

Н.В. Скрипник¹, Л.В. Рибчак¹,
І.В. Чернявська¹, О.С. Човганюк¹,
Т.В. Романів¹, Т.І. Власюк¹, І.В. Гудз¹,
О.В. Романів², М.В. Моренко¹

¹Івано-Франківський національний
медичний університет
²Комунальне некомерційне
підприємство «Обласна клінічна
лікарня Івано-Франківської обласної
ради»

ЛІМФОМА ЩИТОПОДІБНОЇ ЗАЛОЗИ: ДИФЕРЕНЦІАЛЬНА ДІАГНОСТИКА З ВУЗЛОВИМИ ЗАХВОРЮВАННЯМИ ЩИТОПОДІБНОЇ ЗАЛОЗИ (клінічний випадок)

Резюме

Актуальність. Клінічне значення діагностики вузлових захворювань щитоподібної залози (ЩЗ) полягає в необхідності виключення раку ЩЗ. **Мета:** аналіз клінічного випадку лімфоми ЩЗ для удосконалення діагностики, диференціальної діагностики та визначення сучасної тактики лікування цієї патології. **Матеріали та методи.** Системний аналіз, аналіз випадку захворювання конкретної пацієнтки. Пошук літератури за базою даних PubMed. **Результати.** Відомо, що первинна лімфома ЩЗ трапляється досить рідко і становить менше ніж 5% від усіх злоякісних утворень ЩЗ і менше ніж 3% від усіх екстранодальних лімфом. З метою діагностики лімфоми ЩЗ використовують УЗД ЩЗ, комп'ютерну томографію та магнітно-резонансну томографію, тонкоголкову аспіраційну пункційну біопсію (ТАПБ) ЩЗ. Незалежно від результатів ТАПБ, якщо є підозра на лімфому ЩЗ, для остаточного діагнозу та додаткових імуногістохімічних досліджень рекомендується проводити відкриту біопсію. Хіміотерапія настільки успішна при лікуванні лімфоми ЩЗ, що хірургічне втручання рідко буває необхідним. **Висновки.** У пацієнтів із швидким ростом ЩЗ, особливо на тлі тиреоїдиту Хашимото, завжди слід враховувати діагноз первинної лімфоми ЩЗ. Первинна лімфома ЩЗ має добрий прогноз, якщо пацієнт негайно отримує добре скоординовану допомогу від усіх фахівців.

Ключові слова: лімфома щитоподібної залози, діагностика, лікування.

Вступ

У структурі захворюваності ендокринної системи одне з провідних місць посідає патологія щитоподібної залози (ЩЗ). Після аварії на ЧАЕС у 1986 р. патологія ЩЗ посіла перше місце серед усіх ендокринопатій в Україні. Вузловий та багатовузловий зоб — дуже поширені захворювання, особливо в регіонах, у яких зберігається йододефіцит. За даними великих популяційних досліджень, поширеність вузлів, що пальпуються, становить від 1 до 5% у популяції (у 5% жінок і в 1% чоловіків). За допомогою ультразвукового дослідження (УЗД) ЩЗ вдається виявити вузлові утворення, що клінічно не виявились, у 19-68% населення. Клінічне значення діагностики вузлових захворювань ЩЗ полягає в необхідності виключення раку ЩЗ. Частка раку ЩЗ становить 0,5-1,5% у структурі усіх злоякісних новоутворень залежно від віку, статі, радіаційного опромінення, спадкового анамнезу та інших факторів. За світовими даними, частота раку ЩЗ становить 20-80 випадків на 100 тис. населення на рік, смертність — 5 на 1 млн населення на рік [2]. Чорнобильська катастрофа додала нових аспектів проблемі, зокрема щодо впливу малих доз опромінення та підвищення захворюваності

на рак ЩЗ. Досить рідким злоякісним утворенням ЩЗ є лімфома ЩЗ, яка класифікується як первинна та вторинна лімфома ЩЗ. Первинна лімфома ЩЗ вражає спочатку ЩЗ, а потім пізніше поширюється на лімфатичні вузли та інші органи. Вторинна лімфома ЩЗ вражає спочатку лімфатичні вузли та інші органи, а потім пізніше поширюється на ЩЗ. Первинна лімфома ЩЗ трапляється досить рідко і становить менше ніж п'ять відсотків від усіх злоякісних утворень ЩЗ і менше ніж три відсотки від усіх екстранодальних лімфом [15]. Первинна лімфома ЩЗ часто виникає в пацієнтів із раніше наявним хронічним тиреоїдитом Хашимото і є єдиним пов'язаним фактором ризику. Ризик лімфоми ЩЗ майже в 60 разів вищий у хворих на хронічний тиреоїдит (АІТ) порівняно з тими, у кого немає тиреоїдиту [4]. Це частіше трапляється в жінок і має співвідношення жінок і чоловіків 4:1. Середній вік становить близько 65 років на момент встановлення діагнозу [10]. Не доведено вірогідних зв'язків первинної лімфоми ЩЗ із колоїдним зобом, впливом іонізуючого опромінювання, хворобою Грейвса, хромосомними аномаліями [1].

