

## 肿瘤内分泌

DOI: 10.13406/j.cnki.cyx.002356

## 原发性甲状腺淋巴瘤 17 例临床分析

刘 赫, 王亚冰, 段 炼, 柴晓峰, 李乃适, 连小兰

(中国医学科学院北京协和医院内分泌科、国家卫生健康委员会内分泌重点实验室, 北京 100730)

**【摘要】目的:**探讨原发性甲状腺淋巴瘤(primary thyroid lymphoma, PTL)的临床特点、诊断、治疗及预后。**方法:**回顾性分析 2013 年 1 月至 2019 年 9 月北京协和医院收治的 17 例 PTL 患者临床资料。**结果:**9 例患者出现甲减, 16 例患者合并桥本甲状腺炎(Hashimoto's thyroiditis, HT), 7 例患者通过甲状腺穿刺活检确诊, 10 例患者通过甲状腺部分切除术确诊。弥漫大 B 细胞淋巴瘤(diffuse large B cell lymphoma, DLBCL) 11 例, 黏膜相关淋巴瘤(mucosa associated lymphoid tissue lymphoma, MALT), DLBCL、MALT 转化和滤泡型淋巴瘤(follicular lymphoma, FL)各 2 例。DLBCL 组患者平均年龄( $61.7 \pm 13.0$ )岁, DLBCL、MALT 转化组患者平均年龄( $59.0 \pm 2.8$ )岁, MALT 组患者平均年龄( $61.5 \pm 3.5$ )岁, 均明显大于 FL 组患者的( $31.0 \pm 14.1$ 岁)。DLBCL 组患者血 LDH 为( $380.3 \pm 197.9$ )U/L, 高于 MALT 组和 FL 组。FL 组国际预后指数(international prognostic index, IPI)为 0 分, 低于其他 3 组。DLBCL 组患者 Ki-67 为( $70.0 \pm 16.1$ )%, 高于 MALT 组的( $16.25 \pm 8.80$ )%。**结论:**原发性甲状腺淋巴瘤与 HT 关系密切, 诊断依靠病理, DLBCL 为最常见病理类型, 治疗方案根据病理类型及临床分期决定。

**【关键词】**甲状腺淋巴瘤; 诊断; 病理分型; 治疗

**【中图分类号】**R551.2

**【文献标志码】**A

**【收稿日期】**2019-11-05

## Clinical analysis of 17 cases of primary thyroid lymphoma

Liu He, Wang Yabing, Duan Lian, Chai Xiaofeng, Li Naishi, Lian Xiaolan

(Department of Endocrinology, Peking Union Medical College Hospital, Chinese Academy of Medical Science &amp; Peking Union Medical College /Key Laboratory of Endocrinology, National Health and Family Planning Commission)

**【Abstract】Objective:** To investigate the clinical feature, diagnosis, treatment and prognosis of primary thyroid lymphoma (PTL). **Methods:** The general information of 17 patients with PTL from January 2013 to September 2019 in our hospital was retrospectively analyzed. **Results:** Among those patients, 9 patients had hypothyroidism, 16 patients complicated with Hashimoto's thyroiditis (HT), 7 patients were finally diagnosed via core-needle biopsy (CNB) of thyroid, while the other 10 patients were diagnosed via partial thyroidectomy. The pathological types of these patients included diffuse large B cell lymphoma (DLBCL) ( $n=11$ ), mucosa-associated lymphoid tissue lymphoma (MALT) ( $n=2$ ), DLBCL and MALT transformation ( $n=2$ ) and follicular lymphoma (FL) ( $n=2$ ). The average age of patients in the DLBCL group was ( $61.7 \pm 13.0$ ) years old, in the DLBCL and MALT transformation group was ( $59.0 \pm 2.8$ ) years old, in the MALT group was ( $61.5 \pm 3.5$ ) years old, which all were significantly older than that in the FL group of ( $31.0 \pm 14.1$ ) years old. The LDH level of patients in the DLBCL group was ( $380.3 \pm 197.9$ ) U/L, which was higher than that in the MALT group and the FL group. The international prognostic index (IPI) in the FL group was 0, which was lower than that in the other three groups. The Ki-67 index in the DLBCL group was ( $70.0 \pm 16.1$ )%, which was higher than that in the MALT group of ( $16.25 \pm 8.80$ )%. **Conclusion:** PTL is closely related with the HT and diagnosis of PTL depends on histopathology. DLBCL is the most common pathological type, and the treatment protocol should be decided in accordance with the pathological type and clinical stage.

