

甲状腺乳头状癌颈部淋巴结转移的临床评估进展

吕春艳¹, 廖曼各¹, 张丽林¹, 孙玮笛¹, 任艳鑫², 李晓江²

(1.昆明医科大学, 云南 昆明 650500; 2. 云南省肿瘤医院, 云南 昆明 650118)

摘要:甲状腺乳头状癌(papillary thyroid carcinoma, PTC)是甲状腺癌最常见的组织学分型, 预后极好, 但常发生区域淋巴结转移, 如何早期发现隐匿性淋巴结转移是临床工作的一大重点及难点。PTC 治疗以手术为主, 但对 cN₀ 期(临床无淋巴结转移的确切证据)患者预防性清扫中央区及侧颈部淋巴结的争议较大。全文就 PTC 淋巴结转移的术前、术中评估和危险因素构成的临床评估进展作一综述。

关键词:甲状腺乳头状癌; 隐匿性淋巴结转移; 术前评估; 前哨淋巴结活检; 危险因素

中图分类号: R736.1 **文献标识码:** A **文章编号:** 1671-170X(2018)04-0297-06

doi: 10.11735/j.issn.1671-170X.2018.04.B002

Progress of Clinical Evaluation of Cervical Lymph Node Metastasis in Thyroid Papillary Carcinoma

LYU Chun-yan, LIAO Man-ge, ZHANG Li-lin, et al.

(Kunming Medical University, Kunming 650500, China)

Abstract: Papillary thyroid carcinoma is the most common histological type of thyroid cancer, and the prognosis is excellent. But regional lymph node metastasis often occurs, and early detection of occult lymph node metastasis is a great emphasis and difficulty in clinical work. The treatment of PTC is given priority to surgery, but precautionary cleaning of central and lateral cervical lymph nodes in patients with cN₀ (the exact evidence of no lymph node metastasis) is more controversial. This paper reviews the progress of clinical assessment of PTC lymph node metastasis in preoperative, intraoperative assessment and risk factors.

Subject words: papillary thyroid carcinoma; occult lymph node metastasis; preoperative evaluation; sentinel lymph node biopsy; risk factors

随着早期筛查的普及和对微小肿瘤检测水平的提高, 甲状腺癌的发病率不断上升。我国甲状腺癌的发病率约为 10.58/10 万, 居女性恶性肿瘤的第 5 位^[1]。甲状腺乳头状癌(PTC)占甲状腺癌的 80%, 10 年生存率超过 91%。但是原发病灶早期可经腺内淋巴管扩散至腺体的其他部位和颈部淋巴结, 被称为嗜淋巴细胞型癌症^[2]。尽管 PTC 是惰性肿瘤, 但是仍有 2.2%~20.6% 的患者术后复发, 肿瘤直径>10mm 的患者 11.4% 复发, 7.6% 死于甲状腺癌^[3]。淋巴结转移是复发和预后差的重要危险因素, 本文就其术前、术中评估和相关危险因素作一综述。

基金项目: 国家自然科学基金资助项目(81260312); 昆医联合专项(2014FZ037)

通讯作者: 李晓江, 科主任, 主任医师, 教授, 硕士; 云南省肿瘤医院头颈外科, 云南省昆明市西山区昆州路 519 号(650118); E-mail: wingman11@163.com

收稿日期: 2017-08-31; **修回日期:** 2017-10-29

1 PTC 转移淋巴结的术前评估

1.1 B 超、增强 CT 和 MRI

B 超和增强 CT 是目前最常用的影像学技术, PTC 淋巴结转移的诊断首选超声检查, 具有方便快捷、经济直观、无辐射和非侵入等优点。Kwak 等^[4]采用 TI-RADS 分类超声下甲状腺结节可疑恶性特征的数目, 从癌结节形态学、彩色血流信号、组织血流灌注及生物学特性等方面预测淋巴结转移的发生, 有助于发现有转移风险的人群。诊断特征有: (1) 淋巴结内不均匀高回声; (2) 囊性改变; (3) “细沙粒样”钙化; (4) 无淋巴门; (5) 异常的血流供给; (6) 形态呈球形或类球形。Liu 等^[5]发现回声性脂肪门消失对诊断淋巴结转移也有较高的准确性和特异度。超声检

