

甲状腺乳头状癌颈部皮肤转移 2 例

杜青芸¹ 张德进² 王建华^{1*}

1. 南京中医药大学附属中西医结合医院甲乳外科 江苏南京 210028

2. 江苏省海安市人民医院普外科 江苏南通 226000

摘要: 甲状腺乳头状癌 (Papillary thyroid carcinoma, PTC) 的皮肤转移是非常罕见的。这种情况的发生主要与潜在的播散性恶性肿瘤有关。本文报告 2 例 PTC 皮肤转移的患者: 两名患者均为女性, 一名 60 岁, 一名 69 岁, 两名患者均在甲状腺术后出现颈前皮下结节, 且组织学检查证明为甲状腺乳头状癌转移形成的癌结节。在本文中, 由于患者有 PTC 病史, 借助组织病理学检查更容易诊断。本文提示我们曾经明确诊断恶性肿瘤的患者出现异常皮肤表现时, 首先要考虑到肿瘤复发转移至皮肤的可能, 应及时行组织病理检查和免疫组化来诊断。

关键词: 甲状腺乳头状癌; 肿瘤复发; 皮肤

1. 病例介绍

病例 1, 女, 60 岁, 2017 年行“甲状腺大部分切除术”, 术后病理证实为甲状腺乳头状癌。2023 年 1 月患者颈前皮下出现多个结节, 于海安市人民医院行颈部 CT 检查提示双侧颈部皮下多发结节, 考虑转移。后至我院复查 CT (图 1) 和甲状腺彩超 (图 2) 提示: 1. 甲状腺大部分切除术后, 右残叶体积 0.6cm*0.8cm*1.3cm; 2. 左侧颈部 6 区低回声结节, 大小 0.82cm*0.78cm, 内见沙粒强回声, 血流呈毛刺状分布, 不排除转移灶; 3. 颈部皮下稍低回声占位, 较大 2.11cm*1.35cm, 边界清, 内回声不均, 内部血流信号丰富, 分布杂乱, 转移病变不排除。甲状腺超声造影呈高增强、快进快出, 较符合恶性改变。遂 2023 年 5 月于我院行“左中央区淋巴结清扫术+颈部皮下癌结节切除术”。术后病理提示: 1.“左喉返神经入喉处肿瘤”见甲状腺乳头状癌累及。2.“部分皮下结节①、部分皮下结节②”癌结节, 形态及免疫组化结果符合甲状腺乳头状癌。注: 免疫组化结果 TTF1 (+), PAX8 (+), NapsinA (-), TG (+), BRAF (+), Ki67 (约 2%+)。病例 2, 女, 68 岁, 2019 年 2 月查甲状腺彩超提示: 1. 甲状腺右侧叶低回声结节, TIRADS 5 级 (ACR), 疑似 Ca; 2. 右侧 6 区 1 个淋巴结回声异常, 考虑继发灶。细针穿刺细胞病理学检查示甲状腺右侧叶结节考虑为甲状腺乳头状癌, BRAF 基因检测到 V600E 突变。遂行“甲状腺全部切除术”, 术中见右侧近峡部结节局部侵犯胸骨舌骨肌。术后病理提示 1.“右叶甲状腺”甲状腺乳头状癌。2.“右侧

VI A 区淋巴结” 1/3 枚见癌转移。“右侧 VI B 区淋巴结” 0/2 枚未见癌转移。免疫组化: CK19 (+), HBME-1 (+), Galectin-3 (+), Ki67 (约 5%+), P53 (野生型), TG (+), TTF-1 (+), PTH (-), 降钙素 (-)。术后患者定期复查甲状腺彩超未见明显异常。2023 年 5 月患者颈前皮下出现结节, 至我院查甲功: TSH: 5.46 μIU/ml, Tg: 10.85ng/ml。甲状腺彩超 (图 3) 示气管右侧皮下脂肪层内见 1 个低回声结节, 大小 0.98cm*0.67cm, 呈不均质低回声改变, 周边可见条状血流信号, 考虑转移性病变。颈部皮下结节细胞学检查提示转移性或浸润性乳头状癌。

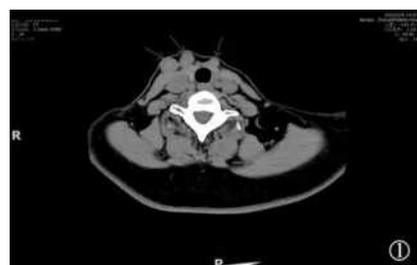


图 1 病例 1 CT 所见 (箭头所示为患者颈部皮下结节)



