



· 综述 ·

甲状腺髓样癌的超声诊断及研究进展

章祎淳^{1, 2}, 王 燕^{1, 2}

1. 上海交通大学附属第六人民医院超声医学科, 上海 200233 ;
2. 上海超声医学研究所, 上海 200233

[摘要] 甲状腺癌是常见的内分泌系统肿瘤之一, 甲状腺髓样癌 (medullary carcinoma of the thyroid, MTC) 占有甲状腺癌的1%~5%, 是一种来源于滤泡旁细胞 (C细胞) 的肿瘤, 属弥散的神经内分泌细胞类肿瘤。MTC在生物学行为及预后方面存在显著差异, 临床相对少见, 但具有恶性程度高、对放化疗不敏感的特点, 因此早期确诊MTC具有重要的临床意义。超声仍是术前诊断MTC的主要影像学方法, 但MTC的超声特征不同于一般甲状腺恶性结节, 缺乏典型的声像图特征, 本文就超声对MTC的诊断及其研究进展进行综述。

[关键词] 甲状腺髓样癌; 超声; 术前诊断; 降钙素

DOI: 10.19732/j.cnki.2096-6210.2021.02.013

中图分类号: R736.1; R445.1 文献标志码: A 文章编号: 2096-6210(2021)02-0130-05

Advances in ultrasonographic evaluation and diagnosis of medullary carcinoma of the thyroid ZHANG Yichun^{1,2}, WANG Yan^{1,2} (1. Department of Ultrasound in Medicine, Shanghai Jiao Tong University Affiliated Sixth People's Hospital, Shanghai 200233, China; 2. Shanghai Institute of Ultrasound in Medicine, Shanghai 200233, China)

Correspondence to: WANG Yan E-mail: yannanfly@126.com

[Abstract] Thyroid cancer is one of the most common endocrine tumors. Medullary carcinoma of the thyroid (MTC), which accounts for 1%~5% of the total thyroid cancers, is a diffuse neuroendocrine cell-like tumor, originating from the parafollicular cells (C cells). MTCs have significant difference in biological behavior and prognosis. Despite of its low incidence rate, it has a high degree of malignancy and is not sensitive to radiotherapy and chemotherapy. Hence, Early diagnosis of MTC is of great clinical significance. Ultrasound is the main imaging method for preoperative diagnosis of MTC, but the ultrasonic features of MTC are different from those of usual malignant thyroid nodules and lack of typical sonographic features. Herein, this article reviewed the progress of ultrasound in the diagnosis of MTC.

[Key words] Medullary carcinoma of the thyroid; Ultrasound; Preoperative diagnosis; Calcitonin

甲状腺癌是常见的内分泌系统肿瘤之一^[1], 超声是初步评估甲状腺结节良恶性并决定是否进行细针抽吸活组织检查 (fine needle aspiration biopsy, FNAB) 的最常用手段。甲状腺髓样癌 (medullary carcinoma of the thyroid, MTC) 占有甲状腺癌的1%~5%^[2], 是一种来源于滤泡旁细胞 (C细胞) 的肿瘤, 约75%为散发型MTC (sporadic MTC, SMTC), 25%为遗传型MTC (hereditary MTC, HMTc), 属弥散的神经内分泌细胞类肿瘤, 肿瘤细胞胞浆内有神

经分泌颗粒是其病理学特征之一。因MTC能产生包括降钙素、5-羟色胺、前列腺素、组胺等胺类和肽类激素, 故临床上可有类癌综合征或其他内分泌失调表现。MTC在生物学行为及预后方面存在显著差异, 临床相对少见, 但占甲状腺癌相关死亡率的8%~13%, 其10年生存率为69%~89%^[3], 并且有研究^[4]显示其发病率有上升的趋势, 在诊断时, 多数患者已有淋巴结转移, 具有恶性程度高、对放化疗不敏感的特点, 因此早期确诊MTC具有重要的临床意义。超声诊

基金项目: 国家自然科学基金 (81671700, 81701706); 上海市重中之重医学影像重点学科基金 (2017ZZ02005)

通信作者: 王 燕 E-mail: yannanfly@126.com

断MTC灵敏度约75%，特异度的93%，CT诊断MTC灵敏度约61.6%，特异度约82.8%^[5]，而MRI在MTC中应用并不广泛，仅应用于MTC晚期转移患者。超声仍是术前诊断甲状腺癌的主要影像学方法，但MTC的超声特征不同于一般甲状腺恶性结节，缺乏典型的声像图特征，本文就超声对MTC的诊断及其研究进展进行综述。

