



· 综述 ·

甲状腺髓样癌超声诊断价值及研究进展

张龙辉^{1,2}, 丁红^{1,3}

1. 复旦大学附属中山医院超声科, 上海 200032 ;
2. 复旦大学附属中山医院厦门医院超声科, 福建 厦门 361015 ;
3. 复旦大学附属华山医院超声医学科, 上海 200040

[摘要] 甲状腺髓样癌 (medullary carcinoma of the thyroid, MTC) 是来源于甲状腺滤泡旁细胞的少见恶性神经内分泌肿瘤, 发病率低但恶性度高。高频超声可表现为甲状腺恶性结节或良性结节的超声特征, 因其超声表现缺乏特征性导致鉴别诊断困难。弹性成像显示多数MTC结节的硬度值偏低, 较难与良性结节鉴别。MTC患者颈部淋巴结转移较常见, 其超声表现与甲状腺乳头状癌淋巴结转移表现类似。虽然细针抽吸活组织检查 (fine needle aspiration biopsy, FNAB) 诊断MTC阳性率较低, 但目前仍不失为较简单且准确有效的诊断方法。对穿刺物冲洗液行降钙素检测, 同时结合血清降钙素及原癌基因RET的检查有助于MTC的准确诊断。

[关键词] 甲状腺髓样癌; 超声; 诊断

DOI: 10.19732/j.cnki.2096-6210.2021.04.014

中图分类号: R736.1; R445.1 文献标志码: A 文章编号: 2096-6210(2021)04-0310-05

Value and research progress of ultrasound in diagnosis of medullary carcinoma of the thyroid ZHANG Longhui^{1,2}, DING Hong^{1,3} (1. Department of Ultrasound, Zhongshan Hospital, Fudan University, Shanghai 200032, China; 2. Department of Ultrasound, Xiamen Branch, Zhongshan Hospital, Fudan University, Xiamen 361015, Fujian Province, China; 3. Department of Ultrasound, Huashan Hospital, Fudan University, Shanghai 200040, China)

Correspondence to: DING Hong E-mail: ding_hong@fudan.edu.cn

[Abstract] Medullary carcinoma of the thyroid (MTC) originates from parafollicular cells of thyroid, it is a rare malignant neuroendocrine tumor with low incidence but high malignancy. High-frequency ultrasound shows the characteristics of both malignant thyroid nodules and benign nodules. The lack of specific ultrasound findings makes differential diagnosis difficult. Elastography shows that the hardness of most MTC nodules is low, making it difficult to distinguish benign nodules. MTC patients with cervical lymph node metastasis are common, and their ultrasound findings are similar to those of lymph node metastasis in papillary thyroid carcinoma. Although fine needle aspiration biopsy has a low positive rate in the diagnosis of MTC, it is still the simpler, most accurate and effective diagnostic method at present. The detection of calcitonin in the flushing fluid of the puncture combined with the examination of serum calcitonin and proto-oncogene *RET* is helpful for the accurate diagnosis of MTC.

[Key words] Medullary carcinoma of the thyroid; Ultrasound; Diagnosis

甲状腺髓样癌 (medullary carcinoma of the thyroid, MTC) 来源于甲状腺滤泡旁细胞 (C 细胞) 的恶性增殖分化, 属于少见的恶性神经内分泌肿瘤, 其发病率占甲状腺癌总体的1%~2%^[1-2]。MTC中约75%为散发型, 25%为遗传型; 单发病灶常见于散发型, 多发病灶多见于遗传型, 约50%的散发型及全部遗传型MTC患者

存在RET原癌基因胚系突变。此外MTC可合成并分泌降钙素和癌胚抗原等物质, 其中血清降钙素增高在MTC患者体内的灵敏度达98.5%, 但特异度较低, 其持续增高常提示术后复发、颈部淋巴结转移或远处转移, 此为该病最突出的临床特点^[3-4]。MTC恶性度在甲状腺癌中仅次于未分化癌, 平均生存时间约8.6年, 致死率约占甲状

基金项目: 上海市临床重点专科项目 (shslczdk03501)

通信作者: 丁红 E-mail: ding_hong@fudan.edu.cn

腺癌总体的8.6%^[5]，目前采用甲状腺全切和颈部淋巴清扫术为主的综合治疗手段^[1, 6]。甲状腺结节的影像学检查首选高频超声，但近年来术前超声检查对MTC诊断准确度未见明显提高，临床上常将其误诊为甲状腺乳头状癌（papillary carcinoma of thyroid, PTC）或者甲状腺滤泡性腺瘤（follicular thyroid adenoma, FTA），许多患者因此错过最佳治疗时间或最佳治疗方式^[7]。本文从超声关键影像学特征及临床诊断信息方面对MTC的诊断进行综述。

