

Primer Tiroid Lenfoma: Olgu Sunumu

Primary Thyroid Lymphoma: Case Report

*Dr. Servet AKYÜZ, *Dr. Levent GÜRBÜZLER, *Dr. Sema KOÇ, *Dr. Ahmet EYİBİLEN,
*Dr. Kürşat YELKEN, *Dr. İbrahim ALADAĞ, **Dr. Fatma MARKOÇ

* Gaziosmanpaşa Üniversitesi Tıp Fakültesi KBB AD,
** Gaziosmanpaşa Üniversitesi Tıp Fakültesi Patoloji AD, Tokat

ÖZET

Primer tiroid lenfoma nadir görülen bir malignitedir. Serilerin çoğunda, tüm tiroid kanserlerinin % 2-5'ini oluşturduğu bildirilmektedir. Primer tiroid lenfoma tipik olarak orta-ileri yaş kadınlarda ortaya çıkar ve boyunda ağrısız kitle şeklinde görülür. Sitopatolojik özelliklere göre primer tiroid lenfomayı anaplastik karsinomdan ayırmak zordur. Birçok vakada tiroid lenfoma, şüpheli karsinom nedeniyle uygulanan tiroid cerrahisi sonrasında tanınmıştır. En yaygın görülen tiroid lenfoma tipleri diffüz büyük B hücreli lenfoma ve mukoza ile ilişkili lenfoid doku lenfomalarıdır. Bu makalede hızlı büyüme gösteren tiroid kitlesi olan, ince iğne aspirasyon biyopsisinde lenfositik hücreler saptanan ve operasyon esnasında alınan insizyonel biyopsi ile diffüz büyük B hücreli non-Hodgkin lenfoma tanısı konan bir hastanın teşhis ve tedavisini sunmaktayız.

Anahtar Sözcükler

Lenfoma; tiroid bezi; baş ve boyun tümörleri

ABSTRACT

Primary thyroid lymphoma is a rare malignancy. In most series, it is reported that it comprises 2-5 % of all thyroid cancers. Primary thyroid lymphoma typically occurs in middle-to older-aged women and it is seen as a painless neck mass. It is difficult to differentiate anaplastic carcinoma from primary thyroid lymphoma according to the cytopathological features. In many cases thyroid lymphoma was diagnosed by the thyroid surgery performed with the suspicion of carcinoma. The most common types of thyroid lymphomas are diffuse large B cell lymphoma and mucosa-associated lymphoid tissue lymphomas. In this article, we present diagnosis and treatment of a patient who had a rapidly-growing thyroid mass; fine-needle aspiration biopsy revealed "lymphoid cells" and eventually diagnosed as diffuse large B cell non-Hodgkin lymphoma by incisional biopsy obtained during operation.

Keywords

Lymphoma; thyroid gland; head and neck neoplasms

Bu olgu sunumu, 32. Türk Ulusal Kulak Burun Boğaz ve Baş Boyun Cerrahisi Kongresi (27-31 Ekim 2010, Antalya)'nde basılı poster olarak sunulmuştur ve makalenin yayınlanması konusunda hastadan "bilgilendirilmiş olur" alınmıştır.

Çalışmanın Dergiye Ulaştığı Tarih: 17.10.2011

Çalışmanın Basıma Kabul Edildiği Tarih: 27.06.2012

≈

Yazışma Adresi

Dr. Servet AKYÜZ

Gaziosmanpaşa Tıp Fakültesi,

KBB AD, Tokat

E-posta: sakyuz33@hotmail.com

GİRİŞ

Primer tiroid lenfoma (PTL) çok sık karşılaştığımız bir malignite değildir. Malign lenfomaların %1-2,5'i ve ektranodal lenfomaların %2,5-7'si primer tiroid lenfomalar tarafından oluşturulur.¹ En sık orta-ileri yaş kadınlarda lenfositik tiroidit zemininde gelişir.^{2,3} Sıklıkla boyunda ağrısız ve hızlı büyüme gösteren kitle şeklinde görülürler. Kronik tiroidit primer lenfoma riskini 40-80 kat artırır.⁴ İnce iğne aspirasyon sitolojisi (İİAS) tanıda zaman zaman karışıklıklara neden olmaktadır. Vakaların birçoğu, şüpheli karsinom nedeniyle uygulanan tiroid cerrahisi sonrasında tanınmıştır. Biz bu konuya dikkat çekmek amacıyla makalemizde hızlı büyüyen boyun kitlesi nedeniyle polikliniğimize başvuran ve sonuçta primer tiroid lenfoma tanısı almış olan bir vakayı sunuyoruz.

