

原发性甲状腺淋巴瘤的研究进展*

郭雨芳 综述 马步云 审校

(四川大学华西医院超声医学科, 四川 成都 610041)

【摘要】 原发性甲状腺淋巴瘤(PTL)是罕见的甲状腺恶性疾病,占甲状腺恶性肿瘤的1%~5%,结外淋巴瘤的不到2%,年发病率约为2/100万。PTL发病机制目前尚未完全阐明,目前认为与炎症的慢性刺激导致淋巴细胞增生恶变有关。桥本氏甲状腺炎是PTL发生的危险因素,不同性别的人群发病存在差异性,临床上常表现为颈部肿块,或者颈部压迫感、梗阻症状。目前对PTL诊断仍然以病理活检为金标准,超声以及超声引导下的穿刺活检,是临床上常用的辅助检查手段,对发现疑似病例及术前诊断有重要作用。本病的治疗及预后与病理分型关系密切,早期明确诊断及早期干预对改善预后具有重要意义。本文就近年来对原发性甲状腺淋巴瘤的病因及发病机制、临床病理特征、诊断、治疗与预后的研究进展做一综述,为临床对该病的早期诊断、改善治疗及预后提供依据与启迪。

【关键词】 原发性甲状腺淋巴瘤;超声引导下穿刺活检;临床病理特征

【中图分类号】 R445.1;R574 **【文献标志码】** A **DOI:**10.3969/j.issn.1672-3511.2022.04.030

Research progress of primary thyroid lymphoma

GUO Yufang reviewing MA Buyun checking

(Department of Ultrasound, West China Hospital, Sichuan University, Chengdu 610041, China)

【Abstract】 Primary thyroid lymphoma is a rare malignancy of the thyroid, accounting for 1% to 5% of thyroid malignancies and less than 2% of extranodal lymphomas, with an annual incidence of about two in one million. The pathogenesis of PTL has not been fully elucidated, and it is currently believed that it is related to lymphocyte proliferation and malignant transformation caused by chronic inflammatory stimulation. Hashimoto's thyroiditis is a risk factor for its occurrence. The incidence of different genders is different. Clinically, they often present with a neck mass, or with symptoms of neck compression or obstruction. At present, pathological biopsy is still the gold standard for its diagnosis. Ultrasonography and ultrasound-guided puncture biopsy are commonly used as auxiliary examination means in clinical practice, and play an important role in finding suspected cases and preoperative diagnosis. The treatment and prognosis of this disease are closely related to the pathological classification. Early diagnosis and intervention are of great significance to improve the prognosis. This article reviews the etiology and pathogenesis, clinical pathological features, diagnosis, treatment and prognosis of primary thyroid lymphoma, so as to provide basis and enlightenment for the early diagnosis and the improvement of treatment and prognosis of the disease.

【Key words】 Primary thyroid lymphoma; Ultrasound-guided puncture biopsy; Clinicopathological features

原发性甲状腺淋巴瘤(Primary thyroid lymphoma, PTL)是罕见的甲状腺恶性肿瘤,占甲状腺恶性肿瘤的1%~5%,结外淋巴瘤的不到2%,年发病率约为2/100万^[1-3]。PTL的组织学类型多样,主要是B细胞来源的非霍奇金淋巴瘤(Non-Hodgkin's lymphoma, NHL),其中最常见的是弥漫大B细胞

淋巴瘤(Diffuse Large B Cell Lymphoma, DLBCL),其次是结外边缘区黏膜相关淋巴组织淋巴瘤(Mucosa-associated Lymphoma, MALT)。超声检查作为一种甲状腺病变的常用检查手段在其诊断中具有一定作用,且超声引导的穿刺活检对获取标本获得病理诊断具有重要意义。尽早明确诊断及病理分型对选择适当的治疗方式及改善预后具有指导意义。本文旨在对原发性甲状腺淋巴瘤的诊治进展做一综述。

1 病因及发病机制

淋巴瘤是起源于淋巴细胞或淋巴组织的恶性肿瘤,但甲状腺组织不含淋巴细胞,推测PTL的发生可能与桥本氏甲状腺炎(Hashimoto's thyroiditis, HT)的淋巴细胞有关。有研究表

基金项目:四川省科技计划项目(2018RZ0138)

通信作者:马步云,硕士研究生导师, E-mail:ws_mby@126.com

引用本文:郭雨芳,马步云.原发性甲状腺淋巴瘤的研究进展[J].