Наводимо власне клінічне спостереження діагностики лімфоми ЩЗ. Хвора Д., 1966 року народження, мешканка Івано-Франківської області

Надвірнянського району, звернулася амбулаторно до Обласної клінічної лікарні м. Івано-Франківська 6 грудня 2018 р. до ендокринолога. При зверненні відзначала значне збільшення ЩЗ за короткий час — із липня 2018 року, охриплість голосу, порушення ковтання, задишку при ході, утруднене дихання, осиплість голосу, нічну пітливість. З анамнезу відомо, що попередньо у 2017 році обстежена в ендокринолога Надвірнянської ЦРЛ із підозрою на автоімунний тиреоїдит. При обстеженні у 2017 році — кров на ТТГ — 3,74 мкМО/мл, T_3 , T_4 в — норма, АТТПО — 12,04 МО/мл, повторно кров на ТТГ 29.08.2018 р. — 2,5 мкМО/мл, АТТПО — 88,05 МО/мл, кров на ТТГ 9.11.2018 — 5,47 МО/мл, кальцитонін крові — норма.

Надвірнянська ЦРЛ (27.08.2018), УЗД ЩЗ: ЛЧ — 56 см³; ПЧ — 8,2 см³; тканина неоднорідна, вузлових утворень не виявлено. Ознаки АІТ.

Пацієнтці призначено приймати препарати Селену 200 мкг/добу + Йодомарин 200 мкг/добу впродовж 2 місяців. Однак призначене лікування не давало ефекту, хвора була скерована до ендокринолога Обласної клінічної лікарні. При об'єктивному обстеженні: стан хворої задовільний, свідомість ясна, положення активне. Відзначається охриплість голосу при розмові. Будова тіла правильна, конституція нормостенічна. Шкірні покриви та видимі слизові блідо-рожевого кольору, чисті, вологі. Підшкірно-жирова клітковина розвинута помірно. Кістково-суглобова система — без видимих деформацій. Набряки на обличчі та нижніх кінцівках відсутні. Щитоподібна залоза збільшена до II ст., дуже щільна, неоднорідна, малорухома, неболюча. Пальпуються збільшені шийні та надключичні лімфатичні вузли, щільні. Шкіра передньої поверхні шиї не змінена. Температура тіла 36,7 °С. Перкуторно над легеньми ясний легеневиий звук. Дихання везикулярне. Патологічної пульсації судин шиї не виявлено. Межі серця в межах норми. Аускультативно: тони серця ритмічні, звучні, шуми не прослуховуються. Частота серцевих скорочень — 78 уд/хв, пульс — 78/хв, задовільного наповнення та напруження. Артеріальний тиск — 130/75 мм рт. ст. Язик чистий. Живіт не збільшений у розмірах, доступний поверхневий та глибокий пальпації, неболючий. Печінка не збільшена. Селезінка не пальпується. Стілець без патології. Симптом Пастернацького (–) з обох боків. Сечовипускання вільне, діурез нормальний.

Загальний аналіз крові 6.12.2018 р.: гемоглобін — 124 г/л, лейкоцити — $10,5 \times 10^9$ /л; ШОЕ — 15 мм/год; біохімічні показники крові: загальний білок — 62 г/л; загальний білірубін — 14,6 мкмоль/л; АлАТ — 22,5 Од/л; АсАТ — 20,7 Од/л; креатинін — 62,5 мкмоль/л; сечовина — 4,8 ммоль/л. Загальний аналіз сечі — норма. Глюкоза крові — 4,5 ммоль/л.

Обласна клінічна лікарня м. Івано-Франківська (6.12.2018), УЗД ЩЗ: Щитоподібна залоза розміщена в типовому місці. ПЧ — 5,0 см³; ЛЧ — значно збільшена з дещо гіперехогенним перешийком = 100,0 см³. Ехогенність середня справа. Зліва: на всю частку вузол: з горбистими краями, гіпоехогенний із ч/контурами, з лінійними гіперехогенними структурами. Кровопостання незначне. С/шийні ЛВ справа D16 мм, зліва: множинні D7,0-26,0 мм із порушеним кортикальним диференціюванням. Кровопостання інтранодальне, не посилене. Висновок: ознаки захворювання щитоподібної залози.

Хвора скерована на консультацію для подальшого обстеження та визначення тактики лікування до ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України» з діагнозом: Захворювання щитоподібної залози вперше виявлене? Пацієнтка консультована в ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України», з підозрою на лімфому ЩЗ скерована на обстеження: комп'ютерну томографію та до Національного інституту раку для уточнення діагнозу.

ДУ «Інститут геронтології ім. Д.Ф. Чеботарьова НАМН України», відділення променевої діагностики, м. Київ (11.12.2018 р.). Комп'ютерна томографія. На серії МСКТ-зрізів у проекції лівої частки *щитоподібної залози* відзначається інфільтративно-солідне утворення з нечіткими контурами, розмірами близько 73x72x119 мм, з ознаками неоднорідного накопичення КР. Ознаки інвазії гортані, верхньої третини стравоходу; поширення в середостінні на рівні верхнього краю дуги аорти; циркулярно охоплює ліву сонну артерію і плечоголовний стовбур. Трахея на відстані 7 см компресована і зміщена вправо. Відзначаються множинні паратрахеальні лімфовузли з обох боків із максимальними розмірами 13x10 мм, превазкулярні лімфовузли з максимальним розміром 9x8 мм, надключичні лімфовузли зліва — максимальні розміри 13x11 мм. Легені повітряні, розправлені. Паренхіма обох легень без вогнищево-інфільтративних змін. Головні і сегментарні бронхи без ознак компресії, просвіти бронхів диференціюються чітко. Стінки бронхів ущільнені. Корені легень структурні, не поширені, не інфільтровані. Ексудату в плевральній порожнині і порожнині перикарда не виявлено. *Середостіння*, розташованого по середній лінії, нормальної ширини. *Серце* збільшено в об'ємі. *Аорта, легеневі артерії і вени* у звичайному положенні, без дефектів накопичення. На серії МСКТ-зрізів органів черевної порожнини *печінка* розташована типово, розміри не збільшені (передньозадній — 158 мм, каудальний — 169 мм), з чіткими контурами. Паренхіма щільністю +65 HU у нативну фазу. У VII сегменті