1 灰阶与彩色多普勒超声诊断

据相关研究^[8-9]报道，甲状腺影像报告与数据系统（Thyroid Imaging Report and Data System, TI-RADS）分类标准适用于部分MTC结节的良恶性诊断（TI-RADS \geq 4类为可疑恶性）。然而作为特殊类型的甲状腺癌，MTC的超声表现与多数PTC及腺瘤存在重叠，研究^[4, 7, 10-11]发现，MTC既可表现为甲状腺恶性结节的超声特征，也可表现为良性结节的特征，因此术前超声中约有70%的MTC结节被正确诊断为恶性结节，而30%的MTC被误诊为良性结节。

结节形态及边界方面，Zhu等^[9]对118例MTC的研究发现其较特异性的特征为：①形态常表现为圆形或椭圆形（53.4%），这可能与其血供更丰富及更容易生长有关；②边界相对清晰（36.4%），这可能与周围正常甲状腺组织受压及肿瘤假包膜形成有关。另有研究^[12-13]发现，MTC的形态及边界与大小密切相关，较大的MTC（直径 >10 mm）常表现椭圆形的低回声（61.3%）、边界光滑清晰（58.1%）、伴有钙化（61.3%），钙化的存在使其容易与PTC混淆；较小的MTC（直径 <10 mm）常表现为边界不清或毛刺状的实性低回声（100%）、纵横比 >1 （71.4%），可见小MTC与小PTC鉴别困难。结节形态方面，相关研究^[8]认为，甲状腺结节纵横比 >1 在诊断PTC中的灵敏度和特异度均较高，在PTC中出现的比例约36.4%，而在MTC中出现的比例约13.0%。FTA主要表现为纵横比 <1 的椭圆形，边界清晰（90.9%），较特异性的是

其周边多有完整且均匀的低回声晕（58.4%）；而MTC因肿瘤侵袭性的生长方式，可表现为边界不清，形态不规则（57.0%），周围多缺乏完整声晕，且声晕厚薄不均（9.4%）^[10, 14]。

结节的内部成分及回声方面，Zhu等^[9]发现，MTC内部为实性（96.6%），不易发生液化和坏死（3.4%），且液性成分在肿瘤内小于50%；可能由于其肿瘤细胞大，分化程度低，内富含胶原组织而缺少基质使其透声好，其内部回声以低回声（65.3%）甚至极低回声为主（28.0%），呈高回声的MTC罕见报道^[4]。MTC结节内部回声与PTC类似，但囊性变较PTC常见。FTA出现囊性成分的比例约54.7%，且囊性成分大于50%的约占15.5%，实性部分呈中等或高回声表现的更常见，约占25%^[9]；而MTC囊性变较少见、内部回声更低，这点对于二者的鉴别有一定价值^[14]。

结节内钙化方面，研究^[9, 11, 15]发现MTC内出现钙化的比例可达69.5%，与PTC钙化的发生率相当，其中微钙化（ ≤ 1 mm）约占2/3，较粗钙化（ >1 mm）常见，且特异度较高；也有研究^[12]发现，MTC微钙化发生率较低而粗钙化发生率较高，且比PTC的钙化更致密。虽然MTC的钙化在病理学上表现为特异性的淀粉样蛋白沉积，而PTC的钙化在病理学上表现为砂粒体，但两者在超声表现上较难鉴别；良性结节当中出现钙化的比例约41.2%，并以粗大钙化为主，微钙化约占1/3，且胶质沉积所形成的点状强回声常伴彗星尾征^[9]。

彩色多普勒血流成像（color Doppler flow imaging, CDFI）方面，研究^[16]发现，多数MTC血流较丰富（72.0%），以内部血流为主，分布较紊乱，部分伴有周边血流且多不连续，呈断续状，这可能与MTC癌细胞间以纤维血管间质分开有关；PTC血流较少见，可检测出血流信号的比例约31.0%，且分布紊乱欠规则^[9, 15]；FTA则以周边环绕血流为主，且环绕肿瘤 $\geq 1/2$ ，内部彩色血流较规整（90.8%）^[14]。另有研究^[17]认为，甲状腺恶性结节内大多缺乏血流信号，而血流信号丰富的结节多为良性结节如腺瘤，且血

