



doi:10.7659/j.issn.1005-6947.240645

http://dx.doi.org/10.7659/j.issn.1005-6947.240645

China Journal of General Surgery, 2025, 34(5):1027-1033.

· 文献综述 ·

降钙素阴性甲状腺髓样癌的诊断与治疗进展

王宏博^{1, 2, 3}, 杨明宇^{1, 2, 3}, 蓝东媛^{1, 2, 3}, 迟昊^{1, 2, 3}, 白柯成^{1, 2, 3}, 邱滢加^{1, 2, 3}, 隋成秋^{1, 2, 3}, 张大奇^{1, 2, 3}

(1. 吉林大学中日联谊医院 甲状腺外科, 吉林 长春 130033; 2. 吉林省外科转化医学重点实验室, 吉林 长春 130033;
3. 吉林省甲状腺疾病防治工程实验室, 吉林 长春 130033)

摘要

降钙素阴性甲状腺髓样癌(CNMTC)是一种少见的临床亚型, 因术前血清降钙素水平正常, 易导致漏诊或误诊。CNMTC的发病机制尚不完全明确, 可能涉及分泌机制异常、测定假阴性等多种因素。目前, 超声引导下细针穿刺细胞学检查、血清CEA与胃泌素释放肽前体水平、RET基因检测等在CNMTC的诊断中具有一定价值。治疗上, 手术仍为首选方式, 辅助以必要的新辅助治疗。本文通过系统回顾近年来相关文献, 梳理CNMTC的发病机制、诊断路径、治疗策略及预后特点, 以期为临床识别和管理该病提供参考。

关键词

甲状腺肿瘤; 癌, 髓样; 降钙素; 综述

中图分类号: R736.1

Advances in the diagnosis and treatment of calcitonin-negative medullary thyroid carcinoma

WANG Hongbo^{1,2,3}, YANG Mingyu^{1,2,3}, LAN Dongyuan^{1,2,3}, CHI Hao^{1,2,3}, BAI Kecheng^{1,2,3}, QIU Yingjia^{1,2,3}, SUI Chengqiu^{1,2,3}, ZHANG Daqi^{1,2,3}

(1. Department of Thyroid Surgery, China-Japan Union Hospital of Jilin University, Changchun 130033, China; 2. Jilin Provincial Key Laboratory of Surgical Translational Medicine, Changchun 130033, China; 3. Jilin Provincial Engineering Laboratory of Thyroid Disease Prevention and Control, Changchun 130033, China)

Abstract

Calcitonin-negative medullary thyroid carcinoma (CNMTC) is a rare subtype of medullary thyroid carcinoma, characterized by normal serum calcitonin levels, which often leads to misdiagnosis or missed diagnosis. The pathogenesis of CNMTC remains unclear and may involve impaired secretion mechanisms or assay-related false negatives. Diagnostic approaches include ultrasound-guided fine needle aspiration cytology, serum CEA and ProGRP measurements, and RET gene testing. Surgical resection remains the mainstay of treatment, while neoadjuvant therapy may be considered in selected cases. This review summarizes recent advances in the understanding, diagnosis, treatment, and prognosis of CNMTC, aiming to provide clinical guidance for better management of this challenging condition.

Key words

Thyroid Neoplasms; Carcinoma, Medullary; Calcitonin; Review

CLC number: R736.1

基金项目: 科技部外专局基金资助项目(DL2023129007L); 吉林省财政厅基金资助项目(2022SCZ22); 吉林省科技计划基金资助项目(20240304036SF)。

收稿日期: 2024-12-09; 修订日期: 2025-05-19。

作者简介: 王宏博, 吉林大学中日联谊医院硕士研究生, 主要从事甲状腺疾病基础与临床方面的研究。

通信作者: 张大奇, Email: zhangdq@jlu.edu.cn

甲状腺髓样癌 (medullary thyroid cancer, MTC) 是一种罕见的肿瘤, 起源于甲状腺滤泡旁 C 细胞, 发病率约占甲状腺恶性肿瘤的 2%~4%, 分为遗传性 MTC 和散发性 MTC^[1]。在所有 MTC 中, 大约 25% 为遗传性, 75% 为散发性。2020 年, MTC 的病死率占甲状腺癌的 15%^[2-3], 给人们的健康带来较大威胁。血清降钙素是 MTC 的典型标志物, 具有高敏感度和特异度, 在 MTC 的诊断、预后预测及复发监测中发挥着重要的作用^[2]。当患者的血清降钙素异常升高时, 在排除其他引起降钙素升高的疾病后, 可高度怀疑 MTC。但临床上亦有少部分 MTC 患者的术前血清降钙素水平在正常范围内, 被称为降钙素阴性甲状腺髓样癌 (calcitonin-negative medullary thyroid carcinoma, CNMTC), 给正确、及时诊治疾病带来较大困难。笔者检索国内外数据库发现, 现有文献中 2019 年之前 CNMTC 病例报道数量极为有限, 这一结果不仅反映了 CNMTC 的低发病率, 也揭示了其临床特征隐匿、诊断难度高的核心问题。本文结合国内外文献报道, 重点对 CNMTC 的发病机制、诊断和治疗进行综述, 以期为此类患者的临床诊疗提供参考。