вогнище за типом капілярної гемангіоми розмірами 6,5x4 мм. Інша паренхіма без вогнищевих змін. Контраст накопичується рівномірно, відповідно до фаз. Внутрішньопечінкові і позапечінкові жовчні протоки не розширені. V. porte діаметром до 14 мм у проекції воріт без дефектів накопичення. Верхня брижова вена до 12 мм, контрастується звичайно. Жовчний міхур розташований типово, стінки не потовщені, вміст без рентгенконтрастних конкрементів. Паравезикулярна клітковина не змінена. Підшлункова залоза розташована типово, розміри і форма звичайні, дрібночасткова структура без особливих змін. Вірсунгова протока не розширена. Парапанкреатична клітковина без ознак інфільтрації. Селезінка розташована типово, розміри не збільшені. Контури органа чіткі, структура однорідна. Селезінкова вена до 8,1 мм, контрастується звичайно. Нирки: розташовані типово, розміри і форми в межах норми. Паренхіма однорідна, чітко і симетрично диференціюються кортикальний і мозковий шари нирок. Чашково-мискова система обох нирок звичайних розмірів і положення. Конкременти не визначаються. Екскреторна функція нирок не порушена. Перенальна клітковина не змінена. Кровопостачання звичайне. Надниркові залози не збільшені, додаткових утворень в їх проекціях не визначається. Шлунок, відділи тонкого кишечника, висхідний відділ, поперечний, низхідний відділ ободової кишки, сигмоподібна та пряма кишки частково заповнені нейтрально контрастною речовиною — вода. Сигмоподібний відділ кишечника утворює додаткову петлю (доліхосигма). Переконливих КТ-ознак об'ємного ураження не виявлено. Визначається підвищення щільності брижі тонкого кишечника з наявністю лімфовузлів, максимальний розмір — 10x6 мм. Вільної рідини в черевній порожнині і малому тазу не визначається. Збільшення лімфовузлів черевної порожнини і заочеревинного простору, таза не виявлено. Сечовий міхур наповнений, розташований центрально, стінки його рівні. Вміст міхура гомогенний. Дефекту наповнення не визначається. Матка в anteflexio, з чіткими бугристими контурами. Тіло представлено неоднорідними вузлами з максимальним розміром 55x50 мм. Шийка матки без КТ видимих змін. Яєчники не збільшені, лінійної форми, без КТ видимих змін. Парацервікальна клітковина і параметрій не змінені. Ділянок вторинних кістково-деструктивних змін на дослідженому рівні не виявлено. **Висновок:** МСКТ-картина t-г шитоподібної залози вказаного поширення і mts лімфаденопатії внутрішньогрудних лімфовузлів. Достовірних КТ-ознак mts ураження з боку органів черевної порожнини і малого таза не виявлено. Гемангіома печінки. Лейоміома тіла матки.

Національний інститут раку, м. Київ (16.01.2019 р.). Стернальна пункція кісткового мозку (табл. 1).

Таблиця 1. Аналіз пунктату кісткового мозку (мієлограма)

Клітинні елементи	Результат	Норма (у % за А.І. Воробйовим)
Ретикулярні клітини	-	0,1-1,6
Бласти, що не піддаються морфологічній диференціації	1,2	0,1-1,1
Мієлобласти	0,0	0,2-1,7
Нейтрофільні гранулоцити	Промієлоцити	1,4
	Мієлоцити	12,6
	Метамієлоцити	5,4
	Паличкоядерні	8,0
	Сегментоядерні	22,4
Еозинофільні гранулоцити	Промієлоцити	-
	Мієлоцити	0,6
	Метамієлоцити	0,4
	Паличкоядерні	0,4
	Сегментоядерні	2,0
Базофільні гранулоцити	Промієлоцити	-
	Метамієлоцити	-
	Паличкоядерні	-
	Сегментоядерні	0,8
Елементи еритропоєзу:		
Еритробласти	0,4	0,2-1,1
Пронормоцити	0,6	0,1-1,2
Нормоцити базофільні	3,6	1,4-4,6
Нормоцити поліхроматофільні	4,8	8,9-16,9
Нормоцити оксифільні	4,8	0,8-5,6
Промегалобласти	Слабкий еритроцитоз, анізоцитоз, анізохромія	
Мегалобласти оксифільні		
Елементи лімфопоєзу:		
Лімфоцити	18,4	4,3-13,7
Плазмочити	1,4	0,1-1,8
Елементи моноцитопоєзу:		
Моноцити	10,8	0,7-3,1
Мітози елементів білого ростка	3:500 клітин	2:500
Мітози елементів червоного ростка	2:500 клітин	3:500
Індекси кісткового мозку:		
Лейко:еритро	6,0:1	3,5-4:1,0
Визрівання нейтрофілів	0,64	0,6-0,8
Визрівання еритрокаріоцитів	0,68	0,8-9

