

· 论著 ·

36例原发甲状腺恶性淋巴瘤临床病理特征分析*

邹思平* 王 畅 林剑扬

福建医科大学肿瘤临床医学院 福建省肿瘤医院 淋巴瘤及头颈肿瘤内科(福建 福州 350000)

【摘要】目的 分析并总结36例原发甲状腺恶性淋巴瘤(Primary Thyroid Malignant Lymphoma, PTML)临床病理特征。**方法** 回顾性分析2013年1月至2022年2月本院收治的36例PTML的临床病理资料, 观察并分析所有患者巨检、镜检及免疫组化反应结果并进行生存随访。**结果** 36例PTML患者均表现为单侧或双侧甲状腺出现肿块; 其中25例患者(69.44%)因颈部出现肿物就诊, 24例(66.67%)出现吞咽困难症状, 11例(30.56%)出现呼吸困难症状。在病理类型上, 黏膜相关组织性或滤泡性12例, 黏膜相关组织性部分向大细胞转化8例, 弥漫大B细胞性14例, 多形T细胞性1例, 结节硬化型霍奇金淋巴瘤1例, B细胞性是最常见的类型。依据Ann Arbor分期, I-II期29例, III-IV期7例。截止到随访日期, 36例患者中死亡8例, 生存28例, 其中7例死于疾病复发或进展, 1例死于脑血栓。Ann Arbor分期I-II期患者2年总生存率86.21%高于Ann Arbor分期III-IV期患者2年总生存率42.86%($P<0.05$)。**结论** PTML具有多种临床病理特征, 对于疑似PTML患者, 应尽早行详细临床检查和病理分析, 以制定个体化治疗方案, 改善患者预后。

【关键词】 原发甲状腺恶性淋巴瘤; 临床病理; 特征

【中图分类号】 R736.2

【文献标识码】 A

【基金项目】 福建省自然科学基金(2022J01430)

DOI:10.3969/j.issn.1009-3257.2024.11.016

Clinicopathological Characterisation of 36 Cases of Primary Malignant Lymphoma of the Thyroid Gland*

ZOU Si-ping*, WANG Chang, LIN Jian-yang.

Department of Lymphoma and Head and Neck Tumors, School of Fujian Medical University Oncology Clinical Medicine, Cancer Hospital of Fujian Province, Fuzhou 350000, Fujian Province, China

Abstract: Objective Clinicopathological features of 36 cases of Primary Thyroid Malignant Lymphoma (PTML) were analysed and summarised. **Methods** The clinicopathological data of 36 cases of PTML admitted to our hospital from January 2013 to February 2022 were retrospectively analysed, and the results of macroscopic examination, microscopic examination and immunohistochemical reaction of all patients were observed and analysed. **Results** All 36 patients with PTML showed unilateral or bilateral thyroid mass. Among them, 25 patients (69.44%) were treated for cervical tumors, 24 patients (66.67%) had dysphagia, and 11 patients (30.56%) had dyspnea. In terms of pathological types, there were 12 cases of mucosa-associated tissue or follicular, 8 cases of mucosa-associated tissue partial transformation into large cells, 14 cases of diffuse large B-cell, 1 case of polymorphic T cell, and 1 case of nodular sclerosing Hodgkin's lymphoma. B-cell was the most common type. According to Ann Arbor staging, there were 29 cases of stage I-II and 7 cases of stage III-IV. Up to the follow-up date, 8 of the 36 patients died and 28 survived, of which 7 died from disease recurrence or progression and 1 died from cerebral thrombus. The 2-year overall survival rate of Ann Arbor stage I-II patients was 86.21% higher than that of Ann Arbor stage III-IV patients (42.86%) ($P < 0.05$). **Conclusion** PTML has a variety of clinicopathological features. For suspected PTML patients, detailed clinical examination and pathological analysis should be performed as soon as possible to develop an individualized treatment plan and improve the prognosis of patients.

