

Статья поступила в редакцию 12.11.2022 г.

DOI: 10.24412/2687-0053-2022-4-87-91

EDN: BYOHIL

Информация для цитирования:

Константинова Н.Н., Косинова М.В., Елгина С.И., Мозес В.Г., Рудаева Е.В., Мозес К.Б. КЛИНИКА, ДИАГНОСТИКА И ЛЕЧЕНИЕ НЕХОДЖКИНСКОЙ ЛИМФОМЫ ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ // Медицина в Кузбассе. 2022. №4. С. 87-91.

Константинова Н.Н., Косинова М.В., Елгина С.И., Мозес В.Г., Рудаева Е.В., Мозес К.Б.Кузбасская клиническая больница им. С.В. Беляева,
Кемеровский государственный медицинский университет,
Кемеровский государственный университет,
г. Кемерово, Россия

КЛИНИКА, ДИАГНОСТИКА И ЛЕЧЕНИЕ НЕХОДЖКИНСКОЙ ЛИМФОМЫ ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

Лимфома щитовидной железы относится к редким формам неходжкинских экстранодальных лимфом.

Характерной особенностью лимфомы наших случаев явилось быстрое прогрессирование симптомов сдавления органов шеи и средостения, в связи с чем потребовалась немедленная диагностика и срочное начало лечения. Хирургическое вмешательство на щитовидной железе позволило купировать жизнеугрожающие синдромы и дало возможность получить материал для морфологической верификации опухоли. Специализированное лечение позволило получить в первом случае стабилизацию, а во втором ремиссию. Хотя для этой опухоли характерно местное распространение и развитие локализованного рецидива, лимфома щитовидной железы относится к неблагоприятной прогностической группе. Согласно литературным данным, использование сочетания лучевой и химиотерапии повышает общий эффект от лечения по сравнению с применением только химиотерапии или сочетания химиотерапии и хирургического лечения. Использование лучевой терапии в сочетании с химиотерапией уменьшает вероятность прогрессирования заболевания по сравнению с другими вариантами лечения. Дальнейший опыт лечения таких пациентов даст возможность применения комбинации лучевой и химиотерапии на практике.

Ключевые слова: щитовидная железа; лимфома; клиника; лечение

Konstantinova N.N., Kosinova M.V., Elgina S.I., Mozes V.G., Rudaeva E.V., Moses K.B.Kuzbass Clinical Hospital named after S.V. Belyaev,
Kemerovo State Medical University,
Kemerovo State University,
Kemerovo, Russia

CLINIC, DIAGNOSIS AND TREATMENT OF NON-HODGKIN'S LYMPHOMA OF THE THYROID GLAND

Thyroid lymphoma refers to rare forms of non-Hodgkin's extranodal lymphomas.

A characteristic feature of lymphoma in our cases was the rapid progression of symptoms of compression of the neck and mediastinum, which required immediate diagnosis and urgent initiation of treatment. Surgical intervention on the thyroid gland made it possible to stop life-threatening syndromes and made it possible to obtain material for morphological verification of the tumor. Specialized treatment made it possible to obtain stabilization in the first case, and remission in the second. Although this tumor is characterized by local spread and the development of localized recurrence, thyroid lymphoma belongs to an unfavorable prognostic group. According to literature data, the use of a combination of radiation and chemotherapy increases the overall effect of treatment compared with the use of chemotherapy alone or a combination of chemotherapy and surgical treatment. The use of radiation therapy in combination with chemotherapy reduces the likelihood of disease progression compared to other treatment options. Further experience in the treatment of such patients will make it possible to use a combination of radiation and chemotherapy in practice.

Key words: thyroid gland; lymphoma; clinic; treatment

Неходжкинская лимфома (НХЛ) — группа злокачественных лимфопролиферативных опухолей, отличающихся по биологическим свойствам и морфологическому строению.

