

甲状旁腺癌诊治的专家共识



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

通信作者:廖泉¹、刘建民²

¹中国医学科学院北京协和医院基本外科,北京 100730,Email: lqpumc@126.com; ²上海交通大学医学院附属瑞金医院内分泌代谢病科 200025,Email: ljm10586@rjh.com.cn

【提要】 甲状旁腺癌是罕见的内分泌恶性肿瘤,诊断和治疗困难。难以控制的高钙血症是预后差和死亡的主要原因。需要内分泌科、外科、影像学科、病理科多学科团队共同制定本病的治疗方案。在充分复习国内外文献,并结合临床实践经验的基础上,国内相关领域专家就甲状旁腺癌的诊治达成若干共识。

【关键词】 甲状旁腺癌;高钙血症;甲状旁腺功能亢进;手术;复发

DOI:10.3760/cma.j.issn.1000-6699.2019.05.002

Expert consensus on the management of parathyroid carcinoma

Chinese Research Hospital Association, Society of Parathyroid and Metabolic Bone Diseases, Rare Diseases Society

Corresponding authors: Liao Quan¹, Liu Jianmin²

¹Department of General Surgery, Peking Union Medical College Hospital, Chinese Academy of Medical Sciences, Beijing 100730, China, Email: lqpumc@126.com; ²Department of Endocrine and Metabolic Diseases, Shanghai Jiaotong University School of Medicine, Shanghai 200025, China, Email: ljm10586@rjh.com.cn

【Summary】 Parathyroid carcinoma is a rare malignant endocrine tumor, its diagnosis and treatment are challenging. Unmanageable hypercalcemia accounts for poor prognosis and death in most cases. Multi-disciplinary team including endocrinologists, surgeons, imaging experts, pathologists is needed to work collaboratively to make the management plan. With the summarizing of the information from domestic and international literatures, together with the clinical experience of the experts themselves, a consensus was developed on the management of parathyroid carcinoma.

【Key words】 Parathyroid carcinoma; Hypercalcemia; Hyperparathyroidism; Surgery; Recurrence

DOI:10.3760/cma.j.issn.1000-6699.2019.05.002

甲状旁腺癌(parathyroid carcinoma)是罕见的内分泌恶性肿瘤,不仅临床表现多样、而且常有远处转移,需要多次手术。第1次手术时完整切除病灶是提高生存率的核心因素,但该疾病在病理上很难与良性病灶鉴别。因此,提高临床医生识别和诊治甲状旁腺癌的水平极其重要。

为规范我国甲状旁腺癌的管理,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,组织全国内分泌科、普通外科、影像学、病理学专家,结合国内外文献和临床经验,共同讨论制定诊治甲状旁腺癌专家共识,并通过建立全国性甲状旁腺癌登记注册系统,开展队列和随访研究,提高我国的甲状旁腺癌诊治水平。

一、甲状旁腺癌流行病学特点

甲状旁腺癌是最为罕见的癌症之一,其在所有癌症中所占的比例约为0.005%^[1],总体年发病率每百万人口不到1例^[2-3]。例如,芬兰的全国性注册研究中,甲状旁腺癌发病率2000年至2013年为7.14/1 000万

人^[4]。美国癌症监测、流行病学和最后结局(SEER)注册数据库显示,2000年至2012年甲状旁腺癌的发病率为0.36/100万人^[2]。

在原发性甲状旁腺功能亢进症(primary hyperparathyroidism, PHPT)中,甲状旁腺癌为罕见病理类型,多数西方国家报告不足1%,印度、意大利及日本的报告中为5%~7%;1958年至2005年间北京协和医院280例散发性PHPT患者中腺癌的比例为7.1%^[5],上海瑞金医院在2000年至2010年诊断的249例PHPT中,腺癌比例为5.96%^[6],明显高于美国^[7]。尚不清楚甲状旁腺癌在PHPT中所占比例的不同是由于病理诊断标准还是地域差异所致。

二、甲状旁腺癌病因和发生机制

甲状旁腺癌的确切病因尚不明确。目前多认为甲状旁腺癌的发生可能是新生的,而非由良性腺瘤转化而来,这是由于甲状旁腺腺瘤和腺癌存在不同的基因改变。近年来,甲状旁腺癌在分子发病机制的研究上取得了一些进展。

CDC73/HRPT2 基因的失活性突变与甲状旁腺瘤的发生有关,散发性甲状旁腺瘤中 *CDC73/HRPT2* 基因突变检出率约 46%~70%^[8-10]。这是一种抑癌基因,编码 531 个氨基酸的 parafibromin 蛋白,通过减少细胞周期蛋白 D1 (CyclinD1) 的表达抑制肿瘤的发生^[11]。甲状旁腺瘤的组织中,parafibromin 蛋白表达缺失或减少^[10],而 CyclinD1 蛋白表达过量^[12]。*CDC73/HRPT2* 基因的胚系失活性突变还与甲状旁腺功能亢进-颌骨肿瘤综合征 (HPT-JT)、家族性孤立性甲状旁腺功能亢进的发生有关,在 HPT-JT 中甲状旁腺瘤的发生率约占 15%^[13]。

CCND1 基因编码 Cyclin D1 蛋白,这是细胞由 G1 期到 S 期的一个关键调节蛋白。甲状旁腺肿瘤表达谱芯片研究发现 91% 的甲状旁腺瘤存在 Cyclin D1 原癌蛋白过表达,这一方面是 *CDC73/HRPT2* 基因编码的 parafibromin 蛋白表达缺失而造成,另一方面可能与甲状旁腺瘤组织中 *CCND1* 基因拷贝数增加有关^[14]。

近期包括全外显子测序在内的研究发现了一些可能与甲状旁腺瘤有关的基因,如 *GCM2* 基因的激活性突变^[15]和 *PRUNE2* 基因突变^[16]。北京协和医院和国外的研究都提示 PI3K/AKT/mTOR 通路参与甲状旁腺瘤的分子发病机制,这为未来药物干预提供了可能的靶点^[17-18]。此外,非编码 RNA 包括 miRNA 和 lncRNA 的异常表达也可能参与了甲状旁腺瘤的发生^[19],lncRNA PVT1 和 GLIS2-AS1 可能成为诊断甲状旁腺瘤的标志物^[20]。

