

[doi: 10.3969/j.issn.1006-7795.2021.06.024]

· 临床研究 ·

甲状腺微小乳头状癌中央区淋巴结转移影响因素的聚类分析研究

王亚军* 康 骅 赵 菁 海 涛 张小丽 蔡 伟

(首都医科大学宣武医院甲状腺乳腺疾病诊疗中心,北京 100053)

【摘要】 目的 采用聚类分析方法探讨甲状腺微小乳头状癌(papillary thyroid microcarcinoma, PTMC)中央区淋巴结转移的危险因素。方法 选择2015年1月至2019年6月术后病理明确诊断PTMC的患者481例为研究对象,回顾性分析病例资料中患者性别、年龄、肿瘤直径、肿瘤是否多发、肿瘤被膜是否受累、颈部淋巴结是否转移、是否合并其他甲状腺良性疾病等信息,将以上7个影响因素作为聚类分析的变量,通过SPSS软件根据一定的统计标准进行自动聚类得到最佳聚类结果。并进一步验证聚类分析结果,从而判断影响中央区淋巴结转移的因素。结果 本研究481例PTMC患者中男性125例、女性356例,比例为1:2.85,平均年龄(44.87±12.14)岁。207例PTMC患者中央区淋巴结转移,转移率约为43.0%。聚类分析将PTMC患者分为3个临床类别:类别1组:所有患者均无肿瘤累及甲状腺被膜,以单发肿瘤为主,肿瘤直径均小于其他两组患者,其淋巴结转移率最低,为32.54%;类别2组:患者肿瘤直径较大,均有被膜受累,且均为单发肿瘤,其淋巴结转移率为38.61%;类别3组:患者均有甲状腺被膜受累和多发肿瘤(均达到100%),其淋巴结转移率高达57.14%。进一步采用单因素相关性分析和多因素回归分析验证聚类分析的结果,提示肿瘤大小、肿瘤数量和甲状腺被膜受累为PTMC中央区淋巴结转移的影响因素,其中甲状腺被膜受累和多发肿瘤是更重要的影响因素。结论 PTMC患者中央区淋巴结转移最为常见,肿瘤大小、肿瘤数量和甲状腺被膜受累是中央区淋巴结转移的影响因素,其中,甲状腺被膜受累和多发肿瘤对中央区淋巴结是否转移的评估作用更重要。

【关键词】 甲状腺微小乳头状癌;中央区淋巴结转移;聚类分析

【中图分类号】 R73

Cluster analysis of risk factors of central lymph node metastasis in papillary thyroid microcarcinoma

Wang Yajun*, Kang Hua, Zhao Jing, Hai Tao, Zhang Xiaoli, Cai Wei

(Department of Thyroid and Breast Disease Diagnosis and Treatment Center, Xuanwu Hospital, Capital Medical University, Beijing 100053, China)

【Abstract】 Objective To investigate the risk factors of central lymph node metastasis in papillary thyroid microcarcinoma (PTMC) by cluster analysis. **Methods** Totally 481 patients diagnosed with PTMC from January 2015 to June 2019 were enrolled in this study. The clinical features including gender, age, tumor diameter, number of tumors, tumor capsule involvement, cervical lymph node metastasis and comorbid with benign thyroid diseases were analyzed by cluster analysis with SPSS software. Furthermore, validation of cluster analysis was made in order to determine the impact factors of central lymph node metastasis. **Results** In this study, 481 PTMC patients were involved, including 125 males and 356 females, with the average age of (44.87±12.14) years. 207 PTMC patients were with central lymph node metastasis, and the metastasis rate was about 43.0%. Cluster analysis divided PTMC patients into three clinical categories. In cluster group 1, all patients had no tumor involvement of thyroid capsule, most of them were single tumor, the diameter of tumor was smaller than that of the other two groups, and the rate of lymph node metastasis was the lowest (32.54%). In cluster group 2, the diameter of the tumor was large, the capsule was involved and the lymph node metastasis rate was 38.61%. In cluster group 3, thyroid capsule involvement and multiple tumors was found in all patients (100%), and the lymph node metastasis rate was 57.14%. The results of cluster analysis were further confirmed by univariate correlation analysis and multivariate Logistic regression analysis. Tumor size, number of tumors and thyroid capsule involvement were the impact factors of central lymph node metastasis in PTMC, and thyroid capsule involvement and multiple tumors were the more important factors. **Conclusion** Central lymph node metastasis is common in PTMC. Tumor size, number of tumors, and thyroid capsule involvement are the impact factors of central lymph node metastasis. Capsule

