

1例巨大具有乳头样核特征的非浸润性甲状腺滤泡性肿瘤伴单侧巨大扁桃体的病案报道

王新语, 梅金玉*

安徽医科大学第二附属医院耳鼻咽喉头颈外科, 安徽 合肥

收稿日期: 2025年1月27日; 录用日期: 2025年2月21日; 发布日期: 2025年2月28日

摘 要

患者女性, 66岁, 初次就诊时可见甲状腺肿物大小约12 * 12 cm, 颈部MRI示气管受压明显, 但无明显呼吸困难等症状。本文通过报道了一例巨大NIFTP患者, 回顾其诊疗过程, 针对其定义、研究进展、诊断标准、治疗及预后进行文献回顾。

关键词

具有乳头样核特征的非浸润性甲状腺滤泡性肿瘤(NIFTP), 非浸润性包裹型甲状腺乳头状癌滤泡亚型(EFVPTC), 甲状腺肿瘤, 气管受压

A Case Report of a Huge Noninvasive Follicular Thyroid Neoplasm with Papillary-Like Nuclear Features and a Unilateral Giant Tonsil

Xinyu Wang, Jinyu Mei*

Department of Otorhinolaryngology Head and Neck Surgery, The Second Affiliated Hospital of Anhui Medical University, Hefei Anhui

Received: Jan. 27th, 2025; accepted: Feb. 21st, 2025; published: Feb. 28th, 2025

Abstract

A patient, a 66-year-old female, with a goiter about 12 * 12 cm in size at the first visit. Cervical MRI

*通讯作者。

文章引用: 王新语, 梅金玉. 1 例巨大具有乳头样核特征的非浸润性甲状腺滤泡性肿瘤伴单侧巨大扁桃体的病案报道[J]. 临床医学进展, 2025, 15(2): 1603-1609. DOI: 10.12677/acm.2025.152515

showed obvious trachea compression, but no obvious dyspnea and other symptoms. In this paper, we report a huge NIFTP patient, review its diagnosis and treatment process, and review the literature on its definition, research progress, diagnostic criteria, treatment and prognosis.

Keywords

Noninvasive Follicular Thyroid Neoplasm with Papillary-Like Nuclear Features (NIFTP), Encapsulated Follicular Variant of Papillary Thyroid Carcinoma (EFVPTC), Thyroid Tumor, Tracheal Compression

Copyright © 2025 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 引言

具有乳头样核特征的非浸润性甲状腺滤泡性肿瘤(noninvasive follicular thyroid neoplasm with papillary-like nuclear features, NIFTP)是一种呈滤泡状生长,被膜完整,无侵袭性但具有乳头状癌核特征的肿瘤,于2016年首次被提出[1],属于交界性肿瘤范畴。本文通过报道了一例巨大NIFTP患者,回顾其诊疗过程,并概括其定义、研究进展、诊断标准、治疗及预后。

2. 病例介绍

2.1. 一般资料

患者,女,66岁,以“发现颈部包块30年,咽部肿物半年”为主诉收治于安徽医科大学第二附属医院耳鼻咽喉科。入院时无呼吸困难,声音嘶哑,饮水呛咳,吞咽困难等不适。查体:颈部皮肤无红肿破溃,颈前软组织广泛增粗,呈半球形,双侧甲状腺III度肿大,对称,约12*12cm,边界尚清晰,随吞咽上下活动,气管触不及(图1(a))。咽部黏膜充血,左侧扁桃体见肿物,压迫会厌。

2.2. 辅助检查

甲状腺超声:甲状腺左右分界不清,甲状腺区可探及范围约130*95*126mm的低回声区,低回声内可见数个大小不等的不均质低回声,分界不清,内部回声不均匀。

颈部CT:口咽部左侧见一不规则软组织肿块,大小约为4*3.1cm;甲状腺明显增大,密度不均。

颈部MRI平扫+增强(图1(b)):双侧扁桃体区及左侧声门旁、会厌部见团块状软组织信号,呈等T1、稍长T2信号,边界欠清晰,喉腔及声门明显狭窄,范围约46.0*36.2mm,DWI序列呈高信号,增强后明显不均匀强化(考虑恶性病变可能,结合临床);双侧甲状腺区可见团块状异常信号,呈长T1、混杂T2信号,大小约95.0*103.5mm,增强后呈明显不均匀强化,气管受压(考虑甲状腺来源病变,甲状腺弥漫性肿大?)。

