

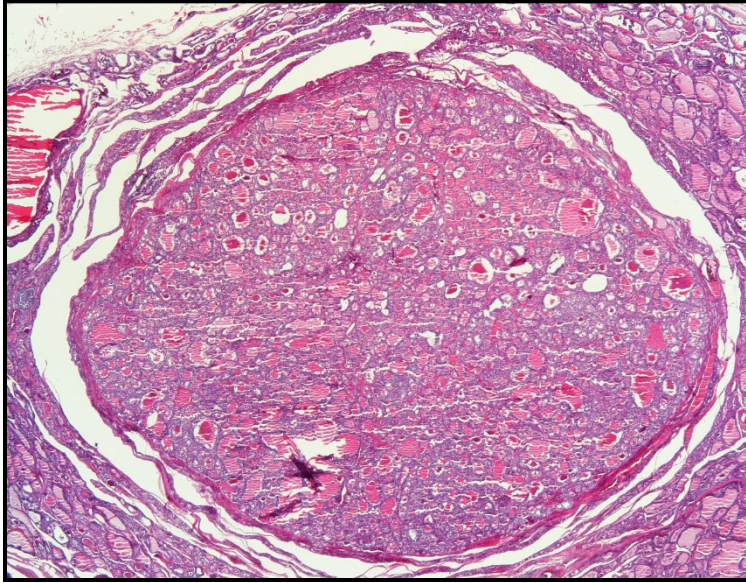
Tiroid Patolojisi Slayt Semineri

PROF. DR. SUNA ERKİLİÇ

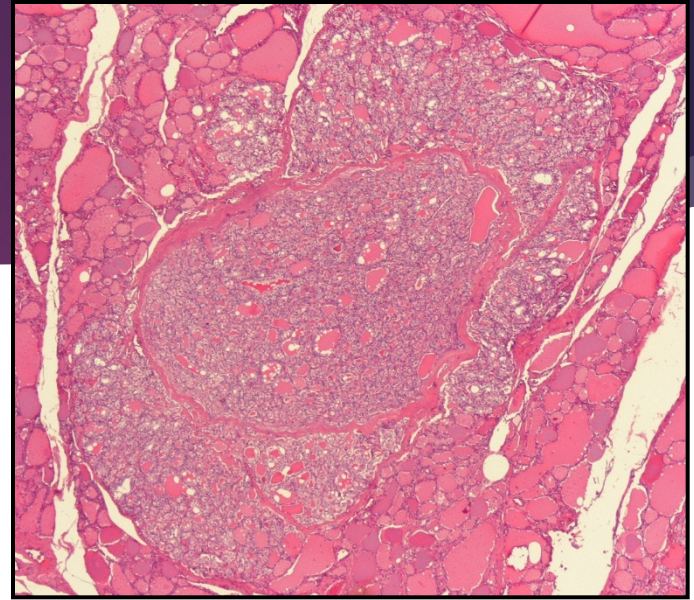
GAZİANTEP ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ PATOLOJİ AD

