

多灶性甲状腺乳头状癌患者临床特征及发生颈部转移性淋巴结的危险因素

倪雅琼,王 涛,王兴越,田允新,魏温涛,刘勤江

甘肃省肿瘤医院头颈外科,甘肃 兰州 730050

[摘要] **目的:**分析多灶性甲状腺乳头状癌(PTC)患者的临床特征及发生颈部转移性淋巴结的危险因素。**方法:**收集2020年1月至2021年8月在甘肃省肿瘤医院经手术后病理学检查确诊的PTC患者1524例,其中多灶性PTC 492例,单灶性PTC 1032例。通过比较多灶性与单灶性PTC患者在性别、民族、年龄、身体质量指数、合并糖尿病、合并高血压、术前促甲状腺激素及甲状腺球蛋白(TG)水平、病灶范围、病灶最大径、病灶直径总和、颈部中央区和颈侧区转移性淋巴结、是否合并桥本甲状腺炎以及甲状腺癌侵犯被膜等方面的差异,分析多灶性PTC的临床病理学特征。同时,根据是否出现中央区转移性淋巴结和颈侧区转移性淋巴结将患者进行分组,比较患者上述临床病理指标的差异,并采用多因素logistic回归分析危险因素。**结果:**与单灶性PTC患者比较,多灶性PTC患者中55岁以上、合并高血压、出现中央区或颈侧区转移性淋巴结、合并桥本甲状腺炎及甲状腺癌侵犯被膜患者的比例更高(均 $P<0.05$);55.1%多灶性PTC患者的病灶分布在双侧腺体,且病灶最大径和病灶直径总和均大于单灶性PTC患者(均 $P<0.01$)。多因素logistic回归分析结果显示,男性、病灶最大径超过7 mm、甲状腺癌侵犯被膜是多灶性PTC患者发生中央区转移性淋巴结的危险因素(均 $P<0.05$);男性、病灶最大径超过7 mm、术前TG超过55 ng/mL、中央区转移性淋巴结是多灶性PTC患者发生颈侧区转移性淋巴结的危险因素(均 $P<0.05$)。**结论:**多灶性PTC患者出现中央区及颈侧区转移性淋巴结的比例均高于单灶性PTC,且当患者为男性、病灶最大径超过7 mm、甲状腺癌侵犯被膜、术前TG超过55 ng/mL时发生转移性淋巴结的风险较高。

[关键词] 甲状腺乳头状癌;多灶性;临床特征;转移性淋巴结;危险因素

[中图分类号] R736.1 **[文献标志码]** A

Clinical features of multifocal papillary thyroid carcinoma and risk factors of cervical metastatic lymph nodes

收稿日期:2021-12-15 接受日期:2022-04-10

基金项目:甘肃省自然科学基金(20JR10RA362)

第一作者:倪雅琼,主治医师,主要从事头颈肿瘤外科工作;E-mail:13919306776@163.com;https://orcid.org/0000-0001-8872-0923

通信作者:王 涛,副主任医师,主要从事头颈肿瘤外科工作;E-mail:2208656401@qq.com;https://orcid.org/0000-0003-3777-386X

NI Yaqiong, WANG Tao, WANG Xingyue, TIAN Youxin, WEI Wentao, LIU Qinjiang
(Department of Head and Neck Surgery, Gansu Provincial Cancer Hospital, Lanzhou
730050, China)

Corresponding author: WANG Tao, E-mail: 2208656401@qq.com, <https://orcid.org/0000-0003-3777-386X>

[**Abstract**] **Objective:** To analyze the clinical features of multifocal papillary thyroid carcinoma (PTC) and the risk factors of cervical metastatic lymph nodes. **Methods:** A total of 1524 patients with papillary thyroid carcinoma admitted in Gansu Provincial Cancer Hospital from January 2020 to August 2021 were enrolled, including 492 cases of multifocal PTC and 1032 cases of unifocal PTC. The clinicopathologic features of multifocal PTC and unifocal PTC were analyzed by comparing their differences in gender, ethnicity, age, body mass index, accompanying diabetes mellitus, accompanying hypertension, preoperative thyroid stimulating hormone and thyroglobulin levels, location of lesions, maximum diameter of lesions, sum of lesion diameters, central metastatic lymph nodes, lateral cervical metastatic lymph nodes, presence of Hashimoto's thyroiditis, and thyroid capsule invasion. Patients were also assessed according to the presence or absence of central metastatic lymph nodes and lateral cervical metastatic lymph nodes to understand clinicopathological parameter differences, and multivariate logistic regression analysis was used to explore the risk factors. **Results:** Compared with unifocal PTC group, multifocal PTC group had significantly higher proportion of patients aged over 55 years, accompanying hypertension, central metastatic lymph nodes or cervical metastatic lymph nodes, Hashimoto's thyroiditis and capsule invasion (all $P < 0.05$); 55.1% of patients with multifocal PTC had lesions distributed bilaterally, and the maximum diameter and diameter sum of the lesions were greater than those in unifocal PTC group (all $P < 0.01$). Multivariate logistic regression analysis showed that male, maximum diameter of lesion more than 7 mm, capsular invasion were independent risk factors for central metastatic lymph nodes (all $P < 0.05$); while male, maximum diameter of lesion more than 7 mm, preoperative thyroglobulin more than 55 ng/mL, and central metastatic lymph nodes were risk factors for lateral cervical metastatic lymph nodes in patients with multifocal PTC (all $P < 0.05$). **Conclusion:** Patients with multifocal PTC have significantly higher central and lateral cervical metastatic lymph nodes, particularly for male patients with a maximum diameter of lesion more than 7 mm, invasion of capsule, and preoperative thyroglobulin more than 55 ng/mL.

