

· 临床研究 ·

原发性甲状腺恶性淋巴瘤 10 例临床分析

周 韬, 莫军扬[△], 朱其一, 黄 平, 庄亚强

(广西医科大学第五附属医院乳腺甲状腺外科, 广西柳州 545006)

摘要:目的 总结原发性甲状腺恶性淋巴瘤(PTL)的诊断和治疗经验。方法 10 例 PTL 患者采用甲状腺全切除术、CHOP 方案(环磷酰胺,阿霉素,长春新碱)化疗及术后放疗,回顾性分析其临床特点及疗效。结果 术前 9 例患者被误诊为甲状腺腺瘤,1 例误诊为结节性甲状腺肿。10 例患者均行甲状腺全切除术,4 例颈部淋巴结有转移的患者行甲状腺全切除及颈部淋巴结清扫术。术后行化疗 9 例,放疗 1 例。所有患者术后病理诊断为甲状腺弥漫性大 B 细胞淋巴瘤(DLBCL)。6 例伴有桥本甲状腺炎(HT)。术后随访至 2010 年 10 月 31 日,存活 9 例,死亡 1 例。结论 PTL 诊断困难,PTL 的发病与 HT 有关,手术治疗及术后综合治疗可提高患者的治愈率及生存率。

关键词:甲状腺肿瘤;淋巴瘤;甲状腺切除术;甲状腺炎;诊断

doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2011.34.011

文献标识码:A

文章编号:1671-8348(2011)34-3460-02

Clinical analysis of 10 cases of primary thyroid lymphoma

Zhou Tao, Mo Junyang[△], Zhu Qiyi, Huang Ping, Zhuang Yaqiang

(Department of Breast and Thyroid Surgery, the Fifth Affiliated Hospital,

Guangxi Medical University, Liuzhou, Guangxi 545006, China)

Abstract: Objective To summarize the diagnostic and therapeutic experience of primary thyroid lymphoma(PTL). **Methods** 10 patients with PTL were treated with total thyroidectomy, CHOP scheme (cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine) chemotherapy and postoperative radiotherapy. The clinical features and therapeutic effect of these patients were retrospectively analyzed. **Results** 9 patients were preoperatively misdiagnosed as thyroid carcinoma, 1 as nodular goiter. All 10 patients were subjected to total thyroidectomy, among which 4 cases of cervical lymph node metastasis carrying out total thyroidectomy and cervical lymph node dissection. Postoperative chemotherapy was administrated in 9 cases and radiotherapy in 1 case. All patients were pathologically diagnosed with thyroid diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL). 6 patients were accompanied by Hashimoto's thyroiditis (HT). Postoperative follow-up until October 31, 2010 showed 9 survivals and 1 death. **Conclusion** PTL is difficult to diagnose of which pathogenesis is related to HT. Surgical and postoperative comprehensive therapy can improve the cure rate and survival rate of patients.

Key words: thyroid neoplasms; lymphoma; thyroidectomy; thyroiditis; diagnosis

原发性甲状腺恶性淋巴瘤(primary thyroid lymphoma, PTL)指涉及甲状腺由淋巴组织组成的一种恶性肿瘤,一般特指那些甲状腺为主要或惟一累及部位的淋巴瘤,占甲状腺恶性肿瘤的 2%~8%。关于 PTL 的临床治疗方案及预后评判目前尚无统一标准,通过回顾本院 2000~2010 年住院治疗的 10 例 PTL 患者的临床资料分析,讨论其临床表现、诊断治疗、手术方式及影响预后的主要因素。

