



· 论 著 ·

儿童青少年甲状腺髓样癌临床病理学特征及预后分析

刘 伟¹, 王晓江², 张 静¹, 朱伟峰¹, 彭凤英¹, 王健超¹, 肖伟进¹, 胡 丹¹

1. 福建医科大学附属肿瘤医院, 福建省肿瘤医院病理科, 福建 福州 350014;
2. 福建医科大学附属肿瘤医院, 福建省肿瘤医院分子病理研究室, 福建 福州 350014

[摘要] **背景与目的:** 儿童青少年甲状腺髓样癌 (medullary thyroid carcinoma, MTC) 少见, 国内报道甚少。探讨儿童青少年MTC临床病理学特征、诊断及预后因素, 以提高对其认识。**方法:** 收集2007年1月—2021年5月在福建省肿瘤医院确诊的儿童青少年MTC共10例, 对其临床特征、形态学、免疫表型、基因突变及预后进行分析。**结果:** 散发病例6例, 有家族史者4例, 年龄10~20岁, 平均17岁, 均有血清降钙素 (calcitonin, CT) 和癌胚抗原 (carcinoembryonic antigen, CEA) 升高。9例为双侧甲状腺病变, 肿瘤直径0.2~3.5 cm, 中位直径1.5 cm。镜下肿瘤呈片状、巢状或梁状分布, 侵袭性生长模式, 伴有卫星结节病灶, 部分病例可见乳头及滤泡结构, 肿瘤细胞以圆形、卵圆形细胞为主, 混杂有梭形/纺锤状细胞及浆样细胞, 可见少量瘤巨细胞及核内假包涵体。间质不同程度纤维化/淀粉样沉积, 偶见钙化和砂粒体。肿瘤细胞呈突触素 (synaptophysin, Syn)、嗜铬素A (chromogranin A, CgA)、分化簇 (cluster of differentiation, CD) 56、CT、CEA、甲状腺转录因子-1 (thyroid transcription factor-1, TTF-1) 及刚果红染色阳性表达, 甲状腺球蛋白 (thyroglobulin, Tg) 阴性。RET基因M918T突变为MTC最常见的基因改变。8例患者术后血清CT和CEA降至正常水平, 随访时间27~98个月, 平均为62个月, 无复发、转移 (生化治愈); 1例患者生化未愈, 且于术后第75和108个月行两次颈部转移淋巴结清扫。另外1例患者术后6个月因肿瘤死亡。该死亡病例的肿瘤细胞呈现高级别核 (细胞多形、核仁明显, 核分裂象>3个/10HPF), Ki-67增殖指数较高 (20%), 并可见大量脉管内癌栓及局灶性坏死。**结论:** 儿童青少年MTC绝大多数为双侧甲状腺病变, 双侧甲状腺全切是清除潜在隐性病灶和防止复发的最佳治疗方式。血清CT和CEA升高是其重要临床特征。高级别核、高Ki-67增殖指数、脉管内癌栓及坏死, 为其重要不良预后指标。

[关键词] 甲状腺髓样癌; 儿童青少年; 免疫组织化学; 降钙素; 预后

DOI: 10.19401/j.cnki.1007-3639.2021.11.008

中图分类号: R736.1 文献标志码: A 文章编号: 1007-3639(2021)11-1096-08

Clinicopathological characteristics and prognostic analysis of medullary thyroid carcinoma in children and adolescents

LIU Wei¹, WANG Xiaojiang², ZHANG Jing¹, ZHU Weifeng¹, PENG Fengying¹, WANG Jianchao¹, XIAO Weijin¹, HU Dan¹ (1. Department of Pathology, Fujian Medical University Cancer Hospital, Fujian Cancer Hospital, Fuzhou 350014, Fujian Province, China; 2. Department of Molecular Pathology Laboratory, Fujian Medical University Cancer Hospital, Fujian Cancer Hospital, Fuzhou 350014, Fujian Province, China)

Correspondence to: LIU Wei E-mail: liuweiyisong@163.com.

[Abstract] **Background and purpose:** Medullary thyroid carcinoma (MTC) is a rare disease in children and adolescents, which is seldom reported in China. The purpose of this study was to explore its clinicopathological features, diagnosis and prognostic factors, and to improve the understanding of MTC. **Methods:** Data of 10 cases of MTC in children and adolescents were collected from Fujian Cancer Hospital from January 2007 to May 2021, and clinical features, morphology, immunophenotype, gene mutation, and outcome were analyzed. **Results:** There were 6 sporadic cases, and 4 cases with family history, aged 10-20 years with a mean of 17 years. All showed elevated serum calcitonin (CT) and carcinoembryonic antigen (CEA). Bilateral thyroid lesions were found in 9 patients. The tumor diameter was 0.2-3.5 cm, with a median diameter of 1.5 cm. Microscopically, the tumor presented a patchy, nest-shaped, or beamlike distribution, with invasive growth pattern and surrounding satellite nodules. Papillary and follicular structures

