

基础血清降钙素值对甲状腺髓样癌的鉴别诊断价值

刘茜辉, 聂鑫, 贺勇, 银梦婷, 李贵星[△]

四川大学华西医院 实验医学科(成都 610041)

【摘要】目的 分析基础血清降钙素值(bCtn)在有甲状腺结节的高降钙素血症人群中对甲状腺髓样癌(MTC)的辅助诊断效能,以及术前血清bCtn、癌胚抗原(CEA)水平与MTC肿瘤分期的关系。**方法** 系统回顾四川大学华西医院2011–2020年收治的58名MTC和2016–2020年收治的84名非MTC患者的临床、病理、影像和检验资料,建立ROC曲线计算bCtn和CEA对MTC的诊断效能,比较不同肿瘤原发灶的情况和区域淋巴结受累情况的MTC患者术前bCtn、CEA水平差异。**结果** bCtn从有甲状腺结节的高降钙素血症人群中诊断MTC的最佳截断值为31.54 pg/mL(男性)和22.60 pg/mL(女性)。不同T分期的MTC患者术前bCtn水平差异有统计学意义($H=16.166, P=0.001$)、术前CEA水平差异有统计学意义($H=9.447, P=0.024$)。不同N分期的MTC患者术前bCtn水平差异有统计学意义($H=7.919, P=0.019$)、术前CEA水平差异有统计学意义($H=7.934, P=0.019$)。**结论** 血清bCtn在有甲状腺结节的高降钙素血症人群中诊断MTC的最佳截断值分别为31.54 pg/mL(男性)和22.60 pg/mL(女性)。

【关键词】 甲状腺髓样癌 血清生物标志物 降钙素 癌胚抗原

Value of Baseline Calcitonin for Differential Diagnosis of Medullary Thyroid Cancer LIU Qian-hui, NIE Xin, HE Yong, YIN Meng-ting, LI Gui-xing[△]. Department of Laboratory Medicine, West China Hospital, Sichuan University, Chengdu 610041, China

[△] Corresponding author, E-mail: liguixing27@163.com

【Abstract】 Objective To analyze the efficacy of using baseline calcitonin (bCtn) for auxiliary diagnosis of medullary thyroid cancer (MTC) in the hypercalcitoninemic population with thyroid nodules and to explore the relationship between preoperative levels of bCtn and carcinoembryonic antigen (CEA) and MTC staging. **Methods** The clinical, pathological, imaging, and lab test data of 58 MTC patients and 84 non-MTC patients were retrospectively reviewed in the study. The patients were hospitalized at West China Hospital, Sichuan University between 2011 and 2020. Receiver operating characteristic (ROC) curves were constructed to calculate the MTC diagnostic efficacy of bCtn and CEA. The differences in the preoperative bCtn and CEA levels of MTC patients with different primary tumor sites and regional lymph node involvement were compared. **Results** The bCtn cutoff values were 31.54 pg/mL for men and 22.60 pg/mL for women for diagnosing MTC in the hypercalcitoninemic population with thyroid nodules. There were statistical differences in preoperative bCtn levels ($H=16.166, P=0.001$) and in preoperative CEA levels ($H=9.447, P=0.024$) in MTC patients of different T stages. There were statistical differences in preoperative bCtn levels ($H=7.919, P=0.019$) and in preoperative CEA levels ($H=7.934, P=0.019$) in MTC patients of different N stages. **Conclusion** The best bCtn cutoff values for the diagnosis of MTC in the hypercalcitoninemic population with thyroid nodules and are 31.54 pg/mL for men and 22.60 pg/mL for women.

【Key words】 Medullary thyroid cancer Diagnosis biomarkers Calcitonin Carcinoembryonic antigen

甲状腺癌(thyroid cancer, TC)是最常见的内分泌恶性肿瘤,主要分为分化型甲状腺癌(differentiated thyroid cancer, DTC)、甲状腺髓样癌(medullary thyroid cancer, MTC)和甲状腺未分化癌。DTC起源于甲状腺滤泡上皮细胞,发病率最高,约占甲状腺恶性肿瘤的90%。MTC起源于甲状腺滤泡旁细胞,约占1%~2%^[1]。MTC发病率较低,但预后较DTC差,占有甲状腺癌相关死亡率的8%~13%^[2-3]。同时, MTC缺乏像DTC一样有效的治疗手段,

¹³¹I放射治疗对MTC的效果非常有限^[4],手术是其主要治疗方法,早期手术并完全切除肿瘤组织(包括甲状腺切除术和颈部淋巴结清扫手术)可使MTC患者获得治愈的可能^[5],因此MTC的早期诊断具有重要意义。MTC常用的检查手段有甲状腺超声、细针穿刺活检(fine needle aspiration, FNA)、血清肿瘤标志物检测和病理组织检查,超声检查对甲状腺结节的良恶性辨识度较好,但特异性尚有提升的空间;FNA由于取材方法的局限性,假阴性率较高,只能检测到约一半的MTC病灶^[6],辅助以FNA洗脱液降钙素检查可以提高检测效率。

