

甲状旁腺癌的外科诊治进展

范家宁

哈尔滨医科大学第一临床医学院, 黑龙江 哈尔滨

收稿日期: 2022年12月12日; 录用日期: 2023年1月5日; 发布日期: 2023年1月13日

摘要

甲状旁腺癌(parathyroid carcinoma, PC)是一种罕见内分泌恶性肿瘤,其发病虽目前位于恶性肿瘤发生末位(占有癌症比例的0.005%),但其一旦发生如果因为临床医师经验不足而造成诊治拖延与决策失误,便可能会给患者带来严重而不可逆的身体危害,故PC的临床诊断以及治疗方式有其重要研究价值。本文将甲状旁腺癌外科诊治过程的关键总结为“四不”,即诊前不忽视(应对PC的发生引起重视),诊中不单一(诊断技术选择不单一),术中不吝惜(绝不吝惜PC有可能侵犯的组织),才有可能最后做到术后不复发(实现不给患者带来二次手术及痛苦的希望)。笔者也将从此四个维度对甲状旁腺癌的外科诊治进展进行叙述,并对其综合治疗发展的前景进行展望。

关键词

甲状旁腺癌, 诊断, 治疗, 进展, 手术

Progress in Diagnosis and Surgical Treatment of Parathyroid Carcinoma

Jianing Fan

The First Clinical School of Harbin Medical University, Harbin Heilongjiang

Received: Dec. 12th, 2022; accepted: Jan. 5th, 2023; published: Jan. 13th, 2023

Abstract

Parathyroid carcinoma (PC) is a rare endocrine malignant tumor. Although its incidence is at the end of malignant tumors (accounting for 0.005%), however, once it happens, if the diagnosis and treatment delay and decision-making errors are caused by the lack of clinicians' experience, it may bring serious and irreversible physical harm to patients. Therefore, the clinical diagnosis and treatment of PC have important research value. In this paper, the key to the diagnosis and surgical

treatment of parathyroid cancer is summarized as “four nos”, that is, do not ignore before diagnosis (pay attention to the occurrence of PC), do not single during diagnosis (the choice of diagnostic technology is not single), and do not spare during operation (do not spare the tissues that may be invaded by PC), so that it is possible to avoid recurrence after operation (realize the hope of not bringing secondary operation and pain to patients). The author will also describe the progress of diagnosis and surgical treatment of parathyroid carcinoma from these four dimensions, and prospect its comprehensive treatment.

Keywords

Parathyroid Carcinoma, Diagnosis, Treatment, Progress, Operation

Copyright © 2023 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 引言

甲状旁腺癌(parathyroid carcinoma, PC)是一种罕见恶性肿瘤,其发病虽目前位于恶性肿瘤发生末位(占有癌症比例的0.005% [1]),但其一旦发生如果因为临床医师经验不足而造成诊治拖延或决策失误,便可能会给患者带来严重而不可逆的身体危害。如若诊疗过程中临床医师缺乏怀疑 PC 的意识很容易造成漏诊或误诊为其他原、继发性甲状旁腺功能亢进疾病[2];如若在诊断过程中临床医师没有应用多种诊断技术进行优势互补,可能会降低 PC 定性及定位的准确性;如若术中未彻底清理侵犯的可疑组织,可能造成癌造邻近区域的扩散及远处转移的发生;如若处理不当、不彻底,晚期 PC 所造成的顽固性高钙血症则极易造成多组织器官的功能损害。故 PC 外科诊治过程的关键可总结为“四不”,即诊前不忽视(应对 PC 的发生引起重视),诊中不单一(诊断技术选择不单一),术中不吝惜(绝不吝惜 PC 有可能侵犯的组织),才有可能最后做到术后不复发(实现不给患者带来二次手术及痛苦的希望)。本文也将从此四个维度对甲状旁腺癌的外科诊治进展进行叙述,并对其综合治疗发展的前景进行展望。

2. 诊前不忽视

PC 患者预后的关键就在于初次就诊时是否能够得到明确诊断,如果初次及时诊断 PC,理想的手术方式即一次性的整体切除甲状旁腺肿瘤与同侧甲状腺腺叶及峡部便可顺利进行。然而,实际临床诊治中却不尽如人意,PC 往往在初次不当诊治后,当伴随的严重临床症状再次出现时,如持久而顽固的高钙血症,局部肿瘤复发,侵犯喉返神经造成声音的嘶哑以及远处转移等[3],才能引起重视。延误诊治究其原因,主要在于以下三方面:

