

· 指南与共识 ·

中国家族遗传性肿瘤临床诊疗专家共识（2021 年版）（5）

一 家族遗传性甲状腺癌

中国抗癌协会家族遗传性肿瘤专业委员会

关键词 家族遗传性甲状腺癌 诊断 治疗 专家共识

doi:10.12354/j.issn.1000-8179.2022.20211803

甲状腺癌(thyroid carcinoma, TC)是内分泌系统最常见的恶性肿瘤。根据中国肿瘤登记中心的数据显示,中国城市地区女性甲状腺癌发病率位居女性所有恶性肿瘤的第 4 位。家族遗传性甲状腺癌包括遗传性甲状腺髓样癌(hereditary medullary thyroid carcinoma, HMTc)和家族性甲状腺非髓样癌(familial non-medullary thyroid carcinoma, FNMTc)。

1 遗传性甲状腺髓样癌

甲状腺髓样癌(medullary thyroid carcinoma, MTC)是来源于甲状腺滤泡旁细胞(C 细胞)的恶性肿瘤,约占甲状腺恶性肿瘤的 5%,甲状腺滤泡旁细胞具有合成分泌降钙素(calcitonin, Ctn)及降钙素基因相关肽的作用。因此, MTC 亦被认为是神经内分泌肿瘤之一。在 MTC 中 25%~30% 为 HMTc。根据 ATA 指南(The American Thyroid Association), HMTc 可以分为多发性内分泌肿瘤 2A 型(MEN2A)和多发性内分泌肿瘤 2B 型(MEN2B)。

MEN2A 型 HMTc 根据临床表现的差异可分为 4 种类型:经典型 MEN2A、MEN2A 伴皮肤苔藓淀粉样变(cutaneous lichen amyloidosis, CLA)、MEN2A 伴先天性巨结肠(Hirschsprung's disease, HD)、家族性 MTC(FMTC)。MEN2B 型以 MTC 并发黏膜多发性神经瘤为特点,通常在婴儿期发病,且具有较高的侵袭性,早期即可发生淋巴结甚至远处转移。

2 家族性甲状腺非髓样癌

甲状腺非髓样癌(non-medullary thyroid carcinoma, NMTC)包括甲状腺乳头状癌(papillary thyroid carcinoma, PTC)、甲状腺滤泡癌(follicular thyroid carcinoma, FTC)和甲状腺未分化癌(anaplastic thyroid carcinoma, ATC)等起源于甲状腺滤泡上皮细胞的恶性肿瘤,约占所有 TC 的 90%,其中 PTC 是最常见的病理类型。5%~10% 的 NMTC 患者表现为家族聚集性。

FNMTc 的定义是家族一级亲属间具有 2 个或 2 个以上的 NMTC 患者并排除头颈部射线暴露史。

FNMTc 可分为 2 类:1)以非甲状腺肿瘤为主要表现的家族性肿瘤综合征,包括家族性腺瘤性息肉病(familial adenomatous polyposis, FAP)、Cowden 综合征等^[1];2)非综合征相关,在一个患病家系中患者以发生 NMTC 为特征,不合并其他内分泌肿瘤或疾病。FNMTc 生物学行为呈现高侵袭性,如患者发病年龄早,多灶、双侧发病比例高,局部浸润,淋巴结转移率高,复发率高,无病生存期短^[3]等。

3 风险评估及基因检测

3.1 风险评估及适检人群

3.1.1 风险评估 1)HMTc: 约 95% 的 HMTc 由 *RET* 基因突变导致。95% 的 MEN2A 患者的 *RET* 基因在 10 号外显子的第 609、611、618、620 位以及 11 号外显子的第 634 位密码子发生突变^[4]。95% 的 MEN2B 患者携带 *RET* 基因第 16 号外显子 M918T 突变,不足 5% 的 MEN2B 患者携带 15 号外显子 A883F 突变^[5]。根据 ATA 指南, HMTc 患者的侵袭性风险依 *RET* 基因突变位点分为最高风险(HST)、高风险(H)和中等风险(MOD)^[6],见表 1。

