

原發性甲狀腺淋巴瘤—案例報告

徐維信¹ 潘逸民¹ 榮蘊智² 林家義³ 陳亮吾⁴
蔡宜璋² 楊皓喬⁵ 蔡江欽⁶

台南新樓醫院 ¹內分泌科 ²病理科 ³血液腫瘤科 ⁴胸腔科 ⁵放射科 ⁶外科

摘要

原發性甲狀腺淋巴瘤是一少見的惡性腫瘤，大約占所有甲狀腺癌症中不到2%。我們報告一例右側甲狀腺腫大但手術後發現左側甲狀腺有淋巴瘤的罕見案例。一位五十四歲女性，近幾個月因吞嚥不適及頸部甲狀腺腫大就診，身體檢查發現右頸部有一直徑約兩公分之甲狀腺結節，甲狀腺功能正常，頸部超音波發現兩側有多發性低回音性結節，最大結節直徑約1.9公分位於右葉，施行細針吸引細胞學檢查，病理報告為濾泡病灶 (follicular lesion)，經甲狀腺手術後，將右側甲狀腺全切除，病理報告為橋本氏甲狀腺炎，以及左側甲狀腺次全切除，其中有一直徑約兩公分切面呈灰棕褐色團塊，診斷為惡性淋巴瘤 (瀰漫性大B細胞淋巴瘤，diffuse large B-cell type)。術後恢復情況良好，建議病人轉診至血液腫瘤科進一步評估治療。

關鍵詞：甲狀腺淋巴瘤 (Thyroid lymphoma)

橋本氏甲狀腺炎 (Hashimoto's thyroiditis)

後方回聲增強 (Enhanced posterior echoes)

細針吸引細胞學 (Fine-needle aspiration cytology, FNAC)

瀰漫性大B細胞淋巴瘤 (Diffuse large B cell lymphoma, DLBCL)

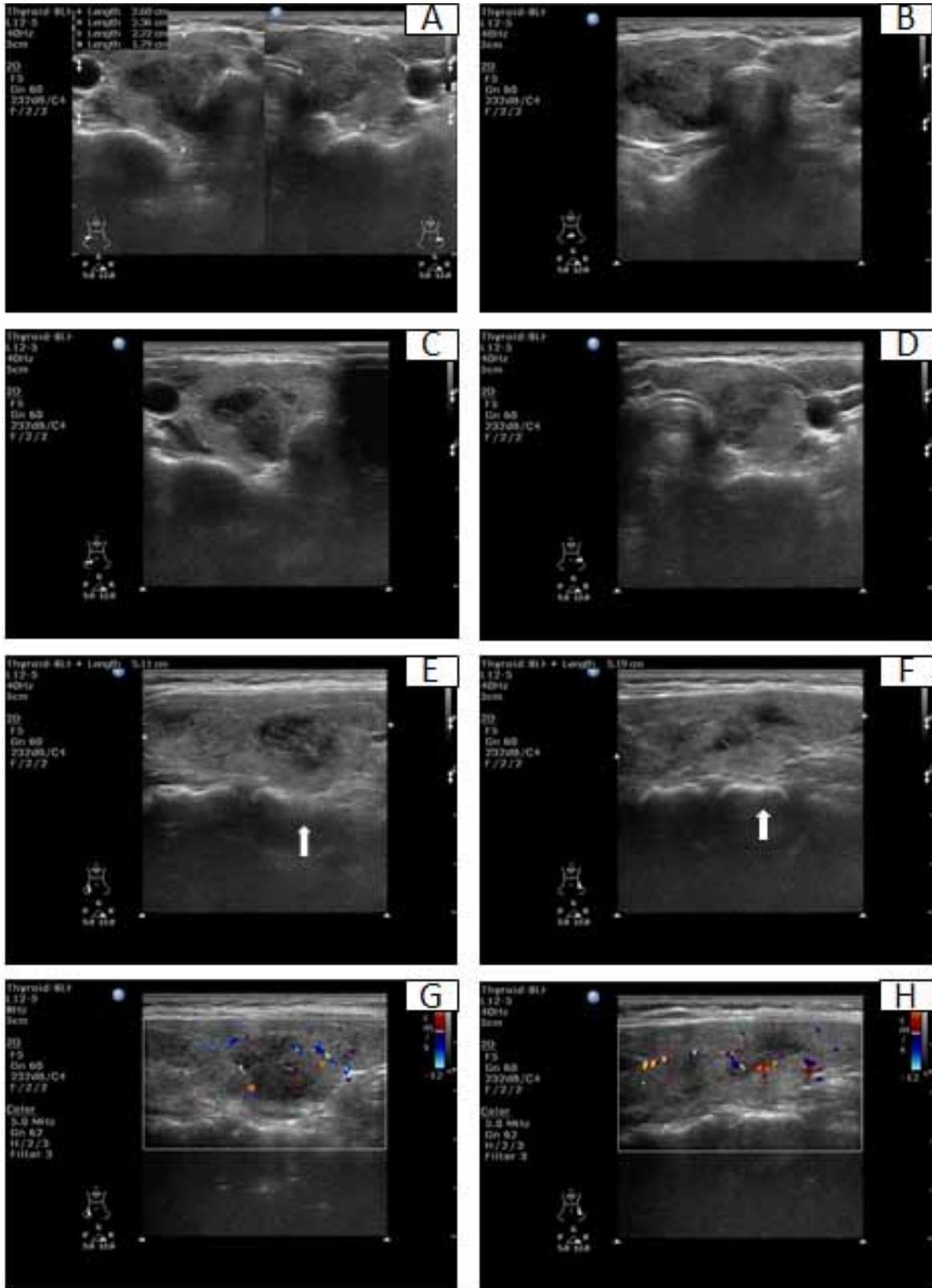
黏膜相關性類淋巴組織淋巴瘤 (Mucosa-associated lymphoid tissue lymphoma)