**【Key words】**thyroid lymphoma; diagnosis; pathological type; treatment

原发性甲状腺淋巴瘤(primary thyroid lymphoma, PTL)指原发于甲状腺淋巴组织的恶性肿瘤, 伴或不伴有临近颈部淋巴结转移, 不包括其他部位淋巴瘤扩散或转移到甲状腺的淋巴瘤, 占甲状腺恶性肿瘤

的 1%~5%, 占结外淋巴瘤的 1%~2%, 约 3% 的患者为非霍奇金淋巴瘤<sup>[1]</sup>。年发病率为 2/100 万。女性常见, 约为男性患者的 5 倍, 发病年龄 50~80 岁, 男性患者起病年龄早于女性, 40 岁以下患者少见<sup>[2]</sup>。因疾病较为罕见, 常被漏诊或误诊。本文通过分析北京协和医院近 6 年收治的 17 例 PTL 患者临床资料, 对该疾病的临床特点、病理类型、危险因素、治疗方案及发病机制进行探讨。

作者介绍: 刘 赫, Email: liuhe1127@msn.com,

研究方向: 甲状腺肿瘤。

通信作者: 连小兰, Email: lianlanx@126.com。

优先出版: <http://kns.cnki.net/kcms/detail/50.1046.R.20191126.1811.002.html>

(2019-11-27)

## 1 对象与方法

### 1.1 研究对象

2013 年 1 月至 2019 年 9 月共 5 年间北京协和医院收治的甲状腺淋巴瘤患者 17 例。其中男性患者 3 例,女性患者 14 例,男女比例 1:4.67;中位发病年龄 57.8 岁(21~82 岁),大于 60 岁的患者 9 例(52.9%)。平均随访时间 32.4 个月(1~78 个月)。

### 1.2 研究方法

所有患者均通过穿刺活检或术后病理确诊,并依据 Ann Arbor 分期标准分期。回顾性分析患者一般资料,如性别、年龄、临床表现、家族史、实验室检查、影像学表现、诊断方法、病理类型、临床分期、治疗及预后等。淋巴瘤的预后采用国际预后指数(international prognostic index, IPI)。桥本甲状腺炎(Hashimoto's thyroiditis, HT)诊断标准:甲状腺过氧化物酶抗体(TPOAb)滴度升高,甲状腺超声提示甲状腺弥漫性病变。

### 1.3 统计学处理

本文数据采用描述性分析。

## 2 结果

### 2.1 基本资料

患者起病至确诊的中位诊断时间为 4.67 个月(1~21 个月)。4 例患者(23.5%)有甲状腺疾病家族史(包括甲减 2 例、甲亢和甲状腺结节各 1 例)。

### 2.2 临床表现

17 例患者中,15 例(88.2%)表现为颈部增粗或颈部肿物;表现为声音嘶哑、呼吸困难或吞咽困难的患者各有 7 例(41.2%);4 例(23.5%)出现颈部疼痛;5 例(29.4%)出现淋巴

瘤 B 症状,包括体质量下降 3 例(17.6%),发热及盗汗各 1 例(5.9%);3 例(17.6%)因颈部肿物迅速增大导致气道受压引起呼吸困难而入抢救室,行气管插管机械通气或气管切开术开放气道。

### 2.3 实验室检查

11 例(64.7%)乳酸脱氢酶 LDH 水平升高(正常参考值范围 0~250 U/L)。16 例(94.1%)合并桥本甲状腺炎。9 例(52.9%)实验室检查发现甲减,1 例(5.9%)为亚临床甲减。见表 1。

### 2.4 临床分期及危险分层

7 例患者(41.2%)临床分期为 I~II 期,10 例(58.8%)分期为 III~IV 期,5 例(29.4%)有结外受累。低危、中低危及高危患者各 4 例(23.5%),中高危患者 5 例(29.4%)。4 例(23.5%)伴有淋巴瘤 B 症状。见表 1。