Одним из клинических вариантов НХЛ является заболевание с исходным поражением щитовидной железы, который, согласно онкогематологическим классификациям, относится к редким формам неходжкинских экстранодальных лимфом. Она занимает не более 5 % среди всех опухолей ЩЖ и от 2,5 % до 7 % среди всех экстранодальных лимфом

[1]. Заболевание преобладает у женщин — до 75 % случаев (в 2 раза чаще, чем у мужчин).

Лимфома щитовидной железы наиболее часто встречается у пациентов старше 60 лет [2]. Наиболее часто лимфомы щитовидной железы характеризуются В-клеточным фенотипом высокой степени злокачественности, агрессивным течением процесса и короткой выживаемостью. Около 50-80 % первичных лимфом щитовидной железы представлены диффузным крупноклеточным В-клеточным вариантом (ДВККЛ), в 20-30 % лимфомами маргинальной

зоны, в редких случаях ДВККЛ щитовидной железы развивается в результате трансформации MALT-лимфомы. В основном хирургическое вмешательство осуществляется при необходимости морфологической верификации или при острой обструкции дыхательных путей. У больных ДВККЛ щитовидной железы отдается предпочтение комбинированному лечению, при этом 5-летняя выживаемость среди получавших только химиотерапию составляет 50 %, только лучевую терапию – 76 %, комбинированную терапию – 91 % [3-5].

Неблагоприятными прогностическими факторами являются распространенность процесса (III и IV стадии), наличие большой опухолевой массы и экстракапсулярное прорастание. В последние годы заболеваемость неходжкинскими лимфомами имеет неизменную тенденцию к росту; она выше в развитых странах мира, где за последние 20 лет увеличилась более чем на 50 % и по темпам прироста превышает лимфому Ходжкина. Внутривитовидная лимфатическая ткань возникает при различных патологических состояниях, например тиреотоксическом зобе, но наиболее часто – в процессе аутоиммунных заболеваний, особенно при аутоиммунном тиреоидите Хашимото. Некоторые авторы считают, что лимфоплазмозитарная инфильтрация может развиваться вторично в результате повреждающего действия опухолевых клеток на тиреоциты, что способствует поступлению в кровотоки большого количества тиреоглобулина, образованию антител к микросомальной фракции тиреоцитов и тиреоглобулину [6-8].

По клиническому течению НХЛ щитовидной железы сходна с анапластическим раком. Характерной особенностью лимфомы данной локализации является быстрое прогрессирование симптомов сдавления органов шеи и средостения. Анамнез прослеживается от нескольких дней до трех месяцев. Пациентов беспокоят «навязчивый» кашель без признаков воспаления, затруднение дыхания и глотания, иногда потеря голоса, симптомы сдавления верхней полой вены. При наличии быстро прогрессирующей опухоли щитовидной железы необходимо безотлагательно решить организационные и технические вопросы, связанные с проведением хирургического вмешательства (биопсия, радикальная операция), купировать жизнеугрожающие синдромы.

Аспирационная биопсия в диагностике НХЛ играет незначительную роль, поскольку ее информативность составляет менее 10 %. Для правильной постановки диагноза необходима открытая биопсия с последующим иммуногистохимическим исследованием и проточной цитометрией [9, 10].

Тактика ведения пациентов с лимфомой щитовидной железы определяется распространенностью имеющегося процесса и его морфологическим вариантом.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Особенности течения НХЛ щитовидной железы иллюстрируют клинические наблюдения двух па-

циентов лечившихся в ГАУЗ КОКБ им. С.В. Беляева.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Первое клиническое наблюдение

Пациентка К., 86 лет, госпитализирована в хирургическое отделение (отделение эндокринной хирургии) Кемеровской областной клинической больницы с подозрением на лимфому щитовидной железы, осложненную синдромом сдавления органов шеи.

