

Tg与TgAb在甲状腺乳头状癌淋巴结转移中的研究进展

高月*, 吴乃君#, 马铭慧, 王琪

河北理工大学附属医院内分泌科, 河北 唐山

收稿日期: 2024年2月14日; 录用日期: 2024年3月9日; 发布日期: 2024年3月18日

摘要

甲状腺球蛋白在甲状腺滤泡上皮细胞中合成并分泌的, 是甲状腺中表达量最高的蛋白。目前研究认为, 术前血清甲状腺球蛋白可能与甲状腺乳头状癌颈淋巴结转移相关, 然而其临床最佳临界值目前尚无统一标准; 甲状腺球蛋白抗体作为针对甲状腺球蛋白产生的抗体, 定性TgAb状态(阳性或阴性)决定了Tg化验的风险干扰。研究表明联合检测颈部超声、FNA-Tg可以提高其临床预测价值, 帮助优化新诊断PTC患者的手术计划, 减少再手术次数, 改善预后。本文总结相关文献内容, 介绍甲状腺球蛋白及甲状腺球蛋白抗体在甲状腺乳头状癌淋巴结转移中的研究进展, 并进行综述。

关键词

甲状腺乳头状癌, 甲状腺球蛋白, 淋巴结转移, 甲状腺球蛋白抗体

Research Progress of Tg and TgAb in Lymph Node Metastasis of Papillary Thyroid Carcinoma

Yue Gao*, Naijun Wu#, Minghui Ma, Qi Wang

Department of Endocrinology, Affiliated Hospital of North China University of Science and Technology, Tangshan Hebei

Received: Feb. 14th, 2024; accepted: Mar. 9th, 2024; published: Mar. 18th, 2024

Abstract

Thyroglobulin is synthesized and secreted by thyroid follicular epithelial cells and is the most

*第一作者。

#通讯作者。

文章引用: 高月, 吴乃君, 马铭慧, 王琪. Tg 与 TgAb 在甲状腺乳头状癌淋巴结转移中的研究进展[J]. 临床医学进展, 2024, 14(3): 499-505. DOI: 10.12677/acm.2024.143730

highly expressed protein in the thyroid gland. Current studies suggest that preoperative serum thyroglobulin may be associated with cervical lymph node metastasis in papillary thyroid carcinoma. However, there is no unified standard for the optimal clinical cut-off value. Thyroglobulin antibodies as antibodies produced against thyroglobulin, qualitative TgAb status (positive or negative) determines the risk of interference in Tg assays. Studies have shown that combined detection of neck ultrasound and FNA-Tg can increase its clinical predictive value, help to optimize the operation plan of newly diagnosed PTC patients, reduce the number of reoperation, and improve the prognosis. This article summarizes the relevant literature, introduces the research progress of thyroglobulin and thyroglobulin antibody in lymph node metastasis of papillary thyroid carcinoma, and reviews it.

Keywords

Papillary Thyroid Carcinoma, Thyroglobulin, Lymph Node Metastasis, Anti-Thyroglobulin

Copyright © 2024 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 引言

甲状腺是目前公认的人体内最大的内分泌腺，甲状腺结节是临床上常见的疾病，排除甲状腺癌是甲状腺结节的临床重要性所在[1]。甲状腺癌在全身恶性肿瘤中占比为 1.0%~5.0%，且呈逐年升高趋势，是内分泌系统最常见的恶性肿瘤疾病[2]。甲状腺乳头状癌(papillary thyroid carcinoma, PTC)约占全部甲状腺癌的 90%，是侵袭性最低的组织学分型。然而，PTC 易早期出现颈部淋巴结转移(lymph node metastasis, LNM)，在临床中，有相当一部分患者在确诊 PTC 时已经存在淋巴结转移[3]，因此 LNM 的术前评估一直是临床面临的一大挑战。甲状腺球蛋白(thyroglobulin, Tg)作为甲状腺自身免疫的靶点，血清 Tg 能用于 PTC 淋巴结转移及复发转移的监测，是评估及监测 LNM 的重要标志物[1]；甲状腺球蛋白抗体(thyroglobulin antibodies, TgAb)是针对 Tg 产生的自身免疫性抗体，对 Tg 水平产生一定影响，专家认为 TgAb 比甲状腺过氧化物酶抗体更具有肿瘤学特异性。目前关于术前血清 Tg、TgAb 与淋巴结转移关系的研究较少，故本文就 Tg、TgAb 在 PTC 淋巴结转移中的研究进展进行综述。

