

DOI:10.11798/j.issn.1007-1520.202625367

· 病案报道 ·

安罗替尼治疗甲状腺碰撞肿瘤术后复发 1 例

刘纹延¹, 王宇飞², 马志军²

(1. 青海大学研究生院, 青海 西宁 810016; 2. 青海大学附属医院 肿瘤外科, 青海 西宁 810012)

中图分类号: R739.91

甲状腺乳头状癌(papillary thyroid carcinoma, PTC)是起源于滤泡上皮细胞的分化型甲状腺肿瘤, 40%~60% PTC 患者存在 *BRAF V600E* 突变, 其突变状态与肿瘤恶性程度和预后相关; 而甲状腺髓样癌(medullary thyroid carcinoma, MTC)是起源于甲状腺滤泡旁 C 细胞的神经内分泌肿瘤, 携带 *RET* 突变的 MTC 更易发生远处转移, 预后较差^[1]。甲状腺组织中同时存在 PTC 及 MTC 被称为甲状腺碰撞肿瘤, 根治性手术是其首选的治疗方法, 而对其术后出现复发及转移的处理目前尚无治疗共识, 临床中尤为棘手。本文介绍 1 例罕见的 PTC 合并 MTC 患者术后复发的病例, 经安罗替尼(12 mg, 每 3 周 1 次)治疗 6 个周期后有效抑制了肿瘤进展, 提示安罗替尼在此类碰撞肿瘤术后的治疗中具有潜在价值。

1 临床资料

患者, 男, 27 岁, 因颈部不适于 2024 年 3 月就诊于青海大学附属医院。否认头颈部放射史、甲状腺癌家族史及其他病史。专科查体示颈部皮肤无红肿、破溃, 右侧甲状腺可触及约 2.5 cm×2 cm 大小肿物, 质硬, 边界不清, 肿物随吞咽上下移动, 右颈部可触及多枚肿大淋巴结, 最大约 1 cm×1 cm, 活动度可。甲状腺超声示左侧探及 4 mm×3 mm 低回声结节, TI-RADS 3 类; 右侧可探及 31 mm×19 mm 低回声结节, 边界欠清, 内见点状强回声, TI-RADS 5 类, 右侧颈部可探及多枚肿大淋巴结, 最大约 15 mm×10 mm, 皮髓质不清, 淋巴门消失。颈部增强 CT 示双侧甲状腺多发低密度影, 右颈动脉鞘内肿大淋巴结, 考虑淋巴结转移。右侧甲状腺肿物及右颈部肿大淋巴结超声引导下穿刺活检示大量成片及散在浆细胞样改变的滤泡上皮细胞, 高度怀疑 MTC 及癌转

移。实验室检查: 血清降钙素(calcitonin, Ctn) 2 000 pg/mL; 癌胚抗原(carcinoembryonic antigen, CEA) 496.91 ng/mL。遂行全甲状腺切除+双侧颈部功能性淋巴结清扫术。术后病理示左侧甲状腺肿物为 PTC(癌灶大小 5 mm×5 mm×4 mm), 未侵及被膜; 右侧甲状腺肿物为 PTC 合并 MTC(癌灶大小 26 mm×19 mm×15 mm, 乳头状成分 5 mm×5 mm), 侵及被膜, 可见脉管内癌栓, 双侧未见明确神经侵犯。淋巴结转移情况见表 1。高通量基因检测示 *RET* 突变阳性、左侧 PTC *BRAF V600E* 突变阳性, 而右侧 *BRAF V600E* 突变阴性。

该患者 PTC 属中危^[2], 术后 1 个月予以¹³¹I (150 mCi)治疗, 后给予左旋甲状腺素片替代抑制治疗; MTC 则符合高级别诊断^[3], 术后持续检测甲状腺球蛋白(thyroglobulin, Tg)等肿瘤标志物(表 2), 以动态评估肿瘤复发情况。术后 3~9 个月短期随访提示疗效满意, 达到局部解剖学治愈^[4]。而术后 9~12 个月出现生化指标快速升高。为明确原因行全身影像学评估, 颈部超声检查提示甲状腺及颈部淋巴结区域未见复发征象, 但全身骨扫描显示左侧第 6 肋骨、左侧肱骨存在放射性核素浓聚, 进一步 MRI 检查提示左侧第 6 肋骨、左侧肱骨骨皮质破坏等溶骨性改变, 其余相关影像学检查未发现其他部位明显异常, 综合分析考虑碰撞肿瘤骨转移。给予安罗替尼(12 mg, 每 3 周 1 次)及地舒单抗(120 mg, 每 4 周 1 次)治疗 6 个周期后, 骨转移病灶明显缩小, 肿瘤标志物显著下降, 病情得到有效控制。期间患者耐受性良好, 未见明显不良反应。所有治疗措施的潜在获益、风险及替代方案均已向患者详细告知, 并获得了患者本人签署的书面知情同意书。经医院医学伦理委员会批准(P-SL-2025-084)。

