



# Tiroid Papiller Karsinom Folliküler Varyant: Nasıl Bir Cerrahi Yaklaşım?

## *Thyroid Papillary Carcinoma Follicular Variant: Which Surgical Approach?*

M. Gazi Yıldız, Sedat Aydın, Arif Şanlı, Mustafa Paksoy, Aylin Ege Gül

Kartal Dr. Lütfi Kırdar Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Kulak Burun Boğaz Kliniği, İstanbul, Türkiye

### Özet

Tiroid papiller kanserin foliküler varyantının tanısında uygulanan ince iğne aspirasyon biyopsisi (İİAB) genelde yetersiz ve eksik kalmaktadır. Özellikle kapsüle formunda histopatolojik özellikleri nedeni ile zorluk daha belirgindir. Lezyonun klinik davranışı yavaş progresyondan agresif yayılıma kadar değişkenlik gösterir. Bu nedenle tedavi yaklaşımı tartışmalıdır. Bu yazıda ince iğne aspirasyon biyopsisi ve patolojik inceleme sonucu farklı olan kapsüllü tiroid papiller karsinomun foliküler varyantı tanısı konulan altı hasta sunulmaktadır. Cerrahi tedavi seçeneği olarak bir hastada tek nodül olması nedeni ile lobektomi, iki hastaya subtotal tiroidektomi ve üç hastaya da total tiroidektomi uygulandı. Postoperatif patoloji sonucuna göre üç hasta total tiroidektomiye gitti. Biz bu çalışmada ince iğne aspirasyon biyopsisi sonucu malign olmayan bireylerde foliküler varyantı dikkate almayı vurgulamaktayız. (*Haseki Tıp Bülteni 2014; 52: 306-9*)

**Anahtar Sözcükler:** İnce iğne aspirasyon biyopsisi, karsinom, papiller, folliküler, tiroid neoplazileri, tiroidektomi, yöntem

### Abstract

In general, fine needle aspiration biopsy (FNAB) is insufficient and inadequate in the diagnosis of follicular variant of thyroid papillary carcinoma. Especially in capsulated forms of the carcinoma, diagnostic difficulties are pronounced because of the histopathologic structures. Clinical behaviour of the carcinoma varies from slow progression to aggressive spread. Furthermore, surgical treatment modality is controversial. In this paper, we present six patients who were diagnosed with capsulated follicular variant of thyroid papillary carcinoma in whom fine needle aspiration biopsy results and post operative pathological diagnosis were different. Surgical treatment choice was thyroid lobectomy in one patient due to single nodule, subtotal thyroidectomy in two patients and total thyroidectomy in three patients. According to the postoperative pathology reports, three patients underwent total thyroidectomy. In this study, we emphasized that the follicular variant should be taken into account in patients whose fine needle aspiration biopsy results are not malignant. (*The Medical Bulletin of Haseki 2014; 52: 306-9*)

**Key Words:** Fine-needle aspiration biopsy, carcinoma, papillary, follicular, thyroid neoplasms, thyroidectomy, method

### Giriş

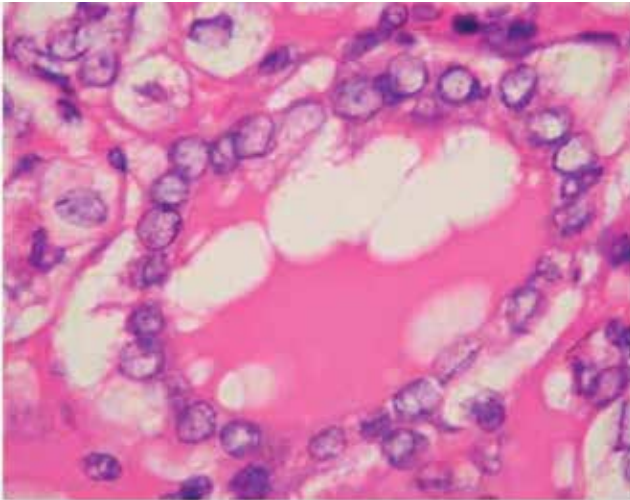
Tiroidin papiller karsinomu (TPK) ve folliküler karsinomu (FK) iyi diferansiye tiroid tümörleri olarak tanısıl, klinik ve cerrahi yaklaşımda farklılık gösterirler. Tiroid bezinde en sık görülen malign tümör olan TPK'nin tanısı sitolojik özelliklere göre konulmaktadır ve bölgesel lenf bezi metastazları sıktır. FK'nin tanısında ise folliküler lezyonda kapsül ve/veya damar invazyonu önemlidir. Kan yoluyla uzak metastaz yapar (1).

