

肿瘤位置等临床病理特征与分化型甲状腺癌淋巴结转移的关系

孙荣昊, 李超, 樊晋川, 王少新, 王薇, 刘坤, 兰小娇, 何雨歆

Relationship of Tumor Location and Other Clinicopathological Features with Differentiated Thyroid Cancer with Lymph Node Metastasis

SUN Ronghao, LI Chao, FAN Jinchuan, WANG Shaoxin, WANG Wei, LIU Kun, LAN Xiaojiao, HE Yuxin

Department of Head and Neck Surgery, Sichuan Cancer Hospital, Chengdu 610041, China

Corresponding Author: LI Chao, E-mail: sclichao@qq.com

Abstract: Objective To investigate the relationship of tumor location, size, infiltration of thyroid capsule and other clinicopathological features with differentiated thyroid cancer with lymph node metastasis. **Methods** We retrospectively analyzed clinicopathological data of 248 patients treated with initial surgery in Head and Neck Surgery Department, Sichuan Cancer Hospital from July 2010 to July 2013. **Results** Tumor location, maximum diameter, quantity, infiltration beyond the outer membrane gland, involved number and other clinicopathologic features were related to level VI and II-V lymph node status; Younger age was only related to VI lymph node metastasis. When the tumor was located in the lower pole, metastasis rates of VI district was up to 74.29%, and II-V area were just 45%, while when the tumor was located in the upper pole, metastasis rates of VI district was 58.33%, and II-V regions were as high as 84.21%. Tumor diameters greater than 1cm and 2cm were the threshold of increased metastasis rates rising in the central and lateral neck districts respectively. **Conclusion** Mass in the lower pole, diameter >1 cm, multiple, multi-leaf involvement, leaching capsule and younger age could be taken as the risk factors for the central lymph node metastasis; While mass in the upper pole, diameter >2 cm, multiple, multi-leaf involvement and leaching capsule may be the risk factors for the lateral neck lymph node metastasis. We should pay particular attention to the relationship between tumor location and different regions of lymph node status as well as tumor volume critical value may be different when it is the risk factor for regional lymph node metastasis.

Key words: Thyroid cancer; Cervical lymph node metastasis; Neck lymph node dissection

摘要: 目的 探讨肿瘤位置、体积及甲状腺被膜浸润情况等临床病理特征与分化型甲状腺癌颈淋巴结转移的关系。**方法** 回顾性分析2010年7月至2013年7月四川省肿瘤医院头颈外科收治的初次手术治疗的248例患者临床及病理资料。**结果** 肿块位置、最大直径、数量、浸出腺体外膜及受累腺叶数等特征对Ⅵ区和Ⅱ~Ⅴ区淋巴结状态均有影响; 低龄与Ⅵ区淋巴结转移有关。肿块位于下极时, Ⅵ区阳转率最高达74.29%, Ⅱ~Ⅴ区仅45.00%, 而当肿块位于上极时Ⅵ区为58.33%, Ⅱ~Ⅴ区却高达84.21%。肿块直径>1 cm和2 cm分别为中央区 and 颈侧区阳转率上升的临界值。**结论** 肿块位于下极、直径>1 cm、多发、多叶受累、浸出被膜、低龄这些特征可作为中央区淋巴结转移的高危因素; 而肿块处于上极、直径>2 cm、多发、多叶受累、浸出被膜等特征可能为颈侧区淋巴结转移的高危因素; 应当尤其注意肿块位置与不同区域淋巴结状态的关系以及肿块体积作为区域淋巴结转移的高危因素时其临界值可能不同。

关键词: 甲状腺癌; 颈部淋巴结转移; 颈淋巴结清扫

中图分类号: R736.1 **文献标识码:** A

收稿日期: 2014-02-13; 修回日期: 2014-05-04

基金项目: 头颈部肿瘤防治四川省科技创新团队资助项目(2014TD0011); 四川省科技攻关项目(2013SZ0017); 四川省卫生厅科研项目资助(20120027&20140101)