第一作者简介: 刘纹延, 女, 在读硕士研究生。
通信作者简介: 马志军, 男, 博士, 主任医师。

表1 淋巴结转移情况 (个)

区域	PTC	MTC	转移/清扫
左颈(Ⅱ-Ⅵ区)	8	2	10/35
右颈(Ⅱ-Ⅵ区)	0	16	16/38

注:PTC(甲状腺乳头状癌);MTC(甲状腺髓样癌)。

2 讨论

由于甲状腺碰撞肿瘤较罕见,其术后复发的诊断评估及系统治疗尚无成熟方案,临床处置极具挑战性。本例患者术后12个月复查时Tg、Ctn等标志物进行性升高,倍增曲线明确,MRI示多发骨皮质破坏等溶骨性骨病变,而相关影像学检查未发现其他部位明显异常;¹³¹I-WBS未见摄碘灶,不能除外PTC复发可能,因其可能已失分化^[5];MTC本身亦不摄碘。进一步检查未发现胃肠道肿瘤、多发性骨髓瘤、骨代谢性疾病或骨结核等证据。结合既往病史、肿瘤标志物水平及影像学结果,综合分析碰撞肿瘤PTC与MTC发生远处转移;诊断性¹³¹I-全身摄碘率<0.5%,符合放射性碘难治标准^[6],患者后续的治疗充满挑战。

2025版美国国立综合癌症网络指南^[7]推荐,对于*BRAF V600E*阳性放射性碘难治性PTC患者,首选达拉非尼联合曲美替尼;*RET*突变阳性转移性MTC患者首选凡德他尼或卡博替尼。鉴于国内药物可及性及患者经济因素,本病例采用安罗替尼作为治疗药物。

安罗替尼是我国自主研发的小分子多靶点酪氨酸激酶抑制剂,已在多种恶性肿瘤中显示出良好的抗肿瘤效果^[8-9]。一项针对局部晚期或转移性放射性碘难治性分化型甲状腺癌的临床试验中,安罗替尼显著改善了患者的无进展生存期^[10]。此外,其在晚期MTC的治疗中也观察到了明确的肿瘤控制和生化反应^[11]。其潜在的作用机制可能与抑制VEGFR、FGFR、PDGFR等多个信号通路有关,从而理论

上可对PTC和MTC的血管生成及肿瘤增殖产生抑制作用。尽管目前尚无安罗替尼用于甲状腺碰撞肿瘤术后患者的直接报道,但现有临床数据提示了其潜在的治疗价值。在充分知情同意后,该患者于2025年3月7日开始接受安罗替尼治疗(12 mg,每3周1次);同期给予地舒单抗120 mg皮下注射(每4周1次),以预防骨相关事件。治疗期间,患者耐受性良好,未出现明显不良反应。6个疗程后评估显示疗效显著,首先,骨扫描提示转移灶放射性核素浓聚区域明显缩小;其次,生化指标大幅下降,Tg(8.37 ng/mL)、Ctn(57 pg/ml);此外,血钙水平亦由治疗前的2.56 mmol/L降至正常的2.28 mmol/L,此变化与溶骨性转移得到控制相关,进一步佐证了疗效。根据实体肿瘤临床疗效评价标准和甲状腺癌疗效评估指南,综合判断为部分缓解。患者将继续接受目前治疗方案,并定期随访,以监测病情变化和治疗长期效果。

本病例报告的局限性在于,基于治疗紧迫性及操作风险,与患者充分沟通后,未对骨转移灶进行病理活检。首先,位于肋骨与肱骨的穿刺存在较高风险(如气胸、病理性骨折),患者在知情后拒绝了此项有创操作。其次,根据美国国立综合癌症网络指南^[7],在未能获取远处转移灶病理活检的情况下,若存在强有力的间接证据,确立临床诊断同样是可行的。本病例中,患者有明确的甲状腺碰撞肿瘤病史,血清Tg与Ctn的特异性同步倍增,以及MRI显示的典型溶骨性骨破坏,均强力支持PTC与MTC两种成分同时发生远处转移的综合判断。后续安罗替尼的广谱治疗促使肿瘤标志物同步显著下降,从治疗反应角度进一步印证了上述诊断的合理性。

