

原发性甲状腺淋巴瘤3例临床分析并文献复习

柴春艳¹, 张薇², 刘博³, 赵媛¹, 徐邦强¹

1. 陕西省人民医院老年病院西院一病区, 陕西 西安 710068;

2. 陕西省人民医院病理科, 陕西 西安 710068; 3. 陕西省人民医院心血管内一科, 陕西 西安 710068

摘要: **目的** 分析3例原发性甲状腺淋巴瘤患者的临床表现及诊治经过,并对原发性甲状腺淋巴瘤的诊疗进展进行文献复习。**方法** 整理分析陕西省人民医院2017年至2019年收治的3例原发性甲状腺淋巴瘤患者的临床表现及诊治经过。**结果** 3例原发性甲状腺淋巴瘤患者临床表现均为无痛性甲状腺逐渐肿大,伴有不同程度的气道压迫症状,病理类型均为非霍奇金淋巴瘤弥漫大B细胞淋巴瘤。**结论** 在甲状腺结节的诊断治疗中,应特别注意原发性甲状腺淋巴瘤的可能性,尤其是对既往患有桥本甲状腺炎的患者,更应提高警惕,其确诊需取得病理组织进行免疫组织化学检查。

关键词: 甲状腺肿瘤; 淋巴瘤; 诊断; 鉴别诊断; 免疫组织化学

中图分类号: R736.1 **文献标识码:** B **文章编号:** 1674-8182(2021)01-0091-04

Primary thyroid lymphoma: clinical analysis of three cases and literature review

CHAI Chun-yan, ZHANG Wei, LIU Bo, ZHAO Yuan, XU Bang-qiang

First Ward, West Area of Geriatrics Department, Shaanxi Provincial People's Hospital, Xi'an, Shaanxi 710068, China

Corresponding author: ZHAO Yuan, E-mail: 383638940@qq.com

Abstract: Objective To analyze the clinical manifestations, diagnosis and treatment of 3 cases of primary thyroid lymphoma (PTL), and review the literature on the progress of diagnosis and treatment of PTL. **Methods** To summarize the clinical manifestations, diagnosis and treatment of 3 PTL patients treated in Shaanxi Provincial People's Hospital from 2017 to 2019. **Results** The clinical manifestations of 3 patients with PTL were painless progressive thyroid enlargement, accompanied by different degrees of airway compression, and the pathological types were non-Hodgkin lymphoma diffuse large B-cell lymphoma. **Conclusion** In the diagnosis and treatment of thyroid nodules, special attention should be paid to the possibility of PTL, especially for the patients with Hashimoto's thyroiditis, in whom the diagnosis should be confirmed by immunohistochemistry.

Keywords: Thyroid neoplasms; Lymphoma; Diagnosis; Differential diagnosis; Immunohistochemistry

Fund program: Natural Science Basic Research Program of Shaanxi Province (2018JM3035); Key Research and Development Projects in Shaanxi Province (2020SF-100)

原发性甲状腺淋巴瘤(primary thyroid lymphoma, PTL)指原发于甲状腺内淋巴组织的恶性肿瘤,或不伴颈部淋巴结浸润。该病发病率极低,在所有甲状腺恶性肿瘤的2%~8%,在所有淋巴瘤中所占的比例不到2%^[1],其中50%~80%为弥漫性大B细胞淋巴瘤(diffuse large B-cell lymphoma)。由于PTL患者的病史、体格检查、甲状腺功能 and 影像学检查均无特异性,容易与桥本甲状腺炎、未分化甲状腺癌相混淆,临床容易发生误诊。本文报道陕西省人民医院收治

的3例经病理检查确诊为PTL患者,并结合文献复习分析其临床表现、影像学表现、病理特点、诊断、鉴别诊断和治疗情况,以期为提高临床医生对该病的认识、避免误诊误治提供参考。

