), Foliküler tip papiller karsinom (% 6.1), Yüksek silendirik hücreli papiller karsinom (% 0.9) ve Kapsüllü papiller karsinom (% 0.5) görüldü.

KLASİK TİP PAPİLLER KARSİNOM

Papiller tiroid karsinom olgularımızın % 54.1'ini oluşturmaktadır. Olguların % 74.4'ü kadın, % 24.6'sı erkekti. Kadın olguların yaş ortalaması 43.3 yıl, erkeklerin 42.2 yıldır.

Yapılan birçok çalışmada Papiller tiroid karsinomunun prognozunun mükemmel olduğu bildirilmektedir. Tümöre bağlı ölüm normal popülasyondaki aynı yaş grubundaki ölümlerden çok farklılık göstermemektedir. Geniş serilerde tümöre bağlı ölüm % 5 ve altında olduğu bildirilmektedir. İlginç olarak ileri dekatlarda ölüm oranı artarken, daha genç yaş grubunda servikal lenf düğümü metastazı ve uzak metastazın daha fazla olduğu çeşitli serilerde görülmektedir. Bu ters etkiyi gözönüne alarak Candy(65) ve ark.larının çalışmasında vakalar düşük risk ve yüksek risk gruplarına ayrılmıştır. Düşük risk grubu (40 yaşın altı kadın, 50 yaşın altında erkek) ve yüksek risk grubu (40 yaşın üstünde kadın, 50 yaşın üstünde erkek) arasında prognoz farklı bulunmuştur. Bütün ölümler yüksek risk grubunda görülmektedir(65). Çalışmamızda olgularımızın % 8'i kaybedilmişti. Ölen olguların hepsi 6. dekadın üzerinde ve ortalama yaş 65.8 yıldı. Ancak bu olguların ölüm sebepleri ileri dekatta olmalarını veya tümöre bağlı olup olmadığı kesin olarak bilinmediğinden lenf düğümü, uzak metastaz ve nüks açısından yaş sınırı 40 yaşın altı ve üstü olarak değerlendirildi. Her iki yaş grubu arasında lenf düğümü metastazı açısından fark yokken, 40 yaşın üzerindeki olgularda uzak metastaz ve nüks daha fazla görüldü.

Papiller tiroid karsinomunda prognoz kadınlarda erkeklere göre daha iyi olduğu birçok çalışmada görülmesine rağmen prognozda önemsiz olduğunu belirten çalışmalarda vardır(10,16). Bizim çalışmamızda kadın olgularda erkek olgulara göre lenf düğümü metastazı ve nüks daha fazlayken, uzak metastaz bakımından fark olmadığı görüldü.

Papiller tiroid karsinomunda tümör çapı önemli prognostik faktörlerden biridir. Bazı otörler 1 cm'i sınır alırken diğerleri 1,5 cm'yi sınır olarak almaktadır. Bu konuda kesin bir birliktelik yoktur. Bu sınırların altındaki tümörlerde prognoz daha iyi olduğu bildirilmektedir. Birçok seride küçük çaplı tümörlerde büyük çaplı tümörlere göre lenf düğümü metastazı yüksek olduğu görülmektedir. Ancak bunun istatistiksel bir hata olduğu ve küçük çaplı tümörlerin teşhisi lenf düğümüne metastaz yaptığı zaman fark edilmesinden dolayıdır(10,16). Çalışmamızda 1 cm'den büyük tümörlerde çap grupları arasında lenf düğümü, uzak metastaz ve nüks açı-

sından farklılık görülmedi. Ancak 2 cm'den büyük tümörler ile 2 cm'den küçük tümörler arasında lenf düğümü ve uzak metastaz açısından fark bulunurken, nüks bakımından fark yoktu (Tablo 6).

Papiller tiroid karsinomunda tümörün kapsüllü, kapsülsüz veya kısmen kapsüllü olması diğer prognostik faktörlerden biridir. Yapılan çalışmalarda kapsüllü ve/veya ekspansif yayımlı tümörlerde prognoz, kapsülsüz ve/veya infiltratif yayımlı tümörlere göre daha iyi olduğu bildirilmektedir. Carcangiu ve ark.larının çalışmasında kapsüllü tümörlerde % 38 oranında lenf düğümü metastazı ve nüks görülürken, uzak metastaz görülmemektedir. Kısmen kapsüllü veya kapsülsüz tümörler arasında ise tümörün metastatik davranışı ve nüks açısından bir fark bulunmamıştır(16). Bizim çalışmamızda kapsüllü, kapsülsüz ve kısmen kapsüllü tümörlerde lenf düğümü metastazı açısından farklılık görülmedi. Kapsüllü olgularımızın % 50'sinde lenf düğümü metastazı vardı. Ancak kapsüllü ve kısmen kapsüllü olgularımızda uzak metastaz ve nüks görülmedi. Nüks gösteren olgularımızın hepsi kapsülsüzdü.

Papiller tiroid karsinomunda tümörün yayılım şekli ekspansif ve infiltratif olabilmektedir. Bazı otörler bunu kapsüllü veya kapsülsüz olarak değerlendirmektedirler. Ancak kapsüllü olan tümörlerde infiltratif alanlar görülebilmektedir. Çalışmalarda kapsüllü ve ekspansif olanlarda prognoz kapsülsüz ve infiltratif olan tümörlere göre daha iyi olduğu bildirilmektedir. Carcangiu ve ark.larının çalışmasında infiltratif yayılım gösteren olgularda, ekspansif yayılım gösteren olgulara göre daha fazla lenf düğümü metastazı görülmüştür. Uzak metastaz bakımından fark bulunmamıştır(16). Bizim çalışmamızda ise kapsüllü ve ekspansif yayılım gösteren tümörler ile kapsülsüz ve infiltratif yayılım gösteren tümörler arasında lenf düğümü metastazı yönünden fark görülmedi. Ancak uzak metastaz ve nüks kapsülsüz ve infiltratif yayılım gösteren tümörlerde görüldü. Kısmen kapsüllü veya kapsüllü ve ekspansif yayılım gösteren tümörlerde uzak metastaz ve nüks saptanmadı (Tablo 7).

Klasik tip papiller tiroid karsinomunun büyüme paterni papiller ve foliküler yapılardan oluşmaktadır. Papiller ve foliküler yapıların rölatif birbirine oranı tümörün terminolojisini ve kısmen prognozunu etkilemektedir. Çeşitli çalışmalarda folikül yapısı yaygınlığına göre mikst tip vefoliküler üstünlüklü papiller karsinom, papiller yapısının yaygın olduğu tümörlere papiller üstünlüklü papiller karsinom olarak değerlendirilmektedir. Her üç tip arasında lenf düğümü metastazı ve hayatta kalım arasında fark olmadığı bildirilmektedir. Ancak foliküler yapının üstün olduğu papiller karsinomlu vakalarda diğerlerine göre akciğer metastazının daha fazla olduğu fakat vakanın prognozu açısından farklılık olmadığı belirtilmektedir(16,58). Bizim çalışmamızda saf papiller ile değişik yaygınlıkta foliküler komponent içeren olgular arasında lenf düğümü metastazı, uzak metastaz ve nüks açısından istatistiksel farklılık görülmemesine karşın, saf papiller olan olgularda uzak metastaz görülmemiştir (Tablo 8).

Papiller tiroid karsinomunda tümör içi fibrozisnin varlığı veya yokluğu prognostik açıdan önemsizdir. Ancak çalışmaların bazılarında fibrozisnin varlığında daha az diferansiye görünüme neden olduğu belirtilmektedir(16). Tscholl-Ducommun ve Hedinger'in serilerinde ise fibrozisnin varlığında orta derecede diferansiye papiller karsinomda yaşam süresinde belirgin azalma olduğu bildirilmektedir(66). Bizim çalışmamızda tümör içi ve tümör çevresi fibrozis değerlendirildi. Tümör içi ve tümör çevresi fibrozisnin varlığı veya yokluğu ile tümörün metastatik davranışı ve nüks arasında bir farklılık görülmedi.

Papiller tiroid karsinomlarının yaklaşık 1/3'ünde lenfositik infiltrasyon olduğu bildirilmektedir. Lenfositik infiltrasyon genellikle papiller yapıların saplarında veya tümör çevresindedir. Lenfositik infiltrasyon nedeni tümöre karşı bir konak reaksiyonu veya daha önce varolan bir otoimmun tiroiditine bağlı olduğu düşünülmektedir. Carcangiu ve ark.larının çalışmasında belirgin lenfositik infiltrasyon gösteren vakaların % 50'sinde çevre tiroid dokusunda Hashimoto tiroiditi veya lenfositik tiroiditin birlikte olduğu belirtilmektedir. Lenfositik infiltrasyon gösteren vakalarda ölüm olmadığı görülürken, başka bir çalışmada lenfositik infiltrasyonun progno-

zu etkilemediği görülmüştür(10,16). Bizim çalışmamızda tümör içi ve tümör çevresi lenfosit infiltrasyon değerlendirildi. Lenfositik infiltrasyon ile tümörün metastatik davranışı ve nüks ile anlamlı bir ilişki görülmedi. Yoğun lenfositik infiltrasyon gösteren olgularımızın % 55'inde çevre ve uzak tiroidde adenomatöz hiperplazi ve lenfositik tiroidit birlikte görüldü.

