

Особенности клиники и лечения первичных неходжкинских лимфом щитовидной железы

О.П. Сотникова¹, Е.В. Поддубская², А.М. Ковригина², И.В. Поддубная¹

¹ Российская медицинская академия последилового образования, Москва

² РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН, Москва

Контакты: Ольга Павловна Сотникова olga100va@yandex.ru

Неходжкинские лимфомы (НХЛ) щитовидной железы (ЩЖ) занимают не более 5 % от всех злокачественных опухолей ЩЖ и от 2,5 до 7 % от всех экстранодальных НХЛ. Мы описали 39 случаев лимфомы ЩЖ. Химиотерапию (ХТ) на основе антрациклинсодержащих (СНОР) режимов $\pm$ ритуксимаб получили 22 (54,4 %) больных. Сочетание ХТ и лучевой терапии проводилось в 20,5 % случаев (8 больных). Ранний рецидив наблюдался у 12 (48 %) больных, из них генерализованный — у 2. Поздний рецидив отмечен у 13 (52 %) пациентов, из них диссеминация процесса наблюдалась чаще — у 5 больных.

Ключевые слова: неходжкинские лимфомы, химиотерапия, щитовидная железа

Primary non-Hodgkin's lymphomas of the thyroid: Clinical presentation and treatment

O.P. Sotnikova¹, E.V. Poddubskaya², A.M. Kovrigina², I.V. Poddubnaya¹

¹Russian Medical Academy of Postgraduate Education;

²N.N. Blokhin Russian Cancer Research Center, Russian Academy of Medical Sciences, Moscow

Non-Hodgkin's lymphomas (NHL) of the thyroid account for not more than 5 % of all thyroid malignancies and 2.5 to 7 % of all extranodal NHLs. The authors describe 39 cases of thyroid lymphomas. Twenty-two (54.4 %) patients received chemotherapy (CT) comprising anthracycline-containing regimens with or without rituximab. CT in combination with radiotherapy was performed in 8 (20.5 %) cases. An early recurrence was noted in 12 (48 %) patients, of them 2 had a generalized recurrence. A late recurrence was observed in 13 (52 %) patients, of them 5 had a disseminated process.

Key words: non-Hodgkin's lymphomas, chemotherapy, thyroid

Введение

Неходжкинская лимфома (НХЛ) щитовидной железы (ЩЖ) является редкой патологией. 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) и чаще развивается при наличии в анамнезе аутоиммунного тиреоидита Хашимото (АТХ) [8]. По данным мировой литературы, сочетание АТХ и НХЛ ЩЖ наблюдается в 40–80 % случаев [2], возникновение лимфом ЩЖ на фоне хронического АТХ или других органоспецифических аутоиммунных заболеваний происходит в 67–80 раз чаще по сравнению со здоровыми индивидами [12]. В среднем злокачественная трансформация лимфомы на фоне хронического тиреоидита занимает 20–30 лет [9]. Лимфома ЩЖ наиболее часто встречается у пациентов старше 60 лет. Медиана возраста в среднем — 59 лет. Заболевание выявляется на IЕ или IIЕ стадии в 88–90 % случаев [17], однако некоторые исследователи сообщают о преобладании распространенных стадий на момент постановки диагноза. По мнению других авторов, ве-

роятно, при III и IV стадии вовлечение ЩЖ происходит вторично [3, 15].

Характерно преобладание пациентов белой расы — до 93 % случаев [1, 6]. Медиана общей выживаемости составляет 9,3 года [7].

Наиболее частым клиническим проявлением является наличие безболезненного опухолевого образования в проекции ЩЖ. Иногда очаговое образование в железе определялось в виде многоузлового зоба [13]. Локализация процесса может быть одно- или двусторонняя. Иногда резкое увеличение опухолевых масс может привести к сдавлению просвета трахеи, затруднению дыхания или даже асфиксии [5].

Основной диагностической процедурой, позволяющей верифицировать диагноз, является аспирационная биопсия, в ряде случаев проводится открытая биопсия опухоли [4].

