

Primarni maligni limfom štitnjače Prikaz slučaja

**Nedeljko Topuzović, Ante Trošić, Jasna
Grdić i Juraj Smoje**

Prikaz slučaja
UDK 616.441-006.44
Prispjelo: 5. sliječna 1989.

Odjel za nuklearnu medicinu i Odjel za patologiju Opće
bolnice Osijek

Opisan je slučaj primarnog malignog limfoma štitnjače, udruženog sa kroničnim limfocitarnim tireoiditisom, koji se odlikovao brzim tokom i diseminacijom procesa. Citološki je postavljena sumnja na maligni proces, dok je točna dijag-

noza dokazana patohistološkim pregledom ekstirpirane štitnjače.

Uz osvrt na literaturu, ukazano je na bitne kliničke, dijagnostičke, terapijske i prognostičke odlike tumora.

Ključne riječi: limfomi, tiroidni tumori

Primarni maligni limfom štitnjače (PMLS) je rijedak tumor koji se javlja u 1,6%-5% svih neoplazmi štitnjače.^{17, 19} Međutim, zadnjih godina je povećan interes za PMLS i češće je predmet istraživanja.^{1, 4, 5, 6, 13, 14, 15, 21} Povećan interes za istraživanje PMLS je rezultat povezanosti PMLS i kroničnog limfocitarnog tireoiditisa (Hashimotov tireoiditis), dometa aspiracione citološke punkcije u dijagnostici bolesti štitnjače, teškoća koje predstavlja citolozima i patolozima u diferencijalnoj dijagnostici, ali i saznanja da radna dijagnoza bolesti poboljšava prognozu. Ipak, zbog svoje relativne rijetkosti teško je za mnoge centre sakupiti dovoljan broj slučajeva za preglednu obradu.

Na osnovu prikaza bolesnika, cilj ovog rada je, uz osvrt na literaturu, ukazati na bitne kliničke, dijagnostičke, terapijske i prognostičke odlike tumora.

PRIKAZ BOLESNIKA

Bolesnica R. M., stara 74. godine, iz Osijeka, upućena je na pregled i obradu u Centar za bolesti štitnjače početkom 1986. godine zbog zadebljanja na vratu i osjećaja gušenja unazad 3 mjeseca.

Porodična anamneza: njena sestra je prije 20 godina operirana zbog guše, a kontrolira se u Centru od 1973. godine zbog kroničnog limfocitarnog tireoiditisa.

Osobna anamneza: bolesnica navodi da je prije 30 godina operirana zbog ciste na jajniku. Kasnije ginekološke kontrole uredne. Inače je do ove bolesti bila uvijek zdrava.

Sadašnja bolest: Unazad 3 mjeseca primjećuje zadebljanje više s lijeve strane vrata i čini joj se da se zadebljanje postepeno povećava. Tek povremeno ima smetnje pri gutanju i osjećaj gušenja u predjelu vrata. Bolove nije imala. Ne navodi smetnje i znakove koji bi upućivali na poremećeni metabolizam.

Klinički nalaz: u dobrom je općem stanju i odaje utisak lakog bolesnika. Palpacijom štitnjače nade se neravniji nodus u lijevom režnju štitnjače, veličine manjeg oraha. Nodus je tvrdje konzistencije, neravnije površine, pokretan pri gutanju, slobodan prema okolini i prema podlozi, lakše je osjetljiv pri palpaciji. Desni režanj nije bio zadebljan. Ne nalazi se popratne adenopatije. Ostali klinički status je bio uredan.

