



## AZ DİFERANSİYE TİROİD KARSİNOMLARININ TURİN VE “MEMORIAL SLOAN KETTERING KANSER MERKEZİ” KRİTERLERİNE GÖRE RETROSPEKTİF DEĞERLENDİRİLMESİ

### RETROSPECTIVE EVALUATION OF POORLY DIFFERENTIATED THYROID CARCINOMAS ACCORDING TO TURIN AND MEMORIAL SLOAN KETTERING CANCER CENTER CRITERIA

Gupse Turan<sup>1</sup>, Ahmet Tuğrul Eruyar<sup>1</sup>, Umay Kiraz<sup>1\*</sup>

<sup>1</sup>Kocaeli Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Tıbbi Patoloji Anabilim Dalı, Kocaeli, Türkiye

ORCID iD: Gupse Turan: 0000-0002-4207-2833; Ahmet Tuğrul Eruyar: 0000-0001-7074-1160; Umay Kiraz: 0000-0002-6721-4877

\*Sorumlu Yazar / Corresponding Author: Umay Kiraz e-posta / e-mail: [umaykiraz@gmail.com](mailto:umaykiraz@gmail.com)

Geliş Tarihi / Received: 22.05.2021

Kabul Tarihi / Accepted: 10.09.2021

Yayın Tarihi / Published: 31.10.2021

#### Öz

**Amaç:** Az diferansiye tiroid karsinomları (ADTK), biyolojik davranışlarına göre, iyi diferansiye tiroid karsinomlarla anaplastik karsinomlar arasında yer alır. ADTK tanısını koymak için, Turin tanı kriterleri 2017 Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) sınıflamasında kabul edilmiştir. Bu çalışmada, son 15 yıllık arşivimizdeki ADTK tanılı olgularımızın bu kriterlere göre yeniden değerlendirmesi amaçlandı.

**Yöntem:** Kurumumuzda 2006-2020 yılları arasında tanı konulan tüm primer tiroid karsinomu olguları tarandı. ADTK tanısı almış olan olgular çalışma grubuna alındı ve bu olgular, klinikopatolojik bulguları ile mikroskopik olarak Turin ve “Memorial Sloan Kettering kanser merkezi” (MSKCC) kriterlerine göre yeniden değerlendirildi.

**Bulgular:** Arşivimizde primer tiroid karsinomu tanısı almış toplam 2138 olgu vardı. Bunların 16’sı (%0,75) ADTK tanısı almıştı. Olguların 11’i kadın, 5’i erkek ve ortalama yaş 53,5 (yaş aralığı: 13-68 yıl); ortalama tümör çapı 50 mm idi (32-75 mm).

Turin kriterlerine göre yeniden değerlendirilen olguların 11’i bu kriterleri tümüyle sağlarken (%68,7), 2’si (%12,5) ADTKnun tüm özelliklerini içermemekteydi. Geriye kalan 3 (%18,7) konsültasyon olgusu hakkında elimizde yeterli veri bulunmamaktaydı.

Olguların hepsi total tiroidektomi olup, 2’sinde bölgesel lenf nodu metastazı ve 3’ünde de uzak organ metastazı geliştiği saptandı. Bunlar içerisindeki bir olguda, hem bölgesel lenf nodu hem de uzak organ metastazı birlikteydi. Turin kriterlerini tümüyle sağlamayan 2 olguda ise bölgesel ya da uzak metastaz saptanmadı.

**Sonuç:** Görülme sıklığı az olmakla birlikte, ADTKlar, birçok tümör ile ayırıcı tanı yapmanın önemli olduğu agresif tümörlerdir. ADTK, solid / trabeküler /insüler gelişim paterni gösteren tiroid yerleşimli tümörlerde ayırıcı tanıya alınmalı ve Turin ve MSKCC kriterleri sorgulanmalıdır.

**Anahtar Kelimeler:** Az diferansiye tiroid karsinomu, ADTK, insuler karsinom, Turin kriterleri, MSKCC kriterleri.

#### Abstract

**Objective:** Poorly differentiated thyroid carcinomas (PDTC) are among well-differentiated and anaplastic carcinomas, according to their biological behavior. For diagnosis of PDTC, Turin criteria were accepted in the 2017 World Health Organization (WHO) classification. In this study, we aim to re-evaluate our PDTC patients for last 15 years according to these criteria.

**Methods:** All primary thyroid carcinoma cases were screened in our department between 2006-2020. The cases diagnosed with PDTC were included in the study group and re-evaluated microscopically according to the Turin and Memorial Sloan Kettering cancer center (MSKCC) criteria with their clinicopathological findings.

**Results:** In our archive, there were 2138 cases diagnosed with primary thyroid carcinoma. 16 of them (0.75%) had been diagnosed with PDTC. 11 cases were female, 5 were male. The mean age was 53.5 (13-68 years); mean diameter was 50 mm (32-75 mm).

11 cases were re-evaluated by Turin criteria and they were fully included (68.7%). Of the cases, 2 (12.5%) were not included all the features of PDTC. We did not have sufficient data on the remaining 3 (18.7%) due to consultation cases.

All the cases had total thyroidectomy, 2 of them had regional lymph node and 3 had distant organ metastasis. In one of these cases, both regional lymph node and distant organ metastases were present. Regional or distant metastasis wasn’t detected in 2 cases who did not fully meet the Turin criteria.

**Conclusion:** Although low incidence, PDTCs are aggressive tumors, and it is important to make differential diagnosis with tumors. PDTC should distinguish from tumors located in thyroid and show solid/trabecular/insular growth pattern. Turin and MSKCC criteria should be questioned.