### 2.5 病理类型

11 例患者(64.7%)病理为弥漫大 B 细胞淋巴瘤(diffuse large B cell lymphoma, DLBCL),2 例(11.8%)为黏膜相关性淋巴瘤(mucosa associated lymphoid tissue lymphoma, MALT),2 例(11.8%)为 DLBCL, MALT 转化可能性大,2 例(11.8%)为滤泡型淋巴瘤(follicular lymphoma, FL)。见表 1。

### 2.6 诊断方式

7 例患者(41.2%)通过甲状腺穿刺活检确诊;10 例(58.8%)通过甲状腺部分切除术确诊。

### 2.7 不同病理类型组间危险因素比较

DLBCL 组 11 例患者平均年龄为(61.7 ± 13.0)岁, DLBCL、MALT 转化组 2 例患者平均年龄为(59.0 ± 2.8)岁, MALT 组 2 例患者平均年龄为(61.5 ± 3.5)岁,均明显大于 FL 组 2 例患者的(31.0 ± 14.1)岁。DLBCL 组患者血 LDH 为(380.3 ± 197.9) U/L,高于 MALT 和 FL 组。FL 组 IPI 为 0 分,低于其他 3 组。DLBCL 组患者 Ki-67 为(70.0 ± 16.1)%,明显高于 MALT 组的(16.25 ± 8.80)%。见表 2。

表 1 17 例原发性甲状腺淋巴瘤患者的临床特点

| 序号 | 性别 | 年龄(岁) | LDH(U/L) | 临床分期   | IPI | 病理类型          | Ki-67(%) | 桥本甲状腺炎 | 甲功    |
|----|----|-------|----------|--------|-----|---------------|----------|--------|-------|
| 1  | 女  | 59    | 346      | IIB    | 2   | DLBCL         | 60       | 是      | 亚临床甲减 |
| 2  | 男  | 59    | 521      | IIA    | 2   | DLBCL         | 60       | 是      | 甲减    |
| 3  | 女  | 82    | 178      | IE A   | 2   | DLBCL         | 80       | 否      | 正常    |
| 4  | 女  | 50    | 342      | IVE A  | 3   | DLBCL         | 80       | 是      | 甲减    |
| 5  | 女  | 64    | 261      | IVA    | 4   | DLBCL         | 90       | 是      | 甲减    |
| 6  | 男  | 64    | 278      | IVB    | 3   | DLBCL         | 50       | 是      | 甲减    |
| 7  | 女  | 32    | 207      | IVB    | 1   | DLBCL         | 80       | 是      | 正常    |
| 8  | 女  | 67    | 395      | IIIE A | 3   | DLBCL         | 50       | 是      | 正常    |
| 9  | 女  | 76    | 257      | IVB    | 5   | DLBCL         | 90       | 是      | 正常    |
| 10 | 女  | 63    | 865      | IVB    | 4   | DLBCL         | 50       | 是      | 甲减    |
| 11 | 女  | 63    | 533      | IVA    | 3   | DLBCL         | 80       | 是      | 甲减    |
| 12 | 女  | 57    | 224      | IIIE A | 0   | DLBCL、MALT 转化 | 80       | 是      | 正常    |
| 13 | 男  | 61    | 313      | IVA    | 4   | DLBCL、MALT 转化 | 65       | 是      | 甲减    |
| 14 | 女  | 64    | 226      | IIIES  | 2   | MALT          | 10       | 是      | 甲减    |
| 15 | 女  | 59    | 269      | IVA    | 3   | MALT          | 15~30    | 是      | 正常    |
| 16 | 女  | 41    | 150      | IIA    | 0   | FL            | 25       | 是      | 正常    |
| 17 | 女  | 21    | 231      | IIA    | 0   | FL            | 70       | 是      | 甲减    |