Papiller karsinomunun Folliküler Varyantında (PKFV) lezyon çoğunlukla ya da tamamen folliküllerden oluşur. Folliküller de TPK'nin sitolojik özelliklerini taşıyan hücrelerle çevrilidir. Çoğu zaman benign ve malign folliküler yapılar beraber bulunur. Bu neoplazm tiroid içinde multisentrik yerleşimli ve invaziv özellik gösterebilir (2). Aynı lobda multifokal ve her iki lobda da ayrı yerleşimli olabilirler. TPK'nin folliküler varyantı makroskopik olarak kapsüllü,

infiltratif, solid ya da kistik yapıda olabilirler. Bu nedenle gerek sitolojik gerekse histolojik inceleme sırasında yanlış negatif sonuçlar sıktır. Klinik olarak klasik tiroid papiller karsinomu (kTPK) gibi yavaş seyirli olduğu kabul edilir (3-5). Mikroskopik olarak irileşmiş düzensiz çekirdekler, psödoinklüzyonlar, psammoma cisimleri, koloidal materyal ve uzamış folliküler yapıların izlendiği görülür (Resim 1).

PKFV'nin tamamen ya da kısmen kapsülle çevrili formu olan kapsüllü folliküler varyantta (kpPKFV) farklı bir durum söz konusudur. İnvazyon bulgularının yokluğunda sıklıkla folliküler adenom (FA) şeklinde yanlış tanı konur. Uzak metastazın oldukça az olduğu yavaş seyirli bu lezyonlarda cerrahi tedavinin konservatif olması gerektiği de ileri sürülmüştür (4,5).

Ancak son yıllarda ilk cerrahiden 7-17 yıl sonra uzak metastaz gelişen olguların bildirilmiş olması, bu varyantın malignitesinin göz ardı edilip edilmediği sorusunu da akla getirmektedir (6). Ameliyat öncesinde yanlış tanı konan PKFV olgularında genellikle ikinci bir ameliyatla tiroid bezi tamamen çıkarılmaktadır (2,3). Bu nedenle ameliyat öncesinde kesin tanının konulması hasta morbiditesinin azaltılması için önemlidir (2-5). Bu yazıda preoperatif incelemelerde malignite bulguları taşımayan kpPKFV'li



**Resim 1.** Hiperkromatik irileşmiş nükleuslar (nükleer groove), nükleer kontürlerde irregülarite ve foliküler patern (H-E x 100)

altı hasta sunuldu. Bu hastalara yapılan operasyon sonrası spesimenin histopatolojik incelemesinde kpPKFV tanısı konulmuş ve üç hastaya tamamlayıcı tiroidektomi operasyonu uygulanmıştır. Tanı konulmasında preoperatif zorluk hastaya ek operasyon gerekliliği problemi çıkarmakta, hasta morbiditesi ve mortalitesini etkilemektedir. Tiroid nodülü nedeniyle iğne biyopsisi yapılan ve sonucu benign olarak gelen hastaların gerek takiplerinde gerekse operasyon gereksiniminde bu durum göz önünde bulundurulmalıdır.

### Olgu

Tiroid bezinde solid nodülleri olan beş kadın ve bir erkek hastaya ince iğne aspirasyon biyopsisi (İİAB) yapıldı. Sitolojik inceleme sonucu hiçbirinde malign değildi. Bir hastaya tek nodül olduğu için tiroid lobektomi, iki hastaya subtotal tiroidektomi ve üç hastaya da total tiroidektomi operasyonu yapıldı. Ameliyat sonrasında histolojik inceleme sonucunda altı hastaya kpPKFV tanısı konması üzerine ikinci bir ameliyatla üç hastaya tamamlayıcı tiroidektomi yapıldı. Hastaların yaşı ve diğer özellikleri Tablo 1'de gösterildi. Tüm olgularda nodülün büyüklüğü ameliyat endikasyonu olmaktadır. Primer total tiroidektomi planlanan hastalarda operasyon endikasyonu olarak nodül büyüklüğü, ileri yaş, cinsiyet ve ek sistemik hastalıklar da göz önüne alınarak ilave operasyon ihtiyacını ortadan kadırmaya yönelik yapılmıştır. Tüm olgularda tümör fibröz bir kapsülle tamamen çevriliydi. Olguların hiçbirinde kapsül ve damar invazyonu yoktu.