1 临床资料

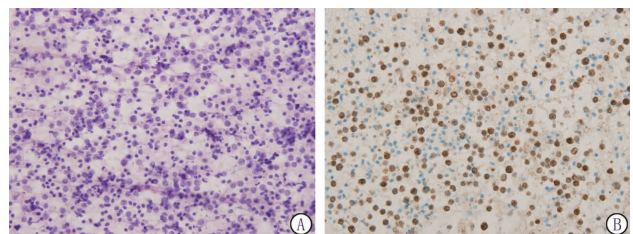
1.1 例1 患者女性,68岁,以“发现颈部肿胀2月,纳差1周”之代诉于2017年9月10日入院。2个月前患者家属发现患者颈部肿胀明显,于当地三甲医院

检查后诊断为甲状腺功能减退症,给予服用左甲状腺素片 100 μg/d,1 个月前复查甲状腺功能较前好转后,左甲状腺素片减量为 50 μg/d,但患者自感颈部肿胀缓解不明显,伴有嗜睡、吞咽疼痛、无法进食,以“颈部肿胀原因待查”收住我科。查体:双侧甲状腺体积增大,左侧 10 cm × 5 cm × 5 cm,右侧 7 cm × 6 cm × 6 cm,质硬,边界不清,表面不光滑,与气管粘连固定,颈部触及少量肿大淋巴结。甲状腺超声检查:甲状腺双侧叶不规则低回声团块,边界欠清,内可见少量血流信号。实验室甲状腺功能检查示:抗甲状腺球蛋白抗体(TGAb)47.38%,甲状腺过氧化物酶抗体(TPOAb)(+),甲状腺微粒抗体(TMAb)35.81%;甲状旁腺激素 11 pg/ml。血清肾功能和电解质结果:Ca²⁺ 3.80 mmol/L,余各项结果未见异常。诊断为:甲状腺肿大原因待查,高钙血症。在超声引导下甲状腺穿刺,活检组织病理报告:(双侧甲状腺结节)见大片异型淋巴细胞,以大淋巴细胞为主,核型圆形、卵圆形或不规则,核仁明显,可见病理性核分裂像。结合免疫组化结果考虑为弥漫大 B 细胞淋巴瘤(生发中心起源),并累及右侧颈部淋巴结。免疫组化检查:CD20(+)、CD79a(+)、PAX-5(+)、CD3(-)、CD5(-)、Bcl-2 部分(+)、CD10(-)、Bcl-6(+)、mum-1(-)、C-myc(30%+)、CK(-)、CyclinD1(-)、TTF(-)、PAX-8(-)、calcitonin(-)、CD3(-)、ALK(-)、Ki-67 指数 50%。组织病理 HE 染色和免疫组化图见图 1。原位杂交检测:EB 病毒编码的 RNA(EBER)(-)。查全腹+颅脑 CT 未见明显转移病灶;查骨髓形态:骨髓增生活跃;骨髓活检:骨髓增生活跃,未见淋巴瘤丛细胞;骨髓染色体:46,XX。行双侧甲状腺次全切除,术后 2~4 周采用 CHOP 方案化疗(环磷酰胺、阿霉素、长春新碱、泼尼松)6 个疗程,依从性好,按时复查,随访 3 年,生存状况良好。

1.2 例 2 患者女性,73 岁,以“发现颈部肿胀 2 周”之主诉于 2018 年 12 月 20 日入院。2 周前患者查体时发现颈部肿物,诉无胀痛不适,无发热,无咽痛,无颞部放射痛,无四肢麻木不适,无食欲增加,无易怒,无入睡困难,无双手抖动,无多汗。发病以来,神志清,精神差,饮食可,睡眠差,大小便正常,体重无明显变化,为求进一步诊治,以“颈部肿物原因待查”收住院。既往有 2 型糖尿病病史 20 年,目前服用“二甲双胍缓释片”控制血糖,无高血压、心脏病病史。查体:颈部无抵抗感,颈静脉正常,气管右偏,左侧甲状腺可触及 11 cm × 8 cm 的结节,无触压痛,质韧,边