喉镜:左侧扁桃体见肿物,压迫会厌,双侧声带表面光滑,运动正常,右侧梨状窝粘膜光滑,左侧梨状窝窥不及。

2.3. 治疗

咽部肿物活检病理报告:结合细胞形态及免疫组化考虑黏膜慢性炎,但存在活检位置不够准确未取到病变组织可能性。患者家属要求只行咽部肿物手术,拒行甲状腺穿刺,向患者及家属充分交代病情患

者现甲状腺肿大压迫气管情况严重, 不予治疗将会进行性压迫, 且现甲状腺肿物性质不清。同患者家属讲明病理后, 行甲状腺全切术 + 左侧扁桃体及肿物等离子切除术, 术后送病理(图 1(c)、图 1(d))。

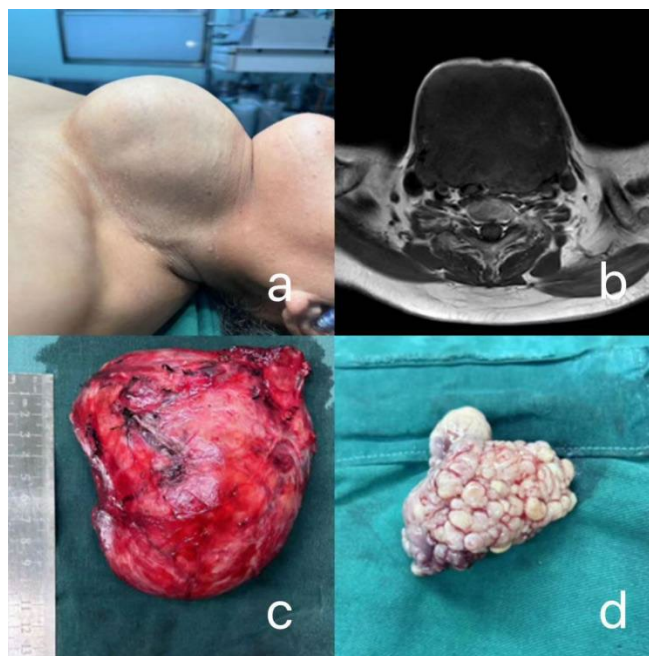


Figure 1. (a) III degree thyroid enlargement; (b) Cervical MRI indicated compression of the trachea; (c) Thyroid specimen; (d) Left tonsil and tumor specimen

图 1. (a) 甲状腺 III 度肿大; (b) 颈部 MRI 提示气管受压迫; (c) 甲状腺标本; (d) 左侧扁桃体及肿物标本

2.4. 术后

术后病理报告: (a) 甲状腺组织一件, 大小 13.0 cm * 11.0 cm * 8.0 cm, 左侧叶大小 13.0 cm * 11.0 cm * 7.5 cm, 右侧叶大小 6.5 cm * 2.5 cm * 1.3 cm, 峡部大小 4.0 cm * 1.5 cm * 0.6 cm, 左侧叶紧贴被膜切面见一结节, 大小 10.0 cm * 9.0 cm * 7.5 cm, 镜检为具有乳头状核特征的非浸润甲状腺滤泡性肿瘤(图 2), 右侧甲状腺均为甲状腺肿改变。免疫组化结果: BrafV600E(-), CyclinD1(+), CD56(+), MC(-)。 (b) 左侧扁桃体及肿物标本镜检考虑慢性扁桃体炎合并息肉。患者术后恢复良好, 无声音嘶哑、手足麻木、饮水呛咳等症状。

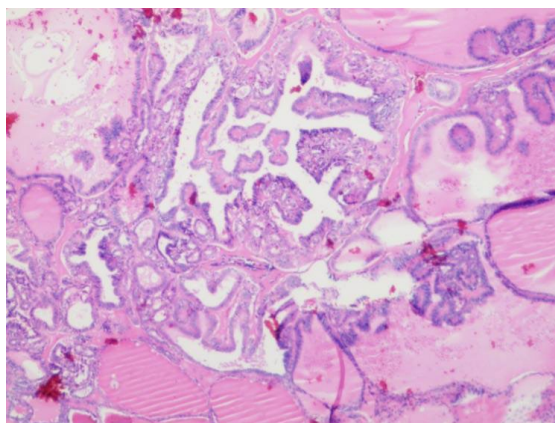


Figure 2. Noninvasive follicular thyroid neoplasm with papillary-like nuclear features
图 2. 具有乳头状核特征的非浸润甲状腺滤泡性肿瘤

