

甲状腺髓样癌患者手术治疗前、后血清降钙素比值对其预后评估的分析

时琳琳^{1,2}, 赵辉³, 许洁⁴, 张珂², 林湘峰², 杨晓晴^{1,2}, 徐汝中^{1,2}, 郑海涛^{1,2*}

¹青岛大学, 山东 青岛

²青岛大学附属烟台毓璜顶医院甲状腺外科, 山东 烟台

³聊城市人民医院, 山东 聊城

⁴青岛大学附属烟台毓璜顶医院临床营养科, 山东 烟台

收稿日期: 2021年11月23日; 录用日期: 2021年12月13日; 发布日期: 2021年12月28日

摘要

目的: 探讨甲状腺髓样癌患者手术治疗前、后血清降钙素比值对其预后评估的价值。方法: 回顾性分析2017年10月~2020年6月因甲状腺结节就诊于青岛大学附属烟台毓璜顶医院甲状腺外科并行外科手术治疗的34例患者资料。所有患者手术前1天行血清降钙素检测, 术后第3天复测。34例患者术后均有石蜡病理证实为甲状腺髓样癌。计算手术治疗前、后血清降钙素比值, 分析其与患者性别、年龄、肿瘤大小、临床分期、有无包膜侵犯及淋巴结转移是否存在相关性, 探讨其对甲状腺髓样癌患者预后的评估价值。结果: 依据手术治疗前、后降钙素不同比值病所含病例数所占比例大小, 选取比值50为界定值。通过Fisher确切概率法分析手术治疗前、后血清降钙素比值 ≥ 50 与肿瘤大小及淋巴结转移存在明显相关性($P < 0.05$); 而与患者性别、年龄, 肿瘤有无包膜侵犯及临床分期无关($P > 0.05$)。结论: 手术治疗前、后降钙素比值 ≥ 50 与肿瘤大小和淋巴结是否转移有关, 提示血清降钙素比值可对手术治疗后甲状腺髓样癌患者预后进行初步评估, 为预后较差的甲状腺髓样癌患者在手术治疗后进行早期干预或制定更为积极的随访提供了理论依据。

关键词

甲状腺髓样癌, 降钙素, 临床病理特征, 预后

Analysis of Serum Calcitonin Ratio before and after Operation in Patients with Medullary Thyroid Carcinoma on Its Prognosis Evaluation

*通讯作者。

文章引用: 时琳琳, 赵辉, 许洁, 张珂, 林湘峰, 杨晓晴, 徐汝中, 郑海涛. 甲状腺髓样癌患者手术治疗前、后血清降钙素比值对其预后评估的分析[J]. 临床医学进展, 2021, 11(12): 6000-6006. DOI: 10.12677/acm.2021.1112889

Linlin Shi^{1,2}, Hui Zhao³, Jie Xu⁴, Ke Zhang², Xiangfeng Lin², Xiaoqing Yang^{1,2},
Ruzhong Xu^{1,2}, Haitao Zheng^{1,2*}

¹Qingdao University, Qingdao Shandong

²Department of Thyroid Surgery, Yantai Yuhuangding Hospital Affiliated to Qingdao University, Yantai Shandong

³Liaocheng People's Hospital, Liaocheng Shandong

⁴Department of Clinical Nutrition, Yantai Yuhuangding Hospital Affiliated to Qingdao University, Yantai Shandong

Received: Nov. 23rd, 2021; accepted: Dec. 13th, 2021; published: Dec. 28th, 2021

Abstract

Objective: To evaluate the prognostic value of serum calcitonin ratio before and after surgical treatment in patients with medullary thyroid carcinoma. **Methods:** A retrospective analysis of the data of 34 patients who were treated with thyroid surgery, Yantai Yuhuangding Hospital of Medical College of Qingdao University due to thyroid nodules from October 2017 to June 2020. All patients were tested for serum calcitonin 1 day before surgery, and rechecked for serum calcitonin 3 days after surgery. 34 patients had clear paraffin pathology confirmed as medullary thyroid carcinoma after operation. Calculate the ratio of serum calcitonin before and after surgery, analyze its relationship with the patient's gender, age, tumor diameter, capsule invasion, lymph node metastasis, and clinical stage of the tumor, and explore its prognostic value for patients with medullary thyroid cancer. **Results:** According to the proportion of different ratios of calcitonin in patients before and after surgical treatment, the ratio 50 was selected as the limit value. The Fisher's exact probability method was used to analyze the serum calcitonin ratio ≥ 50 before and after surgery, which was significantly statistically significant with tumor size and lymph node metastasis ($P < 0.05$); it was not statistically significant with gender, age, capsule invasion and clinical stage ($P > 0.05$). **Conclusion:** The calcitonin ratio ≥ 50 before and after surgery is related to tumor size and lymph node metastasis, suggesting that the serum calcitonin ratio can be used for preliminary assessment of the prognosis of patients with medullary thyroid cancer after surgery, and it provides a theoretical basis for early intervention or more active follow-up after surgical treatment for patients with medullary thyroid carcinoma with poor prognosis.

