

# 甲状腺内胸腺癌临床病理学分析

甄丽英

鄂尔多斯市东胜区人民医院 内蒙古 鄂尔多斯市 017000

**摘要:** 目的通过回顾性分析4例甲状腺内胸腺癌 (intrathyroid thymic carcinoma, ITTC) 患者的临床病理学资料及免疫表型特征、EB病毒感染及随访情况, 探讨ITTC的临床病理学特征、相关分子机制研究情况、诊断、治疗和预后, 以提高对该疾病的认识。**方法:** 回顾性研究ITTC患者的临床材料, 包含一般临床材料、大致查验、病理学特点、免疫力表型及EB病毒编号的小mRNA (EBER) 原位杂交检验状况。结果列入的9例患者恶性肿瘤均是单发性病损, 呈结节状。镜下由此可见恶性肿瘤内大小不等的实性巢状、梁状构造, 被质间高密度的结缔组织切割成小呈分构造。癌细胞呈七边形或短梭形, 体细胞界线不清楚。细胞核浅红染, 细胞质环形或椭圆状, 空泡状, 核仁显著。9例患者恶性肿瘤均弥漫高表达CKAE1/AE3和CK5/6, 或多或少表述CD5 (弥漫着表述或块状表述), 8例患者表述CD117。5例患者恶性肿瘤样本行EBER原位杂交检验, 结论显示均是呈阴性。随诊期内, 1例患者失访; 其他患者随诊9~91个月, 仅2例产生发作或迁移。**结论:** 甲状腺内肿瘤是一种非常少见的癌症, 它具有比较特别的组织病理学特征和免疫力, 治疗之后恢复比较好。CD5和CD117可以当做治疗临床的一种标志性东西。

**关键词:** 甲状腺; 胸腺; 肿瘤; 癌; 甲状腺内胸腺癌

甲状腺内胸腺癌 (intrathyroid thymic carcinoma, ITTC) 是一种少见的甲状腺内肿瘤, 本名为甲状腺表明胰腺样分化的癌 (carcinoma showing thymus like differentiation, CAS-TLE), 该恶性肿瘤于1991年由Chan和Rosai初次报导并取名, 并且于2004年被WHO列入单独的甲状腺恶性肿瘤列入归类, WHO (2017版) 内分泌器官恶性肿瘤归类改名为ITTC。因为此病比较少见, 且临床特点、影像检查均欠缺非特异, 手术前无法确诊; 细针穿刺细胞学和病理组织学查验的时候也易与甲状腺原发鳞状细胞癌及淋巴结上皮细胞样癌等预后较差的恶性肿瘤相搞混, 增强对该病的认知针对选择适合自己的医治对策及具体指导患者愈后层面等都有极为重要的临床实际意义。文章主要收集研究了九例甲状腺内胸腺癌病患的临床病症, 分析了主要的病理特征以及免疫力类型, 以求可以给病患提供更多的帮助。

## 1 资料与方法

### 1.1 临床资料

本科学研究回望2018年1月至2022年10月在某个科技大学附属医院和第一医科大学附属山东省肿瘤医院接诊的ITTC病人的临床数据, 包含一般临床数据、一般检查、病理学特性、人体免疫系统基因遗传和爱泼斯坦-艾里克病毒感染编号小mRNA (Epstein-Barr virus-encoded small RNAs, EBER) 原位杂交检验状况。

### 1.2 方法

1) 体细胞病理学观察: 例1和例2手术前穿刺术甲状

腺肿块, 制成体细胞镀层开展细胞学观察。2) 机构病理学观察: 4例均行术中冰冻切片查验, 摘除样本用10%中性福尔马林溶液固定不动, 制成石蜡切片, he染色, 显微镜下观察。3) 免疫组化检测: 选用EnVision二步骤, 常用抗原为CD5、CD117、p63、CKpan、CK5/6、p40、Bcl-2、CK19、Ki-67、TTF-1、Syn、CD56、TG、CT, 均购自福州迈新生物技术开发有限公司。4) 原位杂交染色: 4例病例行EBER原位杂交检测EB病毒。