* Corresponding author, E-mail: wangyajun@xwh.ccmu.edu.cn

网络出版时间:2021-12-02 19:46 网络出版地址:https://kns.cnki.net/kcms/detail/11.3662.R.20211130.1757.022.html

involvement and multiple tumors are more important in the evaluateon of central lymph node metastasis.

【Key words】 papillary thyroid microcarcinoma; central lymph node metastasis; cluster analysis

甲状腺癌是头颈部最常见的恶性肿瘤,20多年来,发病率在全球范围内呈快速上升,已经成为增长速度最快的恶性肿瘤^[1-2]。甲状腺癌中95%以上是甲状腺乳头状癌(papillary thyroid carcinoma, PTC),我国甲状腺乳头状癌也成为最常见的恶性肿瘤之一,居女性恶性肿瘤第5位,尤其小于1 cm的甲状腺微小乳头状癌(papillary thyroid microcarcinoma, PTMC)增长最快,占新增甲状腺癌一半以上^[3]。PTMC与PTC的生物学特性相似,如侵犯甲状腺被膜和淋巴结转移,中央区淋巴结是其最易转移的部位^[4]。不同临床表现和生物学特性的PTMC发生中央区淋巴结转移的风险存在很大差异^[5],因此对PTMC临床表型的分析将有利于评估其发生中央区淋巴结转移的风险,也将对PTMC的临床特征认识更加全面,有利于肿瘤患者的个体化精准治疗。

聚类分析是一种重要的进行临床表型分型的多变量统计方法,主要包括系统聚类、K-均值聚类、两步聚类法等几种统计方法^[6]。系统聚类是依据群体中个体间距离的远近逐步将所有数据聚为一类;K-均值法是研究者将数据预分为K组,根据某个距离函数反复计算最终把所有数据分入K个聚类中;两步聚类法是通过构建和修改聚类特征树完成初步归类,再根据一定的统计标准进行聚类并最终确定类别的数量。其中两步聚类法可同时处理连续变量和分类变量,还可自动确定最终的聚类个数,具有自动探索未知领域的的能力,具有其他两种聚类方法不可替代的优点^[7]。本研究通过对PTMC病例资料进行回顾性分析,选择两步聚类法研究PTMC的临床表型,进一步推断PTMC发生中央区淋巴结转移的相关影响因素,为临床PTMC个性化手术治疗提供理论依据。

1 材料与方法

1.1 研究对象

本研究选择2015年1月至2019年6月就诊于首都医科大学宣武医院甲状腺乳腺疾病诊疗中心的PTC患者625例,依据术前临床资料和术后病理结果以及纳入和排除标准,选择明确诊断PTMC的481例患者作为研究对象。研究对象入选标准:①患者为初次手术;②年龄16~80岁;③术前临床诊断为甲状腺癌,术后病理证实为甲状腺微小乳头状癌(最大直径

≤1 cm),并行甲状腺癌根治术(一侧腺叶及峡部切除,或甲状腺全切,并行区域性淋巴结清扫术)。排除标准:①多发甲状腺乳头状癌中有单个肿瘤直径大于1 cm;②甲状腺癌合并其他头颈部恶性肿瘤;③既往头颈部放射治疗史患者。

