

Hashimoto tiroiditi zemininden gelişen primer tiroid lenfoması

Primary lymphoma of the thyroid gland arising from Hashimoto's thyroiditis

İ. Cengiz Güzel¹, Yavuz Albayrak¹, Fatih Albayrak², Münir Demirci³, Sevilay Özmen⁴, Mehmet Öztürk¹

¹Erzurum Bölge Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Genel Cerrahi Kliniği, Erzurum

²Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları AD, Erzurum

³Erzurum Bölge Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Nükleer Tıp Kliniği, Erzurum

⁴Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi, Patoloji Kliniği, Erzurum

Özet

Primer tiroid lenfoması nadir görülen bir hastalıktır. Bütün tiroid malignitelerinin %0.5 ile %5'ini, tüm ektranodal lenfomaların ise %2.5 ile %7'sini oluşturur. Hashimoto tiroiditi zemininde tiroid lenfoması gelişen 40 yaşındaki kadın hastayı sunuyoruz. Hasta iki ay içerisinde boynunda büyüyen kitle nedeniyle başvurdu. Bu vakada Hashimoto tiroiditi zemininde gelişen B-hücreli Non-Hodgkin tiroid lenfomanın klinik, hikâye, tedavi ve prognozu tartışılmıştır. Tiroid lenfomasında cerrahi tedavinin yeri tartışmalı olmasına rağmen, hastaya cerrahi ve daha sonra dört kür halinde siklofosfamid, doksurobusin, vinkristin ve prednizon kemoterapisi uygulanmıştır. Hastanın sekiz aylık takibinde nüks izlenmemiştir.

Anahtar kelimeler: Tiroid lenfoması, Hashimoto tiroiditi, B-hücreli lenfoma, kemoterapi

Abstract

Primary thyroid lymphoma is a rare tumor that makes up 0.5–5% of thyroid malignancies and less than 2.5–7% of extranodal lymphomas. We report the case of a 40-years-old woman with primary thyroid lymphoma arising from Hashimoto's thyroiditis. She was admitted to our clinic because of a mass in her neck. The mass had grown over two months. This case report presents an extremely rare case of primary non-Hodgkin's B-cell lymphoma of the thyroid gland complicating Hashimoto's thyroiditis and discusses the clinical history, findings, treatment, and prognosis. Although the place of surgery in the treatment of thyroid lymphoma is controversial, in this case, surgery followed four rounds of chemotherapy with cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine, and prednisone. No relapse has been detected during 8-months follow-up.

Keywords: Thyroid lymphoma, Hashimoto's thyroiditis, B-cell lymphoma, chemotherapy

Giriş

Primer tiroid lenfoması nadir görülen bir hastalıktır. Bütün tiroid malignitelerinin %0.5 ile %5'ini, tüm ektranodal lenfomaların ise %2.5 ile %7'sini oluşturur.¹⁻⁴ Hastaların çoğunda Hashimoto tiroiditi hikâyesi vardır

ve çoğunlukla kadınlarda görülür. Tiroid lenfomalarının büyük çoğunluğu B hücrelerinden köken alırlar. Primer T hücre lenfomaları ise son derece nadirdir.⁵ Tiroid lenfomaları Hashimoto tiroiditinin başlangıcından itibaren 20-30 yıl sonra gelişir.⁶ Klinik prezentasyonu çoğunlukla hızla büyüyen tiroid kitlesidir. Bu kitle tipik olarak 1 ile 3 ayda hızla büyür ve disfaji, dispne ile ses kısıklığı gibi lokal obstrüktif semptomlara neden olabilir.⁷

Yazışma Adresi | Correspondence: Yavuz Albayrak
Erzurum Bölge Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Genel Cerrahi ve Yanık Tedavi Ünitesi, Erzurum
e-mail: yavuzalbayrakdr@gmail.com

Başvuru tarihi | Submitted on: 10.9.2009

Kabul tarihi | Accepted on: 18.3.2010

Makale içeriği "8. Medikal-Cerrahi Endokrinoloji Mezuniyet Sonrası Eğitim Kursu (5-8 Kasım 2009, Kuşadası)"nda poster olarak sunulmuştur.