Keywords

Medullary Thyroid Carcinoma, Calcitonin, Clinicopathological Characteristics, Prognosis

Copyright © 2021 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

甲状腺髓样癌(MTC)也被称作为C细胞癌,是一种恶性程度中等的神经内分泌肿瘤。有研究[1]表明,在甲状腺恶性肿瘤中,其所占比例约为5%。降钙素(calcitonin, Ctn)由滤泡旁C细胞分泌,作为MTC的一种特异性标志物,在检测和诊断MTC复发方面有重要的作用[2]。此外,血清Ctn值也可用于手术治疗前对MTC患者进行危险分级进而为手术方式的选择提供参考,也为手术治疗后病灶是否完全被切除做出初步判断。能否根据MTC患者手术治疗前后血清Ctn比值对其预后进行评估,目前并无相关报道。本

文通过分析 34 例 MTC 患者手术治疗前、后血清 Ctn 的比值与其临床病理特征的关系, 来进一步探讨该比值对 MTC 患者预后评估的价值。

2. 资料与方法

2.1. 临床资料

回顾性分析青岛大学附属烟台毓璜顶医院甲状腺外科 2017 年 10 月至 2020 年 6 月收治且临床病理资料完整并经石蜡病理确诊的 MTC 患者 34 例, 患者年龄 29~74 岁, 中位年龄 59 岁。所有患者均否认家族史、遗传史, 未接触相关放射史, 无其他甲状腺相关疾病, 34 例患者手术治疗前未均进行放射治疗、化学治疗和免疫治疗。本研究所有数据均经患者本人同意使用。基于美国癌症联合委员会(AJCC)相关标准[3]确定临床分期, 其他临床资料见表 1。

Table 1. The clinical data of 34 patients with MTC

表 1. 34 例 MTC 患者临床资料

临床资料	例数	比例(%)
性别		
男	21	61.76
女	13	38.24
年龄(岁)		
<55	13	38.24
≥55	21	61.76
包膜侵犯		
有	12	35.29
无	22	64.71
肿瘤大小(cm)		
≤2	17	50.00
>2 且≤4	15	44.12
>4	2	5.88
淋巴结转移		
有	26	76.47
无	8	23.53
临床分期		
I	4	11.76
II	4	11.76
III	10	29.41
IV	16	47.07

2.2. 实验室检查

34 例患者术前均行甲状腺功能检查, 发现 1 例伴单纯甲状腺功能亢进, 2 例合并桥本甲状腺炎, 其余患者未见异常。

2.3. Ctn 检测及参考范围

所有患者于手术前 1 天空腹采集外周静脉血行血清 Ctn 检测, 术后第 3 天复测。正常参考值范围为 0~9.52 pg/ml。其中, 血清 Ctn > 2000 pg/mL 的检测值均记作 2000 pg/mL, 血清 Ctn < 0.5 pg/mL 的检测值均记作 0.5 pg/mL。所有检测结果均来自我院检验科。

2.4. 影像学检查

34 例患者中, 术前 30 例行甲状腺增强 CT 检查, 25 例行甲状腺超声检查。发现甲状腺单侧叶肿物 24 例、双侧叶肿物 10 例。发现颈部淋巴结肿大者 19 例, 甲状腺内钙化灶 31 例。

2.5. 手术方法

甲状腺全部切除术切加单侧 VI 区淋巴结清扫术 20 例, 甲状腺全部切除术加双侧 VI 区淋巴结清扫术加单侧侧颈区淋巴结清扫术 10 例, 甲状腺全部切除术加双侧 VI 区淋巴结清扫术加双侧侧颈区淋巴结清扫术 4 例。

2.6. 统计学分析

采用 SPSS26.0 统计软件进行数据分析。基于 Fisher 确切概率法判断手术治疗前、后血清 Ctn 比值与临床病理参数之间的相关性。P < 0.05 表示差异有统计学意义。