图 2 病例 1 彩超所见



图3 病例2 彩超所见

2. 讨论

2.1 皮肤转移瘤的临床表现

皮肤转移瘤是恶性肿瘤通过组织间隙、血管或淋巴管扩散到皮肤组织的继发性改变^[1],其在临床上较为少见,在所有肿瘤中的发生率为0.7%–10.4%,占皮肤癌的2%^[2],多见于原发癌确诊后3年内,可发生于任何年龄,好发年龄多为50~70岁^[3],本文两例患者均在好发年龄段内。皮肤转移瘤的临床表现多种多样,包括丘疹、斑块、结节、溃疡和炎症反应等。本文两例患者均表现为颈部多发的结节,结节型通常是血源性播散的结果,临床上多表现为单发或群集性的无痛性结节,质地硬或柔软,固定或可活动,多无明显自觉症状,因而常常被误诊为皮脂腺囊肿、血管瘤和皮肤纤维瘤等良性病变^[4]。由于恶性肿瘤的类型、血管分布及色素生成的差异,转移灶的色泽各异,结节颜色可表现为正常肤色、紫色、淡红色或黑色等,直径从5mm至6cm,甚至更大。结节最初生长迅速,而后变慢进入相对静止期,并且有可能发生坏死或溃疡,引起疼痛不适^[5]。

2.2 甲状腺癌皮肤转移的机制

非皮肤原发性恶性肿瘤的皮肤转移并不常见,头颈部恶性肿瘤约占这类皮肤转移瘤的15%,原发部位以甲状腺居多^[6]。甲状腺癌发生皮肤转移多位于头颈部,最常见的转移部位是头皮^[6],因为这些部位有丰富的真皮毛细血管网络,通过循环捕获肿瘤细胞,为转移灶的形成提供了合适的环境。发生皮肤转移后患者的生存期为1个月至7年,平均为19个月^[7]。甲状腺乳头状癌是甲状腺癌患者中发生皮肤转移最常见的组织学类型,约占41%,其次是滤泡癌(28%)、间变性癌(15%)和髓质软骨瘤(15%)^[8]。乳头状癌皮肤转移最常发生在具有高危特征的肿瘤中,一些表现出体细胞基因组改变,包括BRAFV600E突变和RET原癌突变^[9]。

目前恶性肿瘤皮肤转移的途径尚未明确,转移途径可

能有:血行转移、淋巴转移、皮肤下方肿瘤浸润、手术或有创操作过程中的种植转移^[10]。甲状腺癌发生皮肤转移存在以下几种假说:一、存在隐匿性癌。虽然超声检查可以发现小至2mm的甲状腺病变,但是能否发现取决于超声医生,因此一些微小肿瘤很有可能会被忽略。而且常规的组织病理学检查也可能发现不了直径小于3mm的微癌^[11]。Tanal^[11]等人曾报道一例没有原发灶的甲状腺出现皮肤和肺转移的患者。对该患者的所有甲状腺组织行连续切片检查,均未发现原发恶性病灶,甲状腺内也未发现任何纤维灶。二、肿瘤的自发性消退或减少。肿瘤自发性消退指未经治疗或缺乏足以影响疾病的治疗手段的情况下,肿瘤部分或完全消失。Ogawa^[12]就报道了一起病人未经任何治疗的情况下,颈部肿瘤与肺部原发性肿瘤自发性消退的案例。但是在不进行治疗的情况下,肿瘤完全消退的几率几乎为零。三、甲状腺癌根治术中种植转移。腔镜甲状腺癌手术后皮下种植转移是具有特异性的复发特点,这主要是由于腔镜甲状腺手术需要皮下分离建腔,术中因肿瘤包膜分离破裂致肿瘤细胞脱落或标本袋破裂致肿瘤细胞种植在皮下隧道、戳口位置或手术区^[13]。而且腔镜操作器械自身存在一定的局限性,有时会致使术中清扫不彻底,使得肿瘤残留而转移。四、肿瘤组织侵犯肌肉也可造成甲状腺癌发生皮肤转移。其余几种假说同恶性肿瘤皮肤转移可能的途径。

结合本文患者的临床表现,考虑发生转移的原因可能是病例1当时左喉返神经入喉处肿瘤过小,癌细胞经过皮肤丰富的淋巴管或血管向皮肤转移。病例2患者术前BRAF基因检测到V600E突变,符合上文提到的出现一些基因组改变,且术中见右侧近峡部结节局部侵犯胸骨舌骨肌,术后病理右侧中央区淋巴结提示有转移,虽然当时左侧甲状腺的术后病理为结节性甲状腺肿伴腺瘤样结节,但是仍存在肿瘤过小,常规的组织病理学检查未发现癌组织的可能,当时也并未清扫左侧中央区,不确定左侧中央区是否存在转移。同时,两例患者均存在甲状腺癌根治术中肿瘤种植的可能。然而具体的机制尚不明确。