### Tartışma

TPK lezyonlarının çoğu folliküler ve papiller yapıları birlikte bulundurur. Günümüzde folliküler yapıların yüzdesi göz önüne alınmayarak nükleer sitolojiye göre karar verilmektedir. Folliküler yapı gösteren tiroid lezyonu TPK'nın nükleer özelliklerini taşııyorsa folliküler neoplazm olarak tanımlanır. Kapsül ve/veya damar invazyonu varlığında FK, yoksa FA adını alır. Folliküler yapılar çoğunlukta ve çevresinde TPK'nın nükleer özelliklerini taşıyan hücreler varsa bu PKFV'dir. PKFV kapsülsüz, tamamen ya da kısmen kapsüllü olabilir (2-6).

Tiroid solid nodüllerinde İİAB ilk başvuru tanı yöntemidir. PKFV için İİAB sonuçları çoğu zaman yüksek

**Tablo 1. Hastaların klinik ve sitopatolojik özellikleri**

Yaş/Cins	Şikayet	Lokalizasyon	Sitoloji (İİAB)
73/K	Boyunda şişlik	Her iki lobda multipl	Tirosit hücreleri
25/K	Yutma güçlüğü	Her iki lobda multipl	Kan elemanları
36/K	Boyunda şişlik	Her iki lobda multipl	Koloidal hücre topluluğu
25/K	Ses kısıklığı	Her iki lobda multipl	Benign tiroisit hücreleri
29/E	Boyunda şişlik	Sol lobda 1,5 cm boyutunda nodül	Adenomatöz değişiklikler
46/K	Yutma güçlüğü	Multinodüler guvatr	Kan elemanları

oranda tanısal değere sahip değildir (3,6). İİAB'nin PKFV için duyarlılığı ve özgüllüğü araştırılmış ve bu yöntemin PKFV tanısında duyarlılığı %25-%37 arasında bulunmuştur. Oysa, kTPK'de İİAB'nin tanısal duyarlılığı %60'tan yüksek, hatta bazı çalışmalarda %90'dan yüksek bulunmuştur. PKFV'de duyarlılığın düşük olmasının nedeni, bu varyantın bahsedilen özelliklerinden kaynaklanmaktadır. Ameliyat sırasında frozen incelemede PKFV için negatif tanı sıklığı (7-11).

### **Cerrahide Karşılaşılan İkilem: Nasıl Bir Cerrahi Yaklaşım?**

Folliküler neoplazmların standart tedavisi, İİAB ve frozen incelemede kapsül ve/veya damar invazyonu gösterilemediği için aynı taraf tiroid bezinin lobektomisidir. Histolojik inceleme kapsül ve/veya damar yayılımı gösteriyorsa FK adını alır ve cerrahi işlem total tiroidektomiye tamamlanır (7,11). PTK'da ise, ameliyat öncesi tanı konduğunda seçilecek cerrahi işlem total tiroidektomidir. Bu iki farklı tiroid kanserinin klinik seyrinde ve cerrahi işlemindeki farklılıklar, papiller karsinomların folliküler yapı gösteren alt gruplarında ameliyat öncesinde kesin tanı konmasının önemini gösterir. PKFV ve TPK klinik seyir olarak birbirine benzer ve tedavi yöntemleri de aynıdır (5,11-13). PKFV'de cerrahi tedavinin daha konservatif olması gerektiğini savunan yazarlar vardır. Bu görüş PKFV tanısı konan hastaların uzun dönem takibinin gözden geçirilmesine dayanmaktadır. Hatta kpPKFV olgularında total tiroidektomi yerine lobektomi ya da nodülektominin bile yeterli olacağı bildirilmiştir. Eğer bir nodülde az miktarda karakteristik nükleer özellikler var ve diğer kısımlar benign folliküler lezyonlar içeriyorsa bu tip lezyonların da kpPKFV gibi tedavi edilip edilmeyeceği yanıtlanması gereken bir sorudur (4,5).