Papiller tiroid karsinomu tanısında en karakteristik özellik nukleolsuz hipokromatik ve yer yer birbiri üzerine binen büyük berrak çekirdektir. Çekirdek psödoinklüzion veya uzun eksen boyunca yarıklanma (grooves) sonucu düzensiz görülebilmektedir. Tümörü oluşturan hücreler kübik ve sitoplazmaları soluk veya hafif eozinofiliktir(6,9,10). Çalışmamızda berrak çekirdek yaygınlığı, polarite kaybı yaygınlığı ve hücre tipi ile tümörün metastatik davranışı ile nüksü değerlendirdik. Berrak çekirdek yaygınlığı ile tümörün metastatik davranışı ve nüks arasında istatistiksel anlamlılık saptamamıza rağmen, berrak çekirdek yaygınlığı arttıkça tümörün metastatik davranışının ve nüksün azaldığı dikkatimizi çekmiştir. Bu konuda Tennvall(4) ve ark.larının çalışmasında berrak çekirdek ile metastaz ve prognoz arasında bir ilişki olmadığını belirtirken, Akslen(3)'e ait çalışmada berrak çekirdek kaybının prognozu kötü etkilediğini belirtmektedir.

Olgularımızda polarite kaybı yaygınlığı artışıyla lenf düğümü metastazı artışı görülürken, uzak metastaz ve nüks bakımından farklılık görülmedi.

Çalışmamızda % 44 olguda papiller yapıyı örten ve/veya folikülleri döşeyen hücre tipi kübik, % 1,6 olguda ise sadece silendirik tip hücre görüldü. % 62.4 olguda ise değişik yaygınlıkta kübik ve silendirik tip hücre birlikte görüldü. Olgularımızda sadece silendirik hücre içeren tümörler ile sadece kübik hücre içeren tümörler arasında tümörün metastatik davranışı ve nüksü açısından belirgin fark görüldü. Silendirik hücre yaygınlığı arttıkça metastatik davranışın ve nüksün arttığı saptandı (Tablo 13).

Papiller tiroid karsinomunda bir diğer önemli prognostik faktör belirgin hücresel atipidir. Tennvall(6) ve ark.larının ve Akslen(3)'in çalış-

malarında papiller tiroid karsinomunda yaşın önemli bir faktör olması yanında daha da önemlisi belirgin hücrenel atipinin olduğunu belirtmektedirler. Bizim çalışmamızda hafif derecede atipi yaygınlığı görülen tümörler ile orta derecede atipi yaygınlığı gösteren tümörler arasında metastatik davranış ve nüks açısından belirgin farklılık görüldü. Olgu sayımızın az olmasına karşın hücrenel atipinin ağırlığı ve yaygınlığı arttıkça tümörün metastatik davranışının arttığı dikkatimizi çekmiştir.

Papiller tiroid karsinomunda kan damarı invazyonunda foliküler karsinomda olduğu gibi görülebilmektedir. Ancak kan damarı invazyonu diyebilmek için büyük çaplı venlerde tümör trombüslerinin görülmesi gerektiği belirtilmektedir. Bazı otörlere göre kan damarı invazyonu papiller tiroid karsinomunda orta derecede prognostik önem taşımaktadır(3,4). Gerçektende Carcangiu(16) ve ark.larının yaptığı çalışmada vakalar arasında istatistiksel bir farklılık görülmemesine karşın, kan damarı invazyonu olan vakalarda yaşam süresinin daha kısa olduğunu belirtmektedirler. Akslen(3)'e ait çalışmasında ise kan damarı invazyonu gösteren vakaların prognozunun daha kötü olduğunu bildirmektedir. Hawk ve Hazard(67)'a ait serilerde ise kan damarı invazyonunun öneminin rölatif olduğu belirtilmektedir. Franssila(58)'a ait çalışmada ise bütün vakalarında kan damarı invazyonu olmasına karşın yalnızca bir vaka uzak metastazla kaybedilmiştir. Çalışmamızda kan damarı invazyonu gösteren olgular % 4,8 idi. Bunların hepsinde lenf düğümü metastazı görülürken, uzak metastaz ve nüks açısından kan damarı invazyonu göstermeyen olgulardan farklı değildi (Tablo 15).

Tümör nekrozu bütün tümörlerde olduğu gibi Papiller tiroid karsinomunda da hızlı büyümenin ve kötü prognoz göstergesidir. Ancak bu spontan tümör nekrozlarının, sıklıkla ince iğne aspirasyonlarına bağlı nekrozlardan ayırt edilmesi gerekmektedir(3). Çalışmamızda % 11,2 olguda nekroz görüldü. Bu olgularımızın % 98.2'sinde lenf düğümü metastazı, % 28,5'inde uzak metastaz vardı. Bu durum nekroz görülmeyen olgularımıza göre anlamlıydı (Tablo 16).

Multisentrite papiller tiroid karsinomunda kötü prognostik faktörlerden biridir. Çeşitli serilerde insidans % 18 ile % 87.5 arasında değişmektedir. Multisentritenin nedeninin de nova mı yoksa intraglandüler yayılım sonucu mu olduğu hala tartışmalıdır(47). Candy ve ark.ları ile Carcangiu ve ark.larının serilerinde nüks ve mortalite riski açısından multisentrite önemli bir prognostik faktör olduğunu bildirmektedirler. Ancak Schindler ve arkadaşlarının serisinde ise nüks oranında bir artış görülmemiştir(16,47). Bizim çalışmamızda multisentrite gözlenen olgular % 5.6'dır. Bunların % 42.8'inde lenf düğümü metastazı görüldü. Ancak bu istatistiksel olarak anlamsızdı. Hiçbir vakada uzak metastaz ve nüks görülmedi. Bu durum geniş serili literatürlerle uyumluluk göstermemektedir. Bununda nedeninin patologlar tarafından yeterli sayıda örnekleme yapılmadığı kanısındayız (Tablo 17).

Papiller tiroid karsinomlarında tiroid dışı yayılım çeşitli geniş serilerde mortalite oranının altı kat arttığı bildirilmektedir. Carcangiu(16) ve ark.ları ile Woolner(68)'in çalışmasında tiroidde sınırlı tümörlere göre, tiroid dışına yayılım gösteren tümörlerde lenf düğümü metastazı uzak metastaz ve nüks daha fazla görüldüğü belirtilmektedir. Bizim çalışmamızda % 44.8 olguda tiroid dışı yayılım görüldü. Tiroid dışına yayılan tümörlerle tiroidde sınırlı tümörler arasında metastatik davranış ve nüks açısından belirgin farklılık saptandı. Bu olgularımızda tiroid dışı yayılım genişliği ile tümörün metastatik davranışı arasında bir farklılık görülmedi (Tablo 18).

Çalışmamızda Akslen(3)'in çalışmasında kullandığı histolojik grade kaidelerine bağlı kalınarak olgularımız düşük grade (I) ve yüksek grade (II) olarak ayrıldı. Akslen'in çalışmasında yüksek grade'li vakalarda prognozun kötü olduğu bildirilmektedir. Bizim çalışmamızda olgularımızda grade II olan vakalarda grade I olan vakalara göre daha fazla lenf düğümü ve uzak metastaz görüldü.

Çeşitli serilerde Klasik tip papiller tiroid karsinomunda servikal lenf düğümlerine metastaz oranı % 10 ile % 84 arasında değişmektedir. Papiller tiroid karsinomunda lenf düğümü metastazı, yaş, histolojikgrade, tümör yayılımı gibi sabit bir prognostik faktör değildir. Birçok çalışmada

lenf düğümü metastazı olan vakalar ile lenf düğümü metastazı görülmeyen vakalar arasında yaşam süresi ve nüks açısından farklılık görülmemiştir. Candy(65) ve ark.larının çalışmasında lenf düğümü metastazı gösteren vakalarda yaşam süresinin daha uzun olduğu Hubert(69) ve Simpson(70)'a ait serilerde ise yaşam süresi açısından farklılık olmadığı belirtilmektedir. Tubiana(44) ve Nussbaum(71) ait serilerde ise lenf düğümü metastazı olan vakalarda yaşam süresinin kısaldığı bildirilmektedir. Bu konuda Coburn(72) ve ark.larının çalışmasında ise kandamarı ve lenfatik invazyon göstermeyen ve tiroid içinde sınırlı tümörü olan vakalarda lenf düğümü metastazı yaşam süresini etkilemediği ancak invazyon gösteren, 45 yaşın üstündeki ve mediastinal lenf düğümü metastazı olan vakalarda yaşam süresinin kısaldığı belirtilmektedir. Bizim çalışmamızda olgularımızın % 50.4'ünde lenf düğümü metastazı görüldü. Bunların % 45.6'sında servikal, % 1.6'sında mediastinal lenf düğümü metastazıydı. Lenf düğümü metastazı olan olgularımız ile lenf düğümü metastazı görülmeyen olgularımız arasında ortalama $7,4 \pm 2$ yıllık takip süresince yaşam süresi açısından farklılık görülmedi.

Klasik tip papiller tiroid karsinomunda akciğer ve iskelet sistemi metastazı oldukça nadirdir. Çeşitli serilerde bildirilen % 2 ila % 20 arasında değişmektedir. Franssila(58)'ya ait seride % 3, Carcangiu(16) ve ark.larına ait seride % 3,7, Wilson(73)'a ait seride % 9.5 oranında iskelet sistemi metastazı bildirilmektedir. Bizim çalışmamızda olgularımızın % 4'ünde akciğer, % 3.2 iskelet sistemi metastazı bulundu.

Selim tiroid hastalıkları ile tiroid karsinomları sıklıkla birlikte görülmektedir. Yamashita(29) ve ark.ları ile Carcangiu ve ark.larına ait çalışmalarda adenomatöz hiperplazi, kronik tiroiditlere göre karsinomlara daha sık eşlik etmektedir. Bizim çalışmamızda olgularımızın % 72'sinde adenomatöz hiperplazi vardı.