[△] 通信作者, E-mail: liguixing27@163.com

降钙素(calcitonin, Ctn)是一种由甲状腺滤泡旁细胞分泌的32个氨基酸组成的多肽激素,是MTC的主要肿瘤标志物。绝大多数MTC患者血清Ctn升高,不分泌Ctn的MTC的患病率仅为0.83%^[7],血清Ctn的测定使MTC的诊断率增加了3倍^[8]。除了临床常用的基础血清Ctn(baseline calcitonin, bCtn)外,Ctn激发试验也曾用于MTC的诊断,但由于注射激发剂五肽胃泌素或钙剂可能导致不良反应^[9],且相关研究表明激发态Ctn并未提高Ctn对MTC的诊断准确性^[10],反而导致较高的假阳性率^[11],因此Ctn激发试验未成为常规检查项目。目前使用血清bCtn筛查MTC的主要问题在于:①MTC在所有甲状腺结节患者中发病率极低,导致bCtn对MTC的阳性预测率偏低^[12];②由于人种和实验室使用的仪器试剂的差异,无法统一确定bCtn诊断MTC的截断值;③除了MTC,较多混杂因素也可能导致血清bCtn水平轻到中度升高^[13],如非MTC的甲状腺疾病[自身免疫性甲状腺炎、甲状腺乳头状癌(papillary thyroid cancer, PTC)和C细胞增生],非甲状腺疾病(脓毒症、普通炎症、慢性肾功能衰竭和神经内分泌肿瘤),而年龄、体质量指数和吸烟情况可以影响Ctn水平。因此提高血清bCtn对MTC的辅助诊断效率、科学划定诊断截断值是一个关键问题,而目前还没有针对中国人群的相关研究。本研究基于四川大学华西医院近10年MTC患者和近5年伴有高降钙素血症的非MTC甲状腺结节患者的临床数据进行分析,欲确定最佳bCtn截断值,以提高MTC的诊断效率,为临床医生提供更加科学的诊断依据,避免误诊漏诊和过度医疗。

1 对象与方法

1.1 研究对象

纳入2011年1月-2020年9月于四川大学华西医院就诊,诊断为MTC并行甲状腺手术的所有患者为实验组(MTC组);纳入2016年1月-2020年9月于四川大学华西医院就诊,且伴有高降钙素血症(根据四川大学华西医院实验医学科血清bCtn参考范围上限,至少有一次女性 > 6.40 pg/mL,男性 > 9.52 pg/mL)的非MTC患者为对照组(非MTC组)。实验组排除标准:①术前未检测血清bCtn或癌胚抗原(carcinoembryonic antigen, CEA),或已检测但数据缺失;②缺少术中或术后组织病理报告,无法判断肿瘤原发灶的情况和区域淋巴结受累情况;③曾在其他医院因甲状腺疾病进行过相关手术或治疗。对照组排除标准:①未行甲状腺彩超检查;②甲状腺彩超显示无甲状腺结节;③甲状腺彩超显示有结节,但未行甲状腺切除术,无法通过病理检查定义结节性质;④仅行局部甲状

腺切除术,无法通过病理检查排除未切除甲状腺组织存在微小甲状腺髓样癌可能。最终纳入了58名MTC患者(实验组)和84名非MTC患者(对照组)。本研究为数据回顾性研究,匿名分析,数据采集、数据分析和论文撰写等过程没有暴露患者隐私,符合免除患者知情同意的要求。本研究得到四川大学华西医院生物医学伦理审查委员会批准(2022年审625号)。

1.2 研究方案

收集一般资料:研究对象年龄、性别、既往史、现病史、影像学检查结果(主要为颈部甲状腺彩超)、手术记录(手术方式、术中病理组织检查报告)、术后病理组织检查报告、术前血清学检查结果[bCtn、CEA、促甲状腺激素(thyroid stimulating hormone, TSH)、游离三碘甲状腺原氨酸(free triiodothyronine, FT3)、游离甲状腺素(free thyroxine, FT4)、抗甲状腺球蛋白抗体(thyroglobulin antibody, TgAb)、抗甲状腺过氧化物酶抗体(thyroid peroxidase antibody, TPOAb)]。MTC和PTC肿瘤TNM分期根据美国肿瘤联合会(AJCC)第8版癌症分期系统^[14]。

1.3 仪器和试剂

主要研究指标血清bCtn和CEA采用罗氏电化学发光分析仪(e801和e601)及配套的检测试剂盒进行检测,检测范围分别为 $0.50 \sim 2000.00$ pg/mL和 $0.30 \sim 1000.00$ ng/mL,在临床医师提出需求的情况下,bCtn和CEA可分别进行100倍和50倍稀释,检测上限分别提升为 $200\,000.00$ pg/mL和 $50\,000.00$ ng/mL。颈部甲状腺彩超检查采用GE公司LOGIQ9和PHILIPS公司IU22彩色超声诊断仪,探头频率为 $5 \sim 12$ MHz。

