

• 专家述评 •



[专家简介] 王宇, 主任医师/副教授, 博士, 硕士生导师, 复旦大学附属肿瘤医院头颈外科副主任(主持工作)。作为主持及主要参与者参加十余项局级、省市级、国家级与国际多中心基础及临床试验。主持多项头颈部肿瘤适宜技术推广项目。作为第一及通讯作者在《Head & Neck》《Thyroid》《中华外科杂志》《中华显微外科杂志》《中国实用外科杂志》等发表多篇文章。担任《中华临床医师杂志》特约编辑, 《肿瘤》《Head & Neck》《中国癌症》《中华耳鼻咽喉头颈外科杂志》《Archives of Otolaryngology-Head & Neck Surgery》审稿专家。中国抗癌协会头颈肿瘤专业委员会委员, 中国抗癌协会甲状腺肿瘤专业委员会常务委员, 中国抗癌协会青年理事会常务理事, 中国医药教育协会第四届常务理事, 中国医师协会头颈肿瘤专业委员会委员, 中国医师协会外科医师分会甲状腺外科医师委员会中青年委员会副主委。获

国家级奖项 5 项, 市级 2 项, 院级 8 项。

甲状腺髓样癌诊治现状及热点问题思考*

王宇[△], 渠宁, 史潇, 史荣亮, 马奔, 文铎, 杨舒雯, 徐伟博, 嵇庆海

200032 上海, 复旦大学附属肿瘤医院 头颈外科; 复旦大学上海医学院 肿瘤学系

[摘要] 甲状腺癌为头颈部最常见的恶性肿瘤, 近年来发病率呈上升的趋势。甲状腺髓样癌(medullary thyroid carcinoma, MTC)恶性程度位于甲状腺未分化癌与分化型甲状腺癌之间, 具有早期侵犯区域淋巴结和向肺、骨等远处转移的倾向, 预后相对较差。外科手术是根治甲状腺髓样癌的最佳选择, 国内临床实践中, 对于外科手术切除范围、颈部淋巴结清扫指征及血清降钙素在诊治过程中的意义等问题上仍然存在争议与分歧, 本文将髓样癌国内诊治现状进行总结并对争议问题提出建议。

[关键词] 甲状腺髓样癌, 降钙素, 基因突变, 外科治疗, 热点问题

[中图分类号] R736.1 [文献标志码] A doi:10.3969/j.issn.1674-0904.2019.06.001

引文格式: Wang Y, Qu L, Shi X, et al. Diagnosis and treatment of medullary thyroid carcinoma: current status and hot issues[J]. J Cancer Control Treat, 2019, 32(6):475-479. [王宇, 渠宁, 史潇, 等. 甲状腺髓样癌诊治现状及热点问题思考[J]. 肿瘤预防与治疗, 2019, 32(6):475-479.]

甲状腺髓样癌(medullary thyroid carcinoma, MTC)是一种起源于甲状腺滤泡旁细胞(C细胞)的神经内分泌肿瘤, 约占所有甲状腺癌的2%~3%^[1]。由于近年来甲状腺乳头状癌发病率的迅速增加, 因此MTC在全部甲状腺癌中的占比有所下降。与分化型甲状腺癌相比, MTC恶性程度较高, 易早期出现转移, 除外科手术外对放疗均不敏感, 预后相对较差。我国目前尚未发布髓样癌诊治指南, 临床实践多参照美国甲状腺协会(American Thyroid Association, ATA)相关指南实施, 因此各中心对于MTC的诊治标准及处置方式并不统一。以下将对国内甲状腺髓样癌诊治中存在的问题进行总结, 并结合本中心实践经验对争论话题及工作方向提出建议。