查的敏感度为 41.3%, 特异性为 97.4%^[6], 易受医生的技术水平、检查设备和周围组织的影响, 术前超声仅能分辨 20%~30% 的可疑淋巴结^[7]。

CT 诊断的影像学特征为: (1) 细颗粒状、斑块状钙化; (2) 囊性变, 壁内见明显强化的乳头状结节; (3) 转移的淋巴结应具备甲状腺组织血供丰富和吸碘特性, 增强后明显强化; (4) 最小径 $\geq 5\text{mm}$ 或气管食管沟 $\geq 3\text{mm}$ 的淋巴结。颈部解剖结构复杂, 淋巴结分布广。CT 扫描范围广, 能完整显示颈部淋巴结和发现肺转移灶。缺点有: (1) 造影剂中含大量碘, 可影响放射性碘全身扫描和 ^{131}I 治疗的效果, 因此很多时候不建议使用造影剂; (2) 价格相对昂贵; (3) 有放射线辐射。CT 敏感度为 36.6%, 特异性为 83.0%, 可见淋巴结的评估超声优于 CT^[8]。

MRI 诊断淋巴结转移的特征与 CT 相似, 优势在于无辐射和能清晰显示解剖结构、淋巴结的位置及大小, 但不能准确判断良恶性, 且幽闭恐惧症或体内有金属的患者禁忌行 MRI 检查。MRI 特异性高, 敏感度低, 在诊断中有一定局限性^[9], 当转移性淋巴结伴坏死时 MRI 优于 CT 和 B 超, 敏感度为 93%, 特异性为 89%^[10]。

1.2 ^{131}I 显像和 PET/CT

正常甲状腺组织摄取 ^{131}I 能力通常高于甲状腺癌的原发灶和转移灶, ^{131}I 显像广泛运用于 PTC 的评估和监测, 但是其在术前不能准确判断吸碘病灶为淋巴结转移还是甲状腺组织, 不用于术前评估。

糖类是大多数细胞的重要能量来源, 肿瘤组织多代谢旺盛, 需要更多的糖。PET 是把少量的放射性物质标记到葡萄糖上, 将标记好的葡萄糖注入受检者的血液中, 利用仪器获取葡萄糖所在部位的图像。PET/CT 是 PET 和 CT 扫描仪的一体化结合, 使两种图像的重合更加清晰。优点有: (1) 能发现 B 超、CT 和 MRI 不能发现的肿瘤灶和转移灶; (2) 全身扫描, 能更好地显示结构和代谢之间的关系; (3) 辐射量低。PET/CT 特异性为 96.2%, 有助于排除阴性病灶, 但敏感度仅为 30.4%^[6], 目前较少用于术前淋巴结的评估。

1.3 FNAC 和 FNA-Tg 检测

淋巴结转移的术前诊断通常用细针吸取细胞学 (fine needle aspiration cytology, FNAC) 来证实, 敏感性为 57.4%^[11], 当转移合并囊性变时常出现假阴性。

甲状腺球蛋白 (Tg) 是甲状腺滤泡细胞内的一组功能性糖蛋白复合物, 作为 PTC 的肿瘤标志物之一。细针活检抽吸液的 Tg 测定 (FNA-Tg) 的敏感性为 76.6%^[11], 高浓度的 FNA-Tg 为 PTC 转移所特有, 能提高诊断的准确性^[12]。FNAC 反映病变是否有恶性细胞, FNA-Tg 则反映是否含甲状腺组织, 两者相互补充, 联合检测能提高术前淋巴结诊断的精准度, 敏感性达 93.6%^[11]。