[**Key words**] Papillary thyroid carcinoma; Multifocal; Clinical features; Metastatic lymph node; Risk factor

[J Zhejiang Univ (Med Sci), 2022, 51(2): 225-232.]

[**缩略语**] 甲状腺乳头状癌(papillary thyroid carcinoma, PTC); 促甲状腺激素(thyroid stimulating hormone, TSH); 甲状腺球蛋白(thyroglobulin, TG)

PTC是头颈部外科常见的恶性肿瘤之一,约占甲状腺癌的85%,且近年来发病率呈上升趋势^[1-2]。肿瘤病灶数2个及以上的PTC称为多灶性PTC。相比单灶性PTC,多灶性PTC有其独特的临

床特征及生物学特性,浸润性强,更易出现颈部转移性淋巴结^[3]。本文通过回顾性分析492例多灶性PTC患者和1032例单灶性PTC患者的临床资料,总结多灶性PTC的临床病理学特征,并探讨发生颈部转移性淋巴结的危险因素,为患者手术方式的选择提供依据,从而为患者提供更精准的个体化治疗方案。

1 对象与方法

1.1 对象

2020年1月至2021年8月在甘肃省肿瘤医院经手术且病理确诊的PTC患者1524例,其中多灶性PTC患者492例,单灶性PTC患者1032例。所有患者均按照《甲状腺癌诊疗规范(2018年版)》^[4]进行诊断和治疗。根据术中病理学检查结果行甲状腺全切除术+常规颈部中央区淋巴结清扫术。术前影像学提示有可疑颈侧区淋巴结肿大者,或术中触及颈侧区淋巴结肿大时,即怀疑存在颈侧区转移性淋巴结时行颈侧区淋巴结清扫术。颈部中央区淋巴结清扫的范围包括气管前淋巴结及气管旁淋巴结,上至舌骨水平,下至胸骨上水平,外侧至颈动脉鞘;颈侧区淋巴结清扫的范围包括Ⅱ~Ⅴ区。术中及术后病理学检查(包括所有切除的甲状腺及清扫出的淋巴结、脂肪等组织)均由病理科医生进行。统计所有病例的癌灶大小、数量、甲状腺癌侵犯被膜情况、中央区淋巴结及颈侧区淋巴结总数及转移性淋巴结数、是否合并桥本甲状腺炎等资料。本研究方案通过甘肃省肿瘤医院伦理委员会审查(P202102180001)。

1.2 多灶性PTC患者的临床病理学特征分析

通过比较多灶性与单灶性PTC患者在性别、民族、年龄、身体质量指数、合并糖尿病、合并高血压、术前TSH及TG水平、病灶范围、病灶最大径、病灶直径总和、中央区转移性淋巴结、颈侧区转移性淋巴结、是否合并桥本甲状腺炎以及甲状腺癌侵犯被膜等方面的差异,分析多灶性PTC的临床病理学特征。

1.3 多灶性PTC患者出现中央区及颈侧区转移性淋巴结的危险因素分析

按照患者是否出现中央区转移性淋巴结和颈侧区转移性淋巴结,将多灶性PTC患者分为有中央区转移性淋巴结组和无中央区转移性淋巴结组,以及有颈侧区转移性淋巴结组和无颈侧区转

移性淋巴结组。比较两组患者在性别、民族、年龄、身体质量指数、合并糖尿病、合并高血压、术前TSH及TG水平、病灶范围、病灶最大径、病灶直径总和、是否合并桥本甲状腺炎以及甲状腺癌侵犯被膜等方面的差异。将单因素分析有统计学意义($P < 0.05$)的项目纳入多因素logistic回归分析,确定多灶性PTC患者出现中央区转移性淋巴结或颈侧区转移性淋巴结的危险因素。

