

以颅底转移为首发症状的分化型甲状腺癌的 3 例报告伴文献复习

陈卓¹ 邱前辉¹ 张秋航² 朱振潮¹ 彭杨¹ 刘辉³

[关键词] 分化型甲状腺癌; 颅底; 转移

doi:10.13201/j.issn.1001-1781.2017.11.016

[中图分类号] R736.1 [文献标志码] D

Skull base metastasis from differentiated thyroid carcinoma: 3 cases report and review of literature

Summary Skull base metastasis from differentiated thyroid carcinoma (DTC), including papillary and follicular thyroid carcinoma, is a rare manifestation and easily misdiagnosed. In this study, we reported three cases whose initial clinical presentation was skull base metastasis complaints with the presence of silent primary sites. Based on the thyroid ultrasound and histopathology (identifying skull base and primary thyroid tumor), the final diagnoses of DTC metastasis to skull base were confirmed. Two patients underwent removal of metastasizing tumors in the skull base and primary thyroid cancer, and have respectively survived 58 months and 4 months since then. Another patient underwent tumor removal of the metastasizing skull base carcinoma leaving the primary lesion intact. However, the patient died of recurrent carcinoma after 18 months. We compared the diagnosis and treatment processes of three patients with DTC metastasis to skull base, and referenced the reported cases in the literature. In conclusion, DTC metastasis to skull base is a rare occurrence and hence easy to be misdiagnosed as primary skull base carcinoma. Clinical records, imaging tests, histopathology and immunohistochemistry are mandatory for differential diagnosis and final diagnosis. Surgical resection of both the primary and metastatic lesions is the recommended treatment. In cases where tumors are removed completely via surgery, no further treatment is necessary postoperatively when meticulously following up is in place. However, in cases where tumors are postoperative residual, radiation therapy after surgery is a feasible option.

Key words differential thyroid carcinoma; skull base; metastasis

分化型甲状腺癌主要包括乳头状癌和滤泡癌,占甲状腺癌的 90% 以上。其最常转移到淋巴结、肺和骨,而颅骨转移罕见,发生率仅有 2.5%~5.8%^[1-2],颅底转移则更为罕见^[3-4]。本文总结 2004-11-2016-02 收治的 3 例分化型甲状腺癌颅底转移病例,并复习相关文献,对其临床特点、诊断和鉴别诊断、可能的转移途径及治疗方式进行分析。

1 病例报道

例 1 女,59 岁,因左眼视力下降 3 个月于 2016 年 2 月 17 日入院。术前 MR,可见鼻咽顶后壁-蝶窦、蝶鞍区不规则软组织肿块影,最大层面约 49 mm×55 mm,增强扫描肿块明显均匀强化,考虑为恶性肿瘤。双侧咽隐窝及右侧咽鼓管咽口变窄,双侧蝶窦消失。肿块向外侵犯左咽旁间隙内份,内后方与椎前肌分界清晰;向上累及颅底骨质,

蝶鞍斜坡消失,垂体显示不清,垂体柄尚居中,双侧海绵窦、双侧颈内动脉均受累。颈部未见明确增大淋巴结,可见肿物位于鼻咽顶后壁-蝶窦、蝶鞍区占位,累及蝶鞍、双侧海绵窦(图 1)。完善相关检查排除手术禁忌证后,于全身麻醉下行鼻内镜下鼻咽颅底切除术,切除肿物至肉眼术腔无残留。术中冷冻提示肿瘤性病变。术后病理形态可见瘤细胞大小较一致,核圆形,部分可见小核仁,胞浆粉染,核分裂不易见,排列呈实性片巢状或滤泡样,滤泡内含胶质。肿瘤细胞呈浸润性生长,可见骨质破坏和残留骨小梁(图 2),结合免疫组织化学:TTF1(+++),TG(+++),TPO(+++),Galectin 3(个别弱+),Vimentin(+++),考虑为甲状腺滤泡性肿瘤。遂行甲状腺 B 超示:甲状腺左侧叶(下极前缘)多发实质性肿块伴钙化(考虑甲状腺癌);甲状腺左侧叶及峡部实性及囊性病灶(结甲);左侧颈部可见多个淋巴结。甲状腺功能未见明显异常。术后第 11 天于全身麻醉下行甲状腺癌根治术+喉返神经解剖术+区域性颈淋巴结清扫术。术后病理可见甲状腺增生呈结节状,结节内大部分为小滤泡,灶性可见粉染的坏死样物,外围可见较厚的纤

¹广东省人民医院 & 广东省医学科学院耳鼻咽喉-头颈外科(广州,510080)

