

· 短篇及病例报道 · doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2016.03.050

2 例甲状旁腺癌的诊治分析

朱朝勇,曹淑琴,李良才,王兴英
(青海红十字医院肿瘤内科,西宁 810000)

[中图分类号] R736.2

[文献标识码] C

[文章编号] 1671-8348(2016)03-0431-02

甲状旁腺癌(parathyroid carcinoma, PTC)是一种临床上较为罕见的恶性内分泌肿瘤。临床表现复杂多样,缺乏特异性,容易发生误诊。本文通过回顾分析本院收治的 2 例 PTC,结合复习国内外文献资料,对 PTC 的临床表现、治疗和预后进行分析讨论,旨在提高医务人员对该疾病的了解和认识。

1 临床资料

病例 1,患者女,24 岁。因持续上腹部疼痛 14 h,伴恶心呕吐、口干、多尿,于 2011 年 5 月 8 日入院。查体:急性痛苦面容,呼吸平稳,甲状腺无肿大。心肺听诊未闻及明显异常。上腹部压痛明显,轻度肌紧张,无反跳痛。门诊腹部超声提示胰腺增大,回声欠均匀,主胰管轻度扩张,盆腔少量积液,双肾结石。实验室检查:白细胞(WBC)计数 13.0×10^9 个/L,中性粒细胞(N)90.6%,血清脂肪酶 $596 \mu\text{L}$,血淀粉酶 $762 \mu\text{L}$,尿淀粉酶 $1\ 064 \mu\text{L}$,碱性磷酸酶 $342 \mu\text{L}$,钙(Ca^{2+}) 3.51 mmol/L ,氯(Cl^-) 122 mmol/L ,钾(K^+) 2.61 mmol/L 。病程中因患者出现双手颤抖,进一步行甲状腺彩超提示:甲状腺右侧叶低回声包块。超声引导下甲状腺包块穿刺病理检查:亚急性甲状腺炎。甲状腺功能检查正常;甲状旁腺激素(parathyroid hormone, PTH) 98.4 pg/mL ,提示甲状旁腺功能亢进(PHPT)。初步诊断:(1)急性胰腺炎;(2)PHPT;(3)亚急性甲状腺炎;(4)水、电解质紊乱,低钾血症、高钙血症、高渗性脱水。经大量补液、补 K^+ 、吗啡止痛、禁饮食、抑制胃酸分泌、鲑降钙素、双膦酸盐制剂等治疗近两周,患者腹痛等症状缓解,血、尿淀粉酶等化验检查恢复正常出院。2012 年 8 月 15 日再次突发中上腹部疼痛入院。化验脂肪酶: $339 \mu\text{L}$,血淀粉酶: $172 \mu\text{L}$,血 Ca^{2+} 3.47 mmol/L ,磷(P^+) 0.69 mmol/L ,PTH 727 pg/mL ;甲状腺 CT 提示甲状腺右侧后缘结节样占位,考虑甲状旁腺肿瘤。考虑诊断:(1)慢性胰腺炎急性发作;(2)甲状旁腺占位合并 PTPH;(3)电解质紊乱;(4)双肾结石。2012 年 9 月 1 日在全身麻醉下行“右侧甲状旁腺肿瘤切除+右侧甲状腺全切+右侧喉返神经解剖术”。术后病理:右侧 PTC,肿瘤侵及包膜、甲状腺组织,脉管瘤栓。术后 PTH 和血 Ca^{2+} 等检查恢复正常出院。2013 年 1 月 15 日患者第 3 次因上腹持续性疼痛以“急性胰腺炎,PTC 术后”住院。上腹部增强 CT 扫描提示胰腺炎表现,脾大,双肾多发结石。甲状腺 CT 扫描提示:右侧甲状旁腺区可见一类圆形结节,增强后轻度强化,考虑 PTC 术后复发。骨密度检测:四肢骨密度减低,脊椎、髋关节无异常。2013 年 2 月 24 日在全身麻醉下再次行“右侧 PTC 根治术+右侧颈部淋巴结清扫术”,手术后病理诊断:(右侧)PTC,脉管内可见癌栓;(颈部淋巴结清扫)可见一癌结节($1.5 \text{ cm} \times 1.0 \text{ cm}$),肌肉组织中见少量癌组织,淋巴结 0/5,术后拟行局部放射治疗,患者拒绝并出院。2014 年 1 月 14 日因“昏睡、四肢抽搐 1 d”入院,急查血 Ca^{2+} 4.03 mmol/L ,血 K^+ 2.93 mmol/L ,甲状旁