1.4 一步核酸扩增

一步核酸扩增 (one-step nucleic acid amplification, OSNA) 是一种量化细胞角蛋白 19 (CK19), 指导 RNA 复制的聚合酶链技术。对前哨或可疑淋巴结的评估有很大作用, 敏感性波动于 0.81~0.95, 特异度约 0.87~0.98^[13], 其敏感性和特异度高, 是目前评估淋巴结转移较为可靠的方法。

2 PTC 转移淋巴结的术中评估

临床体检和影像学检查无法准确识别隐匿性淋巴结转移, 前哨淋巴结 (sentinel lymph node, SLN) 为原发病灶转移的第一站, 是实体肿瘤区域淋巴结转移的良好指标。术中显影由 SLN 扩展至区域淋巴结, 指导中央区 and 侧颈区淋巴结的清扫范围。尽管前哨淋巴结活检术 (sentinel lymph node biopsy, SLNB) 增加了清扫范围, 但是减少了复发和隐匿性转移。术中识别率、SLN 转移率和假阴性率分别是 92.1%、33.6% 和 25.4%^[7]。由于假阴性率过高, 单独行 SLNB 应被摒弃转而以科技为指引, 染料和放射性核素为基础, 相关研究如下。

2.1 蓝色染料

蓝色染料有价格低、无放射和操作方便等优势, 但染料易外渗, 敏感性和特异度低, 以亚甲蓝最为常见。敏感性为 64.9%, 假阴性率 35.1%^[14]。使用蓝色染料是一个安全有效的方法, 但是敏感性低和假阴性率过高使其在 cN₀ 期患者中使用受限。

2.2 纳米碳

相比亚甲蓝, 纳米碳更具有淋巴系统倾向性。能让 SLN 显影的更持久, 准确预测微小甲状腺癌 SLN 的位置。无放射及致癌性, 淋巴结呈现黑色, 术中易辨别, 有利于甲状旁腺的保护。经证实纳米碳使淋巴结显影更好, 是可行、有效且安全的^[15], 敏感性为

78.8%,假阴性率为 21.2%^[16],在临床工作中因价格昂贵不易被患者接受,目前尚不作常规使用。

2.3 核素示踪剂

常用的核素示踪剂有 ⁹⁹Tcm 标记的白蛋白或微胶体,核素示踪剂指导 SLNB 时 93%发现 SLN,46%确诊为转移^[17]。联合放射性示踪剂和蓝色染料行 SLNB 检测,63.3%至少发现一个 SLN,20%的患者分期增加,联合检测时敏感度提高,SLN 检出率增加^[18]。

3 中央区淋巴结转移的相关因素

3.1 一般危险因素

研究证实年龄<45岁(OR=1.57, $P<0.001$)、男性(OR=1.79, $P<0.001$)、肿瘤直径>10mm(OR=2.61, $P<0.001$)、位于下极(OR=0.54, $P<0.001$)、包膜侵犯(OR=2.10, $P<0.001$)、双侧病灶(OR=1.52, $P<0.001$)和多灶(OR=1.46, $P<0.001$)与中央区淋巴结转移密切相关^[19,20]。目前争议主要集中于原发肿瘤大小,Yan等^[21]认为肿瘤直径>25mm($P=0.001$)时易发生中央区淋巴结转移,Yuan等^[2]则认为是原发瘤体>20mm($P=0.009$)。当研究对象仅为微小癌时,Xiang等^[22]发现最大肿瘤直径>5mm(OR=4.842, $P<0.001$)或多灶肿瘤直径之和>10mm(OR=8.553, $P=0.016$)时易发生转移。性别影响淋巴结转移的机制为:雌激素促进肿瘤干细胞的自我更新,对女性和男性均有影响,但影响却不同甚至相反,促进上皮间质转化和血管生成使男性 PTC 具有高度侵袭性,但是能激活女性细胞周期素促使细胞凋亡^[23]。

