

甲状腺低分化癌的诊治进展

姜琳,王可敬,韩春
(浙江省肿瘤医院,浙江 杭州 310022)

摘要:甲状腺低分化癌(PDTC)是临床病理特点介于分化型甲状腺癌(DTC)和未分化癌(ATC)之间的一种亚型,是起源于甲状腺滤泡上皮的恶性肿瘤。其生物学行为及侵袭性、预后状况均介于DTC和ATC之间。全文对近年来甲状腺低分化癌的诊断和治疗进展进行探讨和综述。

关键词:甲状腺癌;低分化癌;诊治

中图分类号:R736.1 文献标识码:B 文章编号:1004-0242(2015)06-0461-05

doi:10.11735/j.issn.1004-0242.2015.06.A006

Research Progress on Diagnosis and Treatment of Poorly-Differentiated Thyroid Carcinoma

JIANG Ling, WANG Ke-jin, HAN Chun
(Zhenjiang Cancer Hospital, Hangzhou 310022, China)

Abstract: Poorly-differentiated thyroid carcinoma (PDTC) was a subtype between differentiated thyroid carcinoma and anaplastic thyroid carcinoma, which originated from follicular epithelial cells of thyroid gland. The diagnosis and treatment of poorly-differentiated thyroid carcinoma were investigated and reviewed in this article.

Key words: thyroid carcinoma; poorly-differentiated; diagnosis and treatment

1983年,日本的Sakamoto等^[1]最早提出“甲状腺低分化癌”的概念,把具有实性、梁状和/或硬化结构的甲状腺乳头状癌或滤泡癌定义为PDTC。1984年,意大利的Carcangiu等^[2]学者首次提出“岛状癌”这一名称,其特点为:实性生长的肿瘤细胞形成岛状结构,其间含有数量不等的小滤泡,肿瘤细胞体积较小而形态均一,常有坏死及较多的核分裂象,易侵犯包膜及血管等。因两者具有相似的病理学特性,因此,PDTC又被称为“岛状癌”。在此之后的20多年间,世界各国的学者纷纷开始研究甲状腺低分化癌的临床病理特点、生物学行为特征以及预后情况,寻求合适的治疗方案。

自1983、1984年日本、意大利学者相继提出“甲状腺低分化癌”(poorly-differentiated thyroid carcinoma, PDTC)、“岛状癌”的概念以来,世界各国的学者

对于这一类型的甲状腺癌的诊断标准一直存在分歧。2004年,世界卫生组织(WHO)正式采用了“甲状腺低分化癌(PDTC)”这一命名,并明确了该类肿瘤的诊断标准。2006年,世界各国的病理学家在意大利都灵召开的PDTC会议上,进一步达成共识,确立了甲状腺低分化癌的病理诊断标准,也称为“都灵建议”:①具有甲状腺滤泡源性恶性肿瘤的一般特点,同时存在梁状、实性或岛状的生长方式;②缺乏典型乳头状癌核的特点;③至少符合以下3种特征之一:脑回状卷曲的核、核分裂 ≥ 3 个/10HPF或坏死^[3]。

而临床上常有这样的情况,在分化良好的乳头状癌或滤泡癌组织中,同时存在一部分区域呈梁状、实性或岛状生长,此时应诊断为分化良好的癌还是低分化癌就引起了争议。因此,有学者提出疑问:符合梁状、实性或岛状生长特点的肿瘤成分占肿瘤主体的比例达到多少才能诊断为PDTC?国内外学者根据肿瘤的预后,包括总生存、无瘤生存、远处转移等情况,进一步提出:梁状、实性或岛状生长的区域

收稿日期:2015-03-12;修回日期:2015-04-19
基金项目:浙江省医药卫生科学研究基金资助项目(2012KYB033)
E-mail:jianglin1102@163.com

