

Primer Tiroid Lenfoması: Tek Merkez Deneyimi

Primary Thyroid Lymphoma: Single Center Experience

Fatoş Dilan KÖSEOĞLU¹, Derya DEMİR², Nur SOYER³, Filiz VURAL³, Mahmut TÖBÜ³, Fahri ŞAHİN³, Nazan ÖZSAN², Mine HEKİMGİL², Güray SAYDAM³

¹ İzmir Bakırçay Üniversitesi Çiğli Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Hematoloji Kliniği, İzmir, Türkiye

² Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi, Tıbbi Patoloji Anabilim Dalı, İzmir, Türkiye

³ Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Hematoloji Bilim Dalı, İzmir, Türkiye

ÖZ

Amaç: Tiroid kanserleri, endokrin sistemine ait maligniteler arasında sık görülürken, primer tiroid lenfoması (PTL) oldukça nadir bir alt grup oluşturur. PTL'nin tanısı ve tedavisi, nadir görülmesi ve spesifik belirtilere sahip olmaması nedeniyle zorluklar içerir. Bu çalışmanın amacı, PTL tanısı almış hastaların retrospektif bir analizini yaparak, klinik özellikler, patolojik bulgular, tedavi yanıtları ve prognozları açısından ulusal veri seti oluşturmaktır.

Hastalar ve Yöntem: Bu retrospektif çalışmada, bir üniversite hastanesinde Kasım 2001 ile Temmuz 2021 tarihleri arasında PTL tanısı almış tüm hastalar incelendi. Hastaların sağlık kayıtları demografik bilgiler, semptomlar, radyolojik incelemeler, laboratuvar sonuçları, patolojik bulgular, uygulanan tedaviler ve prognozları açısından değerlendirildi. Elde edilen veriler istatistiksel yöntemlerle analiz edildi.

Bulgular: PTL tanısı almış 30 hasta değerlendirildi. Hastaların demografik ve klinik özellikleri, tedavi yaklaşımları ve sağkalım durumları özetlendi. Hastaların medyan yaşının 66.5 olduğu ve %80'inin kadın olduğu görüldü. Hashimoto tiroidi, hipertansiyon, diabetes mellitus ve koroner arter hastalığı gibi komorbiditeler sıkça bulundu, ancak bu komorbiditelerin ölümle ilişkisi istatistiksel olarak anlamlı değildi. Trakea basısı, ölüm riskini arttırıcı önemli bir faktör olarak belirlendi ve erken dönemde tedavi almadan kaybedilen hastalar arasında yer aldı. Ultrasonografik bulgular, genellikle hipoekoik ve sınır düzensizliği gösteren nodülleri içeriyordu. Patolojik alt tipler arasında en sık DBBHL idi ancak sağkalımı etkileyen anlamlı bir farklılık gözlenmedi. Cerrahi müdahale, hastalar arasında mortaliteyi anlamlı şekilde azalttı. Genel sağkalım hala ulaşılamadı, ancak ortalama sağkalım 102.7 ay olarak belirlendi. Tek değişkenli analizler, trakea basısı, cerrahi müdahale eksikliği ve progresyonun sağkalımı anlamlı şekilde etkilediğini gösterdi.

Sonuç: Verilerimiz incelendiğinde tedavi yanıtlarının iyi olduğu; medyan sağkalıma henüz ulaşamadığı; ölen ve yaşayan hastalar karşılaştırıldığında ise trakea basısı olanlar, cerrahi tedavi almamış olanlar ve takipte progresyon gelişmiş olanlarda sağkalımın daha kısa olduğu belirlenmiştir.

Anahtar Kelimeler: Primer tiroid lenfoması; kemoterapi; cerrahi; sağkalım

ABSTRACT

Objective: While thyroid cancers are commonly encountered malignancies within the endocrine system, primary thyroid lymphoma (PTL) constitutes a rare subgroup. The diagnosis and treatment of PTL pose challenges due to its rarity and lack of specific symptoms. The aim of this study is to create a national dataset in terms of clinical characteristics, pathological findings, treatment responses, and prognosis by conducting a retrospective analysis of patients diagnosed with PTL.

Patients and Methods: In this retrospective research, all patients diagnosed with PTL between November 2001 and July 2021 at a university hospital were examined. Patient health records were evaluated in terms of demographic information, symptoms, radiological examinations,

Makale atfı: Köseoğlu FD, Demir D, Soyer N, Vural F, Töbü M, Şahin F ve ark. Primer tiroid lenfoması: Tek merkez deneyimi LLM Dergi 2023;7(3):111-118.

Yazışma Adresi

Fatoş Dilan KÖSEOĞLU

İzmir Bakırçay Üniversitesi
Çiğli Eğitim ve Araştırma Hastanesi,
Hematoloji Kliniği, İzmir, Türkiye

Geliş: 07.09.2023 - Kabul: 13.10.2023

E-posta: fatosdilankoseoglu@gmail.com

laboratory results, pathological findings, treatments administered, and prognoses. The obtained data were analyzed using statistical methods.

Results: A total of 30 patients diagnosed with PTL were evaluated. The demographic and clinical characteristics of the patients, treatment approaches, and survival statuses were summarized. It was observed that the median age of the patients was 66.5 years, and 80% of them were female. Comorbidities such as Hashimoto's thyroiditis, hypertension, diabetes mellitus, and coronary artery disease were frequently present, but the statistical association of these comorbidities with mortality was not significant. Tracheal compression was identified as a significant factor increasing the risk of death, and it was observed among patients who were lost at an early stage without receiving treatment. Ultrasonographic findings typically included hypoechoic nodules with irregular margins. Among pathological subtypes, diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL) was the most common, but no significant difference in survival was observed among the different subtypes. Surgical intervention significantly reduced mortality among patients. General survival has not yet been reached, but the mean survival was determined to be 102.7 months. Univariate analyses demonstrated that tracheal compression, lack of surgical intervention, and progression significantly affected survival.

