DOI:10.11798/j.issn.1007-1520.202626188

· 头颈肿瘤专栏 ·

12 例甲状腺髓样癌合并乳头状癌患者的临床病理特征分析

夏书官[1],梁冀望[2],杨骁[2],方凤琴[2],赵月皎[2]

(1.河南大学淮河医院 甲状腺外科,河南 开封 475000;2.辽宁省肿瘤医院 大连理工大学附属肿瘤医院 头颈外科,辽宁 沈阳 110042)

摘 要:目的 本研究旨在分析甲状腺髓样癌合并乳头状癌(MTC-PTC)患者的临床病理特征与预后,并与单纯甲状腺髓样癌(MTC)患者进行比较。**方法** 本研究采用回顾性分析,收集 2003 年 1 月—2025 年 10 月辽宁省肿瘤医院头颈外科收治的 12 例 MTC-PTC 患者(设为 MTC-PTC 组)及 89 例单纯 MTC 患者(设为 MTC 组)的临床病理资料,比较两组的临床病理特征与预后差异。**结果** MTC-PTC 占本中心同期收治 MTC 总病例数的 11.9%(12/101),该病好发于中老年女性人群,平均发病年龄为 54 岁。本研究纳入的病例中,MTC 病灶与 PTC 病灶多共存于同侧甲状腺腺叶(占比 58.3%),MTC 病灶平均直径为 1.1 cm,PTC 病灶平均直径为 0.8 cm,微小癌占比偏高(MTC 微小癌占比 58.3%,PTC 微小癌占比 75.0%)。与单纯 MTC 组比较,MTC-PTC 组的肿瘤最大径更小(P=0.010),双侧腺体受累比例更高(P=0.003),甲状腺被膜侵犯发生率更高(P=0.046),颈侧区淋巴结转移率(P=0.029)更低,颈侧区阳性转移淋巴结数目(P=0.039)更少;淋巴结转移灶的病理成分与原发灶最大肿瘤的病理类型高度一致。微小癌患者中,MTC-PTC 组与 MTC 组比较,各项临床病理学特征差异均无统计学意义(P>0.05)。随访结果提示,MTC-PTC 组仅 1 例出现肿瘤复发,其余患者均未观察到复发及死亡事件发生。**结论** MTC-PTC 患者的治疗原则需遵循 MTC 的诊治规范,患者术后应定期监测血清降钙素和甲状腺球蛋白水平。由于本病临床发病率较低,本研究所得结论仍有待多中心、大样本量研究进一步验证。

关 键 词:甲状腺髓样癌;甲状腺乳头状癌;临床病理特征

中图分类号:R739.91

Analysis of the clinicopathological characteristics of 12 patients with medullary thyroid cancer coexistent with papillary thyroid cancer

XIA Shuguan[1], LIANG Jiwang[2], YANG Xiao[2], FANG Fengqin[2], ZHAO Yuejiao[2]

(1. *Department of Thyroid Surgery, Huaihe Hospital of Henan University, Kaifeng* 475000, *China*; 2. *Department of Head and Neck Surgery, Cancer Hospital of Dalian University of Technology, Liaoning Cancer Hospital, Shenyang* 110042, *China*)

Abstract: Objective To analyze the clinicopathological characteristics and prognosis of patients with medullary thyroid cancer coexistent with papillary thyroid cancer (MTC-PTC), and to conduct a comparison between patients with MTC-PTC and those with pure medullary thyroid cancer (MTC). **Methods** A retrospective analysis was conducted on clinical data of 12 patients with MTC-PTC (MTC-PTC group) and 89 patients with MTC (MTC group) admitted to the Department of Head and Neck Surgery, Liaoning Cancer Hospital from January 2003 to October 2025. The clinicopathological features and prognosis were compared between the two groups. **Results** MTC-PTC accounted for 11.9% (12/101) of the total MTC patients treated in our center during the study period. MTC-PTC occurred predominantly in middle-aged and elderly female populations, with a mean age of onset of 54 years. Among the cases included in this study, the MTC lesions and PTC lesions were often found to coexist in the same thyroid lobe (accounting for 58.3%). The average diameters of the MTC lesion and the PTC lesion were 1.1 cm and 0.8 cm, respectively. And the proportion of microcarcinomas was relatively high (58.3% for MTC and 75.0% for PTC). Compared with the MTC group,

基金项目:沈阳市公共卫生研发科技专项项目(24-214-3-167)。
第一作者简介:夏书官,男,主治医师;梁冀望,男,主任医师。夏书官与梁冀望对本文有同等贡献,为并列第一作者。
通信作者简介:梁冀望,男,主任医师。

the MTC-PTC group showed smaller maximum diameter of the tumor ($P=0.010$), more frequent bilaterality ($P=0.003$), higher rates of thyroid capsular invasion ($P=0.046$), but lower rates of lateral lymph node metastasis ($P=0.029$) and fewer metastatic lymph nodes ($P=0.039$). The histological type of lymph node metastasis was highly consistent with the dominant tumor component. No significant differences were observed between the micro-MTC-PTC and micro-MTC groups in the clinicopathological features (all $P>0.05$). During follow-up, only one patient in the MTC-PTC group experienced recurrence, but no deaths occurred. **Conclusions** The therapeutic strategy for MTC-PTC should follow the principles established for MTC, and regular postoperative monitoring of serum calcitonin and thyroglobulin levels is recommended. Due to the rarity of this entity, the conclusions obtained from this study still need to be further verified by multi-center large-sample studies.