西部医学, 2022, 34(4): 620-624, 封三. DOI: 10.3969/j.issn.1672-3511.2022.04.030

明^[4-5] HT 患者发生淋巴瘤的风险是一般人群的 40~80 倍,正常淋巴细胞在慢性炎症刺激下可能发生肿瘤性转换,并且从低级别淋巴瘤向高级别淋巴瘤转变。但是 HT 患者中最终进展为甲状腺淋巴瘤的仅占 0.56%^[6]。Travaglino 等^[7]综合相关文献后认为 78.9% 的患者有 HT 的证据(自身免疫性抗体阳性或临床病史或组织学证据),且桥本氏甲状腺炎在低级别的甲状腺淋巴瘤中更常见。Moshynska 等^[8]发现 HT 和淋巴瘤有相似的免疫球蛋白重链重排序列;黏膜相关淋巴瘤组织淋巴伴伴弥漫大 B 细胞转化(MALT-Type with Large Cell Transformation, Mixed DLBCL and MZBL)这一组织类型的存在也提示二者在发生发展上存在一定联系。此外,日本学者^[9]曾报道了 9 例 HT 经长期随访出现淋巴瘤的病例,其病理类型全部是 MALT。部分 PTL 患者并无 HT 的任何证据^[7],因此除炎症机制外,淋巴瘤的发生可能还与其他因素有关。Sasaki 等^[10]使用 FISH 技术在 41.9% (36/86) 的甲状腺淋巴瘤中发现了 t(3;14)(p14.1;q32)/FOXP1-IGH 转位,在 MALT 亚型中阳性率达 55.9%,且不存在于甲状腺良性疾病中。与这一研究不同的是,Suzuki 等^[11]认为甲状腺淋巴瘤中核型最常见的是 t(3;14)(q27;q32)。Moody 等^[12]研究发现,不同部位的 MALT 淋巴瘤有特异的基因异常,其中甲状腺的基因突变以 TET2、TNFRSF14 和 PIK3CD 多见。随后进一步研究^[12-13]发现在甲状腺 MALT 淋巴瘤中 CD274/TNFRSF14 基因失活可能导致辅助性 T 细胞的活性增强,促进恶性 B 淋巴瘤的发生。目前 PTL 的病因及发病机制尚未完全阐明,炎症机制及遗传因素在其发生发展中可能起着重要作用。

2 临床病理特征

2.1 临床特征 PTL 常见于中老年患者,发病高峰期在 50~70 岁,女性患者较男性更常见,男女比例为 1:2~4,一般认为男女发病年龄无差异。患者常表现为单侧或者双侧的颈部肿块或者颈部肿物感,约 70% 的病例在就诊前有颈部肿块迅速长大的病史,可伴有颈部压迫症状,如声音嘶哑、吞咽困难、呼吸困难、喘鸣等。此外,10%~20% 的患者出现 B 型症状,即发热、盗汗、体重减轻。甲状腺功能可正常或减低,也可出现甲亢^[1-2,14]。其他少见症状,如上腔静脉综合征也有报道^[15]。PTL 分期沿用 Ann Arbor 分期,85% 以上患者诊断时为 I E 期或 II E 期^[1-2,16-19],即淋巴瘤局限在甲状腺或者甲状腺及其区域淋巴结。因此老年患者,尤其是有长期 HT 病史的患者,出现颈部肿块的迅速增大,应该考虑到 PTL 的可能性。鉴别诊断应该包括间变性甲状腺癌(anaplastic thyroid carcinoma, ATC)。二者都常见于中老年患者,临床上常以颈部快速肿大为主要表现,有时难以鉴别二者,且 ATC 治疗方式与 PTL 有所不同,预后更差,中位生存时间仅两个月,1 年生存率不到 10%^[20-22]。因此早期确诊对与指导后续治疗和判断预后都至关重要。

2.2 病理分型 WHO 最新的淋巴造血系统肿瘤分类标准强调根据形态学、免疫表型、分子遗传学等对淋巴造血系统肿瘤进行诊断和亚型分类。淋巴瘤被分为以下几类:前体淋巴细胞肿瘤、成熟 B 细胞肿瘤、成熟 NK/T 细胞肿瘤、霍奇金淋巴瘤(Hodgkin lymphoma, HL)。发生在甲状腺的主要是 B 细胞来

