“精准诊疗”管理甲状腺癌 DOI:10.13406/j.cnki.cyxb.003129

基于临床和超声特征预测甲状腺微小乳头状癌中央淋巴结转移的Nomogram

冯嘉伟,叶 晶,胡 俊,洪礼钊,刘胜勇,江 勇
（常州市第一人民医院/苏州大学附属第三医院甲状腺外科,常州 213000）

【摘 要】目的:中央区淋巴结的状态对于确定甲状腺微小乳头状癌(papillary thyroid microcarcinoma,PTMC)的手术策略至关重要。本研究旨在开发用于预测中央淋巴结转移(central lymph node metastases,CLNM)的Nomogram。**方法:**回顾性分析2019年7月至2020年11月在常州市第一人民医院行甲状腺切除和中央区淋巴结清扫的PTMC患者。将患者随机分为“建模组”和“验证组”。在建模组中行单变量和多变量分析以确定CLNM的危险因素。开发了用于预测CLNM的Nomogram,并对其进行了内部和外部验证。**结果:**Nomogram中纳入与CLNM相关的独立危险因素(性别、瘤体最大直径、病灶数目、纵横比、边缘)。校正曲线显示Nomogram与实际临床观察的CLNM具有较好的一致性。Nomogram在建模组和验证组中的曲线下面积分别为0.759和0.757。**结论:**Nomogram可以在术前客观量化CLNM的风险。临床医生可以用此来评估PTMC患者的淋巴结状态,并考虑对高危患者进行预防性中央区淋巴结清扫。

【关键词】甲状腺微小乳头状癌;中央淋巴结转移;中央区淋巴结清扫;Nomogram;手术
【中图分类号】R653 **【文献标志码】**A **【收稿日期】**2022-04-11

A Nomogram based on clinical and ultrasound characteristics to predict central lymph node metastases of papillary thyroid microcarcinoma

Feng Jiawei, Ye Jing, Hu Jun, Hong Lizhao, Liu Shengyong, Jiang Yong
(*Department of Thyroid Surgery, The Third Affiliated Hospital of Soochow University, The First People's Hospital of Changzhou*)

【Abstract】*Objective*: To develop a Nomogram for predicting central lymph node metastases (CLNM) for that the status of central lymph nodes is important for determining the surgical strategy of papillary thyroid microcarcinoma (PTMC). ***Methods*:** PTMC patients who underwent thyroidectomy and central neck dissection in The First People's Hospital of Changzhou from July 2019 to November 2020 were retrospectively retrieved. These patients were randomly divided into “modeling group” and “validation group”. Univariate and multivariate analyses were performed in the modeling group to determine the risk factors for CLNM. The Nomogram used to predict CLNM was developed and verified internally and externally. ***Results*:** Independent risk factors related to CLNM (gender, maximum tumor diameter, number of lesions, aspect ratio, and margin) were included in the Nomogram. The calibration curve showed that the Nomogram was in good agreement with the CLNM prediction of actual clinical observation. The area under the curve of the Nomogram in the modeling group and the verification group were 0.759 and 0.757, respectively. ***Conclusion*:** The Nomogram can objectively quantify the possibility of CLNM before surgery. Clinicians can use this model to assess the lymph node status of patients with PTMC and consider prophylactic central neck dissection in high-risk patients.

【Key words】papillary thyroid microcarcinoma; central lymph node metastasis; central neck dissection; Nomogram; surgery

随着颈部高分辨率超声的广泛普及和使用,甲状腺癌的发病率呈逐步上升趋势。甲状腺乳头状癌(papillary thyroid carcinoma,PTC)作为甲状腺癌中最常见的一种病理分型,其增长速度尤为迅速。据报道,PTC占甲状腺癌的80%~85%。世界卫生组织

作者介绍:冯嘉伟,Email:2236305087@qq.com,研究方向:甲状腺癌。
通信作者:江 勇,Email:yjiang8888@hotmail.com。
优先出版:https://kns.cnki.net/kcms/detail/50.1046.R.20221114.1116.024.html(2022-11-15)

将最大直径≤10 mm的乳头状癌定义为甲状腺微小乳头状癌（papillary thyroid microcarcinoma，PTMC）。尽管PTMC患者的预后总体良好，但在12%~64%的患者中会出现中央区淋巴结转移（central lymph node metastases，CLNM）[1-3]。CLNM被认为是与局部复发或影响生存的不良预后因素[4-5]。

