

# Tiroid Papiller Kanseri ile Kronik Lenfositik Tiroidit Birlikteliği

## COEXISTENT THYROID PAPILLARY CARCINOMA WITH CHRONIC LYMPHOCYTIC THYROIDITIS

Dr. Reyhan ERSOY,<sup>a</sup> Dr. Kamile GÜL,<sup>a</sup> Dr. Birol KORUKLUOĞLU,<sup>b</sup> Dr. Pamir EREN ERSOY,<sup>c</sup> Dr. Raci AYDIN,<sup>d</sup> Dr. Cevdet AYDIN,<sup>a</sup> Dr. Ahmet DİRİKOÇ,<sup>a</sup> Dr. Oya TOPALOĞLU,<sup>a</sup> Dr. Olçay K. BELENLİ,<sup>e</sup> Dr. Serdar Nevzat UĞRAŞ,<sup>e</sup> Dr. Bekir ÇAKIR<sup>a</sup>

<sup>a</sup>Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları Kliniği, <sup>b</sup>2. Genel Cerrahi Kliniği, <sup>c</sup>3. Genel Cerrahi Kliniği, <sup>d</sup>1. Genel Cerrahi Kliniği, <sup>e</sup>Patoloji Kliniği, Ankara Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastanesi, ANKARA

### Özet

Tiroid kanseri ile lenfositik tiroidit arasındaki etiyolojik ilişki bir tartışma konusu olmaya devam etmektedir. Lenfositik tiroiditin neoplazma sekonder olarak mı geliştiği ya da tiroiditin tiroid kanseri için predispozan mı olduğu konusu hala açıklığa kavuşmamıştır. Kronik lenfositik tiroiditli hastalarda, tiroid kanseri insidansı konusunda pek çok seride çok farklı sonuçlar bildirilmiştir. Bu birliktelikte immünolojik ve otoimmün mekanizmaların rolü olduğu öne sürülmektedir. Biz papiller tiroid kanserli (PTK) hasta grubumuzda kronik lenfositik tiroidit varlığını araştırmayı ve bu birlikteliğin görüldüğü hastaların tümör özelliklerini belirlemeyi amaçladık.

Ankara Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastanesinde üç yıllık dönemde (2004-2007) medüller tiroid kanseri dışında, differansiye tiroid kanserleri nedeniyle operasyon uygulanmış olgu serimizi retrospektif olarak gözden geçirdik. Papiller tiroid kanseri nedeniyle opere edilen 58 hasta, cerrahi öncesi ve sonrası klinik verileri, laboratuvar testleri ve patolojik bulguları ile değerlendirildi.

Elli sekiz hastanın 16'sında tiroid kanseri ile birlikte lenfositik tiroidit birlikte görülmekte idi. Bu on altı hastada saptanan toplam 17 tümörün histopatolojik incelemesinde; 15 tümörde PTK, 2 tümörde PTK-foliküler varyant saptandı. Tümör boyutları 11 tümörde <10mm, 6 tümörde >10 mm idi.

Çalışma grubumuzda PTK ve lenfositik tiroidit birlikteliğini %27.6 (58 hastada 16 olgu) olarak saptadık. Bu çalışmada olgu serimiz sunuldu ve ilgili literatür gözden geçirildi.

**Anahtar Kelimeler:** Hashimoto hastalığı, tiroid kanseri, prevalans

### Abstract

The etiologic relationship between thyroid carcinoma and lymphocytic thyroiditis still remains a point of dispute, because it is unclear whether thyroiditis is induced secondarily by neoplasm. The incidence of thyroid carcinoma in chronic lymphocytic thyroiditis has been variously reported in many published series. The role of immunological and autoimmune mechanisms has been suggested about this topic. We aimed to evaluate the coexistent papillary thyroid carcinoma (PTC) with chronic lymphocytic thyroiditis, and described the tumor characteristics, in our patients with PTC.

We examined the relationship by retrospectively reviewing our series of patients treated for differentiated nonmedullary thyroid carcinoma at Ankara Atatürk Training and Research Hospital over a 3-year period (2004-2007). Fifty-eight patients with PTC undergoing surgery were examined. The clinical data, laboratory tests and pathologic findings performed before and after surgery were evaluated.