1.4 统计学方法

采用SAS 9.4软件进行统计分析。定性资料用例数(百分比)[$n(\%)$]描述,组间比较采用 χ^2 检验或Fisher确切概率法;正态分布的定量资料采用均数 \pm 标准差($\bar{x} \pm s$)描述,组间比较采用独立样本 t 检验;非正态分布的定量资料采用中位数(上下四分位数)[$M(Q_1, Q_3)$]描述,组间比较采用Wilcoxon秩和检验。采用多因素logistic回归分析出现转移性淋巴结的危险因素。双侧 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 多灶性PTC患者的临床病理学特征

与单灶性PTC患者比较,多灶性PTC患者中55岁以上、合并高血压、出现中央区转移性淋巴结或颈侧区转移性淋巴结、合并桥本甲状腺炎及甲状腺癌侵犯被膜患者的比例更高(均 $P < 0.05$);55.1%多灶性PTC患者的病灶分布在双侧腺体,且病灶最大径和病灶直径总和均大于单灶性PTC患者(均 $P < 0.01$),见表1。结果提示,多灶性PTC与单灶性PTC患者在临床病理学特征上存在较多差异。

2.2 多灶性PTC患者发生中央区转移性淋巴结的危险因素

单因素分析结果显示,是否发生中央区转移性淋巴结的多灶性PTC患者在性别构成、病灶范围、病灶最大径、病灶直径总和、病灶数、是否存在颈侧区转移性淋巴结及甲状腺癌侵犯被膜等方面存在差异($P < 0.01$ 或 $P < 0.05$),见表2。病灶直径总和与病灶最大径和病灶数临床上存在相关性,统计学上存在共线性问题,故不纳入多因素回归分析模型;存在颈侧区转移性淋巴结为另一结局事件,故未纳入多因素分析。多因素logistic回归分析结果显示,男性、病灶最大径超过7 mm、甲状腺癌侵犯被膜是多灶性PTC患者出现中央区转移

表 1 多灶性与单灶性PTC患者临床病理学特征比较

Table 1 Comparison of clinicopathologic features between patients with multifocal or unifocal PTC

组别	n	[n(%)或 $\bar{x} \pm s$ 或 $M(Q_1, Q_3)$]							
		男性	汉族	55岁以上	身体质量指数(kg/m ²)	合并糖尿病	合并高血压	术前TSH(mU/L)	术前TG超过55ng/mL
单灶性PTC组	1032	228(22.1)	973(94.3)	160(15.5)	23.8 ± 3.4	58(5.6)	100(9.7)	3.2(2.0, 4.2)	134(13.0)
多灶性PTC组	492	105(21.3)	473(96.1)	102(20.7)	24.0 ± 3.3	18(3.7)	66(13.4)	3.1(1.9, 4.2)	80(16.3)
$\chi^2/t/Z$ 值	—	0.110	2.362	6.396	-1.20	2.706	4.762	-0.654	2.962
P值	—	>0.05	>0.05	<0.05	>0.05	>0.05	<0.05	>0.05	>0.05

组别	n	[n(%)或 $\bar{x} \pm s$ 或 $M(Q_1, Q_3)$]							
		双侧病灶	病灶最大径(mm)	病灶直径总和(mm)	中央区转移性淋巴结	颈侧区转移性淋巴结	合并桥本甲状腺炎	甲状腺癌侵犯被膜	
单灶性PTC组	1032	0(0.0)	6(4, 9)	6(4, 9)	301(29.2)	76(7.4)	301(29.2)	693(67.2)	
多灶性PTC组	492	271(55.1)	7(5, 10)	14(9, 19)	176(35.8)	59(12.0)	172(35.0)	396(80.5)	
$\chi^2/t/Z$ 值	—	691.382	5.061	19.954	6.761	8.837	5.223	29.054	
P值	—	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.05	<0.01	

—:无相关数据. PTC:甲状腺乳头状癌;TSH:促甲状腺激素;TG:甲状腺球蛋白.

表 2 是否发生中央区转移性淋巴结的多灶性PTC患者临床病理学特征比较

Table 2 Comparison of clinicopathologic features in patients with multifocal PTC with or without central metastatic lymph nodes

组别	n	[n(%)或 $\bar{x} \pm s$ 或 $M(Q_1, Q_3)$]							
		男性	汉族	55岁以上	身体质量指数(kg/m ²)	合并糖尿病	合并高血压	术前TSH(mU/L)	术前TG超过55ng/mL
无转移组	316	52(16.5)	303(95.9)	70(22.2)	24.2 ± 3.2	13(4.1)	43(13.6)	3.1(1.9, 4.5)	46(14.6)
转移组	176	53(30.1)	170(96.6)	32(18.2)	23.7 ± 3.6	5(2.8)	23(13.1)	3.1(1.9, 4.1)	34(19.3)
$\chi^2/t/Z$ 值	—	12.561	0.151	1.084	1.39	0.520	0.028	-0.978	1.882
P值	—	<0.01	>0.05	>0.05	>0.05	>0.05	>0.05	>0.05	>0.05

