

甲状腺髓样癌的影像学进展

方献柳, 左 阳*

广西医科大学附属肿瘤医院影像中心, 广西 南宁

收稿日期: 2021年9月13日; 录用日期: 2021年10月6日; 发布日期: 2021年10月15日

摘要

甲状腺癌是较常见的内分泌系统肿瘤之一, 甲状腺髓样癌(medullary carcinoma of the thyroid, MTC)是来源于滤泡旁细胞(C细胞)的肿瘤, 占据甲状腺癌的1%~5%。MTC与其他类型的甲状腺癌相比, 在生物学行为以及预后方面存在明显差异, 在临幊上较为罕见, 但其恶性程度高, 且对放化疗不敏感, 因而早期确诊MTC具有非常重要的临幊意义。MTC的术前诊断以及术后肿瘤复发诊断主要依靠影像学检查, 特本文就现有影像学检查对MTC的诊断及其研究进展进行综述。

关键词

甲状腺髓样癌, 降钙素, 影像学检查

The Imaging Progress of Medullary Thyroid Carcinoma

Xianliu Fang, Yang Zuo*

Imaging Center, The Affiliated Tumor Hospital of Guangxi Medical University, Nanning Guangxi

Received: Sep. 13th, 2021; accepted: Oct. 6th, 2021; published: Oct. 15th, 2021

Abstract

Thyroid cancer is one of the most common endocrine system tumors. Medullary carcinoma of the thyroid (MTC) is a tumor derived from parafollicular cells (C cells), which accounts for 1% to 5% of thyroid cancers. Compared with other types of thyroid cancer, MTC has obvious differences in biological behavior and prognosis. It is relatively rare in clinical practice, but its malignant degree is high, and it is not sensitive to radiotherapy and chemotherapy. Therefore, early diagnosis of MTC has very important clinical significance. The preoperative diagnosis of MTC and the diagnosis of

*通讯作者。

postoperative tumor recurrence mainly rely on imaging examinations. This article reviews the existing imaging examinations for the diagnosis of MTC and its research progress.

Keywords

Medullary Thyroid Carcinoma, Calcitonin, Imaging Examination

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. 前言

Pearse于1966年研究了降钙素(CTN) [1]。人类甲状腺含有约0.01%~0.1%的CTN产生滤泡旁C细胞，而甲状腺髓样癌(MTC)就来自这些细胞，约占甲状腺癌的1%~2%。MTC经常来势汹汹，仅约48%患者初次就诊有局部疾病，而35%患者肿瘤已超出甲状腺进入甲状腺周围组织或伴有区域淋巴结转移，而约13%患者已出现远处转移，通常转移到肺、肝或骨骼[2][3]。由于没有单一的最佳影像学能诊断、显示所有MTC的复发或转移，因此同时使用多种成像方式更能提供全面的影像学诊断信息。

现有的影像学技术有动态对比增强(DCE)磁共振成像(MRI)、弥散加权成像(DWI) MRI和使用18-氟脱氧葡萄糖(18F-FDG)、氟氨酸-18-二羟基苯丙氨酸(18F-FDOPA)的正电子发射断层扫描/计算机断层扫描(PET/CT)，以及最近新推出用于评估肿瘤患者的标有68Ga的生长抑素(SST)类似物，然而这些模式在临床MTC诊断中的应用非常有限。特本文的主要目的是总结当前潜在有用的放射学技术，提高甲状腺髓样癌的诊断及分期诊断。

2. 现代成像方式和技术

2.1. 超声波

超声(US)仍然是评估颈部肿块位置和特征的最常用和首选的成像方式。超声可以帮助评估已证实MTC患者的区域淋巴结转移，评估疑似复发性疾病和高风险隐匿性MTC患者。

2.2. CT 检查

CT在MTC中的主要用途是发现颈部和纵隔淋巴结并评估肺实质是否有转移。对于疑似肝转移患者，可使用多期CT扫描包括非增强、动脉期、门静脉期进行观察、诊断，然而，事实上对于肝转移的诊断，CT诊断效能不如MRI技术。非增强CT主要用于发现骨的转移灶，然而，对于骨髓浸润以及对椎管和周围软组织浸润的评估，需要通过MRI成像进行。