1.2 手术方法

所有患者经超声检查提示甲状腺结节为甲状腺影像报告和数据系统(thyroid imaging reporting and data system, TI-RADS)分级4级以上,行甲状腺细针穿刺病理检查,诊断为或可疑诊断甲状腺乳头状癌。所有患者接受全身麻醉下手术,颈部低领横切口或经乳晕腔镜下手术,充分暴露双侧甲状腺后,被膜下多点注射纳米碳悬浮液,每侧腺叶上中下注射2~3个点,每个点0.1 mL,腺体表面充分按摩3~5 min后进行手术。游离锥状叶找黑染的喉前淋巴结,可能0~5枚,再暴露VI区气管前和肿瘤侧气管旁淋巴结,寻找1~5枚黑染淋巴结,3个部位的淋巴结术中冰冻病理检查。少数情况喉前或气管前、气管旁未能取出淋巴结则相应部位术中冰冻病理缺如。淋巴结病理检查的同时,行肿瘤侧甲状腺腺叶及峡部切除,以及同侧中央区淋巴结清扫术。上述操作完成的同时,病理科基本上可以回报冰冻病理淋巴结结果。若上述淋巴结术中冰冻结果为阳性,且淋巴结转移数量较多(大于3个),则行对侧腺体切除,反之,则保留对侧腺体。中央区淋巴结清扫范围,上至甲状软骨,下至胸腺后方水平面,内侧至食管沟,后方至喉返神经背面,外侧至颈血管鞘前方,包括气管旁、气管前和喉前淋巴结等。如果术前超声提示颈侧部有可疑转移淋巴结,则行细针穿刺病理检查,如有转移则行功能保留淋巴结清扫术。术前细针穿刺可疑的甲状腺癌的患者,则术中纳米碳被膜下注射后切除病变腺叶,送冰冻快速病理进一步诊断后,确定是否送检淋巴结快速病理和切除范围。

1.3 随访

所有患者术后定期复查,左旋甲状腺素片替代及抑制促甲状腺激素(thyroid stimulating hormone, TSH)治疗,术后1个月复查甲状腺功能,调整药量直至TSH达标。淋巴结转移大于3个或腺体外侵犯的高危因素患者行术后¹³¹I治疗。术后每3~6个月行颈部超声检查及甲状腺功能检查。随访时间24~67个月。

1.4 统计学方法

两步聚类计算方法:由 SPSS 21.0 统计软件进行分析,将患者性别、年龄、肿瘤直径、肿瘤是否多发、肿瘤被膜是否受累、颈部淋巴结是否转移、是否合并其他甲状腺良性疾病等 7 个影响因素作为聚类分析的变量。距离度量采用对数相似值。两步聚类分析方法的实现主要包括以下几个步骤:①对所有数据进行初始归类,自定义最大类别数,通过利用层次方法的平衡迭代规约和聚类(balanced iterative reducing and clustering using hierarchies, BIRCH)算法构建和修改聚类特征树完成初步归类。②解决处理非典型值(异常值)即噪声处理。③对预聚类后经过噪声处理的结果进行再聚类,软件根据一定的统计标准进行自动聚类得到最佳聚类结果。

计数资料的描述性统计分析按照不同因素以频数及百分比等表示,组间比较采用卡方检验或 Jonckheere-Terpstra 检验。计量资料进行正态性检验,符合正态分布的变量以均数 \pm 标准差($\bar{x} \pm s$)表示,否则以四分位数表示。计量资料组间比较符合正态分布的数据采用单因素方差分析。单因素相关性分析采用卡方检验,多因素相关性分析采用二分类 Logistic 回归分析。 P 值取软件默认的双侧检验,以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 一般资料

