

血清降钙素原在甲状腺髓样癌诊断及随访中的临床价值

胡欣 韩雪 陈国芳 刘超

[关键词] 甲状腺髓样癌; 降钙素原; 诊断; 随访

甲状腺髓样癌(MTC)是一种罕见的起源于甲状腺滤泡旁细胞(C细胞)的恶性肿瘤,占有甲状腺肿瘤的3%~5%^[1]。在临床工作中,MTC的诊断仍面临巨大挑战。甲状腺超声诊断MTC的可靠性不高,而细针穿刺细胞学检查对MTC的检出率亦较低^[2]。血清降钙素(CT)是筛查MTC最敏感的指标,但其用于甲状腺结节患者的常规筛查仍存在争议,尤其当前尚未建立适当的CT阈值以明确排除MTC。同时,随着CT阴性MTC患者被报道,CT的常规测定亦受到质疑^[3]。因此,术前诊断MTC仍需更多手段以优化患者的初始治疗方案。在排除MTC及MTC患者随访监测方面,尚缺乏特异性及阴性预测值较高的标记物。近年来,降钙素原(ProCT)在MTC诊断及随访方面的研究越来越受到重视。相较于CT而言,ProCT的临床价值更为突出,特别是在抗体相同时,即使检测方法有所差异,ProCT结果的一致性仍明显优于CT。同时,ProCT样品在整个检测过程中无需保持低温,临床实践更易于操作。因此,ProCT有望替代CT成为筛查及管理MTC的重要标志物。本文对ProCT在MTC诊断、随访及预后中的研究进展进行综述。

一、ProCT的生成及其生物效应

ProCT是一种由116个氨基酸组成的糖蛋白,相对分子量为13 kD。ProCT是11号染色体上CALC-I基因的编码产物,由甲状腺滤泡旁细胞分泌。在正常生理状况下,ProCT的mRNA在甲状腺C细胞内转录生成,随后翻译为ProCT前体,经糖基化和特异性酶选择性切除后转变为ProCT,继而在高尔基体及分泌颗粒内由蛋白水解酶酶解,形成成熟的CT及抗钙素(KC),而成熟的CT在羧基端酰胺化后才能成为具有活性的CT。正常人血清中包含了完整的ProCT、CT、氨基降钙素原(N-ProCT)、羧基末端肽I(CCP-I)和CT/CCP-I结合肽。早前,ProCT检测下限为0.3~0.5 ng/ml,但正常人血清中ProCT水平<0.1 ng/ml。在理想状态下,超敏ProCT检测应对该分子在正常个体中的水平进行精确测定,但现今检测手段仍无法实现。近来,Kryptor检测法因其高灵敏度受到广泛关注,可识别ProCT及CCP-I,检测下限可低至0.05 ng/ml。

迄今,ProCT的生物学效应仍未明确,其被认为参与了机体的炎症反应^[4]。虽然ProCT是一种次级炎症因子,其本身无法启动脓毒症反应,但促炎刺激一旦存在,细胞因子环境将发生改变,ProCT则可放大并加重脓毒症病理过程^[5]。在人体及动物脓毒症中的研究发现,几乎所有组织中ProCT的mRNA均呈现上调现象,血清中ProCT水平显著升高。此外,肝硬化、胰腺炎、肠系膜栓塞、心源性休克、术中低血压、创伤后失血性休克、近期手术或烧伤患者的ProCT水平亦明显增高。但外科非感染患者的ProCT水平仅在术后12~24 h内短暂升高,随后恢复至正常水平^[6],其机制尚不清楚。除了作为炎症指标,ProCT可能还具有其他作用。实质细胞中大量ProCT mRNA生成及ProCT释放,表明其可能是一种基于组织而非白细胞宿主的防御机制。抗炎药物可能对ProCT水平产生影响,提示ProCT也许是一种潜在的炎症毒性介质。脓毒症急性肾损伤可能与ProCT的细胞毒性作用有关,而与内毒素血症或血流动力学改变无关联。

二、CT在MTC中应用的局限性

既往CT被认为是诊断MTC及其术后随访监测中最敏感的指标。临床上常应用CT检测联合甲状腺超声检查对MTC进行筛查。CT在判断MTC术后病灶是否存在及评估病情进展方面亦发挥重要作用。此外,CT水平可对MTC患者进行危险分层及指导外科手术式选择,而术前和术后CT水平的变化可作为判断病灶是否根除的关键指标。然而,临床实践中CT测定方法的局限性影响了其结果的准确性。CT属于降钙素基因相关肽(CGRP)超家族,由CALC-I基因选择性剪接而成。由于其脉冲式分泌可能受到摄食影响,CT水平在日间波动明显,且在室温时可被快速分解。因此,血清样本应于晨间空腹时采集,且必须在血液凝固前立即离心,维持低温转运至实验室。然而,CALC-I基因编码产物间的差异导致检测结果缺乏高度一致性。另一方面,由于检测方法各异,其诊断准确性及参考范围必然有所不同。需注意,男性甲状腺C细胞数量约为女性的2倍,应根据性别设立对应的参考值上限。临床上CT升高亦可见于其他非MTC疾病,包括细菌感染、严重疾病状态、高钙血症(甲状旁腺功能亢进症所致)、肾功能不全、自身免疫性甲状腺炎、肿瘤等。除了上述疾病外,高泌乳素血症、质子泵抑制剂治疗及异嗜性抗体(HAb)的干扰也可引起高降钙素血症。