1 MTC的超声征象

1.1 回声水平

美国甲状腺学会（American Thyroid Association, ATA）确定甲状腺癌的恶性征象包括低回声、微小钙化、形态不规则等，其中根据低回声诊断甲状腺癌的灵敏度较高。研究^[6-9]报道，75%~97%的MTC癌灶表现为低回声，与甲状腺乳头状癌类似；21%~52%的病灶中表现为极低回声，较甲状腺乳头状癌少见。

1.2 内部结构

甲状腺结节的内部结构组成成分可为实性、囊性及囊实混合性。研究^[6, 10]报道MTC结节以实性成分为主。但Li等^[9]研究发现，与微小乳头状癌相比，微小MTC结节更易发生部分囊性变（13.4% vs 1.47%， $P=0.004$ ）。

1.3 钙化类型

钙化主要分为粗大钙化与细小钙化。研究^[9-10]发现22%~39%的MTC结节有粗大钙化，而MTC出现的微小钙化较甲状腺乳头癌少见，这是由于MTC结节的粗大钙化主要为基质内常伴有淀粉样物质沉积所致，包括C细胞分泌的降钙素和多肽类物质。

1.4 结节声晕

结节声晕为结节周边的低回声带。晕环一般与结节周边环绕的血管、结节周围组织受压以及包膜的血管有关，往往提示该结节为良性。84%~95%的MTC病灶缺乏声晕，且其声晕往往不规则、厚薄不一^[5, 9]。

1.5 结节纵横比

纵横比是否 >1 是预测甲状腺结节良恶性的要点，良性结节往往纵横比 <1 ^[11]。研究^[6, 9]发现，17%~20%的MTC中表现为纵横比 >1 ，与乳头状癌表现不同。另外Zhou等^[10]发现，结节

大小与甲状腺MTC的纵横比有关， >10 mm的MTC多纵横比 <1 ，小结节则多纵横比 >1 ，两组间差异有统计学意义（ $P<0.05$ ）。

1.6 结节边界及边缘

甲状腺结节的边界特征分为清晰和模糊；边缘分为规则和不规则。研究^[6, 9]发现，54%~64%的MTC边缘规则，与良性结节的表现类似，57%的MTC边界清晰，这可能是因为MTC一般界限清楚但无完整包膜。Zhou等^[10]也发现其边界与结节大小有关， >10 mm的MTC往往边界清楚，而 ≤ 10 mm的MTC与乳头状癌同样边界模糊。

1.7 结节血供

甲状腺良性结节内部往往更容易出现血流，而乏血供更易出现在乳头状癌中，这是因为乳头状癌结节内部纤维间质成分较多，导致结节内部血流成分较少甚至无血流信号^[12]。近来Lai等^[13]对127例MTC研究发现，其中72.4%的MTC中出现丰富血流信号，1.6%为乏血供，这符合MTC多呈富血供的病理学特点。

另外，Kim等^[14]研究了MTC的超声良恶性表现与其生物学行为的关系，研究者将出现了极低回声、纵横比 <1 、有钙化、边界模糊这4个征象中任一表现的结节定义为超声表现恶性结节MTC（malignant MTC, M-MTC），反之定义为超声表现良性结节MTC（benign MTC, B-MTC），研究发现M-MTC侧区淋巴结转移、腺外浸润的患病率显著高于B-MTC（ $P<0.05$ ），结节直径 >1 cm的M-MTC较 >1 cm的B-MTC更容易出现复发、腺外浸润，且更多为多灶性。

综上所述，MTC的超声表现多为低回声及极低回声、以实性为主、缺乏声晕，这些特点与甲状腺乳头状癌的典型恶性表现类似，而MTC结节往往纵横比 <1 、边缘规则、边界清晰，与良性结节超声征象相似；另外，MTC的钙化多为粗大钙化，不同于乳头状癌的沙砾样钙化。因此，MTC的灰阶超声表现既具有恶性甲状腺结节的特点，又与典型乳头状癌不完全一致。在血流信号方面，MTC往往表现为丰富的血流信号，与其富

血供的病理学特点一致。

2 HMTc与SMTC的超声图像特征

MTC约75%为散发型, 25%为遗传型, HMTc是常染色体显性遗传性疾病, 几乎所有的HMTc都具有原癌基因*RET*突变^[15], 通常为多发性内分泌肿瘤2型(multiple endocrine neoplasia 2, MEN2)综合征的一部分, MEN2分为MEN2A与MEN2B两型, 其中, MEN2A约占95%, MEN2B约占5%, 经典型MEN2A还与肾上腺嗜铬细胞瘤及原发性甲状旁腺功能亢进有关。