Učinjene pretrage: vrijednosti tiroksina i trijodtironina u serumu su u eutireoidnom području, TSH 14,1 uIU/l. Scintigram štitnjače s Tc99m: hladna zona u lijevom režnju štitnjače, dok je desni režanj homogeno prikazan. Dijasko-

pija traheje: traheja je u visini C VII-Th I kralješka, diskretno je dislocirana u desno, a volumen uži za 5 mm. Nema znakova traheomalacije. Aspiraciona citološka punkcija čvora (slika 1): nešto E, manje nakupine stanica djelomice razorenih i izduženih jezgara, mrežaste strukture kromatina. Mjestimice su stanice očuvane, s oskudnom oštro ograničenom citoplazmom i voluminoznom svijetloljubičastom jezgrom. Između toga se nalaze nakupine hiperkromnih stanica, nepravilno uleknute jezgre i tamnoplave citoplazme. Osim ovih, nalaze se po cijelom preparatu sitne, tamno obojene, okrugle jezgre, koje odgovaraju limfocitima. Između stanica nalazi se intercelularna vakuolizirana plavo obojena masa.

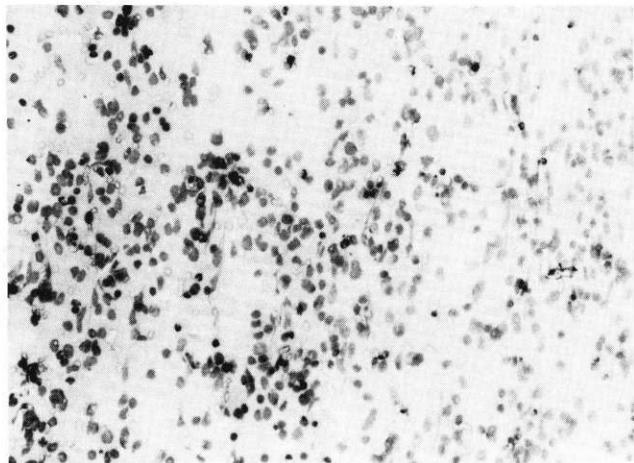
Na osnovu ovih nalaza i citološki suspektog malignog tumora, bolesnica se poziva na bolničko ispitivanje radi diferenciranja prirode čvora i evaluacije tiroidnog hormonalnog statusa.

Međutim, bolesnica dolazi tek nakon 1 mjesec. Žali se na umor, otežano disanje, podražajni kašalj i lakši gubitak na težini. Primjećuje porast zadebljanja na vratu. Klinički nalaz: bolesnica odaje utisak težeg bolesnika, čujno i s naporom diše. Sada se uočava porast čvora u lijevom režnju štitnjače, te veće zadebljanje desnog režnja u obliku čvora veličine šljive. Hitno su učinjene pretrage: Rtg pluća i srca: hipertonički konfigurirano srce uvećane sjene, produženog transversalnog dijametra za oko 2,5 cm, s izraženom dilatacijom supravavularno, te descendentnog dijela aorte. Frenikokostalni sinusi b.o. Dijaskopija traheje: traheja je u visini C VII do Th I, a dislocirana je u desno za 1 cm, a kod Valsalving i Müllerovog pokusa lumen znatno varira i gotovo kolabira.

Zbog traheomalacije i ugrožene ventilacije, bolesnica se hitno premješta na Kirurški odjel radi operativnog zahvata, a pod sumnjom na anaplastični karcinom štitnjače. Poslije preoperativne pripreme, u aprilu 1986. godine, bolesnici je učinjena totalna ekstirpacija štitnjače.

