

甲状腺髓样癌的临床特征与检测血清降钙素的意义

杨 璐, 张艳利, 薛国军, 陈 欢, 杨光伦

作者单位: 400016 重庆, 重庆医科大学附属第一医院内分泌乳腺外科(杨 璐, 薛国军, 陈 欢, 杨光伦); 646200 四川, 西南医科大学附属医院麻醉科(张艳利)

作者简介: 杨 璐(1990-), 女, 医学硕士, 住院医师, 研究方向: 甲状腺临床研究。E-mail: yangluo_11@163.com

通讯作者: 杨光伦(1963-), 男, 医学博士, 教授, 硕士研究生导师, 研究方向: 甲状腺、乳腺、胰腺相关疾病的诊断与治疗。E-mail: guanglunyang@163.com

【摘要】 目的 分析甲状腺髓样癌的临床特征及检测血清降钙素的意义, 为临床诊断、治疗提供参考。

方法 回顾性分析重庆医科大学附属第一医院 2011-01~2016-09 收治的甲状腺髓样癌共 41 例临床资料。患者均行手术治疗。分析术前血清降钙素水平与肿瘤直径大小、包膜是否侵犯、淋巴结转移、远处转移、肿瘤分期之间的关系。结果 35 例患者术前血清降钙素水平升高, 血清降钙素水平与临床分型、肿瘤直径大小、病灶多少等无统计学意义($P>0.05$)。但肿瘤有包膜侵犯者较无包膜侵犯者, 有淋巴结转移者较无淋巴结转移者, III~IV 期患者较 I~II 期患者, 术前血清降钙素水平显著增高($P<0.05$)。41 例甲状腺髓样癌患者术后 2~5 年内生存率约为 82%, 5~8 年内生存率为 78%, 总体生存率在 78% 以上。结论 术前降钙素水平与肿瘤包膜是否受侵犯、淋巴结是否转移、临床分期有关, 提示血清降钙素水平可为术前诊断、手术方式的选择、评估预后和检测复发转移等提供参考。

【关键词】 甲状腺髓样癌; 降钙素; 临床特点; 相关性

【中图分类号】 R 736 【文献标识码】 A 【文章编号】 1674-3806(2019)08-0874-05

doi:10.3969/j.issn.1674-3806.2019.08.14

Clinical features of medullary thyroid carcinoma and significance of detecting serum calcitonin YANG Luo, ZHANG Yan-li, XUE Guo-jun, et al. Department of Endocrine and Breast Surgery, the First Affiliated Hospital of Chongqing Medical University, Chongqing 400016, China

【Abstract】 **Objective** To analyze the clinical features of medullary thyroid carcinoma and the significance of detecting serum calcitonin and provide the reference for clinical diagnosis and treatment. **Methods** The clinical data of 41 patients with medullary thyroid cancer admitted to the First Affiliated Hospital of Chongqing Medical University from January 2011 to September 2016 were retrospectively analyzed. All the patients underwent surgical treatment. The relationship between preoperative serum calcitonin level and tumor size, capsule invasion, lymph node metastasis, distant metastasis and tumor stage was analyzed. **Results** The levels of preoperative serum calcitonin were elevated in 35 patients, but there were no statistical significances between the serum calcitonin level and clinical classification, tumor size, single or multiple lesions($P>0.05$). However, the patients with tumor envelop invasion had significantly higher levels of preoperative serum calcitonin than those without tumor envelop invasion($P<0.05$); the patients with lymph node metastasis had significantly higher levels of preoperative serum calcitonin than those without lymph node metastasis and the patients in stage III~IV had significantly higher levels of preoperative serum calcitonin than those in stage I~II($P<0.05$). The survival rate of 41 patients with medullary thyroid carcinoma was about 82% within 2~5 years and 78% within 5~8 years after operation, and the overall survival rate was over 78%. **Conclusion** The level of calcitonin before surgery is related to whether the tumor capsule is invaded, lymph node metastasis and clinical stage, suggesting that serum calcitonin level can provide reference for preoperative diagnosis, selection of methods, evaluation of prognosis and detection of recurrence and metastasis.