1 MTC 降钙素正常的机制

血清降钙素是由甲状腺滤泡旁 C 细胞分泌产生的多肽类激素, 是 MTC 的典型标志物, 国内外指南及专家共识均指出, 术前可考虑常规检测血清降钙素以对 MTC 进行筛查^[1,4-9], 当血清降钙素异常升高时, 应高度怀疑 MTC^[10]。甲状腺滤泡旁细胞分泌降钙素的过程及调控机制为 C 细胞首先在粗面内质网合成降钙素前体 (降钙素原), 经高尔基体加工后形成成熟的降钙素, 储存于分泌颗粒中。当受到刺激时, C 细胞感知细胞外钙离子浓度升高, 释放降钙素。其分泌受很多因素调控, 如: 血钙浓度升高, 是最直接的调控机制; 胃泌素、胰高血糖素等也可通过血液循环刺激 C 细胞分泌降钙素等^[11]。目前认为, 血清降钙素值与肿瘤负荷呈正相关。此外, 术前血清降钙素水平与 MTC 淋巴结转移均存在相关性, 对手术方式具有一定的指导作用。

CNMTC 患者术前降钙素检验阴性可能是“钩状效应”所导致的假阴性。Leboeuf 等^[12]描述了 1 例 41 岁男性转移性 MTC 的患者, 通过免疫放射测定

法对其降钙素水平进行量化, 其术前降钙素水平未出现显著升高, 而样品经连续稀释处理后, 血清降钙素浓度呈现显著升高趋势, 提示存在“钩状效应”, 即在测定过程中, 当样品血清中抗原 (降钙素) 浓度较高时, 过量抗原会同时饱和检测试剂中的捕获抗体和标记抗体, 导致“夹层” (捕获抗体: 抗原: 标记抗体) 特异性复合物无法有效形成, 最终这些复合物所产生的信号也会减少, 表现为“钩状效应”曲线, 从而使得降钙素水平的测定呈现假阴性。

CNMTC 患者可能是因为体内的血清降钙素分泌机制出现问题或者分泌结构受损。有研究^[13]使用化学发光免疫测定法及一种新的放射免疫测定方法对患者进行多次测定后, 患者的血清降钙素值始终无法检测到。为了排除血清降钙素的“钩状效应”, 通过对与血清降钙素测量相同的抗体的验证以及血清稀释, 对血清降钙素水平进行多次测定, 均在正常范围内, 没有升高, 而肿瘤组织免疫组化显示降钙素染色呈强阳性, 表明其具有合成降钙素的能力但分泌机制异常。从而认为, 在 CNMTC 患者中, 其降钙素分泌机制出现异常或分泌结构遭受损伤。

除此之外, 还有很多学者提出其他说法解释 CNMTC 患者降钙素正常这一特性。研究^[13]还提出, 降钙素原在正常生理状态下会被裂解为降钙素氨基端 (N-proCt)、未加工的成熟血清降钙素和降钙素羧基端肽 (C-proCt)。当出现血清降钙素基因异常剪接时, 降钙素基因相关肽 (CGRP) 分泌增加, 血清降钙素合成缺陷。现有的血清降钙素检验方法仅能检测出降钙素, 无法检测出 N-proCt 等异常形式, 从而导致出现假阴性。所以在 CNMTC 中, N-proCt、C-proCt 以及 CGRP 可提高诊断的敏感度, 但这一说法仍需要更多数据支撑^[10,14-15]。此外, Frank-Raue 等^[5]报告 7 例 CNMTC 患者的血清铬粒蛋白 (CgA) 检验均呈强阳性, 对患者的 CgA 结果评估在 CNMTC 的诊断中也发挥着重要作用。还有学者^[14-15]提出室温下, 血清蛋白酶易降解降钙素, 从而导致检测出的降钙素水平过低, 造成术前降钙素检验结果假阴性。