腺素大于 $2\ 500 \text{ pg/mL}$,颈部、胸部 CT 扫描:PTC 术后复发,双肺多发转移瘤,考虑 PTC 术后复发并双肺多发转移,高钙血症危象,甲状旁腺素功能亢进危象,转 ICU 抢救 10^+ d 无效,于 2014 年 3 月 3 日因多脏器功能衰竭死亡。

病例 2,患者男,37 岁,因“全身疼痛 2 年余,乏力,间断血尿 1 个月”就诊。患者于 2 年前无明显诱因出现全身骨关节疼痛,劳动时加重,在当地医院诊断为“类风湿性关节炎”,止痛治疗后症状反复,近 1 个月出现行走困难、间断血尿、乏力、口干等症状,于 2011 年 6 月 21 日前来本院诊治。查体:步态呈跛行,精神欠佳。颈部可触及 1 个约 $2.0 \text{ cm} \times 2.5 \text{ cm}$ 包块,边界清、质中、无压痛、可随吞咽上下移动,心肺腹未见明显异常,脊柱叩压痛(+),双下肢无浮肿。行骶髂关节 CT 平扫提示:两侧骶、髂骨骨质疏松;测腰椎及左髋关节骨密度提示:骨质疏松。实验室检查提示:血 Ca^{2+} 3.52 mmol/L , P^+ 0.61 mmol/L ,碱性磷酸酶(AKP) $1\ 194 \text{ U/L}$,PTH $1\ 536 \text{ pg/mL}$,尿 Ca^{2+} 13.6 mmol/24 h 。颈部增强 CT 检查示:气管左旁、甲状腺左叶后方肿物,多考虑甲状旁腺肿物;双侧肾 B 超示:右肾结石。于 2011 年 7 月 5 日在全身麻醉下行“左侧甲状旁腺切除+甲状腺左侧叶全切除术”。术后病理报告:甲状旁腺肿瘤恶变,多处见包膜侵犯,血管内偶见癌栓。术后血 Ca^{2+} 、 P^+ 、血 PTH 水平迅速下降,病情稳定出院。

2 讨论

PTC 是临床少见的内分泌系统恶性肿瘤。1938 年 Armstrong 首次报道了合并高钙血症的 PTC,至今国内外报道约 1 000 余例,其中国内约 200 例。1999 年 Cordeiro 等报道了美国国家癌症数据库 1985~1995 年的资料共收集 PTC 286 例,占数据库恶性肿瘤的 0.005%,属少见疾病,诊断时中位年龄为 55.1 岁,性别分布相似。PTC 在原发性 PHPT 患者中占 0.1%~5.0% 不等^[1]。而资料显示我国 PTC 在 PHPT 中约占 3%^[2],平均年龄 34.8 岁,比国外发病年龄低,女性多于男性(2:1),与本文检索结果基本一致。

PTC 病因尚不明确。有研究认为,头颈部放射治疗史、慢性肾衰竭、家族性 PHPT,以及 PHPT、颌骨肿瘤综合征(hyperparathyroidism-jaw tumor syndrome, HPT-JT)是本病的易感因素^[3]。近年来研究表明,66%~100% 的 PTC 患者存在 HRPT2 基因表达缺失或突变,HRPT2 位于染色体 1q32-2,由 17 个外显子组成,编码一种有 531 个氨基酸的蛋白质纤维瘤蛋白,它对肿瘤的发生有抑制作用^[4]。此外,Cyclin D1/PRA-D1 是一种位于 11q13 的癌基因,通过激活 CDK4 和 CDK6 调控 RB 基因,其编码的产物 Cyclin D1 是细胞周期调节蛋白,它在甲状旁腺肿瘤中过表达,且在 PTC 中比腺瘤中更常见。有研究发现,血清半乳糖凝集素-3(Gal-3)的表达增加,以及 TA 和 hTERT 基因的表达增加可能也与 PTC 发生有关^[5]。

