

doi:10.3971/j.issn.1000-8578.2014.01.020

• 病例报道 •

# 甲状腺神经内分泌癌伴微小乳头状癌 个案分析

孙荣昊<sup>1,2</sup>, 李超<sup>2</sup>, 樊晋川<sup>2</sup>, 李晓霞<sup>2</sup>

关键词: 甲状腺; 神经内分泌癌; 乳头状癌

中图分类号: R736.1 文献标识码: D

## 0 引言

分化型甲状腺癌(differentiated thyroid carcinoma, DTC)占甲状腺癌的90%以上<sup>[1]</sup>, 其生存率大约为85%~90%<sup>[2]</sup>。甲状腺乳头状癌(papillary thyroid carcinoma, PTC)又为DTC的主要组织学类型, PTC起源于内胚层的滤泡细胞, 能够分泌甲状腺球蛋白和甲状腺素。然而与全身其他部位的神经内分泌癌相同, 原发于甲状腺的神经内分泌癌则较为罕见, 其主要组织类型为髓样癌(medullary thyroid cancer, MTC)。MTC主要起源于神经脊上鳃后体的滤泡旁细胞, 能分泌降钙素及其他一些肽类激素。尽管两种肿瘤的胚胎学起源不尽相同, 但事实上仍有一些罕见特例存在, 一些MTC就同时伴随有滤泡细胞来源的肿瘤(如PTC)。本文报道1例甲状腺右叶为神经内分泌癌, 而其左叶为微小乳头状癌的双叶双病变混合类型的病例。并对此类病例的发病机制及相关治疗问题进行讨论。

## 1 病例资料

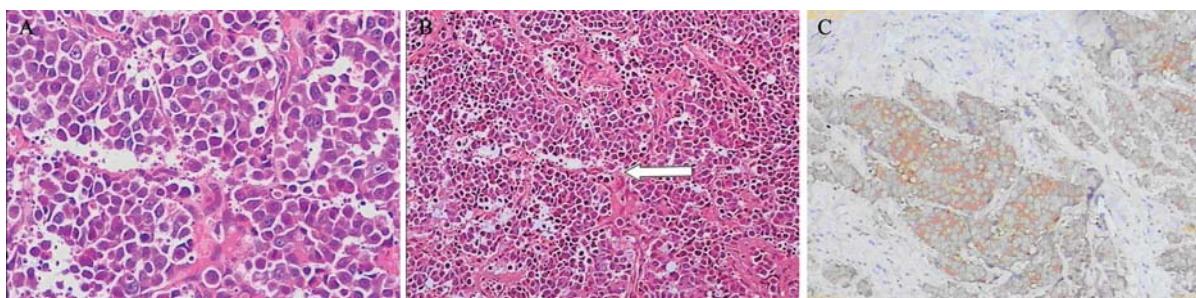
患者, 男, 62岁。于2月前无明显诱因发现右颈部约2 cm×1.5 cm大小肿块, 无疼痛、声嘶、呼吸困难、咯血等症状。自觉肿块进行性增大, 于当地医院行颈部彩色B型超声检查示: 甲状腺右叶实质性占位, 约2.7 cm×4.0 cm。左侧甲状腺及峡部未见明显异常。后于四川省人民医院行细胞学穿刺活检示: 甲状腺右叶见有核异型细胞团, 考虑上皮源性肿瘤, 倾向恶性。遂来我院就诊, 门诊以“甲状腺肿瘤”收入我科。患者自患病以来, 精神食欲可, 大小便正常, 体重无明显变化。查体: 颈软无抵抗, 颈静脉无怒张, 甲状腺右叶扪