源的 NHL,约占 99.1%^[16-17]。组织学亚型以 DLBCL 最多,占比为 60%~70%。其次是 MALT,报道占比差异较大,几个大样本的研究认为占比为 10%~50%。滤泡性淋巴瘤(Follicular lymphoma, FL)占比为 8%~10%。套细胞淋巴瘤(Mantle lymphoma, ML)、伯基特淋巴瘤(Burkitt lymphoma, BL)、血管免疫母细胞淋巴瘤等占比不足 3%^[6,17,23]。HL、NK/T 细胞淋巴瘤等少见类型也有少量报道^[24-26]。在一个非西方国家多中心研究中,日本机构的 MALT 占比高于 DLBCL,可能该机构常规使用了流式细胞技术辅助诊断有关^[27]。免疫组化技术通过识别细胞或者组织上的抗原可以帮助明确细胞来源,在淋巴瘤诊断上应用较广。淋巴瘤是来源于淋巴细胞或者淋巴组织的恶性肿瘤,肿瘤细胞表面保留淋巴细胞的部分特征。利用免疫组化技术识别细胞表面抗原,还可以将 DLBCL 分为生发中心型(germinal center B-cell-like, GCB)和非生发中心型(non-germinal center B-cell-like, N-GCB),前者特征是 CD10 阳性或者 CD10 和 BCL-6 同时阳性且 MUM-1 阴性,若两种前同时为阴性则归为非生发中心型。CD10 阴性,但是 BCL-6 和 MUM-1 阳性,也归为 N-GCB 组。Ki-67 指数常用来反映细胞的增殖程度,在甲状腺伯基特淋巴瘤中 Ki-67 指数接近 100%^[28]。

3 诊断

3.1 超声 超声是指南推荐的甲状腺结节首选影像学方法。超声表现如病灶呈低回声、纵横比>1、形态不规则、微钙化等有助于良恶性甲状腺结节的鉴别。Ota 等^[29]根据病灶的内部回声、边界及后方回声超声特征,将超声上可疑的甲状腺淋巴瘤分为三种类型,即结节型、弥漫型和混合型,其共同特点是病灶呈低回声或极低回声,伴后方回声增强。我国学者则回顾了小样本的甲状腺淋巴瘤,认为病灶较正常组织呈显著低回声(或伴有甲状腺不对称增大),呈弥漫型低回声伴有“网格状”或“条索状”稍高回声,与上述表现相似,虽然后方回声增强在多数病例中可以出现,但是部分病例不伴有此超声表现^[30-33]。除上述表现外,病灶中钙化少见也是 PTL 的特征之一^[33-35]。目前认为后方回声增强的机制是淋巴瘤细胞聚集,声阻抗差异较小,声波衰减减少;病灶内部的纤维分隔可能是内部“条索样”或“网格样”稍高回声的病理学基础。此外,严重的 HT、甲状腺功能减退也可出现后方回声增强。彩色多普勒血流显像(color doppler flow image, CDFI)可以显示组织内的血流情况,对疾病诊断有一定价值。PTL 的血流情况尚无定论,可较未受累组织增加或呈条状血流或无明显血流,血流分布可能呈中心性^[31,33-34,36-37]。近年来有关于超声新技术在淋巴瘤诊断中的应用也有少量报道^[38-41],超声造影显示在增强均匀性(均匀或不均匀伴坏死区)及强化程度(低增强或高增强)上结论仍然具有差异;弹性成像相关研究较少,目前研究认为病灶较软。另外有学者分析了不同病理类型的甲状腺淋巴瘤的超声特征。刘隽颖等^[42]认为 MALT 多表现为弥漫型(3/4),而 DLBCL 可见多种超声表现类型。陈煜东等^[43]发现, MALT 与 DLBCL 在超声上有一定差异性,DLBCL 表现为边界不清楚的低回声伴片状高回声, MALT 更多表现为显著的低回声伴“条索样”稍高回声。商雷等^[44]进一步比较了 DLBCL 的两种病理亚型,即生发中心型和非生发中心型,发现后者出现边界不清、伴颈

部淋巴结转移以及呈弥漫型的比例更高。此外,由于超声的简便、无创性,常作为甲状腺疾病的随访手段。Matsuzuka 等^[45]认为多囊性改变是淋巴瘤的极早期表现,随时间推移逐渐出现典型的超声表现。此外,超声还可以用于发现淋巴瘤的复发以及明确淋巴结受累情况。

3.2 其他影像学方法 其他影像学方法如计算机断层扫描(computed tomography, CT)和正电子发射断层扫描(positron emission tomography, PET)不作为甲状腺结节诊断的首选方法,在 PTL 应用也有报道。CT 上常表现为甲状腺弥漫性肿大,或者甲状腺内见单个或多个低密度结节;增强以轻中度、均匀强化多见,CT 上显示的“线样高密度征”可能是被推挤的甲状腺组织,其密度较淋巴组织高^[32,46-47]。CT 能更好地显示病灶与周围组织的关系,与超声联合能增加诊断准确性^[47]。PET/CT 显示病灶对放射性核素摄取增强,常用于临床分期。磁共振成像(magnetic resonance image, MRI)在 PTL 中应用较少,病灶表现为 T₁WI 呈等信号, T₂WI 呈稍高信号, DWI 呈高信号^[48]。

