

## ПЕРВИЧНЫЕ ЛИМФОМЫ ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

Бурякова О.О., Шепетько М.Н.

*Белорусский государственный медицинский университет,  
кафедра онкологии, УЗ «МГКООЦ», г. Минск*

**Ключевые слова:** лимфома щитовидной железы, первичная лимфома, вторичная лимфома, тиреоидит, выживаемость.

**Резюме:** в статье проанализированы особенности первичной лимфомы щитовидной железы с позиции диагностики, лечения и прогноза заболевания

**Resume:** the article analyzes the peculiarities of primary thyroid lymphoma in terms of diagnosis, treatment, and prognosis of the disease

**Актуальность.** Первичные лимфомы щитовидной железы редкая и мало изученная патология. Частота таких лимфом составляет от 2 до 5% всех злокачественных опухолей щитовидной железы и менее 3% от всех экстранодальных лимфом [2]. Несмотря на отсутствие собственной лимфатической ткани, единственным предрасполагающим фактором появления лимфомы в этом органе является наличие хронического аутоиммунного тиреоидита, при котором наступает миграция лимфоцитов в ткань щитовидной железы. У пациентов с тиреоидитом риск развития лимфомы почти в 60 раз выше, чем у пациентов без него. Согласно данным литературных источников, ввиду редкости патологии, причины возникновения лимфом, как и рациональная тактика лечения пациентов с данной патологией на данный момент остаются невыясненными [1,2].

**Цель:** Определить особенности возникновения, течения и прогноза тиреоидных лимфом.

**Задачи:** 1. На ретроспективном клиническом материале провести анализ лечения пациентов с тиреоидными лимфомами; 2. Обозначить критерии, разграничивающие первичный и вторичный характер поражения щитовидной железы лимфомой; 3. Установить факторы, влияющие на прогноз заболевания; 4. Определить выживаемость пациентов с первичной и вторичной тиреоидными лимфомами на ретроспективном клиническом материале.

**Материалы и методы.** Проведен ретроспективный анализ медицинской документации 28 пациентов с лимфомами щитовидной железы, зарегистрированных в базе данных УЗ МГКОД в период 2015-2020 годы. Обработка данных проводилась при помощи компьютерной программы Microsoft Excel 2016, STATISTICA 7.0.

**Результаты и их обсуждение.** В исследовании была проанализирована база пациентов УЗ МГКОД, получавших лечение по поводу злокачественных лимфом в 2015-2020 годах. В результате проведенного анализа установлено, что из 1547 пациентов с выявленными лимфомами всех локализаций тиреоидные лимфомы встретились у 1,8% случаев пациентов (у 28 человек). Из них 15 имели первичный характер, 8 вторичный, в 5 случаях данных для оценки поражения щитовидной железы оказалось недостаточно. Таким образом, лимфомы с первичным поражением щитовидной железы составили 0,97% случаев.

Заболевание распространено преимущественно среди женщин старшего возраста. 13 из 15 пациентов (86,7%) в исследовании были женщины, 2 пациентов (13,3%) – мужчины. Заболевшие находились в возрастном диапазоне от 46 до 83 лет. Возрастная медиана - 67,7 лет. 92% пациентов оказались старше 60 лет.

Клиническими признаками заболевания в 25% случаев являлись одышка и кашель, в 20% случаев пациенты жаловались на затруднение при глотании, жалобы на осиплость голоса и изменение тембра определялись также в 20% случаев и на растущую «опухоль» в области шеи в 15% случаев.

Подтверждение диагноза осуществлялось методом иммуногистохимии. Согласно критериям ВОЗ, цитокератинами, указывающими на лимфому, являются: CD1a, CD2, CD3, CD4, CD5, CD7, CD10, CD15, CD20, CD21, CD23, CD30, CD35, CD45, CD79a, CD138, Cyclin D1, bcl2, bcl6, Ki67.

