

TİROİD NEOPLAZİLERİ VE HASHİMOTO TİROİDİTİ BİRLİKTELİĞİ

Funda TAŞLI¹, Enver VARDAR¹, Güliz ÖZKÖK¹

ÖZET

AMAÇ: Hashimoto tiroiditi (HT) immünolojik, genetik ya da çevresel faktörlerle immun toleransın bozulması ile ortaya çıkan otoimmün bir hastalıktır. Otoimmün tiroid hastalıklarının en sık formudur. Kadınlarda erkeklerden 5-10 kat daha fazladır. Tiroid neoplazileri ve HT arasındaki ilişki ise hala tartışmalı bir konudur. HT'nin Papiller Tiroid Kanseri (PTK) gelişiminde bir risk faktörü olduğu söylenmektedir. Buna ek olarak literatürde HT ile beraber izlenen PTK dışı tiroid tümörleri de tanımlanmıştır. Bu çalışmada HT ve tiroid tümör birlikteliği ve izlenen tümör subtipleri, HT ve tümör birlikteliğinin klinikopatolojik parametrelerle ilişkisi kaynaklar eşliğinde tartışılmıştır.

GEREÇ ve YÖNTEM: Çalışmada 1990-2011 yılları arasında laboratuvarımıza gelen tiroidektomi materyelleri içinde histopatolojik olarak Hashimoto tiroiditi tanısı alan 382 olguya ait materyaller ışık mikroskopik olarak incelenmiştir. Olgularda yaş, cins, preoperatif klinik tanı, operasyon şekli, varsa eşlik eden malignite ve malignitenin tipi araştırılmıştır.

BULGULAR: Olguların %13,6'sında (52 olgu) tiroid neoplazisi saptanmıştır. Bu tümörlerin %71,1'i papiller (37 olgu) karsinom, %13,5'u (7 olgu) folliküler karsinom ve %15,4'ü (8 olgu) folliküler adenom morfolojisindedir. İzlenen tüm papiller karsinomların %70,2'sinde tümör çapı 1 cm'nin altındadır.

SONUÇ: Sunulan çalışmada HT olgularının PTK ile görece olarak sık birlikteliği ve bu birlikteliğe sıklıkla küçük tümör boyutunun eşlik ettiği saptanmıştır. HT ve tiroid neoplazisi birlikteliği de literatürle uyumlu bulunmuştur.

Anahtar sözcükler: Hashimoto tiroiditi, tiroid papiller karsinom, tiroid neoplazm

Coexistence of Hashimoto Thyroiditis with Thyroid Neoplasm

SUMMARY

OBJECTIVE: Hashimoto's thyroiditis (HT) is an autoimmune disease which becomes evident by impaired immune tolerance because of immunologic, genetic and environmental factors. HT is the most frequent form of autoimmune thyroid diseases. It occurs more frequently in women with prevalence ratios ranging from 5 to 10:1. Relationship between HT and thyroid tumors is still controversial. It's said that there is a higher risk in HT for growing papillary thyroid carcinoma. In addition, the non-papillary thyroid carcinomas that are analyzed with HT are defined in literature. In this study coexistence of HT and thyroid tumor and also tumor subtypes are analyzed. Furthermore relationship between this coexistence and clinicopathologic parameters are discussed with reference to the literature.

MATERIAL and METHODS: In this study, the slides of 382 cases that were diagnosed as HT in the thyroidectomy specimens between 1990-2011 are analyzed by light microscopy. Age, sex, preoperative diagnosis and operation types are investigated in addition to the malignancy.

RESULTS: In this study 382 cases of HT were analyzed retrospectively. In 13,6% of cases (52 cases) thyroid neoplasm was detected. Of these tumors 71,1% (37 cases) were papillary carcinoma, 13,5 % (7 cases) were follicular carcinoma and 15,4% (8 cases) were follicular adenoma. In 70,2% of cases tumor diameter is under 1 cm in all papillary carcinomas.

CONCLUSION: In this study, relatively frequent coexistence of thyroid neoplasm and HT besides collocation of frequent small tumor diameter is determined. Coexistence of HT and thyroid neoplasm has been found consistent with literature.

