

抗原性^[6],且在渗透处理过程中可能出现解交联的现象。多聚甲醛本身的透膜作用较弱,不进行渗透,抗体很难进入细胞(图2 A1-1)。作为有机溶剂的甲醇和丙酮,固定细胞的原理是使蛋白变性沉淀在原位^[7]。经甲醇、丙酮和丙酮与甲醇1:1混合液固定的膜蛋白EGFR表现出信号的不连续性,可能是由于脂溶性固定剂破坏了膜结构(图1D、E)。用相对温和的多聚甲醛固定细胞,维持了细胞结构,再用甲醇处理,使蛋白变性沉淀,经温和透膜的0.04% saponin渗透,去除非特异性结合,胞膜蛋白结构保存最为完好,信号也较强(图1 C2)。

Saponin和TritonX-100均属于非离子型表面活性剂,可以提高真核细胞膜的通透性,相比于TritonX-100,使用saponin完好地保存了质膜的结构(图1 C2)。但是,对核膜的透化效果较差,抗体不能充分进入细胞核与抗原结合,从而使核定位信号减弱并在免疫荧光过程中影响EGFR内吞后的核定位效果观察(图2 A2-1、A3-1,图3 B2-1、B3-1,图4 C2-1、C3-1,图5 D2-1、D3-1,图6 E2-1、E3-1)。

综上所述,免疫荧光需要根据目标蛋白的特性,反复验证寻找一种合理的固定和渗透方案,以反映真实的实验结果,同时注意以下几点:(1)保持细胞或组织形态结构的完整性;(2)保持抗原原有

的定位;(3)在前两者的基础上充分渗透以暴露抗原,利于抗体与抗原结合。通过对不同条件进行比较,最终确定一种最适宜目标蛋白的免疫荧光条件。

参考文献:

- [1] Paez J G, Janne P A, Lee J C, et al. EGFR mutations in lung cancer: correlation with clinical response to gefitinib therapy[J]. Science, 2004,304(5676): 1497
- [2] Liang W, Zhang Y, Kang S, et al. Impact of EGFR mutation status on tumor response and progression free survival after first-line chemotherapy in patients with advanced non-small-cell lung cancer: a meta-analysis[J]. J Thorac Dis, 2014,6(9): 1239
- [3] Serrano M J, Ortega F G, Alvarez-Cubero M J, et al. EMT and EGFR in CTCs cytokeratin negative non-metastatic breast cancer [J]. Onco-target, 2014,5(17): 7486
- [4] Boeckx C, Weyn C, Vanden Bempt I, et al. Mutation analysis of genes in the EGFR pathway in head and neck cancer patients: implications for anti-EGFR treatment response[J]. BMC Res Notes, 2014,7: 337
- [5] Henriksen L, Grandal M V, Knudsen S L, et al. Internalization mechanisms of the epidermal growth factor receptor after activation with different ligands[J]. PLoS One, 2013,8(3): e5814
- [6] 范瑾瑾, 骆宁, 董秀清, 等. 不同固定剂在激光共聚焦荧光技术中的效果评价[J]. 中山大学学报(医学科学版), 2009,30(5): 600
- [7] 林哲绚, 罗红军, 李慧, 等. 免疫荧光技术中不同固定剂对细胞p65核移位观察效果的影响[J]. 山西医药杂志, 2012,41(3): 211

(2014-10-12 收稿)

文章编号 1006-8147(2015)03-0267-02

个案报道

原发性甲状腺淋巴瘤1例报道

李静敏, 王华庆

(天津医科大学肿瘤医院淋巴瘤内科, 国家肿瘤临床医学研究中心, 天津市“肿瘤防治”重点实验室, 天津300060)

关键词 甲状腺淋巴瘤; 恶性肿瘤; 桥本甲状腺炎

中图分类号 R581

文献标志码 B

原发性甲状腺淋巴瘤(PLT)是一种起源于甲状腺内淋巴细胞的恶性肿瘤,甚为少见,约占甲状腺恶性肿瘤的2%~5%,占结外淋巴瘤的2.5%~7.0%^[1]。临床症状与体征缺乏特征性,确诊常常依赖于术后病理检查,术前易误诊为桥本甲状腺炎(HT)、甲状腺其他疾病或漏诊。本文以1例甲状腺淋巴瘤为例,对该疾病的发病机制、组织学类型、诊断、治疗