2)FNMTc: 尚未发现 FNMTc 的特异性致病基因,因此无法根据某个特定基因的变异特征对 FNMTc 患者进行危险分层。在中国 FNMTc 家系研究中,发现不同 FNMTc 家系中具有不同的肿瘤易感基因变异,包括 *APC*、*MSH6*、*BRCA1/2* 基因等^[7]。不同基因突变导致的 TC 发病风险不同,如携带 *PTEN* 胚系突变的患者中约 1/4 伴发 TC,且发病年龄早, FTC 比率高^[1]。上述易感基因变异与其他肿瘤的发生亦有相关性,提示罹患第二种肿瘤的风险增加。如携带 *MSH6* 致病突变的 FNMTc 患者发生结直肠癌和子宫内膜癌的风险增高。

3.1.2 适检人群 临床上 1%~7% 的散发性 MTC 患者实际具有 HMTc 的遗传背景,因此散发性病例行基因筛查可进一步明确疾病分型。MTC 基因筛查有助于在家系成员中排查特定种类的 HMTc,并根据不同的突变位点进行危险分层,有针对性地制定治疗策略。

鉴于 NMTC(尤其 PTC)的高发病率,很多散发性甲状腺髓样癌(sporadicnon-medullarythyroidcarcinoma, SNMTC)也可能存在家系聚集现象。相比 SNMTC, FNMTc 患者罹患第二种肿瘤风险增加,且可能成为致死原因。因此对有家族史的 NMTC 患者进行遗传易感基因的筛查有助于 FNMTc 和 SNMTC 的鉴别,也有助于对 NMTC 临床预后和继发肿瘤风险的评估。

专家组意见:推荐对以下人群进行 *RET* 基因筛查:有家族史的 MTC 患者本人及一级亲属;在儿童或婴儿期出现 MEN2B 表现的患者本人及其父母;皮肤苔藓淀粉样变患者;先天性巨结肠病患者;肾上腺嗜铬细胞瘤的患者;患有 SNMTC 且有检测意愿者。推荐对有家族史的 NMTC 患者及其一级亲属进行肿瘤易感基因筛查。

表1 *RET* 基因突变位点与 HMTc 侵袭性和 PHEO、HPTH、CLA、HD 发生率的相关性

<i>RET</i> 突变位点	外显子	MTC侵袭风险等级	PHEO发生率	HPTH发生率	CLA	HD
G533C	8	MOD	+	-	N	N
C609F/G/R/S/Y	10	MOD	+/++	+	N	Y
C611F/G/S/Y/W	10	MOD	+/++	+	N	Y
C618F/R/S	10	MOD	+/++	+	N	Y
C620F/R/S	10	MOD	+/++	+	N	Y
C630R/Y	11	MOD	+/++	+	N	N
D631Y	11	MOD	+++	-	N	N
C634F/G/R/S/W/Y	11	H	+++	++	Y	N
K666E	11	MOD	+	-	N	N
E768D	13	MOD	-	-	N	N
L790F	13	MOD	+	-	N	N
V804L	14	MOD	+	+	N	N
V804M	14	MOD	+	+	Y	N
A883F	15	H	+++	-	N	N
S891A	15	MOD	+	+	N	N
R912P	16	MOD	-	-	N	N
M918T	16	HST	+++	-	N	N

MTC: 甲状腺髓样癌; PHEO: 肾上腺嗜铬细胞瘤; HPTH: 甲状旁腺功能亢进; CLA: 皮肤苔藓淀粉样变; HD: 先天性巨结肠; MOD: 中等风险; H: 高风险; HST: 最高风险; Y: 阳性; N: 阴性; +: ≤10%; ++: 11%~30%; +++: 31%~50%

3.2 检测基因

1)HMTc: *RET* 基因突变是 MTC 发病的主要分子病因学基础。

2)FNMTc: 目前尚未发现 FNMTc 的特异性致病基因。综合征型 FNMTc 与已知的肿瘤易感基因相关,如 *APC* 基因是 FAP 综合征的致病基因^[8]。而在非综合征型 FNMTc 致病基因的研究中,已发现 *DICER1*、*FOXE1*、*PTCSC2*、*POT1*、*TCO*、*NMTC1* 等基因与 FNMTc 的易感性相关^[9-11],亦有发现 FNMTc 与 14q、19p、2q、1q、8p、6q 和 12q 突变有关^[12-13],但均缺乏可重复性。FNMTc 没有热点基因变异,涉及的基因也比较多。因此,对于 FNMTc 可以考虑广泛的多基因筛查。

