

临床研究

DOI: 10.3969/j.issn.0253-3626.2013.02.020

11例非典型甲状旁腺腺瘤随访报告

左庆瑶¹, 刘宝岳², 邓丽丽¹

(北京积水潭医院 1. 内分泌科; 2. 病理科, 北京 100035)

【摘要】目的:分析非典型甲状旁腺腺瘤(atypical parathyroid adenoma, APA)的临床和病理资料,提高甲状旁腺腺瘤的诊断水平。**方法:**回顾性分析我院收治的 11 例 APA 临床和病理资料。所有病例均经手术和病理证实。1993 年 1 月-2010 年 3 月我院共收治甲状旁腺腺瘤 81 例,其中 APA 11 例(13.6%)。男 7 例,女 4 例;发病年龄 22~68 岁,平均(39.4±13.1)岁。**结果:**11 例 APA 患者骨型 7 例(63.6%),肾骨型 4 例(36.4%);10 例血钙升高,9 例血磷降低,全部血甲状旁腺素(parathyroid hormone, PTH)升高。病理表现:8 例可见肿瘤包膜侵犯但未穿透,1 例在肿瘤内的纤维性组织中见到灶性浸润性生长的肿瘤细胞,2 例可见肿瘤细胞呈片状、梁状排列,3 例可见宽大胶原纤维带,5 例可见肿瘤细胞异型性或核分裂像,1 例未见明确的肿瘤包膜。有 8 例 APA 患者随诊 8~47 月,平均(19.0±13.1)月,6 例(75%)未发现肿瘤复发,2 例(25%)出现肿瘤复发。其中 1 例再次手术后病理证实为甲状旁腺腺瘤;另 1 例发现高血钙、PTH 升高,B 超提示甲状腺区域内肿物,但患者拒绝再次手术。**结论:**在甲状旁腺腺瘤中,有相当一部分在初诊时难以确定良恶性。本组 APA 的临床表现均符合甲状旁腺功能亢进的特点。由于 APA 的恶性潜能未定,所以要密切随访,监测血钙、PTH 水平,必要时结合影像学检查,以防肿瘤复发或发生腺癌。

【关键词】甲状旁腺腺瘤;非典型腺瘤;甲状旁腺功能亢进

【中国图书分类法分类号】R582

【文献标志码】A

【收稿日期】2012-03-28

A follow-up study of atypical parathyroid adenoma in 11 cases

ZUO Qingyao¹, LIU Baoyue², DENG Lili¹

(1. Department of Endocrinology; 2. Department of Pathology, Beijing Jishuitan Hospital)

【Abstract】Objective: To improve the diagnosis for atypical parathyroid adenoma (APA) by exploring the clinical and pathological manifestations of APA. **Methods:** Clinical data of 11 cases of APA in our hospital were retrospectively studied. The diagnosis was confirmed by operation and pathology. Eighty-one patients with parathyroid adenomas were admitted between January 1993 and March 2010, among which 11 patients (13.6%) were diagnosed as APA (7 males, 4 females; aged 22–68 year-old with an average of (39.4±13.1) year-old). **Results:** There were 7 patients (63.6%) with bone disorders and 4 patients (36.4%) with bone and urinary disorders among 11 patients with APA. Serum level of calcium was raised in 10 patients, phosphorus was decreased in 9 patients and parathyroid hormone (PTH) was elevated in all patients. Histological findings were as follows: incomplete invasion of the capsule (8 patients/11 patients), focal infiltration into the fibrous connective tissue of the tumor (1 patient/11 patients), trabecular growth pattern (2 patients/11 patients), thick fibrous bands (3 patients/11 patients), atypia or mitotic figures (5 patients/11 patients) and no clear tumor capsule (1 patient/11 patients) were observed. Eight patients were followed up for 8–47 months, averaged (19.0±13.1) months; 2 recurrent patients (25%) were observed and 1 patient developed parathyroid carcinoma proved by pathological diagnosis. Another 1 patient was found with recurrent hypercalcemia, high PTH level and ultrasonography revealed a nodule in the thyroid region, but the patient refused another surgery. **Conclusions:** Among considerable cases of parathyroid neoplasms, it is hard to judge the benign and malignant tumor at the initial diagnosis. Clinical manifestations of this group are in accordance with the characteristics of hyperparathyroidism. Because of the risk of recurrence and malignancy of APA, vigilant follow-up by serum biochemistry and imaging examination is recommended.

