

A. Febr-Merhof^a, R. Flury^b, S. Rüttimann^a

^a Abteilung Innere Medizin,
Kantonsspital Schaffhausen

^b Institut für Pathologie,
Kantonsspital Winterthur

Von der Hashimoto-Thyreoiditis zum B-Zell-Lymphom der Schilddrüse

Summary

*From Hashimoto's thyroiditis
to B-cell lymphoma of thyroid*

Lymphoma of the thyroid gland is an uncommon condition occurring primarily in older women. Most patients have a short history of an enlarging thyroid or a neck mass causing tracheal compression. There is also a strong association between thyroid lymphoma and Hashimoto's thyroiditis. The diagnosis is established by biopsy.

The conventional approach to treatment is combination of radiationtherapy with multi-agent chemotherapy, while there is no significant role for extirpative surgery in the management of thyroid lymphoma.

The prognosis of localised tumours (stage IE,

Ann Arbor classification) is excellent. Extrathyroidal involvement (stage IIE–IVE) reduces the 5-year survival rate to about 70%, provided that current therapy regimens are respected.

In this case report, the different stages of development from Hashimoto's thyroiditis to thyroid lymphoma are demonstrated by histology. In a review of the literature we discuss the diagnostic procedure and the current approach to treatment.

Keywords: Hashimoto's thyroiditis; primary lymphoma of the thyroid; thyroid lymphoma; B-cell lymphoma; non-Hodgkin lymphoma; goiter; autoimmune diseases; thyroid nodule; MALT lymphoma

Zusammenfassung

Beim primären Non-Hodgkin-Lymphom der Schilddrüse handelt es sich um eine seltene Erkrankung bei älteren Frauen, die sich meist mit rasch wachsender Struma, Obstruktionssymptomatik im Sinne von Dysphagie oder Stridor und oft vor dem Hintergrund einer Thyreoiditis Hashimoto präsentiert. Die Diagnose wird mittels Biopsie gestellt. Als bevorzugte Therapie gilt heute eine Polychemotherapie nach dem CHOP-Schema in Kombination mit Radiotherapie, während der chirurgischen Lymphomreduktion eine geringere Bedeutung zukommt.

Die Prognose ist im lokalisierten Tumorstadium IE nach Ann Arbor sehr gut. Von den Tu-

morstadien IIE an werden mit adäquater multimodaler Therapie 5-Jahres-Überlebensraten von etwa 70% erreicht.

Wir porträtieren einen klassisch verlaufenen Fall, bei dem histologisch die einzelnen Malignitätsstadien gleichzeitig dargestellt werden konnten, und diskutieren die in der Literatur umstrittene Diagnostik und aktuellen Therapieempfehlungen.

Keywords: Hashimoto-Thyreoiditis; primäres Lymphom der Schilddrüse; Schilddrüsen-Lymphom; B-Zell-Lymphom; Non-Hodgkin-Lymphom; Struma; Autoimmunkrankheit; Schilddrüsenknoten; MALT-Lymphom

Korrespondenz:
PD Dr. S. Rüttimann,
Kantonsspital Schaffhausen,
Geissberg,
CH-8208 Schaffhausen

Einleitung

Seit der Erstbeschreibung der MALT-Lymphome 1983 ist das Bewusstsein für sämtliche Lymphome im Gastrointestinalbereich, Waldeyerschen Ring und der Schilddrüse gewachsen. Wegen des relativ gutartigen Charakters in frühen Tumorstadien ist die Kenntnis dieser Krankheit von grosser Bedeutung für die erkrankten Patienten.

Das Non-Hodgkin-Lymphom der Schilddrüse ist eine seltene Erkrankung: In der Literatur sind bis 1991 etwa 300 Fälle von malignen Schilddrüsen-Lymphomen beschrieben [1]. Nur 2,5% aller malignen Lymphome sind Schilddrüsen-Lymphome [2–4], 0,6–5% aller Schilddrüsen-Malignome sind primäre Non-Hodgkin-Lymphome der Schilddrüse [3–5]. In einer prospektiven Studie 1993 wurden 115 Patienten mit einer Schilddrüsenvergrößerung

bei zytologisch nachgewiesener chronisch lymphozytärer Thyreoiditis untersucht. Bei 6% der Patienten liess sich ein Lymphom der Schilddrüse nachweisen [6]. Heute wird zunehmend angenommen, dass gewisse Lymphome der Schilddrüse aus MALT-Lymphomen als niedriger maligner Vorstufe entstehen. Mehr als 70% der Betroffenen sind Frauen. Das Durchschnittsalter beträgt 62–67 Jahre [1, 6–9].

Im folgenden stellen wir eine 68jährige Frau vor, bei der wir ein Schilddrüsen-Lymphom auf dem Boden einer Thyreoiditis Hashimoto diagnostizierten. Wir werden auf die klinischen Grundzüge eingehen, die diagnostischen Schwierigkeiten diskutieren und die geltenden Therapieempfehlungen nennen.