В начале ноября 2019 г. у больной появилось ощущение сдавления шеи, интенсивность которого прогрессивно нарастала. При обследовании в поликлинике по месту жительства выявлено увеличение щитовидной железы. По данным УЗИ суммарный объем щитовидной железы составлял 123 см³ (объем правой доли – 96 см³, левой доли – 27 см³), структура железы неоднородная, узлы не лоцировались.

С начала декабря у больной появилось стридозное дыхание.

В Кемеровском областном онкодиспансере выполнена тонкоигольная пункционно-аспирационная биопсия щитовидной железы. Изменения в цитограмме расценены как аутоиммунный тиреоидит (II категории по классификации Bethesda – доброкачественный процесс). Больная консультирована онкологом, который установил диагноз аутоиммунный тиреоидит и направил пациентку к хирургу-эндокринологу.

После консультации хирурга-эндокринолога пациентка госпитализирована в хирургическое отделение Кемеровской областной клинической больницы с клиническими признаками стеноза трахеи 0-1 ст. При фибробронхоскопии определялась картина экстракорпорального сдавления трахеи. При непрямой ларингоскопии признаков пареза гортани не выявлено. Диагностирован стеноз трахеи 0-1 ст. (клинический), высокий риск развития пареза гортани. Принимая во внимание быстрое нарастание клинических проявлений компрессионного синдрома, выставленный онкологом диагноз аутоиммунного тиреоидита вызывал сомнение. Заподозрено злокачественное новообразование щитовидной железы – с учетом результата тонкоигольной пункционно-аспирационной биопсии, вероятнее всего, неходжкинская лимфома, менее вероятно анапластический рак.

С целью морфологической верификации патологического процесса в щитовидной железе выполнена режущая биопсия. При гистологическом исследовании биоптата выявлены признаки неходжкинской лимфомы. При световой микроскопии гистологических препаратов щитовидной железы определялась морфологическая картина лимфомы – диффузный рост опухоли из очень крупных атипичных клеток. При иммуногистохимическом исследовании: иммунофенотип соответствует диффузной В-клеточной крупноклеточной лимфоме, CD20(+) негерминального (non GSB) типа с double hit-фенотипом

(bc16+, c-тус+) высококачественной В-клеточной лимфомы (high-grade B-cell lymphoma).

В связи с декомпенсацией стеноза трахеи, пациентка переведена в реанимационное отделение, где ей проведена интубация трахеи и начата ИВЛ. После стабилизации состояния больной выполнены операции: тиреоидэктомия и трахеостомия.

После операции на КТ ОГК определялся двусторонний гидроторакс, увеличение лимфоузлов средостения до 12 мм, по УЗИ от 26.12.2019 г. — гепатоспленомегалии нет, внутрибрюшные лимфоузлы не увеличены. В миелограмме увеличения лимфоцитов нет, по ФГДС — признаки гастрита.

На основании клинических проявлений и результатов морфологического исследования опухоли выставлен диагноз: Диффузная В крупноклеточная лимфома щитовидной железы, CD20+, негерминального (non-GCB) типа с double hit-фенотипом (bcl6+, c-тус+), стадия ПЕ ESOG 3. Осложнения: Вторичный иммунодефицит. Двусторонний малый гидроторакс. Тромбофлебит медиальной вены справа. Лимфостаз верхних конечностей с обеих сторон. Анемия легкой степени тяжести.

Больной проведено шесть курсов химиотерапии. На фоне лечения гидроторакс и лимфостаз регрессировали. Ввиду возраста пациентки, наличия эпидемической ситуации по COVID 19, ПЭТ/КТ проведено не было, имеющимися инструментальными методами констатирована стабилизация.

Через год после химиотерапии отмечено увеличение лимфоузлов шеи слева. Проведена биопсия шейного лимфоузла. По результатам ИГХ биоптата — морфологическая картина с учетом распределения иммунофенотипических маркеров соответствует субстрату Диффузной крупноклеточной В-клеточной лимфомы (рецидив).