25. Ulusal Patoloji Kongresi
Bursa 14-17 Ekim 2015

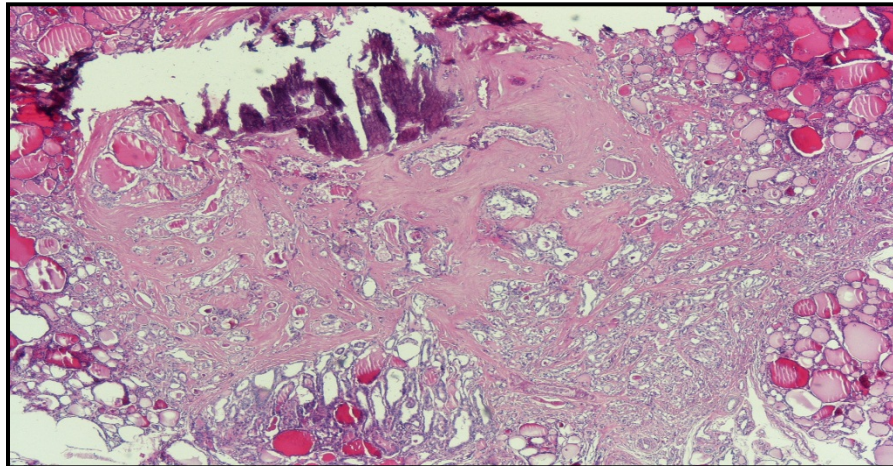
OLGU 1



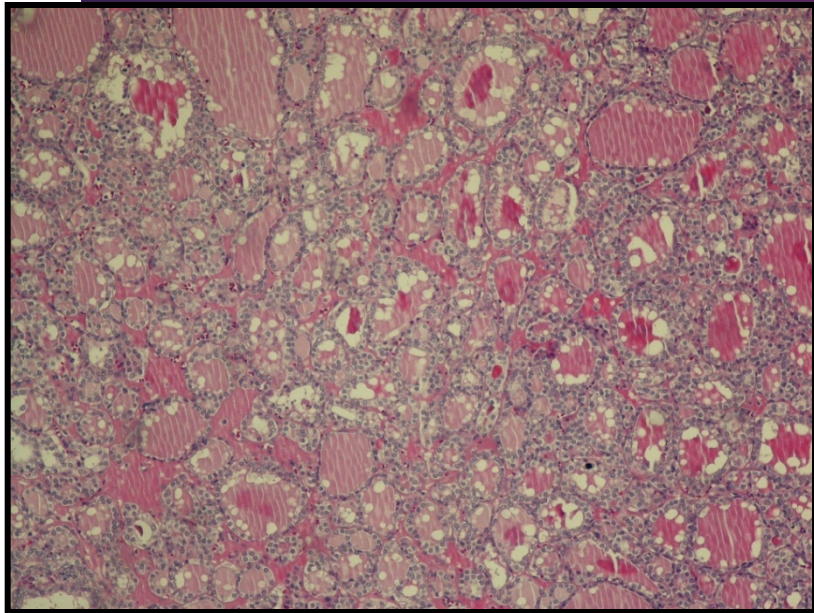
OLGU 2



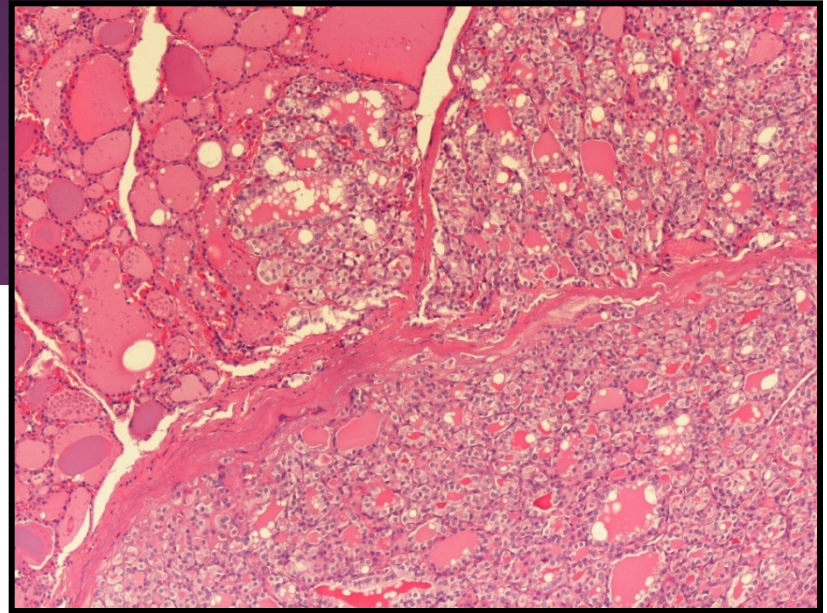
OLGU 3



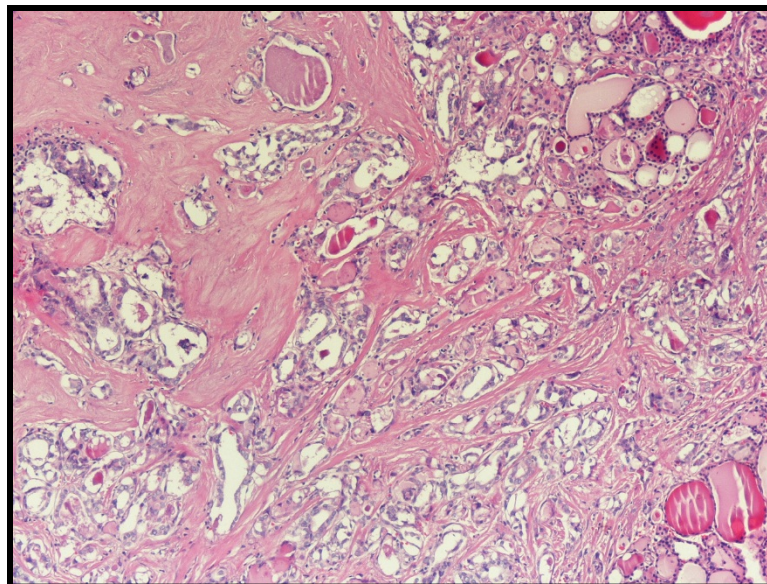
OLGU 1



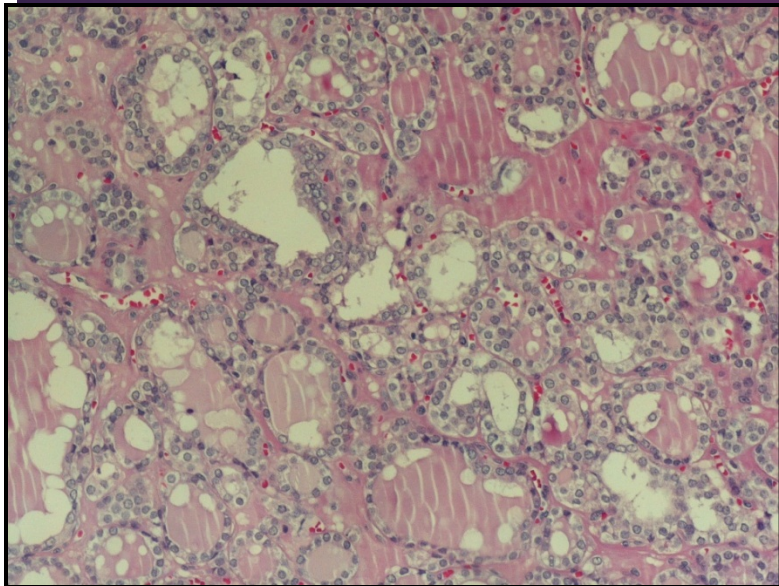