CNMTC 患者降钙素正常的机制相关研究领域较广, 都需要更大样本的研究去证明和探究, 以早日实现对 CNMTC 更加精确诊断和治疗。

2 降钙素正常MTC患者的诊断

通过检索2019年至今国内外文献,报道CNMTC并且患者临床信息完整的文献共13篇^[3,16-27],英文文献8篇,中文文献5篇,涵盖43例未接受新辅助治疗的CNMTC患者。43例患者中女性23例,男性20例,发病中位年龄52岁,仅15例(34.9%)患者术前诊断为MTC,诊断率较低,术前明确诊断具有挑战性。CNMTC一般无特异的临床表现,多为体检发现^[20]。43例患者中4例患者有临床症状,表现为颈部肿胀、呼吸急促、轻微疼痛,吞咽困难、面部潮红、出汗增加或咳嗽等,其余39例患者为体检发现,所以无法通过患者的性别、发病年龄及临床表现对CNMTC患者进行诊断。

既往文献报道,术前超声检查对于术前不同降钙素水平的MTC患者没有显著差异,大多为低回声肿块,伴或不伴钙化,CNMTC与降钙素升高MTC患者的超声表现类似^[14],需要更多的学者收集更多的数据去进一步探索。

超声引导下细针穿刺细胞学检查(ultrasound-guided fine needle aspiration cytology, US-FNAC)可提高CNMTC术前诊断的准确率^[28]。FNAC检查结果中显示浆细胞样和(或)梭形细胞、分散细胞模式、双核/多核、分散大细胞都为MTC的诊断提供依据,其细胞学的特征实际上是发现单细胞或小簇的高细胞结构,没有胶体,以及不同数量的淀粉样蛋白物质(刚果红染色阳性),均匀,呈棒状或球状,但上述这些特征很少在同一病例中共同出现,如果涂片中出现上述表现中的3~4种,则可高度怀疑其为MTC^[10]。既往文献报道的43例CNMTC患者中22例术前行FNAC检查,其中15例患者FNAC提示MTC,余7例患者提示可疑癌或异形细胞,术前FNAC诊断率为68.2%。术前穿刺活检可在血清降钙素正常水平下为CNMTC的诊断提供重要依据。

除血清降钙素外,血清癌胚抗原(CEA)的检查结果也可作为CNMTC患者的诊断提供依据^[29-31]。CEA是一种糖蛋白,通常在胎儿发育期间产生。文献报道的43例患者中33例术前行血清CEA检查,13例患者CEA水平升高。术前血清CEA水平异常升高,对CNMTC患者的诊断具有一定价值。值得注意的是,虽然CEA可以作为MTC的诊断标志物,但其在其他类型的肿瘤中也可能升高。因

此,CEA检测应结合其他检验结果共同评估,提高诊断率。

除降钙素、CEA外,还有一些学者发现胃泌素释放肽前体(progastrin releasing pep-tide, ProGRP)在MTC患者的诊断上可提供帮助^[15,28],基于这些研究证据,笔者推测ProGRP可能对CNMTC患者具有潜在的诊断价值。Giovannella等^[32]发现,MTC患者的血清ProGRP浓度比非MTC患者高。但术前血清ProGRP升高能否为CNMTC患者的诊断提供确切依据,尚需更多的临床研究进行论证^[4-8,15,32-36]。MTC的发生与体内原癌基因的突变密切相关,常是RET基因突变所致。文献报道的43例患者中4例患者术前行RET基因检测,3例患者检测到RET基因突变。因此,可对CNMTC患者行RET基因检测,分析其在肿瘤发生、发展过程中的作用,提高术前诊断率及排除多发性内分泌腺瘤病2型^[37]。

CNMTC患者的术前明确诊断尤为重要,若CNMTC患者术前进行的FNAC提示髓样癌、术前CEA异常升高、ProGRP浓度水平异常增高或者术前基因检测提示RET突变等,都会增加CNMTC患者被诊断为MTC的可能^[6,10,14-15,21,33,35-36],这可为临床医生对CNMTC患者的正确诊断提供更多依据。同时医生们也面临一个巨大的挑战,需要再收集更多患者信息并进行进一步的总结与研究,为CNMTC患者的诊断提供帮助。