С учетом коморбидности, возраста пациентки принято решение проводить повторную химиотерапию. После курса терапии признаков распространения, согласно данным КТ ОГК, УЗИ ОБП и миелограммы, не выявлено.

Дальнейшее наблюдение пациентки прервано в связи со смертью пациентки, причина смерти: Новая коронавирусная инфекция COVID-19.

Второе клиническое наблюдение

Пациентка Ч, 67 лет, госпитализирована в хирургическое отделение (отделение эндокринной хирургии) Кемеровской областной клинической больницы с синдромом сдавления органов шеи.

Опухоль на шее больная выявила у себя сама. Ее размеры прогрессивно увеличивались (рис. 1, 2). Появились ощущение сдавления шеи, затруднение при проглатывании пищи, изменение тембра голоса (стал грубее). По данным УЗИ щитовидной железы, суммарный объем — 49,5 см³ (объем правой доли — 10,7 см³, левой доли — 38,8 см³), структура железы неоднородная, в правой доле лоцировался солидный узел 27 × 16 мм.

При МРТ в мягких тканях шеи парасагитально справа на уровне C4-Th1 определялась гиперваску-

ляризованное образование овоидной формы 60 × 28 × 31 мм, тесно связанное с правой долей и перешейком щитовидной железы. Имелись признаки инвазии в щитовидный хрящ, грудино-подъязычную и лопаточно-подъязычную мышцы.

Рисунок 1

Внешний вид шеи пациентки (вид спереди)

Figure 1

The appearance of the patient's neck (front view)



Рисунок 2

Внешний вид шеи пациентки (вид в профиль)

Figure 2

The appearance of the patient's neck (profile view)



Проведена тонкоигольная пункционно-аспирационная биопсия опухолевого образования — в препаратах среди зрелых лимфоцитов и единичных эритроцитов встречаются лимфобласты в большом количестве, митозы, клетки расположены разрозненно и мноморфная картина. Заключение: цитограмма тиреоидита (II категория по классификации Bethesda — доброкачественный процесс).

При лабораторном обследовании выявлены признаки гипотиреоза: ТТГ – 85 мЕд/л (в норме 0,4-4,0), Т4 своб. – 6,85 пмоль/л (в норме 9,0-19,05), 03.06.2021 г. АТ к ТПО – 109,1 Ед/мл (в норме 0-5,6), в связи с чем с начала июня начата заместительная терапия эутироксом в дозе 75 мкг в сутки.

Выполнена операция: Тиреоидэктомия с микрохирургическим невролизом возвратных гортанных нервов.

В раннем послеоперационном периоде появились клинические признаки перфорации пищевода, которая подтверждена при рентгеноскопии пищевода.

Проведена ревизия, санация послеоперационной раны; ушивание дефектов глотки и пищевода; интраоперационная эзофагоскопия, при которой на расстоянии 29,0 см от резцов выявлена опухолевая ткань бледно-серого цвета до 1,5 см в диаметре, бугристой структуры, с налетом фибрина, безструктурным сосудистым рисунком. Установлен назо-гастральный зонд для проведения энтерального питания пациентки. Через дополнительные разрезы в области яремной вырезки вдоль трахеи установлены две трубки для активной аспирации. В послеоперационном периоде в течение 10 суток проводилась антибактериальная терапия цефтриаксоном и метронидазолом.

Послеоперационный период протекал без осложнений, на 5-е сутки после операции удалены дренажные трубки, на 8-е сутки удален зонд из пищевода, восстановлено питание через естественные пути.

Рана зажила первичным натяжением.

Больная выписана в удовлетворительном состоянии.

Результат гистологического исследования: Лимфома щитовидной железы и паратрахеального узла справа. По данным иммуногистохимии препаратов щитовидной железы: Диффузная В-крупноклеточная лимфома с поражением щитовидной железы, лимфоузлов и ростом в мягких тканях, неспецифици-

зированной CD20 (+), негерминального (non-GCB) типа.