病史及診察資料

一位五十四歲女性近幾個月因吞嚥不適及頸部甲狀腺腫大合併輕微疼痛感，轉診到內分泌科門診。之前有上呼吸道感染症狀及發燒。沒有手抖及體重減輕情形。家族史方面：病人的哥哥有甲狀腺機能亢進症。

身體檢查發現右頸部有一直徑約兩公分之甲狀腺結節，吞嚥時可上下移動，無明顯壓痛。實驗室檢查：紅血球沉澱速率 (ESR) 9mm/hr (N:0-20)，肌酸酐 (creatinine) 0.6mg/dl (N:0.6-1.3)，丙胺酸轉胺酶 (alanine aminotransferase,

ALT) 18U/L (N:10-40)，游離型四碘甲狀腺素 (free T4) 0.76ng/dl (N:0.61-1.48)，甲狀腺刺激素 (TSH) 1.94 μ IU/ml (N:0.34-5.6)，甲狀腺接受體抗體 (TSH receptor antibody) 1% (N:0-15%)。頸部超音波發現兩側甲狀腺腫大，甲狀腺右葉大小為26mm x 23mm x 51mm，左葉大小為22mm x 18mm x 52mm。內部組織呈現不均質 (heterogeneous) 回音，兩側甲狀腺內有多發性 (multiple) 低回音性病灶，較大的病灶在右葉內，最長直徑為1.9公分，沒有明顯頸部淋巴腺腫大 (圖一)。對右葉甲狀腺較大的低回音病灶進行細針吸引細胞學檢查，病理報告為濾泡病



圖一：甲狀腺超音波。(A) 及 (B)：兩側甲狀腺橫切面，右側大於左側，內有不均質性低回音病灶。(C) 及 (D)：分別為右側及左側橫切面，圖 C 呈現非常低回音假性囊腫般 (pseudocyst) 結節。(E) 及 (F)：分別為右側及左側縱切面，內有低回音結節並呈現後方回聲增強 (enhanced posterior echoes)，如白色箭頭所示。(G) 及 (H)：為兩側甲狀腺縱切面的都卜勒 (Doppler) 超音波圖，內部血流有增加現象。

灶 (follicular lesion)，與病人討論後，轉介至外科進行手術。

手術時，發現甲狀腺兩側多發性結節，右側大於左側，質地堅硬 (hard)，將右葉甲狀腺切除並進行冷凍切片病理檢查，初步報告為橋本氏甲狀腺炎 (Hashimoto's thyroiditis) 及非典型淋巴疾病 (atypical lymphoid lesion)，因此將左側甲狀腺作次全切除。最後病理報告為左側甲狀腺次全切除，大小為 3.4 x 2 x 1.7 公分，重量 2.5 公克，切面呈現一灰棕褐色 (tan gray) 團塊，直徑約兩公分，診斷為惡性淋巴瘤 (瀰漫性大 B 細胞淋巴瘤，diffuse large B-cell type，DLBCL)，以及右側甲狀腺全切除，大小為 5.6 x 2.5 x 3 公分，重量 13.4 公克，診斷為橋本氏甲狀腺炎，右側病理檢查未呈現惡性淋巴瘤。淋巴瘤的免疫組織染色 CD20、CD10、Bcl-2、Bcl-6 呈現陽性反應，而 Ki-67 在 90% 腫瘤細胞中為陽性，而 CD3、cytokeratin、cyclin D1 呈現陰性反應。

術後轉介至血液腫瘤科進一步治療，正子攝影顯示殘餘淋巴瘤於左側甲狀腺，並懷疑淋巴瘤侵犯雙側頸部淋巴結及左側下頷下淋巴結 (submandibular lymph nodes)，依照 Ann Arbor 淋巴瘤分類系統，判定本病人為第二期 (stage IIAE)，建議化學治療及放射治療，但病人希望轉診至醫學中心。

討 論

一、流行病學

原發性甲狀腺淋巴瘤是一少見的惡性腫瘤，大約佔所有非何杰金氏淋巴瘤的 2.5%，在所有甲狀腺癌症中約佔不到百分之二¹。預估其年發生率 (annual incidence) 約每百萬人中有兩位²。

一般而言，發病年紀最高峰在 60-70 歲¹，男女比例為一比三至四^{1,3}。但隨著各醫療中心的醫療性質不同，男女比例也可能由 1 比 1 至高達 1 比 8 的差異⁴。橋本氏甲狀腺炎病人比較容易得到甲狀腺淋巴瘤^{2,4}，但大部分甲狀腺炎不會轉變成淋巴瘤，有橋本氏甲狀腺炎的病人比起沒有甲狀腺炎的病人可能增加 67 倍的機

會²。因此，預估大約 60-90% 原發性甲狀腺淋巴瘤的案例都有甲狀腺炎²。據日本學者統計，推估大約是 1000 位橋本氏甲狀腺炎病人中有 5 位會發生甲狀腺淋巴瘤²。不過，台灣學者於 2013 年一篇以健保資料庫的研究中，橋本氏甲狀腺炎病人中並沒有發現甲狀腺淋巴瘤有增加的情形⁶。