Висновок (див. табл. 1). Препарат багатий на клітинні елементи. Білий паросток розширено. Червоний — відносно звужений, за нормоцитарним типом. Мегакаріоцитарний — у межах норми: 32 екз/мазок, зрілих тромбоцитів візуально достатньо. Недиференційованих бластів — 1,2%, зрілих лімфоцитів — 18,4% (підвищено), моноцитів — 10,8% (підвищено). Кількість мієлокаріоцитів — у межах норми (50-250 г/л — норма). Чітких даних за ураження кісткового мозку не спостерігається. Необхідна динаміка.

Національний інститут раку, м. Київ (26.12.2018 р.). Операція: Біопсія лімфатичного вузла шиї зліва.

Національний інститут раку, відділення патологічної анатомії, м. Київ (24.01.2019 р.). Імуногістохімічне дослідження (ІГХ) № 75/19 (табл. 2)

Таблиця 2. Імуногістохімічне дослідження пунктату лімфатичного вузла шиї

Маркер	Оцінка реакції
CD20, B cell Antibody (DBS Mob004-05, Monoclonal Mouse Antibody to Human B Cell, CD20 Clone L26)	«+»
BCL6 Oncoprotein (Dako IS614, Monoclonal Mouse Anti — Human, Clone 124)	«+»
CD10 (Dako IS648, Monoclonal Mouse Anti — Human CD10 Clone 56C6)	«+»
Monoclonal Mouse Anti — Human BCL2 Oncoprotein, Clone 124 (Dako IS614)	«+»
Ki-67 Antigen (Dako IS626, Monoclonal Mouse Anti — Human, Clone MIB-1)	70%
Monoclonal Mouse Anti — Human MUM1 Protein Clone MUM1p (Dako IS644)	«+» вогнищево
Monoclonal Mouse Anti — Human CD23 Clone DAK-CD23 (Dako IS781)	«-»
Polyclonal Rabbit Anti — Human CD30 (Dako A0452)	«-»

Висновок: За результатами ІГХ-дослідження (див. табл. 2), проведеного на матеріалі лімфатичного вузла, отриманий фенотип пухлини, найбільш характерний для дифузної В-великоклітинної лімфоми, NOS (ICD-O code 9680/3).

Хвора госпіталізована до КЗ «Прикарпатський клінічний онкологічний центр», м. Івано-Франківськ, де перебувала на стаціонарному лікуванні з 11.02 по 15.02.2019 р.

Заключний діагноз: В-клітинна дифузна неходжкінська лімфома, ст. IV BE з ураженням щитоподібної залози, середостіння, лімфатичних вузлів шиї. Стан після I циклу ПХТ. Кл. гр. II. Гемангіома печінки.

Лабораторні дані: загальний аналіз крові від 14.02.2019 р.: гемоглобін — 124 г/л; лейкоцити — $18,2 \times 10^9$ /л; біохімічний аналіз крові: загальний білок — 60 г/л; загальний білірубін — 16,6 ммоль/л; АлАТ — 12,15 Од; АсАТ — 9,74 Од; креатинін крові — 59,5 мкмоль/л; сечовина — 2,8 ммоль/л. Кров на T_3 в — 1,86 пг/мл (2,1-3,8), T_4 в — 0,88 нг/дл (0,7-1,6), ТТГ — 1,43 мкМОд/мл (0,4-3,6), АТТПО — менше ніж 0,05. Загальний аналіз сечі — норма. Отримала курс хіміотерапії за схемою: Ритуксимаб — 645 мг (13.02.2019 р.), Ендоксан — 1290 мг (13.02.2019 р.), Доксорубіцин — 80 мг (13.02.2019 р.), Вінкрестин — 2 мг (13.02.2019 р.), Преднізолон в табл. 100 мг із 13.02.2019 р. упродовж 5 днів. Значно покращився стан пацієнтки: суттєво зменшилась ЩЗ, зникли охриплість голосу, порушення ковтання, задишка при ході, нічна пітливість. Виписана в задовільному стані під наглядом онколога за місцем проживання. Рекомендовано повторний курс ПХТ через 1 міс. у КЗ «Прикарпатський клінічний онкологічний центр», гепатопротектори, гематологічний контроль та дотримання

рекомендацій, наданих пацієнтці, щодо лікування та профілактики можливих побічних проявів ПХТ.

Обласна клінічна лікарня м. Івано-Франківська, відділення УЗ-діагностики (15.03.2019), УЗД ЩЗ: ПЧ — 2,4 см³, ЛЧ — 13,9 см³. Тканина дещо гіпоехогенна, ехоструктура неоднорідна за рахунок чергування ділянок різної ехогенності, що створює вигляд псевдовузловатості. С/ш л/в зліва (1) діаметром 8 мм. Висновок: Ознаки лімфоми лівої частки ЩЗ.

