

甲状腺髓样癌的手术治疗



粟喆, 胡亚

中国医学科学院北京协和医院基本外科(北京 100730)

【摘要】 目的 阐述甲状腺髓样癌手术治疗的研究进展。方法 检索近年来甲状腺髓样癌治疗的相关文献并进行综述。结果 对甲状腺髓样癌患者进行甲状腺全切除术的同时清扫颈部淋巴结是有效的手术方式,但具体的清扫范围仍存在争议。存在 RET 基因突变的患者应进行预防性甲状腺切除术。甲状腺髓样癌远处转移治疗以改善症状为主。结论 手术是甲状腺髓样癌的主要治疗手段。通过术前对淋巴结受累范围进行充分评估,结合基因检测明确甲状腺髓样癌的类型并选择恰当的手术时机及方式有助于改善甲状腺髓样癌患者的预后。

【关键词】 甲状腺髓样癌; 手术治疗; 淋巴结清扫术; 综述

The Surgery treatment of medullary thyroid carcinoma

SU Zhe, HU Ya

Department of General Surgery, Peking Union Medical College Hospital, Chinese Academy of Medical Sciences, Peking Union Medical College, Beijing 100730, P. R. China

Corresponding author: HU Ya, Email: huyafrank@sohu.com

【Abstract】 Objective To summarize the clinical and research status in the surgical management of medullary thyroid carcinoma. **Methods** The related literatures on treatment of medullary thyroid carcinoma were collected and reviewed. **Results** A total thyroidectomy and dissection of the lymph nodes in the central compartment were effective treatments for patients with medullary thyroid carcinoma. The extent of lateral compartment lymph-node dissection did not reach an agreement. Prophylactic thyroidectomy was suggested for patients with a RET (rearranged during transfection) germline mutation. Palliative therapy was the main treatment of metastatic medullary thyroid carcinoma. **Conclusions** Surgery is the mainstay of treatment for medullary thyroid carcinoma. The combination of preoperative assessment, genetic testing, and appropriate surgical strategy may improve the prognosis of patients with medullary thyroid carcinoma.

【Keywords】 medullary thyroid carcinoma; surgery; lymph node dissection; review

甲状腺髓样癌 (medullary thyroid carcinoma, MTC) 是一种源于滤泡旁细胞的神经内分泌肿瘤, 文献^[1-2]报道, MTC 的发生率占全部甲状腺恶性肿瘤的 1% ~ 4%。MTC 的分化程度介于分化型与未分化型甲状腺癌之间, 属于中度恶性肿瘤。根据遗传特点可将 MTC 分为散发型 MTC (约占 75%) 及遗传型 MTC (约占 25%)^[3]。与分化型甲状腺癌 (differentiated thyroid carcinoma, DTC) 相比, MTC 的淋巴结转移出现更早, 并且淋巴结转移率与 MTC 的预后密切相关^[4]。由于 MTC 细胞对于放疗及化疗均不敏感, 手术成为唯一可能治愈 MTC 的

治疗方式。大多数学者认为, 对于 MTC 患者初次手术时应行甲状腺切除及中央组淋巴结清扫术^[5-6], 但是否进行侧方淋巴结清扫及其评估标准尚有争议。对于初次手术范围不足、MTC 术后复发及伴有远处转移的 MTC, 合理的疾病管理方案及手术方式有待讨论。笔者根据国内外学者对 MTC 手术治疗的相关研究, 就不同类型 MTC 的评估方法、治疗时机及手术治疗进行综述, 从而提出有针对性的围手术期管理方案及合理的手术治疗方法。

1 MTC 的初次手术治疗

1.1 散发型 MTC

确诊时的疾病分期及初次手术治疗效果是影响散发型 MTC 患者预后的重要因素, 研究^[7]表明,

I、II、III及IV期MTC患者的10年生存率分别为100%、93%、71%及21%。由于滤泡旁细胞散在分布于甲状腺组织中,且滤泡旁细胞增生是MTC的先期过程,临床中约20%的散发型MTC表现为多灶性肿瘤^[5]。因此,大部分学者主张所有MTC或可疑MTC患者均应进行甲状腺全切除术,并根据术前超声结果、降钙素水平等指标决定具体的颈部淋巴结清扫范围^[8-9]。