基金项目: 福建省卫生计生青年科研课题 (2018-1-18); 福建省科技厅计划资助项目 (2019L3018)。

通信作者: 刘 伟 E-mail: liuweiyisong@163.com.

were also observed in some cases. The cells were round and oval, mixed with some spindle cells and plasmacytoid cells. A few giant cells and intranuclear pseudo-inclusions were also found. Different degrees of fibrosis/amyloid deposition were observed in the tumor stroma, with occasional calcification and sand bodies. Synaptophysin (Syn), chromogranin A (CgA), cluster of differentiation (CD56), CT, CEA, thyroid transcription factor-1 (TTF-1) and Congo red staining were positive for tumor cells, while thyroglobulin (Tg) was negative. The M918T mutation in *RET* gene was the most common genetic change in MTC. Among all of the 10 cases, the serum CT and CEA of 8 cases were reduced to normal levels after operation, without recurrence/metastasis (biochemical cure) during the follow-up period (27-98 months, with an average of 62 months). One patient was non-biochemical cure, and cervical lymph node dissection was performed twice at 75 and 108 months postoperatively. Another patient died of tumor 6 months after surgery, which presented high-grade nuclei (polymorphic, prominent nucleoli, mitotic $>3/10\text{HPF}$), high proliferation index (Ki-67 was 20%), numerous intravascular tumor thrombi and focal coagulant necrosis. **Conclusion:** The majority of MTC in children and adolescents have bilateral thyroid involvement. Bilateral thyroidectomy is the best therapeutic treatment for removing potential hidden lesions and prevent recurrence. The elevation of serum CT and CEA is an important clinical feature. High nuclear grade, high Ki-67 proliferation index, intravascular tumor thrombus and necrosis are important prognostic indicators.

[Key words] Medullary thyroid carcinoma; Children and adolescents; Immunohistochemistry; Calcitonin; Prognosis

甲状腺髓样癌 (medullary thyroid carcinoma, MTC) 是一种特殊的神经内分泌肿瘤, 起源于甲状腺滤泡旁C细胞, 占有甲状腺恶性肿瘤的2%~3%, 发病高峰年龄为50~60岁^[1], 而发生于儿童青少年者少见, 国内对于儿童青少年MTC的报道甚少, 对其认识尚不足。本文综合分析儿童青少年MTC临床表现、形态学、免疫表型、分子病理学诊断、鉴别诊断及治疗与预后等临床病理学特点, 并结合文献复习, 以期提高临床和病理科医师对儿童青少年MTC的认识。

1 资料和方法

1.1 研究对象

2007年1月—2021年5月在福建省肿瘤医院确诊的所有甲状腺癌病例共12 237例, 其中MTC为159例 (占1.3%), 本文将 ≤ 20 岁的儿童青少年MTC共10例 (10/159, 6.3%) 作为回顾性分析的对象。另外选取30例成年人MTC作为对照组。

1.2 方法

1.2.1 H-E染色和免疫组织化学检测

手术标本均经4%中性甲醛溶液固定, 石蜡包埋, H-E染色, 在光镜下观察形态学特征。免疫组织化学染色采用全自动免疫组织化学分析仪 (BenchMark XT, 美国Roche公司), EnVision两步法染色, DAB显色。所用突触素 (synaptophysin, Syn)、

嗜铬素A (chromogranin A, CgA)、分化簇 (cluster of differentiation, CD) 56、降钙素 (calcitonin, CT) 和癌胚抗原 (carcinoembryonic antigen, CEA)、甲状腺转录因子-1 (thyroid transcription factor-1, TTF-1)、甲状腺球蛋白 (thyroglobulin, Tg)、Ki-67体抗、刚果红染色试剂及EnVision试剂盒均购自福州迈新生物技术开发有限公司。具体操作步骤按试剂盒说明书进行。

1.2.2 分子病理学检测分析

采用Amplicon技术, 从石蜡包埋样本中提取DNA和RNA, 进行特异性扩增、纯化、加index、纯化出文库。通过特异性引物对其目的片段进行扩增富集, 后将经定量文库采用Illumina基因测序仪进行高通量测序。采用生物信息学软件分析, 判读靶基因突变类型。所用试剂盒为人甲状腺癌18基因检测试剂盒 (包括*AKT1*、*BRAF*、*CTNNB1*、*EZH1*、*GNAS*、*HRAS*、*KRAS*、*NRAS*、*NTRK1/3*、*PAX8/PPARG*、*RET*、*PIK3CA*、*PTEN*、*SPOP*、*TERT*、*TP53*、*TSHR*、*ZNF148*), 购自上海睿璟生物科技有限公司。