【Key words】 parathyroid tumor; atypical parathyroid adenoma; hyperparathyroidism

原发性甲状旁腺功能亢进症(primary hyperparathyroidism, PHPT)在我国较为少见,其组织学类

作者介绍:左庆瑶, Email: zuoqingyao@gmail.com,

研究方向:内分泌和代谢疾病。

型大部分为甲状旁腺腺瘤,腺瘤所占比例虽然很少,但却容易引起远处转移或复发。在甲状旁腺腺瘤中,非典型甲状旁腺腺瘤(atypical parathyroid adenoma, APA)是指介于腺瘤和腺癌之间的一种过渡

状态,通常被认为恶性潜能未定^[1]。APA 在临床表现和病理形态学上与甲状旁腺腺瘤具有一些共同的特点。早期正确诊断 APA 并及时发现其恶性倾向,对治疗和预后具有重要意义,但是正确诊断实属不易。本研究回顾性分析了 1993~2010 年我院收治的 11 例初次诊断为 APA 的临床和病理资料,所有病例均经手术和病理证实。

1 资料与方法

1.1 一般资料

1993 年 1 月~2010 年 3 月共收治甲状旁腺肿瘤 86 例,其中甲状旁腺腺瘤 81 例(94.2%),甲状旁腺增生 1 例(1.1%),甲状旁腺囊肿 1 例(1.1%),甲状旁腺腺癌 3 例(3.5%)。在甲状旁腺腺瘤中,APA 11 例(13.6%),其中男 7 例,女 4 例,男女比例为 1.75:1.00;发病年龄为 22~68 岁,平均(39.4 ± 13.1)岁;病程为 1.00 月至 5.00 年,平均 2.00 年(表 1)。所有病例均为散发性。

1.2 实验方法

APA 的诊断根据世界卫生组织分类标准,即除了没有见到明确的血管或周围神经侵犯,以及穿透包膜并在邻近组织中生长和(或)转移的证据外,其他病理特征与甲状旁腺腺瘤相似,例如:伴有或不伴有含铁血黄素沉积的宽大胶原纤维带,核分裂和较厚的纤维性包膜中见到肿瘤细胞巢^[1]。全部病例经 1 位高年资病理医生阅片。

1.3 统计学方法

采用 SPSS 13.0 软件进行数据处理。正态分布的计量资料用均数 ± 标准差($\bar{x} \pm s$)表示,偏态分布的用中位数(M)表示。

2 结果

2.1 APA 的临床表现(表 1)

骨型 7 例(63.6%),肾骨型 4 例(36.4%)。查体 8 例可触

及颈部包块。其中 4 例包块质韧,4 例包块质地中等;1 例界限不清;8 例均可活动。1 例患者并发高钙危象,血钙水平为 5.33 mmol/L,出现乏力、纳差、呕吐等症状,给予降钙素、帕米膦酸二钠静滴及血液透析治疗后缓解。

2.2 临床骨代谢指标(表 1)

2.2.1 血钙 血钙为 2.71~5.33 mmol/L(正常值 2.25~2.75 mmol/L),均值为(3.40 ± 0.75) mmol/L,其中血钙升高 10 例(90.9%),正常 1 例(9.1%)。

2.2.2 血磷 血磷为 0.53~1.38 mmol/L(正常值 0.80~1.60 mmol/L),均值为(0.73 ± 0.23) mmol/L,其中血磷降低 9 例(81.8%),正常 2 例(18.2%)。

2.2.3 血清碱性磷酸酶 血清碱性磷酸酶为 296~2 900 IU/L(正常值 25~90 IU/L),均值为(875 ± 748) IU/L,全部高于正常值。

2.2.4 血清甲状旁腺素(parathyroid hormone,PTH) 血清 PTH 升高倍数为 4.82~32.70 倍(正常值 15~68.3 pg/ml),均值为(20.09 ± 9.18)倍,全部高于正常值。

2.2.5 尿钙 24 h 尿钙为 3.72~14.09 mmol(正常值 2.5~7.5 mmol),尿钙均值为(8.11 ± 3.04) mmol,其中升高 7 例(63.6%),正常 4 例(36.4%)。

2.3 影像学检查

11 例行 B 超检查,发现 7 例甲状旁腺肿瘤。9 例行甲状旁腺 ^{99m}Tc-MIBI 扫描(双时相法),发现 9 例甲状旁腺肿瘤。

2.4 治疗

11 例均行手术治疗,术中证实肿瘤均为单发,左侧和右侧各 5 例,1 例异位于左下甲状腺腺韧带内。肿瘤质量为 3.8~23.0 g,均值为(11.8 ± 6.5) g。手术中切除肿瘤后至术后 3 d 内,患者血 PTH 均下降 50%以上,出现不同程度低钙血症,面部或肢端麻木、抽搐表现。