三、甲状旁腺瘤的临床和生化表现

典型的甲状旁腺瘤临床表现主要为中度至重度高钙血症,以及肾脏和骨骼受累的症状和体征。但有时甲状旁腺瘤患者的临床表现与良性甲状旁腺肿瘤类似。初次诊断时是否考虑为恶性肿瘤对患者的预后至关重要,一旦考虑为甲状旁腺瘤,需要整块切除甲状旁腺肿瘤连带同侧甲状腺腺叶和峡部。然而在临床上,大部分患者只有出现局部肿瘤复发或者远处转移并再次引起高钙血症时才会诊断甲状旁腺瘤。

甲状旁腺瘤的发病没有明显的性别差异。与通常 PHPT 女性居多(男女比 1:2~1:4)不同,甲状旁腺瘤患者男女比例相当。国外文献报告甲状旁腺瘤的诊断年龄一般早于良性甲状旁腺病变者,多数在 45~59 岁诊断^[1];但国内文献报告良、恶性甲状旁腺病变患者的年龄无显著差异^[6,9]。

大部分甲状旁腺瘤患者血钙水平明显升高,常超过 14 mg/dl (3.5 mmol/L) 或正常上限的 3~4 mg/dl,明显高于良性患者。甲状旁腺瘤患者的血清甲状旁腺激素 (PTH) 水平通常超过正常上限 3~10 倍,而甲状旁

腺瘤患者的 PTH 仅表现为轻度升高^[21-22]。我国良性和恶性原发性甲旁亢患者的血清 PTH 水平明显高于西方国家,甲状旁腺瘤患者的血清 PTH 常超过正常上限 20 倍,明显高于腺瘤者(超过正常上限的 5 倍)^[6]。

除此之外,甲状旁腺瘤患者可能存在较大的颈部肿块^[23],有时在体格检查时就能触及。对于尚未进行颈部手术的 PHPT 患者,如果出现喉返神经麻痹症状,也提示甲状旁腺瘤^[22]。甲状旁腺瘤导致的临床症状通常比良性甲状旁腺肿瘤者更为严重,常累及肾脏和骨骼。肾脏受累主要表现为多尿、肾绞痛、肾钙化和肾结石。骨骼表现主要为骨痛、骨纤维囊性变和骨质疏松。高血钙还导致消化系统表现,包括便秘、腹痛、消化性溃疡和胰腺炎等^[21-22]。另外有研究发现部分甲状旁腺瘤患者血清及尿液中人绒毛膜促性腺激素 (hCG) 高于正常上限。

尽管大部分甲状旁腺肿瘤分泌 PTH,有极少部分甲状旁腺瘤无分泌功能^[24]。通常到出现颈部肿块、吞咽困难、喉返神经受累后的声音嘶哑等局部表现时才被发现,而又往往容易被误诊为甲状腺癌或者胸腺瘤。

因此,当患者血钙水平 >12 mg/dl (3 mmol/L) 同时甲状旁腺病灶 >3 cm 时(即所谓 >3+>3 法则)或离子钙超过 1.77 mmol/L,需要充分警惕甲状旁腺瘤的可能^[25]。如果这些患者病程短,同时合并严重肾脏及骨骼并发症,更应当考虑肿瘤为恶性的可能性。

此外,由于原发性甲旁亢可能是多发性内分泌腺瘤病的一个部分,建议进行相关疾病的检查,尤其是在高钙血症需要紧急手术前,有必要行肾上腺超声检查以了解是否存在肾上腺(嗜铬细胞瘤)肿块。

四、甲状旁腺瘤的定位检查

甲状旁腺瘤影像学定位检查方法主要有超声、^{99m}Tc-MIBI 双时相显像(以下简称 MIBI 显像)、CT、MRI 以及 PET/CT 或 PET/MR。

颈部超声和 MIBI 显像是甲状旁腺病变最常用的检测手段。超声检查中,甲状旁腺瘤与甲状旁腺腺瘤相比,多表现为体积大(平均直径 3.5 cm)、回声质地不均、形态不规则、边界不清、结节内钙化、局部浸润等^[26]。MIBI 显像对于良恶性甲状旁腺病变没有特异性的鉴别征象,但对于病灶定位具有较好优势,结合 SPECT/CT 的融合显像可明显提高定位准确性^[27]。部分甲状旁腺瘤在 MIBI 显像中表现为假阴性,应引起重视^[28]。

当临床怀疑为甲状旁腺瘤时,CT 和 MRI 更有助于确定病变的范围以及与周围组织器官的解剖关系,还可以显示有无局部淋巴结转移等。增强 CT 可以很

好地显示病灶的位置及其与周围结构的解剖关系,也可以显示周围结构的浸润和淋巴结肿大;而增强 MRI 和脂肪抑制序列可以提供颈部软组织的精细结构,为术前评估提供更进一步的信息。MRI 在复发病变的评估方面优于 CT^[29]。对甲状旁腺癌患者联合应用多种影像学手段,如 MIBI SPECT/CT 显像联合 4 维 CT 和超声检查,可提高敏感性和准确性,准确定位病灶^[30]。

¹⁸F-FDG PET/CT 显像对甲状旁腺癌原发灶的定位价值尚有争议^[31]。但 FDG-PET 检查在甲状旁腺癌的初始分期、肿瘤复发、治疗后残留病灶的评估以及远处转移灶检测方面被认为是一种敏感有效的方法,优于其他影像学检查^[32-33]。¹⁸F-胆碱(¹⁸F-choline) PET/CT(或 PET/MR)是一种能够准确检测甲状旁腺瘤的新方法,具有良好的应用前景,在甲状旁腺癌的定位及寻找转移灶方面也有重要价值^[34]。¹⁸F-或¹¹C-胆碱和¹⁸F-FDG PET/CT 显像分别在肝脏和脑组织有较高生理性摄取,影响两个器官中远处转移灶的诊断,二者联合显影可形成较好互补^[35]。

此外,MIBI 全身显像、骨扫描及 PET/CT 显像可较好地显示甲状旁腺癌的全身骨骼病变,但对部分局灶性或多发性骨良性病变(主要指棕色瘤)和转移病变尚无法有效区分^[36],在临床工作中应予以注意。