2 结果

2.1 临床资料

本组10例MTC, 年龄10~20岁, 中位年龄18岁, 平均17岁, 男女比1:1。在10例患者中, 9例患者为自行偶然发现颈部肿块或体检发现, 仅有1例以腹泻水样便3个月为首发症状而就诊。

患者术前血清CT (39.0~2 000.0 pg/mL) 和CEA (7.3~217.0 ng/mL) 均有升高。临床Ⅰ~Ⅲ期患者7例(7/10), Ⅳa期2例(2/10), 6例(60%, 6/10) 有淋巴结累及, 无远处器官转移。散发性病例6例(60%, 6/10), 有家族史者4例(40%, 4/10), 具体情况见表1。

表 1 儿童青少年MTC的临床特征及预后情况

Tab. 1 The clinical features and prognosis of MTC in children and adolescents											
Case	Gender	Age/year	Site and size D/cm	CT ρ_B /(pg·mL ⁻¹)	CEA ρ_B /(ng·mL ⁻¹)	Stage	Family history	Treatment	LN metastasis	Other organs involved	Follow-up
1	Male	10	L: 0.2-0.5 R: 1.5	101.0	47.5	I	Yes	BTE	0/48	None	93 months, alive (RFS)
2	Male	11	Bilateral Size: NA	>2 000.0	96.0	NA	No	BTE	19/26	None	170 months, alive (CLNR)
3	Male	15	L: 2.5 R: 3.5 and 3.0	NA	NA	Ⅳa	No	BTE	126/144	None	6 months, dead
4	Female	17	L: 1.2	NA	8.0	I	Yes	UTE	0/2	None	91 months, alive (RFS)
5	Female	18	L: 2.0 R: 0.8	>2 000.0	61.5	Ⅲ	No	BTE	1/9	None	45 months, alive (RFS)
6	Female	19	L: 2.3 R: 1.3 and 0.8	NA	27.1	I	No	BTE	0/13	None	98 months, alive (RFS)
7	Male	19	L: 3.2 R: 1.0 and 0.8	>2 000.0	217.1	Ⅳa	Yes	BTE	20/52	None	43 months, alive (RFS)
8	Female	20	L:1.2 R:1.3	39.0	7.3	I	No	BTE	0/2	None	39 months, alive (RFS)
9	Female	20	Bilateral Size: NA	61.5	20.0	Ⅲ	No	BTE	9/54	None	57 months, alive (RFS)
10	Male	20	L: 1.2 R: 0.2-1.0	1 126.0	17.8	Ⅲ	Yes	BTE	2/44	None	27 months, alive (RFS)

BTE: Bilateral thyroidectomy; CLNR: Cervical lymph node recurrence; CT: Calcitonin; L: Left; LN: Lymph node; NA: Not available; R: Right; RFS: Relapse-free survival; UTE: Unilateral thyroidectomy

2.2 病理学特征

2.2.1 大体形态

本组病例9例为双侧甲状腺病变(90%, 9/10), 1例为单侧病变, 同一侧甲状腺叶内有多个肿瘤病灶者为5例。肿瘤直径0.2~3.5 cm, 中位直径1.5 cm, 均为实性病变, 切面灰白或灰黄色, 质地中等(9/10), 1例因伴有显著纤维瘢痕增生而呈现坚硬质地(1/10)。肿瘤边界尚清或欠清。

2.2.2 显微镜检查

虽然肉眼眼下, 肿瘤与周围组织界限尚清, 但镜下肿瘤并无明确的纤维性包膜, 肿瘤显示出明显的侵袭性生长, 侵犯、破坏周围正常甲状腺组织, 可见大量卫星结节病灶, 并累及甲状腺被膜(图1A)。肿瘤呈片状、巢状或梁状生长模式(图1B), 部分病例可见乳头及滤泡结构(图1C、1D), 肿瘤细胞以圆形、卵圆形细胞为主(图1E), 混杂有梭形/纺锤状细胞及浆样细胞

(图1F、1G), 其中1例还可见到瘤巨细胞及核内假包涵体。9例肿瘤细胞核染色质中等, 可见小核仁, 核分裂象少见 (<1 个/10HPF), 呈现为低级别细胞核特征。1例(病例3)呈现高级别核特征(细胞多形、核仁明显, 核分裂 >3 个/10HPF)(图1H), Ki-67增殖指数较高(20%), 并可见

大量脉管内癌栓(图1I)及局灶凝固性坏死(图1J), 伴双颈部淋巴结广泛转移(126/144个见癌转移), 于术后6个月因肿瘤死亡。所有病例均可见到不同程度的纤维化/淀粉样沉积(占肿瘤比例10%~30%), 少量病例可见钙化和砂粒体(图1B)。有1例合并结节性甲状腺肿。