由于HAb的影响,约1%的甲状腺结节患者CT水平出现假性升高^[7]。通过对待测血清进行HAb阻断剂预处理,可有效减少HAb的干扰。消除干扰的效果则由干扰物的浓度、类别或

亚类及阻断剂的类别、分型所决定。在无法获得 HAB 阻断剂的情况下,可考虑稀释法或使用不同检测方法。对于 HAB 水平较低且干扰效应较弱者,可采用稀释法减少其影响,但难以完全消除。此外,采用不同检测方法,如放射免疫分析法,可显著降低干扰效应。这是由于试剂抗体与待测抗原间存在极强的亲和力,而较弱的 HAB 难以同特异性抗原竞争试剂抗体。

为了克服这些缺陷,癌胚抗原(CEA)、嗜铬粒蛋白 A 及 ProCT 等潜在 MTC 血清标志物被陆续应用到 MTC 的诊治中。Woliński 等^[8]通过对 CT、ProCT、CEA 及嗜铬粒蛋白 A 的诊断价值比较发现,ProCT 的敏感性和特异性分别为 100.0% 和 95.8%,而 CEA(敏感性为 57.9%、特异性为 100.0%)与嗜铬粒蛋白 A(敏感性为 75.0%、特异性为 83.3%)的诊断效价明显低于 ProCT。因此,在这些标志物中,ProCT 的应用前景最好。近年来,ProCT 逐渐成为 MTC 诊断及随访的新近标志物。ProCT 检测的一致性保证了 MTC 患者诊断、治疗及随访监测的精确化及标准化。

三、ProCT 与 MTC 术前诊断

ProCT 是 MTC 术前诊断的重要标志物。Machens 等^[9]在 112 例 MTC 患者首次手术前进行 ProCT 及 CT 测定。患者手术特征分析结果显示,ProCT 与 CT 的诊断准确率相近,且在评估肿瘤大小、甲状腺外侵犯、受累淋巴结数量和远处转移方面,两者并无明显差异。然而,ProCT 水平仅与疾病受累淋巴结数量、远处转移有关。该研究中,107 例患者 ProCT 水平 >0.1 ng/ml,其敏感性为 95.5%。随着 ProCT 水平升高,其缓解率明显下降(1 ng/ml 时为 71%,5 ng/ml 时为 36%,10 ng/ml 时为 23%,50 ng/ml 时为 10%),提示 ProCT 水平可能与疾病严重程度呈正相关,而与缓解率呈负相关。Giovannella 等^[10]评估了 1 236 例甲状腺结节患者的 CT 与 ProCT,其中 14 例 CT 水平升高,随后对此 14 例患者进行了五肽胃泌素刺激试验,最终确诊为 MTC 的两例患者基础 CT 水平 >100 pg/ml 且 ProCT >0.1 ng/ml。尽管在该研究中基础及五肽胃泌素刺激后 CT 水平均明显高于正常范围,但所有非 MTC 者基础及刺激后 ProCT 均呈阴性,由此可见,ProCT 的阳性及阴性预测率高达 100%。因此,该研究建议,应对基础 CT 水平中度升高(10~100 pg/ml)者行 ProCT 检测,从而避免高钙或五肽胃泌素刺激试验。

四、ProCT 与 MTC 随访监测

ProCT 在 MTC 患者术后随访监测方面具有重要作用。最初,Brutsaert 等^[11]评估了 1 例 MTC 患者术前及术后的 ProCT 水平,发现其 ProCT 水平由 0.21 ng/ml 降至检测水平以下。然后,一项纳入 133 例 MTC 患者的大规模研究结果表明,91 例活动性 MTC 患者中,83 例 ProCT >0.15 ng/ml,而 42 例已治愈的 MTC 患者中并未检测到 ProCT(特异性为 100%)。在活动性 MTC 患者中,疾病稳定者 ProCT 水平最低(3.6 ng/ml),复发/转移者最高(241.7 ng/ml),新诊断者则介于二者之间(13.8 ng/ml)^[12]。Kratzsch 等^[13]则比较了各种 CT、ProCT 检测方法对于 MTC 诊断的价值,结果显示,ProCT 及 IRMA-CT 检测法的诊断敏感性为 100%,Immulate-CT 法、Liaison-CT 法的敏感性分别为 90% 和 80%。与此同时,Kaczka 等^[14]对 23 例缓解期 MTC 患者进行了