表 2 不同病理类型组间危险因素比较

| 组别        | DLBCL (n=11)  | DLBCL、MALT 转化 (n=2) | MALT (n=2)   | FL (n=2)     |
|-----------|---------------|---------------------|--------------|--------------|
| 年龄 (岁)    | 61.7 ± 13.0   | 59.0 ± 2.8          | 61.5 ± 3.5   | 31.0 ± 14.1  |
| LDH (U/L) | 380.3 ± 197.9 | 268.5 ± 62.9        | 247.5 ± 30.4 | 190.5 ± 57.3 |
| IPI       | 2.9 ± 1.1     | 2.0 ± 2.8           | 2.5 ± 0.7    | 0.0 ± 0.0    |
| Ki-67 (%) | 70.0 ± 16.1   | 72.5 ± 10.6         | 16.25 ± 8.80 | 47.5 ± 31.8  |

### 2.7 治疗方案

所有患者均行全身化疗,其中 CHOP 方案(环磷酰胺+表柔比星+长春新碱+泼尼松)2 例(11.8%),R-CHOP 方案(利妥昔单抗联合 CHOP)12 例(70.6%),R-EPOCH 方案(利妥昔单抗联合依托泊苷+泼尼松+长春新碱+环磷酰胺+表柔比星)2 例(11.8%)。1 例(5.9%)化疗后行放疗。

### 2.8 随访及预后

17 例患者均规律随诊,随访期间无患者死亡。

## 3 讨论

原发性甲状腺淋巴瘤为罕见的恶性肿瘤,临床主要表现为颈部迅速增大的包块,可伴有全身症状,如发热、盗汗、体质量下降。也可出现因肿块压迫气管、食管、喉返神经等而出现呼吸困难、吞咽困难、声音嘶哑、饮水呛咳等,约 1/3 的患者伴有甲状腺功能减退<sup>[3]</sup>。本研究中有 88.2% 的患者以颈部肿物起病,约半数患者伴有肿瘤压迫症状,其中 4 例患者需通过气管插管甚至气管切开术接触气道梗阻,证实本疾病起病凶险。9 例(52.9%)实验室检查发现甲减,1 例(5.9%)为亚临床甲减,比文献报道的甲减发生比率稍高。

PTL 的发病原因可能与病毒感染、放射、免疫缺陷等因素有关,一般认为既往存在的慢性淋巴细胞性甲状腺炎为 PTL 患病的重要危险因素,慢甲炎患者患 PTL 的风险是正常人群的 40~80 倍<sup>[4]</sup>,可能由于长期慢性的抗原或炎症刺激激活 B 淋巴细胞分泌自身抗体,致黏膜相关性淋巴组织反应增生,继而淋巴细胞克隆性增生而形成。一般发生在患慢甲炎的 20~30 年后<sup>[5]</sup>。目前研究报道的可预测 HT 发展为淋巴瘤的临床或生物学指标较少,血沉可作为慢甲炎发展为 PTL 的预测指标<sup>[6]</sup>。本研究的 17 例患者中有 16 例(94.1%)合并慢甲炎,与文献报道相符。

PTL 确诊困难,患者临床症状及体格检查不典型,甲状腺 BUS、CT 及同位素扫描均缺乏特异性表现,难以与甲状腺其他恶性肿瘤尤其是甲状腺未分化腺癌鉴别。病理学检查是诊断 PTL 的金标准。细胞或组织的获取可由超声引导下的细针穿刺、粗针穿刺或手术切除而来。有文献认为甲状腺细针穿刺

(fine-needle aspiration cytology, FNAC)检查对 PTL 有较高诊断价值<sup>[7]</sup>。FNAC 所获得组织量较少,且 PTC 与 HT 组织学表现类似,如穿刺部位不理想,容易漏诊或误诊,即使穿刺成功,仅依靠细胞学检查难以进行组织学分型,对穿刺组织进行免疫组化检查有助于组织学分型,但常因样本量不够造成诊断困难,因此 FNAC 检查仅能对 PTL 诊断起到提示作用。本研究中有 7 例患者(41.2%)通过甲状腺粗针穿刺(core-needle biopsy, CNB)活检确诊,如拟行甲状腺穿刺活检,应选择粗针穿刺。但亦有文献报道, FNAC 和 CNB 对于甲状腺恶性肿瘤诊断的特异性和敏感性无统计学差异<sup>[8]</sup>。开放性手术可获取完整病灶切片进行病理诊断,准确率最高,混合多种病理类型时不易漏诊,可作为无法确诊患者的诊断标准及其他诊断方法准确率的评估标准。由于甲状腺穿刺活检准确率的提高及手术创伤性,采用手术确诊的比例下降,仅在微创方法无法明确诊断时才通过手术确诊<sup>[3]</sup>。

