卓越医见：激素作用和内分泌代谢疾病管理 DOI：10.13406/j.cnki.cyxb.003981

甲状腺髓样癌的诊断、治疗和预后：219例患者的回顾性分析

李圆梦[1]，李秉璐[2]，李小毅[2]，陈兴明[3]，张　卉[4]，柴晓峰[1]，刘　赫[1]，
夏　宇[5]，程歆琦[6]，霍　力[7]，李乃适[1]，连小兰[1]
（中国医学科学院北京协和医学院北京协和医院　1.内分泌科；2.基本外科；3.耳鼻喉科；4.病理科；
5.超声医学科；6.检验科；7.核医学科，北京　100730）

【摘　要】目的：总结甲状腺髓样癌（medullary thyroid carcinoma，MTC）的诊断、治疗和预后特点，分析诊断时机对治疗及预后的影响，探讨结构复发的危险因素。**方法：**采用回顾性队列研究，纳入北京协和医院219例MTC患者，总结其诊断方式、病理特征、治疗及预后情况。根据诊断时机分为术前诊断组和术后诊断组，比较2组间临床病理特征及预后差异。采用单因素分析和多因素logistic回归分析筛选结构复发的独立危险因素。**结果：**MTC患者的中位年龄为47岁，女性占54.3%。MTC的术前诊断方式及灵敏度依次为：血清降钙素98.1%，血清癌胚抗原79.8%，细针穿刺细胞学检查62.4%，奥曲肽显像35.3%。47.9%的患者在术前诊断MTC，34.7%于术后诊断MTC。初次手术时，65.9%的患者存在淋巴结转移，Ⅳ期患者占比42.9%。末次随访时（中位随访时间40个月，范围：3~372个月），42.9%实现生化治愈，21.4%解剖治愈，33.3%出现结构复发。与术前诊断组相比，术后诊断组的肿瘤平均长径更小（1.39 cm vs. 1.89 cm，P=0.004），多病灶比例更低（18.2% vs. 34.0%，P=0.036），行甲状腺全切术（43.4% vs. 99.0%，P<0.01）及中央区颈淋巴结清扫术（63.2% vs. 100.0%，P<0.01）的比例明显降低，随访中出现结构复发的比例更高（47.6% vs. 22.5%，P=0.002）。多因素logistic回归分析显示，术后诊断MTC、肿瘤最大径>1 cm及存在淋巴结转移是患者发生结构复发的独立危险因素。**结论：**MTC侵袭性强，但术前易被漏诊，约1/3的病例在初次术后才得以确诊。及时而准确的术前诊断有助于指导规范化手术方案的制定与实施，从而有效降低术后复发风险。

【关键词】甲状腺髓样癌；诊断；结构复发；治疗
【中图分类号】R581　　**【文献标志码】**A

Diagnosis, treatment, and prognosis of medullary thyroid carcinoma: a retrospective analysis of 219 patients

Li Yuanmeng[1], Li Binglu[2], Li Xiaoyi[2], Chen Xingming[3], Zhang Hui[4], Chai Xiaofeng[1], Liu He[1], Xia Yu[5], Cheng Xinqi[6], Huo Li[7], Li Naishi[1], Lian Xiaolan[1]
(1.Department of Endocrinology; 2.Department of General Surgery; 3.Department of Otolaryngology-Head and Neck Surgery; 4.Department of Pathology; 5.Department of Ultrasound Medicine; 6.Department of Clinical Laboratory; 7.Department of Nuclear Medicine, Peking Union Medical College Hospital, Chinese Academy of Medical Sciences & Peking Union Medical College)

【Abstract】*Objective*: To summarize the diagnostic, therapeutic, and prognostic characteristics of medullary thyroid carcinoma (MTC), to analyze the impact of timing of diagnosis on treatment and prognosis, and to identify risk factors for structural recurrence. ***Methods*:** This retrospective cohort study included 219 patients with MTC from Peking Union Medical College Hospital. Diagnostic modalities, pathological features, treatment approaches, and prognostic outcomes were analyzed. Patients were stratified into preoperative and postoperative diagnosis groups according to the timing of diagnosis. Clinicopathological characteristics and prognostic outcomes were compared between groups. Univariate and multivariate logistic regression analyses were performed to identify independent risk factors for structural recurrence. ***Results*:** The median age of these MTC patients was 47 years, and female patients accounted for 54.3%. As for the preoperative diagnostic methods for MTC, serum calcitonin had the highest sensitivity of 98.1%, followed by serum carcinoembryonic antigen (79.8%), fine-needle aspiration cytology (62.4%), and somatostatin receptor imaging (35.3%). Of all patients, 47.9% were diagnosed with MTC before surgery, and 34.7%

作者介绍：李圆梦，Email：lym2013sdu@126.com，研究方向：甲状腺疾病。
通信作者：李乃适，Email：LNS@medmail.com.cn。
基金项目：中国医学科学院医学与健康科技创新工程资助项目（编号：2021-I2M-1-001）；北京协和医院2025年度临床医学博士后科研孵育基金资助项目（编号：kyfyjj202515）。
优先出版：https://link.cnki.net/urlid/50.1046.R.20251117.1656.006 2025-11-18

