

甲狀腺腫瘤手術9年後出現肺部單一結節轉移

翁瑄甫 廖國盟¹ 蘇登煌² 毛翠蓮³ 張天鈞⁴

敏盛綜合醫院內科

¹ 台北市立聯合醫院忠孝院區內科

² 遠東聯合診所內科

³ 國立台灣大學醫學院及附設醫院病理科 ⁴ 內科

摘 要

甲狀腺濾泡癌(thyroid follicular carcinoma)從細胞學表現無法與濾泡腺瘤(follicular adenoma)區分,因此兩者被合稱為濾泡性腫瘤(follicular neoplasm),需在組織學檢查時發現有腫瘤侵犯包膜血管或包膜,方可確定為濾泡癌。濾泡癌傾向侵犯血管,以血行性轉移為主。本文介紹一個66歲男性病例,曾因結節性甲狀腺腫(nodular goiter)接受次全甲狀腺切除術(subtotal thyroidectomy),病理診斷為濾泡腺瘤。於9年後意外發現右下後肺部有一腫瘤,電腦斷層掃描導引肺部切片檢查發現為甲狀腺組織。此時重新檢視9年前切除之甲狀腺結節病理切片,發現已有甲狀腺濾泡癌細胞侵犯包膜血管,所以當時之診斷應修正為甲狀腺濾泡癌,現今情形為濾泡癌的遠端轉移。病人使用放射性碘治療後於門診追蹤,並持續服用甲狀腺素。此病例在手術九年後方發現肺部轉移,且其肺部轉移病灶為單一結節,皆為濾泡癌之罕見表現。針對濾泡性腫瘤,詳細的病理檢查以確定有無包膜或包膜血管侵犯至為重要,以避免濾泡癌被誤診為濾泡腺瘤的可能性。濾泡癌常以遠端轉移的型式復發,在有濾泡癌或濾泡腺瘤病史之病人出現腫瘤時,濾泡癌轉移應為優先考慮。

關鍵詞：甲狀腺濾泡性腫瘤 (Thyroid follicular neoplasm)

甲狀腺濾泡癌 (Thyroid follicular carcinoma)

甲狀腺濾泡腺瘤 (Thyroid follicular adenoma)

肺部轉移 (Lung metastasis)

前言

甲狀腺癌(thyroid carcinoma)約佔所有新診斷癌症的1%,約為男性癌症的0.5%,女性癌

症的1.5%¹。由濾泡上皮細胞(follicular epithelial cell)衍生而來的分化良好(differentiated)甲狀腺癌佔所有甲狀腺癌94%以上¹。濾泡癌(follicular carcinoma)佔所有分化良好甲狀腺癌5%

至 50 %，在碘缺乏的地區較普遍，好發於年紀較大者，患者癌症發現的平均年紀大於 50 歲，約比典型乳突癌 (papillary carcinoma) 患者大 10 歲²。濾泡癌傾向侵犯血管，以血行性轉移為主，極少侵犯淋巴系統³。細針吸引細胞學檢查為診斷甲狀腺癌的利器⁴，但濾泡癌從細胞學的表現無法與濾泡腺瘤 (follicular adenoma) 區分，因此這兩者被合稱為濾泡性腫瘤 (follicular neoplasm)，需在組織學檢查時發現有腫瘤侵犯包膜血管或包膜，方可確定為濾泡癌¹。本文介紹一個甲狀腺濾泡癌被誤診為濾泡腺瘤，並在 9 年後發現肺轉移的病例。