本研究从 2015 年 1 月至 2019 年 6 月入院的 625 例 PTC 患者中,依据纳入标准和排除标准,经石蜡切片病理证实和镜下测量肿瘤大小,共诊断 PTMC 患者 481 例,约占总 PTC 患者 77.0% (481/625)。481 例 PTMC 患者中,男性 125 例、女性 356 例,比例为 1:2.85,平均年龄(44.87 \pm 12.14)岁;合并甲状腺腺瘤 19 例(3.95%)、合并桥本甲状腺炎 114 例(23.70%)、合并结节性甲状腺炎 110 例(22.87%)、合并甲状腺腺瘤和结节性甲状腺炎者 9 例(1.87%)、合并结节性甲状腺炎和桥本甲状腺炎 4 例(0.83%)、合并甲状腺腺瘤和桥本甲状腺炎者 2 例(0.42%),无合并症 223 例。PTMC 患者中 232 例行患侧腺叶峡部切除以及患侧中央区淋巴结清扫术、118 例行甲状腺全切除术及患侧中央区淋巴结清扫术、94 例行甲状腺全切加双侧中央区淋巴结清扫术、37 例行甲状腺切除和中央区淋巴结及颈侧区淋巴结清扫术。PTMC 中伴

中央区淋巴结转移者 207 例(43.0%);其中中央区淋巴结转移 189 例、中央区及颈侧区转移 18 例。481 例 PTMC 患者中 37 例行中央区及颈侧区淋巴结清扫,颈侧区淋巴结转移阳性率约为 3.74%。

2.2 两步聚类分析法对 PTMC 临床特征的分析

按照临床数据资料的不同特征,将患者“性别”、“肿瘤是否多发”、“肿瘤被膜是否受累”、“颈部淋巴结是否转移”、“是否合并其他甲状腺良性疾病”等作为分类变量,将“年龄”、“肿瘤直径”作为连续变量,输入 SPSS 21.0 软件的两步聚类算法中,聚类质量结果详见图 1。输入 7 个变量(5 个分类变量、2 个连续变量),最终将数据聚成 3 类,聚类质量良好。聚类 1 中包含 161 个样本(33.89%, 161/475),聚类 2 中包含 202 个样本(42.53%, 202/475),聚类 3 中包含 112 个样本(23.58%, 112/475),离群者 5 个样本,已排除的案例 1 例。

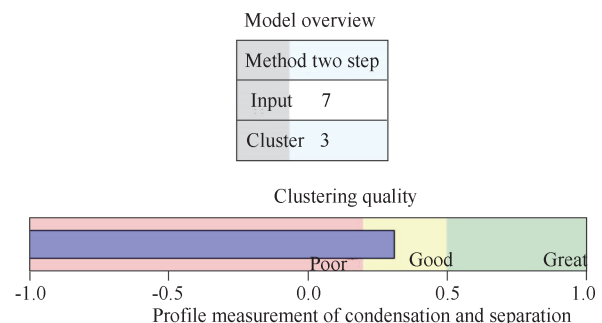


图 1 聚类质量结果图

Fig. 1 Clustering quality results

两步聚类分析法将 PTMC 患者分为 3 类,其中类别 1 中所有患者均无肿瘤累及甲状腺被膜,以单发肿瘤为主(75.74%),肿瘤直径均小于其他两组患者,其淋巴结转移率最低为 32.54%;类别 2 组患者肿瘤直径较大,均有被膜受累,且均为单发肿瘤,其淋巴结转移率为 38.61%;类别 3 组中患者均有甲状腺被膜受累和多发肿瘤(均达到 100%),肿瘤直径与类别 2 组差异不大,而与类别 1 组有显著差异,其淋巴结转移率高达 57.14%,明显高于 PTMC 中央区淋巴结转移率 43.0%,也高于类别 1 和类别 2 组。3 组不同类别的患者中合并良性甲状腺疾病的发病率有一定差异。3 组不同聚类患者的临床表型分析详见表 1 和图 2。

图 3 显示的聚类分析的预测变量重要性的分析结果可以看出,对 PTMC 进行临床分型的各种因素中,被膜是否受累是最有预测作用的因素,预测作用

表 1 两步聚类分析所得 3 类患者临床表型特征
Tab. 1 The clinical characteristics of three subtypes patients by two-step cluster analysis [$\bar{x} \pm s, n(\%)$]

