

DOI:10.11798/j.issn.1007-1520.202322474

· 论著 ·

## 15例原发性甲状腺淋巴瘤的临床分析

郭仁彬<sup>1</sup>, 李秋菊<sup>1</sup>, 伍希<sup>1</sup>, 向梦琴<sup>2</sup>, 肖旭平<sup>1</sup>, 马丽娟<sup>1</sup>

(湖南师范大学附属第一医院 湖南省人民医院 1. 耳鼻咽喉头颈外科; 2. 病理科, 湖南 长沙 410002)

**摘要:** **目的** 通过分析原发性甲状腺淋巴瘤(PTL)的临床特点,总结该病的诊治经验,提高临床诊断及治疗水平。**方法** 对2012—2021年就诊的15例PTL患者的临床资料进行回顾性分析。**结果** 15例PTL患者中,男9例,女6例;年龄41~81岁,平均年龄58岁。起病时间0.06~36个月,平均10个月。15例患者中14例因颈部肿物就诊。常规病理类型均为非霍奇金淋巴瘤,包括8例弥漫性大B细胞淋巴瘤、6例黏膜相关淋巴组织淋巴瘤和1例滤泡淋巴瘤。15例患者中除3例失访外,随访患者中无复发,无患者死亡。**结论** PTL是一种罕见的甲状腺恶性肿瘤,临床上多表现为无痛性的颈部肿物,确诊依赖于病理组织学和免疫组织化学检查,病理类型以弥漫性大B细胞淋巴瘤为主。目前以化疗为主要治疗手段。

**关键词:** 原发性甲状腺淋巴瘤; 临床特征; 临床病理

中图分类号: R739.91

## Clinical analysis of 15 cases of primary thyroid lymphoma

GUO Renbin<sup>1</sup>, LI Qiuju<sup>1</sup>, WU Xi<sup>1</sup>, XIANG Mengqin<sup>2</sup>, XIAO Xuping<sup>1</sup>, MA Lijuan<sup>1</sup>

(1. Department of Otorhinolaryngology Head and Neck Surgery; 2. Department of Pathology, the First Affiliated Hospital of Hunan Normal University, Hunan Provincial People's Hospital, Changsha 410002, China)

**Abstract:** **Objective** To improve the level of clinical diagnosis and treatment of primary thyroid lymphoma (PTL) by analyzing its clinical characteristics, summarizing the diagnosis and treatment experience of this disease. **Methods** A retrospective study on clinical, radiological and pathological data was performed to 15 PTL patients diagnosed and treated in our hospital between 2012 and 2021. **Results** Of all the 15 patients, 9 were male and 6 were female with an average age of 58 years (ranged from 41 to 81 years) at the time of diagnosis. The average time to clarify diagnosis was 10 months (ranged from 0.06 to 36 months). Of them, 14 sought medical treatment for neck mass. All the patients were diagnosed with non-Hodgkin's lymphoma. The pathological subtypes were diffuse large B cell lymphoma in 8 patients, mucosa-associated lymphoid tissue lymphoma in 6, and follicular lymphoma in the other one. Except for 3 lost to follow-up, no recurrence or death occurred in the other follow-up patients. **Conclusions** PTL is a rare thyroid malignancy, mainly manifested as painless neck masses in clinical practice. The diagnosis depends on histopathology and immunohistochemical examination, and the pathological type is mainly diffuse large B cell lymphoma. At present, chemotherapy is the main treatment.

**Keywords:** Primary thyroid lymphoma; Clinical characteristics; Clinicopathology

原发性甲状腺淋巴瘤(primary thyroid lymphoma, PTL)是一种极其少见的恶性肿瘤,占甲状腺恶性肿瘤的2.0%~5.0%<sup>[1]</sup>。它通常表现为快速增长的颈部肿块伴颈部淋巴结肿大,多见于中老年的女性患者,部分患者可出现呼吸困难、吞咽困难、喘鸣和声音嘶哑等压迫性表现。该病的早期诊断很重

要,因为它的治疗与其他甲状腺肿瘤的治疗有很大不同。本文通过回顾性分析湖南师范大学附属第一医院/湖南省人民医院收治的15例PTL的临床诊疗资料,拟进一步总结该病的临床特点和诊治经验,为提高该病的诊断及治疗水平提供依据。