Okult Papiller Karsinom

Okult papiller karsinom WHO'ya göre 1 cm ve daha küçük çaplı tümörler için kullanılmaktadır. Bugün için yapılan bütün çalışmalarda 1

cm'den küçük tümörlerde de metastaz bildirilmektedir. Harach(23) ve ark.larına ait çalışmada 0.6 cm çapında akciğer metastazı olan vaka bildirilmektedir. Bu nedenle bazı otörler Okult papiller karsinom için çap sınırını 0.5 cm ve daha küçük tümörler için kullanılmasını önermektedirler(23). Bizim çalışmamızda 1 cm'den küçük tümörler Okult papiller karsinom olarak alındı ve 0,5-1 cm çapında olanlar ile 0.5 cm'den küçük çapta olanların histolojik özellikleri incelendi.

Birçok çalışmada Okult papiller karsinomunun prognozu çok iyidir. Klinik tanıları ancak tesadüfi veya lenf düğümüne metastaz yaptığından konulabilmektedir. Bu nedenle çalışmaların çoğu otopsi serilerinde yapılmıştır. Geniş serili otopsi materyallerinde insidansı % 4-20 arasındadır(21,22). Bununla birlikte Harach(23) ve ark.larına ait serilerde insidans (% 35.6) daha yüksek bulunmuştur. Cerrahi materyalden yapılan çalışmalarda ise insidans % 6.4 olarak bildirilmektedir(16). Bizim çalışmamızda Okult papiller karsinom tüm papiller tiroid karsinomlarımızın % 34.1'ini oluşturmaktadır.

Okult papiller karsinom klasik tip papiller karsinoma göre daha genç yaş grubunda yer almaktadır. Birçok çalışmada ise görülme yaşı ile görülme sıklığı arasında bir ilişki olmadığı belirtilmektedir(23,24,25). Çalışmamızda Okult papiller karsinom olgularımız en sık 31-40 yaş grubunda görülmekte olup, Klasik tip papiller karsinomun en sık görüldüğü yaş grubu ile aynıdır.

Klasik tip papiller karsinom kadınlarda daha fazla görülürken, Okult papiller karsinom ise bazı serilerde erkeklerde, bazı serilerde ise kadın ve erkeklerde eşit görülmektedir. Bu konuda otörlerin ileri sürdüğü hipotez; Okult papüller karsinom daha sonra klinik papiller karsinoma ilerleyebilmektedir. Başlangıçta tiroide kadın ve erkek aynı karsinojen ile benzer inisiasyon gösterirken, kadınlarda promotor faktörlerin yüksek olması veya erkekte baskılanması nedeniyle kadınlarda Klasik tip papiller karsinom erkeklere göre daha fazla olduğu düşünülmektedir. Bu nedenle Okult papiller karsinomun görülme sıklığı kadın ve erkekte eşit veya erkek-

te daha fazla görülmektedir(22,23). Bizim çalışmamızda ise Okult papiller karsinom olgularımızın % 86.4'ünü kadınlar oluşturmaktadır.

Birçok araştırma Okult papiller karsinomun çapı ile lenf düğümü metastazı arasındaki ilişkiyi saptamak için yapılmıştır. Kameya(74) ve ark.larının çalışmasında tümör çapı 5 mm'den küçük olan tümörlerde nadir lenf düğümü metastazı olduğu bildirilirken, Sampson, Akazaki ve Gikas'a ait serilerde çapı 5 mm'den küçük metastaz yapan birçok vaka bildirilmektedir(22). Bizim çalışmamızda olgularımızın % 16.4'ünde lenf düğümü metastazı görüldü. Sadece 1 olguda çap 0.5 cm, diğerlerinde 0,5 cm'den büyüktü.

Çalışmalarda Okult papiller karsinom çapı ile histolojik özellikleri arasında belirgin bir ilişki görülmektedir. Küçük çaplı (0.5 cm'den küçük) tümörlerde foliküler yapı belirgin ve sınırları düzgün iken, daha büyük çaplı tümörlerde papiller yapının üstünlük gösterdiği ve sınırlarının infiltratif olduğu belirtilmektedir(23,25). Bizim çalışmamızda olgularımızda foliküler yapı yaygınlığı ile çap arasında istatistiksel bir anlamlılık saptanmamasına rağmen, 0,5 cm'den küçük çaplı tümörlerde folikül yapısı daha fazla görüldü (Tablo 19).

Ayrıca çalışmamızda berrak çekirdek yaygınlığı, polarite kaybı yaygınlığı, hücre tipi ve hücresel atipi yaygınlığı ile çap değerlendirildi. Berrak çekirdek ve polarite kaybı yaygınlığı ile çap arasında istatistiksel bir anlamlılık bulunmamasına rağmen 0.5 cm'den küçük tümörlerde berrak çekirdek yaygınlığı ve hafif polarite kaybı yaygınlığı daha belirgindi. Olgularımızda 0.5 cm'den küçük tümörlerde kübik hücre hakimiyeti görülürken, çap arttıkça silendirik hücre yaygınlığının arttığı saptandı (Tablo 20,21).

Hücresel atipi yaygınlığı ile çap arasında istatistiksel olarak bir anlamlılık olmamasına rağmen, 0.5 - 1 cm arasındaki tümörlerde hafif ve orta derecede atipi yaygınlığı daha fazlaydı. Hafif ve orta derecede atipi yaygınlığı gösteren bütün olgularımızda lenf düğümü metastazı görüldü (Tablo 22).

Okult papiller karsinomda tümör çapı küçük ve pekçok seride prognoz çok iyi olduğu belirtilmesine rağmen akciğer ve kemiğe metastaz yaptığı ve buna bağlı ölümler bildirilmektedir(10,23,25). Bizim olgularımızda akciğer ve iskelet sistemi metastazı görülmedi.

Okult papiller karsinomda çeşitli serilerde bildirildiği üzere lenf düğümü metastazı % 16, % 31, % 41 ve % 56 arasında değişmektedir. Sampson ve ark.ları, Schröder ve ark.ları Sakamoto ve ark.larının çalışmalarının hiçbirinde lenf düğümü metastazı ile çap, histopatolojik tipler ve sklerozan / nonsklerozan tipler arasında bir ilişki saptanmamıştır. Birçok çalışmada lenf düğümü metastazının prognozu etkilemediği hatta onun teşhisinde yardımcı olduğu bildirilmektedir. Ancak Yamashita ve Hubert'in çalışmalarında prognozun lenf düğümü metastaz yaygınlığı ile ilgili olduğunu belirtmektedirler(22,23,25). Bizim çalışmamızda olgularımızın % 16,4'ünde lenf düğümü metastazı görüldü. Olgularımızda dikkatimizi çeken kapsülsüz sklerozan tipte lenf düğümü metastazı daha fazlaydı. Ayrıca bu olgularımızda metastaz göstermeyen olgulara göre daha belirgin bir hücresel atipi ve silendirik hücre yaygınlığı vardı.

Okult papiller karsinomda, Klasik tip papiller karsinomda olduğu gibi en fazla adenomatöz hiperplazi ve kronik lenfositik tiroidit ile birlikte bildirilmektedir(28). Bizim olgularımızın % 74.9'da adenomatöz hiperplazi görüldü.

Foliküler tip papiller karsinom

Papiller tiroid karsinomları içinde nadir görülmektedir. Bizim olgularımızın % 6,1'ini oluşturmaktadır. Olgularımızın hepsi kadın olup, ortalama yaş 39,8 yıldır. Çeşitli çalışmalarda bildirilen vakalarda kadınlarda daha sık görüldüğü bildirilmektedir(7,31,32).

Olgularımızda papiller tiroid karsinomunun karakteristik özelliği olan berrak çekirdek daha farklı olup, çekirdek hafif derecede hiperkromatik ince tanecikli kromatine sahiptir.

Olgularımızın hepsinde hücre tipi kübikti.

% 61,5 olguda lenf düğümü metastazı varken, hiçbir olguda uzak metastaz görülmedi.

Olgularımızdaki bütün özellikler bu konuda en fazla çalışmalarını yapan Albores-Saavedra(75) ve ark.ları ile Sabrinho-Simones ve ark.(32)larının bildirdikleri vakalarla uyumluluk göstermektedir.

Ayrıca bu olgularımızda dikkatimizi çeken bu tümörlerde infiltratif ve ekspansif yayılımın dışında % 30.7 olguda lobuler gelişme ve yayılım görüldü. Literatürde tarifini görmediğimiz lobuler yayımlı olgularımızın hepsinde lenf düğümü metastazı vardı. Klasik tip papiller karsinom olgularımızda da lobuler yayılım gözledik. Bunlar da lobuler yayılım alanı foliküller yapıdan oluşmaktaydı. Bir olgumuzda tümüyle foliküler yapıda Okult papiller karsinomdu ve lobuler yayılım göstermekteydi. Gözlemlediğimiz bu yayılım şekli tiroidin normal lobuler yapısının benzeri idi. Bu özellik nedeniyle tümörün belli bir bölgede multifokal gelişmiş olabileceği düşünülebilir.

Yüksek silendirik hücreli papiller karsinom

Papiller tiroid karsinomları içinde en kötü prognoza sahiptir.