作者单位: 610041 成都, 四川省肿瘤医院头颈外科二病区

通信作者: 李超, E-mail: sclichao@qq.com

作者简介: 孙荣昊(1987-), 男, 硕士, 住院医师, 主要从事头颈肿瘤综合治疗研究

0 引言

分化型甲状腺癌(differentiated thyroid carcinoma, DTC)是头颈部及内分泌系统较常见的一种低度恶性肿瘤, 拥有不错的外科治疗效果和相对良好的预后。然而与其预后相反, DTC的颈部淋巴结转移(cervical lymph node metastasis, CLNM)发生较早且概率高达20%~90%^[1-2], 倘若

初次治疗不恰当,其复发的风险仍然很高。随着DTC近年来发病率的迅速上升,其受关注度渐增,与治疗相关的问题争论愈加激烈,关注的焦点也从早前的原发灶处理转移到目前对cN0患者行选择性颈淋巴清扫(selective neck dissection, SND)适应症上来。争鸣带来发展,世界几大权威指南^[3-4]逐步认为应该根据风险分层及术前辅查结果决定是否行SND。可是DTC患者CLNM具有隐匿性及跳跃性等特点^[5-6],加之颈部超声等影像学检查在诊断CLNM时敏感度欠佳,尤其中央区(Ⅵ)被腺体和肌肉覆盖,术前对淋巴结状态的评价较为困难,故临床医师有必要了解DTC患者的临床病理特征与CLNM的关系,以便对淋巴结状态做出合理的预测。本研究选择了肿块位置、最大直径及腺外受浸情况、病灶数量、所累及腺叶数、年龄等因素进行分析。

1 资料与方法

1.1 研究对象的纳入及排除

本回顾性分析纳入了2010年7月至2013年7月,在四川省肿瘤医院头颈外科接收的初次手术治疗的248名术后病理分期在T1N0M0~T4N1M0之间的分化型甲状腺癌患者资料,其中乳头状229例,滤泡状19例。所有病例治疗前均取得了患者的知情同意及医院伦理委员会的批准。其中送检了中央区(Ⅵ)淋巴结的患者223例,同时送检颈侧区(Ⅱ~Ⅴ)淋巴结的患者192例,所有转移灶的病理类型均证实与原发肿瘤相同。而二次手术患者、高侵袭性亚型、术前未行超声等影像学检查、存在全身转移及资料不完整的病例均被排除。

1.2 手术方式

原发灶手术方式主要采用甲状腺全切术或局切术,全切术主要采用近全切除术(即仅保留喉返神经入喉处和上位甲状旁腺处<1 g后背膜组织),局切术主要采用患侧叶+峡叶切除术。选择性颈清术主要依据颈部六区分区系统行择区清扫,中央区颈清范围即Ⅵ区,颈侧区颈清范围包括Ⅱ~Ⅴ区,而Ⅰ区我院在近几年的DTC患者颈清术中未进行常规清扫,除非有明确证据。所有患者均先行腺叶及肿块切除后再行颈清术,颈部淋巴结清扫过程首先清扫Ⅵ区,并送术中冰冻,如结果提示阳性则再加行Ⅱ~Ⅴ区清扫。

1.3 临床病理特征的评价

本研究将肿块的位置、最大直径、数量、局部浸润的情况、受累的腺叶数量以及年龄与性别等七

项临床病理特征纳入。其中大体肿块在腺体内所处的位置等分为:上1/3、中1/3、下1/3,峡叶肿块归入上1/3(因峡叶和上极的淋巴引流途径相同^[7]);最大直径以大体肿块的最大经线长度测量,上述两项变量均以术前超声诊断结果为准。病灶数量按单发和多发统计,浸润情况以是否浸润出外膜为界,受累腺叶包括左、右及峡叶,以上三项变量均以术中发现为准。

1.4 统计学方法

统计分析运用SPSS17.0软件,肿块体积及年龄等符合正态分布且满足方差齐性的计量资料(*t*检验)以均数±标准差($\bar{x} \pm s$)表示,不满足上述条件的偏态分布的资料则改用中位数和四分位数间距表示。肿块位置、数量、浸润情况和受累腺叶数等计数资料(χ^2 检验及其矫正公式或Fisher确切概率法)采用单变量分析, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 临床病理特征与中央区(Ⅵ)淋巴结转移的关系