Keywords: Medullary thyroid cancer; Papillary thyroid cancer; Clinicopathological characteristics

甲状腺癌是内分泌系统最常见的恶性肿瘤。甲状腺乳头状癌(papillary thyroid cancer, PTC)起源于甲状腺滤泡上皮细胞,为甲状腺癌最常见的病理亚型,其恶性程度低,患者预后良好。甲状腺髓样癌(medullary thyroid cancer, MTC)临床相对少见,起源于甲状腺滤泡旁 C 细胞,归属于神经内分泌肿瘤,侵袭性高于 PTC,患者 10 年生存率约为 65%。由于二者起源和生物学特性存在本质差异,二者长期被归类为两种独立的甲状腺恶性肿瘤。甲状腺混合性癌是指同一甲状腺组织内同时存在两种或两种以上组织学类型的恶性肿瘤,该类混合性癌中以 PTC 合并 MTC 最为常见,但总体发生率不足 1%[1]。依据肿瘤混合方式可将其分为两类:一类为 MTC 与 PTC 各自独立存在于一侧或双侧腺体内(medullary thyroid cancer coexistent with papillary thyroid cancer, MTC-PTC)[2];另一类为 MTC 与 PTC 紧密交织形成甲状腺混合性髓样-乳头状癌(mixed medullary and papillary thyroid cancer, MMPTC)[3-4]。由于该病发病率较低,国内外现有研究多以个案报道为主,其诊断与治疗目前仍存在诸多挑战。本文回顾性分析本中心诊治的 MTC-PTC 型肿瘤的临床病理学特征,并与单纯 MTC 进行比较,旨在为该病的临床诊治提供参考依据。

1　资料与方法

1.1　一般资料

本研究回顾性分析 2003 年 1 月—2025 年 10 月于辽宁省肿瘤医院头颈外科初治并确诊为 MTC 合并 PTC 的 12 例患者(即 MTC-PTC 组)的临床病理资料,男 2 例,女 10 例;年龄 44~66 岁,平均年龄 54 岁。MTC-PTC 组所有患者均无相关疾病家族史,该组多数患者无明显特异性临床症状:9 例经常规健康体检偶然检出甲状腺结节,3 例以声音嘶哑、咳嗽及面部潮红为就诊主诉。该组所有患者术前甲状腺功能检测结果均提示正常,7 例术前行血清降钙素检测,3 例术前行穿刺病理学检查,所有受检标本均未检出恶性成分,患者术前甲状腺超声分级结果为 4A~4C 级。同期纳入 89 例初治 MTC 患者作为对照(即 MTC 组),男 40 例,女 49 例;年龄 19~77 岁,平均年龄 50 岁。

纳入标准:①病理分型为 MTC-PTC;②既往无放射线暴露史及其他头颈部恶性肿瘤病史;③临床病理资料完整。本研究方案已通过辽宁省肿瘤医院医学伦理审查委员会批准(LH2025032)。

1.2　手术方式

MTC-PTC 组中 4 例患者接受甲状腺全切除术联合患侧中央区淋巴结清扫及患侧颈侧区淋巴结清扫,其余患者接受甲状腺全切除术联合患侧中央区淋巴结清扫术。所有手术标本均经充分彻底取材,由 2 名高年资病理医师独立阅片复核确诊;甲状腺癌病理诊断严格遵循 WHO 甲状腺癌病理分类标准[5],肿瘤分期依据第 8 版 TNM 分期系统判定[6]。肿瘤直径≤1 cm 的甲状腺 PTC 和 MTC 分别定义为甲状腺微小 PTC 和微小 MTC。

1.3　随访情况

本研究所有患者术后均通过门诊复诊或电话随访完成定期随访,观察并记录疾病复发情况及生存状态。以术后病理确诊为 MTC、PTC 之日为随访起点,本研究随访截止时间为 2025 年 10 月 31 日;随访方案设定为:术后第 1 年每 3 个月复查 1 次,术后第 2 年起每半年至 1 年复查 1 次。本研究中复发的判定标准为:随访期间经影像学检查或穿刺细胞学检查,确诊甲状腺原发区域和/或淋巴结出现复发病灶;仅存在血清降钙素水平升高但影像学检查未发现阳性病灶者,不纳入复发范畴。所有患者术后均规律口服左甲状腺素钠(优甲乐)治疗,定期复查甲状腺功能、甲状腺超声及胸部 CT,部分患者同步行

血清降钙素检测。

1.4　统计学方法

采用SPSS 21.0软件进行统计学数据分析。计数资料组间比较采用χ^2检验或Fisher确切概率法，服从正态分布的连续计量资料采用t检验，不服从正态分布的计量资料采用Mann-Whitney U检验。采用Kaplan-Meier法绘制无病生存曲线并计算中位无病生存期，组间比较采用Log-rank检验。以$P<0.05$为差异具有统计学意义。

