

LIMFOMI ŠTITASTE ŽLEZDE (prikaz 3 slučaja)

*Milena Mitrović, Milica Medić – Stojanoska, Jovanka Radosavljević,
Nebojša Rajić, Ivana Urošević, Radovan Cvijanović, Zoran Đermanov,
Stevan Popović, Ljiljana Todorović – Dilas*

S a ž e t a k: Iako maligni tumori štitaste žlezde predstavljaju najčešće maligne tumore endokrinog sistema, oni čine svega oko 1% svih malignih tumora. Oko 5% malignih tumora štitaste žlezde otpada na maligne limfome, pri čemu se najčešće radi o Non Hodgkin limfomima, koji u oko 30 % slučajeva imaju ektranodalnu lokalizaciju, a jedna od najčešćih je upravo lokalizacija u štitastoj žlezdi. Učestalost malignih limfoma je najveća u životnoj dobi posle 50 g., češće se javljaju kod osoba ženskog pola, što se dovodi u vezu sa većom učašalošću hroničnog limfocitnog tireoiditisa u ženskoj populaciji. Klinički se ispoljavaju pojavom strume, naglim rastom strume u kratkom vremenskom periodu uz kompresivne tegobe tipa dispnee, disfagije, disfonije, itd. U dijagnostici oboljenja koriste se standardne dijagnostičke procedure (UZ, FNA, scintigrafija, scintigrafija sa 67-Ga), dok se CT i PET koriste u proceni stadijuma bolesti. U velikom broju slučajeva, a naročito kod udrženosti sa hroničnim tireoiditisom, navedene dijagnostičke procedure mogu biti insuficijentne za postavljanje dijagnoze, tako da je imunofenotipizacija materijala dobijenog bilo FNA ili biopsijom neizostavna za postavljanje dijagnoze bolesti. Terapija zavisi od stadijuma bolesti, tako da se totalna tireoidektomija preporučuje samo kod I stadijuma, odnosno kada je bolest lokalizovana unutar štitaste žlezde. U svim drugim situacijama preporučuje se polihemioterapija u kombinaciji sa radioterapijom, dok je poslednjih godina u primeni i terapija monoklonskim anti CD 20 anti-limfocitnim antitelima.

K l j u č n e r e č i: limfom, štitasta žlezda.

S u m m a r y: *Although malignant tumours of the thyroid gland are the most frequent malignant tumours of the endocrine system, they make only about 1% of all malignant tumours. About 5% of malignant tumours of the thyroid gland are malignant lymphoma, most of them often being Non Hodgkin lymphoma which in about 30% of cases have extra nodal localisation. One of the most often localisation is the one in the thyroid gland. The malignant lymphoma appears usually at the age of after 50, more common in women, which is usually related to the frequency of chronic lymphocyte thyroiditis in female population. Clinical symptoms are goitre, enlargement of goitre in a short period of time, with compressive symptoms*

Klinički centar Novi Sad
Institut za interne bolesti,
Klinika za endokrinologiju, dijabetes i bolesti metabolizma
Novi Sad, ul. Hajduk Veljkova 1-3
E-mail: lukans@neobee.net

like dyspnea, dysphagia, dysphonia, etc. To diagnosis the disease, standard diagnostic procedures are used (US, FNA, scintigraphy, scintigraphy with 67- Ga), while CT and PET are used in evaluation of the disease stage.

In a large number of cases, especially in those appearing together with chronic thyroiditis, the named diagnostic procedures can be insufficient for making a diagnosis, so immunophenotypisation of the material from FNA or by bopsy is inevitably in making a diagnosis. The therapy depends on the stage of the disease so the total thyroidectomy is recommended only in the first stage, i.e. when the disease is localised only to the interior of the thyroid gland. In all other cases, polychemotherapy combined with radiotherapy is recommended, while recently monoclonic anti CD 20 anti lymphocyte antibody therapy has been applied.

Key words: lymphoma, thyroid gland.

Uvod

Maligni tumori štitaste žlezde čine svega 1% od svih novootkrivenih maligniteta, a s druge strane predstavljaju najčešće maligne tumore endokrinog sistema. Preko 95 % malignih tumora štitaste žlezde otpada na karcinome, dok limfomi štitaste žlezde čine do 5 % malignih tumora štitaste žlezde (1).