OLGU SUNUMU

Seksen üç yaşında kadın hasta uzun süredir var olan ve son bir ay içerisinde hızlı büyüme gösteren, boyun orta hattın sola 3. bölgeye doğru uzanan 4x4 cm. büyüklüğünde ağrısız kitle ile polikliniğimize başvurdu. Rutin kulak burun boğaz muayeneleri ile endoskopik nazofarengeal ve laringeal bakı normal olarak değerlendirildi. Çekilen boyun ultrasonografisinde, tiroid sol lobtan istmusa uzanım gösteren, sol lobun tamamını dolduran, konglomerasyon gösteren, heterojen ekoda, kistik dejenere alanlar içeren solid nodül izlendiği raporlandı. Kitlenin fikse olması ve büyüklüğü göz önünde bulundurularak boyun bilgisayarlı tomografi

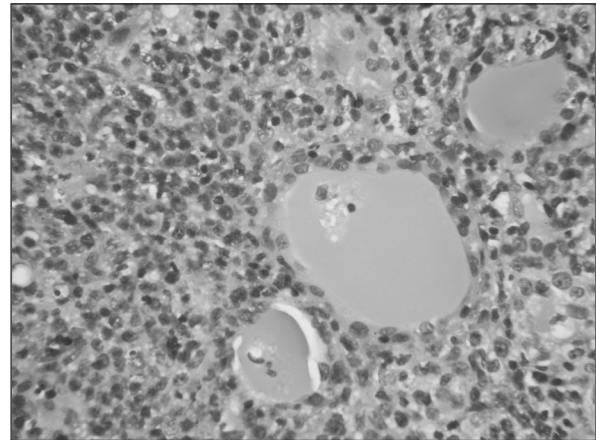
(BT) görüntülemesi de yapıldı (Resim 1). BT görüntülerine göre kitle inferiorda sol paratrakeal ve retrosternal 3 cm uzanım gösteren, superiorda ise sol submandibuler gland düzeyine kadar uzanan bir alanı kaplıyordu. İİAS'nin lenfoid hücreler şeklinde raporlanması üzerine genel anesteziye uygun preoperatif hazırlıklar tamamlanarak tiroid bezinin intraoperatif değerlendirilmesi planlandı. Operasyon sırasında tiroid sol lobu tamamen dolduran, grimsi, sert, konglomere bir kitleyle karşılaşıldı (Resim 2). Lenfoid bir malignite ihtimali düşünülerek insizyonel biyopsi yapıldı ve materyal "frozen-section" incelemesine gönderildi. Sonucunun lenfoma ile uyumlu olması üzerine operasyona son verildi. Nihai patoloji raporunun diffüz büyük B hücreli non-Hodgkin lenfoma (DBBHL) (Resim 3,4) şeklinde gelmesi üzerine hasta kemoterapi açısından de-



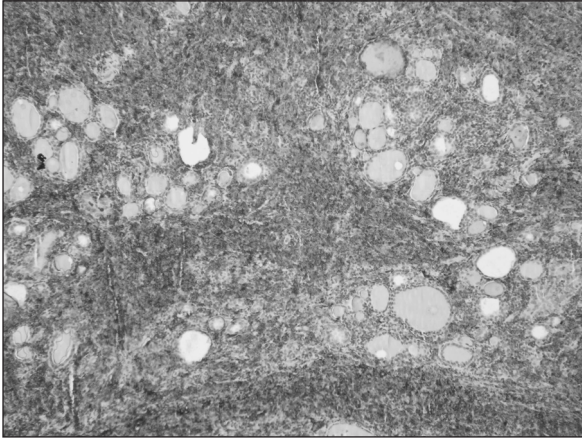
Resim 1. Tiroid sol lobdan kaynaklanmış, sol paratrakeal ve intratorasik uzanım da gösteren 6x4.5x12 cm boyutlarında kitlenin aksiyel kesit BT görüntüsü.



Resim 2. Tiroid bezi sol lobu doldurmuş kitlenin intraoperatif görünümü.



Resim 3. Tiroid dokusunda atipik lenfoid hücre infiltrasyonu. H-E, x400.



Resim 4. Atipik lenfoid hücrelerde CD 20 ile immün boyanma, x200.