2　结果

2.1　临床病理特征

研究期间共收治甲状腺癌患者11 023例，其中初治MTC患者共101例，MTC-PTC患者12例，占初治MTC患者的11.9%（12/101），占全部初治甲状腺癌的0.11%，具体结果详见表1。MTC患者中微小MTC患者13例，MTC-PTC患者中微小MTC合并PTC患者7例。12例MTC-PTC患者中，MTC病灶最常出现在甲状腺右叶（66.7%），其次为左叶（41.7%）；MTC癌灶的直径范围为0.3～2.6 cm，平均直径为1.1 cm；多灶癌仅有1例；5例出现甲状腺被膜受侵，其中1例与喉返神经粘连，1例包裹喉返神经，1例仅与带状肌粘连；Ⅰ、Ⅱ、Ⅲ、Ⅳ期的患者分别为7、1、1、3例。PTC病灶以甲状腺左叶最多见，占比66.7%，右叶次之，占比33.3%；PTC癌灶直径范围为0.1～2.3 cm，平均直径为0.8 cm；多灶性PTC仅1例；2例PTC病灶与带状肌粘连；全组病例中Ⅰ期患者共10例，Ⅱ期患者共2例。同侧腺叶内同时检出MTC与PTC病灶共7例，双侧腺叶分别检出MTC与PTC病灶共5例；本组合并桥本甲状腺炎者2例，合并结节性甲状腺肿者7例。

组间比较结果显示，MTC-PTC组相较于单纯MTC组，在肿瘤最大径（$P=0.010$）、双侧病灶发生率（$P=0.003$）、甲状腺被膜侵犯（$P=0.046$）方面的差异具有统计学意义，具体结果详见表2。对于PTC成分是否影响微小MTC生物学特性，本研究进一步比较了微小MTC合并PTC与单纯微小MTC，结果显示：微小MTC-PTC组相较于单纯微小MTC组，在年龄、性别、肿瘤最大径、双侧病灶发生、合并桥本甲状腺炎、甲状腺被膜侵犯及术后复发方面差异均无统计学意义（$P>0.05$），具体结果详见表3。

2.2　淋巴结转移特征

MTC-PTC组共有4例患者发生中央区和/或颈侧区淋巴结转移，其中2例仅出现中央区淋巴结转移，1例仅出现颈侧区淋巴结转移，1例同时发生中央区与颈侧区淋巴结转移。转移淋巴结的病理成分中，2例为MTC、1例为PTC、1例同时存在两种成分。3例患者转移淋巴结病理成分与肿瘤最大癌灶的病理类型高度一致，另有1例患者的最大癌灶为PTC，但转移淋巴结病理成分为MTC。组间比较结果显示，颈侧区淋巴结转移发生率（$P=0.029$）与淋巴结转移数量（$P=0.039$）的差异均具有统计学意义，具体结果见表2。对于PTC成分是否影响微小MTC淋巴结转移，本研究对微小MTC-PTC组与微小MTC组进行比较，两组颈部淋巴结转移特征的差异无统计学意义（$P>0.05$），具体结果详见表3。

表1　12例MTC-PTC患者的临床病理资料

序号	性别	年龄（岁）	术前降钙素（pg/mL）	桥本甲状腺炎	肿瘤部位和成分		MTC最大径（cm）	PTC最大径（cm）	颈部淋巴结转移（枚）		TNM分期		随访时间（d）	复发情况
					左叶	右叶			中央区	颈侧区	MTC	PTC		
1	女	48	（-）	否	结甲	MTC,PTC,结甲	0.6	0.4	0	0/12	Ⅰ	Ⅰ	4 180	否
2	女	59	（-）	否	PTC	MTC	1.3	0.9	0/6	（-）	Ⅰ	Ⅰ	2 991	否
3	男	48	1.83	否	结甲	MTC,PTC,结甲	0.5	2.3	0/3	2/12（PTC）	Ⅳa	Ⅰ	165	是
4	女	59	（-）	否	MTC	PTC	1.7	1.6	0/9	（-）	Ⅱ	Ⅱ	2 821	否
5	女	55	（-）	否	MTC,PTC,结甲	结甲	0.8	0.1	0/2	0/27	Ⅰ	Ⅰ	1 872	否
6	女	54	17.01	否	MTC,PTC	结甲	0.6	0.4	0	（-）	Ⅰ	Ⅰ	1 578	否
7	女	63	>2 000	否	MTC,PTC	MTC	2.6	0.1	1/17（MTC）	（-）	Ⅲ	Ⅱ	1 541	否
8	女	44	124.3	是	结甲	MTC,PTC	0.6	1.1	2/3（MTC）	（-）	Ⅳa	Ⅰ	1 401	否
9	男	66	29.51	否	MTC,PTC,结甲	结甲	0.3	0.6	0/1	0/26	Ⅰ	Ⅰ	1 688	否
10	女	44	>2 000	否	PTC	MTC	2.0	0.9	5/6（MTC,PTC）	8/10（MTC）	Ⅳa	Ⅰ	1 093	否
11	女	49	447.8	否	PTC	MTC	1.4	0.4	0/6	（-）	Ⅰ	Ⅰ	814	否
12	女	59	（-）	是	PTC,结甲	MTC	0.7	0.4	0/1	（-）	Ⅰ	Ⅰ	402	否

注：MTC（甲状腺髓样癌）；PTC（甲状腺乳头状癌）；结甲（结节性甲状腺肿）。下同。

表 2　MTC 组和 MTC-PTC 组临床病理学特征比较　(例,$\bar{x}\pm s$)