Çeşitli serilerde bildirilen vakaların ileri yaş grubunda ortalama tümör çapının 5 cm'den büyük, lenf düğümü ve uzak metastaz görülme sıklığının yüksek olduğu belirtilmektedir(40). Bizim çalışmamızda olgularımızın % 0,9'nu oluşturmaktadır. Her iki olguda ileri dekada ve kadındı. Olgularımızın histopatolojik bulguları literatürlerde bildirilen vakalarla aynı özellikte görüldü. Bir olgumuzda hem lenf düğümü metastazı hem de akciğer metastazı saptandı. Diğer olgumuzda sadece lenf düğümü metastazı görüldü. Olgularımız 3 ve 6 ayda kaybedilmiştir. Bu süre literatürde belirtilen en kısa süreden daha kısadır.

Kapsüllü papiller karsinom

Papiller tiroid karsinomu ve alt tipleri arasında prognozu en iyi olanıdır. Bazı serilerde tümör kapsüllü olmasına rağmen % 25 lenf düğümü metastazı olduğu bildirilmektedir(33). Bizim çalışmamızda tüm olgularımızın % 0.5'ini oluşturmaktadır. Olgumuzda takip süresince lenf nodu metastazı görülmedi.

Ayrıca olgularımızın 62'sine DNA akım sitometrik analiz uygulandı. Ploidi DNA indeksi ve proliferatif S-faz fraksiyonuna göre değerlendirildi.

DNA akım sitometrik analiz günümüzde pekçok tümörün davranışı hakkında yardımcı olan bir yöntemdir. Ancak yapılan çalışmalar sonucu tiroidin selim lezyonları ile habis lezyonlarının ayırımında kullanılamayacağı görülmüştür. Çeşitli serilerde selim lezyonlarında anaploid hücre popülasyonu görülmektedir. Bu nedenle DNA akım sitometrik analiz histolojik tanıdan sonra kullanılabileceği belirtilmektedir. Papiller tiroid karsinomunda anaploid hücre popülasyonu gösteren tümörlerin diploidlere göre daha agresif seyrettiği birçok seride görülmektedir(52,53,54). Bizim çalışmamızda diploid olanlarda lenf düğümü metastazı görülmedi. Anaploidi olan olgularda ise yüksek ve düşük proliferatif S-fazı ile lenf düğümü metastazı arasında istatistiksel bir ilişki saptanmadı.

SONUÇLAR VE ÖZET

- Literatürlerde olduğu gibi çalışmamızda da tiroid karsinomunun kadınlarda daha fazla (kadın/erkek: 4,2/1) olduğu görüldü.

- Tiroid karsinomunun görüldüğü yaş ortalaması 42 ± 14 ve en sık görüldüğü yaş grubu ise 31-40 idi.

1- En sık (% 58.4) görülen Papiller karsinom çeşidi Klasik tip papiller karsinomdur.

- Klasik tip papiller karsinomda lenf düğümü metastazı kadınlarda erkeklere göre daha fazlaydı.

- Çapı 2 cm'den büyük Klasik tip papiller tümörlerde lenf düğümü metastazı ve uzak metastaz daha sık görüldü.

- Tümörde belirgin hücresel atipi, kan damarı invazyonu, nekroz, polarite kaybı, silendirik hücre tipi ve tiroid dışına yayılım tümörün metastatik davranışını etkileyen başlıca faktörlerdir.

- Saf papiller tiroid karsinomu ile foliküler komponentli papiller karsinom arasında metastatik davranış bakımından fark yoktur.

- Klasik tip papiller karsinoma en çok adenomatöz hiperplazi eşlik etmektedir.

2- Sık görülme açısından Okult papiller karsinom ikinci sırayı (% 34,1) almaktadır.

- Vakalarımızdaki lenf düğümü metastazı % 16.4 oranında olup, metastaz yapan en küçük tümör çapı 0,5 cm idi.

- Hücresel atipi ve silendirik hücre Okult papiller karsinomun metastaz yapmasını etkileyen başlıca faktörlerdir.

- Okult papiller karsinoma eşlik eden başlıca lezyon adenomatöz hiperplaziydi.

3- Foliküler tip papiller karsinoma % 6,1 sıklıkla rastlandı.

- Olguların % 61,5'inde lenf düğümü metastazı saptandı. Lenf düğümü metastazı olan vakaların % 30.7'inde lobuler gelişme ve lobuler yayılım görüldü. Lobüler gelişmenin metastaz oluşturma potensinin daha yüksek olduğu düşünüldü.

4- Yüksek silendirik hücreli papiller karsinom nadir görülen (% 0.9) alt tiptir.

- Bu tip tümör ileri yaşlarda görülmektedir. Prognozları kötüdür.

5- Kapsüllü papiller karsinom çok nadir görülmektedir (% 0.5).

- Kapsüllü papiller karsinomların prognozu çok iyidir.

Papiller tiroid karsinomlarının az bir bölümü diploid (% 9,7) çoğu anaploiddir (% 90.3).

Tümörün proliferatif S-fazı ile metastaz oluşturma potenssi arasında istatistiksel bir anlamlılık bulunmamıştır.

Papiller tipteki tiroid karsinomu değerlendirilirken prognostik faktörler mutlaka dikkate alınmalıdır.

Her papiller karsinomda varyantlar dışında hücresel atipi, hiperkromazi, silendirik hücre varlığı, lobuler yayılma lenf bezlerine metastaz oluşumunu etkileyen başlıca risk faktörü olan parametrelerdir. Bunlar üzerinde kesinlikle durulmalı ve klinisyen uyarılmalıdır.



KAYNAKLAR

- 1- Rosen Y, Rosenblatt P., Saltzman E. Intraoperative pathologic diagnosis of thyroid neoplasms. *Cancer* 1990; 66:2001-2006.
- 2- Merino M., Boice J., Ron E. Ain K.B., Alexander R., Norton J., Reynolds J. Thyroid cancer: A Lethal Endocrine Neoplasm. *Annals of Internal Medicine* 1991; 115:133-147.
- 4- Akslen LA. Prognostic Importance of Histologic Grading in Papillary Thyroid Carcinoma. *Cancer* 1993; 73:2680-2685.
- 4- Tennvall J., Björklund A, Möller T., Ranstam J., Akerman M. Prognostic Factors of Papillary, Follicular and Medullary Carcinomas of the thyroid Gland. *Acta Radiologica Oncology* 1985; 24:17-24.
- 5- Rosai J. Ackerman's Surgical Pathology Vol. I, 7. ed Chapter 9. The C.V. Mosby Company St. Louis, Toronto Washington D.C. 1989.
- 6- Cotron RS, Kumar V. Robbins SL: Pathologic basis of disease. Chapter 6,26, WB Saunders Company. Philadelphia, London, Toronto Montreal, Sydney, Tokyo, 4. ed 1989.

- 7- Chr.Hedinger, Sabin L.H. and pathologists in nine countries. Histological typing of thyroid tumours. World Health Organization Genova 1974.
- 8- I. Ross McDougall. The Thyroid disease in clinical practice 1. ed. Chapter 8. Publish by Chapman and Hall. London Cambridge 1992.
- 9- Meissner W.A., Warren S. Tumours of Thyroid Gland Armed Forces Institute of Pathology. Washington D.C. 1982.
- 10- LiVolsi V.A. Surgical Pathology of the Thyroid Chapter 8. W.B. Saunders Company Philadelphia, London, Toronto, Montreal, Sydney, Tokyo 1990.
- 11- Mills SE, Allen S. Congenital occult papillary carcinoma of thyroid gland. Hum Pathol 1986; 17:1179-1181.
- 12- Kovacs K, Asa SL: Functional Endocrine Pathology. Vol. I, Chapter 13. Blackwell Scientific Publications. Oxford London, Edinburg, Melbourne, Paris, Berlin, Vienna Boston, 1991.
- 13- Ott RA- Calondra DB, McCall A, Shah KH, Lawrence AM, Paloyan E. The incidence of thyroid carcinoma in patients with Hashimoto's thyroiditis and solitary cold nodules. Surgery 1985; 98:1202-1206.
- 14- Farbota L.M., Calandra D.B., Lawrence A.M., Paloyan E. Thyroid carcinoma in Graves, disease. Surgery 1985; 98(6):1148-1152.
- 15- Sridama V., Hara Y., Fauchet R., Degroot L.J. Association of Differentiated Thyroid Cancer 1985; 56:1086-1088.
- 16- Carcangiu M.L. Zampi G., Pupi A., Castagnoli A., Rosai J. Papillary Carcinoma of the thyroid. A clinicopathologic study of 241 cases treated of the University of Florence, Italy Cancer 1985; 55:805-828.

- 17- Vestfrid M.A. Papillary carcinoma of the thyroid gland with lipomatous stroma: report of a peculiar histological type of thyroid tumour. *Histopathology* 1986;10:97-100.
- 18- Hapke M, Dehner L.P. The optically clear nucleus. A reliable sign of papillary carcinoma of the thyroid? *Am J Surg Pathol* 1979; 3(1):31-8 (Abs)
- 19- Sternberg S.S. *Diagnostic Surgical Pathology Vol: I 2. ed. Chapter 4.* Raven Press New York, 1994.
- 20, Selzer G, Kahn L, Albertyn L. Primary Malignant Tumors of the thyroid gland. A clinicopathologic study of 254 Cases. *Cancer* 1977; 40:1501-1510.
- 21- Bondeson L., Ljungberg O. Occult Thyroid Carcinoma at Autopsy in Malmö, Sweden. *Cancer* 1981; 47:319-323.
- 22- Yamashita H., Noguchi S., Murakami N., Machizuki Y., Nakayama I. Prognosis of minute carcinoma of Thyroid. *Acta Pathol Jpn* 1986; 36:1469-1475.
- 23- Harach H.R., Franssila K.D. Wasenius V. Occult Papillary Carcinoma of the Thyroid A "Normal" Finding in Finland A Systematic Autopsy Study *Cancer* 1985; 56:531-538.
- 24- Franssila KO, Harach H.R. Occult Papillary carcinoma of the Thyroid in Children and Young Adults. *Cancer* 1986; 58:715-179.
- 25- Yamamoto Y., Maeda T., Izumi K., Otsuka H. Occult papillary carcinoma of the Thyroid. *Cancer* 1990; 65:1173-1179.
- 26- Furmonchuk A.W., Roussak N., Ruchti C. Occult thyroid carcinomas in the region of Minsk, Belarus. *Histopathology* 1993; 23:319-325.