3. 结果

3.1. 患者血清 Ctn 检测结果

34 例患者中, 32 例术前血清 Ctn 值高于 9.52 pg/ml, 其中 22 例术后第 3 天血清 Ctn 值仍高于 9.52 pg/ml, 10 例血清 Ctn 值降至正常范围之内; 2 例术前与术后血清 Ctn 值均低于 9.52 pg/ml。计算其比值, 详见表 2。选取 50 为界定值。

Table 2. The ratio of serum calcitonin before and after surgery of 34 patients

表 2. 34 例患者手术治疗前、后血清 Ctn 比值

术前 Ctn/术后 Ctn	例数	比例(%)
<10	8	23.53
≥10	26	76.47
<50	16	47.06
≥50	18	52.94
<100	32	94.12
≥100	2	5.88

3.2. 术后石蜡病理

34 例患者术后石蜡病理证实均为 MTC，单侧叶 MTC 病灶 27 例，双侧叶 MTC 病灶 7 例；26 例证实有颈部淋巴结转移，其中 VI 区淋巴结有转移 14 例，VI 区淋巴结伴侧颈区淋巴结转移 12 例。8 例未见颈部淋巴结转移。

3.3. 手术治疗前后血清 Ctn 比值与临床病理特征之间的关系

通过 Fisher 确切概率法分析手术治疗前、后血清 Ctn 比值在肿瘤大小及淋巴结转移组别中有明显统计学意义($P < 0.05$)；而在患者性别、年龄，肿瘤有无包膜侵犯及临床分期组别中无统计学意义($P > 0.05$)。见表 3。

Table 3. The relationship between the ratio of serum calcitonin and clinico-pathological characteristics

表 3. 血清 Ctn 比值与临床病理特征之间的相关性

组别	术前 Ctn/术后 Ctn		P 值
	<50	≥50	
性别			1.000
男	10	11	
女	6	7	
年龄(岁)			0.725
<55	7	6	
≥55	9	12	
包膜侵犯			0.729
有	5	7	
无	11	11	
肿瘤大小(cm)			0.033
≤2	10	7	
>2 且 ≤4	4	11	
>4	2	0	
淋巴结转移			0.014
有	9	17	
无	7	1	
临床分期			0.432
I	3	1	
II	1	3	
III	6	4	
IV	6	10	

4. 讨论

近年来, 由于生活习惯和工作压力等方面因素的影响, 甲状腺癌的发病率有不断增加的趋势。相关研究发现, MTC 在甲状腺恶性肿瘤中的比例约为 5%, 但其死亡率却占甲状腺癌相关死亡率的 8%~13% [4]。相对于分化型甲状腺癌来说, MTC 对放射碘治疗不敏感, 术后使用甲状腺素片抑制治疗疗效欠佳。另外, MTC 恶性程度较高, 且容易复发和转移, 其远期预后一般不佳。因此, 寻找对 MTC 患者预后评估有价值的参考指标有重要临床意义。目前普遍认为, 患者的年龄和性别、疾病分期、肿瘤大小及有无包膜侵犯、淋巴结转移范围等对疾病预后转归有重要影响[5]。

Ctn 作为由 C 细胞合成分泌的 MTC 的特异性肿瘤细胞标志物, 不仅能在临床中提示 MTC 原发、继发灶的存在, 而且还能反映 MTC 患者存在微癌转移和术后病灶残留。部分研究[6] [7]也明确了术前血清 Ctn 筛查可以作为甲状腺结节患者诊断 MTC 的特异性标志。在此类患者随访中, 主要的检测指标之一就是血清 Ctn, 这对预测复发情况有重要的作用[8]。

血清降钙素倍增时间(calcitonion doubling time, Ct-DT)与 MTC 患者的总生存及实体瘤疗效评价标准进展相关, 被认为是 MTC 总生存的预后观察指标[9]。Barbet 的研究结果表明[10], 对 Ct-DT 在 6 个月以内者而言, 5 年、10 年生存率分别为 25%和 8%, Ct-DT 在 6~24 个月者, 5 年和 10 年生存率分别为 92%和 37%, Ct-DT 超过 2 年者均长期存活。单因素和多因素分析的结果也表明, Ct-DT 是预测 MTC 生存结局的独立预后因子, 而且优于血清癌胚抗原及初始临床 TNM 分期。