Key words: Hashimoto thyroiditis, papillary thyroid carcinoma, thyroid neoplasm

Hashimoto tiroiditi sık görülen bir tiroid hastalığı olup, etiolojisinde immun regülatör sistemde bir defekt sorumlu tutulmaktadır^{1,2}. Kadınlarda ve özellikle de perimenopozal dönemde daha sık görülen Hashimoto tiroiditinde, bezde diffüz bir büyüme söz konusudur³.

Hashimoto tiroiditinde histopatolojik olarak iki temel bileşen bildirilmektedir^{1,3}. Birincisi stromada lenfoplazmositer infiltrasyonudur. Ayrıca histiositler ve saçılmış multinükleer dev hücreler de görülebilmektedir^{3,5}. İkinci ana özellik ise tiroid folliküllerini döşeyen epitelde oksifilik değişikliklerdir. Askanazy ya da Hurthle hücreleri de

denilen bu hücrelerde, nukleusların boyutu normalden daha iri, nukleoluslar belirgin olup, geniş asidofilik ve granüler sitoplazma mevcuttur^{3,4}. Ayrıca tiroid papiller karsinomdaki hücrelere benzer şekilde, follikül epitelini üst üste binme eğilimi taşıyan optik olarak berrak nukleuslu hücreler de oluşturabilmektedir⁶. Hashimoto tiroiditinde, yangısal infiltrasyon miktarının artmasına paralel olarak tiroid folliküllerinde sayıca azalma olmaktadır¹. Arada intakt görünümdeki folliküller, genellikle normalden daha küçük olup normalden daha az miktarda kolloid içermektedirler^{1,5}. HT'de fibröz doku genelde azdır, hastalığın fibröz varyantında ise konnektif doku

¹Sağlık Bakanlığı İzmir Bozyaka Eğitim Araştırma Hastanesi, Patoloji Kliniği, İZMİR, TÜRKİYE

tiroidin %30'undan fazlasını tutar ve bu varyant tüm hastaların %12 sinde görülür¹.

Tiroide, Hashimoto tiroiditi ve tiroid karsinomunun birlikte görülmesinin nadir olmadığı bildirilmektedir. Tiroid karsinomlarından ise en sık HT ve PTK birlikteliği tanımlanmıştır⁷⁻⁹. HT ile tiroid karsinomunun birlikteliği konusunda bildirilen insidens oranlarının çok farklı oluşu, tanımlanan bu iki lezyon arasındaki istatistiksel ilişkinin anlamlılığı konusunu tartışmalı duruma getirmektedir⁵. Primer tiroid lenfomalarının çoğunun lenfositik veya HT zemininde geliştiği bildirilmekte olup, bu ilişki otoimmün ve immunoproliferatif hastalıklar arasındaki patogenetik bağlantıyı gösteren en iyi örneklerden biridir³.

Bu çalışmada Sağlık Bakanlığı İzmir Bozyaka Eğitim ve Araştırma Hastanesi'nde Hashimoto tiroiditi tanısı alan 382 olguya ait parafin bloklardan yapılan kesitlerde elde edilen preparatların incelenmesinde, histopatolojik parametreler ve Hashimoto tiroiditine eşlik eden tiroid karsinomu oranı kaynaklar eşliğinde gözden geçirilmiştir.

GEREÇ VE YÖNTEM

Sağlık Bakanlığı İzmir Bozyaka Eğitim ve Araştırma Hastanesi Patoloji Laboratuvarı'na 1990-2011 yılları arasında gelen tiroidektomi materyelleri içinde Hashimoto tiroiditi tanısı alan 382 olguya ait tiroidektomi materyelleri ışık mikroskopik olarak incelenmiştir. Olgularda yaş, cins, preoperatif klinik tanı, operasyon şekli, varsa eşlik eden malignite ve malignitenin tipi araştırılmıştır. Histopatolojik olarak %10 luk formalinle fikse edilmiş tiroidektomi materyellerinden 3 mikron kalınlıkta kesitler elde edilmiş, Hemotoksilen&Eosin ile boyanarak ışık mikroskopik olarak incelenmiştir. HT tanısı; tiroid glandında germinal merkezleri belirgin follikül yapıları içeren lenfoplazmositer infiltrasyon, follikül epitel hücrelerinde onkositik değişiklikler ve stromada değişken miktarlarda fibrozis varlığı ile konmuştur. Ayrıca papiller karsinom olgularında da çapı 1 cm'nin altında olan tümörler papiller mikrokarsinom, 1 cm üzeri olan tümörler papiller karsinom olarak gruplandırılmıştır.