Fallbeschreibung

Eine 68jährige Schweizerin wurde im Juli 1997 notfallmässig mit Erstickungsgefahr und Verdacht auf Aspiration im Kantonsspital Schaffhausen eingewiesen.

Anamnestisch beklagte diese Patientin schon seit knapp einem halben Jahr beim Essen und intermittierend auch beim Atmen ein Globusgefühl im Hals ohne eigentliche Schmerzen. Nach weiteren 2 Monaten wurde eine Vergrösserung des Halsumfangs infolge einer Struma mit etwa 4 × 5 cm grossem Knoten im linken Schilddrüsenlappen bemerkt.

Endokrinologisch konnte damals auswärts eine latente Hypothyreose mit diskret erhöhtem Thyreotropin basal auf 6,1 mU/l (0,3–5,0) bei normalen T3- und T4-Spiegeln festgestellt werden. Mikrosomale Schilddrüsen- sowie Thyreoglobulin-Antikörper waren mit 3,2 MOC (multiple of cut-off, Norm <1,0) und 6,4 MOC (<1,0) leicht erhöht. Sonographisch liess sich ein 5,5 cm messender, echoarmer, septierter Knoten im linken Schilddrüsenunterpol mit Beteiligung des Isthmus darstellen, der szintigraphisch kalt war. Im rechten Schilddrüsenlappen fand sich kein Herdbefund. Es wurde eine Feinnadelpunktion des Knotens im linken sowie des herdfreien rechten Schilddrüsenlappens vorgenommen: Zytologisch fanden sich Lymphozyten und vereinzelte mittelgrosse blastäre Zellelemente, die vereinbar waren mit einer reaktiven (entzündlichen) Veränderung. Die vereinzelten Blasten waren nicht diagnostisch für ein blastäres Non-Hodgkin-Lymphom.

Zusammen mit den serologischen Untersuchungen und der Stoffwechsellaage interpretierte man die Befunde als chronische lymphozytäre Thyreoiditis Hashimoto und leitete eine Substitutionstherapie mit täglich 0,1 mg Thyroxin ein.

Subfebrile Temperaturen, Gliederschmerzen und ein persistierendes Globusgefühl führten einen Monat später zur fiberoptischen Inspektion der oberen Luftwege, die bei trockenen Schleimhäuten mit zähem Schleim im Oro- und Hypopharynx keine Obstruktion durch ein mechanisches Hindernis zeigte. Tags darauf erfolgte die notfallmässige Einweisung auf unsere Klinik mit Verdacht auf Aspiration eines Apfelstückchens, verbunden mit akuter Dyspnoe und Erstickungsangst. Bei Eintritt war die Patientin bereits wieder eupnoisch. Das Aspirat konnte nicht nachgewiesen werden. Sie bestätigte vor allem in den letzten Tagen zunehmende Dysphagie, Odynophagie und intermittierende Dyspnoe. Anamnestisch fanden sich

keine Hinweise auf eine bestehende Schilddrüsenfunktionsstörung. Bei der Untersuchung befand sich die subfebrile (37,6 °C), adipöse Patientin nach überstandener Akutphase in leicht reduziertem Allgemeinzustand mit auffallend geröteter, verhärteter Struma und bereits bekanntem, knotigem, leicht druckdolentem Befund am linken Schilddrüsenunterpol. Der übrige allgemeininternistische Status zeigte keine pathologischen Befunde. Laborchemisch fand sich ein erhöhtes C-reaktives Protein (115 mg/l) und eine erhöhte Senkungsreaktion von 40 mm/h bei normalem Thoraxröntgenbild. Sonographisch zeigte sich im Vergleich zur Untersuchung 2 Monate zuvor eine weitere Grössenzunahme des inhomogenen, echoarmen Knotens im linken Schilddrüsenlappen auf 6 cm. Neu stellten sich leicht vergrösserte, echoarme Lymphknoten entlang der linken Halsgefässscheide dar. Wegen der raschen Grössenzunahme des hinsichtlich Dignität verdächtigen Schilddrüsenbefunds mit subjektiver Obstruktionssymptomatik entschlossen wir uns zum operativen Vorgehen.