**Keywords:** Poorly differentiated thyroid carcinoma, PDTC, insular carcinoma, Turin criteria, MSKCC criteria.

## Giriş

Az diferansiye tiroid karsinomları (ADTK), follikül epitel hücrelerinden köken alır. Morfolojik ve biyolojik davranışlarına göre, iyi diferansiye tiroid karsinomu (folliküler ve papiller tiroid karsinomu) ile anaplastik tiroid karsinomu arasında yer alır.<sup>1,2</sup>

Ortalama görülme yaş aralığı 55 ile 63 yaşdır ve 2:1 kadın hakimiyeti vardır.<sup>3</sup> ADTK, primer tiroid karsinomları içinde nadir görülen bir alt tiptir. İnsidansı tüm tiroid karsinomlarının %2 ile %15'ini oluşturmaktadır.<sup>1</sup> Bölgesel olarak bu oranın farklılık gösterdiği bilinmektedir; Kuzey İtalya'da %15, Kuzey Amerika'da %2-3, Japonya'da ise %1'den az şeklinde rapor edilmiştir.<sup>4</sup> ADTKun etyolojisinde birçok faktör vardır; genetik, çevresel ve beslenme özellikleri en önemli nedenlerindedir ve bunlar bölgesel insidans farklılıklarının da sebebi olarak görülmektedir.<sup>5</sup>

Tanı konulduğunda genellikle ekstratiroidal yayılım ve geniş lokal invazyon izlenmektedir. Bu tümörlerin bölgesel lenf nodlarına ve uzak organlara, en sık akciğer ve kemikler olmak üzere metastaz yapma eğilimleri vardır.<sup>3</sup>

İlk olarak 1907 yılında Langhans tarafından tiroidin belirgin yuvalanma yapan malign epitelyal tümörü olarak "wuchernde struma" adıyla tanımlanmıştır.<sup>6</sup> Ardından 1963 yılında Granner ve ark. tarafından az diferansiye tiroid karsinomu olarak adlandırılrsa da takip eden yıllarda folliküller oluşturma eğiliminden dolayı folliküler karsinom olarak değerlendirilmişlerdir.<sup>1</sup> 1983'te Sakamoto ve ark.<sup>7</sup> ardından da 1984'te Carcangiu ve ark.'ları<sup>6</sup> bu tümörün iyi diferansiye ve anaplastik tiroid karsinomundan farklı bir antite olduğunu belirtmişlerdir. Fakat ADTK tanımı ilk kez 2004 yılına ait Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) Endokrin tümörler sınıflandırılmasında yer almıştır ve böylece tüm dünyada tanınmıştır.<sup>8</sup> Tanı kriterlerinin net olmaması sebebiyle klinikler arasındaki farklılıkları ortadan kaldırmak amacıyla, standart tanı kriterleri belirlenmeye çalışılmıştır (Çizelge 1).

**Çizelge 1.** ADTK tanısında kullanılan Turin kriterleri ve MSKCC kriterlerinin karşılaştırılması.

	Turin kriterleri	MSKCC kriterleri
<b>Büyüme paterni</b>	Solid / trabeküler / insüler büyüme paterni	Herhangi biri
<b>Nükleer özellikler</b>	PTK nükleer özelliklerinin olmaması	Herhangi biri
<b>Nekroz, mitoz ve kıvrıntılı nükleus</b>	Nekroz, mitoz ( $\geq 3/10$ BBA) veya kıvrıntılı nükleustan en az birisinin olması	Nekroz veya mitoz ( $\geq 5/10$ BBA) dan en az birisinin olması

Bunlardan biri, 2006 yılında "Memorial Sloan Kettering kanser merkezi" (MSKCC)'ndeki bir grup araştırmacı tarafından geliştirilmiş ve MSKCC kriterleri adını almıştır.<sup>9</sup> Bir diğeri ise, 2006 yılında İtalya'nın Turin kentinde gerçekleşmiş uluslararası toplantıda geliştirilmiş ve ADTK tanısı için önerilen Turin kriterleri belirlenmiştir. Turin tanı algoritması, günümüzde uygulanmakta olup; 2017 DSÖ Endokrin tümörleri sınıflandırılmasında da yerini almıştır.<sup>10</sup> Bazı yeni çalışmalarda, biyolojik davranışı orta olan bu tümörler için, MSKCC kriterleri kullanılmasının daha kapsayıcı olduğu belirtilmektedir.<sup>11</sup>

MSKCC tanı kriterleri aşağıdaki özellikleri içermektedir:

1. Morfolojik ve / veya immunohistokimyasal olarak, folliküler hücre diferensiyasyonunun tümörün büyüme paterninden bağımsız olarak varlığı
2. Bu iki özellikten bir veya daha fazlasının varlığı;
  - a. Tümör nekrozu,
  - b. 10 büyük büyütme alanında  $\geq 5$  mitoz.<sup>11</sup>

Turin kriterleri tanı algoritması ise aşağıdaki özellikleri içermektedir:

1. Solid / trabeküler / insular büyüme paterninin olması: Bu üç gelişim paterni genellikle karışık olarak bulunabilmektedir.
2. Papiller tiroid karsinomunun klasik nükleer özelliklerinin bulunmaması: Papiller tiroid karsinomunun çekirdek özellikleri olan berraklaşma, çentiklenme varlığı veya psödoinklüzyonlar izlenmemektedir.
3. Bu üç özellikten bir veya daha fazlasının varlığı;
  - a. Tümör nekrozu,
  - b. Kıvrıntılı nükleus: küçük, oval hiperkromatik nükleuslu, kıvrıntılı nükleer membrana sahip hücreler,
  - c. 10 büyük büyütme alanında  $\geq 3$  mitoz.<sup>10</sup>

Ayırıcı tanıda en çok dikkat edilmesi gereken tümör, papiller tiroid karsinomunun solid varyanttır. Diğerleri ise solid / trabeküler büyüme paterni gösteren invaziv tiroid folliküler karsinomu, medüller tiroid karsinomu, küçük hücreli andiferansiye tiroid karsinomu ve metastatik tümörlerdir. Bu tümörlerin ayırımında Turin tanı kriterleri ayırıcı tanıda karışabilecek diğer tümörleri ayırt etmede en önemli yöntem olup; çok faydalı olmuştur.<sup>12</sup> İmmünohistokimyasal yöntemler de yardımcı bir yöntem olarak kullanılabilir. ADTK'ya özel bir immünohistokimyasal panel bulunmamakla birlikte, medüller karsinom veya metastatik karsinomları ayırmada yardımcı olmaktadır.<sup>3</sup>

Bu çalışmadaki amacımız, son 15 yılda arşivimizdeki ADTK tanılı olgularımızı Turin ve MSKCC tanı kriterlerine göre tekrar değerlendirmek ve deneyimlerimizi aktarmaktır.