## 2 结果

### 2.1 一般临床资料

共查验9例ITTC患者, 在其中7例因常规体检或自主发觉甲状腺硬块就诊, 1例因喉音沙哑就诊, 1例因颈后疼痛感就诊。1例有甲状腺功能恢复病历, 手术后甲状腺功能恢复。手术前实验室数据显示, 9例患者血清蛋白甲状腺人免疫球蛋白、甲状腺刺激素、甲状腺生长激素、甲状腺过氧化酶正常的。前胸部CT查验数据显示, 9例患者无前上纵隔腔团块。7常规叶全甲状腺摘除术, 2常规甲状腺次全摘除术。

### 2.2 大体检查

9例患者肿瘤均是单发结节状。横断面牢靠, 棕黄色, 深灰色红色, 坚毅硬实; 肿瘤孔径2.2~6.0cm, 均值3.8cm。肿瘤无外膜, 与甲状腺囊肿边界清楚 (图1a)。两位患者肿瘤侵害甲状腺囊肿外膜, 但无任何患者肿瘤。

### 2.3 组织学特征

肿瘤界线清晰, 关键呈选边性生长发育, 部分由此

可见肿瘤在甲状腺囊状机构间浸润(图1a、b)。镜下由此可见肿瘤内大小不等的实性巢状、梁状构造,被质间高密度的结缔组织切割成不规则小呈分构造。肿瘤体细胞呈七边形或短梭形,体细胞界线不清楚。细胞核浅红染,细胞质环形或椭圆状,空泡状,核仁显著(图1c)。核分裂象相对性罕见,每50个高倍视野由此可见7~18个。质间由此可见丰富多样的淋巴细胞浸润,未见流血或增厚。2例患者肿瘤内由此可见小灶性萎缩(图1d)。3例患者(序号1、8、9)肿瘤查见癌转移。

#### 2.4 免疫表型及EBER原位杂交检测

如下图1f所显示,9名患者肿瘤均充斥着CKAE1/AE3和CK5/6高表达(图1e)和或多或少CD5。8例患者CD117、6、6、6、6例表达p63,5例Bcl-2、2、2、2、2例表达CK7。CD20、CD3、TDT、TTF-1、TG、calcinotin、CD56、Syn和CgA在9例患者肿瘤中不表达。瘤内见CD20、CD3和TDT淋巴细胞,提醒浸润的淋巴细胞为详细的B淋巴细胞和t淋巴细胞。Ki-67生殖系统指数值为15%~30%。对5例患者肿瘤样本开展Eber原位杂交检测,结果均为阴性。

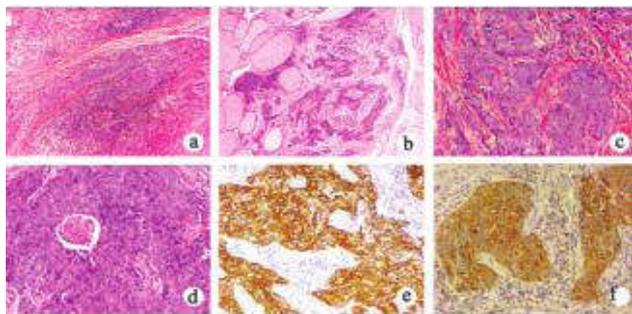


图1 ITTC的组织学特征和免疫表型

a: 肿瘤边界清晰(he, 40); B: 肿瘤浸润甲状腺机构(HE, 40); C: 肿瘤体细胞呈灶状排序(HE, 100); d: 肿瘤萎缩(HE, 100); E: 肿瘤体细胞为CK5/6(ihc, 100); F: 肿瘤体细胞弥漫型或块状表述CD5(ihc, 100)。