There were 16 patients of thyroid cancer associated with lymphocytic thyroiditis. Fifteen PTC and 2 PTC-follicular variant were determined in 17 tumors of 16 patients histopathologically. Tumor size were <10 mm in 11, and >10mm in 6 tumors.

We estimate the coexistence of PTC and lymphocytic thyroiditis in 27.6% (16 of 58) in our study group. In this study, we present our case series and also review the associated literature.

**Key Words:** Hashimoto disease, thyroid neoplasms, prevalence

Turkish Medical Journal 2007, 1:119-122

**D**ailey ve ark. tarafından ilk kez 1955'de tanımlandığından bu güne papiller tiroid kanseri (PTK) ve kronik lenfositik tiroidit

(Hashimoto tiroiditi) birlikteliği dikkat çeken ve tartışılan bir konu olmuştur.<sup>1</sup> Bu iki patolojinin birlikte bulunuş sıklığı konusunda %0.3-58 aralığında, oldukça farklı oranlar bildirilmiştir.<sup>2-12</sup> Bu geniş aralık, yapılan çalışmalarda etnik ve coğrafik özelliklere, cinsiyete, tiroidektomi yapılan hastaların seçimi ve histopatolojik yorumların farklılığına bağlanmıştır.<sup>7,8</sup> Bununla birlikte lenfositik tiroiditli hastalarda PTK görülme sıklığının genel popülasyona göre daha fazla

**Yazışma Adresi/Correspondence:** Dr. Reyhan ERSOY  
Ankara Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastanesi,  
Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları Kliniği,  
Bilkent, ANKARA  
roersoy@tnn.net

Copyright © 2007 by Türk Tıp Dergisi

Turkish Medical Journal 2007, 1

olduğu bilinmektedir.<sup>6,9</sup> Literatürde PTK ve lenfositik tiroidit birlikteliği konusunda Türk toplumuna ait veriye ise rastlanmamıştır.

Biz bu çalışmada, literatür bilgileri ışığında, PTK'li hasta grubumuzda kronik lenfositik tiroidit sıklığını araştırmayı ve bu gruptaki hastalarda tümör özelliklerini belirlemeyi amaçladık.

### Yöntem

Kasım 2004- Haziran 2007 tarihleri arasında Ankara Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları Bölümü, Tiroid Polikliniğine başvurmuş, yapılan laboratuvar tetkikleri, görüntüleme metodları (tiroid ultrasonografisi, sintigrafi) ve ultrasonografi eşliğinde yapılan tiroid ince iğne aspirasyon biyopsi (TİİAB) sonrasında tiroid hastalıkları konseyinde değerlendirilerek opere edilmiş ve histopatolojik inceleme sonrası PTK tanısı almış 58 hastanın verileri retrospektif olarak değerlendirildi. Operasyon sonrası tiroidektomi materyallerinin histopatolojik değerlendirilmesinde, tümör dışı alanlarda normal follikül yapısını bozan, germinal merkezli lenfosit infiltrasyonu ve/veya fibrozis alanları varlığı kronik lenfositik tiroidit olarak kabul edilmişti. Bu hastalarda yüksek tiroid otoantikör titreleri tanıyı doğruladı.

**Tablo 1.** Lenfositik tiroidit ve PTK birlikteliği olan hasta grubunun demografik ve klinik verileri.

PTK/ PTK+Lenfositik Tiroidit	58/16 (%26.7)
Erkek/ Kadın	1/15
Yaş ortalaması (Yıl)	42.4±13.5
Anti TPO Ab (IU/mL)	209.0±325.9
Anti Tg Ab (IU/mL)	442.4±860.0
TİİAB	
Malign sitoloji	3
Benign sitoloji	5
Şüpheli sitoloji	7
Hurtle hücre metaplazisi	1
Histopatoloji	
Papiller ca	15
Papiller ca+Folliküler varyant	2
Tek odak/ Multifokal yerleşim	15/1
Tümör boyutları (17 odak için)	
0-10 mm	11
> 10 mm	6

### Bulgular

PTK tanısı almış 58 hastanın histopatolojik değerlendirilmesinde PTK ile lenfositik tiroidit birlikteliği 16 olguda (%27.6) saptandı. Hasta grubunun demografik verileri ve operasyon öncesi laboratuvar verileri Tablo 1' de izlenmektedir.