在所有248例患者中,223例进行了Ⅵ区颈部淋巴结清扫并获得术后病理诊断,定性结果为阳性的患者为131名,占60.09%。七项临床病理特征按Ⅵ区淋巴结定性分组后进行比较。分析显示仅性别因素对淋巴结阳性转移率无显著影响($\chi^2=1.834$; $P=0.400$),Ⅵ区阳性组的年龄 $[(40.16 \pm 14.96)$ 岁]低于阴性组 $[(45.88 \pm 12.01)$ 岁]($t=-3.150$; $P=0.002$)。而最大直径则阳性组 $[(2.49 \pm 1.41)$ cm]大于阴性组 $[(1.72 \pm 1.27)$ cm]($t=4.181$; $P<0.001$),见表1。大体病灶分处上、中、下不同位置时,阳性率分别为58.33%、51.56%、74.29%,差异具有统计学意义($\chi^2=18.730$; $P=0.005$),可见当肿块位于腺体下1/3时,发生Ⅵ区转移概率甚高,其次是上1/3和中1/3,见图1。而当病灶数量为多发时,其阳性率为69.44%亦明显高于单发时的51.30%($\chi^2=10.104$; $P=0.006$)。当局部浸润超出腺体外膜时,阳性率高达85.84%,而当局限于腺体内时这一概率下降至33.64%($\chi^2=83.461$; $P<0.001$)。当受累腺叶数为单叶、双叶或三叶时其阳性率分别为56.63%、69.23%、80.00%($\chi^2=11.068$; $P=0.026$),可见随着受累腺叶数的增多淋巴结阳性转移率逐渐升高,见表1。

2.2 临床病理特征与颈侧区(Ⅱ~Ⅴ)淋巴结转移的关系

在所有的248例患者中,192例同时进行了Ⅱ~Ⅴ区颈淋巴结清扫并获得术后病理诊断,定性结果为阳性的患者为111名,占57.81%。七项

表1 分化型甲状腺癌患者按中央区淋巴结阳性/阴性分组后的比较结果

Table1 The comparison of groups which were divided according to the central lymph node positive or negative

Cases(n=223)	VI(+)	VI(-)	Positive rate(%)	Statistical magnitude	P
Age(years)	40.16±14.96	45.88±12.01		$t=-3.150$	0.002
Max diameter(cm)	2.49±1.41	1.72±1.27		$t=4.181$	<0.001
Gender				$\chi^2=1.834$	0.400
Female	100	72	58.14		
Male	34	17	66.67		
Location				$\chi^2=18.730$	0.005
Upper	49	35	58.33		
Middle	33	31	51.56		
Below	52	18	74.29		
Number of lesions				$\chi^2=10.104$	0.006
Single	59	56	51.30		
Numerous	75	33	69.44		
Infiltration				$\chi^2=83.461$	<0.001
External	97	16	85.84		
Internal	37	73	33.64		
Gland involved(left,right lobe,isthmus)				$\chi^2=11.068$	0.026
One	94	72	56.63		
Two	36	16	69.23		
Three	4	1	80.00		

临床病理特征按Ⅱ~Ⅴ区淋巴结定性分组后进行比较,分析显示性别和年龄因素对阳转率无显著影响($\chi^2=2.695$; $P=0.260$, $t=-1.374$; $P=0.170$),虽统计学上无明显差异,但Ⅱ~Ⅴ区阳性组年龄[(41.52±15.13)岁]仍较阴性组[(44.43±13.55)岁]低。肿块最大直径则仍然为阳性组[(2.59±1.48) cm]大于阴性组[(1.77±1.15) cm] ($t=4.178$; $P<0.001$),见表2。大体病灶分处上、中、下不同位置时,阳性率与Ⅵ区结果截然不同,分别为84.21%、35.71%、45.00%,相互之间差异具有统计学意义($\chi^2=55.243$; $P<0.001$),可见对于Ⅱ~Ⅴ区而言当肿块位于腺体上1/3时,发生转移概率最高,其次是下1/3和中1/3,见图1。病灶数量为多发时,Ⅱ

