

原发与继发甲状腺淋巴瘤的临床特征和预后比较

孙芮 施晴 沈容 钱樱 许彭鹏 程澍 王黎 赵维莅

上海交通大学医学院附属瑞金医院上海血液学研究所,医学基因组学国家重点实验室,上海 200025

通信作者:王黎,Email:wl_wangdong@126.com

【摘要】 目的 比较原发甲状腺淋巴瘤(PTL)、继发甲状腺淋巴瘤(STL)的临床特征和疗效。方法 回顾性分析2002年1月至2018年10月收治的46例甲状腺淋巴瘤患者(PTL 19例,STL 27例)的病例资料。结果 ①PTL组男4例,女15例,中位发病年龄57(28~82)岁;STL组男10例,女17例,中位年龄61(32~83)岁;PTL、STL组均以弥漫大B细胞淋巴瘤(DLBCL)为主要病理亚型,分别为14例(73.7%)、20例(74.1%);甲状腺肿大在PTL组、STL组的发生率分别为100.0%(19/19)、29.6%(8/27)($P < 0.001$);甲状腺球蛋白抗体(TRAAb)/甲状腺过氧化物酶抗体(TPO)升高在PTL组、STL组的发生率分别为81.3%(13/16)、43.8%(7/16)($P = 0.028$);PTL组、STL组Ann Arbor分期Ⅲ/Ⅳ期患者分别为2例(10.5%)、21例(77.8%)($P < 0.001$),血 β_2 微球蛋白升高患者分别为1例(7.1%)、9例(47.4%)($P = 0.013$),IPI评分3~5分患者分别为1例(5.3%)、16例(59.3%)($P < 0.001$)。②17例PTL患者接受治疗,15例(88.2%)获得缓解;25例STL患者接受治疗,23例(92.0%)获得缓解。③PTL组(17例)、STL组(25例)5年总生存(OS)率分别为(87.4±8.4)%、(70.0±13.1%)($P = 0.433$)。④B细胞甲状腺淋巴瘤患者(41例)的5年OS率为(81.1±7.5)% ,IPI评分3~5分、血清IL-8升高对B细胞甲状腺淋巴瘤患者5年OS率有影响($P = 0.040$, $P = 0.022$)。结论 PTL和STL均以DLBCL为主要病理亚型,甲状腺肿大在PTL中更多见。IPI评分3~5分、血清IL-8升高为B细胞甲状腺淋巴瘤的不良预后因素。

【关键词】 淋巴瘤,非霍奇金; 甲状腺肿瘤; 疾病特征; 预后

DOI:10.3760/cma.j.issn.0253-2727.2019.07.006

Comparisons of clinical characteristics and prognosis between patients with primary and secondary thyroid lymphoma

Sun Rui, Shi Qing, Shen Rong, Qian Ying, Xu Pengpeng, Chen Shu, Wang Li, Zhao Weili

Shanghai Institute of Hematology, Shanghai Rui Jin Hospital, State Key Laboratory of Medical Genomics, Shanghai 200025, China

Corresponding author: Wang Li, Email: wl_wangdong@126.com

【Abstract】 **Objective** To compare clinical characteristics and prognosis between patients with primary (PTL) and secondary thyroid lymphoma (STL). **Methods** A retrospective analysis was performed on 46 patients with thyroid lymphoma (PTL 19, STL 27) from January 2002 to October 2018. **Results** ①PTL group included 4 males and 15 females, with a median age of 57 years. The STL group included 10 males and 17 females, with a median age of 61 years. Diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL) was the main pathological subtype in both PTL and STL groups, with 14 cases (73.7%) and 20 cases (74.1%) respectively. In terms of clinical manifestations, goiter was the most common symptom in PTL patients 100.0% (19/19), while 29.6% (8/27) STL had goiter ($P < 0.001$). The incidences of increased thyroglobulin antibody (TRAAb)/thyroid peroxidase antibody (TPO) were 81.3% (13/16) in PTL group and 43.8% (7/16) in STL group ($P = 0.028$) respectively. Concerning the clinical features of patients, only two PTL patients (10.5%) with advanced Ann Arbor stage (Ⅲ/Ⅳ), while 21 (77.8%) STL experienced advanced Ann Arbor stage ($P < 0.001$). Elevated serum β_2 -MG were appeared in 1 (7.1%) PTL and 9 (47.4%) STL patients ($P = 0.013$), and advanced IPI score (3-5) was more common in STL than PTL (59.3% vs 5.3%, $P < 0.001$). ② Among the 17 PTL patients who received treatments, 15 (88.2%) achieved remission; as for STL patients received treatments, 23/25 (92.0%) were in remission. The 5-year overall survival (OS) rates of PTL ($n = 17$) and STL groups ($n = 25$) were (87.4±8.4)% and