2. 甲状腺乳头状癌颈部淋巴结转移现状

对于 PTC 患者，尽管绝大多数有较好的预后，但同时也伴有较高的淋巴结转移率，LNM 是甲状腺乳头状癌最常见的转移方式，Mazzaferri 统计，分化型甲状腺癌颈部淋巴结转移率为 50%~80% [4]；依据转移部位分为中央区淋巴结转移(Central lymph node metastasis, CLNM)和颈侧区淋巴结转移[5]。而微转移(转移病灶 < 2 mm)的发生率接近 90%，但一般微转移的意义不大。

颈深淋巴结是甲状腺癌转移的主要区域，国际公认将颈深淋巴结分为 7 个区域，VI 区淋巴结是 PTC 最常见的颈淋巴结转移部位[3]，包括喉前、气管前、气管旁和食管沟内的淋巴结。PTC 淋巴结转移常见原发灶同侧、沿淋巴引流路径逐站转移，其淋巴引流规律一般首先至气管旁淋巴结，然后引流至颈静脉链淋巴结和颈后区淋巴结，或沿气管旁向下至上纵隔。然而少数淋巴结也会发生跳跃性转移，定义为侧颈部跳跃性转移而无 CLNM [6]。在一项包含了 1037 名 PTC 患者的最新研究中，发现跳跃转移的发生率为 10.7%，结果显示跳跃性转移的独立危险因素是女性、肿瘤位于上极、钙化[7]；这与 Attard 等人认为跳跃性转移的发生率在 1.6~21.8%之间，肿瘤位于上极或峡部、和/或呈单灶性为跳跃性转移的危险

因素的结论相一致[6]。

淋巴结转移和不完全手术切除,使得在初次手术后有 5.4%~13.0%的颈部淋巴结肿瘤复发[1]。对于是否进行淋巴结清扫,仍无法在术前做到准确判断。目前大多指南推荐对 PTC 患者常规行预防性中央区淋巴结清扫,这可能会造成过度治疗及某些并发症的发生。因此,对寻找合适的预测淋巴结转移风险的指标及判断其临床最佳临界值至关重要。

3. Tg 和 TgAb 的生物学特性

Tg 是在甲状腺滤泡细胞中合成并分泌的,其功能是碘储存和甲状腺激素生成。作为甲状腺激素生物合成的前体蛋白,是甲状腺中表达量最高的蛋白,并作为正常甲状腺激素分泌的副产物释放到血液中。

第一个完整的 Tg 基因的明确证据随着脊椎动物的发育而出现[8],迄今为止,最早的携带 Tg 的脊椎动物是七鳃鳗幼虫,与人类的甲状腺球蛋白相比较,尽管存在差异,但整体模块结构包括最关键的二硫键形成半胱氨酸残基,以及甲状腺球蛋白的区域结构,都被保留了。

TgAb 是针对 Tg 独立产生的甲状腺自身免疫性抗体,在甲状腺滤泡内的 Tg 进入血液后而产生,大多数 TgAb 为免疫球蛋白 IgG 抗体,主要是 IgG1 和 IgG2 亚型。

TgAb 临床应用的主要缺点是缺乏特异性,在大约超过 20%的 PTC 患者中检测到 TgAb,这个数字在普通人群为 10% [8]。血清 TgAb 作为 Tg 的抗体,其存在和量化改变会干扰血清 Tg 的免疫放射分析,这仍然是限制 Tg 检测的临床应用的最严重的问题。当前的指南要求所有标本发送 Tg 测试应该添加 TgAb 测量,因为定性 TgAb 状态(阳性或阴性)决定了 Tg 化验的风险干扰,并且,临床中发现,TgAb 状态可以随着时间的推移而改变(阳性到阴性或阴性到阳性),对每个血清进行 TgAb 的预筛选是至关重要的。