OLGU 2



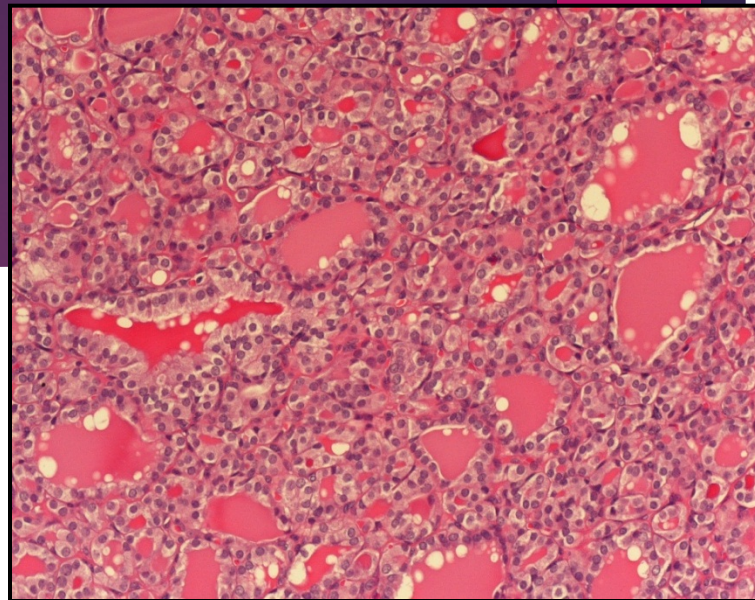
OLGU 3



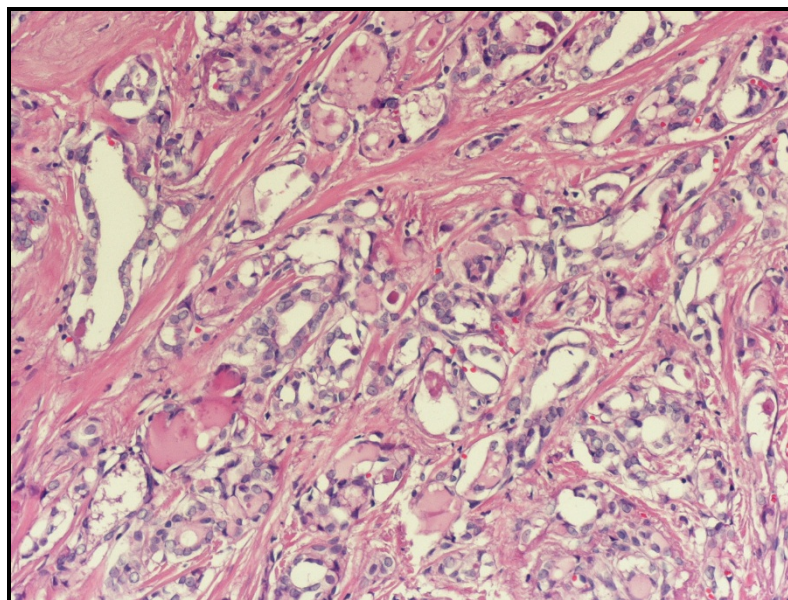
OLGU 1



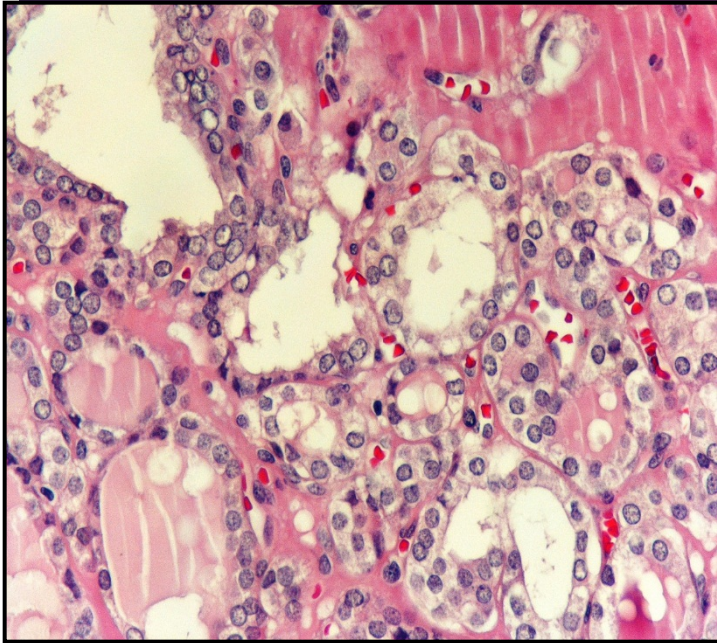
OLGU 2



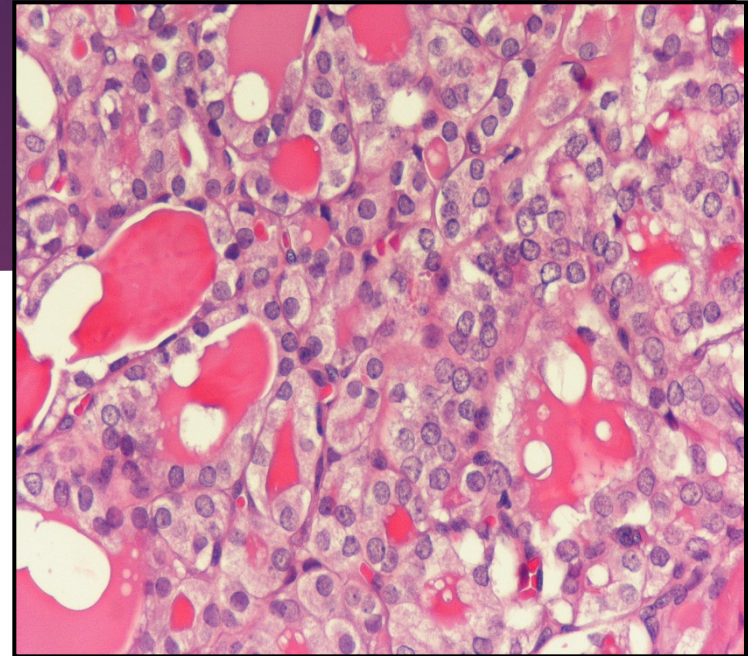
OLGU 3



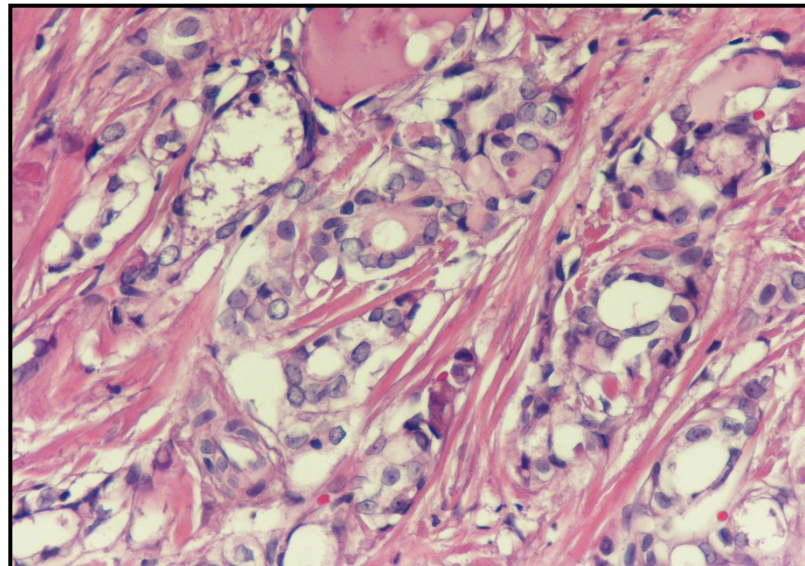
OLGU 1