(70.0±13.1)% ($P=0.433$) respectively. ③ The 5-year OS rate in 41 patients with B-cell thyroid lymphoma was (81.1±7.5)%. Univariate analysis showed that IPI score of 3-5 ($P=0.040$) and high level of serum IL-8 ($P=0.022$) were significantly associated with poor outcome. **Conclusion** DLBCL was the most common subtype in both PTL and STL, and goiter was the major symptom in PTL. IPI score of 3-5 and high level of serum IL-8 were unfavorable prognostic factors for patients with B-cell thyroid lymphoma.

【Key words】 Lymphoma, non-Hodgkin; Thyroid neoplasms; Disease attribute; Prognosis

DOI:10.3760/cma.j.issn.0253-2727.2019.07.006

非霍奇金淋巴瘤(NHL)是一种血液系统肿瘤,主要累及淋巴结、脾脏、胸腺等淋巴器官。甲状腺淋巴瘤约占甲状腺恶性病变的5%^[1]。原发甲状腺淋巴瘤(PTL)是指起源于甲状腺的淋巴瘤,不包括转移至甲状腺的淋巴瘤及颈部淋巴结病变直接侵犯,多见于中年女性^[2],发病年龄为50~70岁^[3]。本研究对46例累及甲状腺的淋巴瘤患者进行回顾性分析,旨在探讨PTL和继发甲状腺淋巴瘤(STL)的病理类型、临床特点、治疗效果和预后差异。

病例与方法

1. 病例:2002年1月至2018年10月收治的46例累及甲状腺的恶性淋巴瘤患者纳入本研究。PTL组男4例,女15例,中位发病年龄57(28~82)岁;STL组男10例,女17例,中位年龄61(32~83)岁。B细胞来源44例,T细胞来源2例。所有患者均按照WHO 2016分类标准^[4]进行病理分型。

2. 治疗方案:46例患者中,42例接受CHOP±R方案(环磷酰胺+阿霉素/表阿霉素+长春新碱+泼尼松±利妥昔单抗)治疗,4例患者由于一般状况较差给予姑息及支持治疗,均在半年内死亡。

3. 疗效评估:化疗结束后进行评估,评估手段包括PET-CT检查或颈部、胸部、腹部、盆腔增强CT。按照2017年国际工作组标准^[5]评定疗效。

4. 随访:采用电话及查阅病历资料的方式进行随访。总生存(OS)时间:确诊至死亡或随访截止的时间。随访截止时间为2018年10月31日。

5. 统计学处理:所有统计学计算均使用SPSS16.0软件包完成。临床资料比较采用Fisher精确检验。OS时间采用Kaplan-Meier法进行计算,Log-rank检验进行组间比较。以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

结 果

1. 临床特征:全部46例患者中,44例(95.7%)为B细胞来源,2例(4.3%)为T细胞来源。弥漫大B细胞淋巴瘤(DLBCL)34例(73.9%),滤泡性淋巴

瘤(FL)6例(13.0%),黏膜相关边缘区B细胞淋巴瘤(MALT)4例(8.7%),外周T细胞淋巴瘤(PTCL)2例(4.4%)。

19例PTL患者均为B细胞来源,包括DLBCL 14例、MALT 4例、FL 1例。27例STL患者中,DLBCL 20例,FL 5例,PTCL 2例。PTL和STL的病理类型分布差异有统计学意义($P=0.035$)。甲状腺球蛋白抗体(TRAb)/甲状腺过氧化物酶抗体(TPO)升高在PTL患者中更为多见($P=0.028$)。PTL组甲状腺肿大患者占比高于STL组($P<0.001$),Ann Arbor分期Ⅲ/Ⅳ期、IPI评分3~5分、 β_2 微球蛋白增高患者占比均显著低于STL组($P<0.001$, $P<0.001$, $P=0.013$),两组LDH升高患者占比差异无统计学意义。详见表1。