基金项目:湖南省自然科学基金(2019JJ80083)。

第一作者简介:郭仁彬,男,硕士,医师。

通信作者:马丽娟, Email: malijuan20008@163.com

相关淋巴组织淋巴瘤和1例滤泡淋巴瘤。

## 1 对象与方法

收集2012—2021年就诊的15例PTL患者的临床资料,其中男9例,女6例;患病年龄58岁,平均年龄41~81岁。病程时间0.06~36个月,平均10个月。回顾性总结15例患者的临床表现、实验室结果、影像学资料、常规病理类型、治疗方式及预后情况,并进行统计学分析。

### 1.1 临床资料

15例患者中除1例因颈部疼痛伴声嘶就诊,余14例患者均因颈部肿物就诊。部分患者还伴有声音嘶哑(2例)、颈部疼痛(2例)、吞咽困难(1例)。首诊时有9例患者的促甲状腺激素升高,9例患者的甲状腺球蛋白抗体和甲状腺过氧化物酶抗体至少一种抗体异常。具体见表1。

### 1.2 影像学资料

部分患者初诊完善了甲状腺及颈部淋巴结B超,结果提示:甲状腺内不均匀回声或混合回声结节者6例,中高回声结节者2例,均伴甲状腺不同程度的肿大,均有发现颈部肿大的淋巴结。部分患者初诊完善颈部增强CT,结果提示:甲状腺叶边界不清,病灶强化不均匀者3例;轻度均匀强化2例。

### 1.3 病理资料

3例经甲状腺穿刺活检确诊,12例经甲状腺肿物切除确诊。15例均经常规病理证实为非霍奇金淋巴瘤,包括8例弥漫性大B细胞淋巴瘤、6例黏膜

## 2 结果

15例患者中有13例行化疗,其中12例使用R-CHOP方案(利妥昔单抗+环磷酰胺+阿霉素+长春新碱+泼尼松),1例使用CHOP方案(环磷酰胺+阿霉素+长春新碱+泼尼松)。截至2022年3月,15例患者中,11例完成化疗,1例尚在化疗中,3例失访。随访患者中无复发,无患者死亡。

## 3 典型病例

### 3.1 一般资料

患者,男,58岁,因发现甲状腺肿物3个月余,增大伴颈部疼痛1个月而入院,入院查体:颈软,气管右偏,甲状腺双侧叶弥漫性增大,可扪及多发融合肿块。左侧甲状腺Ⅲ度肿大,质韧偏硬,较大肿块约8 cm×4 cm大小,边界不清,无压痛,随吞咽运动上下活动不明显,右侧甲状腺Ⅲ度肿大,较大肿块约5 cm×4 cm大小,质韧偏硬,边界不清,无压痛,随吞咽运动上下活动不明显。双侧颈部未触及明显肿大淋巴结,颈静脉无怒张,肝颈回流征(-),双手震颤试验(-)。

### 3.2 实验室检查

游离三碘甲状腺原氨酸:3.21 pmol/L,游离甲状腺素:17.5 pmol/L,促甲状腺激素:4.77 uIU/L,

表1 15例原发性甲状腺淋巴瘤患者临床资料

编号	性别	年龄(岁)	临床表现	病程(月)	TSH	甲状腺相关抗体	病理类型	化疗方案	随访(月)
1	女	56	颈部肿物	0.3	正常	正常	DLBCL	R-CHOP	12
2	女	66	颈部肿物	12	升高	TgAb(-) TPOAb(+)	MALT	-	23
3	男	50	颈部肿物	24	升高	TgAb(+ ) TPOAb(-)	DLBCL	R-CHOP	15
4	男	58	颈部肿物 伴颈部疼痛	3	升高	TgAb(+ ) TPOAb(+)	DLBCL	R-CHOP	13
5	男	75	颈部肿物 伴声嘶	0.3	正常	正常	DLBCL	R-CHOP	11
6	男	67	颈部肿物	3	升高	-	DLBCL 合并 HT	R-CHOP	18
7	男	67	颈部肿物	36	升高	TgAb(+ ) TPOAb(+)	DLBCL	R-CHOP	15
8	男	48	颈部肿物	36	正常	-	DLBCL 合并 HT	R-CHOP	121
9	女	67	颈部肿物	1.3	升高	TgAb(+ ) TPOAb(+)	MALT	CHOP	失访
10	男	43	颈部肿物	0.3	升高	TgAb(+ ) TPOAb(+)	MALT	R-CHOP	91
11	女	43	颈部肿物	0.06	正常	TgAb(+ ) TPOAb(+)	FL 合并 HT	R-CHOP	失访
12	女	65	颈部疼痛 伴声嘶	2	升高	-	MALT	R-CHOP	75
13	男	52	颈部肿物	36	正常	-	MALT	R-CHOP	61
14	男	41	颈部肿物伴 吞咽困难声嘶	0.6	正常	TgAb(+ ) TPOAb(+)	DLBCL	R-CHOP	31
15	女	81	颈部肿物	1	升高	TgAb(+ ) TPOAb(+)	MALT	-	失访