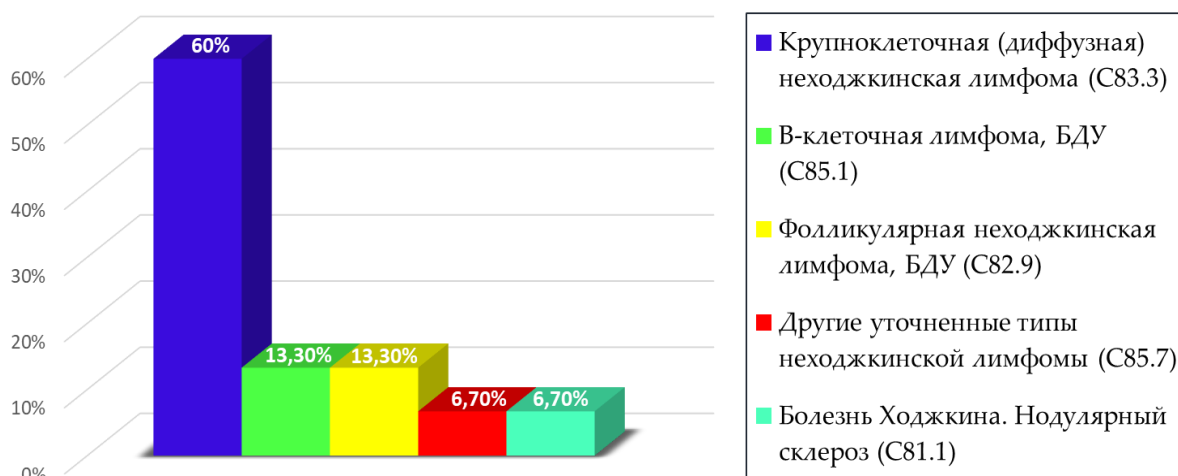
Анализируя данные ИГХ установлено, что для первичного поражения тиреоидной ткани была характерна экспрессия цитокератинов: CD3, CD10, CD20, CD23, CD79a, Cyclin D1, bcl2 и bcl6, Ki67 – 30-100%.

Для вовлечения в процесс тиреоидной ткани вторичного характера – CD3, CD15, CD20, CD23, CD30, CD79a, bcl2, bcl6, Ki67 – 40-100%.

Это положение подтверждают данные литературы, при анализе которых была выявлена экспрессия CD3, CD20, Cyclin D1, bcl2 и bcl6 в случаях первичной лимфомы [3,4].

В структуре заболевания присутствовали следующие формы лимфом: крупноклеточная (диффузная) неходжкинская лимфома, В-клеточная лимфома, фолликулярная неходжкинская лимфома, другие типы неходжкинской лимфомы, болезнь Ходжкина (нодулярный склероз), неходжкинская лимфома без дополнительного уточнения.

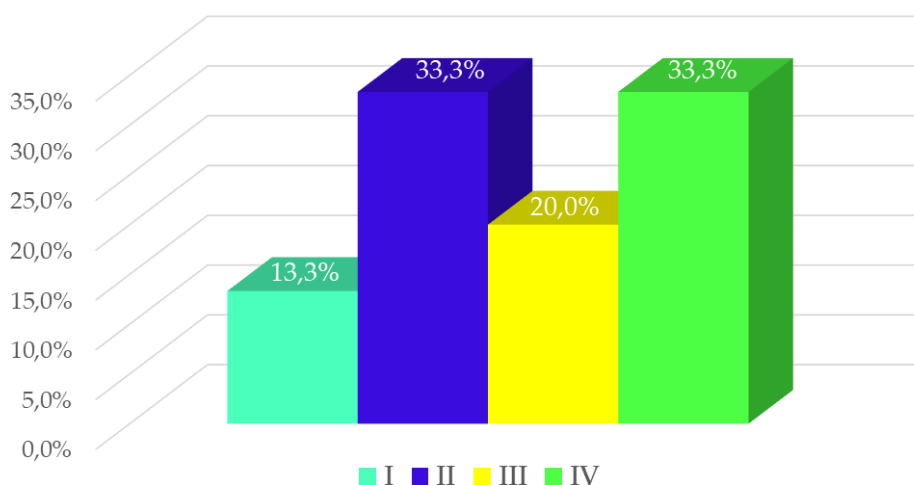
При первичном поражении щитовидной железы распределение следующее: крупноклеточная (диффузная) неходжкинская лимфома занимала 60% случаев, В-клеточная лимфома, без дополнительного уточнения - 13,3%, фолликулярная неходжкинская лимфома - 13,3%, другие типы неходжкинской лимфомы - 6,7%, болезнь Ходжкина, нодулярный склероз - 6,7%. Следовательно, большинство случаев первичного поражения щитовидной железы составляют неходжкинские лимфомы (93,3%).