Olgu

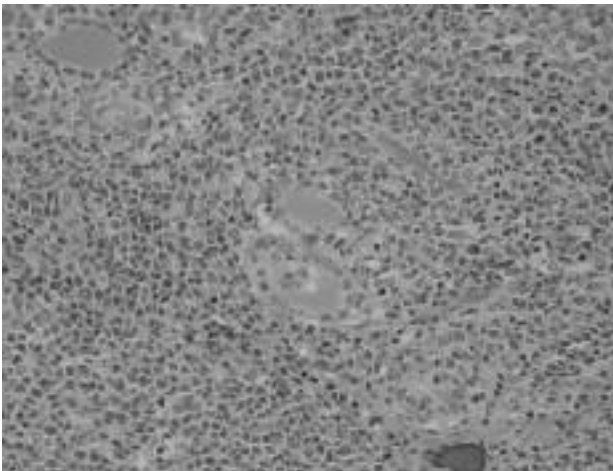
Kırk yaşında kadın hasta, son iki ayda boyunda hızla büyüyen kitle şikâyetiyle kliniğimize müracaat etti. Yapılan fizik muayenede sağ tiroid lobunda daha fazla olmak üzere her iki lobda büyüme ve sertlik tespit

edildi. Hastaya yapılan ultrasonografide, her iki tiroid lobunun normalden büyük olduğu ve sağ tiroid lobunda yaklaşık 3 cm çapında bir adet nodül olduğu tespit edildi. Laboratuvar bulgularında: FT3; 2.54 pg/ml (Normal 2.1-5.2), FT4; 1.16 ng/dl (Normal 0.8-2.7), TSH; 1.56 mIU/ml (Normal 0.34-5.6), anti-tiroid peroksidaz antikor; 1000 IU/ml (Normal 0-35), anti-troglobulin antikor; 242 IU/ml (Normal 0-40) idi. Hastaya iki kez yapılan ince iğne aspirasyon biyopsisinde (İİAB) herhangi bir malignite bulgusu tespit edilmedi. Daha sonra operasyona alınan hastaya sağ total sol totale yakın tiroidektomi yapıldı. Hastanın cerrahi spesmeninin histopatolojik incelenmesinde lenfoid hücrelerle çevrilen tiroidal follikül yapıları ve foliküler lümende lenfoid hücreler ("lenfoepiteliyal lezyon") (**Resim 1**) izlendi. İmmünohistokimyasal analizde B-hücre markeri ile pozitif boyanma (**Resim 2**) tespit edildi. Bu bulgular ışığında kronik lenfositik tiroidit zemininden gelişmiş diffüz large cell, B hücreli non-Hodgkin lenfoma tanısı konuldu. Postoperatif dönemde yapılan pozitron emisyon tomografisinde (PET), anterior juguler, süperior juguler lenf nodlarında ve sağ üst paratrakeal lenf nodlarında Flor-18 Florodeoksiglukoz tutulumu izlendi. Hastaya bu haliyle dört kür siklofosamid, doksurobusin, vinkristin ve prednizon tedavisi uygulandı. Kemoterapi sonrası yapılan kontrol PET incelemesinde, daha önce izlenen lenf bezi tutulumlarının olmadığı rapor edildi.

Tartışma

Primer tiroid lenfoması nadir görülen bir hastalıktır. Bütün tiroid malignitelerinin %0.5 ile %5'ini tüm ekstranodal lenfomaların ise %2.5 ile %7'sini oluşturur.^{1,4} Tiroid lenfomaları çoğunlukla kadınlarda görülür. Elli ile 80 yaş arasında daha fazla görülmesine rağmen na-

diren de 40 yaş altındaki insanlarda görülebilmektedir.^{2,8} Hastaların %70'inde hızla büyüyen boyunda kitle şikâyeti mevcut iken yaklaşık %30'unda ise disfaji, stridor, ses kısıklığı ve boyun çevresinde baskı hissi gibi kompresyon işaret ve semptomları mevcuttur. Hastaların %10'unda teşhis edilene kadar lenfomanın klasik semptomları olan ateş, gece terlemeleri ve kilo kaybı mevcuttur. Hastaların %90'ı ötiroidik iken %10'u hipotiroidiktir.^{3,7,8} Tiroid lenfoması ile Hashimoto tiroiditi arasındaki ilişki tam olarak anlaşılmasına rağmen Hashimoto tiroiditi, tiroid lenfoması için bilinen bir risk faktörüdür. Tiroid lenfomalı hastaların %90'ından fazlasında histolojik olarak Hashimoto tiroiditi görülebilmeye karşılık, bunun aksi doğru değildir.^{3,8,9} Hashimoto tiroiditli hastalardaki tiroid lenfoması riski, tiroidit olmayan hastalardakinden 60 kat daha fazladır.^{6,10} Dünya çapında tiroidit prevalansının yüksek olduğu bölgelerde tiroid lenfomasının sık olduğu görülmektedir. Japonya'daki bir çalışmada tiroid lenfoması gelişme riski kronik lenfositik tiroiditli hastalarda normal popülasyona göre 70-80 kat daha fazla bulunmuştur.¹⁰ Tiroiditli hastalarda tiroid lenfoması gelişmesi ile ilgili iki hipotez vardır. Birinci hipotezde, kronik tiroiditteki lenfosit infiltrasyonunun lenfoma gelişmesine sebep olabileceği öne sürülmüştür. İkincisinde ise tiroiditteki kronik stimülasyonun, lenfositlerin malign transformasyonuna sebep olabileceği iddia edilmiştir.¹¹ Lenfomanın teşhisi İİAB ile yapılabilir.⁷ Vakamızda iki kez İİAB yapılmasına rağmen malignite bulgusu tespit edilmedi. Bazı otörler tarafından İİAB yerine, kalın iğne biyopsisi önerilmiştir.¹² Fakat bazen histolojik yapının analizi, hücre marker çalışmaları ve immünohistokimyasal çalışmalar için açık tiroid biyopsisi gereklidir.¹³ İmmünohistokimyasal lenfoid markerların kullanımının artmasıyla tiroid lenfomalarının teşhis ve sınıflandırılması kolaylaşmıştır.