Наиболее часто лимфомы ЩЖ характеризуются В-клеточным фенотипом высокой степени злокачественности, агрессивным течением процесса и короткой выживаемостью. Около 50–80 % первичных лимфом ЩЖ представлены диффузным крупнокле-

точным В-клеточным вариантом (ДВККЛ), в 20–30 % лимфомами маргинальной зоны, в редких случаях ДВККЛ ЩЖ развивается в результате трансформации MALT-лимфомы [11]. Имеются сообщения, что в случае наличия в анамнезе АТХ в 21 % наблюдений типичная MALT-лимфома ЩЖ трансформируется в ДВККЛ [14]. Фолликулярная лимфома занимает не более 12 % случаев [10]. В некоторых исследованиях также описываются редкие случаи плазмцитомы, лимфомы Беркитта (4 %), мелкоклеточной лимфоцитарной, анапластической крупноклеточной и периферической Т-клеточной лимфомы ЩЖ (2 %) [16]. MALT-лимфома ЩЖ относится к индолентным НХЛ и характеризуется безрецидивной (БРВ) и 5-летней общей выживаемостью (ОВ), равными 60–100 %, тогда как 5-летняя ОВ при ДВККЛ составляет лишь 40–70 % [16].

Тиреоидэктомия/лобэктомия или резекция ЩЖ использовались как самостоятельный метод либо, в редких случаях, в сочетании с последующей лучевой терапией (ЛТ) (суммарная доза составляла от 35 до 40 Гр). В последнее время успешным вариантом терапии является проведение химиотерапии (ХТ) (антрациклинсодержащие режимы – СНОР, 6–8 курсов с/без ЛТ (суммарная очаговая доза (СОД) до 42 Гр) [7]. Обычно ЛТ проводится после 3–6 курсов лекарственной терапии. В зону облучения включаются ЩЖ, надключичная и область шеи с обеих сторон, а также средостение [3]. В настоящее время радикальная ЛТ стала методом выбора. На сегодняшний день не согласованы границы оптимальной суммарной лучевой дозы, обеспечивающей достаточный локальный контроль. Предшествующие исследования доказали, что использование дозы ниже 40 Гр не уменьшает вероятность местного рецидива, так K.J. Harrington et al. определили, что 5-летняя ОВ после использования суммарной лучевой дозы меньше 40 Гр составила 26 %, тогда как использование суммарной дозы более 40 Гр увеличивало этот показатель до 56 % [10].

В основном хирургическое вмешательство осуществляется при необходимости морфологической верификации или при острой обструкции дыхательных путей. У больных ДВККЛ ЩЖ отдается предпочтение комбинированному лечению, при этом 5-летняя БРВ среди получавших только ХТ составляет 50 %, только ЛТ – 76 %, комбинированную терапию – 91 % [12]. Неблагоприятными прогностическими факторами являются распространенность процесса (III и IV стадии), наличие большой опухолевой массы (bulky) и экстракапсулярное прорастание [11].

Материалы и методы

В РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН с 1983 по 2009 г. наблюдалось 708 больных первичными экстранодальными НХЛ. Редкие формы первичных экс-

транодальных НХЛ (частота встречаемости < 10 %) выявлены у 403 больных. Среди них первичное поражение ЩЖ выявлено у 39 пациентов (5,5 % от общего числа экстранодальных НХЛ и 9,7 % среди редких форм). Медиана наблюдения – 59 мес. Поражение чаще наблюдалось у женщин – 29 (74 %) случаев, чем у мужчин – 10 (25,6 %) больных. Возраст был в пределах 15–83 лет. Медиана возраста – 51 год: 26 (67 %) пациентов были моложе 60 лет. Диагноз был установлен в результате выполненной гемитиреоидэктомии или биопсии опухоли с последующим иммуногистохимическим исследованием.

Результаты

У 4 (10,3 %) исследуемых женщин в анамнезе был отмечен АТХ. Следует отметить, что у 3 из них период от момента верификации аутоиммунного заболевания до верификации лимфомы ЩЖ составил 10 лет, а возраст этих пациенток был равен 55, 57 и 58 лет. У больной 64 лет период от момента верификации тиреоидита до верификации лимфомы составил 14 лет.