1 基于致病分子突变的危险度分级

MTC起源于甲状腺滤泡旁细胞(C细胞), 能分泌多种神经内分泌多肽如降钙素(calcitonin, Ctn)和癌胚抗原(carcino-embryonic antigen, CEA)。根据疾病的遗传特征, MTC可分为散发型(70%~80%)和遗传型(约占25%)。遗传型甲状腺髓样癌又可根据临床特点分为多发性内分泌腺瘤2A型(multiple endocrine neoplasia type 2A, MEN2A, 55%~60%), 多发性内分泌腺瘤2B型(multiple endocrine neoplasia type 2B, MEN2B, 5%~10%)以及家族MTC(familial MTC, FMTC, 35%~40%)(图1)。影响疾病预后的因素主要有诊断时的疾病分期、肿瘤大小和淋巴结侵犯程度、肿瘤的遗传类型(散发型和遗传型)、患者的年龄和性别以及降钙素倍增时间等。分子机制上, 生殖细胞RET原癌基因的错义突变、重排和丢失与遗传型MTC有关, 而散发型则与肿瘤的体细胞RET基因突变相关。不同的突变位点也可导致预后上的差异, 如前期研究指出, 约95% MEN2B患者的突变发生在RET原癌基因的第

[收稿日期] 2019-03-18 [修回日期] 2019-04-01

[基金项目] *上海市科委西医引导项目(编号:1441196-2402, 16411966700, 19411966600); 上海市卫计委面上项目(编号:201640147); 上海申康适宜技术联合开发推广应用项目(编号:SHDC12016208)

[通讯作者] [△]王宇, E-mail: neck130@hotmail.com

16 外显子 918 密码子 (M918T), 因此 MEN2B 在 MEN2 中发病年龄最早, 侵袭力最强, 治愈率较低^[2-3]。基于 *RET* 基因突变和 MTC 临床表型及预后的相关性, 在 2015 版 ATA 指南中, 已将 4 个危险分级改为 3 个, 分别为包含 M918T 突变的最高风险 (highest risk, HST) 组, 含有 C634 的所有突变和 A883F 的高风险组 (high risk, H), 以及包含除上述

之外的其他突变基因的中等风险组 (moderate risk, MOD), 后续的治疗原则及随访策略均与此危险分组密切相关。需要注意的是, 在国内基因检测技术并未广泛开展, 标准化、商业化监测与国外有较大差距, 价格较贵又未纳入医保, 对于 MTC 患者基因分型的检测判定目前尚很难成为临床常规检测。

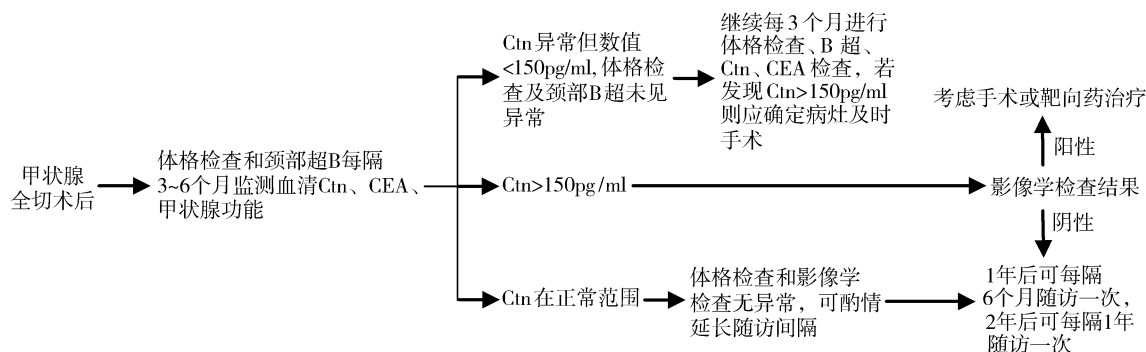


图 1 持续或复发性甲状腺髓样癌患者处理的中心流程

注: Ctn: 血清降钙素; CEA: 癌胚抗原

2 血清降钙素在髓样癌诊治过程中的价值及应用

MTC 可特异性表达 Ctn 及 CEA, 因此二者的升高对识别 MTC 患者较高的诊断意义。然而, 我国 2012 版的指南对于常规筛查甲状腺结节患者的降钙素水平并未持完全的支持态度^[4], 对于评估结节时是否需要检测血清降钙素水平也存在争议, 主要原因在于筛查发现的甲状腺结节中出现 MTC 的概率较低, 筛查项目中加入血清降钙素的性价比不高。但是血清降钙素的筛查确实有助于早期发现 MTC 并改善预后, 而通过影像学等检查手段发现的髓样癌一般均处于较为为晚期, 预后较差^[5-6]。