病例報告

病人為 66 歲男性，罹患高血壓、糖尿病、高血脂症十多年，規則接受藥物治療。於民國 84 年因結節性甲狀腺腫 (nodular goiter) 接受次全甲狀腺切除術 (subtotal thyroidectomy)，病理所見為有包膜的腫瘤，組成細胞為型態一致之濾泡細胞，偶呈乳突狀排列，診斷為濾泡腺瘤。之後情況穩定，無醫療顯著問題發生，亦沒有針對甲狀腺方面作追蹤。於民國 93 年 5 月健康檢查時，胸部 X 光顯示右下後肺部有一腫瘤 (圖一 A、B)，理學檢查無甲狀腺腫及頸部淋巴結，其餘部分亦無異常發現。病人於民國 93 年 7 月針對肺腫瘤接受一系列檢查：電腦斷層掃描顯示右下後肺野有一腫瘤 (圖二)，支氣管鏡檢查顯示左上肺葉氣管炎，骨骼掃描顯示右側額骨及右側肋骨脊椎交接處疑似骨轉移，痰液細胞學檢查為陰性，血液腫瘤因子 (chorioembryonic antigen [CEA]、carbohydrate antigen 19-9 [CA19-9]、 α -fetoprotein [AFP]，prostate specific antigen [PSA]) 數值正常，痰液細菌及結核菌培養皆為陰性。為獲取腫瘤組織以確定診斷，病人接受電腦斷層掃描導引肺部切片檢查，病理所見為呈濾泡狀結構之腺體 (圖三)，腺體細胞對 thyroid transcription factor-1 (TTF-1) 及甲狀腺球蛋白的免疫組織化學染色皆為陽性反應，故判斷為甲狀腺組織。此時重新檢視 9 年前切除之甲狀腺結節病理切片，發現已有甲狀腺濾泡癌細胞侵犯包膜血管，所以當時之診斷應修正為甲狀腺濾泡癌，現今情

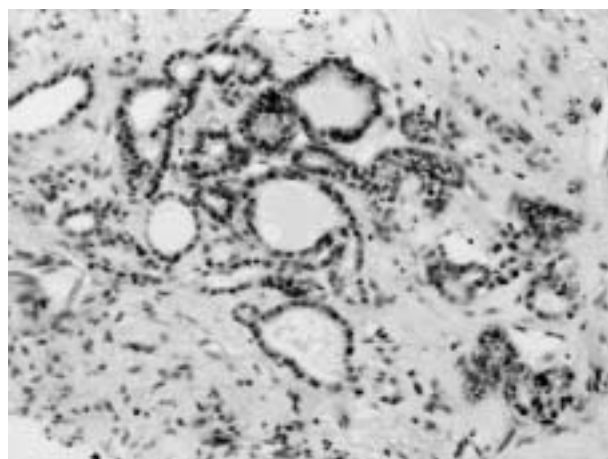


圖一：胸部 X 光正面 (A) 及側面 (B)，顯示在右下後肺部有一腫瘤 (黑色箭頭)。

形為濾泡癌的遠端轉移。病人服用 30 mCi 之放射性碘之後接受全身掃描，於前頸部及右下肺部發現局部熱點 (圖四 A)，此病人之最後診斷為甲狀腺濾泡癌肺轉移。距第一次放射性碘攝取 3.5