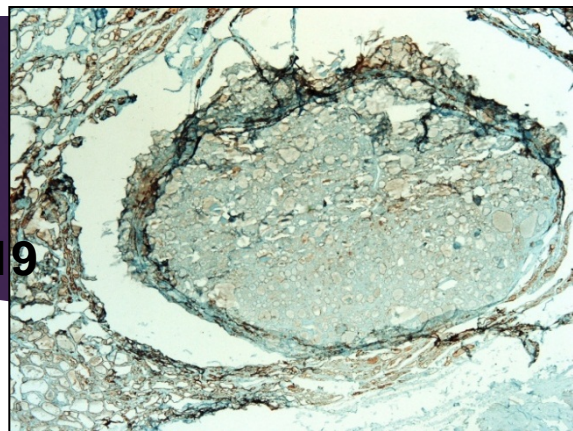
OLGU 2



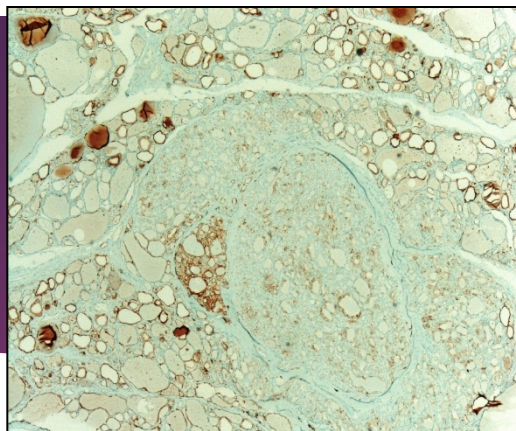
OLGU 3



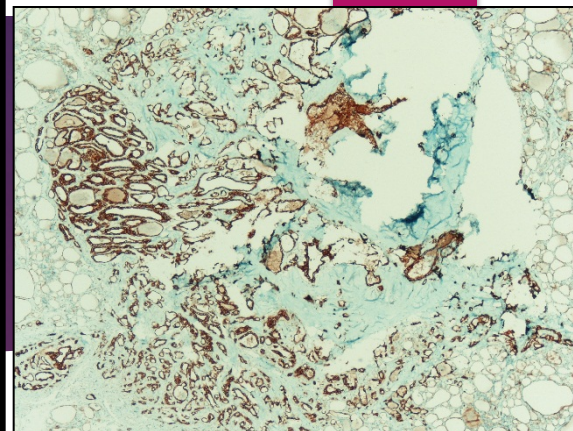
Olgu1



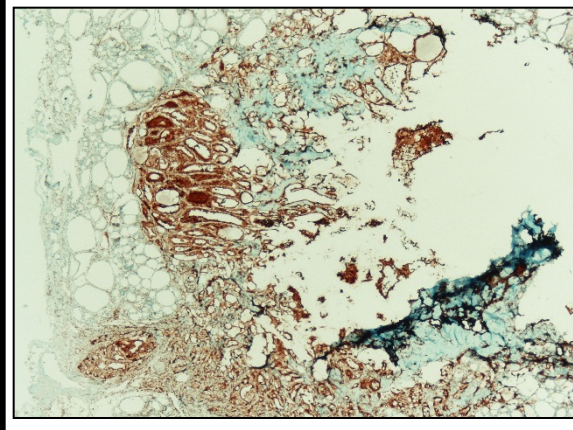
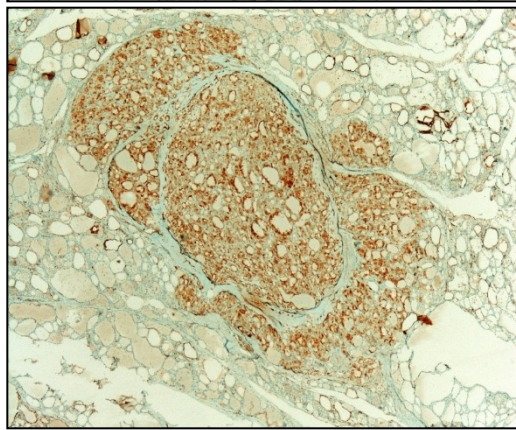
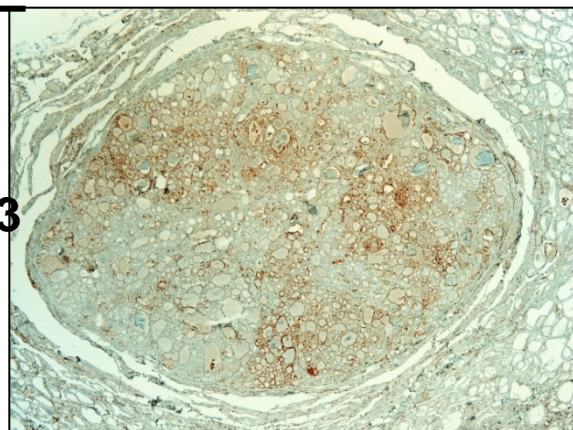
Olgu2