Диagr. 1 – Структура заболеваемости первичной тиреоидной лимфомы

В результате тщательного анализа медицинской документации не удалось отчетливо обнаружить связь между какими-либо этиологическими факторами и возникновением лимфомы, однако были зафиксированы случаи наличия у пациентов ранее диагностированного хронического аутоиммунного тиреоидита. В нашем исследовании из 15 случаев первичных лимфом щитовидной железы аутоиммунный тиреоидит был зафиксирован у 5 пациентов (33,3%). Тиреоидит подтверждался косвенными признаками согласно данным УЗИ и результатами цитологического исследования материала, полученного при ПАБ щитовидной железы.

Наиболее часто заболевание выявлялось во II и IV стадиях - в 33% в обоих случаях. В 20% случаев диагноз ставился в III стадии, и реже всего в I стадии - в 13% случаев. Вовлечение в опухолевый процесс лимфатических узлов происходило в 73,3% случаев.

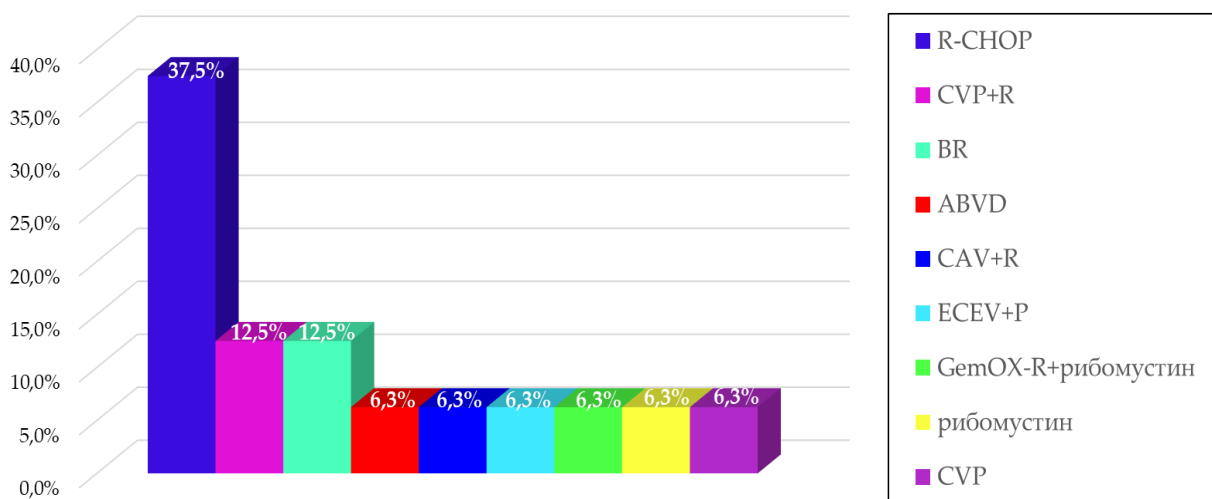


Диагр. 2 – Распределение заболевания по стадиям

В диагностике основная роль принадлежала инструментальным методам. Для первичного обследования использовались визуализационные методы, такие как УЗИ щитовидной железы, КТ органов грудной клетки и шеи, при необходимости возможно проведение ПЭТ-КТ (проводилось в 1 случае). Для подтверждения диагноза выполнялась ПАБ опухоли в 100% случаев, трепан-биопсия в 67% случаев и эксцизионная биопсия в 13% случаев.