were diagnosed with MTC after surgery. At initial surgery, 65.9% of the patients were found to have lymph node metastasis, and the patients with stage Ⅳ MTC accounted for 42.9%. After a median follow-up time of 40 months (range: 3-372 months), 42.9% of the patients achieved biochemical cure, 21.4% achieved anatomical cure, and 33.3% experienced structural recurrence. Compared with the preoperative diagnosis group, the postoperative diagnosis group had a significantly smaller mean tumor diameter (1.39 cm vs. 1.89 cm, P=0.004), a significantly lower proportion of patients with multiple lesions (18.2% vs. 34.0%, P=0.036), a significantly lower proportion of patients undergoing total thyroidectomy (43.4% vs. 99.0%, P<0.01) or central neck lymph node dissection (63.2% vs. 100.0%, P<0.01), and a significantly higher proportion of patients with structural recurrence during follow-up (47.6% vs. 22.5%, P=0.002). The multivariate logistic regression analysis showed that postoperative diagnosis of MTC, maximum tumor diameter >1 cm, and lymph node metastasis were independent risk factors for structural recurrence. ***Conclusion***: MTC is highly aggressive and is often neglected before surgery, and about one-third of cases are discovered after initial surgery. Timely and accurate preoperative diagnosis can help to implement standardized surgical treatment, thereby reducing disease recurrence.

【Key words】medullary thyroid carcinoma; diagnosis; structural recurrence; treatment

甲状腺髓样癌（medullary thyroid carcinoma，MTC）起源于甲状腺滤泡旁C细胞，是一种可分泌降钙素（calcitonin，Ctn）的恶性神经内分泌肿瘤（neuroendocrine tumor，NET）[1]。MTC较为罕见，在所有甲状腺肿瘤中占比不到3%，年龄标准化发病率在女性人群中为每年0.10/10万~0.81/10万，在男性人群中为每年0.07/10万~0.50/10万[2-3]。根据疾病的遗传特性，MTC可分为遗传性（hereditary MTC，HMTC）与散发性（sporadic MTC，SMTC）2种类型。其中SMTC相对常见，约占全部MTC病例的75%。HMTC由*RET*原癌基因的胚系突变引起，多数情况下作为多发性内分泌腺瘤病2型（multiple endocrine neoplasia type 2，MEN2）的组成部分发病，约占全部MTC病例的25%[4]。

由于疾病起源不同，MTC的临床病理特征、治疗及预后与分化型甲状腺癌（differentiated thyroid carcinoma，DTC）存在很大差异。MTC侵袭性更强、预后更差，MTC相关死亡占所有甲状腺癌相关死亡的13.4%[5]。迄今为止，外科手术仍是MTC唯一可能实现治愈的治疗手段。目前临床指南普遍推荐，至少行甲状腺全切术（total thyroidectomy，TT）及中央区颈淋巴结清扫术（central neck dissection，CND）[1]。初次手术后的疗效是影响MTC预后的重要因素之一。有学者根据初次术后Ctn水平是否恢复正常以及是否存在影像学可见的肿瘤残留，将其分为3类：生化治愈（biochemical cure，BC）组、解剖治愈组和结构残留组[6]，研究显示，术后Ctn恢复至正常范围的患者，其10年生存率达95.0%~97.0%；而Ctn水平持续升高的患者，10年生存率仅为70.0%[6-7]。然而，实施规范手术的前提是术前即明确MTC诊断。在临床实践中，由于MTC的罕见性，相当一部分甲状腺结节患者并未筛查Ctn，MTC的术前诊断仍存在较大挑战。

本项回顾性研究总结了单中心219例MTC患者的临床病理特征、诊疗过程及预后情况，重点比较了术前诊断和术后诊断组的组间差异，并对随访过程中出现结构复发（structural recurrence，SR）的危险因素进行了分析。

1 资料与方法

1.1 患者一般资料

本研究连续纳入2011年至2023年因MTC在北京协和医院接受手术治疗的住院患者共221例，排除2例年龄≤18岁的未成年患者后，最终分析样本量为219例。通过检索本院电子病历系统，收集患者的人口学资料、临床表现、实验室与影像学检查、手术记录、病理报告及随访信息。本研究方案经北京协和医院伦理委员会审查批准（审批编号：K4765）。

1.2 定义与标准

MTC的病理学诊断由2名经验丰富的病理科医师明确。依据第8版美国癌症联合委员会（American Joint Committee of Cancer，AJCC）标准评估MTC的肿瘤-淋巴结-转移（Tumor-Node-Metastasis，TNM）分期。将甲状腺微小髓样癌（medullary thyroid microcarcinoma，micro-MTC）定义为肿瘤最大径≤1 cm且病灶局限于甲状腺。MEN2的诊断符合以下任一条件即可成立。①基因标准：存在*RET*基因胚系突变；②临床标准：有2种或2种以上MEN2典型组分；③家族标准：临床诊断考虑MEN2的患者有1个或以上一级亲属具有1种MEN2典型组分[8]。

随访时间定义为从初次手术至末次随诊的时间间隔。根据末次随访时的疾病状态，将患者分为以下3类：①BC定

义为初次术后及末次随访时Ctn均处于正常参考范围或低于检测下限，且影像学检查未见结构性疾病证据[1]。②解剖治愈定义为在没有结构性疾病的前提下，初次术后Ctn水平降至正常后又再次升高，即生化复发（biochemical recurrence，BcR）；或初次术后Ctn水平持续升高，即生化持续异常（biochemical persistent disease，BcPD）。③SR定义为初次术后3个月以上，细针穿刺（fine needle aspiration，FNA）病理或再次手术病理检查提示肿瘤复发或转移，或术后影像学检查出现新发病灶。

本中心Ctn参考范围于2022年8月进行调整：此前统一为<10 pg/mL；此后更新为女性≤6.4 pg/mL、男性≤9.52 pg/mL。癌胚抗原（carcinoembryonic antigen，CEA）的参考范围始终为0~5 ng/mL。

