

个案与短篇

DOI: 10.3969/j.issn.0253-3626.2012.08.024

甲状腺神经内分泌肿瘤伴气管浸润 1 例

张作文, 刘胜春

(重庆医科大学附属第一医院内分泌乳腺外科, 重庆 400016)

【中国图书分类法分类号】R653

【文献标志码】B

【收稿日期】2012-4-17

神经内分泌肿瘤(Neuroendocrine cancer, NEC)为一种发病率较低的肿瘤,以累及胃、胰腺、肺多见;现将我院收治的 1 例甲状腺神经内分泌肿瘤(Neuroendocrine tumors of thyroid, NECT)伴气管浸润病例诊治过程报道如下。

1 临床资料

患者,女,44 岁,“气促 1 年,加重 5 d”入我院胸心外科;入院前 1 年无明显诱因出现反复气促,活动后加重,休息后好转,伴咳嗽及咯白色泡沫痰,咳出“肉粒样物质”后症状好转;无心慌、发热;无胸痛、盗汗、水肿;无声嘶、饮水呛咳及体重下降;既往无特殊。查体:三凹征明显,左颈部可扪及 1 个板栗大小包块,质韧,活动度差,与周围组织边界不清,随吞咽包块上下不活动;气管居中,双侧语颤对称,双肺呼吸音清,可闻及粗哨笛音。辅助检查:胸部 CT,气管上段管腔内软组织影,考虑良性病变(见图 1)。气管三维成像:双侧甲状腺区可见增多组织影,部分突入气管内,突入部分上下长约 1.5 cm,距会厌约 3.0 cm。考虑颈部肿瘤性病变,拟诊:甲状腺癌可能。纤维喉镜:声门下方 2~4 气管环处见新生物。活检显示:局部上皮显示中度不典型增生;细胞学:未见肿瘤细胞及抗酸杆菌;甲状腺核素扫描(ECT):甲状腺肿大,左叶异常放射性浓聚,考虑为甲状腺癌。甲状腺组织穿刺活检:未找到癌细胞。甲功:uTSH 7.64 uIU/ml;T3 1.53 ng/ml;T4 7.93 μg/dl;FT3 3.03 pg/ml;FT4 0.66 ng/dl;甲状腺自身抗体:甲状腺球蛋白(Thyroglobulin, Tg),44.70 IU/ml;TPO 23.70 IU/ml。



图 1 突向气管的 NECT

Fig.1 NECT protruding into the trachea

作者介绍:张作文(1986-),男,硕士,

研究方向:乳腺肿瘤基础与临床。

通信作者:刘胜春,男,教授,Email:liushengchun1968@163.com。

经胸心外科全科讨论后,考虑气管占位与甲状腺关系不大,拟行颈段气管肿瘤切除+气管重建术,术前行气管切开解除喉阻塞症状,术中探查甲状腺包块。术中见:左侧甲状腺被病变占据,病变质硬,大小约为 6.0 cm × 4.0 cm × 4.5 cm,侵犯左侧喉返神经,局部淋巴结肿大,右侧甲状腺正常。取左侧病变活冰冻示:“恶性病变,来源待石蜡切片”,遂请我科施行左甲状腺癌根治术;切开第 3~6 气管见管腔内有一约 1.5 cm 大小带蒂新生物,几乎完全阻塞管腔,根蒂部位位于左侧壁;完整切除肿瘤后,送冰冻示:与甲状腺病变性质相同。

术后病检示:<甲状腺、气管>NECT;免疫组化:嗜铬颗粒蛋白(Chromogranin A, CgA)(+),神经元特异性烯醇化酶(Neuron-specific enolase, NSE)(+),细胞角蛋白(Cytokeratins, CK)(+),甲状腺球蛋白(Thyroglobulin, Tg)(+),降钙素(Calcitonin, CT)(-),刚果红(+).

2 讨论

NEC 被归为胺前体摄取和脱羧肿瘤(Amine precursor uptake and decarboxylation, APUD),因为它们都是来源于共同的具有胺前体摄取和脱羧能力的细胞。ENC 来源包括上皮性和神经性两部分,前者来源于内胚层衍生物上皮细胞间弥散分布的以分泌胺类和肽类激素为主的神经内分泌细胞,如胃肠道类癌、胰腺胃泌素瘤等属此类;后者来源于神经嵴衍生物的以分泌胺类激素为主的各种神经内分泌细胞,如身体各部分的副神经节瘤属此类。多种激素的检出是 NEC 的标志。但 NECT 国内外文献罕有报道,患者以胸部症状和因压迫周围组织器官引起的相应症状为临床首发症状,伴发类癌综合症少见。

CT 是甲状腺 C 细胞及其发生肿瘤的主要内分泌激素,因此也是甲状腺髓样癌常用和首选肿瘤标记物^[1]。近来研究表明:甲状腺髓样癌中 CT 的检出率 100%。癌肿未切尽血中 CT 值不会降到正常,术后复发广泛转移 CT 值可再度升高,因此临床 CT 值有很高的诊断价值^[2]。本例 CT(-)提示肿瘤并不分