Resim 1. Lenfoid hücrelerle çevrilen tiroid follikül yapıları ve foliküler lümende lenfoid hücreler (H&E)



Resim 2. B-hücre markeri ile pozitif boyanma

İmmünohistokimyasal çalışmalar, tiroid lenfomalarının büyük çoğunluğunun B hücre kaynaklı olduğunu göstermektedir.^{5,6} Sunduğumuz vakada tiroid sağ lobda difüz large cell, B hücreli lenfoma ve diğer alanlarda Hashimoto tiroiditi tespit edildi. Tiroid lenfomalarındaki kötü prognostik faktörler, tümörün boyutu (10 cm'den büyük), evresi (Evre IE'den büyük), obstrüktif semptomların varlığı, tümörün hızlı büyümesi ve mediastinal tutulumdur.^{2,4} Beş yıllık yaşam oranı evre IE için %80, evre IIE için %50 ve evre IIIIE ile IVE için ise %36'dan düşüktür.¹⁴ Tiroid lenfomalarının tedavisi histolojik tipe bağlıdır. Tiroid lenfomaları hem radyasyona hem de kemoterapiye duyarlıdır. Hem large B-hücreli, hem de miks B hücreli lenfomalar eksternal ışın tedavisiyle olduğu kadar siklofosamid, doksorubisin, vinkristin ve prednizonu içeren multimodalite tedavilerine iyi yanıt verirler. Doria ve ark. Evre IE ve IIE'de bulunan 211 hastada multimodalite tedavisinin faydalı olduğunu göstermişlerdir. Nüks oranlarını multimodalite tedavisinde (radyoterapi/kemoterapi) %7.7, radyoterapi ile tedavide %37.1 ve kemoterapi ile tedavide ise %43 olarak bildirmişlerdir. Ayrıca lokal nüks oranlarının, multimodalite tedavisinde %2.6, radyoterapi ile tedavide %12.6 ve kemoterapi ile tedavide %23 olduğunu rapor etmişlerdir.¹⁵ Tiroid lenfomasının tedavisinde radyoterapi ve kemoterapi hızlı ve iyi cevap veriyor gibi gözüktüğünden, cerrahinin rolü bu hastalığın tedavisinde sınırlıdır. Eskiden tiroid lenfomasının tedavisinde primer tedavi şekli cerrahi olarak kabul edilmesine rağmen, nadiren komplet rezeksiyon yapılabilmekteydi. Pyke ve ark., Mayo kliniğinde Evre IE ve IIE'de bulunan 62 hasta ile yaptıkları çalışmada, biyopsi ile adjuvan terapi uygulanan hastalardaki remisyonu %88, buna karşılık debulking ile adjuvan terapi uygulanan hastalardaki remisyonu %85 olarak tespit etmişler ve hastaların debulking cerrahisinden fayda görmediklerini bildirmişlerdir.¹⁶ Sippel ve ark., tiroid lenfomalı 27 vakalı serilerinde, hava yolu obstrüksiyonu için palyatif cerrahinin yapılabileceğini rapor etmişlerdir. Ancak vaka serilerindeki bir hasta postoperatif 10. günde miyokard enfarktüsü nedeniyle eks olmuş, 5 hastaya ise trakeal invazyon ve ödem nedeniyle trakeostomi yapılmıştır.¹⁷ Cerrahi rezeksiyon ile kompressif semptomların hemen kontrol edilebilmesine rağmen, kombinasyon kemo-radyoterapi de bu semptomları kontrol altına almada önemli bir etkiye sahiptir.^{18,19} Sonuç olarak, tiroid lenfomasının tedavisinde cerrahi rezeksiyonun kemo-radyoterapiye herhangi bir üstünlüğü olmadığı gibi, hastalarda komplikasyon ortaya çıkma riski nedeniyle iyi bir tedavi şekli olmadığı aşikârdır.