1.3 统计学方法

采用IBM SPSS Statistics 27.0软件处理数据。以均数±标准差（$\bar{x}\pm s$）描述符合正态分布的连续变量，非正态分布的连续变量以中位数（四分位间距）[$(M_d(P_{25},P_{75})$]描述。计数资料采用例数或百分比表示。连续变量的组间比较使用独立样本t检验。计数资料的组间比较使用Pearson卡方检验或Fisher精确检验。使用单因素及多因素logistic回归模型进行MTC出现SR的危险因素分析，结果以优势比（odds ratio，OR）和95%置信区间（confidence interval，CI）表示。检验水准α=0.05。

2 结 果

2.1 基线特征

本研究共纳入219例在本中心接受手术治疗的MTC患者，其中184例（84.0%）于本院完成初次原发灶手术，35例（16.0%）初次手术在外院进行。全组中位年龄47岁（范围：19~84岁），女性119例（54.3%）。38例（17.4%）符合MEN2诊断标准（HMTC），其中14例获得RET基因胚系突变检测结果，包括C634突变8例（57.1%）、M918T突变1例（7.1%）、A883F突变1例（7.1%）、E768D突变1例（7.1%），另有3例（21.4%）突变位点未明确。

在181例散发性甲状腺髓样癌（SMTC）患者中，161例（89.0%）无临床症状，经体检发现甲状腺结节而就诊。20例（11.0%）存在相关主诉，具体表现为：颈部包块10例（5.5%），声音嘶哑3例（1.7%），慢性腹泻1例（0.6%）；另有2例（1.1%）因合并库欣综合征就诊，4例（2.2%）因合并甲状腺功能亢进就诊。此外，16例（8.8%）患者在MTC确诊前≥6个月即发现CEA水平持续升高。30例（16.6%）SMTC患者伴有其他肿瘤相关病史，其中7例（3.9%）合并其他原发肿瘤（食管癌2例，乳腺癌2例，子宫内膜癌、直肠癌、垂体瘤各1例），23例（12.7%）有肿瘤家族史。

在160例获得术前基线甲状腺功能数据的患者中，功能正常者141例（88.1%）；异常者共19例（11.9%），包括甲状腺功能减退1例（0.6%）、亚临床甲状腺功能减退12例（7.5%）、甲状腺功能亢进4例（2.5%）及亚临床甲状腺功能亢进2例（1.3%）。在151例获得术前甲状腺自身抗体检测结果的患者中，128例（84.8%）为TG-Ab与TPO-Ab双阴性；23例（15.2%）至少1项抗体阳性，其中TG-Ab单阳性8例（5.3%）、TPO-Ab单阳性9例（6.0%）、双阳性6例（4.0%）。

2.2 MTC的术前诊断

MTC的术前诊断方式及灵敏度见表1。初次术前，106例患者行血清Ctn检测，除2例患者外，余104例（98.1%）Ctn均升高，其中17例因超出检测上限而未进行稀释测定，其余87例Ctn平均水平为474.6 pg/mL（范围：13.7~5 454.0 pg/mL）。119例患者可获得术前CEA检测数据，95例（79.8%）CEA升高，平均水平为81.3 ng/mL（范围：5.1~781.9 ng/mL）。2例血清Ctn阴性的患者，其血清CEA也阴性。85例患者术前行超声引导下FNA，53例（62.4%）报告为“确诊/疑诊MTC”，9例（10.6%）诊断为甲状腺乳头状癌（papillary thyroid carcinoma，PTC），7例（8.2%）报告为甲状腺恶性肿瘤，6例（7.1%）为意义未明的非典型病变（atypia of undetermined significance，AUS），10例（11.8%）为阴性。34例接受术前奥曲肽显像检查的患者中，12例（35.3%）肿瘤病灶摄取增高，22例（64.70%）显像阴性。在诊断时序方面，105例（47.9%）患者通过术前评估诊断MTC，24例（11.0%）通过冰冻病理于术中诊断MTC，76例（34.7%）术后诊断MTC，14例信息不足无法判断。

表1 甲状腺髓样癌的术前诊断方式及其灵敏度（n，%）

术前诊断方式	样本量	灵敏度
血清Ctn	106	104（98.1）
血清CEA	119	95（79.8）
FNA细胞学检查	85	53（62.4）
奥曲肽显像	34	12（35.3）

2.3 MTC的病理特征

本队列MTC肿瘤平均长径（以最大径计）为1.7 cm（范围：0.2~6.2 cm），其中micro-MTC（直径≤1 cm）63例（28.8%）。182例患者可获得详细的病理学特征数据，40例（22.0%）肿瘤病灶发生于甲状腺双叶，65例（35.7%）发生于左叶，77例（42.3%）发生于右叶。55例（30.2%）为多灶性病变，68例（37.4%）出现被膜侵犯，20例（11.0%）出现甲状腺外浸润。164例患者具有Ki-67指数数据，其中≤3%者116例（70.7%），3%~5%者38例（23.2%），5%~10%者7例（4.3%），>10%者3例（1.8%）。173例患者初次手术时行颈部淋巴结清扫，其中114例（65.9%）有淋巴结转移。4例（2.2%）患者初诊时即发现远处转移，包括肝、肺、骨单发转移各1例，及1例同时累及骨、肺、肝的多发转移。根据TNM分期，Ⅰ期53例（29.1%），Ⅱ期16例（8.8%），Ⅲ期35例（19.2%），Ⅳ期78例（42.9%）。合并其他甲状腺疾病情况：24例（13.2%）合并甲状腺乳头状癌，63例（34.6%）合并结节性甲状腺肿，16例（8.8%）合并慢性淋巴细胞性甲状腺炎，1例（0.5%）合并甲状腺滤泡性腺瘤。