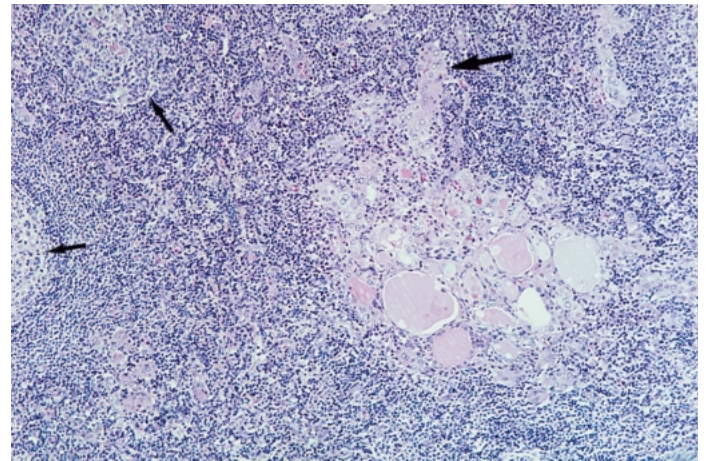
Die Patientin wurde subtotal thyreoidektomiert im Sinne einer erweiterten Isthmektomie. Es wurden etwa 100 g Gewebe entfernt, wobei nur der mittlere grosse, knotige, zum normalen Schilddrüsenparenchym und zur Trachea hin relativ gut abgrenzbare Anteil reseziert wurde. Makroskopisch unauffälliges Restschilddrüsenparenchym wurde belassen. Histologisch präsentierte sich ein überraschendes Bild: Nur am Rande des Resektats befand sich wenig erhaltenes Schilddrüsenparenchym. Dieses zeigte eine ausgeprägte chronische lymphozytäre, teils folliculäre Entzündung mit onkozytärer Transformation des Follikel epithels, vereinbar mit Immunthyreoiditis Hashimoto, wie bereits in der zytologischen Untersuchung knapp 3 Monate zuvor vermutet wurde (Abb. 1a). Der überwiegende Teil des Resektats aber bestand aus Infiltraten eines hochmalignen zentroblastischen Non-Hodgkin-Lymphoms vom B-Zell-Phänotyp (Abb. 1b) mit ausgedehnten nekrotischen Anteilen. An vereinzelten Stellen zeigten sich auch von zentrozytoiden Zellen durchsetzte Schilddrüsenfollikelreste, wie sie für niedrig maligne B-Zell-Lymphome vom MALT-Typ charakteristisch sind (Abb. 1c).

Die Patientin erholte sich rasch vom Eingriff, und die postoperativen Kontrollen ergaben eine einwandfreie Stimmlippenfunktion und eine euthyreote Stoffwechsellaage unter unverändert fortgeführter Substitutionstherapie.

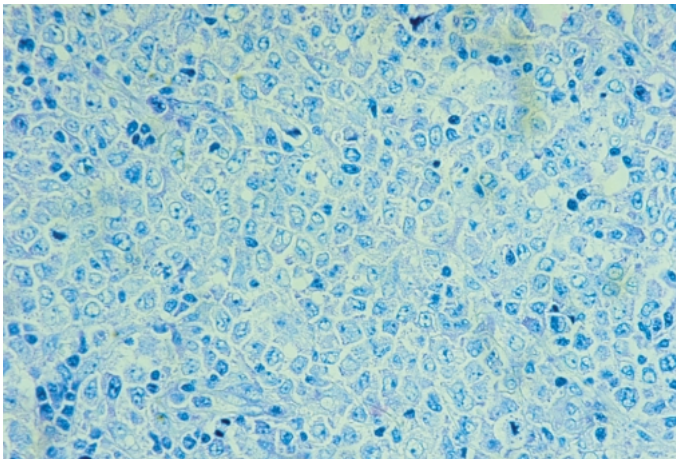
Abbildung 1

Verschiedene histologische Schnitte der operierten Struma.

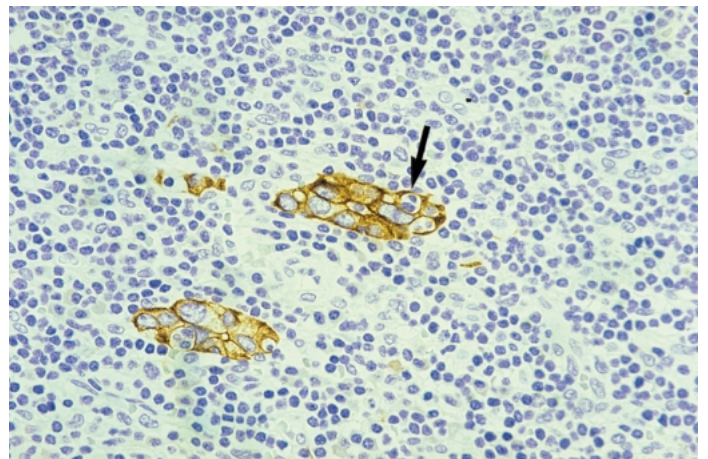
- a) Schwere chronische Entzündung der Schilddrüse, vereinbar mit Hashimoto-Thyreoiditis. Kleiner Pfeil: Anteile von Lymphfollikeln. Grosser Pfeil: onkozytäre Transformation von Follikel epithel. (HE. Fotovergr.: 300 ×)
- b) Blastäres Non-Hodgkin-Lymphom: Rasen von Zentroblasten mit grossen Kernen und randständigen Nukleolen. (HE. Fotovergr.: 560 ×)
- c) Niedrig malignes Non-Hodgkin-Lymphom des MALT. Pfeil: Zentrozytoide Zellen infiltrieren das Follikel epithel (lymphoepitheliale Läsion). (Lu5. Fotovergr.: 560 ×)



a



b



c

Abbildung 2

Computertomographische Nachkontrollen der Halsweichteile postoperativ.