ğerlendirilmek üzere medikal onkoloji servisine konsülte edildi ve hastaya siklofosamid, adriamisin, vinkristin, prednizolon ve rituksimab'dan oluşan kemoterapi başlandı. Hasta 4 kür olarak planlanan kemoterapi protokolü tamamlanmış olarak medikal onkoloji servisi tarafından takip edilmektedir.

TARTIŞMA

Ekstranodal orjinli non-Hodgkin lenfoma insidansı %10-35 aralığındadır ve en yaygın görülen formu diffüz histolojik tiptir.⁵ Primer tiroid lenfomada en sık görülen bulgu tiroid bezi üzerinde kitle ve kitlenin hızlı büyümesine bağlı ortaya çıkan basıyla ilişkili ses kısıklığı, dispne, disfaji gibi semptomlardır.⁶ Genellikle orta-ileri yaşta kadınlar da görülür. Klinik tablo histolojik tipe göre değişkendir. Tiroid lenfomalarının tamamına yakını iki farklı subtipten oluşur: DBBHL tüm lenfomaların %50-70'ini, mukoza ile ilişkili lenfoid doku (MALT) lenfoma ise yaklaşık üçte birini oluşturur. Bir kısım tiroid lenfomalarında ise her iki tipin özellikleri bulunur.⁴ Diğer nadir görülen alt tipler, foliküler lenfoma (%12), Hodgkin lenfoma (%7) ve küçük lenfositik lenfomadır (%4). T hücreli lenfomalar ise nadiren rastlanan malignitelerdir.¹ T hücreli lenfomalar daha çok Asya ülkelerinde görülür ve prognoz B hücreli lenfomadan daha kötüdür.⁶

MALT lenfoma genellikle yavaş büyüyen bir kitle ile ortaya çıkarken DBBHL daha hızlı büyüyen bir kitle şeklinde görülür. Vakaların üçte birinde çevre dokulara bası nedeniyle dispne, disfaji, stridor, ses kısıklığı gibi semptomlar görülür.^{4,7} Sunduğumuz vakada da uzun sü-

redir var olan boyundaki kitlede son bir ay içinde hızlı büyüme öyküsü vardı.

Tiroid bezi normalde lenfoid doku içermez. Lenfoid doku çeşitli patolojik şartlar altında (bunların en iyi bilineni otoimmün tiroid hastalıklarıdır) tiroid bezi içerisinde görülebilir. Bu lenfoid doku histolojik olarak mukoza ile ilişkili lenfoid doku ile benzerlik taşımaktadır. Bu dokudan lenfoma gelişebilir ve MALT lenfoma olarak adlandırılır. Genellikle iyi prognozlu seyredir. Hashimoto tiroiditi hastalarının %0,5'inde lenfoma gelişir.⁸ Hashimoto hastalarında tiroid bezinde lenfoma gelişme riski genel popülasyona göre 40-80 kat daha fazladır. Hashimoto tanısıyla lenfoma gelişimi arasında yaklaşık 20-30 yıllık bir zaman dilimi vardır.¹

Tiroid nodüllerinin tanısında İİAS'nin çok önemli bir yeri vardır. Ancak tiroid lenfoma tanısındaki rolü sınırlıdır. Çünkü lenfositik tiroidit, anaplastik karsinom ve lenfoma arasında sitolojik olarak ayırım yapmak zordur. Bu nedenle başlangıçta genellikle İİAS yapıyor olsa da lenfoma tanısı sıklıkla açık biyopsi veya tiroidektomi sonrasında koyulmaktadır.⁶ Nitekim sunduğumuz vakada İİAS sonucu reaktif lenfoid hiperplazi şeklinde raporlanmış ve tanı operasyon sırasında şüphelenilen grimsi ve sert dokudan alınan intraoperatif "frozen-section" biyopsi ile konulmuştur. İİAS sonucunda görülen lenfositler sıklıkla tiroidit lehine yorumlanır. Önceden var olan tiroiditten lenfomaya doğru histolojik farklılaşmayı yorumlamak oldukça zordur. Scholefield ve ark.,⁹ seri otoantikör ölçümlerinin lenfomatöz değişimlerin başlangıcının tahmin edilmesinde faydalı olabileceğini rapor etmişlerdir.