2.4 MTC 的治疗

在209例可获得初次手术记录的患者中，165例（78.9%）接受了TT联合CND，其中100例（60.6%）同期行侧方颈淋巴结清扫术（lateral neck lymph node dissection，LND）。44例（21.1%）初次手术未行TT，仅实施甲状腺结节切除、腺叶切除、次全切除或大部切除术；该组中12例（27.3%）于初次术后3个月内补充完成了TT及系统性颈部淋巴结清扫。

除手术治疗外，9例患者因局部病灶无法切除或存在远处转移使用靶向药物治疗，1例（11.1%）评估为持续部分缓解（图1A），2例（22.2%）疾病稳定，2例（22.2%）疾病进展（图1B），1例（11.1%）疾病进展后死亡（图1C），另有3例（33.3%）缺乏有效评估数据（表2）。2例患者曾短期试用善龙（sandostatin）治疗但未观察到明确疗效。此外，2例因颈部广泛浸润行局部放疗，2例针对骨转移灶进行姑息放疗，1例接受系统性化疗。

2.5 MTC 的预后

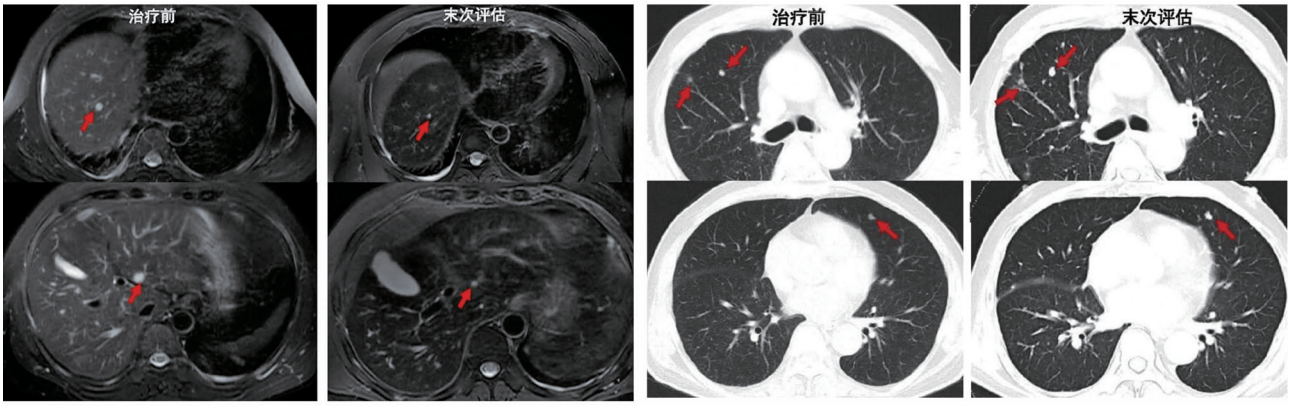
排除初次术后失访及术后未满3个月的患者后，共168例纳入随访分析。中位随访时间40个月（范围：3~372个月）。末次随访时，72例（42.9%）达到生化治愈（BC），36例（21.4%）存在生化异常（BcR/BcPD），56例（33.3%）发生结构复发（SR），4例死亡（其中2例因MTC远处转移致死，1例死于心血管疾病，1例死因不明）。

2.6 术前诊断组和术后诊断组的差异比较

根据MTC的确诊时间，将患者分为术前诊断组和术后诊断组，并对两组之间的差异进行比较（表3）。2组在年龄、性别方面差异无统计学意义。术前诊断组HMTC的比例更高（26.7% vs. 7.9%，P=0.001）。病理特征方面，术前诊断组肿瘤最大径更大（1.89 cm vs. 1.39 cm，P=0.004），多病灶的比例更高（34.0% vs. 18.2%，P=0.036），2组在被膜侵犯和甲状腺外浸润上差异无统计学意义。术前诊断组均接受甲状腺全切除联合中央区淋巴结清扫（TT+CND），而术后诊断组中仅43.4%完成TT，63.2%接受CND。末次随访时，术后诊断组结构复发（SR）率明显高于术前诊断组（47.5% vs. 22.5%，P=0.002）。