术后单纯监测血清 Ctn 指标变化与 Ct-DT 无法早期对 MTC 患者预后进行有效评估, 更无法对预后较差的 MTC 患者进行初步筛选进而对其进行早期干预。因为这两个指标出现异常, 往往预示着 MTC 已出现复发。为早期对 MTC 患者的预后进行判断, 我们选择手术治疗前、后血清 Ctn 比值, 探讨了其与 MTC 临床病理特征之间的关系, 目的是尽早筛选出预后较差的 MTC 患者进而对其进行更加积极的干预措施。本文研究发现, 手术治疗前、后血清 Ctn 比值和肿瘤大小及淋巴结转移存在明显的相关性($P < 0.05$); 而和患者性别、年龄, 肿瘤有无包膜侵犯及临床分期的关系不明显。表明手术治疗前、后血清 Ctn 比值可以在早期初步评估 MTC 患者的预后。

Saltiki K 等研究[11]报道, 血清 Ctn 水平与 MTC 癌灶大小呈正相关, 即血清 Ctn 值越高, 癌灶可能越大; 同时, 血清 Ctn 水平和颈部淋巴结转移可能性存在正相关。Wells SA Jr 等报道[4] [12], 当血清 Ctn 的基础水平(血清 Ctn 的正常范围为低于 10 ng/L) < 20 ng/L 时, 无淋巴结转移的风险; 当血清 Ctn 分别超过 20、50、200、500 ng/L, 预示着出现同侧 VI 区及侧颈区淋巴结、对侧 VI 区淋巴结、对侧颈区及上纵隔淋巴结转移的可能性提高, 对应出现淋巴结侵犯的概率分别为 11%、17%、45%和 59%。然而, 值得注意的一点是, 血清 Ctn 水平增高并不是 MTC 所特有, 血中高钙、高胃泌素或患有其他甲状腺相关疾病如自身免疫性甲状腺炎均可导致血清 Ctn 升高[13]。而选择手术前后 Ctn 比值作为评估指标往往能避免这些因素干扰, 减少假阳性的发生, 这也是本研究选择 Ctn 比值作为评估 MTC 预后的另一优势。

同样的, 血清 Ctn 对诊断及预测 MTC 发生也存在假阴性, 这是由于部分 MTC 不分泌 Ctn 释放入血所致[14]。已有的研究表明, 对此类患者行降钙素激发试验[15]、FNA 洗脱液降钙素检测等特异性检测[16] [17], 可明显降低假阴性率的发生, 进而提高结果的准确性。

考虑到本研究中样本量较少, 能否始终将手术治疗前后血清 Ctn 比值 50 作为评估 MTC 预后的临界线还需进一步探讨。本次研究中, 有 2 例患者手术治疗前、后血清 Ctn 均为阴性。此类 MTC 患者或是因其病理类型为低分化细胞癌, 或是因体内 Ctn 相关肽基因突变致 Ctn 合成分泌减少[18]。对于此类患者的诊断, 则需在病理诊断的基础上注意免疫表型的检测[19]。

综上所述, 手术治疗前后 Ctn 比值可以在早期初步评估 MTC 患者预后情况, 可对预后较差 MTC 患者尽早实施干预措施, 如制定更为积极的随访方案、早期应用免疫治疗等, 以期延长其复发时间和降低

死亡率。同时,应用该指标也可以降低假阳性的发生,提高应用 Ctn 对 MTC 的诊断及随访的准确率。但是,因为本研究样本量较少,能否将手术治疗前后血清 Ctn 比值 50 作为评估 MTC 预后的界定值后期还需继续扩大样本数据进行验证。