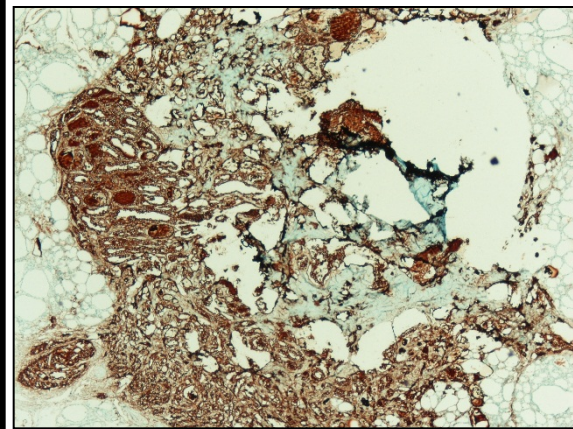
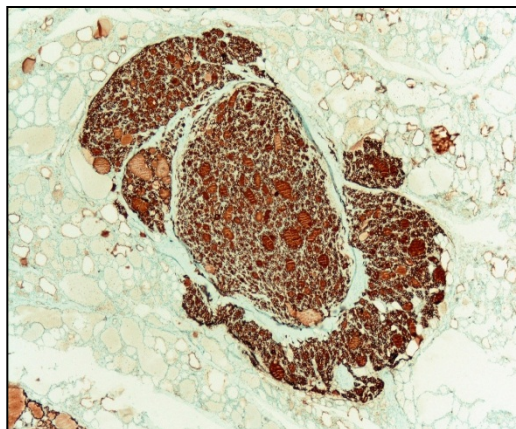
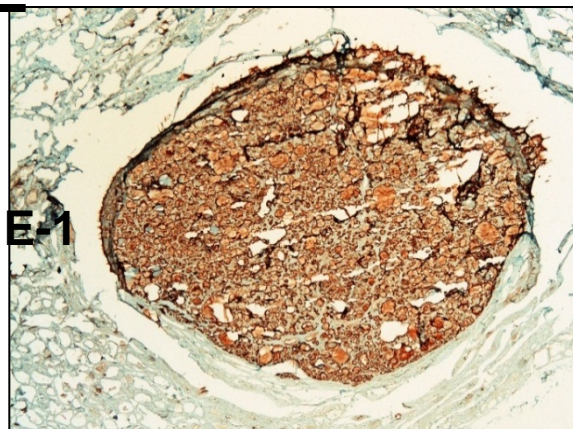
Olgu3



Gal-3



HBME-1



TANI

Papiller Tiroid Karsinomu

OLGU 1

enkapsüle folliküler varyant

=

NIFT

OLGU 2

enkapsüle folliküler varyant,
kapsül invazyonu
gösteren

OLGU 3

Folliküler varyant, infiltratif

Conference Recommended New Terminology:

“Non-invasive follicular thyroid neoplasm with papillary-like nuclear features” (NIFT)

**Adequate sampling of entire tumor capsule is required to establish this diagnosis*

Note: This is a neoplasm of very low malignant potential. Studies indicate that no further surgery after complete excision or RAI therapy is required for majority of these lesions based on prior studies of non-invasive encapsulated follicular variant of papillary carcinoma.

NEREDEN ÇIKTI BU NIFT

- ▶ USG sensitivitesinin artışına bağlı olarak küçük tümörler tespit edildi.
- ▶ Ek olarak folliküler varyant papiller tiroid karsinomu tanımlandı.
- ▶ VE papiller tiroid karsinomu oranları hızla arttı ancak tiroid kanserine bağlı ölüm oranlarında bir değişiklik olmadı.*
- ▶ Aslında sakin seyir gösteren bu tümörler fazla tedavi aldı ve radyoaktif iyot verilen hastalarda ikincil kanser gelişme riskinin attığı raporlandı.**
- ▶ Bu nedenle enkapsüle folliküler varyant PTC yeniden değerlendirilmesi için tiroid patologlarından uluslararası bir grup oluşturuldu(+ 4 klinisyen) Olgular serileri, uzun süreli izlemler değerlendirildi ve yeni bir terminoloji geliştirildi.

*Davies L, Randolph G Evidence-based evaluation of the thyroid nodule. Otolaryngol Clin of North Am 2014, 47:461-474.

**Brown AP et al. The risk of second primary malignancies up to three decades after the treatment of differentiated thyroid cancer. J Clin Endocrinol Metab 2008,93:504-515.

Enkapsüle folliküler varyant PTC

- ▶ Tanısal kriterler değişken
- ▶ Gözlemciler arası büyük farklılıklar var
- ▶ Biyolojisi ve davranış paterni klasik PTC den farklı
- ▶ Moleküler olarak farklı;
- ▶ Klasik veya invaziv PTC BRAF ve RET/PTC saptanırken, enkapsüle folliküler varyant PTC RAS mutasyonu tespit edildi ve bu moleküler yapı Folliküler adenom/karsinoma daha yakın olduğunu gösterdi.
- ▶ Kapsülsüz FVPTC özellikle lenf nodu metastazı yönünden klasik papiller karsinoma benzerlik gösterirken, EFVPTC folliküler adenoma veya karsinoma (kapsüler invazyon gösterdiğinde) daha çok benzemektedir.11,12
- ▶ Olgu serileri kıyaslandı. EFVPTC sahip 14.4 yıllık izlemlili 109 olgulu çalışmada herhangi bir olay saptanmamışken, invaziv EFVPTC ise %5 uzak metastaz %2 ölüm gözlenmiş

Molecular alterations in the Follicular Variant PTC are Different from Classic PTC