项目	MTC 组(n=89)	MTC-PTC 组(n=12)	P
年龄(岁)			0.348
≥55	31	6	
<55	58	6	
性别			0.116
男	40	2	
女	49	10	
肿瘤最大径(cm)	2.55±1.32	1.34±0.64	0.010
双侧病灶			0.003
是	10	5	
否	79	7	
伴桥本甲状腺炎			0.651
是	11	2	
否	78	10	
侵犯甲状腺被膜			0.046
是	14	5	
否	75	7	
中央区淋巴结转移			0.221
(+)	41	3	
(−)	48	9	
颈侧区淋巴结转移			0.029
(+)	47	2	
(−)	42	10	
中央区淋巴结转移数目(枚)	1.46±2.34	0.67±1.43	0.083
颈侧区淋巴结转移数目(枚)	3.84±5.73	0.83±2.23	0.039
复发/转移			1.000
是	8	1	
否	81	11	

表 3　微小 MTC 组和微小 MTC-PTC 组临床病理学特征比较　(例,$\bar{x}\pm s$)

项目	微小 MTC 组(n=13)	微小 MTC-PTC 组(n=7)	P
年龄(岁)			1.000
≥55	6	3	
<55	7	4	
性别			0.374
男	7	2	
女	6	5	
肿瘤最大径(cm)	0.71±0.70	0.59±0.60	0.663
双侧病灶			1.000
是	3	1	
否	10	6	
伴桥本甲状腺炎			1.000
是	3	2	
否	10	5	
侵犯甲状腺被膜			0.270
是	1	2	
否	12	5	
中央区淋巴结转移			0.521
(+)	3	0	
(−)	10	7	
颈侧区淋巴结转移			1.000
(+)	2	1	
(−)	11	6	
复发/转移			1.000
是	1	0	
否	12	7	

2.3　随访及预后

MTC-PTC 组中 1 例患者术后接受放射性碘治疗,全组患者术后血清降钙素均降至正常水平;该组患者术后中位无病生存期为 1 560(165~4 180)d,其中 1 例患者于术后 165 d 出现局部复发,该患者拒绝接受进一步治疗及门诊复查,其余患者随访期间均未出现复发、远处转移及死亡事件。MTC 组患者中位无病生存期为 3 406(98~8 264)d,组内 8 例患者出现复发或转移,均接受颈侧部淋巴结清扫术,1 例患者出现肺转移,1 例患者出现骨转移;两组患者无病生存期比较,差异无统计学意义(P=0.769)。见图 1。

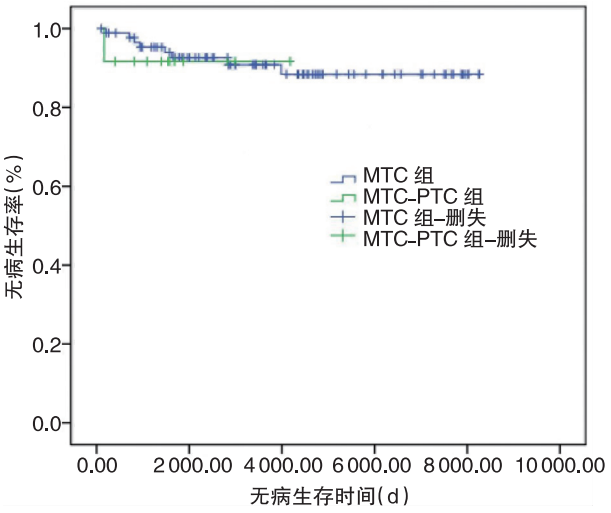


图 1　MTC-PTC 组与 MTC 组患者的无病生存曲线

3　典型病例

病例 8,女性,44 岁,因“发现甲状腺肿物 1 个月”于 2021 年 12 月入院治疗。患者入院时无声音嘶哑、心慌、发热、腹泻、多汗、面部潮红等临床表现,既往无高血压、心脏病及糖尿病病史,无颈部辐射暴露史,无甲状腺恶性肿瘤家族史。专科体格检查示:颈部柔软,气管居中,右甲状腺近峡部可触及一大小约 10.0 mm×10.0 mm 肿块,肿块表面光滑,边界欠清晰,与周围组织无明显粘连,其余区域未触及明确占位性病变,双侧颈部未触及肿大淋巴结。甲状腺超声检查提示:右叶甲状腺中部可见大小约 10.1 mm×6.9 mm 低回声区,形态尚规则,边界欠清晰,内部可见少量血流信号;右叶下极近峡部可见大小约 11.4 mm×6.5 mm 低回声区,形态尚规则,边界欠清晰,内部可见少量血流信号;左叶甲状腺可见大小约 6.4 mm×3.7 mm、7.7 mm×5.3 mm 不均质回