Наиболее распространенными морфоиммунологическими вариантами при поражении ЩЖ были агрессивные лимфомы В-клеточного происхождения – 33 (84,6 %) больных, среди них: ДВККЛ была выявлена у 27 (69,2 %) пациентов, лимфома Беркитта – у 4 (10,2 %), лимфома зоны мантии – 2 (5,1 %). Периферическая Т-клеточная лимфома (анапластическая крупноклеточная лимфома, ALK+) выявлена у 2 (5,1 %) пациентов. Таким образом, основным вариантом поражения были агрессивные лимфомы – 35 (89,7 %) случаев. Значительно реже встречалось поражение индолентными вариантами лимфом – 4 (10,3 %) пациента, среди них MALT-лимфома отмечена у 3 (7,7 %) пациентов, а фолликулярная лимфома 2-го цитологического типа – у 1 (2,6 %).

Основным клиническим проявлением болезни было наличие объемного болезненного образования в ЩЖ. Массивная опухоль (более 10 см в диаметре – bulky disease) на момент морфологической верификации диагноза была выявлена у 21 (54 %) пациента. В ряде случаев (у 3 больных) резкое увеличение опухолевых масс привело к сдавлению трахеи, затруднению дыхания и асфиксии. Наличие симптомов интоксикации отмечено у 14 (36 %) заболевших. Во всех описанных случаях опухоль развивалась лишь в одной доле. Развитие болевого синдрома в зоне поражения было связано с наличием большой опухолевой массы.

На момент диагностики заболевания подавляющее большинство больных находилось на ранних стадиях – 24 (61 %): IE выявлена у 11 (28 %) больных, вторая стадия (IIE) – у 13 (33 %). Наиболее редко лимфома ЩЖ была диагностирована в IIIIE стадии – 13 % (5 больных), среди них 3 с одновременным поражением селезенки (IIIIE + S). Диагноз был установлен

на этапе генерализации при исходной локализации первичного очага в ЩЖ у 10 (25 %) пациентов, что соответствует IV стадии поражения. В анамнезе было достоверно указано на манифестацию лимфомы в ЩЖ и отсутствие других экстранодальных проявлений в первые 6 мес заболевания. В результате диссеминации процесса наблюдалось поражение печени у 4 больных. Вторичные изменения в легких выявлены у 3 пациентов, в 2 случаях отмечено метастатическое поражение молочной железы и мягких тканей.

При оценке общего состояния по 5-ступенчатой шкале ECOG: 48 % больных (19 случаев) были отнесены в группу, соответствующую относительно удовлетворительному состоянию (0–1 балл).

Уровень лактатдегидрогеназы (ЛДГ) сыворотки крови, превышающий норму (выше 450 Ед/л), был зафиксирован у 29 (74 %) больных.

После всестороннего обследования каждый больной был отнесен к прогностической группе согласно Международному прогностическому индексу (МПИ). В благоприятной прогностической группе наблюдалось 54,2 % больных. Наличие наибольшего количества неблагоприятных факторов (неблагоприятная прогностическая группа) было выявлено у 45,8 % пациентов. Но при рассмотрении в отдельности каждой из 4 подгрупп выявлено преобладание больных в группе низкого риска (38,5 %).

Несмотря на то что ЩЖ относится к визуальным локализациям, время от начала болезни до момента верификации диагноза и начала лечения варьировало от 1,5 до 40 мес. Медиана — 5,8 мес. Больные, у которых диагноз верифицирован и начато лечение в течение 3 мес от первых проявлений болезни составили 61,5 % ($n = 24$). У половины из них (11 (46 %) пациентов) на момент диагностики были поздняя стадия лимфомы. Наиболее распространенным морфоиммунологическим вариантом была ДВККЛ (18 пациентов) — 75 %. Также в большинстве случаев (75 %) было превышение уровня ЛДГ и наличие анемии. Вероятно, указанные неблагоприятные факторы способствовали более ранней диагностике заболевания. Первичная НХЛ ЩЖ в период от 3 до 6 мес была выявлена в 7 (18 %) случаях: на ранних стадиях — у 5 (71,4 %) больных. Преобладающим морфоиммунологическим вариантом была ДВККЛ — 5 (71,4 %) пациентов. В период от 6 мес до 1 года заболевание было определено у 5 (12,8 %) больных, в основном на ранних стадиях (только у 1 больного установлена IV стадия). Основным морфоиммунологическим вариантом была ДВККЛ — 4 случая (80 %). Период более 1 года от манифестации лимфомы до момента ее верификации наблюдался у 3 (7,7 %) пациентов: 2 больных со II стадией ДВККЛ и 1 больной с IV стадией МАЛТ-лимфомы.