²首都医科大学宣武医院耳鼻咽喉科

³广东省人民医院 & 广东省医学科学院放射科

通信作者:邱前辉,E-mail: qiuqianhui@hotmail.com

维包膜,局灶可见肿瘤穿透包膜,并侵犯包膜外的正常甲状腺组织(图 3),结合免疫组织化学:TPO(+),TG(+),Galectin 3(±),CD56(+),Ki67(30%+),诊断为甲状腺滤泡癌。术后予左旋甲状腺素片、¹³¹I 等综合治疗。现术后随访 4 个月,复查未见明显异常(图 4)。

例 2 男,73 岁。因反复鼻出血 2 年于 2014 年 11 月 1 日入院。患者 1997 年在某医院行 MRI 检查发现斜坡肿瘤侵犯右侧海绵窦颅底占位,至另外一家医院就诊,考虑为“脊索瘤”,给予放疗。放疗后 MRI 检查斜坡区不均匀强化。2002 年开始间断性鼻衄,逐渐加重,此期间右眼失明。后至北京宣武医院就诊,2004 年 11 月 10 日行内镜经鼻入路鞍区及斜坡肿瘤切除,术后无明显并发症,出院前右眼视力恢复至眼前指数。术后病理免疫组织化学 TTF-1(+),TG 灶性(+),结合病理形态考虑为甲状腺滤泡癌。遂完善颈部超声示:左叶下极有一直径约 1.0 cm 的低至无回声结节,同位数扫描:左叶有一“冷结节”,甲状腺功能全项无异常。超声引导下颈部细针穿刺病理提示甲状腺乳头状癌。患者拒绝进一步治疗甲状腺肿物。于 2004 年 11 月 30 日出院。2005 年 11 月复查见肿瘤复发,患者放弃治疗,6 个月后死于颈内动脉破裂大出血。

例 3 男,43 岁,因涕中带血 1 周于 2011 年 9 月 21 日入院。术前 MRI 可见鼻咽左侧壁稍增厚,左侧侧隐窝明显变窄,黏膜最厚处约 6 mm,呈等 T1、等 T2 信号,增强后较均匀性强化,余鼻咽部未见明显异常信号影。双侧咽旁间隙及颈部未见明

显肿大淋巴结影(图 5)。完善入院相关检查后,2011 年 9 月 23 日行鼻内镜下鼻咽局部肿物活检,快速石蜡病理示鼻咽恶性肿瘤,即行鼻咽颅底肿物切除术,术中完全切除肿物至切缘阴性。术后最终病理示:病灶细胞呈乳头状增生,表面被覆上皮细胞核浆比增大,核拥挤,灶性呈不规则的腺样浸润性生长。结合免疫组织化学 TTF-1(+++),CK19(+++),Galectin-3(+++),考虑为转移性乳头状腺癌,倾向于甲状腺或肺来源。遂行甲状腺彩超示:甲状腺右侧叶实质性病灶伴钙化,考虑甲状腺癌(图 6)。PET-CT 示甲状腺右叶小结节,考虑良性病变可能性大;MRI 示甲状腺未见明显异常,肺部 CT 示双肺无明显异常。患者颈部无特殊不适,查甲功无异常。综上考虑本例明确为乳头状肿瘤,甲状腺来源可能性大。患者于 2012 年 12 月 19 日再次入院行甲状腺癌切除术,术后病理提示:甲状腺乳头状微小癌 T₁N₀M₀ I 期,与鼻咽部病理一致。术后未予放化疗等其他特殊治疗。术后 58 个月,随访患者一般情况良好,鼻咽及颈部无特殊不适,复查 MRI 未见明显异常(图 7)。

2 讨论

分化型甲状腺癌主要分为甲状腺乳头状癌和甲状腺滤泡癌。二者的临床表现、诊断方法和治疗措施较为相似,但生长和预后不同。甲状腺乳头状癌多数生长缓慢,预后较好;甲状腺滤泡癌则易发生远处转移,预后相对稍差。虽然甲状腺乳头状癌比滤泡癌在临床中更常见,但后者易发生血行转移的特点使其更易发生颅底转移,如文献报道 28 例分化型甲状腺癌颅底转移病例,其中 18 例为甲状