流丰富程度与结节大小有关系; 在恶性结节中, 直径 >1 cm的结节比直径 <1 cm者的血流更丰富, 因此判断甲状腺结节血流时需结合其大小及血流丰富程度综合考虑。

2 弹性成像及超声造影

弹性成像是近年来推出并已在临床应用的无创检测组织弹性硬度的方法^[18], 可对甲状腺肿瘤的良好鉴别提供力学、应变力方面的诊断信息。由于构成甲状腺良恶性肿瘤的组织成分和结构不同, 一般认为肿瘤的组织硬度值越高, 恶性程度的风险也越高^[19-20]。目前关于MTC的弹性成像研究很少, 根据一项对18例MTC定性诊断的弹性成像回顾性分析^[21]显示, 55.6%的MTC结节在0~4级弹性评分法中表现为硬度较低的1级和2级, 表明半数的MTC质地偏软, 呈现良性肿瘤的硬度值特征; 22.2%的结节评分为4级且在二维超声表现上高度怀疑恶性。因此, 弹性成像可以为常规超声提供补充信息, 但不能仅根据弹性成像分级诊断结节的良恶性^[21], 还需要更多病例的研究来明确其在MTC诊断中的作用^[22]。

超声造影技术可以实时显示肿瘤内部的血流灌注情况, 评估肿瘤的微血流可为鉴别肿瘤的良恶性提供更多信息, 在过去10年内已被广泛用于甲状腺良恶性肿瘤的鉴别诊断^[23], 但涉及MTC的研究报道很少, 有病例报道^[24]发现, 灰阶超声表现为不规则低回声、边界不清、纵横比 >1 且弹性成像质地偏硬的MTC结节中, 甲状腺超声造影呈结节缓慢增强和快速廓清的增强模式, 这与大多数PTC的超声造影表现类似。

3 颈部淋巴结及远处转移的超声诊断

据研究^[5]报道, 在可触及甲状腺肿物的MTC患者中, 已经有70%的患者出现颈部淋巴结转移, 10%~20%的患者出现远处转移。目前对于甲状腺癌颈部淋巴结转移表现的报道^[25]多与PTC有关, 超声表现包括淋巴结内出现钙化、部分囊性变、类似甲状腺腺体的高回声、长宽比 <2 、出现周边血流等^[25]。关于MTC颈部淋巴结转移的超声报道较少, 有研究^[11]认为MTC颈部淋巴结转移(20例)表现为淋巴门结构消失(94%), 微钙化(69%), 高回声(50%),

出现囊性成分(19%), 血流信号丰富(86%)等, 与PTC的淋巴结转移表现类似。有研究^[26]认为淋巴结内钙化对颈部甲状腺癌转移性淋巴结的诊断高度特异, MTC转移性淋巴结中出现钙化的现象比PTC少见, 且以分布在淋巴结周边的粗大钙化为主。由于病例数少等原因, 目前缺少MTC与PTC的颈部转移性淋巴结超声表现鉴别的报道。此外, MTC的超声表现与肿瘤恶性度及预后相关^[27]: 灰阶超声表现为恶性结节特征的MTC比表现为良性结节特征的MTC恶性度更高, 出现颈部淋巴结转移及甲状腺外侵犯更常见, 预后更差; 其中MTC结节的不规则形态和微钙化的表现与淋巴结转移的相关性最大^[11]。

MTC常见的远处转移部位为肝脏、肺、纵隔、骨骼等部位^[27], 这些部位转移病灶的检出目前更多依靠增强计算机体层成像(computed tomography, CT)或磁共振成像(magnetic resonance imaging, MRI)等影像学手段^[1]。目前很少有关MTC肝转移超声表现的报道, 一项35例MTC肝脏转移的研究^[28]发现, 肝脏转移灶表现分4型: I型为 <3 cm的高回声结节, 具有典型肝血管瘤的特征(54%); II型为强回声小结节后方伴声影(40%); III型为直径 >3 cm的高回声结节(14%), 此为晚期肝转移表现; IV型为低回声或呈靶状结节(28%)。这些结节中有91.4%表现为高回声结节, 此为MTC肝脏转移灶的主要特征, 需与高回声血管瘤鉴别^[28]。肝转移癌的超声造影表现与原发肿瘤的病理学类型密切相关, 但关于MTC肝脏超声造影表现的文献很少, 1例MTC的肝脏转移灶的病例报道^[29]灰阶超声表现为形态规则、内呈网状的轻度高回声结节, 超声造影显示结节在动脉期明显增强, 动脉晚期强化减退, 在门脉和延迟期相对肝实质呈低回声, 这与其他来源的肝脏转移癌的超声造影表现大致相同。