İİAB sonucu şüpheli maligniteyi belirten lezyonlarda nasıl bir yol izlenmelidir? Eğer bir lezyon için kesin PTK tanısı varsa total tiroidektomi seçilecek cerrahi yöntemdir (2,4,5,11). Ancak, İİAB'de şüpheli olgularda da cerrahi girişim kesin tanı konanlar kadar sıklıkla yapılmaktadır (14). İİAB sonucu şüpheli PTK olarak bildirilen olguların %50-%60'ı malign çıkmaktadır. Bu tip lezyonlarda lobektomi yapıp kesin tanıyı bekleyenler de vardır. Ancak, ikinci bir ameliyat gerektiğinde genel anestezi, yara iyileşmesi ve tabii ki reküren sinir ve paratiroidlerin etkilenme riski artmaktadır. Ayrıca tümörün boyutu da önemlidir. Bir santimetreden küçük bir lezyon malign de gelse ek bir girişime gerek yoktur. Daha büyük tümörlerde en kısa zamanda tamamlama cerrahisi önerilmektedir (15).

Literatür gözden geçirildiğinde, kpPKFV için radyoaktif iyot uygulama aşırı bir tedavi olarak algılsa da total tiroidektomiye bir yatkınlık olduğu görülmektedir. Özellikle ilk cerrahi tedaviden sonra az da olsa uzak metastazlı hastaların bildirilmiş olması, sınırlı cerrahiyle bu varyantın hafife mi alındığı sorgusuna yol açmaktadır. Fakat yine de bu metastazlar ilk cerrahiden yıllar (7-17 yıl) sonra ortaya çıkmıştır. Bu olgularda ilk cerrahi sonrasındaki

patolojik incelemede FA, yenilenen histolojik incelemede kpPKFV tanısı konmuştur. Bu tanı yanlışlığı dikkatsiz değerlendirmeden kaynaklanabileceği gibi, PKFV'nin minimal sitolojik özelliklerinin tanımlanmamış olmasından da kaynaklanabilir (2,4-6). Kemik metastazlarıyla ortaya çıkıp daha sonra araştırma sonucu tiroid bezinde kpPKFV saptanan olgular da vardır. İlginç olan, tiroid lezyonlarındaki folliküllerde TPK'nın karakteristik nükleer özellikleri görülürken, kemik metastazlarındaki folliküller karakteristik nükleer özellikler görülmemiştir. Önce tiroid lobektomi uygulanan bu olgulara total tiroidektomi yapılmış ve tiroidin kalan dokusunda PKFV ya da PTK düşündürecek bulgulara rastlanmamıştır. Yani bu lezyonlar hematogen yolla yayılmışlardır (2-4,6).

O halde, uzak metastazlarla ortaya çıkan bu olgular gerçekten PTK kategorisinde mi kabul edilmelidir? Bu olguların FK olarak değerlendirilmesi gerektiğini düşünen yazarlar da vardır (16). Zidan ve ark. ise, kTPK ile PKFV'de cerrahi tedavide total tiroidektomiyle subtotal tiroidektomi arasında sağkalım açısından bir fark olmadığını bildirmişlerdir (13). Vickery birkaç olguda papiller karsinom odaklarıyla karışık adenomatöz alanlar gösteren kTPK olguları bildirmiştir (17). Bunun benign folliküler epitelin malign transformasyona geçişinden olabileceğini belirtmiştir. Mizukami ve ark. diffüz PKFV'nin folliküler ve papiller karsinom arasında biyolojik davranış ve nükleer özelliğe sahip olduğunu ileri sürmüşlerdir (18). Bunların bir sonucu olarak, TPK'nın varyantlarının farklı davranışı cerrahları daha radikal davranmaya sevk etmektedir.

### **Sonuç**

kpPKFV tanısının cerrahiden önce sitolojik olarak konması patologlar açısından sorun olmaya devam edecek gibi görünmektedir. kpPKFV olan olgularda radikal cerrahi yaklaşım yerine daha konservatif yaklaşarak klinik davranışla ilgili güvenilir bilgilere ulaşma fikri olsa da, şimdilerde tiroidin folliküler neoplazmları ve kTPK arasında moleküler düzeyde çalışmalar ümit verici olabilir. Bu moleküler çalışmalarda bazı PKFV olgularında FK ve FA ile, bazılarında ise TPK ile ortak özelliklerin olması kpPKFV olgularında farklı davranışı açıklayabilir. Bu hastalara uygulanacak tedavi gerek radyoaktif iyod gerek cerrahi uygulama olsun mutlaka postoperatif takibi iyi yapılmalı, uzak dönem metastaz varlığı akılda tutulmalıdır.

