

本文引文格式:王玉环,方庆全,郑海燕,等.甲状腺髓样癌术前诊断及细胞病理学特征[J].右江民族医学院学报,2023,45(3):486-490.

【论著与临床报道】

## 甲状腺髓样癌术前诊断及细胞病理学特征

王玉环<sup>1,2</sup>,方庆全<sup>1,2</sup>,郑海燕<sup>1,2</sup>,苏龙其<sup>1,2</sup>

(1. 厦门大学附属第一医院病理科,福建 厦门 361003;

2. 厦门市病理质量控制中心,福建 厦门 361003)

**摘要:**目的 探讨血清学、超声、细针穿刺细胞学检查在甲状腺髓样癌术前诊断的应用价值,并探讨甲状腺髓样癌的细胞病理学形态特征。方法 回顾分析34例甲状腺髓样癌临床病例资料及细胞病理学特征,并与同期的甲状腺乳头状癌及结节性甲状腺肿病例进行比较,总结甲状腺髓样癌的细胞病理学形态特征。结果 甲状腺髓样癌组血清降钙素、癌胚抗原、降钙素原检测值升高例数均显著多于甲状腺乳头状癌组与结节性甲状腺肿组。对照术后病理诊断,超声诊断甲状腺髓样癌的准确率为75.00%,细针穿刺细胞学诊断甲状腺髓样癌的符合率为91.67%。甲状腺髓样癌细胞病理学主要形态特征有:胞质不规则形或梭形、核偏位的细胞、双核或多核巨细胞、散在突出的大细胞、染色质呈“胡椒盐样”、梭形细胞、淀粉样物。甲状腺乳头状癌细胞病理学特征:核增大,核卵圆形或不规则型,可见纵向核沟与核内假包涵体,常见小核仁,染色质毛玻璃样,常见浓厚胶质,偶见砂砾体。结节性甲状腺肿细胞病理学特征:可见成簇或小片蜂窝状的滤泡上皮细胞,核大小一致,分布均匀,常见多量巨噬细胞,背景可见较多红细胞及少量炎性细胞。结论 血清降钙素、癌胚抗原、降钙素原检测与超声诊断对甲状腺髓样癌的术前诊断均有一定的参考价值,掌握甲状腺髓样癌细针穿刺细胞病理学特征,可与甲状腺乳头状癌及结节性甲状腺肿鉴别,有助于进一步提高其术前诊断准确率。

**关键词:**甲状腺髓样癌;血清学;超声;细针穿刺细胞学;细胞病理学特征;术前诊断

**中图分类号:**R365 **文献标识码:**A **文章编号:**1001-5817(2023)03-0486-05

doi:10.3969/j.issn.1001-5817.2023.03.022

### Preoperative diagnosis and cytopathological features of medullary thyroid carcinoma

Wang Yuhuan<sup>1,2</sup>, Fang Qingquan<sup>1,2</sup>, Zheng Haiyan<sup>1,2</sup>, Su Longqi<sup>1,2</sup>

(1. Department of Pathology, The First Affiliated Hospital of Xiamen University, Xiamen 361003, Fujian, China; 2. Xiamen Pathology Quality Control Center, Xiamen 361003, Fujian, China)

**Abstract:** **Objective** To investigate the application value of serology, ultrasound and fine needle aspiration cytology in the preoperative diagnosis of medullary thyroid carcinoma, and to explore the cytopathological features of medullary thyroid carcinoma. **Methods** This study retrospectively analyzed the clinical data and cytopathological features of 34 cases of medullary thyroid carcinoma and compared them with those of papillary thyroid carcinoma and nodular goiter in the same period. The cytopathological features of medullary thyroid carcinoma were summarized. **Results** The medullary thyroid carcinoma group had significantly more cases with elevated levels of serum calcitonin, carcinoembryonic antigen and procalcitonin than the papillary thyroid carcinoma group and the nodular goiter group. Compared with postoperative pathological diagnosis, the accuracy rate of ultrasound in the diagnosis of medullary thyroid carcinoma was 75.00%, and the concordance rate of fine needle aspiration cytology in the diagnosis of medullary thyroid cancer was 91.67%. The cytopathological features of medullary thyroid carcinoma mainly included: irregular or spindle cytoplasm, cells with skewed nuclei, binucleated or multinucleated giant cells, scattered and protruding large cells, “pepper-salt-like” chroma-