4 超声引导下细针抽吸活组织检查(fine needle aspiration biopsy, FNAB)

FNAB是判断甲状腺结节病理学性质安全有效且灵敏度、特异度均较高的方法^[30]。2015年美国甲状腺协会(American Thyroid Association,

ATA) 指南^[1]认为, 当超声检查特点无法鉴别甲状腺结节良恶性时, 建议对直径>1 cm的结节进行FNAB。实际上, 细针抽吸(FNA)对于诊断MTC有一定难度, 一项对641例MTC的meta分析^[31]发现, FNA对MTC的平均检出率只有56.4%。Dyhdalo等^[32]认为其检出率低的原因: ①因病灶体积过小导致取材部位错误, 误取到正常甲状腺组织; ②因取材有限, 影响细胞学形态观察及进一步的免疫组织化学检查; ③所取细胞学形态表现不典型。同时FNAB也可能存假阳性, 如将甲状腺透明变梁状肿瘤误诊为MTC^[33]。此外, Trimboli等^[31]发现, FNA细胞学结合降钙素检查诊断MTC的灵敏度(100.0%)比单纯的细胞学检查的灵敏度(58.8%)更高, 因此建议FNAB结合免疫组织化学法、降钙素检查等其他技术以提高诊断MTC的灵敏度。

MTC高频超声表现具备甲状腺恶性结节和良性结节的特征, 因其超声表现缺乏特异性导致鉴别诊断困难。弹性成像显示多数MTC结节的硬度值偏低, 难以与甲状腺良性结节鉴别; 当结节硬度值增高时则倾向恶性的可能。MTC患者颈部淋巴结转移较常见, 其超声表现与PTC淋巴结转移类似, 而肝脏转移灶多表现为高回声结节。虽然FNAB诊断MTC阳性率较低, 但目前仍不失为较简单且准确有效的诊断方法。对穿刺物冲洗液行降钙素检测, 同时结合血清降钙素及原癌基因RET的检查有助于MTC的准确诊断。

[参 考 文 献]

- [1] WELLS S A 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.
- [2] NOONE A M, HOWLADER N, KRAPCHO M, et al. SEER cancer statistics review (CSR) 1975-2015 [EB/OL]. (2018-09-10) [2021-05-13]. https://seer.cancer.gov/csr/1975_2015/.
- [3] 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.
- [4] GUO Q Q, ZHANG S H, NIU L J, et al. Comprehensive evaluation of medullary thyroid carcinoma before surgery [J]. *Chin Med J*, 2019, 132(7): 834-841.
- [5] KONSTANTINIDIS A, STANG M, ROMAN S A, et al. Surgical management of medullary thyroid carcinoma [J]. *Updates Surg*, 2017, 69(2): 151-160.
- [6] 汪旭, 李超, 黄璐, 等. 甲状腺髓样癌的诊治进展 [J]. *中华耳鼻咽喉头颈外科杂志*, 2019, 54(4): 306-310.
- [7] TRIMBOLI P, GIOVANELLA L, VALABREGA S, et al. Ultrasound features of medullary thyroid carcinoma correlate with cancer aggressiveness: a retrospective multicenter study [J]. *J Exp Clin Cancer Res*, 2014, 33(1): 87.
- [8] LEE S, SHIN J H, HAN B K, et al. Medullary thyroid carcinoma: comparison with papillary thyroid carcinoma and application of current sonographic criteria [J]. *Am J Roentgenol*, 2010, 194(4): 1090-1094.
- [9] ZHU J L, LI X, WEI X, et al. The application value of modified thyroid imaging report and data system in diagnosing medullary thyroid carcinoma [J]. *Cancer Med*, 2019, 8(7): 3389-3400.
- [10] 骆洪浩, 马步云, 赵海娜, 等. 甲状腺髓样癌的超声图像特征分析 [J]. *临床超声医学杂志*, 2019, 21(7): 544-546.
- [11] YUN G B, KIM Y K, CHOI S I, et al. Medullary thyroid carcinoma: application of thyroid imaging reporting and data system (TI-RADS) classification [J]. *Endocrine*, 2018, 61(2): 285-292.
- [12] ZHOU L G, CHEN B, ZHAO M Q, et al. Sonographic features of medullary thyroid carcinomas according to tumor size: comparison with papillary thyroid carcinomas [J]. *J Ultrasound Med*, 2015, 34(6): 1003-1009.
- [13] 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.
- [14] 王延海, 杨泽宇, 王博. 不典型甲状腺髓样癌的超声误诊分析 [J]. *中国医学影像学杂志*, 2016, 24(6): 423-425.
- [15] WOLIŃSKI K, REWAJ-ŁOSYK M, RUCHAŁA M. Sonographic features of medullary thyroid carcinomas: a systematic review and meta-analysis [J]. *Endokrynol Pol*, 2014, 65(4): 314-318.
- [16] 周娟, 马雯婷. 超声对甲状腺髓样癌的诊断价值 [J]. *影像研究与医学应用*, 2019, 3(21): 19-21.
- [17] YANG G C H, FRIED K O. Most thyroid cancers detected by sonography lack intranodular vascularity on color Doppler imaging: review of the literature and sonographic-pathologic correlations for 698 thyroid neoplasms [J]. *J Ultrasound Med*, 2017, 36(1): 89-94.
- [18] COSGROVE D, BARR R, BOJUNGA J, et al. WFUMB guidelines and recommendations on the clinical use of ultrasound elastography: part 4. thyroid [J]. *Ultrasound Med Biol*, 2017, 43(1): 4-26.
- [19] HONG Y R, LIU X M, LI Z Y, et al. Real-time ultrasound elastography in the differential diagnosis of benign and malignant thyroid nodules [J]. *J Ultrasound Med*, 2009, 28(7): 861-867.
- [20] ASTERIA C, GIOVANARDI A, PIZZOCARO A, et al. US-