~Ⅴ区阳转率为67.37%明显高于单发时的48.45% ($\chi^2=9.568$; $P=0.008$)。当局部浸润超出腺体外膜时,其阳转率仍高达74.53%,而当局限于腺体内时这一概率仅有28.32% ($\chi^2=56.225$; $P<0.001$)。受累腺叶数为单叶、双叶或三叶时其阳性率分别为51.41%、73.33%、100.00% ($\chi^2=14.576$; $P=0.006$),可见随着受累腺叶数的增多淋巴结阳性转移率逐渐升高的规律在Ⅱ~Ⅴ区的淋巴结转移中仍然存在,见表2。

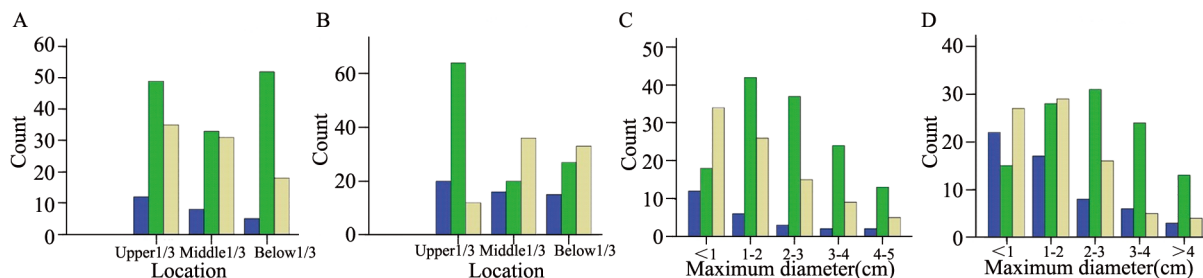
2.3 肿块最大径亚组分析

为了进一步寻找肿块大小与颈部淋巴结转移的关系,我们将肿块最大径细分为:<1 cm (含1 cm)、1~2 cm (含2 cm)、2~3 cm (含3 cm)、

表2 分化型甲状腺癌按颈侧区淋巴结阳性/阴性分组后的比较结果

Table2 The comparison between groups which were divided according to positive or negative lateral neck lymph nodes

Cases(n=192)	Ⅱ - Ⅴ (+)	Ⅱ - Ⅴ (-)	Positive rate(%)	Statistical magnitude	P
Age (years)	41.52±15.13	44.43±13.55		$t=-1.374$	0.170
Max diameter(cm)	2.59±1.48	1.77±1.15		$t=4.178$	<0.001
Gender				$\chi^2=2.695$	0.260
Female	83	62	57.24		
Male	28	19	59.57		
Location				$\chi^2=55.243$	<0.001
Upper	64	12	84.21		
Middle	20	36	35.71		
Below	27	33	45.00		
Number of lesions				$\chi^2=9.568$	0.008
Single	47	50	48.45		
Numerous	64	31	67.37		
Infiltration				$\chi^2=56.225$	<0.001
External	79	27	74.53		
Internal	32	81	28.32		
Gland involved(left/right lobe isthmus)				$\chi^2=14.576$	0.006
One	73	69	51.41		
Two	33	12	73.33		
Three	5	0	100.00		



A: the groups of tumor location which were divided according to positive or negative central lymph node; B: the groups of tumor location which were divided according to positive or negative lateral neck lymph node; C: the groups of maximum tumor diameter which were divided according to positive or negative central lymph node; D: the groups of maximum tumor diameter which were divided according to positive or negative lateral neck lymph node; blue: no pathological diagnosis; green: lymph node positive; gray: lymph node negative

图1 分化型甲状腺癌患者根据肿块位置和肿块最大径以及中央区/颈侧区淋巴结阳性/阴性分组后的条形图

Figure 1 The bar chart of groups which were divided according to tumor location, tumor maximum diameter, and positive or negative central and lateral neck lymph node