Oko 30% limfoma ima ektranodalnu lokalizaciju i jedna od najčešćih lokalizacija je upravo u štitastoj žlezdi. Limfomi štitaste žlezde se oko 3 puta češće javljaju u ženskoj populaciji, što se dovodi u vezu sa većom učestalošću hroničnog limfocitnog tireoiditisa kod žena, i najčešće se javljaju kod osoba prosečne starosti preko 50 g. (kao i limfomi druge lokalizacije).

Etiopatogeneza limfoma štitaste žlezde, uostalom kao i etiopatogeneza drugih malignih tumora je nedovoljno poznata. Literaturni podaci navode da ne postoji jasna povezanost sa iradijacijom vrata (kao što je to slučaj sa papilarnim Ca), nejasna veza sa virusnim infekcijama (HIV, HTLV, citomegalo), dok je s druge strane dokazana jasna udruženost sa hroničnim limfocitnim tireoiditisom (2). Udruženost sa hroničnim limfocitnim tireoiditisom se po nekim podacima kreće se manje od 40 %, a po nekim autorima čak i do 100%, bilo da bolesnik daje podatak da godinama unazad zna za dijagnozu tireoiditisa, bilo da se u ređim slučajevima istovremeno razvija i tireoiditis i limfom. Smatra se da hronična Ag stimulacija, sekundarno u autoimunim bolestima dovodi do aktivacije limfocita, njihove proliferacije, te eventualno mutacije uz nastanak limfoma.

Limfomi štitaste žlezde se kao i limfomi drugih lokalizacija mogu podeliti na non Hodgkin limfome – koji su češći i Hodgkin limfome, a oba tipa limfoma na B i T ćelijske limfome (B limfomi češći u štitastoj žlezdi) . U zavisnosti od primarnog ishodišta tumora limfomi se mogu podeliti na primarne (potiču iz same štitaste žlezde) i sekundarne (kada tokom ektranodalnog širenja tumora dođe i do sekundarnog zahvatanja i tiroidnog tkiva).

Patohistološki se može govoriti o difuznom i nodoznom tipu, makro, mikroćelijskom i mešanim tipovima limfoma štitaste žlezde (najčešće je difuzni krupno ćelij-

ski tip non Hodgkin B ćelijskog limfoma) (3). U histološkom preparatu se nalazi monomorfan ćelijski infiltrat koji se nekada teško može razlikovati od drugih malignih tumora sa sitnoćelijskom komponentom, posebno anaplastičnih Ca, medularnih i folikularnih Ca. Posebno je teška histološka dijagnoza kod udruženosti sa limfocitnim tireoiditisom, kada se definitivna diferencijacija može uraditi jedino imunofenotipizacijom.

Dijagnostika: Klinički se limfomi štitaste žlezde ispoljavaju strumom (100%), naglim porastom strume u relativno kratkom periodu (78%) – ovakav nagli rast strume jedino daju anaplastični Ca štitaste žlezde (4), kompresivnim tegobama (disfagija, promuklost), hipotireoidizmom (25%).

Od laboratorijskih parametara osim poremećaja funkcije štitaste žlezde (25%), prisutan je i pozitivan titar TgAt (68%), MAT (34%), povišene vrednosti enzima LDH i povišene vrednosti beta 2 mikroglobulina (5).

Od morfoloških dijagnostičkih metoda na raspolaganju su nam UZ dijagnostika uz FNA i citološku dijagnostiku (6) koja, posebno kod udruženosti sa hroničnim tireoiditisom, ponekad može da bude insuficijentna (pozitivan nalaz se dobija u oko 78%) zbog čega se preporučuje i imunofenotipizacija (7) citološkog materijala. Time se smanjuje potreba za biopsijom širokom iglom ili otvorenom biopsijom. Od ostalih metoda koriste se scintigrafija štitaste žlezde sa ¹³¹I, scintigrafija sa galijumom (67 - Ga scan), dok CT i PET (pozitronska emisiona tomografija) imaju značaj prvenstveno u proceni stadijuma bolesti i donošenja odluke o daljem lečenju (8).