1.4 统计学方法

计量资料采用K-S正态性检验方法验证数据是否呈正态分布。呈正态分布的计量资料用 $\bar{x} \pm s$ 表示,两组组间比较采用 t 检验;非正态分布的计量资料采用中位数(最小值~最大值)表示,两组组间比较采用曼-惠特尼 U 检验,比较3组或3组以上的差异用K-W检验。计数资料用频数或率表示,比较采用卡方检验或Fisher确切概率法。绘制ROC曲线评估血清bCtn、CEA诊断效能并以约登指数最大确定截断值。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 临床资料及血清学指标

MTC组和非MTC组人口统计学资料、临床资料及术前血清学指标见表1。两组性别比差异无统计学意义。MTC组平均年龄高于非MTC组($P < 0.001$)。MTC组2例患者行单侧甲状腺切除术+颈部中央区淋巴结清扫+颈侧

表 1 临床资料及术前血清学指标
Table 1 Clinical data and preoperative serum biomarkers

Factor	MTC group (n=58)	non-MTC group (n=84)	Statistic	P
Male/case (%)	22 (37.93)	44 (52.38)	$\chi^2=2.88$	0.090
Age/yr.	47.00±12.20	38.80±12.10	t=3.91	<0.001
Surgery/case			— ^a	<0.001
Unilateral thyroidectomy+central and lateral neck lymph node dissection	2	0		
Total thyroidectomy	0	4		
Total thyroidectomy+central neck lymph node dissection	7	62		
Total thyroidectomy+central and lateral neck lymph node dissection	49	18		
Histology/case			— ^a	<0.001
MTC	58	0		
PTC	0	80		
Nodular goiter	0	4		
Primary tumor size/cm, median (range)	1.50 (0.30-6.50)	1.00 (0.20-4.70) ^b	z=-3.51	<0.001
Bilateral tumor/case (%)	11 (18.97)	27 (33.75) ^b	$\chi^2=3.68$	0.055
Multifocal tumor/case (%)	16 (27.59)	40 (50.00) ^b	$\chi^2=7.01$	0.008
Tumor stage/case (%)			$\chi^2=11.28$	0.010
T1	28 (48.48)	60 (75.00) ^b		
T2	12 (20.69)	6 (7.50) ^b		
T3	11 (18.97)	10 (12.50) ^b		
T4	7 (12.07)	4 (5.00) ^b		
Node stage/case (%)			— ^a	<0.001
N0	20 (34.48)	30 (37.50) ^b		
N1a	6 (10.34)	34 (42.50) ^b		
N1b	31 (53.45)	16 (20.00) ^b		
Nx	1 (1.72)	0 (0.00) ^b		
Metastasis stage/case (%)				
M0	50 (86.21)	79 (98.75) ^b	— ^a	0.003
M1	2 (3.45)	1 (1.25) ^b		
Mx	6 (10.34)	0 (0.00) ^b		
Preoperative serum biomarkers (median [range])				
bCtn/(pg/mL)	743.00 (10.50-4290.00)	10.40 (6.51-59.90)	z=-9.98	<0.001
CEA/(ng/mL)	24.09 (0.78-326.20)	1.74 (0.46-6.73)	z=-8.62	<0.001
TSH/(μIU/mL)	2.32 (0.70-8.04)	2.25 (0.01-8.08)	z=-0.58	0.564
FT3/(pmol/L)	4.84 (3.54-14.60)	5.10 (3.81-7.77)	z=-1.96	0.051
FT4/(pmol/L)	16.42 (12.75-22.77)	17.56 (8.85-22.14)	z=-1.54	0.123
TgAb/(IU/mL)	10.17 (10.00-480.90)	11.75 (10.00-1172.00)	z=-1.77	0.078
TPOAb/(IU/mL)	10.18 (5.00-38.24)	12.49 (5.00-600.00)	z=-3.05	0.002

^a Fisher's exact test showed no statistical value. ^b Statistics of primary tumor size, bilateral tumor, multifocal tumor, and TNM staging were performed for 80 PTC patients in the non-MTC group.