3.3 检测方法

基因检测包括胚系和体细胞变异检测,对于家族遗传性甲状腺癌主要进行胚系突变的检测,临床推荐对外周血进行检测。HMTc 患者或高危人群主要检

测 *RET* 基因胚系变异,临床常用的检测方法包括聚合酶链式反应(polymerase chain reaction, PCR)、一代测序技术(Sanger sequencing)和二代测序技术(next generation sequencing, NGS)。不同的 FNMTc 家系基因变异位点可能不同,推荐 FNMTc 患者或高危人群采用 NGS 进行较为广泛的基因胚系突变筛查,先证者直系家属可采用一代测序技术进行验证。

3.4 检测结果解读

HMTc 相关的 *RET* 基因胚系突变以及 FNMTc 相关的基因胚系突变可参考国际癌症研究机构(IARC)分类,根据变异的致病性分为 5 类:5 类:致病性;4 类:可能致病性;3 类:意义未明;2 类:可能良性;1 类:良性。数据解读的标准和规范以及数据解读和注释流程可参考《美国医学遗传学与基因组学学会(ACMG)和美国分子病理学会(AMP)序列变异解读标准和指南(2015 版)》^[14-15]。临床生物信息分析团队主要由具有临床医学、分子生物学、生物信息学、遗传学和检验

学等专业背景的人员组成,需经生物信息学培训和适当的资质确认。标准肿瘤基因变异检测报告应包含检测方法、检测范围、检测结果以及结果解读。

专家组意见:可疑 HMTc 患者或高危人群胚系 *RET* 基因检测,可考虑使用 PCR、一代测序和 NGS 方法;可疑 FNMTc 患者或高危人群可采用 NGS 进行广泛的多基因筛查;已知突变者的直系家属可采用一代测序技术进行验证。应由具有专业背景并经系统培训和资质确认的临床生物信息分析员进行数据质控、基因变异分类和解读。

4 诊断策略

4.1 HMTc 的检测

4.1.1 超声检查及超声引导下细针抽吸活检 超声检查是 MTC 检测的首选影像学方法,可实时评估甲状腺病灶的良恶性及其与周围组织的关系,同时对颈部淋巴结进行评估。TI-RADS 分类基于超声特征对甲状腺结节进行评分及分类,评估恶性风险,指导结节管理。绝大多数 MTC TI-RADS 分类为 4 类或 5 类,表明超声检查对 MTC 具有较高的诊断价值^[16-17]。由于 MTC 细胞学形态表现多样且缺乏淀粉样蛋白,超声检查及超声引导下细针抽吸活检(fine needle aspiration, FNA)诊断 MTC 准确率约 50%^[18]。FNA 标本中肿瘤细胞数足够时,免疫组织化学染色可以提高诊断准确性,诊断标准包括降钙素、癌胚抗原、嗜铬粒蛋白染色阳性及甲状腺球蛋白缺失。

专家组意见:超声检查和 TI-RADS 对 MTC 具有较高的诊断价值,约 50% 的 MTC 可通过 FNA 获取细胞病理学诊断。推荐超声检查联合 FNA 用于 HMTc 筛查,超声 TI-RADS 分类评估恶性风险,必要时推荐免疫组织化学染色。

4.1.2 血清降钙素检测 血清降钙素是 MTC 中灵敏度及特异度均较高的肿瘤标志物。血清降钙素检测比其他 MTC 诊断方法的临床分期早,预后好,因此欧洲学者建议甲状腺结节常规检测血清降钙素用于 MTC 早期诊断^[19]。但 MTC 的低发病率引发了对常规检测成本效益的关注^[20],且非分泌型 MTC 不分泌降钙素,故美国学者对血清降钙素常规检测持中立态度。目前血清降钙素诊断 MTC 的阈值尚未统一。基于大样本研究,一般认为血清降钙素 <10 pg/mL 时基本排除 MTC; ≥100 pg/mL 时高度怀疑 MTC; 10~100 pg/mL 时可疑 MTC,需联合降钙素激发试验和细针抽吸洗脱液降钙素检测排除非 MTC 血清降钙素升高^[21]。