由于影像技术的限制，术前对CLNM的检出率相对较低。超声对CLNM的诊断敏感性仅为51%~58.3%，而假阴性率高达44.6%[6-7]。目前，对于临床淋巴结阴性的PTMC患者是否应该行预防性中央区淋巴结清扫尚存在一定争议[8-9]。在这种情况下，开发一种术前可以量化CLNM风险的无创工具有助于为PTMC患者提供最佳手术方式。

与以往仅确定CLNM危险因素的研究不同，本研究通过纳入术前超声及临床特征来开发和验证Nomogram。通过这种准确且易于使用的Nomogram，可以在术前量化PTMC患者CLNM的风险，从而选择最佳手术方式。

1 资料与方法

1.1 临床资料

该研究获得常州市第一人民医院伦理委员会批准。回顾性分析2019年7月至2020年11月在常州市第一人民医院甲状腺外科接受手术治疗的PTC患者。纳入标准：①病理诊断符合PTC；②术前超声检查肿瘤最大直径≤1.0 cm；③临床资料完整；④在本院行初次甲状腺手术；⑤手术方式为甲状腺癌根治术；⑥无远处转移；⑦无颈部放射病史或家族性甲状腺癌病史。根据上述标准，765名PTMC患者入选本研究。

1.2 术前检查和手术方式

当患者发现甲状腺结节后，对其进行全面检查。除了常规测量甲状腺激素水平外，颈部超声还用于评估原发病变灶和颈部淋巴结状况。对可疑的甲状腺结节，在手术前常规进行超声引导下细针穿刺活检以确认组织病理类型。同时还进行BRAF V600E突变检测用于诊断PTC。本研究收集以下超声特征[10]：形态（纵切面的高度除以宽度，即纵横比），肿瘤部位（上极、中极和下极），内部结构（囊状或海绵状、囊状和实性混合、实性），回声性（无回声、高回声或等回声、低回声、极低回声），边缘（光滑、分叶状或不规则、包膜外侵），钙化类型（无钙化、粗大钙化、边缘钙化、微钙化）。如果颈部淋巴结具有以下特征之一，则认为是超声下的可疑淋巴结：高回声改变、圆形或坏死、淋巴门缺失、微钙化及边缘型血流[8]。当患者首次入院后，记录患者的临床数据，包括身高和体质量。体质指数（body mass index，BMI）计算为体质量（kg）除以身高（m）的平方。并且将入组的PTMC患者分为非肥胖（BMI<24 kg/m^2）、超重（24 kg/m^2 ≤ BMI<28 kg/m^2）肥胖（BMI ≥28 kg/m^2）3组。如果患者有以下任何一个因素（肿瘤位于甲状腺峡部、双侧多灶性），他们将接受甲状腺全切术+双侧中央区淋巴结清扫。否则，患者只会接受甲状腺腺叶切除术+患侧中央区淋巴结清扫[8]。甲状腺全切术是指切除两侧腺叶、峡部和锥体叶。甲状腺腺叶切除术是指切除患侧的腺叶，包括峡部和锥状叶。患侧中央区淋巴结清扫包括切除喉前、气管前和同侧气管旁淋巴结，而双侧中央区淋巴结清扫包括切除喉前、气管前和双侧气管旁淋巴结。所有标本均送至病理科进行石蜡固定和组织学分析。

1.3 术后病理

所有病理标本均由2名或以上有经验的病理医生进行显微镜检查和交叉检查。PTMC定义为PTC最大直径≤1.0 cm。甲状腺内的2个或多个PTMC病灶被定义为多灶癌。在多灶癌中，最大肿瘤病灶的直径作为原发肿瘤大小。当患者有多灶性病变时，肿瘤的位置由最大的病灶确定。当最大病灶占据相邻2个部位时，肿瘤位置由占肿瘤体积2/3以上的部分确定。为了避免选择偏倚，患者若满足以下3点中任意一点，则认为该患者合并有慢性淋巴细胞性甲状腺炎：①血清甲状腺过氧化物酶抗体水平升高（>50 IU/mL）；②超声上弥漫性异质性改变；③组织病理学上的弥漫性淋巴细胞性甲状腺炎[11]。

1.4 统计学处理

所有统计分析均使用SPSS 25.0软件（Chicago，IL，USA）和R软件3.5.3版（The R Foundation for Statistical Computing）。连续变量以均值±标准差（$\bar{x} \pm s$）表示，分类变量以数字和百分比表示。将患者随机分为“建模组”和“验证组”。t检验、Pearson卡方检验或Fisher确切概率法用于比较这2组的基线特征。将单变量分析中P<0.05的变量纳入多变量分析，进行逻辑回归分析以评估PTMC患者CLNM的危险因素。结果以比值比（odds ratio，OR）和95%置信区间（confidence interval，CI）表示。然后使用多变量分析中P<0.05的变量来构建风险预测模型——Nomogram。在R软件中，使用受试者工作特征（receiver operating characteristic，ROC）曲线测试预测模型的判别力。采用Bootstrap自抽样法校准Nomogram。此外，根据Nomogram将CLNM的可能性量化为风险评分，并通过计算出的CLNM风险评分将每个患者分为不同亚组。