4. 血清 Tg 和 TgAb 在预测 PTC 颈部淋巴结转移中的临床意义

4.1. 术前血清 Tg 在 PTC 颈部淋巴结转移中的意义

大多数分化型甲状腺癌细胞也合成和分泌 Tg,但部分研究认为肿瘤来源和非肿瘤来源的 Tg 的分子构象可能存在差异[9]。正常情况下,人体内血清 Tg 水平较低,但随着癌组织不断生长、侵袭,以致甲状腺正常的解剖及生理结构被破坏,导致滤泡上皮细胞被激活,合成并释放大量的甲状腺球蛋白到血液中,从而促使血清 Tg 水平升高。合成 Tg 的上皮细胞包括正常甲状腺滤泡上皮细胞、甲状腺乳头状癌的病灶以及甲状腺乳头状癌浸润受累淋巴结的甲状腺滤泡上皮细胞[9],因此,随着 PTC 的淋巴结转移,阳性淋巴结内也会表达 Tg,这表明更大的肿瘤负荷(LNM 和远处转移)意味着更大的功能性滤泡上皮细胞,这可能导致更高的 Tg,具有较强的组织特异性[3]。

姚礼等发现,甲状腺癌颈侧区淋巴结清扫术后 Tg 和 TgAb 水平均发生明显改变,因此,考虑 Tg、TgAb 可能与淋巴结转移存在关系[10]。在某一项对 4029 例患者的回顾分析中发现,当术前血清 Tg 水平为 13.15 $\mu\text{g/L}$ 时与同侧侧颈淋巴结转移相关、当为 30.05 $\mu\text{g/L}$ 时表现为与对侧侧颈淋巴结转移有关,以及 62.9 $\mu\text{g/L}$ 水平的 Tg 认为与初始远处转移存在关联,认为术前血清 Tg 可能有助于预测淋巴结转移[11];这与常等人基于术前血清 Tg 的列线图模型预测 LNM 的结果相似,结果显示术前血清 Tg 最佳临界值, $\text{Tg} \geq 31.650 \text{ ng/mL}$ 和 $\text{Tg} \geq 30.175 \text{ ng/mL}$ 分别是 CLNM 和颈侧淋巴转移的独立危险因素[12]。因此,认为术前血清 Tg 水平可能为术前超声检查提供辅助诊断信息,而不是仅依据术前血清 Tg 结果明确诊断 LNM [11],对于术前血清 Tg 明显升高的患者,应考虑进行或不进行额外颈部淋巴结清扫术,以帮助优化新诊断 PTC 患者的手术计划,减少再手术次数,改善预后。

对于血清 Tg 预测复发的最佳临界值,目前尚无统一标准。国际指南提倡使用促甲状腺素刺激抑制的 Tg 值($<0.2 \mu\text{g/L}$ 和 $<1.0 \mu\text{g/L}$)和重组人促甲状腺素刺激的 Tg 值($<1.0 \mu\text{g/L}$ 和 $<10.0 \mu\text{g/L}$)来确定最初接

受甲状腺全切除术和放射性碘消融术(Radioactive Iodine, RAI)治疗的患者在整个随访过程中对治疗的反应[1]。近年来,随着为高灵敏度 Tg 检测方法 $\leq 0.1 \mu\text{g/L}$ 检测方法的引入,诊断灵敏度得到了提高[13]。Signore 等人通过监测甲状腺切除术后行 RAI 残余消融/治疗的三个时间节点的术后血清 Tg 来预测局部和远处疾病的持续性和/或复发,最终结果显以 1.3 ng/mL 、 16 ng/mL 为临界值,以指导 RAI 治疗必要性的有无、淋巴结转移以及远处转移的可能[14]。而 Zahra 等人认为 Tg 的截断值 $\geq 0.350 \text{ ng/mL}$ 最能预测复发[15]。