专家组意见:血清降钙素是 MTC 特异性和敏感度较高的肿瘤标志物,其升高提示 MTC 可能,但甲状腺结节常规检测血清降钙素还存在争议。临床可疑 HMTc 推荐进行血清降钙素检测,当血清降钙素

10~100 pg/mL 时,推荐联合降钙素激发试验和细针抽吸洗脱液降钙素检测。

4.1.3 基因检测及其他检测 HMTc 的遗传基础为 *RET* 基因胚系变异。详细内容见前文“风险评估及基因检测”。HMTc 局部侵犯范围广、颈部淋巴结转移和远处转移率高。除颈部超声及血清降钙素检测,术前评估还需结合其他检查。血清 CEA 水平反映肿瘤侵犯范围及分化程度,可用于评估肿瘤侵袭性。CT 评估中央区、上纵隔和咽后间隙转移性淋巴结以及周围组织关系要优于超声,CT 对肺转移灵敏度最高;强化 CT 和 MRI 是检测肝转移的灵敏方法;MRI 和骨显像是较为敏感的骨转移检查方法;PET/CT 可用于全身转移性病灶的评估,但目前尚无足够的证据支持 PET/CT 用于 HMTc 临床分期^[22]。

专家组意见:推荐在确诊 MTC 的基础上,结合 *RET* 基因胚系突变检测及家族史来明确 HMTc 的诊断。对 HMTc 患者联合颈部超声检查、血清降钙素和 CEA 检测以综合评估肿瘤侵犯程度及临床进展。临床可疑颈部广泛侵犯及远处转移时,推荐结合颈胸部 CT、肝脏强化 CT 或 MRI、骨 MRI 或骨显像和 PET-CT 等检查。

4.2 FNMTc

4.2.1 超声检查 鉴于 FNMTc 和 SNMTc 在超声影像特征上差异甚微,目前超声检查在 FNMTc 中的诊断价值尚存在争议。*PTEN* 胚系突变综合征型 FNMTc 甲状腺癌的发生风险较大,发病早,FTC 比率高,因此建议 *PTEN* 胚系突变患者应在诊断时进行甲状腺超声检查。

4.2.2 基因检测 FNMTc 的诊断主要依靠家族史, FNMTc 需符合家族一级亲属间具有 2 个或 2 个以上的 NMTC 患者并排除头颈部射线暴露史。尚未发现 FNMTc 的特异性致病基因,详细内容见前文“风险评估及基因检测”。

专家组意见:综合征型 FNMTc 具有较明确的致病基因,具有典型综合征表型的甲状腺癌患者应进行靶向基因检测以确诊 FNMTc。而非综合征型 FNMTc 无特异性致病基因,诊断主要依靠家族史。

5 治疗策略

5.1 针对 HMTc 的治疗

5.1.1 针对可手术 HMTc 的治疗 HMTc 患者首选手术治疗,传统的放化疗疗效不佳。目前国内外对 HMTc 原发灶治疗的意见统一,全甲状腺切除术及中央区淋巴结清扫是最基本的手术方式^[9, 23]。对于中央区淋巴结转移负荷较大者建议行预防性上纵隔清扫;对于上纵隔淋巴结转移的患者,应行治疗性上纵隔淋巴结清扫。对于 cN1b 患者,应行治疗性侧颈淋巴结

清扫;而对于 cN0 患者是否行预防性侧颈清扫,仍存在争议。有研究表明,侧颈淋巴结转移率与中央区淋巴结转移数量密切相关,1~3 枚中央区淋巴结转移时,同侧侧颈淋巴结转移率为 77%,当中央区淋巴结转移 ≥ 4 枚时,同侧侧颈转移率可达到 98%^[24]。术前基础血清 Ctn 水平也可一定程度上反映淋巴结转移程度^[23]。

专家组意见:手术是 HMTc 的首选治疗方式。对于 cN0 HMTc 患者,推荐在全甲状腺切除的基础上行双侧预防性中央区清扫术。对于 cN1a HMTc 患者,均应行治疗性中央区淋巴结清扫。对于 cN1b HMTc 患者,应行治疗性中央区淋巴结清扫。结合原发灶、中央区淋巴结转移情况及血清 Ctn 水平决定是否行预防性侧颈淋巴结清扫。