- elastography in the differential diagnosis of benign and malignant thyroid nodules [J]. *Thyroid*, 2008, 18(5): 523–531.
- [21] ANDRIOLI M, TRIMBOLI P, AMENDOLA S, et al. Elastographic presentation of medullary thyroid carcinoma [J]. *Endocrine*, 2014, 45(1): 153–155.
- [22] ANDRIOLI M, PERSANI L. Elastographic techniques of thyroid gland: current status [J]. *Endocrine*, 2014, 46(3): 455–461.
- [23] ZHAN J, DING H. Application of contrast-enhanced ultrasound for evaluation of thyroid nodules [J]. *Ultrasonography*, 2018, 37(4): 288–297.
- [24] 吴凡, 何峥. 甲状腺髓样癌多模态超声表现1例 [J]. *中国医学影像技术*, 2017, 33(12): 1829.
- [25] WEI Q Q, WU D Z, LUO H X, et al. Features of lymph node metastasis of papillary thyroid carcinoma in ultrasonography and CT and the significance of their combination in the diagnosis and prognosis of lymph node metastasis [J]. *J BUON*, 2018, 23(4): 1041–1048.
- [26] GORMAN B, CHARBONEAU J W, JAMES E M, et al. Medullary thyroid carcinoma: role of high-resolution US [J]. *Radiology*, 1987, 162(1 Pt 1): 147–150.
- [27] 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.
- [28] LECLÈRE J, SIDIBÉ S, LASSAU N, et al. Ultrasonographic aspects of hepatic metastases of thyroid medullary cancers [J]. *J Radiol*, 1996, 77(2): 99–103.
- [29] ZHOU J, LUO Y, MA B Y, et al. Contrast-enhanced ultrasound diagnosis of hepatic metastasis of concurrent medullary-papillary thyroid carcinoma: a case report [J]. *Medicine (Baltimore)*, 2017, 96(50): e9065.
- [30] SAIEG M A, BARBOSA B, NISHI J, et al. The impact of repeat FNA in non-diagnostic and indeterminate thyroid nodules: a 5-year single-centre experience [J]. *Cytopathology*, 2018, 29(2): 196–200.
- [31] 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.
- [32] DYHDALO K S, CHUTE D J. Barriers to the recognition of medullary thyroid carcinoma on FNA: implications relevant to the new American Thyroid Association guidelines [J]. *Cancer Cytopathol*, 2018, 126(6): 397–405.
- [33] JANG H, PARK C K, SON E J, et al. Hyalinizing trabecular tumor of the thyroid: diagnosis of a rare tumor using ultrasonography, cytology, and intraoperative frozen sections [J]. *Ultrasonography*, 2016, 35(2): 131–139.

(收稿日期: 2021-03-21 修回日期: 2021-04-25)