2.7 MTC 出现结构复发的危险因素分析

单因素logistic回归分析显示，术后诊断MTC（OR=

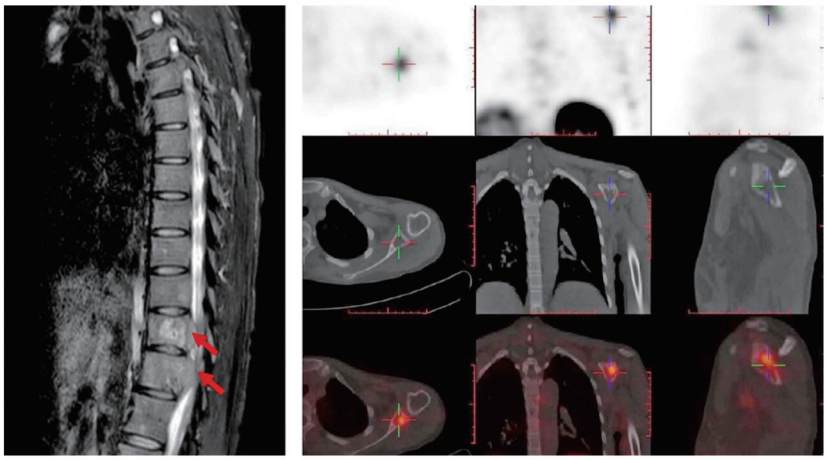


注：箭头所示为甲状腺髓样癌多发肝转移病灶

A. 病例2：靶向治疗后肝转移灶达到部分缓解

注：箭头所示为甲状腺髓样癌多发肺转移病灶

B. 病例9：肺转移灶出现疾病进展



注：箭头所示为甲状腺髓样癌多发骨转移病灶

C. 病例6：因MTC死亡患者的多发骨转移影像表现

图1 使用靶向药物治疗的MTC患者的典型影像学表现

表2 靶向药物治疗甲状腺髓样癌的患者亚组特征总结

病例号	年龄（岁）/性别	遗传特性	基因突变	病初TNM分期	靶向治疗原因	靶向药物	用药后随访时间（月）	不良反应	疗效评估
1	37/男	HMTC	*RET* C634	4a	肺转移	安罗替尼	2	腹泻1级；高血压2级	尚未复查
2	44/男	SMTC	*RET* M918T体系	4c	多发骨、肺、肝转移	普拉替尼	15	CK升高2级；高血压2级	持续PR
3	57/女	SMTC	*HRAS*位点不详	NA	骨转移	卡博替尼	14	腹泻2级	PD
4	61/男	SMTC	NA	4a	骨转移	安罗替尼	21	无	SD
5	20/男	SMTC	*RET* M918T体系	4a	局部病灶无法切除	安罗替尼	12	无	SD
6	37/女	SMTC	NA	至少4a	骨转移	安罗替尼	3	无	死亡[a]
7	64/男	SMTC	*RET*位点不详	4a	骨转移	普拉替尼	30	高血压1级	近6个月未评估
8	41/男	SMTC	NA	4c	骨转移	索拉非尼	90[b]	胸痛[b]	未评估
9	62/男	SMTC	*RET*阴性	4a	肺、肝转移	安罗替尼	27	腹泻1级	PD

注：CK，肌酸激酶；PR，部分缓解；NA，无数据；PD，疾病进展；SD，疾病稳定；a，因甲状腺髓样癌死亡；b，本例患者用药6个月后因反复胸痛自行停药，未评估有无心肌缺血，停药后胸痛缓解，后行骨转移灶放疗以及转移灶切除（右侧半髋病灶）、骨水泥封闭术

表3 甲状腺髓样癌术前诊断组和术后诊断组的差异比较[$M_d(P_{25},P_{75})$；$\bar{x}\pm s$；n，%]

项目	术前诊断组	术后诊断组	$Z/t/\chi^2$值	P值
人口学特征	n=105	n=76		
中位年龄（岁）	46（37，56）	48（41.75，57.25）	1.334	0.184
男性	48（45.7）	33（43.4）	0.094	0.759
HMTC	28（26.7）	6（7.9）	10.184	0.001
病理特征	n=103	n=55		
肿瘤平均长径（cm）	1.89 ± 1.17	1.39 ± 0.91	−2.958	0.004
多病灶	35（34.0）	10（18.2）	4.394	0.036
被膜侵犯	44（42.7）	19（34.5）	0.999	0.318
甲状腺外浸润	13（12.6）	7（12.7）	0.000	0.985
淋巴结转移	72（69.9）	25（45.5）	9.042	0.003
合并PTC	11（10.7）	11（20.0）	2.599	0.107
初次手术术式	n=105	n=76		
TT	104（99.0）	33（43.4）	74.143	<0.001
CND	105（100.0）	48（63.2）	45.764	<0.001
同侧LND	69（65.7）	15（19.7）	37.473	<0.001
双侧LND	26（24.8）	0（0.0）	21.976	<0.001
末次随访状态	n=80	n=61		
生化治愈	39（48.75）	24（39.3）	1.239	0.266
解剖治愈	23（28.75）	8（13.1）	4.933	0.026
结构复发	18（22.5）	29（47.6）	9.766	0.002
中位随访时间（月）	36（20，48）	50（27，96）	4.101	<0.001

2.538，95%CI=1.240~5.194，P=0.011）、肿瘤最大径>1 cm（OR=3.525，95%CI=1.501~8.276，P=0.004）、淋巴结转移（OR=16.558，95%CI=3.783~72.476，P<0.001）、Ⅳ期患者（OR=4.016，95%CI=1.875~8.604，P<0.001）为随访过程中出现SR的显著危险因素（表4）。Ki-67指数>3%（OR=2.361，95%CI=0.996~5.597，P=0.051）与SR相关，但差异没有统计学意义。

进一步多因素logistic回归分析显示，术后诊断MTC（OR=4.109，95%CI=1.351~12.50，P=0.013）、肿瘤最大径>1 cm（OR=4.746，95%CI=1.379~16.33，P=0.014）、淋巴结转移（OR=12.954，95%CI=2.134~78.62，P=0.005）为随访过程中出现SR的独立危险因素（表5）。

表4 甲状腺髓样癌结构复发的单因素logistic回归分析

因素	*B*	*SE*	*Wald* χ^2	*P*	*OR*	*OR*的95%CI
术后诊断MTC	0.931	0.366	6.470	0.011	2.538	1.24~5.194
肿瘤最大径>1 cm	1.260	0.434	8.430	0.004	3.525	1.501~8.276
多病灶	0.030	0.416	0.010	0.941	1.030	0.459~2.313
淋巴结转移	2.807	0.704	15.900	<0.001	16.558	3.783~72.476
Ki-67指数>3%	0.860	0.440	3.820	0.051	2.361	0.996~5.597
Ⅳ期患者	1.390	0.391	12.640	<0.001	4.016	1.875~8.604

