



doi:10.3978/j.issn.1005-6947.2015.05.024
http://dx.doi.org/10.3978/j.issn.1005-6947.2015.05.024
Chinese Journal of General Surgery, 2015, 24(5):739-742.

· 简要论著 ·

甲状腺原发性结外NK/T细胞淋巴瘤1例并文献复习

欧阳小明, 郝卓芳, 邳程, 廖德贵

(广州医科大学附属第二医院 病理科, 广东 广州 510260)

摘要

目的: 探讨甲状腺原发性结外NK/T细胞淋巴瘤的临床病理特征、免疫表型和鉴别诊断。

方法: 报道1例罕见甲状腺原发性结外NK/T细胞淋巴瘤,并结合相关文献对其临床表现、组织形态学、免疫组化及治疗预后进行分析。

结果: 患者,男性,84岁。声嘶1个月余,加重伴呼吸困难20 d。扪及双侧甲状腺肿物6 cm×5 cm大小,手术取出灰白灰褐色碎组织大小约为8 cm×4 cm×3 cm,质地中等。切面实性,灰白灰红色,质地嫩,呈鱼肉样外观。镜下甲状腺组织被破坏,可见中等大小的异型瘤细胞弥漫浸润,并见地图样凝固性坏死和围血管破坏。免疫组化:瘤细胞LCA、CD3、CD43、CD2、CD56、GrB、TiA-1和CD30均为(+),Ki-67阳性指数(90%)。CK、EMA、S-100、Syn、CgA、CD20、CD79a、PAX-5、CD21、Bcl-6、Mum-1和ALK均为(-)。

结论: 甲状腺原发性结外NK/T细胞淋巴瘤是一种罕见肿瘤,恶性度高,确诊需依靠病理学形态特点和免疫组化指标综合判断。鉴别诊断包括未分化癌、神经内分泌癌、PNET、小细胞恶性黑色素瘤。

关键词

甲状腺肿瘤; NK/T细胞淋巴瘤; 鉴别诊断

中图分类号: R736.1

NK/T细胞淋巴瘤是1997年WHO新的淋巴瘤分类中确定的外周T与NK细胞淋巴瘤,它包括多种相似的淋巴瘤,有其特殊的临床表现、病理形态、免疫表型及分子遗传学特点^[1-4]。WHO(2001)淋巴造血组织肿瘤分类将结外NK/T细胞淋巴瘤(NK/T cell lymphoma, NKTCL)命名为结外NK/T细胞淋巴瘤^[2-3]。NKTCL来源于成熟NK细胞和NK样T细胞的非霍奇金淋巴瘤,与EB病毒密切相关。结外的NK/T细胞淋巴瘤在西方相对少见,主要发生在东亚及拉丁美洲等地区,且80%以上的患者发生在鼻腔或鼻咽部^[5],原发于甲状腺的NK/T细胞淋巴瘤则更为少见,临床上常误诊为其他的甲状腺疾病^[6-7]。原发性甲状腺淋巴瘤是原发于甲状腺内淋巴组织的一种罕见的恶性肿瘤,在所有甲状腺恶性肿瘤中占0.6%~5.0%,在淋巴结外恶性淋巴瘤中不足2%^[8]。本文报道1例我院诊断为

结外NK/T细胞淋巴瘤患者临床资料,将其临床表现、病理形态及免疫组化表达结果结合文献进行讨论,重点探讨其病理特征和鉴别诊断,旨在提高对该病的认识,为临床诊疗提供重要参考。

1 资料与方法

1.1 病例资料

患者,男性,84岁。因“声嘶1个月余,加重伴呼吸困难20 d”入院。体格检查:双侧甲状腺弥漫性肿大,并可扪及一肿物,大小约为6 cm×5 cm,质地硬,无压痛,表面光滑,移动度欠佳,可随吞咽活动。实验室检查:FT₃ 1.91 nmol/L, FT₄ 10.98 nmol/L, TSH 1.91 mIU/L, TGAb 775.09, TPOAb 294.51。入院后完善相关检查,全麻下行“甲状腺癌切除+双侧喉返神经探查+第4~5气管环切开”术,术中见肿瘤侵犯甲状软骨、勺状软骨、第3、4气管环,与气管不能分离,气管腔狭窄,双侧喉返神经入环甲膜处肿瘤侵犯,切除部