1999 年国际上首次提出非分泌型髓样癌 (non-secretory MTC, NCR-MTC) 为 MTC 的罕见类型之一, 患病率仅约 12.02%。国内学者陈晓红认为 CEA 是滤泡旁细胞早期分化的标志物, 而降钙素为终末分化的标志。如果 CEA 增高而降钙素不高, 或者 CEA 及降钙素均不高, 这暗示了 MTC 为分化差的癌。但相反地, 在一项纳入 19 例 NCR-MTC 患者的回顾性研究中, Zhou Q 等指出该类型肿瘤体积更小, 分化更好^[7]。临床病理学特征方面与常规 MTC 患者相比, 较少具有明显的症状, 且发生低钙血症、淋巴结转移、血管侵犯的概率较低。目前对于该类型肿瘤报道罕见, 仍需按照常规 MTC 患者处理。

目前对于甲状腺结节及恶性肿瘤的筛查和诊断以超声和细针穿刺抽吸细胞学检查为主。但常规超

声等检查对于 MTC 的诊断并无特异性, 因此术前穿刺的诊断价值稍高。当穿刺细胞学有怀疑 MTC 但不能诊断时, 指南推荐可进行穿刺标本冲洗液的 Ctn 水平检查和嗜铬粒蛋白等的免疫组化染色, 来进一步确定诊断。

Ctn 及 CEA 同时被认为是监测 MTC 术后肿瘤负荷的良好指标, 因此不论何种类型的 MTC 患者, 考虑到其半衰期, 通常建议术后 3 个月开始进行血清降钙素和癌胚抗原的监测^[8]。对于术后的患者, 应建议将血清降钙素和癌胚抗原的倍增时间作为预测 MTC 病情变化的有效指标。如 NCR-MTC 患者术后复发出 Ctn 及 CEA 升高, 提示病情转归差, 若 B 超发现有肿瘤残留时则应行补全性甲状腺切除和颈部中央区及同侧颈部淋巴结清扫。

此外, 血清降钙素的数值与 MTC 的相关性仍然有待进一步确证, 全国各大医疗中心的参考值并不完全一致, 以及对于血清降钙素处于临界值的患者, 是否采取五肽胃泌 (pentagastrin, PG) 降钙素激发试验进行进一步确诊, 国内临床专家也有着不同的意见。而对于血清降钙素水平对于指导手术方式的意义, 虽然缺乏足够的临床数据证明, 但国内一般对此采取较为认可的态度。在我院以往经验中, 通常认为降钙素是筛查和术后随访监测复发很有价值的指标, 对于基础降钙素正常但临床怀疑散发型甲状腺髓样癌或基础降钙素稍高者, 可行五肽胃泌素激发试验。

对于血清降钙素在术后随访与复发监测中的意

义,国内外学者均认为,术后血清降钙素倍增时间是一项重要的随访指标,与患者 5 年及 10 年生存年率有密切的联系^[9-10]。甲状腺全切术后 CTN 升高小于 150 pg/mL 常提示仍有局部病灶,但不能排除远处转移。如果发现有颈部复发灶,应考虑再次手术切除。此外,在部分靶向药物的临床试验中,研究人员发现患者的血清降钙素虽有较大幅度的下降,但是并非与肿瘤大小的消减有着完全一致的联系,对此有研究认为是由于靶向药物抑制降钙素分泌和促进肿瘤凋亡并非同一通路^[11-12]。