2 结 果

2.1 PTMC 患者的临床病理特征

在纳入的 765 名 PTMC 患者中，有 169 名（22.1%）男性和 596 名（77.9%）女性。诊断时的平均年龄为（43.5 ± 12.0）岁（范围为 21~82 岁），其中年龄≥55 岁的有 129 例（16.9%）；年龄<55 岁的有 636 例（83.1%）。平均 BMI 为（24.0 ± 3.8）kg/m^2。超重患者共有 254 例（33.2%），肥胖患者共有 87 例（11.4%）。共有 604 名患者（79.0%）存在 BRAF V600E 突变，239 名患者（30.9%）合并有慢性淋巴细胞性甲状腺炎。肿瘤的平均大小为（0.74 ± 0.24）cm（范围为 0.11~1.00 cm），其中 218 名患者（28.5%）瘤体直径≤0.50 cm；547 名患者（71.5%）瘤体直径>0.50 cm。545 名（71.2%）患者为单发病灶，131 名（17.1%）有 2 个病灶，89 名（11.6%）有 3 个或 3 个以上病灶。291 例（38.0%）患者检出肿瘤位于甲状腺上极，474 例（62.0%）检出肿瘤位于甲状腺中/下极（表 1）。超声对肿瘤的详细描述见表 2。术前超声怀疑 CLNM 患者有 161 例（21.0%）。296 例患者（38.7%）经病理证实为存在 CLNM。中央区平均清扫的淋巴结数目为（7.6 ± 4.9）个（范围为 2~21 个）；转移淋巴结平均数目为（2.2 ± 1.1）个（范围为 0~9 个）。

建模组中有 573 名患者，验证组中有 192 名患者。建模组和验证组在 PTMC 的临床病理学特征和超声特征方面没有明显差异（P>0.05），这表明将它们分为建模和验证队列是合理的。

2.2 PTMC 中 CLNM 的影响因素分析

在单变量分析中，CLNM 与性别、瘤体最大直径、病灶数目、纵横比、边缘、钙化强回声显著相关（P<0.05）；而其他的变量（年龄、BMI、BRAF V600E、慢性淋巴细胞性甲状腺炎等）则未发现与 CLNM 之间存在明显关联（P>0.05），详见表 3。

进一步进行 logistic 多变量分析以筛选出与 CLNM 相关的变量。多变量分析显示男性、瘤体最大直径>0.50 cm、2 个肿瘤病灶、3 个或更多肿瘤病灶、纵横比≥1、瘤体边缘分叶状/不规则状、包膜外侵是 CLNM 的独立危险因素（P<0.05），详

表 1 甲状腺微小乳头状癌患者的基本临床病理特征（n,%;$\bar{x} \pm s$）

临床病理特征	建模组（n=573）	验证组（n=192）	t/χ^2值	P值
性别（男）	129（22.5）	40（20.8）	0.236	0.627
年龄<55 岁人数	478（83.4）	158（82.3）	0.131	0.718
年龄/岁	43.5 ± 11.9	43.7 ± 12.2	−0.259	0.796
肥胖	69（12.0）	18（9.4）	1.175	0.556
BMI/（kg·m^{-2}）	24.1 ± 4.0	23.9 ± 3.4	0.837	0.403
糖尿病	40（7.0）	13（6.8）	0.010	0.921
BRAF V600E 突变	453（79.1）	151（78.6）	0.015	0.904
慢性淋巴细胞性甲状腺炎	179（31.2）	60（31.3）	0.000	0.998
瘤体最大直径>0.50 cm	414（72.3）	133（69.3）	0.627	0.428
瘤体最大直径/cm	0.75 ± 0.29	0.73 ± 0.21	0.672	0.527
病灶数目（≥3 个）	68（11.9）	21（10.9）	0.983	0.612
瘤体位置（中极/下极）	359（62.7）	115（59.9）	0.464	0.496
中央区淋巴结转移（是）	230（40.1）	66（34.4）	2.105	0.156
中央区清扫淋巴结数目	7.6 ± 4.9	7.5 ± 4.9	0.322	0.747
中央区转移淋巴结数目	2.3 ± 1.3	2.0 ± 1.0	1.488	0.137