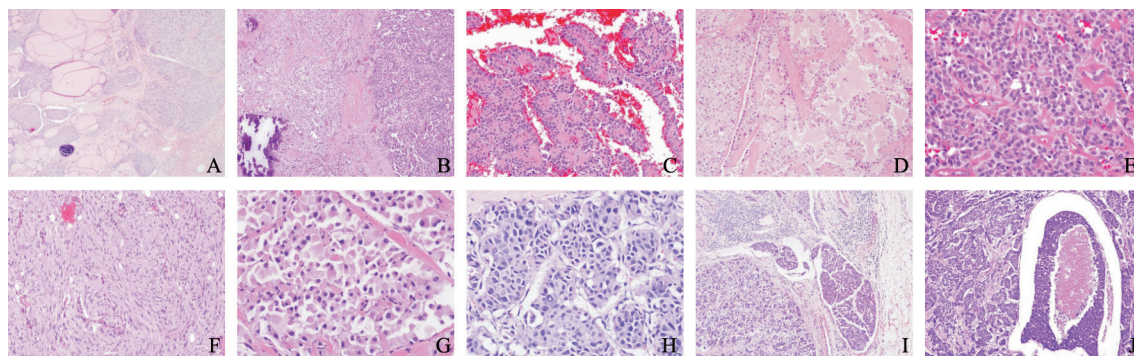


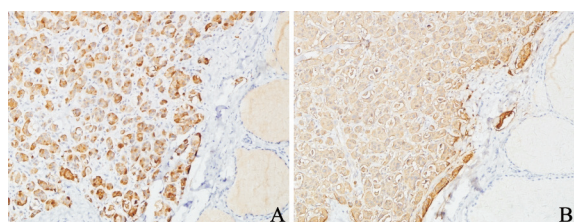
图1 MTC的组织病理学特征

Fig. 1 Histopathological features of MTC

A: The tumor showed obvious aggressive growth pattern with a large number of satellite nodules. B: The tumor showed plate-like, nest-like or beam-like growth patterns; C-D: Papillary and follicular structures were also observed. E: The tumor cells were mainly round and oval cells; F-G: Mixed with spindle cells and plasmacytoid cells. H-J: In case 3, it showed high-grade nuclear features (polymorphism, obvious nucleoli), numerous intravascular tumor thrombi and coagulant necrosis. A, I: H-E staining, $\times 40$; B, J: H-E staining, $\times 100$; C, D, E, F: H-E staining, $\times 200$; G, H: H-E staining, $\times 400$

2.2.3 免疫表型

10例MTC中, 肿瘤细胞Syn、CgA、CD56、CT(图2A)、CEA(图2B)及TTF-1均为阳性表达, CD56染色定位于细胞膜, TTF-1定位于细胞核, 其余指标为细胞质阳性。CT染色8例弥漫强阳性, 2例为部分细胞阳性。Tg均为阴性。Ki-67增殖指数9例 $\leq 3\%$, 1例(病例3)为20%。刚果红染色均为阳性。



(EnVision, $\times 100$)

图2 MTC免疫组织化学染色结果

Fig. 2 Immunohistochemical features of MTC

The tumor cells were diffusely positive for calcitonin (A) and CEA (B), and surrounding thyroid tissue was negative (right)

2.3 分子病理学检查结果

成功检测儿童青少年MTC 6例, 成人组MTC 12例(其余病例因石蜡样本长期保存后, 提取

的DNA和RNA质量差, 导致检测失败)。结果显示, 儿童青少年组6例中3例检出RET基因突变(50%, 3/6, 其中M918T突变2例, C634R突变1例), 其余病例未检出基因突变。成人组12例中, 最常见基因改变亦为RET基因突变(50%, 6/12, 其中M918T突变5例, C634R突变1例), 其次HRAS基因Q61L突变和KRAS基因Q61R突变各1例, 其余4例未检出基因突变。

2.4 治疗与预后

单侧病变1例, 行单侧甲状腺切除术, 其余患者均为双侧甲状腺病变, 行双侧甲状腺全切术+淋巴结清扫术, 术后左旋甲状腺素钠替代治疗。10例儿童青少年MTC中, 8例患者术后血清CT和CEA降至正常水平, 随访时间27~98个月, 平均62个月, 随访期间无复发、转移(生化治愈); 1例(病例2)术后血清CT和CEA仍然高于正常水平, 并分别于术后第75个月和第108个月行颈部转移淋巴结清扫术, 随访至今(随访时间为170个月)血清CT(619 pg/mL)和CEA(69.6 ng/mL)仍然较高(生化未愈)。另外1例患者(病例3)术后6个月因肿瘤死亡。

