

原发性甲状腺恶性淋巴瘤 22 例预后因素分析

Primary malignant lymphoma of thyroid gland: a prognostic factor analysis of 22 cases

沈淑蓉², 沈 贤¹, 施俊义^{1*}, 华积德¹

(1. 第二军医大学长海医院普通外科, 上海 200433; 2. 温州市中西医结合医院普通外科, 温州 325000)

[摘要] **目的:**探讨影响原发性甲状腺恶性淋巴瘤预后的主要因素。**方法:**回顾性分析 22 例甲状腺恶性淋巴瘤患者的临床特点、组织病理学分型、治疗方法, 并就其与预后的关系进行统计学分析。**结果:**22 例患者 3 年生存率 75%, 5 年生存率 64.5%。低度恶性组 9 例, 包括 (MZBL) 8 例和 I 级滤泡性淋巴瘤 (FCL) 1 例, 无 1 例死于该疾病; 高度恶性组 13 例, 均为弥漫性大 B 细胞淋巴瘤 (DLBCL) 患者, 5 例死于该疾病, 5 年生存率 45.5%; I E 期 9 例, 无死于该疾病患者, II E 期 13 例, 5 例死于该疾病, 5 年生存率 45.5%, 两者均显示显著性差异 ($P < 0.05$)。**结论:**组织病理学类型和临床分期可能与预后相关, 手术结合术后放疗和化疗是治疗甲状腺恶性淋巴瘤的合理方案。

[关键词] 甲状腺; 淋巴瘤; 预后**[中图分类号]** R 736.1**[文献标识码]** B**[文章编号]** 0258-879X(2006)05-0560-02

原发性甲状腺恶性淋巴瘤 (primary malignant lymphoma of thyroid, PMLT) 较少见, 约占甲状腺恶性肿瘤的 2%~8%^[1], 因缺乏大规模的前瞻性研究, 其标准的治疗方案存在争议, 影响预后的因素不能确定, 第二军医大学长海医院自 1993~2005 年共收治 PMLT 患者 22 例, 现将其诊治效果和随访资料加以总结分析, 报告如下。

1 资料和方法

1.1 临床资料 PMLT 患者 22 例, 年龄 22~81 岁, 中位年龄 58.2 岁。男性 6 例, 女性 16 例, 男女发病率之比为 1:2.7。病程 7 d~3 年。主要临床表现为颈前肿块, 呈圆形或不规则形, 边界不清, 质地偏硬, 活动度差, 2 例术前伴有声音嘶哑, 检查发现患侧喉返神经麻痹, 声带固定。

1.2 实验室检查 22 例患者中有 16 例术前接受甲状腺功能检查, 其中 7 例显示不同程度促甲状腺激素 (TSH) 升高, 1 例显示 TSH 轻度降低; 6 例患者接受了甲状腺自身抗体测定, 2 例显示甲状腺球蛋白抗体 (TGAb) 和微粒体抗体 (TMAb) 滴度升高, 3 例显示甲状腺过氧化物酶抗体 (TPOAb) 滴度升高。

1.3 组织病理类型 采用世界卫生组织 (WHO) 2000 年淋巴瘤分类方案^[2]。黏膜相关淋巴样组织型 (mucosa-associated lymphoid tissue, MALT) 边缘带 B 细胞淋巴瘤 (marginal zone B cell lymphoma of MALT-type, MZBL) 的诊断标准为: 肿瘤细胞为单核样 B 细胞或中心细胞样细胞, 无肿瘤性大细胞, 肿瘤细胞浸润围绕滤泡形成淋巴上皮样病变, 常伴有浆细胞样分化和浆细胞浸润, 周围常见反应性淋巴滤泡或有肿瘤细胞植入的淋巴滤泡。MZBL 淋巴瘤若出现大细胞转化, 则归于弥漫性大 B 细胞淋巴瘤 (DLBCL)。本组 22 例均为 B 细胞来源, 其中 MZBL 8 例, I 级滤泡性淋巴瘤 (FCL) 1 例, DLBCL 13 例。

1.4 恶性程度分类 根据 WHO 分类标准, 分为: (1) 低度

恶性组 (包括 MZBL 和 FCL), 共 9 例, 包括 MZBL 8 例和 I 级 FCL 1 例; (2) 高度恶性组 (包括 MZBL 伴有部分大细胞转化的混合性肿瘤, 伴有或不伴有淋巴上皮病变的大 B 细胞性淋巴瘤, 主要为 DLBCL), 共 13 例, 均为 DLBCL。