- 27- Takashima S, Miki M, Moriwaki S. Clinicopathological study of occult thyroid carcinoma: Especially on the developmental mode of papillary carcinoma. *Jpn J Cancer Clin* 1980; 26:1318-1323 (Abs).
- 28- Yamashita H., Nakayama I, Noguchi S. et al. Minute carcinoma of the thyroid and its development to advanced carcinoma. *Acta Pathol Jpn* 1985; 35:377-383.
- 29- Yamashita H., Nakayama I., Noguchi S., Murakami N., Moriuchi A., Yokoyama S., Moachizuki Y., Naguchi A. Thyroid Carcinoma in Benign Thyroid Disease. An Analysis from Minute Carcinoma *Acta Pathol Jpn*. 1985; 35(4):781-788.
- 30- Harach H.R., Franssila K.O., Occult papillary carcinoma of the thyroid appearing as lung metastasis. *Arch Path Lab Med* 1984; 108:529-530 (Abs).
- 31- Chem K.T., Rosai J., Follicular variant of thyroid papillary carcinoma: a clinicopathologic study of six cases. *Am J Surg Pathol* 1977; 1(2):123-30.
- 32- Fonseca E., Sabrinho Simoes M. Diagnostic Problems in Differentiated Carcinomas of the Thyroid. *Path Res. Prac* 1995; 191:318-331.
- 33- Schröder S., Böcker W., Dralle H., Kortman K., Stern C. The Encapsulated Papillary Carcinoma of the Thyroid. *Cancer* 1984; 54:90-93.
- 34- Hayashi Y., Sasao T., Takeichi N., Kuma K., Katayama S. Diffuse Sclerosing variant of papillary carcinoma of the thyroid. A Histopathological study of four cases. *Acta Pathol Jpn*. 1990 40:193-198.
- 35- Fujimoto Y., Obara T., Ito, Y, Kodama T., Alba M., Yamaguchi K. Diffuse Sclerosing Variant Of Papillary Carcinoma of the Thyroid. *Cancer* 1990; 66:2306-2312.

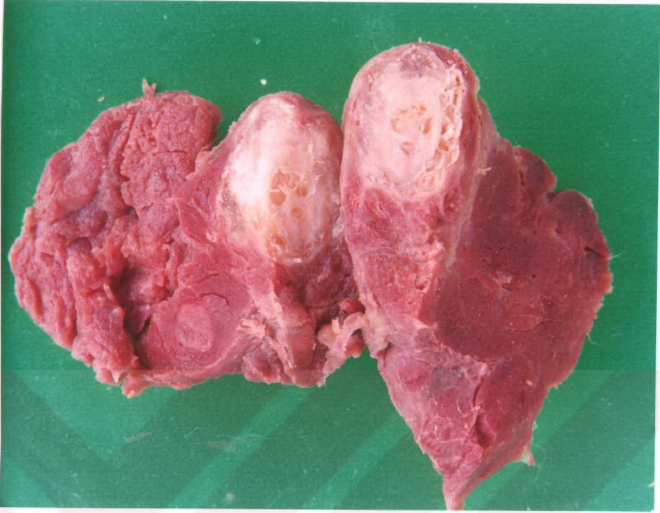
- 36- Soares J, Limbert E. Sabrinho-Simoes M. Diffuse sclerosing variant of papillary thyroid carcinoma. A clinicopathologic study of 10 cases. *Path. Res. Pract.* 1989; 185:200-206.
- 37- Carcangiu M.L., Bianchi S. Diffuse Sclerosing Variant of Papillary Thyroid Carcinoma. Clinicopathologic study of 15 cases. *Am J Surg Pathol* 1989; 13(12):1041-1049.
- 38- Gomez-Morales M., Alvaro T., Munoz M., Moral R., Aguilar D. Diffuse sclerosing papillary carcinoma of the thyroid gland: Immunohistochemical analysis of the local host immune response. *Histopathology* 1991; 18:427-433.
- 39- Schröder S, Bay V., Dumke K., Kremens B., Gartner H.M., Böcker W. Kastendieck H. Diffuse sclerosing variant of papillary thyroid carcinoma. *Virchows Archiv A Pathol Anat* 1990; 416:367-371.
- 40- Johnson T.L., Lloyd R.V., Thompson N.W., Beierwaltes Wh?., Sisson J.C. Prognostic Implications of the Tall cell variant of Papillary Thyroid Carcinoma. *Am J Surg Pathol* 1988; 12(1):22-27.
- 41- Akslen L.A., Varhaug J.E. Thyroid Carcinoma with Mixed Tall-Cell and Columnar-cell Features. *Am. J. Clin Pathol* 1990; 94:442-445.
- 42- Evans H.L. Columnar-cell carcinoma of the Thyroid A Report of Two Cases of an Aggressive variant of Thyroid. Carcinoma. *Am J Clin Pathol* 1986; 85:77-80.
- 43- Sabrinho-Simoes M., Nesland J.M., Johannessen J.V. Columnar cell carcinoma. Another Variant of Poorly Differentiated Carcinoma of the Thyroid. *Am J Clin Pathol* 1988; 89:264-267.

- 44- Tubiana M., Schlumberger M., Rougier P., Laplanche A., Benhamou E., Gardet P., Caillou B. Travagli J., Parmentier C. Long-Term Results and Prognostic Factors in Patients With Differentiated Thyroid Carcinoma. *Cancer* 1985; 55:794-804.
- 45- Torres J. Volpato RD, Power EG, Lopez EC, Dominguez ME, Maira JL, Ugarte JA, Martinez VC: Thyroid Cancer Survival in 148 cases followed for 10 years or more. *Cancer* 1985; 56:2298-2304.
- 46- Shindler AM, Van Melle G, Evequaz B, Scazziga B. Prognostic factors in papillary carcinoma of the thyroid. *Cancer* 1991; 68:324-330.
- 47- Katah R., Sasaki J., Kurihara H., Suzuki K., Lida Y., Kawaoi A. Multiple Thyroid Involvement in papillary Thyroid Carcinoma. *Cancer* 1992; 70:1585-1590.
- 48- Schlumberger M., Tubiana M, Vathaire, F., Hill C. Long-term Results of Treatment of 283 Patients with lung and Bone Metastases from Differentiated Thyroid Carcinoma. *J. Clin Endocrinol Metab* 1986; 63:960-967.
- 49- Massin J., Sovoie J., Garnier H., Guiraudan G., Leger F., Bacourt F. Pulmonary metastases in Differentiated Thyroid Carcinoma. *Cancer* 1984; 53:982-992.
- 50- Ashfag R., Vuitch F., Delgado R, Albores-Saavedra J. Papillary and Follicular Thyroid Carcinomas with an Insular Component. *Cancer* 1994; 73:416-423.
- 51- Motoyama T, Watanabe H.: Simultaneous squamous cell carcinoma and papillary adenocarcinoma of the thyroid gland. *Hum Pathol* 1983 14:1009-101.

- 52- Cohn K., Backdalil M. Forsslund G., Auer G., Lundell G. Prognostic Value of Nuclear DNA Content in Papillary Thyroid Carcinoma World J. Surg 1984; 8(4):472-480.
- 53- Kraemer B.B., Srigley J.R., Batsakis J.G., Silva E.G. Geopfert H. DNA flow cytometry of thyroid neoplasms. Arch Otolaryngol 1985; 111:34-38.
- 54- Joensuu H., Klemi P., Eerola E., Tuominen J. Influence of cellular DNA content on survival in differentiated thyroid cancer. Cancer 1986; 58:2462-2467.
- 55- Bennett W.P., Bhan A.K., Vickery A.L. Jr: Keratin expression as a diagnostic adjunct in thyroid tumors with papillary architecture (abs) Lab Invest 1988; 58:9A.
- 56- Wilson N.W. ,Pambakian H., Richardson T.C. Stokoe M.R., Makin C.A., Heyderman E. Epithelial markers in thyroid carcinoma: an immunoperoxidase study. Histopathology 1986; 10:815-829.
- 57- Henzen Logmans S.C., Mullink H., Ramaekers F.C.S. Tadema T., Meijer C.J.L.M. Expression of cytokeratins and vimentin epithelial cells of normal and pathologic thyroid tissue. Virchows Archiv A 1987; 410:347-354.
- 58- Franssila K.O. Is the differentiation between papillary and follicular thyroid carcinoma valid? Cancer 1973; 32(4) 853-864.
- 59- McConahey W.M., Hay I.D. Papillary Thyroid Cancer treated at the Mayo Clinic, 1949 Through 1970: Initial Manifestations, Pathologic Findings Therapy and Outcome. Mayo Clin Proc 1986; 61:978-996.