与DTC相比,MTC的淋巴结转移出现更早,文献^[10]报道,约有81%的MTC患者在发现甲状腺结节时即存在颈部淋巴结转移。研究^[6]表明,与仅接受甲状腺全切除术的患者相比,同时进行颈部中央组淋巴结清扫患者的术后治愈率更高,复发率更低。这一结论得到了2015年美国甲状腺协会(American Thyroid Association, ATA)指南^[3]及2016年美国国立综合癌症网络(National Comprehensive Cancer Network, NCCN)指南^[11]的共同推荐。ATA指南^[3]指出,临床上诊断为MTC或高度怀疑MTC的患者,若原发肿瘤没有局部侵犯依据,体检和颈部超声检查也没有证据证实颈部淋巴结转移(cN0),则应行甲状腺全切除术和预防性颈中央区淋巴结清扫(颈VI区),系B级推荐。

1.2 遗传型MTC

遗传型MTC可见于多发性内分泌腺瘤病2A型(multiple endocrine neoplasia type 2A, MEN2A)、多发性内分泌腺瘤病2B型(multiple endocrine neoplasia type 2B, MEN2B)及家族性MTC(familial MTC, FMTC),均与RET基因的错义突变相关。MEN2A主要包括MTC、嗜铬细胞瘤(pheochromocytoma, PHEO)、原发性甲状旁腺功能亢进(primary hyperparathyroidism, PHPT)等。FMTC是MEN2A的临床变异型,但不合并PHEO或PHPT,侵袭性较低。MEN2B伴发的髓样癌发病早,肿瘤侵袭性高,不合并甲状旁腺功能亢进,常常伴有明显发育缺陷,约40%的患者合并PHEO^[12]。对合并有PHEO的MEN2A或MEN2B患者,应先治疗PHEO。

2015年ATA指南^[3]将遗传型MTC划分为最高风险(highest risk, HST)、高风险(high risk, H)以及中等风险(moderate risk, MOD)3个等级。HST等级患者中包含MEN2B患者或RET基因M918T突变患者,H等级患者含有634位点上的所有突变以及A883F突变,MOD患者包含除上述之外的其他基因突变患者。依据分级不同干预策略也有所不同。

MEN2B患者通常在1岁时即可有MTC相关

临床表现并多伴有淋巴结转移,因此建议,在ATA指南中分级为HST级的患儿在1岁内即进行甲状腺全切除术,根据是否有淋巴结转移及能否保留甲状旁腺功能决定是否行中央组淋巴结清扫术^[5]。婴儿的甲状旁腺很小且经常被突出的颈部胸腺组织覆盖,给辨认带来很大困难,因此尤其强调应由有经验的外科医师进行手术。如果术中不能够确定保存了甲状旁腺,应暂不行中央组淋巴结清扫,视病情适当推迟手术时间,在2岁内进行手术^[13-14]。婴幼儿术后应进行足量的甲状腺激素替代治疗,避免因甲状腺激素缺乏带来的生长迟缓、脑发育异常等问题。虽然存在RET基因M918T突变患者的预后更差,但近年来也有临床试验^[15]表明,这部分患者对酪氨酸激酶抑制剂(tyrosine kinase inhibitors, TKI)疗法更加敏感。

H及MOD等级的患儿一般建议在5岁前行预防性甲状腺全切除术,依据降钙素水平及影像学依据决定是否行中央组淋巴结清扫术^[2]。虽然MOD级且降钙素水平低于40 pg/mL的患儿在5岁前发生淋巴结转移的概率较低,但也有研究^[16]表明,预防性手术时间延后可能会增加术后复发率。