1.5 临床分期 按 Musshoff 改良的 Ann Arbor 结外淋巴瘤分期方案, 即 I E 期伴有或不伴有扩散到甲状腺周围软组织, II E 累及纵隔同侧淋巴结。本组中 I E 期 9 例, II E 期 13 例 (III、IV 期病例因伴有全身其他器官病变, 不在本研究统计范围之内)。低度恶性组 8 例为 I E 期, 1 例为 II E 期; 高度恶性组 12 例为 II E 期, 1 例为 I E 期, 高度恶性组淋巴结转移较低度恶性组明显常见 ($P < 0.01$)。

1.6 治疗方法 本组 22 例均进行了手术切除, 术后 2~4 周开始辅以放疗和化疗, 5 例患者行患侧甲状腺叶及峡部切除, 3 例行患侧甲状腺叶、峡部切除及对侧腺叶大部切除, 1 例行甲状腺肿块切除术, 11 例行患侧颈淋巴结清扫术, 2 例因肿块无法彻底切除而行肿块部分切除术。术后 3 例出现声音嘶哑。

术后 22 例患者均行接受全身化疗和放疗, 化疗方案以 COP (环磷酰胺、长春新碱、泼尼松), CHOP (环磷酰胺、阿霉素、长春新碱、泼尼松) 为主, 根据病情严重程度化疗 3~10 个疗程不等, 肿块未彻底切除者疗程较长; 同时给予甲状腺区及颈部放疗, 剂量不宜小于 60 Gy。

1.7 统计学处理 随访期 3 个月至 12 年, 中位随访时间为 5 年, 至随访结束有 4 例失访, 乘积极限法计算生存率, 资料分析应用 SPSS 10.0 统计软件完成。

2 结果

2.1 生存情况 本组 22 例 PMLT 患者 3 年生存率 75%, 5 年生存率 64.5%。至随访结束因该疾病死亡 5 例, 4 例死于

[作者简介] 沈淑蓉, 主治医师。

* Corresponding author. E-mail: shiji@163.com

肝、脾等腹腔实质性脏器的复发转移,1例死于骨髓受累。

2.2 病理类型和恶性程度对生存率的影响 本组低度恶性9例,无1例死于该疾病;高度恶性13例,5例死于该疾病,5年生存率45.5%,两者有显著性差异($P=0.034$)。

2.3 临床分期对生存率的影响 9例I E期,无死于该疾病患者,13例II E期患者中5例死于该疾病,5年生存率45.5%,两者有显著性差异($P=0.034$)。

2.4 手术方式对生存率的影响 22例患者中8例行肿块部分或全部切除或一侧次全切除,1例死于该疾病;其余14例手术范围均大于一侧次全,4例死于该疾病,两者无显著性差异($P=0.749$)。

2.5 年龄对生存率的影响 年龄小于40岁组4例,1例死亡;年龄大于40岁组18例,4例死亡,两者无显著性差异($P=0.905$)。

2.6 其他因素分析 性别、腺外软组织侵犯、血管侵犯、压迫症状等均未显示有统计学意义。

3 讨论

从本组资料来看,影响PMLT预后的主要因素是组织病理类型、恶性程度及临床分期,而年龄、性别、腺外软组织侵犯、血管侵犯、压迫症状等因素均未显示预后相关性。临床分期是一项重要的预后指标,I E期患者预后良好,本组9例I E期患者中除一例死于脑血管意外,无死于该疾病患者,13例II E期患者中5例死于该疾病,疾病相关死亡率38.5%,两者有显著性差异($P=0.034$)。同样,在本组资料中,MZBL 8例和I级FCL 1例,无一例死于该疾病;13例DLBCL患者,5例死于该疾病,5年生存率45.5%,两者存在强烈的统计学差异($P=0.034$)。因该病在临床上属少见病,样本数有限,预后因素的判断存在较大的误差,不同的研究显示的预后相关性因素偏差较大,大部分研究认为组织病理学类型和临床分期是判断预后的重要指标^[1~6],与本研究相符,但也有少数文献认为临床分期不影响预后^[7,8];较多的研究中显示年龄因素呈现明显的预后相关性^[1,4,9],普遍认为年龄越大预后越差,但在本研究中可能样本数太小的原因,没有显示统计学差异,Derringer等^[6]研究同样显示年龄未呈现预后相关性。