声区，形态尚规则，边界尚清晰，内部可见少量血流信号；左侧锁骨上可见大小约 6.4 mm×3.2 mm 低回声区，形态尚规则，边界尚清晰，未见明显血流信号；右侧颈部淋巴结显示未见明显异常，无异常肿大淋巴结。典型超声图像见图 2。超声诊断结论：右叶甲状腺结节 TI-RADS 4A 类，左叶甲状腺结节 TI-RADS 3 类，左侧锁骨上低回声结节（淋巴结）。术前实验室检查结果示：血清降钙素 124.3 pg/mL，抗甲状腺过氧化物酶抗体 7.25 IU/mL，抗甲状腺球蛋白抗体 48.46 IU/mL，癌胚抗原未检测，其余实验室检查指标均未见明显异常；心电图、喉镜及胸部 CT 检查均未见明显异常。临床初步诊断：甲状腺恶性肿瘤，髓样癌待排除。

患者术前完善相关评估，未见明确手术禁忌证，于 2021 年 12 月 30 日在全身麻醉下行右甲状腺癌根治术联合左甲状腺切除术。术中冷冻病理结果示：（左甲状腺）结节性甲状腺肿伴局灶少数滤泡上皮非典型增生；（右甲状腺）结节性甲状腺肿，局部可见乳头状癌病灶，伴局灶腺瘤样增生及异型增生，癌变性质待排除，需待石蜡切片及免疫组化进一步明确诊断；右颈 VI 区检出 1 枚淋巴结，可见癌组织浸润。

术后石蜡病理联合免疫组化结果回报：左甲状腺①结节性甲状腺肿，局灶上皮增生活跃，可见少量细胞呈非典型增生；②局部呈淋巴细胞性甲状腺炎改变。右甲状腺①可见乳头状癌成分，肿瘤侵及横纹肌，另见微小型髓样癌病灶，灶状侵及周围甲状腺边缘，可见脉管癌栓形成；②甲状腺周边淋巴结可见转移癌 1/3（考虑为髓样癌来源转移），基底右颈 VI 区淋巴结可见转移癌 1/1（考虑为 MTC 来源转移），另送检右颈 VI 区淋巴结未见转移癌（0/1）。

光学显微镜下可见两种肿瘤成分分界清晰，由间质成分分隔：PTC 区域肿瘤细胞呈乳头状排列，细胞核呈毛玻璃样，可见核沟；MTC 区域肿瘤细胞呈巢团状排列，细胞为多边形，胞浆丰富，偶见淀粉样物质；淋巴结转移灶的成分为 MTC。见图 3。免疫组化染色结果显示：CT（+），CD56（+），CEA（+），CgA（+），TTF-1（+），Syn（+），TG（−），CK19（+），Ki-67 阳性细胞比例为 7%。

患者手术过程顺利，术中未损伤喉上神经及喉返神经，甲状旁腺完成带血供原位保留；术后未出现声音嘶哑、饮水呛咳等并发症，于术后第 3 天出院。术后予以促甲状腺激素抑制治疗，并根据动态疗效评估调整 TSH 抑制治疗目标。定期随访甲状腺超声提示甲状腺区及颈部淋巴结未见明显异常，胸部 CT 也未见明显异常；血清降钙素检测结果依次为：术后 1 周 1.7 pg/mL、术后 4 个月 1.61 pg/mL、术后 8 个月 1.43 pg/mL、术后 1 年 1.59 pg/mL、术后 1.5 年 2.46 pg/mL、术后 2 年 3.86 pg/mL；随访期间未复查癌胚抗原。

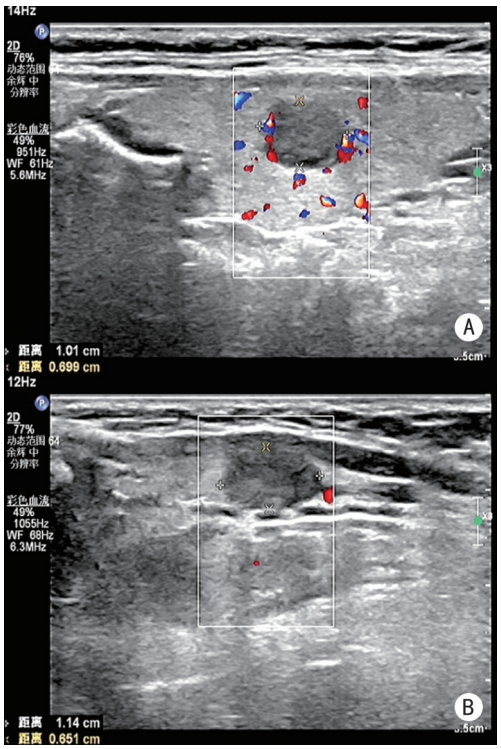


图 2　MTC-PTC 超声图像　A：右叶甲状腺；B：右叶甲状腺下极近峡部

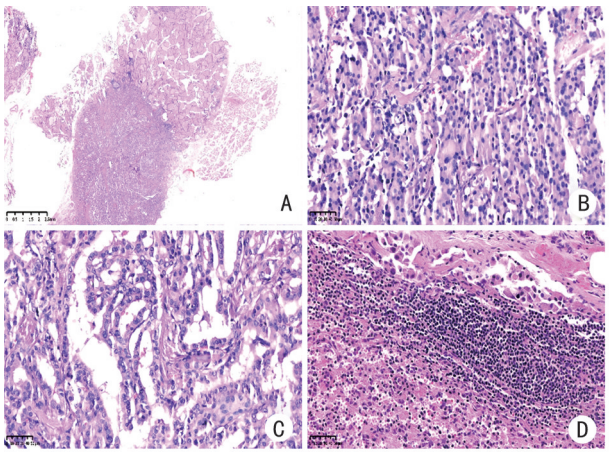


图 3　MTC-PTC 病理图片　A：两种肿瘤成分相互独立（HE ×1.25）；B：PTC 成分　（HE ×40）；C：MTC 成分　（HE ×40）；D：转移淋巴结为 MTC 成分　（HE ×40）