收稿日期: 2014-11-27; 修订日期: 2015-04-05。

作者简介: 欧阳小明, 广州医科大学附属第二医院副主任医师, 主要从事肿瘤病理方面的研究。

通信作者: 欧阳小明, Email: gzoyxm@163.com

分肿瘤，减少气管压迫，行第4~5气管环切开，预防呼吸道梗阻。病理结果示：（左侧及峡部甲状腺）结外NK/T细胞淋巴瘤，鼻型。术后转中心ICU继续治疗，行气管切开接人工鼻吸氧，间有气促。痰培养示：阴沟肠杆菌、大肠埃希氏菌生长，ESBL阳性，胸片示右肺渗出。予“舒善深、稳可信、伏立泰”等治疗。转入血液科治疗，采用COP方案姑息化疗，期间出现发热，痰仍较多，痰培养示肺炎克雷伯氏菌生长，ESBL阳性，病情较危重。化疗结束后，经患者家属要求并签字转回当地医院继续治疗，1个月后患者死亡。

1.2 方法

(1) 标本经4%中性甲醛固定，石蜡包埋，4 μm厚切片，HE染色，光镜观察。(2) 免疫组化采用EnVision两步法。所用抗体均购自丹麦Dako公司，一抗LCA、CD3、CD43、CD2、CD56、GrB、TiA-1、CD30、Ki-67、CK、EMA、S-100、Syn、CgA、CD20、CD79a、PAX-5、CD21、Bcl-6、Mum-1、ALK，操作按照说明书进行。(3) EB病毒潜伏基因(EBERs)原位杂交法：探针为异硫氰酸荧光素(FITC)标记的脱氧寡核

糖核酸(Dako, Y107)，阳性信号为细胞核内呈紫蓝色颗粒着色，操作按照说明书进行。(4) 网状纤维染色，采用Gomori's法，染色后网状纤维呈黑色，核红色，胶原纤维呈黄棕色。

2 结果

2.1 巨检

手术取出灰白灰褐色碎组织，大小约为8 cm × 4 cm × 3 cm，质地中等。切面实性，白色，质地嫩，呈鱼肉样外观。

2.2 镜检

甲状腺组织被破坏，取而代之的是中等大小的异型瘤细胞弥漫性浸润，瘤细胞核不规则，染色质细颗粒状，核仁不明显或可见小核仁，核分裂像易见，胞浆淡染或透亮，可见地图样凝固性坏死。肿瘤细胞沿血管生长，并浸润破坏血管。肿瘤背景可见多种炎症细胞浸润，如淋巴细胞，浆细胞等。肿瘤侵犯周围横纹肌组织及脂肪组织。残存甲状腺合并桥本氏甲状腺炎(图1-2)。

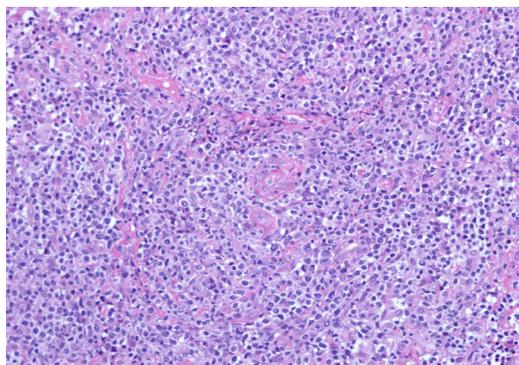


图1 肿瘤细胞沿血管呈浸润性生长(HE×10)