## Yöntem

Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Patoloji Anabilim Dalı'nda 2006 ve 2020 yılları arasında primer tiroid karsinomu tanısı alan toplam 2138 olgu tarandı. Bu olgulardan 16 tanesi ADTK tanısı almıştı ve çalışma grubuna dahil edildi. Bu olgular Turin ve MSKCC tanı kriterlerine göre mikroskopik olarak yeniden değerlendirildi. ADTK tanısı bulunan olguların tanı yaşı, cinsiyeti, operasyon tipi, metastaz, tedavi ve takip bilgileri gibi klinik verileri hastane otomasyon sisteminden temin edildi. Tümör çapı, operasyon sonrası incelenen materyale ait patoloji raporundaki makroskopik verilerden elde edildi. Tümör kapsül varlığı, kapsül invazyonu varlığı, tümör sınırları, tiroid cerrahi sınırları, lenfovasküler invazyon, mitoz sayısı incelenen H-E boyalı kesitlerde değerlendirildi. Mitoz sayısı, incelenen H-E boyalı kesitlerde 10 büyük büyütme alanındaki mitotik figürlerin sayılmasıyla verildi.

## Bulgular

Arşivimizde son 15 yılda, primer tiroid karsinomu tanısı almış toplam 2138 olgu vardı. Bunların 16 tanesi (%0,75) ADTK tanısı almıştı. Olguların 11'i kadın, 5'i erkek olup; cinsiyet oranı 2,2:1 kadın hakimiyetindeydi. Ortalama yaş 53,5 (yaş aralığı: 13-68 yıl) olup; ortalama tümör çapı 50 mm (aralık: 32-75 mm) olarak hesaplandı. Ortalama mitoz sayısı 10 BBA'da 7,5 (aralık: 1-23) olarak saptandı. 10 olguda çeşitli oranlarda nekroz varlığı izlendi (Çizelge 2). MSKCC kriterlerine göre değerlendirilen 16 olgunun tümörün büyüme paterninden bağımsız olarak, morfolojik ve / veya immünohistokimyasal olarak folliküler hücre diferensiyasyonuna sahip olduğu izlendi. Olguların nekroz ve mitoz sayıları değerlendirildiğinde, 2 olgunun konsültasyon olması nedeniyle, raporlarında nekroz veya mitoz sayısı

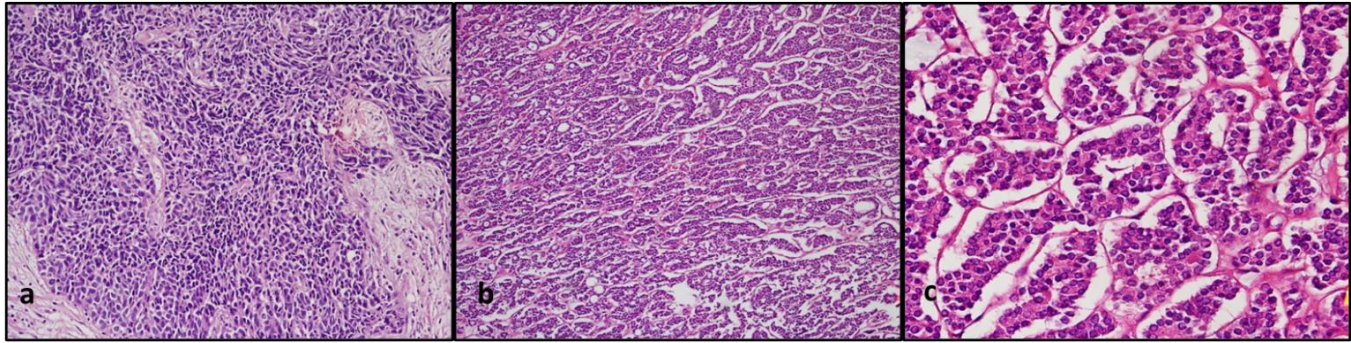


bilgisine ulaşamadı. Geri kalan 14 olgunun 10 tanesinde (%71,4) nekroz izlenmekteydi. Mitoz sayısı 5/10BBA'nın altında olan 6 tane olgu bulunmaktaydı. MSKCC kriterlerine göre; 14 olgudan sadece 1 olgunun (Olgu 3) (%7,1) kriterleri tam karşılamadığı görüldü.