3~4 (含4 cm) cm、>4 cm共五组, 分别统计Ⅵ区和Ⅱ~Ⅴ区淋巴结阳性和阴性患者的数量。其中Ⅵ区淋巴结阳性转移率在以上对应五组中分别为: 34.62%、61.76%、71.15%、72.73%、72.22%, 而Ⅱ~Ⅴ区淋巴结阳性转移率分别为: 35.71%、49.12%、65.96%、82.76%、76.47%。可见阳性与阴性淋巴结的比值在Ⅵ区肿块>1 cm后出现明显变化, 而在Ⅱ~Ⅴ区却>2 cm后才体现出明显差异, 见图1。

3 讨论

DTC常出现颈部区域淋巴结转移, 尽管目前认为其与疾病相关病死率无确切关联, 但可明显增加局部复发率、缩短无病生存时间, 进而对患者的生存质量产生重要影响。故合理的SND在DTC的治疗中起到至关重要的作用。为了寻找DTC患者颈部淋巴结转移的规律, 近10年来相关研究不断深入, 作为淋巴结状态评价依据的风险分层系统不断完善。在临床研究方面: 有学者^[8]认为颈部各区的淋巴结转移率不尽相同, Ⅵ区转移率最高为64.1%, Ⅱ~Ⅴ区次之, 依次为31.6%、44.4%、40.2%, Ⅴ区较少见为12.0%, Ⅰ区最少见为3.2%; 目前认为, 诸如肿块大小、局部浸润情况、年龄、病灶的数量等因素可能作为CLNM的风险分层因素; 然而在个别风险因素的研究中大家观点却不尽相同, 其中以肿块大小的分歧最为严重, NCCN指南^[4]认为>4 cm是淋巴结转移的高危因素, 有学者^[9]则认为应将>1 cm作为临界值, 而Nixon等^[10]主张>3 cm时应高度警惕; 与此同时一些新的预测因素亦不断被纳入评价。在基础研究方面, 有研究^[11]发现BRAFV600E突变及原癌基因重排可能与DTC转移与侵袭性相关, Beclin1等自噬相关蛋白也可能对淋巴结转移产生影响^[12], 另外, 基质金属蛋白酶 (matrix metalloproteinases, MMPs)

在DTC淋巴结转移过程中也发挥重要作用^[13]。这些研究极大的推动了学科的发展, 如BRAF基因突变状态就已被纳入了一些风险分层系统, 而最让笔者感兴趣的是, 有研究者^[14]运用淋巴示踪剂显影发现: 甲状腺上下极的淋巴引流路径不尽相同, 腺体下极较上极更易引流至Ⅵ区, 这也是在本研究中引入肿块位置这一较新风险分层因素的原因; 同时临床医师应用最多的风险分层因素的肿块体积 (T分期相关) 究竟应以多少为界也是临床较为关心的, 故在本研究中进一步对肿瘤最大径进行的亚组分析, 希望能够寻找到具体临界值。

本研究结果显示: 无论Ⅵ区还是Ⅱ~Ⅴ区, 除了性别对淋巴结阳性转移率无明显影响外, 肿块越大、病灶和受累腺叶数量越多、原发灶浸润范围越广 (超出被膜) 时发生CLNM的概率都会大幅提升; 低龄出现Ⅵ区淋巴结转移的概率更高, 尽管在Ⅱ~Ⅴ区差异没有统计学意义, 但是阳性组平均41.52岁的年龄仍然低于阴性组的44.43岁, 同样具有低龄的趋势, 综上可见在诸多指南的风险分层中常作为各项操作高危因素的年龄 (>45岁) 和男性在CLNM中不一定适用。对肿块大小细分后, 进行比较发现当肿块>1 cm后, Ⅵ区阳转率大为提高; 而只有当肿块直径>2 cm时, Ⅱ~Ⅴ区的阳转率才出现显著变化, 故本研究认为将肿块体积作为风险分层因素时, 对于Ⅵ区和Ⅱ~Ⅴ区应分而论之, 预测的临界值在Ⅵ区为1 cm, 而在Ⅱ~Ⅴ区为2 cm。虽然这一结论与多数指南推荐和部分学者的观点存在差异, 但在目前临界值争论不一的情况下仍具有一定临床意义; 其至少提示专科医师在行区域性颈清扫时, T1a (肿瘤直径<1 cm) 以上分期的患者应该更注意中央区淋巴结转移情况, T2b以上也许还应警惕颈侧区; 当然具体结论还需今后深入的大样本研究以明确。更为重要的是, 通过对大体肿块位置进行划分, 本研究