占肿瘤组织的 50%作为分界的标准,来诊断 PDTC 更为合适^[4,5]。

细针细胞学检查(FNA)是获得病理诊断依据的重要手段之一。在 B 超引导下进行 FNA,更可提高穿刺的准确率和结果的阳性价值。对于 FNA 结果提示为“滤泡性肿瘤”的标本,还可进行基因检测,有助于进一步明确疾病性质。如发现有 *RAS* 基因突变^[6-8]、*p53* 基因突变^[9]、*RET/PTC* 基因重排^[10,11]、*PAX8/PPAR-γ* 基因重排^[12,13],对于诊断甲状腺低分化癌有一定的参考价值。此外,有学者提出,滤泡型甲状腺乳头状癌就是 PDTC 的前体^[14,15]。

1 生物学特点

甲状腺肿瘤多发于女性,男女性比例在 1:2~5。发病年龄跨度较大,甲状腺低分化癌好发于 45 岁以上的中老年人。PDTC 患者多以颈部肿块为首发症状,肿块质地偏硬,表面凹凸不平,边界不清,活动度差,且增大较快。也有以声音嘶哑、吞咽不适、皮下结节等为首发症状者^[16]。而甲状腺未分化癌多表现为双侧甲状腺弥漫肿大,边界不清,质地硬,不随吞咽活动,压迫气管者可有呼吸不畅、胸闷气急,侵犯喉返神经者表现为声音嘶哑,压迫食管者则有吞咽梗阻的表现。PDTC 较分化良好的甲状腺癌发展速度快,肿瘤倍增时间短,早期即可出现颈部淋巴结转移及远处转移。文献报道的甲状腺低分化癌(岛状癌)的腺外侵犯率为 47.3%,颈部淋巴结转移率为 61.9%,远处转移率为 31%。甲状腺未分化癌的腺外侵犯、颈部淋巴结转移和远处转移率分别为 82.6%、80.6%和 59.1%^[17]。除了较多见转移至肺以外,其他发生肿瘤转移的部位包括骨、肝、脑,更有少见转移至卵巢、皮肤等^[18-21]。PDTC 的恶性程度和病程进展均介于甲状腺分化型癌和未分化癌之间。

2 手术治疗

甲状腺肿瘤多以外科手术为主要治疗手段。肿瘤的根治性切除是最为有效、也是临床最常采取的治疗方式。然而,甲状腺低分化癌的患者,首诊时往往临床分期已经较晚,多已出现颈部淋巴结转移及远处转移,且肿瘤增长迅速,与周围重要组织(包括

气管、食管、神经、动静脉等)分界不清,手术难度较大,或已失去手术机会。因此,术前准确评估是能否实施根治性手术的重要前提。

术前评估主要包括实验室检查,影像学检查和病理学检查。

2.1 实验室检查

甲状腺功能测定用于评估患者 T_3 、 T_4 以及 TSH 水平, *TPO-Ab*、*TG-Ab* 指标用以评估是否存在自身免疫性甲状腺炎。了解上述各项指标可预先判断患者甲状腺功能水平以及术中、术后可能出现的相关并发症情况。

2.2 影像学检查

其中最有价值的是高频 B 超和增强 CT。B 超在甲状腺肿瘤的诊断中居于十分重要的地位,根据 B 超征象判断肿瘤良恶性的准确率高达 80%,对于有经验的医生,甚至可以高达 90%。除了常规的超声检查以外,超声造影、弹性成像等技术的应用,更加提高了对甲状腺肿瘤良恶性判断的准确率。同时,超声影像检查对于颈部可疑淋巴结的检出率也较高^[22-24]。增强 CT 主要用于评估甲状腺肿瘤与周围组织的关系,以及颈部可疑淋巴结的分布区域。尤其对于分化差、进展快的肿瘤,通过增强 CT 扫描可以了解肿瘤与颈动静脉、气管、食管、上纵隔的关系,以便外科医生评估手术可行性及制定具体手术方案^[25]。此外,ECT、PET/CT 等检查可用于评估甲状腺癌远处转移的情况。