2.5 儿童青少年MTC与成人组的对比分析

儿童青少年组有家族史的比例远远高于成人组 (40.0% vs 3.3%, $P<0.05$), 绝大部分病例累及双侧甲状腺, 而成人组多为单侧受累 (90.0% vs 13.3%, $P<0.05$), 而且甲状腺叶内也更容易出现多个病灶 (62.5% vs 16.7%, $P<0.05$)。组织学上, 所有儿童青少年组病例均出现肿瘤周围卫星结节, 而成人组仅有一半病例有此现象 (100.0% vs 50.0%, $P<0.05$); 另外, 成人组病例更容易合并其他甲状腺疾病 (46.7% vs 10.0%, $P<0.05$), 最常见为结节性甲状腺肿 (占33.3%), 其次为桥本甲状腺炎 (占6.7%) 和乳头状癌 (占6.7%)。成人组30例中, 其中25例获得随访, 随访时间14~168个月, 平均为79个月, 生化治愈者占71% (17/24), 生化未愈及复发者占29% (7/24)。其余6例失访。绘制儿童青少年组与成年人组的Kaplan-Meier生存曲线, 并用log-rank法比较两组患者的无进展生存期 (progression-free survival, PFS)。结果显示, 两组之间差异无统计学意义 ($P>0.05$, 图3)。其他临床病理学指标差异无统计学意义 (表2)。

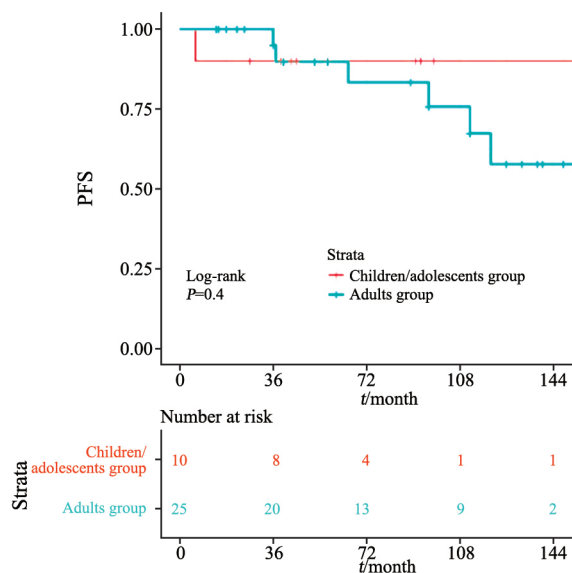


图3 儿童青少年组与成年人组使用Kaplan-Meier法绘制的PFS生存曲线图

Fig. 3 The Kaplan-Meier curves of PFS in children/adolescents and adults group

There was no significant difference in PFS between children/adolescents and adult groups ($P>0.05$)

表2 儿童青少年MTC与成人组的临床病理学特征对比分析

Tab. 2 Comparative analysis of clinicopathologic features of MTC in children/adolescents and adults

Clinicopathologic features	Children/adolescents group (n=10)	Adult group (n=30)	P value
Age/year	18 (10-20)	50 (27-71)	
Gender (male vs female)	1:1	1:1	>0.05
Involvement (B/U)	9/1	4/26	<0.05
Multiple lesions in ipsilateral thyroid lobe (yes/no)	5/3	5/25	<0.05
Size D/cm	Median: 1.5 (0.2-3.5)	Median: 1.5 (0.1-4.0)	>0.05
Stage (I-III vs IV)	4/5	13/17	>0.05
Family history (yes/no)	4/6	1/29	<0.05
Other thyroid disorders (yes/no)	1/9	14/16	<0.05
LN metastasis (>5)	4	11	>0.05
Satellite nodules (yes/no)	10/0	15/15	<0.05
Outcome (relapse and/or abnormal CT /death)	1/1	7/0	>0.05

B: Bilateral; CT: Calcitonin; LN: Lymph nodes; U: Unilateral

3 讨 论

本研究中MTC占有所有甲状腺癌的比例为1.3%, 较文献报道的2%~3%低, 这可能是由于近年来人们健康意识的提高, 体检人群的扩大, 甲状腺乳头状癌的检出率明显提高, 使得MTC所占比例逐渐下降所致^[2-3]。回顾性研究的文献中, 对于儿童青少年的年龄界定多采用≤20岁为标准^[4-5], 为保持研究的可比性和一致性, 本文采用与文献一致的年龄界定标准。本组纳入回顾性分析的儿童青少年MTC共10例, 仅占MTC的6.3% (10/159), 占有所有甲状腺癌的比例仅为0.08% (10/12 237), 发病率极低, 国内仅有少量个案报道, 对其临床病理学特征了解甚少。MTC包括散发性病例和家族遗传性病例, 文献报道散发性病例约占70%, 病因不明, 患者年龄较大, 50~60岁为发病高峰, 多数患者表现为无痛性甲状腺结节或肿块, 多达70%的患者确诊时伴有颈部淋巴结转移, 10%有远处转移, 部分患者可因肿瘤增大而出现上