【Key words】 Medullary thyroid carcinoma(MTC); Calcitonin; Clinical characteristics; Correlation

甲状腺髓样癌(medullary thyroid carcinoma,MTC)是来源于甲状腺滤泡旁细胞,也称 C 细胞或明亮细胞的恶性肿瘤,因其肿瘤细胞分泌多种神经内分泌物质属于神经内分泌肿瘤,占甲状腺恶性肿瘤的 5% 左右^[1]。与分化型甲状腺癌不同,MTC 不依赖促甲状腺激素(thyroid stimulating hormone,TSH),也不摄碘,因此对 TSH 抑制治疗和¹³¹I 治疗无效,手术是其主要治疗方式^[2]。降钙素(calcitonin,CTN)是有甲状腺滤泡旁细胞分泌的一种多肽类激素,目前被认为是 MTC 诊断和复发监测的特异性标志物^[3]。由于 MTC 发病率低,临床医师认识不足导致治疗不规范。本研究对 41 例已确诊的 MTC 进行分析,探讨血清 CTN 水平与 MTC 临床特点及预后的相关性,为临床诊断和治疗提供参考,现报道如下。

1 资料与方法

1.1 临床资料 收集重庆医科大学附属第一医院 2011-01 ~ 2016-09 收治的初诊 37 例及外院治疗后复发 4 例 MTC 共 41 例病例资料,所有患者术前行细针穿刺活检(fine needle aspiration biopsy,FNAB)确诊为 MTC。其中男 19 例,女 22 例;年龄 > 45 岁 29 例,年龄 ≤ 45 岁 12 例;散发型 37 例,遗传型 4 例。病程 1 d ~ 14 年。肿瘤直径 < 1 cm 3 例,1 cm ≤ 肿瘤直径 ≤ 2 cm 7 例,2 cm < 肿瘤直径 ≤ 4 cm 18 例,肿瘤直径 > 4 cm 13 例。7 例术前彩超和(或)胸部 CT 提示纵隔转移;5 例术前检查已有远处脏器转移。肿瘤直径的测定采用 Philips iU22 超声设备,取肿块长径作为肿瘤直径。初治 TNM 分期,I ~ II 期 22 例,III ~ IV 期 19 例。MTC 诊断标准:患者出现或不出现单侧或双侧甲状腺肿块、颈侧区肿块、声音嘶哑、手足抽搐、类癌综合征等临床表现;查体甲状腺和颈部有或无阳性肿块;实验室检查如 CTN、CEA 等标志物升高或极少部分正常;影像学检查如超声、CT、MRI、核医学等检查可疑恶性肿块;FNAB 证明肿块病理类型为髓样癌。FNAB 是术前定性诊断甲状腺恶性肿瘤最有效的方法,也是最准确、经济的方法^[4]。MTC 是甲状腺恶性肿瘤的一个病理类型,故 FNAB 也是 MTC 诊断的金标准^[5]。见表 1。

表 1 41 例 MTC 患者临床资料[n(%)]

临床资料	例数	比例(%)
临床分型		
遗传型	4	9.80
散发型	37	90.20
包膜侵犯		
有	18	43.90
无	23	56.10

续表 1

临床资料	例数	比例(%)
肿瘤直径大小(cm)		
>4	13	31.71
≤4	28	68.29
年龄(岁)		
>45	29	70.73
≤45	12	29.27
CTN(pg/ml)		
≥200	31	75.61
<200	10	24.39
肿瘤病灶		
单病灶	31	75.61
多病灶	10	24.39
纵隔转移		
是	7	17.07
否	34	82.93
远处转移		
是	5	12.19
否	36	87.81
临床分期		
I ~ II 期	22	53.66
III ~ IV 期	19	46.34