(一) PC 不多见

PC 在众多原因造成的原发性甲状旁腺功能亢进(PHPT)中不多见,早期多数西方国家曾报道 PC 在 PHPT 患者的检出率不足 1% [4]。随着诊断技术的与日俱进,近年来国内有关文献报道 PC 在 PHPT 患者的检出率中日趋增高,例如 5.96% 的 15 名 PC 患者曾于 2000~2010 年,上海瑞金医院就诊的 249 例 phpt 患者中检出[5]。

(二) PC 缺乏特异性

功能性的 PC,约占 PC 总量的 90%,与良性甲状旁腺腺瘤作用机制相同,均可通过释放 PTH 引起血

钙的增高。虽然通常功能性 PC 释放的 PTH 引起的高钙血症更为严重(一般可超过 14 mg/dl 即 3.5 mmol/L 或超过正常上限 3~4 mg/dl [6]), 但部分功能活跃的良性甲状旁腺腺瘤也可以引起高血钙危象的发生, 故仅凭血钙浓度和 PTH 的升高并不能准确预测 PC; 另外其与良性甲状旁腺腺瘤早期临床表现相同, 均可能引起诸如头晕、乏力、烦渴、呕吐脱水、消化道溃疡及胰腺炎等症状。无功能性的 PC, 仅占 PC 的 10%, 隐匿性显著, 不伴随高血钙和高 pth 的发生, 单一的颈部肿块成为其特异性标志, 转移造成的肿瘤负荷是其致死主要原因。

(三) PC 具有特殊的隐匿性

虽然 PC 仅多好发于单个腺体, 异位甲状旁腺也不能排除有癌变的可能, 发现良性甲状旁腺腺瘤也不能排除与其是否伴随 PC 的共存。据流行病学统计其与良性甲状旁腺腺瘤比较, PC 的好发人群并非像良性甲状旁腺腺瘤一样有着好发于女性的性别倾向, 其发病男女比例大致相当。此外 PC 的高发期为 45~55 岁, 发病年龄往往也较良性甲状旁腺腺瘤提前平均 10 年左右[7]。

故临床医生应对 PC 的发生引起足够的重视, 对于伴有或高钙血症发生频率较高的功能性 PC 应用 $3+ > 3$ 法则[8], 恶性肿瘤往往外在表现为肿瘤体积的增大, 当旁腺直径大于三厘米合并血钙水平高于 3 mmol/l 就应高度怀疑功能性 PC; 对于仅伴有显著的高钙血症如血离子钙水平超过 1.77 mmol/L 时, 也应高度怀疑存在功能性 PC; 而对于合并严重骨损害, 例如: 骨膜下吸收所导致的严重骨质疏松及纤维囊性骨炎、病理性骨折, 以及合并严重肾脏损害, 例如: 肾钙化、肾结石、肾绞痛等, 也应高度怀疑功能性 PC 的发生。此外, 不伴随高血钙和高 pth 的颈部肿块, 特别是当合并存在同侧喉返神经麻痹症状发生时, 应警惕无功能性 PC 的发生。

3. 诊中不单一

(一) 不同影像学诊断技术对 PC 的诊出敏感性有所差异。

克里斯塔基斯等人[9]为精准定位 PC 回顾性研究了 MIBI 显像(99mTc-MIBI 双时相显像)、超声及计算机断层扫描, 研究显示每个单一术前程序诊出敏感性均约为 80%, 而一旦三种术前程序联合应用时, 敏感性则可提高至 95% 以上。故 PC 的诊断应根据病情进展状况, 优势互补多种诊断技术, 才能有效鉴别出 PC 与一般良性 PHPT 并能精准定位初次或复发 PC 所涉及区域, 以至于为后续手术的实施提供导航。