BULGULAR

Toplam 382 olgunun 21'i erkek, 361'i kadın olup yaşları 19 ile 89 arasında (ortalama yaş: 46,89) değişmektedir. Olguların preoperatif tanıları incelendiğinde 356 olgunun klinik ön tanısı nodüler guatr, 9 olgunun ise tiroidittir. 16 olguda klinik malignite ön tanısı mevcut olup 1 olgunun klinik verilerine ulaşılamamıştır. Olguların 326'sına subtotal, 56'sına total tiroidektomi uygulanmıştır. Tiroidit 380 olguda her iki lobda, 2 olguda ise yalnızca sağ lobda saptanmıştır. Tiroidektomi materyellerinin ağırlıkları 10 ile 312 gr arasında değişmektedir ve ameliyat materyellerinde ortalama boyut 9,61 cm olarak saptanmıştır.

İncelenen olguların 52'sinde (%13,6) tümör mevcuttur. HT ve tümör birlikteliği olan olgulardaki tümörlerin büyük bir kısmı (%71,1) papiller karsinom morfolojisindedir (37 olgu). Olguların %13,4 ünde (7 olgu) folliküler karsinom ile, olguların %15,3 ünde folliküler adenom ile birliktelik saptanmıştır. İzlenen tüm papiller karsinomların %70,2'sinde tümör çapı 1 cm'nin altındadır.

HT ve tiroid tümörü birlikteliği olan olguların yaş ortalaması 42 (en büyük 70, en küçük 21) dir ve olguların %94,2'si (49 olgu) kadındır. Tümörsüz HT olgularında ise yaş ortalaması 44 (en büyük 89, en küçük 19)dür, olguların %94,5'u (293 olgu) kadındır. Tüm tümör subtiplerinin ortalama görülme yaşı ve cinsiyeti Tablo 1 de özetlenmiştir.

TARTIŞMA

HT otoimmün tiroid hastalıklarının en sık formu olup genel popülasyonun %2'sini etkiler, kadınlarda erkeklerden 5-10 kat daha fazladır¹. Struma lenfomatoza da denilen Hashimoto hastalığının daha çok kırk yaşın üzerindeki kadınlarda gözlemlendiği bildirilmektedir³. Bizim olgularımızın da %94,5'u kadın ve yaş ortalaması 46.89 olarak saptanmıştır.

Berho ve Suster³ oniki Hashimoto tiroiditi olgusunun histolojik incelemesinde papiller karsinomda gözlenen şekilde berrak nükleus değişikliklerini (berrak nükleus, intranükleer

Tablo 1. HT - Tümör birlikteliği olan olgularda tümör subtipleri ile yaş-cinsiyet ilişkisi.

	Papiller karsinom		Folliküler karsinom (N=7)	Folliküler adenom (N=8)
	Mikrokarsinom (N=26)	Karsinom (N=11)		
40 yaş altı	11 (%42,3)	3 (%27,3)	2 (%28,6)	1 (%12,5)
40 yaş üstü	15 (%57,7)	7 (%63,7)	5 (%71,4)	7 (%87,5)
Kadın cinsiyet	24 (%92,3)	11 (%100)	6 (%85,7)	8 (%100)

inklüzyonlar ile birlikte belirgin sitoplazmik invajinasyon ve bazen nükleer oluklanmalar) saptamışlardır. Wirtschafter ve ark¹⁰. mikroskopik olarak PTK olmayan HT olgularında %95 oranında PTK için spesifik olan RET/PTC1 ve RET/PTC3 onkogenlerini saptamışlardır. Di pasquala ve ark¹¹. ise HT ile ilişkili PTK ları incelediği çalışmasında 4 olguda inklüzyon olmaksızın az sayıda groove ve şeffaf nükleus içeren atipik hücre adaları tanımlamışlar ve bu adalarda moleküler ve immunhistokimyasal olarak PTK özelliklerini göstermişlerdir ve bu adaların PTK'nun prokürsör lezyonları olduğunu iddia etmişlerdir. Arif ve ark⁸. da bu foküslerin HT'li hastalarda PTK'nun submikroskopik foküsleri olduğunu söylemektedir.

