

甲狀腺髓質癌常見臨床症狀與治療建議

張天鈞^{1, 2}

¹ 台大醫學院內科, 台北, 台灣

² 台大醫院內科部, 台北, 台灣

壹、前言

根據 2013 年的台灣癌症登記¹，甲狀腺癌在所有癌症發生率中佔 3.15%，於女性居第 5 位，男性居第 15 位，而女男比為 1 比 0.32，因此，女性居多。但其死亡率，在所有癌症當中，甲狀腺癌只佔 0.35%，也就是說，病人除了分化不良和產生轉移已外，比較不會因甲狀腺癌死亡。

而在 2013 年的台灣癌症登記當中，有 3,122 位為甲狀腺癌。男性當中，乳突癌佔 88.03%，濾泡癌佔 6.32%，髓質癌佔 0.92%，未分化癌佔 1.32%，惡性淋巴瘤佔 0.39%，髓質癌的個案數為 7 位。而在女性當中，乳突癌佔 91.57%，濾泡癌佔 4.95%，髓質癌佔 1.35%，未分化癌佔 0.55%，髓質癌的個案數為 32 位。

根據台大醫院從 1977 年 1 月至 2000 年 12 月的癌症登記的資料顯示²，1,439 位病例中，54 例 (3.8%) 是甲狀腺髓質癌，其中 38 例 (70.5%) 是偶發性，其他為遺傳性髓質癌，所有

髓質癌的診斷平均年齡為 43.3±15.5 歲。也就是說，甲狀腺髓質癌在甲狀腺癌當中，所佔的比率並不高，不管男女，皆在 5% 以下。

貳、甲狀腺髓質癌的臨床特徵

雖然甲狀腺髓質癌是一種癌症，一般以甲狀腺結節為主要表現，有些則伴隨淋巴腺腫大，若是 MEN2A(多發性內分泌腫瘤 2A 型，多發性兩側甲狀腺髓質癌、嗜鉻細胞瘤和副甲狀腺機能亢進症)或是 MEN2B(多發性內分泌腫瘤 2B 型，早發性甲狀腺髓質癌、嗜鉻細胞瘤，粘膜神經瘤)，則會有相關症狀，例如嗜鉻細胞瘤的高血壓，和 MEN2B 的馬芳氏體態 (marfanoid habitus (圖 1) 及在口腔出現的粘膜神經瘤 (圖 2))。

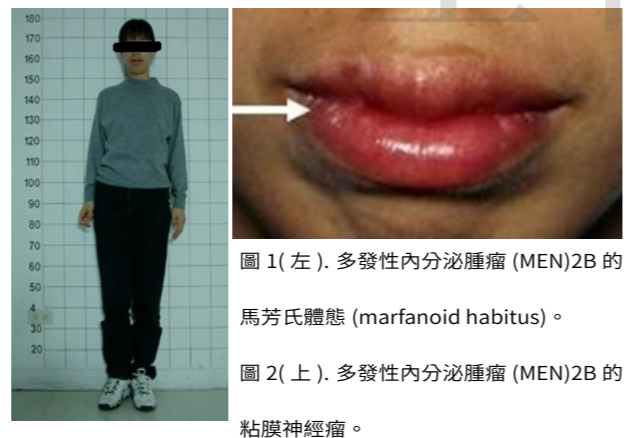


圖 1(左). 多發性內分泌腫瘤 (MEN)2B 的馬芳氏體態 (marfanoid habitus)。

圖 2(上). 多發性內分泌腫瘤 (MEN)2B 的粘膜神經瘤。

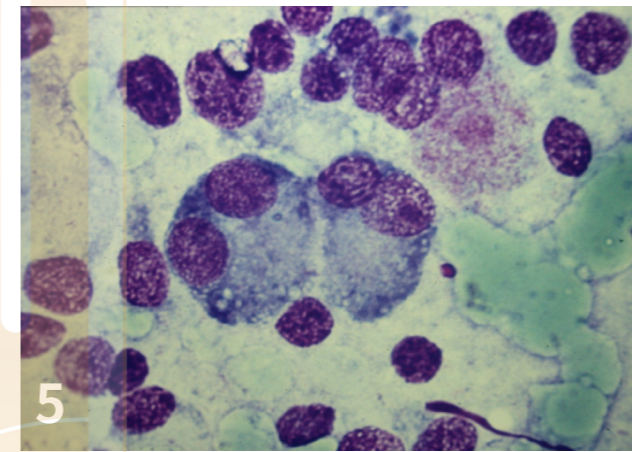
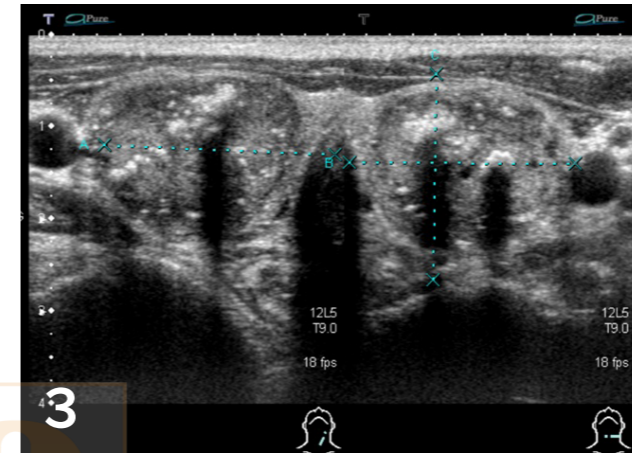