5.1.2 局部晚期不可手术及远处转移性 HMTc 的治疗 HMTc 恶性程度高,部分 HMTc 患者在初次就诊时即为局部晚期和(或)合并远处转移,R0 切除的机会极低,且需要付出多种器官功能丧失的代价。对于上述患者而言,总体治疗目标是提高局部控制率、缓解全身症状与转移灶症状、减少疾病相关死亡。目前已报道多种靶向药物对晚期 HMTc 有效^[25-27]。小分子多靶点受体酪氨酸激酶抑制剂凡德他尼和卡博替尼已被欧美批准用于局部晚期或远处转移性 MTC 的临床治疗,还有多种多靶点小分子酪氨酸激酶抑制剂正在进行临床试验。除上述多靶点酪氨酸激酶抑制剂之外,还有高选择性 RET 抑制剂,其对 RET 的亲和力高,对于 RET 的融合突变及点突变均有效。目前已有两种小分子高选择性 RET 抑制剂(BLU-667 和 LOXO-292)在临床试验阶段^[28-29]。

专家组意见:对局部晚期或存在远处转移不适宜手术的 HMTc 患者可考虑采用靶向药物治疗。医生需要衡量肿瘤生长速度、生存质量与治疗毒性之间的关系,合理选择治疗方案。

5.1.3 针对 HMTc 并发症的治疗 MEN2A 型患者通常在 30~40 岁时出现肾上腺嗜铬细胞瘤(pheochromocytoma, PHEO),通常与 MTC 同时或随后诊断。在 ATA-H 和 ATA-HST 类别的患者中,PHEO 可能在 8~12 岁时已出现,在 ATA-MOD 类别患者中,PHEO 可能在 19 岁时出现^[30]。甲状腺切除术时未诊断出 PHEO 可能导致患者出现严重并发症甚至死亡。因此,对于 HMTc 患者,术前应仔细排查 PHEO,一旦确诊应该先切除 PHEO。HMTc 确诊后应通过 MIBI 显像、超声及 CT 筛查定位甲状旁腺功能亢进(hyperparathyroidism, HPTH),若 4 个腺体均增生,手术可选择次全甲状旁腺切除术或全甲状旁腺切除术,自体异位移植。

专家组意见:建议 HMTc 患者尽早筛查 PHEO,

一旦确诊应该先切除 PHEO。HMTc 确诊后应通过 MIBI 显像、超声及 CT 筛查定位 HPTH。HPTH 患者应切除明显增大的甲状旁腺,术后给予替代治疗,并监测甲状腺功能。

5.2 针对 FNMTc 的治疗

FNMTc 具有常染色体显性遗传模式, FNMTc 一级亲属的发病率较普通人群提高 5~8 倍,而 FNMTc 病例具有高度的遗传分子异质性,难以识别关键的遗传分子变化^[31]。由于 FNMTc 与 SNMTc 患者的临床特征差异甚微,因此治疗策略基本相同^[32]。但与 SNMTc 相比, FNMTc 发病年龄更早、侵袭性更强、多灶性和淋巴结转移率更高、复发更频繁^[31,33],因此 FNMTc 在行手术治疗时需要常规清扫中央区淋巴结,当中央区淋巴结转移较多时,提示可能需要加行侧颈部淋巴结清扫^[3,34]。FNMTc 倾向于多灶性及双侧发病,所以在为 FNMTc 患者选择手术术式时,可能需要适当放宽双侧甲状腺全切除的指征^[3,35]。侵犯被膜及周围软组织被认为是评价肿瘤侵袭性的重要指标之一, FNMTc 比 SNMTc 更具有侵袭性,对 FNMTc 可能需要增加手术切除范围^[34,36]。

专家组意见:目前 FNMTc 治疗策略和 SNMTc 患者基本相同, FNMTc 更容易发生淋巴结转移,在行手术治疗时需要常规清扫中央区淋巴结,当中央区淋巴结转移较多时,可加行侧颈部淋巴结清扫。