表5 甲状腺髓样癌结构复发的多因素logistic回归分析

因素	*B*	*SE*	*Wald* χ^2	*P*	*OR*	*OR*的95%CI
术后诊断MTC	1.413	0.568	6.200	0.013	4.109	1.351~12.50
肿瘤最大径>1 cm	1.557	0.631	6.100	0.014	4.746	1.379~16.33
淋巴结转移	2.561	0.920	7.750	0.005	12.954	2.134~78.62
Ⅳ期患者	0.292	0.608	0.231	0.631	1.340	0.407~4.412

3 讨 论

本研究通过对单中心219例MTC患者的诊断、病理特征、治疗及预后进行总结，发现约1/3的患者初次术后方诊断MTC，超过50%的术后诊断组患者未行TT。本队列患者在末次随访时，42.9%实现BC，33.3%出现SR。术后诊断MTC、肿瘤最大径>1 cm、淋巴结转移为SR的独立危险因素。

本研究及既往研究结果均提示，Ctn是诊断MTC高度敏感和特异的指标[1]。尽管Ctn检测在理论上使MTC的诊断变得较为简单，但临床实践中MTC的诊断仍面临许多挑战[9-10]。原因主要在于：①由于MTC的罕见性，在甲状腺结节的患者中普筛Ctn尚未得到普遍接受，Ctn的诊断切点也并不明确；②MTC在超声上的具体表现及其与DTC的区别仍不明确。除此之外，细针穿刺病理（fine needle aspiration cytology，FNAC）的诊断效能有限也影响了MTC的诊断。本队列术前行FNA的85例患者中，仅62.4%确诊或疑诊MTC，其余患者则仅提示甲状腺恶性肿瘤而不能明确分型，或误诊为DTC，或未发现明显异常而漏诊。既往1项关于FNAC诊断MTC的荟萃分析结果显示[11]，FNAC可检测出大约一半的MTC，与本中心结果基本一致。在此基础上，有研究发现，检测FNA洗脱液中的Ctn（FNA-Ctn）可以明显改善FNA的诊断效能，灵敏度可从54.2%提升至98.1%[12]。影像学检查方面，传统的解剖成像如计算机断层扫描、磁共振在MTC术前评估中的使用相对较少。功能显像上，奥曲肽显像对MTC的检出率较低，既往有小样本研究报道检出率约37%[13]，与本队列的35.3%基本一致。综上所述，在MTC的诊断中，Ctn仍然是最可靠的工具，FNAC诊断MTC的灵敏度较低，FNA-Ctn则有助于避免FNAC假阴性造成的漏诊。

本队列中有近1/10的MTC患者在确诊前曾体检发现CEA水平升高，这批患者均首先筛查消化系统肿瘤，未发现异常后进行随诊观察，在6个月或更长时间后才诊断MTC。在临床实践中，CEA在结直肠癌等消化道肿瘤中的应用最为广泛，但CEA水平升高也见于包括MTC在内的其他恶性肿瘤[14]。本队列的研究结果提示，对于CEA水平升高查因的患者，不应忽视MTC的可能性，必要时应及时筛查甲状腺超声及血清Ctn。

如上所述，由于Ctn筛查的不统一和FNAC的局限性，MTC的术前诊断受到制约。近期1项多中心研究发现，44.0%的MTC患者术后方明确诊断，术后诊断组与术前诊断组相比，手术范围受到影响，TT、CND、LND的比例明显降低，且BC比例、总体生存率也有所降低[15]。在本中心更大样本量的队列中，34.7%的患者在术后发现MTC。术后诊断组肿瘤的平均长径较小，多病灶的比例相对较低。2组之间的初次术式差异也明显，术后诊断组在末次随访时SR的比例明显更高。logistic回归分析进一步证实，术后诊断是SR的独立危险因素。由此可知，对MTC进行准确的术前诊断，有助于实施规范的手术治疗，降低疾病的复发风险。

作为神经内分泌肿瘤，MTC的正电子发射计算机断层扫描/计算机断层扫描（positron emission tomography/computed tomography，PET/CT）成像研究与应用日益广泛，常用显像剂包括^{18}F-氟脱氧葡萄

糖（Fluorine-18 fluorodeoxyglucose，^{18}F-FDG）、^{18}F-多巴（Fluorine-18 dihydroxyphenylalanine，^{18}F-FDOPA）和^{68}Ga-标记的生长抑素类似物（Somatostatin analogues labelled with gallium-68，^{68}Ga-SSA）等[16]。不同显像剂适用于不同疾病特征的MTC，其选择与分子机制密切相关。研究表明，^{18}F-FDG PET适用于高增殖活性、侵袭性强的MTC，尤其对Ctn倍增时间短（<2年）的患者具有重要价值[17-18]。该类患者肿瘤代谢活跃，FDG摄取显著，有助于检测转移灶及评估预后。^{18}F-FDOPA PET则更适用于分化较好、保留胺前体摄取能力的MTC，具有较高的敏感性与特异性，不仅适于低级别或局限性疾病，目前也被视为MTC复发检测的首选方法[16-18]。总体而言，^{18}F-FDOPA PET在检测分化良好的MTC病灶时表现更优，而^{18}F-FDG PET在检测去分化或高增殖性病变时更具优势。部分神经内分泌特性的MTC可表达生长抑素受体（somatostatin receptors，SSTRs），因此可尝试^{68}Ga-SSA PET显像。然而，本中心数据及既往文献均显示，标记SSA的PET显像在MTC中的诊断性能有限，主要与SSTRs表达的异质性有关[19-20]。故目前认为其诊断价值较弱，但在评估肽受体放射性核素治疗（peptide receptor radionuclide therapy，PRRT）可行性等特定情况下仍可作为补充手段[16]。此外，靶向分子探针的精准显像策略也在不断发展中。若肿瘤携带*RET*突变，采用RET靶向PET探针有望提高显像特异性，但目前该策略仍处于探索阶段，尚需进一步临床验证[18]。