- 60- Mazzaferri E.L., Young R.L. Papillary thyroid carcinoma: A 10 year follow-up report of the impact of therapy in 576 Patients. *Am J. Med* 1981; 70:511-517.
- 61- Degroot LJ., Kaplan E.L., McCormick M., Straus F. Natural History, Treatment and Course of papillary thyroid carcinoma. *J. Clin Endocrinol Metab* 1990; 71. 414-424.
- 62- Krishnamurthy GT, Bhalal W.H. Radioiodine I-131 Therapy in the management of thyroid cancer. *Cancer* 1977, 40:195-202.
- 63- Wanebo H., Andrews W., Kaiser D.L. Thyroid Cancer: Some Basic Considerations *Am J. Surg* 1981; 142:474-479.
- 64- Candy B, Cohn K., Rossi R.L., Sedgwick C.E., Meissner W.A., Werber J. Gelman R.S. The effect of thyroid hormone administration upon survival in patients with differentiated thyroid carcinoma. *Surgery* 1983; 94(6):978-983.
- 65- Candy B, Sedgwick CE, Meissner WA, Wool MS, Salzman FA, Weber J. Risk factor analysis in differentiated thyroid cancer. *Cancer* 1979; 43:810-820.
- 66- Tscholl-Ducommun J., Hedinger CE. Papillary thyroid carcinomas: Morphology and prognosis. *Virchows [Pathol Anat]* 1982:396:19-39.
- 67- Hawk WA; Hazard J.B. The many appearances of papillary carcinoma of the thyroid. *Cleve Clin Q* 1976 43:207-85.
- 68- Woolner LB, Beahrs OH, Black BM, McConahey WM. Keatin FR Jr. Classification and prognosis of thyroid carcinoma. A Study of 885 cases observed in a thirty year period. *Am. J. Surg* 1981:102:344-387.

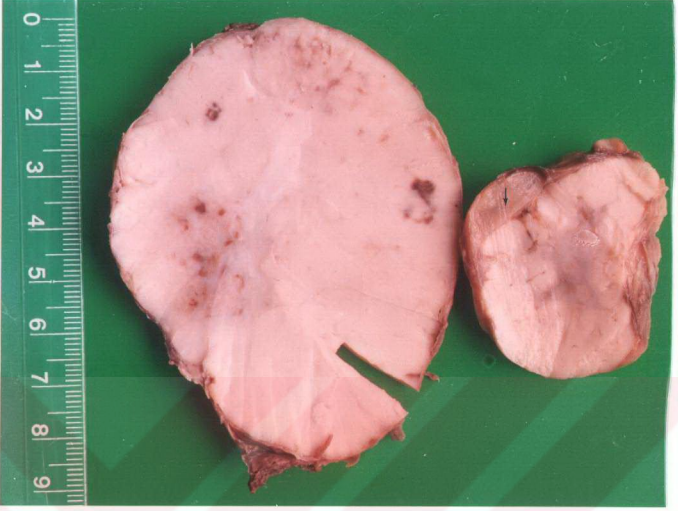
- 69- Hubert JP Jr, Kiernan PD, Beahrs OH, McConahey WM, Woolner LB. Occult papillary carcinoma of thyroid Arch Surg 1980 115:394-398 (Abs)
- 70- Simpson WJ, McKinney SE, Carruthers JS, et al. Papillary and follicular thyroid cancer, prognostic factors in 1578 patients. Am J. Med 1987:83-479-88.
- 71- Nussbaum M, Bukachevsky R. Thyroid carcinoma presenting as a regional neck mass. Cancer 1990; 12:114-117.
- 72- Coburn MC, Wanebo H. Prognostic Factors and Management Considerations in Patients With Cervical Metastases of Thyroid Cancer. Am J. Surg 1992;164;671-676.
- 73- Wilson SM, Block GE. Carcinoma of the thyroid metastatic to lymph nodes of the neck. Arch Surg 1971;102:285-291 (Abs).
- 74- Kameya T, Takeda S, Ebihara S, Shimosato Y., Oyamada H. and Kasal N: Clinico-pathological study on small and minute thyroid carcinoma Jap. J. Clin. Med. 1977; 35:2581-2588 (in Japanese) (Abs)
- 75- Albores - Saavedra J, Gould E., Vardaman C, Vuitch F. Makrofollicular variant of papillary thyroid carcinoma. A study of 17 cases. Human Pathol 1991; 22:1195-1205.



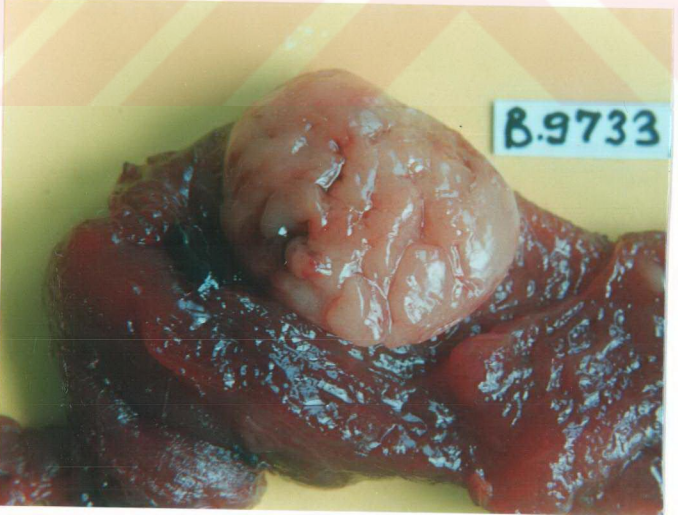
Resim 1 : Tiroid lobunun bir polünde yerleşmiş, kapsülsüz, belirgin, biraz düzensiz sınırlı solid görünümde papiller karsinom



Resim 2 : Bir tiroid lobunun büyük bir bölümünü tutan solid görünüşte, sınırları düzensiz kısmen infiltratif, kısmen ekspansif gelişmiş papiller karsinom.



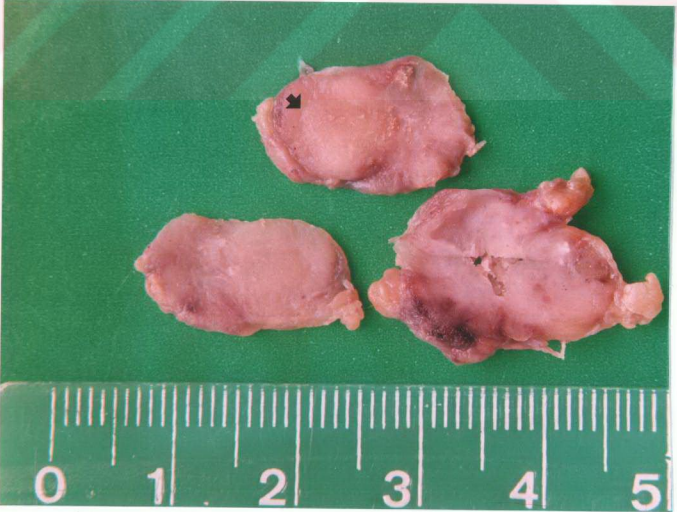
Resim 3 : Birinde tiroid lobunun tamamını tutan solid, kapsülsüz öteki lobda lobuler yayımlı 2 primer papiller karsinom.



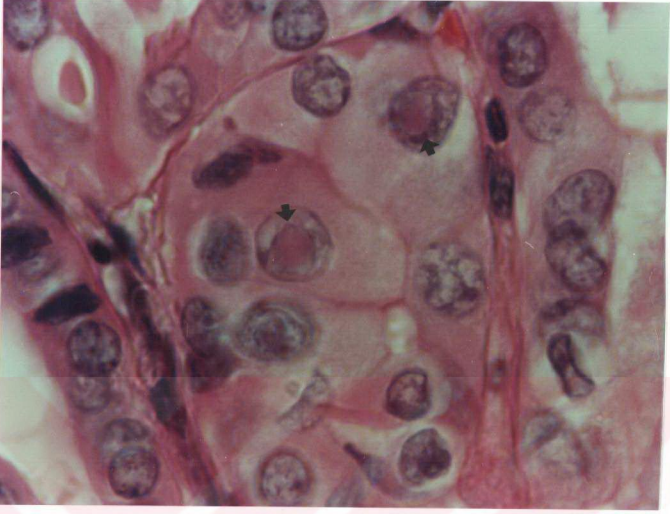
Resim 4 : Kapsüllü papiller karsinom



Resim 5 : Düzgün ve belirgin sınırlı kapsüllü Okult papiller karsinom ve erken dönemde adenomatöz hiperplazi



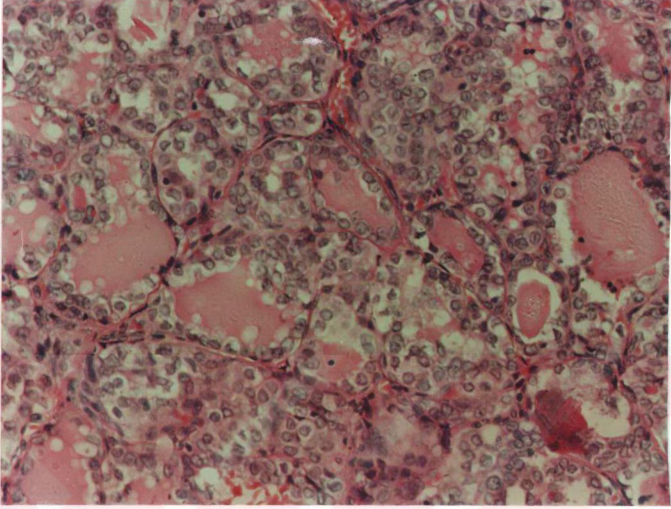
Resim 6 : Olgularımızdan birine ait lenf düğümlerinde metastaz, sarı-pembe renkli solid tümör dokusu.