界清,活动可,可随吞咽上下移动,余浅表淋巴结未及明显肿大,心肺查体无异常,肝脾肋下未触及。实验室甲状腺功能检查:TGAb 0.63 U/ml,TPOAb 阳性。彩超示:甲状腺左侧叶 11 cm × 6 cm 实性低回声区。甲状腺 CT 示:甲状腺左侧叶占位,气管受压右移。超声引导下甲状腺组织穿刺活检病理学诊断:左侧甲状腺 DBCLB-生发中心来源(Ⅱ期 A 组);免疫组化:CD20(+)、PAX-5(+)、CD10(+)、BCL-6(+)、BCL-2(+)、MUM-1(+)、c-myc(+),CD3(+)、CD5(+)、CD30(-)、ALK(-),Ki-67(85%)。患者弥漫性大 B 细胞淋巴瘤诊断明确。拒绝手术,给予 CHOP 方案化疗 4 疗程,后发现颈后、纵隔淋巴结转移,改为 EPOCH 方案化疗(依托泊苷、泼尼松、长春新碱、环磷酰胺、表阿霉素)2 个疗程,颈后、纵隔淋巴结缩小,后行 50 Gy 放疗 2 周放疗(照射包括左侧甲状腺区、颈后淋巴结和纵隔淋巴结)。患者不能耐受停止,出院后存活 1 年。

1.3 例 3 患者女性,70 岁,以“发现颈前肿物 1 月,伴声音嘶哑 1 周”之主诉于 2019 年 10 月 15 日入院。查体:颈部不对称,气管左偏,双侧甲状腺Ⅲ度肿大,右侧叶可触及一大小约 7.0 cm × 7.6 cm 肿物,左侧叶可触及大小约 5.0 cm × 6.0 cm 肿物,边界清,质韧,无压痛,随吞咽上下移动,颈部淋巴结无明显肿大。颈部彩超示:甲状腺实质弥漫性病变,桥本甲状腺炎不排除。入院诊断:甲状腺肿大原因待查。实验室甲状腺功能检查示:TGAb 0.63 U/ml,TMAb 0.40 U/ml,TPOAb > 700 U/ml,余各项结果未见异常。超声引导下甲状腺组织穿刺活检病理结果:甲状腺弥漫大 B 细胞淋巴瘤(non-GBC),免疫组化:CD79a(+),CD20(+),CD(-),CIM3(-),CD21(+),CD23(-),CD5(-),CD10(-),mum(+),Bcl-1(+),Bcl-6(+),CD30(-),Bcl-2(+),Ki-67(90%+),CK(-)。行双侧甲状腺全切术,术后 2~4 周采用 CHOP 方案化疗(环磷酰胺、阿霉素、长春新碱、泼尼松)4 疗程,依从性差,后未再检查治疗,出院后存活 1 年。表 1 为 3 例 PTL 患者的临床特点归纳。



注:A 为 HE 染色,×400;B 为免疫组化染色,×400。

图 1 例 1 患者甲状腺弥漫大 B 细胞淋巴瘤组织病理图

表1 3例PTL患者的临床特点

序号	性别	年龄(岁)	临床表现	甲状腺功能	彩超	病理	分期	治疗方式	预后
例1	女	68	发现颈部肿胀2月,纳差1周	TGAb 47.38%, TPOAb(+), TMAb 35.81%	甲状腺双侧叶不规则低回声团块,边界欠清,内可见少量血流信号	弥漫大B细胞淋巴瘤	II E	手术+化疗	3年
例2	女	73	发现颈部肿胀2周	TGAb 0.63 U/ml, TPOAb 阳性	甲状腺左侧叶11 cm × 6 cm 实性低回声区	弥漫大B细胞淋巴瘤	II E	化疗+放疗	1年
例3	女	70	发现颈前肿物1月,伴声音嘶哑1周	TGAb 0.63 U/ml, TMAb 0.40 U/ml	甲状腺实质弥漫性病变,桥本甲状腺炎不排除	弥漫大B细胞淋巴瘤	I E	手术+化疗	1年