Все пациенты получили специфическое противоопухолевое лечение. Только полихимиотера-

пию (ПХТ) на основе антрациклинсодержащих режимов получили 22 (56 %) больных. Количество курсов варьировало от 4 до 8. Использование препарата ритуксимаб (Мабтера) в сочетании с ХТ было лишь в 2 (5,1 %) случаях. Общий эффект (ОЭ) — сочетание полной (ПР) и частичной (ЧР) ремиссии был достигнут у 19 (86 %) больных. ПР была выявлена у 13 (59 %) пациентов, ЧР — у 6 (27,3 %). Стабилизация выявлена в 1 (4,6 %) наблюдении, прогрессирование — в 2 (9,1 %).

Предшествующее ПХТ оперативное лечение (в объеме гемитиреоидэктомии) было выполнено 5 (12,7 %) больным, у 1 пациента с использованием препарата Мабтера. Это было обусловлено отсутствием возможности установления истинного диагноза неинвазивными методами, а также с целью удаления первичного опухолевого очага. ОЭ наблюдался у 4 (80 %) больных. ЧР зафиксирована у 1 (20 %) больного с последующим развитием позднего рецидива через 51 мес в другой доле железы. ПР достигнута у 3 (60 %) больных: в 2 случаях лимфома развивалась на фоне АТХ, а поздний рецидив в другой доле железы развился через 26 и 85 мес, у 1 пациента был отмечен ранний рецидив через 5 мес с поражением регионарных лимфатических узлов (ЛУ), селезенки и другой доли ЩЖ. Прогрессирование с поражением почки, забрюшинных ЛУ и той же доли железы выявлено у 1 больного.

Сочетание ПХТ (СНОР-21) и ЛТ проведено у 20,5 % больных ($n = 8$). У 5 пациентов ЛТ предшествовало 6 циклов СНОР-21, а у 3 больных в интервале между 3 циклами СНОР-21. При поражении одной доли ЩЖ в сочетании с метастатическим поражением мягких тканей ЛТ в СОД 30 Гр предшествовало 3 цикла СНОР-21 и 2 цикла МАСОР. СОД варьировала от 30 до 60 Гр. В среднем суммарная доза составила 44 Гр. ОЭ был достигнут у 7 (87,5 %) больных. ПР наблюдалась у 5 (62,5 %) пациентов, ЧР у 2 (25 %), прогрессирование — у 1 (12,5 %).

Только операция — гемитиреоидэктомия выполнена 2 пациентам, которые отказались от дальнейшего лечения. Указанные пациенты в дальнейшем выбыли из-под наблюдения. Только ЛТ проведена в 3 (7,9 %) случаях, СОД составила 20, 44 и 50 Гр. У всех пациентов наблюдалась частичная ремиссия. ЛТ проводилась по месту жительства у 2 больных, от дальнейшего лечения отказался 1 пациент.

В целом ОЭ был достигнут у 33 (84,6 %) пациентов; ПР — у 23 (59 %) больных: IE стадия — 7 (30 %) случаев. Низкий риск раннего прогрессирования установлен у 6 из этих больных, преобладающим морфоиммунологическим вариантом была ДВККЛ (5 больных), у 1 пациента — фолликулярная лимфома 2-го типа, в другом случае — лимфома Беркитта. ПЕ стадия наблюдалась у 10 пациентов, у которых был определен низкий риск раннего прогрессирования. Преобладающим