Olguların 15'i kadın, 1'i erkek olup yaş ortalaması 42.4±13.5 yıl idi. Ortalama Anti TPO Ab: 209.0±325.9 IU/mL (normal değer: <10 IU/mL), Anti Tg Ab: 442.4±860.0 IU/mL (normal değer: <30 IU/mL) idi. Beş hasta lenfositik tiroidit tanısı ile L-Tiroksin tedavisi altında idi. Bu hastalarda ortalama TSH düzeyi 3.36±0.73 uIU/mL (normal değer aralığı: 0.4- 4.0 uIU/mL) idi. On bir hastaya ise lenfositik tiroidit tanısı ilk kez koyuldu. Yeni tanı alan hastalar ötiroid idi (TSH: 3.93±0.89 uIU/mL).

Üç hastada ultrasonografi eşliğinde uygulanan TİİAB sonrası yapılan sitolojik inceleme PTK ile uyumlu iken, 7 hastada şüpheli sitoloji mevcuttu. Beş olgunun sitolojik incelemesi "benign" olarak değerlendirilmekle birlikte nodüllerin ultrasonografik şüpheli görünümü (nodül sınırlarının düzensizliği, hipoekoik görünüm, punktat tarzda mikrokalsifikasyon alanları, intranodüler vaskularizasyon) nedeniyle<sup>13</sup> bu hastalara operasyon önerilmişti. Bir hastanın sitolojik incelemesi "Hurtle hücre metaplazisi" olarak raporlanmıştı.

Operasyon sonrası histopatolojik değerlendirmede, tümörün 15 hastada tek odakta, 1 hastada iki farklı odakta yerleşik olduğu belirlendi. Bu 17 tümörün 15'i PTK, 2'si PTK- folliküler varyant olarak değerlendirildi. Tümör boyutları, 11 lezyonda 0-1 cm arasında, 6 lezyonda 1 cm.den büyük idi.

### Tartışma

PTK' li hasta grubumuzda %27.6 oranında kronik lenfositik tiroidit saptanmıştır. Ülkemizin pek çok bölgesinde ileri ve orta derecede iyot eksikliği bulunmaktadır, ve yaklaşık son yirmi yıldır iyot profilaksisi uygulanmaktadır.<sup>14</sup> İyot yetersizliği differansiye ve anaplastik tiroid kanseri için bir risk faktörü iken, iyot profilaksisinin PTK insidansını arttırdığı bildirilmiştir.<sup>15</sup> Ayrıca iyotun lenfositik tiroidit gelişimi için bir etken olduğu epidemiyolojik ve deneysel çalışmalarda gösterilmiştir. Ülkemizde bu iki patolojinin gelişiminde iyotla ilişkili çevresel faktörlerin önemli rolü bulunmaktadır. Bu durumun

PTK ve lenfositik tiroidit birlikteliğinde saptadığımız yüksek oranın nedeni olabileceğini düşünmekteyiz. Ek olarak tümör boyutları, ultrasonografik değerlendirme ve sitoloji sonuçları göz önünde tutulduğunda, klinik yaklaşımımızın bu oran üzerinde etkili olduğu da söylenebilir. Çünkü PTK tanısı 11 olguda 10 mm altında olan nodüllerde saptanmıştır, ve toplam 6 olguda sitoloji malignite lehine olmamasına rağmen ultrasonografik görünüm nedeniyle hastalara operasyon önerilmiştir.