圖二：胸部電腦斷層掃描顯示右下後肺野有一腫瘤（白色箭頭）。

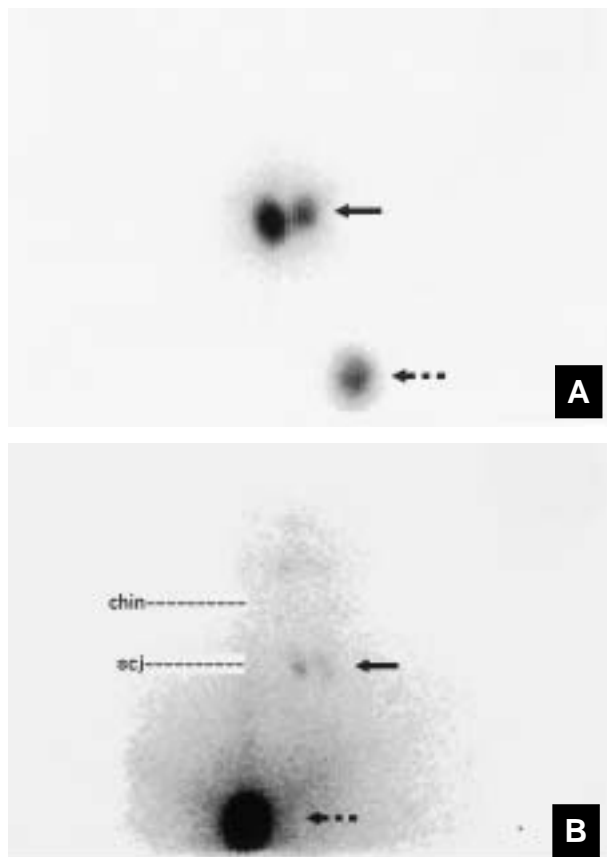


圖三：肺部腫瘤病理切片為甲狀腺濾泡癌（H&E 染色，原放大200倍）。

個月後，病人服用150 mCi之放射性碘治療，全身掃描仍於前頸部及右下肺部發現局部熱點，但前頸部病灶僅剩微量強度(圖四B)。病人之後服用甲狀腺素治療，在第二次放射性碘攝取4個月後，甲狀腺超音波檢查發現左側甲狀腺殘餘組織，因此甲狀腺素劑量從每天150 μg提高為200 μg。此病人目前情況穩定，距第二次放射性碘攝取9個月後，仍於門診規則追蹤。

討論

甲狀腺癌通常以單一甲狀腺結節為表現，細針吸引細胞學檢查已被廣泛接受為初始診斷工具，敏感性為86至91.8%，特異性為74至75.5%^{4,5}，陽性預測值為34%，陰性預測值為97%，診斷精確性為75%⁵。乳突癌、髓質癌(medullary



圖四：(A)服用30 mCi放射性碘之後一星期從背部做掃描，顯示前頸部（黑色實線箭頭）及右下肺（黑色虛線箭頭）呈現局部熱點。(B)服用150 mCi放射性碘之後一星期從前方做掃描，顯示前頸部（黑色實線箭頭）及右下肺（黑色虛線箭頭）呈現局部熱點，但前頸部病灶僅剩微量強度。

carcinoma)，及未分化癌(anaplastic carcinoma)可能從此項檢查獲得確切診斷，但是濾泡癌無法從細胞學檢查與濾泡腺瘤做區分，需在組織學檢查時發現有腫瘤侵犯包膜血管或包膜，方可確定為濾泡癌。組織學所見的濾泡腺瘤為一濾泡細胞分化而來的病灶，被包膜完全包覆，沒有包膜血管或包膜侵犯；濾泡癌則是有濾泡形成，沒有乳突癌的特徵，並有包膜血管或包膜侵犯⁶。因為在細胞學的表現無法區分，所以濾泡腺瘤與濾泡癌被合稱為濾泡性腫瘤。在濾泡性腫瘤當中，癌症的比率約為20%，且在較大體積的結節(大於4公分)、年紀較大的病人(大於50歲)、以及男性診斷為濾泡癌的機會較高⁷⁻⁹。

目前有許多細胞標記被提出，希望能以此區分濾泡性腫瘤的良惡性，其中被研究最多的是

galectin-3。Galectin-3 分布在很多不同的組織細胞中，在許多癌症細胞中會被過度表現，包含甲狀腺癌¹⁰。若將 galectin-3 用於細針吸引的檢體上鑑別甲狀腺病灶的良惡性，報告指出敏感性超過 99%，特異性超過 98%，陽性預測值為 92%，診斷精確性為 99%¹¹。但病理學上，鑑別濾泡性腫瘤的良惡性時使用 galectin-3 並不可靠，敏感性只有 78.9%，特異性也只有 70%，仍需仰賴組織學檢查¹²。除了 galectin-3，還有許多標記被提出，包括 PAX8-PPAR γ 、HBME-1、cytokeratin¹⁹、CD26/RPPIV、CD44v6 等，這些在甲狀腺癌細胞都會被過度表現，但也都無法達到完全的鑑別率，因此以其他標記合併 galectin-3 檢查來提高鑑別率是一可行的方法^{10,13,14}，但仍無法取代組織學檢查的地位。