3 初治甲状腺髓样癌的外科治疗

3.1 预防性手术

目前,MTC 仍然以手术治疗为主,手术包括预防性手术和治疗性手术两类。对于遗传型 MTC 患者,传统的预防性手术原则是指甲状腺无病灶、降钙素正常者在 6 岁之前行全甲状腺切除术;当甲状腺有病灶,或有降钙素升高者或年龄 > 10 岁时行全甲状腺切除及中央区淋巴结清扫,不必行侧颈淋巴结清扫术;而当患者 > 15 岁,有降钙素增高,或怀疑颈淋巴结转移者应行全甲状腺切除及中央区、双侧颈淋巴结清扫术。因为有观点认为 10 岁前很少有颈淋巴结转移,自 15 岁起颈淋巴结转移率明显升高。

基于基因突变指导下的预防性手术,则是对于遗传型的 MTC 患者,对其后代进行 RET 基因突变的检测。根据 2015 版指南更新的危险分级,对于最高危组的儿童,推荐在 1 岁以内尽早做预防性甲状腺切除,高危组儿童建议在 5 岁前根据血清降钙素的水平决定干预时机,而中危组的患儿则应在发现血清降钙素异常时,一般建议在 5 岁时进行切除处理(表 1)。

表 1 基于基因突变的 MTC 患者风险分类(2015 版本 ATA)

风险分类	患者人群	处理
ATA-HST	MEN2B	出生后第 1 年内行甲状腺
	RET 密码子 M918T 突变	切除 ± 中央区淋巴结清扫
ATA-H	MEN2A	5 岁或更早行甲状腺切除
	RET 密码子 C634 突变	± 中央区淋巴结清扫 ^a
ATA-MOD	遗传性 MTC RET 密码子 除 M918T 及 C634 以外的 突变	从 5 岁开始每年行体格检 查、颈部超声检查及检测 血清 CTN

对于预防性手术的争议主要集中在术后并发症上,婴幼儿或者 5 岁以下的儿童预防性切除甲状腺,可能会由于术后甲状腺素补充不及时对神经系统发育造成影响,以及由于婴幼儿的甲状旁腺发育尚不

成熟,增加了术中损伤甲状旁腺的可能。国内以散发型患者为主,遗传型髓样癌的临床治疗仅仅局限于全国少数几个中心,以临床研究为主,且预防性手术在实施中尚需考虑到各方面因素,故仅在个别中心有相关实践。

3.2 治疗性手术

3.2.1 原发灶处理 国内学者王军轶等^[13]认为散发型 MTC 患者行腺叶切除和全切术后复发率的差异无统计学意义,因此推荐仅在明确双侧均有病变或为遗传型 MTC 时才行全切术。然而,也有研究^[14]指出全切术后 5 年生化复发率确实低于仅行腺叶切除的患者,相关争议有待于更多的循证医学证据来解决。国外指南认为遗传型 MTC 每个 C 细胞都有恶变可能,加之散发型甲状腺髓样癌约 32% ~ 67% 为双侧和多灶性,因此常规推荐行全切术。

我院通常单侧病变可行单侧腺叶及峡部切除,术中对于肿大的甲状旁腺应予以切除,如果四个甲状旁腺腺体均肿大,则应行甲状旁腺次全切除或旁腺异位移植等。我院 2006 ~ 2015 年间初治 MTC 患者共计 201 例。经过中位时间 6 年的随访,44 例发生解剖复发,12 例因 MTC 死亡,5 年总生存率为 94.5%,5 年无解剖复发生存率为 81.6%,其中 I ~ III 期患者 5 年总生存率达 100%。通过对我院随访资料分析,MTC 初始治疗行全甲切除和非全甲切除患者并无生存差异。