2 讨论

PTL好发于中老年女性,临床表现为颈部短时间出现肿胀,质地坚硬,表面光滑,可单侧或双侧发生,部分患者伴有疼痛,部分患者伴有呼吸困难、吞咽困难、饮水呛咳、声音嘶哑等压迫或侵犯周围组织的症状,而淋巴瘤相关的特异性症状如低热、盗汗、体重减轻等较少见。本文3例均为老年女性患者,3个月内患者出现颈部肿块进行性增大,有压迫症状,如呼吸、吞咽困难及嘶哑等符合PTL的典型临床特征。PTL患者实验室检查并无特异性,约1/3的患者伴有甲状腺功能减退^[2],65%~80%的PTL患者TGAb阳性,部分患者TPOAb阳性,部分出现颈部淋巴结肿大,本文3例患者,TGAb、TPOAb均阳性,与上述文献报道相符。文献报道PTL与自身免疫性甲状腺炎有明显的相关性,而女性桥本氏甲状腺炎患者多于男性,PTL患病者女性与男性比例为(3~4):1^[3]。

PTL的诊断依据包括:病史、临床表现、实验室检查(包括病理学结果)和影像学检查,诊断的金标准是甲状腺组织病理学检查。既往患有慢性淋巴细胞性甲状腺炎的老年女性,出现颈部肿块,首选超声进行筛查,可疑者行甲状腺细针穿刺活检,组织病理检查明确诊断。而弥漫大B细胞淋巴瘤是PTL中最常见的组织学亚型,其免疫组化特点为CD20、Bcl-6、Bcl-2阳性,而CD5、CD10、CD23阴性^[4],本文3例患者免疫组化均符合此特点。明确诊断后应查CT、核磁共振等进行分期以指导治疗,评估疗效。

目前PTL的最佳治疗方式仍然存在争议,尚无统一治疗标准^[5],甲状腺全切除或次全切术,并不能明显提高患者的生存率,而盲目扩大手术范围可带来其他损伤,因此在PTL的治疗中,手术多用来明确诊断或是解除压迫症状^[6-7]。淋巴瘤对化疗及放疗均比较敏感,临床上常采取术后R-CHOP化疗方案+局部放疗综合治疗^[8],本文例1、例3患者使用手术+CHOP方案化疗后临床症状缓解明显。例2患者使用化疗联合放疗,临床症状有一过性缓解,后出现淋巴结转移,预后差。例1治疗效果相对比较理想,随

访3年生存状态良好,考虑与患者相对年龄较轻,术后及时化疗有关。但例2疗效差,化放疗后病情复发且淋巴转移,1年后死亡,这与患者年龄大,淋巴瘤的高度侵袭性有关。例3预后差,考虑患者年龄大,依从性差,未按医嘱治疗复查,病情反复导致。

PTL预后因素包括年龄、肿瘤大小、组织分型、临床分期及甲状腺周围组织和血管侵犯等^[9-10],病理类型是影响治疗效果和预后的重要指征之一,大部分黏膜相关淋巴组织淋巴瘤(MALT),局限在甲状腺内,侵袭性低,其5年生存率可达96%~100%,而弥漫性大B细胞淋巴瘤侵袭性较强,5年生存率仅有71%~75%^[3],本组例2弥漫性大B细胞淋巴瘤患者在治疗过程中发现颈后及纵隔淋巴结转移,说明其具有高度侵袭性。此外,霍奇金淋巴瘤的恶性程度和预后与Ki-67阳性细胞指数(%)密切相关,可用于其预后预测^[11]。1993年Shipp^[12]提出了侵袭性淋巴瘤的国际预后指数(IPI),可根据患者的IPI来判断预后。IPI 5个预后不良的指标是:年龄>60岁,分期为III或IV期,乳酸脱氢酶升高,需要卧床或生活需要别人照顾,结外病变1处以上,如IPI评分≥2分提示预后不良。美国东部肿瘤协作组(ECOG)把患者的活动状态分为0~5共6级,制订了一个较简单的活动状态评分表,认为活动状况3、4级的患者不适宜进行化疗,而ECOG评分可以作为独立预后因素^[13]。