呼吸道阻塞和吞咽困难^[6-8]。遗传性MTC约占30%，为*RET*原癌基因功能获得性胚系突变引起的常染色体显性遗传病，患者发病年龄较轻^[6-9]。遗传性MTC又可根据临床特点分为多发性内分泌肿瘤2A型（multiple endocrine neoplasia type 2A，MEN2A，55%~60%），多发性内分泌肿瘤2B型（multiple endocrine neoplasia type 2B，MEN2B，5%~10%）及家族MTC（familial MTC，FMTC，35%~40%）^[1, 6]。

*RET*基因突变是MTC最常见的基因改变，散发性MTC中40%~60%存在*RET*基因体系突变，MEN2B中*RET*基因M918T胚系突变达90%以上^[1, 7-11]。除了*RET*基因突变外，还有*RAS*家族基因（包括*KRAS*、*NRAS*及*HRAS*）突变的报道，而且*RET*基因突变和*RAS*基因突变是相互排斥的^[1, 12-14]。本研究与文献报道相似，儿童青少年组和成人组最常见的基因改变均为*RET*基因M918T突变（分别为33.3%和41.7%），且成人组中可见个别病例*HRAS*和*KRAS*基因突变，两组之间比较差异无统计学意义，这可能与检测样本量少有关系。几乎所有患者术前血清CT和CEA均有升高，亦成为其术前诊断的重要参考指标，部分患者可因血清中高水平的CT及其他分泌物而出现严重腹泻和潮红，少量病例还可产生促肾上腺皮质激素和促肾上腺皮质激素释放激素而呈现出Cushing综合征的临床表现^[6-12]。本组儿童青少年MTC中，男女比例差异无统计学意义。散发性病例为占60%，有家族史者占40%。多数患者为自行偶然发现颈部肿块或体检发现（占90%），仅有1例散发病例表现为长时间严重腹泻（水样便3个月）为首发症状而就诊。成人组MTC散发性病例占97%（29/30），所占比例远高于国外文献报道^[1]。

病理学方面，儿童青少年MTC与成人组相似，镜下肿瘤均呈侵袭性生长方式，侵犯、破坏周围正常甲状腺组织，但儿童青少年MTC组中卫星结节病灶出现的概率更高（100.0% vs 50.0%， $P<0.05$ ）。肿瘤细胞呈片状、巢状或梁状生长，还可见少量乳头及大滤泡结构，伴有不同程度的纤维化/淀粉样沉积。绝大部病例中的肿瘤

细胞以圆形、卵圆形细胞为主，混杂有梭形/纺锤状细胞及浆样细胞，细胞核染色质中等，可见小核仁，核分裂象少见，呈现出低级别核特征。本组病例CT、CEA、TTF-1及神经分泌标志物阳性表达，Tg均为阴性。MTC需与以下病变鉴别：① 甲状腺乳头状癌，起源于滤泡上皮细胞，其最大特征为乳头状结构及细胞核的改变，乳头通常具有纤维血管轴心，细胞核排列拥挤，甚至重叠，细胞体积增大、拉长，呈卵圆形，细胞核内见核沟及假包涵体。肿瘤周围通常呈现侵袭性表现，间质反应明显，无淀粉样物质沉积。本研究中部分病例出现了与乳头状癌相似的乳头状结构，但MTC细胞通常缺乏核沟、核内假包涵体等乳头状癌核特征，有助于两者的区别。对于鉴别诊断困难者，可以行免疫组织化学染色，髓样癌呈CT及神经内分泌指标阳性，间质淀粉样物质呈刚果红染色阳性，Tg阴性，而乳头状癌恰恰相反。② 低分化/去分化甲状腺癌，肿瘤细胞亦呈实性、片状、巢状分布，细胞分化差，可呈梭形/纺锤状细胞或浆样细胞形态，而且促间质纤维组织增生反应明显，但其没有淀粉样物质沉积，免疫组织化学染色不表达CT及神经内分泌标志物，可与髓样癌鉴别开来。③ 甲状旁腺肿瘤，临床上血清PTH升高，无淀粉样物质沉积，细胞大小较为一致，富含毛细血管。肿瘤细胞呈PTH阳性，而TTF-1和CT阴性。