Результаты терапии 1-й линии НХЛ ЩЖ

Результат терапии	Всего	МПИ	Стадии III–IV	МПИ (0–1–2 фактора)	МПИ (3–5 факторов)	Агрессивный вариант НХЛ
Полная ремиссия	23 (59 %)	17 (74 %)	6 (26 %)	16(69,6 %)	7 (30,4 %)	20 (8,7 %)
Частичная ремиссия	10 (25,6 %)	5 (50 %)	5 (50 %)	3 (30 %)	7 (70 %)	9 (90 %)
Стабилизация	1 (2,6 %)	—	1 (100 %)	—	1 (100 %)	1 (100 %)
Прогрессирование	5 (12,8 %)	2 (40 %)	3 (60 %)	2 (40 %)	3 (60 %)	5 (100 %)
ВСЕГО	39	24 (61,5 %)	15 (38,5 %)	21 (53,8 %)	18 (46,2 %)	35 (89,7 %)

гистологическим вариантом также являлась ДВККЛ (8 пациентов). ЧР отмечена в 10 (25,6 %) случаях. На раннем этапе (IE) диагноз установлен у 2 больных с низким и низким/промежуточным риском, морфологически в данном случае установлена ДВККЛ. ПЕ стадия зафиксирована у 3 больных с промежуточным/высоким риском и наличием ДВККЛ. Стабилизация процесса наблюдалась у 1 (2,5 %) больного лимфомой зоны мантии с высоким риском прогрессирования. Прогрессирование выявлено только у 5 (12,8 %) пациентов (см. таблицу).

Время после окончания лечения до возникновения рецидива болезни находилось в пределах от 1 до 147 мес. Медиана этого времени составила 23 мес.

Развитие рецидива было отмечено у 25 (64 %) пациентов. Ранний рецидив (в первые 6 мес после достижения ПР или ЧР) наблюдался у 12 (48 %) больных: в 2 (16,7 %) случаях — генерализованный при ДВККЛ и лимфоме Беркитта с высокой степенью раннего прогрессирования. В одном случае рецидиву предшествовала ПР, в другом — ЧР. Локализованный рецидив

(в ЩЖ и регионарных ЛУ) отмечен у 10 (83,4 %) пациентов: на ранних стадиях — 9 (75 %) больных, в 8 случаях — ДВККЛ. Только у 3 больных рецидиву предшествовала ЧР. В благоприятную группу были отнесены 6 (60 %) пациентов.

Поздний рецидив выявлен у 13 (52 %) пациентов с высокой степенью риска раннего прогрессирования, из них у 5 он был клинически диссеминированным. Преобладающим морфоиммунологическим вариантом были агрессивные лимфомы — 4 (80 %) случая. Локализованный выявлен у 8 (61,5 %) пациентов: преобладающее число больных — 7 (87,5 %) — были отнесены в благоприятную прогностическую группу. Следует отметить, что поражение при рецидиве ЛУ отмечено у 18 (46 %) больных, из них выше диафрагмы у 12 (66,7 %) и по обе стороны от диафрагмы — у 6 (33,3 %).

Наиболее часто в процессе прогрессирования лимфомы или при развитии рецидива поражение локализовалось в ЩЖ — 18 (40 %) пациентов, реже встречалось вовлечение в патологический процесс легких — 8 (17,8 %) больных, плевры — 5 (11,1 %),