注:“-”表示无数据;TSH(促甲状腺激素);TgAb(抗甲状腺球蛋白);TPOAb(抗甲状腺过氧化物酶抗体);DLBCL(弥漫大B细胞淋巴瘤);MALT(黏膜相关淋巴组织淋巴瘤);FL(滤泡淋巴瘤);HT(桥本甲状腺炎)。

甲状腺过氧化物酶抗体: >600 IU/mL, 甲状腺球蛋白抗体: 123 IU/mL, 甲状腺球蛋白: <0.04 ng/mL, 降钙素 1.15 pg/mL, 甲状旁腺激素: 19.04 pg/mL。

### 3.3 影像学检查

甲状腺超声提示: 甲状腺左侧叶前后径52 mm, 左右径48 mm, 上下径51 mm; 甲状腺右侧叶前后径27 mm, 左右径31 mm, 上下径74 mm, 峡部前后径32 mm。甲状腺实质弥漫性病变并肿大; 甲状腺左侧叶多发等回声结节, 考虑 TI-RADS 3类; 双侧颈部多个低回声结节考虑淋巴结。颈部+胸部增强 CT: 左侧颈部巨大软组织密度肿块较前明显缩小; 双肺散在少许慢性炎症; 肝右叶胆管小结石或钙化灶同前。电话随访, 患者健在, 定期复查甲状腺功能, 暂未见明显肿瘤复发。化疗前后影像学图片见图1、2, 病理结果见图3。

### 3.4 诊断及病理

入院诊断考虑为双侧甲状腺肿物性质待查: 淋巴瘤? 甲状腺恶性肿瘤? 完善相关检查后行超声引导下甲状腺肿物穿刺活检, 术后病理提示: 淋巴组织增生性病变, 结合免疫组化考虑非霍奇金弥漫大 B 细胞淋巴瘤, 非生发中心来源。免疫组化: CK(pan)(上皮+); CD3(部分+); CD5(部分+); CD20(弥漫+); CD21(小灶+); CD79a(+); Ki67(热点区+60%); TTF-1(上皮+); Bcl-2(+); Bcl-6(部分-); CyclinD1(-); C-myc(小灶+); CD10(小灶弱+); BRAF(-)。

### 3.5 治疗及预后

诊断明确后转往血液内科, 行 R-CHOP 方案化疗。治疗后复查甲状腺超声提示: 甲状腺左侧叶前后径15 mm, 左右径14 mm; 甲状腺右侧叶前后径20 mm, 左右径26 mm, 峡部前后径3.8 mm。甲状腺实质弥漫性病变并肿大, 甲状腺左侧叶多发等回

声结节, 考虑 TI-RADS 3类, 双侧颈部多个低回声结节考虑淋巴结。复查颈部+胸部增强 CT: 左侧颈部巨大软组织密度肿块较前明显缩小; 双肺散在少许慢性炎症; 肝右叶胆管小结石或钙化灶同前。电话随访, 患者健在, 定期复查甲状腺功能, 暂未见明显肿瘤复发。化疗前后影像学图片见图1、2, 病理结果见图3。

## 4 讨论

PTL 中老年人群多发, 男女比例大概为 1:3<sup>[2]</sup>。多以颈部肿物就诊于医院, 少数患者还有周围组织的被压迫或侵犯的表现, 但是低热、盗汗、体重减轻等淋巴瘤特异性症状少见<sup>[3]</sup>。本组 15 例患者中, 男 9 例, 女 6 例; 其中 14 例患者因颈部肿物就诊于医院, 均无淋巴瘤相关特异性症状。