对超声可疑的颈部病灶行细针穿刺洗脱液 PTH 检测虽然有助于明确病灶是否来源于甲状旁腺,但存在针道播散风险,故不推荐在首次手术前对疑似原发灶采取此类检查。当各种影像学检查无法明确转移灶性质时,可酌情考虑对转移部位的组织进行细针穿刺,因为此时已经是转移病灶,对穿刺所致针道种植的担心比原发灶穿刺小很多^[37]。

由于甲状旁腺癌最早、最常见的复发部位就是原病灶的部位,仔细的颈部触诊也很重要。

五、甲状旁腺癌的病理

甲状旁腺癌的病理诊断具有挑战性。浸润性生长及转移被认为是诊断恶性最可靠的证据,其中浸润性生长包括血管的侵犯(该血管必须是肿瘤包膜内血管或者是包膜外血管,肿瘤内部的血管不予评判,肿瘤细胞必须贴壁并伴有纤维蛋白血栓附着,瘤栓可以没有血管内皮细胞被覆),或者完全穿透肿瘤包膜向周围组织(软组织、甲状腺或神经)侵犯。活跃的核分裂像(>5/50 HPF)、病理性核分裂像、显著的核仁、宽大的胶原条索间隔和坏死视为提示恶性的形态学依据^[38],其中宽大的胶原条索间隔可出现在 90% 的甲状旁腺癌中。

除形态学以外,免疫组化检测对于甲状旁腺癌的诊断十分必要。PTH、甲状旁腺发育中重要的调节基

因 Glial cells missing-2(GCM2)和Ⅳ型锌指蛋白转录因子 GATA 家族成员 3(GATA3)这些表达于正常甲状旁腺的抗体均阳性,癌组织通常还表达细胞角蛋白(CAM5.2)和神经内分泌肿瘤的标记物突触素(SYN)和嗜铬蛋白 A(CgA)。Parafibromin 的失表达联合蛋白基因产物 9.5(PGP 9.5)及人半乳糖凝集素-3(galectin-3)的高表达对于甲状旁腺癌的诊断十分有帮助。与此同时,一些抑癌基因的蛋白如 RB、APC、P27 和 BCL2 常常不表达或弱表达。Ki-67 指数大于 5%时,需警惕恶性肿瘤可能,但在具体应用时仍要结合其他指标综合判断。

需指出的是,在一些病例中,肿瘤形态学具有癌的部分特点,但缺乏明确的“浸润”依据,这些肿瘤归类于不典型甲状旁腺腺瘤。该类肿瘤生物学行为尚待明确,parafibromin 阴性的不典型甲状旁腺腺瘤可能具有恶性潜能^[39]。

六、外科治疗

外科手术整块根治性切除肿瘤病灶是治愈甲状旁腺癌的唯一希望。首次手术尤为重要,宜尽早进行。对甲状旁腺癌的首次手术应该行甲状旁腺肿瘤连带同侧甲状腺腺叶包括峡部整块切除的根治术^[23,31,40-41];如果肿瘤与周边软组织,如带状肌、食管肌层粘连,也需尽可能广泛地切除;如果喉返神经受到侵犯也需一并切除,并清扫同侧中央淋巴结。操作的关键是避免肿瘤包膜破损,以免种植转移。

一般不推荐预防性颈外侧淋巴清扫,因为并不延长生存期,且可能增加并发症发生率,但如果术前证实有颈侧方淋巴结转移,则需行治疗性清扫。而手术方式选择的最大困难在于甲状旁腺癌术中冰冻病理诊断准确率低,除非发现明显的包膜、血管侵犯或区域淋巴结转移,一般很少术中冰冻直接报告甲状旁腺癌。在没有明确病理学依据时,外科医生对可能导致明显功能障碍的广泛而激进的切除心存顾虑。

术中肉眼观察,甲状旁腺癌可呈分叶状,形态不规则,常被厚实的灰白色纤维包裹和分隔,致其呈黄白色而质硬,切面有钙化和囊性变,与甲状腺或周围肌肉等软组织致密粘连,可侵犯喉返神经。这些特点与良性甲状旁腺腺瘤迥然不同,后者多为椭圆或水滴状、色棕红、包膜完整、质地柔软而均一、与周围组织界限分明。

术中 PTH 监测对于判断是否切除了病灶,尤其是良性病变有积极意义,但这在甲状旁腺癌中的意义可能较弱。虽然病灶切除后 PTH 水平下降至正常水平,获得根治性切除的可能较大,但仍然有术后很快复发的病例报道^[42]。如果术中 PTH 水平仍升高,则可能残存颈部病灶,或身体其他部位有未被发现的转移灶。

然而,无目标、无引导的盲目探查并无益于改善结局,反而可增加并发症发生风险。

当术中大体观察及冰冻报告均提示良性,仅行病变腺体摘除,而术后石蜡病理确诊甲状旁腺癌时,宜按甲状旁腺癌及时补充手术。国内经验显示,术后 1 个月补做手术(同侧甲状腺腺叶切除伴或不伴同侧中央区淋巴结清扫),其预后明显好于那些未补做手术的甲状旁腺癌患者^[23]。对于不典型甲状旁腺腺瘤患者,有报道其 5 年总体生存率和无复发生存率都超过 90%,好于甲状旁腺癌^[43]。但由于缺乏长期随访结果,仍然建议对此类患者持续随访,一旦复发,则按甲状旁腺癌再次手术。

对甲状旁腺癌,即使术后 PTH 及血钙都恢复正常甚至低于正常,也不保证治愈;即使进行了根治性切除,甲状旁腺癌的复发率仍高,5 年复发率 33%~82%^[44-45],复发最常发生于术后 2~3 年。国内资料显示,91.7%的患者于术后 4 年内复发,中位数复发时间为 24 个月^[23]。一旦复发,几乎不再可能手术根治,但肿瘤减负荷后,可帮助缓解高钙血症,延长生存时间,改善生活质量。有研究显示,相对彻底地切除复发和转移病灶可使血钙维持正常数月至数年不等^[21]。因此,对药物难以控制的甲状旁腺癌复发患者,以改善生活质量为目的的姑息性切除肿瘤病灶仍有积极意义。