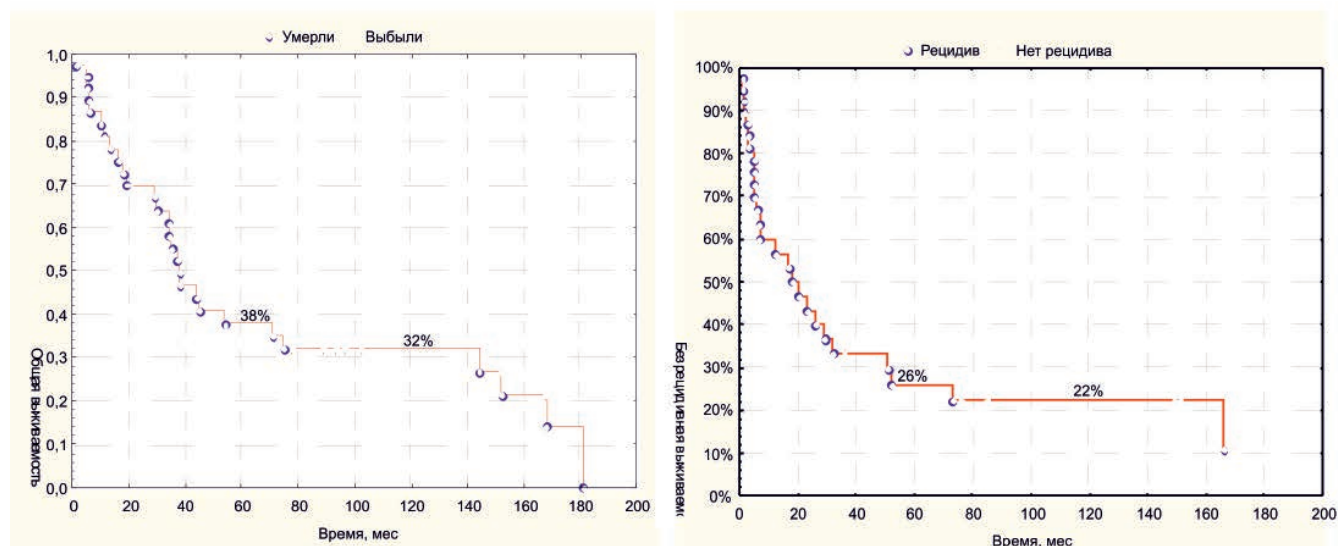


Рис. 1. Общая выживаемость (ОБ) (а) и безрецидивная выживаемость (БРВ) (б) при лимфоме ЩЖ

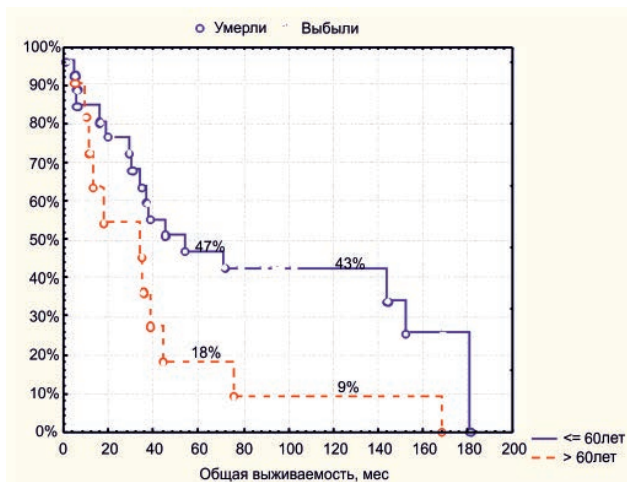


Рис. 2. Влияние возраста на ОВ ($p < 0,05$)

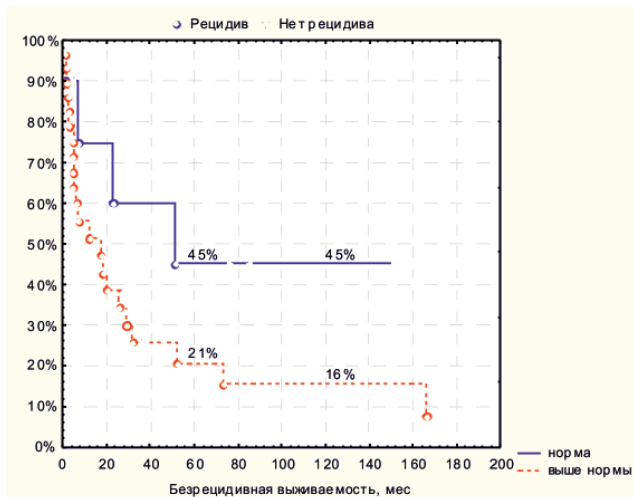


Рис. 3. Влияние уровня ЛДГ на БРВ ($p < 0,05$)