Hahsimoto tiroiditi ve tiroid karsinomu birlikteliği nadir değildir ve literatürde HT ve PTK arasındaki ilişkiyi ilk olarak Dailey ve ark¹². 1955 yılında tanımlamıştır. Bu birlikteliğin bildirilen insidanslarında çok farklılıklar vardır. Büyükaşık ve ark⁷. 77 hastanın 15'inde (%19.4), Vollenwalder ve ark¹³. Hashimoto tiroiditli 605 hastanın 18 'inde (%3) Holm ve ark. 6 60 olgunun 2'sinde (%3,3) karsinom bulmuşlardır. Strauss ve ark.¹⁴ ise 18 Hashimoto tiroiditi olgusunun 3'ünde, Ott ve ark.¹⁵ 267 olgunun 61'inde (%23) karsinom gözlemişlerdir. Maceri ve ark.² da tiroid ile ilişkili malignite insidansının %6,3 olduğunu bildirmişlerdir. Biz de çalışmamızda bu birlikteliğin %15,7 oranında olduğunu gördük. Literatürde HT ve tümör birliktelik oranlarının bu kadar farklılık göstermesi HT'nin kesin histopatolojik tanı kriterlerinin farklılığından yada tiroidektomi endikasyonlarının merkezlere göre değişkenlik göstermesinden kaynaklanıyor olabilir. Ayrıca. bizim serimizdeki bu yüksek oranın, merkezimizde ince iğne aspirasyon sitolojisinin efektif olarak uygulanmaması nedeniyle HT olgularına yüksek oranda ameliyat endikasyonu konmasından kaynaklandığı düşünülmüştür.

Non-inflamatuvar guatrlara göre Hashimoto tiroiditi olanlarda tiroid neoplazmi insidansının daha yüksek olup olmadığı da tartışmalıdır¹⁴. Maceri ve ark. çalışmalarında saptadıkları birliktelik oranının otopsi çalışmalarında genel popülasyonda saptanan kanser insidansı ile paralel olduğunu belirtmektedirler. Onlara göre otoimmün tiroid endokrinopatisi olan olgularda genel popülasyona göre daha fazla tiroid malignitesi gelişme riski yoktur². Ahn ve ark. PTK olguları ile yaptıkları çalışmalarında HT ile birliktelik gösteren PTK'ların, diğer tiroid hastalıkları ile birliktelik gösteren PTK'lara göre 4 kat fazla sıklıkta olduğunu bildirmişlerdir¹⁶. Ayrıca Larson ve ark. da çalışmalarında HT'inde tümör gelişim riskini 3 kat fazla bulmuş ve bu bulguyla kronik inflamasyon ile tümör gelişimi arasında ilişkiye dikkat çekmişlerdir¹⁷. Son yıllarda tanımlanan ve vücutta birçok organda görülen IgG4 ilişkili sklerozan hastalığın tiroide görülen tipi HT'nin bir subtipi olarak kabul edilmektedir¹. IgG4 ilişkili tiroidit ve malignite

ilişkinin araştırıldığı yayınlar mevcut olup İto ve arkadaşları da tiroide lenfoplazmositer infiltrasyon ve fibrozisle karakterize IgG4 ilişkili tiroidit ve tümör ilişkisini bildirmişlerdir⁴.

Hahsimoto hastalığı ile birlikte olan tiroid malignitelerinin çoğu papiller karsinomdur^{7,9}. Ancak literatürde PTK dışı tiroid tümörleri de tanımlanmıştır^{7,8}. Non-papiller ve anaplastik tümörler Hashimoto proçesi ile daha az birlikte bulunur. Literatürde HT - hurtle hücreli karsinom birlikteliği¹⁸ ve HT - onkositik papiller karsinom birlikteliği¹⁹ tanımlanmıştır. Ayrıca literatürde HT ile tiroid medüller karsinomu arasında ilişki olduğunu bildiren az sayıda yayın mevcuttur^{7,8}. Büyükaşık ve ark. kronik lenfositik tiroidit ve malignite arasındaki ilişkiyi araştırdıkları serilerinde kronik lenfosittik tiroidit ve tümör birlikteliği olan 15 olgunun 3'ünde medüller karsinom saptamışlardır⁷. Sunulan seride medüller karsinom izlenmemiştir. İzlenen diğer tümörlerin oranları da literatür ile uyumlu olup, tümör olgularının %71,1 i papiller (37 olgu) karsinomdur. Diğer tümörlerin %13,5'i (7 olgu) folliküler karsinom ve %15,4'ü (8 olgu) folliküler adenom morfolojisinde saptanmıştır.