再次手术前应行多种影像学检查,包括颈部 B 超、MIBI、增强 CT、MRI 和 PET/CT,以明确病灶部位。

对于可切除的颈部复发病灶可再次行相关组织及区域淋巴结的广泛切除,由于甲状旁腺癌容易直接蔓延和局部播散,颈部复发病灶可散落于切口旁、颈阔肌下、颈前肌群中、对侧甲状腺腺叶上,有对侧中央区及颈外侧区淋巴结转移,并侵犯喉、气管、食管等重要结构。因此,再次手术前需权衡对患者的风险及收益。颈部再次手术的并发症发生率高^[46],而且在再次手术中需切除喉返神经的几率高于首次手术。如有纵膈淋巴结或局限的肺转移,仍应考虑手术。对相对孤立的肺、肝或骨的转移病灶,可行肿瘤摘除、消融、灭活等减负荷处理。虽然大多数患者在切除复发病灶后高血钙得到缓解,但很难获得治愈,因为再次复发几乎不可避免,很多患者需要多次手术,且每次术后复发的间隔不断缩短。

七、甲状旁腺癌的内科处理

甲状旁腺癌的关键治疗方法是外科手术切除病灶,而针对患者的内科治疗可以分为三部分:(1)手术前,目的是降低和稳定血钙,为手术创造条件,当然也需要针对已有的并发症(肾脏、消化系统、骨骼等)进行治疗;(2)手术后,近期治疗目标是处理好术后骨饥

饿综合征,预防严重低钙血症及其并发症的发生;远期治疗目标主要是保护骨骼,修复已有的骨骼损伤;(3)针对复发后的高钙血症进行药物治疗等。

临床上针对高钙血症的内科治疗,有两个最主要的原则:(1)扩容促进尿钙排泄(生理盐水扩容,袢利尿剂利尿);(2)使用抑制骨吸收的药物,包括降钙素、二膦酸盐、RANKL 抑制剂和抑制 PTH 分泌的药物,如钙敏感受体调节剂。

(一) 扩容,促尿钙排泄

1. 生理盐水:建议开始 24~48 h 每日予以 3 000~4 000 ml 生理盐水补液,纠正脱水,增加肾小球钙的滤过,促进尿钙排泄。对于心功能不全的患者,可尝试联合口服补充盐水。同时注意补钾,纠正低钾血症。

2. 利尿:选用袢利尿剂,例如速尿。药物作用于肾小管髓袢升支粗段,抑制钠和钙的重吸收,促进尿钙排泄。噻嗪类利尿剂会减少肾脏钙的排泄,为绝对禁忌。

(二) 抑制骨吸收及抑制 PTH 分泌的药物

1. 降钙素:作用于破骨细胞的降钙素受体,抑制破骨细胞,抑制骨吸收;减少肾小管对钙的重吸收,增加尿钙排泄。根据患者血钙,可以每天 3 次皮下或肌肉注射 100~400 IU 鲑鱼降钙素^[47]。鳗鱼降钙素的一般用量是 0.4~1.6 U/kg,也可每天 2 次,每次 40 IU^[48]。该类药起效较快,但破骨细胞上降钙素受体存在降调节现象,可出现降钙素脱逸,即多次注射后降钙作用减弱。该类药能安全地用于肾功能减退的甲状旁腺癌患者。

2. 二膦酸盐:静脉二膦酸盐(如唑来膦酸和帕米膦酸钠)是纠正高钙血症最常用的二膦酸盐制剂,尤其在出现严重高钙血症时,应尽早应用。一般起效需 2~4 d,达到最大效果需 4~7 d,并维持较长时间(多数患者能维持 1 周以上),为外科手术创造条件。一般用法为:1 次静脉缓慢滴注(4~24 h)45~90 mg 帕米膦酸钠,其降低血钙的疗效根据病情严重程度,大约可维持 9~30 d;或唑来膦酸钠 4 mg 输注 15~30 min 以上,注意监测肾功能变化^[47]。如血钙降低不理想,可考虑再次应用,再用药的时间一般在初次用药后 7 d。

静脉应用二膦酸盐对肾功能有一定要求。由于有相当一部分高钙血症的患者可能合并肾前性肾功能不全,因此,积极补液是极重要的治疗措施。在纠正肾前性因素后,应重新评估患者肾功能是否适合应用二膦酸盐。当肾小球滤过率小于 60 ml/min 时,宜减少剂量(如 30~45 mg 帕米膦酸钠),注射速度更要缓慢。严重肾功能减退时,不宜使用二膦酸盐。

甲状旁腺癌患者对二膦酸盐治疗的反应不如良性患者,即用药后血钙下降不理想,或降低后短期内又快

速上升。多次使用需警惕下颌骨坏死。

3. 拟钙剂:通过结合钙敏感受体而降低 PTH 的分泌,对于无法手术、无法完全切除甲状旁腺瘤病灶或术后复发的高钙血症患者,可以考虑使用^[49-50],但有一部分患者会由于消化道不良反应而无法耐受。此类药物对良恶性甲状旁腺肿瘤患者能起到降低血钙的作用^[47]。虽然该药可以用于慢性肾脏疾病(CKD)维持透析患者的继发性甲状旁腺功能亢进症和甲状旁腺瘤的高钙血症,以及 PHPT 不能行甲状旁腺切除术的严重高钙血症,但目前该药国内的适应证只有 CKD 维持透析患者的继发性甲状旁腺功能亢进。

4. RANKL 抑制剂:能与 RANK 配体特异性结合,通过抑制破骨细胞成熟,抑制破骨细胞功能,促进其凋亡,从而抑制骨吸收,降低血钙。该药目前尚未进入中国市场。美国食品药品监督管理局已批准其用于骨质疏松症,也可用于恶性肿瘤相关性高钙血症,特别是二膦酸盐抵抗的高钙血症^[51-52]。RANKL 抑制剂治疗高钙血症的用法用量不同于原发性骨质疏松症。该类药平均起效时间约为 9 d,可维持 104 d^[51]。该类药的副作用包括恶心,皮疹,低磷血症等。由于使用此类药物对肾功能无特殊要求,将来可能成为继静脉二膦酸盐后又一控制高钙血症的药物。与二膦酸盐类似,多次长期使用需警惕下颌骨坏死的可能。