1.3 颈侧方淋巴结的清扫指征

如果术前颈部超声检查提示侧方有可疑转移淋巴结,术中应对相应区域进行选择性地淋巴结清扫术。根据超声表现,术前及术中可初步判断颈部淋巴结是否存在转移。Kim等^[8]通过回顾性分析散发型MTC患者的超声结果,发现有“恶性”特点(如实性、分叶状或边缘毛糙、显著低回声伴有钙化等)的甲状腺MTC结节更有可能伴随颈侧方淋巴结转移(17.1%比39.0%, $P=0.014$)。Oh等^[16]对比分析了26例MTC合并颈部淋巴结转移患者及47例MTC无颈部淋巴结转移患者的术前临床资料及超声表现后认为,以下特点中具有2个或2个以上者,颈部淋巴结转移的风险较高:术前降钙素水平大于65 pg/mL;肿瘤直径大于1.5 cm;肿瘤形状不规则;肿瘤边缘毛刺状;肿瘤位于包膜下。少于2个预测指标可不进行预防性淋巴结清扫^[9]。

术前降钙素水平有助于确定淋巴结清扫范围。在一项针对300例MTC患者的回顾性分析^[17]中,患者均接受甲状腺全切除术及区域性淋巴结清扫术,随血降钙素水平上升,患侧侧方、对侧中央组、对侧侧方及纵隔淋巴结的转移风险增加。2015年ATA指南提出:对于术前患侧有可疑转移表现而对侧没有可疑转移表现,且血降钙素大于200 pg/mL的患者,可考虑行预防性对侧颈侧方淋巴结清扫术

(C 级推荐)^[3]。对于超声检查没有发现可疑淋巴结转移但血降钙素明显升高的患者是否应行预防性颈侧方淋巴结清扫,目前存有争议。与 2009 年 ATA 指南相比,2015 年 ATA 指南^[3]提出,对于术前评估没有明确颈部及远处转移、而血降钙素大于 200 pg/mL 的患者,可考虑行患侧侧方淋巴结清扫术,但编写组成员并没有就这一推荐达成共识。血癌胚抗原 (carcinoembryonic antigen, CEA) 水平也是 MTC 预后的重要指标,虽然 CEA 的特异度及灵敏度不及降钙素,临床上仍有约 70% 的病例存在 CEA 升高,且当 CEA 水平大于 30 ng/mL 时,约有 70% 的患者存在淋巴结转移^[2]。

Moley 等^[10]对 195 例 MTC 术后患者进行回顾性分析后发现,中央组阳性淋巴结数增加,颈侧方淋巴结受累风险随之升高。Machens 等^[18]对 195 例 MTC 患者的手术病理学结果进行回顾性分析后发现,在中央组淋巴结阴性患者中,有 10% 的患者存在患侧方淋巴结转移;而在中央组阳性淋巴结数大于 4 枚的患者中,有 98% 的患者存在患侧颈淋巴结转移 ($P=0.001$)。中央组阳性淋巴结数的增加也会提高对侧颈部淋巴结的转移风险。中央组阴性及阳性淋巴结数大于 10 枚的患者中,存在对侧淋巴结转移的比例分别为 4.9% 及 77% ($P=0.009$)。由此作者^[18]提出,中央组淋巴结受累情况也对侧方淋巴结是否需进行清扫有重要的提示作用,但这一结论并没有得到指南推荐。

近年来,针对侧方淋巴结是否存在转移,有研究提出了新的评估方法。Puccini 等^[19]提出在术中切除前哨淋巴结进行活检,认为能够提供更加准确的 TNM 分期,从而更加明确初次手术的淋巴结清扫范围。Jiang 等^[20-21]认为,术前血小板与淋巴细胞的比值 (Platelet-to-lymphocyte ratio, PLR) 可能是影响侧方淋巴结转移及疾病复发的独立因素,高水平的 PLR 提示可能合并颈侧方淋巴结转移及包膜侵犯。De Crea 等^[22]对 11 例散发型 MTC 患者行甲状腺全切除术及中央组淋巴结清扫术,术中进行大剂量钙刺激试验,并测定肿瘤切除后第 2、5 及 10 min 的血清降钙素水平,以预测颈侧方淋巴结转移情况。Aubert 等^[23]分析了 54 例 MTC 标本的资料后提出,肿瘤组织中 microRNA-21 以及促结缔组织增生蛋白含量的升高提示合并有颈部淋巴结转移 ($P=0.0008$, $P=0.0006$)。但这些研究均缺乏多中心大样本的临床试验进行验证,因而尚未得到广泛认可。