区功能性/选择性淋巴结清扫, 7例患者行甲状腺全切术+颈部中央区淋巴结清扫, 49例患者行甲状腺全切

术+颈部中央区淋巴结清扫+颈侧区功能性/选择性淋巴结清扫; 非MTC组4例患者行甲状腺全切术, 62例患者行

甲状腺全切术+颈部中央区淋巴结清扫, 18例患者行甲状腺全切术+颈部中央区淋巴结清扫+颈侧区功能性/选择性淋巴结清扫, 两组患者手术方式差异具有统计学意义 ($P < 0.001$)。非MTC组中有 80例患者病理类型为PTC, 4例患者为结节性甲状腺肿。MTC组肿瘤最大直径高于非MTC组 ($P < 0.001$)。MTC组中甲状腺双侧肿瘤占比与非MTC组差异无统计学意义。MTC组多发肿瘤占比低于非MTC组 ($P < 0.05$)。MTC组和非MTC组TNM分期差异均有统计学意义 ($P < 0.05$)。术前血清学指标中, MTC组中位bCtn、CEA水平高于非MTC组, MTC组中位TPOAb水平低于非MTC组 ($P < 0.05$); 两组间TSH、FT3、FT4和TgAb水平差异均无统计学意义。

2.2 MTC组和非MTC组术前血清bCtn和CEA水平比较

见图1。由于男性和女性血清基础bCtn的参考范围不同, 故进一步将研究对象以性别为依据进行分组, 比较MTC组和非MTC组术前血清bCtn水平的差异。MTC组男性术前血清bCtn中位水平 (897.00 pg/mL), 高于非MTC组男性bCtn中位水平 (11.64 pg/mL), 差异有统计学意义 ($z = -6.06, P < 0.001$); MTC组女性术前血清bCtn中位

水平 (774.25 pg/mL), 高于非MTC组女性bCtn中位水平 (7.75 pg/mL), 差异有统计学意义 ($z = -7.46, P < 0.001$)。男性和女性血清CEA的参考范围相同, 故未按照性别分组。MTC组术前血清CEA水平高于non-MTC组CEA中位水平, 差异有统计学意义 ($z = -8.67, P < 0.001$)。

2.3 血清bCtn和CEA水平对MTC的诊断效能

分别对男性和女性研究对象绘制ROC曲线评估术前血清bCtn水平对MTC的诊断价值(图2A、2B), 对所有研究对象绘制ROC曲线评估术前血清CEA水平对MTC的诊断价值(图2C)。评估bCtn对MTC的诊断价值, 男性ROC曲线下面积(AUC)为0.960(95%CI: 0.895 ~ 1.000), 女性AUC为0.998(95%CI: 0.993 ~ 1.000)。截断值取31.54 pg/mL时, bCtn预测男性MTC的敏感性和特异性分别为90.90%和100.00%, 阳性预测值(PPV)和阴性预测值(NPV)分别为100.00%和95.65%; 截断值为22.60 pg/mL时, bCtn预测女性MTC的敏感性和特异性分别为100.00%和97.50%, PPV和NPV分别为97.30%和100.00%。评估CEA对MTC的诊断价值, CEA的AUC为0.930(95%CI: 0.877 ~ 0.983), 截断值为4.36 ng/mL时, CEA预测MTC的