1 资料与方法

1.1 一般资料 10 例 PTL 患者中,男 2 例,女 8 例;年龄 58~81 岁,中位 69.5 岁。病程 1~10 个月,其中 6 个月以下的 2 例,所有病例均以甲状腺肿物为主要表现,首发症状均为无痛性肿块,其中 6 例伴有声音嘶哑,2 例伴有吞咽困难,2 例伴有呼吸困难和胸骨后持续性胀痛,无突眼征、多食及消瘦症状。专科查体:甲状腺肿物呈类圆形或不规则形,表面光滑或呈结节状,表现为弥漫性肿大或结节性肿大,活动度差,质地较硬,就诊时肿物体积较大边界不清。单侧 1 例(左侧),其余 9 例均为双侧甲状腺同时累及。其中 1 例几乎占据整个中下颈部,并向胸骨后浸润性生长,锁骨上窝消失;8 例出现气管受压或向

健侧偏移;4 例出现颈前三角可触及多个肿大淋巴结。颈部 CT 影像学提示(平扫、增强、三维成像):甲状腺正常结构消失,局部可见不规则软组织肿块影,边界不清晰,肿物广泛侵犯周围正常组织,肿物密度较均匀,增强扫描病灶不均匀强化,中心部位可见不规则低密度区,其中 8 例压迫气管,2 例颈部食道受挤压移位,病变侵犯部分颈部食道,10 例均未见颈部血管受肿瘤侵犯。

1.2 治疗方法 10 例均行甲状腺全切除术(包括 2 例胸骨后甲状腺的全切除及气管切开术),4 例颈部淋巴结有转移的患者行甲状腺全切除及颈部淋巴结清扫术,术中发现:甲状腺肿物质地较硬,质地脆,灰白色,表面不规则,切面实性,表面呈鱼肉状改变,与周围组织粘连较紧密,肿瘤可侵犯颈段食道及气管。术后 8 例行 CHOP(环磷酰胺,阿霉素,长春新碱)单纯化疗,1 例予以 CHOP 化疗加放疗,1 例术后未作任何治疗。所有患者术后均予以甲状腺素片 40 mg,2~3 次/天。

2 结 果

9 例术前被误诊为甲状腺瘤,1 例误诊为结节性甲状腺肿,10 例均行甲状腺全切除术,4 例颈部淋巴结有转移的患者行甲

状腺全切除及颈部淋巴结清扫术,术后行化疗 9 例,放疗 1 例。10 例术后病理均诊断为:甲状腺弥漫性大 B 细胞淋巴瘤(DLBCL)。其中 2 例左侧颈部淋巴结可见肿瘤成分(1/6),侵犯食管壁送检组织可见肿瘤成分。6 例伴有桥本甲状腺炎(Hashimoto, thyroiditis, HT),其中 3 例肿瘤侵犯周围肌肉组织,其余甲状腺组织呈结节性甲状腺肿改变,HT 在 PLT 的阳性率为 60%。术后随访至 2010 年 10 月 31 日,存活 9 例,死亡 1 例。