Conclusion: Our data indicate favorable treatment responses, an unreached median survival, and shorter survival in patients with tracheal compression, those who did not receive surgical treatment, and those who developed progression when comparing deceased and surviving patients.

Key Words: Primary thyroid lymphoma; chemotherapy; surgery; survival

GİRİŞ

Tiroid kanserleri, endokrin sistemine ait maligniteler arasında en sık görülen türlerden biridir; ancak, primer tiroid lenfoması (PTL) bu geniş kategoride oldukça nadiren karşılaşılan bir alt gruptur. Tüm tiroid malignitelerinin yaklaşık olarak %1-5'ini ve ektranodal lenfomaların %2-8'ini oluşturur (1-4). PTL'nin nadir görülmesi ve spesifik klinik belirtileri olmaması, tanı ve tedavide zorluklar yaratmaktadır. Ancak, erken tanı ve uygun tedavi, hastaların prognozu açısından son derece kritik öneme sahiptir. Literatürde bu konuda yeterli sayıda geniş çaplı çalışma olmaması, tanı ve tedavi protokollerinin geliştirilmesini zorlaştırmaktadır. Bu nedenle, özellikle de ülkemiz verilerinin derlendiği daha fazla klinik ve patolojik veriye ihtiyaç duyulmaktadır.

Bu çalışmanın temel amacı, tek bir merkezde takip edilen ve PTL tanısı almış hastaların retrospektif bir analizini yapmaktır. Derlenecek olan veri seti klinik özellikler, patolojik bulgular, tedavi yanıtları ve hastaların prognozları açısından incelenecektir. Bu retrospektif inceleme, primer tiroid lenfomasının daha iyi anlaşılmasına yönelik ulusal bir bilgi kaynağı oluşturmayı amaçlamaktadır. Böylece, hastalar için daha etkili tedavi stratejilerinin geliştirilmesine olanak sağlanacaktır.

HASTALAR ve YÖNTEM

Bu geriye dönük çalışmada, Kasım 2001 ile Temmuz 2021 tarihleri arasında bir üniversite hastanesinde çeşitli şikayetlerle muayene edilen ve nihayetinde PTL tanısı konan tüm hastalar incelenmiştir. Hastaların sağlık kayıtları detaylı bir şekilde ele alınarak tanı yaşı, cinsiyet gibi demografik unsurlar, başlangıçtaki semptomlar, radyolojik incelemeler (kullanılan görüntüleme tekniği, etkilenen bölgeler, lezyonların karakteristikleri), laboratuvar sonuçları, patolojik bulgular, uygulanan tedaviler, tedaviye verilen yanıtlar ve hastaların prognozu (yaşam süresi, tekrarlayan durumlar, komplikasyonlar) gibi çeşitli parametreler

derlenmiştir. Elde edilen data istatistiksel metotlarla değerlendirilmiştir. Kategorik değişkenler frekans ve oran olarak, sayısal değişkenler ise ortalama \pm standart sapma (en düşük-en yüksek) ya da medyan (25-75 persentil) şeklinde rapor edilmiştir. Tedaviye yanıt ve prognozu etkileyen faktörleri belirlemek için Kaplan-Meier sağkalım analizi uygulanmıştır. Araştırma için etik kurul onayı alınmıştır (Karar No: 1169).

BULGULAR

Bu retrospektif çalışmada, PTL tanısı almış 30 hasta değerlendirilmiştir. Olguların demografik, klinik, radyolojik, patolojik özellikleri, tedavileri ve sağkalım durumları Tablo 1'de özetlenmiştir. Çalışmaya alınan hastaların medyan yaşı 66.5 olup, %80'i kadındır. İstatistiksel olarak anlamlı olmasa da ölen hastaların medyan yaşı yaşayanlara göre yüksektir (70.1'e karşı 64.2; $p=0.236$). Komorbiditeler açısından hastaların %60'ında Hashimoto tiroidi (HT), %43.3'ünde hipertansiyon, %20'sinde diabetes mellitus ve %13.3'ünde koroner arter hastalığı görülmüştür. Hashimoto tiroidi varlığının ölümle ilişkisi ise istatistiksel olarak anlamlı değildir ($p=0.534$). Diğer komorbiditeler açısından da anlamlı bir fark saptanmamıştır.

Trakea basısı olan hastaların oranı %23.3'tür ve bu oran ölen hastalar arasında belirgin şekilde daha yüksektir (%54.5; $p=0.004$). Bu nedenle erken dönemde üç hasta tedavi verilemeden kaybedilmiştir. Ultrasonografi ile değerlendirildiğinde, çoğunlukla hipoeoik ve sınır düzensizliği izlenen nodüller (%83.3) saptanmıştır. Olguların yarısında kesici iğne biyopsisi, az bir kısmında da cerrahi biyopsi gereksinimi olmuştur. Diffüz büyük B hücreli lenfoma (DBBHL) en sık rastlanan patolojik alt tipi oluşturmaktadır (%76.7) ve ikinci en sık patolojik alt tip ise MALT lenfoma (%10.0) olarak saptanmıştır. Patolojik alt tipler arasında ölen ve yaşayan hastalar arasında fark saptanmamıştır ($p=0.093$).