Точной тактики лечения на данном этапе не существует, наиболее эффективной считается комбинация химиотерапии (ХТ) и лучевой терапии (ЛТ), допускается также использование химиотерапии в качестве самостоятельного метода. Пациенты получали от 2 до 12 курсов полихимиотерапии. Препараты, применявшиеся для терапии: винбластин в дозировке от 5 до 10 мг, винкристин 2мг, винорельбин 20 мг, доксорубицин от 40 до 100мг, циклофосфамид от 1200 до 1400 мг, преднизолон от 120 до 450 мг, ритуксимаб (мабтера) от 600 до 700 мг, бендамустин 300мг, рибомустин от 280 до 450 мг, дакарбазин 600мг, блеоцин 15 мг, оксалиплатин 150мг, гемцитабин 1600мг и золедроновая кислота 4мг. Вещества комбинировались в различных схемах лечения. Наиболее часто используемой линией ХТ является R-CHOP, она применялась в 37,5% случаев. Линии CVP-R и BR были применены в 12,5% случаев каждая; CVP, ABVD,

CAV+R, ECEV+P, GemOX-R+рибомустин, рибомустин в 6,3% случаев. Комбинированная терапия в виде ХТ+ЛТ проведена 53,3% пациентам. В 13,3% случаев у пациентов развился постлучевой тиреоидит.



Диагр. 3 – Частота использования линий химиотерапии

На данный момент из группы пациентов с первичными лимфомами щитовидной железы умерло 3 человека, при этом две смерти зафиксированы у пациентов, имевших IV стадию заболевания, и одна – у пациента со II стадией. У всех умерших была диагностирована В-крупноклеточная (диффузная) неходжкинская лимфома (С83.3).

При своевременном выявлении и лечении прогноз при лимфомах щитовидной железы благоприятный. Двухлетняя выживаемость при первичной лимфоме составила 79% (95% ДИ 0,57 – 1). При вторичной лимфоме – 86% (95% ДИ 0,60 – 1).

**Выводы:** 1. Первичные лимфомы щитовидной железы составляют 0,97% среди всех лимфом, зафиксированных в период 2015-2020гг.; 2. Большинство случаев первичного поражения щитовидной железы составляют неходжкинские лимфомы – 93,3%. Из них наиболее частой формой является Крупноклеточная (диффузная) неходжкинская лимфома (С83.3); 3. Основным методом постановки и подтверждения диагноза является иммуногистохимия с экспрессией цитокератинов (CD3, CD10, CD20, CD23, CD79a, Cyclin D1, bcl2 и bcl6); 4. Единственным выявленным нами этиологическим фактором развития лимфомы щитовидной железы является хронический аутоиммунный тиреоидит; 5. Двухлетняя выживаемость при первичной лимфоме щитовидной железы составила 79%, при вторичной – 86%.

#### Литература

1. Allaoui, M., et al., Primary Burkitt lymphoma of the thyroid gland: case report of an exceptional type of thyroid neoplasm and review of the literature. BMC Clin Pathol, 2016. **16**: p. 6.
2. Czopnik, P., et al., Primary thyroid lymphoma: a rare but challenging diagnosis. Pol Arch Intern Med, 2017. **127**(5): p. 361-364.
3. Kuzu, I. and A. Dogan, Immunohistochemical Biomarkers in Diagnosis of Hematolymphoid Neoplasms of Endocrine Organs. Endocr Pathol, 2018. **29**(2): p. 176-188.
4. Mondal, S.K., Cytodiagnosis of primary thyroid lymphoma with histologic correlation: A case report. Diagn Cytopathol, 2012. **40**(5):