3. 讨论

3.1. NIFTP 的定义

具有乳头样核特征的非浸润性甲状腺滤泡性肿瘤(NIFTP)原名为非浸润性包裹型甲状腺乳头状癌滤泡亚型(EFVPTC), 是一种无包膜浸润或界限清楚的滤泡细胞来源的肿瘤, 具有滤泡生长模式和类似甲状腺乳头状癌(PTC)的核, 具有极低的恶性潜能[1]。患者通常表现为常规体检或影像学检查中发现的无症状结节。超声检查显示, NIFTP 通常表现为实性轻度低回声或等回声肿块, 呈圆形至卵圆形, 边界光滑, 无钙化。

3.2. NIFTP 的研究进展

NIFTP 概念的起源与滤泡型甲状腺乳头状癌(FVPTC)诊断体系演变紧密相关, 其发现及发展充满争议与探索。

1960 年, 部分病理学家察觉乳头状和滤泡状混合癌与乳头状癌病症相似。Lindsey 率先指出, 从细胞学看, 核改变是乳头状生长肿瘤与部分滤泡型癌的共同特性[2]。他发现一些滤泡生长模式的肿瘤具有与乳头状癌相同的核特征, 引入“PTC 滤泡亚型”术语, 视为“滤泡癌”独特亚型, 且注意到这类肿瘤有淋巴结转移可能。

1977 年, Chen 等人[3]回顾分析 6 例 PTC 滤泡亚型患者, 发现其生物学行为和多数形态学特征与乳头状癌相似, 但无乳头样结构, 预后良好。此后, 该特殊肿瘤备受关注, 相关临床报道增多。随着研究深入, 学者发现 PTC 滤泡亚型中部分肿瘤单纯手术即可, 无需放射性碘治疗, 随访也无复发或转移。

1980~2000 年, 甲状腺乳头状癌滤泡变异术语广泛使用[4], 核形态改变成乳头状癌重要诊断标准, 有相应核变化的混合生长模式肿瘤多归为乳头状癌, 还出现包膜滤泡变型, 诊断率增加。

2000 年, 因 FVPTC 过度诊断, Williams 提出“具有不确定恶性潜能的高分化肿瘤(WDT-UMP)”[5], 但未在美国多数医院使用[6]。2000 年后, 研究表明 FVPTC 分子谱与经典乳头状癌不同, 更接近滤泡性腺瘤/癌组[7]。2006 年起, Liu 等人[8]研究发现浸润性与包裹性 FVPTC 生物学行为不同, 建议重新分类包裹性 FVPTC。过去十年多项研究证实, 包膜/边界良好的 FVPTC, 在排除侵犯并完全切除后, 无复发或死亡风险[9]。2014 年进一步确认其类似 RAS 的独特分子特征[10]。

同年, 美国陆军病理研究所引用 Williams 概念并拓展[11], 但 PTC 细胞核特征诊断存在标准不统一、医师主观判断分歧等问题。Nikiforov 教授团队对 268 例包裹型甲状腺滤泡性肿瘤重新评估[1], 对非浸润性包裹型且只手术未行 I131 治疗患者随访 10~26 年, 均无复发或转移, 从而提出“具有乳头样核特征的非浸润性甲状腺滤泡性肿瘤(NIFTP)”概念。2017 年, 该命名被世界卫生组织内分泌肿瘤分类收录[12]。

近年来, 关于 NIFTP 的研究取得了进一步的拓展。有研究聚焦于[5] NIFTP 的基因表达谱分析, 发现其在特定基因通路的活性与正常甲状腺组织及其他甲状腺肿瘤类型存在显著差异, 这有助于深入理解其发病机制以及开发更为精准的诊断标志物。从而提高术前诊断的准确性, 为手术方案的制定提供更可靠的依据。