2.3 病理学检查

病理学检查是明确诊断的金标准。与大多数实体肿瘤不同的是,甲状腺肿瘤往往在术后才得以明确病理,而对于甲状腺低分化癌和未分化癌患者,术前如果可以获取病理诊断则有助于制定更合理的治疗方案。目前常用的病理检测手段为 FNA 和粗针组织学活检。FNA 实用性较强,但相较于粗针活检,其准确率较低,尤其对于滤泡细胞性肿瘤或分化较差的类型,更加难以获得准确的诊断结果。有学者提出,将细针穿刺获得的细胞成分进一步做基因突变检测,将有助于提高诊断的特异性和准确率,某种程度上还可用于评估预后及指导治疗^[26,27]。临床上,为了提高 FNA 的准确性,常在 B 超引导下进行细针细胞学穿刺检查。

3 同位素治疗

放射性碘是分化型甲状腺癌最主要的补充治疗手段,但是,对于未分化癌完全无效。那么,在甲状腺低分化癌中,放射性碘是否具有治疗作用呢?首先,放射性碘治疗分化型甲状腺癌的原理是基于癌细胞保留了正常甲状腺滤泡上皮细胞摄取和利用碘离子的能力,甲状腺低分化癌也是起源于滤泡上皮的,也具有摄取碘离子的能力。但是,相较于分化良好的甲状腺癌,PDTC 肿瘤细胞摄碘能力明显下降。因此,放射性碘治疗并不作为甲状腺低分化癌的常规治疗选择。有学者尝试将 TSH 受体基因移植入癌细胞中,以加强癌细胞的摄碘能力,从而提高放射性碘对低分化癌的治疗效果^[28]。也有学者提出,全反式维甲酸可增强放射性碘治疗的效果,达到抑制肿瘤增殖的作用^[29]。还有个例报道降糖药罗格列酮可以增强分化差的癌细胞对放射性碘的摄取能力^[30]。但这些方法目前仅作为一种尝试,最终是否可应用于临床尚未知晓。

4 外放射治疗及化疗

外放疗及化疗对于分化类型差的恶性肿瘤较为敏感,也应用于部分甲状腺低分化癌患者的治疗。有研究表明,外放疗联合同步化疗对于复发及转移性甲状腺低分化癌可提高局控率,但对于总生存无改善^[31]。阿霉素+顺铂、紫杉醇+卡铂的联合化疗对于其他方法治疗无效的甲状腺低分化癌有一定作用^[32]。也有文献报道,放疗联合以铂类为基础的同步或序贯化疗可作为复发或转移性甲状腺低分化癌的备选治疗方案^[33]。

5 分子靶向治疗

分子靶向治疗是目前最热门的研究方向,被认为是最有希望攻克癌症的治疗手段。分子靶向药物在肺癌、乳腺癌、大肠癌等实体肿瘤,以及淋巴造血系统肿瘤的治疗中,均有较好的表现。近年来,对于低未分化、反复复发及广泛转移等难治性甲状腺癌

物。其中,Vandetanib 和 Sorafenib 用于治疗低未分化或难治性甲状腺癌的临床Ⅱ期、Ⅲ期研究显示,分子靶向药物可不同程度延长晚期患者的无进展生存期,但对于总生存率并无确切的提高,远期效果仍欠佳^[34-38]。

6 预后情况

甲状腺低分化癌的预后介于分化型乳头状癌/滤泡癌和未分化癌之间,文献报道,PDTC 患者的平均生存时间为 5.9 年,5 年生存率大约在 45%~62%^[39]。年龄大于 45 岁、原发肿瘤大于 4cm、有腺外侵犯、切缘阳性、远处转移是影响预后的危险因素^[40,41]。甲状腺低分化癌的局部复发及远处转移率均较高,主要的转移部位为肺和脑^[42,43]。复发过程中伴随着肿瘤的去分化,预后情况趋向于恶性程度更高的未分化癌。

