

Primer tiroid lenfoması

Primary thyroid lymphoma

Halit Ziya Dündar, Pınar Sarkut, Türkay Kırdak, Nusret Korun

ÖZET

Primer tiroid lenfoması nadir görülen tiroid malignitelerindendir. Tedavileri diğer tiroid malignitelerinden belirgin farklılık gösterir. Sıklıkla Hashimoto tiroiditi ile birlikte bulunur ve histolojik olarak ayırt etmek güç olabilir. Hastalar tipik olarak tiroitte hızlı büyüyen kitle şikayeti ile başvurur. Primer - sekonder lenfoma ayrımı tanı, tedavi ve prognozda değişkenler nedeni ile önemlidir. Tedavide cerrahi, kemoterapi, radyoterapi veya kombinasyonları kullanılabilir. Bu çalışmada farklı tedavi seçenekleri uygulanmış üç olgu sunulmuştur.

Anahtar Kelimeler: Tiroid, primer, lenfoma, tiroidektomi

ABSTRACT

Primary thyroid lymphoma is an uncommon thyroid malignancy. The treatment modalities significantly differ from other thyroid malignancies. Frequently it is accompanied by Hashimoto thyroiditis, and it may be difficult to differentiate the two entities histologically. Patients typically present with suddenly growing mass in the thyroid gland. Discrimination between primary and secondary lymphoma is important due to variations in diagnostic tools, treatment modalities and prognosis. Surgery, chemotherapy, radiotherapy or combinations of these modalities may be applied in treatment. In this report, three cases with primary thyroid lymphoma in which three different treatment modalities have been applied are presented.

Keywords: Thyroid, primary, lymphoma, thyroidectomy

GİRİŞ

Primer tiroid lenfoması (PTL) tiroid malignitelerinin %0,5-5'ini oluşturur ve ektranodal lenfomaların yaklaşık %2'sinde görülmektedir. İnsidansı milyonda ikidir (1). Kadınlarda erkeklere göre 2-8 kat fazla görülür. Olgular genelde altı-yedinci dekatta tiroid bezinde hızla büyüyen kitle yakınması ile başvururlar. Hastalığa sıklıkla kronik Hashimoto tiroiditi eşlik eder. Hashimoto tiroiditinin lenfoma riskini arttırdığı bilinmektedir (2). Çoğu B hücre kaynaklı non-Hodgkin lenfoma şeklindedir. Primer-sekonder lenfoma ayrımı tedavi ve prognozda farklılıklar nedeni ile önemlidir.

Tedavi ve prognoz, histoloji ve evreye göre değişmektedir. Tedavi seçenekleri cerrahi, radyoterapi, kemoterapi ve kombinasyonlarını içermektedir. Bu çalışmada üç primer tiroid lenfomalı olgu sunulmuştur.

OLGU SUNUMLARI

Olgu 1

Beş yıldır nodüler guatr nedeni ile izlenen 71 yaşında kadın hasta bir aydır gelişen ses kısıklığı ve nefes darlığı nedeni ile başvurdu. Özgeçmişinde hipertansiyon ve kronik bronşit olan hasta, son üç ayda 5 kg zayıfladığını ifade ediyordu. Tiroid fonksiyon testleri normal sınırlarda idi. Tiroid ultrasonografisinde (USG) sağ lobu, istmusu ve sol lobun yarısını dolduran, içinde milimetrik boyutlu kalsifikasyonlar içeren, düzensiz sınırlı, 52 mm boyutunda, hipoekojen nodül saptandı. Patolojik lenf nodu ile uyumlu görünüm yoktu. Nodül sintigrafide hipoaktif karakterde idi. Nodülden yapılan ince iğne aspirasyon biyopsisi (İİAB) lenfositik tiroidit zemininde kolloidal nodül olarak raporlandı. Bilgisayarlı toraks tomografisinde retros-ternal guatr ve interstisyel akciğer hastalığı saptandı.