PTC 约 90% 以上为功能性肿瘤,而非功能是临床上更为少见的一种亚型,一般不足 10%,它主要表现为颈部肿块,而高钙血症和甲状旁腺素血症常不明显。功能性 PTC 早期可有疲乏、恶心呕吐、贫血、消瘦等非特异性症状。晚期表现复杂多样,可出现转移灶所在部位器官和组织功能障碍及压迫症状。归纳起来主要表现为:(1)实验室检查异常。除高钙血症和高 PTH 外,一般血 K^+ 、血 P^+ 降低或正常,尿 Ca^{2+} 排出增多,肌酐、尿素氮可升高,血清 AKP 可升高,晚期 PTC 患者血清 Ca^{2+} 水平显著升高,多在 3.5 mmol/L 以上,且部分患者有出现高钙危象、甲状旁腺危象的可能;(2)骨损害。40% 以上的患者表现为骨质疏松,骨软化及畸形、纤维囊性骨炎、病理性骨折等。(3)泌尿系统损害。27%~64% 的患者可出现肾结石或肾钙质沉着症,以及输尿管结石,严重者可发生肾衰竭;(4)颈部包块,部分患者颈部可扪及类圆形、质硬、固定的包块;(5)复发和转移。PTC 术后容易出现局部复发和远处转移,常见的转移部位为肺、胸膜、心包、肝脏、骨。(6)其他表现。少数患者可并发胰腺炎和消化性溃疡、心血管系统损害等。本组 1 例 PTC 继发 PHPT、高钙血症患者出现胰腺炎反复发作,可能与下列因素有关:促进胰液分泌;胰蛋白酶原转变为胰蛋白酶;钙盐沉积形成胰管内钙化、管内结石,阻塞胰管使胰液进入间质而发生胰腺炎。

PTC 与甲状旁腺良性肿瘤和增生均可引起 PHPT,并且 PTC 在影像检查上不易与腺瘤区分,其病理学特征不典型,因此,PTC 很少在术前能够确诊。PTC 的定位诊断方法包括高分辨超声检查、核素扫描、CT 及磁共振成像(MRI)等。细胞学检查对 PTC 诊断价值有限,且存在肿瘤细胞针道种植播散的风险,所以不推荐对甲状旁腺肿瘤进行细针穿刺活检。PTC 的诊断主要依赖于手术切除标本的病理检查,其病理特征为:肿瘤质地坚硬;有纤维性薄膜和(或)小梁存在;玫瑰花样细胞结构;存在有丝分裂。术中冰冻对鉴别甲状旁腺肿瘤的良、恶性意义不大。免疫组织化学检查有助于诊断,PTC 中甲状腺球蛋白和降钙素表现为阴性,PTH、嗜铬粒蛋白和突触素表现为阳性,据此可将 PTC 与颈部来源(如甲状腺)的肿瘤相区别,低 p27 和高 Ki-67 指数有助于 PTC 的诊断,p27(+)/bcl2(+)/Ki-67(-)/mdm2(+),这种表现型在 76% 的甲状旁腺腺瘤中发现,在 PTC 中未发现,有助于区分甲状旁腺腺瘤和 PTC^[6]。

PTC 大多数恶性程度较低,生长较缓慢,对尚未出现远处转移的患者,手术切除是唯一可能根治的手段,目前公认的手术方式是病变旁腺或连带同侧甲状旁腺叶包括峡部全切除术,如果有周围软组织,如颈前肌群、食管肌层侵犯,也需一并切除,如果同侧喉返神经粘连严重也应切除,并清扫同侧中央区淋巴结。PTC 术后易出现复发,36%~65% 的患者首次术后可出现局部复发,多发生在残留甲状旁腺及胸腺等。复发最常发生在首次术后 2~3 年,也有术后 23 年复发的病例报道^[7]。PTC 最常见的转移部位是颈部淋巴结,约 17%~32% 的患者可发生肺、骨、肝等部位的远处转移。对术后复发、孤立的远处转移病灶仍应考虑再次手术,部分患者需多次手术治疗,术后短期内密切监测 PTH 和血 Ca^{2+} 水平,病灶切除后血 Ca^{2+} 水平会迅速下降,可引起严重的低 Ca^{2+} 血症,可给予钙制剂和维生素 D。血钙恢复正常后每 3 个月复查血钙和 PTH 水平,如果再次逐渐升高需要高度警惕复发。晚期 PTC 由于大量分泌 PTH,极易出现甲状旁腺危象、难以控制的高钙血症、肾功能