3 CNMTC的治疗

无论降钙素水平是否升高,手术均为MTC患者最常见最有效的治疗方式^[37-40]。但对于CNMTC患者,无法通过术前血清降钙素来判断其转移程度,这是一个临床手术治疗的难点。总结文献,43例患者中21例行双侧甲状腺全切除术、双侧中央组淋巴结清扫术;17例行单侧甲状腺切除术、单侧中央组淋巴结清扫术;2例行双侧全甲状腺切除术、单侧中央组淋巴结清扫术、单侧颈淋巴结清扫术;3例行甲状腺全切除术、双侧中央组淋巴结清扫术、双侧颈部淋巴结清扫术。绝大多数患者行双侧或单侧甲状腺全切除术及中央组淋巴结清扫术,少数患者进行侧颈淋巴结清扫。38例患者进行免疫组化检查,33例(86.8%)血清降钙素阳性,19例(50%)CEA阳性,12例(31.6%)

CgA 阳性, CNMTC 患者的免疫组化结果与降钙素升高 MTC 患者类似。

除了手术治疗以外, 文献报道术前新辅助治疗对降钙素正常 MTC 患者具有一定价值^[4,15]。Ricardo Fernández-Ferreira 等^[41]报道 1 例 33 岁 CNMTC 男性患者, 术前发现颈部淋巴结转移以及纵隔淋巴结转移。该患者首先进行新辅助治疗、顺铂和依托泊苷的化疗。6 个化疗周期后行双侧甲状腺全切除术、中央组淋巴结清扫术、双侧颈部淋巴结清扫术, 患者术后 17 个月未发生复发及转移。

综上所述, MTC 患者行甲状腺全切除术和双侧中央组淋巴结清扫术为最常用的手术方式, 符合国内外指南。当发现颈部淋巴结转移时, 及时行颈部淋巴结清扫术^[39,42], 若发现纵隔淋巴结转移或其他远处转移可先行新辅助治疗再行手术治疗。总的来说, 在缺乏术前降钙素水平作为参考依据的情况下, 如何制定合理的手术方案是临床医生面临的难点, 需要结合术前各项检查结果, 检验结果来判断, 从而选择合适的治疗方式。

4 CNMTC 患者的预后

针对 CNMTC 患者的预后研究可通过与血清降钙素升高的 MTC 患者各项预后指标对比, 从而制定更合适的临床诊疗计划, 可更精准地通过术前各项指标对患者的预后做出有效预估以及判断^[43-45]。既往文献报道血清降钙素阳性组的中央组及侧颈区淋巴结转移率显著高于血清降钙素正常组。大量文献表明与血清降钙素阳性的 MTC 患者相比, CNMTC 的预后相对较好^[8,14,38,46-47]。

文献^[3,16-27]报道的 43 例患者中位随访时间 27 个月, 17 例患者术后进行血清降钙素检查, 4 例升高。24 例患者术后进行血清 CEA 检查, 2 例升高。43 例患者有 5 例复发, 复发率 11.6%, 其中 3 例术后中央组淋巴结复发 (3 例中 2 例行双侧甲状腺全切除术、双侧中央组淋巴结清扫术, 1 例术后降钙素处于升高状态、另 1 例降钙素和 CEA 均未升高; 1 例行单侧甲状腺切除术、单侧中央组淋巴结清扫术, 术后降钙素处于升高状态)。复发后进行中央区淋巴结清扫, 术后未再次复发。43 例患者中有 2 例死亡病例, 1 例行甲状腺全切除术、双侧中央组淋巴结清扫术、双侧侧颈部淋巴结清扫术, 术后血清降钙素呈异常升高, 死于肝、肺和

脑转移; 1 例行双侧甲状腺全切除术、双侧中央组淋巴结清扫术, 术后降钙素以及癌胚抗原都出现明显升高, 死于肺转移。

CNMTC 患者术后血清降钙素水平的变化与患者的预后相关性^[13,15,36,41,43,46,48], 术后血清降钙素的持续升高会增加患者术后复发以及局部和远处转移甚至死亡的可能性^[14]。CEA 对评估 MTC 的预后也起着重要作用^[4,13]。

综上所述, 与血清降钙素阳性的 MTC 患者相比, CNMTC 患者的预后更好^[5,38,49-51], 术后血清降钙素水平以及 CEA 水平逐渐升高都会增加患者复发以及转移的概率, 术后血清降钙素较 CEA 具有更好的预后监测作用。与此同时, 学者们需要更多 CNMTC 患者进行随访, 收集其术后各种其他检查数据比如各种影像学监测 (颈部超声、CT 扫描、MRI 和 PET/CT 等^[13-14,38]), 降钙素原和 CRGP^[38], 组织病理学和免疫组化染色, 并总结其规律, 将会更有利于对 CNMTC 患者预后研究^[52]。