Lenfositik tiroiditli hastalarda PTK görülme sıklığının genel popülasyona göre daha fazla olduğu değişik serilerde bildirilmiştir.<sup>1-12</sup> PTK ve lenfositik tiroidit arasındaki etiyolojik ilişki halen tartışmalıdır. Tiroiditin neoplazm tarafından indüklenip indüklenmediği veya tiroiditin, kanser gelişimine zemin hazırladığı ihtimali hala açıklığa kavuşmamıştır. Bazı yayınlarda tiroidit zemininde kanser gelişiminin anlamlı olarak yüksek oranlarda olduğu bildirilmekle birlikte,<sup>16-18</sup> genel inanış lenfositik tiroiditin premalign bir lezyon olmadığı yönündedir.<sup>9</sup> Ayrıca histopatolojik olarak nonspesifik lenfositik infiltrasyon genellikle neoplazmla yan yanadır.<sup>3,7,8,19,20</sup> Bu bulgu bir başka hipotezin ortaya atılmasına neden olmuş ve kanser hücreleri tarafından salınan antijenik özellikteki maddelerin lenfositik infiltrasyona ve tiroidite neden olduğu düşünülmüştür.<sup>21</sup>

Lenfositik tiroidit ve tiroid kanseri ilişkisinin gözden geçirildiği bir derlemede, endemik guatr bölgelerinde iyot profilaksisinin etkisi ile lenfositik tiroidit ve tiroid kanseri insidansının arttığı; iyot alımının fazla olduğu bölgelerde, endemik guatr bölgelerine göre PTK' nin daha fazla görüldüğü; ayrıca iyottan zengin diyetin tavuk ve sığırcılarda deneysel otoimmün tiroidit modeli oluşturduğu epidemiyolojik ve deneysel çalışmalar ışığında bildirilmiştir.<sup>15</sup> Tiroidit ve PTK birlikteliğini yalnız iyot alımına bağlamak güçtür. Geniş serilerde ve farklı ırksal özellikleri taşıyan gruplarda yapılan epidemiyolojik çalışmalar iyot almından bağımsız PTK ve lenfositik tiroidit birlikteliğini ortaya koymuştur. Bununla birlikte hipotiroidi ile birlikte olan tiroiditte artan tiroid stimulan hormon (TSH) düzeylerine bağlı olarak folliküler epitel hücrelerinde proliferatif aktivitenin artmasının da PTK nedeni olabileceği bildirilmiştir.<sup>15</sup>

Geniş hasta gruplarında uzun süreli takipler sonucu yayınlanan çalışmalar, bu iki patolojinin birlikte

olduğu hastalarda nüks ve metastazların daha az görüldüğünü ve sağ kalım süresinin uzun olduğunu savunmaktadır.<sup>7-9,16</sup> PTK' lı 631 hastanın değerlendirildiği bir çalışmada 128 hastada lenfositik tiroidit zemininde PTK saptanmış (%20.3), bu hastaların TNM skorlarının diğer hastalara göre düşük olduğu bildirilmiş ve bunun nedeni olarak lenfositik cevabın tümörün büyüme ve metastaz yapma özelliğini sınırlandırması gösterilmiştir.<sup>9</sup> Bu çalışmanın ortalama 11 yıllık takip döneminde saptanan kanser nüksü ve mortalite oranları karşılaştırıldığında, kronik tiroiditin birlikte olduğu PTK' lı hasta grubunda diğer gruba göre anlamlı düşük sonuçlar elde edilmiştir. Araştırmacılar TNM evreleme sistemindeki risk faktörleri ile karşılaştırdıklarında, lenfositik tiroidit varlığının düşük risk faktörü olarak kabul edilebileceği sonucuna varmışlardır. Bu sonuç dokuyu infiltre etmiş lenfositlerin sitotoksik T hücreleri, Natural Killer (NK) hücreleri veya lenfokin aracılı öldürücü aktivite ile kanser hücrelerini de öldürmeleri hipotezi ile açıklanmaya çalışılmıştır. Anti-tümör lenfositler başta interlökin-1 (IL-1) olmak üzere, bazı sitokinleri sekrete ederek tümörün büyümesini engellemektedir.<sup>9,21</sup>

Sonuç olarak, tartışmalı veriler olmakla birlikte varılan nokta lenfositik tiroiditli hastalarda PTK görülme sıklığının genel popülasyona göre daha fazla olduğudur.