2. 治疗反应:46例患者中,42例患者接受系统治疗(PTL 17例,STL 25例),B细胞淋巴瘤41例(侵袭性淋巴瘤31例,惰性淋巴瘤10例),T细胞淋巴瘤1例。42例患者中,38例获得缓解,4例未缓解,总有效率(ORR)为90.5%。17例接受治疗的PTL患者中,15例获得缓解,2例未缓解,ORR为88.2%,其中侵袭性、惰性B细胞淋巴瘤患者的分别ORR为90.3%(10/12)、100.0%(5/5)($P=0.331$)。在25例接受治疗的STL患者中,23例获得缓解,2例未缓解,ORR为92.0%,其中侵袭性B细胞淋巴瘤、惰性B细胞淋巴瘤患者ORR分别为94.7%(18/19)、100.0%(5/5),T细胞淋巴瘤1例治疗后未缓解。PTL组与STL组ORR差异无统计学意义(88.2%对92.0%, $P=0.683$)。

3. 生存分析:截至随访结束,中位生存时间尚未达到。42例患者的5年OS率为(79.2±7.6)%,PTL组(17例)、STL组(25例)5年OS率分别为(87.4±8.4)%、(70.0±13.1)%($\chi^2=0.615$, $P=0.433$) (图1)。侵袭性B细胞淋巴瘤(31例)、惰性B细胞淋巴瘤(10例)患者5年OS率分别为(78.9±9.0)%、(90.0±9.5)%($P=0.699$) (图2)。在PTL组中,侵袭性B细胞淋巴瘤(12例DLBCL)、惰性B细胞淋巴瘤(1例FL,4例MALT)患者5年OS率分别为(82.5±

表1 46例甲状腺非霍奇金淋巴瘤患者的临床特征

指标	原发甲状腺淋巴瘤	继发甲状腺淋巴瘤	统计量	P值
性别[例(%)]			1.346	0.246
男	4(21.1)	10(37.0)		
女	15(78.9)	17(63.0)		
年龄[例(%)]			0.807	0.369
≤60岁	11(57.9)	12(44.4)		
>60岁	8(42.1)	15(55.6)		
病理分型[例(%)]			8.594	0.035
DLBCL	14(73.7)	20(74.1)		
FL	1(5.3)	5(18.5)		
MALT	4(21.1)	0(0.0)		
PTCL	0(0.0)	2(7.4)		
TPO/TRAb抗体阳性 ^a [例(%)]			4.800	0.028
有	13(81.3)	7(43.8)		
无	3(18.7)	9(56.2)		
甲状腺肿大[例(%)]			22.779	<0.001
无	0(0.0)	19(70.4)		
有	19(100.0)	8(29.6)		
B症状[例(%)]			0.020	0.887
无	13(68.4)	19(70.4)		
有	6(31.6)	8(29.6)		
Ann Arbor分期[例(%)]			20.175	<0.001
I/II期	17(89.5)	6(22.2)		
III/IV期	2(10.5)	21(77.8)		
IPI评分[例(%)]			13.956	<0.001
0~2分	18(94.7)	11(40.7)		
3~5分	1(5.3)	16(59.3)		
β ₂ -MG ^b [例(%)]			6.175	0.013
正常	13(92.9)	10(52.6)		
升高	1(7.1)	9(47.4)		
LDH[例(%)]			1.865	0.172
正常	13(68.4)	13(48.3)		
升高	6(31.6)	14(51.9)		
侵袭性淋巴瘤[例(%)]	14(73.7)	20(50.0)	0.245	0.620
惰性淋巴瘤[例(%)]	5(26.3)	5(20.0)		
治疗方式[例(%)]			0.922	0.337
化疗+手术	10(52.6)	18(66.7)		
单纯化疗	9(47.4)	9(33.3)		

注:DLBCL:弥漫大B细胞淋巴瘤;FL:滤泡性淋巴瘤;MALT:黏膜相关边缘区B细胞淋巴瘤;PTCL:外周T细胞淋巴瘤。β₂-MG:β₂微球蛋白;^a32例患者有甲状腺过氧化物酶抗体(TPO)/甲状腺球蛋白抗体(TRAb)检测结果;^b33例患者有β₂-MG检查结果