Центр комп'ютерної томографії «МЕДКАЛ», Івано-Франківськ (12.07.2019 р.). Повторно багатозрізова КТ органів грудної, черевної порожнини. Щитоподібна залоза розташована типово. Права частка — до 24,5x13 мм. Контури чіткі, ліва — до 23x8,5 мм, по задній поверхні контури нечіткі. Визначається ущільнення навколишньої жирової клітковини навколо лівої ЗСА, навколо стравоходу з помірною деформацією задньої стінки трахеї, превертебрально. Стінки в/3 стравоходу потовщені до 5,5 мм протягом 55 мм. Легені розправлені, пневматизація та васкуляризація легеневої паренхіми не змінені. Просвіти трахеї, головних, часткових та сегментарних бронхів простежуються, повітряні, не звужені. Стінки бронхів не потовщені. Середостіння зміщене. Серце та великі судини типово розташовані, камери серця не розширені. Дефектів наповнення магістральних судин не виявлено. Діафрагма розташована типово. Рідина в плевральних порожнинах не визначається. Аксиллярні лімфовузли не збільшені. Медіастинальні лімфатичні вузли: паратрахеальні справа — до 18,5-11 мм. Вогнищ кісткової деструкції не виявлено. М'які тканини грудної стінки не змінені. Дегенеративні зміни хребта. Шлунок: без грубих змін (метод діагностики — ФГДС). Кишківник не підготовлений, брижа не змінена. Вільна та осумкована рідина, вільний газ та рівні рідини в петлях кишківника не визначаються. Печінка: з розмірами ККР до 160 мм, ПЗР — 74 мм, із чіткими рівними контурами, паренхіма однорідна. Елементи воріт печінки диференційовані. Внутрішньопечінкові протоки не розширені. Холедох не розширений. Жовчний міхур: не збільшений, стінки не потовщені, вміст однорідний, перегин шийки. Рентгенконтрастні камені міхура не визначаються (метод діагностики холестеринових каменів — УЗД). Навколишня жирова клітковина не змінена. Підшлункова залоза: не збільшена, контури чіткі, рівні. Вірсунгова протока не розширена. Парапанкреатична клітковина не змінена.

Селезінка: однорідна, не збільшена. Надниркові залози: звичайних розмірів, без патологічних змін. Черевні та заочеревинні лімфатичні вузли не збільшені. Нирки: положення, форма та розміри звичайні, контури чіткі, рівні, паренхіма

однорідна. Кірково-мозкове диференціювання та функція нирок збережені. ЧМС не розширена. Конкременти в ЧМС, сечовому міхурі та по ходу сечоводів не визначаються. Сечоводи не розширені, прохідні. Синусова жирова клітковина, параренальна та парауретральна клітковина не змінені. *Сечовий міхур*: контури чіткі, рівні, стінка не потовщена, вміст однорідний, перивезикальна жирова клітковина не змінена. *Вузол матки* розмірами до 56x47 мм (методом діагностики патології малого таза є ТВУЗД/МРТ). Поодинокі кальцинати аорти та клубових артерій. Магістральні судини — без дефектів наповнення. Вогнищ кісткової деструкції не виявлено. М'які тканини черевної стінки не змінені. Дегенеративні зміни *хребта*.

Висновок: КТ-ознаки Тг лівої частки щитоподібної залози, інфільтрації жирової клітковини верхнього середостіння переважно зліва. Поодинокі збільшені медіастинальні лімфатичні вузли. Вузол матки (міома?). Дані за об'ємні утвори черевної порожнини, черевну та тазову лімфаденопатію не отримані.

Обговорення

Майже всі випадки (98%) первинної лімфоми ЩЗ є В-клітинними лімфомами [9]. Серед В-клітинних лімфом дифузна велика В-клітинна лімфома (DLBCL) є найпоширенішим підтипом і становить близько 70% випадків. Екстранодальна лімфома маргінальної зони — наступний поширений підтип, за яким слідує фолікулярна лімфома та екстранодальна мала лімфоцитарна лімфома [4, 6]. Для встановлення діагнозу первинної лімфоми ЩЗ використовується модифікована класифікація Ann Arbor (Modified Ann Arbor staging classification) [4].

Найчастішими симптомами пацієнтів із лімфомою ЩЗ є швидкий ріст пухлини передньої поверхні шиї (частіше впродовж 2-3 місяців) разом з обструктивними симптомами, спричиненими збільшеною залозою. Для переважної кількості хворих характерний короткий період розвитку захворювання. Обструктивні симптоми включають задишку, стридорозне дихання внаслідок здавлення трахеї; дисфагію внаслідок компресії стравоходу; болі в шиї та набряки обличчя внаслідок стиснення вен шиї (верхньої порожнистої вени); осиплість голосу через повторне здавлення гортанного нерва. Загальні системні симптоми включають симптоми лімфоми групи В — лихоманку, нічну пітливість, втрату ваги, симптоми гіпотиреозу — втома, непереносимість холоду, закрепи, сухість шкіри, волосся, хриплий голос, порушення менструального циклу. Гіпотиреоз у цих пацієнтів, як правило, зумовлений тиреоїдитом Хашимото і рідко через дифузну інфільтрацію ЩЗ лімфомою [4]. У деяких пацієнтів можуть

спостерігатися симптоми гіпертиреозу через руйнування фолікулів ЩЗ лімфомою [8]. Майже 80% пацієнтів із лімфомою ЩЗ мають ураження тільки ЩЗ або ЩЗ + регіонарні лімфатичні вузли. Лише близько 20% пацієнтів мають запущене захворювання, тобто ураження ЩЗ + лімфатичні вузли/органи по обидва боки діафрагми або генералізоване захворювання. Нерідко такі пацієнти спостерігаються в ендокринолога з приводу аутоімунного тиреоїдиту Хашимото або багатовузлового ендемічного зоба.