PTL 的发病可由多种因素所致, 但目前普遍认为与慢性炎症刺激有关<sup>[4]</sup>。甲状腺通常不含淋巴组织, 当 B 细胞受到慢性的抗原或炎症刺激时会导致分泌自身抗体, 继而相关性淋巴组织反应增生, 最后形成 PTL<sup>[5]</sup>。故桥本甲状腺炎等自身免疫性甲状腺炎患者患 PTL 的风险比正常人高 60~80 倍<sup>[6]</sup>。虽然本组 15 例患者中, 只有 3 例术后常规病理提示合并桥本甲状腺炎, 但术前有 9 例患者的甲状腺球蛋白抗体和/或甲状腺过氧化物酶抗体阳性, 若将此纳入桥本甲状腺炎相关的临床诊断, 则有 9 例患者考虑合并桥本甲状腺炎, 与相关文献报道相符<sup>[7]</sup>。

PTL 在同甲状腺结节的鉴别中, 可以通过超声检查的一些恶性征象, 如: 钙化灶、低回声团、结节纵横比 >1、甲状腺外浸润等征象, 可以对甲状腺良恶

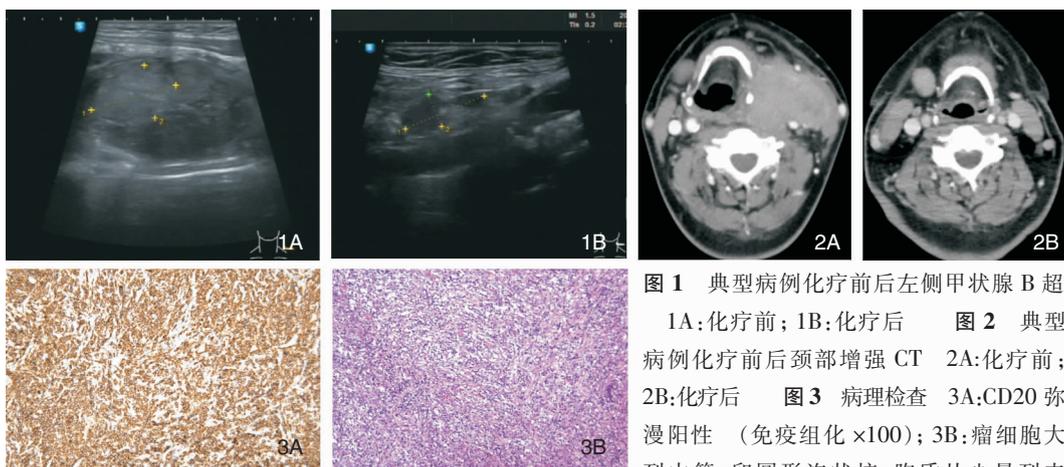


图1 典型病例化疗前后左侧甲状腺 B 超 1A: 化疗前; 1B: 化疗后 图2 典型病例化疗前后颈部增强 CT 2A: 化疗前; 2B: 化疗后 图3 病理检查 3A: CD20 弥漫阳性 (免疫组化 ×100); 3B: 瘤细胞大到中等, 卵圆形泡状核, 胞质从少量到丰

富不等 (HE ×100)

性病变进行更为精确的鉴别<sup>[8]</sup>。与其他甲状腺恶性肿瘤相比,PTL 临床亦多表现为甲状腺肿块的进行性增大。在超声上,PTL 可分为:弥漫型、结节型和混合型<sup>[9]</sup>。弥漫型 PTL 常常累及所有腺体,回声较低,分界不清。结节型 PTL 则多表现为病灶累及一侧叶,分界较清,病灶内可见多种形态中高回声<sup>[10]</sup>。混合型 PTL 则可表现为多个低回声病灶,不均匀分布<sup>[11]</sup>,PTL 和其他甲状腺疾病相比,病灶后方回声多有不同程度的增强,此特点有助于 PTL 的鉴别诊断<sup>[12]</sup>。

PTL 的 CT 多表现为病灶呈膨胀侵袭性生长,形态与甲状腺长轴肿大形态相似<sup>[13]</sup>。平扫多呈等或稍低密度,基本无钙化,无或少量囊变,但增强后多数病灶呈轻中度均匀强化,不均匀强化者较少见<sup>[14]</sup>。其余甲状腺恶性肿瘤的 CT 表现为不规则低密度的肿物,边界不清,砂粒样钙化是其特异性征象<sup>[15]</sup>。PTL 相对于其他甲状腺恶性肿瘤来说,则较少出现钙化坏死灶。