Keywords: Primary Malignant Lymphoma of the Thyroid Gland; Clinicopathology; Characteristics

原发性甲状腺恶性淋巴瘤(primary thyroid malignant lymphoma, PTML)在临床中属于较为罕见的甲状腺恶性肿瘤, 仅占所有淋巴瘤的0.1%, 该疾病多见于中老年人, 尤其以女性居多^[1]。临床对于该疾病的病因尚未完全明确, 认为可能与免疫缺陷、病毒感染等因素相关^[2]。从临床表现上看, PTML患者常出现甲状腺在短期内迅速增大、喉部受压及气管等情况, 同时还伴有发热、夜汗等症状^[3]。临床发现由于PTML的临床表现与其他甲状腺疾病相似, 易出现误诊等现象。因此, 对PTML临床病理特征进行深入分析, 有助于临床更为准确诊断该病, 减少误诊率, 提高患者治疗效果及生活质量^[4]。其次, 研究报道, 临床病理特征的分析有助于了解PTML生物学行为及恶性程度, 可初步判断其恶性程度, 为制定个性化治疗方案提供一定依据^[5]。基于此, 本文旨在分析36例PTML临床病理特征。

1 资料与方法

1.1 一般资料 回顾性分析2013年1月至2022年2月本院收治的36例PTML的临床病理资料, 其中男9例, 女27例, 年龄34-81岁, 平均年龄(60.19±5.74)岁, 其中黏膜相关组织性或滤泡性12例, 14表现为弥漫大B细胞性, 8例表现为黏膜相关组织性部分向大细胞转化, 1例表现为多形T细胞性, 1例表现为结节硬化型霍奇金

淋巴瘤, 见表1。所有标本通过4%甲醛溶液进行固定处理, 确保标本形态、组织结构得以稳固保持, 后采用石蜡包埋技术, 经历HE染色过程, 染色完成后, 标本在光学显微镜下细致观察, 免疫组化检测采用EnVision二步法, 所用抗体CD20、CD45R0等均为上海恒科生物科技有限公司。

1.2 方法

1.2.1 治疗方法 36例患者均接受手术切除甲状腺病灶的治疗, 其中单纯手术者、手术+放疗者、手术+化疗者、手术+放疗+化疗者2例(5.56%)、1例(2.78%)、12例(33.33%)、21例(58.33%)。放疗放射剂量在35至55Gy之间。化疗方案中, 使用CHOP[阿霉素或吡柔吡星、长春新碱和泼尼松、环磷酰胺]方案、COP方案、RCHOP方案(美罗华联合CHOP方案)、BACOP[平阳霉素、环磷酰胺、阿霉素或吡柔吡星、长春新碱和泼尼松]方案27例(75.00%)、3例(8.33%)、1例(2.78%)、2例(5.56%)。化疗疗程为3至8个疗程, 若经过2个疗程肿瘤未得到有效控制, 则改为化疗、放疗同步进行。

1.2.2 随访 36例患者通过门诊复查或电话联规律随访, 了解患者生存状况及后续治疗等情况。随访时间为3-24个月, 中位随访时间12个月, 随访时间截止至2024年2月。

1.3 统计学方法 SPSS21.0软件, 若计量资料经检验符合正态分

【第一作者】邹思平, 男, 副主任医师, 主要研究方向: 淋巴瘤基础与临床。E-mail: zousiping98@126.com

【通讯作者】邹思平

布且方差相等, 则用独立样本t检验, 以($\bar{x} \pm s$)表示; 计数数据以n(%)表示, 通过 χ^2 检验分析; 采用Kaplan-Meier方法做生存分析, 行Log-rank检验; 采用Cox比例风险模型分析影响淋巴瘤患者生存预后的影响因素。所有统计结果均以 $P < 0.05$ 为显著性差异标准。

2 结果

2.1 临床特点 36例PTML患者均表现为单侧或双侧甲状腺出现肿块; 25例患者(69.44%)因颈部出现肿物就诊, 其中27例患者(75.00%)6个月内观察到颈部肿物迅速增大情况, 24例(66.67%)出现吞咽困难症状, 11例(30.56%)出现呼吸困难症状, 7例(19.44%)伴随发热、盗汗、体重减轻等症状; 5例(13.89%)患者出现LDH升高情况, 而其余31例(86.11%)患者LDH水平均保持正常; 34例患者(94.44%)东部肿瘤协作组体能状况评分标准(eastern cooperative oncology group performance status, ECOG PS)^[6]为1分, 2例患者(5.56%)ECOG PS评分为2分。