3.2 肥胖

流行病学研究表明肥胖增加患甲状腺癌的风险,尤其是 PTC。当体质指数(body mass index,BMI)的均值 $\geq 18.5\text{kg/m}^2$ 时,中央区 and 侧颈淋巴结阳性数量随 BMI 增加而增多^[24]。BMI 与淋巴结转移相关,机制为:(1)胰岛素受体和胰岛素结合的直接作用或胰岛素样生长因子间接作用导致胰岛素抵抗,高胰岛素血症在 PTC 发生、发展中发挥重要作用;(2)瘦素与瘦素受体(Ob-R)的表达相关,Ob-R 作用于 PI3K/AKT 通路,激活肿瘤细胞的增殖和抑制凋亡;(3)雌激素/雌激素受体诱导自噬发生促进活性氧生成、ERK1/2 激活以及细胞的存活和生长。

3.3 淋巴细胞性甲状腺炎

淋巴细胞性甲状腺炎作为淋巴结转移的危险因素尚存在争议。Li等^[25]研究发现 TgAb(+)的患者更易出现淋巴结转移(80.0% vs 61.2%, $P<0.001$)。NF- κ B 是核转录因子,促进基因活化使保护性和抗凋亡蛋白表达增加,与 PTC 的凋亡、侵袭和转移相关。Tg-Ab(+)时 BRAF 和 NF- κ B 表达更明显,淋巴结转移与 NF- κ B($P=0.004$)和 Tg-Ab($P=0.014$)水平明显相关。但是 Ma等^[19]认为淋巴细胞性甲状腺炎减少中央区淋巴结转移(OR=0.64, $P=0.034$)。

3.4 BRAF 基因和 TERT 启动子

分化型甲状腺癌转移相关的基因有 BRAF、RAS 和 TERT,RAS 突变多见于滤泡型甲状腺癌。BRAF 可下调高迁移率族蛋白 1(high mobility group box 1,HMGB1)激活 MAPK 信号通路调控细胞的生长和增殖^[26],常作为预后的危险因素。PTC 患者 BRAF 突变率是 38.2%~66.7%^[27,28],高表达与淋巴转移相关。BRAF mRNA 与淋巴结转移密切相关($P=0.040$),在预后危险分层中意义更加重要^[29]。端粒酶逆转录酶(telomerase reverse transcriptase,TERT)参与了 PTC 的发生和转移,TERT(+)或 BRAF 和 TERT 均(+)时更易发生淋巴结转移^[27]。儿童 PTC 的 BRAF 突变率为 54%,明显低于成年人^[30],以更频繁的淋巴结转移、低 BRAF 突变和无 TERT 启动子突变为特征。

3.5 病理组织学亚型

PTC 的变异亚型包括滤泡变异型、高细胞变异型(the tall cell variant,TCV)、柱状细胞变异型和弥漫硬化变异型(diffuse sclerosing variant,DSV),DSV 和 TCV 侵袭性较强,易发生淋巴结转移和远处转移。研究发现 DSV 组 96%有淋巴结转移(86%侧颈转移),4.3 $\pm$ 2.3 年随访中 34%复发(95%为侧颈)^[31]。TCV 与淋巴结和远处转移密切相关,是一种高风险 PTC^[32]。多灶患者单独和混合的病理亚型间也存在差异($P<0.05$),混合的病理亚型与中央区淋巴结转移紧密相关^[20]。