圖 3. 甲狀腺髓質癌的超音波圖像，最具特點的為微小鈣化點。圖 5. 甲狀腺髓質癌的細胞學變化，細胞較大，細胞質較多，在細胞質內出現藍色或粉紅色的顆粒 (劉氏染色)，這些顆粒通常比較靠近細胞的邊緣。細胞核偏心，可以一個或多核。

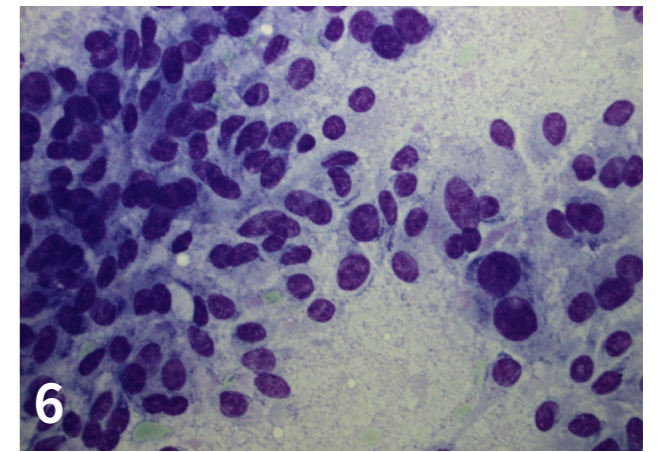
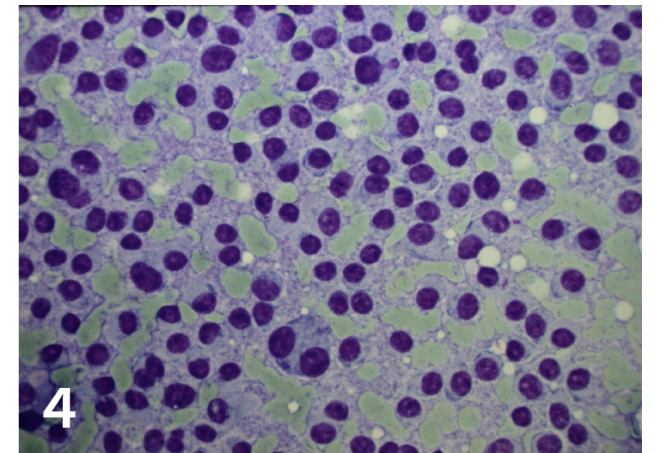


圖 6. 甲狀腺髓質癌的細胞學變化，細胞像紡錘型，細胞核呈現長條型，兩頭較尖，細胞質內也有藍色顆粒。

參、甲狀腺髓質癌的超音波和細胞學變化特點

甲狀腺髓質癌的超音波圖像，最具特點的，為微小鈣化點 (圖 3)。至於細胞學變化，則以細胞小而圓，細胞質少 (圖 4)；或是細胞較大，細胞質較多，而在細胞質內可以出現藍色或粉紅色的顆粒 (劉氏染色) (圖 5)，這些顆粒通常比較靠近細胞的邊緣。細胞核偏心，可以一個或多核。此外有的細胞像紡錘型，細胞核呈現長條型，兩頭較尖，同樣的，細胞質內也

有藍色顆粒 (圖 6)³。

肆、甲狀腺髓質癌的血清學變化

在血中，它呈現 calcitonin 升高和 CEA 上升。如果只侷限在甲狀腺，手術後比較可以完全降到正常。但若有轉移到淋巴腺，若再發或清不乾淨，則 calcitonin 和 CEA 值降不到正常，甚至會再上升。一般手術成功，calcitonin 比較先降下來，CEA 值則比較晚降下來⁴。