丁炎等^[16]研究了37例SMTC与11例HMTc, 发现两者的超声特征有所区别: 由于*RET*基因突变导致HMTc常累及双侧, 且病灶长径更大; HMTc病灶内更容易出现钙化, 且钙化多为后方伴声影的粗大钙化; HMTc常可在甲状腺背侧面探及增生的甲状旁腺, 可能与MEN2综合征的原发性甲状旁腺功能亢进症有关; 少数SMTC(3/37)患者发生囊性变, 而HMTc则没有出现。

3 MTC的超声征象与降钙素的关系

MTC癌细胞和C细胞均可合成和分泌降钙素, 降钙素作为甲状腺MTC肿瘤标志物特异度较高, 但慢性肾衰竭和其他疾病, 如原发性甲状旁腺功能亢进症、自身免疫性甲状腺炎、前列腺癌、肥大细胞增多症以及各种肠内和肺神经内分泌肿瘤患者的血清降钙素水平也可能升高。但不同于MTC, 各种非甲状腺恶性肿瘤患者的血清降钙素水平在钙或五肽胃泌素刺激下并不增加; 而且与MTC相比, 其单位质量的肿瘤组织产生的降钙素通常更少。

术前血清降钙素水平升高有助于早期诊断并预测MTC的预后, 而术后血清降钙素水平升高则表明存在持续性或复发性肿瘤。但是目前临床上对于血清降钙素临界值与MTC发病的关系尚无定论。目前ATA修订的MTC指南^[2]没有明确指定基础或刺激血清降钙素水平的参考范围, 而是建议个别实验室可以在有大样本研究的基础上制定相应标准来确定血清降钙素水平的参考范围。

研究^[17]发现, 术前血清降钙素水平与淋巴结转移、远处转移及预后有关, 降钙素水平升高

的患者中, 更容易出现淋巴结转移($P<0.001$)以及远处转移($P<0.033$)。术前降钙素水平 $>1\ 000\ \text{ng/L}$ 的患者比术前降钙素水平为 $10\sim 500\ \text{ng/L}$ 的患者更难达成生化治愈^[18]。

此外, 还可以通过测量多个时间点的血清降钙素来确定MTC的生长速度, 研究^[19]发现, 患者降钙素翻倍时间少于2年与疾病死亡率升高相关, 可预测疾病进展。此外Miyachi等^[20]发现血清降钙素翻倍时间的缩短与肿瘤复发有关。

Cho等^[21]发现, 术前降钙素水平升高与结节大小及形态有关, 术前降钙素 $>100\ \text{ng/L}$ 的MTC结节比术前降钙素 $<100\ \text{ng/L}$ 的结节更大, 且形态相对不规则, 这可能是由于MTC病灶越大, 其中分泌降钙素的滤泡旁C细胞越多。此外还发现术后降钙素没有降至正常水平的MTC结节往往结节较大、边缘模糊、边界不规则, 且更容易出现钙化。因此, MTC的超声征象在一定程度上与术前降钙素水平及术后降钙素下降速度相关, 当超声表现为典型的恶性表现时, 术后降钙素水平下降更慢, 术前评估MTC的超声表现有助于判断疾病的临床预后。

4 进 展

4.1 弹性成像

近年来, 超声弹性成像逐渐应用于临床, 其基本原理是根据结节硬度的不同来判断其良恶性。

Andrioli等^[22]应用弹性成像评估MTC结节, 弹性图中以彩色编码代表不同组织的弹性大小, 蓝色代表硬组织, 红色代表软组织, 绿色代表中等硬度。结节根据弹性评分法(elasticity score, ES)分为4类: ES1, 病灶均匀呈红色或绿色; ES2, 超过一半的结节呈绿色; ES3, 超过一半的结节呈蓝色; ES4, 结节均匀呈蓝色。结果发现ES1、ES2、ES3、ES4的结节分别约5.6%、50.0%、22.2%、22.2%, 多数MTC(55.6%)的弹性表现与良性结节类似, 而硬度较硬的MTC则同时具有一些典型的恶性结节的超声征象, 例如低回声、边缘模糊、边界不规则等。关于超声弹性成像对MTC的诊断价值仍需进一步研究。

4.2 细针穿刺洗脱液降钙素检测 (FNA-CT)