(二) 应用不同诊断技术准确性及定位 PC 对临床医师及影像科医师的专业水平要求甚高。

颈部超声与 MIBI 显像的结合是临床诊治过程中诊断甲状旁腺疾病最常用的方式。颈部超声可以与 MIBI 显像相辅相成, 超声检查快捷方便且无创伤无辐射, MIBI 辐射量小且又由于锝原子有着优先附着于甲状旁腺组织的能力使得显像定位准确, 从而弥补超声所探测不到的异位或者胸骨后的甲状旁腺疾病, 且当其与 SPECT-CT 融合显像时定位甲状旁腺疾病的准确性可进一步得到提升。但是 MIBI 显像并没有鉴别甲状旁腺病变良恶性的能力, 因此经验丰富的超声科医生对颈部彩超的准确判读在术前诊断甲状旁腺病变性质中仍然起到重要作用。超声检查中, 甲状旁腺癌与甲状旁腺腺瘤体积相比往往较大, 有关报道显示良性肿瘤的中值大小为 23 毫米(范围 15~53 毫米)而恶性肿瘤的中值大小为 38 毫米(范围 20~75 毫米)[10], 因此超声显像中对于大于 3.5 cm 以上者应视为 PC 怀疑指标, 此外在超声显示中其与甲状旁腺腺瘤相比还有质地不均、形态不规则、边界不清、结节内钙化以及局部浸润等特征[11]。由于引起 phpt 原因多种多样, 超声显像在多发性内分泌瘤病中存在派上了用场, 尤其是当高血钙危象发生时, 在努力控制高钙血症的情况下对甲状旁腺行相关检查的同时应注意超声明确肾上腺是否存在嗜铬细胞瘤的占位, 避免其释放的去甲肾上腺素与 PTH 产生的协同作用而掩盖肾上腺功能的异常。

颈部 CT 特别是增强 CT 的应用可以很好地反映 PC 的局部浸润程度, 能更好的识别细微病灶, 提供可视化的纵隔, 还具有反映邻近组织器官如气管、食管、颈部血管及气管旁、颈内静脉周围、上纵隔等

处有无淋巴结肿大的功能。若常规 CT 扫描结果阴性，还可依靠应用薄层扫描来帮助发现可疑病灶[12]，有关文献还表明对 PC 患者联合应用多种新型影像学手段，如 MIBI、SPECT-CT 显像联合 4 维 CT 和超声检查，可显著提高诊断的敏感性与定位病灶的准确性[13]。PET-CT 辐射剂量高且分辨不清高代谢的棕色瘤，目前临床应用资料较少，但由于其反映甲状旁腺的代谢情况更强，分辨率比 SPECT-CT 更高，耗时更少等优点在临床研究中拥有广阔研究前景，例如 ^{18}F -FDG-PET 检查对于 PC 的早期分期、探测有无远处转移发生、术后评估残留病灶以及检测肿瘤复发性等方面要优于其他影像学检查[14]； ^{18}F -或 ^{11}C -胆碱对肝组织有较好的成像表现， ^{18}F -FDG PET/CT 对脑组织有较好的成像表现，两种显像方式结合可以很好的评价肝及脑组织中是否存在远处转移及远处转移的实时进展程度[15]。

MRI 由于操作不便、且耗费较高等原因，临床上应用程度也较低，但其可以无辐射性的反映颈部软组织的精细结构及评估恶性肿瘤的复发病变能力要强于 CT，故同样对 PC 的局部浸润程度评估有着重要价值，其与 CT 的应用可作为复查 PC 的重要影像学技术选择，当实验室检查表明可能存在 PC 术后复发风险时，CT 和 MRI 的应用可用于判断 PC 术后复发有无、复发病变涉及范围以及远处转移进程。

超声引导下的细针穿刺(FNA)对于明确甲状腺结节性质的能力毋庸置疑，但对于明确甲状旁腺病变性质并不值得推荐，不仅是因为其无法鉴别良、恶性旁腺病变，细针穿刺可能加速恶性肿瘤在活检通道内的播散，故 FNA 临床上仅有个案报道偶尔用于少数转移性或复发性病例中。

4. 术中不吝惜

显微镜下阴性边缘得到完全手术切除是 PC 治疗的金标准，特别是尽早的进行初次手术并选择根治性的整体切除方式，做到术中绝不吝惜有可能伴有转移的区域可对提高患者预后水平具有重要价值。