- a) Kontrastmittelverstärktes Computertomogramm der Halsweichteile nach Thyreoidektomie (Staging). Pfeil: vergrösserter zervikaler Halslymphknoten links (etwa 2–3 cm Durchmesser).
- b) Kontrastmittelverstärktes Computertomogramm der Halsweichteile 6 Monate nach Abschluss der Chemotherapie. Kein Nachweis von Lymphknotenvergrösserungen. Pfeil: deutliche Regredienz des vormalig vergrösserten zervikalen Lymphknotens links (vgl. Abbildung 2a).



a



b

Im Rahmen des Stagings bestanden computertomographisch keine Hinweise auf infradiaphragmale oder intrathorakale Tumormanifestationen, während bei einem in Grösse (2 cm) und Dichte auffälligen Lymphknoten links zervikal ein Tumorbefall anzunehmen war (Abb. 2a). Die Knochenmarkuntersuchung zeigte normozelluläre Mark ohne Befall durch das Lymphom. Bei fehlender neurologischer Symptomatik wurde auf eine Liquorpunktion verzichtet. Das Lymphom klassifizierte sich somit ins Stadium IIE nach Ann Arbor, definiert als lokalisierter Befall extralymphatischer Organe plus

einer oder mehrerer Lymphknotenregionen auf derselben Seite des Zwerchfells.

Prinzipiell war in der Folge eine kombinierte Radio-Chemotherapie geplant. Wegen einer die Patientin zunehmend quälenden Xerostomie und makroskopisch vollständiger Tumorresektion entschieden wir uns nach interdisziplinärer Fallbesprechung für eine isolierte Chemotherapie nach dem CHOP-Schema (Cyclophosphamid, Doxorubicin, Vincristin, Prednison) mit 6 Zyklen. Computertomographisch zeigte sich 3 Monate nach Therapiebeginn eine deutliche

Regredienz des vergrösserten Lymphknotens zervikal. Die Obstruktionssymptomatik und subfebrilen Temperaturen sind seit dem operativen Eingriff nicht mehr aufgetreten, und die Patientin ist 9 Monate nach Diagnosestellung symptomfrei und in gutem Allgemeinzustand. Klinisch und computertomographisch liessen sich

in der Kontrolluntersuchung 6 Monate nach Abschluss der Chemotherapie keine vergrösserten Lymphknoten mehr nachweisen (Abb. 2b). Die Xerostomie hat sich nach Beendigung der Chemotherapie wieder etwas gebessert. Eine Abklärung bei Verdacht auf Sjögren-Syndrom wurde bisher nicht durchgeführt.

Diskussion

Klinik

Das primäre Lymphom der Schilddrüse präsentiert sich typischerweise als rasch, innert weniger Wochen wachsende, meist indolente Struma bei älteren Frauen mit Obstruktionssymptomatik im Sinne von Stridor oder Dysphagie, zervikaler Lymphadenopathie und seltener auch Heiserkeit [1, 6, 10, 11]. Die klassischen B-Symptome mit Fieber, Gewichtsverlust und Nachtschweiss werden eher seltener beobachtet [1, 9]. Bei unserer Patientin lagen als Leitsymptome eine rasch wachsende Struma mit Globusgefühl und intermittierender, schwierig zu objektivierender Atemnot sowie subfebrile Temperaturen vor.

Assoziation mit Hashimoto-Thyreoiditis und anderen Autoimmunerkrankungen

Wie bei unserer Patientin wird in etwa 45–80% der Fälle eine Assoziation mit einer Thyreoiditis Hashimoto beobachtet [8–10, 12, 13], wobei es sich häufig um subklinische Formen handelt [1, 14]. Umgekehrt wurde bei Hashimoto-Thyreoiditis in etwa 6% ein Lymphom gefunden [6]. Die Schilddrüsenfunktion reicht in der Literatur von hypo- bis hyperthyreot entsprechend der Funktionslage der Restschilddrüse. In vereinzelt Fällen wurden auch zusätzlich andere Autoimmunerkrankungen wie rheumatoide Arthritis, Sjögren-Syndrom und Dermatomyositis diagnostiziert [1]. Unsere Patientin litt im Verlauf zunehmend unter trockenen, geröteten Augen und einer Xerostomie, was mit einem Sjögren-Syndrom vereinbar ist und schliesslich auch die Therapiewahl beeinflusste.