3.3 超声引导的细针穿刺活检 细针抽吸活检(fine needle aspiration biopsy, FNAB)具有安全、简单、有效等优势,如果怀疑存在 PTL, FNAB 常作为术前诊断的备选方法之一。目前关于 FNA 诊断 PTL 的研究都是回顾性的,结果差异较大,据报道诊断敏感性为 25%~90%^[49]。Zhang 等^[50]回顾相关文献后得出, FNAB 诊断 PTL 的敏感性并不高,仅为 48%;当纳入怀疑诊断病例时,敏感性提高到了 72%。原因可能在于细胞学诊断淋巴瘤不同亚型存在一定难度。DLBCL 表现为异型性的大肿瘤细胞,诊断较容易;而 MALT 淋巴瘤表现为大小混合的肿瘤细胞,与 HT 的淋巴细胞浸润具有形态学的相似性,并且 PTL 的患者常合并有 HT,单纯从细胞形态学鉴别二者有困难。因此一些研究对 FNAB 诊断 PTL 亚型的准确性也做了比较,结果未得到一致意见。Hirokawa 等^[51]认为, FNAB 诊断 MALT 较 DLBCL 更困难,但 Zhang 等^[50]以及 Hwang 等^[52]研究却发现并无差异。辅助技术如 FC 是一种鉴别淋巴细胞反应性增生和肿瘤性增生的重要方法。当 κ/λ 比值大于 3~4:1 或小于 1:2 时认为存在轻链限制性,提示存在淋巴瘤。Hirokawa 等^[51]比较了超声、FC 与 FNAB 的敏感性和特异性,结果显示 FC 具有最高的特异性(88.4%)和敏感性(75%),但是有 25%的假阴性和 11.6%的假阳性。据文献^[11,53-54]报道, FNAB 联合 FC 技术诊断淋巴瘤的准确性高达 99.3%,但是 FC 的敏感性受到淋巴瘤亚型的影响,而与病灶部位无关,与取样方式也无关(切除标本或针吸标本)。FNAB 的主要局限在于获得的样本量较少,以及受到穿刺操作者的经验和细胞病理学家对结果解读的影响。综上所述,单独 FNAB 诊断 PTL 准确性不高,结合 FC 诊断时还应该考虑到组织学亚型对诊断可靠性的影响,必要时结合其他方法。

3.4 超声引导的粗针穿刺活检 由于粗针针芯较细针更大,粗针穿刺活检(core needle biopsy, CNB)穿刺能获取更多的细胞、保留完整的组织结构,因此 CNB 往往较 FNAB 有更高的敏感性和诊断效能^[55]。Seviar 等^[56]回顾了 CNB 诊断淋巴瘤

的相关文献,发现粗针成功诊断淋巴瘤的比例在 79%~97%(中位数 91%)。虽然关于粗针诊断 PTL 效能的报道较少,但是目前认为 CNB 对甲状腺淋巴瘤的诊断同适用。Hahn 等^[57]按超声特征进行分组,对 10 例超声怀疑甲状腺淋巴瘤,但 FNAB 未能明确诊断的病灶行 CNB,结果其中 8 例确诊为淋巴瘤。Sharma 等^[34]发现,粗针对甲状腺淋巴瘤的诊断敏感性更高(93%和 71%, $P=0.006$),在 MALT 亚型上这一差异更明显(100%和 20%, $P=0.01$)。Ha 等^[49]研究结论与前者相似,淋巴瘤亚组中 CNB 和 FNAB 的敏感性分别为 94.7%、44.8%。虽然 CNB 诊断效能稍低于手术切除活检,但是能够满足多数淋巴瘤的诊断需要并开始治疗,并且由于诊断效能极大提高,经 CNB 活检后能够避免不必要的手术切除活检^[49,56]。在穿刺安全性上, CNB 出现轻微并发症(如局部血肿)的几率在 1%~2%,严重的并发症(血肿、假性动脉瘤、喉返神经损伤等)的几率极低($<0.1%$)^[58];与手术活检相比,二者总体的并发症发生率比较差异无统计学意义,在部分患者中,手术的并发症甚至更高^[59]。因此,一些学者推荐使用粗针作为怀疑 PTL 但是细针未能获得诊断的次选方式,或者直接选择粗针穿刺进行诊断。

3.5 手术切除活检 随着穿刺技术和辅助诊断技术的发展,许多淋巴瘤能在术前得到明确诊断。Seviar 等^[56]认为,手术在一些特殊情况下如穿刺样本量不足、某些特殊的淋巴瘤组织学亚型、DLBCL 伴大 B 细胞转化等仍然有必要。