2.3. 磁共振成像

MRI提供了高分辨的软组织分辨率，可清楚的看到软组织、腹内淋巴结、骨骼和肝脏中的转移性病变，并有助于在初始分期期间评估疾病的程度和评估治疗反应。几种新的MRI肿瘤成像技术，包括全身MRI(WB MRI)、DCE技术、DWI和PET/MR，不仅可以评估治疗效果，研究肿瘤病理生理学和异质性，也可以预测临床结果，特别是在新型辅助疗法的背景下[4]。

WB-MRI是一种潜在有用的技术，可用于初始治疗时的分期和评估。该技术对儿童和年轻人特别有用，因为它不使用电离辐射[5]。

DWI 在给定的组织内测量水分子的扩散(布朗运动)，这是主要取决于细胞密度。恶性肿瘤具有较小的细胞外空间，导致水分子受限扩散和高 DWI 信号。WB-DWI 不能替代用于评估肿瘤患者的 PET/CT；事实上，这些技术是互补的，因为它们基于完全不同的生物学特性(葡萄糖代谢与细胞密度) [6]。

DCE-MRI 在肿瘤学中用于测量肿瘤微血管结构和通透性。DCE-MRI 可用于评估肿瘤的脉管系统的变化，并预测肿瘤的缩小[7]。

PET/MR 成像仍是一项正在研究中的创新技术。磁共振成像可以评估骨转移瘤的骨髓受累情况。基于 57 篇出版物的数据研究表明，对于大多数解剖位置及大多数肿瘤疾病，同步 PET/MR 成像的诊断性能相似或甚至比 PET/CT 更好，然而，对于肺内小结节的检测，PET/CT 优于 PET/MR。

2.4. 核医学技术

有许多常规(如骨扫描或间碘苄基胍(MIBG)闪烁扫描)和高级(放射性药物的 PET/CT 扫描)核医学技术对于 MTC 患者很有用。

2.4.1. 18F-FDOPA

18F-FDOPA PET/CT 是全身 MTC 转移检测的最佳方式[8]。18F-FDOPA PET/CT 特别适用于检测小的转移淋巴结(约 6 毫米) [9]。此外，18F-FDOPA PET/CT 是一种较敏感的技术，可识别 18F-FDG 未检测到特殊位置的肝转移[10]。在肿瘤标志物升高的患者中，检出率较其他成像方法高。根据美国甲状腺协会的成像(ATA)指南[11]，在 Treglia 等人的数据分析中，18F-FDOPA PET/CT 对转移性/复发性 MTC 的诊断率为 79%~100% [11] [12]。

2.4.2. 18F-FDG PET/CT

18F-FDG 积累于以葡萄糖为能源的细胞中，常在肿瘤细胞中呈高代谢表现，然而，神经内分泌肿瘤(NETs)，包括 MTC，经常表现出低代谢的表现，因此，18F-FDG 摄取量较低[13]。在文献中，18F-FDG PET 阳性的患者 CTN 水平范围从 129 到 816 pg/ml (473~2996 pmol/l)。18F-FDG PET 很少检测到 CTN 水平低于 500 pg/ml (1836 pmol/l) 的患者病灶。18F-FDG PET 为阳性的患者平均 CTN 水平为 2311 pg/ml (8483 pmol/l) [13]。18F-FDG PET/CT 不应被视为疑似 MTC 复发患者的一线影像学方法，但有助于检测那些怀疑患有更具侵袭性疾病的复发。

2.5. 生长抑素受体闪烁扫描

生长抑素(SST)是一种广泛分布于人体的调节肽，可与细胞膜上的生长抑素受体(SST-R)结合。SST-R 表达可以使用传统的闪烁扫描或 PET/CT 与许多不同的示踪剂进行可视化研究。

与 18F-FDG 和 18F-FDOPA PET/CT 的情况一样，SST-R 及其类似物 PET/CT 在血清 CTN 水平较高的患者复发性 MTC 中的检出率较高[14]。然而 57 篇文章总结出 SSTR 及其类似物 PET 或 PET/CT 与 18F-FDOPA PET/CT 相比，在复发性 MTC 中的诊断性能总体较低[15]。