2.2 巨检 PTML结节或包块大小范围为0.5-20cm不等, 肿瘤包块多位弥漫融合性, 且多数肿块边界较清晰, 表面光滑或稍微隆起。其中57%淋巴瘤包块大小>5cm, 在所有组织学类型中, 肿瘤大小并无显著统计学差异, 当观察肿瘤切面时, 其外观似于“鱼肉样”, 颜色呈灰白色且质地均匀, 部分肿瘤还可出现出血或坏死迹象。

2.3 镜检 36例PTML肿瘤组织形态相似, 正常甲状腺结构被异型增生淋巴细胞取代, 形成瘤体并侵犯甲状腺实质与包膜。瘤细胞体积大, 胞质含量中等至丰富, 多呈嗜双色性。细胞核圆形或卵圆形, 核膜厚, 染色质粗糙, 可见核仁。瘤间质纤维组织增生显著。

2.4 免疫组化反应 在36例PTML中, B细胞非霍奇金淋巴瘤占34例, 免疫组化表达CD20、Pax5等B细胞标志, 12例黏膜相关及滤

泡性淋巴瘤Ki-67表达低于30%, 14例弥漫大B细胞淋巴瘤及8例转化大B细胞淋巴瘤。Ki-67表达在75-90%

2.5 预后 截止到随访日期, 36例患者中死亡8例, 生存28例, 其中7例死于疾病复发或进展, 1例死于脑血栓。Ann Arbor 分期I-II期患者2年总生存率为86.21%, Ann Arbor 分期III-IV期患者2年总生存率为42.86%, 差异有统计学意义($P < 0.05$), 见图1。

表1 36例PTML临床特征分析[n(%)]

临床特征	例数	临床特征
性别	男性	9(25.00)
	女性	27(75.00)
年龄	≤60岁	14(38.89)
	>60岁	22(61.11)
Ann Arbor 分期	I-II	29(80.56)
	III-IV	7(19.44)
治疗模式	手术+放疗	1(2.78)
	手术+化疗	12(33.33)
	手术+放疗化疗	21(58.33)
	手术	2(5.56)
肿块大小	>6	10(27.78)
	≤6cm	26(72.22)
病理类型	黏膜相关组织性或滤泡性	12(33.33)
	黏膜相关组织性部分向大细胞转化	8(22.22)
	弥漫大B细胞性	14(38.89)
	多形T细胞性	1(2.78)
	结节硬化型霍奇金淋巴瘤	1(2.78)
甲状腺功能	正常	28(77.78)
	甲低	8(22.22)
桥本式甲状腺炎	是	9(25.00)
	否	27(75.00)

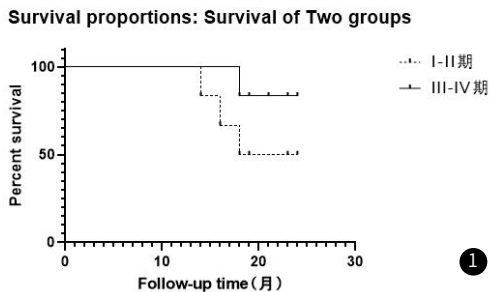


图1 Ann Arbor 分期I-II期、III-IV期患者生存曲线

3 讨论

原发性甲状腺非霍奇金淋巴瘤在临床实践中较为罕见, 以女性多见^[7]。有研究显示, 恶性淋巴瘤合并桥本氏甲状腺炎患者占比约25%, 暗示桥本氏病与非霍奇金淋巴瘤有关联^[8]。另有学者认为, 桥本氏甲状腺炎中浸润的淋巴细胞可能恶变, 为探究两者关系提供新见解^[9]。

PTML症状无特异性, 早期识别、诊断难度较大。PTML常见症状包括甲状腺迅速增大、发热, B超显示甲状腺非对称肿大, 含低回声结节及强线网状分隔, 有助于初步评估甲状腺异常。但PTML确诊需病理组织学检查, 含形态学与免疫组化标记。形态学上, PTML似甲状腺外B细胞淋巴瘤, 瘤细胞弥漫浸润, 大小均一, 圆形或卵圆形, 核圆含仁, 多见核分裂像。本研究发现36例PTML患者中, B细胞非霍奇金淋巴瘤占34例, 免疫组化表达CD20、Pax5等B细胞标志, 有助于临床进一步确认肿瘤类型和来源。