Histologie und Pathogenese

Das primäre Non-Hodgkin-Lymphom der Schilddrüse ist meistens ein hochmalignes Non-Hodgkin-Lymphom vom zentroblastischen Typ. Immunologisch handelt es sich bei den primären Schilddrüsen-Lymphomen praktisch ausschliesslich um B-Zell-Lymphome

[10]. Seit der Beschreibung des MALT (Mucosa-Associated Lymphoid Tissue) und der davon abstammenden niedrig malignen Lymphome durch Isaacson und Wright 1983 ist bekannt, dass B-Zellen eine wichtige Rolle bei der Entwicklung von Lymphomen im Rahmen von chronischen Entzündungen und Autoimmunerkrankungen spielen: Bei der Thyreoiditis Hashimoto konnten durch Immunophänotypisierung in der Schilddrüse bei 42% der Proben B-Zellen mit Leichtketten-Restriktion nachgewiesen werden [15]. Pathogenetisch kommt es auf dem Boden prolongierter antigenischer Stimulation im Rahmen der Thyreoiditis zur Bildung monoklonaler Populationen innerhalb des chronisch entzündlichen Infiltrats mit möglicher weiterer Entdifferenzierung, wobei die B-Zell-Lymphome vom MALT-Typ eine erste Entwicklungsstufe darstellen [15]. Unsere Patientin demonstriert den Übergang eines MALT-Lymphoms in ein blastäres Non-Hodgkin-Lymphom vor dem Hintergrund einer chronisch lymphozytären Thyreoiditis Hashimoto (Abb. 1 und 2).

Diagnostik

Die Stellung der Chirurgie bei der Diagnostik und Therapie des Schilddrüsen-Lymphoms wird in der Literatur kontrovers diskutiert. Dank verfeinerter zyto- und histopathologischer Methoden kann die Diagnose eines Schilddrüsen-Lymphoms heute immer häufiger präoperativ mittels Biopsie gestellt werden [9]. Dennoch werden noch immer bei wachsender Schilddrüse in der Annahme eines Schilddrüsen-Karzinoms radikale Resektionen durchgeführt, obschon deren Komplikationsrate, insbesondere bei infiltrierendem Tumorwachstum, hoch ist [1].

Die zur Diagnostik von Schilddrüsen-Karzinomen herangezogene Feinnadelpunktion mit zytologischer Beurteilung kann bei später verifizierten Schilddrüsen-Lymphomen nur in etwa 70% einen entsprechenden Hinweis liefern [1, 12]. Dabei kann zytologisch die Diagnose gelegentlich vermutet, jedoch kaum je bewiesen werden. Dennoch ist man sich einig, dass

die Feinnadelpunktion der erste diagnostische Schritt bei wachsender Struma bleibt. Hingegen herrscht in der Literatur hinsichtlich des weiteren diagnostischen Vorgehens Uneinigkeit: Skarsgard et al. empfehlen nur bei auf Lymphom verdächtigem zytologischem Untersuchungsergebnis ein weiteres chirurgisches Vorgehen zur genaueren histologischen und immunhistochemischen Klassifikation [1], während entgegengesetzt immer mehr Autoren auf den fokalen Beginn des Lymphoms hinweisen [16] und bei klinischem Verdacht in jedem Fall eine offene Schilddrüsen- und Halslymphknoten-Biopsie empfehlen [6, 8, 17]. Auch histologisch ist die Diagnose eines frühen MALT-Lymphoms im Schilddrüsengewebe mit chronisch lymphozytärer Entzündung (Hashimoto) wegen fließender Übergänge oft schwierig. Zur Diagnosefindung werden Immunhistochemie, flow-zytometrische Analysen und Southern Blot zum Nachweis von monoklonalen B-Zell-Proliferationen herangezogen. Während man sich früher bei morphologisch differentialdiagnostischen Schwierigkeiten auf den Klonalitätsnachweis bei Plasmazellen konzentrierte [18], finden sich heute neuere, molekulargenetische Analysemethoden zur Erfassung von niedrig malignen Non-Hodgkin-Lymphomen, welche die Unterscheidung zum reaktiven entzündlichen Infiltrat zuverlässig ermöglichen [15].

Zumindest kann bei Patienten mit Thyreoiditis Hashimoto bei einem Nachweis von monoklonalem Leichtketten-Immunglobulin in einem Feinnadelpunktat von einem Indikator eines klonalen B-Zell-Wachstums ausgegangen werden. Bei fehlenden morphologischen Hinweisen für ein Lymphom ist eine engmaschige Überwachung gerechtfertigt.

Unser Fall demonstriert eindrücklich die Schwierigkeit der zytologischen Differenzierung einer chronischen Thyreoiditis Hashimoto von einem Schilddrüsen-Lymphom bis zur histologischen Diagnosestellung. Mittels Feinnadelpunktion wurde zunächst eine Hashimoto-Thyreoiditis diagnostiziert, wobei der Untersucher schon primär blastäre Zellelemente beschrieb, die aber nicht diagnostisch für ein Lymphom waren und im Rahmen reaktiver Veränderungen interpretiert wurden. Erst mehrere Monate später konnte histologisch anhand des Operationspräparats die Diagnose des malignen Lymphoms gestellt werden.