Lečenje: Iako postoje kontroverzni stavovi u pogledu lečenja limfoma štitaste žlezde, ipak se većina autora slaže da hirurško lečenje nema prednosti u odnosu na hemio i radioterapiju, te da je hirurško lečenje rezervisano samo za bolesnike u početnom stadijumu bolesti (stadijum I-bolest ograničena na štitastu žlezdu) kada se predlaže totalna tireoidektomija (9).

Hemioterapija – najveći broj bolesnika leči se ovim vidom terapije, bilo da se koristi kao jedini vid terapije – monoterapija, u kombinaciji sa radioterapijom ili nakon operativnog lečenja kod bolesnika kod kojih je dijagnoza postavljena postoperativno. Najbolji uspeh postiže se primenom antraciklinskih lekova tzv. CHOP protokol (cilofosfamid, hidroksideaunomicin-doxorubicin, vinkristin- onkovin i prednison) ukupno 3-6 ciklusa u zavisnosti od stadijuma bolesti (10).

Radioterapija – primenjuje se posle 3-6 ciklusa hemioterapije. Spoljašnjim zračenjem obuhvaćen je predeo tiroidne žlezde, vrata, supraklavikularnih prostora i medijastinuma čak i kada nema jasnih metastaza u medijastinumu (11)

Terapija monoklonskim anti CD 20 antilimfocitnim At – Mabthera poslednjih godina predstavlja deo terapijskog protokola limfoma, pa samim tim i limfoma štitaste žlezde.

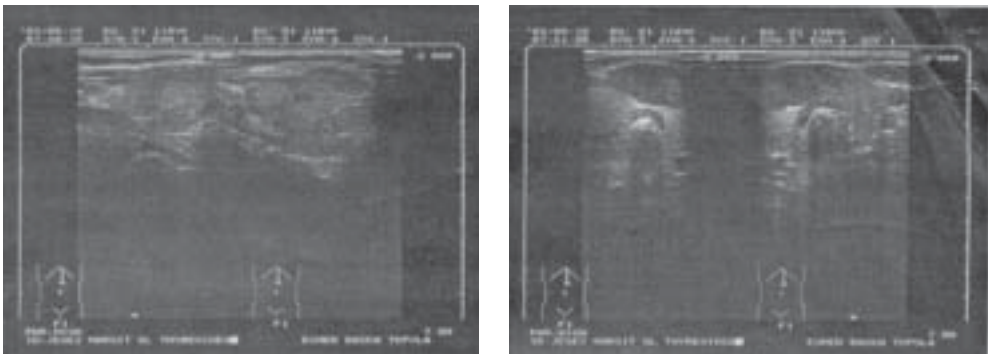
Prognoza – Ukupno prosečno preživljavanje bolesnika sa tiroidnim limfomima bez obzira na vid terapije se kreće od 30-80% u zavisnosti od vremena dijagnostikovanja i stadijuma bolesti. Prema Matsuzki (4) i saradnicima preživljavanje duže od 8g. imalo je 90% bolesnika lečenih kombinovanom radioterapijom i hemioterapijom u trajanju od 6 ciklusa CHOP protokola.

Prikazi slučaja

Na Klinici za endokrinologiju, dijabetes i bolesti metabolizma, Instituta za interne bolesti u Novom Sadu, u periodu od septembra 2002.g. do juna 2003.g. dijagnostikovana su tri bolesnika sa limfomom štitaste žlezde. Za ove prikaze smo se odlučili a obzirom da su dijagnostikovani u kratkom vremenskom periodu, (u proteklih najmanje 10g. na našoj Klinici i Klinici za hematologiju nije bilo dijagnostikovanih slučajeva limfoma štitaste zlezde). S druge strane, hteli smo da iznesemo neke od problema koje smo imali u dijagnostici ovog obolenja, a posebno u diferencijalnoj dijagnostici u odnosu na Hashimotov tireoiditis i anaplastični Ca.