4 治疗及预后

由于 PTL 的发病率低,前瞻性的、大样本的高级别证据较少。目前 PTL 的治疗仍沿用结外淋巴瘤的治疗方式,即联合放化疗和局部治疗。DLBCL 是一种侵袭性疾病,推荐联合放化疗;而 MALT 是惰性病程,推荐单一的治疗方式。化疗方案以 CHOP(环磷酰胺、阿霉素、长春新碱、泼尼松)多见。B 细胞表面抗原 CD20 的单克隆抗体(利妥昔单抗)对改善 DLBCL 淋巴瘤患者的预后已经取得了共识^[60]。含有利妥昔单抗的方案在治疗甲状腺 DLBCL 取得了良好的疗效,并且单抗的使用是预后的独立影响因素^[61-62]。局部治疗方式主要是局部放疗或者手术切除,一些研究^[17,63-65]显示放疗能改善早期(I 期和 II 期)PTL,尤其是 MALT 淋巴瘤的预后。治疗性甲状腺切除术在 PTL 的管理中仍然存在争议。研究^[66-67]显示,手术切除活检相对于开放活检并未带来额外的生存时间获益,提示手术切除对改善预后来说可能是不必要的。对 PTL 所致急性气道梗阻者,手术解除梗阻的意义是明确的,但是手术对后续治疗可能是非必须的,并且手术可能存在如喉返神经损伤和甲状旁腺损伤等并发症。另有研究者报道^[68] PTL 对化疗及激素敏感以及使用气道内支架置入缓解气道症状。因此使用手术解除梗阻时应当权衡利弊,制定个体化方案。

PTL 患者总体预后好,几个较大样本的研究^[6,16-17]显示 5 年总生存率为 65%~85%。MALT 淋巴瘤是其中预后最好的类型之一,研究^[69-70]显示 5 年生存率及 10 年生存率在 90%以上,仅极少数病例在 5 年后复发或死亡;DLBCL 是侵袭性病程,预后最差,5 年生存率在 45%~85%^[6,17,33,61,65]。DLBCL 亚型中以生发中心型预后更好^[71]。年龄、疾病分期也是预后

的影响因素^[17]。Yi 等^[61]发现, Ki-67 指数过高、Myc/Bcl-2 蛋白双表达与预后不佳有关, 但是尚需要更多研究证实。虽然非常罕见, PTL 尚有自发消失的报道^[72-73]。

5 小结

总的来说, PTL 发病率低, 病因尚未完全阐明, 组织学类型多样, 目前对其认识尚不足。超声检查可以发现疑似病例, 诊断仍然需要组织病理学活检。治疗以联合放化疗为主, 利妥昔单抗可能对改善预后有帮助, 手术在特定 PTL 患者的诊断及管理中有一定地位。如果能早期明确诊断并开始治疗, PTL 预后较好。认识 PTL 的临床、影像特点、早期明确诊断对后续治疗及预后评价有重要的意义。改善患者预后需要影像、临床、病理等多学科的密切配合。