1.4 甲状旁腺功能减低及喉返神经损伤

甲状腺全切除联合淋巴结清扫术后可能会导致甲状旁腺功能减低及喉返神经损伤。术中应尽可能保护甲状旁腺功能及喉返神经,是选择原位保留甲状旁腺还是选择将腺体切除后行自体移植,目前尚无定论^[23]。如前所述,虽然 MOD 级且降钙素水平低于 40 pg/mL 的患儿在 5 岁前发生淋巴结转移的概率较低,但也有研究^[16]表明,预防性手术时间延后可能会增加术后复发率。

2 初次手术范围不足的 MTC

临床中,初次手术没有切除全部甲状腺或同时清扫中央组淋巴结的 MTC 患者并非个例^[25]。术前诊断散发型 MTC 或可疑 MTC 较为困难。细针穿刺活检 (fine needle aspiration, FNA) 对于 MTC 的灵敏度很低 (有文献^[26-27]报道仅为 46%), 多数患者无法通过 FNA 进行术前诊断及评估。虽然近年来有研究指出,血清降钙素较 FNA 更加敏感 (98.7% 比 51.3%^[28]), 但由于 MTC 仅占全部甲状腺恶性肿瘤的 1%~4%^[2], 针对术前是否常规测定血清降钙素水平,目前仍有争议。

单侧甲状腺切除术后经病理学检查及基因检测证实的散发型 MTC 患者,是否需立刻行甲状腺全切除及颈 VI 区淋巴结清扫术尚无定论。近年来有研究者认为,虽然手术范围的扩大可以提高甲状腺髓样癌的整体生存率^[26],但对于病变局限的患者而言,再次手术对于疾病的预后没有帮助,反而会带来手术风险^[29]。因此,有学者^[30-32]提出,对于经术后病理学检查确诊且没有病变残留依据的散发型 MTC,如果在初次手术时没有达到指南的推荐范围,可以定期观察而非立刻进行再次手术。在判断患者可以随访观察之前,必须严格排除患者存在残留病灶或是患有遗传型 MTC 的可能,包括进行基因检测、颈部超声检查、生化指标检验 (如降钙素及 CEA) 等。如不能排除,则应按照指南推荐范围进行再次手术^[30]。

3 持续或复发型 MTC

MTC 初次手术后,降钙素水平持续或反复升高提示肿瘤残余或复发。MTC 患者的生存期与生化指标水平及影像学提示的病灶缓解程度有关,达到生化治愈患者的 10 年生存率可达 100%,而对于没有达到生化治愈的患者而言,10 年生存率仅为 73%^[33]。因此,所有 MTC 患者应在术后 3 个月内开始进行降钙素及 CEA 水平的监测,并在此后每半年随访 1 次以评估肿瘤负荷情况。Siironen 等^[34]通

过随访 54 例 MTC 术后患者发现, 术后降钙素水平升高的患者多合并有淋巴结转移 ($P < 0.001$) 以及远处转移 ($P = 0.033$)。降钙素的倍增时间也是可预测 MTC 病情变化的有效指标。近期一项研究^[35]表明, 降钙素倍增时间长于 2 年的患者, 其 10 年生存率为 100%, 而倍增时间短于 6 个月的患者, 10 年生存率仅为 8%。

有研究^[36]表明, 经验丰富的主刀医生可提高约 1/3 的生化治愈率。Machens 等^[37]回顾性分析了 334 例术后降钙素升高的病例后认为: MTC 复发患者能够从再次手术清扫颈部淋巴结中获得更高的生化治愈率 (12% 比 44%)。再次手术的目的是彻底清除剩余的淋巴结组织以便有效降低降钙素水平, 包括对颈部中央组及侧方所有淋巴结及脂肪组织进行彻底地清扫, 必要时应考虑正中开胸以切除上纵隔淋巴结。再次手术出现胸导管漏、喉返神经损伤、甲状旁腺功能低下等并发症的风险明显提高^[38]。在 Machens 等^[37]的研究中, 有 18% 的患者术后表现为永久性单侧喉返神经麻痹。连续的术中神经监测可能降低这一并发症的发生概率^[39]。