İİAS, baş boyun kitlelerinin tanısında her geçen gün artan oranlarda kullanılmaktadır. Birçok çalışmada baş boyun kitleleri açısından güvenilirliği yüksek bir yöntem olarak tanımlanmış olsa da sonuçların doğruluğu yöntemi uygulayan ve değerlendiren hekimin deneyimiyle yakından ilişkilidir. İİAS'nin en önemli avantajları güvenilir sonuçlara sahip olması, maliyetinin düşük olması ve kolay tolere edilebilmesidir. Tiroid dışı baş boyun kitleleri için İİAS'nin doğruluk oranı %80-95 arasında bildirilmektedir.¹⁰ Balık ve ark.¹¹ yapmış oldukları çalışmada tiroid kitleleri için bu oran %97 olarak bildirilmiştir. Sarinah ve Hisham⁶ primer tiroid lenfoma tanısı doğrulanmış 15 hastanın İİAS sonuçlarını incelediklerinde, altı hastada lenfositik tiroidit, beş hastada şüpheli lenfoid malignite, iki hastada foliküler lezyon/neoplazm ve iki hastada da nondiagnostik sonuç alınmış olduğunu rapor etmişlerdir. Lenfositik tiroidit saptanan hastalardan birinde bir yıl sonra tekrar-

lanan İİAS sonucu da non-Hodgkin Lenfoma veya anaplastik karsinomu destekleyen bulgular şeklinde raporlanmıştır.

Tiroid MALT lenfoma vakalarının çoğunluğu evre IE ya da evre IIE vakalarıdır. Başlangıçta BT ile tarama nadiren nodal yayılımı ortaya koyar. Pozitron emisyon tomografisi (PET/CT), MALT lenfomada yüksek yanlış negatif oranı nedeniyle başlangıç taramasında kullanılmamalıdır.¹² PET/CT tarama DBBHL'de evreleme için sensitivitesi en yüksek yöntemdir. Serum laktat dehidrojenaz seviyeleri (LDH), DBBHL'de önemli bir prognostik faktördür ve tedavi öncesinde dökümanite edilmelidir.

Primer tiroid lenfomalarında optimal strateji tartışmalıdır. Yirmi yıl öncesine kadar malign lenfoma ve anaplastik karsinomların histolojik olarak ayrımındaki zorluklar nedeniyle cerrahi, stratejimizin ana eksenini oluşturuyordu.¹ Bugün tiroid lenfomasında cerrahi, açık biyopsi ve tümör küçültme amacı dışında pek kullanılmamaktadır.⁶ Komplet cerrahi rezeksiyon prognozu olumlu etkilese de malign lenfomalar radyosensitivdir; radyoterapi ve kemoterapi birlikte tedavinin temelini oluşturur. Kemoterapötiklerden siklofosfamid, adriamisin, vinkristin ve prednizonla birlikte son zamanlarda rituksimab kombinasyonu sıklıkla kullanılmaktadır. Bizim hastamızda da siklofosfamid, adriamisin, vinkristin, prednizon ve rituksimab'tan oluşan kombinasyon kullanılmıştır. Vakaların nadir görülmesi nedeniyle optimal tedavi seçeneğini değerlendiren prospektif çalışma fazla yoktur. Yapılan çalışmalarda da hasta sayısı yeterli değildir. Önal ve ark.¹ beş yıllık hastaliksiz sağkalım oranlarını sadece kemoterapi alan has-

talarda %49, sadece radyoterapi alan hastalarda ise %45 olarak bildirmişlerdir. Kombine tedavide ise bu oran %91'e çıkmaktadır. Otoimmün hastalık zemininde gelişen lenfomalar için daha önce kötü sonuçlar rapor edilmiş olmasına rağmen Belal ve ark,¹³ tiroidit sonrası gelişen lenfomalarda sağkalım oranını %94, tiroiditi olmayan hasta grubunda sağkalım oranını ise %47 olarak raporlamışlardır.