Zhu Z. et al. AJCP 2003

	RET/PTC	RAS
FV PTC (n=30)	3%	43%
Classic PTC (n=46)	28%	0

Rivera M. et al. Modern Pathol 2010

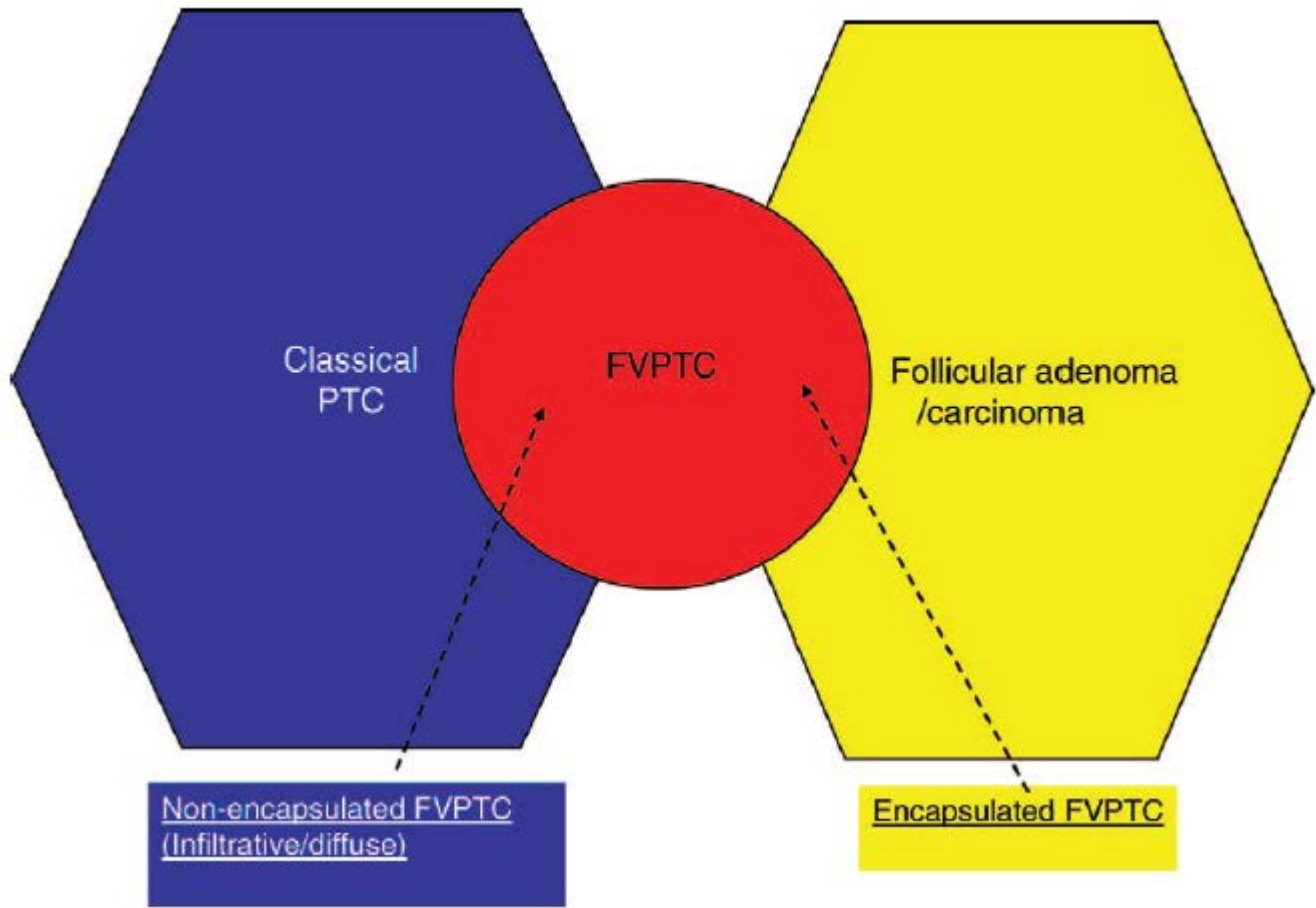
	RET/PTC	RAS	PAX8/PPARG	BRAF V600E
Encapsulated FV PTC (n=28)	0	36%	4%	0
Infiltrative FV PTC (n=19)	10%	10%	0	26%

Howitt B. et al. Thyroid 2013

	RAS	BRAF V600E
Partially encapsulated/ Well-circumscribed FVPTC (n=28)	46%	0

Common Mutations in Various Types of Thyroid Cancer

	PTC	FVPTC	FTC	PDTC	ATC	FA
MUTATIONS						
BRAF V600E	+++			+	+	
BRAF K601E		+++	+			+
NRAS		+++	++	+	+	++
HRAS		++	+			+
KRAS	+	++	+			++
PTEN			+			++
TSHR			+			++
GNAS						++
GENE FUSIONS						
RET/PTC	+++					
PAX8/PPARG		+	+++			
ALK fusions	+	+		++	++	
BRAF fusions	+	+				
ETV6/NTRK3	++					
NTRK1 fusion	++					



Ronald Ghossein , Problems and Controversies in the Histopathology of Thyroid Carcinomas of Follicular Cell Origin, *Arch Pathol Lab Med.* 2009;133:683–691)

EFVPTC

- ▶ Histolojik özellikleri hafif

Küçük büyütmede;

Nükleer atipi(x4) zeminden farklı

Atipi kümelenmesi

Nükleer özellikler kapsül altında daha belirgin

- ▶ Yapısal

Perifoliküler fibrosis

Kalın kolloid

Abortiv papillalar

- ▶ Nükleus

Yanlardan bastırılmış veya düzleşmiş- elonge

İrregüler kontur

Küçük periferik nükleol

Quantitative criteria for scoring nuclear features

Nuclear score: Sum of nuclear feature x degree of prominence

Nuclear features:

Degree of prominence:

0

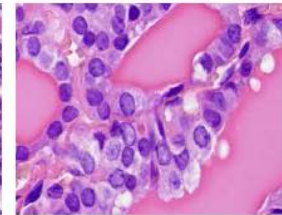
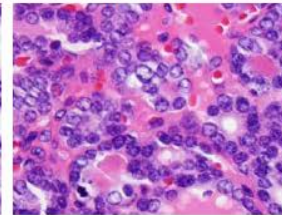
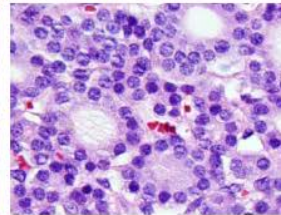
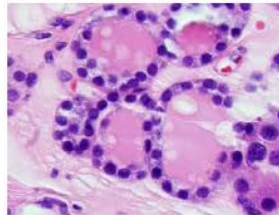
1+
slight

2+
moderate

3+
marked

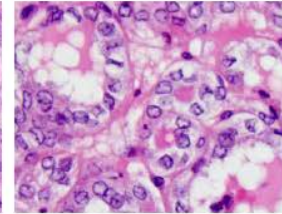
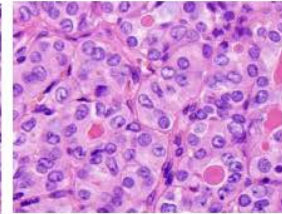
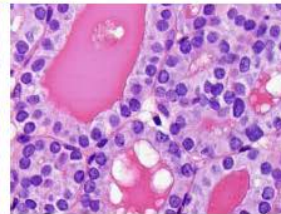
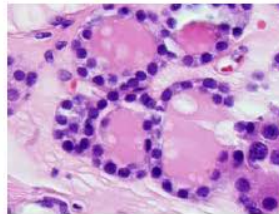
1. Nuclear Size

- Enlargement
- Elongation
- Overlapping



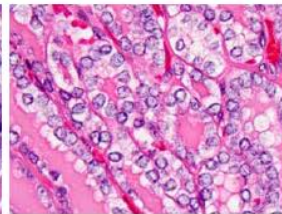
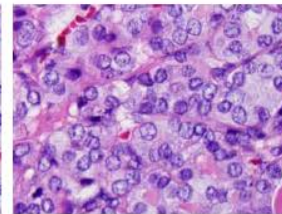
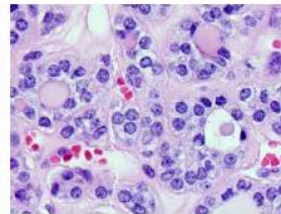
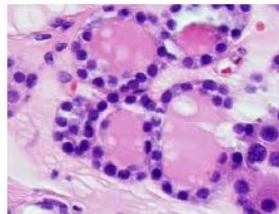
2. Membrane Irregularities

- Irregular contours
- Grooves
- Pseudoinclusions



3. Chromatin Characteristics

- Chromatin clearing
- Margination of chromatin to membrane
- Glassy nuclei



Results of mutational analysis (n=37)

	Nuclear Score 0-3	Nuclear Score 4-9
	<i>n=5</i>	<i>n=27</i>
RAS		8
NRAS		(5)
HRAS		(2)
KRAS		(1)
PPARG fusion		6
IGF2BP3 fusion		6
BRAF K601E		1
ALK fusion		
TERT		
TOTAL MUT POS	0	21 (78%)
NEG	5 (100%)	6 (22%)

▶ CAP PROTOKOL 2014

- ▶ Klasik
- ▶ *Foliküler varyant, enkapsüle/ iyi sınırlı*
Kapsül invazyonu
Var Yok
- ▶ *Foliküler varyant, infiltratif*
- ▶ Tall cell varyant
- ▶ Kribriform-morular varyant
- ▶ Diffüz sklerozan varyant

▶ ATLAS OF HEAD AND NECK PATHOLOGY(2015)

- ▶ Papillar Tiroid karsinomu(PTC), Klasik veya konvansiyonel
- ▶ Foliküler Varyant Papillar Tiroid Karsinomu(FVPTC)
Noninvaziv FVPTC (İyi Sınırlı Veya Enkapsüle)
Invaziv FVPTC
 - ▶ Makrofoliküler Variant
 - ▶ Diffüz/ (Multinodular) Foliküler varyant

Table 1 Histologic definitions and current terminology of encapsulated follicular tumors

Current terminology	Histologic definition
Encapsulated PTC, follicular variant, noninvasive	Encapsulated follicular tumor <i>displaying nuclear features of PTC without capsular or vascular invasion</i>
Encapsulated PTC, follicular variant, invasive	Encapsulated follicular tumor <i>displaying nuclear features of PTC with capsular and/or vascular invasion</i>
Follicular adenoma	Encapsulated follicular tumor <i>lacking nuclear features of PTC without capsular or vascular invasion</i>
Encapsulated follicular carcinoma	Encapsulated follicular tumor <i>lacking nuclear features of PTC with capsular and/or vascular invasion</i>

Abbreviation: PTC, papillary thyroid carcinoma.

Ian Ganly et al. Invasion rather than nuclear features correlates with outcome in encapsulated follicular tumors: further evidence for the reclassification of the encapsulated papillary thyroid carcinoma follicular variant *Human Pathology* (2015) 46, 657–664

More often in low risk atypia, high risk atypia and suspicious for malignancy categories due to mild nuclear changes