【参考文献】

- [1] WALSH S, LOWERY A J, EVOY D, *et al.* Thyroid lymphoma: recent advances in diagnosis and optimal management strategies [J]. *Oncologist*, 2013, 18(9): 994-1003.
- [2] STEIN S A, WARTOFSKY L. Primary thyroid lymphoma: a clinical review[J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2013, 98(8): 3131-3138.
- [3] PAVLIDIS E T, PAVLIDIS T E. A Review of Primary Thyroid Lymphoma: Molecular Factors, Diagnosis and Management[J]. *J Invest Surg*, 2019, 32(2): 137-142.
- [4] HOLM L, BLOMGREN H, LÖWHAGEN T. Cancer risks in patients with chronic lymphocytic thyroiditis[J]. *The New England journal of medicine*, 1985, 312(10): 601-604.
- [5] PEDERSEN R, PEDERSEN N. Primary non-Hodgkin's lymphoma of the thyroid gland: a population based study[J]. *Histopathology*, 1996, 28(1): 25-32.
- [6] WATANABE N, NOH JY, NARIMATSU H, *et al.* Clinicopathological features of 171 cases of primary thyroid lymphoma: a long-term study involving 24553 patients with Hashimoto's disease[J]. *Br J Haematol*, 2011, 153(2): 236-243.
- [7] TRAVAGLINO A, PACE M, VARRICCHIO S, *et al.* Hashimoto Thyroiditis in Primary Thyroid Non-Hodgkin Lymphoma [J]. *Am J Clin Pathol*, 2020, 153(2): 156-164.
- [8] MOSHYNSKA OV, SAXENA A. Clonal relationship between Hashimoto thyroiditis and thyroid lymphoma[J]. *J Clin Pathol*, 2008, 61(4): 438-444.
- [9] MIZOKAMI T, HAMADA K, MARUTA T, *et al.* Development of Primary Thyroid Lymphoma during an Ultrasonographic Follow-up of Hashimoto's Thyroiditis: A Report of 9 Cases[J]. *Internal medicine (Tokyo, Japan)*, 2016, 55(8): 943-948.
- [10] SASAKI Y, SHIOZAWA E, WATANABE N, *et al.* t(3;14)(p14.1;q32)/FOXP1-IGH translocation in thyroid extranodal marginal zone lymphoma of mucosa-associated lymphoid tissue (MALT lymphoma)[J]. *Leuk Res*, 2020, 95: 106399.
- [11] SUZUKI A, HIROKAWA M, HIGASHIYAMA T, *et al.* Flow cytometric, gene rearrangement, and karyotypic analyses of 110 cases of primary thyroid lymphoma: a single-institutional experience in Japan[J]. *Endocr J*, 2019, 66(12): 1083-1091.
- [12] MOODY S, THOMPSON J S, CHUANG S S, *et al.* Novel GPR34 and CCR6 mutation and distinct genetic profiles in MALT lymphomas of different sites[J]. *Haematologica*, 2018, 103(8): 1329-1336.
- [13] WU F, WATANABE N, TZIONI M M, *et al.* Thyroid MALT lymphoma: self-harm to gain potential T-cell help[J]. *Leukemia*, 2021.
- [14] 朱向兰, 赵莎, 刘卫平, 等. 甲状腺淋巴瘤患者的临床病理特征研究[J]. *西部医学*, 2016, 28(4): 1003-1008.
- [15] GONCALVES M, GASPARELLO E, SANTOS L, *et al.* When a Goitre is a Thyroid Lymphoma[J]. *Eur J Case Rep Intern Med*, 2018, 5(12): 999.
- [16] 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.
- [17] GRAFF-BAKER A, ROMAN S, THOMAS D, *et al.* Prognosis of primary thyroid lymphoma: demographic, clinical, and pathologic predictors of survival in 1,408 cases[J]. *Surgery*, 2009, 146(6): 1105-1115.
- [18] DERRINGER G, THOMPSON L, FROMMELT R, *et al.* Malignant lymphoma of the thyroid gland: a clinicopathologic study of 108 cases[J]. *The American journal of surgical pathology*, 2000, 24(5): 623-639.
- [19] CHAI Y J, HONG J H, 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.
- [20] SPIELMAN D B, BADHEY A, KADAKIA S, *et al.* Rare Thyroid Malignancies: an Overview for the Oncologist[J]. *Clin Oncol (R Coll Radiol)*, 2017, 29(5): 298-306.
- [21] DE RIDDER M, NIEVEEN VAN DIJKUM E, ENGELSMAN A, *et al.* Anaplastic thyroid carcinoma: a nationwide cohort study on incidence, treatment and survival in the Netherlands over 3 decades[J]. *Eur J Endocrinol*, 2020, 183(2): 203-209.
- [22] PEREZ A R, PEREZ M E C, ARCILLA CE, J R. Radical surgery for primary thyroid lymphoma in a Filipino female: Report of a case and review of literature[J]. *Int J Surg Case Rep*, 2020, 75: 302-306.
- [23] VARDELL NOBLE V, ERMANN D, GRIFFIN E, *et al.* Primary Thyroid Lymphoma: An Analysis of the National Cancer Database[J]. *Cureus*, 2019, 11(2): e4088.
- [24] 欧阳小明, 郝卓芳, 邹程, 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: 739-742.
- [25] LI J H, HE H H, CHENG Y, *et al.* Primary Thyroid Extranodal NK/T-Cell Lymphoma Associated With Good Outcome: A Case Report and Literature Review: A Care-Compliant Article [J]. *Medicine (Baltimore)*, 2016, 95(20): e3460.
- [26] TATARI M M, ANAJAR S, ROUADI S, *et al.* Primary and isolated thyroid Hodgkin's lymphoma: A case report[J]. *Int J Surg*