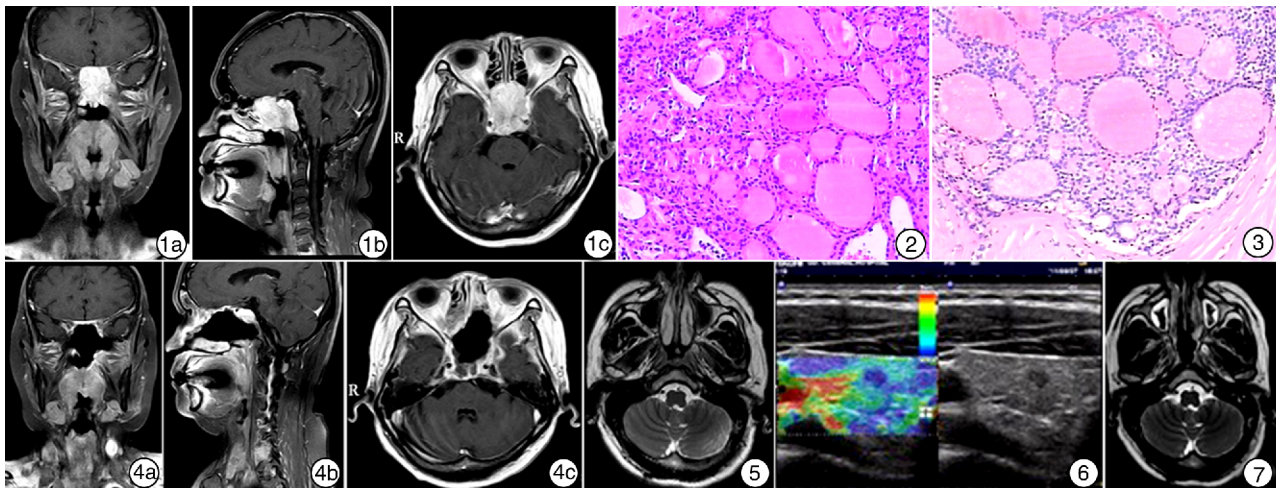


图 1 例 1 患者的术前 MR 检查 1a:冠状位;1b:矢状位;1c:轴状位;图 2 例 1 患者颅底肿物病理(苏木精-伊红×400);图 3 例 1 患者甲状腺肿物病理(苏木精-伊红×400);图 4 例 1 患者术后 MRI 可见鼻腔颅底呈术后改变,未见明显肿物残留;图 5 例 3 患者术前 MRI 可见肿物位于鼻咽左侧壁,增强扫描均匀性强化;图 6 例 3 患者颈部甲状腺超声 甲状腺右侧叶实质性病灶伴钙化,大小 0.3 cm×0.3 cm,考虑甲状腺癌;图 7 例 3 患者术后 MR 检查 呈鼻咽癌术后改变,未见明显肿物残留。

腺滤泡状癌^[3]。分化型甲状腺癌颅底转移的发病年龄多为 23~74 岁,平均 55 岁左右^[4],从初诊甲状腺癌至颅底转移的病史为 0~18 年,平均 3.9 年,大多数颅底转移确诊发生在分化型甲状腺癌手术治疗后,文献报道仅有 9 例甲状腺滤泡癌和 2 例甲状腺乳头状癌是以颅底转移为首发症状,而本文报道 3 例患者均是以颅底转移灶为首发症状,主诉主要为视力下降、鼻出血等头痛和颅神经侵犯症状,误诊为鼻咽癌、脊索瘤等颅底原发性肿瘤可能性大。颅底原发性肿瘤影像学上多表现为颅底区域的软组织侵犯,同时伴有骨质侵犯、视神经、颈内动脉等颅底重要解剖结构的侵犯。因此,本文报道的 3 例患者明确诊断较困难;例 1 和例 2 患者影像学上表现为颅底骨质破坏、局部软组织侵犯,与颅底原发性肿瘤相似,依靠病理才能最终诊断。组织病理学检查是确诊分化型甲状腺癌的可靠依据,而免疫组织化学 TTF-1 和 TG 常用来鉴别甲状腺癌和肺腺癌^[5]。本文报道的 3 例患者 TTF-1 均呈阳性,且结合颅底肿物病理形态考虑为甲状腺乳头状癌和甲状腺滤泡癌,术后甲状腺病理也证实诊断的正确性,虽然例 2 患者拒绝进一步治疗原发灶,但结合患者临床症状、影像学特点和颅底病理等可推断为甲状腺滤泡癌。