二、臨床症狀及身體檢查

甲狀腺淋巴瘤病人常會主訴一快速長大不痛的頸部團塊¹，頸部的團塊可能是單側或兩側，身體檢查時，團塊表面通常是呈現平滑而堅硬²。有可能超過 70% 病人主訴頸部團塊快速長大，尤以瀰漫性大 B 細胞淋巴瘤 (diffuse large B cell lymphoma，DLBCL) 最常發生²。2016 年美國明尼蘇達州羅徹斯特 (Rochester) 梅約診所 (Mayo clinic) 學者的研究發現，在 75 位甲狀腺淋巴瘤病人中，有 88% 表現出快速長大的頸部團塊⁴。

然而，日本學者的研究卻明顯不同，日本東京甲狀腺專科醫院 Ito 醫院發現在 171 位甲狀腺淋巴瘤病人中，只有 30% 表現出快速長大的頸部團塊，較具侵襲性的甲狀腺淋巴瘤亞型其快速長大的比例較高，但也只有 36%⁵。日本神戶甲狀腺專科醫院“隈病院” (Kuma hospital) 以超音波早期篩檢可能是甲狀腺淋巴瘤的前瞻性研究中，在 79 位淋巴瘤的病人中，發現有快速長大的比例為 21.5%，而 26.6% 則以逐漸長大來表現⁹。

另外，甲狀腺淋巴瘤可能會合併有壓迫症狀如吞嚥困難、聲音沙啞及呼吸困難等症狀，其比例分別是 45.3%、37.3% 及 24%⁴，整體而言大約是三分之一的病人會感覺到壓迫症狀^{1,2}。而本案例近幾個月吞嚥不適，應與左側甲狀腺兩公分淋巴瘤不一定相關。

此外，百分之十二病人可能出現甲狀腺疼痛；而具有“B 症狀” (B-symptoms) 如體重減輕、發燒、夜間盜汗等則可達百分之十 (up to 10%) 的病人²。從症狀出現至診斷可能需要數天至 36 個月，若是 DLBCL 淋巴瘤則所需時間較為短暫²。

三、甲狀腺功能檢查及細胞病理型態

甲狀腺淋巴瘤病人在診斷時的甲狀腺功能多屬正常，約有 30%-40% 是甲狀腺功能低下^{1,2}。若有橋本氏甲狀腺炎且已接受甲狀腺素 (thyroxine) 治療，通常可預期病人處於甲狀腺正能 (euthyroidism)，但若沒有接受甲狀腺素治療，也可能是功能正常。

神戶隈病院一篇較早期的研究，在 111 位甲狀腺淋巴瘤病人，有 68% 病人血清中的抗微粒體抗體 (antimicrosomal antibodies) 呈現陽性⁸。而最近的一篇回顧性文獻中，則描述有高達 80% 甲狀腺淋巴瘤病人血液中有抗甲狀腺過氧化酶 (thyroid peroxidase) 的抗體²¹。本案例未測定抗甲狀腺過氧化酶抗體 (thyroid peroxidase antibody)。

原發性甲狀腺淋巴瘤幾乎都是 B 淋巴球非何杰金氏淋巴瘤 (non-Hodgkin's B-cell type)。最常見的亞型 (subtype) 是瀰漫性大 B 細胞淋巴瘤，佔超過 50%，其次是黏膜相關性類淋巴組織淋巴瘤 (mucosa-associated lymphoid tissue lymphoma, 簡稱 MALT 淋巴瘤)，約占 10-23%²。單純的 MALT 淋巴瘤病程進展較為惰性 (indolent)，而 DLBCL 則惡性度較高 (aggressive, 侵略性)²。

在台灣，兩篇超過 10 位病人的文獻中，其淋巴瘤亞型都是以 DLBCL 為主，分別占 64% 及 80%^{10, 11}。由於 MALT 淋巴瘤可轉變成高惡性度的 DLBCL，因而在同一甲狀腺腺體中可同時發現這兩種腫瘤，一旦如此，其臨床表現與高惡性度的 DLBCL 相似²。

四、超音波影像學

對於甲狀腺腫大及結節 (goiter)，通常最先使用超音波來檢查，雖然超音波影像不具有專一性，但有些特徵意指著可能是淋巴瘤²。

1993 年，隈病院在 46 位甲狀腺淋巴瘤病人的超音波影像學中發現，有 43 位 (93%) 呈現非對稱性假性囊腫型式 (asymmetrical pseudocystic pattern)，但在 71 個橋本氏症病人中，只有 8 個病人有此種影像⁸。之後，他們又發表一篇以超音波影像學早期偵測甲狀腺淋巴瘤的前瞻

性研究，將病人超音波影像分成三種型態：結節型、瀰漫型及混合型。結節型淋巴瘤通常是呈現低回音、均質性、如假性囊腫般的實心團塊，界線清楚，常出現後方回聲增強 (enhanced posterior echoes)；但瀰漫型淋巴瘤與非淋巴瘤組織界線則不清楚，因此瀰漫型淋巴瘤經常 (often) 與嚴重慢性甲狀腺炎無法區分，但兩者最重要的區別是：淋巴瘤常出現後方回聲增強，該研究最後在 165 個參加研究的病人中，證實有 79 個病人罹患甲狀腺淋巴瘤，準確率 47.9%。因此，隈病院學者認為：後方回聲增強可做為甲狀腺淋巴瘤的超音波特徵之一⁹。因而日本醫學超音波學會 (Japan society of Ultrasound In Medicine) 在 2011 年對於甲狀腺淋巴瘤的描述是：它經常伴隨著橋本氏甲狀腺炎為其潛在的病因，且有邊緣清楚、內部低回音、及後方回聲增強等特徵。