有关文献报道 PC 患者得到整体切除后可以做到 90% 的长期生存率[16]，而由于难以鉴别，PC 首次手术得以整体切除者数量仅占比为 12%。良性甲状旁腺腺瘤增生也可伴有 PC，也有文献报道甲状旁腺的增生与甲状旁腺癌有关[17]，故为鉴别良性甲状旁腺腺瘤，一经怀疑 PC 则应常规进行双侧颈部探查，应按照“四从三仔细”原则，即“从上到下、从前到后、从外到内、从易到难，仔细解剖、仔细辨认、仔细切除”[18]完全探查四个甲状旁腺腺体。

通常下甲状旁腺为 PC 的好发部位，与腺瘤相比体积较大，肉眼常呈现灰白色，分叶状，触摸坚固并有一层致密纤维组织包膜。包膜易与周围组织如同侧甲状腺腺叶、带状肌、气管、食管以及喉返神经等产生粘连，故仅仅试图通过分离甲状腺与甲状旁腺的方式来切除 PC 病灶易致包膜破裂造成种植性的转移发生。

临床手术中外科医生通常要选择注意不损害包膜的包括甲状旁腺肿瘤、同侧甲状腺腺叶及峡部在内的整体切除的手术方式。若发现同时伴有周围软组织的侵犯或包膜发生不幸破坏则应毫不吝惜的连同周围侵犯组织一起切除并扩大清扫范围，防止局部侵犯或种植性转移的发生造成预后不良。例如喉返神经在没有发生浸润时应做到努力保留，而一发现有神经被浸透且端端缝合修补无效时，则应果断牺牲喉返神经并加以清扫同侧中央区淋巴结；颈侧区淋巴结在没有提示存在病灶转移时不应给予任何处置，因有关报道称对于 PC 患者常规行颈阔肌手术不但不能改善预后，还可能增加发病的可能[19]，而一发现有颈侧区可疑淋巴结者则也应果断施行改良根治性颈淋巴结清扫术清扫颈侧区淋巴结；当气管受到侵犯时可以采取局部的切除及修复；食管受到侵犯时也应切除所侵犯的食管肌层。

PC 手术切除之后 PTH 的迅速正常化通常可以证明完全切除，所以对术中及术后 PTH 进行常规监测具有重要意义。血清钙在术后的 24 小时内也会相应下降，但并不像 PTH 下降速度如此迅速，往往在术后的 2~3 天内才可以完全正常化[20] [21]，恢复至正常水平后的血清钙又常可以继续下降，甚至出现顽固的低钙血症，临床上将这一现象常称为 PC 术后的“饥饿骨综合征”，因此于术后严格对血清钙进行监

测不仅可作为 PC 完全切除的另一重要标志又可以防止致命性的顽固低钙、低磷的出现。术后一有低钙血症的症状应该立即静脉注射钙剂及骨化三醇,并在血清钙水平得到稳定后每 3~6 个月进行一次复查,如有升高时可以作为 PC 术后复发的征象。

再次手术仍然是 PC 术后复发缓解其高钙血症及姑息性治疗的最有效方式。因再次手术时正常组织结构已经打乱且发生黏连较重,再次手术往往手术风险较大且效果不理想,仍需后续多次开展补充手术,有报道称后续累积手术风险可达到患者一生手术风险的 60% [22] [23],所以在初次手术时能做到及时发现 PC 并毫不吝惜的对可疑组织进行清理就显得格外重要。

5. 术后不复发

虽然 PC 术前的诊断方式较多,但任何一种检查手段都存在局限性,由于 PC 难以辨认,术中冰冻切片往往也很少能准确回报 PC。此外仅有个案报道放、化疗曾用于 PC 的辅助治疗或术后的姑息治疗,而在实际临床中放、化疗均对 PC 治疗效果不甚理想。

(一) 当复发征象发生时,针对原始部位进行彻底性二次检查尤为重要。

PC 复发时最常见的部位常常仍在原始区域。因此临床医师应广泛应用实验室及影像学技术从原始部位开始再次进行全身排查。对于证实术后肿瘤又不幸复发者或术中因探查所不能辨别的较小且局限的 PC 所导致初次手术没有选择整体切除而术后病理学检查又回报 PC 者,均需选择再次手术探查并毫不吝惜清扫肿瘤所侵犯部位。