1.2 CTN 检测及参考范围 所有患者术前进行了血清 CTN 检测,血清 CTN 检测结果来自重庆医科大学附属第一医院内分泌实验室。血标本为晨起空腹外周静脉血,采用化学发光法,检验仪器为罗氏 E411,校正参考值范围为 0.40 ~ 18.90 pg/ml。

1.3 治疗方法 所有患者行手术治疗。具体手术方式见表 2。

表 2 41 例 MTC 患者手术方式

手术方式	例数
初治 37 例患者手术方式	
双侧甲状腺腺叶切除术 + 患侧中央区淋巴结清扫	14
患侧甲状腺腺叶切除术 + 患侧中央区淋巴结清扫	1
患侧甲状腺腺叶切除术 + 对侧次全切 + 患者中央区颈部淋巴结清扫	4
双侧甲状腺腺叶切除术 + 双侧颈部中央区淋巴结清扫	5
双侧甲状腺腺叶切除术 + 患侧颈部(Ⅴ区、Ⅵ区)淋巴结清扫	8
双侧甲状腺腺叶切除术 + 患侧颈部(Ⅱ、Ⅲ、Ⅳ、Ⅴ、Ⅵ区)淋巴结清扫	5
复治 4 例患者手术方式	
双侧甲状腺腺叶切除术 + 患侧颈部(Ⅱ、Ⅲ、Ⅳ、Ⅴ、Ⅵ区)淋巴结清扫	2
双侧甲状腺腺叶切除术 + 患侧颈部(Ⅱ、Ⅲ、Ⅳ、Ⅴ、Ⅵ区)淋巴结清扫 + 气管切开	2

1.4 术前全身评估方式 彩超 + 颈部 CT、MRI 评估甲状腺及颈部淋巴结有无转移;胸部 CT 评估肺部有无转移;腹部彩超评估肝脏有无转移;全身骨显像评估有无骨转移,CT 进一步确诊骨转移情况。彩超仪是由荷兰皇家飞利浦电子集团生产,型号为 Philips iU22。CT 是由美国 GE 公司生产,型号为 Discovery CT750 HD。MRI 是由美国 GE 公司生产,型号为 1.5T Signa Hispeed plus。全身骨显像设备是由德国西门子公司生产,型号为 Symbia T2,放射性核素为^{99m}Tc,常用生理盐水淋洗得到的高锝酸盐(^{99m}TcO₄⁻),用于甲状腺显像。

1.5 术后随访 41 例 MTC 患者中,2 例因中途更换联系方式失访,39 例(8 例死亡时结束随访)获得随访,随访率为 95%,具体随访方法如下:病情稳定,每 6~12 个月进行一次超声检查,每 12~14 个月对主要转移灶进行 CT 检查;当随访过程中出现复发或远处转移行为时,需每 3 个月进行一次超声检查,每 6 个月进行一次 CT 检查,评估是否需行药物或再次手术干预疾病进程。每次复查过程中均需抽血检查甲功、血清 CTN、CEA 等指标。详细记录每个患者随访时间、相应的随访内容、相关检查结果及干预措施等。随访时间为 3~93 个月,平均随访时间为 51.1 个月。41 例 MTC 患者随访过程中,死亡 8 例,其中 3 例死于意外及其他疾病,局部复发 5 例,远处转移 4 例,其中 2 例为初诊时远处转移,分别为肺转移和全身多发转移(肺、肝、骨转移);2 例随访中发现远处转移,1 例为肺转移(发生于首次手术后 2 年)、1 例为肝、肺及上纵隔转移(发生于首次手术后 3 年)。局部复发患者截至最后一次随访时均生存。