6 高危个体干预

6.1 HMTc 的干预

高危个体早期干预应根据不同的突变位点及不同的风险分层进行相应的管理,不能一概而论。对于 HST 级别患者,应尽早行甲状腺切除术。高度怀疑为 HST 级别的婴儿出生应立即进行基因检测,若确诊为 HST 级别,推荐干预时间为出生的第 1 年内进行甲状腺切除术。对于 H 级别患者,应从 3 岁起每年进行体检、颈部超声和血清 Ctn 检测,在 5 岁之前进行甲状腺切除术,并根据 Ctn 水平指导手术时间和手术范围。对于 MOD 级别患者,应从 5 岁起每年进行体检、颈部超声和血清 Ctn 检测,在儿童期或成年期进行甲状腺切除术,手术时间主要取决于血清 Ctn 水平^[9]。因为是预防性手术,且文献资料极少,亦缺乏相关的法律条文指引,建议在与患儿监护人充分沟通后方可参考。

专家组意见: HMTc 与 RET 基因变异存在明显相关性,推荐 HMTc 患者及其家属尽早进行 RET 基因检测,有助于评估甲状腺癌遗传风险,对疾病进行准确的危险分层。推荐通过多学科会诊制订合理的早期干预、治疗与随访方案,并与患者或患儿监护人充分沟通,共同决定干预手段和时机。开展预防性甲状腺切除术,应获得所在医院伦理委员会审批通过,必要时

需要咨询相关法律。对于有生育需求的 *RET* 基因胚系突变携带者,应告知 *RET* 基因胚系突变可能给家庭成员带来的风险,建议进行孕前或产前遗传咨询。

6.2 FNMTc 的干预

FNMTc 家系还存在“遗传早现”的现象,遗传早现是指某种遗传病在连续世代中,发现其症状一代比一代严重,而发病时间一代早于一代^[3]。因此,推荐对无症状或无可触及结节的 FNMTc 家族成员定期进行甲状腺功能血清学检测及颈部超声筛查,以期及时发现,争取较好的治疗效果。对所有 NMTC 患者均需详细询问家族史,若发现家族成员中有 2 例或 2 例以上 NMTC 患者,应对其所有 20 岁以上的一级和二级亲属,尤其是女性,进行 1 次/年的甲状腺 B 超扫描筛查。对腺瘤样甲状腺肿合并多发 NMTC 患者,即使无甲状腺癌家族史,也建议行家族性筛查。

专家组意见: 对无症状或无可触及结节的 FNMTc 家族成员,要定期进行甲状腺功能血清学检测及颈部超声筛查,以期及时发现,早期治疗,争取较好的治疗效果。此外推荐 FNMTc 患者及其家属等高危个体进行全面甲状腺癌遗传易感相关的多基因检测,有助于评估甲状腺癌遗传风险,制订合理的治疗与随访方案。