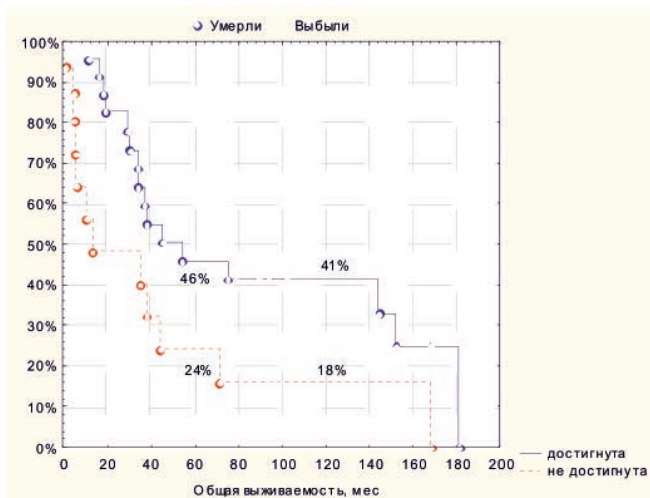


Рис. 4. Влияние достижения ПР на показатель ОВ ($p < 0,05$)

костного мозга — 5 (11,1 %) и желудка — 4 (8,9 %). Метастазирование в печень, почки, кишечник и кожу наблюдалось у равного количества: по 3 (6,7 %) больных. Достаточно редко встречалось поражение селезенки —

2 (4,4 %) случая, носовых синусов — 2 (4,4 %), кольца Пирогова— Вальдейера — 2 (4,4 %) пациента. Метастазы в ЦНС, яичники, молочную железу, кости, яички наблюдались с равной частотой — в 2,2 % случаев (по 1 больному).

Больные лимфомой ЩЖ по данным нашего исследования были отнесены в неблагоприятную прогностическую группу. Согласно анализу отдаленных результатов показатели как ОВ, так и БРВ были низкими: 5-летняя ОВ составила 38 %, а БРВ — 26 % (рис. 1а, б).

Достоверное влияние ($p < 0,05$) на выживаемость оказали некоторые клиничко-лабораторные показатели: возраст пациентов, уровень ЛДГ и ПР. У больных моложе 60 лет 5-летняя ОВ составила 47 %, в более старшей возрастной группе (старше 60 лет) — 18 % (рис. 2).

При уровне ЛДГ в пределах нормы (не более 450 ед/л) 5-летняя БРВ составила 45 %, а при ЛДГ выше нормы этот показатель был в 2 раза меньше (рис. 3).

При достижении ПР 5-летняя ОВ составила 46 %, а при отсутствии эффекта от терапии этот показатель был в 2 раза меньше (рис. 4).

На момент окончания исследования живы 4 (10,3 %) пациента, выбыли из-под наблюдения — 7 (18 %), умерли — 28 (72 %). Среди умерших больных в 20 (68 %) случаях причиной смерти явилось прогрессирование лимфомы. Это произошло с разной частотой при различной исходной распространенности процесса: при I стадии — 4 (21 %) пациента, при IIЕ стадии — 7 (37 %), при III — 2 (10,5 %) и при IV стадии 6 (31 %) больных. Смерть в результате осложнения лечения отмечена у 4 (10,3 %) пациентов: 2 (50 %) больных погибли в результате острого инфаркта миокарда, 1 (25 %) пациент — в результате прогрессирующего на фоне ХТ энтероколита, а другой — в результате инфекционной двусторонней пневмонии, обусловленной снижением иммунного ответа организма на фоне системного лечения.

Заключение

НХЛ ЩЖ является редкой патологией, выявляется чаще на ранних стадиях. Для этой опухоли характерно местное распространение и развитие локализованного рецидива. Согласно нашим данным следует отметить, что лимфома ЩЖ относится к неблагоприятной прогностической группе, что подтверждают результаты как непосредственных, так и отдаленных результатов лечения. Использование сочетания ЛТ и ХТ повышает ОЭ от лечения по сравнению с применением только ХТ или сочетания ХТ и хирургического лечения. Использование ЛТ в сочетании с ХТ уменьшает вероятность прогрессирования заболевания по сравнению с другими вариантами лечения. Использование препарата Мабтера наиболее эффективно при оценке непосредственных результатов лечения.