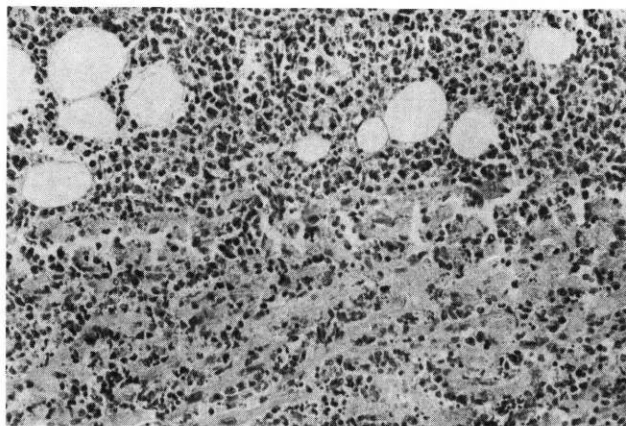
Intraoperativni nalaz: nade se infiltrirana i atherentna okolna muskulatura, desni režanj štitnjače je čvorast i tvrd, relativno manji, lijevi režanj tvrd veličine kokošjeg jajeta, štitnjača infiltrira prednju stijenku traheje koja je sužena. Zbog suženja traheje učinjena je traheotomija.

Patohistološki nalaz: štitnjača je velika 7,5 × 5 × 4 cm, težine 80 grama, u lijevom režnju su 2 čvora veličine 3 cm i 1 cm u promjeru. Mikroskopski su čvorovi građeni od stanica koje su veće od zrelih limfocita, jezgre su im relativno krupne, okrugle, ili ovalne, s jednim ili više najčešće periferno smještenih nukleola. Dosta stanica je u fazi diobe. Brojne izolirane stanice su nekrotične. Ostalo tkivo je znatno izmi-



SLIKA 1.

Preparat citološke punkcije čvora: hiperkromne stanice nepravilno uleknutih jezgri. Sitne, tamno obojene jezgre odgovaraju limfocitima



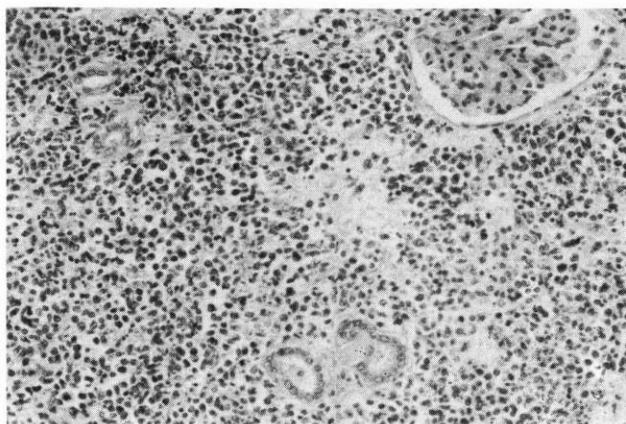
SLIKA 4.

Masa atipičnih limfocita prožima subepikardijalno masno tkivo (gore) i miokard. (Hemalaun-eozin, $\times 260$)



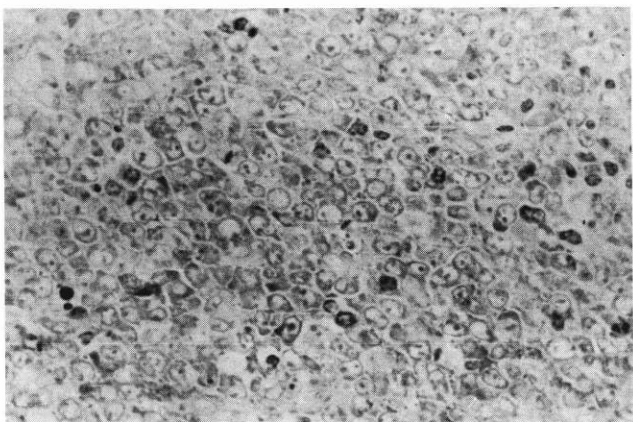
SLIKA 2.