专家共识委员会

名誉组长

季加孚 北京大学肿瘤医院

专家组组长

解云涛 北京大学肿瘤医院

专家组副组长

吴 鸣 北京协和医院

丁培荣 中山大学附属肿瘤医院

贾淑芹 北京大学肿瘤医院

家族遗传性甲状腺癌执笔专家

于津浦 天津医科大学肿瘤医院

欧阳能太 中山大学孙逸仙纪念医院

郑向前 天津医科大学肿瘤医院

专家组成员

见《中国肿瘤临床》2021 年第 48 卷第 23 期

秘书组

见《中国肿瘤临床》2021 年第 48 卷第 23 期

参考文献

- [1] Peiling Yang S, Ngeow J. Familial non-medullary thyroid cancer: unraveling the genetic maze[J]. *Endocr Relat Cancer*, 2016, 23(12): R577-R595.
- [2] Stulp RP, Herkert JC, Karrenbeld A, et al. Thyroid cancer in a patient with a germline *MSH2* mutation. Case report and review of the Lynch syndrome expanding tumour spectrum[J]. *Hered Cancer Clin Pract*, 2008, 6(1):15.
- [3] Capezzone M, Marchisotta S, Cantara S, et al. Familial non-medullary thyroid carcinoma displays the features of clinical anticipation suggestive of a distinct biological entity[J]. *Endocr Relat Cancer*, 2008, 15(4):1075-1081.
- [4] Raue F, Frank-Raue K. Genotype-phenotype correlation in multiple endocrine neoplasia type 2[J]. *Clinics (Sao Paulo)*, 2012, 67(Suppl 1):69-75.
- [5] Smith DP, Houghton C, Ponder BA. Germline mutation of *RET* Codon 883 in two cases of de novo MEN 2B[J]. *Oncogene*, 1997, 15(10):1213-1217.
- [6] 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.
- [7] Yu Y, Dong L, Li DP, et al. Targeted DNA sequencing detects mutations related to susceptibility among familial non-medullary thyroid cancer[J]. *Sci Rep*, 2015, 5:16129.
- [8] Cetta F, Montalto G, Gori M, et al. Germline mutations of the APC gene in patients with familial adenomatous polyposis-associated thyroid carcinoma: results from a European cooperative study[J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2000, 85(1):286-292.
- [9] Hińcza K, Kowalik A, Kowalska A. Current knowledge of germline genetic risk factors for the development of non-medullary thyroid cancer[J]. *Genes (Basel)*, 2019, 10(7):E482.
- [10] Srivastava A, Miao BP, Skopelitou D, et al. A germline mutation in the *POT1* gene is a candidate for familial non-medullary thyroid cancer[J]. *Cancers (Basel)*, 2020, 12(6):E1441.
- [11] McKay JD, Thompson D, Lesueur F, et al. Evidence for interaction between the TCO and NMTC1 loci in familial non-medullary thyroid cancer[J]. *J Med Genet*, 2004, 41(6):407-412.
- [12] Navas-Carrillo D, Ríos A, Rodríguez JM, et al. Familial nonmedullary thyroid cancer: screening, clinical, molecular and genetic findings[J]. *Biochim Biophys Acta*, 2014, 1846(2):468-476.
- [13] Capezzone M, Robenshtok E, Cantara S, et al. Familial non-medullary thyroid cancer: a critical review[J]. *J Endocrinol Invest*, 2021, 44(5):943-950.
- [14] Plon SE, Eccles DM, Easton D, et al. Sequence variant classification and reporting: recommendations for improving the interpretation of cancer susceptibility genetic test results[J]. *Hum Mutat*, 2008, 29(11):1282-1291.
- [15] 罗定远,廖健伟.甲状腺癌基因检测与临床应用广东专家共识(2020版)[J].*中华普通外科学文献(电子版)*,2020,14(3):161-168.
- [16] Li JM, Li HR, Yang Y, et al. The KWAK TI-RADS and 2015 ATA guidelines for medullary thyroid carcinoma: combined with cell block-assisted ultrasound-guided thyroid fine-needle aspiration[J]. *Clin Endocrinol (Oxf)*, 2020, 92(5):450-460.
- [17] Zhao J, Yang F, Wei X, et al. Ultrasound features value in the diagnosis and prognosis of medullary thyroid carcinoma[J]. *Endocrine*, 2021, 72(3):727-734.
- [18] 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.
- [19] Niederle B. Screening for medullary carcinoma of the thyroid[J]. *Br J Surg*, 2014, 101(13):1625-1626.
- [20] Verbeek HH, de Groot JWB, Sluiter WJ, et al. Calcitonin testing for detection of medullary thyroid cancer in people with thyroid nodules[J]. *Cochrane Database Syst Rev*, 2020, 3(3):CD010159.