组别	n	[n(%)或 $\bar{x} \pm s$ 或 $M(Q_1, Q_3)$]							
		双侧病灶	病灶最大径(mm)	病灶直径总和(mm)	病灶数3个及以上	颈侧区转移性淋巴结	合并桥本甲状腺炎	甲状腺癌侵犯被膜	
无转移组	316	157(49.7)	7(5, 9)	12(8, 17)	111(35.1)	9(2.9)	111(35.1)	242(76.6)	
转移组	176	114(64.8)	9(7, 13)	16(11, 24)	80(45.5)	50(28.4)	61(34.7)	154(87.5)	
$\chi^2/t/Z$ 值	—	10.402	6.599	6.442	5.077	69.981	0.011	8.580	
P值	—	<0.01	<0.01	<0.01	<0.05	<0.01	>0.05	<0.01	

—:无相关数据. PTC:甲状腺乳头状癌;TSH:促甲状腺激素;TG:甲状腺球蛋白.

性淋巴结的危险因素($P < 0.01$ 或 $P < 0.05$),见表3。结果提示,男性、病灶最大径超过7 mm、甲状腺癌侵犯被膜的多灶性PTC患者发生中央区转移性淋巴结的风险更高。

2.3 多灶性PTC患者发生颈侧区转移性淋巴结的危险因素

单因素分析结果显示,是否发生颈侧区转移性淋巴结的多灶性PTC患者在性别、合并高血压情况、术前TG水平、病灶最大径、病灶直径总和、病灶数、是否存在中央区转移性淋巴结等方面存在差异($P < 0.01$ 或 $P < 0.05$),见表4。病灶直径总和与病灶最大径和病灶数临床上存在相关性,统计学上存在共线性问题,故不纳入多因素回归分

表 3 多灶性PTC患者发生中央区转移性淋巴结的多因素分析结果

Table 3 Multivariate analysis results of risk factors for central metastatic lymph nodes in patients with multifocal PTC

变量	OR值	95%CI	P值
男性	2.317	1.465~3.663	<0.01
病灶最大径超过7 mm	2.245	1.502~3.356	<0.01
病灶数3个及以上	1.222	0.784~1.907	>0.05
甲状腺癌侵犯被膜	1.853	1.067~3.219	<0.05
双侧病灶	1.503	0.961~2.352	>0.05

PTC:甲状腺乳头状癌.

析模型。多因素logistic回归分析结果显示,男性、病灶最大径超过7 mm、术前TG超过55 ng/mL、中

表4 是否发生颈侧区转移性淋巴结的多灶性PTC患者临床病理学特征比较

Table 4 Comparison of clinicopathologic features of multifocal PTC patients with or without lateral cervical metastatic lymph nodes

组别	n	男性	汉族	55岁以上	身体质量指数 (kg/m ²)	合并糖尿病	合并高血压	[n(%)或 $\bar{x} \pm s$ 或 $M(Q_1, Q_3)$]	
								术前TSH (mU/L)	术前TG超过 55 ng/mL
未转移组	433	82(18.9)	415(95.8)	92(21.3)	24.1 ± 3.4	17(3.9)	63(14.6)	3.1(1.9, 4.3)	58(13.4)
转移组	59	23(39.0)	58(98.3)	10(17.0)	23.2 ± 3.2	1(1.7)	3(5.1)	3.1(2.1, 4.2)	22(37.3)
$\chi^2/t/Z$ 值	—	12.429	—	0.584	1.95	—	4.005	-0.174	21.770
P值	—	<0.01	>0.05	>0.05	>0.05	>0.05	<0.05	>0.05	<0.01

组别	n	双侧病灶	病灶最大径 (mm)	病灶直径总和 (mm)	病灶数3个 及以上	中央区转移 性淋巴结	合并桥本 甲状腺炎	甲状腺癌 侵犯被膜
未转移组	433	232(53.6)	7(5, 10)	13(8, 18)	160(37.0)	126(29.1)	150(34.6)	347(80.1)
转移组	59	39(66.1)	13(8, 18)	21(16, 31)	31(52.5)	50(87.5)	22(37.3)	49(83.1)
$\chi^2/t/Z$ 值	—	3.291	6.973	6.515	5.314	69.981	0.160	0.280
P值	—	>0.05	<0.01	<0.01	<0.05	<0.01	>0.05	>0.05

—:无相关数据. PTC:甲状腺乳头状癌;TSH:促甲状腺激素;TG:甲状腺球蛋白.