3 讨论

PTL 的发病率较低,约占甲状腺恶性肿瘤的 2%~8%。PTL 绝大多数是 B 细胞来源的非霍奇金淋巴瘤,偶可见 T 细胞来源,其通常为中度恶性的弥漫性大细胞淋巴瘤。有报道针吸细胞学标本结合流式细胞仪检查和免疫组化染色有助于 PTL 的诊断^[1]。对一确诊的 PTL 可进行胸部 X 线、腹部 CT、骨髓穿刺活检等检查以排除非霍奇金淋巴瘤的可能。已证实其中 69% 主要为黏膜相关性淋巴样组织(mucosa associated lymphoid tissue, MALT)来源的淋巴瘤。MALT 是指病理免疫学证实的一组具有相似分布特点及生物学行为的淋巴组织,主要位于胃肠道,肺支气管、咽黏膜层与其相关的免疫活动主要位于黏膜,具有典型的淋巴细胞循环征象。甲状腺为循环淋巴细胞优先落户于 MALT 器官,PTL 多数具有 MALT 淋巴瘤的特点^[2]。正常情况下缺乏淋巴组织的器官,如甲状腺、皮肤、乳腺等部位,也可因炎症,自身免疫“获得”MALT,然后在此基础上产生 MALT 淋巴瘤。目前 PTL 病因不清楚,有研究表明可能与 HT 关系密切^[3-4],PTL 常发生于慢性淋巴细胞甲状腺炎(CLT)的基础上,CLT 发生甲状腺淋巴瘤的危险性比健康人高 40~80 倍,约有 66% 的甲状腺淋巴瘤患者伴有 HT,多认为 PTL 的发生与 HT 和免疫缺陷有关。有研究发现 PTL 来源于 HT 的活跃淋巴细胞,因而认为 HT 可能是 PTL 的前期病变^[3-4]。本组 10 例 PTL 中有 6 例(60%)经组织病理学检查证实合并有 HT,有文献报道 108 例 PTL 患者中,94% 合并有 HT^[5]。也有人认为 HT 是 PTL 共同的病因,均是由于免疫功能障碍以及血清免疫球蛋白增高所致^[6]。有研究发现 PTL 来源于 HT 通过不断刺激淋巴细胞而导致恶性克隆的形成,因此 HT 可能是 PTL 的前期病变^[7-8]。目前各种理论均缺乏说服力,HT 合并甲状腺恶性肿瘤的发病机制有待于进一步积累资料和研究。目前有学者认为 PTL 可来源于淋巴细胞性甲状腺炎的活跃淋巴细胞,慢性淋巴细胞性甲状腺炎激活 B 细胞分泌自身抗体,导致甲状腺的淋巴细胞组织增生,继而发生恶变,因而认为慢性淋巴细胞性甲状腺炎是 PTL 的前期病变。就这些病例而言,患者的病情进展较快,肿瘤生长较快并向后侵犯食管及喉返神经,患者在短时间内就出现声音嘶哑和吞咽困难。本病术前诊断较为困难,临床表现无明显特异性,与甲状腺癌的临床表现较相似,术前难与甲状腺癌相鉴别。甲状腺核素扫描多表现为冷结节或伴有热结节,也无特异性,术前行骨髓穿刺术检查以排除非霍奇金淋巴瘤的甲状腺侵犯,本病的确诊主要依靠病理诊断,淋巴瘤的诊断复杂,免疫组化的化学证实 PTL 是一组异质性淋巴瘤,目前认为每一种病理类型的淋巴瘤都是独立的疾病,因此在治疗上非常强调个体化,本病发病率低,目前尚无标准的治疗方案,多采取手术切除辅助以放疗及化疗的综合治疗。关于 DLBCL 的化疗最新的研究表明利妥昔单抗联合 CHOP(R-CHOP)对治疗 DLBCL 有

一定的改善作用,有研究对 214 例 DLBCL 患者接受 CHOP 或利妥昔单抗联合 CHOP 化疗[各 50%(107/214 例)],结果显示,R-CHOP 方案明显改善了 DLBCL 中的 GCB 和 ABC 两种亚型患者的预后^[9],因此对于 PTL 术后的化疗,是否可以采取 R-CHOP 方案化疗还需要进一步的研究证实。有学者认为,若出现 DLBCL 对 CHOP 化疗方案耐药的情况,应该选择新药如核苷酸类似物、铂类等,或者选择敏感药物大剂量化疗加造血干细胞支持以及结合靶向治疗药物^[10]。有学者认为,PTL 应以放疗和以环磷酰胺为主的多种药物联合化疗的综合治疗为主^[9],肿物手术切除的目的仅是减少肿瘤负荷和减轻呼吸道梗阻^[11]。目前有研究认为大多数 PTL 的治疗主要是化疗和放疗,而外科手术主要是用于明确诊断和缓解症状。因此对于 PTL 的治疗,应该更加注重综合治疗模式。此外,有文献报道利妥昔单抗、硼替佐米等肿瘤靶向药物的诞生为难治复发性淋巴瘤治疗提供了新的途径^[12],因此以靶向药物治疗和单克隆抗体为载体的靶向放疗以其更高的安全性和有效性将在今后的甲状腺淋巴瘤治疗中占有更加重要的地位^[13]。