5 小结与展望

术前检测到 RET 基因突变、术前 FNAC 提示髓样癌; 术前 CEA 以及 ProGRP 浓度水平异常增高, 均可以为 CNMTC 患者的诊断提供依据。明确诊断后为患者选择合适的手术方式。术后, 需严格定期监测患者血清降钙素水平以及 CEA 水平是否升高, 与血清降钙素阳性的 MTC 患者相比, CNMTC 患者的预后更好, 定期随访会有助于早期发现患者的复发以及转移。

作者贡献声明: 王宏博负责数据分析、图表制作、论文撰写; 杨明宇负责数据收集、文献整理、论文撰写; 蓝东媛、迟昊、白柯成负责研究指导、数据整理; 邱滢加、隋成秋负责研究指导、技术支持; 张大奇负责课题设计、论文修改、经费支持。

利益冲突: 所有作者均声明不存在利益冲突。

参考文献

- [1] 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. doi: 10.1016/S2213-8587(21)00027-9.

- [2] 殷德涛, 张高朋, 李红强, 等. 甲状腺结节患者常规行血清降钙素检查对早期发现甲状腺髓样癌的临床价值[J]. 中国普通外科杂志, 2018, 27(5): 541–546. doi: 10.3978/j.issn.1005-6947.2018.05.003.
- Yin DT, Zhang GP, Li HQ, et al. Clinical value of routine serum calcitonin measurement for early detection of medullary thyroid carcinoma in patients with thyroid nodules[J]. China Journal of General Surgery, 2018, 27(5): 541–546. doi: 10.3978/j.issn.1005-6947.2018.05.003.
- [3] Kim SJ, Yun HJ, Shin SJ, et al. Serum calcitonin-negative medullary thyroid carcinoma: a case series of 19 patients in a single center[J]. Front Endocrinol (Lausanne), 2021, 12: 747704. doi:10.3389/fendo.2021.747704.
- [4] Trimboli P, Treglia G, Guidobaldi L, et al. Detection rate of FNA cytology in medullary thyroid carcinoma: a meta-analysis[J]. Clin Endocrinol (Oxf), 2015, 82(2):280–285. doi:10.1111/cen.12563.
- [5] 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[J]. Thyroid, 2013, 23(3): 294–300. doi: 10.1089/thy.2012.0236.
- [6] Giovanella L, Imperiali M, Piccardo A, et al. Procalcitonin measurement to screen medullary thyroid carcinoma: a prospective evaluation in a series of 2705 patients with thyroid nodules[J]. Eur J Clin Invest, 2018, 48(6):e12934. doi:10.1111/eci.12934.
- [7] Giovanella L, Garo ML, Ceriani L, et al. Procalcitonin as an alternative tumor marker of medullary thyroid carcinoma[J]. J Clin Endocrinol Metab, 2021, 106(12):3634–3643. doi:10.1210/clinem/dgab564.
- [8] Leimbach RD, Hoang TD, Shakir MKM. Diagnostic challenges of medullary thyroid carcinoma[J]. Oncology, 2021, 99(7): 422–432. doi:10.1159/000515373.
- [9] 郭瑶, 但家强, 袁智英. 甲状腺髓样癌术后生存影响因素分析及列线图的构建[J]. 中国普通外科杂志, 2023, 32(5):698–706. doi: 10.7659/j.issn.1005-6947.2023.05.009.
- Guo Y, Dan JQ, Yuan ZY. Analysis of prognostic factors and nomogram construction for postoperative survival of medullary thyroid carcinoma[J]. China Journal of General Surgery, 2023, 32(5):698–706. doi:10.7659/j.issn.1005-6947.2023.05.009.
- [10] Giovanella L, Crippa S, Cariani L. Serum calcitonin-negative medullary thyroid carcinoma: role of CgA and CEA as complementary markers[J]. Int J Biol Markers, 2008, 23(2): 129–131. doi:10.1177/172460080802300212.