表 2 甲状腺微小乳头状癌患者的超声特征（n,%）

超声特征	建模组（n=573）	验证组（n=192）	χ^2值	P值
结节内部结构（实性）	565（98.6）	191（99.5）	1.371	0.504
回声（低回声）	537（93.7）	181（94.3）	0.628	0.890
形态（纵横比≥1）	179（31.2）	54（28.1）	0.658	0.417
边缘（包膜外侵）	17（3.0）	3（1.6）	1.259	0.533
钙化类型（微钙化）	302（52.7）	94（49.0）	2.501	0.475
超声所报淋巴结状况（怀疑）	124（21.6）	37（19.3）	0.486	0.486

见表3。

2.3 建立预测 PTMC 患者 CLNM 的 Nomogram

所有在多因素分析中具有统计学差异的危险因素都包含在 Nomogram 中，这将有助于预测 PTMC 患者 CLNM 的风险（图 1）。根据 CLNM 的回归系数，将每个变量按比例分配为 Nomogram 中 0~100 范围内的点。Nomogram 中瘤体最大直径是评分的最大贡献因素，高达 100 分。通过将所有变量的得分相加，得到患者 CLNM 总得分，这样就可以确定患者所对应的 CLNM 概率。

2.4 Nomogram 的验证

首先，对建模组和验证组中的 Nomogram 进行 ROC 曲线分析来评估模型的区分度。建模组和验证组的曲线下面积分别为 0.759 和 0.757（图 2A、B）。术前超声预测 CLNM 的曲线下面积仅为 0.548（图 2C），远小于 Nomogram（P<0.05）。

表3 建模组中甲状腺微小乳头状癌中央区淋巴结转移的单因素及多因素分析（n,%）

临床病理特征	单因素分析				多因素分析		
	淋巴结转移（n=230）	淋巴结不转移（n=343）	χ^2值	P值	OR值（95%CI）	P值	得分
性别（男）	79（34.3）	50（14.6）	30.849	<0.001	3.238（2.060~5.088）	<0.001	82
年龄<55 岁	191（83.0）	287（83.7）	0.040	0.842			
肥胖	25（10.9）	44（12.8）	3.541	0.170			
糖尿病	14（6.1）	26（7.6）	0.473	0.492			
BRAF V600E 突变	178（77.4）	275（80.2）	0.644	0.422			
慢性淋巴细胞性甲状腺炎	66（28.7）	113（32.9）	1.157	0.282			
瘤体最大直径>0.5 cm	201（87.4）	213（62.1）	43.929	<0.001	4.068（2.519~6.569）	<0.001	100
病灶数目							
2	59（25.7）	43（12.5）			2.677（1.638~4.736）	<0.001	44
≥3	39（17.0）	29（8.5）	30.838	<0.001	2.890（1.628~5.130）	<0.001	89
瘤体位置（中极/下极）	151（65.7）	208（60.6）	1.477	0.224			
结节构成（实性）	228（99.1）	337（98.3）	1.444	0.486			
回声（低回声）	214（93.0）	323（94.2）	2.408	0.492			
形态（纵横比≥1）	87（37.8）	92（26.8）	7.761	0.005	1.542（1.035~2.295）	0.033	28
边缘							
分叶状/不规则状	84（36.5）	77（22.4）			2.007（1.323~3.044）	0.001	55
包膜外侵	11（4.8）	6（1.7）	19.818	<0.001	5.644（1.679~18.973）	0.005	82
钙化强回声							
粗大钙化	9（3.9）	22（6.4）			0.679（0.266~1.733）	0.419	
边缘钙化	1（0.4）	3（0.9）			0.568（0.053~6.088）	0.640	
微钙化	151（65.7）	151（44.0）	26.193	<0.001	1.724（1.131~2.627）	0.101	