因 PTL 临床少见,缺乏大量前瞻性研究实验,PTL 最佳治疗方式仍存在争议<sup>[9]</sup>。PTL 的治疗与患者的病理类型及分期密切相关。对于 IE 期的 MALT 患者,手术治疗的 5 年生存率可达 100%<sup>[4]</sup>。然而多数学者认为手术造成的组织损伤对患者预后无益,且并不能提高患者生存率,尤其对于临床分期超过 IE 期、肿瘤直径>10 cm、病理类型为混合型的患者,不推荐采用手术治疗<sup>[3]</sup>。外科手术干预应仅用于病理活检难以明确诊断的患者及需解除气道压迫的患者<sup>[10]</sup>。单纯放疗可用于惰性、局限性 PTL。IE 期或 IIE 期的 MALT 淋巴瘤,单纯应用放疗,其 5 年生存率为 88%<sup>[3]</sup>。目前认为,对于局限性、惰性的 IE 期患者,可采用单纯手术、放疗或两者结合的治疗方式<sup>[11]</sup>。对于侵袭性或临床分期超过 IE 期的患者,通常采用以化疗为主的化放疗结合的综合治疗。最常用的化疗方案为 CHOP 方案。利妥昔单抗是在 B 细胞表面发现的一种针对 CD20 的嵌合单克隆抗体,最早用于 DLBCL 的治疗,后逐渐扩展至惰性淋巴瘤和 FL 等其他病理类型淋巴瘤的治疗。有研究证实,联合使用利妥昔单抗能提高 CD20 阳性的 DCB-

CL患者生存率<sup>[12-13]</sup>。本研究中有 12 例患者(70.6%)使用 R-CHOP 方案,有 2 例患者因经济原因仅使用 CHOP 方案。

本病预后与组织类型及临床分期等密切相关。病理类型是影响治疗效果和预后的重要指标之一,DLBCL 是 PTL 中最常见的组织学亚型,为侵袭性淋巴瘤,占 PTL 的 50%以上,其 5 年生存率为 45%~75%<sup>[14]</sup>。其次为 MALT(10%~23%),是一种低级别惰性肿瘤,多局限于甲状腺内,侵袭性低。该亚型对治疗反应较好,5 年生存率可达 62%~96%<sup>[15]</sup>。MALT 可能转变为 DLBCL,两者的肿瘤细胞可共存于同一个腺体里。FL(10%)预后较 MALT 差,但较 DLBCL 好,5 年生存率约为 87%。其他少见的病理类型还有小淋巴细胞性淋巴瘤(3%)、霍奇金淋巴瘤(2%),伯基特淋巴瘤、T 细胞淋巴瘤、套细胞淋巴瘤、淋巴母细胞瘤各占不到 1%<sup>[16]</sup>。T 细胞淋巴瘤极其罕见,目前文献报道的 T 细胞淋巴瘤仅几十例<sup>[17]</sup>。有学者认为年龄、治疗方式、病理分期和组织学分型是影响预后的重要因素。此外,Ki-67 在淋巴瘤鉴别中非常重要。在本研究中的 17 例患者中,DLBCL 患者 Ki-67 指数均>50%,而 MALT 患者 Ki-67<30%,因此,较高 Ki-67 指数更应考虑高级别淋巴瘤。Ki-67 可用于 PTL 预后预测。此外,年龄、IPI 和淋巴瘤相关 B 症状及临床分期均为影响预后的重要因素。本研究中 IPI>3 分、LDH>250 U/L、伴有 B 症状及临床分期为 IV 期的几例患者几乎均为 DLBCL,FL 患者年龄明显小于其他 3 组,在随访期间无患者死亡,因此本研究未进一步分析病理类型与患者预后之间的关系。

综上所述,原发性甲状腺淋巴瘤为一种罕见的甲状腺恶性肿瘤,引起临床症状不典型,影像学表现缺乏特异性常被忽视。主要通过病理确诊。最常见类型是 DLBCL 和 MALT。治疗方案应根据病理类型、临床分期决定。预后不良的因素主要包括高龄(>60 岁)、高 LDH、伴有淋巴瘤 B 症状、高 IPI 评分及 Ki-67 指数、DLBCL 组织学分型及较高级别的临床分期等。目前发病机制尚不明确,可能与 HT 相关,有待于进一步研究明确。