2.6. 11C-蛋氨酸

蛋氨酸是一种蛋白质合成所必需的必需氨基酸。然而，这个示踪剂具有相当多的非蛋白质代谢并产生大量的非蛋白质代谢物，使蛋白质合成难以正确定量[16]。与 18F-FDG 相比，11C-蛋氨酸对宫颈癌淋巴结转移的检测更敏感，但与颈部 US 或 18F-FDG PET 相比，在颈部淋巴结的检测并不具优势[17]。

2.7. 免疫成像

使用直接带有标记的抗体，它们的片段或抗体衍生的重组构建体已被建议用于肿瘤的放射性核素靶

向治疗。据报道, 使用 ^{111}In 标记的抗 CEA 抗体 PET 或 PET/CT 可能更准确的检测复发性 MTC [18]。这项新技术的需要进一步研究以确认其准确性[19]。

2.8. 骨扫描

虽然, 当前的 2015 ATA 指南推荐骨扫描用于血清 CTN 水平大于 500 pg/ml (1836 pmol/l) 的患有颈部疾病、区域或远处转移的患者[18], 然而该技术对 MTC 的诊断价值尚未得到充分研究。

对于疑似 MTC 远处转移的患者, 包括骨转移, 都应接受 PET/CT 或 PET/MRI 检查, 而不应仅进行骨闪烁扫描, 毕竟这些技术更能有效地检测骨骼病变[20]。

3. 总结

带有 ^{18}F -FDOPA 或 ^{18}F -FDG 的 PET/CT 在 MTC 的评估和诊断中起着至关重要的作用, 并已被证明在 CTN 水平升高的患者中能有效检测到转移灶。未来的研究需要评估先进的成像技术的作用, 如 DWI、DCE 和 PET/MR 等。

现代成像技术可以对治疗的反应提供准确的评估, 并促使基础科学转化为临床应用试验。尽管在过去几十年中出现了许多新的成像方式, 并有效地用于不同的肿瘤学应用, 然而这些影像学技术的临床和研究用途在 MTC 的综合评价方面仍然有限。开发一个专门用于 MTC 的诊断和评估的系统很重要, 这可能应该包括常规和分子成像, 包括与生化标志物相关的 ^{18}F FDOPA 和 ^{18}F -FDG PET 等。

参考文献

- [1] Nilsson, M. and Williams, D. (2016) On the Origin of Cells and Derivation of Thyroid Cancer: C Cell Story Revisited. *European Thyroid Journal*, **5**, 79-93. <https://doi.org/10.1159/000447333>
- [2] Roy, M., Chen, H. and Sippel, R.S. (2013) Current Understanding and Management of Medullary Thyroid Cancer. *Oncologist*, **18**, 1093-1100. <https://doi.org/10.1634/theoncologist.2013-0053>
- [3] Roman, S., Lin, R. and Sosa, J.A. (2006) Prognosis of Medullary Thyroid Carcinoma: Demographic, Clinical, and Pathologic Predictors of Survival in 1252 Cases. *Cancer*, **107**, 2134-2142. <https://doi.org/10.1002/cncr.22244>
- [4] Treglia, G., Rufni, V., Salvatori, M., Giordano, A. and Giovanella, L. (2012) PET Imaging in Recurrent Medullary Thyroid Carcinoma. *International Journal of Molecular Imaging*, **2012**, Article ID: 324686. <https://doi.org/10.1155/2012/324686>
- [5] Trimboli, P., Guidobaldi, L., Bongiovanni, M., Crescenzi, A., Alevizaki, M. and Giovanella, L. (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>
- [6] O'Connor, J.P.B., Rose, C.J., Jackson, A., et al. (2011) DCE-MRI Biomarkers of Tumour Heterogeneity Predict CRC Liver Metastasis Shrinkage Following Bevacizumab and FOLFOX-6. *British Journal of Cancer*, **105**, 139-145. <https://doi.org/10.1038/bjc.2011.191>
- [7] Goo, H.W. (2015) Whole-Body MRI in Children: Current Imaging Techniques and Clinical Applications. *Korean Journal of Radiology*, **16**, 973-985. <https://doi.org/10.3348/kjr.2015.16.5.973>
- [8] Van Cutsem, E., Verheul, H., Flamen, P., et al. (2016) Imaging in Colorectal Cancer: Progress and Challenges for the Clinicians. *Cancers*, **8**, 81. <https://doi.org/10.3390/cancers8090081>
- [9] Taouli, B., Beer, A.J., Chenevert, T., et al. (2016) Diffusion-Weighted Imaging outside the Brain: Consensus Statement from an ISMRM-Sponsored Workshop. *Journal of Magnetic Resonance Imaging*, **44**, 521-540. <https://doi.org/10.1002/jmri.25196>
- [10] Padhani, A.R., Koh, D.-M. and Collins, D.J. (2011) Whole-Body Diffusion-Weighted MR Imaging in Cancer: Current Status and Research Directions. *Radiology*, **261**, 700-718. <https://doi.org/10.1148/radiol.11110474>
- [11] Sung, Y.S., Park, B., Choi, Y., et al. (2016) Dynamic Contrast-Enhanced MRI for Oncology Drug Development. *Journal of Magnetic Resonance Imaging*, **44**, 251-264. <https://doi.org/10.1002/jmri.25173>
- [12] Sherman, S.I. (2011) Targeted Therapies for Thyroid Tumors. *Modern Pathology*, **24**, S44-S52. <https://doi.org/10.1038/modpathol.2010.165>