3.3. NIFTP 的诊断标准及鉴别诊断

甲状腺肿瘤的精准诊断对于制定合理的治疗方案和评估预后至关重要。甲状腺结节术前评估的常规检查之一是甲状腺细针穿刺细胞学检查, 因其诊断准确性高被广泛应用。但 NIFTP 作为一种特殊的甲状腺肿瘤类型, 其术前诊断敏感性不高, 超声检查也没有特异性表现。

在 NIFTP 的诊断方面, 2022 年世界卫生组织(WHO)分类中提出了最新标准[13], 主要包括以下几点:
a) 肿瘤具有薄膜或边界清晰, 与周围非肿瘤实质完全分开。b) 以滤泡性生长方式为主, 并具有缺乏良好

的乳头状结构即真乳头<1%、无砂粒体、实性/梁状/岛状生长方式<30%。c) 细胞核呈现出一系列与甲状腺乳头状癌相似但又具有自身特点的形态学改变, 根据大小和形态、核膜不规则、染色质特征这三点进行评分, NIFTP 的细胞核评分应为 2~3 分。d) 不存在包膜或血管浸润的情况。e) 肿瘤中不存在坏死。f) 低有丝分裂计数(<3 个有丝分裂/2 mm²)。g) 缺乏其他甲状腺乳头状癌亚型的细胞结构特征, 如高细胞特征、实性亚型等。

此外从分子生物学层面来看, NIFTP 具有特定的分子特征。其分子生物学特点类似于甲状腺滤泡性腺瘤, 最常见的基因突变类型是 RAS 突变, 占 30%~54%。RAS 基因作为细胞内重要的信号转导分子, 其突变可能影响细胞的增殖、分化等生物学过程, 在 NIFTP 的发生发展中可能起到关键作用。有研究表明与甲状腺乳头状癌中常见的 BRAFV600E 基因突变不同, NIFTP 只存在 RAS 突变[14]。在 Lee 等研究中[15], 有极少数 NIFTP 可发生 BRAF 基因突变。事实上大部分 NIFTP 为 RAS 驱动、或有 BRAF 的 601 号密码子突变, 但其中不存在 BRAFV600E 基因突变和 RET 基因融合则为排除标准。这种分子生物学标记物的差异为 NIFTP 的诊断提供了重要的辅助手段, 尤其是在一些形态学特征不典型或难以判断的病例中, 分子检测可以进一步明确诊断, 提高诊断的准确性与可靠性。

在鉴别诊断方面, NIFTP 与甲状腺乳头状癌都有乳头状结构, 但甲状腺乳头状癌具有浸润性生长的特点, 可侵犯周围组织如甲状腺被膜、血管、淋巴管等, 而 NIFTP 没有浸润表现, 这是两者最主要的鉴别点[16]。在分子遗传学方面, 甲状腺乳头状癌可能存在 BRAFV600E 基因突变, 而这一点为 NIFTP 的排除标准。滤泡性腺瘤(FA)为滤泡上皮起源的良性肿瘤, 该肿瘤与 NIFTP 时常在细针穿刺活检时造成混淆, 然而 FA 细胞核评分为 0~1 分, 无 PTC 细胞核特征[17]。

NIFTP 的诊断标准是一个综合性的体系, 涵盖组织学形态、细胞核特征、包膜完整性以及分子生物学特性等多个方面。准确掌握这些诊断标准以及与其他甲状腺肿瘤的鉴别要点, 对于临床病理医师在日常工作中正确诊断 NIFTP 具有极为重要的意义。通过严格依据这些标准和要点进行诊断, 可以为患者提供更为精准的治疗方案, 改善患者的预后, 同时也为甲状腺肿瘤的分类研究、发病机制探讨以及相关的临床诊疗指南的制定提供有力的支持与依据。随着研究的不断深入, NIFTP 的诊断标准和鉴别要点可能会进一步完善与细化, 以更好地适应甲状腺肿瘤诊疗领域的发展需求。

3.4. NIFTP 的治疗及预后

虽然 NIFTP 具有较好的生物学行为即淋巴结和远处转移等不良风险很低, NIFTP 不能被视为完全良性或明显恶性病变, 因为它是一种恶性可能性极小的肿瘤, 最好将 NIFTP 视为癌前病变(交界性) [13]。美国甲状腺协会的甲状腺结节和分化型甲状腺癌(ATATNDTC)指南指出甲状腺腺叶切除是最优的方案, 也无需术后放射性碘治疗及预防性颈部淋巴结清扫的治疗模式, 并且术后将促甲状腺素目标水平维持在 0.5 至 2 mIU/L 之间。