11.3%)、(100.0±0.0)%;STL组中,侵袭性B细胞淋巴瘤(19例DLBCL)、惰性B细胞淋巴瘤(5例FL)5年OS率分别为(71.8±15.3)%、(80.0±17.9)%;B细胞来源STL患者(24例)的5年OS率为(73.0±13.3)%。所有41例B细胞来源淋巴瘤患者的5年OS率为(81.1±7.5)%。

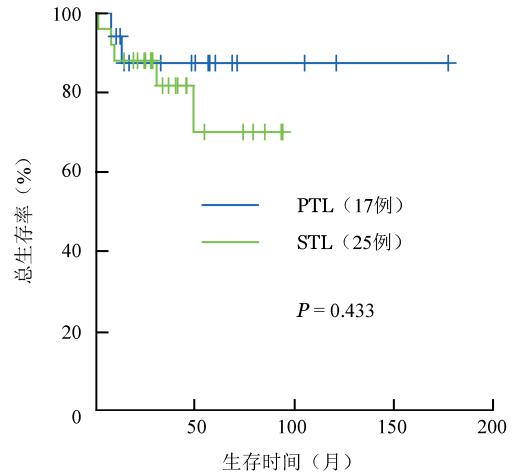


图1 原发甲状腺淋巴瘤(PTL)与继发甲状腺淋巴瘤(STL)患者的总生存曲线

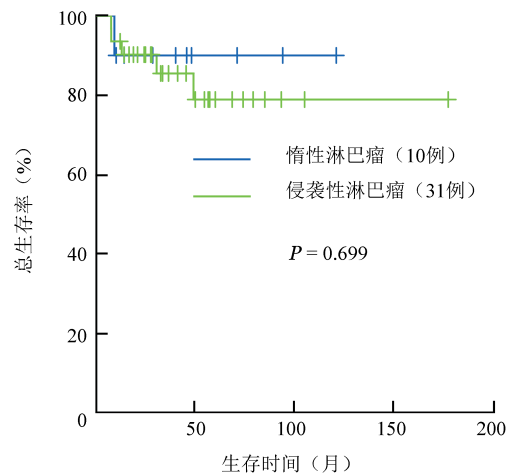


图2 侵袭性与惰性B细胞淋巴瘤患者的总生存曲线

4. B细胞甲状腺淋巴瘤患者预后因素的单因素分析:对接受治疗的41例B细胞甲状腺淋巴瘤患者进行单因素分析,发病年龄(>60岁)、性别、Ann Arbor分期(III/IV期)、LDH水平升高、治疗方式(化疗+手术/单纯化疗)及是否侵袭性淋巴瘤对患者5年OS率均无影响。IPI 0~2分(27例)、3~5分(14例)患者5年OS率分别为(88.9±7.9)%、(62.9±16.6)% (P=0.040),IL-8正常、升高患者5年OS率分别为100.0%、(65.5±17.3)% (P=0.022)。详见表2。

讨论

PTL患者临床上较为罕见,以DLBCL为主要病理亚型^[6],好发于50~70岁中老年人,女性多于男性^[7]。本组患者中位发病年龄为55(28~82)岁,男女比例为1:3.75,与文献报道相符。PTL患者发病原因尚不明确,但桥本甲状腺炎可导致PTL

表2 41例B细胞甲状腺淋巴瘤患者预后影响因素的单因素分析

影响因素	例数	5年总生存率(%)	统计量	P值
年龄			3.296	0.069
≤60岁	21	95.2±4.6		
>60岁	20	65.6±13.7		
性别			3.028	0.082
女	27	92.6±5.0		
男	14	60.0±16.9		
IPI评分			4.203	0.040
0~2分	27	88.9±7.9		
3~5分	14	62.9±16.6		
Ann Arbor分期			0.561	0.454
I/II期	21	77.1±10.6		
III/IV期	20	87.1±8.8		
LDH			0.049	0.825
正常	23	79.3±9.6		
升高	18	88.1±7.9		
IL-8 ^a			5.214	0.022
正常	17	100.0		
升高	11	65.5±17.3		
治疗方案			0.889	0.346
化疗+手术	18	75.8±10.8		
单纯化疗	23	87.5±8.6		
侵袭性淋巴瘤			0.150	0.699
是	31	78.9±9.0		
否	10	90.0±9.5		