**第一作者简介:**王玉环(1987-),女,硕士,主管技师,研究方向:临床病理学技术,E-mail:282230295@qq.com

**通讯作者简介:**方庆全(1969-),男,本科,主任技师,研究方向:临床病理学技术,E-mail:fqq1260@163.com

tin, spindle cells and amyloid. The cytopathological features of papillary thyroid carcinoma included: enlarged nuclei, oval or irregular nuclei, longitudinal nuclear grooves and intranuclear pseudoinclusions, common small nucleoli, ground glass-like chromatin, common dense glia and occasional psammoma bodies. The cytopathological features of nodular goiter included: clusters or small pieces of honeycomb follicular epithelial cells, same sized and evenly distributed nuclei, a large number of common macrophages, many red blood cells and a few inflammatory cells in the background. **Conclusion** Detection of serum calcitonin, carcinoembryonic antigen and procalcitonin detection as well as ultrasonic diagnosis are valuable for the preoperative diagnosis of medullary thyroid carcinoma. Fine needle aspiration cytology can help to distinguish medullary thyroid carcinoma from papillary thyroid carcinoma and nodular goiter, which is helpful to further improve the accuracy of preoperative diagnosis.

**Key words:** medullary thyroid carcinoma; serology; ultrasound; fine needle aspiration cytology; cytopathological features; preoperative diagnosis

甲状腺髓样癌(medullary thyroid cancer, MTC)起源于甲状腺滤泡旁 C 细胞<sup>[1-2]</sup>,好发于甲状腺腺叶的中部三分之一(C 细胞分布最多处),常见于 40~65 岁的中老年患者,早期无症状,可表现为单侧单发或双侧多发甲状腺无痛性结节,中晚期随着肿物增长瘤体变大,常出现局部压迫症状,如压迫气管导致呼吸困难、压迫食管导致吞咽困难、压迫喉返神经导致声音嘶哑、呛咳等<sup>[3-4]</sup>。MTC 发生率较低,约占甲状腺癌的 3.00%~7.50%<sup>[5-6]</sup>,但死亡率却大于甲状腺癌相关死亡率的 8.00%<sup>[7]</sup>。MTC 具有较高死亡率的原因包括:①临床对该病的认识与重视不足,术前常发生误诊,易造成治疗或手术方式错误;②MTC 较易发生远处转移<sup>[8]</sup>,且常常转移至肝与肺等重要器官<sup>[9-10]</sup>,治疗效果不理想。因此,提高临床医师对 MTC 的认识、提高该病术前诊断准确率对该病的治疗意义重大。为此,本研究对 34 例 MTC 病例的血清学、超声、细针穿刺细胞学检查(fine needle aspiration cytology, FNAC)等术前诊断资料进行回顾性分析,旨在总结其诊断特征,剖析误诊原因,探讨诊断优化方案,以期能提高对本病的认识,为其术前早期诊断与鉴别诊断提供更具价值的依据,从而使临床医师为 MTC 患者制定最佳的手术方式,避免该类疾病患者再次手术,进而改善其预后。

## 1 资料与方法

1.1 一般资料 收集 2020 年 1 月至 2022 年 12 月 34 例我科术后常规组织病理学确诊为 MTC 并具有完整病例资料的病例。男 15 例,女 19 例,年龄 24~76 岁。并随机抽取相同期间术后常规组织病理学确诊为甲状腺乳头状癌(papillary thyroid carcinoma, PTC)、结节性甲状腺肿并具有同样完整病例资料的病例各 50 例作为对照组。