(二) 努力做到“诊前不忽视”、“诊中不单一”、“术中不吝惜”足够让临床医师得到安心。

明确识别 PC 往往仍然要依赖于术中术者的经验和最终组织病理学的检查。应尽可能做到在众多 PHPT 的原因中鉴别出 PC,实现其整体切除,降低 PC 术后的复发概率,从而尽可能避免晚期 PC 所导致的顽固性高钙血症所伴随的多组织器官功能损害如严重骨、肾脏损害以及重症胰腺炎的发生。

除了诊断技术的发展和手术水平的提高,分子生物学角度探索发病机制上的研究也同样值得我们进一步努力。相信在不久的将来临床医生真正可以实现 PC “术后不复发”的希望。

参考文献

- [1] Ullah, A., Khan, J., Waheed, A., Sharma, N., Pryor, E.K., Stumpe, T.R., Zarate, L.V., Cason, F.D., Kumar, S., Misra, S., Kavuri, S., Mesa, H., Roper, N., Foroutan, S., Karki, N.R., Del Rivero, J., Simonds, W.F. and Karim, N.A. (2022) Parathyroid Carcinoma: Incidence, Survival Analysis, and Management: A Study from the SEER Database and Insights into Future Therapeutic Perspectives. *Cancers*, **14**, Article No. 1426. <https://doi.org/10.3390/cancers14061426>
- [2] Riley, K. and Anzai, Y. (2022) Imaging of Treated Thyroid and Parathyroid Disease. *Neuroimaging Clinics of North America*, **32**, 145-157. <https://doi.org/10.1016/j.nic.2021.08.014>
- [3] Rezkallah, E., Elsaify, A. and Elsaify, W. (2022) Parathyroid Carcinoma: Case Series Presentation. *European Journal of Surgical Oncology*, **48**, e20. <https://doi.org/10.1016/j.ejsso.2021.11.088>
- [4] 中国研究型医院学会甲状旁腺及骨代谢疾病专业委员会, 中国研究型医院学会罕见病分会. 甲状旁腺癌诊治的专家共识[J]. 中华内分泌代谢杂志, 2019, 35(5): 361-368.
- [5] Zhao, L., Liu, J.M., He, X.Y., Zhao, H.Y., Sun, L.H., Tao, B., Zhang, M.J., Chen, X., Wang, W.Q. and Ning, G. (2013) The Changing Clinical Patterns of Primary Hyperparathyroidism in Chinese Patients: Data from 2000 to 2010 in a Single Clinical Center. *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, **98**, 721-728. <https://doi.org/10.1210/jc.2012-2914>
- [6] Kowalski, G.J., Bednarczyk, A., Buła, G., Gawrychowska, A. and Gawrychowski, J. (2022) Parathyroid Carcinoma—A Study of 29 Cases. *Endokrynologia Polska*, **73**, 56-63. <https://doi.org/10.5603/EP.a2022.0003>
- [7] 胡亚, 廖泉. 甲状旁腺癌外科治疗难点问题[J]. 中国实用外科杂志, 2020, 40(5): 508-510. <https://doi.org/10.19538/j.cjps.issn1005-2208.2020.05.06>
- [8] Galata', G., Hubbard, J., Talat, N., Anscamb, N., Klang, P., Al-Lawati, A., Aldrees, A. and Schulte, K.-M. (2022) Parathyroid Cancer: A Single Centre Experience of the Endocrine Surgical Care Group. *British Journal of Surgery*, **109**,