大陸北京聯合醫學院 (Peking Union Medical College Hospital) 研究者則將 27 位 DLBCL 甲狀腺淋巴瘤病人的超音波影像分成瀰漫性 (diffuse, 10 位病人) 及非瀰漫性 (non-diffuse, 17 位病人)，他們也發現單用超音波難以區分瀰漫型甲狀腺淋巴瘤與橋本氏甲狀腺炎，但臨床表現如甲狀腺腫大併壓迫症狀則有助於區別兩者。在非瀰漫性 (non-diffuse) 甲狀腺淋巴瘤中，可見到顯著的低回音結節，此外可能有多發性結節、血流增加且通常無鈣化點¹²。

2016 年梅約診所研究者描述甲狀腺淋巴瘤病人的典型的超音波影像是：呈現實心質地 (solid) 的低回音團塊併有血流增加及多變的邊緣特質 (variable edge, 從清楚邊緣至不清楚)，有 33% 為低回音 (hypoechoic) 團塊 (低回音定義為比旁邊甲狀腺組織回音低)，剩下的 67.2% 為非常低回音 (very hypoechoic, 非常低回音定義為比旁邊肌肉組織回音還要低)。以邊緣清楚度而言，甲狀腺淋巴瘤與非淋巴瘤組織的邊緣有 41% 病人是清楚的 (well defined)、20% 邊緣不清楚、39% 邊緣呈現小葉狀突出 (lobulated)。平均體積 70.2 立方公分⁴。

綜合以上各學者專家們所發現的甲狀腺淋巴瘤超音波表現為：實心質地的低回音團塊，

甚至呈現非常低回音如同假性囊腫一般，與非淋巴瘤組織的邊緣界線清楚或多變。瀰漫性甲狀腺淋巴瘤與嚴重的慢性甲狀腺炎無法以超音波區分，然而臨床症狀如腫大的甲狀腺結節合併壓迫症狀則可供區別。日本醫學超音波學會則明示淋巴瘤會出現後方回聲增強的重要性。此外，學者也發現淋巴瘤內部常有血流增加但絕大多數無鈣化點。將超音波學特徵整理如表一。

五、確認診斷及亞型分類

(一) 細針吸引、粗針切片、手術式切片或甲狀腺切除

一旦臨床表徵有懷疑是淋巴瘤，在超音波下的低回音結節或假性囊腫型式的病灶，即可能是甲狀腺淋巴瘤所在之處，通常會施行細針吸引細胞學檢查。然而，在早期，單純的以細針吸引細胞學檢查有時不易診斷甲狀腺淋巴瘤並確認其亞型分類。

台大張天鈞教授在 11 位甲狀腺淋巴瘤病人以細針吸引細胞學檢查，其中有 6 位診斷為甲狀腺淋巴瘤。細針吸引細胞學檢查之所以不

易診斷甲狀腺淋巴瘤是因為：在低惡性度甲狀腺淋巴瘤主要是小的淋巴球，與橋本氏甲狀腺炎相似；而高惡性度淋巴瘤主要是多形性細胞，則與未分化癌難以區分。教授發現，以細針吸引細胞學檢查診斷甲狀腺淋巴瘤主要的限制是將三位甲狀腺淋巴瘤診斷為橋本氏甲狀腺炎¹⁰。然而，經過這十幾年後，教授在其 2015 年的著作中對於淋巴瘤的診斷，他提到“甲狀腺細針吸引細胞學檢查雖然不是很完美的方法，但是在累積相當的經驗之後，診斷上通常並不是很困難，特別是若配合臨床上之症狀。不過有時也會有無法和橋本氏甲狀腺炎區分的時候”³。

回顧台灣、日本及美國等幾所醫學中心及甲狀腺專科醫院對於甲狀腺淋巴瘤的初步檢查及確認診斷方法，整理如表格二。大致上而言，細針吸引細胞學檢查的敏感率或準確率約為 55%-78.3%，而之後的確認診斷方法則有粗針切片 (core-needle biopsy)、手術式切片或甲狀腺切除等。2006 年日本隈病院學者的研究中，高達 65.5% 病人是接受甲狀腺全切除或單葉切除 (lobectomy)，因他們發現，若能安全地開

表一：文獻探討甲狀腺淋巴瘤超音波影像學特徵

作者，發表年代，醫院	超音波影像學特徵	型態分類及特徵出現比例
F Matsuzuka, et al. ⁸ , 1993, 神戶隈病院	非對稱性假性囊腫型式 (asymmetrical pseudocystic pattern, APP)。	46 位淋巴瘤病人中有 43 位 (93%) 呈現非對稱性假性囊腫型式，但在 71 個橋本氏症病人中，只有 8 個病人有此種影像。
H Ota, et al. ⁹ , 2006, 神戶隈病院	後方回聲增強 (enhanced posterior echoes, EPE), 及內部回音 (internal echo) 為低回音。	分成三種型態：結節型、瀰漫型及混合型。三者都有 EPE。先以超音波找出 170 位可能是淋巴瘤病人，配合細針吸引細胞學檢查診斷出 74 位 (43.5%) 病人罹患或懷疑有淋巴瘤。
日本醫學超音波學會 (Japan society of Ultrasound In Medicine)	邊緣清楚、內部低回音、及後方回聲增強。	甲狀腺淋巴瘤經常伴隨著橋本氏甲狀腺炎為其潛在的病因，有邊緣清楚、內部低回音、及後方回聲增強等特徵。
Y Xia, et al. ¹² , 2014, 北京聯合醫院	顯著的低回音結節及不均質性甲狀腺組織回音。(27 位 DLBCL 病人)。	10 人瀰漫型：100.0%：結節 (goiter)、顯著的低回音 (marked echogenicity) 及不均質 (heterogeneous echotexture)。40%：頸部淋巴結 (cervical lymphadenopathy)。17 人非瀰漫性：100.0%：顯著的低回音 (marked hypoechogenicity) 及不均質甲狀腺背景 (heterogeneous background thyroid gland)。結節 (88.2%)，血流增加 (increased vascularity, 61.5%)，多發性 (multifocality, 58.8%)，頸部淋巴結 (41.2%)。
A Sharma, et al. ⁴ , 2016, 明尼蘇達州羅徹斯特梅約診所	實心質地 (solid) 低回音團塊併有血流增加及多變的邊緣特質 (variable edge, 從清楚邊緣至不清楚)。	33% 為低回音團塊，67.2% 為非常低回音。邊緣清楚度：41% 清楚的 (well defined)、20% 邊緣不清楚、39% 邊緣呈現小葉狀突出 (lobulated)。平均體積 70.2 立方公分。