- [21] Giannetta E, Guarnotta V, Altieri B, et al. ENDOCRINE TUMOURS: Calcitonin in thyroid and extra-thyroid neuroendocrine neoplasms: the two-faced Janus[J]. Eur J Endocrinol, 2020, 183(6):R197-R215.
- [22] Giovanella L, Treglia G, Iakovou I, et al. EANM practice guideline for PET/CT imaging in medullary thyroid carcinoma[J]. Eur J Nucl Med Mol Imaging, 2020, 47(1):61-77.
- [23] 王宇,田文,嵇庆海,等.甲状腺髓样癌诊断与治疗中国专家共识(2020版)[J].中国实用外科杂志,2020,40(9):1012-1020.
- [24] Weber T, Schilling T, Frank-Raue K, et al. Impact of modified radical neck dissection on biochemical cure in medullary thyroid carcinomas[J]. Surgery, 2001, 130(6):1044-1049.
- [25] Tappenden P, Carroll C, Hamilton J, et al. Cabozantinib and vandetanib for unresectable locally advanced or metastatic medullary thyroid cancer: a systematic review and economic model[J]. Health Technol Assess, 2019, 23(8):1-144.
- [26] Ruan XH, Shi XL, Dong QM, et al. Antitumor effects of anlotinib in thyroid cancer[J]. Endocr Relat Cancer, 2019, 26(1):153-164.
- [27] Chen J, Ji Q, Bai C, et al. Surufatinib in chinese patients with locally advanced or metastatic differentiated thyroid cancer and medullary thyroid cancer: a multicenter, open-label, phase II trial[J]. Thyroid. 2020, 30(9): 1245-1253.
- [28] Drusbosky LM, Rodriguez E, Dawar R, et al. Therapeutic strategies in RET gene rearranged non-small cell lung cancer[J]. J Hematol Oncol, 2021, 14(1):50.
- [29] Subbiah V, Hu MI, Wirth LJ, et al. Pralsetinib for patients with advanced or metastatic RET-altered thyroid cancer (ARROW): a multi-cohort, open-label, registrational, phase 1/2 study[J]. Lancet Diabetes Endocrinol, 2021, 9(8):491-501.
- [30] Rowland KJ, Chernock RD, Moley JF. Pheochromocytoma in an 8-year-old patient with multiple endocrine neoplasia type 2A: implications for screening[J]. J Surg Oncol, 2013, 108(4):203-206.
- [31] Ammar SA, Alobuia WM, Kebebew E. An update on familial non-medullary thyroid cancer[J]. Endocrine, 2020, 68(3):502-507.
- [32] Ito Y, Hirokawa M, Higashiyama T, et al. Biological behavior of papillary carcinoma of the thyroid including squamous cell carcinoma components and prognosis of patients who underwent locally curative surgery[J]. J Thyroid Res, 2012, 2012:230283.
- [33] El Lakis M, Giannakou A, Nockel PJ, et al. Do patients with familial nonmedullary thyroid cancer present with more aggressive disease? Implications for initial surgical treatment[J]. Surgery, 2019, 165(1):50-57.
- [34] Mazeh H, Benavidez J, Poehls JL, et al. In patients with thyroid cancer of follicular cell origin, a family history of nonmedullary thyroid cancer in one first-degree relative is associated with more aggressive disease[J]. Thyroid, 2012, 22(1):3-8.
- [35] Capezzone M, Fralassi N, Secchi C, et al. Long-term clinical outcome in familial and sporadic papillary thyroid carcinoma[J]. Eur Thyroid J, 2020, 9(4):213-220.
- [36] Park YJ, Ahn HY, Choi HS, et al. The long-term outcomes of the second generation of familial nonmedullary thyroid carcinoma are more aggressive than sporadic cases[J]. Thyroid, 2012, 22(4):356-362.

(2021-10-15 收稿)

(编辑:邢颖 校对:武斌)

· 读者 · 作者 · 编者 ·

致谢审稿专家

《中国肿瘤临床》秉承“引导创新、关注前沿、突出临床、讲求实用”的办刊宗旨,以为读者提供高质量的学术内容为己任,邀请肿瘤学学科带头人及优秀学者作为审稿专家对每篇稿件进行把关与指导。在此,《中国肿瘤临床》编辑部全体人员对于承担 2022 年第 49 卷第 1 期文章审稿工作的专家致以诚挚感谢,其公平、客观、准确、详实的审稿意见使文章质量得到了有效提高。专家名单列示如下(按姓氏笔画顺序):

阮健	副主任医师	浙江大学医学院附属第一医院
孙振强	副主任医师	郑州大学第一附属医院
李孟森	教授	海南医学院
李敬东	副教授	川北医学院附属医
陆荫英	副主任医师	解放军总医院第五医学中心
陈路川	教授	福建省肿瘤医院
罗达亚	教授	南昌大学基础医学院
赵路军	主任医师	天津医科大学肿瘤医院
赵磊	主任医师	山东省肿瘤医院
贾平平	副教授	首都医科大学附属北京世纪坛医院
臧凤琳	副主任医师	天津医科大学肿瘤医院