4　讨论

甲状腺混合性癌为临床罕见疾病,由 Lamberg 等[7]于 1981 年首次报道,占所有 MTC 的比例为 2.7%~12.3%[8],本研究中占比为 11.9%,与既往文献报道结果相符。不同研究中心报告的发病率存在差异,该差异可能与各中心病理检测敏感性参差不齐有关。近二十年来,伴随检测技术的发展与病理检查流程的精细化,更多微小癌灶可被有效检出,该病的报告发病率已由 2.7%升高至 12.3%[9-10]。目前 MTC-PTC 的发生危险因素尚未完全阐明,现有研究推测其危险因素与单纯 MTC 或单纯 PTC 相近,主要包括电离辐射暴露、性别、饮酒、吸烟、肥胖及家族史等[11-12]。

甲状腺混合性癌的发病机制目前学界尚未形成共识,主流学术假说可分为以下几类:①碰撞假说。不同细胞克隆起源的肿瘤发生于同一病灶或不同病灶,两种肿瘤同时发生属于随机偶发事件[13];②局部作用假说。电离辐射等致瘤因素可同时诱导内胚层来源与神经嵴来源的两类细胞系发生恶变,最终形成两种不同细胞源性的肿瘤[14];③肿瘤干细胞假说。携带两种不同驱动基因突变的共同前体干细胞,可诱导产生两个独立的肿瘤病灶[9];④共同原癌基因假说。*RET* 基因突变在诱导 MTC 发生的同时,也存在诱发 PTC 的潜在生物学倾向[15];⑤“人质”假说。该假说主要用于解释 MTC-PTC 的发病,即 MTC 包裹正常滤泡细胞,后者的营养供给等生理过程受 MTC 调控,在增殖进程中发生基因突变进而出现恶性转化[16]。目前上述任一假说均无法单独阐释所有病例的发病机制,现有研究仍缺乏充足证据支持或否定任一理论,其具体发病机制仍有待整合多类模型进一步阐明。

MTC-PTC 的流行病学特征与单一类型甲状腺癌一致,本研究结果显示该疾病同样好发于女性群体。本研究纳入的患者中,MTC-PTC 组平均年龄高于单纯 MTC 组,但组间年龄差异无统计学意义,与既往文献报道结论一致[17-19]。现阶段仅有少量研究针对 MTC-PTC 与单纯 MTC 的临床病理差异展开分析,尚未形成学界共识。Biscolla 等[20]提出,MTC-PTC 与单纯 MTC 的病理特征不存在显著差异;Negura 等[21]研究结果表明,MTC-PTC 中 MTC 成分的侵袭性显著高于单纯 MTC。本研究结果显示,两组患者的多数临床病理学特征无明显差异,但 MTC-PTC 的肿瘤直径更小,甲状腺被膜侵犯的发生风险更高。此外,为探究 PTC 成分的存在是否会改变微小 MTC 的生物学特征,本研究进一步比较了合并 PTC 的微小 MTC 与单纯微小 MTC,结果显示两组患者的各项临床病理学特征差异均无统计学意义,提示对于微小 MTC 而言,PTC 成分的存在并未对 MTC 的生物学行为产生显著改变。

Zhang 等[10]研究提出,MTC-PTC 的淋巴结转移率更高,以 PTC 为主要病变的患者更易发生淋巴结转移,且以中央区淋巴结转移更为多见;以 MTC 为主要病变的患者,转移淋巴结的最大径更大,更易发生颈侧区淋巴结转移。本研究中,MTC-PTC 患者发生淋巴结转移时,转移淋巴结的肿瘤成分与原发灶的最大肿瘤成分高度一致,次要肿瘤成分极少发生转移。李大鹏等[22]提出,同一枚转移淋巴结中不会同时存在两种癌成分,但本研究 1 例(病例 10)在同一枚淋巴结内同时检出 MTC 与 PTC 两种成分。本研究结果显示,MTC-PTC 组与 MTC 组的中央区淋巴结转移率差异无统计学意义,但 MTC-PTC 组的颈侧区淋巴结转移率显著低于 MTC 组。分析其原因可能为 MTC-PTC 组中微小癌占比更高、肿瘤整体直径更小;此外,本研究 MTC-PTC 组仅纳入 12 例患者,样本量偏小导致统计效能不足,也会对组间差异的检验产生影响,因此本结论仍需更大样本量的研究进一步验证。

目前多数学者认为,MTC-PTC 与 MTC 的预后差异无统计学意义[3,8,17,22]。一项多中心研究发现[8],MTC-PTC 患者的预后相对较好,生存率和无进展生存率分别为 97%和 66%,但校正降钙素水平与 TNM 分期后,分析结果显示 MTC-PTC 患者的预后较 MTC 组更差。值得注意的是,尽管本研究中 MTC-PTC 组和 MTC 组间复发、转移的发生率及无病生存期差异均无统计学意义,但由于 MTC-PTC 组样本量有限,本组复发病例仅 1 例,统计检验效能仍可能存在不足。此外,两组中位随访时间存在异质性,MTC 组随访时长更长,可能对生存曲线的拟合结果产生干扰。因此,本研究观测到的无病生存期无差异,可能部分源于随访时间分布的不均衡,而非真实反映两组肿瘤生物学行为的差异,有待未来开展多中心、大样本、随访时间匹配的研究进一步验证该结论。