及预后进行探讨。

1 病历资料

患者,女性,52岁,主因“乏力、盗汗,体检发现甲状腺肿大1月余”于2013年7月14日入院。查体:甲状腺左叶可触及肿大结节,质韧偏硬,无触痛、压痛,活动度欠佳。辅助检查:FT3 3.02 pmol/L、FT4 4.37 pmol/L、TSH 15.43 mIU/L、Anti-TG 98.84 IU/L、Anti-TPO>111.68 IU/L。甲状腺彩超示:甲状腺左叶实性肿物——考虑(1)不典型结节性甲状腺肿;

作者简介 李静敏(1990-),女,硕士在读,研究方向:淋巴瘤内科学;
通信作者:王华庆, E-mail:huaqingw@163.com。

(2)癌待除外(TI-RADS 4a 级)。甲状腺右叶结节--考虑结节性甲状腺肿(TI-RADS 2 级)。腹部彩超示:左侧腹股沟多发肿大淋巴结--考虑淋巴类肿物可能性大;上腹腹腔、腹膜后、左侧髂脉管区多发肿大淋巴结--考虑淋巴类肿物可能性大。胸部 CT 平扫未见异常。行左甲状腺肿物切除术,术中见甲状腺肿物边界不清,术中冰冻病理示:左侧甲状腺组织破坏、淋巴组织增生,淋巴瘤可能性大。术后病理示:(左甲)弥漫大 B 细胞淋巴瘤,非生发中心来源。免疫组化示:CD10“-”、CD20“+”、CD79a“+”、CD3“-”、CD5“-”、CD30“-”、bcl-6“-”、MUM-1“+”。B 超及病理结果见图 1 和图 2。患者术后转入淋巴瘤内科治疗,骨髓活检示:送检少量骨髓组织增生大致正常,粒红巨三系细胞增生,未见异型淋巴细胞增多,未见寄生虫、真菌感染及肉芽肿形成,未见转移瘤。融合基因重排示:IGH“+”、IGK“-”、TCR“-”、TCTB“-”。综合病理及影像学结果,该患者诊断为甲状腺淋巴瘤,ⅢE 期 B,行利妥昔单抗+CHOP 方案化疗 6 周期。随访至今 1 年余无复发。

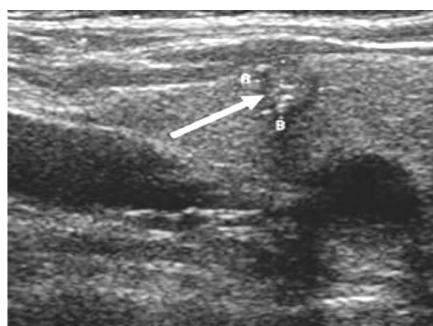


图 1 患者甲状腺 B 超影像

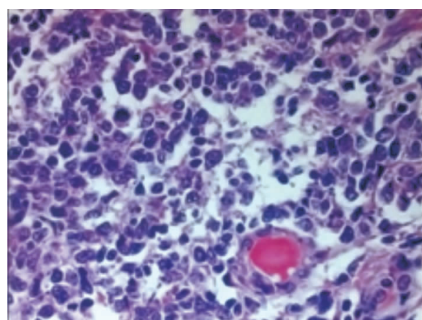


图 2 (左甲)弥漫大 B 细胞淋巴瘤(HE ×400)

2 讨论

PLT 是少见的恶性肿瘤,多以甲状腺出现迅速增大的包块而就诊,可伴有全身症状(又称 B 症状),如发热、盗汗、体质量减轻,也可有因肿块压迫气管、食管、喉返神经等组织而出现相应症状。多发生于平均年龄为 60 岁的老年患者,男女比例约为 1:3^[2]。据统计,HT 患者罹患甲状腺淋巴瘤的危险系

数比普通人高 40~80 倍^[3]。推测 HT 的活跃淋巴细胞,在抗原长期刺激下,导致 B 细胞克隆增生而发生淋巴瘤^[4]。大部分 PLT 患者甲状腺功能下降,但也存在甲状腺功能正常的情况^[5]。

PLT 有多种组织学类型。常见的有弥漫大 B 细胞淋巴瘤(DLBCL),约占 PLT 的 66%^[6]。黏膜相关组织淋巴瘤(MALT),该组织学类型对治疗反应较好,5 年疾病特异生存率大于 95%^[7]。滤泡淋巴瘤(FL),其预后较 MALT 差,但较 DLBCL 预后好,5 年疾病特异生存率为 87%^[6]。