(三) 骨饥饿综合征的内科治疗

针对术后骨饥饿综合征以及修复骨骼损伤的药物主要是钙剂和维生素 D(包括普通维生素 D 及活性维生素 D)。使用这类药物的前提是手术已经有效地切除了过度分泌 PTH 的病灶,常用的钙制剂是碳酸钙,术后骨饥饿的患者视情况不同,可能需要补充到 1 200~3 000 mg。常用的维生素 D 制剂是普通维生素 D,使用的目标值是将血清 25OHD 水平稳定维持在 75~150 nmol/L (30~60 ng/ml)。部分患者在一段时间内(术后 3~6 个月或更长)需要应用活性维生素 D 或其类似物,视患者的肾功能情况及尿钙等情况,一般剂量为每天阿法骨化醇 0.5~4.0 μ g 或骨化三醇 0.25~2.0 μ g。对于甲状旁腺瘤患者的术后补钙,一定要严密监测,尤其是术后 3~6 个月内,有些复发患者术后经历短时间的低钙血症后,血钙会在数月内再次升高。

总体而言,外科手术切除病灶是首选的治疗方法,由于内科药物并不能从根本上治疗甲状旁腺瘤,因此主要是作为辅助和对症治疗来进行,其目的在于维持患者体内的钙磷和骨骼代谢的平衡。

八、甲状旁腺瘤的其他处理

对于一部分顽固性或肾功能不全的高钙危象患者,可考虑选用低钙或者无钙透析液进行腹透或者血

透,迅速降低血钙。化疗药物对甲状旁腺瘤一般无效^[53],仅有个例成功的报道^[31]。甲状旁腺瘤对放疗不敏感^[22],虽然有初次手术后辅助放疗减少局部复发的报道^[54],但由于例数太少,随访时间短,辅助放疗可能仅在有高危复发风险的甲状旁腺瘤患者中尝试^[47]。对于局部病灶,如肺转移和椎骨转移,也有尝试射频消融或无水酒精或联合经皮椎体成形术,破坏转移灶的个例报道^[55]。

九、预后

甲状旁腺瘤的转移多发生于颈部淋巴结、肺和肝脏,其预后差异很大,早期诊断和早期手术完全切除病灶者预后最佳。甲状旁腺瘤自确诊起的中位总生存期为 14.3 年,5 年和 10 年的生存率分别为 78%~85% 和 49%~77%^[37,45,56]。SEER 数据库报道,甲状旁腺瘤 1 年生存率为 94.6%,5 年生存率为 82.6%,10 年生存率为 65.4%~67.8%^[2-3]。国内报道的甲状旁腺瘤 5 年和 10 年生存率分别为 78.9%~83% 和 60.7%~67%^[23,57]。

甲状旁腺瘤不良的生存预后因素包括早期手术仅行单纯的甲状旁腺切除、淋巴结及远处转移、颈部复发次数、需要使用多种降低血钙的药物和复发时较高的血钙水平^[23,37,57]。与较差预后相关的因素还包括无功能性甲状旁腺瘤,此类患者往往诊断延迟,并在手术时就已出现局部浸润和转移^[58]。CDC73 基因突变和(或)parafibromin 或 CASR 蛋白缺失的甲状旁腺瘤患者生存率较差^[59]。

应终生随访患者的复发风险,对于功能性甲状旁腺瘤,应测定血清钙和 PTH 水平,检测离子钙可增加这种筛查的敏感性,维持充足的维生素 D 水平可增加其特异性。建议根据患者病情,制定随访计划。一般最初 3 年内每 3 个月随访 1 次,3~5 年时每 6 个月 1 次,此后每年 1 次。有复发的生化证据时,需有其他检查明确病变部位,包括颈部超声、MIBI、CT、MRI 和 PET。对于无功能甲状旁腺瘤,则只能通过影像学随访复发和转移。

十、今后方向和甲状旁腺瘤队列注册登记研究

甲状旁腺瘤是一种罕见的内分泌恶性肿瘤,由于甲状旁腺瘤在临床表现和病理上与甲状旁腺腺瘤存在交叉,而当甲状旁腺肿瘤出现侵犯邻近组织、局部复发或转移时才能确诊,但此时意味着已不可能根治肿瘤。因此,提高临床医生术前和术中对甲状旁腺瘤的识别、建立新型可靠的甲状旁腺瘤分子病理标志物和新型影像定位技术就显得极为重要。对于二代测序技术所新发现的各种与甲状旁腺瘤相关的基因,需要做大量的基础研究工作,证明其确能促成甲状旁腺瘤或癌的发生,并在动物体内得到重复^[60]。尤其是对于手

术效果差的甲状旁腺癌患者,更应进行 DNA 测序分析,以发现肿瘤特异变异,为今后选择合适的手术对象、开发精准的药物治疗提供依据。

提高我国甲状旁腺癌的诊治水平,需要我们不断总结国内外经验,形成共识;要通过合理流程,尽快将国外已经上市的药物引入中国市场或更新国内适应症;更需要我们开展多中心、大样本、有代表性的临床队列研究,同时借助转化医学国家重大科技基础设施,开展对甲状旁腺癌的转化医学研究,开展新药筛选和验证。现在,依托中国国家罕见病注册系统及其队列研究项目,甲状旁腺癌队列研究已经启动,甲状旁腺癌注册登记网站已经在“国家罕见病注册登记平台”上建成。该研究通过建立甲状旁腺癌患者队列,探究中国人甲状旁腺癌的病因、突变基因类型、临床和病理特征及预后关系;确定中国人甲状旁腺癌诊断标准、肿瘤分期与风险评估系统。希望通过这一全国性的队列研究,形成中国经验,并向世界推广。

十一、共识要点

1. 对于有明显高血钙和高 PTH 血症,伴或不伴颈部 3 cm 以上肿块和严重骨骼和(或)肾脏受累的 PHPT 患者,需警惕甲状旁腺癌的可能性。

2. 对于疑似甲状旁腺癌的患者,应组织包括内分泌科、外科、影像学科和病理科在内的多学科团队进行讨论,确定处理方案,在采取内科措施降低血钙的同时,转诊给有经验的诊治中心处理。