临床发现, PTML临床表现与慢性淋巴细胞性甲状腺炎、小细胞型未分化癌及小细胞髓样癌等疾病相似^[10]。首先, PTM为少见的甲状腺恶性肿瘤, 病理特征表现为甲状腺组织异常增生和浸润, 淋巴细胞异常聚集并形成肿瘤; 显微镜下可观察到淋巴瘤细胞形态、排列方式及对其周围组织的浸润情况。其次, 慢性淋巴细胞性甲状腺炎大体上表现为弥漫性肿大, 质地坚韧或似橡皮, 表面结节清晰, 边缘界限分明, 包膜完整无粘连; 镜检可见淋巴细胞和浆细胞

弥漫性浸润, 滤泡增生, 胶质减少, 上皮细胞肿胀增大, 间质纤维组织增生。小细胞型未分化癌病理特征包括细胞未分化状态, 细胞核异型性及染色质沉积等; 显微镜下细胞形态学特点表现为细胞核及纤维膜增厚, 核孔结构紊乱, 细胞器减少, 线粒体溶解等。小细胞髓样癌病理特征涉及甲状腺滤泡旁细胞恶性转化, 产生降钙素; 显微镜下可观察到异常细胞形态和排列及肿瘤对周围组织的浸润。其他脏器恶性淋巴瘤及白血病累及甲状腺易混淆于PTML, 但详细病史、全身CT及骨髓活检可助鉴别。

本研究显示, PTML-I-II期患者生存率比III-IV期患者高, 可能是因为早期阶段(I-II期)的淋巴瘤多局限于局部, 未广泛播散, 治疗相对容易且效果更好; 而III-IV期患者淋巴瘤早已扩散到更广区域, 治疗难度大, 预后较差。同时临床发现, 晚期阶段患者虽需更强烈的治疗措施, 但生存率仍低于早期患者。

综上所述, PTML具多种临床病理特征, B细胞型淋巴瘤在细胞来源中常见, 了解其临床病理特征有助于疾病诊断和鉴别。对于疑似PTML患者, 应尽早行详细临床检查和病理分析, 以制定个体化治疗方案, 改善患者生活质量及预后。

参考文献

- [1] 陈煜东, 王雪, 刘振华, 等. 不同病理类型甲状腺淋巴瘤超声特征分析及临床意义[J]. 中华超声影像学杂志, 2020, 29(4): 325-329.
- [2] 傅兴宁, 刘丽冰, 贺荣芝, 等. 甲状腺原发性弥漫大B细胞淋巴瘤12例临床病理分析[J]. 诊断病理学杂志, 2023, 30(2): 174-176, 205.
- [3] 齐欣萌, 高文, 段翰源, 等. 29例原发性甲状腺淋巴瘤临床诊疗特征分析[J]. 肿瘤预防与治疗, 2020, 33(4): 340-345.
- [4] 单慧蓉, 陈玺丞, 张颖, 等. 营养控制状态评分对晚期弥漫大B细胞淋巴瘤患者预后的预测价值[J]. 白血病·淋巴瘤, 2024, 33(2): 104-109.
- [5] 王凌宇, 韩冷, 孟令俊, 等. 初诊原发性甲状腺淋巴瘤临床病理因素分析[J]. 中国实验诊断学, 2022, 26(2): 180-184.
- [6] 李国莉, 杨道华, 臧丽娟, 等. 25例原发性甲状腺淋巴瘤临床病理特点[J]. 临床与病理杂志, 2021, 41(5): 998-1005.
- [7] 赵志强, 邢蒙, 乔宇, 等. 原发性甲状腺淋巴瘤临床特征及生存分析[J]. 肿瘤研究与临床, 2022, 34(11): 835-836.
- [8] 柴春艳, 张薇, 刘博, 等. 原发性甲状腺淋巴瘤3例临床分析并文献复习[J]. 中国临床病理, 2021, 34(1): 91-94.
- [9] 刘婷, 齐潇, 孙传政. 原发性甲状腺淋巴瘤的诊治研究进展[J]. 国际耳鼻咽喉头颈外科杂志, 2020, 44(1): 29-32.
- [10] 周芳, 张刚, 罗东林. 原发性甲状腺非霍奇金淋巴瘤的超声特点分析[J]. 检验医学与临床, 2021, 18(3): 293-295, 299.

(收稿日期: 2024-06-25) (校对编辑: 江丽华)