4.2. 术前血清 TgAb 在 PTC 颈部淋巴结转移中的意义

TgAb 引起的干扰仍然是限制 Tg 检测的临床应用的最严重的问题。在大约 20% 的 PTC 患者中检测到 TgAb,而在普通人群中报告的发病率为 10% [16]。TgAb 本身不会引起甲状腺细胞的破坏,在正常甲状腺中发生的隐匿性 PTC 可能刺激慢性免疫反应,并产生新的或更多的 TgAb,为对抗肿瘤细胞团的 Tg 释放。

有研究指出,在发生颈部淋巴结转移的患者中,TgAb 及 Tg 阳性检出率显著高于未发生转移的患者,且多数表现单一指标阳性,双阳性情况较少。早期的研究表明 TgAb 干扰限制了约 30% TgAb 阳性患者的 Tg 作为肿瘤标记物的效用[17]。因此将 TgAb 作为一种干扰 Tg 的标记物,以监测 PTC 的转移。

Kim 等学者首次报道,TgAb 阳性较 TgAb 阴性 PTC 患者的淋巴结转移率明显增加[18],尽管这一理论仍然存在争议,但最近的研究表明术前 TgAb 在反映肿瘤的不良特征或预后(包括淋巴结转移)方面的作用虽小但一致,这与高认为 TgAb 阳性是淋巴转移阳性的预测因子[19],柴认为血清 TgAb $\geq 500 \text{ U/mL}$ 是淋巴结转移阳性的预测因素的观点一致[20]。

此外,联合检测术后血清 Tg 和 TgAb,有助于预测甲状腺癌患者的术后随访和复发风险[15]。由于 TgAb 的存在会影响血清 Tg 检测结果,因此 TgAb 作为一种干扰 Tg 的标记物,其临界值是备受关注的问题,应用电化学发光法检测 PTC 患者术后血 TgAb 的水平 $> 100 \text{ IU/ml}$ 时会明显影响血清 Tg 的结果。这与罗等 TgAb $> 100 \text{ IU/ml}$ 时,Tg 的诊断灵敏度、特异性、准确性均降低结论一致[21]。

5. Tg 和 TgAb 联合颈部超声对预测淋巴结转移的临床价值

高分辨率颈部超声检查是检测和鉴别 LNM 的首选影像学检查。LNM 的淋巴结可疑超声征象包括囊性改变、钙化、高回声性、淋巴结圆形、彩色多普勒图像血流异常、淋巴门缺失等,其中钙化和囊性改变具有 100% 的阳性预测率,在正常或反应性淋巴结中未观察到[22]。

一项荟萃分析证明了超声在甲状腺癌 LNM 预测中的价值,其敏感性为 71%,特异性为 85% [23];有研究表明当颈部超声联合血清 Tg 检测后,其诊断 PTC 淋巴结转移灶的灵敏度和特异度显著上升,并高于单一的 Tg 和超声[21],因此联合检测 Tg、TgAb 及颈部超声对于临床判断的价值更高。

6. Tg 和 TgAb 联合 BRAF 基因对预测淋巴结转移的临床价值

BRAF 基因编码一种在细胞信号转导途径中起关键作用的蛋白质,其突变导致该信号途径持续激活,引起细胞过度增殖、分化及肿瘤的发生。在一项评估 BRAF 基因的诊断 LNM 准确性的研究中,发现 BRAF 阳性患者发生淋巴结转移的几率增加了 2.84 倍[24]。Howel 等人首次证明,BRAF 阳性是 LNM 的显著预测因子,约有 35~50% 的 BRAF 基因突变患者发生 LNM [25]。

在判断甲状腺结节良恶性时,联合检测 BRAF 基因和血清 Tg 水平计算所得 AUC 高于 2 个指标的单独检测[26],这说明联合检测具有更高的临床预测价值。然而目前对于 Tg、TgAb 联合 BRAF 基因预测 PTC 淋巴结转移的研究较少,对于二者联合检测是否可提高对转移淋巴结的预测价值有待进一步探索。