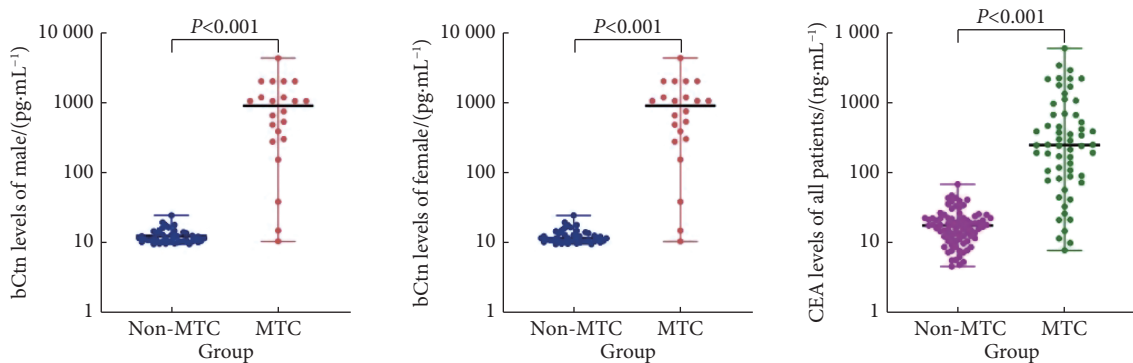


图 1 MTC组和非MTC组术前血清基础降钙素和癌胚抗原水平

Fig 1 Preoperative bCtn and CEA levels of the MTC group and the non-MTC group

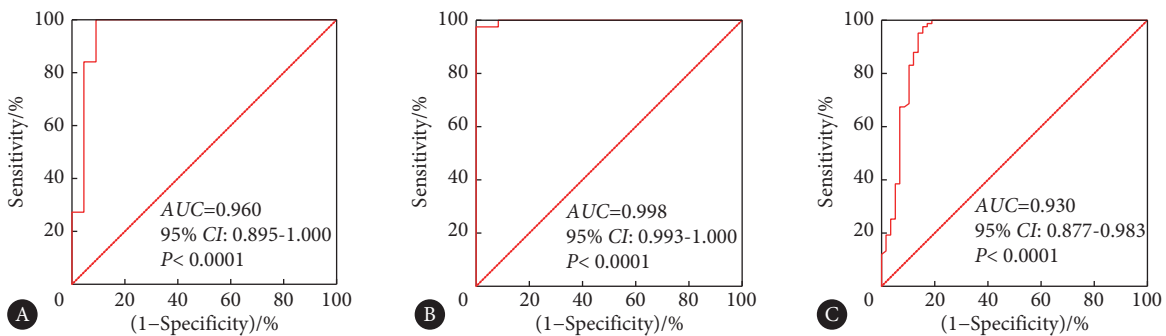


图 2 血清基础降钙素和癌胚抗原对MTC诊断效能的ROC曲线

Fig 2 ROC curves of bCtn and CAE

A: The cut-off value of bCtn to diagnose MTC for males was 31.54 pg/mL, with 90.90% sensitivity, 100.00% specificity, 100.00% PPV, and 95.65% NPV; B: the cut-off value of bCtn to diagnose MTC for females was 22.60 pg/mL, with 100.00% sensitivity, 97.50% specificity, 97.30% PPV, and 100.00% NPV; C: the cut-off value of CEA to diagnose MTC was 4.36 ng/mL, with 84.50% sensitivity, 97.60% specificity, 96.08% PPV, and 90.00% NPV.

敏感性和特异性分别为84.50%和97.60%, PPV和NPV分别为96.08%和90.00%。从AUC看, bCtn对男性MTC的诊断效能和CEA对MTC的诊断效能的差异无统计学意义($Z=0.702, P=0.058$); bCtn对女性MTC的诊断效能高于CEA对MTC的诊断效能, 差异有统计学意义($Z=2.578, P<0.001$)。

2.4 不同肿瘤分期的MTC患者术前血清bCtn和CEA水平

根据MTC患者肿瘤原发灶的情况和区域淋巴结受累情况进行分组, 组间比较术前血清bCtn和CEA水平差异。结果(图3)显示, 不同肿瘤分期的MTC患者术前bCtn水平差异存在统计学意义($H=16.166, P=0.001$), T1与T2、T1与T3术前bCtn水平差异存在统计学意义

($P=0.006, P=0.045$), 其他各组之间的术前bCtn水平差异无统计学意义。不同肿瘤分期的MTC患者术前CEA水平差异有统计学意义($H=9.447, P=0.024$), T1与T2术前CEA水平差异存在统计学意义($P=0.032$), 其他各组之间的术前CEA水平差异无统计学意义。不同淋巴结受累区域的MTC患者术前bCtn水平差异存在统计学意义($H=7.919, P=0.019$), N0与N1b术前bCtn水平差异存在统计学意义($P=0.024$), 其他各组之间的术前bCtn水平差异无统计学意义。三组N分期的MTC患者术前CEA水平差异存在统计学意义($H=7.934, P=0.019$), N0与N1b术前CEA水平差异存在统计学意义($P=0.046$), 其他各组之间的术前CEA水平差异无统计学意义。

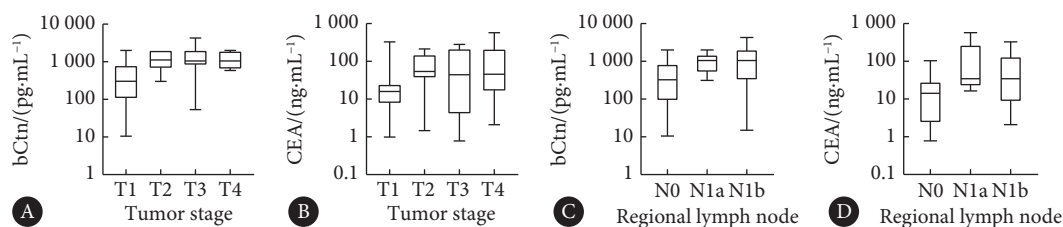


图3 不同T、N分期的MTC患者术前血清bCtn、CEA水平

Fig 3 Preoperative bCtn and CEA levels of MTC patients with different TN stages

A: bCtn level of patients of different tumor stages; B: CEA level of patients of different tumor stages; C: bCtn level of patients with different regional lymph node stages; D: CEA level of patients with different regional lymph node stages.