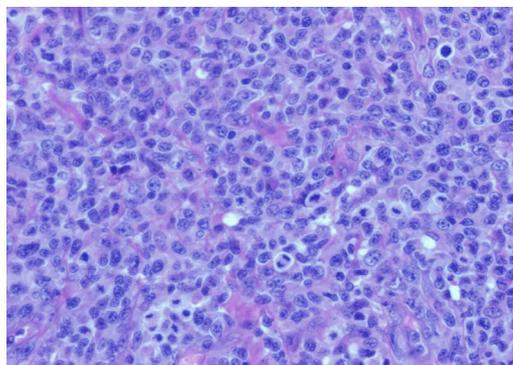


图2 高倍镜下肿瘤细胞细胞核不规则，染色质颗粒状，核仁不明显或可见小核仁，胞浆淡染或透亮(HE×20)

2.3 免疫组化

LCA、CD3、CD43、CD2、CD56、GrB、TiA-1和CD30均为(+)，Ki-67阳性指数(90%)。CK、EMA、S-100、Syn、CgA、CD20、CD79a、PAX-5、CD21、Bcl-6、Mum-1和ALK均为(-)(图3-4)。

2.4 其他检测及诊断

(1) EB病毒检测：原位杂交示EB病毒潜伏基因(+) (图5)。(2) 网状纤维染色：染色示肿瘤细胞间网状纤维少。(3) TCR重排由于抽提的DNA质量欠佳，结果阴性。病理诊断：(甲状腺)原发性结外NK/T细胞淋巴瘤，鼻型。

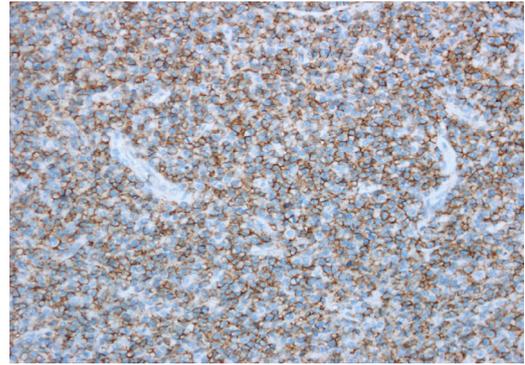
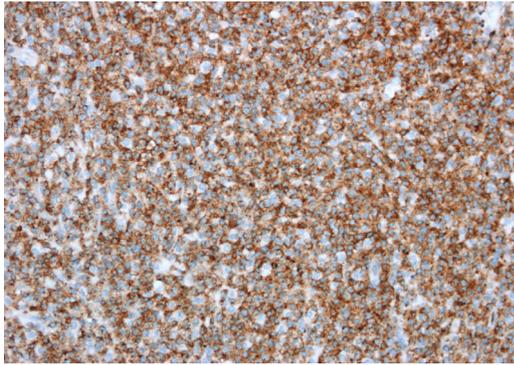


图3 CD2及CD3弥漫表达(ABC染色×20)

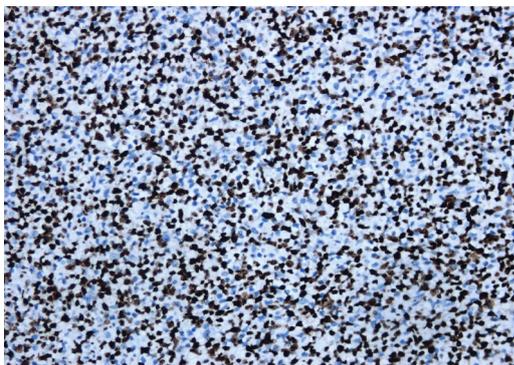


图4 瘤细胞Ki-67阳性指数90%(ABC染色×20)



图5 原位杂交EBER均表现为核阳性(原位杂交×20)