NIFTP 多呈膨胀性生长, 多数肿瘤直径通常较小直径在 2~3 cm, 这种生长方式使得肿瘤对气管的压迫较为局限, 在治疗方案选择上, 可优先考虑相对保守的手术方式, 如甲状腺腺叶切除术, 既能切除肿瘤, 又能最大程度保留甲状腺功能。而在该病例中, 肿瘤体积巨大, 直径在 10 cm 左右。巨大的体积使得对气管的压迫更为广泛且严重, 肿瘤不仅从前方直接压迫气管, 还向两侧挤压, 导致气管在多个方向上受到压迫。术前颈部 MRI 可见巨大的肿瘤对气管产生明显压迫, 但患者无任何呼吸费力等症状, 该情况临床较为少见。患者单侧扁桃体肿大至会厌, 喉镜下声门暴露状态差, 存在困难气道, 且考虑到该巨大 NIFTP 长期严重压迫气管, 即使手术切除肿瘤, 气管可能仍存在一定程度的功能障碍, 如气管软化、塌陷不能回弹等, 导致术后无法拔管, 增加了手术风险, 常规全身麻醉会使气管周围的肌肉放松进一步加剧气管的松弛, 可能导致本就狭窄的气道插管风险更大, 会讨论后采用清醒下插管, 同时, 在手术

过程中, 需要特别注意保护气管, 避免因手术操作导致气管损伤, 加重气道梗阻。术后送 ICU 监护, 拔管后密切关注氧合指数、呼吸状态, 术后随访未见肿瘤复发。

Nikiforov 等[1]的多中心回顾性研究中, 随访了 109 例 NIFTP 患者, 其中有 67 例的患者采取的是只进行患侧甲状腺叶手术切除而无术后放射性碘治疗, 随访 10~26 年后 NIFTP 患者均无复发或转移。但已有 1 例骨转移病例和数例 NIFTP 淋巴结转移患者的报道[18]。由此我们认为尽管 NIFTP 患者的预后和结局通常都很好, 但临床医生必须意识到转移性疾病偶尔会发生, 尤其是在评估的初始阶段。这种认识对于术后持续监测极为关键, 以便及时察觉任何残留或复发病变的情况。