Primer tiroid lenfomalarında 60 yaş üstü hasta, erkek cinsiyet, DBBHL ve mikst büyük hücreli subtip-ler, tümör boyutunun 10 cm'den büyük olması ve mediastinel lenf nodu tutulumu olması kötü prognostik faktörler arasında bildirilmiştir. Bunların dışında tiroidit zemininde gelişen lenfomalarda lokal kontrol oranlarının daha iyi olduğu ve seçilen tedavi modelinin de prognozu etkileyebileceği bildirilmiştir.¹ Pedersen ve Pedersen,¹⁴ histolojik grade'in sağkalım üzerine anlamlı bir etkisi olmadığını bildirmişlerdir ancak Sarinah ve Hisham,⁶ evre III ve IVE hastalıkta grade'in sağkalım üzerinde belirgin etkisi olduğu görüşünü bildirmişlerdir. Laing ve ark.¹⁵ göre MALT lenfomanın histolojik özelliklerini taşıyan yüksek grade lenfomaların prognozu, bu özellikleri bulundurmayan olgulara göre daha iyidir. MALT orijinli lenfomalarda beş yıllık sağkalım oranı %90, non-MALT orijinli lenfomalarda ise bu oran %55 olarak rapor edilmiştir.

Sonuç olarak primer tiroid lenfoması, sadece tiroid içerisinde lokalize ise çok iyi prognoz gösterir. Kemoterapi ve radyoterapi kombinasyonu ile çok iyi sonuçlar alınmaktadır. Özellikle hızlı büyüyen tiroid kitlelerinde primer tiroid lenfoması nadir görülüyor olsa da akla getirilmesi gereken bir tanıdır.

KAYNAKLAR

1. Onal C, Li YX, Miller RC, Poortmans P, Constantinou N, Weber DC, et al. Treatment results and prognostic factors in primary thyroid lymphoma patients: a Rare Cancer Network study. *Ann Oncol* 2011;22(1):156-64.
2. Widder S, Pasiaka JL. Primary thyroid lymphomas. *Curr Treat Options Oncol* 2004;5(4):307-13.
3. Ansell SM, Grant CS, Habermann TM. Primary thyroid lymphoma. *Semin Oncol* 1999;26(3):316-23.
4. 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(5):623-39.
5. Ansell SM, Habermann TM, Hoyer JD, Strickler JG, Chen MG, McDonald TJ. Primary laryngeal lymphoma. *Laryngoscope* 1997;107(11 Pt 1):1502-6.
6. Sarinah B, Hisham AN. Primary lymphoma of the thyroid: diagnostic and therapeutic considerations. *Asian J Surg* 2010;33(1):20-4.
7. Wirtzfeld DA, Winston JS, Hicks WL Jr, Loree TR. Clinical presentation and treatment of non-Hodgkin's lymphoma of the thyroid gland. *Ann Surg Oncol* 2001;8(4):338-41.
8. Thieblemont C, Mayer A, Dumontet C, Barbier Y, Callet-Bauchu E, Felman P, et al. Coiffier B. Primary thyroid lymphoma is a heterogeneous disease. *J Clin Endocrinol Metab* 2002;87(1):105-11.

9. Scholefield JH, Quayle AR, Harris SC, Talbot CH. Primary lymphoma of the thyroid, the association with Hashimoto's thyroiditis. *Eur J Surg Oncol* 1992;18(2):89-92.
10. Dilber M, Erişen L, Yerci Ö, Coşkun H, Basut O, Onart S, ve ark.. Tiroid dışı baş-boyun kitlelerinde ince iğne aspirasyon sitolojisi sonuçlarımız: Uludağ deneyimi. *Turk Arch Otolaryngol* 2005;43(2):86-93.
11. Balık A, Çelebi F, Erdoğan F, Gündoğdu C, Ören D. Tiroid hastalıklarında ince iğne aspirasyon sitolojisinin tanısai değeri. *AÜTD* 2000;32:59-61
12. Elstrom R, Guan L, Baker G, Nakhoda K, Vergilio JA, Zhuang H, et al. Utility of FDG-PET scanning in lymphoma by WHO classification. *Blood* 2003;101(10):3875-6.
13. Belal AA, Allam A, Kandil A, El Husseiny G, Khafaga Y, Al Rajhi N, et al. Primary thyroid lymphoma: a retrospective analysis of prognostic factors and treatment outcome for localized intermediate and high grade lymphoma. *Am J Clin Oncol* 200;24(3):299-305.
14. Pedersen RK, Pedersen NT. Primary non-Hodgkin's lymphoma of the thyroid gland: a population based study. *Histopathology* 1996;28(1):25-32.
15. Laing RW, Hoskin P, Hudson BV, Hudson GV, Harmer C, Bennett MH, MacLennan KA. The significance of MALT histology in thyroid lymphoma: a review of patients from the BNLI and Royal Marsden Hospital. *Clin Oncol (R Coll Radiol)* 1994;6(5):300-4.