注:^a 28例患者有IL-8检测结果

发生风险增加67~70倍^[8]。本研究中,超过80%的PTL患者合并桥本甲状腺炎,明显高于STL患者,与以往研究结果^[9]一致,提示两者之间可能存在相关性。有研究结果表明桥本甲状腺炎可演变为MALT^[6]。因而,如果桥本甲状腺炎患者甲状腺突然增大,应警惕淋巴瘤的发生^[10]。

以往多项研究表明,DLBCL是PTL最常见的亚型^[7,11]。本研究PTL组和STL组均以DLBCL为最常见病理类型,与以往研究结果一致。

甲状腺位于颈前区,甲状腺肿大为PTL患者最常见临床症状。其次是肿瘤压迫或侵及周围邻近组织器官时,可出现呼吸困难、声音嘶哑、进食梗阻等症状^[12]。而STL患者Ann Arbor分期III/IV期、IPI评分3~5分更为多见。免疫学指标中,血β₂-MG在STL患者中表达明显升高。

本组PTL和STL患者5年OS率差异无统计学意义,IPI评分3~5分、T细胞来源淋巴瘤患者5年OS率明显降低,与文献^[13]报道相符。除淋巴瘤细胞本身的基因突变外,免疫微环境功能障碍也可导

致肿瘤进展^[14],因此本研究分析相关免疫指标包括IL-8、肿瘤坏死因子、降钙素和血β₂-MG,发现血清IL-8升高患者5年OS率明显降低^[6]。机制方面,肿瘤细胞产生IL-8,募集外周血中性粒细胞产生增殖诱导配体(APRIL),导致淋巴瘤进展^[15]。

由于PTL发病率较低,目前尚无统一治疗方案,治疗方法包括化疗、放疗或联合手术治疗^[16]。单一手术治疗效果往往不佳^[17],手术目的在于诊断疾病及解除症状。本研究PTL、STL组5年OS率分别为(87.4±8.4)%、(70.0±13.1)%,提示化疗效果较好。近年来,随着甲状腺穿刺和病理诊断技术的不断提高,手术不再作为甲状腺淋巴瘤的主要治疗方式。

综上所述,PTL和STL均以DLBCL多见,PTL患者常伴有甲状腺肿大。IPI评分3~5分和血清IL-8升高是B细胞甲状腺淋巴瘤预后不良因素。

参考文献

- [1] 戚金辉,艾志龙.原发性甲状腺恶性淋巴瘤6例分析[J].中国临床医学,2009,16(3):490. DOI:10.3969/j.issn.1008-6358.2009.03.062.
- [2] 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. DOI:10.1634/theoncologist.2013-0036.
- [3] Stein SA, Wartofsky L. Primary thyroid lymphoma: a clinical review [J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2013, 98(8): 3131-3138. DOI:10.1210/jc.2013-1428.
- [4] Swerdlow SH, Campo E, Pileri SA, et al. The 2016 revision of the World Health Organization classification of lymphoid neoplasms [J]. *Blood*, 2016, 127(20): 2375-2390. DOI:10.1182/blood-2016-01-643569.
- [5] Younes A, Hilden P, Coiffier B, et al. International Working Group consensus response evaluation criteria in lymphoma (RECIL 2017) [J]. *Ann Oncol*, 2017, 28(7): 1436-1447. DOI:10.1093/annonc/mdx097.
- [6] Binesh F, Akhavan A, Navabii H. Extranodal marginal zone B cell lymphoma of MALT type with extensive plasma cell differentiation in a man with Hashimoto's thyroiditis [J]. *BMJ Case Rep*, 2011, 2011. pii: bcr0520114277. DOI:10.1136/bcr.05.2011.4277.
- [7] Vardell Noble V, Ermann DA, Griffin EK, et al. Primary thyroid lymphoma: an analysis of the national cancer database [J]. *Cureus*, 2019, 11(2): e4088. DOI:10.7759/cureus.4088.
- [8] 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. DOI:10.4174/astr.2015.89.6.295.
- [9] Pavlidis ET, Pavlidis TE. A review of primary thyroid lympho-

ma: molecular factors, diagnosis and management [J]. J Invest Surg, 2019, 32 (2): 137- 142. DOI: 10.1080/08941939.2017.1383536.