关于预后,目前已证实中度恶性的或低度恶性 PTL,或合并慢性淋巴细胞性甲状腺炎者预后较好;而肿瘤的生物行为状态,治疗方案和纵隔受累明显影响预后。Ⅲ、Ⅳ期,纵隔有转移者预后差,而年龄、性别、乳酸脱氢酶、肿瘤大小和呼吸道受压等情况,以及有无“B”症状对预后影响不明显,但患者的病理分期,免疫状态及肿物生物学行为状态是影响 PTL 预后的重要因素。PTL 治疗后的总生存率约 50%~70%,临床各期的 5 年生存率分别为 I 期 80%,II 期 50%,Ⅲ、Ⅳ期低于 36%^[14],治疗后复发大多数在 4 年内,死因多数为恶性淋巴瘤进展性急变以及腹腔实质性脏器转移。

参考文献:

- [1] Wirtzfeld DA, Winston JS, Hicks WL Jr, et al. Clinical presentation and treatment of non-Hodgkin's lymphoma of the thyroid gland[J]. *Ann Surg Oncol*, 2001, 8(4): 338-341.
- [2] 蔡瑜娇, 王国威, 马小干, 等. 原发性甲状腺淋巴瘤 1 例报道[J]. *重庆医学*, 2006, 35(20): 1889.
- [3] Noguchi M, Mori N, Kojima M, et al. A case report of malignant lymphoma with Hashimoto's thyroiditis[J]. *Am J Clin Pathol*, 1985, 83(5): 650-655.
- [4] 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.
- [5] Costanzo M, Caruso LA, Teator R, et al. Hashimoto thyroiditis. Possible cause or consequence of a malignant thyroid tumor[J]. *Ann Ital Chir*, 2006, 77(6): 469-471.
- [6] 赵文川, 戴建军. 原发性甲状腺恶性淋巴瘤 28 例临床分析[J]. *癌症*, 2003, 22(11): 1224-1227.
- [7] Anscombe AM, Wright DH. Primary malignant lymphoma of the thyroid—a tumour of mucosa-associated lymphoid tissue: review of seventy-six cases[J]. *Histopathology*, 1985, 9(1): 81-97.

缩使心肌产生的收缩力因时间差异而部分抵消,降低心脏收缩功能,从而导致心输出量下降^[12]。Bader 等^[3]研究发现,左心室内非同步是严重心脏事件的独立预见因素,室内及室间非同步和 QRS 波宽度被证实相关性很小。

心脏再同步化治疗(CRT)是一种治疗慢性心功能衰竭的有效方法,通过改善左心室内各节段的同步性来改善左心室收缩功能^[13]。TSI 是一种无创伤性定量评价局部心肌达峰速度时间新方法,是目前评价 DCM 心室非同步运动的最佳方法^[14],并能应用于 CRT 的病例选择,指导起搏器植入及术后评价。

参考文献:

- [1] Penicka M, Bartunek J, De Bruyne B, et al. Improvement of left ventricular function after cardiac resynchronization therapy is predicted by tissue Doppler imaging echocardiography[J]. *Circulation*, 2004, 109(8):978-983.
- [2] Fosbol EL, Seibaek M, Bendorp B, et al. Danish investigations and arrhythmia on Dofetilide (Diamond) study group. Prognostic importance of change in QRS duration over time associated with left ventricular dysfunction in patients with congestive heart failure: the DIAMOND study[J]. *J Card Fail*, 2008, 14(9):850-855.
- [3] Bader H, Garrigue S, Lafitte S, et al. Intra-left ventricular electromechanical asynchrony. A new independent predictor of severe cardiac events in heart failure patients[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2004, 43(2):248-256.
- [4] 潘翠珍,舒先红,史浩颖,等.组织同步显像技术评价心脏同步治疗扩张性心肌病的疗效[J]. *中华超声医学杂志*, 2004, 13(12):888-890.
- [5] Cho GY, Song JK, Park WJ, et al. Mechanical dyssynchrony assessed by tissue Doppler imaging is a powerful predictor of mortality in congestive heart failure with normal QRS duration[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2005, 46(10):2237-2243.
- [6] Haghjoo M, Bagherzadeh A, Fazelifar AF, et al. Preva-