3 讨论

Ctn通常被认为是从甲状腺结节患者中诊断MTC的敏感肿瘤标志物, 有助于MTC的早期诊断、提高患者预后^[15]。除MTC外, ELISEI报道^[16]的可导致血清bCtn升高的疾病还有非MTC的甲状腺疾病(甲状腺C细胞增生病变、微小乳头状甲状腺癌、淋巴细胞性甲状腺炎), 小细胞肺癌, 各种神经内分泌肿瘤, 慢性肾衰竭, 恶性贫血, 佐林格综合征和胰腺炎。甲状腺滤泡旁细胞(C细胞)的肿瘤性增生主要为MTC和C细胞增生^[17], C细胞增生病变也会导致血清降钙素水平升高。C细胞增生病变的发病率较低, 术前诊断较为困难, 往往通过术后病理活检确认病因^[18]。本研究纳入的对照组中, 通过术后病理活检, 仅发现1例乳头状甲状腺恶性肿瘤(PTC)患者合并C细胞增生性病变。PTC导致血清bCtn升高可能是由于PTC肿瘤释放了对甲状腺滤泡旁细胞具有旁分泌刺激作用的物质, 进而提高了血清bCtn水平^[19]。淋巴细胞性甲状腺炎导致血清bCtn升高可能是由于淋巴细胞浸润甲状腺组织引起非特异性甲状腺滤泡旁细胞损伤, 导致Ctn的释放入血^[20]。慢性肾衰竭导致血清bCtn升高的机制尚不完全清楚, 有假说认为是由于肾功能衰竭引起体内矿物质代谢紊乱, 导

致甲状腺滤泡旁细胞反应性地分泌Ctn到外周血中^[21]。MTC是一种甲状腺神经内分泌肿瘤, 据报道其他神经内分泌肿瘤(尤其是前肠起源的神经内分泌肿瘤)患者血清bCtn也会升高^[22]。因此, 需对临床上血清bCtn升高的病因进行严格的鉴别诊断, 避免误诊和过度医疗。由于MTC最常见的临床表现为甲状腺结节, 所以本文聚焦于MTC患者与非MTC但伴有高降钙素血症的甲状腺结节患者的鉴别诊断, 为了排除非MTC组中微小甲状腺髓样癌病灶的存在, 本文排除了未进行甲状腺全切手术的非MTC患者。

通过比较MTC组和非MTC组的临床、病理和血清学资料发现, MTC组的平均年龄、肿瘤最大直径中位水平大于非MTC组, TNM分期较非MTC组更靠后, 手术淋巴结清扫的范围较非MTC组广, 非MTC组中绝大多数患者为PTC, 这些结果符合MTC较PTC预后差的现象。MTC组术前血清bCtn和CEA水平高于非MTC组, 通过ROC曲线分析bCtn和CEA对MTC的诊断效能, 由于男性的甲状腺滤泡旁细胞数量是女性的两倍, 所以男性血清bCtn水平通常高于女性, 故分别对男性和女性绘制ROC曲线。男性血清bCtn最佳截断值为31.54 pg/mL, 女性血清bCtn最佳截断值为22.60 pg/mL; CEA最佳截断值为

4.36 ng/mL。bCtn对女性MTC的诊断效能优于CEA对MTC的诊断效能且差异有统计学意义($P < 0.001$), bCtn对男性MTC的诊断效能优于CEA对MTC的诊断效能, 但差异无统计学意义($P = 0.058$)。bCtn比CEA对MTC更具有诊断特异性, 这与甲状腺滤泡旁细胞特异性分泌Ctn有关, 而CEA是一种非MTC特异的广谱肿瘤标志物, 在大肠癌、胰腺癌、胃癌、小细胞肺癌、乳腺癌等肿瘤患者外周血中均可升高, 一项比较Ctn、降钙素原、嗜铬粒蛋白A和CEA对MTC诊断价值的研究表明, CEA的诊断价值远低于其他标记物, 即使在晚期转移的MTC患者中CEA也可能在正常范围内^[23]。本研究报道的血清bCtn截断值与其他研究报告的bCtn截断值具有可比性^[24-27]。

本研究发现, 肿瘤原发灶分期为T2和T3的MTC患者术前血清bCtn水平高于分期为T1的MTC患者($P < 0.05$), 肿瘤原发灶分期为T2的MTC患者术前血清CEA水平高于分期为T1的MTC患者($P < 0.05$), 区域淋巴结受累分期为N1b的MTC患者术前血清bCtn、CEA水平高于分期为N0的MTC患者($P < 0.05$)。说明高水平的术前血清bCtn和CEA水平与较晚的T、N分期有关。TNM分期往往与肿瘤患者的预后相关, 因此认为术前血清bCtn和CEA水平对MTC患者预后具有一定的提示作用。PARK等^[28]在一项针对170名MTC患者的回顾性研究中发现, 术前血清Ctn水平与主要肿瘤最大径($r = 0.744, P < 0.001$)、淋巴结转移数量($r = 0.537, P < 0.001$)呈正相关。有的研究将bCtn与CEA的预后价值进行比较, 发现CEA在某些情况下对疾病进展的预测效能更好: CHEN等^[29]报道了一例MTC患者在甲状腺全切和中央淋巴结清扫术后血清CEA水平持续升高, 而bCtn值正常; MEIJER等^[30]的研究表明CEA倍增时间对MTC复发和死亡的预测价值高于bCtn倍增时间。