- [11] Freichel M, Zink-Lorenz A, Holloschi A, et al. Expression of a calcium-sensing receptor in a human medullary thyroid carcinoma cell line and its contribution to calcitonin secretion[J]. Endocrinology, 1996, 137(9): 3842–3848. doi: 10.1210/endo.137.9.8756555.
- [12] Leboeuf R, Langlois MF, Martin M, et al. “Hook effect” in calcitonin immunoradiometric assay in patients with metastatic medullary thyroid carcinoma: case report and review of the literature[J]. J Clin Endocrinol Metab, 2006, 91(2):361–364. doi: 10.1210/jc.2005-1429.
- [13] Trimboli P, Giovanella L. Serum calcitonin negative medullary thyroid carcinoma: a systematic review of the literature[J]. Clin Chem Lab Med, 2015, 53(10):1507–1514. doi:10.1515/cclm-2015-0058.
- [14] Jingzhu Z, Xiangqian Z, Ming G, et al. Clinical challenges with calcitonin-negative medullary thyroid carcinoma: three case reports and a review of the literature[J]. Ann R Coll Surg Engl, 2022, 104(3):221–230. doi:10.1308/rcsann.2020.7118.
- [15] Machens A, Lorenz K, Dralle H. Utility of serum procalcitonin for screening and risk stratification of medullary thyroid cancer[J]. J Clin Endocrinol Metab, 2014, 99(8): 2986–2994. doi: 10.1210/jc.2014-1278.
- [16] Montgomery G, Collins L, Coghlin C, et al. Calcitonin negative medullary thyroid cancer in ectopic thyroid tissue: a rare diagnosis in an unusual location[J]. BMJ Case Rep, 2020, 13(8):e236865. doi: 10.1136/bcr-2020-236865.
- [17] Ukrani J, Barnes M, Ashraf A, et al. Uncovering the uncommon: an 81-year-old woman with elevated carcinoembryonic antigen (CEA) but normal calcitonin levels diagnosed with medullary thyroid carcinoma[J]. Cureus, 2023, 15(6): e40290. doi: 10.7759/cureus.40290.
- [18] Licata L, Di Fidilio CA, Vacante M, et al. A rare case of negative serum calcitonin in metastatic medullary thyroid carcinoma: diagnosis, treatment, and follow-up strategy[J]. Am J Case Rep, 2022, 23:e935207. doi:10.12659/AJCR.935207.
- [19] Dello Spedale Venti M, Giannetta E, Bosco D, et al. Metastasis of lung carcinoid in the thyroid gland after 18 years: it is never too late. A case report and review of the literature[J]. Pathologica, 2022, 114(2):164–169. doi:10.32074/1591-951X-286.
- [20] Karaisli S, Hacıyanli M, Hacıyanli SG, et al. Spindle epithelial tumour with Thymus-like differentiation: report of two cases[J]. Ann R Coll Surg Engl, 2020, 102(2): e33–e35. doi: 10.1308/rcsann.2019.0116.
- [21] Rafaey W, Munir Alvi A, Siddiqi AI, et al. Case report: a challenging clinical problem of calcitonin-negative medullary thyroid cancer diagnosis and surveillance[J]. Cureus, 2022, 14(11): e32088. doi:10.7759/cureus.32088.
- [22] Gambardella C, Offi C, Clarizia G, et al. Medullary thyroid carcinoma with double negative calcitonin and CEA: a case report