甲状腺结节在普通人群中的发生率为 20%~76%,但大部分为良性结节,其中甲状腺癌的比例为 5%~15%。超声常根据实性低回声结节、结节内血供丰富、结节形态和边缘不规则、晕圈缺如、针尖样弥散分布或簇状分布的钙化灶等征象提示辨别是否为恶性。有文献证实超声诊断甲状腺良性病变的准确率达 86.0%,恶性准确率达 82.0%,总准确率达 85.0%,而对甲状腺微小癌,超声检出率可达 92.31%^[6-7]。因此认为高分辨率超声检查是评估甲状腺结节的首选方法。例 3 患者诊断为甲状腺微小癌,且以鼻咽部症状为首发症状就诊,但头颈部 MR 示甲状腺未见异常,全身 PET/CT 仅检出右侧甲状腺较大结节,考虑为良性病变可能性大,而甲状腺彩超则检出 0.3 cm×0.3 cm 大小肿物,且术后病理也证实了其准确性;同样,例 1 和例 2 患者也经超声确诊为甲状腺肿瘤。因此,我们的观点与文献^[8]一致,认为 PET-CT 并非评估甲状腺结节的常规检查,而 MRI、CT、ECT 扫描等诊断甲状腺肿物的准确率也远不如超声^[7]。综上,对于甲状腺癌的诊断,超声具有分辨率高、效价比高、便捷和无创等优点,较其他辅助检查有明显优势,被认为是评价甲状腺结节和甲状腺癌的一线检查手段^[9]。

由于甲状腺组织血管和淋巴管丰富,甲状腺恶性肿瘤侵袭与转移主要有局部浸润、淋巴结转移和血行转移 3 种方式。而转移最常见部位为肺和骨。

此外,甲状腺癌也可发生罕见部位转移,如皮肤、食管憩室、输卵管、脾脏等^[10-13],甚至有报道甲状腺微小乳头状癌早期孤立性转移至心脏致急性心脏压塞死亡^[14]。甲状腺乳头状癌和滤泡状癌的远处转移途径各有特点,乳头状癌早期即可发生淋巴转移,而滤泡状癌则以血行转移多见。目前有关甲状腺乳头状癌转移至颅底的报道,笔者见国外文献仅有 10 例报道^[15],国内尚未见报道,关于其转移途径,McCormack 和 Sheline 等(1970)认为有 2 种可能:一沿颈内静脉链逆行到咽旁及咽后淋巴结,而咽旁间隙淋巴组织与上方的 Rouriere 淋巴结相连,后者接收鼻咽、口咽和鼻窦淋巴引流^[16-17],肿瘤逆行而至;二由于大约 20%的人具有甲状腺后上淋巴干,故认为通过甲状腺侧叶后上淋巴干而至。本文报道的甲状腺乳头状癌转移至鼻咽部病例,虽然影像学上咽旁及咽后淋巴结阴性,仍考虑其转移途径可能为经淋巴道沿咽旁间隙逆行转移至鼻咽部;然而甲状腺滤泡癌转移至颅底斜坡,并侵犯蝶翼及周围骨质、软组织,多数学者考虑其是通过以颈内动脉、静脉丛及椎基底动脉为主的血行转移途径得以实现^[18],本文报道的 2 例甲状腺滤泡癌转移至颅底,也考虑血行转移为其转移途径。但因文献报道该类病例数极少,其转移途径仍需进一步探讨。

分化型甲状腺癌总体预后良好,通常 10 年生存率可达到 90%,然而仍有约 3.8%的乳头状甲状腺癌和 16.4%的滤泡状甲状腺癌在初诊时就已发生远处转移,此类患者生存率显著下降,颅底转移尤其明显^[2]。原发性甲状腺癌的治疗方式主要有手术、¹³¹I 和 TSH。但由于甲状腺颅底转移较为罕见,目前并无一致的治疗指南,多数文献推荐以手术切除原发灶和转移灶为一线治疗方案^[3]。本文报道的例 1 和例 3 患者均进行甲状腺原发灶及颅底转移病灶切除,例 1 患者的颅底转移灶侵犯斜坡骨质、视神经等重要结构,考虑鼻咽颅底无安全边界,内镜术后予¹³¹I 等进一步综合治疗;例 3 患者鼻咽病灶局限,内镜手术可达上、下、左、右、后 5 个切缘全阴性,术后未予其他治疗,目前随访未见肿瘤转移及复发。而例 2 患者术后拒绝进一步治疗甲状腺原发灶,最终术后 18 个月因颈内动脉破裂大出血死亡。因此,结合此 3 例患者治疗过程及相关文献复习,我们认为对于分化型甲状腺癌颅底转移患者,建议手术同时切除原发灶和转移瘤。在病灶比较局限时,手术可进行肿瘤全切除达切缘阴性,术后无需进一步治疗;而病灶范围较广泛、侵犯颅底骨质、视神经、颈内动脉等重要结构较时,手术切除后仍有病灶部分残留,需辅以¹³¹I、放疗等进一步综合治疗,以进一步清除术后残存病灶,减少肿瘤复发机会。所有患者术后均需密切随访。