及大小约3.0 cm×4.0 cm的肿块, 质硬, 随吞咽活动度差, 边界欠清, 左侧甲状腺未扪及明显肿大, 气管左偏, 双侧颈、锁骨上及腋下未触及肿大的浅表淋巴结。我院辅助检查中颈部彩色B型超声显示: 甲状腺右叶下极区域团块, 考虑恶性病变, 右侧颈部淋巴结增大, 较大者约1.6 cm×0.4 cm。细胞学穿刺结果显示: 甲状腺右叶穿刺物血块中查见散在分布的上皮样细胞团伴坏死, 疑为恶性, 未见甲状腺滤泡, 右颈前包块穿刺涂片上查见肿瘤细胞倾向低分化的癌细胞。颈部CT显示: 肿瘤侵及胸锁乳突肌及食管等重要结构, 邻近颈总动脉, 边界不清。实验室检查、全身骨扫描、纤微支气管镜及胃镜等均未见明显异常。根据上述临床特征, 查体及辅助检查结果初步诊断为甲状腺癌。手术方式采用全麻下行甲状腺近全切除术+中央区(VI区)及右颈侧区(II~IV区)淋巴结清扫术+喉返神经探查术。术中肉眼见: 甲状腺右叶质硬肿块, 约6.0 cm×4.0 cm, 边界欠清, 气管明显左偏, 肿块将颈鞘向上推挤并侵犯食管、椎前筋膜及颈深筋膜, 肿瘤包裹喉返神经, 右侧气管食管沟见0.5 cm~1.0 cm质硬肿大淋巴结, 且淋巴结与肿块有融合, 甲状腺左叶未扪及明显肿块。切除右叶时我们注意分离保护了与肿瘤紧密粘连的颈鞘内容物, 但由于右侧喉返神经被肿瘤包裹无法分离, 遂将其连同肿瘤一并切除, 同时行VI和II~IV区淋巴结清扫, 手术范围下达锁骨下动脉, 深面达椎前筋膜及食管浆膜层。峡部及左叶在行近全切除术时保留了部分背膜组织、左侧上下两枚甲状旁腺及喉返神经。整个手术过程中均主动分离甲状腺上、下动静脉和甲状腺中静脉。术中右叶肿块冰冻示: 甲状腺高度恶性肿瘤。术后石蜡病理检查示: 右叶肿块为高度恶性肿瘤, 结合免疫组织化学染色后诊断为神经内分泌癌, 见图1, 左叶查见微小乳头状癌(直径约0.5 cm), 见图2。期间进行对症支持治疗, 于

收稿日期: 2012-11-02; 修回日期: 2013-04-03

作者单位: 1.646000四川泸州, 泸州医学院附属医院肿瘤科; 2.四川省肿瘤医院头颈肿瘤外科

作者简介: 孙荣昊(1987-), 男, 硕士, 住院医师, 主要从事头颈肿瘤综合治疗的研究



A: HE $\times$ 200; B: HE $\times$ 100, the part of white arrow to instruct in figure B is that place magnified in figure A; C: syn+, IHC $\times$ 100

图1 甲状腺右叶神经内分泌癌组织HE、免疫组织化学染色

Figure1 Tissue specimens from the right lobe of thyroid gland which has the features of Neuroendocrine carcinoma were stained with Hematoxylin, Eosin immunohistochemistry staining

术后一周、三月行剂量为30 mci的<sup>131</sup>I治疗，总剂量60 mci。并采用终身服用左甲状腺素片100  $\mu$ g/d进行甲状腺素替代与TSH的抑制治疗。现患者已于术后三月、半年、一年进行了门诊随访，有声嘶，无手脚麻木等并发症，颈部活动自如，其血清甲状腺素、降钙素及生化等血清学检查均未见异常，颈部B型超声示术后改变，未见确切占位，胸片阴性，患者恢复良好。

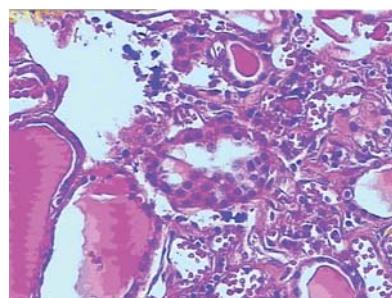


图2 甲状腺左叶微小乳头状癌HE染色( $\times$ 100)

Figure2 Tissue specimens from the left lobe of thyroid gland which is Papillary thyroid carcinoma were stained with Hematoxylin and Eosin staining ( $\times$ 100)

## 2 讨论

### 2.1 发生机制

一直以来对于甲状腺癌的发病机制尚不清楚，目前认为其主要与促甲状腺激素(thyroid stimulating hormone, TSH)的过度分泌、体内外的电离辐射以及原癌基因通过点突变、错位及重排而被激活等因素相关。随着对发病机制的探索，有研究<sup>[3]</sup>发现一种特殊的原癌基因RET的变化可以使甲状腺肿瘤之间出现转化，当其出现点突变和重排时可分别作用于MTC和PTC发生过程中的络氨酸激酶途径而改变其分化方向，同时临幊上也确实有极少的原发病例存在MTC和PTC/FTC共存的情况。由此Apel等<sup>[4]</sup>首次提出了混合型甲状腺癌的概念，进而有学者<sup>[5]</sup>提出这种不同类型甲状腺癌共存的关系可