超声是甲状腺混合性癌早期诊断的主要影像学手段,尽管 MTC 与 PTC 在病灶形态、回声特征、血流信号等影像学表现上存在差异,超声检查对 MTC-

PTC中PTC成分的诊断价值较高,但对MTC成分的诊断效能有限。MTC-PTC术前诊断难度较大,误诊率与漏诊率均处于较高水平[23],多数病例需经术后病理学检查方可确诊。PTC的术前诊断主要依靠细针穿刺细胞学检查,而绝大多数MTC患者会出现血清降钙素与癌胚抗原水平升高,因此当细针穿刺结果提示PTC,但血清降钙素、癌胚抗原异常升高时,需警惕MTC-PTC共病的可能。已有研究提出,多发甲状腺结节可对不同病灶分别取样,同时结合穿刺标本或洗脱液的基因检测可提高诊断准确率,例如*RET*与*BRAF V600E*同时突变时,提示MTC与PTC共存的可能性较高[24]。由于MTC-PTC的癌灶可同时存在于单侧腺叶、双侧腺叶或峡部,术后病理标本中常可检出术前未发现的额外癌灶,因此病理医师取材时不应在识别出单一癌结节后终止检查,仍需对所有切面仔细检查,避免遗漏微小癌灶。

目前国内外指南尚未针对MTC-PTC制定标准化治疗方案,临床治疗以手术切除为核心。由于MTC侵袭性较强,其根治性手术的切除范围要求高于PTC,目前学界普遍认同应按照MTC的规范确定手术范围,首选术式为甲状腺全切除术联合中央区淋巴结清扫术;颈侧区淋巴结清扫的决策则依据影像学检查结果与血清降钙素水平确定[3,6,10,18]:当降钙素水平分别为>20、>50、>200、>500 pg/mL时,分别对应同侧中央区、颈侧区、对侧中央区、上纵隔以及对侧颈侧区淋巴结转移,需对相应范围淋巴结进行清扫[3]。术后需动态监测血清降钙素与甲状腺球蛋白水平,评估肿瘤复发风险;并以PTC的风险分层为依据,开展术后甲状腺激素抑制治疗。关于MTC-PTC患者是否需接受放射性碘治疗,目前学界尚存争议:有观点认为,针对中高危PTC,即便放射性碘治疗对MTC无效,仍应开展放射性碘治疗[25];若PTC或MTC存在肉眼无法切除的残留病灶,也推荐患者接受体外放射治疗[26]。

综上所述,MTC-PTC是一种少见的甲状腺混合性恶性肿瘤,其发病机制仍有待进一步探究。与单纯MTC相比,MTC-PTC在发病年龄、性别分布、伴发桥本甲状腺炎、中央区淋巴结转移等方面差异无统计学意义,但MTC-PTC的肿瘤直径更小,双侧发病占比更高;由于本研究纳入病例中微小癌占比更高、肿瘤直径更小,MTC-PTC患者颈侧区淋巴结转移率与转移数量均更低。MTC-PTC的治疗原则应遵循MTC的诊治规范,术后需定期监测血清降钙素与甲状腺球蛋白水平,以便早期识别复发或转移病灶。本研究纳入病例数量有限,所得结论仍需多中心、大样本量研究进一步验证。

作者贡献声明:夏书官负责论文初稿撰写、统计分析、图表绘制、文献检索、证据评价、文章修改、文稿校对;梁冀望负责课题设计、论文构思、数据采集、文稿校对、课题指导;杨骁负责数据采集、统计分析、文献检索;方凤琴负责数据采集、证据评价、文章修改;赵月皎负责文稿修改、课题指导。

利益冲突声明:所有作者均声明无任何利益冲突。

参考文献:

[1] Tang P Y, Khor L Y, Takano A. Synchronous papillary thyroid carcinoma and medullary thyroid carcinoma-a pitfall waiting to happen[J]. Malays J Pathol, 2017, 39(2): 171-174.

[2] Li Y M, Chai X F, Liu H, et al. Analysis of clinical and histopathological features in concurrent papillary and medullary thyroid carcinoma[J]. Discov Oncol, 2026, 17(1): 297.

[3] Wang Y H, Yin D D, Ren G F, et al. Mixed medullary-follicular thyroid carcinoma: A case report and literature review[J]. Oncol Lett, 2023, 26(4): 429.

[4] 吴素娟, 金晓杰, 沈志豪. 同侧甲状腺髓样癌合并乳头状癌1例[J]. 中国耳鼻咽喉颅底外科杂志, 2013, 19(5): 464-465.

[5] Bai Y H, Kakudo K, Jung C K. Updates in the pathologic classification of thyroid neoplasms: A review of the world health organization classification[J]. Endocrinol Metab (Seoul), 2020, 35(4): 696-715.