- Case Rep, 2017, 37:134-138.
- [27] HIROKAWA M, SUZUKI A, HASHIMOTO Y, *et al.* Prevalence and diagnostic challenges of thyroid lymphoma; a multi-institutional study in non-Western countries[J]. *Endocr J*, 2020, 67(11):1085-1091.
- [28] HAYASHI T, HIROKAWA M, KUMA S, *et al.* Clinicopathological features of primary thyroid Burkitt's lymphoma; a systematic review and meta-analysis[J]. *Diagn Pathol*, 2020, 15(1):13.
- [29] OTA H, ITO Y, MATSUZUKA F, *et al.* Usefulness of ultrasonography for diagnosis of malignant lymphoma of the thyroid[J]. *Thyroid*, 2006, 16(10):983-987.
- [30] 温泉, 罗渝昆, 李岩密, 等. 原发性甲状腺淋巴瘤的超声表现及病理特征[J]. *中国医学影像技术*, 2015, 31:223-226.
- [31] LI P, ZHANG H. Ultrasonography in the Diagnosis and Monitoring of Therapy for Primary Thyroid Lymphoma[J]. *Ultrasound Q*, 2019, 35(3):246-252.
- [32] 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, 31:316-319.
- [33] WANG Y, WANG S, LIU Z, *et al.* Diagnosis methods and treatment strategy for primary thyroid lymphoma; a retrospective analysis of 41 cases in China[J]. *Eur J Cancer Prev*, 2021, 30(1):108-112.
- [34] SHARMA A, JASIM S, READING CC, *et al.* Clinical Presentation and Diagnostic Challenges of Thyroid Lymphoma; A Cohort Study[J]. *Thyroid*, 2016, 26(8):1061-1067.
- [35] KOBAYASHI K, FUJIMOTO T, OTA H, *et al.* Calcifications in Thyroid Tumors on Ultrasonography; Calcification Types and Relationship with Histopathological Type[J]. *Ultrasound Int Open*, 2018, 4(2):E45-E51.
- [36] WANG Z, FU B, XIAO Y, *et al.* Primary thyroid lymphoma has different sonographic and color Doppler features compared to nodular goiter[J]. *J Ultrasound Med*, 2015, 34(2):317-323.
- [37] 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, 17:144-146, 164, 198.
- [38] 王珍芳, 彭建美, 刘波. 常规超声及超声造影联合诊断原发性甲状腺淋巴瘤[J]. *中国超声医学杂志*, 2020, 36:657-660.
- [39] 赵佳琦, 刁宗平, 章健全, 等. 原发性甲状腺淋巴瘤多种模式超声表现特征[J]. *中华医学超声杂志(电子版)*, 2017, 14:701-705.
- [40] WEI X, LI Y, ZHANG S, *et al.* Evaluation of primary thyroid lymphoma by ultrasonography combined with contrast-enhanced ultrasonography: A pilot study[J]. *Indian J Cancer*, 2015, 52(4):546-550.
- [41] YANG L, ZHAO H, HE Y, *et al.* Contrast-Enhanced Ultrasound in the Differential Diagnosis of Primary Thyroid Lymphoma and Nodular Hashimoto's Thyroiditis in a Background of Heterogeneous Parenchyma[J]. *Front Oncol*, 2020, 10:597975.
- [42] 刘隽颖, 王勇, 邹霜梅, 等. 原发甲状腺淋巴瘤的超声诊断与病理对照研究[J]. *国际医学放射学杂志*, 2017, 40:23-27.
- [43] 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*, 2020:325-329.
- [44] 商雷, 岳灿, 赵海娜, 等. GCB 与非 GCB 来源的甲状腺 DLBCL 的临床及超声特征研究[J]. *中国超声医学杂志*, 2021, 37:852-854.
- [45] MATSUZUKA F, AMINO N, KUMA K, *et al.* Serial changes in thyroid ultrasonogram in a patient with Hashimoto's thyroiditis Who developed malignant lymphoma[J]. *Thyroid: official journal of the American Thyroid Association*, 2005, 15(7):742-743.
- [46] 蔡玲红, 江明祥, 巴蕾, 等. 原发性甲状腺恶性淋巴瘤不同病理亚型的 CT 表现分析[J]. *医学影像学杂志*, 2019, 29:36-40.
- [47] 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.
- [48] 邓凯吉, 陈自谦, 胡永利, 等. 原发性甲状腺淋巴瘤影像表现及误诊分析[J]. *医学影像学杂志*, 2018, 28:24-29.
- [49] HA E, BAEK J, LEE J, *et al.* Core needle biopsy could reduce diagnostic surgery in patients with anaplastic thyroid cancer or thyroid lymphoma[J]. *European radiology*, 2016, 26(4):1031-1036.
- [50] ZHANG L, CASTELLANA M, VIRILI C, *et al.* Fine-needle aspiration to diagnose primary thyroid lymphomas: a systematic review and meta-analysis[J]. *Eur J Endocrinol*, 2019, 180(3):177-187.
- [51] HIROKAWA M, KUDO T, OTA H, *et al.* Preoperative diagnostic algorithm of primary thyroid lymphoma using ultrasound, aspiration cytology, and flow cytometry[J]. *Endocr J*, 2017, 64(9):859-865.
- [52] HWANG Y C, KIM T Y, KIM WB, *et al.* Clinical characteristics of primary thyroid lymphoma in Koreans[J]. *Endocr J*, 2009, 56(3):399-405.
- [53] CROUS H, GILLAM A, KALOKERINOS M-A, *et al.* Investigation of lymphoid lesions of the head and neck using combined fine needle aspiration cytology and flow cytometry: Accuracy and pitfalls[J]. *Cytopathology*, 2019, 30(4):370-377.
- [54] WAKE LM, VANDENBUSSCHE CJ, ALI SZ, *et al.* Flow cytometric analysis of fine needle aspirates is affected by tumor subtype, but not by anatomic location nor technique[J]. *Diagn Cytopathol*, 2020, 48(6):538-546.
- [55] AHN H S, YOUN I, NA D G, *et al.* Diagnostic performance of core needle biopsy as a first-line diagnostic tool for thyroid nodules according to ultrasound patterns; Comparison with fine needle aspiration using propensity score matching analysis[J]. *Clin Endocrinol (Oxf)*, 2021, 94(3):494-503.
- [56] SEVIAR D, YOUSUFF M, CHIA Z, *et al.* Image-guided core needle biopsy as the first-line diagnostic approach in lymphoproliferative disorders-A review of the current literature[J]. *Eur J Haematol*, 2021, 106(2):139-147.
- [57] HAHN S Y, SHIN J H, HAN B K, *et al.* Ultrasonography-guided core needle biopsy for the thyroid nodule; does the procedure hold any benefit for the diagnosis when fine-needle aspiration cytology analysis shows inconclusive results? [J]. *Br J Radiol*, 2013, 86(1025):20130007.