中央区转移性淋巴结是多灶性PTC患者出现颈侧区转移性淋巴结的危险因素(均 $P < 0.01$),见表5。结果提示,男性、病灶最大径超过7 mm、术前TG超过55 ng/mL、中央区淋巴结转移的多灶性PTC患者发生颈侧区转移性淋巴结的风险更高。

表5 多灶性PTC患者发生颈侧区转移性淋巴结的多因素分析结果

Table 5 Multivariate analysis results of risk factors for lateral cervical metastatic lymph nodes in patients with multifocal PTC

变量	OR值	95%CI	P值
男性	2.619	1.316~5.212	<0.01
合并高血压	0.254	0.070~0.951	>0.05
术前TG超过55 ng/mL	3.277	1.561~6.673	<0.01
病灶最大径超过7 mm	3.135	1.536~6.400	<0.01
病灶数3个及以上	1.516	0.797~2.883	>0.05
中央区转移性淋巴结	10.751	4.951~23.342	<0.01

PTC:甲状腺乳头状癌;TG:甲状腺球蛋白.

3 讨论

PTC是分化型甲状腺癌中最常见的一种类型,来源于甲状腺滤泡上皮,具有分化程度高、易发生淋巴结转移等特点。同时PTC临床多灶性,可表现为单侧腺体或病灶分散于甲状腺双叶及峡叶。本文资料显示,多灶性PTC发生颈部淋巴结累及、甲状腺癌侵犯被膜等均高于单灶性PTC,与相关文献报道一致^[5-8]。

PTC多灶性是预测术后复发转移的独立危险因素^[4,9-12]。颈部淋巴结是甲状腺癌最常见的转移部位,同时颈部淋巴结转移也是复发和远处转移的危险因素,而多灶性甲状腺癌与颈部淋巴结转移有着密切关联^[13-14]。本文资料显示,男性、病灶最大径超过7 mm以及甲状腺癌侵犯被膜者出现中央区转移性淋巴结的风险更高。男性出现中央区及颈侧区淋巴结受累的风险显著高于女性,这与多数研究结果一致^[9-10,13-14]。本文认为出现这种现象的原因可能与性别导致的甲状腺相关激素水平的差异有关,但仍须临床及基础研究进一步验证。多数研究认为,肿瘤发生淋巴结累及的风险主要与肿瘤直径相关^[5-7,10,12,14],本研究的多因素分析结果论证了这一观点,即病灶最大径超过7 mm是中央区和颈侧区转移性淋巴结的危险因素。在多灶性PTC患者中,甲状腺癌侵犯被膜明显增加了中央区转移性淋巴结发生风险,与大多数研究结果一致^[5-7,15]。癌细胞侵犯甲状腺被膜后,更容易沿被膜周围的淋巴组织向周围淋巴结转移,且病灶数增加的同时,被膜侵犯范围也相应增加,导致淋巴结转移风险增高,该结果进一步明确了多灶性PTC具有极强的浸润性,为临床诊疗特别是个体化手术方式的决策提供了一定的依据。目前对存在中央区转移性淋巴结的PTC患者一般行治疗性中央区淋巴结清扫术,对中高危PTC患者行预防性中央区淋巴结清扫,但对低危PTC患者行预防性中央区淋巴结清扫尚有争

论^[4,16-18]。国内学者主流观点认为,建议在有效保证喉返神经不被损伤和甲状旁腺带血供原位保留的前提下,同期行患侧中央区淋巴结清扫术。笔者认为对于多灶性PTC患者,术前应仔细评估中央区及颈侧区淋巴结转移的风险,且术中应常规清扫中央区淋巴结。

根据甲状腺淋巴回流径路的特点,甲状腺周围淋巴结即喉前淋巴结、气管前淋巴结以及食管沟淋巴结为第一站淋巴结,也称为甲状腺前哨淋巴结,而颈侧区淋巴结即颈深部淋巴结为第二站淋巴结。大多数PTC患者的颈部淋巴结转移遵循甲状腺淋巴回流径路的基本规律,首先转移到第一站淋巴结,然后再转移到颈侧区淋巴结,发生跳跃性转移的概率相对较低^[19-20],本文资料也证实了上述观点。目前,国内外指南均认为对于分化型甲状腺癌,建议行治疗性的颈侧区淋巴结清扫,不主张进行预防性清扫^[4,16-18]。本文资料显示,存在中央区转移性淋巴结的多灶性PTC患者,出现颈侧区转移性淋巴结的风险更高。国内外指南建议,对中央区转移性淋巴结数不少于5枚或转移淋巴结直径不小于0.2 cm、术前影像学评估或术中冰冻病理学检查有颈侧区淋巴结转移者行颈侧区淋巴结清扫术^[4,16,18]。鉴于本中心属于经济欠发达地区,患者的依从性欠佳,制定合理化、个体化的治疗策略尤为重要,故强调首次治疗的彻底性,可适当放宽颈侧区淋巴结清扫的适应证,降低术后复发及转移的风险。另外,本文资料显示术前血清TG超过55 ng/mL的多灶性PTC患者出现颈侧区转移性淋巴结的风险更高,且TG超过55 ng/mL患者发生颈侧区淋巴结转移是TG不超过55 ng/mL患者的3.277倍。血清TG是甲状腺滤泡上皮细胞分泌的特异性球蛋白,有研究报道其对PTC患者术后的监测随访有重大意义^[21]。部分研究显示,患者术前血清TG的水平越高,甲状腺癌病灶转移的可能性越大^[22-23];也有研究显示淋巴结数5枚以上是术前血清TG的独立影响因素^[24]。结合本文资料和之前的研究结果,我们认为当发现患者术前血清TG升高时,应更加仔细地评估甲状腺病灶特征及中央区及颈侧区淋巴结状态,必要时完善淋巴结细针穿刺活检术等相关检查,从而为手术范围的确定提供依据。