### 1.2 研究方法

1.2.1 术前血清学检查 采用 MAGLUMI X8 型全

自动化学发光分析仪(深圳市新产业生物医学公司)检测血清降钙素(calcitonin, CT);采用 i2000SR 型免疫化学发光检测系统(美国雅培公司)检测血清癌胚抗原(carcino-embryonic antigen, CEA);采用 E601 型电化学发光免疫分析仪(瑞士罗氏公司)检测血清降钙素原(Procalcitonin, ProCT)。

1.2.2 超声诊断 采用荷兰 Philips 公司生产的 EP-IC-7 型彩色超声诊断仪进行检查,检查方法参照孙梦锦等<sup>[11]</sup>介绍的方法。

1.2.3 细针穿刺 在超声诊断仪引导下,采用 20 mL 注射器配 6 号普通注射针头对目标甲状腺结节进行细针穿刺。穿刺物全部推入液基细胞学保存液(美国 BD 公司)内。

1.2.4 制作液基细胞学涂片及制作细胞块 穿刺标本置于全自动液基细胞制片机(美国 BD 公司)制作涂片,剩余标本 3000 r/min 离心 3 min,弃上清液,加入适量的 10%缓冲福尔马林,5 min 后 3000 r/min 离心 3 min,弃上清液,加入适量的 75%乙醇作用 1 min 后,吸弃 75%乙醇,加适量的 95%乙醇,23 h 后,取出沉淀物,同常规病理组织学小标本一起处理,制成细胞块。

1.3 观察指标 血清 CT、CEA、ProCT 正常值分别为:0.0~18.0 pg/mL、0.0~4.60 ng/mL、0.0~0.05 ng/mL,大于其正常值的最大值即为检测值升高。统计血清 CT、CEA、ProCT 检测值升高、提示 MTC 的病例数,并与同期的 PTC 及结节性甲状腺肿病例的相应检测结果进行比较分析;统计 MTC 结节的超声表现;统计 MTC 结节与结节性甲状腺肿术前细针穿刺诊断结果,对照术后病理学诊断,分析诊断准确性;统计 MTC 结节术前细针穿刺细胞病理学形态特征出现的频次。

1.4 统计学方法 采用 SPSS 26.0 统计学软件进行数据分析,组间比较采用  $\chi^2$  检验,  $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

## 2 结果

2.1 血清学检测结果 与PTC组比较,MTC组患者术前血清CT、CEA、ProCT升高率明显提高,两组差异有统计学意义(统计值分别为: $\chi^2 = 60.892, P < 0.001; \chi^2 = 50.669, P < 0.001; \chi^2 = 64.483, P <$

0.001)。与结节性甲状腺肿组比较,MTC组患者术前血清CT、CEA、ProCT升高率明显提高,两组差异有统计学意义(统计值分别为: $\chi^2 = 64.634, P < 0.001; \chi^2 = 54.116, P < 0.001; \chi^2 = 68.246, P < 0.001$ )。见表1。

表1 术前血清CT、CEA、ProCT在三种疾病的检测结果

组别	n	CT		CEA		ProCT	
		升高例数	发生率/%	升高例数	发生率/%	升高例数	发生率/%
MTC组	34	30	88.24	28	82.35	31	91.18
PTC组	50	2	4.00	3	6.00	2	4.00
结节性甲状腺肿组	50	1	2.00	2	4.00	1	2.00

2.2 超声学诊断结果 34例MTC患者的超声诊断结果显示,单发结节26例,多发结节8例,其中经超声诊断MTC的结节27个,经术后病理组织学确诊为MTC的结节36个,超声诊断准确率为75.00%(27/36)。