[6] Kim K, Kim J K, Lee C R, et al. Comparison of long-term prognosis for differentiated thyroid cancer according to the 7th and 8th editions of the AJCC/UICC TNM staging system[J]. Ther Adv Endocrinol Metab, 2020, 11: 2042018820921019.

[7] Lamberg B A, Reissel P, Stenman S, et al. Concurrent medullary and papillary thyroid carcinoma in the same thyroid lobe and in siblings[J]. Acta Med Scand, 1981, 209(5): 421-424.

[8] Appetecchia M, Lauretta R, Barnabei A, et al. Epidemiology of simultaneous medullary and papillary thyroid carcinomas (MTC/PTC): An Italian multicenter study[J]. Cancers (Basel), 2019, 11(10): 1516.

[9] Thomas A, Mittal N, Rane S U, et al. Papillary and medullary thyroid carcinomas presenting as collision tumors: A case series of 21 cases at a tertiary care cancer center[J]. Head Neck Pathol, 2021, 15(4): 1137-1146.

[10] Zhang D Q, Yang M Y, Zhang X, et al. Thirty synchronous medullary and papillary thyroid carcinomas[J]. Front Endocrinol (Lausanne), 2023, 14: 1153248.

[11] 秦嘉黎, 石香玉, 刘善廷. 甲状腺癌病因学研究新进展[J]. 中华耳鼻咽喉头颈外科杂志, 2020, 55(7): 711-715.

[12] Seib C D, Sosa J A. Evolving understanding of the epidemiology of thyroid cancer[J]. Endocrinol Metab Clin North Am, 2019, 48

(1): 23-35.

[13] Griffith C, Zhang S L, Mukhopadhyay S. Synchronous metastatic medullary and papillary thyroid carcinomas in a patient with germline RET mutation: Case report, molecular analysis, and implications for pathogenesis[J]. Endocr Pathol, 2010, 21(2): 115-119.

[14] Adnan Z, Arad E, Dana J, et al. Simultaneous occurrence of medullary and papillary thyroid microcarcinomas: A case series and review of the literature[J]. J Med Case Rep, 2013, 7(1): 26.

[15] Bojoga A, Stănescu L, Badiu C. Collision tumors of the thyroid. A special clinical and pathological entity[J]. Arch Clin Cases, 2021, 8(4): 84-90.

[16] Abdullah A M, Qaradakhy A J, Ahmed M M, et al. Thyroid collision tumors; A case series with literature review[J]. Ann Med Surg (Lond), 2022, 76: 103444.

[17] 王彬, 姜可, 雷建勇, 等. 甲状腺髓样癌合并乳头状癌临床特征分析[J]. 中国实用外科杂志, 2017, 37(3): 299-302.

[18] Kim W G, Gong G, Kim E Y, et al. Concurrent occurrence of medullary thyroid carcinoma and papillary thyroid carcinoma in the same thyroid should be considered as coincidental[J]. Clin Endocrinol (Oxf), 2010, 72(2): 256-263.

[19] Machens A, Dralle H. Simultaneous medullary and papillary thyroid cancer: A novel entity?[J]. Ann Surg Oncol, 2012, 19(1): 37-44.

[20] Biscolla R P, Ugolini C, Sculli M, et al. Medullary and papillary tumors are frequently associated in the same thyroid gland without evidence of reciprocal influence in their biologic behavior[J]. Thyroid, 2004, 14(11): 946-952.

[21] Negura I, Ianole V, Danciu M, et al. Thyroid collision tumors: The presence of the medullary thyroid carcinoma component negatively influences the prognosis[J]. Diagnostics (Basel), 2023, 13(2): 285.

[22] 李大鹏, 张金铭, 张艳辉, 等. 甲状腺髓样癌合并乳头状癌 24 例的临床病理特征及预后分析[J]. 中华普通外科杂志, 2023, 38(10): 724-728.

[23] 邬一军, 潘俊, 李崔伟, 等. 甲状腺混合性恶性肿瘤诊治进展[J]. 中国实用外科杂志, 2025, 45(9): 1056-1061.

[24] De Falco N, Agresti M, De Falco M, et al. Simultaneous medullary and papillary thyroid carcinomas: Personal experience report and literature review[J]. J Clin Med, 2025, 14(4): 1382.

[25] Kiess A P, Agrawal N, Brierley J D, et al. External-beam radiotherapy for differentiated thyroid cancer locoregional control: A statement of the American Head and Neck Society[J]. Head Neck, 2016, 38(4): 493-498.

[26] Raue F, Frank-Raue K. Long-term follow-up in medullary thyroid carcinoma patients[J]. Recent Results Cancer Res, 2025, 223: 267-291.

(收稿日期:2026-05-11)

本文引用格式:夏书官,梁冀望,杨骁,等. 12 例甲状腺髓样癌合并乳头状癌患者的临床病理特征分析[J]. 中国耳鼻咽喉颅底外科杂志, 2026, 32(5): 16-23. DOI: 10.11798/j.issn.1007-1520.202626188

Cite this article as: XIA Shuguan, LIANG Jiwang, YANG Xiao, et al. Analysis of the clinicopathological characteristics of 12 patients with medullary thyroid cancer coexistent with papillary thyroid cancer[J]. Chin J Otorhinolaryngol Skull Base Surg, 2026, 32(5): 16-23. DOI: 10.11798/j.issn.1007-1520.202626188