1.6 统计学方法 应用 SPSS24.0 统计软件进行数据分析,计量资料以中位数表示,采用秩和检验。用 Kaplan-Meier 法统计生存率。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 41 例 MTC 患者的临床特征 41 例 MTC 患者中,35 例患者术前 CTN 升高,占 85.36%;其中 31 例 CTN 水平 ≥ 200 pg/ml。41 例患者术后第 1 天测 CTN 水平,9 例 CTN < 10 pg/ml,10 pg/ml < 12 例 CTN < 20 pg/ml,16 例 CTN < 50 pg/ml,15 例 50 pg/ml < 100 pg/ml,7 例 100 pg/ml $< 2\,000$ pg/ml,3 例 CTN $> 2\,000$ pg/ml。术后第 1 天 CTN 下降程度与术前患者肿块大小、术前 CTN 水平、颈部纵隔淋巴结转移、远处脏器转移、临床分期、手术切除范围及淋巴结清扫是否彻底等有关。术后 6 个月,24 例

患者 CTN 降至 100 pg/ml 以下,占 58.54%。1 例术后 6 个月因颈部多处肿大转移淋巴结再次行患侧颈部淋巴结清扫术;1 例分别在术后第 1 年和第 3 年再次行患侧颈部淋巴结清扫术;1 例于术后第 6 年颈部多处淋巴结转移、肝可疑转移再次行双侧颈部淋巴结清扫术;2 例术后第 4 年再次行患侧颈部淋巴结清扫术。基础 CTN 水平与临床分型、肿瘤直径、肿瘤病灶多少差异无统计学意义($P > 0.05$)。但肿瘤有包膜侵犯者较无包膜侵犯者,有淋巴结转移者较无淋巴结转移者,Ⅲ~Ⅳ期患者较Ⅰ~Ⅱ期患者,术前血清 CTN 水平显著增高($P < 0.05$)。见表 3。

表 3 术前 CTN 水平与髓样癌的临床特征的关系

临床资料		病例数 (n)	CTN 水平中位数 (最小值~最大值) (ng/ml)	Z	P
临床分型	遗传型	4	477.50 (90~2000)	-1.171	0.242
	散发型	37	1445.00 (1~2000)		
是否有包膜侵犯	是	18	2000.00 (36~2000)	-3.789	0.000
	否	23	386.00 (1~2000)		
肿瘤直径	> 4 cm	13	2000.00 (1~2000)	-996	0.334
	≤ 4 cm	28	1152.50 (36~2000)		
是否有淋巴结转移	有	28	2000.00 (36~2000)	-2.665	0.008
	无	13	433.00 (1~2000)		
肿瘤病灶	单病灶	31	1253.00 (1~2000)	-726	0.468
	多病灶	10	1722.50 (90~2000)		
临床分期	Ⅰ~Ⅱ期	22	356.50 (1~2000)	-5.369	0.000
	Ⅲ~Ⅳ期	19	2000.00 (1253~2000)		

2.2 41 例 MTC 患者随访结果 本研究 41 例 MTC 患者术后 3~93 个月的生存分析函数显示,2~5 年内患者生存率约为 82%,5~8 年内患者生存率约为 78%,规范治疗后总体生存率在 78% 以上。见图 1。