治疗方面，目前手术仍是治愈MTC的唯一手段[21]。TT为首选术式，并根据术前Ctn水平及影像学评估决定颈部淋巴结的清扫范围。对于局部不可切除或远处转移的MTC患者，治疗则更为困难。传统的放疗及化疗在MTC中疗效一般，且研究证据有限。近年来，靶向治疗在MTC领域取得了一定进展，TKIs如索拉非尼、安罗替尼、卡博替尼、凡德他尼均被报道对不可切除的局部晚期MTC有一定疗效，但总体有效率有限且存在耐药问题[22-24]。RET抑制剂疗效较好，但仅适用于存在*RET*突变的患者[25]。本队列中有9例患者应用靶向治疗，1例使用普拉替尼的患者达到部分缓解，2例使用安罗替尼者病情稳定，3例患者出现疾病进展或死亡，提示能从靶向治疗中获益的MTC患者占比较小。由于本队列患者数量少，且随访时间有限，后续应延长随访时间并扩大样本量，进一步评估靶向治疗在MTC中的有效性和安全性。由于上述治疗手段的局限性，MTC患者亟需更多有效治疗靶点。随着免疫检查点抑制剂（immune checkpoint inhibitors，ICIs）在恶性肿瘤中的有效应用，免疫治疗成为重点研究方向之一[26]。此外，用于NETs的PRRT也得到了越来越多的研究[27]。未来研究应关注上述新疗法在MTC中的有效性和安全性。

目前已发现与MTC预后相关的主要因素有初次手术的切除效果、患者年龄、基因突变位点、肿瘤分期、术后Ctn倍增时间等[1,28-30]。有研究曾重点关注了淋巴结转移对疾病复发的影响，发现侧方淋巴结转移及淋巴结转移比率>1/3的患者更易出现疾病复发[31]。本研究根据末次随访状态，将患者分为BC、解剖治愈和SR 3组，发现约1/3的患者在初次术后出现SR，相关因素分析显示，术后诊断MTC、肿瘤最大径>1 cm、淋巴结转移为SR的独立危险因素。

在本队列MTC患者中，28.8%为micro-MTC。其他研究报道micro-MTC在MTC中的占比约为30%，与本中心的结果基本相符[32-33]。不同于甲状腺微小乳头状癌（papillary thyroid microcarcinoma，micro-PTC）有较为完善的诊疗规范，micro-MTC的定义、治疗和预后存在争议，尚无统一的管理共识。考虑到micro-MTC的比例其实并不低，有必要开展进一步的相关研究。除此之外，本队列中约有1/10的患者同时并发PTC，这种罕见的甲状腺碰撞肿瘤也值得关注。

本研究存在一定的局限性。首先是回顾性研究的固有局限。其次，队列中许多患者缺失分子遗传学数据，无法进行基因突变位点与预后的相关性分析。此外，尽管总样本量尚可，但失访患者较多，生存数据不全面。后续应继续扩充样本量，延长随访时间，并获取患者较为全面的分子遗传学数据。

除血清Ctn外，MTC的其他术前评估方式灵敏度较低，约1/3的MTC在初次手术后才被确诊，术前诊断是MTC临床诊治的难点之一。与术前诊断组相比，术后诊断组行TT及CND、LND的比例明显降低，SR的比例升高。术后诊断是出现SR的独立危险因素。因此，应尽可能提高MTC的术前诊断率，从而实施规范的手术治疗，改善疾病预后。

参 考 文 献

[1] Wells SA Jr, Asa SL, Dralle H, et al. Revised American Thyroid Association guidelines for the management of medullary thyroid carcinoma[J]. Thyroid, 2015, 25(6): 567-610.

[2] Cabanillas ME, McFadden DG, Durante C. Thyroid cancer[J]. Lancet, 2016, 388(10061): 2783-2795.

[3] Miranda-Filho A, Lortet-Tieulent J, Bray F, et al. Thyroid cancer incidence trends by histology in 25 countries: a population-based study [J]. Lancet Diabetes Endocrinol, 2021, 9(4): 225-234.

[4] Ceolin L, da Silveira Duval MA, Benini AF, et al. Medullary thyroid carcinoma beyond surgery: advances, challenges, and perspectives [J]. Endocr Relat Cancer, 2019, 26(9): 499-518.

[5] Modigliani E, Cohen R, Campos JM, et al. Prognostic factors for survival and for biochemical cure in medullary thyroid carcinoma: results in 899 patients. The GETC Study Group. Groupe d'étude des tumeurs à calcitonine[J]. Clin Endocrinol, 1998, 48(3): 265-273.

[6] Tuttle RM, Ganly I. Risk stratification in medullary thyroid cancer: moving beyond static anatomic staging[J]. Oral Oncol, 2013, 49(7): 695-701.

[7] Bihan H, Becker KL, Snider RH, et al. Calcitonin precursor levels in human medullary thyroid carcinoma[J]. Thyroid, 2003, 13(8): 819-822.

[8] McDonnell JE, Gild ML, Clifton-Bligh RJ, et al. Multiple endocrine neoplasia: an update[J]. Intern Med J, 2019, 49(8): 954-961.

[9] Trimboli P, Mian C, Piccardo A, et al. Diagnostic tests for medullary thyroid carcinoma: an umbrella review[J]. Endocrine, 2023, 81(2): 183-193.

[10] Leimbach RD, Hoang TD, Shakir MKM. Diagnostic challenges of medullary thyroid carcinoma[J]. Oncology, 2021, 99(7): 422-432.