3. 不推荐对疑似甲状旁腺癌的原发病灶在初次手术前进行穿刺检查。

4. 对甲状旁腺癌的首次手术应完整切除病灶,并同时切除同侧甲状腺腺叶,以降低复发率和死亡率。

5. 对于术后才诊断的甲状旁腺癌,建议尽快再次手术。对于复发的甲状旁腺癌患者,再次手术前,需进行多种影像学检查,以确定病灶部位。

6. 甲状旁腺癌容易复发,患者往往需要多次手术,需终生随访。

7. 甲状旁腺癌患者的死亡主要由高血钙及其并发症造成。对复发或转移性病灶,可通过手术或介入等多种手段,减轻肿瘤负荷。

8. 通过国家罕见病注册登记平台,建立中国甲状旁腺癌患者数据库,开展队列研究。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

志谢 本共识的制定得到国家重点研发计划罕见病临床队列研究(2016YFC0901500,2016YFC0901503)的支持

参与制定和讨论本共识的专家(按姓氏拼音排列):陈德才、陈刚、陈光、陈曦、代文杰、关海霞、廖泉、刘建民、孙立昊、王鸥、谢静、张浩、张一帆、赵琳

作者贡献声明 陈德才、陈刚、刘建民、孙立昊、王鸥、赵琳:负责内科部分撰写;陈曦、廖泉:负责外科部分撰写;谢静:负责病理学部分撰写;张一帆:负责影像学部分撰写;刘建民:制定写作大纲、组织编写、讨论和全文修改;廖泉、刘建民:最终审定和同意投稿发表

甲状旁腺癌专家共识专家单位 陈德才:四川大学华西医院内分泌代谢科;陈刚:福建省立医院内分泌科;陈光:吉林大学附属第一医院外科;陈曦:上海交通大学医学院附属瑞金医院外科;代文杰:哈尔滨医科大学附属第一医院甲状腺外科;关海霞:中国医科大学附属第一医院内分泌科;廖泉:中国医学科学院北京协和医院基本外科;刘建民:上海交通大学医学院附属瑞金医院内分泌代谢病科;孙立昊:上海交通大学医学院附属瑞金医院内分泌代谢病科;王鸥:中国医学科学院北京协和医院内分泌科;谢静:上海交通大学医学院附属瑞金医院病理科;张浩:中国医科大学附属第一医院外科;张一帆:上海交通大学医学院附属瑞金医院核医学科;赵琳:上海复旦大学中山医院内分泌科

参 考 文 献

- [1] Goswamy J, Lei M, Simo R. Parathyroid carcinoma[J]. Curr Opin Otolaryngol Head Neck Surg, 2016, 24(2): 155-162. DOI: 10.1097/MOO.0000000000000234.
- [2] James BC, Aschebrook-Kilfoy B, Cipriani N, et al. The Incidence and Survival of Rare Cancers of the Thyroid, Parathyroid, Adrenal, and Pancreas[J]. Ann Surg Oncol, 2016, 23(2): 424-433. DOI: 10.1245/s10434-015-4901-9.
- [3] Lee PK, Jarosek SL, Virnig BA, et al. Trends in the incidence and treatment of parathyroid cancer in the United States[J]. Cancer, 2007, 109(9): 1736-1741. DOI: 10.1002/cncr.22599.
- [4] Ryhänen EM, Leijon H, Metso S, et al. A nationwide study on parathyroid carcinoma[J]. Acta Oncol, 2017, 56(7): 991-1003. DOI: 10.1080/0284186X.2017.1306103.
- [5] 王鸥, 邢小平, 孟迅吾, 等. 原发性甲状旁腺功能亢进症患者骨密度及胫骨超声速率的改变[J]. 诊断学理论与实践, 2006, 5(6): 499-502. DOI: 10.3969/j.issn.1671-2870.2006.06.011.
- [6] Zhao L, Liu JM, He XY, et al. The changing clinical patterns of primary hyperparathyroidism in Chinese patients: data from 2000 to 2010 in a single clinical center[J]. J Clin Endocrinol Metab, 2013, 98(2): 721-728. DOI: 10.1210/jc.2012-2914.
- [7] Liu JM, Cusano NE, Silva BC, et al. Primary Hyperparathyroidism: A Tale of Two Cities Revisited-New York and Shanghai[J]. Bone Res, 2013, 1(2): 162-169. DOI: 10.4248/BR201302005.
- [8] Shattuck TM, Välimäki S, Obara T, et al. Somatic and germ-line mutations of the HRPT2 gene in sporadic parathyroid carcinoma[J]. N Engl J Med, 2003, 349(18): 1722-1729. DOI: 10.1056/NEJMoa031237.
- [9] Wang O, Wang C, Nie M, et al. Novel HRPT2/CDC73 gene mutations and loss of expression of parafibromin in Chinese patients with clinically sporadic parathyroid carcinomas[J]. PLoS One, 2012, 7(9): e45567. DOI: 10.1371/journal.pone.0045567.
- [10] Cetani F, Pardi E, Marcocci C. Update on parathyroid carcinoma[J]. J Endocrinol Invest, 2016, 39(6): 595-606. DOI: 10.1007/s40618-016-0447-3.
- [11] Lin L, Zhang JH, Panicker LM, et al. The parafibromin tumor suppressor protein inhibits cell proliferation by repression of the c-myc proto-oncogene[J]. Proc Natl Acad Sci USA, 2008, 105(45): 17420-17425. DOI: 10.1073/pnas.0710725105.
- [12] Mittendorf EA, McHenry CR. Parathyroid carcinoma[J]. J Surg Oncol, 2005, 89(3): 136-142.
- [13] Newey PJ, Bowl MR, Cranston T, et al. Cell division cycle protein 73