Article ID: znac056-029. <https://doi.org/10.1093/bjs/znac056.029>

- [9] Schulte, K.-M. and Talat, N. (2012) Diagnosis and Management of Parathyroid Cancer. *Nature Reviews Endocrinology*, **8**, 612-622. <https://doi.org/10.1038/nrendo.2012.102>
- [10] Goldner, E. and Fingeret, A. (2023) Parathyroid Carcinoma: A National Cancer Database Analysis. *Journal of Surgical Research*, **281**, 57-62. <https://doi.org/10.1016/j.jss.2022.08.017>
- [11] Feng, C.Z., Tian, C.W., Huang, L.Y., Chen, H.L., Feng, Y.Q. and Chang, S. (2022) A Bibliometric Analysis of the Landscape of Parathyroid Carcinoma Research Based on the PubMed (2000-2021). *Frontiers in Oncology*, **12**, Article 824201. <https://doi.org/10.3389/fonc.2022.824201>
- [12] Erickson, L.A., Mete, O., Juhlin, C.C., Perren, A. and Gill, A.J. (2022) Overview of 2022 WHO Classification of Parathyroid Tumors. *Endocrine Pathology*, **33**, 64-89. <https://doi.org/10.1007/s12022-022-09709-1>
- [13] Swanith, A. (2022) An Overview on Parathyroid Cancer and Diagnosis. *Journal of Oncology Research and Treatment*, **7**.
- [14] Zhou, Z.K., Shi, Y., Li, C. and Wang, W. (2022) Primary Hyperparathyroidism-Induced Brown Tumors Caused by Parathyroid Carcinoma: A Case Report and Literature Review. *Journal of International Medical Research*, **50**. <https://doi.org/10.1177/03000605221123668>
- [15] Radzikowski, K.C., Rendl, G., Beheshti, M. and Pirich, C. (2022) 18F Choline PET/CT in a Patient with HRPT2 Mutation: Detecting Parathyroid Carcinoma Recurrence and Concomitant Breast Carcinoma. *Nuklearmedizin-Nuclear Medicine*, **61**, 62-64. <https://doi.org/10.1055/a-1670-9315>
- [16] Tao, M., Luo, S.Y., Wang, X.M., Jia, M. and Lu, X.B. (2022) A Nomogram Predicting the Overall Survival and Cancer-Specific Survival in Patients with Parathyroid Cancer: A Retrospective Study. *Frontiers in Endocrinology*, **13**, Article 850457. <https://doi.org/10.3389/fendo.2022.850457>
- [17] Ciregia, F., Cetani, F., Pardi, E., Soggiu, A., Piras, C., Zallocco, L., Borsari, S., Ronci, M., Caruso, V., Marcocci, C., Mazzoni, M.R., Lucacchini, A. and Giusti, L. (2021) Parathyroid Carcinoma and Adenoma Co-Existing in One Patient: Case Report and Comparative Proteomic Analysis. *Cancer Genomics & Proteomics*, **18**, 781-796. <https://doi.org/10.21873/cgp.20297>
- [18] 代文杰, 张爽. 原发性甲状旁腺功能亢进诊治进展[J]. 临床外科杂志, 2018, 26(6): 464-467.
- [19] Hu, Y., Cui, M., Chang, X.Y., Wang, O., Chen, T.Q., Xiao, J.H., Wang, M.Y., Hua, S.R. and Liao, Q. (2022) Patterns and Predictors of Cervical Lymph Node Metastasis in Parathyroid Carcinoma. *Cancers*, **14**, Article No. 4004. <https://doi.org/10.3390/cancers14164004>
- [20] Campenni, A. and Ruggeri, R.M. (2023) Letter to the Editor: Early Diagnosis of Parathyroid Carcinoma: A Challenging for Physicians. *Clinical Endocrinology*, **98**, 273-274. <https://doi.org/10.1111/cen.14807>
- [21] 蒋蕾, 周迎生. 甲状旁腺癌伴严重高钙血症 1 例[J]. 中国实用内科杂志, 2001(4): 213.
- [22] Kada, S., Tanaka, M. and Yasoda, A. (2021) Parathyroid Carcinoma in a Patient with Secondary Hyperparathyroidism and Thyroid Hemiagenesis: A Case Report and Review of the Literature. *Ear, Nose & Throat Journal*. <https://doi.org/10.1177/01455613211036240>
- [23] Wei, B.J., Zhao, T., Shen, H., Jin, M.L., Zhou, Q., Liu, X., Wang, J.C. and Wang, Q. (2022) ASO Visual Abstract: Extended En Bloc Reoperation for Recurrent or Persistent Parathyroid Carcinoma—Analysis of 31 Cases in a Single-Institution Experience. *Annals of Surgical Oncology*, **29**, 1218-1219. <https://doi.org/10.1245/s10434-021-11064-0>