## 参 考 文 献

- [1] Pavlidis ET, Pavlidis TE. A review of primary thyroid lymphoma: molecular factors, diagnosis and management[J]. J Invest Surg, 2019, 32(2): 137-142.
- [2] Wang L, Yang D, Wang YH, et al. Wnt5a and Ror2 expression as-

sociate with the disease progress of primary thyroid lymphoma[J]. Tumour Biol, 2016, 37(5): 6085-6090.

- [3] Stein SA, Wartofsky L. Primary thyroid lymphoma: a clinical review[J]. J Clin Endocrinol Metab, 2013, 98(8): 3131-3138.

- [4] Chai YJ, Hong JH, Koo do H, et al. Clinicopathological characteristics and treatment outcomes of 38 cases of primary thyroid lymphoma: a multicenter study[J]. Ann Surg Treat Res, 2015, 89(6): 295-299.

- [5] Watanabe N, Noh JY, Narimatsu H, et al. Clinicopathological features of 171 cases of primary thyroid lymphoma: a long-term study involving 24553 patients with Hashimoto's disease[J]. Br J Haematol, 2011, 153(2): 236-243.

- [6] Wang JH, Chen L, Ren K. Identification of primary thyroid lymphoma with medical imaging: a case report and review of the literature[J]. Oncol Lett, 2014, 8(6): 2505-2508.

- [7] Vigliar E, Caleo A, Vitale M, et al. Early cytological diagnosis of extranodal stage I, primary thyroid non-Hodgkin lymphoma in elderly patients. Report of two cases and review of the literature[J]. BMC Surg, 2013, 13(S 2): 49.

- [8] Li L, Chen BD, Zhu HF, et al. Comparison of pre-operation diagnosis of thyroid cancer with fine needle aspiration and core-needle biopsy: a meta-analysis[J]. Asian Pac J Cancer Prev, 2014, 15(17): 7187-7193.

- [9] Walsh S, Lowery AJ, Evoy D, et al. Thyroid lymphoma: recent advances in diagnosis and optimal management strategies[J]. Oncologist, 2013, 18(9): 994-1003.

- [10] Motta G, Cea M, Carbone F, et al. Current standards and future strategies in immunochemotherapy of non-Hodgkin's lymphoma[J]. J BUON, 2011, 16(1): 9-15.

- [11] Cha H, Kim JW, Suh CO, et al. Patterns of care and treatment outcomes for primary thyroid lymphoma: a single institution study[J]. Radiat Oncol J, 2013, 31(4): 177-184.

- [12] Karlin L, Coiffier B. Improving survival and preventing recurrence of diffuse large B-cell lymphoma in younger patients: current strategies and future directions[J]. Onco Targets Ther, 2013, 6: 289-296.

- [13] Watanabe N, Narimatsu H, Noh JY, et al. Rituximab-including combined modality treatment for primary thyroid lymphoma: an effective regimen for elderly patients[J]. Thyroid, 2014, 24(6): 994-999.

- [14] Alzouebi M, Goepel JR, Horsman JM, et al. Primary thyroid lymphoma: the 40 year experience of a UK lymphoma treatment centre[J]. Int J Oncol, 2012, 40(6): 2075-2080.

- [15] Watanabe N, Narimatsu H, Noh JY, et al. Long-term outcomes of 107 cases of primary thyroid mucosa-associated lymphoid tissue lymphoma at a single medical institution in Japan[J]. J Clin Endocrinol Metab, 2018, 103(2): 732-739.

- [16] Allaoui M, Benchafai I, Mahtat el M, et al. Primary Burkitt lymphoma of the thyroid gland: case report of an exceptional type of thyroid neoplasm and review of the literature[J]. BMC Clin Pathol, 2016, 16: 6.

- [17] Chen C, Yang Y, Jin L, et al. Primary thyroid T-lymphoblastic lymphoma: a case report and review of the literature[J]. Int J Clin Exp Pathol, 2014, 7(1): 443-450.

(责任编辑:唐秋姗)