2.3 皮肤转移瘤的诊断方法

皮肤转移瘤主要是通过组织活检来确定是原发于皮肤的肿瘤还是继发于内脏肿瘤的转移。当某些肿瘤的来源难以确定时,可用免疫组织化学技术以及皮肤镜检查作为一种辅助手段。例如:细胞角蛋白AE1/AE3标记上皮及上皮来源

的肿瘤,可鉴别和判断转移性肿瘤是否为上皮源性,如胆管细胞阳性,肝细胞阴性,鉴别肝癌和胆管癌。人角蛋白抗原决定簇 Cam5.2 在正常分泌上皮表达,复层鳞状上皮不表达,可用于鉴别腺癌和鳞癌。判断两例患者颈部结节是否来源于甲状腺主要取决于甲状腺转录因子-1(TTF-1)和甲状腺球蛋白(Tg)。TTF-1 表达于甲状腺上皮和肺的上皮细胞中,大多数的肺小细胞癌、原发性和转移性肺腺癌、少部分大细胞未分化癌、大多数非典型神经内分泌肿瘤的免疫组化结果显示 TTF-1 阳性,而在肺鳞癌及绝大多数典型性类癌中呈阴性。TTF-1 在甲状腺乳头状癌中亦为阳性,甲状腺未分化癌中则不表达。而 Tg 只在甲状腺中呈阳性。病例 1 癌结节的免疫组化结果中 TTF-1 和 Tg 均为阳性(图 4、5),故癌结节为甲状腺乳头状癌转移形成的。

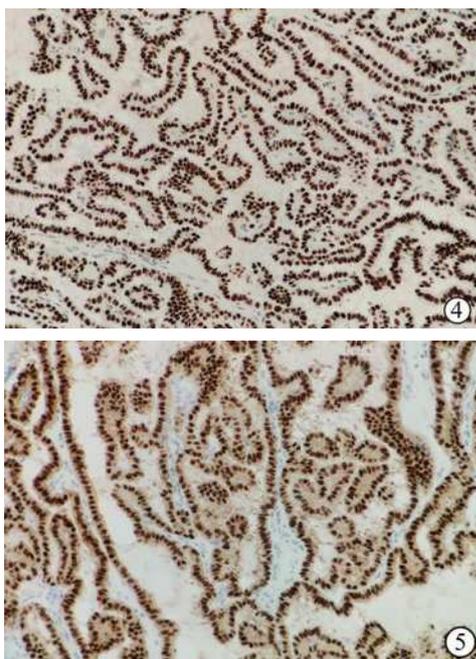


图 4-5 病例 1 颈部皮下结节病理活检所见(图 4 TTF 染色;图 5 TG 染色, ×200)

2.4 皮肤转移癌的治疗概况

目前对皮肤转移癌的治疗主要是系统和局部治疗两方面,系统治疗是通过化疗药物控制癌细胞扩散增殖、控制感染,局部治疗是通过清创及外用药物控制感染、加速创面愈合,但往往不能有效控制病情,特别是对于皮肤转移面积大、失去手术机会和传统治疗无效者^[14]。近年来有文献报道应用电化学疗法和 Mohs 显微描记手术可治疗皮肤转移癌,并且可以缓解局部的疼痛,提高患者的生活质量。

电化学疗法(Electrochemotherapy, ECT)是一种成熟的局部治疗原发性和转移性浅表肿瘤的方法,总有效率为 80%~90%^[15]。其原理是使用短而强的电脉冲来增加细胞膜的通透性(电穿孔),提高化疗药物进入细胞的速度,从而将细胞毒性作用提高数百倍^[16]。ECT 可适用于疾病进程的任何阶段,任何组织学类型的皮肤转移也都可以用 ECT 治疗。Mohs 手术目的是去除所有的肿瘤,同时尽可能保留正常的组织,目前已成为治疗高危非黑素瘤性皮肤癌的标准治疗,具有治愈率高,能最大程度地保留正常组织的优势。由于 Mohs 手术时间较长,对术者技术要求过高,故在国内行 Mohs 手术者较少,多数患者还是行传统手术。甲状腺癌皮肤转移多按肿瘤根治原则再次行开放手术,广泛彻底切除种植病灶,并根据病灶摄碘情况进行碘 131 核素治疗,辅以适当的内分泌抑制治疗^[13]。种植病灶如无浸润周围组织风险时,也可暂不手术,采取密切观察,待所有种植细胞生长为肉眼可见后再行手术,一并切除,减少再发风险^[17]。综上所述,曾经明确诊断恶性肿瘤的患者,特别是高龄患者,出现异常皮肤表现时,要首先考虑到肿瘤复发转移至皮肤的可能,应结合初次病理结果及时行组织病理检查和免疫组化来诊断,以减少误诊和漏诊。一旦确诊为皮肤转移癌,应及时多学科治疗提高患者的生活质量,延长患者的生存期。