#### KAYNAKLAR

1. Dailey ME, Lindsay S, Shaken R. Relation of thyroid neoplasms to Hashimoto's disease of the thyroid gland. Arch Surg 1955;70:291-7.
2. Woolner LB, McConaley WM, Beahrs OH. Struma lymphomatosa (Hashimoto's thyroiditis) and related thyroid disorders. J Clin Endocrinol Metab 1959;19:53-83.
3. Hirabayashi RN, Lindsay S. The relation of the thyroid carcinoma and chronic thyroiditis. Surg Gynecol Obstet 1965;121:243-52.
4. Crile Jr G. Struma lymphomatosa and carcinoma of the thyroid. Gynecol Obstet Invest 1978;147:350-2.
5. Segal K, Ben-Bassat M, Avraham A, Har-El G, Sidi J. Hashimoto's thyroiditis and carcinoma of the thyroid gland. Int Surg 1985;70:205-9.
6. DeGroot LJ, Kaplan EL, McCormick M, Straus FH. Natural history, treatment, and course of papillary thyroid carcinoma. J Clin Endocrinol Metab 1990;71:414-24.
7. Matsubayashi S, Kawai K, Matsumoto Y. The correlation between papillary thyroid carcinoma and lymphocytic infiltration in the thyroid gland. J Clin Endocrinol Metab 1995;80:3421-4.
8. Kashima K, Yokoyama S, Noguchi S. Chronic thyroiditis as a favorable prognostic factor in papillary thyroid carcinoma. Thyroid 1998;8:197-202.

9. Loh KC, Greenspan FS, Dong F, Miller TR, Yeo PPB. Influence of lymphocytic thyroiditis on the prognostic outcome of patients with papillary thyroid carcinoma. *J Clin Endocrinol Metab* 1999;84:458-63.
10. Tamimi DM. The association between chronic lymphocytic thyroiditis and thyroid tumors. *Int Surg Pathol* 2002;10: 141-6.
11. Pisanu A, Piu S, Cois A, Uccheddu A. Coexisting Hashimoto's thyroiditis with differentiated thyroid cancer and benign thyroid diseases: indications for thyroidectomy. *Chir Ital* 2003;55:365-72.
12. Intidhar LS, Chhbouni AM, Kraiem T, Attia N, Gritli S, El May A, Ben Slimane F. Thyroid carcinoma and Hashimoto's thyroiditis. *Ann Otolaryngol Chir Cervicofac* 2006;123:175-8.
13. AACE/AME Task Force on Thyroid Nodules, American Association of Clinical Endocrinologists and Associazione Medici Endocrinologi Medical Guidelines for Clinical Practice for the diagnosis and management of thyroid nodules. *Endocr Pract* 2006, 12: 65-102.
14. Erdoğan G, Erdoğan MF, Emral R. Iodine status and goiter prevalence in Turkey before mandatory iodization. *J Endocrinol Invest* 2002;25:224-8.
15. Okayasu I. The relationship of lymphocytic thyroiditis to the development of thyroid carcinoma. *Endocr Pathol* 1997;8: 225-30.
16. Ott RA, Calandra DB, McCall AR, Shah KH, Lawrence AM, Paloyan E. The incidence of thyroid carcinoma in patients with Hashimoto's thyroiditis and solitary cold nodules. *Surgery* 1985;98:1202-6.
17. Ott RA, McCall AR, McHenry C. The incidence of thyroid carcinoma in Hashimoto's thyroiditis. *Am Surg* 1987;53:442-5.
18. Okayasu I, Fujiwara M, Hara Y, Tanaka Y, Rose NR. Association of chronic lymphocytic thyroiditis and thyroid papillary carcinoma. *Cancer* 1995;76:2312-8.
19. Kamma H, Fujii K, Ogata T. Lymphocytic thyroiditis in juvenile thyroid carcinoma. *Cancer* 1988;62:1988-93.
20. Selzer G, Kahn LB, Albertyn L. Primary malignant tumor of the thyroid gland: a clinicopathologic study of 254 cases. *Cancer* 1977;40:1501-10.
21. Bagnasco M, Venuti D, Paolieri F, Torre G, Ferrini S, Canonica GW. Phenotypic and functional analysis at the clonal level of infiltrating T lymphocytes in papillary carcinoma of the thyroid: prevalence of cytotoxic T cells with natural killer-like or lymphokine-activated killer activity. *J Clin Endocrinol Metab* 1989;69:832-6.