Hastaya nodüler guatr ötanısı ile total tiroidektomi yapıldı. Sağ lob boyutları 7 x 6 x 8 cm, sol lob boyutları 10 x 8 x 9 cm idi. Ameliyat sırasında tiroid sağ lobdan yapılan frozen sonucu anaplastik kar- sinom veya lenfoma şüphesi olan malign tümöral infiltrasyon geldi. Hastanın ameliyat sonrası histo- patolojik tanısı yüksek dereceli B hücreli neoplastik infiltrasyon olarak raporlandı. Morfolojik bulgular Burkitt lenfomayı düşündürse de immünofenotipik özellikler (CD 10 negatifliği ve fokal/zayıf Bcl-2 ekspresyonu) bu tanıyı desteklemiyordu. Bulgular 2010 WHO sınıflamasında yer alan Burkitt lenfoma ve diffüz büyük B hücreli lenfoma (DBHL) arasında kalan sınıflandırılmayan B hücreli lenfoma ile uyumlu olarak değerlendirildi.

Ameliyat sonrası evreleme için yapılan pozitron emisyon tomografisinde (PET) orofarenks sol posterior kesiminden başlayarak sol orta-alt servikal, supraklaviküler, üst mediastinal ve prevasküler alanları dol- duran malignite derecesinde hipermetabolik (SUVmaks: 50) birbiri ile birleşen kitle lezyonları görüldü.

Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi,
Genel Cerrahi Anabilim Dalı,
Bursa, Türkiye

Yazışma Adresi
Address for Correspondence
Halit Ziya Dündar,
e-posta: hzdundar@hotmail.com

Geliş Tarihi / Received: 10.11.2014
Kabul Tarihi / Accepted: 06.01.2015
Çevrimiçi Yayın Tarihi /
Available Online Date: 10.07.2015

©Copyright 2016
by Turkish Surgical Association
Available online at
www.ulusalcerahidergisi.org

©Telif Hakkı 2016
Türk Cerrahi Derneği
Makale metnine
www.ulusalcerahidergisi.org
web sayfasından ulaşılabilir.

Ayrıca mediastende ve trunkus çöliakus etrafında malignite derecesinde hipermetabolik lenf nodları görüldü. Kemik iliği biyopsisi normosellülerdi.

Hastaya primer tiroid DBBH non-Hodgkin lenfoma, Evre 3EB tanısı ile 8 kür rituximab-siklofosamid-vincristin-prednizolon (R-CVP) uygulandı. Tedavi sonrası çekilen PET'de patolojik bulguya rastlanmayan hasta tedaviye yanıtı kabul edildi. Olgu ameliyat sonrası 18. ayda nüks veya metastaz olmadan izlenmektedir.

Olgu 2

Hipotiroidi nedeni ile 8 yıldır tiroid hormon replasmanı almakta olan, 39 yaşında kadın hasta son birkaç aydır boyunda hızla büyüyen şişlik nedeni ile kliniğimize başvurdu. Fizik muayenesinde tiroid sağ lobda 2 cm nodül saptandı. Periferik lenf bezi muayenesi normaldi. Son iki yıldır tiroid hormon replasman tedavisini bırakmıştı. Kan tiroid stimulan hormon düzeyi 29 µIU/mL (normal değer aralığı 0,5-5 µIU/mL), anti-tiroid peroksidaz ve anti-tiroid anti-kor düzeyleri >1000 IU/mL (sırası ile normal değer aralığı: 0-5,61 IU/mL ve 0-4,11 IU/mL) idi. Ultrasonografide tiroid boyutları sağ lob kalınlığı 33 mm, sol lob kalınlığı 26 mm idi ve tiroidit ile uyumlu heterojenite, tiroid parankimi ile izoekojen, santral vaskülaritesi bulunmayan alanlar izlendi, patolojik lenf bezi saptanmadı. Sağ lobdan yapılan İİAB lenfositik tiroidit ile birlikte papiller karsinomanın Hurthle hücreli varyantı olarak değerlendirildi.