现临床上诊断 PTL 主要靠病理。采用超声引导下细针穿刺、粗针穿刺、手术切除等确诊<sup>[16]</sup>。细针穿刺因为获取的组织数量较少,现阶段只有部分标本能被直接作出可疑恶性或恶性诊断<sup>[17]</sup>,其敏感性及特异性较低,相关文献<sup>[18]</sup>表明,细针穿刺活检仅能诊断出 65% 的 PTL。而粗针穿刺对病变的组织获取更为丰富,结合免疫组化结果可提高诊断的准确性,但因其难以对整个肿瘤组织进行大量取材,准确性仍有欠缺<sup>[19]</sup>。由于难以区分 PTL、桥本甲状腺炎和甲状腺间变性癌,最可靠的依然是将病变组织完整切除后进行常规病理检查。此外,手术切除肿物还可以解除肿物对周围气管组织的压迫,因此手术在某些情况下还无法被完全取代<sup>[20]</sup>。

大多数 PTL 是 B 细胞起源的非霍奇金淋巴瘤,既有弥漫性大 B 细胞淋巴瘤,也有黏膜相关淋巴组织边缘区淋巴瘤<sup>[21]</sup>,其他类型如霍奇金淋巴瘤和 T 细胞来源的淋巴瘤罕见<sup>[22]</sup>。弥漫性大 B 细胞淋巴瘤镜下多为弥漫状,其中中心母细胞或免疫母细胞居多。结合免疫组化 CD20 阳性等较容易做出诊断。黏膜相关淋巴组织淋巴瘤则多由小细胞组成,对甲状腺结构破坏不太明显,但仍可见局部淋巴组织明显增多。弥漫性大 B 细胞淋巴瘤既可局限在甲状腺内,也可以侵犯周围组织,黏膜相关淋巴组织淋巴瘤则常局限于甲状腺组织内,“淋巴上皮病变”是其特征性病理改变<sup>[23]</sup>。

PTL 的治疗方案大多数参照结外非霍奇金淋巴

瘤的治疗方案<sup>[19]</sup>。相关研究表明,利妥昔单抗可通过直接和间接机制诱导甲状腺淋巴瘤细胞溶解,包括诱导细胞凋亡、补体介导的细胞溶解等。对 CD20 阳性的淋巴瘤加用利妥昔单抗,可以显著提高完全缓解率并降低治疗失败率和复发率<sup>[24]</sup>。本组 12 例患者使用了 R-CHOP 方案,随访预后良好。而黏膜相关淋巴组织淋巴瘤多局限于甲状腺内,可根据情况采用手术切除或放疗等局部治疗手段治疗<sup>[25]</sup>。本组 6 例黏膜相关淋巴组织淋巴瘤中有 4 例行化疗,当考虑病变侵及其他部位时,也可进行局部放疗或化疗。过去,PTL 行手术和放疗,但因复发率高,存活率低,同时化疗的引入,尤其是利妥昔单抗的应用,故现在外科手术一般用于早期肿瘤或者需解除气道压迫的患者。

PTL 临床表现多无特异性,对于中老年女性患者如出现无痛性颈部肿块,需考虑 PTL 的可能。超声检查、CT 可帮助疾病的诊断,确诊依赖于病理组织学检查。目前 PTL 的治疗主要基于病理组织学亚型、疾病分期、肿瘤体积和患者的总体状况,选择以化疗和放疗为基础的综合治疗。原发性甲状腺淋巴瘤的预后取决于年龄、疾病的分期和病理分型等,总体预后较好,但当出现肿瘤增大或压迫或血管血栓的症状,预后则较差<sup>[26]</sup>。

#### 参考文献:

- [1] 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.
- [2] Stein SA, Wartofsky L. Primary thyroid lymphoma: a clinical review[J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2013,98(8):3131-3138.
- [3] 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.
- [4] 张杨,张继新,石健,等. 12 例原发性甲状腺淋巴瘤的病例回顾分析[J]. *北京大学学报(医学版)*,2019,51(1):165-170.
- [5] 李昌幼,罗佐杰. 原发性甲状腺淋巴瘤的发病机制及诊治现状[J]. *实用医学杂志*,2013,29(3):341-342.
- [6] Ahmed T, Kayani N, Ahmad Z, et al. Non-Hodgkin's thyroid lymphoma associated with Hashimoto's thyroiditis[J]. *J Pak Med Assoc*, 2014,64(3):342-344.
- [7] 王月华,常苗苗,王芳,等. 原发性甲状腺非霍奇金淋巴瘤 12 例临床病理分析[J]. *临床与实验病理学杂志*,2019,35(8):957-958+961.
- [8] 沈军婵,薛淑恒. 超声检查联合 TI-RADS 分类对甲状腺结节性质的鉴别诊断价值[J]. *实用医药杂志*,2019,36(10):918-920.