- homolog (CDC73) mutations in the hyperparathyroidism-jaw tumor syndrome (HPT-JT) and parathyroid tumors[J]. Hum Mutat, 2010, 31(3):295-307. DOI: 10.1002/humu.21188.
- [14] Zhao L, Sun LH, Liu DM, et al. Copy number variation in CCND1 gene is implicated in the pathogenesis of sporadic parathyroid carcinoma[J]. World J Surg, 2014, 38(7):1730-1737. DOI: 10.1007/s00268-014-2455-9.
- [15] El Lakis M, Nockel P, Guan B, et al. Familial isolated primary hyperparathyroidism associated with germline GCM2 mutations is more aggressive and has a lesser rate of biochemical cure[J]. Surgery, 2018, 163(1):31-34. DOI: 10.1016/j.surg.2017.04.027.
- [16] Yu W, McPherson JR, Stevenson M, et al. Whole-exome sequencing studies of parathyroid carcinomas reveal novel PRUNE2 mutations, distinctive mutational spectra related to APOBEC-catalyzed DNA mutagenesis and mutational enrichment in kinases associated with cell migration and invasion[J]. J Clin Endocrinol Metab, 2015, 100(2):E360-364. DOI: 10.1210/jc.2014-3238.
- [17] Cui M, Hu Y, Bi Y, et al. Preliminary exploration of potential molecular therapeutic targets in recurrent and metastatic parathyroid carcinomas[J]. Int J Cancer, 2019, 144(3):525-532. DOI: 10.1002/ijc.31948.
- [18] Pandya C, Uzilov AV, Bellizzi J, et al. Genomic profiling reveals mutational landscape in parathyroid carcinomas[J]. JCI Insight, 2017, 2(6):e92061. DOI: 10.1172/jci.insight.92061.
- [19] Hu Y, Zhang X, Cui M, et al. Verification of candidate microRNA markers for parathyroid carcinoma[J]. Endocrine, 2018, 60(2):246-254. DOI: 10.1007/s12020-018-1551-2.
- [20] Zhang X, Hu Y, Wang M, et al. Profiling analysis of long non-coding RNA and mRNA in parathyroid carcinoma[J]. Endocr Relat Cancer, 2018, DOI: 10.1530/ERC-18-0480.
- [21] Marcocci C, Cetani F, Rubin MR, et al. Parathyroid carcinoma[J]. J Bone Miner Res, 2008, 23(12):1869-1880. DOI: 10.1359/jbmr.081018.
- [22] Shane E. Clinical review 122: Parathyroid carcinoma[J]. J Clin Endocrinol Metab, 2001, 86(2):485-493. DOI: 10.1210/jcem.86.2.7207.
- [23] Xue S, Chen H, Lv C, et al. Preoperative diagnosis and prognosis in 40 Parathyroid Carcinoma Patients[J]. Clin Endocrinol (Oxf), 2016, 85(1):29-36. DOI: 10.1111/cen.13055.
- [24] Wilkins BJ, Lewis JS Jr. Non-functional parathyroid carcinoma: a review of the literature and report of a case requiring extensive surgery[J]. Head Neck Pathol, 2009, 3(2):140-149. DOI: 10.1007/s12105-009-0115-4.
- [25] Cetani F, Pardi E, Marcocci C. Parathyroid Carcinoma[J]. Front Horm Res, 2019, 51:63-76. DOI: 10.1159/000491039.
- [26] Nam M, Jeong HS, Shin JH. Differentiation of parathyroid carcinoma and adenoma by preoperative ultrasonography[J]. Acta Radiol, 2017, 58(6):670-675. DOI: 10.1177/0284185116666418.
- [27] Chen Z, Fu J, Shao Q, et al. 99mTc-MIBI single photon emission computed tomography/computed tomography for the incidental detection of rare parathyroid carcinoma[J]. Medicine (Baltimore), 2018, 97(40):e12578. DOI: 10.1097/MD.00000000000012578.
- [28] Campenni A, Giovannazzo S, Pignata SA, et al. Association of parathyroid carcinoma and thyroid disorders: A clinical review[J]. Endocrine, 2017, 56(1):19-26. DOI: 10.1007/s12020-016-1147-7.
- [29] Weber AL, Randolph G, Aksoy FG. The thyroid and parathyroid glands. CT and MR imaging and correlation with pathology and clinical findings[J]. Radiol Clin North Am, 2000, 38(5):1105-1129.
- [30] Christakis I, Vu T, Chuang HH, et al. The diagnostic accuracy of neck ultrasound, 4D-Computed tomography and sestamibi imaging in parathyroid carcinoma[J]. Eur J Radiol, 2017, 95:82-88. DOI: 10.1016/j.ejrad.2017.07.026.
- [31] Salcuni AS, Cetani F, Guarnieri V, et al. Parathyroid carcinoma[J]. Best Pract Res Clin Endocrinol Metab, 2018, 32(6):877-889. DOI: 10.1016/j.beem.2018.11.002.
- [32] Evangelista L, Sorgato N, Torresan F, et al. FDG-PET/CT and parathyroid carcinoma: Review of literature and illustrative case series[J]. World J Clin Oncol, 2011, 2(10):348-354. DOI: 10.5306/wjco.v2.i10.348.
- [33] Gardner CJ, Wiesmann H, Gosney J, et al. Localization of metastatic parathyroid carcinoma by 18F FDG PET scanning[J]. J Clin Endocrinol Metab, 2010, 95(11):4844-4845. DOI: 10.1210/jc.2010-1479.
- [34] Huber GF, Hüllner M, Schmid C, et al. Benefit of 18F-fluorocholine PET imaging in parathyroid surgery[J]. Eur Radiol, 2018, 28(6):2700-2707. DOI: 10.1007/s00330-017-5190-4.
- [35] Deandreis D, Terroir M, Al Ghuzlan A, et al. ¹⁸Fluorocholine PET/CT in parathyroid carcinoma: a new tool for disease staging? [J] Eur J Nucl Med Mol Imaging, 2015, 42(12):1941-1942. DOI: 10.1007/s00259-015-3130-6.
- [36] Andersen KF, Albrecht-Beste E. Brown Tumors Due to Primary Hyperparathyroidism in a Patient with Parathyroid Carcinoma Mimicking Skeletal Metastases on (18) F-FDG PET/CT [J]. Diagnostics (Basel), 2015, 5(3):290-293. DOI: 10.3390/diagnostics5030290.
- [37] Harari A, Waring A, Fernandez-Ranvier G, et al. Parathyroid carcinoma: a 43-year outcome and survival analysis [J]. J Clin Endocrinol Metab, 2011, 96(12):3679-3686. DOI: 10.1210/jc.2011-1571.
- [38] LiVolsi VA, Montone KT, Baloch ZN. Parathyroid: The Pathology of Hyperparathyroidism[J]. Surg Pathol Clin, 2014, 7(4):515-531. DOI: 10.1016/j.path.2014.08.004.
- [39] Kruijff S, Sidhu SB, Sywak MS, et al. Negative parafibrin staining predicts malignant behavior in atypical parathyroid adenomas[J]. Ann Surg Oncol, 2014, 21(2):426-433. DOI: 10.1245/s10434-013-3288-8.
- [40] Hoeltting T, Weber T, Werner J, et al. Surgical treatment of parathyroid carcinoma (Review)[J]. Oncol Rep, 2001, 8(4):931-934.
- [41] Givi B, Shah JP. Parathyroid carcinoma[J]. Clin Oncol (R Coll Radiol), 2010, 22(6):498-507. DOI: 10.1016/j.clon.2010.04.007.
- [42] 薛松, 陈海珍, 孙立昊, 等. 甲状旁腺瘤颈部及肺转移灶手术切除一例[J]. 中华外科杂志, 2015, 53(3):226-227. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0529-5815.2015.03.019.
- [43] Christakis I, Bussaidy N, Clarke C, et al. Differentiating Atypical Parathyroid Neoplasm from Parathyroid Cancer[J]. Ann Surg Oncol, 2016, 23(9):2889-2897. DOI: 10.1245/s10434-016-5248-6.
- [44] Iacobone M, Lumachi F, Favia G. Up-to-date on parathyroid carcinoma: analysis of an experience of 19 cases[J]. J Surg Oncol, 2004, 88(4):223-228. DOI: 10.1002/jso.20152.
- [45] Bussaidy NL, Jimenez C, Habra MA, et al. Parathyroid carcinoma: a 22-year experience[J]. Head Neck, 2004, 26(8):716-726. DOI: 10.1002/hed.20049.
- [46] Kebebew E. Parathyroid carcinoma[J]. Curr Treat Options Oncol, 2001, 2(4):347-354.
- [47] Lumachi F, Basso SM, Basso U. Parathyroid cancer: etiology, clinical presentation and treatment[J]. Anticancer Res, 2006, 26(6C):4803-4807.
- [48] Matsumoto T, Nagata N, Horikoshi N, et al. Comparative study of incardronate and elcatonin in patients with malignancy-associated