4 侧颈淋巴结转移的相关因素

年龄、性别、原发肿瘤大小、多灶、双侧病灶、包膜侵犯和 BRAF 突变等因素对侧颈淋巴结转移的影

响尚未证实。颈部淋巴结跳跃式转移(病理证实侧颈淋巴结转移而无中央区转移)率是 7.7%~21.8%^[33,34],以Ⅲ区最为常见,其次是Ⅳ区、Ⅱ区和Ⅴ区。常为侧颈多区受累,以两区转移最为常见,其次是三区、单区和四区转移。多数研究发现与跳跃式转移最显著相关的因素是原发肿瘤位于上极 ($OR=18.495, P<0.001$)^[34-37],甲状腺淋巴结引流规律可以解释这一现象。当 PTC 位于腺叶上极时,肿瘤细胞更容易通过甲状腺上动脉转移至侧颈淋巴结,而肿瘤位于中部或下极时更容易转移到中央区淋巴结。多数学者也认为原发瘤体直径 $\leq 10\text{mm}$ ($OR=2.623, P=0.047$)是转移的独立危险因素^[34-36]。还有研究显示包膜侵犯($OR=5.822, P<0.001$)^[35]、年龄 >45 岁($OR=4.318, P=0.001$)^[36]与跳跃式转移相关。多灶作为危险因素有争议,Lei 等^[35]发现多灶与跳跃式转移相关,但是 Park 等^[34]报道多灶患者中转移不常见,单发病灶更易发生跳跃转移。性别、淋巴细胞性甲状腺炎、结节性甲状腺肿、TSH 水平和腺外浸润经统计学分析与侧颈淋巴结转移无显著相关性^[35]。目前,还有一种观点认为侧颈区淋巴结转移率随中央区淋巴结转移个数的增多而升高,中央区淋巴结转移 2 个以上者,其侧颈区转移率达 83.3%,但是Ⅴ区淋巴结的转移率变化不大^[38]。Nie 等^[37]报道中央区淋巴结转移合并肿瘤直径 $>15\text{mm}$ 时更易发生侧颈转移。侧颈淋巴结转移的相关危险因素仍存在争议,需要更多的研究进一步证实。

5 总结和展望

PTC 二次手术的主要原因为颈部淋巴结转移,手术风险较前增加。淋巴结转移组中 23.1%发现远处转移^[39],远处转移是 PTC 预后差和死亡的主要原因,特异性死亡率为 70.0%^[40]。是否对 T₁₋₂ 期 PTC 预防性清扫中央区和侧颈淋巴结,国内外指南尚不统一。争议的焦点为:(1)预防性清扫是否在降低复发率和改善无复发生存率 (relapse-free survival, RFS) 方面起关键作用;(2)手术并发症的发生率是否增加。中央区淋巴结转移率 38.1%~63.2%^[2,22],预防性清扫使部分患者由 cN₀ 变成 pN₁,从 I 期变成Ⅲ或ⅣA 期,影响随访、治疗和预后。研究认为淋巴结转移、腺外浸润和肿瘤大小是复发的预测因子^[3],PTC 患者生存期较长,短期的观察及研究不能发现显著的差异,

尚需要大型、多中心、长期的前瞻性研究论证预防性清扫在减少复发和二次手术中有重要作用,根据术前评估、SLNB 和相关危险因素进行分层,逐步形成一个淋巴结转移风险的临床评分评估系统。评分系统评估可进行风险群体分层,有益于术者制定合适的手术范围、随访和治疗,实施个体化和精准化的预防性淋巴结清扫,减少复发,延长 RFS。

参考文献:

- [1] Chen WQ, Zheng RS, Zhang SW, et al. Report of cancer incidence and mortality in China, 2013 [J]. China Cancer, 2017, 26(1): 1-7. [陈万青, 郑荣寿, 张思维, 等. 2013 年中国恶性肿瘤发病和死亡分析[J]. 中国肿瘤, 2017, 26(1): 1-7.]
- [2] Yuan J, Zhao G, Du J, et al. To identify predictors of central lymph node metastasis in patients with clinically node-negative conventional papillary thyroid carcinoma [J]. Int J Endocrinol, 2016; 6109218.
- [3] Londero SC, Krogdahl A, Bastholt L, et al. Papillary thyroid carcinoma in denmark, 1996-2008: outcome and evaluation of established prognostic scoring systems in a prospective national cohort [J]. Thyroid, 2015, 25(1): 78-84.
- [4] Kwak JY, Han KH, Yoon JH, et al. Thyroid imaging reporting and data system for us features of nodules: a step in establishing better stratification of cancer risk [J]. Radiology, 2011, 260(3): 892-899.
- [5] Liu Z, Zeng W, Liu C, et al. Diagnostic accuracy of ultrasonographic features for lymph node metastasis in papillary thyroid microcarcinoma: a single-center retrospective study [J]. World J Surg Oncol, 2017, 15(1): 32.
- [6] Jeong HS, Baek CH, Son YI, et al. Integrated 18F-FDG PET/CT for the initial evaluation of cervical node level of patients with papillary thyroid carcinoma: comparison with ultrasound and contrast-enhanced CT [J]. Clin Endocrinol (Oxf), 2006, 65(3): 402-407.
- [7] Portinari M, Carcoforo P. Radioguided sentinel lymph node biopsy in patients with papillary thyroid carcinoma [J]. Gland Surg, 2016, 5(6): 591-602.
- [8] Xu W, Mei TM, Chen JG, et al. Effect of ultrasonography and contrast-enhanced computer tomography in the diagnosis of thyroid carcinoma and lymph node metastasis [J]. Chinese Journal of CT and MRI, 2017, 15 (3): 39-41. [徐伟, 梅天明, 陈家更. 超声与增强 CT 对甲状腺癌发生中央区淋巴结转移患者的诊断效果[J]. 中国 CT 和 MRI 杂志, 2017, 15(3): 39-41.]
- [9] Chen Q, Raghavan P, Mukherjee S, et al. Accuracy of MRI