При об'єктивному обстеженні характерна досить щільна або дуже щільна, неоднорідна, дифузно збільшена та нерухома ЩЗ, а також лімфаденопатія шийних та надключичних лімфатичних вузлів [13]. Дуже зрідка деякі пацієнти можуть мати великий чіткий вузол замість дифузного збільшення ЩЗ.

Специфічних характерних гормональних лабораторних змін при лімфомі ЩЗ немає. При розвитку гіпотиреозу — підвищений рівень ТТГ крові, низький рівень Т₃ в та Т₄ в крові; при тиреоїдиті Хашимото — підвищений рівень антитіл до тиреоїдної пероксидази та тиреоглобуліну.

З додаткових методів обстеження рекомендовано починати з УЗД ЩЗ, часто виявляють безліч гіпоехогенних ділянок, що виглядають як псевдокісти. Для визначення позатиреоїдного поширення, трахеальної інвазії, ураження лімфовузлів комп'ютерна томографія (КТ) та магнітно-резонансна томографія (МРТ) є більш корисними, ніж ультразвукове дослідження [4]. Інші дослідження, такі як позитронно-емісійна томографія, використовуються для оцінки реакції на лікування, але не є корисними для діагностики, оскільки не можуть диференціювати лімфому ЩЗ від інших станів, таких як тиреоїдит Хашимото [14].

Початкова діагностична процедура для діагностики лімфоми ЩЗ — тонкогolgкова аспіраційна пункційна біопсія (ТАПБ) ЩЗ під контролем УЗД ЩЗ [12, 15].

Однак відкрита біопсія є більш чутливою, ніж ТАПБ, оскільки дає більше тканин і зберігає тканинну архітектуру. Незалежно від результатів ТАПБ, якщо є підозра на діагноз лімфоми ЩЗ, для остаточного діагнозу та додаткових імуногістохімічних досліджень рекомендується проводити відкриту біопсію з наступним гістологічним дослідженням підтипу лімфоми. У сучасних умовах, поряд із необхідністю поєднаного використання двох морфологічних методів (цитологічного дослідження пунктату та гістологічного дослідження біопсійного матеріалу), важливе значення надається використанню методів імунофенотипування, генетичного аналізу та молекулярно-біологічним дослідженням [4].

Диференціальний діагноз лімфоми ЩЗ слід проводити в основному з анапластичною

карциномою ЩЗ, оскільки вона клінічно нагадує первинну лімфому ЩЗ, представляючи її як масу ЩЗ, що швидко зростає, яка щільна і фіксована до навколишніх структур. Також необхідно диференціювати з первинними карциномами ЩЗ, такими як папілярна карцинома ЩЗ, фолікулярна карцинома ЩЗ та медулярна карцинома ЩЗ; із доброякісними вузловими утвореннями, такими як простий колоїдний зоб, автоімунним тиреоїдитом [2, 4, 5].

У нашому спостереженні верифікація діагнозу базувалася на імуногістохімічному дослідженні пунктату лімфатичного вузла шиї. Із самого початку спостереження пацієнтки (ЦРЛ, Обласна клінічна лікарня м. Івано-Франківська) було проведено діагностичне обстеження: УЗД ЩЗ, оцінка функціональної активності ЩЗ. Проведені дослідження дали підставу запідозрити злоякісну пухлину ЩЗ. Враховуючи швидкий ріст ЩЗ у пацієнтки, ми запідозрили низькодиференційовану карциному ЩЗ.

Лікування первинної лімфоми ЩЗ залежить від гістологічного підтипу та стадії пухлини. Комбінований спосіб лікування з хіміотерапією та променевою терапією є кращим, ніж лише хіміотерапія, для дифузної великої В-клітинної лімфоми на початкових стадіях, оскільки спостерігається краща п'ятирічна виживаність [11]. Тільки хіміотерапія є терапевтичним вибором для дифузної великої В-клітинної лімфоми на запущеній стадії. Схема хіміотерапії, що застосовується, — це ритуксимаб-циклофосфамід, доксорубіцин, вінкрисдин, преднізолон (R-СНОР). Тільки радіотерапія є варіантом для ранньої стадії, а ритуксимаб або хіміоімунотерапія є вибором для екстранодальної лімфоми маргінальної зони, фолікулярної лімфоми, малих лімфоцитарних лімфом [3]. Невдачі лікування найчастіше пов'язані з рецидивом у віддаленому місці. Хірургічне втручання зазвичай не рекомендується, за винятком діагностичної біопсії, через потенційні хірургічні ризики та відсутність додаткових переваг порівняно з хіміопроменевою терапією [15].