刀，將甲狀腺單葉切除或全切除有下列好處：

1. 可直接觀察腫瘤組織的切面並取出淋巴瘤中央部分的組織來確實診斷，因而避免只取出甲狀腺表面組織導致誤診，2. 對於某些無法承受放射治療及化學治療的低惡性度淋巴瘤病人，以開刀切除腫瘤可能達到治療效果⁹。

然而，梅約診所學者則認為粗針切片診斷淋巴瘤的敏感率較細針吸引細胞學檢查為高(93% vs.71%， $p = 0.006$)，且粗針切片可加速得到最後診斷及減少病人承受多餘檢查的負擔⁴。三軍總醫院學者也認為粗針切片優於細針吸引細胞學檢查，因為細針吸引細胞學檢查都沒有得到確定診斷，粗針切片檢查確定診斷率至少83% (5/6人，參照表二)，而且在他們團隊施行下並沒有增加併發症¹¹。

由於目前仍沒有隨機前瞻性研究，實在很難以定位粗針切片或手術式切片的使用時機及其地位²。因此，筆者請教成大醫學中心外科前輩，對於甲狀腺淋巴瘤之診斷，粗針切片的

確定診斷率雖然高於細針吸引細胞學檢查，然而，須考慮粗針切片的出血風險(bleeding)，一旦因為施行粗針切片引起出血，須考慮病人禁食時間的長短及外科團隊可能無法及時支持處理等因素，其風險也相對更高。因此，仍須視各家醫學中心之人員及設備情況，以決定其適合之診斷流程。

(二) 免疫表現型 (immunophenotype) 檢查

在粗針切片的風險可能較高，又不想接受開刀或手術式切片，而細針吸引細胞學檢查(FNAC)也不易完全確認診斷淋巴瘤情況下，學者利用在細針抽吸細胞時多取得的足量檢體，配合免疫組織化學染色法(immunohistochemistry, IHC)或流式細胞技術(flow cytometry, FC)等方法來提高診斷率。免疫組織化學染色法的原理是使用抗體偵測出生物組織上的抗原，而增加以細胞學診斷淋巴瘤時的診斷率。它也可用於淋巴瘤的細胞株區別(specification of the lineage)及發展期別(developmental stage of the

表二：四家醫學中心及專科醫院之細針吸引細胞學檢查的初步診斷結果及其後續確認診斷方法

作者及發表年代	淋巴瘤人數 (男:女)	接受細針吸引細胞學檢查人數 (FNA人數):及初步診斷	確認診斷: 開刀、開刀式切片、粗針切片	腫瘤直徑大小
JY Lu, et al. ¹⁰ , 2001	14 (5:9)	11人(FNA): 6人淋巴瘤, 1人未分化癌, 3人橋本氏甲狀腺炎, 1人Riedel's struma。	全部案例接受切片。	
F Matsuzuka, et al. ⁸ , 1993	119 (但是 33:68)	83人(FNA): 65人(78.3%)正確診斷(淋巴瘤), 10人(12%)邊緣性細胞學結果(borderline), 8人(9.6%)無癌細胞證據。	建議全部病人接受開刀式切片(open biopsy)取2-3公克甲狀腺組織。	
H Ota, et al. ⁹ , 2006	79 (前瞻性研究)	170人(FNA): (男:女=31:139), 74人罹患或懷疑是淋巴瘤(5人退出研究, 2人證實非淋巴瘤, 67人進一步檢查), 96人初步診斷非淋巴瘤(20人進一步檢查)。	87人接受進一步檢查: 23人甲狀腺全切除, 34人甲狀腺單葉切除, 30人開刀切片或針切片(open or needle biopsy)。	37位結節型淋巴瘤: 1.7-12公分, 平均5.3公分。
A Sharma, et al. ⁴ , 2016	75 (38:37)	65人(FNA): (使用25-27號針頭) 27人是淋巴瘤特定亞型(subtype specific), 19人是惡性細胞, 17人(17/65人=26.2%)是良性細胞(20%為橋本氏甲狀腺炎), 3.1%無法診斷。	53.3%(40/75人)是粗針切片, 21.3%(16/75人)甲狀腺切除(部分或全切除), 12%(9/75人)切開式切片(incisional biopsy), 12%(9/75人)淋巴腺切片, 有一人則未知。	平均體積 70.2立方公分。
SY Wu, et al. ¹¹ , 2016	10 (4:6)	9人(FNA): 5人懷疑惡性腫瘤, 3人為甲狀腺炎, 1人沒有診斷。	4人以手術證實是淋巴瘤。 6人接受粗針切片, 其中5人是DLBCL, 1人懷疑是MALT淋巴瘤(後經開刀證實)。	3.8-11.4公分, 平均7.1公分。