4 伴有远处转移的 MTC

一般认为, MTC 出现远处转移是无法治愈的。手术范围的扩大更多地改善了局部病变患者的生存率, 而对于存在远处转移的患者而言, 生存率的改善更多地依赖于近年来系统疗法的进步。姑息性肿瘤切除术可能对于已有全身症状 (如腹泻和疼痛) 及肿瘤已侵犯气道及大血管的患者有所帮助, 其目的是缓解症状、保存主要功能 (如发声、吞咽、呼吸等) 以提高生存质量。对于肿瘤复发的患者, 再次手术前建议进行肿瘤转移筛查, 如腹腔镜探查肝脏表面可能发现常规检查不能发现的转移性病灶。MTC 远处转移多见于肺、骨、肝、脑、皮肤等^[40]。MTC 肺转移多呈多灶性并合并纵隔淋巴结转移, 如累及中央气道, 可考虑激光治疗、射频消融、气道支架置入术等。进展期 MTC 患者约有 45% 合并肝转移, 大且孤立的肝转移灶可考虑手术切除, 播散型转移灶多采取栓塞化疗或射频消融治疗^[41-42]。骨转移的治疗以缓解症状为主, 主要包括椎体成形术、手术切除转移灶、体外放疗等。

近年来, MTC 在生物学及治疗方面取得了显著进展。新的治疗方法如分子靶向药物、免疫疗法等也在不断研究当中^[43-44]。凡德他尼 (vandetanib) 以及卡博替尼 (cabozantinib) 是 2 种多靶点 TKI 类药物, 经获批使用于进展期或晚期、已经失去手术

机会的 MTC 患者。临床试验^[45-46]表明, 与安慰剂相比, 它们不仅能够延长患者的无进展生存期 (progression-free survival, PFS), 而且可以提高肿瘤对于放疗的敏感性。主要的副作用包括 QT 间期延长、胃肠道穿孔、乏力、高血压等^[43-47]。虽然 MTC 相较于 DTC 更易进展, 但其生物学上仍属于惰性肿瘤。因此, 对于 MTC 出现远处转移的患者, 应充分衡量手术获益、手术风险及预后, 严格掌握手术指征。

5 小结

MTC 出现淋巴结转移早、对化疗不敏感等生物学特性决定了其治疗方案的选择。虽然新兴的药物治疗为 MTC 提供了更广阔的治疗思路, 但手术仍然是 MTC 患者的一线治疗手段。术前尽可能明确诊断并全面评估病情有助于选择手术策略, 由有经验的医师实施手术并彻底切除病变及淋巴组织, 结合术后相关指标检测, 并选择合适的随访或治疗方式有助于改善 MTC 患者的生存期和生活质量。

参考文献

- Hundahl SA, Fleming ID, Fremgen AM, *et al.* A National Cancer Data Base report on 53,856 cases of thyroid carcinoma treated in the U.S., 1985-1995[see comments]. *Cancer*, 1998, 83(12): 2638-2648.
- Konstantinidis A, Stang M, Roman SA, *et al.* Surgical management of medullary thyroid carcinoma. *Updates Surg*, 2017, 69(2): 151-160.
- Wells SA Jr, Asa SL, Dralle H, *et al.* Revised American Thyroid Association guidelines for the management of medullary thyroid carcinoma. *Thyroid*, 2015, 25(6): 567-610.
- Qu N, Shi RL, Lu ZW, *et al.* Metastatic lymph node ratio can further stratify risk for mortality in medullary thyroid cancer patients: a population-based analysis. *Oncotarget*, 2016, 7(40): 65937-65945.
- Jin LX, Moley JF. Surgery for lymph node metastases of medullary thyroid carcinoma: a review. *Cancer*, 2016, 122(3): 358-366.
- Greenblatt DY, Elson D, Mack E, *et al.* Initial lymph node dissection increases cure rates in patients with medullary thyroid cancer. *Asian J Surg*, 2007, 30(2): 108-112.
- 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. Clin Endocrinol (Oxf)*, 1998, 48(3): 265-273.
- Kim C, Baek JH, Ha E, *et al.* Ultrasonography features of medullary thyroid cancer as predictors of its biological behavior. *Acta Radiol*, 2017, 58(4): 414-422.
- Oh HS, Kwon H, Song E, *et al.* Preoperative clinical and sonographic predictors for lateral cervical lymph node metastases in sporadic medullary thyroid carcinoma. *Thyroid*, 2018, 28(3):