- [13] Lam, E.T., Ringel, M.D., Kloos, R.T., *et al.* (2010) Phase II Clinical Trial of Sorafenib in Metastatic Medullary Thyroid Cancer. *Journal of Clinical Oncology*, **28**, 2323-2330. <https://doi.org/10.1200/JCO.2009.25.0068>
- [14] Riola-Parada, C., García-Canamaque, L., Perez-Duenas, V., Garcerant-Tafur, M. and Carreras-Delgado, J. (2016) Simultaneous PET/MRI vs PET/CT in Oncology. A Systematic Review. *Revista Espanola de Medicina Nuclear e Imagen Molecular*, **35**, 306-312. <https://doi.org/10.1016/j.remmie.2016.06.006>
- [15] Wells Jr., 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>
- [16] Riddle, N.D. and Bui, M.M. (2013) Fibrous Dysplasia. *Archives of Pathology & Laboratory Medicine*, **137**, 134-138. <https://doi.org/10.5858/arpa.2012.0013-RS>
- [17] Treglia, G., Villani, M.F., Giordano, A. and Rufni, V. (2012) Detection Rate of Recurrent Medullary Thyroid Carcinoma Using Fluorine 18 Fluorodeoxyglucose Positron Emission Tomography: A Meta-Analysis. *Endocrine Journal*, **42**, 535-545. <https://doi.org/10.1007/s12020-012-9671-6>
- [18] Treglia, G., Coccilillo, F., Di Nardo, F., *et al.* (2012) Detection Rate of Recurrent Medullary Thyroid Carcinoma Using Fluorine-18 Dihydroxyphenylalanine Positron Emission Tomography: A Metaanalysis. *Academic Radiology*, **19**, 1290-1299. <https://doi.org/10.1016/j.acra.2012.05.008>
- [19] Sesti, A., Mayerhoefer, M., Weber, M., *et al.* (2014) Relevance of Calcitonin Cutoff in the Follow-Up of Medullary Thyroid Carcinoma for Conventional Imaging and 18-Fuorine-Fuorodihydroxyphenylalanine PET. *Anticancer Research*, **34**, 6647-6654.
- [20] Romero-Lluch, A.R., Cuenca-Cuenca, J.I., Guerrero-Vazquez, R., *et al.* (2017) Diagnostic Utility of PET/CT with ¹⁸F-DOPA and ¹⁸F-FDG in Persistent or Recurrent Medullary Thyroid Carcinoma: The Importance of Calcitonin and Carcinoembryonic Antigen Cutoff. *European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging*, **44**, 2004-2013. <https://doi.org/10.1007/s00259-017-3759-4>