lence of mechanical dyssynchrony in heart failure patients with different QRS durations[J]. *Pacing Clin Electrophysiol*, 2007, 30(5):616-622.

- [7] Beshai JF, Grimm RA, Nagueh SF, et al. Cardiac-resynchronization therapy in heart failure with narrow QRS complexes[J]. *N Engl J Med*, 2007, 357(24):2461-2471.
- [8] Yu CM, Zhang Q, Fung JW, et al. A novel tool to assess systolic asynchrony and identify responders of cardiac resynchronization therapy by tissue synchronization imaging[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2005, 45(5):677-684.
- [9] 刘东惠,李京杰.缺血性与非缺血性心肌病左室收缩不同步的对比研究[J]. *中国临床医学影像杂志*, 2010, 21(9):656-658.
- [10] 游宇光,任苓,陈卫华.组织多普勒评估肥厚型心肌病心室内收缩同步性的价值[J]. *重庆医学*, 2010, 39(20):2773-2775.
- [11] Yu CM, Lin H, Zhang Q. High prevalence of left ventricular systolic and diastolic asynchrony in patients with congestive heart failure and normal QRS duration[J]. *Heart*, 2003, 89(1):54-60.
- [12] Cho GY, Song JK, Park WJ, et al. Mechanical dyssynchrony assessed by tissue Doppler imaging is a powerful predictor of mortality in congestive heart failure with normal QRS duration[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2005, 46(12):2237-2243.
- [13] Penicka M, Bartunek J, De Bruyne B, et al. Improvement of left ventricular function after cardiac resynchronization therapy is predicted by tissue doppler imaging echocardiography[J]. *Circulation*, 2004, 109(8):978-983.
- [14] Hohnloser SH, Prystowsky EN. CRT-D use in heart failure: too little or too much[J]. *Eur Heart J Suppl*, 2007, 9(Suppl G):S9-16.

(收稿日期:2011-03-09 修回日期:2011-07-12)

(上接第 3461 页)

- [8] Malloy KM, Cunnane MF. Pathology and cytologic features of thyroid neoplasms[J]. *Surg Oncol Clin N Am*, 2008, 17(1):57-70.
- [9] Widder S, Pasiaka JL. Primary thyroid lymphomas[J]. *Curr Treat Options Oncol*, 2004, 5(4):307-313.
- [10] 谢家印,王东,向德兵.耐药相关基因在弥漫性大 B 细胞淋巴瘤中的表达与其个体化药物治疗方法的探讨[J]. *重庆医学*, 2007, 36(2):135-137.
- [11] Reddy BS, Rao CV, Seibert K. Evaluation of cyclooxygenase-2 inhibitor for potential chemopreventive properties in colon, carcinogenesis[J]. *Cancer Res*, 1996, 56(20):

4566-4569.

- [12] 张红宾,刘林. MOED 方案治疗复发性或难治性恶性淋巴瘤 38 例临床观察[J]. *重庆医学*, 2010, 39(11):1355-1356.
- [13] 李媛,钟定荣,崔全才.原发性甲状腺淋巴瘤研究进展[J]. *中国医学科学院报*, 2006, 28(5):724-729.
- [14] Pasiaka JL. Hashimoto's disease and thyroid lymphoma: role of the surgeon[J]. *World J Surg*, 2000, 24(8):966-970.

(收稿日期:2011-03-09 修回日期:2011-08-12)