治疗方式，手术切除是MTC首选治疗方式，但对于行腺叶切除还是全甲状腺切除尚存争议。国内学者王宇等^[6]和王军轶等^[15]认为散发型MTC患者行腺叶切除和全切术后复发率的差异无统计学意义，因此推荐仅在明确双侧均有病变或为遗传型MTC时才行全切术。然而，也有研究^[16]指出，全切术后5年生化复发率确实低于仅行腺叶切除的患者。相关争议有待于更多的循证医学证据来解决。国外指南认为遗传型MTC每个C细胞都有恶变可能，散发型MTC亦有32%~67%为双侧和多灶性，因此常规推荐行全切术。本研究中的儿童青少年MTC中90%为双侧甲状腺病变，且伴有大量的卫星结节，无论是散发病例还是家族性儿童青少年人群，双侧甲状

腺全切可能是能够完全切除潜在隐性病灶和防止复发的最佳治疗方式。成人组中26例为单侧甲状腺累及,其中12例行双侧甲状腺全切除,14例为单侧甲状腺切除,两者预后方面差异无统计学意义,提示对于散发性成人MTC患者的单侧病变,行单侧甲状腺切除亦是可行术式。

预后方面,有研究^[6]报道,初治的201例MTC患者,经过随访(中位时间6年),44例解剖复发,12例死亡,5年总生存率为94.5%,5年无解剖复发生存率为81.6%,其中Ⅰ~Ⅲ期患者5年总生存率达100%。本研究中儿童青少年组Ⅰ~Ⅲ期患者随访期间(随访时间27~98个月,平均为64个月),总生存率为100%(7/7),而Ⅳ期患者生存率仅为50%(1/2)。对于2例Ⅳ期患者对比发现,两者均为双侧甲状腺多发性肿瘤,肿瘤最大径均超过3 cm,且伴有大量卫星结节;不同的是,病例3在术后6个月因肿瘤死亡,镜下肿瘤细胞呈现高级别核特征(细胞多形、核仁明显,核分裂象>3个/10HPF),Ki-67增殖指数较高(20%),并可见大量脉管内癌栓及坏死;而另1例Ⅳ期患者(病例7)随访期间无复发和转移,镜下肿瘤细胞呈低级别核特征(形态温和,核仁和核分裂象不易见(<1个/10HPF)),未见脉管侵犯及坏死。有研究^[2]报道,根据增殖活性(Ki-67增殖指数和核分裂象)和坏死,将MTC分为3组:低级别髓样癌(低增殖活性,无坏死),中级别髓样癌(低增殖活性伴坏死或中等增殖活性不伴坏死)及高级别髓样癌(中等增殖活性伴坏死,高增殖活性伴或不伴坏死)。结果显示,3组的平均总生存期分别为196、146和45个月($P<0.001$),差异有统计学意义。Alzumaili等^[3]对144例MTC患者随访发现,核分裂象和凝固性坏死与MTC患者的局部复发、远处转移及总生存率密切相关,核分裂象 ≥ 5 个/10HPF及凝固性坏死为独立预后不良指标,并根据核分裂象和坏死提出将MTC分为低级别(核分裂象 < 5 个/10HPF且无凝固性坏死)和高级别[核分裂象 ≥ 5 个/10HPF和(或)凝固性坏死],以更好地判断患者预后和术后治疗。以上研究表明,对于具有高级别核、高增殖活性及凝

固性坏死的MTC具有更高的侵袭性和较差的临床预后,与普通MTC显著不同,其术后处理应有新的个体化治疗方案,以改善患者预后。

[参考文献]