Therapie

In der Literatur wird festgehalten, dass bei gesicherter Diagnose eines Schilddrüsen-Lymphoms therapeutisch nur bei garantierter Schonung der Nn. recurrentes und Verhinderung einer postoperativen Hypokalzämie die totale Resektion angestrebt werden darf [1]. Die Organ Grenzen überschreitenden Tumoren sollten nicht chirurgisch behandelt werden. Die zurzeit bevorzugte Therapiestrategie ist die Kombination von Radio- und Polychemotherapie [19]. Mehrere Studien konnten deutlich höhere Überlebensraten mit kombinierter Radio- und Chemotherapie zeigen als bei alleiniger Bestrahlung [1, 9, 20, 21]. Die Überlegenheit der kombinierten Therapien wird durch die bereits in frühen Tumorstadien vermuteten Mikrometastasen in Lymphknoten und Gastrointestinaltrakt erklärt [19], die durch eine Chemotherapie miterfasst werden. Einzig bei der kleinen Gruppe von Patienten mit Tumoren im Stadium IE (alleiniger Befall eines einzelnen extralymphatischen Organes) und Durchmesser unter 3 cm wurden mit isolierter Radiotherapie vergleichbare Resultate erzielt [9]. Der Erfolg einer alleinigen Chemotherapie wurde bisher nicht systematisch untersucht.

Es werden verschiedene Medikamentenkombinationen benutzt, wobei die erfolgreichsten Schemen eine Anthracyclin-Komponente beinhalten [19]. Am häufigsten gelangt das CHOP-Schema (Cyclophosphamid, Doxorubicin, Vincristin, Prednison) zur Anwendung, welches das vormals angewandte m-BACOD-Schema (Bleomycin, Doxorubicin, Cyclophosphamid, Vincristin, Dexamethason-Methotrexat) heute abgelöst hat [1, 9, 22, 23].

Unsere Patientin wurde bei noch unbekannter Diagnose subtotal thyreoidektomiert. Das knotige Gewebe im Bereich des Isthmus war dabei gut vom übrigen Schilddrüsengewebe abzugrenzen. Makroskopisch liess sich in der Restschilddrüse kein Tumor mehr erkennen. Nach Einteilung des Lymphoms ins Stadium IIE nach Ann Arbor folgte eine Chemotherapie nach dem CHOP-Schema. Auf eine Kombination mit Radiotherapie wurde wegen invalidisierender Xerostomie und makroskopisch vollständiger Tumorresektion verzichtet.

Prognose

Generell ist die Prognose von Schilddrüsen-Lymphomen günstiger als diejenige von nodalen Non-Hodgkin-Lymphomen. In verschiedenen Studien wurden erkrankungsspezi-

fische 5-Jahres-Überlebensraten von 65–75% erreicht [1, 9, 10]. Dabei ist beachtenswert, dass sämtliche Patienten im Stadium IE über eine mittlere Verlaufsbeobachtungszeit von etwa 48 [1] beziehungsweise 57 Monaten [10] überlebten.

In verschiedenen Studien wurde versucht, prognostische Faktoren herauszuarbeiten, wobei angesichts der geringen Fallzahlen dieser seltenen Erkrankung lediglich Tendenzen zu erkennen sind. Thieblemont et al. konnten bei der Untersuchung der MALT-Lymphome keine die Prognose negativ beeinflussende Faktoren erkennen [22], wobei es sich in dieser Studie nur in 6/108 Fällen (5%) um die niedrig malignen MALT-Lymphome der Schilddrüse handelte.

Dagegen wurden bei den übrigen, nicht dem Mukosa-Gewebe assoziierten Lymphomen der Schilddrüse folgende Faktoren gefunden, die mit einer schlechteren Prognose assoziiert sind: grosse Tumormasse oder extrathyroidaler Tumorbefall [1, 7, 9, 20, 24], das Fehlen einer assoziierten Thyreoiditis Hashimoto [25], mediastinale Lymphknotenbeteiligung, disseminierte Erkrankung ab Stadium IIE (Ann Arbor) [1, 10, 25].

Dagegen hatten Faktoren wie hohes Alter, Obstruktionssymptomatik [1, 10, 25] und angeblich histologisches Grading (grosszellige, high-grade Lymphome) [1, 7, 9] keine prognostische Aussagekraft. Unsere Patientin wies einerseits schlechte (fortgeschrittenes Krankheitsstadium mit grossem Primärtumor), andererseits günstige (Assoziation mit Thyreoiditis Hashimoto) Prognosefaktoren auf. Sie ist 9 Monate nach Diagnosestellung in einer Vollremission. Rezidive treten bei etwa 30% der Patienten [9, 19] meist innerhalb von 2 Jahren nach Therapieabschluss auf [20, 25] und sind häufig im Gastrointestinaltrakt zu finden [1, 9, 26]. Möglicherweise lässt sich dies mit der Homing-Theorie der MALT-Lymphome erklären [27]. MALT-Lymphome generell neigen sowohl zu später Dissemination als auch zu Spätrezidiven [28]. Die Prognose bei Auftreten von Rezidiven oder fortschreitender Erkrankung unter Therapie ist schlecht: Tsang et al. [9] beobachteten in ihrer Studie 13 Rezidive bei insgesamt 52 Patienten, wovon 8 Patienten innerhalb von 6 Monaten starben. Therapien bei Rezidiven sind insgesamt wenig erfolgversprechend [9].