lymphoma)²，例如，若抗體偵測到淋巴瘤細胞上具有 CD19 及 CD20，則可知此淋巴瘤細胞是來自於 B 細胞，如本案例即呈現 CD20 陽性；若 κ 及 λ 的染色陽性可能有助於確認存在著異常的克隆族群 (clonal population)；而橋本氏甲狀腺炎通常可染出 B 細胞及 T 細胞²。2002 年約翰霍普金斯醫院 Cha 等人發表¹⁴，他們在 1993 年以前未使用免疫表現型分析技術 (immunophenotypic analysis) 時，12 個甲狀腺淋巴瘤案例中都沒有單用 FNAC 就得到正確診斷，但在 1993 年以後，對所有 FNAC 樣本常規使用免疫表現型分析技術，在 11 個甲狀腺淋巴瘤案例中有 8 個病人接受 FNAC，其中有七位診斷出淋巴瘤，配合臨床病程且符合 FNAC 病理診斷後，病人即接受治療，在這八位病人中有六位接受免疫細胞化學染色法 (immunocytochemistry, ICC) 或流式細胞技術 (flow cytometry, FC) 檢查，其中兩位因檢體不足沒有施行。因此，Cha

等人發現合併細針吸引細胞學檢查及免疫表現型 (immunophenotyping) 檢查可成功診斷出 88% 案例，而不需要進一步侵襲性檢查¹⁴。簡略整理數家醫學中心運用細針吸引細胞學檢查合併免疫表現型檢查之成果如表三。

運用流式細胞技術 (flow cytometry, FC) 偵測甲狀腺淋巴瘤的簡單原理是：先以抗體與淋巴瘤細胞表面的抗原結合，當一個一個細胞在流體中循序通過流式細胞儀內的特定管道時，被雷射光激發產生特定的訊號時而被偵測出。因此在以細針吸引細胞學檢查收集到懷疑是甲狀腺淋巴瘤檢體時，檢體須事先妥善處理並及時送達有經驗的操作人員以便進一步分析。Stacchini 等人於 12 年間收集 35 個懷疑是甲狀腺淋巴瘤案例¹⁹，最後有 13 人診斷為淋巴瘤，他們結合細針吸引細胞學檢查及流式細胞技術以診斷甲狀腺淋巴瘤，其敏感率及特異性均達 100%。因此 Stacchini 等人認為要以細胞學確認

表三：細針吸引細胞學檢查合併免疫表現型 (immunophenotype) 檢查

作者及發表年代	淋巴瘤人數，免疫表現型檢查 (人數)	摘要	結論 (或結果)
Sangalli et al. ¹³ , 2001	17 人，ICC (10 人)	DLBCL: 7 人，其中 6 人以 FNAC 正確診斷，1 人診斷為癌症。 MALT 淋巴瘤: 10 人，其中 4 人診斷為淋巴瘤，4 人 (內文是 3 個病人) 懷疑是淋巴瘤，3 個病人診斷成橋本氏甲狀腺炎。	診斷高惡性度淋巴瘤 (high grade) 容易，診斷 MALT 淋巴瘤較困難，ICC 能確認懷疑的案例。偽陰性 (false-negative) 是因為採樣錯誤 (sampling error)。
Cha et al. ¹⁴ , 2002	23 人，ICC or FC (6 人)	1993 年以前為第一組 (12 人) 沒有病人單以細針吸引細胞學檢查得到正確診斷，第二組在 1993 年以後 (11 人)，有七人以 FNAC 正確診斷，其餘四人須以開刀或切片得到診斷。	在大部分甲狀腺惡性淋巴瘤，FNAC 應可避免開刀式切片 (open surgical biopsy) 的須要。(FNAC 配合免疫表現型檢查)。
Gupta et al. ¹⁵ , 2005	10 人，ICC (6 人)	9 人以細針吸引細胞學檢查得到診斷，其中有 6 人施行免疫細胞化學染色法 (ICC)，全部案例都呈現 CD20 陽性反應 (positive) 及陰性 CD3。1 個病人診斷為淋巴球性甲狀腺炎。	免疫細胞化學染色法 (ICC) 能確認懷疑的案例。臨床上及影像學上的懷疑以及細胞外型學上的特徵有助於得到正確診斷。
Morgen et al. ¹⁶ , 2010	8 人，ICC or LSC (5 人)	8 個病人中有 9 個案例 (nine cases from eight patients)。 3 人 (ICC)，2 人雷射掃描細胞技術 (laser scanning cytometry)。	免疫表現型呈現輕鏈限制 (immunophenotyping demonstrating light chain restriction) 是有助於診斷的特徵。
Dustin et al. ¹⁷ , 2012	15 人，-	組織學診斷及 / 或流式細胞技術是標準方法。對淋巴瘤敏感度及陽性預測率均為 100%。分析案例中不包括細胞取樣不足之案例。	以 FNAC 不易區分 DLBCL 與甲狀腺未分化癌，免疫組織化學染色法有助於區分兩者。但須要充足的檢體且在施行 FNAC 時即須適當的分類處理。

免疫組織化學染色法 (IHC): immunohistochemistry, 免疫細胞化學染色法 (ICC): immunocytochemistry, 流式細胞技術 (FC): flow cytometry, 雷射掃描細胞技術 (LSC): laser scanning cytometry.