本文资料显示,身体质量指数与多灶性及中央区或颈侧区淋巴结受累无明显相关性。但鉴于

本研究为回顾性分析,对于多灶性PTC患者,超重及肥胖与颈部淋巴结转移的发生是否存在相关性仍须大样本、多中心临床研究加以确认。此外,本文资料桥本甲状腺炎与患者是否出现转移性淋巴结均无相关性,与迟日梅等^[25]的研究结果一致。

综上所述,多灶性PTC患者甲状腺癌侵犯被膜和颈部转移性淋巴结的发生率均高于单灶性PTC患者。对于多灶性PTC患者,建议行治疗性颈部淋巴结清扫;对于男性、病灶最大径超过7 mm或出现甲状腺癌侵犯被膜者,鉴于其中央区淋巴结受累风险,建议常规清扫中央区淋巴结;对于男性、术前TG超过55 ng/mL、病灶最大径超过7 mm或存在中央区转移性淋巴结的患者,应针对颈侧区淋巴结进行更加仔细的术前检查,必要时可行预防性颈侧区淋巴结清扫以预防肿瘤复发。

志 谢 感谢余方编辑在本文修改中的建议和帮助

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] YIN D T, YU K, LU R Q, et al. Clinicopathological significance of TERT promoter mutation in papillary thyroid carcinomas: a systematic review and meta-analysis[J]. *Clin Endocrinol*, 2016, 85(2): 299-305.
- [2] YIN D T, XU J, LEI M, et al. Characterization of the novel tumor-suppressor gene *CCDC67* in papillary thyroid carcinoma[J]. *Oncotarget*, 2016, 7(5): 5830-5841.
- [3] WANG W, SU X, HE K, et al. Comparison of the clinicopathologic features and prognosis of bilateral versus unilateral multifocal papillary thyroid cancer: an updated study with more than 2000 consecutive patients[J]. *Cancer*, 2016, 122(2): 198-206.
- [4] 中华人民共和国国家健康委员会. 甲状腺癌诊疗规范(2018年版)[J/CD]. *中华普通外科学文献(电子版)*, 2019, 13(1): 1-15.
National Health Commission of the People's Republic of China. Norms for diagnosis and treatment of thyroid cancer (2018 Edition)[J/CD]. *Chinese Archives of General Surgery (Electronic Edition)*, 2019, 13(1): 1-15. (in Chinese)
- [5] TAM A A, ÖZDEMİR D, ÇUHACI N, et al. Association of multifocality, tumor number, and total tumor diameter with clinicopathological features in papillary thyroid cancer[J]. *Endocrine*, 2016, 53(3): 774-783.
- [6] SO Y K, KIM M W, SON Y I. Multifocality and bilaterality of papillary thyroid microcarcinoma[J]. *Clin Exp Otorhinolaryngol*, 2015, 8(2): 174.