- [1] LLOYD R V, OSAMURA R Y, KLÖPPEL G, et al. WHO classification of tumors of endocrine organs [M]. 4th ed. Lyon: IARC Press, 2017: 108–113.
- [2] FUCHS T L, NASSOUR A J, GLOVER A, et al. A proposed grading scheme for medullary thyroid carcinoma based on proliferative activity (ki-67 and mitotic count) and coagulative necrosis [J]. Am J Surg Pathol, 2020, 44(10): 1419–1428.
- [3] ALZUMAILI B, XU B, SPANHEIMER P M, et al. Grading of medullary thyroid carcinoma on the basis of tumor necrosis and high mitotic rate is an independent predictor of poor outcome [J]. Mod Pathol, 2020, 33(9): 1690–1701.
- [4] 赵洁, 黄美玲, 凌瑞, 等. 儿童及青少年甲状腺癌的临床病理特点及*BRAF* V600E突变 [J]. 现代肿瘤医学, 2020, 28(7): 1120–1124.
ZHAO J, HUANG M L, LING R, et al. Clinicopathological features, *BRAF* V600E mutation rate and its clinical correlation for thyroid carcinoma in children and adolescent [J]. J Mod Oncol, 2020, 28(7): 1120–1124.
- [5] ZHAO Z, YIN X D, ZHANG X H, et al. Comparison of pediatric and adult medullary thyroid carcinoma based on SEER program [J]. Sci Rep, 2020, 10(1): 13310.
- [6] 王宇, 渠宁, 史潇, 等. 甲状腺髓样癌诊治现状及热点问题思考 [J]. 肿瘤预防与治疗, 2019, 32(6): 475–479.
WANG Y, QU N, SHI X, et al. Diagnosis and treatment of medullary thyroid carcinoma: current status and hot issues [J]. J Cancer Control Treat, 2019, 32(6): 475–479.
- [7] BARLETTA J A, NOSÉ V, SADOW P M. Genomics and epigenomics of medullary thyroid carcinoma: from sporadic disease to familial manifestations [J]. Endocr Pathol, 2021, 32(1): 35–43.
- [8] 赵文川. 甲状腺髓样癌的预后影响因素: 73例临床分析 [J]. 中国癌症杂志, 2004, 14(2): 167–169.
ZHAO W C. Prognostic factors of medullary thyroid carcinoma: clinical analysis of 73 cases [J]. China Oncol, 2004, 14(2): 167–169.
- [9] GRAVES C E, GOSNELL J E. Medullary thyroid carcinoma in children [J]. Semin Pediatr Surg, 2020, 29(3): 150921.
- [10] 冯煥, 郑绘霞. 基于甲状腺髓样癌分子病理机制的基因诊断研究进展 [J]. 临床与病理杂志, 2020, 40(4): 1039–1044.
FENG H, ZHENG H X. Research progress of gene diagnosis based on molecular pathogenesis of medullary thyroid carcinoma [J]. J Clin Pathol Res, 2020, 40(4): 1039–1044.
- [11] FIALKOWSKI E A, MOLEY J F. Current approaches to medullary thyroid carcinoma, sporadic and familial [J]. J Surg Oncol, 2006, 94(8): 737–747.
- [12] MOO-YOUNG T A, TRAUGOTT A L, MOLEY J F. Sporadic

- and familial medullary thyroid carcinoma: state of the art [J]. Surg Clin North Am, 2009, 89(5): 1193-1204.
- [13] BAI Y, NIU D, YAO Q, et al. Updates in the advances of sporadic medullary thyroid carcinoma: from the molecules to the clinic [J]. Gland Surg, 2020, 9(5): 1847-1856.
- [14] SCHULTEN H J, AL-MAGHRABI J, AL-GHAMDI K, et al. Mutational screening of *RET*, *HRAS*, *KRAS*, *NRAS*, *BRAF*, *AKT1* and *CTNNB1* in medullary thyroid carcinoma [J]. Anticancer Res, 2011, 31(12): 4179-4183.
- [15] 王军轶, 张 彬, 鄢丹桂, 等. 73例初治甲状腺髓样癌术式探讨 [J]. 中国肿瘤临床, 2012, 39(7): 410-413.
- WANG J Y, ZHANG B, YAN D G, et al. Type of surgery for untreated medullary thyroid carcinoma: a report of 73 cases [J]. Chin J Clin Oncol, 2012, 39(7): 410-413.
- [16] 刘薇薇, 邓先兆, 樊友本, 等. 散发性甲状腺髓样癌规范与非规范手术的效果观察 [J]. 中国普外基础与临床杂志, 2014, 21(11): 1408-1412.
- LIU W W, DENG X Z, FAN Y B, et al. Comparison of outcome of standarized or non-standarized operation in treatment of sporadic medullary thyroid carcinoma [J]. Chin J Bases Clin Gen Surg, 2014, 21(11): 1408-1412.
- (收稿日期: 2021-07-02 修回日期: 2021-09-27)

《肿瘤影像学》杂志2021年征订启事

《肿瘤影像学》自1992年创刊以来深受医学界赞颂, 1998年经中华人民共和国科学技术部、国家新闻出版署批准为国内外公开正式发行的期刊, 刊号: ISSN 2096-6210, CN 31-2087/R。杂志采用优质铜版纸印制, A4开本, 64页/期, 双月刊。被中国学术期刊综合评价数据库、中国核心期刊(遴选)数据库、中国期刊全文数据库等收录, 是中国科技核心期刊。主要报道医学影像领域中科研成果、临床应用、综述、病例报告、讲座及与理工结合的有关论文等。

《肿瘤影像学》坚持学术性与科学性, 信息量大, 具有临床实用价值。是医院图书馆、影像科室及高等医药院校收存和使用的学术刊物, 是临床医学影像医务人员晋升中、高级职称的重要论文发表园地。欢迎各医学院校、医学图书馆、影像科室及个人向当地邮政局订阅。

本刊双月月末出版, 邮发代号4-653, 定价每期15元, 每年共90元整。

单位全称: 《肿瘤影像学》编辑部

通信地址: 上海市东安路270号复旦大学附属肿瘤医院

邮 编: 200032

电 话: 021-64188274 021-64175590-83574

E - m a i l: zlyxx@zhongliuyingxiangxue.com

网 址: www.zhongliuyingxiangxue.com

《肿瘤影像学》编辑部