参考文献

- [1] 郭喜才,王英,赵锐恒,等.转移性皮肤腺癌一例[J].中国麻风皮肤病杂志,2019,35(09):553-554.
- [2] V-A Ferreira, Spelta K, Diniz L-M, et al. Exuberant case of cutaneous metastasis of breast cancer[J]. An Bras Dermatol, 2018, 93(3): 429-431.
- [3] Mde-J Bittencourt, Carvalho A-H, Nascimento B-A, et al. Cutaneous metastasis of a breast cancer diagnosed 13 years before[J]. An Bras Dermatol, 2015, 90(3 Suppl 1): 134-137.
- [4] 张恋,翟志芳,顾洪芝,等.皮肤转移癌 62 例临床及组织病理分析[J].中国麻风皮肤病杂志,2022,38(11): 803-806.
- [5] 祁金凤.皮肤转移癌 1 例并文献复习[D].兰州大学,2018.
- [6] Emanuel-P Emanuel H. Cutaneous Metastasis of Head and Neck Malignancy. 2015: 57-63.
- [7] Sory-J Ruiz, Al Salih Suhair, Prieto Victor-G, et al.

- Unusual cutaneous metastatic carcinoma[J]. *Annals of Diagnostic Pathology*, 2019, 43:151399.
- [8] A Aria, Chen L, Rosenbaum L-E, et al. Mohs Micrographic Surgery for the Treatment of Cutaneous Metastases in a Patient With Papillary Thyroid Carcinoma[J]. *Dermatol Surg*, 2018, 44(11): 1457-1459.
- [9] N-M Iniguez-Ariza, Lee R-A, Brewer J-D, et al. Elimination of Locoregional Recurrences and Skin Metastases in Papillary Thyroid Cancer by Ethanol Ablation and Mohs Surgery[J]. *J Endocr Soc*, 2020, 4(8): bvaa95.
- [10] 胡春宇, 王园园. 以额部结节为首表现的肺癌皮肤转移 1 例报告并文献复习 [J]. *吉林医学*, 2020, 41(8): 2043-2044.
- [11] Mert Tanal. Papillary thyroid cancer presenting with incidental skin lesion: Critical management of distant metastasis[J]. *SiSli Etfal Hastanesi Tip Bulteni / The Medical Bulletin of Sisli Hospital*, 2021.
- [12] R Ogawa, Watanabe H, Yazaki K, et al. Lung cancer with spontaneous regression of primary and metastatic sites: A case report[J]. *Oncol Lett*, 2015, 10(1): 550-552.
- [13] 樊友本, 郭伯敏, 丁政, 等. 腔镜甲状腺癌手术后复发特点及处理 [J]. *中国实用外科杂志*, 2021, 41(8): 864-868.
- [14] 李晓, 邱香, 马振卉, 等. 皮肤转移癌伴发带状疱疹 1 例报告并文献复习 [J]. *吉林大学学报 (医学版)*, 2018, 44(4): 825-827, 后插 1.
- [15] Jean-Pierre Tasu, Tougeron David, Rols Marie-Pierre. Irreversible electroporation and electrochemotherapy in oncology: State of the art[J]. *Diagnostic and Interventional Imaging*, 2022, 103(11): 499-509.
- [16] Freya-A Bastrup, Vissing Mille, Gehl Julie. Electrochemotherapy for metastatic cutaneous melanoma[J]. *Acta oncologica*, 2022, 61(5): 531-532.
- [17] 刘文, 程若川, 闫雪晶. 腔镜甲状腺切除术后肿瘤种植并多次复发一例 [J]. *中华腔镜外科杂志 (电子版)*, 2016, 9(5): 310-311.
- 作者简介:** 杜青芸 (1997-), 女, 硕士, 住院医师, 主要从事甲乳外科方向
- 通讯作者:** 王建华, (1971-), 男, 博士, 主任医师, 主要从事普外科研究方向
- 基金:** 南京中医药大学自然科学基金 (XZR2020022)