Screening und Prävention

Schliesslich stellt sich die Frage nach der Früherkennung und Prävention einer malignen Entartung einer Thyreoiditis Hashimoto. Geht

man davon aus, dass sich Schilddrüsen-MALT-Lymphome infolge konstanter Stimulation auf dem Boden einer langjährigen autoimmunen lymphozytären Thyreoiditis entwickeln, könnte diese Entwicklung theoretisch durch Entfernung des Antigens im Sinne einer Thyreoidektomie gestoppt werden [29]. Ebenso liesse sich theoretisch der Übergang eines floriden, chronisch-entzündlichen Prozesses (Thyreoiditis Hashimoto) in ein MALT-Lymphom durch eine konsequente antiinflammatorische Therapie im Sinne einer Hemmung der Lymphozytenproliferation verzögern. Hinweise für einen Nutzen einer Suppressionstherapie mit Thyroxin allein gibt es keine [30]. Ein Autor beschrieb als möglichen gangbaren Weg die Kombination von subtotaler Thyreoidektomie mit nachfolgender Thyroxin-Suppressionstherapie der möglichst entzündungsfreien Restschilddrüse sowie engmaschiges Autoantikörper-Monitoring [8]: Sinkende Serumspiegel bei wachsender Schilddrüse wären dann Hinweis auf eine Lymphomentwicklung auf dem Boden der Autoimmun-Thyreoiditis [13]. Keine dieser hypothetischen Präventionsmethoden wurde bisher systematisch überprüft.

Es wurden aber bereits bildgebende Methoden zur Unterscheidung des Schilddrüsen-Lymphoms von der Thyreoiditis Hashimoto und zur Verlaufsüberwachung getestet. Die Magnetresonanztomographie vermag lediglich verschiedene Schilddrüsenfunktionsstadien und somit indirekt die Schilddrüsendestruktion durch das Lymphom darzustellen [31]. Eine befriedigende bildgebende Methode zur frühzeitigen Diagnose einer Lymphomentwicklung bei Hashimoto-Thyreoiditis gibt es zurzeit nicht [32].

Zusammenfassend demonstriert dieser Fall die Wichtigkeit der histologischen Abklärung jeder rasch wachsenden Struma, vor allem auch bei zytologisch fehlendem Hinweis auf ein Karzinom. Die Biopsie ist in diesen Fällen nötig, um insbesondere bei serologischer und zytologischer Diagnose einer Thyreoiditis Hashimoto ein malignes Lymphom nicht zu verpassen. Bei Stadium IE und Tumordurchmesser unter 3 cm kann eine lokale Radiotherapie genügen. In fortgeschrittenen Tumorstadien wird die kombinierte Radio-Chemotherapie empfohlen. Damit können im Stadium IIE 5-Jahres-Überlebensraten von bis zu 75% erreicht werden. Dagegen ist die Therapie von Rezidiven nur wenig erfolgversprechend. Eine praktikierbare, systematisch anwendbare Methode zur Prävention und Früherkennung der seltenen malignen Entartung einer Thyreoiditis Hashimoto gibt es zurzeit noch nicht.

Verdankungen: Herzlich danken möchten wir Herrn Dr. St. Seidel für die Auswahl und Überlassung des radiologischen Bildmaterials, Frau Dr. C. Dommann-

Scherrer für das Durchsehen des Manuskripts und die hilfreichen Ergänzungen und Herrn A. Gasser für die technische Unterstützung.