7. 术前 FNA-Tg 在 PTC 颈部淋巴结转移中的意义

甲状腺组织学细针穿刺活检术(fine needle aspiration biopsy, FNAB)是常用的确诊 PTC 的手段之一,具有较高的特异性,但敏感性较差。近几年,有人提出在可疑淋巴结中行细针穿刺抽吸活检洗脱液中 Tg (thyroglobulin in fine needle aspirate fluid, FNA-Tg)可用于早期检测 PTC 患者的 LNM。最早是 Pacini 等人在 1992 年首次发现淋巴结中的 Tg 浓度升高提示为甲状腺癌转移的淋巴结。

高分化甲状腺癌细胞分泌的 Tg,在其淋巴结转移灶也会表达,因此,在甲状腺癌灶以外组织内检测出一定浓度的 Tg,则考虑为甲状腺癌转移。这是 FNA-Tg 检测能逐渐应用于临床的理论依据。即使在 PTC 转移灶的淋巴结中 Tg 含量非常小, FNA-Tg 技术仍能检测到,已经被证实具有较高的敏感性。因此,欧洲甲状腺癌诊治共识和美国甲状腺协会均推荐将 FNAB 联合 FNA-Tg 用于诊断 LNM。美国甲状腺协会提出 FNA-Tg 诊断标准如下: FNA-Tg < 1 ng/mL 时,诊断为阴性; FNA-Tg > 10 ng/mL 时,诊断为阳性;当 FNA-Tg 在 1~10 ng/mL 时, FNA-Tg/血清 Tg < 1 诊断为阴性, FNA-Tg/血清 Tg > 1 诊断为阳性^[27] ^[28]。

事实上, FNA-Tg 的最佳临界值是一个有争议的问题,由于 FNA-Tg 目前缺乏标准化的程序或分析方法,如血清 Tg、血清 TgAb 可能会干扰 FNA-Tg 水平,使得这种诊断工具的临界值在临床背景下难以解释。

8. 总结与展望

为了减少因淋巴结过度清扫而导致的并发症的发生,寻找合适的量化淋巴结转移风险工具将对术前是否行中央区淋巴结清扫起决定性作用。血清 Tg 的测定在 PTC 的诊断和随访中是必不可少的。术前血清 Tg、TgAb 不能作为 PTC 淋巴结转移的诊断指标,但对颈淋巴结转移有一定的预测价值,为预测 LNM 提供辅助信息。联合检测颈部超声、FNA-Tg 可以提高其临床预测价值;但对于联合 BRAF 基因是否能提高评估效能,仍需进一步研究与探讨。

基金项目

河北省 2019 年度医学科学研究课题计划(基金编号: 20191125)。

参考文献

- [1] Haugen, B.R., Alexander, E.K., Bible, K.C., *et al.* (2016) 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. *Thyroid Official Journal of the American Thyroid Association*, **26**, 1-133. <https://doi.org/10.1089/thy.2015.0020>
- [2] Bai, Y.H., Kakudo, K. and Jung, C.K. (2020) Updates in the Pathologic Classification of Thyroid Neoplasms: A Review of the World Health Organization Classification. *Endocrinology and Metabolism (Seoul)*, **35**, 696-715. <https://doi.org/10.3803/EnM.2020.807>
- [3] 甲状腺癌诊疗指南(2022 年版) [J]. 中国实用外科杂志, 2022, 42(12): 1343-1357+1363. <https://doi.org/10.19538/j.cjps.issn1005-2208.2022.12.02>
- [4] Mazzaferri, E.L. and Massoll, N. (2002) Management of Papillary and Follicular (Differentiated) Thyroid Cancer: New Paradigms Using Recombinant Human Thyrotropin. *Endocrine-Related Cancer*, **9**, 227-247. <https://doi.org/10.1677/erc.0.0090227>
- [5] Rogucki, M., Buczyńska, A., Krętowski, A.J. and Popławska-Kita, A. (2021) The Importance of MiRNA in the Diagnosis and Prognosis of Papillary Thyroid Cancer. *Journal of Clinical Medicine*, **10**, Article No. 4738. <https://doi.org/10.3390/jcm10204738>
- [6] Attard, A., Paladino, N.C., Lo, Monte, A.I., *et al.* (2019) Skip Metastases to Lateral Cervical Lymph Nodes in Differentiated Thyroid Cancer: A Systematic Review. *BMC Surgery*, **18**, Article No. 112. <https://doi.org/10.1186/s12893-018-0435-y>
- [7] Jiwang, L., Jinghui, B., Fengqin, F., *et al.* (2023) Comprehensive Analysis of Clinicopathologic and Sonographic Fea-