- [58] PAJA M, DEL CURA J L, ZABALA R, *et al.* Core-needle biopsy in thyroid nodules: performance, accuracy, and complications [J]. *Eur Radiol*, 2019, 29(9):4889-4896.
- [59] CHATANI S, HASEGAWA T, KATO S, *et al.* Image-guided core needle biopsy in the diagnosis of malignant lymphoma: comparison with surgical excision biopsy [J]. *Eur J Radiol*, 2020, 127:108990.
- [60] PFREUNDSCHUH M, MURAWSKI N, ZEYNALOVA S, *et al.* Optimization of rituximab for the treatment of DLBCL: increasing the dose for elderly male patients [J]. *British journal of haematology*, 2017, 179(3):410-420.
- [61] 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.
- [62] WATANABE N, NARIMATSU H, NOH J Y, *et al.* Rituximab-including combined modality treatment for primary thyroid lymphoma: an effective regimen for elderly patients [J]. *Thyroid*, 2014, 24(6):994-999.
- [63] YAMASHITA H, NAKAGAWA K, ASARI T, *et al.* Radiotherapy for 41 patients with stages I and II MALT lymphoma: a retrospective study [J]. *Radiother Oncol*, 2008, 87(3):412-417.
- [64] COSTA L J, XAVIER A C. Features and outcomes of diffuse large B-cell lymphoma of the thyroid in a large contemporary cohort [J]. *Leuk Lymphoma*, 2014, 55(2):283-287.
- [65] ALZOUEBI M, GOEPEL J, HORSMAN J, *et al.* Primary thyroid lymphoma: the 40 year experience of a UK lymphoma treatment centre [J]. *International journal of oncology*, 2012, 40(6):2075-2080.
- [66] MEYER-ROCHOW G Y, SYWAK M S, REEVE T S, *et al.* Surgical trends in the management of thyroid lymphoma [J]. *Eur J Surg Oncol*, 2008, 34(5):576-580.
- [67] SUN T Q, ZHU X L, WANG Z Y, *et al.* Characteristics and prognosis of primary thyroid non-Hodgkin's lymphoma in Chinese patients [J]. *J Surg Oncol*, 2010, 101(7):545-550.
- [68] 田武国, 罗东林. 引起呼吸道梗阻的原发性甲状腺淋巴瘤诊断与治疗研究进展 [J]. *中国医药*, 2019, 14:1270-1272.
- [69] KARVOUNIS E, KAPPAS I, ANGELOUSI A, *et al.* Mucosa-Associated Lymphoid Tissue Lymphoma of the Thyroid Gland: A Systematic Review of the Literature [J]. *Eur Thyroid J*, 2020, 9(1):11-18.
- [70] WATANABE N, NARIMATSU H, NOH J, *et al.* Long-Term Outcomes of 107 Cases of Primary Thyroid Mucosa-Associated Lymphoid Tissue Lymphoma at a Single Medical Institution in Japan [J]. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*, 2018, 103(2):732-739.
- [71] HANS C, WEISENBURGER D, GREINER T, *et al.* Confirmation of the molecular classification of diffuse large B-cell lymphoma by immunohistochemistry using a tissue microarray [J]. *Blood*, 2004, 103(1):275-282.
- [72] ILLÁN-GAMBÍN F, MANRESA-MANRESA P, RODRÍGUEZ-ALEO E, *et al.* Spontaneous Regression of Primary Thyroid Lymphoma: Two Rarities at the Same Time [J]. *Turk Patoloji Derg*, 2020, 36(2):164-168.
- [73] YOSHIDA N, NISHIKORI M, IZUMI T, *et al.* Primary peripheral T-cell lymphoma, not otherwise specified of the thyroid with autoimmune thyroiditis [J]. *British journal of haematology*, 2013, 161(2):214-223.

(收稿日期:2021-07-01;修回日期:2022-02-08;编辑:黎仕娟)