Обструктивні симптоми, як правило, покращуються протягом декількох годин після початку хіміотерапії (R-СНОР) завдяки застосуванню схеми стероїдів (преднізолону). Через цей швидкий ефект навіть пацієнтам із серйозними порушеннями дихальних шляхів унаслідок здавлення трахеї можна уникнути необхідності трахеостомії або тиреоїдектомії [15]. Замісна терапія Левотироксином — це стратегія лікування симптомів гіпотиреозу, спричинених тиреоїдитом Хашимото або дифузною інфільтрацією ЩЗ лімфомою чи пов'язаною з радіацією.

У нашому клінічному випадку навіть після I циклу ПХТ значно покращився стан пацієнтки: суттєво зменшилась ЩЗ, зникли охриплість голосу,

порушення ковтання, задишка при ході, нічна пітливість. За даними УЗД та КТ ЩЗ зменшилась у розмірах після I циклу ПХТ майже в 7 разів. Нами не спостерігалось ускладнень, спричинених лікуванням.

Ускладнення, спричинені лімфомою, включають ускладнення, що загрожують життю, такі як комприметація дихальних шляхів через здавлення трахеї, синдром верхньої порожнистої вени через компресію верхньої порожнистої вени, дисфагія через компресію стравоходу. Ускладнення внаслідок лікування лімфоми включають радіаційно-асоційований гіпотиреоз, радіаційно-асоційовані злоякісні утворення ЩЗ або інших органів, периферійну нейропатію через вінкрисдин, застійну серцеву недостатність через доксорубіцин, геморагічний цистит або рак сечового міхура через циклофосфамід.

Прогноз захворювання залежить від гістології, стадії, віку, стану працездатності, типу лікування. П'ятирічна виживаність становить 91% у пацієнтів із початковою стадією захворювання, які отримували комбінований спосіб лікування (хіміотерапія та променева терапія), що свідчить про чудовий прогноз щодо лімфоми ЩЗ загалом [7]. Первинна лімфома ЩЗ має добрий прогноз, якщо пацієнт негайно отримує добре скоординовану допомогу від усіх необхідних фахівців. Лікування первинної лімфоми ЩЗ потребує залучення міжпрофесійної групи спеціалістів із різних відділів, до складу якої входять медичний онколог, променевий онколог, отоларинголог, сімейний лікар, ендокринолог, лікар-гістолог та медичні сестри.

Висновки

На підставі наведеного вище можна зробити такі висновки:

1. При об'єктивному обстеженні в пацієнтів із первинною лімфомою ЩЗ спостерігається досить щільна або дуже щільна, неоднорідна, дифузно збільшена та нерухома ЩЗ, а також лімфаденопатія шийних і надключичних лімфатичних вузлів.
2. У пацієнтів із швидким ростом ЩЗ, особливо на тлі тиреоїдиту Хашимото, завжди слід враховувати діагноз первинної лімфоми ЩЗ. Диференціальний діагноз лімфоми ЩЗ потрібно проводити насамперед з анапластичною карциномою ЩЗ, також необхідно диференціювати з папілярною, фолікулярною та медулярною карциномами ЩЗ, автоімунним тиреоїдитом.
3. З метою діагностики лімфоми ЩЗ використовують УЗД ЩЗ, комп'ютерну томографію та магнітно-резонансну томографію, тонкоглову аспіраційну пункційну біопсію ЩЗ. Незалежно від результатів ТАПБ, якщо є підозра на

- діагноз лімфоми ЩЗ, для остаточного діагнозу та додаткових імуногістохімічних досліджень рекомендується проводити відкриту біопсію.
- Хіміотерапія є вибором лікування більшості лімфом. Хіміотерапія настільки успішна при лікуванні лімфоми ЩЗ, що хірургічне втручання рідко буває необхідним.
 - Первинна лімфома ЩЗ має добрий прогноз, якщо пацієнт негайно отримує добре скоординовану допомогу від усіх необхідних фахівців.