因缺乏大规模的前瞻性对比研究,PMLT标准的治疗方案存在争议,国外一些学者认为外科手术在PMLT诊治中的作用仅为病理活检的一种方式^[5],相关文献的统计学分析显示手术与否及手术方式并不影响预后^[1,5,6],本组资料支持上述结果。由于PMLT本身属于少见病,病例数有限,难以排除各种因素的影响,在临床分期和病理类型相同的基础上评价外科手术的的地位,因此要明确外科手术在PMLT诊治中的作用需要前瞻性的多样本的随机对照研究。结合国内目前甲状腺FNA细胞学检查水平普遍较低,我们认为手术仍是PMLT诊断和治疗的首选,应尽量切除肿物,腺内型者行甲状腺腺叶切除,腺外型者行局部扩大切除,因PMLT本身对全身化疗及局部放疗非常敏感,所以勿盲目扩大手术范围以追求根治效果,当肿块与颈总动脉、食管等重要组织紧密粘连时,可残留部分,术后即应给予甲状腺区及颈部放

疗,剂量不宜小于60 Gy,同时辅以全身化疗,CHOP方案仍是治疗恶性淋巴瘤的经典方案,但近期研究表明利妥昔单抗(rituximab)联合CHOP方案治疗DLBCL显示出卓越疗效,Feugier等^[10]报道利妥昔单抗联合CHOP对比CHOP方案在改善缓解率,延长治疗失败时间和总生存时间方面显示出优势。另外NF- κ B信号传导途径将是DLBCL充满希望的治疗靶目标^[11]。

综上所述,组织病理学类型和临床分期是估计PMLT预后的重要指标,手术结合术后放疗和化疗是治疗甲状腺恶性淋巴瘤的合理方案,盲目扩大手术范围以追求根治效果不可取。

[参考文献]

- [1] Ha CS, Shadle KM, Msdeiros LJ, et al. Localized non-Hodgkin's Lymphoma involving the thyroid gland[J]. *Cancer*, 2001, 94: 629-635.
- [2] Vardiman JW, Harris NL, Brunning RD. The World Health Organization (WHO) classification of the myeloid neoplasms [J]. *Blood*, 2002, 100: 2292.
- [3] Lerma E, Arguelles R, Rigla M, et al. Comparative findings of lymphocytic thyroiditis and thyroid lymphoma[J]. *Acta Cytol*, 2003, 47: 575-580.
- [4] Wirtzfeld DA, Winston JS, Hicks WL Jr, et al. Clinical presentation and treatment of non-Hodgkin's lymphoma of thyroid gland[J]. *Ann Surg Oncol*, 2001, 8: 338-341.
- [5] Pyke CM, Grant CS, Habermann TM, et al. Non-Hodgkin's lymphoma of the thyroid: is more than biopsy necessary[J]? *World J Surg*, 1992, 16: 604-610.
- [6] Derringer GA, Thompson LD. Malignant lymphoma of the thyroid gland: a clinicopathologic study of 108 cases[J]. *Am J Surg Pathol*, 2000, 24: 623-639.
- [7] Pledge S, Bessell EM, Leach IH, et al. Non-Hodgkin's lymphoma of the thyroid: a retrospective review of all patients diagnosed in Nottinghamshire from 1973 to 1992[J]. *Clin Oncol (R Coll Radiol)*, 1996, 8: 371-375.
- [8] Tsang RW, Gospodarowicz MK, Sutcliffe SB, et al. Non-Hodgkin's lymphoma of the thyroid gland: prognostic factors and treatment outcome. The princess Margaret Hospital Lymphoma Group[J]. *Int J Radiat Oncol Phys*, 1993, 27: 599-604.
- [9] Thieblemont C, Mayer A, Dumontet C, et al. Primary thyroid lymphoma is a heterogeneous disease [J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2002, 87: 105-111.
- [10] Feugier P, Van Hoof A, Sebban C, et al. Long-term results of the R-CHOP study in the treatment of elderly patients with diffuse large B-cell lymphoma: a study by the Groupe d'Etude des Lymphomes de l'Adulte [J]. *J Clin Oncol*, 2005, 23: 4117-4126.
- [11] Feuerhake F, Kutok JL, Monti S, et al. NF κ B activity, function, and target-gene signatures in primary mediastinal large B-cell lymphoma and diffuse large B-cell lymphoma subtypes [J]. *Blood*, 2005, 106: 1392-1399.

[收稿日期] 2006-01-17

[修回日期] 2006-04-25

[本文编辑] 孙岩