2.5 病理表现

11 例 APA 中,8 例可见肿瘤包膜侵犯但未穿透,4 例可见宽大胶原纤维带,5 例可见细胞异型性或核分裂像。有 2 例在随访中出现肿瘤复发,病理表现为:病例 1 可见不规则增生的纤维束,并见肿瘤细胞侵透包膜生长。病例 11 可见肿

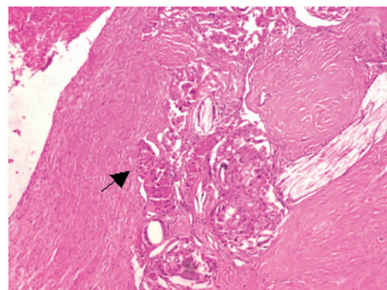
表 1 11 例 APA 病例的临床特征
Tab.1 Clinical features of 11 patients with APA

性别	发病时年龄 (岁)	病程 (年)	临床表现	血总钙 (mmol/L)	血磷 (mmol/L)	血清 PTH 升高倍数	24 h 尿钙 (mmol)	高钙危象
男	32	3.00	骨型	3.47	0.70	29.02	8.92	无
男	38	3.00	肾骨型	3.13	0.62	15.41	4.45	无
男	30	3.00	肾骨型	3.10	0.68	10.97	14.09	无
男	45	1.00	肾骨型	5.33	1.38	26.82	9.50	有
女	25	0.50	骨型	3.00	0.63	4.82	8.40	无
女	27	2.00	骨型	3.00	0.53	26.28	9.51	无
女	32	5.00	骨型	2.81	0.57	14.88	10.61	无
男	51	1.50	肾骨型	3.92	0.68	12.78	8.83	无
男	22	1.00	骨型	3.79	0.69	29.84	3.72	无
女	68	0.08	骨型	3.09	0.64	32.70	5.46	无
男	45	2.00	骨型	2.71	0.87	17.42	5.76	无

瘤细胞异型性明显,可见核分裂像和侵犯包膜。随访 47 个月后出现周围正常组织浸润,病理诊断为甲状旁腺腺癌(表2)。

2.6 随访

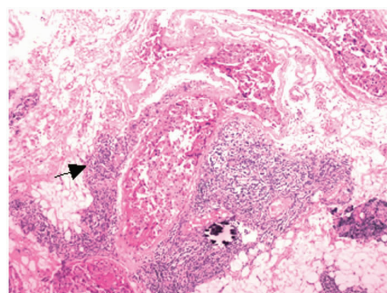
有 8 例患者随访 8~47 月,平均(19.0 ± 13.1)月。6 例(75%)未发现肿瘤复发,2 例(25%)出现肿瘤复发(表 2)。其中病例 1 术后无明显症状,随访 23 个月时发现血钙、PTH 升高,B 超提示“甲状腺左叶区域内低回声肿物”,但患者拒绝手术。病例 11 在手术后 47 个月发生骨痛,高血钙、PTH 升高。再次手术后病理证实为甲状旁腺腺癌(图 1、图 2)。



箭头所指为肿瘤局部浸润包膜(HE,4×)

图 1 病例 11 4 年前 APA 病理(HE,4×)

Fig.1 Case 11 Pathological features of APA 4 years ago (HE,4×)



箭头所指为肿瘤组织浸润到周围结缔组织中(HE,4×)

图 2 病例 11 甲状旁腺腺癌病理(HE,4×)

Fig.2 Case 11 Pathological features of parathyroid carcinoma (HE,4×)