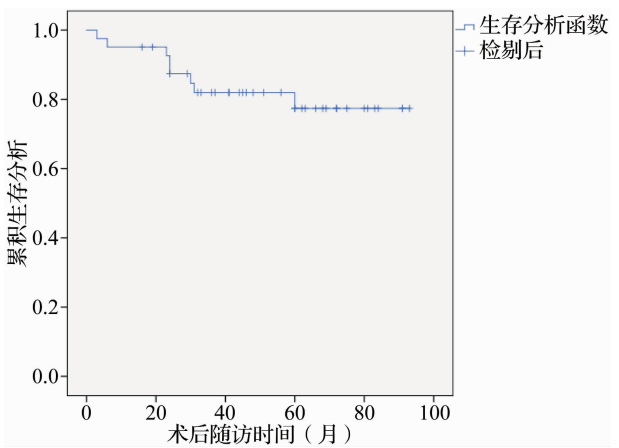


图 1 41 例 MTC 患者生存曲线

3 讨论

3.1 MTC 根据遗传特征分为散发型(SMTC 占 70% ~ 80%)和遗传型(HMTC 占 20% ~ 30%)^[4],而 HMTC 又分为多发内分泌肿瘤综合征 2A 型(MEN 2A, 占 55% ~ 60%)、多发内分泌肿瘤综合征 2B 型(MEN 2B, 占 0% ~ 5%)和家族性 MTC(FMTC, 占 35% ~ 40%)3 种类型。目前认为 HMTC 与生殖细胞的 RET 基因的重排、突变及丢失密切相关,SMTC 与体细胞 RET 基因突变有关^[1]。HMTC 临床多表现为多病灶,而 SMTC 多为单病灶,SMTC 平均发病年龄高于 HMTC,有研究^[6]显示疾病发病年龄是影响 MTC 预后的重要因素。

3.2 MTC 不同于分化型甲状腺癌,既不依赖 TSH,也不摄碘,因此口服左旋甲状腺素片内分泌治疗和¹³¹I治疗均无效,¹³¹I治疗 MTC 也仅在合并乳头状癌或滤泡状癌方可考虑。对于晚期 MTC,酪氨酸激酶抑制剂如凡德他尼、卡博替尼可单独作为一线全身性治疗^[7]。关于 MTC 外放疗目前争议较大,局部复发风险较高(镜下或者肉眼有肿瘤残留、局部进展或者广泛淋巴结转移)、出现气道阻塞等,充分权衡外放疗利弊可考虑行辅助外放疗。

3.3 外科手术目前是 MTC 首选治疗方式,在胸骨切迹上方 1 ~ 2 cm 选择弧形小切口^[8],但关于切除范围目前临床尚不规范。研究表明 MTC 患者的生存率有赖于充分合理的初次手术,其手术范围包括双侧甲状腺全切 + 中央区淋巴结清扫,必要时颈侧区淋巴结清扫^[4,9,10]。关于颈部淋巴结清扫的范围,目前尚无统一标准。笔者认为术前影像学提示侧颈区淋巴结阳性且 CTN > 200 ng/L 可考虑清扫对侧中央区淋巴结^[10,11]。对于局部晚期或者有远处转移的患者,应充分考虑手术可能带来的并发症,为保留发音功能、吞咽功能及甲状旁腺功能以提高生活质量可选择姑息性手术^[12]。本组有 2 例因肿瘤巨大侵犯气管、食管、喉返神经等周围组织,术中行气管切开术。1 例 3 个月内成功封堵,1 例永久带管。

3.4 CTN 主要由甲状腺滤泡旁细胞(C 细胞)分泌的,来源于降钙素原前体蛋白经转录后修饰而成^[13]。CTN 在慢性肾功能不全、原发性甲旁亢、自身免疫性甲状腺炎、胃肠和肺部的神经内分泌肿瘤等疾病中会增加^[14,15]。目前甲状腺结节术前常规检测 CTN 存在争议,但 MTC 术后常规检测 CTN 已达成共识^[4]。正常情况下血清 CTN < 10 pg/ml,且与性别相关,男性相对女性高,可能与男性 C 细胞体积较女性大有关^[16]。若术前未受刺激的血清 CTN 测定结果处于