- [9] 张盼,李阳,鹿麟,等.原发性甲状腺淋巴瘤的超声表现[J].中国超声医学杂志,2018,34(7):668-670.
- [10] 张崑,陈琦,刘宏.原发性甲状腺淋巴瘤的超声表现特征分析[J].中国医药导报,2020,17(28):144-146,164,198.
- [11] 章美武,陈赛君.原发性甲状腺淋巴瘤的超声表现[J].现代实用医学,2012,24(12):1377-1378.
- [12] 欧阳向柳,高蓓,王艳滨,等.原发性甲状腺淋巴瘤的超声特征研究[J].中国全科医学,2022,25(15):1869-1874.
- [13] 李雨萌,王学梅,阙艳红,等.原发性甲状腺淋巴瘤的超声与CT表现[J].中国临床医学影像杂志,2020,31(5):316-319.
- [14] 陈红,周正荣.原发性甲状腺淋巴瘤的临床和CT表现[J].中国癌症杂志,2016,26(9):790-794.
- [15] Luo J, Huang F, Zhou P, et al. Is ultrasound combined with computed tomography useful for distinguishing between primary thyroid lymphoma and Hashimoto's thyroiditis? [J]. Endokrynol Pol, 2019,70(6):463-468.
- [16] Hirokawa M, Kudo T, Ota H, et al. Errata:Preoperative diagnostic algorithm of primary thyroid lymphoma using ultrasound, aspiration cytology, and flow cytometry [Endocrine Journal Vol. 64 (9): 859-865, 2017] [J]. Endocr J, 2017,64(10):1041-1042.
- [17] 房居高,杨帆.甲状腺微小乳头状癌规范化诊疗的进展与争议[J].中国耳鼻咽喉颅底外科杂志,2021,27(1):1-5.
- [18] Morgen EK, Geddie W, Boerner S, et al. The role of fine-needle aspiration in the diagnosis of thyroid lymphoma: a retrospective study of nine cases and review of published series [J]. J Clin Pathol, 2010,63(2):129-133.
- [19] 彭洋,孔祥子,金俊伊,等.原发性甲状腺淋巴瘤的诊治进展[J].中国普外基础与临床杂志,2019,26(3):380-384.
- [20] 谢勇,刘雯静,刘跃武,等.原发性甲状腺淋巴瘤的诊断及临床分析[J].中国医学科学院学报,2017,39(3):377-382.
- [21] 邢益祥,刘晨,袁小庆.原发性甲状腺淋巴瘤的临床病理分析[J].安徽医学,2019,40(8):899-902.
- [22] Sarinah B, Hisham AN. Primary lymphoma of the thyroid: diagnostic and therapeutic considerations [J]. Asian J Surg, 2010,33(1):20-24.
- [23] 吴江华,张艳辉,程润芬,等.原发性甲状腺淋巴瘤29例临床病理分析[J].诊断病理学杂志,2016,23(7):481-484.
- [24] Yi J, Yi P, Wang W, et al. A multicenter retrospective study of 58 patients with primary thyroid diffuse large B cell lymphoma [J]. Front Endocrinol (Lausanne), 2020,11:542.
- [25] 周玥,许霞,徐欢,等.37例原发甲状腺淋巴瘤的临床病理特征及疗效分析[J].临床耳鼻咽喉头颈外科杂志,2018,32(20):1551-1556.
- [26] Dikici AS, Yıldırım O, Er ME, et al. A rare complication of the thyroid malignancies: Jugular vein invasion [J]. Pol J Radiol, 2015,80:360-363.

(收稿日期:2022-11-07)

本文引用格式:郭仁彬,李秋菊,伍希,等.15例原发性甲状腺淋巴瘤的临床分析[J].中国耳鼻咽喉颅底外科杂志,2023,29(4):81-85. DOI:10.11798/j.issn.1007-1520.202322474

Cite this article as:GUO Renbin, LI Qiuju, WU Xi, et al. Clinical analysis of 15 cases of primary thyroid lymphoma [J]. Chin J Otorhinolaryngol Skull Base Surg, 2023,29(4):81-85. DOI:10.11798/j.issn.1007-1520.202322474