泌 CT, 排除甲状腺髓样癌; CK 是一种低分子量的细胞角蛋白, 广泛存在于单一的上皮细胞如基底细胞中, 主要定位于细胞质, 属中间丝蛋白家族; 主要表达 CK7、CK8、CK18 和 CK19, 其中以 CK19 临床意义最大。CK 只存在于癌组织及癌起源的上皮组织, 研究表明分化型甲状腺癌的表达增多, 在正常组织无表达, 是上皮细胞性肿瘤良好的标志物, 具有很高的特异性, 可用于甲状腺肿瘤良、恶性的鉴别诊断^[3-6]。文献报道, 甲状腺乳头状癌可以强烈而弥漫地表达 CK19, 而在正常的甲状腺组织、甲状腺腺瘤及结节性甲状腺肿中不表达或灶型表达^[4]; 本患者 CK(+), 提示为弱阳性, 基本排除肿瘤来自甲状腺上皮肿瘤的可能; 诊断结果与文献报道一致。Tg 是一种分子量为 660 kD 的糖蛋白, 具有较高的组织特异性, 90% 以上滤泡上皮源性癌呈阳性表达^[4]; 但阳性程度不同, 而在髓样癌不表达。刚果红是一种组织化学染色, 其主要临床作用是为了提示间质中有淀粉样改变。综合 CT、CK、Tg、刚果红的联合表达可排除髓样癌的可能, 提示肿瘤来源于甲状腺间质可能性大, 或者肿瘤侵犯甲状腺周围的正常组织, 而导致 CK、Tg 呈弱阳性表达。CgA 联合 NSE 检测有利于提示 NEC 来源。NEC 能产生如此多激素的原因国内外尚无确切的解释, 推测: ①肿瘤干细胞的多分化性; ②与 APUD 具有相似的核酸分子密码, 其异常增生时, 密码表达错位, 从而产生了不同的内分泌肽及胺类。

有文献报道, 甲状腺癌中 Tg 作为终末分泌的成熟产物, 其在 NECT 中的表达, 提示了肿瘤的较低恶性程度和慢性的侵袭行为, 可作为一种估计预后的指标^[6]; Gal-3 是大量表达在正常和肿瘤组织中的 β -半乳糖苷结合样凝集素, 其编码基因位于染色体 1p13, 通过细胞、细胞与基质之间发挥特异性粘附作用, 参与肿瘤转移、浸润、细胞分化和凋亡等^[7]; Coli 等^[8]研究表明 Gal-3 高表达与局部细胞异性型增生和恶性存在联系; Survivin 蛋白的高表达与甲状腺上皮细胞的恶性转化有关, 其在肿瘤中的高表达抑制正常细胞的凋亡过程, 从而导致细胞的异常增生和恶性转化^[9]。另外, 免疫组化中对 Ki67、CD44VIN 的检测有利于判断患者的预后及恶性程度。

NECT 为一种罕见的 NEC 疾病, 临床症状因产生的相关激素的量尚不能激发机体对激素的反应而早期不容易发现; 主要以颈部包块或者肿瘤侵犯

临近组织(如气管、喉返神经等)引起相应症状而就诊。手术为此类疾病的首选方式, 诊断有赖于术后病检及免疫组化。文献报道 NEC 进展较慢, 淋巴结转移晚, 预后较好。检测 Ki67、Gal-3、CD44VIN、Survivin 蛋白有利于判断患者的增殖活性、淋巴结转移程度及复发率。因神经内分泌细胞不吸收碘, 故行¹³¹I 治疗无效; 甲状腺癌对化疗不敏感, 故手术为唯一的治疗方式, 除非患者有明显的手术禁忌证; 术后应补充甲状腺素片预防已转移至外周的微小肿瘤复发及激素补充。

参 考 文 献

- [1] Us-Krasovec M, Auerperg M, Becgant D, et al. Medullary carcinoma of the thyroid gland: diagnostic cytopathological characteristics[J]. *Pathologica*, 1998, 90(1): 5-13.
- [2] Brunt L M, Wells S A Jr. Advances in the diagnosis and treatment of medullary thyroid carcinoma[J]. *Surg Clin North Am*, 1987, 67(2): 263-279.
- [3] Seiberling K A, Dutra J C, Grant T, et al. Role of intrathyroidal calcifications detected on ultrasound as a marker of malignancy[J]. *Laryngoscope*, 2004, 114(10): 1753-1757.
- [4] 王春玲, 胡小萍. 免疫组化在甲状腺癌中表达的临床病理分析[J]. *中国社区医师*, 2008, 10(15): 156.
- Wang C L, Hu X P. Clinical pathology analysis of using immunohistochemistry in thyroid carcinoma[J]. *Chinese Community Doctors*, 2008, 10(15): 156.
- [5] 陈伟光, 吴伟江, 欧彩霞, 等. CK19 和 Galectin-3 在鉴别甲状腺良恶性肿瘤应用价值[J]. *中国煤炭工业医学杂志*, 2009, 12(12): 1847-1848.
- Chen W G, Wu W J, Ou C X, et al. Diagnostic value of Galectin-3 and CK19 in benign or malignant thyroid tumor[J]. *Chinese Journal of Coal Industry Medicine*, 2009, 12(12): 1847-1848.
- [6] 倪型灏, 施仁达, 李 筠, 等. 30 例 Tg 免疫反应的甲状腺髓样癌临床病理及预后分析[J]. *浙江肿瘤通讯*, 1992, 6(2): 95-96.
- Ni X H, Shi R D, Li J, et al. Medullary thyroid carcinoma with immunoreaction of thyroglobulin—a comparative analysis of clinicopathology and prognosis in 30 cases[J]. *Journal of Oncology*, 1992, 6(2): 95-96.
- [7] Pagenstecher A, Wussler E M, Opdenakker G, et al. Distinct expression patterns and levels of enzymatic activity of matrix metalloproteinases and their inhibitors in primary brain tumors[J]. *Neurol*, 2001, 60(6): 598-612.
- [8] Kilpatrick D C. Animal lectins: A historical introduction and overview[J]. *Biochim Biophys Acta*, 2002, 1572(2-3): 187-197.
- [9] Coli A, Bigotti G, Zucchetti F, et al. Galectin-3, a marker of well-differentiated thyroid carcinoma, is expressed in thyroid nodules with cytological atypia[J]. *Histopathology*, 2002, 40(1): 80-87.

(责任编辑: 冉明会)