[11] Trimboli P, Treglia G, Guidobaldi L, et al. Detection rate of FNA cytology in medullary thyroid carcinoma: a meta-analysis[J]. Clin Endocrinol, 2015, 82(2): 280-285.

[12] Trimboli P, Giannelli J, Marques B, et al. Head-to-head comparison of FNA cytology vs. calcitonin measurement in FNA washout fluids (FNA-CT) to diagnose medullary thyroid carcinoma. A systematic review and meta-analysis[J]. Endocrine, 2022, 75(1): 33-39.

[13] Baudin E, Lumbroso J, Schlumberger M, et al. Comparison of octreotide scintigraphy and conventional imaging in medullary thyroid carcinoma[J]. J Nucl Med, 1996, 37(6): 912-916.

[14] Hall C, Clarke L, Pal A, et al. A review of the role of carcinoembryonic antigen in clinical practice[J]. Ann Coloproctol, 2019, 35(6): 294-305.

[15] Oleinikov K, Yaakov E, Mizrachi A, et al. A comparison of outcomes in medullary thyroid carcinoma patients with and without a preoperative diagnosis: a multicenter retrospective cohort study[J]. Thyroid, 2023, 33(5): 578-585.

[16] Giovanella L, Treglia G, Iakovou I, et al. EANM practice guideline for PET/CT imaging in medullary thyroid carcinoma[J]. Eur J Nucl Med Mol Imaging, 2020, 47(1): 61-77.

[17] La Greca A, Haugen B. Medullary thyroid cancer: our current understanding of optimum treatment[J]. Endocrinol Metab Clin North Am, 2025, 54(3): 443-453.

[18] Lasolle H, Cao CD, Lamartina L, et al. ENDOCAN-TUTHYREF network consensus recommendations. Refractory medullary thyroid cancer[J]. Ann Endocrinol, 2025, 86(4): 101733.

[19] Herac M, Niederle B, Raderer M, et al. Expression of somatostatin receptor 2A in medullary thyroid carcinoma is associated with lymph node metastasis[J]. APMIS, 2016, 124(10): 839-845.

[20] Kendler DB, Araújo ML Jr, Alencar R, et al. Somatostatin receptor subtype 1 might be a predictor of better response to therapy in medullary thyroid carcinoma[J]. Endocrine, 2017, 58(3): 474-480.

[21] Kim M, Kim BH. Current guidelines for management of medullary thyroid carcinoma[J]. Endocrinol Metab, 2021, 36(3): 514-524.

[22] Wells SA Jr, Robinson BG, Gagel RF, et al. Vandetanib in patients with locally advanced or metastatic medullary thyroid cancer: a randomized, double-blind phase Ⅲ trial[J]. J Clin Oncol, 2012, 30(2): 134-141.

[23] Sun YK, Du F, Gao M, et al. Anlotinib for the treatment of patients with locally advanced or metastatic medullary thyroid cancer[J]. Thyroid, 2018, 28(11): 1455-1461.

[24] Tappenden P, Carroll C, Hamilton J, et al. Cabozantinib and vandetanib for unresectable locally advanced or metastatic medullary thyroid cancer: a systematic review and economic model[J]. Health Technol Assess, 2019, 23(8): 1-144.

[25] Subbiah V, Velcheti V, Tuch BB, et al. Selective RET kinase inhibition for patients with RET-altered cancers[J]. Ann Oncol, 2018, 29(8): 1869-1876.

[26] Yamamoto N, Nokihara H, Yamada Y, et al. Phase I study of Nivolumab, an anti-PD-1 antibody, in patients with malignant solid tumors [J]. Invest New Drugs, 2017, 35(2): 207-216.

[27] di Santo G, Santo G, Sviridenko A, et al. Peptide receptor radionuclide therapy combinations for neuroendocrine tumours in ongoing clinical trials: status 2023[J]. Theranostics, 2024, 14(3): 940-953.

[28] Miyauchi A, Onishi T, Morimoto S, et al. Relation of doubling time of plasma calcitonin levels to prognosis and recurrence of medullary thyroid carcinoma[J]. Ann Surg, 1984, 199(4): 461-466.

[29] Prete A, Gambale C, Torregrossa L, et al. Clinical evolution of sporadic medullary thyroid carcinoma with biochemical incomplete response after initial treatment[J]. J Clin Endocrinol Metab, 2023, 108(8): 613-622.

[30] Kotwal A, Erickson D, Geske JR, et al. Predicting outcomes in sporadic and hereditary medullary thyroid carcinoma over two decades [J]. Thyroid, 2021, 31(4): 616-626.

[31] Wu X, Li BL, Zheng CJ. Clinical characteristics, surgical management, and prognostic factors of medullary thyroid carcinoma: a retrospective, single-center study[J]. Technol Cancer Res Treat, 2022, 21: 15330338221078435.

[32] Machens A, Dralle H. Biological relevance of medullary thyroid microcarcinoma[J]. J Clin Endocrinol Metab, 2012, 97(5): 1547-1553.

[33] Kesby N, Mechera R, Fuchs T, et al. Natural history and predictive factors of outcome in medullary thyroid microcarcinoma[J]. J Clin Endocrinol Metab, 2023, 108(10): 2626-2634.

（收稿：2025-08-11；修回：2025-09-29；录用：2025-10-29）

（责任编辑：周一青）

本文引用格式：

李圆梦，李秉璐，李小毅，等. 甲状腺髓样癌的诊断、治疗和预后：219例患者的回顾性分析[J]. 重庆医科大学学报，2025，50(12)：1626-1633.