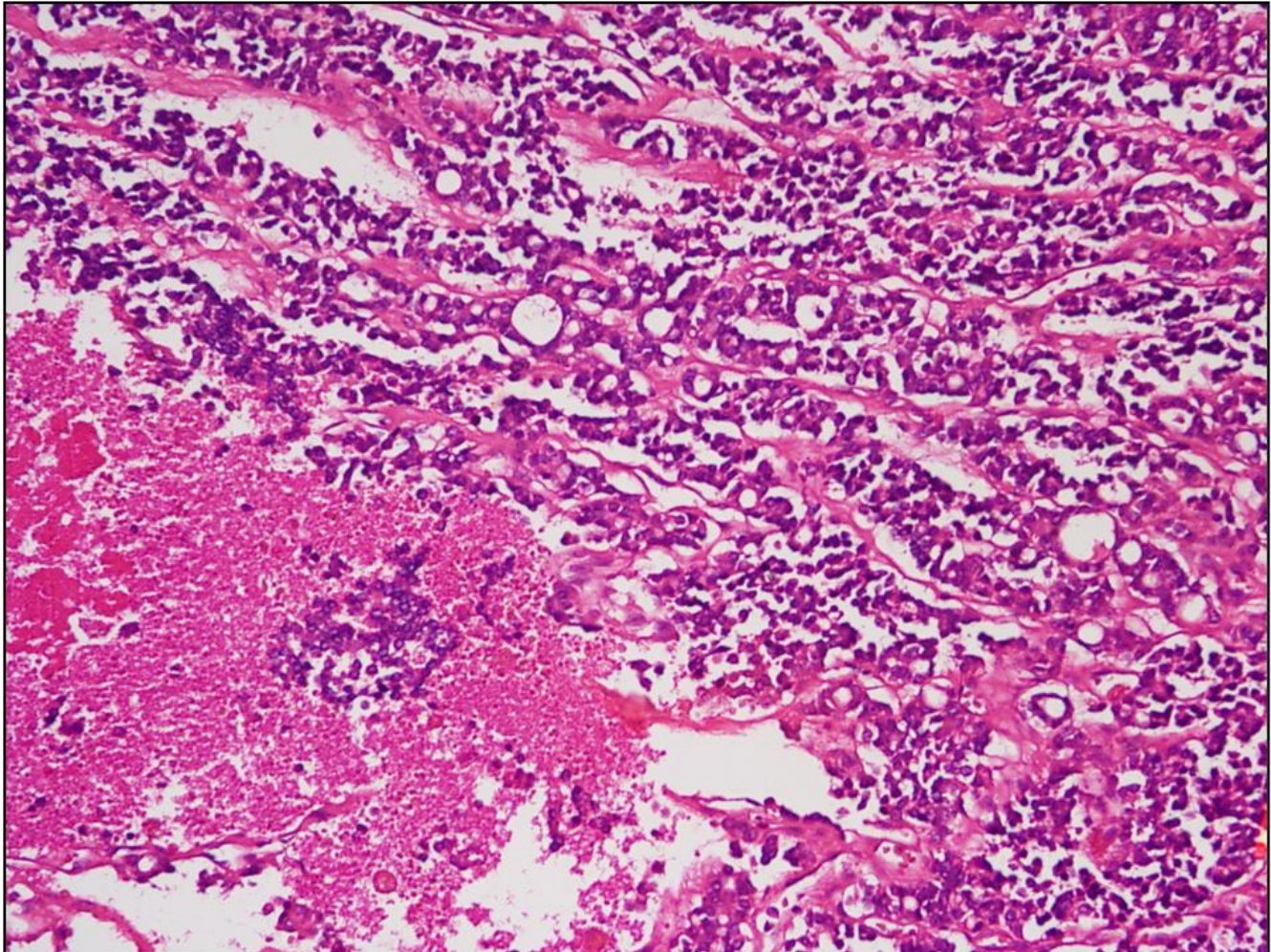
#### Çizelge 2. Olguların klinikopatolojik özellikleri

Klinikopatolojik özellikler	N
Yaş ortalaması (yıl) (aralık)	53,5 (13-68)
Cinsiyet (K/E)	11/5
Tümör çapı ortalaması (mm) (aralık)	50 (32-75)
Mitoz sayısı ortalaması (10/BBA) (aralık)	7,5 (1-23)
Nekroz varlığı	10

Turin kriterlerine göre yeniden değerlendirilen 16 olgunun 12 tanesinde (%75) solid (Çizim 1a) / trabeküler (Çizim 1b) / insülar (Çizim 1c) büyüme paternlerinin varlığı mevcut olup, papiller tiroid karsinomu nükleus özellikleri izlenmedi. Ayrıca nekroz (Çizim 2), kıvrıntılı nükleus (Çizim 3) veya  $\geq 3/10\text{BBA}$  mitoz varlığı (Çizim 4) gözlemlendi. İki olgunun (Olgu 15 ve olgu16) (%12,5) ise Turin kriterlerini tam olarak karşılamadığı görüldü. Toplamda 2 (%12,5) olgu bölümümüze konsülte edilmiş olgular olup bu olgulara ait lam ve parafin bloklar ilk merkezlere geri gönderildiğinden arşivimizde bulunamadı. Bu nedenle, bu olgular mikroskopik değerlendirmenin dışında tutuldu (Olgu 13 ve olgu 14) Ancak bu olguların değerlendirilebilen mikroskopik verileri, tanı anındaki patoloji raporlarında yer alan mikroskopik verilerden elde edildi. (Çizelge 3).