Hastaya total tiroidektomi yapıldı. Ameliyat sırasında tiroid sert, çevreye yapışık ve fibrotik görünümdeydi. Tiroid sağ lob boyutları 9 x 4 x 3 cm, sol lob boyutları 5 x 3 x 3 cm idi. Santral bölgede görülen lenf nodülünden yapılan frozen çalışması benign olarak değerlendirildi. Ameliyat sonrası histopatolojik değerlendirmesinde yaygın plazmasitik diferansiasyon gösteren ektranodal (MALT tipinde) marjinal zon lenfoma ile uyumlu morfolojik ve immünofenotipik bulgular bulundu (CD5 negatif, bcl-6 negatif, bcl-2 pozitif). Lenfoid neoplazinin zemininde Hashimoto tiroiditi ile uyumlu bulgular vardı. Hastanın hikayesinde ateş, kilo kaybı, gece terlemesi yoktu. Evreleme için yapılan tomografide sadece boyun bölgesinde tüm zonlarda milimetrik lenf nodları tespit edildi. Lokalize ektranodal lenfoma evre 1E olarak değerlendirilen hastaya boyun ve üst mediastene lokalize radyoterapi uygulandı (3600 cGy). Ameliyat sonrası 15. ayda kontrollerinde nüks veya metastaz saptanmadı.

Olgu 3

Nodüler guatr nedeni ile 15 yıldır izlenen 53 yaşında kadın hasta, bir aydır boyunda ağrı, şişlik ve boğulma hissi ile başvurdu. Ateş, kilo kaybı ve gece terlemesi yoktu. Fizik muayenede yaklaşık 2 cm boyutlarında sert tiroid nodülü vardı. Ultrasonografide her iki tiroid lobunda ve istmusta en büyüğü 2,5 cm çapında hiperekoik nodüller vardı. İnce iğne aspirasyon biyopsisinde malignite şüphesi, hematoproliferatif hastalık, lenfoid neoplazi açısından şüpheli bulgular görüldü. Hastaya total tiroidektomi yapıldı. Sağ lob boyutları 7 x 4 x 3 cm ve sol lob boyutları 7 x 3 x 3 cm idi. Ameliyat sonrası histopatolojik değerlendirmede düşük dereceli B hücreli lenfoid neoplazi (ektranodal MALT tipinde marjinal zon lenfoma) ile uyumlu morfolojik ve immünofenotipik bulgular görüldü. Lenfositik tiroidit bulgusu yoktu. Evreleme için yapılan tomografide patolojik bulguya rastlanmadı. Ek tedavi verilmedi. Ameliyat sonrası 9. aydaki kontrollerinde nüks ve metastaz saptanmadı.

TARTIŞMA

Tiroidin primer lenfomaları nadir görülmelerine karşın tedavilerinin diğer tiroid kanserlerinden farklı olması ve histopatolo-

jik alt gruplarda farklı tedavi seçenekleri bulunması nedeni ile önemlidir. Tipik olarak 6-7. dekat hastalığıdır. Hastaların çoğu kadındır. Hastalarımızda olduğu gibi genellikle son zamanlarda büyüyen, ağrısız kitle ile başvururlar. Lenfomanın klasik B tip semptomları olan ateş, terleme ve kilo kaybı olguların %20'sinden azında bulunur (3).

Primer tiroid lenfoması çoğunlukla bilinen tek risk faktörü olan Hashimoto tiroiditi ile birlikte bulunur ve ameliyat öncesi yapılan sitopatolojik tetkiklerde birbiri ile karışabilir. Primer tiroid lenfomasında Hashimoto tiroiditi %80 görüldüğü halde, Hashimoto tiroiditli olguların sadece %0,6'sında PTL gelişmektedir (4). Bizim iki olgumuzda İİAB ile ameliyat öncesi dönemde lenfositik tiroidit saptanmıştı. Tiroidit saptanmayan olguda ise İİAB ile lenfoproliferatif hastalıktan şüphelenilmişti. İnce iğne aspirasyon biyopsisinde lenfositik tiroidit saptanan olgulardan birinde kanser şüphesi yoktu. Diğer olgu ise tiroidit ile birlikte papiller karsinomun Hurthle hücreli varyantı olarak değerlendirilmişti. DBBHL büyük atipik hücrelerin varlığı nedeni ile İİAB ile daha kolay tanınmaktaysa da bizim olgumuz lenfositik tiroidit olarak değerlendirildi. Son yıllarda akım sitometrisi, immünohistokimyasal çalışmalar ile İİAB daha sensitif ve spesifik hale gelmiştir (5). Yeterli sonuç alınamadığında; ani büyüyen tiroid kitlelerinde anaplastik kanser şüphesi yoksa PTL tanısı ve cerrahiden kaçınma için kalın iğne biyopsisi yapılabilmektedir.