### **Kaynaklar**

1. Baloch ZW, LiVolsi VA. Encapsulated follicular variant of papillary thyroid carcinoma with Bone Metastases. *Mod Pathol* 2000;13:861-5.
2. LiVolsi VA. Papillary neoplasms of the thyroid. Pathologic and prognostic features. *Am J Clin Pathol* 1992;97:426-34.
3. Kesmodel SB, Terhune KP, Canter RJ, et al. The diagnostic dilemma of follicular variant of papillary thyroid carcinoma. *Surgery* 2003;134:1005-12.

4. Wu HH, Jones JN, Grzybicki DM, et al. Sensitive cytologic criteria for the identification of follicular variant of papillary thyroid carcinoma in fine-needle aspiration biopsy. *Diagn Cytopathol* 2003;29:262-6.
5. Chan J. Strict criteria should be applied in the diagnosis of encapsulated follicular variant of papillary thyroid carcinoma. *Am J Clin Pathol* 2002;117:16-8.
6. Baloch ZW, LiVolsi VA. Encapsulated follicular variant of papillary thyroid carcinoma with bone metastases. *Mod Pathol* 2000;13:861-5.
7. Baloch ZW, Gupta PK, Yu GH, et al. Follicular variant of papillary carcinoma. Cytologic and histologic correlation. *Am J Clin Pathol* 1999;111:216-22.
8. Renshaw AA, Gould EW. Why there is the tendency to "overdiagnose" the follicular variant of papillary thyroid carcinoma. *Am J Clin Pathol* 2002;117:19-21.
9. Logani S, Gupta PK, LiVolsi VA, et al. Thyroid nodules with FNA cytology suspicious for follicular variant of papillary thyroid carcinoma: follow-up and management. *Diagn Cytopathol* 2000;23:380-5.
10. Lin HS, Komisar A, Opher E, et al. Follicular variant of papillary carcinoma: the diagnostic limitations of preoperative fine-needle aspiration and intraoperative frozen section evaluation. *Laryngoscope* 2000;110:1431-6.
11. Goodell WM, Saboorian MH, Ashfaq R. Fine-needle aspiration diagnosis of the follicular variant of papillary carcinoma. *Cancer* 1998;84:349-54.
12. Shemen LJ, Chess Q. Fine-needle aspiration biopsy diagnosis of follicular variant of papillary thyroid cancer: therapeutic implications. *Otolaryngol Head Neck Surg* 1998;119:600-2.
13. Finley DJ, Arora N, Zhu B, et al. Molecular profiling distinguishes papillary carcinoma from benign thyroid nodules. *J Clin Endocrinol Metab* 2004;89:3214-23.
14. Burningham AR, Krishnan J, Davidson BJ, et al. Papillary and follicular variant of papillary carcinoma of the thyroid: Initial presentation and response to therapy. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2005;132:840-4.
15. Lugli A, Terracciano LM, Oberholzer M, et al. Macrofollicular variant of papillary carcinoma of the thyroid: a histologic, cytologic, and immunohistochemical study of 3 cases and review of the literature. *Arch Pathol Lab Med* 2004;128:54-8.
16. Vickery AL Jr. Thyroid papillary carcinoma. Pathological and philosophical controversies. *Am J Surg Pathol* 1983;7:797-807.
17. Punthakee X, Palme CE, Franklin JH, et al. Fine-needle aspiration biopsy findings suspicious for papillary thyroid carcinoma: a review of cytopathological criteria. *Laryngoscope* 2005;115:433-6.
18. Hunt JL, Dacic S, Barnes EL, et al. Encapsulated follicular variant of papillary thyroid carcinoma. *Am J Clin Pathol* 2002;118:602-3.
19. Mizukami Y, Nonomura A, Michigishi T, et al. Diffuse follicular variant of papillary carcinoma of the thyroid. *Histopathology* 1995;27:575-7.