50 ~ 100 pg/ml,常常可作为诊断 MTC 的指标^[17]。也有研究^[12]表明,术前血清 CTN > 500 pg/ml 是提示患 MTC 强有力的证据,并出现不同程度的颈部淋巴结转移或远处转移。本文 41 例 FNAB 确诊 MTC 的患者中,6 例未检测到 CTN 升高,4 例在 50 ~ 100 pg/ml 范围内,余 31 例术前 CTN 均在 200 ~ 2 000 pg/ml 范围内。本研究选取的病例均是术前 FNAB 确诊为 MTC 的患者,因当时医疗条件有限,并没有建立一个很好的常规体检甲状腺的机制,而 MTC 早期也无特殊临床表现,故患者就医时往往临床分期较晚,导致术前 75.61% 的患者 CTN $\geq$ 200 pg/ml,此水平往往预示着对侧外侧颈淋巴结转移^[4]。3 例术后第 1 天复测 CTN 仍 > 2 000 pg/ml,因患者颈部纵隔等多处转移性肿大淋巴结,与周围血管神经包绕紧密而无法将其完全清除。术后定期检测 CTN 具有重要意义,若血清 CTN 持续升高,提示仍存在肿瘤残留或者肿瘤复发。若患者血清 CTN 的倍增时间 < 6 个月可能为一个不良的预后因素,10 年生存率仅 8%,若患者血清 CTN 倍增时间 > 2 年,则可以长期生存(10 年生存率为 100%)^[18]。术后 CTN 水平是区分是否为高复发风险的标准,高水平 CTN 是 MTC 的不良预后因素^[19]。研究表明血清 CTN 水平与疾病的进展程度有关,可通过术前 CTN 的检测评估区域淋巴结的转移情况^[20]。本研究通过回顾性分析 41 例 MTC 患者资料,分析术前血清 CTN 水平与肿瘤大小、包膜是否侵犯、颈部淋巴结转移、纵隔淋巴结转移、远处转移、肿瘤分期之间的关系,发现术前血清 CTN 水平与颈部淋巴结转移数目、包膜是否受侵以及 TNM 分期呈正相关,可认为高水平基础 CTN 可提示更多的颈部及纵隔淋巴结转移、更大可能的包膜受侵、更高的临床分期、更低的生存率。但本研究中 1 例手术前后血清 CTN 水平持续 < 1 ng/ml,出现局部复发和远处转移,因肺转移死亡,可能与 MTC 低分化及合成和分泌机制缺陷有关,导致不能及时检测肿瘤复发和转移,延误病情诊治。

3.5 MTC 的预后较乳头状癌差,国内外关于 MTC 生存率报道文献较少,高云飞等^[21]报道的 118 例 MTC 的 1、3、5、10 年的总生存率分别是 97%、95%、94%、89%。杨传盛等^[22]报道的 147 例 MTC 的 5、10、15 年的总生存率分别为 87.4%、74.6%、54.2%。MTC 整体预后不错,但对于手术难以彻底切除侵袭性、转移性病灶,预后并不乐观,10 年生存率仅为 10.0%,病死率高达 13.4%^[23]。本研究中 41 例患者 2 例失访,8 例死亡,由于随访时间较短,生存曲线待进一步完善。

3.6 尽管目前对甲状腺结节术前常规检测 CTN 存在争议,但笔者认为,在结节未行病理确诊前,若影像学检查提示 MTC 可能,建议补查血清 CTN。此举有助 MTC 的诊断,并为术后检测 CTN 的水平提供对比参考依据。MTC 的诊治虽不断取得了重要进步,但仍有很多不足之处。因其早期无特异性临床表现,治疗手段有限,充分合理的手术切除范围是提高生存率的关键,术前血清 CTN 水平为手术切除范围提供参考,高水平 CTN 是 MTC 不良的预后因素,术后检测 CTN 有助于判断是否肿瘤残留和评估有无复发转移,从而提高患者生存率。