- for the diagnosis of metastatic cervical lymphadenopathy in patients with thyroid cancer [J].*Radiol Med*,2015,120(10):959–966.
- [10] King AD,Tse GM,Ahuja AT,et al.Necrosis in metastatic neck nodes:diagnostic accuracy of CT,MR imaging,and US[J].*Radiology*,2004,230(3):720–726.
 - [11] Sakamoto K,Lmannishi Y,Tomita T,et al. Usefulness and limitation of thyroglobulin measurement in fine needle aspirates (FNA-Tg) for diagnosis of neck lymph node metastasis from thyroid carcinoma[J]. *Nihon Jibiinkoka Gakkai Kaiho*,2016,119(5):721–726.
 - [12] Martins-Costa MC,Maciel RMB,Kasamatsu TS,et al.Clinical impact of thyroglobulin (Tg) and Tg autoantibody (TgAb) measurements in needle washouts of neck lymph node biopsies in the management of patients with papillary thyroid carcinoma[J].*Arch Endocrinol Metab*,2017,61(2):108–114.
 - [13] del Carmen S,Gatius S,Franch-Arcas G,et al.Concordance study between one-step nucleic acid amplification and morphologic techniques to detect lymph node metastasis in papillary carcinoma of the thyroid[J].*Hum Pathol*,2016,48:132–141.
 - [14] Ji YB, Lee KJ, Park YS, et al. Clinical efficacy of sentinel lymph node biopsy using methylene blue dye in clinically node-negative papillary thyroid carcinoma [J].*Ann Surg Oncol*,2012,19(6):1868–1873.
 - [15] Hao RT,Chen J,Zhao LH,et al. Sentinel lymph node biopsy using Carbon nanoparticles for chinese patients with papillary thyroid microcarcinoma [J].*Eur J Surg Oncol*,2012,38(8):718–724.
 - [16] Yan X,Zeng R,Ma Z,et al. The utility of sentinel lymph node biopsy in papillary thyroid carcinoma with occult lymph nodes[J]. *PLoS One*,2015,10(6):e0129304.
 - [17] Cabrera RN,Chone CT,Zantut-Wittmann DE,et al. The role of SPECT/CT lymphoscintigraphy and radioguided sentinel lymph node biopsy in managing papillary thyroid cancer [J].*JAMA Otolaryngol Head Neck Surg*,2016,142(9):834–841.
 - [18] Assadi M,Yarani M,Zakavi SR,et al.Sentinel node mapping in papillary thyroid carcinoma using combined radio-tracer and blue dye methods [J].*Endokrynol Pol*,2014,65(4):281–286.
 - [19] Ma B,Wang Y,Yang S,et al.Predictive factors for central lymph node metastasis in patients with cN0 papillary thyroid carcinoma:a systematic review and meta-analysis[J]. *Int J Surg*,2016,28:153–161.
 - [20] Soylu L,Aydin OU,Ozbas S,et al.The impact of the multifocality and subtypes of papillary thyroid carcinoma on central compartment lymph node metastasis [J].*Eur Rev Med Pharmacol Sci*,2016,20(19):3972–3979.
 - [21] Yan H,Zhou X,Jin H,et al. A Study on central lymph node metastasis in 543 cN0 papillary thyroid carcinoma patients[J].*Int J Endocrinol*,2016:1878194.
 - [22] Xiang Y,Lin K,Dong S,et al. Prediction of central lymph node metastasis in 392 patients with cervical lymph node-negative papillary thyroid carcinoma in eastern China[J]. *Oncol Lett*,2015,10(4):2559–2564.
 - [23] Zane M,Parello C,Pennelli G,et al. Estrogen and thyroid cancer is a stem affair:a preliminary study [J].*Biomed Pharmacother*,2017,85:399–411.
 - [24] Wu C,Wang L,Chen W,et al. Associations between body mass index and lymph node metastases of patients with papillary thyroid cancer:a retrospective study[J].*Medicine (Baltimore)*,2017,96(9):e6202.
 - [25] Li W,Ming H,Sun D,et al. The relationship between BRAFV600E,NF-κB and TgAb expression in papillary thyroid carcinoma[J]. *Pathol Res Pract*,2017,213(3):183–188.
 - [26] Guan X,Wang P,Chi J,et al.Relationships of BRAF mutation and HMGB1 to papillary thyroid carcinoma [J]. *Biochem Biophys Res Commun*,2017,486(4):898–903.
 - [27] Nasirden A,Saito T,Fukumura Y,et al. In Japanese patients with papillary thyroid carcinoma,TERT promoter mutation is associated with poor prognosis,in contrast to BRAF V600E mutation[J].*Virchows Arch*,2016,469(6):687–696.
 - [28] Liu L,Chang JW,Jung SN,et al. Clinical implications of the extent of BRAFV600E alleles in patients with papillary thyroid carcinoma[J].*Oral Oncol*,2016,62:72–77.
 - [29] Chai YJ,Yi JW,Jee HG,et al. Significance of the BARF mRNA expression level in papillary thyroid carcinoma:an analysis of the cancer genome atlas data [J].*PLoS One*,2016,(11)7:e0159235.
 - [30] Oishi N,Kondo T,Nakazawa T,et al. Frequent BRAF V600E and absence of TERT promoter mutations characterize sporadic pediatric papillary thyroid carcinomas in Japan[J].*Endocr Pathol*,2017,28(2):103–111.
 - [31] Chereau N,Giudicelli X,Pattou F,et al. Diffuse sclerosing variant of papillary thyroid carcinoma is associated with aggressive histopathological features and a poor outcome: results of a large multicentric study [J].*J Clin Endocrinol Metab*,2016,101(12):4603–4610.
 - [32] Liu Z,Zeng W,Chen T,et al. A comparison of the clinicopathological features and prognoses of the classical and