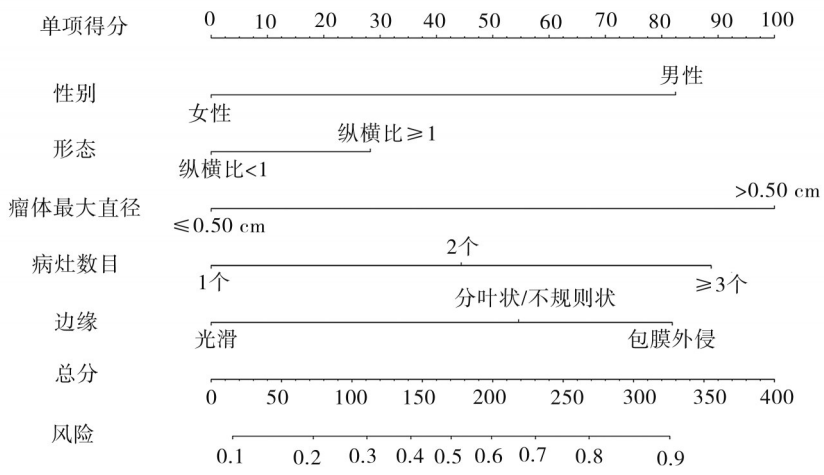
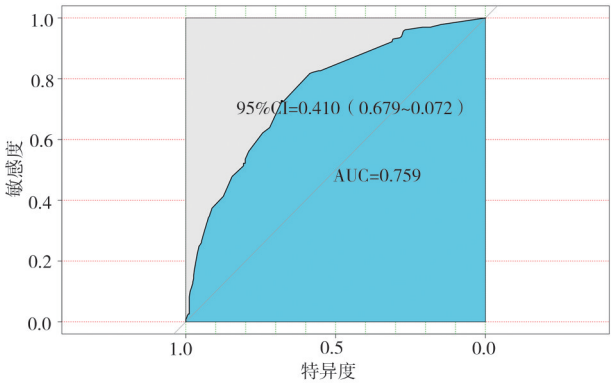
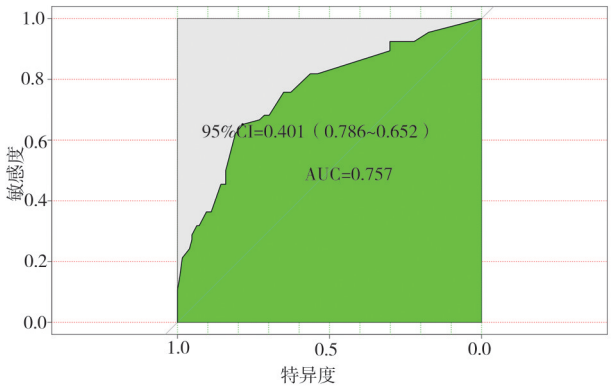


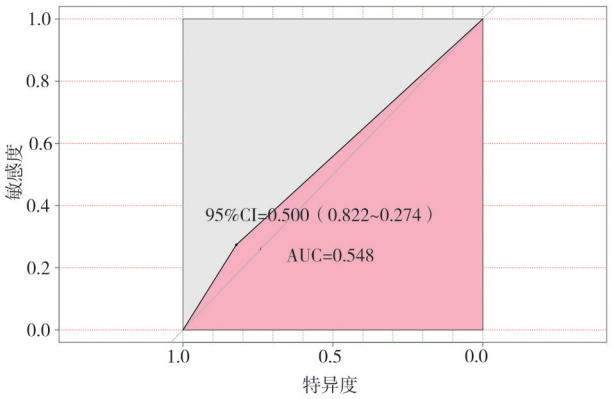
图1 预测 PTMC 患者 CLNM 发生风险的 Nomogram



A. 建模组ROC曲线



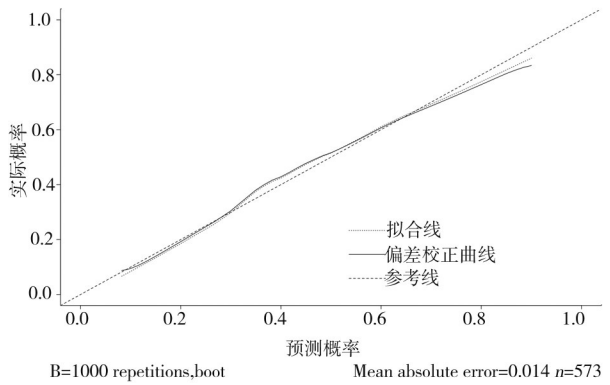
B. 验证组ROC曲线



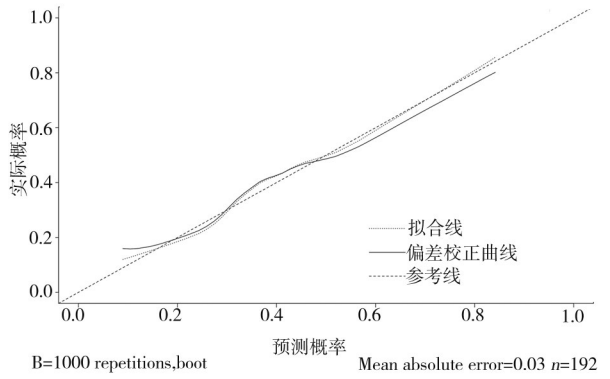
C. 术前超声ROC曲线

图2　ROC曲线

使用Bootstrap自抽样法，对建立的Nomogram进行内部和外部验证来评估模型的精确度。校正曲线显示预测曲线和实际观察曲线基本吻合，说明模型具有良好的预测精确度（图3A、B）。