3 讨论

随着血钙检查的普及,PHPT 的检出率不断升高,不再被认为是一种少见病。PHPT 的定性诊断依据高血钙、低血磷、血 PTH 升高,定位诊断 $^{99m}\text{Tc-MIBI}$ 双时相显像具有较高的临床价值,同时要结合甲状旁腺 B 超和 CT^[2]。在 PHPT 的病理类型中,腺瘤占大部分,腺癌所占比例通常认为<1%,但近年研究报道腺癌发病率有所增高^[3-4]。甲状旁腺腺癌常有包膜和血管的浸润、局部淋巴结和远处转移,预后不佳,因此准确诊断病变的良恶性对于治疗是至关重要的。甲状旁腺腺瘤的组织学亚型有嗜酸细胞腺瘤、水样透明细胞腺瘤、腺脂肪瘤和 APA^[1]。APA 通常被认为是介于腺瘤和腺癌之间的一种状态,除没有见到明确的血管或周围神经侵犯,以及穿透包膜并在邻近组织中生长和(或)转移的证据外,其他病理特征与甲状旁腺腺癌相似,这些肿瘤可与临近甲状腺组织或周围软组织黏连,被考虑为恶性潜能未定,因而被认为是非典型腺瘤。但是切除肿瘤后大部分非典型腺瘤随访发现预后良好,不出现肿瘤复发或者转移^[5]。一直以来,病理鉴别甲状旁腺腺癌和 APA 是很有挑战性的。本研究中有 11 例病例诊断为 APA,占甲状旁腺腺瘤的 13.6%,说明相当一部分的甲状旁腺肿瘤在初次诊断时难以确定其良恶性。

在本组病例中,APA 具有典型 PHPT 的临床表现,即骨损害或肾损害,PTH 升高,大部分病例血钙升高,血磷降低,8 例可触及颈部包块。以往研究发现,与良性肿瘤相比,甲状旁腺腺癌更容易出现显著高血钙,查体易触及局部肿块并且与邻近组织有粘连^[6]。本研究中的 2 例虽然从临床表现上不易鉴

表 2 11 例 APA 病例的病理和随访结果

Tab.2 Pathological and follow-up details of 11 patients with APA

编号	肿瘤位置	肿瘤质量(g)	病理表现	随访时间(月)	肿瘤复发
1	左	10.3	肿瘤侵袭包膜,不规则增生的纤维束	23	是,未手术
2	右	14.5	细胞异型性,宽大胶原纤维带	21	否
3	左侧甲状腺腺韧带内	9.0	核分裂像,肿瘤侵犯包膜	9	否
4	右	17.0	肿瘤侵犯包膜	23	否
5	左	8.8	核分裂像	13	否
6	左	6.8	细胞异型性,宽大胶原纤维带	0	/
7	右	3.8	肿瘤侵犯包膜	0	/
8	左	6.3	肿瘤侵犯包膜	0	/
9	右	8.2	肿瘤侵犯纤维性包膜,宽大胶原纤维带	8	否
10	右	23.0	肿瘤侵犯纤维性包膜	8	否
11	左	45.0	肿瘤侵犯包膜,细胞异型性	47	是,腺癌

注:/,病人失访

别肿瘤的良恶性,但血钙显著升高,查体可触及肿块并与周围组织黏连者应高度注意其恶性的可能。

在组织学表现方面,Ippolito 等研究^[7]发现,14/16 的 APA 具有梁状排列的生长方式,13/16 的病例具有宽大纤维条索。本组病例中 8/11 的肿瘤可见浸润包膜或者纤维条索,具有浸润性生长的特点,是最常见的病理表现;其次是 5/11 的肿瘤可见细胞异型性或核分裂像。其中 1 例肿瘤复发的 APA 可见浸润性生长和不规则增生的纤维束;1 例随访发生腺癌的表现细胞异型性,核分裂像和浸润性生长。因为 APA 是良性腺瘤和腺癌之间的过渡状态,所以它的组织学特征可以同时出现在腺瘤和腺癌中,其预后可能是良性的,也可能发展成癌,目前尚无法通过组织学的特异表现来判定 APA 的恶性潜能。此外,由于腺癌的诊断标准是明确的(比如血管侵犯和神经侵犯虽不常见,却是诊断癌的可靠依据^[8]),而 APA 的病理诊断标准是模糊的,导致有些肿瘤本身是癌,但是由于病理取材的局限性等原因,不够癌的诊断标准,但是生物学行为又较之腺瘤活跃,所以归在 APA 的范畴。

由于 APA 预后的不确定性,最终判断肿瘤的良恶性往往只能通过随访有无肿瘤复发或转移。Ippolito 等^[7]随访了 16 例 APA 病例,平均随访 91 个月,未发现肿瘤复发。Kelly 等^[9]报道 1 例 APA 患者,手术后 2 年对侧发生肿瘤复发。Guarnieri 等^[10]报道 1 例 APA 患者,手术后 12 年超声发现颈部肿物,再次手术后病理诊断为 APA。本组病例的预后大部分是好的,但有 1 例发生腺癌,1 例发生生化指标的改变,B 超可见肿物。肿瘤复发占随访病例的 25%,复发时间分别在 23 个月和 47 个月。说明 APA 大部分预后良好,但是须长期随访以防肿瘤复发或转移。