Tablo 1. Hastaların özellikleri

Özellikler	Tüm olgular [30 (100)]	Yaşayanlar [19 (63.3)]	Ölenler [11 (36.7)]	p
Demografik özellikler (n= 30)				
Yaş (yıl) [medyan (25-75 persentil)]	66.5 (55.7-78)	61 (52-77)	70 (59-82)	0.236*
Cinsiyet (K:E)	24:6	16:3	8:3	0.641†
Komorbiditeler [n(%)]				
Hashimoto tiroiditi	18 (60.0)	11 (57.9)	7 (63.6)	0.534†
Hipertansiyon	13 (43.3)	8 (42.1)	5 (45.5)	0.579†
Diabetes mellitus	6 (20.0)	5 (26.3)	1 (9.1)	0.372†
Koroner arter hastalığı	4 (13.3)	2 (10.5)	2 (18.2)	0.611†
Hiperlipidemi	4 (13.3)	4 (21.1)	0 (0)	0.268†
Diğer	7 (23.3)	4 (21.1)	3 (27.2)	0.376†
Eş zamanlı tiroid malignitesi [n(%)]				
Papiller mikrokarsinom	3 (10.0)			
Trakea basısı [n(%)]	7 (23.3)	1 (5.3)	6 (54.5)	0.004†
Ultrason bulguları [n(%)]				
Nodül	25 (83.3)	-	-	-
Ekojenite				
İzoekoik	7 (23.3)	-	-	-
Hipoekoik	22 (73.3)	-	-	-
Hiperekoik	1 (3.3)	-	-	-
Sınır düzensizliği	20 (66.7)	-	-	-
Kalsifikasyon	10 (33.3)	-	-	-
Makrokalsifikasyon	3 (10.0)	-	-	-
Mikrokalsifikasyon	7 (23.3)	-	-	-
Biyopsi [n(%)]				-
İnce iğne aspirasyonu	10 (33.3)	-	-	-
Kesici iğne aspirasyonu	15 (50.0)	-	-	-
Eksizyonel biyopsi	5 (16.7)	-	-	-
Patolojik alt tip [n(%)]				0.093†
Diffüz büyük B hücreli lenfoma	23 (76.7)	14 (73.7)	9 (81.1)	
MALT Lenfoma	3 (10.0)	3 (15.8)	0 (0)	
Foliküler Lenfoma	2 (6.7)	2 (10.5)	0 (0)	
Burkitt Lenfoma	2 (6.7)	0 (0)	2 (18.2)	
Evre [n(%)]				0.163†
1E	8 (26.7)	4 (21.1)	4 (36.4)	
2E	18 (60.0)	14 (73.3)	4 (36.4)	
3E	1 (3.3)	0 (0)	1 (9.1)	
4E	3 (10.0)	1 (5.3)	2 (18.2)	
Santral sinir sistemi tutulumu [n(%)]	1 (3.3)	0 (0)	1 (9.1)	0.367†
Sistemik tutulum [n(%)]	6 (20.0)	2 (10.5)	4 (36.4)	0.156†
Tedavi (n= 27)		19 (70.4)	8 (29.6)	
Cerrahi tedavi [n(%)]	19 (70.4)	16 (84.2)	3 (37.5)	0.027†
Parsiyel tiroidektomi	4 (14.8)	3 (18.8)	1 (33.3)	
Total tiroidektomi	15 (55.6)	13 (81.2)	2 (66.7)	

Tablo 1. Hastaların özellikleri (devamı)

Özellikler	Tüm olgular [30 (100)]	Yaşayanlar [19 (63.3)]	Ölenler [11 (36.7)]	p
Sistemik tedavi [n(%)]				0.560†
R-CHOP	18 (66.7)	12 (63.2)	6 (75.0)	
CHOP	3 (11.1)	3 (15.8)	0 (0)	
Tedavisiz izlem	1 (3.7)	1 (5.3)	0 (0)	
Diğer	5 (18.5)	3 (15.8)	2 (25.0)	
Radyoterapi [n(%)]	5 (18.5)	4 (21.1)	1 (12.5)	0.528†
Nüks [n(%)]	2 (7.4)	0 (0)	2 (25.0)	0.080†
Otolog kemik iliği transplantasyonu [n(%)]	2 (7.4)	0 (0)	2 (25.0)	0.080†
Allojenik kemik iliği transplantasyonu [n(%)]	0 (0)	0 (0)	0 (0)	-
Progresyon [n(%)]	6 (22.2)	0 (0)	6 (75.0)	<0.001†
Progresyona kadar geçen süre (ay) [medyan (25-75 persentil)]	5.1 (1.7-6.2)	-	-	-
Son durum (n= 30) [n(%)]				
PD	8 (26.7)	-	-	-
SD	1 (3.3)	-	-	-
Tam yanıt	21 (70.0)	-	-	-
Takip süresi (n= 30) (ay) (medyan [25-75 persentil])	53.1 (7.3-79.5)	-	-	-
Mortalite (n= 30) [n(%)]	11 (36.7)	-	-	-
Hastalık ilişkili mortalite	6/11 (54.5)	-	-	-

* Mann-Whitney U testi; † Ki-kare testi.