发现当肿块位于下极时,Ⅵ区的阳转率显著高于上极和峡叶,这提示我们是否应该将肿块位置作为风险分层的一项新指标以增加SND中决策的砝码,如对于cN0的患者,当肿块位于腺叶下极时,可考虑施行PND;反之,我们是否应该相对保守些,就像Shaha^[15]所说“应避免过度治疗,遵守不伤害原则”。但是在Ⅱ~Ⅴ区,这一规律则大相径庭,当肿块位于上极和峡叶时淋巴结阳性转移率达84.21%,明显高于下极。由此可见肿块位置在预测DTC患者CLNM中的作用独特,应该引起临床医师的重视,术前通过B超等定位大体肿块的位置有利于术中颈清范围的判断,但本研究结论是基于本院近三年的临床资料,可能存在选择偏倚且样本量有限,故其能否成为各大指南中风险分层的因素还有待更大样本量的多中心研究证实。

综上所述,在无法组织大规模多中心的前瞻性随机对照试验的情况下,合理完善DTC患者的风险分层因素十分重要,它是了解DTC生物学特性、制定合理治疗措施和判断预后的基石,尤其对于DTC淋巴结转移复杂性和隐秘性的特点,其对明确SND的适应症这一临床热点问题至关重要。而诸多的临床病理特征中:病灶和受累腺叶数量、原发灶浸出被膜、低龄等因素与CLNM息息相关,并在本研究中再次得到证实;通过肿块大小的亚组分析,我们推荐将肿块直径大于1 cm和2 cm分别作为中央区和颈侧区阳转的高危因素;肿块位置为本研究引入的新风险因子,并通过统计发现下极肿块更易出现中央区转移,而上极肿块为颈侧区转移的高危因素。当然为了更好地认识临床病理特征与各区淋巴结转移的关系,还需临床医师在日常手术中进一步细化淋巴结所在部位,做到分区送检,这样更有利于今后的深入研究。然而,本团队前期的研究结果^[16-17]也显示针对DTC的手术操作均可能对术后复发率和并发症发生率产生影响,故要想真正做到恰当的分层个体化治疗,除了合理完善风险分层因素外,临床医师还应综合考虑利弊,这种治疗策略才是今后甲状腺外科发展的方向。

参考文献:

- [1] Hay ID, Thompson GB, Grant CS, *et al.* Papillary thyroid carcinoma managed at the Mayo Clinic during six decades(1940-1999):temporal trends in initial therapy and long-term outcome in 2444 consecutively treated patients[J]. *World J Surg*,2002,26(8):879-85.
- [2] Wada N,Duh QY,Sugino K,*et al.* Lymph node metastasis from 259 papillary thyroid microcarcinomas: frequency, pattern of occurrence and recurrence, and optimal strategy for neck dissection[J]. *Ann Surg*,2003,237(3):399-407.
- [3] American Thyroid Association (ATA) Guidelines Taskforce on Thyroid Nodules and Differentiated Thyroid Cancer, Cooper DS, Doherty GM, *et al.* Revised American thyroid association management guidelines for patients with thyroid nodules and differentiated thyroid cancer[J]. *Thyroid*,2009,19(11):1167-214.
- [4] NCCN.org. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology[S]. Thyroid carcinoma. Version 1.2012.http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/thyroid.pdf.
- [5] Patron V, Bedfert C, Le Clech G, *et al.* Pattern of lateral neck metastases in NO papillary thyroid carcinoma[J]. *BMC Cancer*,2011,11:8.
- [6] Vergez S, Sarini J, Percodani J, *et al.* Lymph node management in clinically node-negative patients with papillary thyroid carcinoma[J]. *Eur J Surg Oncol*,2010,36(8):777-82.
- [7] Yan DG, Zhang B.cN0 papillary thyroid carcinoma in patients with cervical lymph node processing[J]. *Zhonghua Er Bi Yan Hou Tou Jing Wai Ke Za Zhi*,2012,47(3):257-60.[鄢丹桂,张彬.甲状腺乳头状癌临床N0患者颈部淋巴结处理[J].中华耳鼻咽喉头颈外科杂志,2012,47(3):257-60.]
- [8] Wang SY,Zhu ZZ,Peng DF. *et al.* A clinic study of cervical lymph node metastasis in well-differentiated thyroid carcinoma[J]. *Zhonghua Wai Ke Za Zhi*, 2008,46(18):1404-6.[王圣应,朱正志,彭德峰.等.分化型甲状腺癌淋巴结转移规律的研究[J].中华外科杂志,2008,46(18):1404-6.]
- [9] Zhang M,Wei T,Li ZH, *et al.* Related factors of central lymph node metastasis in papillary thyroid carcinoma[J]. *Zhonghua Er Bi Yan Hou Tou Jing Wai Ke Za Zhi*, 2012,47(7):565-70.[张明,魏涛,李志辉.等.甲状腺乳头状癌中央区淋巴结转移相关影响因素研究[J].中华耳鼻咽喉头颈外科杂志,2012,47(7):565-70.]
- [10] Nixon IJ,Shaha AR. Management of regional nodes in thyroid cancer[J]. *Oral Oncol*,2013,49(7):671-5.
- [11] Meng C,Gao J,Liang J, *et al.* Invasive properties of papillary thyroid cancer with concurrent BRAFV600E mutation and rearranged during transfection proto-oncogene protein expression[J]. *Zhongguo Yi Xue Ke Xue Yuan Xue Bao*, 2013, 35(1):64-8.[孟超,高洁,梁军.等.甲状腺乳头状癌并BRAFV600E突变及原癌基因重排蛋白表达与其侵袭性的关系[J].中国医学科学院学报,2013,35(1):64-8.]
- [12] Zhang YH,Wang GQ. Relationship of autophagy-related gene PTEN and Beclin1 in papillary thyroid carcinoma[J]. *Lin Chuang He Li Yong Yao Za Zhi*, 2011,4(4):34-5.[张艳红,王桂琴.自噬相关基因PTEN和Beclin1在乳头状甲状腺癌中的表达和意义[J].临床合理用药杂志,2011,4(4):34-5.]
- [13] Wang JR, Li XH, Gao XJ,*et al.* Expression of MMP-13 is associated with invasion and metastasis of papillary thyroid carcinoma[J]. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*,2013,17(4):427-35.
- [14] Wu WL,Fan LG,Wang OC, *et al.* Correlation between the lymph drainage of upperpole and lowerpole of thyroid and the central region lymph node[J]. *Zhongguo Xian Dai Yi Sheng*,2012,50(14):129-30,132. [吴伟力,范丽娟,王函晨.等.甲状腺上下极淋巴引流与中央区淋巴结相关性研究[J].中国现代医生,2012,50(14):129-30,132.]
- [15] Shaha AR.Central compartment dissection for papillary thyroid cancer[J]. *Br J Surg*,2013,100(4):438-9.
- [16] Sun RH, Li C, Fan JC, *et al.* Comparison of recurrence and complication by different thyroidectomy in the treatment of differentiated thyroid carcinoma as initial treatment:A meta-analysis[J]. *Zhonghua Er Bi Yan Hou Tou Jing Wai Ke Za Zhi*, 2013,48(10):834-9.[孙荣昊,李超,樊晋川.等.不同术式初治分化型甲状腺癌复发率及并发症比较的Meta分析[J].中华耳鼻咽喉头颈外科杂志,2013,48(10):834-9.]
- [17] Sun RH, Li C, Fan JC, *et al.* Meta-analysis of the clinical significance of thyroidectomy combined with central neck dissection in differentiated thyroid carcinoma at the first treatment[J]. *Zhonghua Er Bi Yan Hou Tou Jing Wai Ke Za Zhi*,2014,49(2):157-4.[孙荣昊,李超,樊晋川.等.中央区淋巴结清扫术对初治分化型甲状腺癌临床价值的Meta分析[J].中华耳鼻咽喉头颈外科杂志,2014,49(2):157-4.]

[编辑:周永红;校对:尤婷婷]