- tures in Thyroid Cancer with Skip Lymph Node Metastasis: Establish and Assessment of a Prediction Nomogram. *Brazilian Journal of Otorhinolaryngology*, **2023**, Article ID: 101301. <https://doi.org/10.1016/j.bjorl.2023.101301>
- [8] Holzer, G., Morishita, Y., Fini, J.B., *et al.* (2016) Thyroglobulin Represents a Novel Molecular Architecture of Vertebrates. *Journal of Biological Chemistry*, **291**, 16553-16566. <https://doi.org/10.1074/jbc.M116.719047>
- [9] Trimboli, P., Treglia, G. and Giovanella, L. (2015) Preoperative Measurement of Serum Thyroglobulin to Predict Malignancy in Thyroid Nodules: A Systematic Review. *Hormone and Metabolic Research*, **47**, 247-252. <https://doi.org/10.1055/s-0034-1395517>
- [10] 姚礼, 严轶群, 汪加宽, 等. 甲状腺癌颈侧区淋巴结清扫术后甲状腺功能、甲状腺球蛋白抗体、甲状腺球蛋白的变化[J]. 实用临床医药杂志, 2018, 22(7): 60-62, 66.
- [11] Kim, H., Park, S.Y., Choe, J.H., *et al.* (2020) Preoperative Serum Thyroglobulin and Its Correlation with the Burden and Extent of Differentiated Thyroid Cancer. *Cancers*, **12**, Article No. 625. <https://doi.org/10.3390/cancers12030625>
- [12] Chang, Q., Zhang, J., Wang, Y., *et al.* (2022) Nomogram Model Based on Preoperative Serum Thyroglobulin and Clinical Characteristics of Papillary Thyroid Carcinoma to Predict Cervical Lymph Node Metastasis. *Frontiers in Endocrinology*, **13**, Article ID: 937049. <https://doi.org/10.3389/fendo.2022.937049>
- [13] Van Kinschot, C.M.J., Peeters, R.P., Van Den Berg, S.A.A., *et al.* (2022) Thyroglobulin and Thyroglobulin Antibodies: Assay-Dependent Management Consequences in Patients with Differentiated Thyroid Carcinoma. *Clinical Chemistry and Laboratory Medicine (CCLM)*, **60**, 756-765. <https://doi.org/10.1515/cclm-2021-1046>
- [14] Signore, A., Lauri, C., Di Paolo, A., *et al.* (2023) Predictive Role of Serum Thyroglobulin after Surgery and before Radioactive Iodine Therapy in Patients with Thyroid Carcinoma. *Cancers*, **15**, Article No. 2976. <https://doi.org/10.3390/cancers15112976>
- [15] Zahra, H.O., Omran, G.A., Gewely, A.G., *et al.* (2021) Prognostic Value of Serum Thyroglobulin and Anti-Thyroglobulin Antibody in Thyroid Carcinoma Patients Following Thyroidectomy. *Diagnostics*, **11**, Article No. 2080. <https://doi.org/10.3390/diagnostics11112080>
- [16] Spencer, C.A. and Lo Presti, J.S. (2008) Technology Insight: Measuring Thyroglobulin and Thyroglobulin Autoantibody in Patients with Differentiated Thyroid Cancer. *Nature Clinical Practice Endocrinology & Metabolism*, **4**, 223-233. <https://doi.org/10.1038/ncpendmet0757>