以进一步分为三类：两类肿瘤分处不同的腺叶（本文病例）；两类肿瘤紧邻；两类肿瘤的细胞相互渗透。但是出现这种共存现象的机制仍未明朗，如果根据早前提出的干细胞理论，则鳃后体最有可能是干细胞的胚胎学来源，因为鳃后体能分化成为滤泡细胞和滤泡旁细胞，相应的这些混合性甲状腺癌细胞在甲状腺球蛋白和降钙素上均有免疫反应性。然而Volante等<sup>[6]</sup>却认为这种混合性癌并非由单一的干细胞分化而来，原因如前所述，即在MTC中RET发生点突变，而在PTC中RET发生的是基因重排，且肿瘤细胞有杂合现象的缺如和X染色体的缺失。Rossi等<sup>[7]</sup>的研究进一步显示这种共存的混合性甲状腺癌中MTC肿瘤中主要突变的是RET基因，而在PTC中则主要是BRAF基因。总之，目前对于这种共存现象究竟是偶然个案还是存在肿瘤发生过程中的某种必然机制还不明确，仍有待进一步研究证实。

### 2.2 治疗原则

甲状腺神经内分泌癌（如MTC）伴随分化型甲状腺癌（如PTC/FTC）的病例较为罕见，故对其治疗目前尚无统一的方案，但由于后者的预后较前者好，故目前主要参照前者的治疗策略。在具有神经内分泌功能的MTC中约有70%~80%为散发型甲状腺髓样癌（SMTC），20%~30%为遗传性甲状腺髓样癌（HMTc），MTC对于放射性碘消融术、体外放疗及化疗均不敏感，所以手术治疗仍作为主要的治疗手段。因HMTc相较于SMTC有着更高比例的多灶性病变，故就病变的切除范围而言，对于HMTc行甲状腺全切术基本达成共识。但对于SMTC的患者，当病灶仅限于一侧腺叶时，切除范围尚存争议。国外研究认为SMTC依然有10%~20%的患者存在多灶性，故主张全切术<sup>[8-10]</sup>，国内研究则认为行单侧腺叶加峡叶切除术即可<sup>[11]</sup>。另对淋巴结清扫的范围而言，因为约50%的MTC患者在

确诊时出现了淋巴结转移且大部分位于中央区淋巴结<sup>[8-9]</sup>，因此现主张至少行中央区淋巴结清扫，当术中发现或术前检查证实存在淋巴结转移者，则应加做颈侧区淋巴结清扫。

### 2.3 本例患者的治疗

本例患者并无特殊的神经内分泌亢进的表现，术前我们进行了颈部B型超声和细胞学穿刺活检(fine needle aspiration cytology, FNAC)等相关辅查，因FNAC的阳性预测值可达94.4%<sup>[12]</sup>，故我们认为无论何种类型的甲状腺癌术前均应推荐使用。完善相关辅查后，我们通过综合评价病情考虑本例属于高危组患者<sup>[13-14]</sup>，按照AJCC第7版(2010)甲状腺癌国际TNM分期属T4bN1bM0。这里必须指出，正确的进行分期和危险度分级对于患者的个性化治疗显得十分重要。而要做到正确的分期和分度就要在治疗前完善必要的辅助检查，因为当肿瘤侵犯到包膜外至气管或者食管时，手术完全切除肿瘤的难度会加大，从而治疗方案也需要做出相应调整。术式上我们选择了甲状腺近全切除术+中央区(Ⅵ区)及右颈侧区(Ⅱ~Ⅳ区)淋巴结清扫术+喉返神经探查术。该种术式的选择是在综合考虑了患者术后的生存质量、器官功能及并发症等问题后做出的，术后患者有声嘶，但无明显低钙血症，余一般情况可，恢复良好。考虑到患者具备诸多高危因素且右叶为神经内分泌癌，虽于术中完整切除了肿块并进行了区域淋巴结清扫，但并不能排除有微小残留病灶的可能，故我们术后运用了放射性<sup>131</sup>I(RAI)消融术。结合最近的NCCN指南<sup>[15]</sup>和我国指南<sup>[14]</sup>的推荐剂量，我们采用了术后30 mci，三月后再给予30 mci，总剂量为60 mci，而对于神经内分泌癌是否应该提高治疗剂量，经过检索目前还无文献明确报道。术后通过终身服用左甲状腺素片100 μg/d进行了TSH抑制治疗和替代疗法。通过对患者的随访我们发现，运用手术切除+放射性<sup>131</sup>I(RAI)消融术+TSH抑制治疗的联合治疗方案在治疗MTC合并PTC的本病例中效果较好，患者目前除有声嘶外，其余情况良好，生存质量较好，无明显并发症，但是具体预后还需要更长时间的随访。