超声在甲状腺结节诊断中另一个重要作用是可以引导FNAB, 甲状腺结节的细针穿刺(FNA)在MTC这种组织学类型中单纯细胞学检查的检出率约为56%~80%^[23]。而FNA-CT比细针穿刺组织学诊断灵敏度更高(85%~90%), FNA-CT可避免单纯细针穿刺组织学诊断造成的假阴性, 避免漏诊^[24], 有学者^[25]认为, FNA-CT高于血清CT水平(至少两倍)应被认为是MTC的高危因素, FNA-CT与FNA联合使用可提高甲状腺MTC的诊断效能。FNA-CT的临界值尚无定论, 在SMTC与HMTC中, FNA-CT并没有明显差异, 有学者^[25]提出最可靠的FNA-CT临界值应该是血清CT临界值加上血清CT与FNA-CT实验室间变异系数的最高值。

4.3 超声造影

超声造影是通过静脉注射的造影剂微泡, 增强图像对比, 加强组织的微血管血流灌注, 研究^[26]发现, 甲状腺良性结节的特征包括环形增强、均匀灌注, 恶性的甲状腺结节多呈不均匀灌注、低灌注, Zhang等^[27]报道了1例呈不均质回声的MTC肿块(5.0 cm × 3.9 cm × 4.5 cm), 常规超声显示形态规则、边界清楚、血流信号丰富, 造影显示其内部呈不均匀强化、周围有规则环形灌注, 这可能与肿瘤周围正常甲状腺组织受压形成的假包膜有关。但目前对于MTC的超声造影研究尚待大样本量研究的证实。

综上所述, 超声在MTC的诊断中发挥着日益重要的作用。MTC声像图特征常常不典型, 既有恶性的特征, 如低回声或极低回声, 又有良性结节的特征, 如形态规则、边界清楚。临床中遇到低回声或极低回声、边界清晰、纵横比<1、没有钙化或钙化为粗大钙化的不典型结节且血流信号异常丰富者, 应警惕MTC, 结合降钙素指标以及利用超声引导下细针穿刺技术, 有助于提高超声对MTC的早期诊断水平。

[参 考 文 献]

- [1] Global Burden of Disease Cancer Collaboration, FITZMAURICE C, AKINYEMIJU T F, et al. Global, regional, and national cancer incidence, mortality, years of life lost, years lived with disability, and disability-adjusted life-years for 29 cancer groups, 1990 to 2016: a systematic analysis for the global burden of disease study [J]. *JAMA Oncol*, 2018, 4(11): 1553-1568.
- [2] WELLS SA Jr, ASA S L, DRALLE H, et al. Revised American Thyroid Association guidelines for the management of medullary thyroid carcinoma [J]. *Thyroid*, 2015, 25(6): 567-610.
- [3] GAMBARDELLA C, OFFI C, PATRONE R, et al. Calcitonin negative Medullary Thyroid Carcinoma: a challenging diagnosis or a medical dilemma? [J]. *BMC Endocr Disord*, 2019, 19(Suppl 1): 45.
- [4] KWON H, KIM W G, SUNG T Y, et al. Changing trends in the clinicopathological features and clinical outcomes of medullary thyroid carcinoma [J]. *J Surg Oncol*, 2016, 113(2): 152-158.
- [5] WANG L, KOU H J, CHEN W, et al. The diagnostic value of ultrasound in medullary thyroid carcinoma: a comparison with computed tomography [J]. *Technol Cancer Res Treat*, 2020, 19(5): 1533033820905832.
- [6] CHOI N, MOON W J, LEE J H, et al. Ultrasonographic findings of medullary thyroid cancer: differences according to tumor size and correlation with fine needle aspiration results [J]. *Acta Radiol*, 2011, 52(3): 312-316.
- [7] VALDERRABANO P, KLIPPENSTEIN D L, TOURTELOT J B, et al. New American thyroid association sonographic patterns for thyroid nodules perform well in medullary thyroid carcinoma: Institutional experience, systematic review, and meta-analysis [J]. *Thyroid*, 2016, 26(8): 1093-1100.
- [8] LIU M J, LIU Z F, HOU Y Y, et al. Ultrasonographic characteristics of medullary thyroid carcinoma: a comparison with papillary thyroid carcinoma [J]. *Oncotarget*, 2017, 8(16): 27520-27528.
- [9] LI X Y, ZHOU W, ZHAN W W. Clinical and ultrasonographic features of medullary thyroid microcarcinomas compared with papillary thyroid microcarcinomas: a retrospective analysis [J]. *BMC Med Imaging*, 2020, 20(1): 49.
- [10] ZHOU L G, CHEN B, ZHAO M Q, et al. Sonographic features of medullary thyroid carcinomas according to tumor size [J]. *J Ultrasound Med*, 2015, 34(6): 1003-1009.
- [11] HAUGEN B R, ALEXANDER E K, BIBLE K C, et al. 2015 American thyroid association management guidelines for adult patients with thyroid nodules and differentiated thyroid cancer: the American thyroid association guidelines task force on thyroid nodules and differentiated thyroid cancer [J]. *Thyroid*, 2016, 26(1): 1-133.
- [12] MOON H J, KWAK J Y, KIM M J, et al. Can vascularity at power Doppler US help predict thyroid malignancy? [J]. *Radiology*, 2010, 255(1): 260-269.
- [13] LAI X J, LIU M J, XIA Y, et al. Hypervascularity is more frequent in medullary thyroid carcinoma: compared with papillary thyroid carcinoma [J]. *Medicine (Baltimore)*, 2016, 95(49): e5502.
- [14] KIM C, BAEK J H, HA E, et al. Ultrasonography features