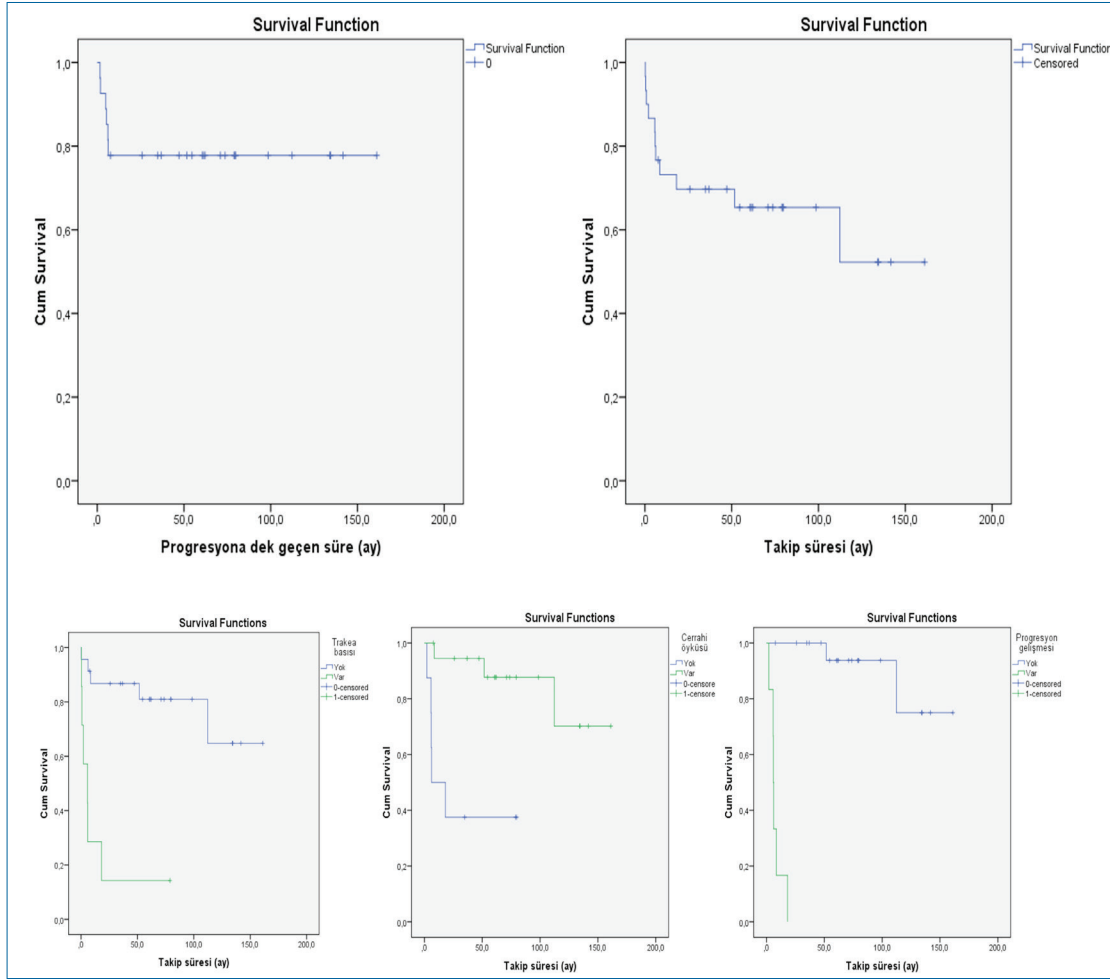
Çalışma grubunda en sık görülen evre IE ve IIE'dir (sırasıyla %26.7 ve %60.0). Ölen ve yaşayan hastaların tanı anındaki evreleri arasında istatistiksel fark saptanmamıştır ($p= 0.163$). Sistemik tutulum hastaların %20'sinde izlenirken santral sinir sistemi tutulumu nadirdir. Hastaların %70.4'üne cerrahi müdahale yapılmış, %66.7'si R-CHOP (rituksimab, siklofosfamid, doksorubisin, vinkristin, prednizon) kemoterapi rejimi ile tedavi edilmiştir. Hastaların %18.5'ine ise diğer modalitelerle beraber radyoterapi uygulanmıştır. Radyoterapi uygulanan hastalar başı bulguları olan veya relaps refrakter olan olgulardır. Cerrahi tedavi uygulanan hastalar arasında mortalite anlamlı derecede düşüktür (%21.2 vs %54.5; $p= 0.01$). Olguların takibinde altı hastada progresyon ve iki hastada nüks gözlenmiştir. Progresyona dek geçen süre medyan 5.1 aydır. Otolog kemik iliği transplantasyonu iki hastada endike bulunmuştur. Hiçbir olguda allojenik kemik iliği transplantasyonu uygulanmamıştır.

Medyan 35.1 aylık takip sürecinde 11 (%36.7) hastada mortalite gözlenmiştir. Bunların altısı (%54.5) hastalık ilişkili olarak gerçekleşmiştir. Üç olgu henüz tedavi alamadan trakeal bası ve solunum yetmezliği nedeniyle kaybedilmiştir. Genel sağkalım değerlendirmesinde medyan sağkalım henüz ulaşılamadığı izlenmiştir (Figür 1). Ortalama sağkalım 102.7 ± 13.7 (75.7-129.7) ay olarak belirlenmiştir. Tek değişkenli analizlerde mortaliteyle ilişkili olduğu bulu-

nan faktörler Kaplan-Meier analiziyle değerlendirildiğinde, trakea basısı olanlar, cerrahi tedavi almamış olanlar ve takipte progresyon gelişmiş olanlarda sağkalımın daha kısa olduğu gözlemlenmiştir. Bu durumlarda medyan sağkalımlar sırasıyla 5.7 ay, 6.2 ay ve 5.9 ay olarak belirlenmiştir. Hiçbirinde karşıt kolda medyan sağkalım değerleri elde edilememiştir. Ortalama sağkalımlar trakea basısı olanlar, cerrahi tedavi almamış olanlar ve takipte progresyon gelişmiş olanlarda sırasıyla 15.9 ± 9.9 aya karşı 126.1 ± 13.4 ay; 34.6 ± 12.4 aya karşı 136.6 ± 12.4 ay ve 7.7 ± 2.2 aya karşı 145.1 ± 10.1 aydır.