7 小 结

甲状腺低分化癌(PDTC)是一种介于分化型甲状腺癌和未分化癌之间的特殊类型,其在甲状腺恶性肿瘤中所占的比例为 1%~15%。自从 2006 年意大利都灵会议为甲状腺低分化癌正名以来,PDTC 逐渐得到了临床医生和病理学家的重视。在此后的 20 多年间,各国学者致力于揭示这一类肿瘤的分子机制、临床病理特点及预后等情况,希望能提高该类疾病的治疗效果。但是目前尚未获得突破性的进展,甲状腺低分化癌的总生存率仍较低。因此,早期诊断、早期治疗是十分重要的。颈部 B 超是最方便最有效的检查手段,可早期发现甲状腺可疑结节以及颈部可疑淋巴结。对于可疑结节采取细针穿刺检查,有条件的还可以行基因突变检测,有助于进一步排除或确诊恶性肿瘤。对于临床分期(TNM)较早的肿瘤,根治性手术是目前最有效的治疗方法。对晚期及复发难治性肿瘤,分子靶向治疗是目前研究最热门的领域,也最有希望获得突破性成果,改变传统的治疗模式。临床上特别需要注意的是,对于反复复发的分化型甲状腺癌患者,以及接受多次放射性碘治疗的患者,需考虑到肿瘤有去分化的特性,可能向低分化癌或未分化癌转变,应加以重视。甲状腺低分化癌的治疗,单一手段不足以获得满意的效果,要有全局观

念,提倡多模式综合治疗的方式^[44],最大程度改善患者的预后,延长患者的生存时间。

参考文献:

- [1] Sakamoto A, Kasai N, Sugano H. Poorly differentiated carcinoma of the thyroid. A clinicopathologic entity for a high-risk group of papillary and follicular carcinomas[J]. *Cancer*, 1983, 52(10):1849-1855.
- [2] Carcangiu ML, Zampi G, Rosai J. Poorly differentiated (“insular”) thyroid carcinoma. A reinterpretation of Langerhans’ “wuchernde Struma”[J]. *Am J Surg Pathol*, 1984, 8(9):655-668.
- [3] Volante M, Collini P, Nikiforov YE, et al. Poorly differentiated thyroid carcinoma: the Turin proposal for the use of uniform diagnostic criteria and an algorithmic diagnostic approach[J]. *Am J Surg Pathol*, 2007, 31(8):1256-1264.
- [4] Rufini V, Salvatori M, Fadda G, et al. Thyroid carcinomas with a variable insular component [J]. *Cancer*, 2007, 110(6):1209-1217.
- [5] Volante M, Landolfi S, Chiusa L, et al. Poorly differentiated carcinomas of the thyroid with trabecular, insular, and solid patterns[J]. *Cancer*, 2004, 100(5):950-957.
- [6] Gina MH, Steven PH, Linwah Y. RAS mutations in thyroid cancer[J]. *Oncologist*, 2013, 18(8):926-932.
- [7] Hilda S, Majid Z, Mohsen G, et al. Essential genes in thyroid cancers: focus on *fascin*[J]. *J Diabetes Metab Disord*, 2013, 12:32.
- [8] Ioannis L, Konstantinos S. Recent advances in molecular diagnosis of thyroid cancer [J/OL]. *J Thyroid Res*, 2011: 284213.
- [9] Valeria GA, Marika AR, Mariavittoria D, et al. Thyrocyte-specific inactivation of p53 and Pten results in anaplastic thyroid carcinomas faithfully recapitulating human tumors [J]. *Oncotarget*, 2011, 2(12):1109-1126.
- [10] Rodrigues RF, Roque L, Krug T, et al. Poorly differentiated and anaplastic thyroid carcinomas: chromosomal and oligo-array profile of five new cell lines [J]. *Br J Cancer*, 2007, 96(8):1237-1245.
- [11] Behrouz S, Raynald S. RET gene abnormalities and thyroid disease: who should be screened and when [J]. *J Clin Res Pediatr Endocrinol*, 2013, 5(1):70-78.
- [12] Paola C, Daniela VF, Tinuccia D, et al. Optimizing detection of RET and PPAR γ rearrangements in thyroid neoplastic cells using a home-brew tetracolor probe[J]. *Cancer Cytopathol*, 2014, 122(5):377-385.
- [13] Kerstin K, Susanne P, Markus E, et al. Dissecting molecular events in thyroid neoplasia provides evidence for distinct evolution of follicular thyroid adenoma and carcinoma[J]. *Am J Pathol*, 2011, 179(6):3066-3074.
- [14] Pita JM, Banito A, Cavaco BM, et al. Gene expression profiling associated with the progression to poorly differentiated thyroid carcinomas [J]. *Br J Cancer*, 2009, 101(10):1782-1791.
- [15] Motoi N, Sakamoto A, Yamochi T, et al. Role of ras mutation in the progression of thyroid carcinoma of follicular epithelial cell origin[J]. *Pathol Res Pract*, 2000, 196(1):1-7.
- [16] Yaghoobi R, Ranjbari N, Derakhshandeh V, et al. Skin metastasis as the initial manifestation of poorly differentiated thyroid carcinoma [J]. *Acta Dermatovenereol Croat*, 2014, 22(3):218-220.
- [17] Kazaure HS, Roman SA, Sosa JA. Insular thyroid cancer: a population-level analysis of patient characteristics and predictors of survival [J]. *Cancer*, 2012, 118(13):3260-3267.
- [18] Sabih Q, Spafford MF, Dietl CA. Poorly differentiated thyroid carcinoma with sternal invasion. A case report and review of the literature [J]. *Int J Surg Case Rep*, 2014, 5(11):816-820.
- [19] Ling M, Wong T, Bui CD, et al. Tumor within another tumor: an unusual case of metastatic poorly differentiated thyroid carcinoma within an intracranial meningioma [J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2014, 99(10):3513-3514.
- [20] Murphy C, Schwalb H, Berlangieri S, et al. Intraluminal superior vena cava metastasis in a patient with poorly differentiated thyroid carcinoma [J]. *J Clin Oncol*, 2014, 32:1-3.
- [21] Li YJ, Wang XZ, Zhang YH, et al. Poorly differentiated thyroid carcinoma with fallopian tube metastasis: a case report[J]. *Acta Acad Med Weifang*, 2003, 25(6):470. [李玉洁, 王秀珍, 张永红, 等. 低分化甲状腺癌输卵管转移1例分析[J]. 潍坊医学院学报, 2003, 25(6):470.]
- [22] Yu D, Han Y, Chen T. Contrast-enhanced ultrasound for differentiation of benign and malignant thyroid lesions: meta-analysis [J]. *Otolaryngol Head Neck Surg*, 2014, 151(6):909-915.
- [23] Hamer PW, Aspinall SR, Malycha PL. Clinician-performed ultrasound in assessing potentially malignant thyroid nodules [J]. *ANZ J Surg*, 2014, 84(5):376-379.
- [24] Wu LM, Gu HY, Zheng J, et al. The accuracy of ultrasonography in the preoperative diagnosis of cervical lymph node metastasis in patients with papillary thyroid carcinoma