Список використаної літератури

- Allaoui M., Benchafai I., Mahtatel M., Regragui S., Boudhas A., Azzakhmam M., Boukhechba M., Al Bouzidi A., Oukabli M. 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 May 11. — Vol. 16. — P. 6. doi: 10.1186/s12907-016-0028-6.
- American Thyroid Association Management Guidelines for Adult Patients with Thyroid Nodules and Differentiated Thyroid Cancer. The American Thyroid Association (ATA) Guidelines Taskforce on Thyroid Nodules and Differentiated Thyroid Cancer / Bryan R. Haugen (Chair), Erik K. Alexander, Keith C. Bible, Gerard M. Doherty, Susan J. Mandel, Yuri E. Nikiforov, Furio Pacini, Gregory W. Randolph, Anna M. Sawka, Martin Schlumberger, Kathryn Schuff, Steven I. Sherman, Julie Ann Sosa, David L. Steward, R. Michael Tuttle, and Leonard Wartofsky // <http://online.liebert-pub.com/doi/pdfplus/10.1089/thy.2015.0020>
- Cha H., Kim J.W., Suh C.O., Kim J.S., Cheong J.W., Lee J., Keum K.C., Lee C.G., Cho J. Patterns of care and treatment outcomes for primary thyroid lymphoma: a single institution study // *Radiat. Oncol. J.* — 2013 Dec. — Vol. 31 (4). — P. 177-84.
- Cheson B.D., Fisher R.I., Barrington S.F., Cavalli F., Schwartz L.H., Zucca E., Lister T.A. Alliance, Australasian Leukaemia and Lymphoma Group. Eastern Cooperative Oncology Group. European Mantle Cell Lymphoma Consortium. Italian Lymphoma Foundation. European Organisation for Research. Treatment of Cancer/Dutch Hemato-Oncology Group. Grupo Español de Médula Ósea. German High-Grade Lymphoma Study Group. German Hodgkin's Study Group. Japanese Lymphoma Study Group. Lymphoma Study Association. NCIC Clinical Trials Group. Nordic Lymphoma Study Group. Southwest Oncology Group. United Kingdom National Cancer Research Institute. Recommendations for initial evaluation, staging, and response assessment of Hodgkin and non-Hodgkin lymphoma: the Lugano classification // *J. Clin. Oncol.* — 2014 Sep 20. — Vol. 32 (27). — P. 3059-68.
- Enomoto K., Sakurai K., Amano S., Shiono M. Gan To Kagaku Ryoho. A case of malignant lymphoma that seemed to be thyroid cancer lymph nodes recurrence. — 2008. Nov. — Vol. 35 (12). — P. 2213-5. PMID: 19106574, Japanese.
- Gill M., Batra A., Sangwaiya A., Shakya S., Gupta S., Sen R. Small lymphocytic lymphoma of the thyroid mimicking plasmacytoma // *Eur. Thyroid. J.* — 2014 Sep. — Vol. 3 (3). — P. 202-5.
- Ha C.S., Shadle K.M., Medeiros L.J., Wilder R.B., Hess M.A., Cabanillas F., Cox J.D. Localized non-Hodgkin lymphoma involving the thyroid gland // *Cancer.* — 2001 Feb 15. — Vol. 91 (4). — P. 629-35.
- Jennings A.S., Saberi M. Thyroid lymphoma in a patient with hyperthyroidism // *Am. J. Med.* — 1984 Mar. — Vol. 76 (3). — P. 551-2.
- Mancuso S., Carlisi M., Napolitano M., Siragusa S. Lymphomas and thyroid: Bridging the gap // *Hematol. Oncol.* — 2018 Feb 27. doi: 10.1002/hon.2504. Online ahead of print.
- Mishra P., Banerjee D., Gujral S. T-cell Lymphoma of Thyroid Gland with Lennert Type of Morphology: A Case Report and Review of the Literature // *Head Neck Pathol.* — 2016 Sep. — Vol. 10 (3). — P. 321-6.
- Sermer D., Pasqualucci L., Wendel H.G., Melnick A., Younes A. Emerging epigenetic-modulating therapies in lymphoma // *Nat. Rev. Clin. Oncol.* — 2019 Aug. — Vol. 16 (8). — P. 494-507.
- Sharma A., Jasim S., Reading C.C., Ristow K.M., Villasboas Bisneto J.C., Habermann T.M., Fatourechhi V., Stan M. Clinical Presentation and Diagnostic Challenges of Thyroid Lymphoma: A Cohort Study // *Thyroid.* — 2016 Aug. — Vol. 26 (8). — P. 1061-7.
- Skarsgard E.D., Connors J.M., Robins R.E. A current analysis of primary lymphoma of the thyroid // *Arch. Surg.* — 1991 Oct. — Vol. 126 (10). — P. 1199-203; discussion 1203-4.
- Treglia G., Del Ciello A., Di Franco D. Recurrent lymphoma in the thyroid gland detected by fluorine-18-fluorodeoxyglucose PET/CT // *Endocrine.* — 2013 Feb. — Vol. 43 (1). — P. 242-3.
- Walsh S., Lowery A.J., Evoy D., McDermott E.W., Prichard R.S. Thyroid lymphoma: recent advances in diagnosis and optimal management strategies // *Oncologist.* — 2013. — Vol. 18 (9). — P. 994-1003.

Надійшла до редакції 09.03.2021 р.

THYROID LYMPHOMA: DIFFERENTIAL DIAGNOSIS WITH NODULAR THYROID DISEASE (CLINICAL CASE)

N.V. Skrypnyk, L.V. Rybchak, I.V. Cherniavska, O.S. Chovhaniuk, T.V. Romaniv, T.I. Vlasiuk, I.V. Gudz, O.V. Romaniv, M.V. Morenko

Abstract

Topicality. Clinical significance of diagnosing nodular diseases of the thyroid gland lays in excluding cancer. **Goal:** to analyze clinical case of thyroid lymphoma and use data for improving methods of diagnostics, differential diagnosis and to set modern tactic for treating this pathology. **Materials and methods.** Systematic analysis, clinical case analysis. Literature available in PubMed database. **Results.** Primary thyroid lymphoma (PTL) is a rare malignancy, representing less than 5% thyroid malignancies and 3% of all extranodal lymphomas. Main methods of diagnosing PTL include ultrasound of thyroid gland, CT, MRI, fine needle aspiration (FNA) biopsy. Regardless of FNA biopsy result, if there is a suspicion for PTL, it is recommended to use open biopsy for additional immunohistochemistry tests and to define final diagnosis. Chemotherapy is so effective in treatment of thyroid lymphoma that surgery is rarely needed. **Conclusion.** PTL should be considered in patients with a rapidly enlarging neck mass and especially in those with Hashimoto's thyroiditis. PTL has good prognosis if treated fast and patient receives well-coordinated support from all medical professionals.

Keywords: thyroid gland lymphoma, diagnosis, treatment.