診斷甲狀腺淋巴瘤，流式細胞技術是一個重要的追加檢查，此外，它也可以偵測到小淋巴球腫瘤群 (small neoplastic lymphocyte populations) 的存在，而在單以細胞學難以判讀的類淋巴球浸潤 (lymphoid infiltrate) 狀況時，流式細胞技術也可提供診斷訊息。在其 2016 年一篇回顧性文獻中，收集自 1990 年至 2015 年間，21 篇有關甲狀腺淋巴球增生性 (lymphoproliferative) 疾病的文獻，其中有合併使用 FNAC 及流式細胞技術以診斷者約有 234 個案例樣本，最後診斷出至少 49 個淋巴瘤案例，在其回顧之文獻中最強調運用流式細胞技術診斷甲狀腺淋巴瘤的團隊為約翰霍普金斯的 Boonyaarunnate¹⁸ 及義大利 Stacchini 等人，且兩個團隊所報告的甲狀腺淋巴瘤案例數也最多，都是 13 人。因此 Stacchini 結論：結合細針吸引細胞學檢查及流式細胞技術可以減少診查到治療的時間，避免不必要的手術式切片²⁰。

六、治療

正確的分期對於治療計畫的擬定是非常重要的，分期的檢查須包括身體檢查、完整血球計數、血清 LDH、肝功能，合適的切片及影像學檢查等。甲狀腺淋巴瘤可能影響 Waldeyer 環及腸胃道，因此須考慮上消化道攝影或內視鏡。此外，須確認淋巴瘤亞型之組織型態、疾病擴散程度；如果是 DLBCL，另外須評估依年紀所調整的國際預後指標 (age-adjusted international prognostic index)¹。

關於原發性甲狀腺淋巴瘤的治療，2016 年版 Williams 內分泌學教科書提出幾個簡單的原則¹，摘譯如下，以供參考：

(一) 以大範圍減積手術 (surgical debulking) 切除原發性甲狀腺淋巴瘤，一般而言，是不合適也沒有須要，但小的淋巴瘤經常 (often) 在一開始時會像治療原發性甲狀腺癌一樣而被切除。有些較惰性的淋巴瘤或許必須 (may be necessary) 加上額外的放射治療¹，對於此一論點，NCCN 在 2017 年第一版 (National comprehensive cancer network, version 1, 2017) 中有較詳細的描述，在第一或第二期非胃部 (nongastric) MALT

淋巴瘤，病人接受手術切除腫瘤後，若腫瘤邊緣沒有完全乾淨時，考慮加上放射治療。

(二) 對於高侵襲性 (high grade) 的 B 細胞淋巴瘤，目前標準的治療是化學治療合併 rituximab (抗 CD-20 的單株抗體，chimeric human-mouse anti-CD20 monoclonal antibody)¹。而化學治療則應以 anthracycline 為主的配方 (anthracycline-based regimen)，通常是每三個星期接受一次 CHOP 配方 (cyclophosphamide、doxorubicin、vincristine 及 prednisone)，一般是 4 至 6 個療程 (4 to 6 cycles)¹。

(三) 對於局部侵襲性的淋巴瘤，在引進合併使用 rituximab 與化學治療之前的年代，通常是採用化學治療合併放射治療。相較於只用放射治療，化學治療合併放射治療可減少遠處復發。而單獨使用放射治療應只用於不能接受化學治療的年紀大長者，因為三分之一的病人可能在一年內發生遠處復發。

(四) 在準確的分期後，若 MALT 淋巴瘤只是局部性的，甲狀腺全切除或局部性放射治療或許是足夠的 (may be adequate) 治療方法。放射治療方法通常是每週五天，每次 2Gy，總劑量可達 30-40Gy。但若 MALT 淋巴瘤是屬於擴散性的，可以考慮 (can be proposed) 化學治療合併放射治療¹。

由於 DLBCL 及 MALT 淋巴瘤是兩種最常見的甲狀腺淋巴瘤亞型，2013 年臨床內分泌及代謝醫学期刊 JCEM 的一篇回顧性文獻針對兩者異同做一比較²，其中也有提到治療建議，編譯如表四。

結 論

原發性甲狀腺淋巴瘤是一種好發於患有慢性甲狀腺炎病人的惡性腫瘤，臨床表現常以快速長大或逐漸長大的甲狀腺結節來表現，超音波通常可見低回音或非常低回音如假性囊腫般的結節或瀰漫性病灶，病灶後方的增強高回音帶常可做為診斷時之參考；然而，即使經驗豐富的病理醫師有時也難以透過細針吸引細胞學檢查得到確定診斷，但若配合臨床上強烈懷疑的證據應可作為輔助之用；該用手術切除或

表四：比較 DLBCL 及 MALT 淋巴瘤之異同

	DLBCL	MALT 淋巴瘤
盛行率	>50%	10-23%
臨床表現	較具侵襲性	較不具侵襲性
治療	合併放射治療及化學治療	局部性，放射治療 擴散性，合併放射治療及化學治療
5 年疾病特异性存活率 (5-yr disease-specific survival rates)	71-75%	96-100%

(編譯自參考資料 2 之表二)

開刀式切片取得病灶或者使用粗針切片以便確定診斷，則須視各專家們所制訂之診斷治療流程及各家醫療中心之配備而有所不同；若能正確診斷淋巴瘤亞型及分期，配合適當之治療，應有較好的預後，然而，也可能因為甲狀腺淋巴瘤的不均質性本質 (heterogeneous nature) 而有所變化²¹。由於病例罕見且細針吸引細胞學檢查不易完全診斷，因此詳細病史及身體檢查配合超音波偵測及臨床上細心追蹤，或許可增加診斷率。