Literatur

- 1 Skarsgard ED, Connors JM, Robins RE. A current analysis of primary lymphoma of the thyroid. *Arch Surg* 1991;126:1199-203.
- 2 Aozasa K, Inoue A, Tajima K, Miyauchi A, Matsuzuka F, Kuma K. Malignant lymphomas of the thyroid gland. Analysis of 79 patients with emphasis on histologic prognostic factors. *Cancer* 1986;58:100-4.
- 3 Staunton MD, Greening WP. Clinical diagnosis of thyroid cancer. *Br Med J* 1973;4:532-5.
- 4 Freeman C, Berg JW, Cutler SJ. Occurrence and prognosis of extranodal lymphomas. *Cancer* 1972;29:252-60.
- 5 Walfish PG. Miscellaneous tumors of the thyroid. In: Ingbar SH, Braverman LE, editors. *Werner's the thyroid*. 5th ed. Philadelphia: JB Lippincott; 1986. p. 1363-76.
- 6 McKee RF, Krukowski ZH, Matheson NA. Thyroid neoplasia coexistent with chronic lymphocytic thyroiditis. *Br J Surg* 1993;80:1303-4.
- 7 Shaw JH, Holden A, Sage M. Thyroid lymphoma. *Br J Surg* 1989;76:895-7.
- 8 Scholefield JH, Quayle AR, Harris SC, Talbot CH. Primary lymphoma of the thyroid, the association with Hashimoto's thyroiditis. *Eur J Surg Oncol* 1992;18:89-92.
- 9 Tsang RW, Gospodarowicz MK, Sutcliffe SB, Sturgeon JF, Panzarella T, Patterson BJ. Non-Hodgkin's lymphoma of the thyroid gland: prognostic factors and treatment outcome. The Princess Margaret Hospital Lymphoma Group. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1993;27:599-604.
- 10 Sasai K, Yamabe H, Haga H, Tsutsui K, Dodo Y, Ishigaki T, et al. Non-Hodgkin's lymphoma of the thyroid. A clinical study of twenty-two cases. *Acta Oncol* 1996;35:457-62.
- 11 Brownlie BE, Fitzharris BM, Abdelaal AS, Hay NM, Bremner JM, Hamer JW. Primary thyroid lymphoma: clinical features, treatment and outcome: a report of 8 cases. *N Z Med J* 1994;107:301-4.
- 12 Hamburger JI, Miller JM, Kini SR. Lymphoma of the thyroid. *Ann Intern Med* 1983;99:685-93.
- 13 Goudie RB, Angouridakis CE. Autoimmune thyroiditis associated with malignant lymphoma of the thyroid. *J Clin Pathol* 1970;23:377.
- 14 Myatt HM. Acute airway obstruction due to primary thyroid lymphoma. *Rev Laryngol Otol Rhinol (Bord)* 1996;117:237-9.
- 15 Tiemann M, Asbeck R, Wacker HH. Clonal B-cell reactions and prelymphoma in autoimmune diseases. *Verh Dtsch Ges Pathol* 1996;80:169-77.
- 16 Holm LE, Blomgren H, Lowhagen T. Cancer risks in patients with chronic lymphocytic thyroiditis. *N Engl J Med* 1985;312:601-4.
- 17 Takashima S, Matsuzuka F, Nagareda T, Tomiyama N, Kozuka T. Thyroid nodules associated with Hashimoto thyroiditis: assessment with US. *Radiology* 1992;185:125-30.
- 18 Hyjek E, Isaacson PG. Primary B-cell lymphoma of the thyroid and its relationship to Hashimoto's thyroiditis. *Hum Pathol* 1988;19:1315-26.
- 19 Singer PA, Cooper DS, Daniels GH, Ladenson PW, Greenspan FS, Levy EG, et al. Treatment guidelines for patients with thyroid nodules and well-differentiated thyroid cancer. American Thyroid Association. *Arch Intern Med* 1996;156:2165-72.
- 20 Vigliotti A, Kong JS, Fuller LM, Velasquez WS. Thyroid lymphomas stages IE and IIE: comparative results for radiotherapy only, combination chemotherapy only, and multimodality treatment. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1986;12:1807-12.
- 21 Matsuzuka F, Miyauchi A, Katayama S, Narabayashi I, Ikeda H, Kuma K, et al. Clinical aspects of primary thyroid lymphoma: diagnosis and treatment based on our experience of 119 cases. *Thyroid* 1993;3:93-9.
- 22 Thieblemont C, Bastion Y, Berger F, Rieux C, Salles G, Dumontet C, et al. Mucosa-associated lymphoid tissue gastrointestinal and nongastrointestinal lymphoma behavior: analysis of 108 patients. *J Clin Oncol* 1997;15:1624-30.
- 23 Gochu J, Piper B, Montana J, Park HS, Poretsky L. Lymphoma of the thyroid mimicking thyroiditis in a patient with the acquired immune deficiency syndrome. *J Endocrinol Invest* 1994;17:279-82.
- 24 Tupchong L, Hughes F, Harmer CL. Primary lymphoma of the thyroid: clinical features, prognostic factors, and results of treatment. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1986;12:1813-21.
- 25 Blair TJ, Evans RG, Buskirk SJ, Banks PM, Earle JD. Radiotherapeutic management of primary thyroid lymphoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1985;11:365-70.
- 26 Gospodarowicz MK, Sutcliffe SB, Brown TC, Chua T, Bush RS. Patterns of disease in localized extranodal lymphomas. *J Clin Oncol* 1987;5:875-80.
- 27 Isaacson PG, Spencer J. Malignant lymphoma of mucosa-associated lymphoid tissue. *Histopathology* 1987;11:445-62.
- 28 Isaacson P, Wright DH. Extranodal malignant lymphoma arising from mucosa-associated lymphoid tissue. *Cancer* 1984;53:2515-24.
- 29 Shumate MJ. MALT-lymphomas of the thyroid. *Arch Intern Med* 1997;157:1765.
- 30 Brewer DB, Orr JW. Struma reticulosa: a reconsideration of the undifferentiated tumours of the thyroid. *J Pathol Bact* 1953;65:193-208.
- 31 Takashima S, Fukuda H, Tomiyama N, Fujita N, Iwatani Y, Nakamura H. Hashimoto's thyroiditis: correlation of MR imaging signal intensity with histopathologic findings and thyroid function test results. *Radiology* 1995;197:213-9.
- 32 Podoloff DA. Is there a place for routine surveillance using sonography, CT, or MR imaging for early detection (notably lymphoma) of patients affected by Hashimoto's thyroiditis? *Am J Roentgenol* 1996;167:1337-8.