Item	Cluster 1 group (n = 161)	Cluster 2 group (n = 202)	Cluster 3 group (n = 112)	Statistical value	P
Age/a	44.93 ± 11.98	44.88 ± 12.67	45.06 ± 11.63	0.053 [#]	0.984
Gender(M/F)	36/133	56/146	29/83	0.776 [*]	0.438
Positive metastasis of lymph nodes	55 (32.54)	78 (38.61)	64 (57.14)	3.618 [*]	<0.001
Tumor diameter/cm	0.55 ± 0.22	0.72 ± 0.22	0.73 ± 0.21	49.721 [#]	<0.001
Capsule involvement	0 (0)	202 (100)	112 (100)	19.223 [*]	<0.001
Multiple tumor	41 (24.26)	0 (0)	112 (100)	10.658 [*]	<0.001
Combined Disease				2.678 [*]	0.007
Nodular goiter	35	58	28		
Hashimoto's thyroiditis	54	47	16		
Thyroid adenoma	2	11	3		
Without combined disease	70	86	65		

M = male, F = female. * Statistical results were calculated by Jonckheere-Terpstra test. # Statistical results were calculated by one-way analysis of variance.

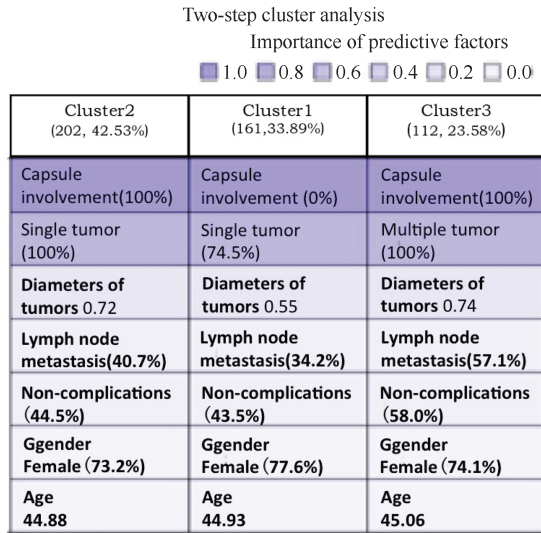


图 2 聚类总体分布图
Fig. 2 Clustering population distribution map

为 100%，其次为肿瘤是否多发，其预测作用达到 71%，以上两种因素的预测作用均大于 50%，提示这两种因素是决定 PTMC 临床分型的重要因素。其他因素的预测作用则较弱，肿瘤直径预测作用为 14%、淋巴结转移 3%、合并症预测作用 2%。类别 3 组患者中均存在被膜受累和多发肿瘤，其淋巴结转移率是 57.14%，是 3 组中淋巴结转移阳性率最高的，提示具有肿瘤累及被膜和多发肿瘤的患者中央区淋巴结转移阳性率高。