因為有癌症的可能性，除了確定為功能過高的結節，罹患濾泡性腫瘤的病人需接受開刀治療^{15,16}，但對於手術切除範圍仍無定論。有人在術中以冷凍切片結果決定手術切除範圍，若發現是濾泡癌或高風險（有輻射暴露病史、腫瘤大於 4 公分、或病人年紀大於 50 歲）的濾泡腺瘤，施行全甲狀腺切除術（total thyroidectomy）或近全甲狀腺切除術（near total thyroidectomy）；若是低風險的濾泡腺瘤，則施行單葉切除（lobectomy）加峽部切除（isthmusectomy）¹⁵。但其他研究仍認為無法以冷凍切片檢查結果確定濾泡性腫瘤的良惡性，因而不建議在術中行冷凍切片¹⁷。我們的現行做法是先做單葉切除（lobectomy）加峽部切除（isthmusectomy），若病理所見為惡性結果，再行第二次手術切除全部甲狀腺，並沒有做冷凍切片檢查。

目前對於濾泡腺瘤並沒有特別的追蹤方法，對於濾泡癌則在手術後用放射性碘 30-150 mCi 作甲狀腺去除，若服用放射性碘後全身掃描發現轉移病灶，再使用大劑量放射性碘治療，對肺轉移給予 150-175 mCi，對肺部以外的遠端轉移則給予 200 mCi¹。在以放射性碘治療肺部轉移病灶時，需注意少數病人可能發生肺部纖維化（pulmonary fibrosis）¹。之後定期追蹤甲狀腺球蛋白及放射性碘掃描，並給予甲狀腺素將甲促素抑制至低於 0.01 mU/L¹。本病例的原發病灶已於 9 年

前切除，但當時是施行次全甲狀腺切除術，仍有正常甲狀腺組織被保留，若此正常組織不被去除，我們投予的放射性碘被正常組織攝取的量將遠大於被轉移癌組織攝取的量，無法達到預期的治療效果。因此我們給予兩次放射性碘治療，第一次給予 30 mCi 去除正常甲狀腺組織，且使後續給予的 150 mCi 能有效去除腫瘤組織，之後並無發生肺部纖維化。在使用兩次大劑量放射性碘後，我們期望甲狀腺組織皆被去除，以利後續的追蹤處理，但之後超音波檢查仍發現甲狀腺殘餘組織，因此將甲狀腺素加量，以達到壓制甲促素及腫瘤生長的目的。我們在檢討此病例的治療過程時，認為應以甲促素數值做為甲狀腺素劑量適當與否之參考，不應僅憑超音波檢查之結果調整用藥。

本病例 9 年前因結節性甲狀腺腫接受次全甲狀腺切除術，病理所見無包膜或包膜血管侵犯，因此診斷為濾泡腺瘤，但在重新檢視當時之病理切片後，發現實際上有包膜血管侵犯，所以診斷修正為濾泡癌。由此可見，針對濾泡性腫瘤，在病理學檢查中若不做細膩的切片，有時亦不易區分濾泡腺瘤與濾泡癌。有學者建議在病理檢查時至少需製作 10 個組織蠟塊，以免忽略包膜及包膜血管侵犯之情形¹⁸⁻²⁰。有學者更進一步建議在製作 10 個組織蠟塊後，沿著包膜與甲狀腺的接面，每公分製作兩個切片，當懷疑有包膜或包膜血管侵犯時，再製作更多切片，以達到正確診斷⁶。