参考文献

- 1 Mohammadi M, Hedayati M. A Brief Review on The Molecular Basis of Medullary Thyroid Carcinoma[J]. Cell J, 2017, 18(4):485-492.
- 2 孙威,贺亮,张浩. 美国癌症联合委员会甲状腺癌分期系统(第8版)更新解读[J]. 中国实用外科杂志, 2017, 37(3):255-258.
- 3 时东彦,赵建宏. 降钙素原检测及临床应用评价[J]. 临床荟萃, 2017, 32(4):284-286,290.
- 4 Wells SA Jr, Asa SL, Dralle H, et al. Revised American Thyroid Association guidelines for the management of medullary thyroid carcinoma; The American Thyroid Association Guidelines Task Force on medullary thyroid carcinoma[J]. Thyroid, 2015, 25(6):567-610.
- 5 Carmeci C, Jeffrey RB, McDougall IR, et al. Ultrasound-guided fine-needle aspiration biopsy of thyroid masses[J]. Thyroid, 1998, 8(4):283-289.
- 6 Linda X. Jin MD, Jeffrey F, et al. Surgery for Lymph Node Metastases of Medullary Thyroid Carcinoma: A Review[J]. Cancer, 2016, 122(3):358-366.
- 7 徐德全,代文杰. 甲状腺髓样癌的靶向治疗[J]. 中国普外基础与临床杂志, 2014, (12):1579-1582.
- 8 黄林刚. 小切口改良甲状腺切除术治疗甲状腺瘤的瘢痕美容效果观察[J]. 中国临床新医学, 2018, 11(1):74-76.
- 9 Valderrabano P, Klippenstein DL, Tourtelot JB, et al. New American thyroid association sonographic patterns for thyroid nodules perform well in medullary thyroid carcinoma: institutional experience, systematic review, and meta-analysis[J]. Thyroid, 2016, 26(8):1093-1100.
- 10 Kloos RT, Eng C, Evans DB, et al. Medullary thyroid cancer: management guidelines of the American thyroid association[J]. Thyroid, 2009, 19(6):565-612.

- 11 Raue F, Frank-Raue K. Epidemiology and Clinical Presentation of Medullary Thyroid Carcinoma[J]. Recent Results Cancer Res, 2015, 204:61-90.
- 12 Machens A, Dralle H. Biomarker-based risk stratification for previously untreated medullary thyroid cancer[J]. J Clin Endocrinol Metab, 2010, 95(6):2655-2663.
- 13 Tuttle RM, Ganly I. Risk stratification in medullary thyroid cancer: moving beyond static anatomic staging[J]. Oral Oncol, 2013, 49(7):695-701.
- 14 Bae YJ, Schaab M, Kratzsch J, et al. Calcitonin as Biomarker for the Medullary Thyroid Carcinoma[J]. Recent Results Cancer Res, 2015, 204:117-137.
- 15 Bevilacqua M, Dominguez LJ, Righini V, et al. Dissimilar PTH, gastrin, and calcitonin responses to oral calcium and peptones in hypocalciuric hypercalcemia, primary hyperparathyroidism, and normal subjects: a useful tool for differential diagnosis[J]. J Bone Miner Res, 2006, 21(3):406-412.
- 16 Toledo SP, Lourenco DM Jr, Santos MA, et al. Hypercalcitoninemia is not pathognomonic of medullary thyroid carcinoma[J]. Clinics (Sao Paulo), 2009, 64(7):699-706.
- 17 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.
- 18 Giraudet AL, Al Ghulzan A, Auperin A, et al. Progression of medullary thyroid carcinoma: assessment with calcitonin and carcino-embryonic antigen doubling times[J]. Eur J Endocrinol, 2008, 158(2):239-246.
- 19 Raue F, Frank-Raue K. Long-Term Follow-up in Medullary Thyroid Carcinoma[J]. Recent Results Cancer Res, 2015, 204:207-225.
- 20 Yip DT, Hassan M, Pazaitou-Panayiotou K, et al. Preoperative basal calcitonin and tumor stage correlate with postoperative calcitonin normalization in patients undergoing initial surgical management of medullary thyroid carcinoma[J]. Surgery, 2011, 150(6):1168-1177.
- 21 高云飞,邓维叶,陈艳峰,等. 甲状腺髓样癌预后相关因素分析(附118例报告)[J]. 中国实用外科杂志, 2015, 35(9):996-1000.
- 22 杨传盛,张 詮,郭朱明,等. 甲状腺髓样癌102例临床病理回顾性分析[J]. 中华肿瘤防治杂志, 2009, 16(2):132-143.
- 23 Kazaure HS, Roman SA, Sosa JA. Medullary thyroid microcarcinoma: a population-level analysis of 310 patients[J]. Cancer, 2012, 118(3):620-627.

[收稿日期 2019-05-08][本文编辑 韦 颖 韦所苏]