声 明

该病例报道已获得病人的知情同意。

参考文献

- [1] Nikiforov, Y.E., Seethala, R.R., Tallini, G., Baloch, Z.W., Basolo, F., Thompson, L.D.R., *et al.* (2016) Nomenclature Revision for Encapsulated Follicular Variant of Papillary Thyroid Carcinoma: A Paradigm Shift to Reduce Overtreatment of Indolent Tumors. *JAMA Oncology*, **2**, 1023-1029. <https://doi.org/10.1001/jamaoncol.2016.0386>
- [2] 刘志艳. 具有乳头样核特征的非浸润性甲状腺滤泡性肿瘤及其诊断标准[J]. 中华病理学杂志, 2017, 46(3): 205-208.
- [3] Chen, K.T.K. and Rosai, J. (1977) Follicular Variant of Thyroid Papillary Carcinoma: A Clinicopathologic Study of Six Cases. *The American Journal of Surgical Pathology*, **1**, 123-130. <https://doi.org/10.1097/0000478-197706000-00003>
- [4] Vickery, A.L., Carcangiu, M.L., Sobrinho-Simoes, M., *et al.* (1985) Papillary Carcinoma. *Seminars in Diagnostic Pathology*, **2**, 90-100.
- [5] Williams, E.D. (2000) Guest Editorial: Two Proposals Regarding the Terminology of Thyroid Tumors. *International Journal of Surgical Pathology*, **8**, 181-183. <https://doi.org/10.1177/106689690000800304>
- [6] Papotti, M., Rodriguez, J., Pompa, R.D., Bartolazzi, A. and Rosai, J. (2005) Galectin-3 and HBME-1 Expression in Well-Differentiated Thyroid Tumors with Follicular Architecture of Uncertain Malignant Potential. *Modern Pathology*, **18**, 541-546. <https://doi.org/10.1038/modpathol.3800321>
- [7] Zhu, Z., Gandhi, M., Nikiforova, M.N., Fischer, A.H. and Nikiforov, Y.E. (2003) Molecular Profile and Clinical-Pathologic Features of the Follicular Variant of Papillary Thyroid Carcinoma. An Unusually High Prevalence of Ras Mutations. *American Journal of Clinical Pathology*, **120**, 71-77. <https://doi.org/10.1309/nd8d9lajtrctg6qd>
- [8] Liu, J., Singh, B., Tallini, G., Carlson, D.L., Katabi, N., Shaha, A., *et al.* (2006) Follicular Variant of Papillary Thyroid Carcinoma: A Clinicopathologic Study of a Problematic Entity. *Cancer*, **107**, 1255-1264. <https://doi.org/10.1002/cncr.22138>
- [9] Widder, S., Guggisberg, K., Khalil, M. and Pasiaka, J.L. (2008) A Pathologic Re-Review of Follicular Thyroid Neoplasms: The Impact of Changing the Threshold for the Diagnosis of the Follicular Variant of Papillary Thyroid Carcinoma. *Surgery*, **144**, 80-85. <https://doi.org/10.1016/j.surg.2007.11.014>
- [10] Cancer Genome Atlas Research Network (2014) Integrated Genomic Characterization of Papillary Thyroid Carcinoma. *Cell*, **159**, 676-690.
- [11] Baloch, Z. and LiVolsi, V.A. (2020) Fifty Years of Thyroid Pathology: Concepts and Developments. *Human Pathology*, **95**, 46-54. <https://doi.org/10.1016/j.humpath.2019.09.008>
- [12] 方三高, 魏建国, 周晓军. WHO(2017)内分泌器官肿瘤分类解读(甲状腺) [J]. 临床与实验病理学杂志, 2018, 34(2): 119-123.
- [13] Baloch, Z.W., Asa, S.L., Barletta, J.A., Gosssein, R.A., Juhlin, C.C., Jung, C.K., *et al.* (2022) Overview of the 2022 WHO Classification of Thyroid Neoplasms. *Endocrine Pathology*, **33**, 27-63. <https://doi.org/10.1007/s12022-022-09707-3>
- [14] Rivera, M., Ricarte-Filho, J., Knauf, J., Shaha, A., Tuttle, M., Fagin, J.A., *et al.* (2010) Molecular Genotyping of Papillary Thyroid Carcinoma Follicular Variant According to Its Histological Subtypes (Encapsulated vs Infiltrative) Reveals Distinct BRAF and RAS Mutation Patterns. *Modern Pathology*, **23**, 1191-1200. <https://doi.org/10.1038/modpathol.2010.112>
- [15] Lee, S.E., Hwang, T.S., Choi, Y., Kim, W.Y., Han, H.S., Lim, S.D., *et al.* (2017) Molecular Profiling of Papillary Thyroid Carcinoma in Korea with a High Prevalence of BRAFV600E Mutation. *Thyroid*, **27**, 802-810. <https://doi.org/10.1089/thy.2016.0547>

-
- [16] Coca-Pelaz, A., Rodrigo, J.P., Agaimy, A., Hartl, D.M., Stenman, G., Vander Poorten, V., *et al.* (2024) Non-Invasive Follicular Thyroid Neoplasm with Papillary-Like Nuclear Features (NIFTP): What Do We Need to Know? *Virchows Archiv*, **485**, 977-987. <https://doi.org/10.1007/s00428-024-03953-y>
- [17] Wu, H.H., Jones, J.N., Grzybicki, D.M. and Elsheikh, T.M. (2003) Sensitive Cytologic Criteria for the Identification of Follicular Variant of Papillary Thyroid Carcinoma in Fine-Needle Aspiration Biopsy. *Diagnostic Cytopathology*, **29**, 262-266. <https://doi.org/10.1002/dc.10388>
- [18] Fakhar, Y., Khooei, A., Aghaee, A., Mohammadzadeh Kosari, H., Wartofsky, L. and Zakavi, S.R. (2021) Bone Metastasis from Noninvasive Follicular Thyroid Neoplasm with Papillary-Like Nuclear Features (NIFTP); a Case Report. *BMC Endocrine Disorders*, **21**, Article No. 221. <https://doi.org/10.1186/s12902-021-00883-7>