濾泡癌傾向侵犯血管，極少侵犯淋巴系統，所以以血行性轉移為主，主要轉移部位為肺、骨、腦、肝³。在初診斷時，5% 至 20% 病例已有遠端轉移，淋巴結轉移只發生於 4% 至 6% 病例（分化良好甲狀腺癌中最低）；而在術後 20 年時，局部復發率為 20%，遠端轉移復發率為 23%，淋巴結復發者只有 2%（分化良好甲狀腺癌中最低）²。濾泡癌多在 5 年內復發，超過 10 年才復發者非常少見²。作者經驗的肺部轉移病例皆以多發結節表現。本病例在濾泡癌發病 9 年後才發現遠端轉移，且其肺部轉移病灶為單一結節，皆為罕見之疾病表現。因為濾泡癌的特性為常以遠端轉移的型式復發，故當有濾泡癌病史的病人出現腫瘤時，即使甲狀腺檢查無異狀，仍需考慮

濾泡癌復發。即使之前診斷為濾泡腺瘤，仍有濾泡癌誤診的可能性。在一有濾泡腺瘤病史之病人發現有腫瘤時，應將濾泡癌轉移視為優先考慮。以本病例而言，若於發現右下肺腫瘤時即考慮之前的濾泡腺瘤診斷可能有誤，可及早獲得正確診斷。

針對甲狀腺濾泡性腫瘤，詳細的病理檢查以確定有無包膜或包膜血管侵犯至為重要，以避免濾泡癌被誤診為濾泡腺瘤的可能性。濾泡癌常以遠端轉移的型式復發，在有濾泡癌或濾泡腺瘤病史之病人出現腫瘤時，濾泡癌轉移應為優先考慮。

參考文獻

- 1.Sherman SI. Thyroid carcinoma. *Lancet* 2003; 361: 501-11.
- 2.Schlumberger MJ, Filetti S, Hay ID. Nontoxic Goiter and Thyroid Neoplasia. In: Larsen PR, Kronenberg HM, Melmed S, Polonsky KS, eds. *Williams Textbook of Endocrinology*. 10th ed. Philadelphia: W.B. Saunders Co. 2003; 457-90.
- 3.Pacini F, DeGroot LJ. Thyroid Neoplasia. In: DeGroot LJ, Jameson JL, Burger HG, et al, eds. *Endocrinology*. 4th ed. Philadelphia: W.B. Saunders Co. 2001; 1541-66.
- 4.Ravetto C, Colombo L, Dottorini ME. Usefulness of fine-needle aspiration in the diagnosis of thyroid carcinoma: a retrospective study in 37,895 patients. *Cancer* 2000; 90: 357-63.
- 5.Cap J, Ryska A, Rehorkova P, Hovorkova E, Kerekes Z, Pohnetalova D. Sensitivity and specificity of the fine needle aspiration biopsy of the thyroid: clinical point of view. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1999; 51: 509-15.
- 6.Baloch ZW, Livolsi VA. Follicular-patterned lesions of the thyroid: the bane of the pathologist. *Am J Clin Pathol* 2002; 117: 143-50.
- 7.Baloch ZW, Fleisher S, Livolsi VA, Gupta PK. Diagnosis of "follicular neoplasm": a gray zone in thyroid fine-needle aspiration cytology. *Diagn Cytopathol* 2002; 26: 41-4.
- 8.Tuttle RM, Lemar H, Burch HB. Clinical features associated with an increased risk of thyroid malignancy in patients with follicular neoplasia by fine-needle aspiration. *Thyroid* 1998; 8: 377-83.
- 9.Tyler DS, Winchester DJ, Caraway NP, Hickey RC, Evans DB. Indeterminate fine-needle aspiration biopsy of the thyroid: identification of subgroups at high risk for invasive carcinoma. *Surgery* 1994; 116: 1054-60.
- 10.Volante M, Bozzalla-Cassione F, Orlandi F, Papotti M. Diagnostic role of galectin-3 in follicular thyroid tumors. *Virchows Arch* 2004; 444: 309-12.
- 11.Bartolazzi A, Gasbarri A, Papotti M, et al. Application of an immunodiagnostic method for improving preoperative diagnosis of nodular thyroid lesions. *Lancet* 2001; 357: 1644-50.
- 12.Kovacs RB, Foldes J, Winkler G, Bodo M, Sapi Z. The investigation of galectin-3 in diseases of the thyroid gland. *Eur J Endocrinol* 2003; 149: 449-53.
- 13.Aratake Y, Umeki K, Kiyoyama K, et al. Diagnostic utility of galectin-3 and CD26/DPPIV as preoperative diagnostic markers for thyroid nodules. *Diagn Cytopathol* 2002; 26: 366-72.
- 14.Maruta J, Hashimoto H, Yamashita H, Yamashita H, Noguchi S. Immunostaining of galectin-3 and CD44v6 using fine-needle aspiration for distinguishing follicular carcinoma from adenoma. *Diagn Cytopathol* 2004; 31: 392-6.
- 15.St Louis JD, Leight GS, Tyler DS. Follicular neoplasms: the role for observation, fine needle aspiration biopsy, thyroid suppression, and surgery. *Semin Surg Oncol* 1999; 16: 5-11.
- 16.Mackenzie EJ, Mortimer RH. 6: Thyroid nodules and thyroid cancer. *Med J Aust* 2004; 180: 242-7.
- 17.Mandell DL, Genden EM, Mechanick JI, Bergman DA, Biller HF, Urken ML. Diagnostic accuracy of fine-needle aspiration and frozen section in nodular thyroid disease. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2001; 124: 531-6.
- 18.Thompson LD, Wieneke JA, Paal E, Frommelt RA, Adair CF, Heffess CS. A clinicopathologic study of minimally invasive follicular carcinoma of the thyroid gland with a review of the English literature. *Cancer* 2001; 91: 505-24.
- 19.Yamashina M. Follicular neoplasms of the thyroid. Total circumferential evaluation of the fibrous capsule. *Am J Surg Pathol* 1992; 16: 392-400.
- 20.Baloch ZW, Sack MJ, Yu GH, Livolsi VA, Gupta PK. Fine-needle aspiration of thyroid: an institutional experience. *Thyroid* 1998; 8: 565-9.