ProCT 检测发现,其中 20 例未检测到 ProCT(特异性为 87%),而持续性 MTC 患者的 ProCT 水平则明显高于正常范围(敏感性为 100%)。在这些患者中,15 例未检测到 CT(<5 pg/ml),5 例介于参考值下限至 10 pg/ml 之间,3 例 CT >10 pg/ml。Walter 等^[15]则认为 ProCT 鉴别 MTC 的最佳切点为 0.5 ng/ml(敏感性 & 特异性均为 84%)。亦有国外学者将 ProCT/CT 比值视为预测无进展生存期的指标,认为其与临床预后密切相关^[16]。

综上所述,CT 被大多数临床医师认为是诊断和随访 MTC 最理想的标志物。但不同 CT 检测方法间的结果不一致性及一些 CT 阴性 MTC 患者的存在在一定程度上限制了其临床应用。对于少数 CT 阴性的 MTC 患者而言,ProCT 有助于其术前诊断及术后随访,很有可能替代 CT 成为诊治 MTC 的关键指标。根据现有数据可初步建立一个较为准确的参考范围。当前最为关键的问题是确立合适的 ProCT 界值以判断 MTC 活动与否。因此,仍需更大规模的研究进一步验证其临床价值,以便其更为广泛地应用于 MTC 的临床诊断与随访。

参 考 文 献

- [1] Hadoux J, Pacini F, Tuttle RM, et al. Management of advanced medullary thyroid cancer[J]. *Lancet Diabetes Endo*, 2016, 4(1): 64-71.
- [2] Kitahara CM, Sosa JA. The changing incidence of thyroid cancer[J]. *Nat Rev Endocrinol*, 2016, 12(11): 646-653.
- [3] Sama MT, Rossetto Giaccherino R, Gallo M, et al. Clinical challenges with calcitonin-negative medullary thyroid carcinoma[J]. *J Cancer Res Clin Oncol*, 2016, 142(9): 2023-2029.
- [4] 任佳荣, 朱小玉, 汤宝林, 等. 降钙素原与 C 反应蛋白在恶性血液病合并细菌感染患者中的应用价值[J]. *临床内科杂志*, 2018, 35(11): 774-776.
- [5] Fontela PS, Papanburg J. Procalcitonin and antibiotic use: imperfect, yet effective[J]. *Lancet Infect Dis*, 2018, 18(1): 11-13.
- [6] Vallet H, Chenevier-Gobeaux C, Villain C, et al. Prognostic Value of Serum Procalcitonin After Orthopedic Surgery in the Elderly Population[J]. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*, 2017, 72(3): 438-443.
- [7] Censi S, Savedon E, Fernando SW, et al. Calcitonin measurement and immunoassay interference: a case report and literature review[J]. *Clin Chem Lab Med*, 2016, 54(12): 1861-1870.
- [8] Woliński K, Kaznowski J, Klimowicz A, et al. Diagnostic value of selected biochemical markers in the detection of recurrence of medullary thyroid cancer-comparison of calcitonin, procalcitonin, chromogranin A, and carcinoembryonic antigen[J]. *Endokrynol Pol*, 2017, 68(4): 434-437.
- [9] 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.
- [10] Giovannella L, Verburg FA, Imperiali M, et al. Comparison of serum calcitonin and procalcitonin in detecting medullary thyroid carcinoma among patients with thyroid nodules[J]. *Clin Chem Lab Med*, 2013, 51(7): 147714-147781.
- [11] Brutsaert EF, Gersten AJ, Tassler AB, et al. Medullary thyroid cancer with undetectable serum calcitonin[J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2015, 100(2): 337-341.
- [12] Algeciras-Schimnich A, Preissner CM, Theobald JP, et al. Procalcitonin: a marker for the diagnosis and follow-up of patients with medullary thyroid carcinoma[J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2009, 94(3): 861-868.
- [13] Kratzsch J, Petzold A, Raue F, et al. Basal and stimulated calcitonin and procalcitonin by various assays in patients with and without medullary thyroid cancer[J]. *Clin Chem*, 2011, 57(3): 467-474.
- [14] Kaczka K, Mikosinski S, Fendler W, et al. Calcitonin and procalcitonin in patients with medullary thyroid cancer or bacterial infection[J]. *Adv Clin Exp Med*, 2012, 21(2): 169-178.
- [15] Walter MA, Meier C, Radimerski T, et al. Procalcitonin levels predict clinical course and progression-free survival in patients with medullary-thyroid cancer[J]. *Cancer*, 2010, 116(1): 31-40.
- [16] Buqalho MJ, Madureira D, Domingues R, et al. Medullary thyroid carcinoma preferentially secreting procalcitonin[J]. *Thyroid*, 2014, 24(7): 1190-1191.

(收稿日期:2019-09-09)

(本文编辑:张一冰)