2.3 验证中央区淋巴结转移的影响因素

两步聚类分析是一种具有良好自我探索功能的

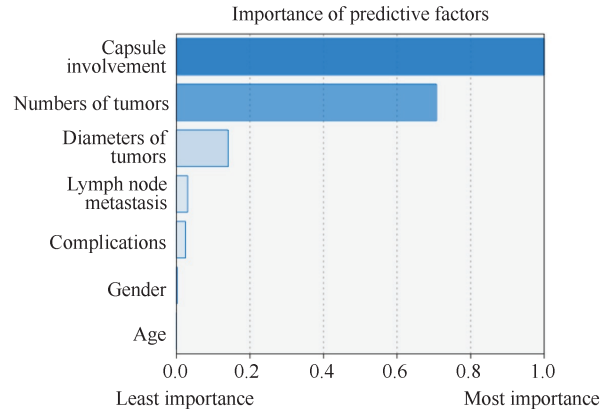


图 3 预测变量重要性排序图
Fig. 3 Importance ranking chart of predictor variable

统计方法，以上统计结果显示：具有肿瘤侵犯被膜、多发肿瘤、肿瘤直径较大等因素的 PTMC 发生中央区淋巴结转移的概率高，因此这些因素是影响淋巴结转移的危险因素，但其统计分析结果是否与临床实际相一致还需要进一步验证。将聚类分析中选用的性别、年龄、肿瘤大小、肿瘤数量、被膜受累情况、合并甲状腺良性疾病（桥本甲状腺炎、结节性甲状腺炎、甲状腺腺瘤）等因素与淋巴结转移情况进行单因素相关性分析，结果显示：患者年龄、肿瘤大小、肿瘤数量、甲状腺被膜受累等 4 个因素与中央区淋巴结转移相关 ($P < 0.05$) (表 2)。患者性别、是否合并其他甲状腺良性疾病都与淋巴结转移无显著相关性。再将以上 4 个因素进行多因素二元 Logistic 回归分析，结果详见表 3，该结果提示患者年龄与中央区淋巴结转移无相关

性,肿瘤被膜是否受累、肿瘤数量、肿瘤最大直径与淋巴结转移有相关性。以上结果验证了聚类分析结果提示的肿瘤累及被膜、肿瘤数量及肿瘤大小是影响PTMC中央区淋巴结转移的危险因素。将以上结果

结合分析,可见甲状腺被膜是否受累、肿瘤大小、肿瘤数量等因素是PTMC中央区淋巴结转移的影响因素,其中甲状腺被膜受累和多发肿瘤是更重要的预测因素。

表2 PTMC中央区淋巴结转移单因素分析
Tab.2 Univariate analysis of central lymph node metastasis in PTMC

Impact factors	Without metastasis	With metastasis	χ^2	<i>P</i>
Gender			3.737	0.053
Male	62	63		
Female	212	144		
Age/a			23.555	<0.001
<45	103	124		
≥ 45	171	83		
Largest tumor diameter/cm			14.170	<0.001
≤ 0.5	108	48		
>0.5	166	159		
Tumor number			10.101	0.001
Single	204	126		
Multiple	70	81		
Capsule involvement			4.648	0.031
Yes	101	57		
No	173	150		
Hashimoto's thyroiditis	75	45	3.772	0.052
Nodular goiter or thyroid adenoma	84	54	2.981	0.084
Without combined disease	115	108		

PTMC: papillary thyroid microcarcinoma.

表3 PTMC中央区淋巴结转移多因素相关性分析
Tab.3 Multivariate Logistic regression analysis of lymph node metastasis in PTMC

Impact factors	<i>B</i> value	<i>SE</i>	<i>Wald</i>	<i>OR</i> (95% <i>CI</i>)	<i>P</i>
Age	-0.049	0.241	0.026	0.953(0.636-1.644)	0.871
Largest tumor diameter	1.369	0.518	6.996	3.932(1.391-10.564)	0.008
Tumor number	0.258	0.082	9.939	1.295(1.104-1.521)	0.002
Capsule involvement	-0.039	0.009	27.186	0.961(0.935-0.970)	<0.001

PTMC: papillary thyroid microcarcinoma.

3 讨论

PTMC虽然微小,但也具有侵袭性,有局部复发和远处转移的风险,其中淋巴结转移是重要的影响预后的因素^[8-11]。PTMC行单纯腺叶切除即可,术前没有淋巴结转移证据的不常规行中央区淋巴结清扫,而术

前超声对中央区淋巴结的漏诊率可达50%以上。因此,PTMC淋巴结的准确判断对患者手术方式的选择^[12-13]和预后非常重要,术中快速冰冻病理淋巴结检查可以提供很好的依据^[14-15]。