综上所述,以颅底转移为首发症状的分化型甲

状腺癌属罕见病例,初诊时,较易误诊为颅底原发性肿瘤。因此,对于鼻咽颅底肿物,临床中除常规检查如鼻咽 MRI、鼻咽镜等外,需注意完善甲状腺超声检查,结合术后病理活组织检查相关免疫组织化学指标(如 TTF-1 和 TG),有助于诊断和鉴别诊断。而原发病灶和转移灶的同时手术,有利于控制病情。对于颅底病灶无安全切缘的患者,术后辅助放疗等进一步综合治疗,有利于提高患者生存率。

参考文献

- [1] NIGAM A, SINGH A K, SINGH S K, et al. Skull metastasis in papillary carcinoma of thyroid: A case report[J]. *World J Radiol*, 2012, 4:286-290.
- [2] MYDLARZ W K, WU J, AYGUN N, et al. Management considerations for differentiated thyroid carcinoma presenting as a metastasis to the skull base[J]. *Laryngoscope*, 2007, 117:1146-1152.
- [3] MATSUNO A, MURAKAMI M, HOYA K, et al. Clinicopathological and molecular histochemical review of skull base metastasis from differentiated thyroid carcinoma[J]. *Acta Histochem Cytochem*, 2013, 46: 129-136.
- [4] MATSUNO A, KATAKAMI H, OKAZAKI R, et al. Skull base metastasis from follicular thyroid carcinoma -two case reports-[J]. *Neurol Med Chir (Tokyo)*, 2010, 50:421-425.
- [5] SATHIYAMOORTHY S, MALEKI Z. Cytomorphologic overlap of differentiated thyroid carcinoma and lung adenocarcinoma and diagnostic value of TTF-1 and TGB on cytologic material[J]. *Diagn Cytopathol*, 2014, 42:5-10.
- [6] 狄忠民. 甲状腺微小癌诊断和治疗:附 52 例报告[J]. *中国普通外科杂志*, 2008, 17(11): 1058-1060.
- [7] 牛丽娟,郝玉芝,周纯武. 超声诊断甲状腺占位性病变的价值[J]. *中华耳鼻咽喉头颈外科杂志*, 2006, 41(6):415-418.
- [8] 汪建,彭华,张金赫,等. 以寰枢椎、颅底巨大转移灶为首发表现的甲状腺滤泡癌漏诊分析[J]. *临床误诊误治*, 2014, 29(12):42-44.
- [9] 谷伟军,赵玲,朱笑笑,等. 甲状腺恶性结节超声危险因素探讨-2453 例甲状腺结节超声特点分析[J]. *中华内分泌代谢杂志*, 2013, 29(7):548-552.
- [10] 王焕坤,王瑜,陈亮. 甲状腺癌皮肤转移放射治疗一例[J]. *中国肿瘤临床与康复*, 2007, 14(2): 110-110.
- [11] 彭向阳,戚晓平,花锦友,等. 甲状腺癌脾转移 1 例[J]. *中国普通外科杂志*, 2002, 11(5):266-266.
- [12] 邢金国,肖启栋,邵建文. 甲状腺癌转移入食管憩室 1 例[J]. *牡丹江医学院学报*, 2002, 23(6): 50-51.
- [13] 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): 470-470.
- [14] 龚道银,汪立兵,许光亚,等. 甲状腺癌早期孤立性心脏转移致死 1 例[J]. *法医学杂志*, 2012, 28(5): 384-385.
- [15] TUNIO M A, AL ASIRI M, AL-QAHTANI K H, et al. Skull base metastasis from papillary thyroid carcinoma: a report of three cases[J]. *Int Med Case Rep J*, 2015, 8:127-131.
- [16] SHELLENBERGER T, FORNAGE B, GINSBERG L, et al. Transoral resection of thyroid cancer metastasis to lateral retropharyngeal nodes[J]. *Head Neck*, 2007, 29:258-266.
- [17] 余得志,邱建新,刘业海. 甲状腺乳头状腺癌合并咽旁及咽后淋巴转移一例[J]. *中华耳鼻咽喉头颈外科杂志*, 2010, 45(5):432-433.
- [18] ULUBAS B, OZCAN C, ACKA G, et al. Clivus metastasis of squamous cell carcinoma: a rare location[J]. *J Clin Neurosci*, 2005, 12:97-98.

(收稿日期:2016-09-27)