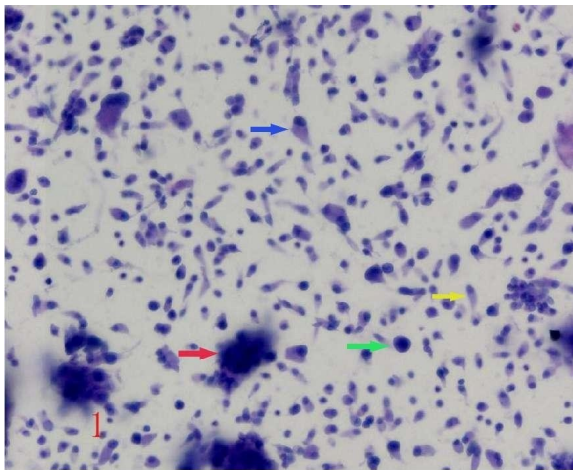
2.3 细针穿刺细胞学诊断结果 34例MTC患者术前行细针穿刺发现结节41个,50例结节性甲状腺肿患者术前行细针穿刺发现结节62个,对照术后病理诊断,103个结节细针穿刺诊断符合率为96.12%(99/103),其中MTC诊断符合率为91.67%(33/36)。

2.4 细胞病理学特征 36个MTC结节术前行细针穿刺细胞病理学形态特征出现的频次:①胞质不规则形或梭形、核偏位的细胞为94.44%(34/36);②双核或多核巨细胞为94.44%(34/36);③散在突出的大细胞为91.67%(33/36);④染色质呈“胡椒盐样”为91.67%(33/36);⑤梭形细胞为63.89%(23/36);⑥见淀粉样物为52.78%(19/36),见图1。

## 2.5 细胞病理学鉴别诊断

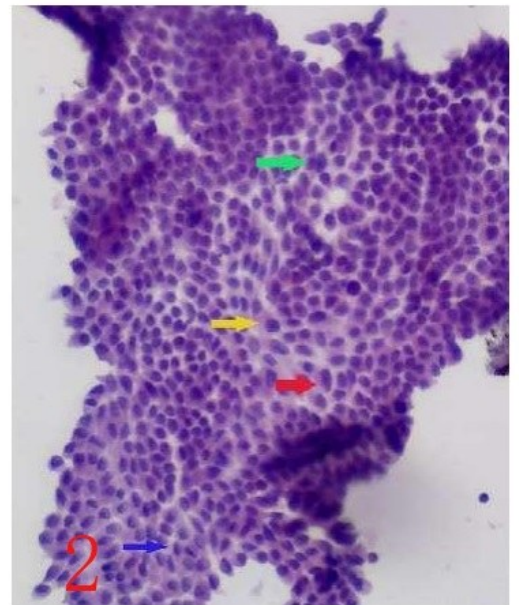
2.5.1 MTC与PTC的鉴别诊断 PTC细胞病理学特征:核增大,核卵圆形或不规则型,可见纵向核沟与核内假包涵体,常见小核仁,染色质毛玻璃样,常见浓厚胶质,偶见砂砾体(见图2)。MTC细胞病理学特征:常可见胞质不规则形或梭形核偏位的细胞、双核或多核巨细胞、散在突出的大细胞、梭形细胞、淀粉样物,部分细胞染色质呈“胡椒盐样”(见图3)。

2.5.2 MTC与结节性甲状腺肿的鉴别诊断 结节性甲状腺肿细胞病理学特征:可见成簇或小片蜂窝状的滤泡上皮细胞,核大小一致,分布均匀,常见多量巨噬细胞,背景可见较多红细胞及少量炎性细胞,见图4。



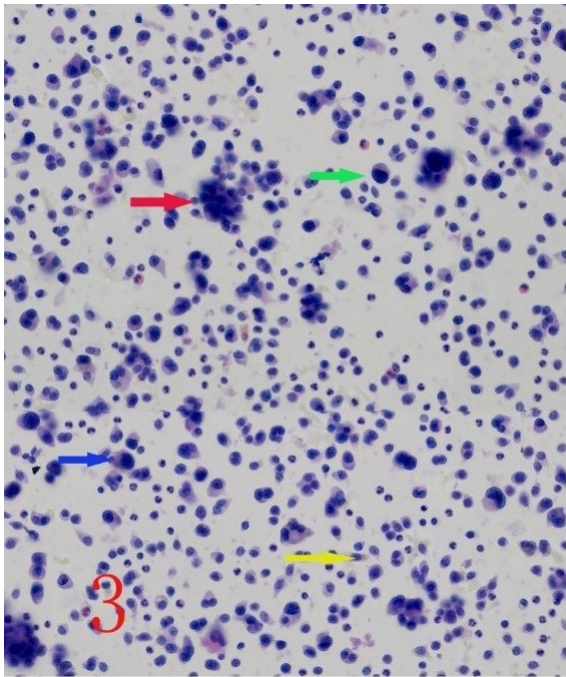
注:蓝色箭头示胞质不规则形核偏位的细胞,染色质呈“胡椒盐样”;红色箭头示多核巨细胞;绿色箭头示散在突出的大细胞;黄色箭头示梭形细胞。