Primer tiroid lenfoması olgularında tedavi planı açısından evrelemenin yapılması gerekmektedir. Evreleme Ann Arbor sınıflandırmasına göre yapılmaktadır (Tablo 1) (6). Pozitron emisyon tomografisi ile düşük spesifite, yüksek maliyet kullanımını sınırlandıran reyonel-uzak hastalık tanısı ile evrelemede ve özellikle tedaviye cevabın monitörizasyonu için en kullanışlı yöntemdir. İlk olgumuz agresif seyirli olduğundan ameliyat sonrası evreleme için PET kullanıldı. Olgu, diyafragmanın her iki tarafında malignite derecesinde hipermetabolik yaygın lenf nodları olması nedeni ile evre 3E olarak değerlendirildi. Kemoterapi sonrası yapılan kontrol PET'de tutulumu rastlanmadı. Diğer hastalarda evreleme için bilgisayarlı tomografi kullanıldı. İkinci olguda boyunda milimetrik lenf nodları mevcuttu. Diğer olguda tutulum tespit edilmedi. Yüksek gradlı olan hastalarda ve sistemik hastalık şüphesinde kemik iliği biyopsisi gerekir. DBBHL'li hastamıza yapılan kemik iliği biyopsisinde tutulum saptanmadı.

Birinci olgumuza DBBHL ve yaygın lenf nodu tutulumu nedeni ile cerrahi sonrası kemoterapi, ikinci olgumuza ameliyat sonrası tomografide boyun tüm zonlarında tespit edilen milimetrik lenf nodları nedeni ile cerrahi sonrası genişletilmiş radyoterapi ve üçüncü olgumuza lenf nodu tutulumu olmadığından sadece cerrahi uygulandı. Bu olgularda siklofosamid, doksorubisin vincristin, prednizolon (CHOP) standart kemoterapi protokolüdür. Tedaviye rituximab eklenmesi DBBHL'de hastaliksız sağkalımı ve tüm yaşam beklentisini arttırmaktadır (7). Ancak

Tablo 1. Ann-Arbor sınıflaması

Evre 1E	Tiroide lokalize hastalık
Evre 2E	Tiroid ve reyonel lenf nodları tutulumu
Evre 3E	Diyafragmanın her iki tarafında lenf nodu tutulumu
Evre 4E	Dissemine hastalık
A: Sistemik semptom yok	
B: Son 6 ay içinde bazal vücut ağırlığının %10'undan daha fazlasının kaybı yineleyen ve açıklanamayan 38 derecenin üzerindeki ateş, yineleyen gece terlemeleri	

hastamızda ejeksiyon fraksiyonu düşük olduğundan antrasiklin bulunmayan protokol uygulanmasına karar verilerek siklofosfamid, vinkristin ve prednizolon tedavisi uygulandı.

Primer tiroid lenfomasının prognozunu hastalığın alt tipi belirler. Beş yıllık yaşam beklentisi DBBHL için %75, MALT lenfoma için %96'dır. Evreye göre 5 yıllık yaşam beklentisi evre 1E'de %86, evre 2E'de %81 ve evre 3E-4E'de %64'tür (8). Nükslerin çoğu ilk 4 yıl içinde gelişir. Kötü prognostik faktörler; yaş, evre, tümör tipi ve boyutu, lenf bezi tutulumu, tedavi seçimi, mediastinal tutulum, ve B semptomlarının olması olarak bulunmuştur (9). Olgularımızda takip süreleri içinde nüks veya metastaz saptanmamıştır.

SONUÇ

Primer tiroid lenfomaları ameliyat öncesi dönemde tanısında güçlük yaşanabilen nadir görülen bir durumdur. Tanı sonrası evreleme yapılarak uygun tedavi planlanmalıdır.