- ma: A meta-analysis[J]. *Eur J Radiol*, 2012, 81(8): 1798–1805.
- [25] Yoon JH, Kim JY, Moon HJ, et al. Contribution of computed tomography to ultrasound in predicting lateral lymph node metastasis in patients with papillary thyroid carcinoma[J]. *Ann Surg Oncol*, 2011, 18(6): 1734–1741.
- [26] Eszlinger M, Krogdahl A, Munz S, et al. Impact of molecular screening for point mutations and rearrangements in routine air-dried fine-needle aspiration samples of thyroid nodules[J]. *Thyroid*, 2014, 24(2): 305–313.
- [27] Rousset B, Ziercher L, Borson CF. Molecular analyses of thyroid tumors for diagnosis of malignancy on fine-needle aspiration biopsies and for prognosis of invasiveness on surgical specimens[J]. *Ann Endocrinol(Paris)*, 2011, 72(2): 125–128.
- [28] Cheng W, Fu H, Feng F, et al. Efficacy of lentiviral-mediated transfection of hTEHR in poorly differentiated thyroid carcinoma cell line [J]. *Nucl Med Biol*, 2013, 40(4): 576–580.
- [29] Zhang M, Guo R, Xu H, et al. Retinoic acid and tributyrin induce in-vitro radioiodine uptake and inhibition of cell proliferation in a poorly differentiated follicular thyroid carcinoma[J]. *Nucl Med Commun*, 2011, 32(7): 605–610.
- [30] Elias AN, Lizotte P. Enhanced radioiodine uptake in a patient with poorly differentiated papillary thyroid cancer after treatment with rosiglitazone [J]. *Clin Nucl Med*, 2006, 31(9): 517–519.
- [31] Romesser PB, Sherman EJ, Lian M, et al. External beam radiotherapy with or without concurrent chemotherapy in advanced or recurrent non-anaplastic non-medullary thyroid cancer[J]. *J Surg Oncol*, 2014, 110(4): 375–382.
- [32] Crouzeix G, Michels JJ, Sevin E, et al. Unusual short-term complete response to two regimens of cytotoxic chemotherapy in a patient with poorly differentiated thyroid carcinoma[J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2012, 97(9): 3046–3050.
- [33] Tulloch RM, Skarulis MC, Sherman SI, et al. Long-term eradication of locally recurrent invasive follicular thyroid carcinoma after taxane-based concomitant chemoradiotherapy[J]. *Anticancer Res*, 2009, 29(11): 4665–4671.
- [34] Leboulleux S, Bastholt L, Krause T, et al. Vandetanib in locally advanced or metastatic differentiated thyroid cancer: a randomized, double-blind, phase 2 trial [J]. *Lancet Oncol*, 2012, 13(9): 897–905.
- [35] Thomas L, Lai SY, Dong W, et al. Sorafenib in metastatic thyroid cancer: a systematic review[J]. *Oncologist*, 2014, 19(3): 251–258.
- [36] Massicotte MH, Brassard M, Claude DM, et al. Tyrosine kinase inhibitor treatments in patients with metastatic thyroid carcinomas: a retrospective study of the TUTHYREF network[J]. *Eur J Endocrinol*, 2014, 170(4): 575–582.
- [37] An CM, Wang Z, Han ZK, et al. Effects of sorafenib and liposome doxorubicin on human poorly differentiated thyroid carcinoma xenografts in nude mice [J]. *Zhonghua Er Bi Yan Hou Tou Jing Wai Ke Za Zhi*, 2012, 47(11): 931–936.
- [38] Hong DS, Cabanillas ME, Wheler J, et al. Inhibition of the RAS/Raf/MEK/ERK and RET kinase pathway with the combination of the multikinase inhibitor sorafenib and farnesyltransferase inhibitor tipifarnib in medullary and differentiated thyroid malignancies [J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2011, 96(4): 997–1005.
- [39] Lin JD, Chao TC, Hsueh C. Clinical characteristics of poorly differentiated thyroid carcinomas compared with those of classical papillary thyroid carcinomas[J]. *Clin Endocrinol(Oxf)*, 2007, 66(2): 224–228.
- [40] Ibrahimasic T, Ghossein R, Carlson DL, et al. Outcomes in patients with poorly differentiated thyroid carcinoma[J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2014, 99(4): 1245–1252.
- [41] Tanaka K, Sonoo H, Saito W, et al. Analysis of clinical outcome of patients with poorly differentiated thyroid carcinoma[J]. *ISRN Endocrinol*, 2011: 308029.
- [42] Phay LE, Ringel MD. Metastatic mechanisms in follicular cell-derived thyroid cancer [J]. *Endocr Relat Cancer*, 2013, 20(6): 307–319.
- [43] Walczyk A, Kowalska A, Sygut J. The clinical course of poorly differentiated thyroid carcinoma (insular carcinoma) - own observations [J]. *Endokrynol Pol*, 2010, 61(5): 467–473.
- [44] Hannallah J, Rose J, Guerrero MA. Comprehensive literature review: recent advances in diagnosing and managing patients with poorly differentiated thyroid carcinoma[J/OL]. *Int J Endocrinol*, 2013: 317487.