TARTIŞMA ve SONUÇ

Primer tiroid lenfoması esas olarak 60 yaş üstü kadınları etkiler ve kadın erkek oranı 3:1'dir (5). Yedinci dekatta insidans oranları zirve yapar ve daha sonra azalır. HT ile güçlü bir korelasyon vardır; PTL hastalarının yaklaşık %40-80'i eş zamanlı veya 20-30 yıllık bir geçmişte HT öyküsüne sahiptir (2,6). HT'nin varlığı, HT olmayanlara göre PTL gelişme riskini yaklaşık olarak 40-80 kat artırır (2,3,6,7). Farklı histolojik alt tipleri MALT (mukoza ile ilişkili lenfoid doku) lenfoması, DBBHL, folliküler tiroid lenfoması ve küçük lenfositik lenfomayı içerir. Bununla beraber en sık DBBHL gözlenir (7). Bizim çalışmamızda da benzer şekilde olgular da 60 yaş üstü kadınlar daha sıkı. HT sıklığı da benzer şekilde %60 olarak belirlendi. Olguların patolojik subtip dağılımları da literatürle benzerdi.



Şekil 1. Sağlık analizleri: Genel sağlık, trakea basısı, cerrahi öyküsü ve progresyon gelişmesine göre sağlık eğrileri.

Klinik olarak, PTL genellikle hızla büyüyen bir tiroid beziyle karakterizedir. Bu durum, yutma güçlüğü, ses kısıklığı ve hırıltı gibi bası semptomlarıyla ilişkilendirilebilir (1,7). Ateş, gece terlemesi ve kilo kaybı gibi B semptomları başlangıçta az sayıda olguda gözlenir (%10-20) (2,8). Ayrıca, servikal lenfadenopati görülebilen bir özelliktir ve tanı sürecine yardımcı olabilir. Laboratuvar bulguları genellikle spesifik değildir. LDH ve beta-2 mikroglobulin seviyelerinde bir artış, DBBHL gibi PTL'nin agresif formlarında gözlemlenebilir. Otoimmün tiroidit belirteçleri, yükseltilmiş anti-tiroglobulin ve anti-tiroid peroksidaz antikorları, eş zamanlı HT olan hastalarda da mevcut olabilir (9). Hastanemizde değerlendirilen olgularda hızlı büyümeye bağlı trakea basısı en önemli sorundu. Bu nedenle üç olgu henüz tedavi alamadan kaybedildi. Trakea basısı varlığı diğer tüm olgular beraber değerlendirildiğinde mortalite gözlenen olgularda çok daha sıktı.

Ultrason ve bilgisayarlı tomografi (BT) gibi görüntüleme çalışmaları, tiroid nodüllerinin ve şüpheli lenfadenopatinin ilk değerlendirmesinde kritik öneme sahiptir. Ultrason genellikle tiroid nodüllerinin değerlendirmesinde ilk olarak kullanılan görüntüleme yöntemidir (10,11). PTL, ultrasonda genellikle homojen hipoeoik nodüller olarak görülür. Nodüler paternin yanı sıra bilateral, diffüz, sınırları belirsiz, hipoeoik sahalarla karakterize diffüz patern ve multiple yamasal hipoeoik lezyonlarla karakterize mikst patern gözlenebilmektedir. Ultrason, tiroid kütlesinin boyutunu, sayısını ve özelliklerini belirlemeye yardımcı olabilir; bu özellikler arasında vaskülaritesi ve posterior ekojenitelerde artış da yer alır (10). Özgün santral kan akım paternleri guatrdan ayırt etmede etkilidir (12). Ultrason, ilişkili servikal lenfadenopatiji de belirlemeye de yardımcı olabilir. BT taramalarında, PTL genellikle net tanımlanmayan bir kitle olarak, kalsifikasyon olup olmadığına bakıl-

maksızın ortaya çıkar. Boyun ve göğüs BT'si, tiroid kütlesinin boyutu, yeri ve invazyonu hakkında detaylı bilgi sağlar. Ayrıca, trakea, özofagus, servikal ve mediastinal lenf nodları ile kan damarları gibi komşu anatomik yapıların etkilenip etkilenmediğini değerlendirmekte oldukça anlamlıdır. BT görüntüleri normal tiroid dokusu tarafından çevrelenmiş tek başına bir nodül (Tip 1), tiroide birden fazla nodül (Tip 2) ve azalmış bir yoğunlukla veya çevresel ince yüksek yoğunluklu tiroid dokusu olmadan büyümüş tiroid bezleri (Tip 3) olmak üzere üç tipe ayrılmıştır (13,14). Manyetik rezonans görüntüleme (MRG), yerel invazyonun derecesini ölçmede yararlıdır ve yumuşak dokular için üstün kontrast sağlar. MRG, tiroid lenfoması ile diğer malign veya benign tiroid durumları arasında ayırım yapmada yardımcı olabilir. Manyetik rezonans görüntüleme üzerinde, PTL T1- ve T2-ağırlıklı görüntülerde izo- veya hiperintensiteler sergiler. Belirli lezyonlarda lineer düşük-sinyal ayrımı gözlenir; bu da psödokapsül görünümü vermektedir (15,16). Pozitron emisyon tomografisi-bilgisayarlı tomografi (PET-BT), tümörün metabolik aktivitesi ve malignite potansiyeli hakkında bilgi sağlar ve hastalığın ektranodal bölgelerde veya sistemik yayılımını belirlemeye ve ayrıca tedavi yanıtını değerlendirmeye yardımcı olabilir (17,18). Çalışmamızda değerlendirilen olgularda ultrasonografi bulgularına ulaşıldı. Olguların çoğunlukla nodüler tipte başvurduğu gözlemlendi. Nodüllerin hipoeoik ve sınır düzensizliği gösterdiği saptandı.