A. 建模组校准曲线



B. 验证组校准曲线

图3　基于Bootstrap自抽样法的校准曲线

2.5　基于Nomogram的CLNM风险分层

Nomogram包含的每个变量都有其对应的风险点，并且所有患者计算的总风险评分可以定量预测各自的CLNM风险。因此，通过使用递归分区确定了4个截断值（70、140、200、270）。如表4所示，分成以下5个亚组：极低危组（Nomogram评分≤70的患者）；低危组（70<评分≤140）；中危组（140<评分≤200）；高危组（200<评分≤270）；极高危组（评分>270）。在建模组中，极低、低、中、高危、极高危组的CLNM发生率分别为8.9%、27.9%、52.2%、72.2%和82.1%（P<0.05）。在验证组中，极低、低、中、高危、极高危组的CLNM发生率分别为11.1%、23.5%、48.0%、65.2%和100.0%（P<0.05）。

表4　基于列线图模型的甲状腺微小乳头状癌患者中央区淋巴结转移的危险分层（n，%）

列线图	极低危组	低危组	中危组	高危组	极高危组	总数	χ^2值	P值
建模组								
无淋巴结转移	92(91.1)	147(72.1)	77(47.8)	22(27.8)	5(17.9)	343(59.9)		
有淋巴结转移	9(8.9)	57(27.9)	84(52.2)	57(72.2)	23(82.1)	230(40.1)	117.584	<0.001
验证组								
无淋巴结转移	40(88.9)	52(76.5)	26(52.0)	8(34.8)	0(0.0)	126(65.6)		
有淋巴结转移	5(11.1)	16(23.5)	24(48.0)	15(65.2)	6(100.0)	66(34.4)	42.550	<0.001

3 讨 论

大多数 PTMC 患者具有较好的预后，但是一些 PTMC 患者可能会因为出现 CLNM 而影响预后[4-5]。颈部高分辨率的超声仍然是术前检测患者颈部区域是否出现转移性淋巴结的最常用手段。但是，即便是高分辨率的超声，对于检测颈部区域转移性淋巴结的灵敏度相对较低。据报道，临床淋巴结阴性患者经术后组织病理学检查发现 CLNM 概率高达 31%~60.9%[12-13]。考虑淋巴结阳性率较高，有学者建议常规的预防性中央区淋巴结清扫不仅可以消除潜在的复发病灶，还能提高肿瘤分期的准确度[14]。考虑预防性中央区淋巴结清扫的潜在并发症，如永久性甲状旁腺功能减退、喉返神经损伤等，反对者认为预防性中央区淋巴结清扫获益较低[15-16]。因此，是否需要常规进行中央区淋巴结清扫需权衡利弊。

本研究中 CLNM 的发生率为 38.7%，与之前研究报道的 24%~58% 相一致[17-18]。本研究的目标是开发一个 Nomogram，使它可以作为一种新的工具来量化 PTMC 患者出现 CLNM 的概率。尽管之前的一些研究也尝试开发列线图来预测 PTC 患者的 CLNM，但存在一些局限性。Thompson AM 等[19]建立了一个具有良好辨别力的 Nomogram（曲线下面积为 0.764），但该 Nomogram 中仅考虑了 4 个变量，限制了在临床指导中的价值。并且这些结果在外部验证中不可重复（曲线下面积为 0.615）。Wang YJ 等[20]纳入大样本量的 PTMC 患者，建立的 Nomogram 曲线下面积并不高，仅为 0.711。本研究不仅评估了大量 PTMC 患者来建立 Nomogram，还对其进行了内部和外部验证，取得了良好辨别力。