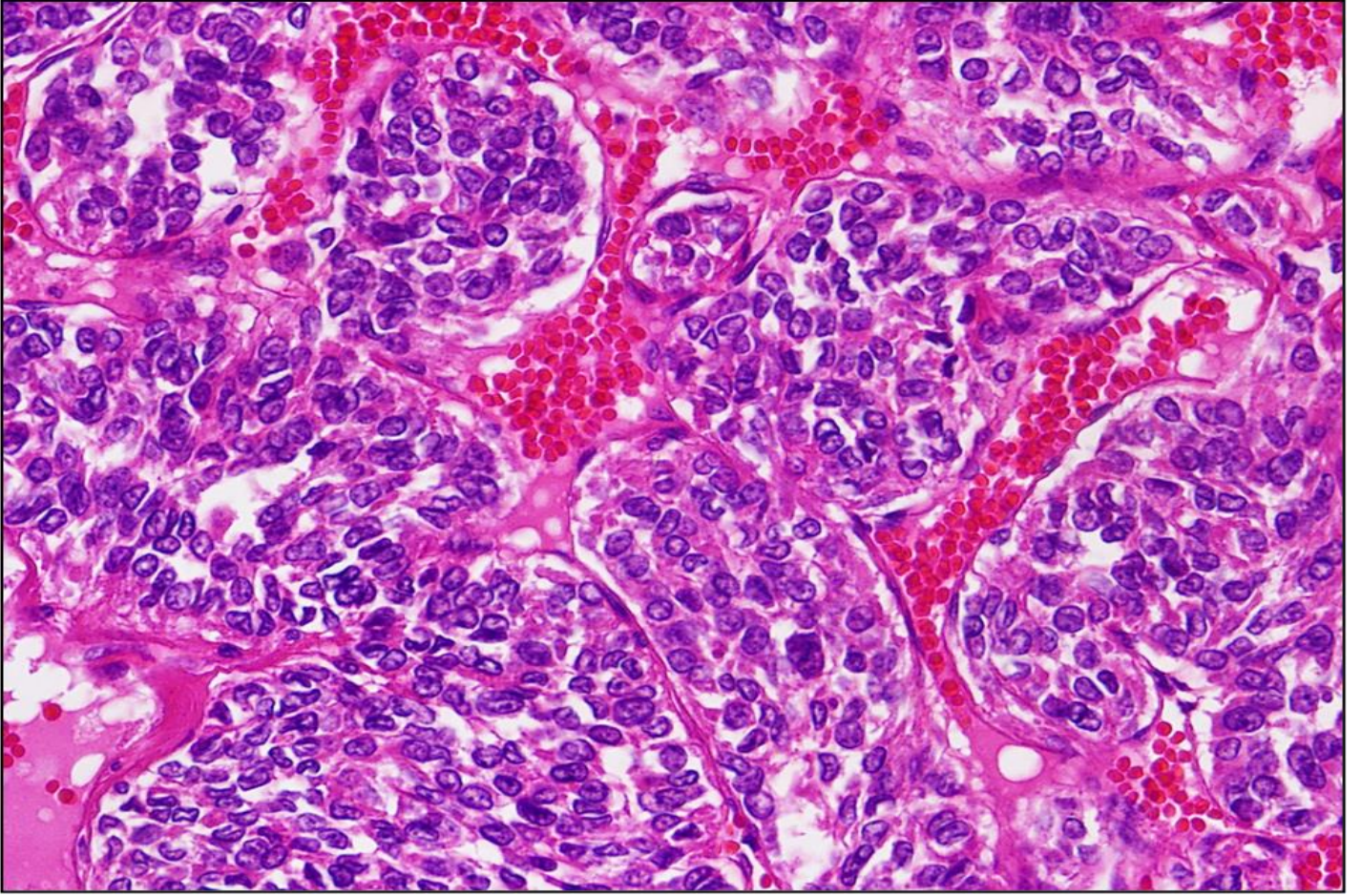


Çizim 1. a. Solid patern (H-E x200), b. Trabeküler patern (H-E x100), c. İnsülar patern (H-E x400).

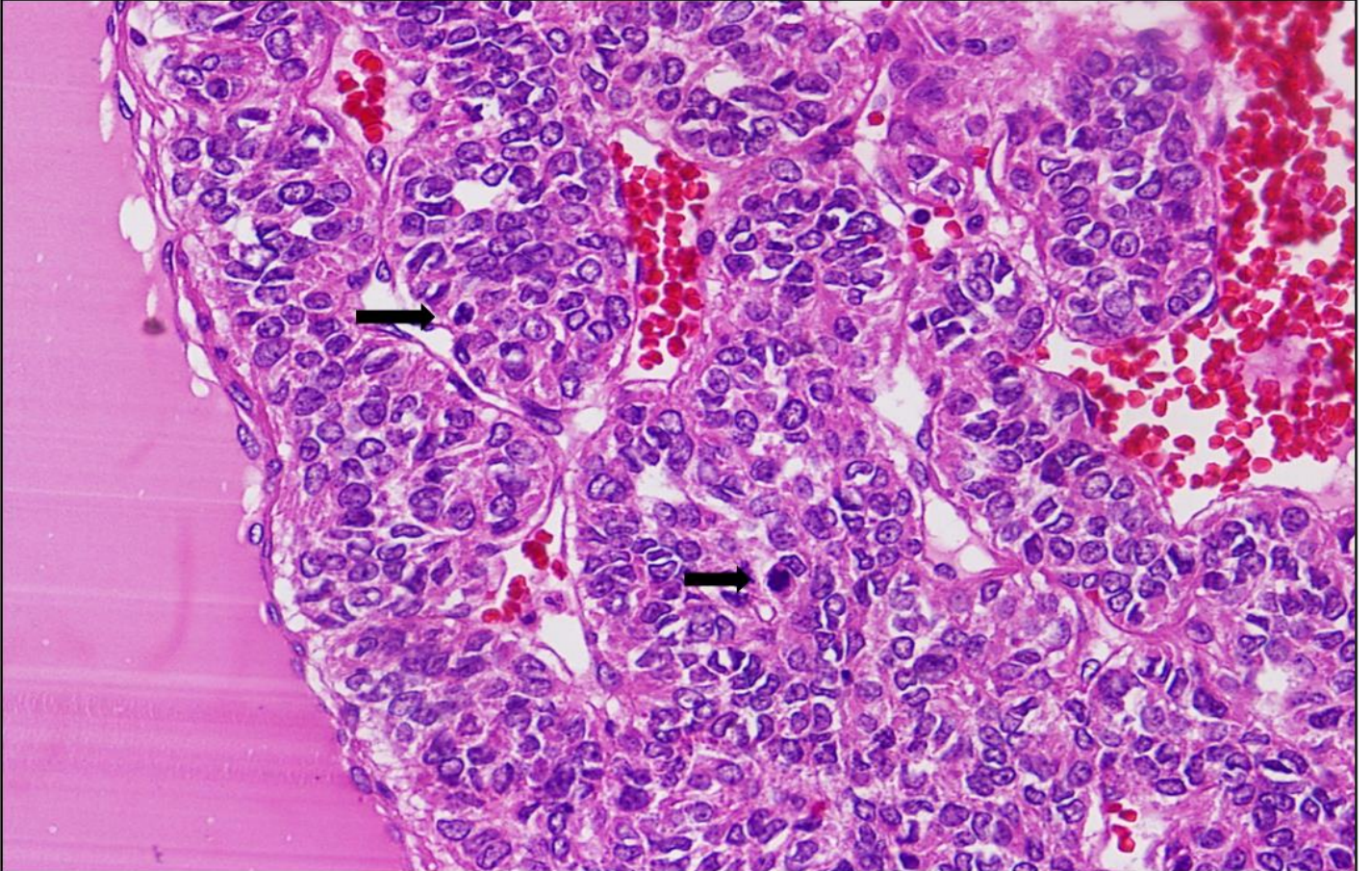


Çizim 2. ADTK'da nekroz (H-E x200).





**Çizim 3.** Papiller tiroid karsinomu nükleer özelliklerini içermeyen, küçük, monoton, hiperkromatik, yer yer kıvrıntılı nükleuslar (H-E x400).