Segal ve ark.'na göre HT ile birlikte olan tiroid karsinomlu hastaların prognozu yalnızca tiroid karsinomu bulunan hastalara göre daha iyidir. Onlara göre HT premalign bir lezyon gibi görünmez. Onlar tiroid karsinomunun HT'nin proliferatif epitelinden köken aldığına dair kanıt bulamamışlardır. Ayrıca onlara göre tiroid karsinomu bazı hastalarda HT gelişimini stimüle eder ve otoimmün inflamatuvar reaksiyonun ve dolaşan antikorların varlığı tiroid karsinomunun büyümesini ve yayılmasını önler²⁰. Benzer sonuçları olan diğer bir çalışmada PTK'daki klasik prognostik parametrelerin HT varlığı ile ilişkisi gösterilmemiş, ancak HT'deki tümörlerde izlenen küçük tümör boyutunun, kronik inflamasyonun tümör progresyonunda koruyucu etkisinin bir kanıtı olduğu söylenmiştir⁹. Bir başka çalışmada da HT'li olgulardaki PTK odaklarının cerrahi anında küçük boyutlarda olduğu bildirilmektedir²¹. Kim ve ark. da HT ile birliktelik gösteren PTK olgularında lenf nodu metastaz oranını düşük bulmuşlardır²². Sunduğumuz çalışmada da hastaliksız süre, rekürrens yada mortalite oranı araştırılmamıştır, ancak PTK'nun iyi prognostik parametrelerinden olan küçük tümör çapı mevcut PTK olgularının %70,2 sinde izlenmektedir. Ayrıca 1 cm üstü tümörlerde ekstratiroidal yayım sadece 1 olguda izlenmiş olup diğer olgularda cerrahi sınır pozitifliği, ekstratiroidal yayım yada lenf düğümü metastazı gibi kötü prognostik parametreler saptanmamıştır.

Bazı çalışmacılara göre de kronik lenfositik tiroiditli hastalar myeloproliferatif ve lenfoproliferatif hastalıklar açısından yüksek risk grubundadırlar. Otoimmün proçesde yer alan lenfosit popülasyonu neoplastik transformasyona yatkın hale gelir 1. Biz çalışmamızda HT'ne eşlik eden lenfoma olgusu saptamadık.

Özetle; sunulan seride HT ve tiroid tümörü birlikteği kez daha vurgulanmış ve HT ve papiller karsinomun görece olarak sık birlikteği de literatür eşliğinde tartışılmıştır.