PTL发病率低,临床表现缺乏特异性,容易被漏诊及误诊,临床医生需提高对PTL的筛查力度,尤其是增加对桥本甲状腺炎患者的细针穿刺,减少误诊、误治带给患者及家庭的痛苦和经济负担。另外,从分子遗传学角度进一步探寻肿瘤发生、发展及耐药机制,寻找新的PTL治疗靶点,进行针对性治疗,进而提高淋巴瘤的疗效,需要我们进一步的研究探索。

参考文献

- [1] Stein SA, Wartofsky L. Primary thyroid lymphoma: a clinical review [J]. J Clin Endocrinol Metab, 2013, 98 (8): 3131-3138.
- [2] Sarinah B, Hisham AN. Primary lymphoma of the thyroid: diagnostic and therapeutic considerations [J]. Asian J Surg, 2010, 33(1): 20.
- [3] Chai YJ, Hong JH, Koo do H, et al. Clinicopathological characteris-

- tics and treatment outcomes of 38 cases of primary thyroid lymphoma; a multicenter study[J]. *Ann Surg Treat Res*, 2015, 89(6):295.
- [4] 蔡建珊, 孙强, 殷保兵. 原发性甲状腺淋巴瘤的诊断和治疗进展[J]. *上海医药*, 2016, 37(6):3-6.
- [5] Graff-Baker A, Sosa JA, Roman SA. Primary thyroid lymphoma; a review of recent developments in diagnosis and histology-driven treatment[J]. *Curr Opin Oncol*, 2010, 22(1):17-22.
- [6] 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.
- [7] Meusers P, Elo B, Wittig A, et al. Dignosis and treatment of primary malignant lymphoma of the thyroid gland[J]. *Chin-Ger J Clin Oncol*, 2003, 2(4):219-223.
- [8] Derringer GA, Thompson LD, Frommelt RA, et al. Malignant lymphoma of the thyroid gland; a clinicopathologic study of 108 cases[J]. *Am J Surg Pathol*, 2000, 24(5):623-639.
- [9] 蔡晓频, 何一凡, 佟杰, 等. 原发性甲状腺淋巴瘤7例临床及病理分析[J]. *中国实用内科杂志*, 2010, 30(6):537-538, 541.
- [10] Rfós A, Rodríguez JM, Febrero B, et al. Primary thyroid lymphoma[J]. *Endocrinol Y Nutr Engl Ed*, 2014, 61(9):497-499.
- [11] 徐卫, 盛瑞兰, 郑肇巽, 等. Ki-67与Bcl-2在非霍奇金淋巴瘤中的表达及其临床意义[J]. *中华内科杂志*, 2001, 40(7):452.
- [12] Shipp M. A predictive model for aggressive non-Hodgkin's lymphoma. The International Non-Hodgkin's Lymphoma Prognostic Factors Project[J]. *N Engl J Med*, 1993, 329(14):987-994.
- [13] 李书苹, 宋腾, 张会来, 等. 原发性甲状腺弥漫大B细胞淋巴瘤49例临床分析[J]. *中华内分泌代谢杂志*, 2016, 32(10):830.
- 收稿日期:2020-03-02 修回日期:2020-05-06 编辑:石嘉莹
- (上接第90页)
- [10] 常丹, 吴炜, 郝粉娟, 等. 渐进性肌肉放松训练对四肢骨折患者负性情绪及睡眠质量的影响[J]. *护理学杂志*, 2018, 33(21):73.