**Çizim 4.** Yüksek mitotik aktivite (H-E x400).



**Çizelge 3.** Olguların Turin ve MSKCC kriterlerine göre bulguları

Olgu No	Tümör Çapı (mm)	S/T/I paterni	PTK nükleus özelliklerinin olmayışı	Nekroz	Kıvrıntılı nükleus	Mitoz sayısı (10 BBA)	Turin kriterleri	LN metastazı	Uzak organ metastazı	MSKCC kriterleri
1	60	POZ	POZ	YOK	VAR	6	POZ	-	-	POZ
2	50	POZ	POZ	YOK	VAR	8	POZ	-	-	POZ
3	35	POZ	POZ	YOK	VAR	3	POZ	-	AC - BEYİN	NEG
4	35	POZ	POZ	VAR	VAR	2	POZ	-	-	POZ
5	75	POZ	POZ	VAR	VAR	5	POZ	+	KEMİK	POZ
6	50	POZ	POZ	YOK	YOK	15	POZ	-	-	POZ
7	45	POZ	POZ	VAR	YOK	2	POZ	+	-	POZ
8	55	POZ	POZ	VAR	VAR	17	POZ	-	HİPOFİZ-STERNUM	POZ
9	32	POZ	POZ	VAR	VAR	2	POZ	-	-	POZ
10	40	POZ	POZ	VAR	VAR	12	POZ	-	-	POZ
11	52	POZ	POZ	VAR	YOK	4	POZ	-	-	POZ
12	50	POZ	POZ	VAR	?	23	POZ	-	-	POZ
13	52	POZ	POZ	?	?	?	?	-	-	?
14	48	POZ	POZ	?	?	?	?	-	AC	?
15	50	POZ	NEG	VAR	YOK	5	NEG	-	-	POZ
16	71	POZ	NEG	VAR	YOK	1	NEG	-	-	POZ

**S/T/I:** solid / trabeküler / insuler, **PTK:** Papiller tiroid karsinomu, **BBA:** Büyük büyütme alanı, **POZ:** Pozitif, **NEG:** Negatif, **LN:** Lenf nodu, **AC:** Akciğer, **MSKCC:** "Memorial Sloan Kettering Kanser Merkezi", **?:** veri sağlanmadı.

Olguların 12 sine total tiroidektomi yapıldığı; 2 tanesinde ise bölgesel lenf nodu disseksiyonunun da eklendiği saptandı. Disseksiyon yapılan 2 olguda da lenf nodu metastazı mevcuttu. Uzak organ metastazı varlığına bakıldığında, 3 ünde tanı anında akciğer, kemik, hipofiz ve sternuma metastaz olduğu görüldü. Sadece 1 olguda hem bölgesel lenf nodu metastazı hem de kemik metastazının birlikte varlığı saptandı. Cerrahi sınır değerlendirilmesinde; 7 olguda cerrahi sınır negatif; 5 olguda ise cerrahi sınırda tümör vardı (Çizelge 4).

**Çizelge 4.** Olguların cerrahi girişim ve metastaz özellikleri

	N	%
<b>Cerrahi girişim</b>		
Total tiroidektomi	12	100
<b>Boyun disseksiyonu</b>		
Bölgesel	2	17
Yok	10	83
<b>Metastaz</b>		
Yok	9	75
Var	3	25
<b>Cerrahi sınır</b>		
Negatif	7	58
Pozitif	5	42

Olguların 7 sinde tümörün kapsüllü olduğu izlendi. 6 olguda, tümörün kendi kapsülünü invaze ettiği görüldü. Lenfovasküler invazyon ise 9 olguda saptandı. Olguların takip süreleri 2 ile 103 ay arasında değişmekteydi. Bazı olguların hastanemizde takibine devam edilmediği; takipli olguların ise takip süreleri boyunca nüks veya ölüm görülmediği saptandı.

Turin kriterlerini tümüyle sağlamayan, daha önce ADTK tanısı almış 2 olgunun mikroskopik olarak tekrar değerlendirilmesinde, papiller tiroid karsinomu nükleer özelliklerinin varlığı saptandı ve olgular Turin kriterlerine göre negatif olarak değerlendirildi (Olgu 15 ve olgu 16). Fakat bu iki olgu MSKCC kriterlerini sağlamakta ve ADTK tanısı almaktaydı. Her iki olguya da total tiroidektomi yapılmış, disseksiyon yapılmamıştı ve tanı anında uzak organ metastazları bulunmamaktaydı. Bu olguların bir tanesinde kapsül izlenmiş ve kapsül invazyonu görülmüş olmakla birlikte; her ikisinin de tiroid cerrahi sınırları tümörsüzdü. Olgu 3 de ise mitoz sayısının 5 den az olması ve örneklerde nekroz görülmemesi nedeniyle MSKCC kriterlerini sağlamadığını gözlemlendi.

## Tartışma

ADTK çok nadir görülen tiroidin primer karsinomlarından. Görülme sıklığı bölgesel farklılıklar göstermektedir. Yapılan çalışmalarda; Hiltzik ve ark.<sup>9</sup> %1,56, Asioli ve ark.<sup>4</sup> %1,8, Akaishi ve ark.<sup>2</sup> %0,3 oranında görülmüş olup; bizim çalışmamızda da tüm primer tiroid kanserlerinin %0,75'i oranında saptandı. Çalışmalar ve ülkelerarası insidans farklılıklarının genetik, çevresel ve beslenme gibi birçok faktörden etkilendiği düşünülmektedir.<sup>5</sup> Genel olarak ortalama görülme yaş aralığı 55 ile 63 yaş aralığında olup; 2:1 kadın hakimiyeti vardır.<sup>3</sup> Win ve ark.<sup>13</sup> yaptığı çalışmada ortalama yaşın 48,1 olduğu görüldü. Bizim çalışmamızda ise ortalama görülme yaşı 53,5'ti (13-68 yıl) ve 2,2:1 kadın hakimiyeti vardı.