İnce iğne aspirasyon biyopsisi (İİAB), tiroid dokusunda saptanan patolojilerin tespiti amacıyla başlangıç tanı yöntemi olarak sıklıkla kullanılır (3). Ancak örnek büyüklüğü sınırlamaları nedeniyle lenfoma için kesin sonuçlar sağlayamayabilir. Özellikle MALT lenfoma ile HT'nin ayırımında zorluk oluşmaktadır. DBBHL için başarısı daha yüksektir ve bu başarı, immünohistokimya ile daha da artabilir (18,11). Belirli durumlarda kesin tanı için kesici iğne biyopsisi veya eksizyonel biyopsi gerekebilir (19). Değerlendirilen olguların bir kısmında İİAB tanısız olmuş olmakla beraber yarısında kesici iğne biyopsisi gereksinimi doğmuştur. En sık rastlanan alt tip literatürle uyumlu şekilde DBBHL idi.

Primer tiroid lenfoması için sıklıkla kullanılan evreleme sistemi, diğer non-Hodgkin lenfoma türleri için de kullanılan Ann Arbor evreleme sistemidir (20). Bu sistem, PTL'yi dört farklı evreye ayırır:

- Evre I: Hastalık sadece tiroid bezini etkilemektedir.
- Evre II: Hastalık tiroid bezini ve bölgesel lenf düğümlerini etkilemektedir.
- Evre III: Hastalık, tiroid bezini ve diyaframın iki tarafındaki lenf düğümlerini etkilemektedir.
- Evre IV: Hastalık, birden fazla ektranodal alanı veya uzak organları etkilemektedir.

Tanı anında, hastaların büyük bölümü Evre IE (%30-66) ve Evre IIE'dir (%25-66) (18). Bizim olgularımız değerlendirildiğinde literatürle uyumlu şekilde olguların büyük bölümünün Evre IE ve IIE'de tanı aldığı görülmüştür. Ancak sağkalımla ilişkisi gösterilememiştir.

Primer tiroid lenfoması için terapötik strateji, hastalığın histolojik alt tipine ve evresine bağlıdır. Farklı tedavi yöntemleri denenmiş olsa da genellikle kemoterapi, immünoterapi, radyoterapi ve nadiren cerrahi içeren multidisipliner bir yaklaşım pratiğe uygulanmaktadır. PTL'de tedavi ile ilgili kararlar, histolojik alt tip, hastalık evresi, hastanın genel sağlık durumu ve tedavinin potansiyel yan etkileri göz önünde bulundurularak kişiselleştirilmelidir. DBBHL için güncel standart tedavi, rituksimabın CHOP kemoterapi rejimi ile kombinasyonu olan R-CHOP'tur (21,22). Bu rejim, DBBHL'de yalnızca CHOP'a göre hayatta kalma oranlarını önemli ölçüde arttırmıştır. Ayrıca, R-CHOP sonrası konsolidatif radyoterapinin rolü hâlâ tartışmalıdır. Bazı çalışmalar radyoterapinin eklenmesiyle lokal kontrolün iyileştiğini gösterirken, diğer çalışmalarda sağkalıma faydası tespit edilememiştir (8,18,22,23). Bu nedenle, R-CHOP sonrası radyoterapinin kullanımı genellikle hastalığın yaygınlığı, hastanın R-CHOP'a yanıtı ve potansiyel yan etkilere toleransı gibi faktörlere bağlı olarak kişiselleştirilir. Relaps veya refrakter DBBHL vakaları için ikinci basamak rejimler olarak R-ICE (rituksimab, ifosfamid, karboplatin ve etoposid) veya R-DHAP (Ritüksimab, dekzametazon, yüksek doz sitarabin ve sisplatin) kullanılabilir. Yanıt alınırsa, hastanın performans durumuna ve eşlik eden koşullara bağlı olarak yüksek doz kemoterapi ve otoplog kök hücre nakli düşünülebilir. Kliniğimizde tanı alan olgularda en sık uygulanan tedavi literatürle uyumlu şekilde R-CHOP tedavisi idi. Bir kısım olguda progresyon gelişmiş, farklı ajanlar kullanılmış ve iki olguda da otoplog kemik iliği transplantasyonu gerçekleştirilmiştir.

Geçmişte cerrahi tedavi, PTL için birincil tedaviydi, ancak şu anda sınırlı bir rolü vardır; yalnızca sınırlı durumlarda uygulanabilir (4,5). Daha az invaziv yöntemlerle kesin tanı elde edilemediğinde cerrahi eksizyon gerekebilir. Tiroidektomi, disfaji veya solunum sıkıntısı gibi belirgin bası belirtileri olan hastalarda lokal hastalık kontrolü için düşünülebilir (1). Ayrıca, radyoterapi veya kemoterapi öncesinde büyük tümörleri küçültmek için de gerçekleştirilebilir. Cerrahi rezeksiyonun genişliğinin, PTL'de genel sağkalımı veya hastaliksız sağkalımı etkilemediği önemle vurgulanmalıdır. Bu nedenle, artan morbiditeye yol açan agresif cerrahi müdahaleler genellikle önerilmez. Olgularımız yaklaşık 20 yıllık bir süreyi kapsadığından farklı tedavi stratejileri izlenmiştir. Bunlar arasında cerrahi tedavilerin sıkça kullanıldığı görülmektedir. Hatta cerrahi geçiren olgularda sağkalımın daha uzun olduğu dikkati çekmiştir. Literatürde önemli bir katkı olarak öne sürülebi-leceği düşünülmüştür.