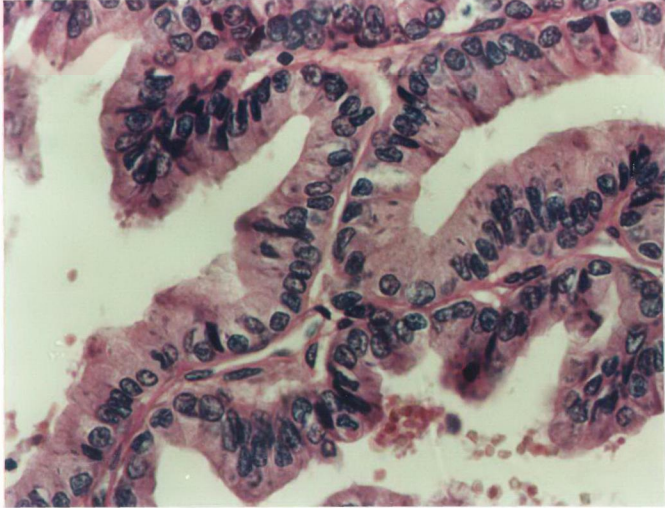
Resim 7 : Tümör hücrelerinin ikisinde çekirdek içi psödoinklüzyon (H+E X 1000)



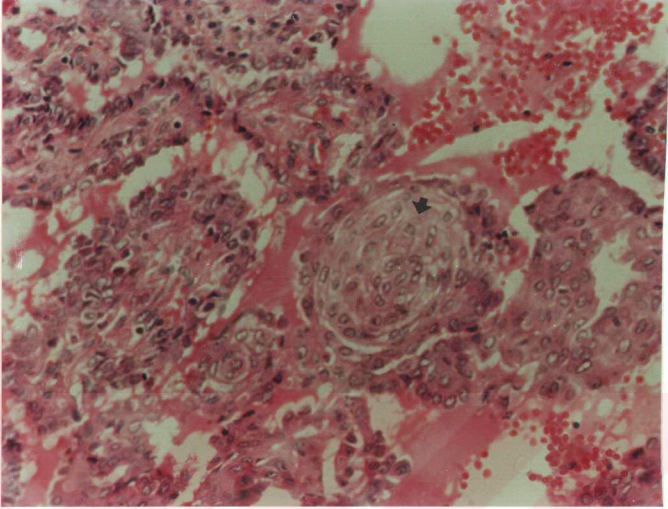
Resim 8 : Çekirdeklere uzun eksen boyunca yarıklanma (grooves) (H+E X 1000).



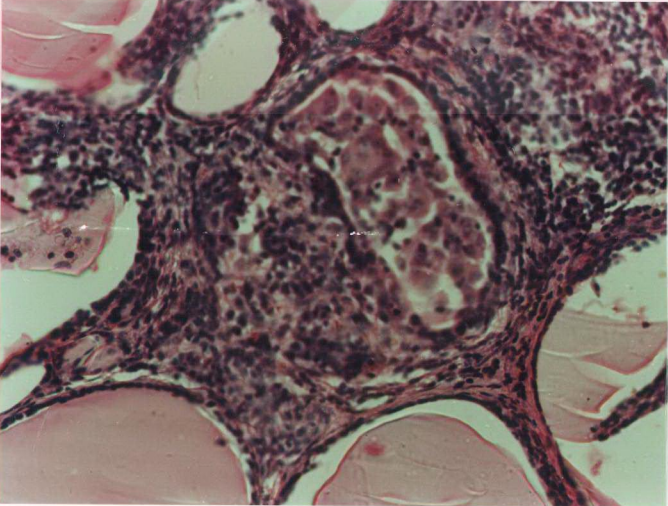
Resim 9 : Foliküler komponentli bir olgumuzda büyük ve düzensiz berrak çekirdek (hafif derecede atipi) (H+E X 200)



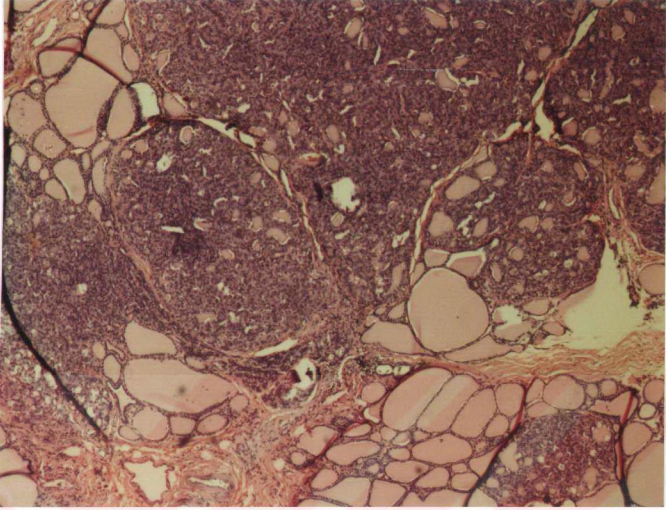
Resim 10 : Foliküler yapıyı döşeyen silindirik tip hücre, çekirdek yer yer yığın oluşturmakta ve hiperkromazi göstermektedir (H+E X 400)



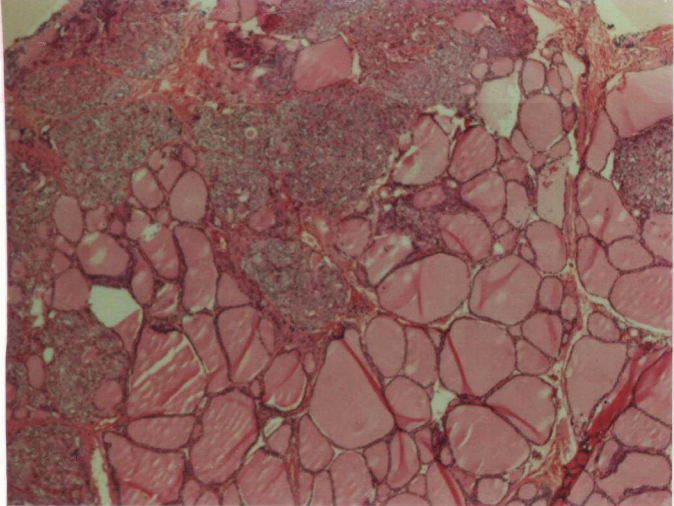
Resim 11 : Tümör dokusunda skuamöz metaplazi alanı (H+E X 200)



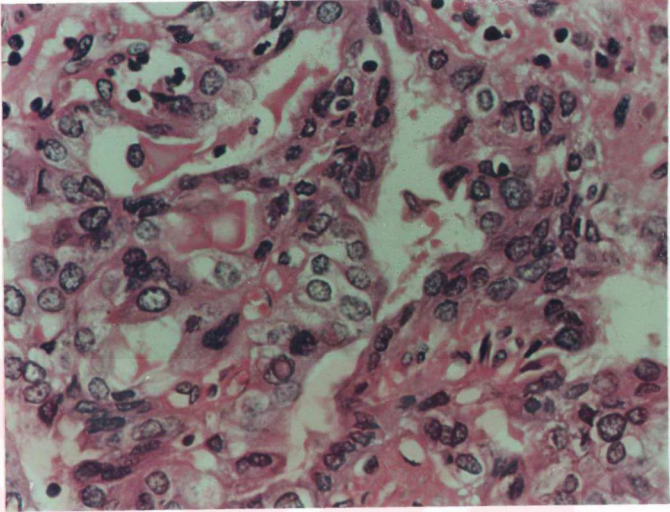
Resim 12 : Multisentrik tümör odağı (H+E X 200)



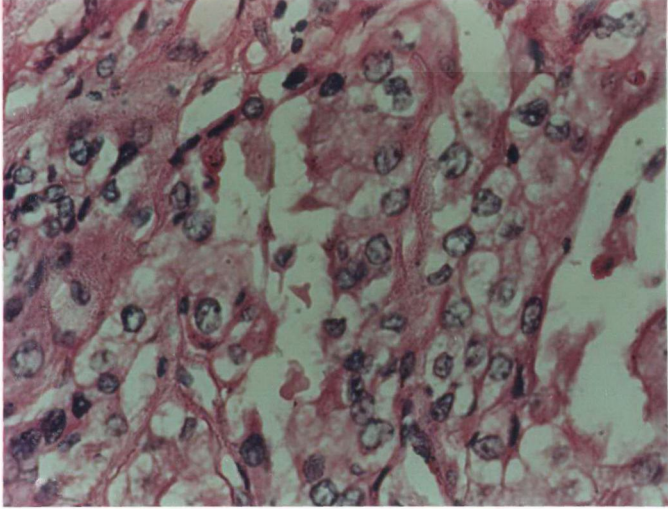
Resim 13 : Lobuler gelişme gösteren foliküler varyant (H+E X 40)



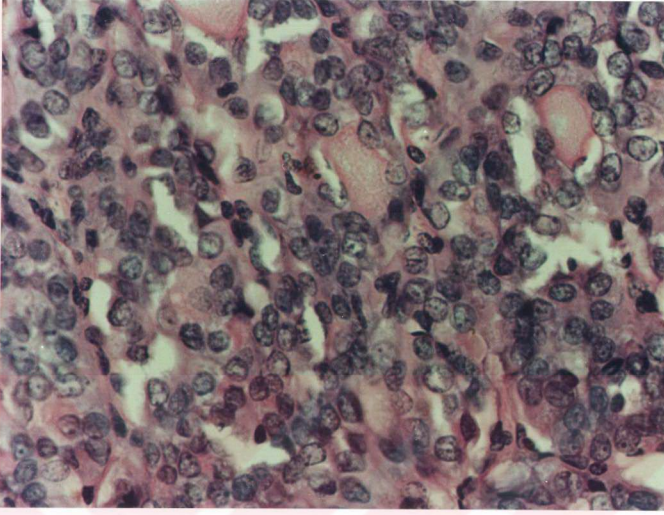
Resim 14 : Lobuler gelişme gösteren foliküler yapılar (H+E X 40)