Kliniğimizde, 2006 yılından itibaren ADTK tanısı almış 16 olgunun H-E boyalı kesitleri yeniden incelendi. Bu incelemede MSKCC ve 2017 DSÖ Endokrin tümörler sınıflandırılmasında yer alan Turin tanı kriterleri dikkate alındı. 2 olgumuza ait cam ve bloklar konsültasyon olguları olduğu için arşivimizde olmadığından mikroskopik çalışma

grubumuzda yer alamadı. Geriye kalan 14 olgunun, 12 tanesi Turin tanı kriterlerini tam olarak sağlayarak, 13 tanesi de MSKCC kriterlerini sağlayarak ADTK tanısı doğrulandı. Bu değerlendirmeler sırasında 2017 yılından önce tanı almış olan 2 olgumuzun Turin tanı kriterlerini karşılamadığı ama MSKCC kriterlerini karşıladığı izlendi (Olgu 15 ve olgu 16). Turin kriterlerine göre ADTK tanısı almış bir olgu ise MSKCC kriterlerini sağlamamaktaydı (Olgu 3). Her ikisine de total tiroidektomi uygulanmıştı ve takip süreleri boyunca lenf nodu veya uzak organ metastazına rastlanmadı. 12 ADTK olgumuzun ise hepsine total tiroidektomi yapılmıştı; 2 tanesinde lenf nodu metastazı, 3 tanesinde de uzak organ metastazı saptandı. Bizim çalışmamızda da farkedilen bu durum, literatürde verilen bilgiler ile örtüşmektedir.<sup>1,2</sup> Gnemmi ve ark.<sup>14</sup> MSKCC ve Turin tanı kriterlerinin biyolojik davranışı orta olan bu tümörlerin tanısını koymakta birbirleriyle %75 uyumlu olduğunu belirtmişlerdir. Her iki tanı kriterleri sistemi ile yapılan birçok çalışmada, Turin kriterlerini sağlayan olguların MSKCC kriterlerini de sağladığı gösterilmiştir. Fakat MSKCC kriterleri kullanılarak tanı alan ADTK'ların yaklaşık %37-65 kadarı Turin kriterlerini sağlamamaktadır. Bu sonuçlar, biyolojik davranışı orta olan tümörlerin tanısında MSKCC kriterlerinin daha kapsayıcı olduğu göstermektedir.<sup>15,16</sup> Bizim çalışmamızda da aynı durum göze çarpmıştır.

ADTK tanısı verirken, ayırıcı tanıları göz önünde bulundurmak gerekmektedir. Turin tanı kriterleri tanı koymayı kolaylaştırırsa da hala kafa karıştırıcıdır. En önemli ve en çok karışan tanı papiller tiroid karsinomu (PTK), solid varyanttır. Her iki tümör de farklı oranlarda solid komponent içermektedir, bu nedenle çok karışabilmektedir. Bu varyant, PTK'nın çok nadir görülen bir alt tipidir. İnsidansı tüm PTK'lar arasında %1-3'tür.<sup>12,17,18</sup> ADTK ile ayırımında ise nükleer özellikler büyük rol oynamaktadır. ADTK'da PTK'ya ait nükleer özellikler izlenmemektedir. Belirgin nükleer çentiklenme, berraklaşmış nükleus ve psödoinklüzyonlar PTK'ya ait özelliklerdir ve solid varyantta belirgin olarak bulunurlar. ADTK'da ise kıvrıntılı, hiperkromatik, küçük hücreler bulunmaktadır. Bu nükleer özellikler bu iki tümörü ayırmada ve ADTK tanısını koymada çok önemlidir.<sup>12</sup>

Diğer bir ayırıcı tanı, tiroidin solid gelişim paterni gösteren folliküler karsinomudur. Bu iki tümör de follikül epitelinde gelişir; farklı oranlarda solid / trabeküler gelişim paterni gösterir. Geniş alanlarda invazyon görülür; yüksek mitotik aktivite olabilir. PTK'nın nükleer özellikleri izlenmez. Hiperkromatik nükleusa sahiptir. Bu nedenlerle çok karışabilmektedir. Bu tümörde ADTK'ya spesifik kıvrıntılı nükleus izlenmemektedir.<sup>19</sup> Ayırıcı tanıya alınacak diğer tümörler de medüller tiroid karsinomu (MTK), küçük hücreli andiferansiye tiroid karsinomu (KH-UTK) ve metastatik karsinomlardır. MTK ile ayırımında nükleer özellikler ve immünohistokimyasal değerlendirme önemlidir. MTK'da nükleuslarda tuz-biber görünümü izlenmektedir. Ek olarak, amiloid birikimleri görülebilir ve tümörün immünohistokimyasal olarak C-hücre kaynaklı olduğu gösterilebilir. KH-UTK ile ayırımında da morfolojik bulgular ön plandadır. ADTK da görülmeyen yüksek dereceli nükleer pleomorfizm ve atipi KH-UTK'da izlenmektedir. Ayrıca, immünohistokimyasal olarak bu tümörlerin tiroglobulin boyanmaması tanıyı kolaylaştırabilir.

Ayırıcı tanıya alınması gereken diğer tümörler de metastatik karsinomlardır. Bu tümörlerin ayırımında hastanın kliniğinin bilinmesinin yanı sıra, yaygın vasküler invazyonun görülmesi şüphe uyandırıcıdır. Bu ayırımı yapabilmek için de immünohistokimyasal yöntemler kullanılmaktadır.<sup>12</sup>

ADTKlar, agresif tümörler olup; doğru tanı, tedavi ve takip önemlidir. Ortalama sağkalımı 50-60 aydır ve sağkalımı etkileyen birçok faktör bulunmaktadır.<sup>4,20</sup> Tedavide standart bir şema yoktur. Total tiroidektominin lenf nodu disseksiyonu ile birlikte yapılması önerilmektedir. Radyoiyodin tedavisi, eksternal radyasyon da bazı çalışmalarda önerilmektedir.<sup>21</sup> Kemoterapinin pozitif etkisi olmakla birlikte, standart tedavi değildir. Tirozin kinaz inhibitörlerinin gelecekte tedavide kullanılması ile ilgili çalışmalar sürmektedir.<sup>20</sup>

### Kısıtlılıklar

Çalışmamızdaki kısıtlılıklardan birisi, 15 senelik arşivimizi tümüyle taramamıza rağmen, sadece 16 olgunun ADTK tanısı almış olması ve bu sayının daha önce yapılmış çalışmalardaki sayılarla kıyaslandığında, az olmasıdır. Retrospektif bir çalışma olması ve olgulara ait moleküler verilerimizin olmaması da diğer kısıtlılıklarımızdır.