对于此类碰撞肿瘤患者,准确评估复发风险分层,制定个体化辅助治疗方案具有重要意义。术后密切随访监测,及时发现肿瘤复发迹象,并给予针对性的靶向治疗,可进一步改善患者的长期预后。

表2 患者术前及术后随访肿瘤标志物与影像学结果

随访指标	术前	术后3个月	术后9个月	术后12个月
Tg(ng/mL)	50.48	0.32	0.48	108.47
TgAb(IU/mL)	0.94	0.69	0.71	0.89
Ctn(pg/mL)	2 000	28	33	257
CEA(ng/mL)	496.91	4.17	4.97	7.03
血钙(mmol/L)	1.97	1.94	2.45	2.56
影像学结果	颈部超声、CT提示恶性病灶	颈部超声、胸部CT、腹部MRI阴性	影像学及骨扫描检查未发现可疑病灶	骨扫描示左侧第6肋骨及左侧肱骨浓聚,MRI示骨皮质破坏
临床判断	初诊	解剖治愈	生化进展,继续随访	结构性复发(骨转移)

注:Tg(甲状腺球蛋白);TgAb(甲状腺球蛋白抗体);Ctn(血清降钙素);CEA(癌胚抗原)。

参考文献:

- [1] Mete O, Boucher A, Schrader KA, et al. Consensus statement; recommendations on actionable biomarker testing for thyroid cancer management[J]. *Endocr Pathol*, 2024, 35(4): 293–308.
- [2] Wang J, Mao Y, Li L, et al. Survival benefit of postoperative radioiodine therapy among patients with intermediate-risk differentiated thyroid carcinoma[J]. *Endocrine*, 2024, 86(2): 664–671.
- [3] Baloch ZW, Asa SL, Barletta JA, et al. Overview of the 2022 WHO classification of thyroid neoplasms [J]. *Endocr Pathol*, 2022, 33(1): 27–63.
- [4] Liu W, Chi J, Ma Z, et al. A rare case of thyroid collision tumor with divergent *BRAF V600E* mutation [J]. *Ann Endocrinol*, 2025, 86(5): 102434.
- [5] 安祥,余丹,李兵. 局部晚期高分化甲状腺癌的治疗现状及展望[J]. *中国耳鼻咽喉颅底外科杂志*, 2019, 25(4): 444–448.
- [6] Volpe F, Nappi C, Zampella E, et al. Current advances in radioactive iodine-refractory differentiated thyroid cancer [J]. *Curr Oncol*, 2024, 31(7): 3870–3884.
- [7] Haddad RI, Bischoff L, Applewhite M, et al. NCCN guidelines[®] insights: Thyroid carcinoma, version 1. 2025 [J]. *J Natl Compr Canc Netw*, 2025, 23(7): e250033.
- [8] Ruan X, Shi X, Dong Q, et al. Antitumor effects of anlotinib in thyroid cancer [J]. *Endocr Relat Cancer*, 2019, 26(1): 153–164.
- [9] Jing R, Wu N, Wu Y, et al. Efficacy and safety of multikinase inhibitors for patients with refractory thyroid cancer: systematic review and network meta-analysis [J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2024, 109(10): 2658–2672.
- [10] Sun Y, Du F, Gao M, et al. Anlotinib for the treatment of patients with locally advanced or metastatic medullary thyroid cancer [J]. *Thyroid*, 2018, 28(11): 1455–1461.
- [11] Chen Z, Tang X, Tan L, et al. Efficacy and safety of anlotinib combined with 125I seed implantation for iodine-refractory thyroid cancer [J]. *Front Endocrinol (Lausanne)*, 2025, 16: 1587412.

(收稿日期:2025-09-11)

本文引用格式:刘纹延,王宇飞,马志军. 安罗替尼治疗甲状腺碰撞肿瘤术后复发 1 例 [J]. *中国耳鼻咽喉颅底外科杂志*, 2026, 32(2): 96–98. DOI:10.11798/j.issn.1007-1520.202625367