- 362-368.
- 10 Moley JF. Medullary thyroid carcinoma: management of lymph node metastases. *J Natl Compr Canc Netw*, 2010, 8(5): 549-556.
 - 11 NCCN. Evidence-Based Cancer Guidelines, Oncology Drug Compendium, Oncology Continuing Medical Education. 2018-06-30. <https://www.nccn.org/>.
 - 12 Brauckhoff M, Machens A, Lorenz K, *et al*. Surgical curability of medullary thyroid cancer in multiple endocrine neoplasia 2B: a changing perspective. *Ann Surg*, 2014, 259(4): 800-806.
 - 13 Sosa JA, Tuggle CT, Wang TS, *et al*. Clinical and economic outcomes of thyroid and parathyroid surgery in children. *J Clin Endocrinol Metab*, 2008, 93(8): 3058-3065.
 - 14 Tuggle CT, Roman SA, Wang TS, *et al*. Pediatric endocrine surgery: who is operating on our children? *Surgery*, 2008, 144(6): 869-877.
 - 15 Rusinek D, Chmielik E, Krajewska J, *et al*. Current advances in thyroid cancer management. are we ready for the epidemic rise of diagnoses? *Int J Mol Sci*, 2017, 18(8): E1817.
 - 16 Shepet K, Alhefdhi A, Lai N, *et al*. Hereditary medullary thyroid cancer: age-appropriate thyroidectomy improves disease-free survival. *Ann Surg Oncol*, 2013, 20(5): 1451-1455.
 - 17 Machens A, Dralle H. Biomarker-based risk stratification for previously untreated medullary thyroid cancer. *J Clin Endocrinol Metab*, 2010, 95(6): 2655-2663.
 - 18 Machens A, Hauptmann S, Dralle H. Prediction of lateral lymph node metastases in medullary thyroid cancer. *Br J Surg*, 2008, 95(5): 586-591.
 - 19 Puccini M, Manca G, Ugolini C, *et al*. Interest of sentinel node biopsy in apparently intrathyroidal medullary thyroid cancer: a pilot study. *J Endocrinol Invest*, 2014, 37(9): 829-834.
 - 20 Jiang K, Lei J, Chen W, *et al*. Association of the preoperative neutrophil-to-lymphocyte and platelet-to-lymphocyte ratios with lymph node metastasis and recurrence in patients with medullary thyroid carcinoma. *Medicine (Baltimore)*, 2016, 95(40): e5079.
 - 21 Jiang K, Lei J, Li C, *et al*. Comparison of the prognostic values of selected inflammation based scores in patients with medullary thyroid carcinoma: a pilot study. *J Surg Oncol*, 2017, 116(3): 281-287.
 - 22 De Crea C, Raffaelli M, Milano V, *et al*. Intraoperative high-dose calcium stimulation test in patients with sporadic medullary thyroid carcinoma is highly accurate in predicting lateral neck metastases. *Surgery*, 2016, 159(1): 70-76.
 - 23 Aubert S, Berdelou A, Gnemmi V, *et al*. Large sporadic thyroid medullary carcinomas: predictive factors for lymph node involvement. *Virchows Arch*, 2018, 472(3): 461-468.
 - 24 Skinner MA, Moley JA, Dilley WG, *et al*. Prophylactic thyroidectomy in multiple endocrine neoplasia type 2A. *N Engl J Med*, 2005, 353(11): 1105-1113.
 - 25 Gosnell JE, Duh QY. Medullary thyroid carcinoma-we should do better. *JAMA Surg*, 2018, 153(1): 59.
 - 26 Randle RW, Balentine CJ, Levenson GE, *et al*. Trends in the presentation, treatment, and survival of patients with medullary thyroid cancer over the past 30 years. *Surgery*, 2017, 161(1): 137-146.
 - 27 Essig GF Jr, Porter K, Schneider D, *et al*. Fine needle aspiration and medullary thyroid carcinoma: the risk of inadequate preoperative evaluation and initial surgery when relying upon FNAB cytology alone. *Endocr Pract*, 2013, 19(6): 920-927.