Hasta Onamı: Yazılı hasta onamı bu olguya katılan hastalardan alınmıştır.

Hakem Değerlendirmesi: Dış bağımsız.

Yazar Katkıları: Fikir - H.Z.D., T.K., P.S.; Tasarım - H.Z.D., T.K.; Denetleme - T.K., N.K.; Veri toplanması ve/veya işlemesi - H.Z.D., P.S.; Analiz ve/veya yorum - H.Z.D., P.S., T.K., N.K.; Literatür taraması - H.Z.D.; Yazıyı yazan - H.Z.D., T.K.; Eleştirel inceleme - T.K., N.K.

Çıkar Çatışması: Yazarlar çıkar çatışması bildirmemişlerdir.

Finansal Destek: Yazarlar bu çalışma için finansal destek almadıklarını beyan etmişlerdir.

Informed Consent: Written informed consent was obtained from patients/ who participated in this case.

Peer-review: Externally peer-reviewed.

Author Contributions: Concept - H.Z.D., T.K., P.S.; Design - H.Z.D., T.K.; Supervision - T.K., N.K.; Data Collection and/or Processing - H.Z.D., P.S.; Analysis and/or Interpretation - H.Z.D., P.S., T.K., N.K.; Literature Review - H.Z.D.; Writer - H.Z.D., T.K.; Critical Review - T.K., N.K.

Conflict of Interest: No conflict of interest was declared by the authors.

Financial Disclosure: The authors declared that this study has received no financial support.

KAYNAKLAR

1. Pedersen RK, Pedersen NT. Primary non-Hodgkin's lymphoma of the thyroid gland: a population based study. *Histopathology* 1996; 28: 25-32. [\[CrossRef\]](#)
2. Holm LE, Blomgren H, Lowhagen T. Cancer risks in patients with chronic lymphocytic thyroiditis. *N Engl J Med* 1985; 312: 601-604. [\[CrossRef\]](#)
3. Katna R, Shet T, Sengar M, Menon H, Laskar S, Prabhash K, et al. Clinicopathologic study and outcome analysis of thyroid lymphomas: experience from a tertiary cancer center. *Head Neck* 2013; 35: 165-171. [\[CrossRef\]](#)
4. Watanabe N, Noh JY, Narimatsu H, Takeuchi K, Yamaguchi T, Kamayama K, et al. Clinicopathological features of 171 cases of primary thyroid lymphoma: a long term study involving 24553 patients with Hashimoto's disease. *Br J Haematol* 2011; 153: 236-243. [\[CrossRef\]](#)
5. Morgen EK, Geddie W, Boerner S, Bailey D, Santos Gda C. The role of fine-needle aspiration in the diagnosis of thyroid lymphoma: A retrospective study of nine cases and review of published series. *J Clin Pathol* 2010; 63: 129-133. [\[CrossRef\]](#)
6. Carbone PP, Kaplan HS, Musshoff K, Smithers DW, Tubiana M. Report of the Committee on Hodgkin's Disease Staging Classification. *Cancer Res* 1971; 31: 1860-1861.
7. Hiddemann W, Kneba M, Dreyling M, Schmitz N, Lengfelder E, Schmits R, et al. Frontline therapy with rituximab added to the combination of cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine, and prednisolone (CHOP) significantly improves the outcome for patients with advanced-stage follicular lymphoma compared with therapy with CHOP alone: results of a prospective randomized study of German low-grade lymphoma study group. *Blood* 2005; 106: 3725-3732. [\[CrossRef\]](#)
8. Graff-Baker A, Roman SA, Thomas DC, Udelsman R, Sosa JA. Prognosis of primary thyroid lymphoma: Demographic, clinical and pathologic predictors of survival in 1408 cases. *Surgery* 2009; 146: 1105-1115. [\[CrossRef\]](#)
9. Onal C, Li YX, Miller RC, Poortmans P, Constantinu N, Weber DC, et al. Treatment results and prognostic factors in primary thyroid lymphoma patients: a rare cancer network study. *Ann Oncol* 2011; 22: 156-164. [\[CrossRef\]](#)