PTL'nin prognozu, lenfoma alt tipine, tanı anındaki hastalık evresine ve hastanın genel sağlık durumuna bağlı olarak büyük ölçüde değişkenlik gösterir. Surveillance, epidemiology, and end results (SEER) veri tabanı, PTL hastaları için medyan genel sağkalımı (OS) 9.3 yıl olarak tahmin etmiştir (24). Beş yıllık sağkalım oranı genel olarak %66 olarak rapor edilmiştir; alt tipe göre değişir, veri tabanı MALT lenfoması için bu oranı %96, DBBHL için %75, foliküler PTL için %87 ve küçük lenfositik lenfoma için %86 olarak rapor edilmektedir. Erken evre hastalık (IE ve IIE), ileri evrelere göre daha iyi bir prognoza sahiptir. Evre IE-IIE hastalığı olan hastalar için beş yıllık sağkalım oranı %85 kadar yüksek olarak rapor edilmiştir, bu oran evre IV hastalığı için %30'a kadar düşer (7,24). Daha az komorbiditesi olan daha genç hastaların prognozu genellikle daha iyidir. Bu, daha agresif tedavilere daha iyi tolerans göstermeleri nedeniyle kısmen olabilir. Verilerimiz incelendiğinde medyan sağkalıma henüz ulaşamadığı; ölen ve yaşayan hastalar karşılaştırıldığında ise trakea basısı olanlar, cerrahi tedavi almamış olanlar ve takipte progresyon gelişmiş olanlarda sağkalımın daha kısa olduğu belirlenmiştir. Bu verilerin analizi, yaşlı bireylerde, ileri evrede olanlar ve bası belirtileri gösteren hastalarda sağkalımın düşük olduğunu göstermektedir. Bu nedenle, hastaların henüz bası belirtileri gelişmeden erken aşamada tanı alabilmesi ve gerektiğinde cerrahi müdahale yapılabilmesi önemlidir. Çalışmamızla elde edilen verilerin meslektaşlarımızda tiroid lenfoması hakkında önemli bir farkındalık oluşturacağını umut etmekteyiz.

Çalışmamızın çeşitli kısıtlılıkları mevcuttur. Tek merkezden elde edilmiş verilere dayalı olarak yapılmıştır. Ülkemizin veri havuzunun daha da genişletilebilmesi için çok merkezden elde edilen verilerle zenginleştirilmiş bir analize gereksinim vardır. Ayrıca bu durum hasta sayısının nispeten az olmasına da neden olmuştur. Diğer bir kısıtlılığımız da verilerimizin retrospektif olarak elde edilmiş olmasıdır. Bu da hastalığın seyrini etkileyebilecek çeşitli diğer faktörlere ait verilerin elde edilememiş olmasına neden olmuş olabilir.

Sonuç olarak, PTL nadir bir durum olmaya devam etse de patofizyolojisi, histolojik alt tipleri ve HT ile ilişkisi hakkındaki artan anlayış, tanı ve yönetiminde önemli ilerlemelere yol açmıştır. Çalışmamız, PTL'nin genellikle orta-yaş ve üzeri kadınlarda görüldüğünü, en sık DBBHL formunun eşlik ettiğini ve trakea basısının önemli bir sorun olduğunu ortaya koymaktadır. Tedavi yanıtları çok iyidir. Sağkalım analizleri, trakea basısı, cerrahi müdahale olmaması ve progresyonun, medyan sağkalımı anlamlı şekilde etkilediğini göstermektedir.

ETİK KURUL ONAYI

Çalışma için İzmir Bakırçay Üniversitesi Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmaları Etik Kurulundan onay alındı (Tarih: 06.09.2023, Karar no: 1169).

ÇIKAR ÇATIŞMASI

Yazarların çıkar çatışması bulunmamaktadır.

MALİ AÇIKLAMA

Çalışma için doğrudan veya dolaylı mali destek alınmadı. Çalışma ile ilgili herhangi bir firma veya kişi ile ilgili ticari bağlantı yoktur.

YAZAR KATKISI

Literatür taranması: Tüm yazarlar; Vakaların takip ve tedavi aşamaları: Tüm yazarlar; Verilerin toplanması: Tüm yazarlar; Makalenin yazımı: Tüm yazarlar; Onaylama: Tüm yazarlar.