- and update of literature review[J]. BMC Endocr Disord, 2019, 19(1):103. doi:10.1186/s12902-019-0435-7.
- [23] 王苏, 方其根, 崔萌. 降钙素阴性甲状腺髓样癌临床分析[J]. 河南医学研究, 2023, 32(22): 4083-4087. doi: 10.3969/j.issn.1004-437X.2023.22.013.
- Wang S, Fang QG, Cui M. Clinical analysis of calcitonin-negative medullary thyroid carcinoma[J]. Henan Medical Research, 2023, 32(22):4083-4087. doi:10.3969/j.issn.1004-437X.2023.22.013.
- [24] 李超霞, 刘燕, 苏宁, 等. 转移性甲状腺髓样癌临床病理观察 1 例[J]. 汕头大学医学院学报, 2024, 37(3): 178-179. doi: 10.13401/j.cnki.jsumc.2024.03.011.
- Li CX, Liu Y, Su N, et al. Clinicopathological observation of metastatic medullary thyroid carcinoma: a case report[J]. Journal of Shantou University Medical College, 2024, 37(3): 178-179. doi: 10.13401/j.cnki.jsumc.2024.03.011.
- [25] 陈荣明, 魏玉琳, 赵康. 术中印片细胞学联合快速冷冻切片诊断甲状腺髓样癌 1 例[J]. 诊断病理学杂志, 2023, 30(2):184-186. doi: 10.3969/j.issn.1007-8096.2023.02.021.
- Chen RM, Wei YL, Zhao K. Diagnosis of medullary thyroid carcinoma by intraoperative imprint cytology combined with frozen sections: a case report[J]. Chinese Journal of Diagnostic Pathology, 2023, 30(2): 184-186. doi: 10.3969/j.issn.1007-8096.2023.02.021.
- [26] 王正寨, 许洁, 杨晓晴, 等. 降钙素阴性甲状腺髓样癌 2 例及文献复习[J]. 癌症进展, 2022, 20(18): 1941-1943. doi: 10.11877/j.issn.1672-1535.2022.20.18.25.
- Wang ZS, Xu J, Yang ZQ, et al. Calcitonin-negative medullary thyroid carcinoma: a report of two cases and literature review[J]. Oncology Progress, 2022, 20(18): 1941-1943. doi: 10.11877/j.issn.1672-1535.2022.20.18.25.
- [27] 张珂, 林湘峰, 赵辉, 等. 降钙素阴性甲状腺髓样癌一例[J]. 中华普通外科学文献: 电子版, 2021, 15(4):302-303. doi:10.3877/cma.j.issn.1674-0793.2021.04.014.
- Zhang K, Lin XF, Zhao H, et al. Calcitonin-negative medullary thyroid carcinoma: a case report[J]. Chinese Archives of General Surgery: Electronic Edition, 2021, 15(4):302-303. doi:10.3877/cma.j.issn.1674-0793.2021.04.014.
- [28] Mian C, Perrino M, Colombo C, et al. Refining calcium test for the diagnosis of medullary thyroid cancer: cutoffs, procedures, and safety[J]. J Clin Endocrinol Metab, 2014, 99(5): 1656-1664. doi: 10.1210/jc.2013-4088.
- [29] Pacini F, Fontanelli M, Fugazzola L, et al. Routine measurement of serum calcitonin in nodular thyroid diseases allows the preoperative diagnosis of unsuspected sporadic medullary thyroid carcinoma[J]. J Clin Endocrinol Metab, 1994, 78(4):826-829. doi: 10.1210/jcem.78.4.8157706.
- [30] Romei C, Fugazzola L, Puxeddu E, et al. Modifications in the papillary thyroid cancer gene profile over the last 15 years[J]. J Clin Endocrinol Metab, 2012, 97(9): E1758-E1765. doi: 10.1210/jc.2012-1269.
- [31] Gharib H, Papini E, Garber JR, et al. American association of clinical endocrinologists, American college of endocrinology, and associazione medici endocrinologi medical guidelines for clinical practice for the diagnosis and management of thyroid nodules: 2016 update[J]. Endocr Pract, 2016, 22(5): 622-639. doi: 10.4158/EP161208.GL.
- [32] Giovannella L, Fontana M, Keller F, et al. Circulating pro-gastrin releasing peptide (ProGRP) in patients with medullary thyroid carcinoma[J]. Clin Chem Lab Med, 2021, 59(9): 1569-1573. doi: 10.1515/cclm-2021-0361.
- [33] Rutter CM, Gatsonis CA. A hierarchical regression approach to meta-analysis of diagnostic test accuracy evaluations[J]. Stat Med, 2001, 20(19):2865-2884. doi:10.1002/sim.942.
- [34] Giovannella L, Giordani I, Imperiali M, et al. Measuring proc calcitonin to overcome heterophilic-antibody-induced spurious hypercalcitoninemia[J]. Clin Chem Lab Med, 2018, 56(8): e191-e193. doi:10.1515/cclm-2017-0993.
- [35] Reitsma JB, Glas AS, Rutjes AWS, et al. Bivariate analysis of sensitivity and specificity produces informative summary measures in diagnostic reviews[J]. J Clin Epidemiol, 2005, 58(10):982-990. doi:10.1016/j.jclinepi.2005.02.022.
- [36] Deeks JJ, MacAskil P, Irwig L. The performance of tests of publication bias and other sample size effects in systematic reviews of diagnostic test accuracy was assessed[J]. J Clin Epidemiol, 2005, 58(9):882-893. doi:10.1016/j.jclinepi.2005.01.016.
- [37] Sato M, Kubota R, Uchino S, et al. p. M918W, a novel RET germline variant: a case report and literature review of the possible association of multiple endocrine neoplasia type 2B and Charcot-Marie-Tooth disease[J]. Endocr J, 2025. doi:10.1507/endocrj.EJ24-0412. [Online ahead of print]
- [38] Zhou Q, Yue S, Cheng Y, et al. Clinical and pathological analysis of 19 cases of medullary thyroid carcinoma without an increase in calcitonin[J]. Exp Toxicol Pathol, 2017, 69(8): 575-579. doi: 10.1016/j.etp.2017.05.003.
- [39] Treglia G, Castaldi P, Villani MF, et al. Comparison of ¹⁸F-DOPA, ¹⁸F-FDG and ⁶⁸Ga-somatostatin analogue PET/CT in patients with recurrent medullary thyroid carcinoma[J]. Eur J Nucl Med Mol Imaging, 2012, 39(4):569-580. doi:10.1007/s00259-011-2031-6.
- [40] Yu BH, Sheng WQ, Wang J. Primary paraganglioma of thyroid gland: a clinicopathologic and immunohistochemical analysis of three cases with a review of the literature[J]. Head Neck Pathol, 2013, 7(4):373-380. doi: 10.1007/s12105-013-0467-7.