Инструментальными методами обследования признаков распространения не выявлено. Установлен диагноз: Диффузная В-крупноклеточная лимфома с поражением щитовидной железы, лимфоузлов шеи с ростом в мягкие ткани неспецифицированной CD20(+), негерминального (non-GCB) типа. CD20+. ПЕ ECOG 1.

Пациентке проведено шесть курсов полихимиотерапии. На фоне проводимого лечения состояние больной стабильное, достигнута ремиссия.

Пациентка регулярно наблюдается у гематолога в ГАУЗ КОКБ им. С.В. Беляева. При последнем обследовании признаков прогрессирования заболевания не наблюдается.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Подводя итоги анализа представленных клинических случаев, необходимо отметить, что симптоматика объемного процесса в щитовидной железе проявлялась быстрым прогрессированием симптомов сдавления органов шеи и средостения, что потребовало проведения срочного хирургического вмешательства на щитовидной железе.

Поскольку в большинстве случаев полностью удалить опухолевую ткань невозможно, операции на щитовидной железе при НХЛ являются циторедуктивными. Максимально возможное удаление опухолевой массы позволяет замедлить дальнейшее прогрессирование компрессионного синдрома и повысить эффективность последующей специализированной терапии.

Информация о финансировании и конфликте интересов

Исследование не имело спонсорской поддержки.

Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES:

- Jaffe ES. Pathology and Genetics: Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues. Lion: IARC Press; Oxford: Oxford University Press, 2001.
- Magrath I. The non-Hodgkin's lymphomas in children. In: Oxford Textbook of Oncology. Oxford Medical Publications, Oxford: 1995. P. 1809-1851.
- Magrath I. B-Cell Lymphoma/Burkitt Lymphoma. In: Pediatric Lymphomas, ed. Berlin: 2007. P. 142-168.
- Murphy SB, Bowman WP, Abromowitch M, Mirro J, Ochs J, Rivera G, et al. Results of treatment of advanced-stage Burkitt's lymphoma and B cell (SIg+) acute lymphoblastic leukemia with high-dose fractionated cyclophosphamide and coordinated high-dose methotrexate and cytarabine. *J Clin Oncol.* 1986; 4(12): 1732-1739. DOI: 10.1200/JCO.1986.4.12.1732
- Elgina SI. The reproductive system of girls at the time of birth and prevention of violations of its development in the postnatal period: abstr. dis. ... doct. med. sciences. Omsk, 2009. 39 p. Russia (Елгина С.И. Репродуктивная система девочек на момент рождения и профилактика нарушений ее становления в постнатальном периоде: автореф. дис. ... докт. мед. наук. Омск, 2009. 39 с.
- Reiter A, Schrappe M, Parwaresch R, Henze G, Müller-Wehrich S, Sauter S, et al. Non-Hodgkin's lymphomas of childhood and adolescence: results of a treatment stratified for biologic subtypes and stage – a report of the Berlin-Frankfurt-Münster Group. *J Clin Oncol.* 1995; 13(2): 359-372. DOI: 10.1200/JCO.1995.13.2.359
- Goldman S, Gerrard M, Spoto R, Davenport G, Aupérin A, Pinkerton R, et al. Excellent results in children and adolescents with isolated mature B-cell acute lymphoblastic leukemia (B-ALL) (Burkitt): Report from the FAB International LMB study FAB/LMB 96. *Blood.* 2005; 106: 234-234. DOI: 10.1182/BLOOD.V106.11.234.234