KAYNAKLAR

1. Sarinah B, Hisham AN. Primary lymphoma of the thyroid: Diagnostic and therapeutic considerations. *Asian J Surg* 2010;33:20-24. [https://doi.org/10.1016/S1015-9584\(10\)60004-8](https://doi.org/10.1016/S1015-9584(10)60004-8)
2. Güzel IC, Albayrak Y, Albayrak F, Demirci M, Özmen S, Öztürk M. Primary lymphoma of the thyroid gland arising from Hashimoto's thyroiditis. *Endokrinolojide Diyalog* 2010;7(2):86-8.
3. Matsuzuka F, Miyauchi A, Katayama S, Narabayashi I, Ikeda H, Kuma K, Sugawara M. Clinical aspects of primary thyroid lymphoma: Diagnosis and treatment based on our experience of 119 cases. *Thyroid* 1993;3:93-99. <https://doi.org/10.1089/thy.1993.3.93>
4. Thieblemont C, Mayer A, Dumontet C, Barbier Y, Callet-Bauchu E, Felman P, et al. Primary thyroid lymphoma is a heterogeneous disease. *J Clin Endocrinol Metab*. 2002 Jan;87(1):105-11. <https://doi.org/10.1210/jcem.87.1.8156>
5. Derringer GA, Thompson LD, Frommelt RA, Bijwaard KE, Hefess CS, Abbondanzo SL. Malignant lymphoma of the thyroid gland: A clinicopathologic study of 108 cases. *Am J Surg Pathol* 2000;24:623-39. <https://doi.org/10.1097/00000478-200005000-00001>
6. Pedersen RK, Pedersen NT. Primary non-Hodgkin's lymphoma of the thyroid gland: A population based study. *Histopathology* 1996;28:25-32. <https://doi.org/10.1046/j.1365-2559.1996.268311.x>
7. Watanabe N, Noh JY, Narimatsu H, Takeuchi K, Yamaguchi T, Kameyama 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;153:236-43. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2141.2011.08606.x>
8. Dundar HZ, Sarkut P, Kırdak T, Korun N. Primary thyroid lymphoma. *Ulus Cerrahi Derg* 2016;32:75-7. <https://doi.org/10.5152/UCD.2015.2935>
9. Mancuso S, Carlisi M, Napolitano M, Siragusa S. Lymphomas and thyroid: Bridging the gap. *Hematol Oncol* 2018. <https://doi.org/10.1002/hon.2504>

10. Ota H, Ito Y, Matsuzuka F, Kuma S, Fukata S, Morita S, et al. Usefulness of ultrasonography for diagnosis of malignant lymphoma of the thyroid. *Thyroid* 2006;16(10):983-7. <https://doi.org/10.1089/thy.2006.16.983>
11. Hirokawa M, Kudo T, Ota H, Suzuki A, Kobayashi K, Miyauchi A. Preoperative diagnostic algorithm of primary thyroid lymphoma using ultrasound, aspiration cytology, and flow cytometry. *Endocr J* 2017;64:859-65. <https://doi.org/10.1507/endocrj.EJ17-0111>
12. Wang Z, Fu B, Xiao Y, Liao J, Xie P. Primary thyroid lymphoma has different sonographic and color Doppler features compared to nodular goiter. *J Ultrasound Med* 2015;34:317-23. <https://doi.org/10.7863/ultra.34.2.317>
13. Kim HC, Han MH, Kim KH, Jae HJ, Lee SH, Kim SS, Kim KH, Chang KH. Primary thyroid lymphoma: CT findings. *Eur J Radiol* 2003;46:233-9. [https://doi.org/10.1016/S0720-048X\(02\)00134-1](https://doi.org/10.1016/S0720-048X(02)00134-1)
14. Li XB, Ye ZX. Primary thyroid lymphoma: multi-slice computed tomography findings. *Asian Pac J Cancer Prev* 2015;16:1135-8. <https://doi.org/10.7314/APJCP.2015.16.3.1135>
15. Wang JH, Chen L, Ren K. Identification of primary thyroid lymphoma with medical imaging: A case report and review of the literature. *Oncol Lett* 2014;8:2505-8. <https://doi.org/10.3892/ol.2014.2542>
16. Shibata T, Noma S, Nakano Y, Konishi J. Primary thyroid lymphoma: MR appearance. *J Comput Assist Tomogr* 1991;15:629-33. <https://doi.org/10.1097/00004728-199107000-00019>
17. Choi JY, Lee KS, Kim HJ, Shim YM, Kwon OJ, Park K, et al. Focal thyroid lesions incidentally identified by integrated 18F-FDG PET/CT: Clinical significance and improved characterization. *J Nucl Med* 2006;47:609-15.
18. Stein SA, Wartofsky L. Primary thyroid lymphoma: A clinical review. *J Clin Endocrinol Metab* 2013;98:3131-38. <https://doi.org/10.1210/jc.2013-1428>
19. Walsh S, Lowery AJ, Evoy D, McDermott EW, Prichard RS. Thyroid lymphoma: Recent advances in diagnosis and optimal management strategies. *Oncologist* 2013;18:994-1003. <https://doi.org/10.1634/theoncologist.2013-0036>
20. Carbone PP, Kaplan HS, Musshoff K, Smithers DW, Tubiana M. Report of the Committee on Hodgkin's Disease Staging Classification. *Cancer Res* 1971;31:1860-1.
21. Pavlidis ET, Pavlidis TE. A Review of primary thyroid lymphoma: Molecular factors, diagnosis and management. *J Invest Surg* 2019;32:137-42. <https://doi.org/10.1080/08941939.2017.1383536>
22. 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;22:156-64. <https://doi.org/10.1093/annonc/mdq310>
23. Sun XS, Bay JO, Marcy PY, Hammoud Y, Lacout A, Michels JJ, et al. Treatment of primary thyroid lymphomas. *Bull Cancer* 2013;100:1031-42. <https://doi.org/10.1684/bdc.2013.1820>
24. Graff-Baker A, Roman SA, Thomas DC, Udelsman R, Sosa JA. Prognosis of primary thyroid lymphoma: Demographic, clinical, and pathologic predictors of survival in 1,408 cases. *Surgery* 2009;146:1105-15. <https://doi.org/10.1016/j.surg.2009.09.020>