- [7] ZHANG L, WEI W J, JI Q H, et al. Risk factors for neck nodal metastasis in papillary thyroid microcarcinoma: a Study of 1066 Patients[J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2012, 97(4): 1250-1257.
- [8] 何杰, 李新营, 王志明, 等. 多灶性甲状腺微小乳头状癌临床病例特征及预防性中央区淋巴结清扫的意义[J]. *中国普通外科杂志*, 2017, 26(11): 1405-1410. HE Jie, LI Xinying, WANG Zhiming, et al. Clinicopathologic features of multifocal papillary thyroid microcarcinoma and significance of prophylactic central neck dissection[J]. *Chinese Journal of General Surgery*, 2017, 26(11): 1405-1410. (in Chinese)
- [9] 沈文亮, 吕晶, 黑虎, 等. cN0期甲状腺微小乳头状癌侧颈淋巴结转移危险因素分析[J]. *中国普通外科杂志*, 2019, 28(5): 551-557. SHEN Wenliang, LYU Jin, HEI Hu, et al. Analysis of risk factors for lateral neck lymph node metastasis in cN0 papillary thyroid microcarcinoma[J]. *Chinese Journal of General Surgery*, 2019, 28(5): 551-557. (in Chinese)
- [10] 马霖杰, 王少新, 李永金, 等. 甲状腺微小乳头状癌合并BRAFV600E基因突变伴侧颈淋巴结转移相关危险因素分析[J]. *中国肿瘤临床*, 2021, 48(5): 243-247. MA Linjie, WANG Shaoxin, LI Yongjin, et al. Risk factors for lateral cervical lymph node metastasis in patients with papillary thyroid carcinoma harboring BRAFV600E mutations[J]. *Chinese Journal of Clinical Oncology*, 2021, 48(5): 243-247. (in Chinese)
- [11] 翟宝伟, 高庆军, 赵代伟. 甲状腺微小乳头状癌颈部淋巴结转移的危险因素分析[J]. *中国普通外科杂志*, 2016, 25(11): 1573-1579. ZHAI Baowei, GAO Qingjun, ZHAO Daiwei. Analysis of risk factors for cervical lymph node metastases in papillary thyroid microcarcinoma[J]. *Chinese Journal of General Surgery*, 2016, 25(11): 1573-1579. (in Chinese)
- [12] 任婉丽, 戴皓, 杨郁偲, 等. 甲状腺微小乳头状癌颈部淋巴结转移危险因素分析[J]. *中国耳鼻咽喉颅底外科杂志*, 2021, 27(1): 6-11. REN Wanli, DAI Hao, YANG Fangli, et al. Analysis of risk factors for cervical lymph node metastasis in papillary thyroid microcarcinoma[J]. *Chinese Journal of Otorhinolaryngology-skull Base Surgery*, 2021, 27(1): 6-11. (in Chinese)
- [13] CAI J, FANG F, CHEN J, et al. Unilateral multifocality and bilaterality could be two different multifocal entities in patients with papillary thyroid microcarcinoma[J]. *Biomed Res Int*, 2020, 2020: 1-7.
- [14] 安程程, 张卫健, 朱金海, 等. 多灶性甲状腺乳头状癌的临床病理特点及颈部淋巴结转移规律[J]. *分子影像学杂志*, 2019, 42(4): 490-494. AN Chengcheng, ZHANG Weijian, ZHU Jinhai, et al. Clinicopathological characteristics and cervical lymph node metastasis of multifocal papillary thyroid carcinoma[J]. *Journal of Molecular Imaging*, 2019, 42(4): 490-494. (in Chinese)
- [15] IACOBONE M, JANSSON S, BARCZYSKI M, et al. Multifocal papillary thyroid carcinoma—a consensus report of the European Society of Endocrine Surgeons (ESES)[J]. *Langenbecks Arch Surg*, 2014, 399(2): 141-154.
- [16] 中国临床肿瘤学会指南工作委员会. 中国临床肿瘤学会(CSCO)分化型甲状腺癌诊疗指南2021[J]. *肿瘤预防与治疗*, 2021, 34(12): 1164-1201. Guidelines Working Committee of Chinese Society of Clinical Oncology. Guidelines of Chinese Society of Clinical Oncology (CSCO) differentiated thyroid cancer[J]. *Journal of Cancer Control and Treatment*, 2021, 34(12): 1164-1201. (in Chinese)
- [17] 徐震纲, 刘绍严. 分化型甲状腺癌颈侧区淋巴结清扫专家共识(2017版)[J]. *中国实用外科杂志*, 2017, 37(9): 985-991. XU Zhengang, LIU Shaoyan. Expert consensus on lateral cervical lymph node dissection of differentiated thyroid carcinoma (2017 edition)[J]. *Chinese Journal of Practical Surgery*, 2017, 37(9): 985-991. (in Chinese)
- [18] HAUGEN B R, ALEXANDER E K, BIBLE K C, et al. 2015 American Thyroid Association Management Guidelines for adult patients with thyroid nodules and differentiated thyroid cancer: The American Thyroid Association Guidelines Task Force on thyroid nodules and differentiated thyroid cancer[J]. *Thyroid*, 2016, 26(1): 1-133.
- [19] 边学海, 李世杰. 甲状腺微小乳头状癌淋巴结转移影响因素的初步研究(附1180例报道)[J]. *国际外科学杂志*, 2013, 40(2): 105-108. BIAN Xuehai, LI Shijie. Effective factors of cervical lymph node metastasis of papillary thyroid microcarcinoma (1180 cases) [J]. *International Journal of Surgery*, 2013, 40(2): 105-108. (in Chinese)
- [20] 朱有志, 陈祥锦. 甲状腺乳头状癌合并桥本甲状腺炎的颈淋巴结转移特点及相关因素分析[J]. *肿瘤*, 2012, 32(10): 824-827. ZHU Youzhi, CHEN Xiangjin. Clinical features and related factors of cervical lymph node metastasis of papillary thyroid carcinoma coexistent with Hashimoto's thyroiditis[J]. *Tumor*, 2012, 32(10): 824-827. (in Chinese)
- [21] 刘永鹏, 黄赞, 李佳. 甲状腺球蛋白与甲状腺微小乳头状癌的相关性分析[J]. *中华内分泌外科杂志*, 2021, 15(1): 56-60.