3.2.2 颈部淋巴结的处理 国外指南认为,对于术前没有颈部淋巴结和远处转移证据的患者,应行预防性中央区(VI 区)淋巴结清扫。如果基础 Ctn 水平处于 40 ~ 150 pg/mL 之间时,即使超声没有发现可疑淋巴结,也应考虑行中央区以及同侧 II ~ IV 区颈淋巴结清扫;当血清降钙素高于 200pg/mL,对侧侧颈区淋巴结应考虑清扫^[1,15]。本中心通常行患侧预防性中央区清扫,侧颈有转移证据或已穿刺证实转移的 N1b 患者需行侧颈清扫,而颈部 cN0 或仅 cN1a 的患者颈清扫指征较为宽泛,侧颈区淋巴结的清扫须结合术前超声表现、相关生化指标(Ctn 和 CEA)以及术中情况进行决策。国内其他中心对于侧颈部淋巴结术前评估阴性的患者是否需要颈清目前亦尚无定论。有学者认为仅在包膜受到侵犯时才需要进行中央区淋巴结清扫^[16-18]。此外,本中心推荐对于 VI 区淋巴结较大或较多者建议行选择性上纵隔清扫,对于有明确的上纵隔淋巴结转移证据的患者,需要根据临床特征进行区别处理,初次手术或转移淋巴结位于前上纵隔者,若转移淋巴结直径 < 2cm,

且无外侵,则可经颈部切口行上纵隔清扫,而当直径 $\geq 2\text{cm}$ 、有外侵情况或转移灶位于主动脉弓水平以下,则应采用胸骨劈开行上纵隔清扫。

3.2.3 晚期 MTC 的姑息性手术 对于晚期或复发的 MTC 患者,若无远处转移病灶,则应尽量行外科手术,以期获得最佳的预后结果。对于存在明确远处转移灶的患者,是否对颈部或上纵隔病灶行外科手术切除目前仍有争议,此时的外科手术并不能使患者获益,因此姑息性手术通常是切除部分颈部病灶,以保证局部病灶过大的患者的气道通畅为原则。

3.2.4 手术治疗转归 MTC 患者在接受外科手术治疗后,一般有 3 种不同的治疗结局,即生化治愈、解剖治愈(生化未愈)以及肿瘤残留。生化治愈是指术后影像学检查未发现病灶,并且血清 Ctn 和 CEA 水平降至正常。解剖治愈是指术后影像学检查未发现病灶,但是血清 Ctn 及 CEA 仍然持续高于正常水平,这种情况通常提示存在病灶残留或者可能存在远处转移灶,对于生化未愈的患者,我们建议首先需要完善影像学检查以明确是否有病灶残留并确定病灶范围,其中核素扫描尤为重要,在未明确残留之前,盲目的行再次扩大根治手术并不能使患者获益。若第 1 次手术仅行单侧腺叶切除,第 2 次手术则可以将残余甲状腺切除。肿瘤残留则是指存在影像学检查或是肉眼能够发现的病灶残留,此类患者初次外科手术治疗效果欠佳,可能需要二次手术切除或进一步需要考虑靶向药物的治疗。

4 甲状腺髓样癌的靶向治疗

MTC 的靶向治疗进展迅速,RET 基因突变是 MTC 发病的分子学基础,因此对于 MTC 有着明确的生物治疗靶点。其次由于 MTC 来源于甲状腺 C 细胞,能够表达降钙素,降钙素基因相关肽等,在其他组织中则很少表达或不表达,这使得药物研发过程中载体精准靶向甲状腺成为可能。而且相比于其他恶性肿瘤的靶向治疗所造成的严重副作用来讲,即使生物治疗破坏了全部甲状腺组织,也能够进行有效的替代治疗来减轻靶向治疗的不良后果。目前,MTC 的靶向治疗药物研究方向主要集中在 RET 信号转导通路、抗血管生成以及靶向作用于 MTC 细胞的放射性核素治疗等方面。已上市的凡德他尼和卡博替尼等均有着良好的客观响应率,也有处于临床试验阶段的新型 RET 抑制剂获得了良好的试验数据。