### 3 讨论

#### 3.1 起源及命名

1985年Miyachi等初次报导甲状腺内上皮细胞性胸腺瘤3例,其外形特点与纵膈胸腺瘤类似。1988年,Kakudo等感觉特别很有可能来源于易位肝胀机构。1991年,Chan报道11个类似病案,将肿瘤被命名为CASTLE。2004年第3版WHO内分泌人体器官肿瘤剖析提醒CASTLE为单独甲状腺肿瘤,为低度恶性肿瘤。2017年内分泌人体器官肿瘤新WHO剖析改名为甲状腺内胸腺瘤。如今在亚洲地区,特别是中国和日本,该肿瘤已经有比较多报导,

但是其病因尚不太清楚。据悉,甲状腺胸内腺瘤可以分为角质硬化鳞状细胞癌亚型与非角质硬化基底细胞样亚型(淋巴结节鳞状上皮细胞样)神经系统内分泌瘤亚型3种亚型,类似纵膈胸腺瘤。

#### 3.2 临床特点

甲状腺腺瘤极其罕见。病人多见成人,病况长短不一,进度缓慢。临床症状大多为颈后区无痛性肿瘤。硬块比较大时需发生支气管受力、喉咙沙哑等不适。2007年至2018年上海仁济医院诊断甲状腺内胸腺瘤5例均出现于甲状腺,成年人。1例因两侧肿瘤挤压支气管发生呼吸不畅和吞咽障碍,其他4例无临床表现。也是有报导甲状腺内腺瘤出现于头颈甲状腺之外的位置,与一般甲状腺内腺瘤具备相同的临床病理特点。

#### 3.3 鉴别诊断

甲状腺胸内腺瘤需要与原发甲状腺的鳞状细胞癌、未分化癌、肿瘤转移淋巴结上皮癌辨别。差别的关键点如下所示。鳞状细胞癌:甲状腺原发鳞状细胞癌极其罕见,多呈浸润性生长。周边由此可见卫星灶,体细胞异型性显著。病理学特点与其他部分鳞状细胞癌同样,愈后与未分化癌类似。免疫组织不表述CD5。未分化癌:该肿瘤常侵害周边皮下组织,伴流血、萎缩;比较常见的有丝分裂,伴随广泛凝固性坏死和不规则护栏构造、动脉管壁浸润。显微镜下由梭形细胞、上皮样细胞、多形巨细胞组成。未分化癌不表述CD5和CD117,可辨别为甲状腺内腺瘤。该肿瘤分化程度高,预后差。肿瘤转移淋巴结上皮癌:因为甲状腺胸腺瘤疾病周边很多淋巴细胞浸润,与淋巴结上皮癌非常相似;后面一种一般可检测出EBV,但肿瘤体细胞不表述CD5。

对ITTC的发生、发展过程中相关的分子机制,以及与PTC的关系尚未见报道。本文报道1例ITTC伴发PTC,术后已随访10个月,未见复发和转移;对二者之间的关系和相互影响需要更多的病例支持和进一步分子机制研究。MSH突变除见于遗传性非息肉性结肠癌患者外,在甲状腺癌中亦见报道。近期有研究者从COSMIC数据库中确认,MSH2、FBXW7及NOTCH1基因突变均存在于在甲状腺癌和胸腺肿瘤中,其中MSH2在甲状腺肿瘤和胸腺肿瘤中的突变率分别为1.71%和0.36%。之后,对ITTC患者肿瘤及瘤旁样本抽提DNA进行全基因组测序,证实了MSH2、FBXW7及NOTCH1均存在外显子突变,其中以MSH2突变率最高。此外,细胞实验证实:过表达突变型MSH2后,甲状腺癌细胞株TPC1细胞的迁移能力显著增强。这提示MSH2可能参与ITTC的恶性生物学行为,或可作为潜在的治疗靶点。