通訊作者：張天鈞 名譽教授
電話：886-2-2593-0146
傳真：886-2-2593-0146
地址：100 台北市中山南路 7 號
E-mail：tienchunchang@ntu.edu.tw

伍、甲狀腺髓質癌的基因學檢查

甲狀腺髓質癌可以分成散在型 (sporadic) 和家族型 (familial) 兩種。平常並不多見，但若遇到家族型病例，一下子可以在家族中發現很多人有甲狀腺髓質癌，這是因為它是自體顯性遺傳，且外顯率 (penetrance) 很高的緣故。

甲狀腺髓質癌的術前診斷很重要，理由有二，一是知道是癌症，手術的範圍比較會正確。此外，若知道是甲狀腺髓質癌，就會找看看有否嗜鉻細胞瘤以及家族性之可能。因為若是家族性，這時就可以是 RET 致癌基因突變，在台灣最常見的為 codon 634、codon 620、codon 804 基因突變⁵。上述為多發性內分泌腫瘤 IIA 型。如果是由伴隨神經瘤的，則為多發性內分泌腫瘤 IIB 型，以 codon 918 突變為主⁵。

知道是否為多發性內分泌腫瘤，最重要的是擔心病人伴隨有嗜鉻細胞瘤。若有嗜鉻細胞瘤，沒有處理就冒然開刀，直接切除甲狀腺腫瘤，可能因此在手術當中或後出現高血壓危象，對生命造成威脅。因此術前的正確診斷和評估是非常重要的。目前利用基因檢查可以知道是否有基因突變，以及突變的點在哪裡。除了可以篩檢病人的後代，也可以篩檢懷孕中的胎兒。

陸、甲狀腺髓質癌的處理

甲狀腺髓質癌一般以手術為主，但因生長緩慢，臨床症狀不明顯，因此可以延緩很多年

才發現，也因此可以出現無法根治的轉移。

轉移性甲狀腺髓質癌的處理方式，根據 2012 年歐洲甲狀腺協會的指引如下⁶：

A. 對遠處轉移的表現和診斷

推薦處理原則為

- 利用多重的影像學檢查找出可能的疾病部位。
- 可以用 calcitonin 和 CEA 加倍的時間來評估進展的速率，但也需用影像學檢查，利用 RECIST (response evaluation criteria in solid tumors) 來證實進展的速度。
- 如果血清腫瘤標記值上升，但影像學檢查找不到，則可每 6-12 個月抽血複查一次，若數值增加，則要再做影像學檢查。
- 如果有轉移，但很小，也沒症狀，則每 6-12 個月要反覆影像學檢查一次。但若腫瘤標記增加快速，則要縮短檢查時間。
- 若遠處轉移體積小，但頸部有腫瘤，則要處理頸部病變。
- 只有當病人腫瘤體積大，有症狀或在進展，才考慮全身性治療。

B. 遠處轉移的局部治療

由於疾病的進展速度緩慢，如果可能，對遠處的轉移可以考慮局部的治療，例如手術。單一個或少量數目的腦部轉移可能可以開刀切除。骨的轉移發生在甲狀腺髓質癌病人有局部或轉移病變的 45% 病人身上。有些病人會出現疼痛的骨病變、骨折或脊髓壓迫。外部電療可以減少 80% 病人的疼痛，而且可以維持數個

月，至於其他處理骨轉移的方法是否可以應用在甲狀腺髓質癌，並不清楚。對於甲狀腺髓質癌的骨轉移，靜脈注射 bisphosphonates 並不推薦。

肺轉移發生在 33% 的病人，通常是散在性。因此可能要考慮全身性治療。至於氣管的壓迫，可以考慮放支架，以改善生活品質。

肝臟轉移發生在 45% 病人，可能引起腹瀉和疼痛。處理方式如同肝癌一樣，可以減少腹瀉和腹痛。

C. 全身性治療

對於腫瘤大，有症狀，或進展快速的甲狀腺髓質癌。目前化療並不是最好的選擇，而是要能抑制 RET 和 VEGFR tyrosine kinase，例如 vandetanib。在 2011 年 4 月美國 FDA，2012 年 2 月，歐盟的 EMA 通過 vandetanib 的適應症為無法切除，局部進展或轉移的甲狀腺髓質癌，加上有症狀或具進展性 (FDA)，或是侵犯性，且有症狀 (EMA)。

Vandetanib 可以抑制 VEGFR-2 和 3，也可以抑制 EGFR 和 RET tyrosine kinase receptor。由於抑制 EGFR 和 RET 的信息傳導，因此可以抑制腫瘤細胞的生長和增生，以及抑制 VEGF 的分泌。而抑制 VEGFR 的信息傳導，也可能有抗腫瘤的效果。另外在抑制 VEGFR 和 EGFR 的信息傳導，可以抑制腫瘤誘導的血管新生，因此有間接抗腫瘤的效果。