由于从临床和组织学上鉴别甲状旁腺腺瘤的良恶性很困难,今后可能借助分子遗传学手段协助诊断。HRPT2^[11-12]、APC^[13]以及 PGP9.5^[14]等基因的突变检测都是很有前景的检测手段。

综上所述,APA 在甲状旁腺腺瘤中占有一定的比例,虽然大部分 APA 预后是好的,但有部分病例不易确定其良恶性,具有潜在的恶性倾向。所以应严密监测病人的血钙和 PTH 水平,必要时结合影像学检查,以防肿瘤复发或转移。

参 考 文 献

- [1] Delellis R A, Lloyd R V, Heitz P U, et al. World Health Organization classification of tumours. pathology and genetics of tumours of endocrine organs[M]. Lyon: IARC Press, 2004; 130-131.
- [2] 段 东, 李建国, 朱玉泉, 等. ^{99m}Tc-MIBI 双时相显像定位诊断原发性甲状旁腺机能亢进症的价值[J]. 重庆医科大学学报, 2007, 32(1): 55-58.
- [3] Duan D, Li J G, Zhu Y Q, et al. Value of ^{99m}Tc-MIBI double-phase imaging on anatomical diagnosis of primary hyperparathyroidism[J]. Journal of Chongqing Medical University, 2007, 32(1): 55-58.
- [4] Lee P K, Jarosek S L, Virnig B A, et al. Trends in the incidence and treatment of parathyroid cancer in the United States[J]. Cancer, 2007, 109(9): 1736-1741.
- [5] 王 鸥, 邢小平, 孟迅吾, 等. 不同病理类型原发性甲状旁腺功能亢进症临床表现的比较分析[J]. 中国实用内科杂志, 2006, 26(22): 1798-1801.
- [6] Wang O, Xing X P, Meng X W, et al. Comparison of clinical characteristics in primary hyperparathyroidism among different pathologic types[J]. Chinese Journal of Practical Internal Medicine, 2006, 26(22): 1798-1801.
- [7] Delellis R A, Mazzaglia P, Mangray S. Primary hyperparathyroidism: a current perspective[J]. Arch Pathol Lab Med, 2008, 132(8): 1251-1262.
- [8] Montenegro F L, Tavares M R, Durazzo M D, et al. Clinical suspicion and parathyroid carcinoma management[J]. Sao Paulo Med J, 2006, 124(1): 42-44.
- [9] Ippolito G, Palazzo F F, Sebag F, et al. Intraoperative diagnosis and treatment of parathyroid cancer and atypical parathyroid adenoma[J]. Br J Surg, 2007, 94(5): 566-570.
- [10] Delellis R A. Challenging lesions in the differential diagnosis of endocrine tumors: parathyroid carcinoma[J]. Endocr Pathol, 2008, 19(4): 221-225.
- [11] Kelly T G, Shattuck T M, Reyes-Mugica M, et al. Surveillance for early detection of aggressive parathyroid disease: carcinoma and atypical adenoma in familial isolated hyperparathyroidism associated with a germline HRPT2 mutation[J]. J Bone Miner Res, 2006, 21(10): 1666-1671.
- [12] Guarnieri V, Scillitani A, Muscarella L A, et al. Diagnosis of parathyroid tumors in familial isolated hyperparathyroidism with HRPT2 mutation: implications for cancer surveillance[J]. J Clin Endocrinol Metab, 2006, 91(8): 2827-2832.
- [13] Fernandez-Ranvier G G, Khanafshar E, Tacha D, et al. Defining a molecular phenotype for benign and malignant parathyroid tumors[J]. Cancer, 2009, 115(2): 334-344.
- [14] Cavaco B M, Santos R, Félix A, et al. Identification of de novo germline mutations in the HRPT2 gene in two apparently sporadic cases with challenging parathyroid tumor diagnoses[J]. Endocr Pathol, 2011, 22(1): 44-52.
- [15] Juhlin C C, Nilsson I L, Johansson K, et al. Parafibromin and APC as screening markers for malignant potential in atypical parathyroid adenomas[J]. Endocr Pathol, 2010, 21(3): 166-177.
- [16] Howell V M, Gill A, Clarkson A, et al. Accuracy of combined protein gene product 9.5 and parafibromin markers for immunohistochemical diagnosis of parathyroid carcinoma[J]. J Clin Endocrinol Metab, 2009, 94(2): 434-441.

(责任编辑:冉明会)

[1] Delellis R A, Lloyd R V, Heitz P U, et al. World Health Organization classification of tumours. pathology and genetics of tumours of en-