ITTC十分罕见,关键产生在中国身上。据中国人口和日本人口数量患病率统计分析,ITTC原发甲状腺肿瘤各自占0.15% (3/2033)和0.083% (8/9582)。ITTC在中老年比较常见。临床表现和影像诊断无非特异,以无痛性硬块易患,头颈慢慢扩大。肿块挤压喉返神经和支气管,可引起喉咙沙哑、呼吸不畅等不适。大部分恶性肿瘤坐落于甲状腺的下极。超声波一般体现为无结节的低回声实质性结节。甲状腺扫描仪由此可见冷包块。化验检查一般无特别察觉,甲状腺作用通常是在正常值范围。现阶段未有ITTC病人白细胞多、中性粒细胞集落刺激因子上升和副肿瘤综合征报道。冯兴等报导11例ITTC病人恶性肿瘤坐落于下极或中极,呈低回声或极低回声结节。甲状腺影像诊断文件和信息系统把它分成4A~5类。

可观测ITTC为边界清晰的实性结节,无外膜,横切面灰白,质硬,部分由此可见恶性肿瘤侵害甲状腺机构。病理学特点与纵膈胸腺癌类似,以厚纤维结缔组织隔开癌细胞灶的成份呈分构造和丰富质间淋巴细胞浸润为主要特征。癌细胞呈七边形,梭形,边界不清,常以合胞体。体细胞异型性比较小,有丝分裂像罕见,每10个高倍视野有1~3个。恶性肿瘤内未见乳头状瘤结构构件滤泡状构造。免疫组化结果表明癌细胞不但表达上皮标志物(CKAE1/AE3、CK5/6、P63),还表达胸腺癌非特异标志物(CD5、CD117),而甲状腺滤泡上皮标志物(TG、TTF-1)和副ITTC来自胰腺上皮,并不是甲状腺滤泡上皮细胞或滤泡旁体细胞。此外,之上免疫能力基因遗传能和甲状腺的原发性鳞状细胞癌、低分化癌、未分化癌、髓样癌差别开来。CD5和CD117在甲状腺原发性鳞状细胞癌、低分化癌、未分化癌和髓样癌中表述。

此外,一些病历表述神经内分泌标志物(NSE、Syn、CgA)。原文中9例ITTC患者有CD5表述,8例患者有CD117表述,无甲状腺囊肿滤泡上皮细胞和滤泡旁细胞标志物,无神经内分泌标志物。ITTC临床症状和影像学诊断不典型,确诊在于组织病理学诊断。刘霞等感觉,甲状腺肿块的细胞学样子并不是乳头状癌或滤泡状癌的明显分类。肿瘤细胞规格均匀,椭圆型或椭圆形,染色质粘状,核显出,应注意ITTC概率。Cd5是诊断ITTC的敏感和非特异性标志物。却发现18%的病历不表述CD5。因此,根据CD117、CK5/6、P63等组织病理学特征和标志物。尽量诊断CD5呈阴性病历。

也就是说,ITTC是表现为肝胀上皮细胞分化的少见甲状腺肿块。具有特殊的组织病理学特征和免疫能力基因遗传,长得慢,恢复期强。CD5和CD117的免疫组化标志有益于ITTC临床诊断和疾病诊断。

#### 参考文献

- [1]冯一星,张晟.甲状腺内胸腺癌声像图特征及临床病理特点分析[J].中华超声影像学杂志,2019,28(3):241-245.
- [2]严智敏,陈健智,张小鹰,等.甲状腺显示胸腺样分化的癌1例临床病理分析[J].临床与实验病理学杂志,2015,31(7):802-804.
- [3]崔秀杰,张春燕,苏鹏,等.头颈部显示胸腺样分化的癌临床病理学分析[J].中华病理学杂志,2017,46(3):155-159.
- [4]董成功,张蔚,曲建力.甲状腺显示胸腺样分化的癌一例[J].中华内分泌外科杂志,2020,8(5):437-438. DOI:10.3760/cma.j.issn.1674-6090.2014.05.027.