Rubna zona između tumorskog tkiva (gornja polovina mikrofotografije) i limfomatozne strume. Atrofični folikuli obloženi oksifilnim stanicama zauzimaju lijevi donji ugao. (Hematoksilin-eozin, $\times 260$)



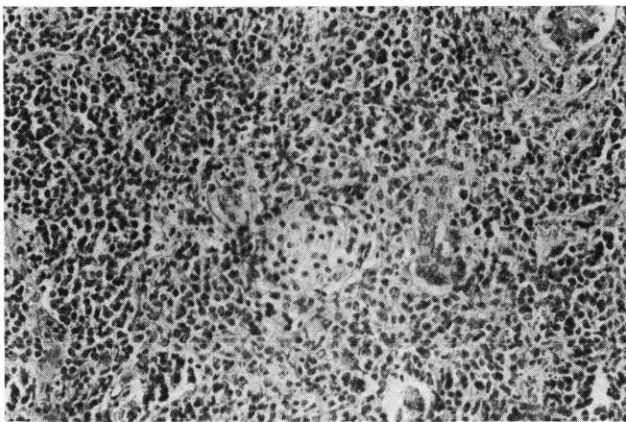
SLIKA 5.

Kanalici kore bubrega su atrofični, široko razmaknuti atipičnim limfocitima. (Hemalaun-eozin, $\times 260$)



SLIKA 3.

Tumorske stanice okruglih ili ovalnih jezgara s jednim ili više uglavnom perifernih nukleola. Brojne nekrotične stanice piknotičkih jezgara. (Giemsa, $\times 650$)



SLIKA 6.

Masa tumorskih stanica između duktula, a samo atrofičan Langerhansov otočić u sredini mikrofotografije otkriva da se radi o tkivu gušterače (Hemalaun-eozin, $\times 260$)

jenjenog izgleda, lobuli žljezdane parenhima su široko razmaknuti gustim infiltratima limfocita i plazma stanica, a građeni su od sitnih folikula obloženih krupnim oksifilnim stanicama, ispunjeni su gustim koloidom. Nalaze se i krupni germinativni centri (slika 2. i 3).

Histološka dijagnoza: Struma lymphomatosa (Hashimoto) et lymphoma malignum centroblasticum diffusum (high grade) lobi sinistri gl. thyreoideae.

Postoperativni tok je bio uredan, šesti postoperativni dan se tubus zamjenjuje metalnom kanilom, rana cijeli pp. Pri mijenjanju kanile i zatvaranja vidi se da je fonacija uredna. Kanila se kod bolesnice ostavlja i bolesnica se premešta na Odjel za onkologiju. Uvedena je supstitucija s 1 tabletom Vobenola. Na onkološkom odjelu je nastavljeno liječenje iradiacionom terapijom. Aplicirana je totalna doza na područje vrata od 57 Gy. Konzilijarno je na onkologiji odlučeno da se ne apliciraju citostatici.

Bolesnica se nakon izlaska iz bolnice kontrolira u Centru za bolesti štitnjače. Uz zadovoljavajuće opće stanje, na kontrolama se nalazi uredna supstitucija s 1 tabletom Vobenola.

Pod slikom kardiorespiratorne insuficijencije bolesnica umire u ožujku 1987. godine.

Obdukcioni nalaz: uzrok smrti je obostrana plućna tromboembolija. Srce je povećano s opsežnom infiltracijom masnog tkiva i miokarda atipičnim limfoidnim stanicama. Tumorsko tkivo zahvaća oba bubrega, gušteraču, limfne čvorove uz trbušnu aortu, retroperitonealno masno tkivo i lijevi ureteri (slika 4, 5, 6).