图1 甲状腺髓样癌穿刺涂片(HE染色,×200)



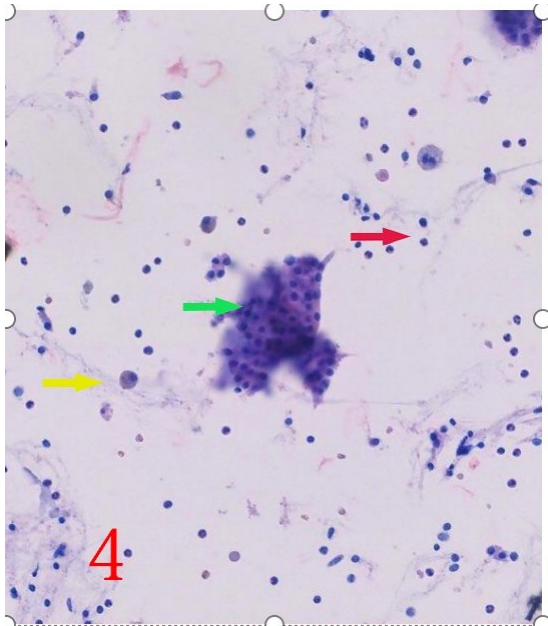
注:乳头状结构,红色箭头示核增大,核不规则形,见小核仁;蓝色箭头示纵向核沟;绿色箭头示细胞核内见小核仁;黄色箭头示染色质毛玻璃样,细胞核内见小核仁。

图2 甲状腺乳头状癌穿刺涂片(HE染色,×100)



注:蓝色箭头示胞质不规则形核偏位的细胞,染色质呈“胡椒盐样”;红色箭头示多核巨细胞;绿色箭头示散在突出的大细胞;黄色箭头示梭形细胞。

图 3 甲状腺髓样癌穿刺涂片(HE 染色,×100)



注:绿色箭头示成簇的滤泡上皮细胞,核大小一致,分布均匀;黄色箭头示巨噬细胞;红色箭头示炎性细胞。

图 4 结节性甲状腺腺瘤穿刺涂片(HE 染色,×100)。

### 3 讨论

MTC 发病率较 PTC 低,但其具有易浸润至甲状腺外的特点,也较易发生远处转移,治愈率较 PTC 显著降低,预后较差<sup>[12]</sup>。因此,早期准确诊断与早期治疗尤为重要。MTC 是源自甲状腺滤泡旁细胞(C 细胞)的恶性肿瘤,C 细胞能产生 CT 与 CEA。逯翹楚

等<sup>[13]</sup>认为 CT 与 CEA 的血清学检测可用于 MTC 的术前诊断与随访,血清 CT 被认为是 MTC 最敏感的特异性肿瘤标记物<sup>[14]</sup>。本研究发现,MTC 患者 CT 值升高例数显著多于 PTC 与结节性甲状腺肿。CEA 是具有人类胚胎抗原特性的酸性糖蛋白,是胚胎某一时期表达的膜结合/可溶性成分,有研究表明<sup>[15]</sup>,MTC 患者若术前血清 CEA 水平显著升高,应高度怀疑发生颈侧区淋巴结转移,甚至可能发生远处转移。本研究也发现,多数 MTC 患者血清 CEA 值较 PTC 及结节性甲状腺肿患者明显升高,可见对可疑 MTC 患者术前行血清 CEA 检测也具有重要参考意义。ProCT 是 CT 的肽前体,汪慧芸<sup>[16]</sup>的报道认为与 CT 相比,ProCT 可以帮助诊断术前血清 CT 阴性或不可检测的 MTC 病例,且 ProCT 在临床上更易保存与管理。