本研究结果显示，性别、瘤体最大直径、病灶数目、纵横比、边缘是在 PTMC 者中与 CLNM 有关的独立危险因素。许多与 CLNM 相关的临床病理因素之前已有报道，包括性别[21]、肿瘤大小[22]、包膜外侵[23]和病灶数量[24]等。尽管女性 PTMC 的发病率明显高于男性（比例高达 3.7∶1），但男性 CLNM 发生率明显高于女性[21]。多灶性与 CLNM 之间的关系仍然存在争议[25]。本研究不局限于研究孤立性和多灶性肿瘤之间的差异，进一步研究肿瘤病灶数量与 CLNM 之间的关系后发现，CLNM 的比例随着病灶数量的增加而增高，这与 Qu N 等[24]的研究相一致。众所周知，较大的肿瘤直径与 PTMC 中侵袭性增高相关。有趣的是，肿瘤大小是 Nomogram 中得分的最大贡献者。包膜外侵一直被认为是肿瘤进展的标志。考虑 Nomogram 的术前指导作用，本研究采用术前超声诊断的包膜外侵而非病理性包膜外侵。据报道，超声诊断包膜外侵的灵敏度可达 80%[26]。此外，当超声和磁共振成像结合时，术前预测包膜外侵的诊断价值将大大提高。由于本研究是一项回顾性研究，因此并未对所有患者进行磁共振成像检查。但研究发现除包膜外侵外，分叶状或不规则边缘、肿瘤垂直位生长也是 CLNM 的独立危险因素。

将超声特征和临床特征纳入 Nomogram 中，有助于术前对 PTMC 患者出现 CLNM 进行个体化预测。与术前超声相比，Nomogram 显示出优于术前超声的优势。除预测 CLNM 外，Nomogram 还可用于指导外科医生对患者进行风险分层，从而避免不必要的手术。基于 Nomogram 提出了风险分层方案，并将 PTMC 患者分为 5 个量化的风险分层。对于不同风险等级的患者，可以提供不同的治疗方案。例如，对于极低危或低危的患者，可以考虑避免进行预防性中央区淋巴结清扫，从而减少手术并发症；对于中危患者，术前应详细评估中央区淋巴结状况，必要时考虑进行预防性中央区淋巴结清扫；对于高危和极高危患者，强烈建议进行预防性中央区淋巴结清扫以降低复发风险。此外，对于术后偶然发现的 PTMC 患者，Nomogram 有助于评估残留的淋巴结状况，对是否进行二次手术提供决策依据。

尽管取得了一些令人鼓舞的结果，但这项研究仍然存在一些局限性。首先，本研究是一项回顾性研究。与前瞻性研究相比，回顾性研究往往存在较多的误差和偏倚。例如，用于评估 PTMC 的超声标准存在主观性。经验不足的超声医师可能会产生一些偏差。此外，该模型还可以通过添加更多有用的技术参数来改进，如弹性成像等。其次，Nomogram 的验证可能会受机构诊断模式的影响。因此，在前瞻性多中心机构中进行严格的外部验证，以获得更客观的结论。此外，不同的外科医生参与了手术，术后结果如转移淋巴结数量可能会受外科医生特定因素的影响。

总之，本研究发现 CLNM 与性别、瘤体最大直径、病灶数目、纵横比、边缘独立相关。通过构建 Nomogram，将 PTMC 患者分为具有不同 CLNM 风险水平的 5 组。临床医生可以使用此 Nomogram 来评估 PTMC 患者的淋巴结转移风险，并考虑对高危和极高危患者进行预防性中央区淋巴结清扫。

参 考 文 献

[1] Lee KJ, Cho YJ, Kim SJ, et al. Analysis of the clinicopathologic features of papillary thyroid microcarcinoma based on 7 mm tumor size [J]. World J Surg, 2011, 35(2): 318-323.

[2] Hay ID, Hutchinson ME, Gonzalez-Losada T, et al. Papillary thyroid microcarcinoma: a study of 900 cases observed in a 60-year period [J]. Surgery, 2008, 144(6): 980-988.

[3] Chow SM, Law SCK, Chan JKC, et al. Papillary microcarcinoma of the thyroid? Prognostic significance of lymph node metastasis and multifocality[J]. Cancer, 2003, 98(1): 31-40.

[4] Lee J, Song Y, Soh EY. Central lymph node metastasis is an important prognostic factor in patients with papillary thyroid microcarcinoma [J]. J Korean Med Sci, 2014, 29(1): 48-52.

[5] Beasley NJP, Lee J, Eski S, et al. Impact of nodal metastases on prognosis in patients with well-differentiated thyroid cancer[J]. Arch Otolaryngol Head Neck Surg, 2002, 128(7): 825-828.

[6] Kim E, Park JS, Son KR, et al. Preoperative diagnosis of cervical metastatic lymph nodes in papillary thyroid carcinoma: comparison of ultrasound, computed tomography, and combined ultrasound with computed tomography[J]. Thyroid, 2008, 18(4): 411-418.