3 讨论

3.1 诊断标准

淋巴结外恶性淋巴瘤大多发生于扁桃体、胃肠道和纵隔等部位,发生于甲状腺的原发性甲状腺淋巴瘤(primary thyroid lymphoma, PTL)是一种少见的病理类型,约占甲状腺恶性肿瘤的5%,结外淋巴瘤的2.5%~7%^[8-11],以B细胞淋巴瘤为主,多源于黏膜相关淋巴组织,甲状腺T细胞淋巴瘤罕见,多与桥本氏甲状腺炎相关,目前为止已报道甲状腺原发性T细胞淋巴瘤只有20例^[9-11],而且绝大部分组织学类型是外周T细胞淋巴瘤。甲状腺原发性结外NK/T细胞淋巴瘤则尚未见报道,诊断甲状腺原发NK/T细胞淋巴瘤须符合以下几个标准:(1)肿瘤局限于甲状腺,排除鼻咽、扁桃体、纵膈和淋巴结发生的淋巴瘤浸润或转移;(2)无淋巴瘤或白血病病史;(3)肿瘤确诊后3个月内甲状腺外无同类肿瘤出现。

3.2 临床特点

本例患者表现为迅速增大的颈部肿块,CT示双侧甲状腺弥漫性肿大,伴声音嘶哑、呼吸困难

等症状。患者无发热、夜汗、体质量明显减轻等所谓“B”症状。甲状腺功能正常,甲状腺球蛋白抗体和甲状腺过氧化物酶抗体增高。术中所见甲状腺大小约为8 cm×4 cm×3 cm,质地中等,失去正常组织形态,表面见大量增生血管,侵犯甲状软骨、勺状软骨、第3、4气管环,与气管无法分离,气管受侵犯压迫,管腔狭窄。手术无法完全切除肿物。

3.3 组织病理特点

甲状腺实质被中等大小异型淋巴样细胞弥漫浸润,甲状腺滤泡被破坏,肿瘤细胞包绕血管并沿血管延伸,局部破坏血管,瘤细胞核不规则,染色质细颗粒状,核仁不明显或可见小核仁,核分裂像易见,胞浆淡染或透亮,可见地图样凝固性坏死。肿瘤背景可见多种炎症细胞浸润,如淋巴细胞,浆细胞等。肿瘤侵犯周围横纹肌组织及脂肪组织。残存甲状腺合并桥本氏甲状腺炎,与文献报道相符^[9-11]。免疫组化肿瘤细胞LCA、CD3、CD43、CD2、CD56、GrB、TiA-1和CD30均为(+),Ki-67阳性指数(90%)。EB病毒原位杂交阳性。本例患者无TCR重排。若CD56阴

性, EBER1/2阳性也可确诊。

3.4 鉴别诊断

原发性甲状腺NK/T细胞淋巴瘤须与以下良恶性病变鉴别。(1) 甲状腺未分化癌: 主要由梭形细胞、多边形细胞、巨细胞构成, 瘤细胞呈弥漫、片块或实性团状排列。免疫组化CK(+)、EMA(+), LCA(-)。(2) 甲状腺髓样癌: 由多角形、圆形、上皮样梭形细胞或小圆形细胞组成, 排列成片巢状、梁状、腺泡状或假乳头状, 可见器官样结构, 间质内有刚果红阳性的淀粉样物质, 免疫组化示降钙素阳性和神经内分泌标记如CgA和Syn(+), 而LCA(-)。(3) 小细胞癌: 瘤细胞呈小圆形、短梭形, 胞质少, 染色质如粉尘状, 核仁不明显, 神经内分泌标志阳性, 但TTF-1和TG极少阳性; (4) PNET: 罕见, 多发生于儿童, 成于未分化神经上皮细胞, 可见Homer-Wright菊形团, S-100及Syn阳性。(5) 小细胞型恶性黑色素瘤: 为甲状腺转移瘤, 多有皮肤黑色素痣病史, 形态呈小淋巴样, 免疫组化S-100、Melan-A及HMB45均阳性。(6) B细胞淋巴瘤: PTL多为粘膜相关淋巴组织结外边缘区B细胞淋巴瘤, 瘤细胞小至中大小, 可伴有浆样分化, 部分区域见生发中心, 瘤细胞可侵犯破坏滤泡上皮, 形成所谓淋巴上皮病变。弥漫大B细胞淋巴瘤则较MALT淋巴瘤更为少见, 瘤细胞体积大, 呈中心母或免疫母细胞样, 免疫组化CD20及CD79a阳性, 全T细胞标记阴性。(7) 外周T细胞淋巴瘤(PTCL)和间变性大细胞淋巴瘤(ALCL): PTCL一般没有血管中心性病变, CD56可阳性, 但是EB病毒阴性, ALCA可见胚胎样、肾形或花环样核, CD30及ALK阳性表达。(8) 异位性胸腺瘤: 瘤细胞表达CK、TDT及CD1a可以资鉴别。(9) Hashimoto's甲状腺炎: 为成熟淋巴细胞及浆细胞, 淋巴滤泡结构完整^[12]。