- LIU Yongpeng, HUANG Zan, LI Jia. Analysis of correlation between thyroglobulin and papillary thyroid microcarcinoma[J]. **Chinese Journal of Endocrine Surgery**, 2021, 15(1): 56-60. (in Chinese)
- [22] 翟建敏, 原韶玲. 甲状腺癌危险因素研究进展[J]. **中华肿瘤防治杂志**, 2012, 19(10): 791-795.
ZHAI Jianmin, YUAN Shaoling. Advances in thyroid carcinoma risk factor[J]. **Chinese Journal of Cancer Prevention and Treatment**, 2012, 19(10): 791-795. (in Chinese)
- [23] 韩婧, 康骅. 甲状腺癌的发病现状及影响因素[J]. **实用预防医学**, 2018, 25(7): 894-897.
HAN Jing, KANG Hua. Prevalence and influencing factors of thyroid cancer[J]. **Practical Preventive Medicine**, 2018, 25(7): 894-897. (in Chinese)
- [24] TRIMBOLI P, TREGLIA G, GIOVANELLA L. Pre-operative measurement of serum thyroglobulin to predict malignancy in thyroid nodules: a systematic review[J]. **Horm Metab Res**, 2015, 47(4): 247-252.
- [25] 迟曰梅, 罗丹, 李彩霞. 单侧多灶性甲状腺癌临床病理特点和手术方式比较[J]. **齐鲁医学杂志**, 2017, 32(6): 649-652.
CHI Yuemei, LUO Dan, LI Caixia et al. Clinicopathological features and surgical procedures of unilateral multifocal thyroid carcinoma[J]. **Medical Journal of Qilu**, 2017, 32(6): 649-652. (in Chinese)

[本文编辑 余方 刘丽娜]

· 学术动态 ·

杯状细胞Gasdermin D调控黏液分泌塑造肠道免疫稳态新功能

2022年2月4日,浙江大学基础医学院王迪教授团队在《科学·免疫》(*Science Immunology*)以封面文章的形式发表了题为“Epithelial Gasdermin D shapes the host-microbial interface by driving mucus layer formation”的研究论文(DOI: 10.1126/sciimmunol.abk2092)。

研究人员发现Gasdermin D (GSDMD)在稳态情况下对于肠道杯状细胞分泌黏蛋白并形成黏液层从而维持肠道免疫稳态具有重要的调控作用。在肠道上皮细胞中特异性敲除GSDMD会导致小鼠在生理情况下缺失肠道黏液层并导致肠道微生物对上皮屏障的物理性贴附,而基因敲除小鼠对肠道病原菌感染也表现出更强的易感性。该现象的分子机制在于杯状细胞中活化的GSDMD会通过钙离子-Scinderin依赖的细胞骨架重塑介导黏液囊泡外排。该研究揭示了GSDMD蛋白以非焦亡方式参与介导肠道杯状细胞分泌型囊泡的外排,塑造肠道屏障稳态的重要生理作用。

章健博士研究生为论文第一作者,研究得到国家自然科学基金资助。

通过干细胞募集水凝胶递送miRNA抑制骨关节炎关节衰老并促进软骨再生

2022年3月30日,浙江大学医学院附属邵逸夫医院方向前教授团队与清华大学材料学院王秀梅教授团队合作在《科学·进展》(*Science Advances*)发表了题为“Stem cell-homing hydrogel-based miR-29b-5p delivery promotes cartilage regeneration by suppressing senescence in an osteoarthritis rat model”的研究论文(DOI: 10.1126/sciadv.abk0011),提出了一种基于干细胞募集水凝胶递送miRNA的抗衰老治疗骨关节炎新策略:通过构建再生微环境来减轻软骨细胞衰老,补充新鲜的软骨细胞,从而使受损的软骨恢复活力。

研究人员首先证明miR-29b-5p在骨关节炎软骨中显著下调,其上调通过易位酶1抑制基质金属蛋白酶和衰老相关基因(P16INK4a/P21)的表达,有效缓解骨关节炎关节软骨的现状,延缓衰老进程,防止骨关节炎的快速进展。随后,研究人员开发了基于干细胞归巢水凝胶的miRNA递送系统SKP@miR。一方面,miR-29b-5p的持续递送能够抑制软骨细胞衰老,改善骨关节炎关节中软骨基质合成和分解之间的不平衡,从而抑制骨关节炎对软骨基质的持续性破坏;另一方面,SKP@miR招募滑膜间充质干细胞,并诱导其向软骨细胞分化,给受损基质补充健康软骨细胞,以修复缺陷并形成新的软骨,且无需使用外源性干细胞。该成果对于开发针对骨关节炎的疾病修饰疗法具有重要意义。

诸进晋和杨淑慧博士研究生系论文第一作者,研究得到了国家重点研发计划、国家自然科学基金等支持。