RASPRAVA

Dijagnoza PMLŠ donesena je prvenstveno na osnovi patohistološkog nalaza ekscirpirane štitnjače. Klinička slika naglog porasta štitnjače s kompresijom traheje i traheomalacijom, te ugroženom respiracijom ukazivala je na brzo rastući maligni proces. Povećanje štitnjače, nodularno ili difuzno, promuklost, disfagija i gušenje su najčešći klinički simptomi koji se javljaju ovisno o dužini trajanja bolesti.^{3, 4, 6, 11, 13, 14, 23} Bol u vratu je rijetka, dok se opstruktivni simptomi, pomak traheje i paraliza glasnica javljaju u brzo rastućeg tumora. Dok se scintigrafski ne može razlikovati maligna od benigne lezije u hladnom čvoru, aspiracionom citološkom punkcijom potvrđena je sumnja na maligni proces. Značaj i dometi aspiracione citološke punkcije u dijagnostici bolesti štitnjače su vrlo dobro poznati.^{7, 12, 16} Citološka punkcija pod kontrolom ultrazvuka omogućava uzimanje materijala s jednog ili više suspektnih mjesta.² Dok je prema većini autora nalaz limfoma u punktat u štitnjače vrlo rijedak,^{7, 16} Hamburger i suradnici otkrivaju citološki limfom u 17 od 28 bolesnika sa verificiranim PMLŠ, te smatraju da se bolest može rano otkriti citološkom punkcijom.⁶ Suspektan citološki nalaz je indikacija za otvorenu biopsiju tkiva s patohistološkom analizom, koja će diktirati eventualni širi kirurški zahvat. Poseban problem u ranoj dijagnostici PMLŠ predstavlja razlikovanje kroničnog limfocitarnog tireoiditisa, naročito nalaz fokalnog limfocitarnog tireoiditisa gdje scintigrafski nalazimo hladan čvor.^{3, 6, 12, 13} Proliferacija stanica limfocitnog reda kod kroničnog tireoiditisa teško se citološki može izdiferencirati od primarnog limfoma štitnjače. Ponekad i histološka dijagnostika može biti također vrlo teška. Drugi je problem diferencijacija limfoma od nediferenciranog, ili slabo diferenciranog karcinoma zbog različitog terapijskog pristupa. Imunocitoke-mijske i imunohistokemijske metode u dokazivanju limfocitnog, odnosno epitelnog porijekla tumora omogućavaju sigurno razdvajanje ta dva entiteta u slučajevima gdje ih je nemoguće morfološki razlikovati.^{15, 21} Sigurno da ove metode mnogo doprinose ranoj dijagnostici tumora.

Značajna udruženost PMLŠ i kroničnog limfocitarnog tireoiditisa utvrđena je od strane mnogih autora.^{1, 3, 5, 6, 13, 18} Iako je moguće da maligni limfom u štitnjači dovodi do razvoja tireoiditisa, razumnije je pretpostaviti da kronični limfoiditis predisponira razvoju PMLŠ. Dugotrajna imunološka stimulacija u kroničnom limfoiditisu udružena je s povećanom incidencijom limfoma. Utvrđeni rizik

za razvoj PMLŠ u bolesnika s kroničnim tireoiditisom je 67 puta veći, odnosno 80 puta veći u odnosu na kontrolu u studijama Holmsa i suradnika,⁸ te Aozasa i suradnika.¹ Takvi nalazi su analogni kod javljanja ostalih Non-Hodgkin limfoma na imunološki izmijenjenom terenu.^{10, 24}

PMLŠ se javlja u poznijim godinama i češći je u žena.^{4, 13} Ipak, Hamburgerova studija pokazuje da bolest zahvaća i mlade ljude (1/4 bolesnika je bila ispod 40 godina), nalazi odnos 5:8 kod muškaraca i žena mlađih od 60 godina, a jedino kod starijih bolesnika je odnos 5:1 u korist žena.⁶

U pogledu liječenja bolesti, zbog njene relativne rijetkosti nemoguće je bilo kojoj ustanovi predložiti isključivi stav. Mnogi autori na prvo mjesto stavljaju radioterapiju, koja je dostatna ako je bolest ograničena na vrat, dok se kirurška terapija provodi samo u slučaju kompresivnog sindroma.^{1, 6, 13, 20} Slično se dobri terapijski rezultati radioterapijom vidaju i kod ostalih limfoma. Ipak, mnogi bolesnici su prvo liječeni kirurškom terapijom, i to zbog teškoća u postavljanju prave dijagnoze preoperativno. U slučaju diseminacije bolesti provodi se sličan tretman kao i kod ostalih diseminiranih limfoma, što uključuje utvrđivanje proširenosti bolesti, intenzivnu radioterapiju i multiplu kemoterapiju.²³