性别和年龄与PTMC淋巴结转移有一定的相关性,Oh等^[16]研究2329例中央区淋巴结清扫的PTMC

患者,提示年龄 <40 岁、男性是淋巴结转移的独立危险因素,王朝晖等^[17]研究 700 例 PTMC 患者也有类似发现。本研究小于 45 岁、45 岁以上淋巴结转移率分别是 54.62% (124/227)、32.68% (83/254),差异具有统计学意义;男性患者淋巴结转移率高于女性,分别为 50.40% (63/125)、40.45% (144/356),统计学 *P* 值接近 0.05。PTMC 多发病灶增加淋巴结转移的风险,Zheng 等^[18]分析 3 543 例 PTMC 病例,3 个以上病灶明显增加中央区淋巴结转移概率,Kim 等^[19]分析 5 656 个病例,认为双侧病灶是颈部中央区淋巴结转移的独立危险因素。本研究也提示多发病灶 PTMC 淋巴结转移率显著高于单发病灶 (53.64% vs 38.18%)。PTMC 病灶大小与淋巴结转移的关系较为明确,本研究大于 5 mm 的 PTMC 淋巴结转移率明显高于 5 mm 以下者 (48.92% vs 30.77%),与文献^[20]报道一致。有关 PTMC 病灶大小与淋巴结转移关系的分界值仍有争议,有 5、6、8.5 mm 不等^[21-22]。PTMC 被膜侵犯增加淋巴结转移的风险,本研究与多数研究^[20,23]一样,认为是独立危险因素。

本研究采用两步聚类分析的方法对 PTMC 患者进行临床亚型分类,从而推论中央区淋巴结转移的相关因素。这一统计方法采用的变量既可以是连续变量,也可以是分类变量,具有快速、智能、准确的优点,适用于大样本及多变量的研究^[24]。同时,两步聚类分析方法可预测每个变量在分类中的重要性,本研究结果显示,肿瘤累及甲状腺被膜、肿瘤多发对聚类结果影响最大,而患者性别和年龄对聚类结果影响最小。类别 3 组中患者中央区淋巴结转移率较其他两组明显升高,且类别 3 组中患者均存在甲状腺被膜受累和肿瘤多发,因此被膜受累和肿瘤多发是影响淋巴结转移的危险因素。再将这一推论进行验证,可见甲状腺被膜是否受累、肿瘤大小、肿瘤数量等因素是 PTMC 中央区淋巴结转移的影响因素,其中甲状腺被膜受累和多发肿瘤是更重要的预测因素。