本研究的局限性在于: 当血清bCtn水平超过本实验室的检测上限2 000.00 pg/mL, 而临床医生又未提出稀释测量的要求时, 结果报告为 $> 2 000.00$ pg/mL, 为了便于统计均将其按照2 000.00 pg/mL处理, 这对比较不同T、N分期的MTC患者术前bCtn水平差异有一定影响, 但对bCtn诊断截断值的确定没有影响; 其次, 由于MTC的发病率很低, 无法在本院找到合适的验证组来进行数据验证, 后期课题组计划与其他医疗中心合作, 收集更多的MTC和高降钙素血症患者的临床数据进行结果验证。

* * *

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

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. *Thyroid*, 2015, 25(6): 567-610. doi: 10.1089/thy.2014.0335.
- [2] KEBEBEW E, ITUARTE P H, SIPERSTEIN A E, *et al*. Medullary thyroid carcinoma: clinical characteristics, treatment, prognostic factors, and a comparison of staging systems. *Cancer*, 2000, 88(5): 1139-1148. doi: 10.1002/(SICI)1097-0142(20000301)88:5<1139::AID-CNCR26>3.0.CO;2-Z.
- [3] ROMAN S, LIN R, SOSA J A. Prognosis of medullary thyroid carcinoma: demographic, clinical, and pathologic predictors of survival in 1252 cases. *Cancer*, 2006, 107(9): 2134-2142. doi: 10.1002/cncr.22244.
- [4] MESSINA M, ROBINSON B G. Technology insight: gene therapy and its potential role in the treatment of medullary thyroid carcinoma. *Nat Clin Pract Endocrinol Metab*, 2007, 3(3): 290-301. doi: 10.1038/ncpendmet0420.
- [5] CEOLIN L, DUVAL M A D S, BENINI A F, *et al*. Medullary thyroid carcinoma beyond surgery: advances, challenges, and perspectives. *Endocr Relat Cancer*, 2019, 26(9): R499-R518. doi: 10.1530/ERC-18-0574.
- [6] TRIMBOLI P, TREGLIA G, GUIDOBALDI L, *et al*. Detection rate of FNA cytology in medullary thyroid carcinoma: a meta-analysis. *Clin Endocrinol*, 2015, 82(2): 280-285. doi: 10.1111/cen.12563.
- [7] FRANK-RAUE K, MACHENS A, LEIDIG-BRUCKNER G, *et al*. Prevalence and clinical spectrum of nonsecretory medullary thyroid carcinoma in a series of 839 patients with sporadic medullary thyroid carcinoma. *Thyroid*, 2013, 23(3): 294-300. doi: 10.1089/thy.2012.0236.
- [8] HERRMANN B L, SCHMID K W, GOERGES R, *et al*. Calcitonin screening and pentagastrin testing: predictive value for the diagnosis of medullary carcinoma in nodular thyroid disease. *Eur J Endocrinol*, 2010, 162(6): 1141-1145. doi: 10.1530/EJE-10-0111.
- [9] 关海霞, 邝建. 血清降钙素在甲状腺髓样癌全程管理中意义与应用. *中国实用外科杂志*, 2020, 40(9): 1039-1042. doi: 10.19538/j.cjps.issn1005-2208.2020.09.07.
- [10] NIEDERLE M B, SCHEUBA C, RISS P, *et al*. Early diagnosis of medullary thyroid cancer: are calcitonin stimulation tests still indicated in the era of highly sensitive calcitonin immunoassays? *Thyroid*, 2020, 30(7): 974-984. doi: 10.1089/thy.2019.0785.
- [11] ROSARIO P W, CALSOLARI M R. Usefulness of serum calcitonin in patients without a suspicious history of medullary thyroid carcinoma and with thyroid nodules without an indication for fine-needle aspiration or with benign cytology. *Horm Metab Res*, 2016, 48(6): 372-376. doi: 10.1055/s-0042-107246.
- [12] VERBEEK H H, De GROOT J W B, SLUITER W J, *et al*. Calcitonin testing for detection of medullary thyroid cancer in people with thyroid nodules. *Cochrane Database Syst Rev*, 2020, 3(3): 1-98. doi: 10.1002/14651858.CD010159.pub2.
- [13] GIANNETTA E, GUARNOTTA V, ALTIERI B, *et al*. Endocrine tumours: calcitonin in thyroid and extra-thyroid neuroendocrine