基金项目

泰山学者工程资助项目(ts20190991)。

参考文献

- [1] Mohammadi, M. and Hedayati, M. (2017) A Brief Review on The Molecular Basis of Medullary Thyroid Carcinoma. *Cell Journal*, **18**, 485-492.
- [2] 东彦, 赵建宏. 降钙素原检测及临床应用评价[J]. *临床荟萃*, 2017, 32(4): 284-286, 290.
- [3] Amin, M.B., Edge, S.B., Greene, F.L., *et al.* (2017) AJCC Cancer Staging Manual. 8th Edition, Springer, New York. <https://doi.org/10.1007/978-3-319-40618-3>
- [4] Wells, S.A., Asa, S.L., Dralle, H., *et al.* (2015) Revised American Thyroid Association Guidelines for the Management of Medullary Thyroid Carcinoma. *Thyroid*, **25**, 567-610. <https://doi.org/10.1089/thy.2014.0335>
- [5] 王宇, 渠宁, 史潇, 等. 甲状腺髓样癌诊治现状及热点问题思考[J]. *肿瘤预防与治疗*, 2019, 32(6): 475-479.
- [6] Rink, T., Truong, P.N., Schroth, H.J., *et al.* (2009) Calculation and Validation of a Plasma Calcitonin Limit for Early Detection of Medullary Thyroid Carcinoma in Nodular Thyroid Disease. *Thyroid*, **19**, 327-332. <https://doi.org/10.1089/thy.2008.0102>
- [7] Scheuba, C., Kaserer, K., Moritz, A., *et al.* (2009) Sporadic Hypercalcitoninemia: Clinical and Therapeutic Consequences. *Endocrine-Related Cancer*, **16**, 243-253. <https://doi.org/10.1677/ERC-08-0059>
- [8] Kloos, R.T., Eng, C., Evans, D.B., *et al.* (2009) Medullary Thyroid Cancer: Management Guidelines of the American Thyroid Association. *Thyroid*, **19**, 565-612. <https://doi.org/10.1089/thy.2008.0403>
- [9] Hajje, G., Borget, I., Leboulleux, S., *et al.* (2012) Early Changes in Carcinoembryonic Antigen But Not in Calcitonin Levels Are Correlated with the Progression-Free Survival in Medullary Thyroid Carcinoma Patients Treated with Cytotoxic Chemotherapy. *European Journal of Endocrinology*, **168**, 113-118. <https://doi.org/10.1530/EJE-12-0771>
- [10] Barbet, J., Champion, L., *et al.* (2005) Prognostic Impact of Serum Calcitonin and Carcinoembryonic Antigen Doubling-Times in Patients with Medullary Thyroid Carcinoma. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, **90**, 6077-6084. <https://doi.org/10.1210/jc.2005-0044>
- [11] Saltiki, K., Rentziou, G., Stamatelopoulos, K., *et al.* (2014) Small Medullary Thyroid Carcinoma: Post-Operative Calcitonin Rather than Tumour Size Predicts Disease Persistence and Progression. *European Journal of Endocrinology*, **171**, 117-126. <https://doi.org/10.1530/EJE-14-0076>
- [12] Machens, A. and Dralle, H. (2010) Biomarker-Based Risk Stratification for Previously Untreated Medullary Thyroid Cancer. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, **95**, 2655-2663. <https://doi.org/10.1210/jc.2009-2368>
- [13] Guesgen, C., Willms, A., Zwad, A., *et al.* (2013) Investigation of Factors Potentially Influencing Calcitonin Levels in the Screening and Follow-Up for Medullary Thyroid Carcinoma: A Cautionary Note. *BMC Clinical Pathology*, **13**, 27-34. <https://doi.org/10.1186/1472-6890-13-27>
- [14] Brutsaert, E.F., Gersten, A.J., Tassler, A.B., *et al.* (2015) Medullary Thyroid Cancer with Undetectable Serum Calcitonin. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, **100**, 337-341. <https://doi.org/10.1210/jc.2014-3095>
- [15] Boschini, I.M., Torresan, F., Toniato, A., *et al.* (2014) Incidental Medullary Thyroid Microcarcinoma Revealed by Mild Increase of Preoperative Serum Calcitonin Levels: Therapeutic Implications. *Endocrine*, **45**, 448-453. <https://doi.org/10.1007/s12020-013-0019-7>
- [16] Trimboli, P., Seregini, E., Treglia, G., *et al.* (2015) Procalcitonin for Detecting Medullary Thyroid Carcinoma: A Systematic Review. *Endocrine-Related Cancer*, **22**, 157-164. <https://doi.org/10.1530/ERC-15-0156>
- [17] Trimboli, P., Guidobaldi, L., Bongiovanni, M., *et al.* (2016) Use of Fine-Needle Aspirate Calcitonin to Detect Medullary Thyroid Carcinoma: A Systematic Review. *Diagnostic Cytopathology*, **44**, 45-51. <https://doi.org/10.1002/dc.23375>
- [18] Giovanella, L., Crippa, S. and Cariani, L. (2008) Serum Calcitonin-Negative Medullary Thyroid Carcinoma: Role of CgA and CEA as Complementary Markers. *The International Journal of Biological Markers*, **23**, 129-131. <https://doi.org/10.5301/IBM.2008.5340>
- [19] 江荷, 江小林, 姜勇, 等. 降钙素阴性的甲状腺神经内分泌肿瘤临床病理特征分析[J]. *西部医学*, 2018, 30(4): 498-502.