4 参考文献

- [1] Roman B R, Morris L G, Davies L. The thyroid cancer epidemic, 2017 perspective[J]. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes*, 2017, 24(5): 332 - 336.
- [2] Weeks K S, Kahl A R, Lynch C F, et al. Racial/ethnic differences in thyroid cancer incidence in the United States, 2007 - 2014[J]. *Cancer*, 2018, 124(7): 1483 - 1491.
- [3] Chen W Q, Zheng R S, Baade P D, et al. Cancer statistics in China, 2015[J]. *CA Cancer J Clin*, 2016, 66(2): 115 - 132.
- [4] Lim H, Devesa S S, Sosa J A, et al. Trends in thyroid cancer incidence and mortality in the United States, 1974 - 2013[J]. *JAMA*, 2017, 317(13): 1338 - 1348.
- [5] 庄欢, 杨帆, 廉猛, 等. 甲状腺微小乳头状癌颈部中央区淋巴结转移的相关危险因素分析[J]. *国际耳鼻咽喉头颈外科杂志*, 2020, 44(1): 16 - 19.
- [6] Ahlqvist E, Storm P, Käräjämäki A, et al. Novel subgroups of adult-onset diabetes and their association with outcomes: a data-driven cluster analysis of six variables[J]. *Lancet Diabetes Endocrinol*, 2018, 6(5): 361 - 369.
- [7] Yu I C, Fang J T, Tsai Y F. Exploring demands of hemodialysis patients in Taiwan: a two-step cluster analysis[J]. *Plos One*, 2020, 15(2): e0228259.
- [8] Siddiqui S, White M G, Antic T, et al. Clinical and pathologic predictors of lymph node metastasis and recurrence in papillary thyroid microcarcinoma[J]. *Thyroid*, 2016, 26(6): 807 - 815.
- [9] Wang X, Tan J, Zheng W, et al. A retrospective study of the clinical features in papillary thyroid microcarcinoma depending on age[J]. *Nucl Med Commun*, 2018, 39(8): 713 - 719.
- [10] 姜雪, 黄学忠, 祖国, 等. 甲状腺微小乳头状癌 143 例肿瘤大小与超声图像特点关联研究[J]. *中华肿瘤防治杂志*, 2019, 26(6): 395 - 399.
- [11] 高培蓉, 张震. 超声联合 CT 诊断家族性甲状腺微小乳头状癌的价值[J]. *中国医科大学学报*, 2019, 48(5): 472 - 475.
- [12] 余小情, 丛阳, 唐蕾, 等. 术前超声漏诊甲状腺癌颈部淋巴结转移的原因分析[J]. *中国超声医学杂志*, 2017, 33(2): 101 - 103.
- [13] Jeon M J, Kim W G, Choi Y M, et al. Features predictive of distant metastasis in papillary thyroid microcarcinomas[J]. *Thyroid*, 2016, 26(1): 161 - 168.
- [14] 王亚军, 康骅, 赵菁, 等. 术中选择性淋巴结冷冻病理检查对甲状腺乳头状癌中央区淋巴结状态的预测作用[J]. *中国现代普通外科进展*, 2020, 23(3): 178 - 181.
- [15] 李维. 术中冰冻对甲状腺微小乳头状癌的病理诊断价值分析[J]. *中华肿瘤防治杂志*, 2018, 25(S1): 39 - 40.
- [16] Oh H S, Park S, Kim M, et al. Young age and male sex are predictors of large-volume central neck lymph node metastasis in clinical No papillary thyroid microcarcinomas[J]. *Thyroid*, 2017, 27(10): 1285 - 1290.
- [17] 王朝晖, 张悦嘉, 伏桂明, 等. 甲状腺微小乳头状癌中

- 中央区淋巴转移的危险因素分析[J]. 中华耳鼻咽喉头颈外科杂志, 2019, 54(1): 12-17.
- [18] Zheng W H, Wang K J, Wu J Z, et al. Multifocality is associated with central neck lymph node metastases in papillary thyroid microcarcinoma[J]. *Cancer Manag Res*, 2018, 10: 1527-1533.
- [19] Kim S K, Park I, Woo J W, et al. Predictive factors for lymph node metastasis in papillary thyroid microcarcinoma[J]. *Ann Surg Oncol*, 2016, 23(9): 2866-2873.
- [20] Cheng F, Chen Y Y, Zhu L, et al. Risk factors for cervical lymph node metastasis of papillary thyroid microcarcinoma: a single-center retrospective study[J]. *Int J Endocrinol*, 2019, 2019: 8579828.
- [21] Zheng X Q, Peng C, Gao M, et al. Risk factors for cervical lymph node metastasis in papillary thyroid microcarcinoma: a study of 1,587 patients[J]. *Cancer Biol Med*, 2019, 16(1): 121-130.
- [22] Luo Y, Zhao Y, Chen K, et al. Clinical analysis of cervical lymph node metastasis risk factors in patients with papillary thyroid microcarcinoma[J]. *J Endocrinol Invest*, 2019, 42(2): 227-236.
- [23] Siddiqui S, White M G, Antic T, et al. Clinical and pathologic predictors of lymph node metastasis and recurrence in papillary thyroid microcarcinoma[J]. *Thyroid*, 2016, 26(6): 807-815.
- [24] González-Manso A, Agut-Busquet E, Romaní J, et al. Hidradenitis suppurativa: proposal of classification in two endotypes with two-step cluster analysis[J]. *Dermatology*, 2021, 237(3): 365-371.

(收稿日期:2021-08-21)

编辑 孙超渊