原发性甲状腺淋巴瘤患者临床症状及体格检查缺乏特异性,超声及 CT 或 MRI 等影像学检查不能确诊原发性甲状腺淋巴瘤。细针穿刺(FNA)可以提高该病诊断的准确率^[8],但由于 PLT 与 HT 组织学表现类似,诊断敏感性较低,因此不作为确诊首选。免疫组织化学染色、分子生物技术可以提高 FNA 在诊断原发性甲状腺淋巴瘤时的准确度。此外,F-18 脱氧葡萄糖(FDG)-PET 近年来已经成为一个包括原发性甲状腺淋巴瘤在内的淋巴瘤的重要诊断方法,并且可以评估肿瘤分期^[9]。手术切取活检,行病理检查是诊断该病的金标准。

目前,化疗或化疗联合放疗是该病的主要治疗手段。有学者认为手术主要目的是协助明确诊断,术式应以切取活检为主^[10],对于病变局限在腺体内、恶性度低、I~II 期患者,手术多可以彻底切除病变,因此对这一类病例可采取彻底切除病变的手术方式。化学治疗,最常采用 CHOP(环磷酰胺、阿霉素、长春新碱、泼尼松)方案。患者对该方案的耐受性较好,取得了满意的疗效^[11]。自利妥昔单抗上市后,采用 R-CHOP 方案治疗 PLT,其疗效得到了进一步提高。放疗可作为早期原发甲状腺淋巴瘤的治疗方法,对于 I~II 期的患者,局部放疗疗效显著^[12],尤其是 MALT 淋巴瘤。放疗的靶区包括颈部和上纵隔,放疗剂量为 30~50 Gy。

原发性甲状腺淋巴瘤预后与肿瘤范围、病理学类型及年龄相关。(1)肿瘤的范围:侵犯甲状腺周围组织或有淋巴结转移者预后相对较差^[12]。该病例为ⅢE 期 B 患者,目前随访 1 年余无复发,有待继续随访。(2)病理学类型:该患者病理类型为 DLBCL,该类型 5 年疾病特异生存率为 75%^[13]。(3)年龄:有文献报道,65 岁以下 5 年生存率为 77%,而 65 岁以上 5 年生存率却只有 32%^[14]。该患者 52 岁,预计其预后较好。除上述因素与预后相关外,目前临床上最常用的是国际预后指数(international prognostic

(下转第 274 页)

- 损伤的干预[J]. 中华劳动卫生职业病杂志, 2013,31(3):178
- [10] Buckstein R, Kerbel R, Cheung M, et al. Lenalidomide and metronomic melphalan for CMML and higher risk MDS: A phase 2 clinical study with biomarkers of angiogenesis[J]. *Leuk Res*, 2014, 38(7):756
- [11] Tan H, Chen H, Xu C, et al. Role of vascular endothelial growth factor in angiodyplasia: an interventional study with thalidomide[J]. *Gastroenterol Hepatol*, 2012,27(6):1094
- [12] Knobloch J, Jungeck D, Koch A. Apoptosis induction by thalidomide: critical for limb teratogenicity but therapeutic potential in idiopathic pulmonary fibrosis[J]. *Curr Mol Pharmacol*, 2011,4(1):26
- [13] Lee S M, Hackshaw A. A potential new enriching trial design for selecting non-small-cell lung cancer patients with no predictive biomarker for trials based on both histology and early tumor response: further analysis of a thalidomide trial [J]. *Cancer Med*, 2013, 2(3):360
- [14] Liu Y, He S, Ding Y, et al. The efficacy and safety of thalidomide-based therapy in patients with advanced non-small cell lung cancer: a meta-analysis[J]. *Contemp Oncol (Pozn)*, 2014,18(1):39
- [15] Zahran M A, Abdin Y G, Osman A M. Synthesis and evaluation of thalidomide and phthalimide esters as antitumor agents [J]. *Arch Pharm (Weinheim)*, 2014,347(9):642
- [16] Lei W, Zhou K S, Li Y F. Application of lenalidomide in chronic lymphocytic leukemia[J]. *Zhongguo Shi Yan Xue Ye Xue Za Zhi*, 2014, 22(2):565
- [17] Frankel H, Sharon V, vleugels R A, et al. lower-dose thalidomide therapy effectively treats cutaneous lupus erythematosus but is limited by neuropathic toxicity[J]. *Int J Dermatol*, 2013,52(11):1407
- [18] Rigante D, La Torre F, Calcagno G A. Clinical response to thalidomide and colchicine in two siblings with Behcet's disease carrying a single mutated MEFV allele[J]. *Rheumatol Int*, 2012,32(6):1859
- [19] Druhorton M R, Hallowell. Revisiting thalidomide:fighting with caution against idiopathic pulmonary fibrosi[J]. *Drugs Today (Barc)*, 2012,48(10):661
- [20] Zhao L, Xiao K, Wang H, et al. Thalidomide has a therapeutic effect on interstitial lung fibrosis:evidence from in vitro and in vivo studies [J]. *Clin Exp Immunol*, 2009,157(2):310
- [21] Tseng C M, Hsiao Y H, Su V Y. The suppression effects of thalidomide on human lung fibroblasts:cell proliferation,vascular endothelial growth factor release,and collagen production[J]. *Lung*, 2013, 191(4):361
- [22] 杨渭临,章琳,张王刚,等. 沙利度胺治疗老年肺间质纤维化 38 例分析[J]. *陕西医学杂志*, 2011,40(1):91