5 持续或复发性甲状腺髓样癌患者处理

在 MTC 患者实施甲状腺全切术后,应坚持随访,一般每隔 3~6 个月检测 CEA、Ctn、甲状腺功能指标及颈部 B 超,如果 Ctn 在正常范围内且体格检查和颈部 B 超无异常,则可以在一段时间后增加随访问隔,在复查的过程中应当注意确定 Ctn 和 CEA 倍增的时间。如果 Ctn 异常但尚小于 150pg/mL ,则应每隔 3 个月进行影像学检查,如果发现病灶,则应考虑再次手术或靶向药物治疗。如果 Ctn 大于 150pg/mL ,则应通过影像学检查发现病灶,如果影像学检查结果为阳性,则应及时进行手术或靶向治疗,如果影像学检查结果为阴性,则应持续每 3 个月复查 Ctn 及 CEA,同时密切关注影像学检查结果(图 1)。

6 甲状腺微小髓样癌概念的提出

甲状腺微小髓样癌(medullary thyroid microcarcinoma 或 small medullary thyroid carcinoma)通常是指肿瘤最大径 $\leq 1\text{cm}$ 的甲状腺髓样癌,多因家族性髓样癌随访或体检时发现。有国外学者认为对于甲状腺微小髓样癌的定义仍然存在争议。在回顾性分析临床病例后发现,当肿瘤直径小于 0.5cm 时,一般没有淋巴结转移的临床证据,也没有术后降钙素升高的情况^[19]。但目前国内尚缺乏对于甲状腺微小髓样癌病例的临床数据统计分析,对于国内人群甲状腺微小髓样癌的发病率和预后情况也缺乏了解。在治疗方式的选择上,国外的数据不推荐对小于 0.5cm 的病灶行中央区淋巴结清扫,总体而言,据文献报道甲状腺微小髓样癌的发病率逐年上升^[20-23],但其预后要明显好于病灶较大的甲状腺髓样癌患者^[24]。

7 展望

国内对于甲状腺髓样癌的诊断和治疗而言,需要进一步普及血清降钙素筛查以及细针穿刺技术的应用,以争取避免术前漏诊 MTC,导致手术方式选择的错误,同时术中冰冻病理学检查技术也应在有条件的医院开展,以帮助外科医生精准确定手术方式,及时调整手术方案。标准化、商品化的基因检测技术尚待发展以便于指导治疗方案。此外,目前缺乏适合我国人群且国情的相关指南,直接引用国外指南尚不符合国情,但此类指南会对我国实践有积极的指导及支持作用。由于我国人口基数庞大,

各医疗中心的协同合作不够紧密,尚未获得覆盖较大人口基数的临床数据,因此作为国内的甲状腺肿瘤专科医生,必须进一步加强合作,利用人群优势,快速开展相关临床实验和观察,制定真正适合国内患者的指南,从而更好地指导国内 MTC 的规范化治疗。

[参考文献]