Anamneza	Lab. nalazi	UZ i FNA	Scintigrafija	Hirurški tretman	Imunofenotipizacija
Muškarac, 44g., Struma, dispnea, bol u desnoj ruci, zamaranje unazad 1-2 meseca	SE 5/ KKS, biohem. nalazi : b.o. T3:1,7 T4:103nmol/l TSH 35,4 iU/ml anti TPO: 369 iU/ml ,anti Tg: 75 iU/ml	Difuzna struma, nehomogene ehostrukture FNA: Thyreoiditis chr. Hashimoto	Difuzno uvećana štitasta žlezda koja u celini neravnomerno i smanjeno nakuplja radio-obeleživač	Totalna tireoidektomija Ph nalaz: Thyreoiditis chr Hashimoto	Difuzni krupno ćelijski Non Hodgkin B limfom
Žena, 50g., Struma, dispnea, disfagija unazad oko dva meseca	SE 30/65 Hb 90g/l, Tre 515, biohem.nalazi b.o. T3: 2,43 T4 : 108 nmol/l TSH 2,43 mIU/l Tg: b.o.	Struma polynodosa, uz veliko hipohogeno polje u LR. FNA: dif.dg. anaplastični Ca ili limfom	Nije rađena	Zbog infiltracije okoline urađena samo biopsija ex tempore- Ph: anaplastični Ca	Difuzni krupno ćelijski Non Hodgkin B limfom
Žena, 63g., Struma, dispnea, disfagija unazad par meseci	SE 10/26 Lkc 2,2 Ere 3,5 Hb 95 g/l Tre 90, biohem. nalazi b.o. T3:1,1 T4 89 nmol/l TSH 2,05 mIU/l anti TG: negativna	Struma diffusa et polynodosa, u gornjim polovima oba režnja hipohogena nejasno ograničena polja FNA: dif.dg limfom ili anaplastični Ca	Difuzno uvećana štitasta žlezda uz afunkcionalno područje u gornjim polovima oba režnja	Zbog infiltracije okolnih struktura urađena samo biopsija ex tempore: anaplastični Ca ili limfom	Difuzni krupno ćelijski Non Hodgkin B limfom sa lizmocitoidnom slikom

Kao što se može videti iz tabele 1, sva tri bolesnika javljaju se endokrinologu zbog pojave strume, naglog rasta strume u kratkom vremenskom periodu (1- 4 meseca) uz prisutne kompresivne tegobe tipa dispnee, disfagije, i kod jednog bolesnika u vidu kompresije na cervikobrahijalni plexus. Nijedan bolesnik nije imao od ranije pozitivnu anamnezu u odnosu na bolest štitaste žlezde, dok se jedna bolesnica unazad 20g. kontroliše kod hematologa zbog anemije i leukopenije. U fizikalnom nalazu kod sva tri bolesnika dominira difuzno uvećana štitasta žlezda, asimetrično uvećana na račun desnog režnja kod dva bolesnika, bez lokalnih promena i bez cervikalne limfadenomegalije. Dopunski pregledi RTG srca i pluća, EHO abdomena, sternalna punkcija (rađena kod dve bolesnice) uredni nalazi. CT vrata (rađen kod I i III bolesnika) govori za difuzno uvećanu štitastu žlezdu koja komprimuje okolne strukture, bez infiltracije istih bez uvećanih limfnih nodusa.



Slika 1,2. (ultrazvučni nalaz štitaste žlezde – bolesnik III)



Slika 3. (CT snimak vrata – bolesnik I)

Kod I bolesnika, svi rezultati kako funkcionalnog ispitivanja (hormonski status, izrazito visok titar antitela) tako i morfološkog ispitivanja (UZ, scintigrafija, FNA) govore u prilog Hashimotovog tireoiditisa uz larviranu hipotireozu, nakon čega se uvodi supstitucionna terapija levo-tiroksinom. Međutim, zbog kompresivnih tegoba i rapidnog rasta strume postavlja se indikacija za operativno lečenje. S obzirom na to da je nalaz biopsije ex tempore ukazivao na benignost promene, urađena je subtotalna tireoidektomija, a definitivni Ph nalaz potvrdio dijagnozu hroničnog limfocitnog tireoiditisa. U postoperativnom toku dolazi do rapidne progresije kompresivnih tegoba, tipa dispnee, disfagije, bolova i slabosti desne ruke uz pojavu edeme desne polovine vrata. Ovakav klinički nepovoljan tok bolesti postavio je sumnju da se ipak radi o malignom procesu što je i potvrđeno imunofenotipizacijom tkiva štitaste žlezde.