超声具有安全、便捷及对较小病灶有较好的显示能力等优点,是甲状腺疾病首选的影像学检查方法。MTC 超声影像学最常见的特征有:结节好发于甲状腺的中上部、病灶体积通常较大(微小癌少见)、实性、纵横比<1、边界相对清晰而光滑、钙化多见(粗钙化多于微钙化)、血供丰富和易发生淋巴转移等特点。许多学者<sup>[17-18]</sup>推荐 FNAC 为术前诊断 MTC 的首选手段,但 FNAC 的准确率与操作者的技术水平、细胞学制片质量密切相关,且 MTC 组织学与细胞学形态特征复杂多样,有关 FNAC 诊断 MTC 的报道甚多,其敏感性为 12.5%~89.0%<sup>[19]</sup>。为提高 FNAC 诊断甲状腺结节的准确性,作者对传统 FNAC 方法进行优化:①优化 FNAC 穿刺方法,在甲状腺穿刺过程中增加穿刺针在甲状腺结节内的提插次数,并且在提插过程增加缓慢旋转动作,以期增加穿刺的样本量;②观察所需的样本进入针头柄及针管内后,保留 2 mL 左右的负压拔针,可减少穿刺物被回吸;③将传统的穿刺涂片改进为薄层液基细胞学检测(liquid-based cytology test, LCT),此举可有效地将穿刺物内的细胞成分聚集在较小的范围内,且 LCT 涂片具有背景干净、细胞结构清晰、薄层均匀、干扰成分明显减少的优势,便于观察,可提高诊断准确率;④穿刺标本制作细胞块,根据穿刺标本量多量少、是否含有碎组织块等情况,用不同的方法制作细胞块,进而提高细胞块制作的成功率;⑤穿刺组织细胞块进行 HE 染色,必要时可连续切片,其诊断准确率远远高于穿刺细胞学涂片;⑥穿刺组织细胞块可进行刚果红染色,与 CT、CgA、SYN、CD56 等免疫组织化学染色,必要时还可进行实时荧光定量 PCR 法、新一代测序法(next generation sequencing, NGS)等分子检测。

“甲状腺 Bethesda 报告系统”对 MTC 的细胞病理学诊断标准有十项描述<sup>[20]</sup>,这十项特征与甲状腺其他

病变的细胞学特征有诸多的交叉,也就是说这些特征并不是特异的,也不会每个 MTC 病例同时出现。为此,作者基于诊断标准,通过对本组病例仔细观察,总结五项最常见的 MTC 细胞病理学特征:①胞质不规则形或梭形、核偏位的细胞;②双核或多核巨细胞;③散在突出的大细胞;④染色质呈“胡椒盐样”;⑤梭形细胞。这五项特征在其他甲状腺病变罕见,但在 MTC 细针穿刺涂片上总有四项以上可见,因此可与甲状腺乳头状癌及结节性甲状腺肿鉴别,对 MTC 的诊断颇有帮助。

综上所述,血清学检查与超声诊断对 MTC 的术前诊断均有一定的参考价值,甲状腺结节细针穿刺制作液基细胞学涂片、制作细胞块,可行细胞块 HE 染色、免疫组织化学染色、分子检测,大大提高了 MTC 术前的诊断准确率。

#### 参考文献:

[1] 杨林欣,王明焰,唐力,等. 6 种 TI-RADS 对甲状腺髓样癌诊断的一致性分析[J]. 中国超声医学杂志,2022,38(5):506-509.

[2] 刘伟,王晓江,彭凤英,等. 甲状腺微小髓样癌的临床病理及预后分析[J]. 诊断病理学杂志,2022,29(10):927-931.