More in malignant category because of fully developed PTC type nuclear features

Ras point mutations and incomplete PTC-N

NIFT

Equal to non-invasive EnFVPTC + WDT-UMP

Benign Lesions

Borderline Lesions

Invasive EnFVPTC

Infiltrative FVPTC

Malignant Tumors

Low-risk Cancer

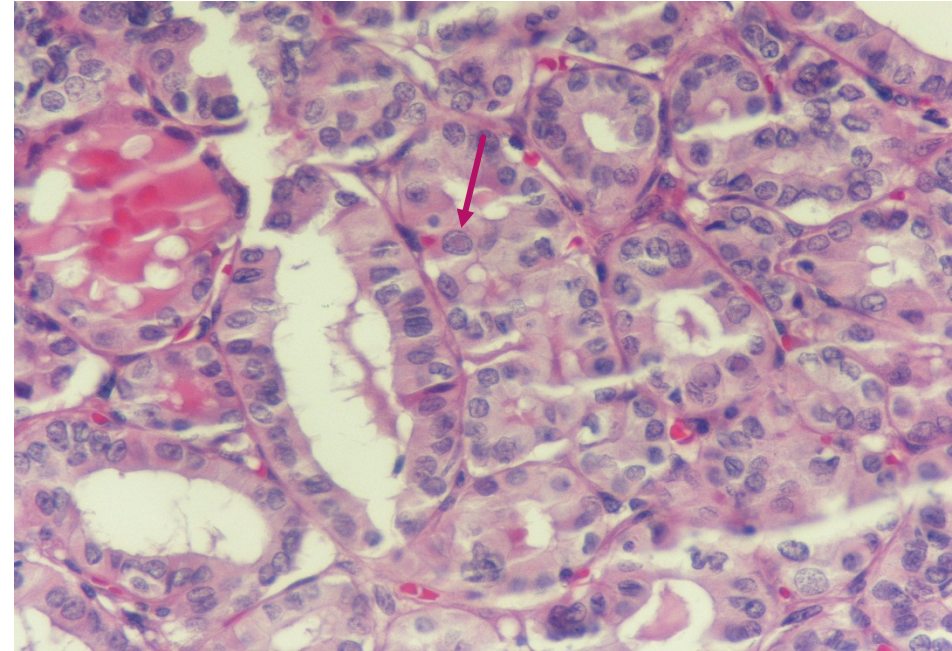
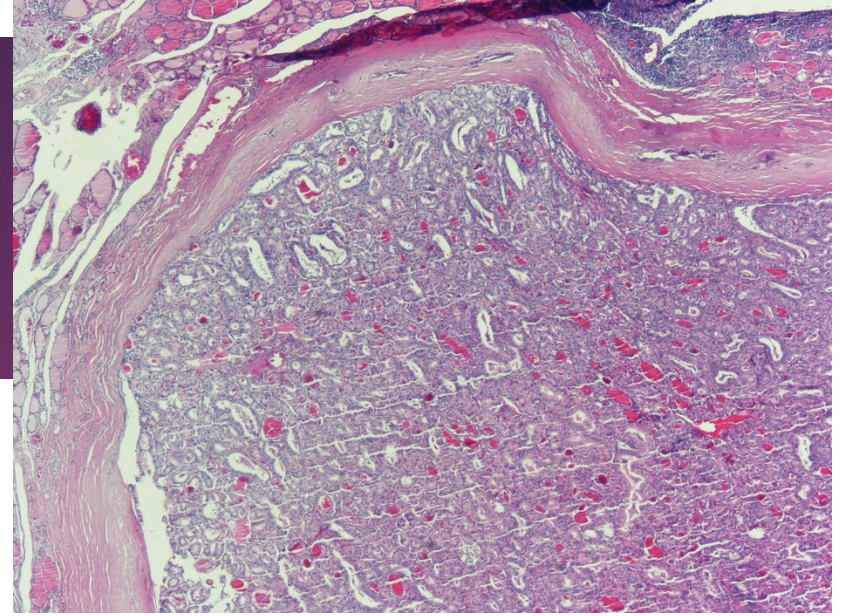
High-risk Cancer

İYİKİ ÇIKTI NIFT

- ▶ Hastalar açısından;Eğer NIFT tanısı verirsek hastaya tamamlayıcı tiroidektomi yapmaya ve radyoaktif Iyot vermeye gerek olmayacak. Sadece takip edilecek.
- ▶ Patologlar açısından; Nükleer detayda zorlanılan, EFVPTC veya MPBIDT ikileminden kurtulacak ve tanı için kapsül değerlendirilmesi yeterli olacak.
- ▶ Ancak NIFT terimi kitaplarda ve yayınlarda geçmeye başlamasına rağmen hala gelişme halinde ve henüz yayınlanmadı.

DİKKAT !

- ▶ Enkapsüle tümörlerin içi dikkatli incelenmeli eğer tamamı folliküler değilse, tall cell component, klasik component veya trabeküler/solid component içeriyorsa NIFT tanısı verilmemelidir.



Papiller mikrokarsinoma

- ▶ 1 cm veya daha küçük çaplı tümörler
- ▶ Günümüzde USG nin yaygın uygulanmasıyla artık identifiye edilip, ince iğne ile tanı alıp rezeke ediliyor.
- ▶ Son çalışmalarda BRAF sonucu ile bazı histolojik parametrelerin- **subkapsüleyerleşim, intraglandüler tümör yayılımı/multifokalite ve tümör fibrozis** - kombinasyonunun tedavi planı için yararlı olduğu belirtilmektedir. BRAF mutasyonu bu üç histolojik parametre ile birlikte değerlendirildiğinde ise sensitivite ve spesifite yükseldiği saptanmıştır. Tiroid dışı yayılım için daha iyi bir belirleyici olduğu belirtilmiştir. (*)
- ▶ Papiller mikrokarsinoma uzun hücrelerden (tall cell) oluşuyorsa, agresiv davranış gösterebileceğinden raporlanması gerekiyor. (**)
- ▶ Papiller mikrokarsinomun CAP protokollerine göre raporlanması tavsiye ediliyor. **Tümörün varyantı, çapı ve eğer kapsüllü ise varsa kendi kapsül invazyonu veya tiroid kapsül invazyonu belirtilmelidir.**

*Niemeier LA, Kuffner Akatsu H, et al. A combined molecular-pathologic score improves risk stratification of thyroid papillary microcarcinoma. *Cancer*. 2012;118(8):2069-2077.

** Neoplasms of the Thyroid Gland. Atlas of Head and Neck Pathology, 3.ed. Bruce M. Wenig, 2015.

▶ **TEŞEKKÜRLER**