Kod druge dve bolesnice rezultati ispitivanja govore za eutireozno stanje, negativna antitireoidna At (kod jedne bolesnice nisu rađena). UZ, scintigrafski i FNA nalazi postavili su sumnju da se radi o malignom procesu, dif. dijagnostičkom anaplastičnom Ca ili limfomu, nakon čega je postavljena indikacija za operativno lečenje. S obzirom na to da infiltraciju okolnih struktura kod obe bolesnice je urađena samo biopsija uz palijativni operativni zahvat (traheostoma), dok je definitivna dijagnoza postavljena tek nakon imunofenotipizacije tumorskog tkiva. Nakon postavljanja definitivne dijagnoze započeta je polihemioterapija po CHOP protokolu uz primenu anti CD 20 antilimfocitnih At (Mabthera).

Zaključak

– Zbog relativno velike udruženosti limfoma sa hroničnim limfocitnim tireoiditisom, svako naglo uvećanje štitaste žlezde u kratkom vremenskom periodu uz kompresivne tegoba – kod ove populacije bolesnika, treba da pobudi sumnju da se može raditi i o limfomu štitaste žlezde.

– Standardne dijagnostičke procedure, naročito kod udruženosti sa hroničnim limfocitnim tireoiditisom, mogu biti insuficijentne, tako da je imunofenotipizacija materijala dobijenog FNA ili biopsijom neizostavna u postavljanju dijagnoze.

– Lečenje podrazumeva primenu polihemioterapije – CHOP protokoli, radioterapije, uz primenu anti CD 20 antilimfocitnih At. Hirurško lečenje-totalna tireoidektomija je indikovano samo za stadijum I , kada je bolest lokalizovana intratiroidno. Intenzivna nega ovih bolesnika (toaleta disajnih organa, nega traheostome, ishrana preko nazogastrične sonde uz ostalu simptomatsku terapiju), omogućila je u velikoj meri preživljavanja ovih bolesnika u prvim postoperativnim danima, a do ispoljavanja terapijskog efekta polihemioterapije.

Literatura

1. Ansell SM, Grant CS, Habermann TM: Primary thyroid lymphoma. *Semin Oncol.* 1999 jun; 26(3): 316-23.
2. Holm LE, Blomgren H, Lowhagen T.: Cancer risk in patients with chronic lymphocytic thyroiditis. *N Engl J Med* 1985; 312:601-4.
3. Isaacson PG: Lymphoma of the thyroid gland. *Curr Top Pathol* 1997; 91: 1-14.
4. Matsuzuka F, Myauchi A, Katayama S: Clinical aspects of primary thyroid lymphoma-diagnosis and treatment based on our experience of 119 cases, *Thyroid* 1993. Summer , 3 (2) : 93-9.
5. Swan F Jr, Velasquez WS, Tucker S. A new serologic staging system for large cell lymphomas based on initial beta 2 microglobulin and lactate dehydrogenase levels. *J Clin Oncol* 1989. Oct; 7 (10): 1518-27.
6. Gharib H: Fine needle aspiration biopsy of thyroid nodules: advantages , limitations, and effects. *Mayo Clin Proc* 1994. Jan; 69 (1): 44-9.
7. Pyke CM, Grant CS, Habermann TM, et all : Non Hodgkin s lymphoma of the thyroid: Is more than biopsy necessary? *World J Surg* 1992; 16-604.
8. Fox K. and coll. Applications of Gallium-67 scintigraphy in the management of patients with malignant lymphoma. *J Nucl Med* 1991; 32: 2299-305.
9. Pasiaka JL: Unusual thyroid cancers, lymphoma and metastases to the thyroid. In: Clark OH, Duh QJ (eds): *Textbook of Endocrine Surgery*. Philadelphia: WB. Sanders 1997 p. 133.
10. Doria R, Jeuel JF, Cooper DL: Thyroid lymphoma: The case for combined modality therapy. *Cancer* 1994; 73:200-6.
11. Miller TP, Dahlberg S, Casady JR: Chemotherapy alone compared with chemotherapy plus radiotherapy for localized intermediate and high grade non Hodgkins lymphoma. *N Engl J Med* 1998. jul 2; 339 (1): 2-6.