- [11] Charalambous A, Giannakopoulou M, Bozas E, et al. Guided imagery and progressive muscle relaxation as a cluster of symptoms management intervention in patients receiving chemotherapy: a randomized control trial[J]. *PLoS One*, 2016, 11(6):e0156911.
- [12] Akgün Şahin Z, Dayapoğlu N. Effect of progressive relaxation exercises on fatigue and sleep quality in patients with chronic obstructive lung disease (COPD) [J]. *Complement Ther Clin Pract*, 2015, 21(4):277-281.
- [13] 国家卫生健康委办公厅. 新型冠状病毒感染的肺炎诊疗方案(试行第五版) [EB/OL]. (2020-02-04). [2020-07-10] <http://www.nhc.gov.cn/zyygj/s7653p/202002/3b09b894ac9b4204a79-db5b8912d4440.shtml>.
- [14] 徐勇, 吴海苏, 徐一峰. 病人健康问卷抑郁量表(PHQ-9)在社区老年人群中的应用——信度与效度分析[J]. *上海精神医学*, 2007, 19(5):257-259, 276.
- [15] Spitzer RL, Kroenke K, Williams JBW, et al. A brief measure for assessing generalized anxiety disorder[J]. *Arch Intern Med*, 2006, 166(10):1092.
- [16] 路桃影, 李艳, 夏萍, 等. 匹兹堡睡眠质量指数的信度及效度分析[J]. *重庆医学*, 2014, (3):260-263.
- [17] 苏念军, 庄宝鼎, 张力佳, 等. PCOS患者睡眠情况对发病影响的 Logistic 回归分析[J]. *热带医学杂志*, 2017, 17(1):45-48.
- [18] 周瑞红, 余慧琼, 刘佳新, 等. 合理情绪疗法对反复住院晚期血吸虫病患者负性情绪的干预效果[J]. *中国血吸虫病防治杂志*, 2020, 32(3):308-310.
- [19] 朱学芳, 吴超, 沈梅芬, 等. 垂体瘤病人焦虑、抑郁情绪现状及其影响因素分析[J]. *护理研究*, 2019, 33(21):3737-3741.
- [20] 荣丽, 胡月云, 杨雯, 等. 综合医院住院患者心理咨询联络护理的实施[J]. *护理学杂志*, 2019, 34(8):11-14.
- [21] 柳双燕, 晋金兰. 广州市重症监护室脓毒症心肌病患者睡眠状况调查[J]. *华南预防医学*, 2019, 45(5):414-418.
- [22] 刘宝环. 肝硬化患者睡眠状况与焦虑抑郁发生情况的调查[J]. *中华现代护理杂志*, 2011, 17(14):1644-1646.
- [23] 吴际军, 荣嫫, 陈飞, 等. 抗击新型冠状病毒肺炎疫情临床一线护士睡眠质量调查及其影响因素[J]. *护理研究*, 2020, 34(4):558-562.
- [24] 梁成富, 郑文武, 陈伯勋, 等. 渐进性肌肉放松训练对于心脏介入治疗冠心病患者抑郁焦虑症状的疗效研究[J]. *国际精神病学杂志*, 2016, 43(1):138-141.
- [25] Wolpe J. The practice of behavior therapy[M]. 4th ed. New York: Pergamon Press, 1990:35.
- [26] 宋春利. 渐进性肌肉放松训练对乳腺癌患者围手术期焦虑、抑郁与免疫功能的影响[D]. 大连:大连医科大学, 2016.
- [27] 杨斯棋. 渐进性肌肉放松训练对甲状腺癌手术患者心理状态、睡眠及生活质量影响的研究[D]. 长沙:湖南师范大学, 2016.
- [28] 王坤, 陈长英, 艾建赛, 等. 正念减压疗法对乳腺癌患者化疗期间疲乏及睡眠质量的影响[J]. *中华护理杂志*, 2017, 52(5):518-523.
- [29] 张耕瑞, 杨丽, 段东奎, 等. 正念放松训练对经皮冠状动脉介入治疗患者心理应激反应及睡眠质量影响的研究[J]. *中华护理杂志*, 2018, 53(12):1463-1467.
- 收稿日期:2020-07-10 修回日期:2020-08-10 编辑:石嘉莹