誌謝

感謝成大醫學中心外科黃士銘教授及洪崇傑主任對於本論文之指導。感謝成大醫學中心病理科張孔昭教授於病理學之協助與指導。

參考文獻

- Schlumberger MJ, Filetti S, Alexander EK, Hay ID. Nontoxic diffuse goiter, nodular thyroid disorders, and thyroid malignancies. In: Melmed S, Polonsky KS, Larsen PR, Kronenberg HM, eds. *Williams Textbook of Endocrinology*. 13th ed. Philadelphia, Pennsylvania: Saunders Co; 2016; 449-88.
- Stein SA, Wartofsky L. Primary thyroid lymphoma: a clinical review. *J Clin Endocrinol Metab* 2013; 98:3131-8.
- 張天鈞。甲狀腺及副甲狀腺細胞學。第二版。台北：大圖書有限公司，2015；64-70。
- Sharma A, Jasim S, Reading CC, et al. Clinical presentation and diagnostic challenges of thyroid lymphoma: a cohort study. *Thyroid* 2016; 26: 61-7.
- 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. *Br J Haematol* 2011; 153: 236-43.
- Chen YK, Lin CL, Cheng FT-F, Sung FC, Kao CH. Cancer risk in patients with Hashimoto's thyroiditis: a nationwide cohort study. *Br J Cancer* 2013; 109: 2496-501.
- Jameson JL, Mandel SJ, Weetman AP. Disorders of the Thyroid Gland. In: Kasper DL, Fauci AS, Hauser SL, Longo DL, Jameson JL, Loscalzo J, eds. *Harrison's Principles of Internal Medicine*. 19th ed. New York: McGraw-Hill Medical Co; 2015; 2283-308.
- Matsuzuka F, Miyauchi A, Katayama S, et al. Clinical aspects of primary thyroid lymphoma: diagnosis and treatment based on our experience of 119 cases. *Thyroid* 1993; 3: 93-9.
- Ota H, Ito Y, Matsuzuka F, et al. Usefulness of ultrasonography for diagnosis of malignant lymphoma of the thyroid. *Thyroid* 2006; 16: 983-7.
- Lu JY, Lin CW, Chang TC, Chen YC. Diagnostic pitfalls of fine-needle aspiration cytology and prognostic impact of chemotherapy in thyroid lymphoma. *J Formos Med Assoc* 2001; 100: 519-25.
- Wu SY, Chu CH, Duh QY, Hsieh CB, Yu JC, Shih ML. Management for primary thyroid lymphoma: experience from a single tertiary care centre in Taiwan. *Formosan J Surg* 2016; 49: 201-7.
- Xia Y, Wang L, Jiang Y, Dai Q, Li X, Li W. Sonographic appearance of primary thyroid lymphoma-preliminary experience. *PLoS One* 2014; 9: e114080.
- Sangalli G, Serio G, Zampatti C, Lomuscio G, Colombo L. Fine needle aspiration cytology of primary lymphoma of the thyroid: a report of 17 cases. *Cytopathology* 2001; 12: 257-63.
- Cha C, Chen H, Westra WH, Udelsman R. Primary thyroid lymphoma: Can the diagnosis be made solely by fine-needle aspiration? *Ann Surg Oncol* 2002; 9: 298-302.
- Gupta N, Nijhawan R, Srinivasan R, et al. Fine needle aspiration cytology of primary thyroid lymphoma: a report of ten cases. *Cytojournal* 2005; 2: 21.
- Morgen EK, Geddie W, Boerner S, Bailey D, Santos GC. The role of fine-needle aspiration in the diagnosis of thyroid lymphoma: a retrospective study of nine cases and review of published series. *J Clin Pathol* 2010; 63: 129-33.
- Dustin SM, Jo VY, Hanley KZ, Stelow EB. High sensitivity and positive predictive value of fine-needle aspiration for uncommon thyroid malignancies. *Diagn Cytopathol* 2012; 40: 416-21.
- Boonyaarunnate T, Olson MT, Ali SZ. Impact of flow cytometry in thyroid cytopathology. *Acta Cytol* 2013; 57: 562-6.
- Stacchini A, Pacchioni D, Demurtas A, et al. Utility of flow cytometry as ancillary study to improve the cytologic diagnosis of thyroid lymphomas. *Cytometry B Clin Cytom* 2015; 88: 320-9.
- Stacchini A, Demurtas A, Aliberti S. Extranodal lymphoproliferative processes and flow cytometry. *Acta Cytol* 2016; 60: 315-25.
- Walsh S, Lowery AJ, Evoy D, Mcdermott EW, Prichard RS. Thyroid lymphoma: recent advances in diagnosis and optimal management strategies. *Oncologist* 2013; 18: 994-1003.

Primary Thyroid Lymphoma – A Case Report

Wei-Hsin Hsu¹, I-Min Pan¹, Yun-Chih Jung², Ka-EE Ling¹, Liang-Wu Chen¹,
Yi-Chang Tsai², Haw-Chiao Yang³, and Chiang-Chin Tsai⁴

*¹Department of Internal Medicine, ²Pathology, ³Radiology, ⁴Surgery,
Tainan Sin-Lau Hospital, Tainan, Taiwan*

Thyroid lymphomas are rare, accounting for less than 2% of thyroid malignancies. We report a rare case of a 54-year-old female patient presenting with right neck enlargement and subsequent subtotal thyroidectomy showing lymphoma in the left lobe of thyroid. The patient presented initially with neck enlargement and dysphagia. Physical examination revealed a goiter measuring about 2 cm over the right anterior neck. Thyroid function test was normal. Ultrasonography of thyroid revealed multiple hypoechoic lesions bilaterally, with the largest measuring 19mm in the right lobe. Fine needle aspiration revealed follicular lesions. The patient underwent right total lobectomy, with pathology showing Hashimoto's thyroiditis, and left subtotal lobectomy, showing a 2 cm tan gray lesion with histopathology consistent with malignant lymphoma, diffuse large B-cell type. The patient recovered very well post-operatively, and was referred to hematology for further evaluation and treatment. (J Intern Med Taiwan 2017; 28: 98-107)