- of medullary thyroid cancer as predictors of its biological behavior [J] . *Acta Radiol*, 2017, 58(4):414-422.
- [15] ELISEI R, TACITO A, RAMONE T, et al. Twenty-five years experience on RET genetic screening on hereditary MTC: an update on the prevalence of germline RET mutations [J] . *Genes (Basel)*, 2019, 10(9): 698.
- [16] 丁 炎, 蒋 骁, 周锋盛, 等. 遗传型与散发型甲状腺髓样癌的超声特征 [J] . *实用医学杂志*, 2014, 30(21): 3468-3470.
- [17] SIIRONEN P, HAGSTRÖM J, MÄENPÄÄ H O, et al. Lymph node metastases and elevated postoperative calcitonin: predictors of poor survival in medullary thyroid carcinoma [J] . *Acta Oncol*, 2016, 55(3): 357-364.
- [18] MACHENS A, LORENZ K, DRALLE H. Prediction of biochemical cure in patients with medullary thyroid cancer [J] . *Br J Surg*, 2020, 107(6): 695-704.
- [19] HASSAN A, SIDDIQUE M, RIAZ S, et al. Medullary thyroid carcinoma: prognostic variables and tumour markers affecting survival [J] . *J Ayub Med Coll Abbottabad*, 2018, 30(4 Suppl 1): S627-S632.
- [20] MIYAUCHI A, KUDO T, KIHARA M, et al. Spontaneous deceleration and acceleration of growth rate in medullary thyroid carcinomas suggested by changes in calcitonin doubling times over long-term surveillance [J] . *World J Surg*, 2019, 43(2): 504-512.
- [21] CHO K E, GWEON H M, PARK A Y, et al. Ultrasonographic features of medullary thyroid carcinoma: do they correlate with pre and PostOperative calcitonin levels? [J] . *Asian Pac J Cancer Prev*, 2016, 17(7): 3357-3362.
- [22] ANDRIOLI M, TRIMBOLI P, AMENDOLA S, et al. Elastographic presentation of medullary thyroid carcinoma [J] . *Endocrine*, 2014, 45(1): 153-155.
- [23] TRIMBOLI P, TREGLIA G, GUIDOBALDI L, et al. Detection rate of FNA cytology in medullary thyroid carcinoma: a meta-analysis [J] . *Clin Endocrinol (Oxf)*, 2015, 82(2): 280-285.
- [24] TRIMBOLI P, GUIDOBALDI L, BONGIOVANNI M, et al. Use of fine-needle aspirate calcitonin to detect medullary thyroid carcinoma: a systematic review [J] . *Diagn Cytopathol*, 2016, 44(1): 45-51.
- [25] TRIMBOLI P, CREMONINI N, CERIANI L, et al. Calcitonin measurement in aspiration needle washout fluids has higher sensitivity than cytology in detecting medullary thyroid cancer: a retrospective multicentre study [J] . *Clin Endocrinol (Oxf)*, 2014, 80(1): 135-140.
- [26] XU Y, QI X J, ZHAO X, et al. Clinical diagnostic value of contrast-enhanced ultrasound and TI-RADS classification for benign and malignant thyroid tumors: one comparative cohort study [J] . *Medicine (Baltimore)*, 2019, 98(4): e14051.
- [27] ZHANG Y, ZHANG M B, LUO Y K, et al. The value of peripheral enhancement pattern for diagnosing thyroid cancer using contrast-enhanced ultrasound [J] . *Int J Endocrinol*, 2018, 2018: 1625958.

(收稿日期: 2020-09-01 修回日期: 2020-10-03)