- [17] Huang, Z., Song, M., Wang, S., *et al.* (2020) Preoperative Serum Thyroglobulin Is a Risk Factor of Skip Metastasis in Papillary Thyroid Carcinoma. *Annals of Translational Medicine*, **8**, 389. <https://doi.org/10.21037/atm.2019.10.92>
- [18] Kim, E.S., Lim, D.J., Baek, K.H., *et al.* (2010) Thyroglobulin Antibody Is Associated with Increased Cancer Risk in Thyroid Nodules. *Thyroid*, **20**, 885-891. <https://doi.org/10.1089/thy.2009.0384>
- [19] Gao, X., Luo, W., He, L., *et al.* (2022) Predictors and a Prediction Model for Central Cervical Lymph Node Metastasis in Papillary Thyroid Carcinoma (CNO). *Frontiers in Endocrinology*, **12**, Article ID: 789310. <https://doi.org/10.3389/fendo.2021.789310>
- [20] 柴吉鑫, 陈泳, 齐艳涛, 等. 甲状腺球蛋白和抗体定量预测分化型甲状腺癌早期淋巴结转移的列线图模型[J]. 实用临床医药杂志, 2021, 25(21): 7-11.
- [21] 罗家伦, 徐慧琴, 赵学峰, 等. 甲状腺球蛋白及抗甲状腺球蛋白抗体联合颈部超声在分化型甲状腺癌复发或转移灶诊断中的价值[J]. 中华临床医师杂志(电子版), 2012, 6(3): 580-583.
- [22] Rosário, P.W.S., De Faria, S., Bicalho, L., *et al.* (2005) Ultrasonographic Differentiation between Metastatic and Benign Lymph Nodes in Patients with Papillary Thyroid Carcinoma. *Journal of Ultrasound in Medicine*, **24**, 1385-1389. <https://doi.org/10.7863/jum.2005.24.10.1385>
- [23] Suh, C.H., Baek, J.H., Choi, Y.J., *et al.* (2017) Performance of CT in the Preoperative Diagnosis of Cervical Lymph Node Metastasis in Patients with Papillary Thyroid Cancer: A Systematic Review and Meta-Analysis. *American Journal of Neuroradiology*, **38**, 154-161. <https://doi.org/10.3174/ajnr.A4967>
- [24] Xing, M., Clark, D., Guan, H., *et al.* (2009) BRAF Mutation Testing of Thyroid Fine-Needle Aspiration Biopsy Specimens for Preoperative Risk Stratification in Papillary Thyroid Cancer. *Journal of Clinical Oncology*, **27**, 2977-2982. <https://doi.org/10.1200/JCO.2008.20.1426>
- [25] Howell, G.M., Nikiforova, M.N., Carty, S.E., *et al.* (2013) BRAF V600E Mutation Independently Predicts Central Compartment Lymph Node Metastasis in Patients with Papillary Thyroid Cancer. *Annals of Surgical Oncology*, **20**, 47-52. <https://doi.org/10.1245/s10434-012-2611-0>
- [26] 赵利超, 周艳红, 毛小芳, 等. BRAF~(V600E)基因突变、促甲状腺激素和甲状腺球蛋白预测甲状腺结节恶变的临床价值[J]. 福建医科大学学报, 2022, 56(5): 386-391.
- [27] Haugen, B.R. (2017) 2015 American Thyroid Association Management Guidelines for Adult Patients with Thyroid Nodules and Differentiated Thyroid Cancer: What Is New and What Has Changed? *Cancer*, **123**, 372-381.

<https://doi.org/10.1002/cncr.30360>

- [28] Snozek, C.L.H., Chambers, E.P., Reading, C.C., *et al.* (2007) Serum Thyroglobulin, High-Resolution Ultrasound, and Lymph Node Thyroglobulin in Diagnosis of Differentiated Thyroid Carcinoma Nodal Metastases. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, **92**, 4278-4281. <https://doi.org/10.1210/jc.2007-1075>