Solitary Lung Metastasis Found Nine Years after Surgery for a Thyroid Tumor

Shuen-Fu Weng, Kuo-Meng Liao¹, Deng-Huang Su², Tsuey-Lian Mao³, and Tien-Chun Chang⁴

Department of Internal Medicine, Min-Sheng General Hospital, Tao Yuan, Taiwan

¹*Department of Internal Medicine, Zhongxiao Branch, Taipei City Hospital, Taipei, Taiwan*

²*Department of Internal Medicine, Far Eastern Polyclinic, Taipei, Taiwan*

³*Department of Pathology, ⁴Department of Internal Medicine, National Taiwan University Hospital and National Taiwan University College of Medicine, Taipei, Taiwan*

Thyroid follicular carcinoma and follicular adenoma are indistinguishable cytologically, thus they are grouped together as follicular neoplasms. The diagnosis of follicular carcinoma depends on either vascular or capsular invasion histologically. Follicular carcinoma often invades blood vessels, and hematological spreading is the usual metastatic route. We presented a 66-year-old man receiving subtotal thyroidectomy for nodular goiter, which was diagnosed as follicular adenoma pathologically. One tumor over right lower posterior lung field was noted incidentally 9 years after the operation. Computerized tomography guided lung biopsy for the tumor revealed thyroid tissue. We reviewed the previous pathological specimen of thyroid nodule and found vascular invasion. The previous diagnosis should be modified as thyroid follicular carcinoma, and the new pulmonary lesion was a distant metastasis. The patient received radioactive iodine and long-term thyroxine treatment. In this case, both the lung metastasis found 9 years after surgery for a thyroid nodule and the lung metastasis presenting as a solitary tumor are rare presentations of follicular carcinoma. For a follicular neoplasm, detailed pathological examination to detect the possible vascular or capsular invasion is important to avoid the possibility of follicular carcinoma misdiagnosed as follicular adenoma. Follicular carcinoma often recurs with distant metastasis. Metastasis of follicular carcinoma should be the first impression when a tumor is found in a patient with history of follicular carcinoma or follicular adenoma. (J Intern Med Taiwan 2005; 16: 283-288)