### Sonuç

Sonuç olarak, bu çalışmamızda son 15 yıllık arşivimizde ADTK tanısı almış 16 olguyu Turin ve MSKCC tanı kriterlerine göre yeniden değerlendirdik. ADTK'lar, birçok tümör ile ayırıcı tanı yapmanın önemli olduğu agresif tümörlerdir. Tanı koymadaki güçlük Turin ve MSKCC tanı kriterlerinin oluşmasına neden olmuş ve doğru tanı koymayı kolaylaştırmıştır. ADTK, solid / trabeküler /insüler gelişim paterni gösteren tiroid yerleşimli tümörlerde ayırıcı tanıya alınmalı ve Turin ile MSKCC kriterleri birlikte değerlendirilmelidir.

### Teşekkür

Bu çalışmanın arşiv taramasındaki katkıları için, Dr. Seda Duman Öztürk'e ve planlanmasındaki katkıları için Prof. Dr. Sevgiye Kaçar Özkara'ya teşekkür ederiz.

### Yazar Katkıları

ATE: Fikir; ATE, GT: Tasarım; UK: Veri Toplanması; UK: Biyolojik materyal taşıma/toplama; UK: Kaynak Taraması; ATE, GT: Analiz ve/veya Sonuçların Yorumu; ATE, GT, UH: Makale Yazılması; ATE, GT: Eleştirel inceleme

### Kaynaklar

1. Ibrahimovic T, Ghossein R, Shah JP, Ganly I. Poorly Differentiated Carcinoma of the Thyroid Gland: Current Status and Future Prospects. *Thyroid*. 2019;29(3):311-321.
2. Akaishi J, Kondo T, Sugino K, ve ark. Prognostic Impact of the Turin Criteria in Poorly Differentiated Thyroid Carcinoma. *World J. Surg*. 2019;43(9):2235-2244.
3. Hannallah J, Rose J, Guerrero MA. Comprehensive literature review: Recent advances in diagnosing and managing patients with poorly differentiated thyroid carcinoma. *Int. J. Endocrinol*. 2013;2013.
4. Asioli S, Erickson LA, Righi A, ve ark. Poorly differentiated carcinoma of the thyroid: Validation of the Turin proposal and analysis of IMP3 expression. *Mod. Pathol*. 2010;23(9):1269-1278.
5. Walczyk A, Kowalska A, Sygut J. The clinical course of poorly differentiated thyroid carcinoma (insular carcinoma) - Own observations. *Endokrynol. Pol*. 2010;61(5):467-473.
6. Carcangiu ML, Zampi G, Rosai J. Poorly differentiated ("insular") thyroid carcinoma. A reinterpretation of Langhans' "wuchernde Struma". *Am J Surg Pathol*. 1984;8(9):655-668.
7. Sakamoto A, Kasai N, Sugano H. Poorly differentiated carcinoma of the thyroid. A clinicopathologic entity for a high-risk group of papillary and follicular carcinomas. *Cancer*. 1983;52(10):1849-1855.

8. Volante M, Landolfi S, Chiusa L, ve ark. Poorly Differentiated Carcinomas of the Thyroid with Trabecular, Insular, and Solid Patterns: A Clinicopathologic Study of 183 Patients. *Cancer*. 2004;100(5):950–957.
9. Hiltzik D, Carlson DL, Tuttle RM, ve ark. Poorly differentiated thyroid carcinomas defined on the basis of mitosis and necrosis: A clinicopathologic study of 58 patients. *Cancer*. 2006;106(6):1286–1295.
10. Volante M, Rapa I, Papotti M. Poorly differentiated thyroid carcinoma: Diagnostic features and controversial issues. *Endocr. Pathol*. 2008;19(3):150–155.
11. Xu B, Ghossein R. Poorly differentiated thyroid carcinoma. *Semin. Diagn. Pathol*. 2020;37(5):243–247.
12. Garcia-Rostan G, Sobrinho-Simões M. Poorly differentiated thyroid carcinoma: An evolving entity. *Diagnostic Histopathol*. 2011;17(3):114–123.
13. Win TT, Othman NH, Mohamad I. Poorly differentiated thyroid carcinoma: A hospital-based clinicopathological study and review of literature. *Indian J Pathol Microbiol*. 2017;60(2):167–171.
14. Gnemmi V, Renaud F, Cao C Do, ve ark. Poorly differentiated thyroid carcinomas: Application of the Turin proposal provides prognostic results similar to those from the assessment of high-grade features. *Histopathology*. 2014;64(2):263–273.
15. Xu B, Ghossein R. Genomic Landscape of poorly Differentiated and Anaplastic Thyroid Carcinoma. *Endocr. Pathol*. 2016;27(3):205–212.
16. Landa I, Ibrahimasic T, Boucai L, ve ark. Genomic and transcriptomic hallmarks of poorly differentiated and anaplastic thyroid cancers. *J. Clin. Invest*. 2016;126(3):1052–1066.
17. Chang H, Kim SM, Chun KW, ve ark. Clinicopathologic features of solid variant papillary thyroid cancer. *ANZ J. Surg*. 2014;84(5):380–382.
18. Vural Ç, Kiraz U, Turan G, Özkara SK, Sözen M, Çetinarslan B. Solid variant of papillary thyroid carcinoma: An analysis of 28 cases with current literature. *Ann. Diagn. Pathol*. 2021;52(March).
19. Rosai J, Albores Saavedra J, Asioli S, Baloch ZW, Bogdanova T, ve ark. İçinde: Lloyd RV, Osamura RY, Kloppel G, Rosai J, editörler. WHO classification of tumours of endocrine organs, WHO/IARC classification of tumours (4th), vol. 10. *International Agent for Research on Cancer*. World Health Organization, Lyon; 2017: 81–91.
20. Dettmer MS, Schmitt A, Komminoth P, Perren A. Gering differenzierte Schilddrüsenkarzinome : Eine unterdiagnostizierte Entität. *Pathologe*. 2020;41(July 2019):1–8.
21. Sanders EM, LiVolsi VA, Brierley J, Shin J, Randolph GW. An evidence-based review of poorly differentiated thyroid cancer. *World J. Surg*. 2007;31(5):934–945.