 - 28 Simões-Pereira J, Bugalho MJ, Limbert E, *et al*. Retrospective analysis of 140 cases of medullary thyroid carcinoma followed-up in a single institution. *Oncol Lett*, 2016, 11(6): 3870-3874.
 - 29 Kuo EJ, Sho S, Li N, *et al*. Risk factors associated with reoperation and disease-specific mortality in patients with medullary thyroid carcinoma. *JAMA Surg*, 2018, 153(1): 52-59.
 - 30 Randle RW, Bates MF, Schneider DF, *et al*. Survival in patients with medullary thyroid cancer after less than the recommended initial operation. *J Surg Oncol*, 2018, 117(6): 1211-1216.
 - 31 Esfandiari NH, Hughes DT, Yin H, *et al*. The effect of extent of surgery and number of lymph node metastases on overall survival in patients with medullary thyroid cancer. *J Clin Endocrinol Metab*, 2014, 99(2): 448-454.
 - 32 Kandil E, Gilson MM, Alabbas HH, *et al*. Survival implications of cervical lymphadenectomy in patients with medullary thyroid cancer. *Ann Surg Oncol*, 2011, 18(4): 1028-1034.
 - 33 Rendl G, Manzl M, Hitzl W, *et al*. Long-term prognosis of medullary thyroid carcinoma. *Clin Endocrinol (Oxf)*, 2008, 69(3): 497-505.
 - 34 Siironen P, Hagström J, Mäenpää HO, *et al*. Lymph node metastases and elevated postoperative calcitonin: predictors of poor survival in medullary thyroid carcinoma. *Acta Oncol*, 2016, 55(3): 357-364.
 - 35 Geller G, Laskin J, Cheung WY, *et al*. A retrospective review of the multidisciplinary management of medullary thyroid cancer: eligibility for systemic therapy. *Thyroid Res*, 2017, 10: 6.
 - 36 Fialkowski E, DeBenedetti M, Moley J. Long-term outcome of reoperations for medullary thyroid carcinoma. *World J Surg*, 2008, 32(5): 754-765.
 - 37 Machens A, Dralle H. Benefit-risk balance of reoperation for persistent medullary thyroid cancer. *Ann Surg*, 2013, 257(4): 751-757.
 - 38 Tufano RP, Bishop J, Wu G. Reoperative central compartment dissection for patients with recurrent/persistent papillary thyroid cancer: efficacy, safety, and the association of the BRAF mutation. *Laryngoscope*, 2012, 122(7): 1634-1640.
 - 39 Schneider R, Randolph GW, Sekulla C, *et al*. Continuous intraoperative vagus nerve stimulation for identification of imminent recurrent laryngeal nerve injury. *Head Neck*, 2013, 35(11): 1591-1598.
 - 40 Schmid KW. Lymph node and distant metastases of thyroid gland cancer. Metastases in the thyroid glands. *Pathologe*, 2015, 36 Suppl 2: 171-175.
 - 41 Fromigüé J, De Baere T, Baudin E, *et al*. Chemoembolization for liver metastases from medullary thyroid carcinoma. *J Clin Endocrinol Metab*, 2006, 91(7): 2496-2499.
 - 42 Wertebroek MW, Links TP, Prins TR, *et al*. Radiofrequency ablation of hepatic metastases from thyroid carcinoma. *Thyroid*, 2008, 18(10): 1105-1110.
 - 43 French JD, Bible K, Spitzweg C, *et al*. Leveraging the immune system to treat advanced thyroid cancers. *Lancet Diabetes Endocrinol*, 2017, 5(6): 469-481.
 - 44 Nelkin B. Recent advances in the biology and therapy of medullary thyroid carcinoma. *F1000Res*, 2017, 6: 2184.
 - 45 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 Clin Oncol*, 2012, 30(2): 134-141.
- 46 Elisei R, Schlumberger MJ, Müller SP, *et al.* Cabozantinib in progressive medullary thyroid cancer. *J Clin Oncol*, 2013, 31(29): 3639-3646.
- 47 Pappa T, Alevizaki M. Management of hereditary medullary thyroid carcinoma. *Endocrine*, 2016, 53(1): 7-17.

收稿日期: 2018-04-18 修回日期: 2018-06-30

本文编辑: 罗云梅