[3] PUERTO M, BORSON-CHAZOT F, TABARIN A. Updates on therapy for medullary thyroid cancer in 2021[J]. *Ann Endocrinol (Paris)*, 2022, 83(2):114-118.

[4] WALGAMA E, BUSAIDY N, ZAFEREO M. Novel therapeutics and treatment strategies for medullary thyroid cancer[J]. *Endocrinol Metab Clin North Am*, 2022, 51(2):379-389.

[5] 郝伟静,张寰,于洋,等. 血清降钙素检测对甲状腺髓样癌诊治的临床意义及成本效益分析[J]. 中华耳鼻咽喉头颈外科杂志,2019,54(7):506-509.

[6] 黄振东,钟春燕,黄莲英,等.  $^{99m}\text{TcO}_4\text{-SPECT/CT}$  融合显像联合超声造影在鉴别甲状腺良恶性结节中的价值分析[J]. 右江民族医学院学报,2022,44(5):729-734.

[7] 刘军,余小蒙,周晗,等. 刮片细胞块技术在甲状腺髓样癌术前诊断中的应用[J]. 诊断病理学杂志,2022,29(2):147-150.

[8] 付欣,刘坦坦,杨巧,等. 遗传性甲状腺髓样癌 16 例临床病理特征及预后分析[J]. 临床与实验病理学杂志,2022,

38(12):1480-1485.

[9] 郑海燕,方庆全,史连国. 甲状腺髓样癌的临床相关特征及病理分析[J]. 中国组织化学与细胞化学杂志,2020,29(2):131-136.

[10] ALZUMAILI B, XU B, SPANHEIMER P M, et al. Grading of medullary thyroid carcinoma on the basis of tumor necrosis and high mitotic rate is an independent predictor of poor outcome[J]. *Mod Pathol*, 2020, 33(9):1690-1701.

[11] 孙梦锦,李潜,牛金灵,等. 超声引导下射频消融对不同大小甲状腺良性结节的疗效研究[J]. 中国超声医学杂志,2023,39(2):134-137.

[12] 沈鑫,朱云,黄波涛,等. 甲状腺髓样癌的术前诊断:细针穿刺细胞学联合血清降钙素、癌胚抗原及穿刺洗脱液降钙素的应用[J]. 诊断病理学杂志,2022,29(5):417-422.

[13] 逯翹楚,付利军,李利文,等. 甲状腺髓样癌临床特征及颈部淋巴结转移风险因素讨论[J]. 中华内分泌外科杂志,2019,13(2):139-143.

[14] 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[J]. 中国实用外科杂志,2020,40(9):1039-1042.

[15] 叶柳青,丁金旺,周国明,等. 血清癌胚抗原预测可手术甲状腺髓样癌淋巴结转移的临床价值[J]. 中华内分泌外科杂志,2020,14(1):37-41.

[16] 汪慧芸. 血清 TgAb、TPOAb、TSH 检测在良恶性甲状腺结节鉴别诊断中的临床意义[J]. 右江民族医学院学报,2021,43(1):96-98,116.

[17] THOMAS C M, ASA S L, EZZAT S, et al. Diagnosis and pathologic characteristics of medullary thyroid carcinoma-review of current guidelines[J]. *Curr Oncol*, 2019, 26(5):338-344.

[18] AVVAL M M, KUMAR P V, DEHGHANI F. Multiple auer rods in fine-needle aspiration smears of medullary thyroid carcinoma; an unusual finding[J]. *Int Med Case Rep J*, 2020, 13(1):85-88.

[19] 隋燕霞,蒋娜,柳雨,等. FNAC 联合降钙素免疫组化染色对甲状腺髓样癌术前的诊断价值[J]. 诊断病理学杂志,2020,27(9):670-672.

[20] 刘军,欧彩颜,陈光伟,等. 92 例甲状腺 Bethesda IV 类结节的细胞病理学诊断分析[J]. 诊断病理学杂志,2022,29(7):601-604,619.

收稿日期:2023-02-01;修回日期:2023-03-08