- neoplasms: the two-faced Janus. *Eur J Endocrinol*, 2020, 183(6): R197–R215. doi: 10.1530/EJE-20-0506.
- [14] AMIN M B, EDGE S B, GREENE F L, *et al.* eds. *AJCC Cancer Staging Manual*. 8th ed. New York: Springer, 2017: 873–901.
- [15] BAE Y J, SCHAAB M, KRATZSCH J. Calcitonin as biomarker for the medullary thyroid carcinoma. *Recent Results Cancer Res*, 2015, 204: 117–137. doi: 10.1007/978-3-319-22542-5_5.
- [16] ELISEI R. Routine serum calcitonin measurement in the evaluation of thyroid nodules. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*, 2008, 22(6): 941–953. doi: 10.1016/j.beem.2008.09.008.
- [17] COSTANTE G, DURANTE C, FRANCIS Z, *et al.* Determination of calcitonin levels in C-cell disease: clinical interest and potential pitfalls. *Nat Clin Pract Endocrinol Metab*, 2009, 5(1): 35–44. doi: 10.1038/ncpendmet1023.
- [18] COSTANTE G, MERINGOLO D. Calcitonin as a biomarker of C cell disease: recent achievements and current challenges. *Endocrine*, 2020, 67(2): 273–280. doi: 10.1007/s12020-019-02183-6.
- [19] TOLEDO S P, LOURENÇO D M, Jr, SANTOS M A, *et al.* Hypercalcitoninemia is not pathognomonic of medullary thyroid carcinoma. *Clinics (Sao Paulo)*, 2009, 64(7): 699–706. doi: 10.1590/S1807-59322009000700015.
- [20] UNLUHIZARCI K, AKGUN H, OZ B, *et al.* Patients with papillary thyroid carcinoma associated with high stimulated serum calcitonin levels. *Endocrinol Diabetes Metab Case Rep*, 2017, 2017(1): 1–4. doi: 10.1530/EDM-17-0085.
- [21] THIEM U, MARCULESCU R, CEJKA D, *et al.* Low-dose calcium versus pentagastrin for stimulation of calcitonin in chronic hemodialysis patients: a pilot study. *J Clin Endocrinol Metab*, 2014, 99(12): 4704–4711. doi: 10.1210/jc.2014-1869.
- [22] NOZIÈRES C, CHARDON L, GOICHOT B, *et al.* Neuroendocrine tumors producing calcitonin: characteristics, prognosis and potential interest of calcitonin monitoring during follow-up. *Eur J Endocrinol*, 2016, 174(3): 335–341. doi: 10.1530/EJE-15-0917.
- [23] WOLIŃSKI K, KAZNOWSKI J, KLIMOWICZ A, *et al.* Diagnostic value of selected biochemical markers in the detection of recurrence of medullary thyroid cancer--comparison of calcitonin, procalcitonin, chromogranin A, and carcinoembryonic antigen. *Endokrynol Pol*, 2017, 68(4): 434–437. doi: 10.5603/EP.a2017.0038.
- [24] MIAN C, PERRINO M, COLOMBO C, *et al.* Refining calcium test for the diagnosis of medullary thyroid cancer: cutoffs, procedures, and safety. *J Clin Endocrinol Metab*, 2014, 99(5): 1656–1664. doi: 10.1210/jc.2013-4088.
- [25] ALLELEIN S, EHLERS M, MORNEAU C, *et al.* Measurement of basal serum calcitonin for the diagnosis of medullary thyroid cancer. *Horm Metab Res*, 2018, 50(1): 23–28. doi: 10.1055/s-0043-122237.
- [26] COLOMBO C, VERGA U, MIAN C, *et al.* Comparison of calcium and pentagastrin tests for the diagnosis and follow-up of medullary thyroid cancer. *J Clin Endocrinol Metab*, 2012, 97(3): 905–913. doi: 10.1210/jc.2011-2033.
- [27] FUGAZZOLA L, Di STEFANO M, CENSI S, *et al.* Basal and stimulated calcitonin for the diagnosis of medullary thyroid cancer: updated thresholds and safety assessment. *J Endocrinol Invest*, 2021, 44(3): 587–597. doi: 10.1007/s40618-020-01356-9.
- [28] PARK H, PARK J, CHOI M S, *et al.* Preoperative serum calcitonin and its correlation with extent of lymph node metastasis in medullary thyroid carcinoma. *Cancers (Basel)*, 2020, 12(10): 1–12. doi: 10.3390/cancers12102894.
- [29] CHEN L, ZHAO K, LI F, *et al.* Medullary thyroid carcinoma with elevated serum cea and normal serum calcitonin after surgery: a case report and literature review. *Front Oncol*, 2020, 10: 1–17. doi: 10.3389/fonc.2020.00001.
- [30] MEIJER J A, Le CESSIE S, Van Den HOUT W B, *et al.* Calcitonin and carcinoembryonic antigen doubling times as prognostic factors in medullary thyroid carcinoma: a structured meta-analysis. *Clin Endocrinol (Oxf)*, 2010, 72(4): 534–542. doi: 10.1111/j.1365-2265.2009.03666.x.

(2022 - 03 - 08收稿, 2022 - 12 - 08修回)

编辑 汤洁