KAYNAKLAR

1. Ahmed R, Al-Shaikh S, Akhtar M. Hashimoto thyroiditis: a century later. *Adv Anat Pathol* 2012 May;19(3):181-6.
2. Maceri DR, Sullivan MJ, McClatchney KD. Autoimmun thyroiditis: pathophysiology and relationship to thyroid cancer. *Laryngoscope* 1986;96(1):82-6.
3. Berho M, Suster S. Clear nuclear changes in Hashimoto's thyroiditis. A clinicopathologic study of 12 cases. *Ann Clin Lab Sci* 1995;25(6):513-21.
4. Ito M, Naruke Y, Mihara Y, So K, Miyashita T, Origuchi T, Nakashima M, Livolsi V. Thyroid papillary carcinoma with solid sclerosing change in IgG4-related sclerosing disease. *Pathol Int* 2011 Oct;61(10):589-92.
5. Rosai J. *Surgical pathology*. Mosby, St Louis, 1996:499-551.
6. Holm LA, Blomgren H, Löwhagen T. Cancer risks in patients with chronic lymphocytic thyroiditis. *N Engl J Med* 1985;312(10):601-4.
7. Büyükaşık O, Hasdemir AO, Yalçın E, Celep B, Sengül S, Yandakçı K, Tunç G, Küçükpınar T, Alkoy S, Cöl C. The association between thyroid malignancy and chronic lymphocytic thyroiditis: should it alter the surgical approach? *Endokrynol Pol* 2011;62(4):303-8.
8. Arif S, Blanes A, Diaz-Cano SJ. Hashimoto's thyroiditis shares features with early papillary thyroid carcinoma. *Histopathology* 2002 Oct;41(4):357-62.
9. Kim KW, Park YJ, Kim EH, Park SY, Park do J, Ahn SH, Park do J, Jang HC, Cho BY. Elevated risk of papillary thyroid cancer in Korean patients with Hashimoto's thyroiditis. *Head Neck* 2011 May;33(5):691-5.
10. Wirtschafter A, Schmidt R, Rosen D, Kundu N, Santoro M, Fusco A, Mulhaupt H, Atkins JP, Rosen MR, Keane WM, Rothstein JL. Expression of the RET/PTC fusion gene as a marker for papillary carcinoma in Hashimoto's thyroiditis. *Laryngoscope* 1997 Jan;107(1):95-100.
11. Di Pasquale M, Rothstein JL, Palazzo JP. Pathologic features of Hashimoto's-associated papillary thyroid carcinomas. *Hum Pathol* 2001 Jan;32(1):24-30.
12. Dailey ME, Lindsay S, Skahen R. Relation of thyroid neoplasms to Hashimoto disease of the thyroid gland. *AMA Arch Surg* 1955 Feb;70(2):291-7.
13. Vollenwelder I, Hedinger C. Solid cell nests in Hashimoto's thyroiditis. *Virchow's Arch. A. Pathol Anat Histopathol* 1988;412(4):357-63.
14. Strauss M, Laurian N, Antebi E. Coexistent carcinoma of the thyroid gland and Hashimoto's thyroiditis. *Surg Gynecol Obstet* 1983;157:228-32.
15. Ott RA, Mc Call AR, Mc Henry C, Jarosz H, Armin A, Lawrence AM, Paloyan E. The incidence of thyroid carcinoma in Hashimoto's thyroiditis. *Am Surg* 1987;53(8):442-5.
16. Ahn D, Heo SJ, Park JH, Kim JH, Sohn JH, Park JY, Park SK, Park J. Clinical relationship between Hashimoto's thyroiditis and papillary thyroid cancer. *Acta Oncol* 2011 Nov;50(8):1228-34.

17. Larson SD, Jackson LN, Riall TS, Uchida T, Thomas RP, Qiu S, Evers BM. Increased incidence of well-differentiated thyroid cancer associated with Hashimoto thyroiditis and the role of the PI3k/Akt pathway. *J Am Coll Surg* 2007 May;204(5):764-73.
18. Pisani T, Bononi M, Pantellini F, Vecchione A, Giovagnoli MR. Thyroiditis and oncocytic carcinoma: incidental association? A case report. *Anticancer Res* 2002 Nov-Dec;22(6B):3525-7.
19. Lee J, Hasteh F. Oncocytic variant of papillary thyroid carcinoma associated with Hashimoto's thyroiditis: a case report and review of the literature. *Diagn Cytopathol* 2009 Aug;37(8):600-6.
20. Segal K, Ben-Bassat M, Avraham A, Har-El G, Sidi J. Hashimoto's thyroiditis and carcinoma of the thyroid gland. *Int Surg* 1985;70(3):205-9.
21. Kim EY, Kim WG, Kim WB, Kim TY, Kim JM, Ryu JS, Hong SJ, Gong G, Shong YK. Coexistence of chronic lymphocytic thyroiditis is associated with lower recurrence rates in patients with papillary thyroid carcinoma. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2009 Oct;71(4):581-6.
22. Kim SS, Lee BJ, Lee JC, Kim SJ, Jeon YK, Kim MR, Huh JE, Mok JY, Kim BH, Kim YK, Kim IJ. Coexistence of Hashimoto's thyroiditis with papillary thyroid carcinoma: the influence of lymph node metastasis. *Head Neck* 2011 Sep;33(9):1272-7.

YAZIŞMA ADRESİ

Dr. Funda TAŞLI
Sağlık Bakanlığı İzmir Bozyaka Eğitim Araştırma Hastanesi, Patoloji Kliniği, İZMİR, TÜRKİYE

E-Posta : fundadr@gmail.com

Geliş Tarihi : 22.05.2012

Kabul Tarihi : 14.12.2012