Dokazivanju različitih tipova PMLŠ u literaturi nedostaje uniformnost, jer postoji više klasifikacija (Rappaport, Kiel, Lukas, Lenert, klasifikacija WHO). Za kliničku upotrebu Non-Hodgkin limfomi su podijeljeni u one sa niskim, srednjim i visokim stupnjem rizika.^{9, 22} Međutim, veći praktični značaj na terapiju određivanjem tipa limfoma nije se uspio dokazati, jer su svi radiosenzitivni.

Zbog svoje rijetkosti i malog broja slučajeva, s jedne strane, i mnogo faktora koji utiču na prognozu, s druge strane, nemoguće je donijeti čvrste zaključke u odnosu na faktore o kojima ovisi preživljavanje. U slučaju ograničenja tumora samo na štitnjaču, prognoza je daleko bolja, a loša ako se bolest proširi. Ako je bolest ograničena, 5-godišnje preživljavanje je više od 75 do 85% i rapido pada ako dođe do diseminacije procesa.^{3, 11, 18, 23} Zbog toga je važno rano otkriti tumor.

ZAKLJUČAK

PMLŠ se klinički odlikuje kratkom povijesti bolesti, brzim rastom, s kompresijom okolnog tkiva.

Kauzalno je povezan s kroničnim limfocitarnim tireoiditisom, i citološki ga je često vrlo teško diferencirati. Pri povećanju štitnjače na terenu kroničnog tireoiditisa treba misliti i na ovu rijetku bolest, jer rana dijagnoza bolesti direktno utiče na izbor terapije i poboljšava prognozu bolesti.

LITERATURA

1. Aozasa K, Ueda T, Katagiri S, Matsuzuka F, Kuma K, Yonezawa T. Immunologic and immunohistologic analysis of 27 cases with thyroid lymphomas. *Cancer* 1987; 60:969–73.
2. Bence-Zigman Z, Tomić Brzac H, Črepinko I, Simonović I, Radetić M, Kosanović S, Sarčević B, Ugarković B. Comparison of echographic and cytological findings of thyroid nodules with pathohistology. Proceedings of the Sixth Congress of the European Federation of Societies for Ultrasound in Medicine and Biology, Helsinki, June 14–18, 1987:252.
3. Burke JS, Butler JJ, Fuller LM. Malignant lymphomas of the thyroid. A clinical pathologic study of 35 patients including ultrastructural observations. *Cancer* 1977; 39:1587–602.
4. Chak LY, Hoppe RT, Burke JS, Kaplan HS. Non-Hodgkin's lymphoma presenting as thyroid enlargement. *Cancer* 1981; 48:2712–16.
5. Grimley RP, Oates GP. The natural history of malignant thyroid lymphomas. *Br J Surg* 1980; 67:475–7.
6. Hamburger JJ, Miller JM, Kini SR. Lymphoma of the thyroid. *Ann Int Med* 1983; 99:685–93.
7. Hawkins F, Bellido D, Bernal C, Rigopoulou D, Valdepenas MP, Lazaro E, Peres Barrios A, Augustin P. Fine needle aspiration biopsy in the diagnosis of thyroid cancer and thyroid disease. *Cancer* 1987; 59:1206–9.
8. Holmes LE, Blomgren H, Lowhagen T. Cancer risk in patient with chronic lymphocytic thyroiditis. *N Engl J Med* 1985; 312:601–4.
9. Jovanović V. Učestalost Non-Hodgkin limfoma na osnovu savremene histološke klasifikacije. *Srp Arh Celok Lek* 1985; 113:963–71.
10. Lukes RJ, Parker JW, Taylor CR, Tindie BH, Crawford AD, Lincoln TL. Immunologic approach to non-Hodgkin's lymphoma and related leukemias. An analysis of the results of multiparameter studies of 425 cases. *Semin Hematol* 1978; 15:322–51.