综上所述，原发于甲状腺的神经内分泌癌当合并有分化型甲状腺癌时，具体的切除范围多少为宜？<sup>131</sup>I治疗的剂量是否应该提高？TSH治疗抑制时是否应该将TSH抑制到更低？外放射治疗能否作为辅助治疗措施？有相关靶向药物可以运用吗？甚至当甲状腺神经内分泌癌因为高浸润性而

出现广泛粘连或者转移时，是否还运用手术？单纯的减瘤术对该类患者的意义？晚期的患者是否可以采取外放射治疗和化疗进行姑息性治疗？治疗后复查的频率和时间是多少？这些问题都极为关键，希望今后能有相关研究解决这些问题，让这部分患者也能获得正确的、个性化的治疗，从而获得较好的预后。

### 参考文献：

- Schlumberger M, Sherman SI. Approach to the patient with advanced differentiated thyroid cancer[J]. Eur J Endocrinol, 2012, 166(1):5-11.
- Toniatto A, Boschin I, Casara D, et al. Papillary thyroid carcinoma: factors influencing recurrence and survival[J]. Ann Surg Oncol, 2008, 15(5):1518-22.
- Bounacer A, Wicker R, Caillou B, et al. High prevalence of activating ret protooncogene rearrangements, in thyroid tumors from patients who had received external radiation[J]. Oncogene, 1997, 15(11):1263-73.
- Apel RL, Alpert LC, Rizzo A, et al. A metastasizing composite carcinoma of the thyroid with distinct medullary and papillary components[J]. Arch Pathol Lab Med, 1994, 118(11):1143-7.
- Sadow PM, Hunt JL. Mixed medullary-follicular-derived carcinomas of the thyroid gland[J]. Adv Anat Pathol, 2010, 17(4):282-5.
- Volante M, Papotti M, Roth J, et al. Mixed medullary-follicular thyroid carcinoma: Molecular evidence for a dual origin of tumor components[J]. Am J Pathol, 1999, 155(5):1499-509.
- Rossi S, Fugazzola L, De Pasquale L, et al. Medullary and papillary carcinoma of the thyroid gland occurring as a collision tumour: report of three cases with molecular analysis and review of the literature[J]. Endocr Relat Cancer, 2005, 12(2):281-9.
- Lundgren CI, Delbridge L, Learoyd D, et al. Surgical approach to medullary thyroid cancer[J]. Arq Bras Endocrinol Metabol, 2007, 51(5):818-24.
- Gong L, Yi CH, Chen WK, et al. Retrospective Analysis of Pattern of Cervical Lymph Node Metastasis in Differentiated Thyroid Carcinoma[J]. Zhong Liu Fang Zhi Yan Jiu, 2012, 39(1):48-50. [龚龙,易春华,陈文奎,等.分化型甲状腺癌颈淋巴结转移特点的回顾性分析[J].肿瘤防治研究,2012,39(1):48-50.]
- Moo-Young TA, Traugott AL, Moley JF. Sporadic and familial medullary thyroid carcinoma: state of the art[J]. Surg Clin North Am, 2009, 89(5):1193-204.
- Zhang ZX, Li ZJ, Tang PZ, et al. Surgical treatment and prognosis analysis On medullary thyroid carcinoma[J]. Zhonghua Er Bi Yan Hou Tou Jing Wai Ke Za Zhi, 2011, 46(3):209-13. [张再兴,李正江,唐平章,等.甲状腺髓样癌的外科治疗及预后分析[J].中华耳鼻咽喉头颈外科杂志,2011,46(3):209-13.]
- Wang JF, Zhang HM, Xu JP, et al. Value of ultrasonography and 99mTcO<sub>4</sub> imaging in diagnosing thyroid nodules[J]. Jiangsu Yi Yao, 2011, 37(17):2011-3. [王济芳,张海鸣,许建萍,等. B超、99mTcO<sub>4</sub>显像和细针穿刺活检对甲状腺结节的诊断价值[J].江苏医药,2011,37(17):2011-3.]
- Takami H, Ito Y, Okamoto T, et al. Therapeutic strategy for differentiated thyroid carcinoma in Japan based on a newly established guideline managed by Japanese society of thyroid surgeons and Japanese association of endocrine surgeons[J]. World J Surg, 2011, 35(1):111-21.
- Chen JC, Li C, Wang SX, et al. Guidelines for the diagnosis and treatment of differentiated thyroid carcinoma[J]. Zhong Liu Yu Fang Yu Zhi Liao, 2011, 24(1):55-68. [陈建超,李超,王少新,等.分化型甲状腺癌的诊治指南[J].肿瘤预防与治疗,2011,24(1):55-68.]
- NCCN clinical practice guidelines in thyroid carcinoma[S]. Version 1. 2011.

[编辑：周永红；校对：黄园玲]