3.5 治疗及预后

相对B细胞淋巴瘤, 发生于甲状腺的T/NK细胞淋巴瘤预后会更差, 治疗方面, 多以手术切除和化疗为主。有证据^[13-14]表明, 联合放化疗比单纯化疗或放疗更有效地控制总的和远期复发率; 影响预后的主要因素有: 肿瘤范围、组织学类型、年龄和治疗方式等。本例患者年龄较大, 临床采

取温和姑息性CHOP方案化疗, 控制肿瘤细胞的增殖, 患者1个月后死亡。

参考文献

- [1] 张之南, 沈悌. 血液病诊断及疗效标准[M]. 北京: 科学出版社, 1998:37-801.
- [2] 周小鸽, 陈辉树. 造血与淋巴组织肿瘤病理学和遗传学[M]. 北京: 人民卫生出版社, 2006:126-208.
- [3] 朱梅刚. NK/T细胞淋巴瘤的概念与病理诊断[J]. 诊断病理学杂志, 2002, 9(2):67-69.
- [4] 张淑红, 周小鸽, 张彦宁, 等. T和NK细胞淋巴瘤152例病理学特点及类型构成分析[J]. 诊断病理学杂志, 2006, 13(3):190-193.
- [5] 李诗敏, 朱雄增. 结外鼻型NK/T细胞淋巴瘤的研究进展[J]. 中国癌症杂志, 2006, 16(12):1079-1082.
- [6] 戴为信, 崔全才, 沈悌. 原发性甲状腺淋巴瘤误诊为甲状腺炎临床分析[J]. 中华医学杂志, 2000, 80(10):762.
- [7] 喻建军, 曾亮, 周晓, 等. 原发性甲状腺淋巴瘤误诊分析[J]. 中国耳鼻咽喉头颈外科, 2008, 15(1):25-27.
- [8] 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.
- [9] 贾宗良, 冯玉梅, 张冠军, 等. 原发性甲状腺淋巴瘤10例分析[J]. 中华普通外科杂志, 2003, 18(12):756.
- [10] 周茜, 黄绮, 祝明洁, 等. 原发性甲状腺淋巴瘤2例并文献复习[J]. 同济大学学报:医学版, 2007, 28(3):66-68.
- [11] 林军, 杨幼萍, 应香岚, 等. 原发性甲状腺淋巴瘤6例临床病理分析[J]. 现代实用医学, 2009, 21(11):1224-1225.
- [12] 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.
- [13] 孙治君, 姚榛祥, 管小琴, 等. 甲状腺原发性恶性淋巴瘤的诊断与治疗(附7例报告)[J]. 中国普外基础与临床杂志, 2003, 10(4):393-394.
- [14] Widder S, Pasiaka JL. Primary thyroid lymphomas[J]. Curr Treat Options Oncol, 2004, 5(4):307-313.

(本文编辑 姜晖)

本文引用格式: 欧阳小明, 郝卓芳, 郅程, 等. 甲状腺原发性结外NK/T细胞淋巴瘤1例并文献复习[J]. 中国普通外科杂志, 2015, 24(5):739-742. doi:10.3978/j.issn.1005-6947.2015.05.024

Cite this article as: OUYANG XM, HAO ZF, ZHI C, et al. Primary thyroid NK/T-cell lymphoma: report of a case and review of literature[J]. Chin J Gen Surg, 2015, 24(5):739-742. doi:10.3978/j.issn.1005-6947.2015.05.024