8. Atra A, Gerrard M, Hobson R, Imeson JD, Hann IM, Pinkerton CR. Outcome of relapsed or refractory childhood B-cell acute lymphoblastic leukaemia and B-cell non-Hodgkin's lymphoma treated with the UKCCSG 9003/9002 protocols. *Br J Haematol.* 2001; 112(4): 965-968. DOI: 10.1046/j.1365-2141.2001.02647.x
9. Reiter A, Schrappe M, Tiemann M, Ludwig WD, Yakisan E, Zimmermann M, et al. Improved treatment results in childhood B-cell neoplasms with tailored intensification of therapy: A report of the Berlin-Frankfurt-Münster Group Trial NHL-BFM 90. *Blood.* 1999; 94(10): 3294-3306.
10. Samochatova EV, Maschan AA, Shelikhova LN, Myakova NV, Belogurova MB, Khlebnikova OP, et al. Therapy of advanced-stage mature B-cell lymphoma and leukemia in children and adolescents with rituximab and reduced intensity induction chemotherapy (B-NHL 2004M protocol): the results of a multicenter study. *J Pediatr Hematol Oncol.* 2014; 36(5): 395-401. DOI: 10.1097/MPH.0b013e31829d4900

Сведения об авторе:

КОНСТАНТИНОВА Наталья Николаевна, канд. мед. наук, хирург, эндокринолог, отделение эндокринной хирургии, ГАУЗ ККБ им. С.В. Беляева, г. Кемерово, Россия.

КОСИНОВА Марина Владимировна, зам. главного врача по терапевтической помощи, зав. отделением гематологии и химиотерапии, ГАУЗ ККБ им. С.В. Беляева, г. Кемерово, Россия.

ЕЛГИНА Светлана Ивановна, доктор мед. наук, доцент, профессор кафедры акушерства и гинекологии им. Г.А. Ушаковой, ФГБОУ ВО КемГМУ Минздрава России, г. Кемерово, Россия.

E-mail: elginas.i@mail.ru

МОЗЕС Вадим Гельевич, доктор мед. наук, профессор, директор Медицинского института, ФГБОУ ВО КемГУ, г. Кемерово, Россия.

E-mail: vadimmoses@mail.ru

РУДАЕВА Елена Владимировна, канд. мед. наук, доцент, доцент кафедры акушерства и гинекологии им. профессора Г.А. Ушаковой, ФГБОУ ВО КемГМУ Минздрава России, г. Кемерово, Россия.

E-mail: rudaeva@mail.ru

МОЗЕС Кира Борисовна, ассистент кафедры поликлинической терапии и сестринского дела, ФГБОУ ВО КемГМУ Минздрава России, г. Кемерово, Россия.

Information about author:

KONSTANTINOVA Natalya Nikolaevna, candidate of medical sciences, surgeon, endocrinologist, department of endocrine surgery, Kuzbass Clinical Hospital named after S.V. Belyaev, Kemerovo, Russia.

KOSINOVA Marina Vladimirovna, deputy chief physician for therapeutic care, head of the department of hematology and chemotherapy, Kuzbass Clinical Hospital named after S.V. Belyaev, Kemerovo, Russia.

ELGINA Svetlana Ivanovna, doctor of medical sciences, docent, professor of the department of obstetrics and gynecology named after G.A. Ushakova, Kemerovo State Medical University, Kemerovo, Russia.

E-mail: elginas.i@mail.ru

MOZES Vadim Gelievich, doctor of medical sciences, professor, director of the Medical Institute, Kemerovo State University, Kemerovo, Russia.

E-mail: vadimmoses@mail.ru

RUDAEVA Elena Vladimirovna, candidate of medical sciences, docent, docent of the department of obstetrics and gynecology named after G.A. Ushakova, Kemerovo State Medical University, Kemerovo, Russia.

E-mail: rudaeva@mail.ru

MOZES Kira Borisovna, assistant of the department of polyclinic therapy and nursing, Kemerovo State Medical University, Kemerovo, Russia.

Корреспонденцию адресовать: ЕЛГИНА Светлана Ивановна, 650029, г. Кемерово, ул. Ворошилова, д. 22 а, ФГБОУ ВО КемГМУ Минздрава России

Тел: 8 (3842) 73-48-56. E-mail: elginas.i@mail.ru