11. Maurer R, Taylor CR, Terry R, Lukes RJ. Non-Hodgkin lymphomas of the thyroid. A clinico-pathological review of 29 cases applying the Lukes-Collins classification and an immunoperoxidase method. *Virch Arch A Path Anat Histol* 1979; 383:293-317.
12. Miller JM, Hamburger JJ, Kini S. Diagnosis of thyroid nodules. Use of fine-needle aspiration and needle biopsy. *JAMA* 1979; 241:481-4.
13. Rasbach DA, Mondschein MSM, Harris NL, Kaulman DS, Wang C. Malignant lymphoma of the thyroid gland: A clinical and pathologic study of twenty cases. *Surgery* 1985; 98:1166-9.
14. Quilichini R, Gastaut JA, Henry JF, Aubert L, Chaffanjon P, Horschowski N. Le lymphome malin primitif de la thyroïde. A propos de quatre données actuelles. *Sem Hop Paris* 1987; 63:1586-9.
15. Schmid KW, Kröll M, Holstädter F, Ladurner D. Small cell carcinoma of the thyroid. A reclassification of cases originally diagnosed as small cell carcinomas of the thyroid. *Path Res Pract* 1986; 181:540-3.
16. Schwartz AE, Nicburgs HE, Davics TF, Gilbert PL, Friedman EW. The place of fine needle biopsy in the diagnosis of nodules of the thyroid. *Surg Gynecol Obstet* 1982; 155:54-7.
17. Selzer G, Kahn LB, Albertson L. Primary malignant tumors of the thyroid gland. A clinicopathologic study of 254 cases. *Cancer* 1977; 40:1501-10.
18. Sirotek DK, Segal RL. Primary lymphomas of the thyroid gland. *JAMA* 1979; 242:1743-6.
19. Staunton HD, Greening WP. Clinical diagnosis of thyroid cancer. *Br Med J* 1973; 4:532-5.
20. Taylor I. Malignant lymphoma of the thyroid. *Br J Surg* 1976; 63:932-3.
21. Tabler A, Maurer R, Hedinger CE. Undifferentiated thyroid tumors of diffuse small cell type. Histological and immunohistochemical evidence for their lymphomatous nature. *Virchows Arch (Pathol Anat)* 1984; 404:117-26.
22. Wang Y. Classification of Non-Hodgkin's lymphoma. *AJR*, 1986; 147:205-8.
23. Williams ED. Malignant lymphoma of the thyroid. *Clin Endocrinol Metab* 1981; 10:379-89.
24. Zulman J, Jaffe R, Tatal N. Evidence that the malignant lymphoma of Sjogren's syndrome is a monoclonal B-cell neoplasm. *N Eng J Med* 1978; 299:1215-20.

Abstract

PRIMARY MALIGNANT LYMPHOMA OF THE THYROID GLAND (A CASE REPORT)

Nedeljko Topuzović, Ante Trošić, Jasna Grdić and Juraj Smoje

Department of Nuclear Medicine and Department of Pathologic Anatomy General Hospital Osijek

A case of primary lymphoma of the thyroid gland, associated with chronic lymphocytic thyroiditis is presented. The lymphoma was characterized by rapid progression and dis-

semination into the gastrointestinal tract. The cytological finding (by fine needle aspiration biopsy) was suspect malignant and the exact diagnosis was provided by pathohistological examination of the tissue, obtained by surgical extirpation of the thyroid.

The essential clinical, diagnostic, therapeutic and prognostic characteristics of the tumor are pointed to, with a review of references.

Key words: thyroid neoplasms, lymphoma

Received: January 5th, 1989