目前的第三期臨床試驗⁷，共 331 位病

人，平均年齡 52 歲的臨床試驗，在每日使用 vandetanib 300mg 之下，顯示 median progression free survival 約為延長 11 個月，但要注意重要的副作用為 ECG 出現 QTc prolonged(8%)。造成病人停服 vandetanib 的理由，其中 asthenia 1.7%，rash 1.3%。35% 的人因為副作用或 QTc 延長，而必須減劑量，但沒有病人發生 torsades de pointes。也有較多的病人 (49.3%，比上對照組 17.2%) 需要增加甲狀腺素的補充劑量。

另外一個 RET 和 VEGFR tyrosine kinase 抑制劑 cabozantinib 也在 2012 年 11 月獲得 FDA 及 EMA 許可用於治療進展中的轉移性甲狀腺髓質癌，其中第三期臨床試驗結果也與 vandetanib 相似，其 median progression free survival 約為 11 個月 (HR=0.28)⁹，至於需要注意的副作用為肺栓塞 2.3%。

目前對嚴重的甲狀腺髓質癌並沒有好的治療方法，vandetanib 及 cabozantinib 是美國 FDA 和歐盟 EMA 核准的藥物，但均未進入台灣。目前在我國病人自費可以購得 Sunitinib (Sutent) 和 Soratenib (Nexavar)，雖然過去也曾被嘗試用來治療甲狀腺髓質癌，但都未通過。因此若有需要，vandetanib 及 cabozantinib 可能仍是最好的選擇。

在台灣，自民國 106 年 1 月 1 日起，健保署通過「蕾莎瓦」用於甲狀腺癌患者，對象限經過放射性碘治療無效的局部晚期或轉移性分化型甲狀腺癌病人，且需經事前審查核准後使

用，每次申請療程以 3 個月為限，送審時需檢送影像資料，每 3 個月評估一次，若發現使用後無效或病人無法忍受副作用，則需停藥。是否涵蓋甲狀腺髓質癌，則申請便知。

引用文獻

1. 中華民國 102 年癌症登記報告：行政院衛生署國民健康局編印。中華民國 105 年 1 月出版。
2. Chen MH, Chang CC, Huang TS, Chang TC. Factors affecting long-term survival of Taiwanese patients with medullary thyroid carcinoma. *J Formos Med Assoc* 2003;102:73-78.
3. Chang TC, Hong CT, Chang SL, Hsieh HC, Liaw KY, How SW. Correlation between sonography and pathology in thyroid diseases. *J Formos Med Assoc.* 1990;89:777-783.
4. Chang TC, Wu SL, Hsiao YL. Medullary thyroid carcinoma: pitfalls in diagnosis by fine needle aspiration cytology and relationship of cytomorphology to RET proto-oncogene mutations. *Acta Cytol* 2005;49:47-82.
5. Nien FJ, Chang TC. Biomarkers of medullary thyroid cancer in the prediction of cure after thyroidectomy. *J Formos Med Assoc* 2015;114:793-794.
6. Chang CF, Yang WS, Su YN, Wu IL, Chang TC. Mutational spectrum of multiple endocrine neoplasia type 2 and sporadic medullary thyroid carcinoma in Taiwan. *J Formos Med Assoc* 2009;108:402-408.
7. Schlumberger M, Bastholt L, Dralle H, Jarzab B, Pacini F, Smit JWA, and The European Thyroid Association Task Force. 2012 European Thyroid Association Guidelines for metastatic medullary thyroid cancer. *Eur Thyroid J* 1:5-14, 2012.
8. Wells SA Jr, Robinson BG, Gagel RF, Dralle H, Fagin JA, Santoro M, Baudin E, Elisei R, Jarzab B, Vasselli JR, Read J, Langmuir P, Ryan AJ, Schlumberger MJ. Vandetanib in patients with locally advanced or metastatic medullary thyroid cancer: a randomized, double-blind phase III trial. *J Clin Oncol* 2012;30:134-141.
9. Elisei R, Schlumberger MJ, Müller SP, Schöffski P, Brose MS, Shah MH, Licitra L, Jarzab B, Medvedev V, Kreissl MC, Niederle B, Cohen EE, Wirth LJ, Ali H, Hessel C, Yaron Y, Ball D, Nelkin B, Sherman SI. Cabozantinib in progressive medullary thyroid cancer. *J Clin Oncol* 2013 10;31:3639-3646.