(2014-09-12 收稿)

+++++

(上接第 268 页)

index,IPI),李庆等^[15]认为,IPI 不同的非霍奇金淋巴瘤患者,其生存率具有明显差异。

参考文献:

- [1] 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
- [2] Ha C S, Shadle K M, Medeiros L J, et al. Localized non-Hodgkin lymphoma involving the thyroid gland[J]. *Cancer*, 2001, 91(4): 629
- [3] Yeshvanth S K, Lakshminarayana K P, Upadhyaya V S, et al. Primary thyroid lymphoma arising from Hashimotos thyroiditis diagnosed by fine needle aspiration cytology [J]. *J Cancer Res Ther*, 2012, 8(1): 159
- [4] Motoi N, Ozawa Y. Malignant T-cell lymphoma of the thyroid gland associated with Hashimoto's thyroiditis[J]. *Pathol Int*, 2005, 55(7): 425
- [5] Stein S A, Wartofsky L. Primary thyroid lymphoma: a clinical review [J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2013, 98(8): 3131
- [6] Graff-Baker A, Roman S A, Thomas D C, et al. Prognosis of primary thyroid lymphoma: demographic, clinical, and pathologic predictors of survival in 1 408 cases[J]. *Surgery*, 2009, 146(6): 1105
- [7] Hwang Y C, Kim T Y, Kim W B, et al. Clinical characteristics of primary thyroid lymphoma in Koreans[J]. *Endocr J*, 2009, 56(3): 399
- [8] Vigliar E, Caleo A, Vitale M, et al. Early cytological diagnosis of extranodal stage I, primary thyroid Non-Hodgkin lymphoma in elderly patients.Report of two cases and review of the literature[J]. *BMC Surg*, 2013, 13(Suppl 2): S49
- [9] Basu S, Li G, Bural G, et al. Fluorodeoxyglucose positron emission tomography (FDG-PET) and PET/computed tomography imaging characteristics of thyroid lymphoma and their potential clinical utility[J]. *Acta radiol*, 2009, 50(2): 201
- [10] 张毅,梁刚. 原发性甲状腺淋巴瘤的诊断与治疗—附 9 例报告 [J].*内蒙古中医药*, 2014, 33(6): 104
- [11] Dibiase S J, Grigsby P C, Guo C, et al. Outcome analysis for stage IE and IIE thyroid lymphoma[J]. *Am J Clin Oncol*, 2004, 27(2): 178
- [12] Sakorafas G H, Kokkoris P, Farley D R. Primary thyroid lymphoma (correction of lypoma): diagnostic and therapeutic dilemmas [J]. *Surg Oncol*, 2010, 19(4): e124
- [13] Niitsu N, Okamoto M, Nakamura N, et al. Clinicopathologic correlations of stage IE/IIE primary thyroid diffuse large B-cell lymphoma[J]. *Ann Oncol*, 2007, 18(7): 1203
- [14] Onal C, Li Y X, Miller R C, et al. Treatment results and prognostic factors in primary thyroid lymphoma patients: a Rare Cancer Network study[J]. *Ann Oncol*, 2011, 22(1): 156
- [15] 李庆,李里香.弥漫性大 B 细胞淋巴瘤的研究进展[J].*江西医学院学报*, 2009(11): 117

(2014-11-22 收稿)