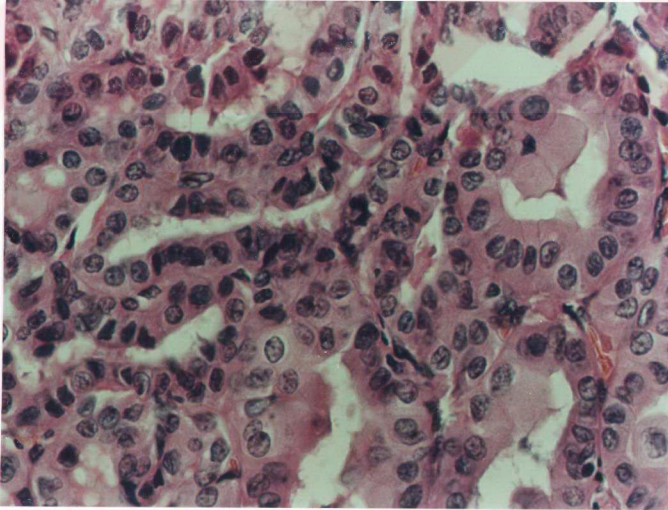
Resim 15 : Hafif derecede hücresel atipi: Çekirdeklerde hafif derecede düzensiz irregüler görünüm (H+E X 400)



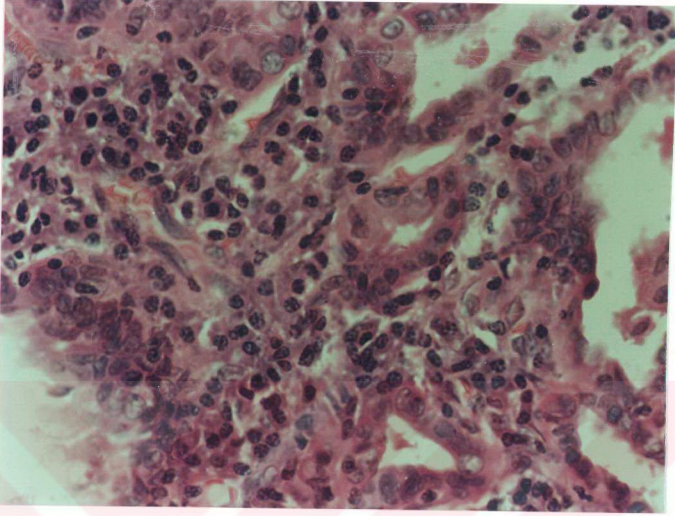
Resim 16 : Hafif derecede hücresel atipi (H+E X 400)



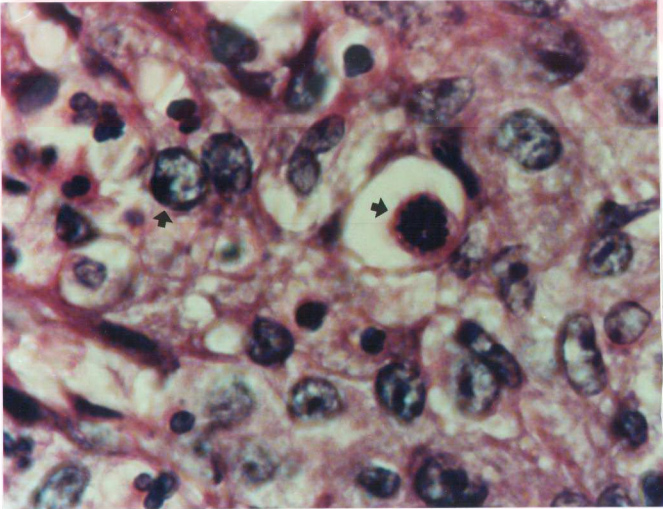
Resim 17 : Hafif-Orta derecedee hücresel atipi. Yaygınlık (+ + / +) (H+E X 400)



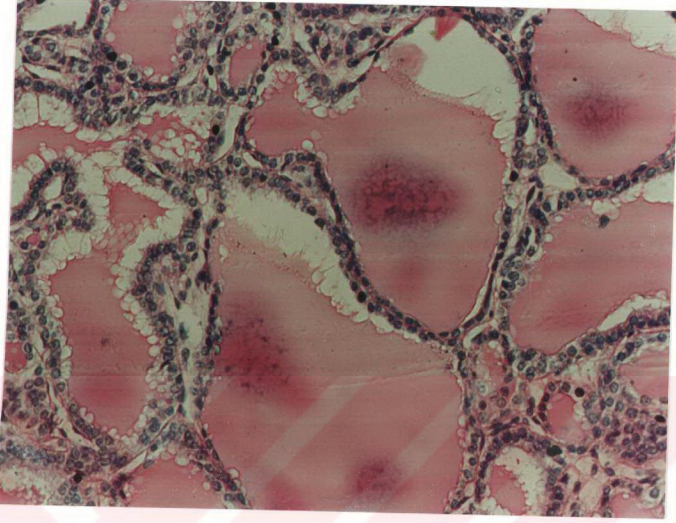
Resim 18 : Orta derecede hücresel atipi (H+E X 400)



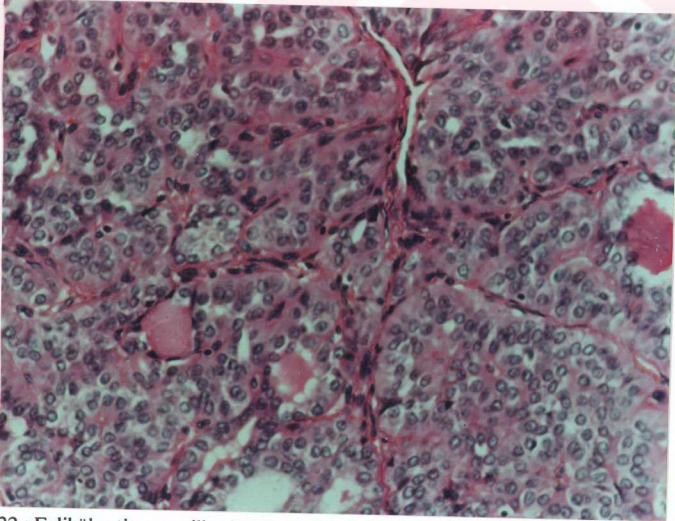
Resim 19 : Orta derecede hücresel atipi (H+E X 400)



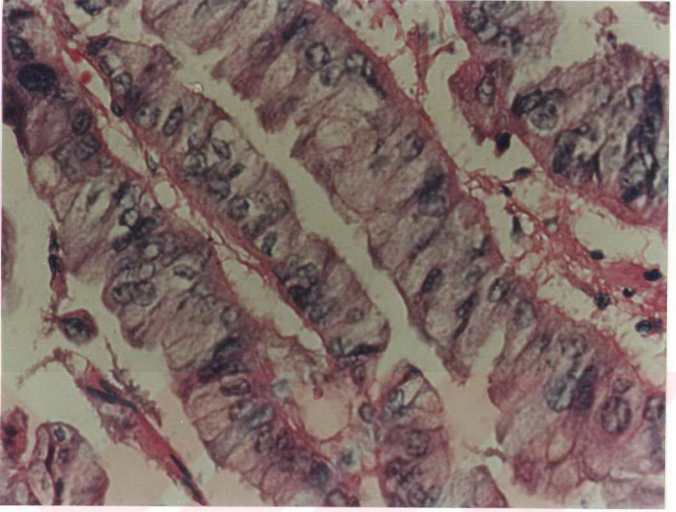
Resim 20 : Ağır derecede hücresel atipi ve mitoz (H+E X 1000)



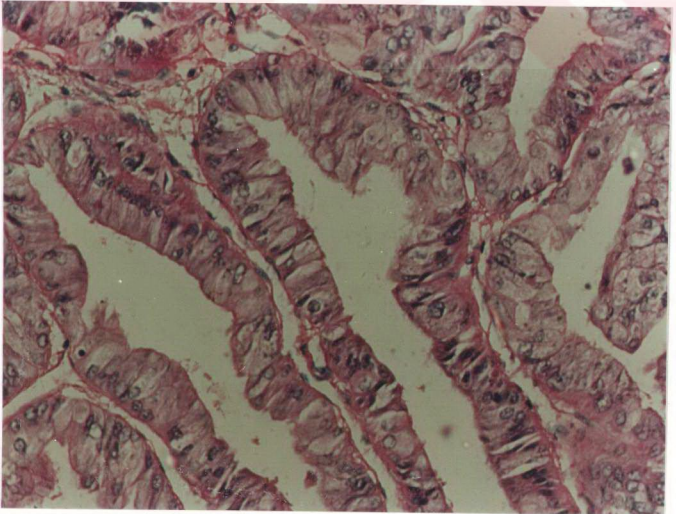
Resim 21 : Foliküler tipte papiller karsinom (makrofoliküler tip) (H+E X 200)



Resim 22 : Foliküler tipte papiller karsinom (mikrofoliküler tip) (H+E X 200)



Resim 23 : Yüksek silindirik hücreli papiller karsinom. Çoğu alanda bazalde yer alan çekirdek ve sitoplazma/çekirdek yükseklik oranı 3/1 - 4/1 olarak görülmektedir (H+E X 400)



Resim 24 : Yüksek silindirik hücreli papiller karsinom (H+E X 200)