衰竭等。手术切除转移、复发病灶是控制血 Ca^{2+} 最有效的方法,然而,这时肿瘤已难以切除或干净切除,化学治疗作为一种辅助治疗手段用于甲状旁腺术后或对失去手术机会患者的姑息性治疗,在临床上应用较少,普遍认为化学治疗对 PTC 无效。放射治疗不能缩小 PTC 的大小,对骨转移灶的治疗也无效。然而,有文献报道 PTC 患者经放疗后,未见肿瘤复发,提示术后辅助放射治疗可能减少局部复发概率^[8],但缺少大宗的病例报告,需要进一步观察和研究。药物治疗主要用于控制术前未控、复发后和晚期 PTC、血 PHPT 水平和高钙血症,从而减轻患者症状,常用药物有糖皮质激素、双膦酸盐类、光辉霉素、降钙素、镓盐、奥曲肽等。对肾功能不全的 PTC 患者还可以考虑血液透析治疗,以减低血 Ca^{2+} 。免疫疗法近年来也试用于传统治疗效果不佳的高甲状旁腺素和高钙血症,已取得了一定的效果^[9]。

近年来文献报道 PTC 患者 5 年、10 年生存率分别为 86% 和 49%。PTC 预后的最主要的影响因素为首次手术时肿瘤能否完全切除,以及术后 PTH、血 Ca^{2+} 水平的监测和控制;而诊断时已有淋巴结转移、发生远处转移则是预后不良因素。晚期患者多数死于继发的 PHPT 和难于控制的高钙血症,以及由其引起的并发症,如肾功能不全、严重脱水、胰腺炎及心律失常等,而非原发癌灶及转移瘤本身。因此,PTC 的诊断需依靠临床表现、实验室检查、影像学等多种检查手段综合判断,尽可能做到早诊断、早治疗,对确诊 PTC 的患者应进行标准的根治手术,术后定期监测血钙、PTH 水平,及时发现肿瘤复发或转移,以便及早干预治疗,提高患者的长期生存率。

参考文献

- [1] Stephenson TJ. Prognostic and predictive factors in endocrine tumours[J]. *Histopathology*, 2006, 48(6): 629-643.
- [2] 徐少明,王平,郑毅雄,等.原发性甲状旁腺功能亢进症的临床特点及治疗[J]. *中华医学杂志*, 2001, 81(23): 1453-1455.
- [3] Kebebew E. Parathyroid carcinoma, a rare but important disorder for endocrinologists, primary care physicians, and endocrine surgeons[J]. *Thyroid*, 2008, 18(4): 385-386.
- [4] 韩华中,杨俊.甲状旁腺癌分子生物遗传学研究进展[J]. *医学综述*, 2013, 19(15): 2751-2754.
- [5] Sharretts JM, Simonds WF. Clinical and molecular genetics of parathyroid neoplasms[J]. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*, 2010, 24(3): 491-502.
- [6] 周扬,龚日祥,罗书画,等.甲状旁腺癌的诊断与治疗(附 5 例报告)[J]. *华西医学*, 2009, 24(3): 579-582.
- [7] Shane E. Clinical review 122: Parathyroid carcinoma[J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2001, 86(2): 485-493.
- [8] Delelli RA. Parathyroid carcinoma: 811 overview[J]. *Adv Anat Pathol*, 2005, 12(1): 53-61.
- [9] Schott M, Feldkamp J, Schattenberg D, et al. Induction of cellular immunity in a parathyroid carcinoma treated with tumor lysate-pulsed dendritic cells[J]. *Eur J Endocrinol*, 2000, 142(3): 300-306.