[10] Trovato M, Giuffrida G, Seminara A, et al. Coexistence of diffuse large B-cell lymphoma and papillary thyroid carcinoma in a patient affected by Hashimoto's thyroiditis [J]. Arch Endocrinol Metab, 2017, 61 (6): 643-646. DOI: 10.1590/2359-3997000000313.

[11] Kumar R, Khosla D, Kumar N, et al. Survival and failure outcomes in primary thyroid lymphomas: a single centre experience of combined modality approach [J]. J Thyroid Res, 2013, 2013: 269034. DOI: 10.1155/2013/269034.

[12] 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. DOI: 10.3881/j.issn.1000-503X.2017.03.013.

[13] 中华医学会血液学分会, 中国抗癌协会淋巴瘤专业委员会. 中国弥漫大B细胞淋巴瘤诊断与治疗指南 [J]. 中华血液学杂志, 2011, 32 (10): 724- 726. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0253-2727.2011.10.024.

[14] Gene inactivation promotes immune escape in DLBCL [J]. Cancer Discov, 2012, 2(2): OF 8. DOI: 10.1158/2159-8290.CD-RW2011-64.

[15] Manfroi B, McKee T, Mayol JF, et al. CXCL-8/IL8 produced by diffuse large B-cell lymphomas recruits neutrophils expressing a proliferation-inducing ligand APRIL [J]. Cancer Res, 2017, 77 (5): 1097-1107. DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-16-0786.

[16] Beasley MJ. Lymphoma of the thyroid and head and neck [J]. Clin Oncol (R Coll Radiol), 2012, 24 (5):345- 351. DOI: 10.1016/j.clon.2012.02.010.

[17] 正江, 唐平章, 黄一容. 外科手术在甲状腺淋巴瘤处理中的作用 [J]. 中华肿瘤杂志, 1999, 21 (6): 464. DOI: 10.3760/j.issn:0253-3766.1999.06.019.

(收稿日期:2018-12-29)

(本文编辑:徐茂强)

·读者·作者·编者·

2019年本刊可直接用英文缩写的常用词汇

血红蛋白 HGB	辅助性T淋巴细胞 Th细胞	半乳甘露聚糖检测 GM试验
红细胞计数 RBC	调节性T淋巴细胞 Treg细胞	酶联免疫吸附实验 ELISA
白细胞计数 WBC	细胞毒性T淋巴细胞 CTL细胞	噻唑蓝实验 MTT实验
血小板计数 PLT	自然杀伤细胞 NK细胞	磷酸盐缓冲液 PBS
中性粒细胞绝对计数 ANC	白细胞介素 IL	胎牛血清 FBS
丙氨酸转氨酶 ALT	嵌合抗原受体T细胞 CAR-T细胞	乙二胺四乙酸 EDTA
天冬氨酸转氨酶 AST	肿瘤坏死因子 TNF	二甲基亚砷 DMSO
谷氨酰转氨酶 GGT	干细胞生长因子 SCF	十二烷基硫酸钠-聚丙烯酰胺凝胶电泳 SDS-PAGE
碱性磷酸酶 ALP	粒细胞集落刺激因子 G-CSF	美国国家综合癌症网络 NCCN
乳酸脱氢酶 LDH	粒-巨噬细胞集落刺激因子 GM-CSF	国际预后积分系统 IPSS
凝血酶原时间 PT	巨噬细胞集落刺激因子 M-CSF	国际预后指数 IPI
部分激活的凝血活酶时间 APTT	粒-巨噬细胞集落形成单位 CFU-GM	异基因造血干细胞移植 allo-HSCT
红细胞生成素 EPO	弥散性血管内凝血 DIC	自体造血干细胞移植 auto-HSCT
血小板生成素 TPO	实时荧光定量PCR RQ-PCR	移植物抗宿主病 GVHD
乙型肝炎病毒 HBV	磁共振成像 MRI	人类白细胞抗原 HLA
丙型肝炎病毒 HCV	正电子发射断层扫描 PET	受试者工作特征曲线 ROC曲线
人类免疫缺陷病毒 HIV	荧光原位杂交 FISH	常见不良反应事件评价标准 CTCAE
核因子-κB NF-κB	(1,3)-β-D 葡聚糖检测 G试验	

本刊编辑部