- [1] 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.
- [2] Raue F, Dralle H, Machens A, et al. Long-term survivorship in multiple endocrine neoplasia type 2B diagnosed before and in the new millennium [J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2018, 103(1): 235-243.
- [3] Jasim S, Ying AK, Waguespack SG, et al. Multiple endocrine neoplasia type 2B with a RET proto-oncogene A883F mutation displays a more indolent form of medullary thyroid carcinoma compared with a RET M918T mutation [J]. *Thyroid*, 2011, 21(2): 189-192.
- [4] 中华医学会内分泌学分会,中华医学会外科学分会,中国抗癌协会头颈肿瘤专业委员会,等. 甲状腺结节和分化型甲状腺癌诊治指南 [J]. *中国肿瘤临床*, 2012, 39(17): 1249-1272.
- [5] Elisei R, Bottici V, Luchetti F, et al. Impact of routine measurement of serum calcitonin on the diagnosis and outcome of medullary thyroid cancer: experience in 10,864 patients with nodular thyroid disorders [J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2004, 89(1): 163-168.
- [6] Niederle B. Screening for medullary carcinoma of the thyroid [J]. *Br J Surg*, 2014, 101(13): 1625-1626.
- [7] 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.
- [8] Tisell LE, Dille WG, Wells SA. Progression of postoperative residual medullary thyroid carcinoma as monitored by plasma calcitonin levels [J]. *Surgery*, 1996, 119(1): 34-39.
- [9] Barbet J, Campion L, Kraeberbodéré F, et al. Prognostic impact of serum calcitonin and carcinoembryonic antigen doubling-times in patients with medullary thyroid carcinoma [J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2005, 90(11): 6077-6084.
- [10] Bugalho MJ, Madureira D, Domingues R, et al. Medullary thyroid carcinoma preferentially secreting procalcitonin [J]. *Thyroid*, 2014, 24(7): 1190-1191.
- [11] Akenostuart N, Croyle M, Knauf JA, et al. The RET kinase inhibitor NVP-AST487 blocks growth and calcitonin gene expression through distinct mechanisms in medullary thyroid cancer cells [J]. *Cancer Res*, 2007, 67(14): 6956-6964.
- [12] Kurzrock R, Atkins J, Wheler J, et al. Tumor marker and measurement fluctuations may not reflect treatment efficacy in patients with medullary thyroid carcinoma on long-term RET inhibitor therapy [J]. *Ann Oncol*, 2013, 24(9): 2256-2261.
- [13] 王军轶,张彬,鄢丹桂,等. 73 例初治甲状腺髓样癌术式探讨 [J]. *中国肿瘤临床*, 2012, 39(7): 410-413.
- [14] 刘微微,邓先兆,樊友本,等. 散发性甲状腺髓样癌规范与非规范手术的效果观察 [J]. *中国普外基础与临床杂志*, 2014(11): 1408-1412.
- [15] Hirsch D, Twito O, Levy S, et al. Temporal trends in the presentation, treatment, and outcome of medullary thyroid carcinoma: an Israeli multicenter study [J]. *Thyroid*, 2018, 28(3): 369-376.
- [16] 鄢丹桂,张彬,李正江,等. 甲状腺髓样癌颈部淋巴转移规律的临床研究 [J]. *中华耳鼻咽喉头颈外科杂志*, 2015, 50(4): 290-294.
- [17] 张再兴,李正江,唐平章,等. 甲状腺髓样癌的外科治疗及预后分析 [J]. *中华耳鼻咽喉头颈外科杂志*, 2011, 46(3): 209-213.
- [18] 张相民,蓝小林,李荣,等. 甲状腺髓样癌 17 例临床分析 [J]. *中华实用诊断与治疗杂志*, 2013, 27(10): 1032-1033.
- [19] Pillarisetty VG, Katz SC, Ghossein RA, et al. Micromedullary thyroid cancer: how micro is truly micro? [J]. *Ann Surg Oncol*, 2009, 16(10): 2875-2881.
- [20] Kazaure HS, Roman SA, Sosa JA. Medullary thyroid microcarcinoma: a population-level analysis of 310 patients [J]. *Cancer*, 2012, 118(3): 620-627.
- [21] Beressi N, Campos JM, Beressi JP, et al. Sporadic medullary microcarcinoma of the thyroid: a retrospective analysis of eighty cases [J]. *Thyroid*, 1998, 8(11): 1039-1044.
- [22] Peix JL, Braun P, Saadat M, et al. Occult micro medullary thyroid carcinoma: therapeutic strategy and follow-up [J]. *World J Surg*, 2000, 24(11): 1373-1376.
- [23] Hamy A, Pessaux P, Mirallié E, et al. Central neck dissection in the management of sporadic medullary thyroid microcarcinoma [J]. *Eur J Surg Oncol*, 2005, 31(7): 774-777.
- [24] Kim JH, Pyo JS, Cho WJ. Clinicopathological significance and prognosis of medullary thyroid microcarcinoma: a meta-analysis [J]. *World J Surg*, 2017, 41(10): 2551-2558.