ЛИТЕРАТУРА

1. Барях Е.А., Звонков Е.Е. Первичные лимфатические опухоли щитовидной железы. Атлас опухолей лимфатической системы. Под ред. А.И. Воробьева. М: Ньюдиамед, 2007. С. 177–8.
2. Bacon C. M., Diss T.C. et al. Follicular Lymphoma of the Thyroid Gland. *Am J Surg Pathol* 2009 Jan;33(1):22–34.
3. Basu S., G. Li, Bural G., Alavi A. Fluorodeoxyglucose Positron Emission Tomography (FDG-PET) and PET/Computed Tomography Imaging Characteristics of Thyroid Lymphoma and Their Potential Clinical Utility. *Acta Radiologica* 2009;50(2):201–4.
4. Bibb J., Hromas R., Rabinowitz I. A Bayesian Approach to a Patient With a Residual Mass After Treatment for Non-Hodgkin's Lymphoma of the Thyroid. *J Clin Oncol* 2006 Dec 1;23(34):8911–3.
5. Campo E., Chott A., Kinney M.C., Leoncini L., Meijer C.J., Papadimitriou C.S. et al. *Histopathology* 2006;48:481–504.
6. Derringer G.A., Thompson L.D., Frommelt R.A., Bijwaard K.E., Heffess C.S., Abbondanzo S.L. Malignant lymphoma of the thyroid gland: a clinicopathologic study of 108 cases. *Am J Surg Pathol* 2000;24:623–39.
7. Ennishi D., Takeuchi K., Yokoyama M., Asai H., Mishima Y., Terui Y., Takahashi S. CD5 expression is potentially predictive of poor outcome among biomarkers in patients with diffuse large B-cell lymphoma receiving rituximab plus CHOP therapy. *Ann Oncol* 2007;19(11):1921–6.
8. Graff-Baker A., Roman S.A., Thomas D.C. Udelsman R., Sosa J.A. Prognosis of primary thyroid lymphoma: Demographic, clinical and pathologic predictors of survival in 1,408 cases. *Surgery* 2009 Dec;146(6):1105–15.
9. Graff-Baker A., Sosa J. A., Roman S.A. Primary thyroid lymphoma: a review of recent developments in diagnosis and histology-driven treatment. *Curr Opin Oncol* 2010 Jan;22(1):17–22.
10. Harrington K.J., Michalaki V.J., Vini L., Nutting C.M., Syrigos K.N., A'Hern R., Harmer C.L. Management of non-Hodgkin's lymphoma of the thyroid: the Royal Marsden Hospital experience. *Br J Radiol* 2005;78:405–10.
11. La Rosa P., Viara E., Hupe P. et al. VAMP: visualization and analysis of array-CGH, transcriptome and other molecular profiles. *Bioinformatics* 2006;22:2066–73.
12. Moshynska O.V., Saxena A. Clonal relationship between Hashimoto thyroiditis and thyroid lymphoma. *J Clin Pathol* 2008;61:438–44. doi:10.1136/jcp.2007.051243 Canada.
13. Roldan-Valadez E., Ortega-Lopez N., Cervera-Ceballos E., Valdivieso-Cardenas G., Vega-Gonzalez I., Granados-Garcia M. Whole-body 18F-FDG PET/CT in primary non-Hodgkin's lymphoma of the thyroid associated with Hashimoto's thyroiditis and bilateral kidney infiltration. *Rev Esp Med Nucl* 2008 Feb;27(1):34–9.
14. Skacel M., Ross C., Hsi E. A reassessment of primary thyroid lymphoma: high-grade MALT-type lymphoma as a distinct subtype of diffuse large B-cell lymphoma. *Histopathology* 2000;37:10–8.
15. Thieblemont C., Bastion Y., Berger F. et al. Mucosa-associated lymphoid tissue gastrointestinal and nongastrointestinal lymphoma behaviour: analysis of 108 patients. *J Clin Oncol* 2005;15:1624–30.
16. Thieblemont C., Mayer A., Dumontet C., Barbier Y. et al. Primary thyroid lymphoma is a heterogeneous disease. *J Clin Endocrinol Metab* 2002;87(1):105–11.
17. Troch M., Woehrer S., Streubel B., Weissel M., Hoffmann M., Müllauer L. et al. Chronic autoimmune thyroiditis (Hashimoto's thyroiditis) in patients with MALT lymphoma. *Ann Oncol* 2008;19(7):1336–9.