- hypercalcaemia[J]. J Int Med Res, 2002, 30 (3) : 230-243. DOI: 10.1177/147323000203000303.
- [49] Silverberg SJ, Rubin MR, Faiman C, et al. Cinacalcet hydrochloride reduces the serum calcium concentration in inoperable parathyroid carcinoma [J]. J Clin Endocrinol Metab, 2007, 92 (10) : 3803-3808. DOI: 10.1210/jc.2007-0585.
- [50] Takeuchi Y, Takahashi S, Miura D, et al. Cinacalcet hydrochloride relieves hypercalcemia in Japanese patients with parathyroid cancer and intractable primary hyperparathyroidism [J]. J Bone Miner Metab, 2017, 35 (6) : 616-622. DOI: 10.1007/s00774-016-0797-0.
- [51] Thosani S, Hu MI. Denosumab: a new agent in the management of hypercalcemia of malignancy[J]. Future Oncol, 2015, 11 (21) : 2865-2871. DOI: 10.2217/fon.15.232.
- [52] Diel IJ, Body JJ, Stopeck AT, et al. The role of denosumab in the prevention of hypercalcaemia of malignancy in cancer patients with metastatic bone disease [J]. Eur J Cancer, 2015, 51 (11) : 1467-1475. DOI: 10.1016/j.ejca.2015.04.017.
- [53] Tsoli M, Angelousi A, Rontogianni D, et al. Atypical manifestation of parathyroid carcinoma with late-onset distant metastases[J]. Endocrinol Diabetes Metab Case Rep, 2017, 2017. DOI: 10.1530/EDM-17-0106.
- [54] Clayman GL, Gonzalez HE, El-Naggar A, et al. Parathyroid carcinoma: evaluation and interdisciplinary management[J]. Cancer, 2004, 100 (5) : 900-905. DOI: 10.1002/cncr.20089.
- [55] Qiu ZL, Wu CG, Zhu RS, et al. Unusual case of solitary functioning bone metastasis from a " parathyroid adenoma " : imagiologic diagnosis and treatment with percutaneous vertebroplasty—case report and literature review [J]. J Clin Endocrinol Metab, 2013, 98 (9) : 3555-3561. DOI: 10.1210/jc.2013-2014.
- [56] Hundahl SA, Fleming ID, Fremgen AM, et al. Two hundred eighty-six cases of parathyroid carcinoma treated in the U.S. between 1985-1995; a National Cancer Data Base Report. The American College of Surgeons Commission on Cancer and the American Cancer Society [J]. Cancer, 1999, 86 (3) : 538-544.
- [57] 王培松, 薛帅, 王硕, 等. 中国甲状旁腺癌 234 例分析 [J]. 中华内分泌外科杂志, 2017, 11 (4) : 334-337. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1674-6090.2017.04.017.
- [58] Fernandez-Ranvier GG, Jensen K, Khanafshar E, et al. Nonfunctioning parathyroid carcinoma: case report and review of literature [J]. Endocr Pract, 2007, 13 (7) : 750-757. DOI: 10.4158/EP.13.7.750.
- [59] Witteveen JE, Hamdy NA, Dekkers OM, et al. Downregulation of CASR expression and global loss of parafibromin staining are strong negative determinants of prognosis in parathyroid carcinoma [J]. Mod Pathol, 2011, 24 (5) : 688-697. DOI: 10.1038/modpathol.2010.236.
- [60] Costa-Guda J. Commentary: Next-Generation Sequence Analysis of Parathyroid Carcinoma [J]. J Endocr Soc, 2019, 3 (3) : 560-562. DOI: 10.1210/js.2018-00315.

(收稿日期: 2019-03-26)

(本文编辑: 朱鉉达)