- the tall cell variant of papillary thyroid cancer: a meta-analysis[J]. *Oncotarget*, 2017, 8(4): 6222–6232.
- [33] Chung YS, Kim JY, Bae JS, et al. Lateral lymph node metastasis in papillary thyroid carcinoma: results of therapeutic lymph node dissection[J]. *Thyroid*, 2009, 19(3): 241–246.
- [34] Park JH, Lee YS, Kim BW, et al. Skip lateral neck node metastases in papillary thyroid carcinoma[J]. *World J Surg*, 2012, 36(4): 743–747.
- [35] Lei J, Zhong J, Jiang K, et al. Skip lateral lymph node metastasis leaping over the central neck compartment in papillary thyroid carcinoma [J]. *Oncotarget*, 2017, 8 (16): 27022–27033.
- [36] Zhan X, Xue S, Yin Y, et al. Related factors on skip metastasis of neck lymph node in papillary thyroid carcinoma[J]. *Chinese Journal of Surgery*, 2017, 55(8): 599–602. [战欣, 薛帅, 殷悦, 等. 乳头状甲状腺癌颈部淋巴结跳跃性转移的因素分析[J]. *中华外科杂志*, 2017, 55(8): 599–602.]
- [37] Nie X, Tan Z, Ge M, et al. Risk factors analyses for lateral lymph node metastases in papillary thyroid carcinomas: a retrospective study of 356 patients [J]. *Arch Endocrinol Metab*, 2016, 60(5): 492–499.
- [38] Sun RH, Pan XJ, Su XL, et al. Characteristics related to lymph node metastasis and strategy of lymph node dissection in papillary thyroid carcinoma [J]. *China Oncology*, 2016, 26(1): 80–87. [孙荣华, 潘先均, 苏新良, 等. 甲状腺乳头状癌颈部淋巴结转移特点及清扫策略[J]. *中国癌症杂志*, 2016, 26(1): 80–87.]
- [39] Chen L, Zhu Y, Zheng K, et al. The presence of cancerous nodules in lymph nodes is a novel indicator of distant metastasis and poor survival in patients with papillary thyroid carcinoma [J]. *J Cancer Res Clin Oncol*, 2017, 143 (6): 1035–1042.
- [40] Lin JD, Hsueh C, Chao TC. Long-term follow-up of the therapeutic outcomes for papillary thyroid carcinoma with distant metastasis[J]. *Medicine(Baltimore)*, 2015, 94(26): e1063.

坚决贯彻执行《发表学术论文“五不准”》规定

为弘扬科学精神,加强科学道德和学风建设,抵制学术不端行为,端正学风,维护风清气正的良好学术生态环境,重申和明确科技人员在发表学术论文过程中的科学道德行为规范,中国科协、教育部、科技部、卫生计生委、中科院、工程院和自然科学基金委共同研究制定并联合下发了《发表学术论文“五不准”》的通知。

(1)不准由“第三方”代写论文。科技工作者应自己完成论文撰写,坚决抵制“第三方”提供论文代写服务。

(2)不准由“第三方”代投论文。科技工作者应学习、掌握学术期刊投稿程序,亲自完成提交论文、回应评审意见的全过程,坚决抵制“第三方”提供论文代投服务。

(3)不准由“第三方”对论文内容进行修改。论文作者委托“第三方”进行论文语言润色,应基于作者完成的论文原稿,且仅限于对语言表达方式的完善,坚决抵制以语言润色的名义修改论文的实质内容。

(4)不准提供虚假同行评议人信息。科技工作者在学术期刊发表论文如需推荐同行评议人,应确保所提供的评议人姓名、联系方式等信息真实可靠,坚决抵制同行评议环节的任何弄虚作假行为。

(5)不准违反论文署名规范。所有论文署名作者应事先审阅并同意署名发表论文,并对论文内容负有知情同意的责任;论文起草人必须事先征求署名作者对论文全文的意见并征得其署名同意。论文署名的每一位作者都必须对论文有实质性学术贡献,坚决抵制无实质性学术贡献者在论文上署名。

希望广大科技工作者、读者和作者,以及本刊编委、审稿专家和有关工作人员都应加强学术道德自律,共同努力,捍卫学术尊严,维护良好学风。