Bizim vakamız da ya İİAB'si tekniğine uygun yapılmadığından veya İİAB spesmeninin patoloğ tarafından iyi değerlendirilememesinden dolayı, preoperatif dönemde tiroid lenfoması tanısı konulamamış ve hasta ope-

rasyona alınarak sağ total, sol totale yakın tiroidektomi yapılmıştır. Preoperatif incelemelerde maligniteden şüphelenildiği halde, İİAB sonucu benign olarak tespit edilen hastalara birkaç kez İİAB yapılmalı, gerekirse kalın iğne biyopsisi veya açık biyopsi uygulanmalı ve spesmen birden fazla patoloğ tarafından incelenmelidir.

Kaynaklar

1. Isaacson PG. Lymphoma of the thyroid gland. *Curr Top Pathol* 1997;91:1-14.
2. Ansell SM, Grant CS, Habermann TM. Primary thyroid lymphoma. *Semin Oncol* 1999;26:316-323.
3. Kossev P, Livolsi V. Lymphoid lesions of the thyroid: review in light of the revised European-American lymphoma classification and upcoming World Health Organization classification. *Thyroid* 1999;9:1273-1280.
4. Green LD, Mack L, Pasiaka JL. Anaplastic thyroid cancer and primary thyroid lymphoma: a review of these rare thyroid malignancies. *J Surg Oncol* 2006;94:725-736.
5. Çorapoğlu D, Uysal AR, Çetinarslan B, ve ark. Hashimoto tiroiditli olgularımızın klinik ve laboratuvar değerlendirilmesi. *Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Mecmuası* 1996;49:35-37.
6. Pedersen RK, Pedersen NT. Primary non-Hodgkin's lymphoma of the thyroid gland: a population based study. *Histopathology* 1996;28:25-32.
7. Matsuzuka F, Miyauchi A, Katayama S, et al. Clinical aspects of primary thyroid lymphoma : diagnosis and treatment based on our experience of 119 cases. *Thyroid* 1993;3:93-99.
8. Derringer GA, Thompson LD, Frommelt RA, Bijwaard KE, Heffess CS, Abbondanzo SL. Malignant lymphoma of the thyroid gland: A clinicopathologic study of 108 cases. *Am J Surg Pathol* 2000;24:623-639.
9. Thieblemont C, Mayer A, Dumontet C. Primary thyroid lymphoma is a heterogeneous disease. *J Clin Endocrinol Metab* 2002;87:105-111.
10. Holm LE, Blomgren H, Lowhagen T. Cancer risks in patients with chronic lymphocytic thyroiditis. *N Engl J Med* 1985;312:601-604.
11. Pasiaka JL. Hashimoto's disease and thyroid lymphoma: Role of the surgeon. *World J Surg* 2000;24:966-970.
12. Burman K, Ringel MD, Wartofsky L. Unusual types of thyroid neoplasms. *Endocrinol Metab Clin North Am* 1996;25:49-68.
13. Austin JR, El-Naggar AK, Goepfert H. Thyroid cancers II: Medullary, anaplastic, lymphoma, sarcoma, squamous cell. *Otolaryngol Clin North Am* 1996;29:611-27.
14. Widder S, Pasiaka JL. Primary thyroid lymphoma. *Curr Treat Options Oncol* 2004;5:307-313.
15. Doria R, Jekel JF, Cooper DL. Thyroid lymphoma: The case for combined modality therapy. *Cancer* 1994;73:200-206.
16. Pyke CM, Grant CS, Habermann TM, et al. Non-Hodgkin's lymphoma of the thyroid: Is more than biopsy necessary. *World J Surg* 1992;16:604.
17. Sippel RS, Gauger PG, Angelos P, Thompson NW, Mack E, Chen H. Palliative thyroidectomy for malignant lymphoma of the thyroid. *Ann Surg Oncol* 2002;9:907-911.
18. Noppen M, Poppe K, D'Haese J, Meysman M, Velkeniers B, Vincken W. Interventional bronchoscopy for treatment of tracheal obstruction secondary to benign or malignant thyroid disease. *Chest* 2004;125:723-730.
19. Kılıç Salyam G, Dağlı M, Akmansu H, Albayrak L, Eryılmaz A. Tiroid lenfomasının laringeal rekürrensi. *KBB ve BBC Dergisi* 2006;14:50-53.