[7] Guidoccio F, Grosso M, Orsini F, et al. Thyroid ultrasound and other imaging procedures in the pediatric age[J]. Curr Pediatr Rev, 2016, 12(4): 253-264.

[8] Haugen BR, Alexander EK, Bible KC, 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.

[9] 高 明, 葛明华, 嵇庆海, 等. 甲状腺微小乳头状癌诊断与治疗中国专家共识(2016版)[J]. 中国肿瘤临床, 2016, 43(10): 405-411.
Gao M, Ge MH, Ji QH, et al. Chinese expert consensus on diagnosis and treatment of papillary thyroid carcinoma (2016 edition) [J]. Chin J Clin Oncol, 2016, 43(10): 405-411.

[10] 张 波, 徐景竹, 吴 琼. 2015年美国甲状腺学会《成人甲状腺结节与分化型甲状腺癌诊治指南》解读: 超声部分[J]. 中国癌症杂志, 2016, 26(1): 19-24.
Zhang B, Xu JZ, Wu Q. The interpretation of 2015 American Thyroid Association Management Guidelines for adult patients with thyroid nodules and differentiated thyroid cancer: ultrasound part[J]. China Oncol, 2016, 26(1): 19-24.

[11] Grani G, Carbotta G, Nesca A, et al. A comprehensive score to diagnose Hashimoto's thyroiditis: a proposal[J]. Endocrine, 2015, 49(2): 361-365.

[12] 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.

[13] Lim YC, Choi EC, Yoon YH, et al. Central lymph node metastases in unilateral papillary thyroid microcarcinoma[J]. Br J Surg, 2009, 96(3): 253-257.

[14] Moo TA, McGill J, Allendorf J, et al. Impact of prophylactic central neck lymph node dissection on early recurrence in papillary thyroid carcinoma[J]. World J Surg, 2010, 34(6): 1187-1191.

[15] Chen L, Wu YH, Lee CH, et al. Prophylactic central neck dissection for papillary thyroid carcinoma with clinically uninvolved central neck lymph nodes: a systematic review and Meta-analysis[J]. World J Surg, 2018, 42(9): 2846-2857.

[16] Sancho JJ, Jay Lennard TW, Paunovic I, et al. Prophylactic central neck disection in papillary thyroid cancer: a consensus report of the European Society of Endocrine Surgeons (ESES) [J]. Langenbecks Arch Surg, 2014, 399(2): 155-163.

[17] Usluogullari CA, Onal ED, Ozdemir E, et al. A retrospective analysis of prognostic factors predictive of lymph node metastasis and recurrence in thyroid papillary microcarcinoma[J]. Minerva Endocrinol, 2015, 40(1): 15-22.

[18] Lee KE, Chung IY, Kang E, et al. Ipsilateral and contralateral central lymph node metastasis in papillary thyroid cancer: patterns and predictive factors of nodal metastasis[J]. Head Neck, 2013, 35(5): 672-676.

[19] Thompson AM, Turner RM, Hayen A, et al. A preoperative nomogram for the prediction of ipsilateral central compartment lymph node metastases in papillary thyroid cancer[J]. Thyroid, 2014, 24(4): 675-682.

[20] Wang YJ, Guan Q, Xiang J. Nomogram for predicting central lymph node metastasis in papillary thyroid microcarcinoma: a retrospective cohort study of 8668 patients[J]. Int J Surg, 2018, 55: 98-102.

[21] Jeon MJ, Chung MS, Kwon H, et al. Features of papillary thyroid microcarcinoma associated with lateral cervical lymph node metastasis [J]. Clin Endocrinol (Oxf), 2017, 86(6): 845-851.

[22] Chang YW, Kim HS, Kim HY, et al. Should central lymph node dissection be considered for all papillary thyroid microcarcinoma? [J]. Asian J Surg, 2016, 39(4): 197-201.

[23] Mercante G, Frasoldati A, Pedroni C, et al. Prognostic factors affecting neck lymph node recurrence and distant metastasis in papillary microcarcinoma of the thyroid: results of a study in 445 patients[J]. Thyroid, 2009, 19(7): 707-716.

[24] Qu N, Zhang L, Ji QH, et al. Number of tumor foci predicts prognosis in papillary thyroid cancer[J]. BMC Cancer, 2014, 14: 914.

[25] Iacobone M, Jansson S, Barczyński 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.

[26] Kim H, Kim JA, Son EJ, et al. Preoperative prediction of the extrathyroidal extension of papillary thyroid carcinoma with ultrasonography versus MRI: a retrospective cohort study[J]. Int J Surg, 2014, 12(5): 544-548.

（责任编辑：唐秋姗）