- [41] Fernández-Ferreira R, De la Peña-López IR, Zamudio-Coronado KW, et al. Calcitonin-negative neuroendocrine carcinoma of the thyroid gland: case report and literature review[J]. *Case Rep Oncol*, 2021, 14(1):112–122. doi:10.1159/000510807.
- [42] Machens A, Lorenz K, Weber F, et al. Incidence and distribution of neck node metastases in hereditary vs. sporadic medullary thyroid cancer at basal calcitonin serum levels ≤ 100 pg/ml: 30-year experience[J]. *Eur J Surg Oncol*, 2025, 51(7):109756. doi:10.1016/j.ejso.2025.109756.
- [43] 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. doi: 10.1089/thy.2014.0335.
- [44] 胡朝理, 靳红义, 邱新光, 等. 甲状腺髓样癌预后因素分析[J]. 中国普通外科杂志, 2008, 17(11): 1061–1064. doi: 10.7659/j.issn.1005-6947.2008.11.004.
- Hu CL, Jin HY, Qiu XG, et al. Analysis on prognostic factors of medullary thyroid carcinoma[J]. *China Journal of General Surgery*, 2008, 17(11): 1061–1064. doi: 10.7659/j. issn. 1005-6947.2008.11.004.
- [45] 王俊男, 闫枫尚, 徐拯, 等. 基于SEER数据库的甲状腺髓样癌预后因素分析[J]. 中国普通外科杂志, 2018, 27(5):547–552. doi: 10.3978/j.issn.1005-6947.2018.05.004.
- Wang JN, Yan FS, Xu Z, et al. Analysis of prognostic factors for medullary thyroid carcinoma based on SEER database[J]. *China Journal of General Surgery*, 2018, 27(5): 547–552. doi:10.3978/j.issn.1005-6947.2018.05.004.
- [46] Baloch ZW, LiVolsi VA. Unusual tumors of the thyroid gland[J]. *Endocrinol Metab Clin North Am*, 2008, 37(2): 297–310. doi: 10.1016/j.ecl.2007.12.001.
- [47] Cancer Genome Atlas Research Network. Integrated genomic characterization of papillary thyroid carcinoma[J]. *Cell*, 2014, 159(3):676–690. doi:10.1016/j.cell.2014.09.050.
- [48] Baptista PF, Fonseca LCM, Carvalho AFC, et al. Brain metastasis from calcitonin-negative medullary thyroid carcinoma[J]. *Ann Endocrinol (Paris)*, 2022, 83(4): 258–260. doi: 10.1016/j.ando.2022.04.015.
- [49] Dora JM, Canalli MH, Capp C, et al. Normal perioperative serum calcitonin levels in patients with advanced medullary thyroid carcinoma: case report and review of the literature[J]. *Thyroid*, 2008, 18(8):895–899. doi:10.1089/thy.2007.0231.
- [50] Alapat DV, Ain KB, Sloan DA, et al. Disparity between tissue and serum calcitonin and carcinoembryonic antigen in a patient with medullary thyroid carcinoma[J]. *Endocrine*, 2011, 39(2): 148–152. doi:10.1007/s12020-010-9433-2.
- [51] Cakir M, Grossman AB. Medullary thyroid cancer: molecular biology and novel molecular therapies[J]. *Neuroendocrinology*, 2009, 90(4):323–348. doi:10.1159/000220827.
- [52] Prete A, Torregrossa L, Gambale C, et al. The usefulness of the international grading system in the management of sporadic medullary thyroid carcinoma[J]. *Thyroid*, 2025, 35(4): 387–396. doi:10.1089/thy.2024.0444.

(本文编辑 熊杨)

本文引用格式:王宏博, 杨明宇, 蓝东媛, 等. 降钙素阴性甲状腺髓样癌的诊断与治疗进展[J]. 中国普通外科杂志, 2025, 34(5):1027–1033. doi: 10.7659/j.issn.1005-6947.240645

Cite this article as: Wang HB, Yang MY, Lan DY, et al. Advances in the diagnosis and treatment of calcitonin-negative medullary thyroid carcinoma[J]. *Chin J Gen Surg*, 2025, 34(5):1027–1033. doi:10.7659/j.issn.1005-6947.240645