

· 甲状腺疾病诊疗 · 综述 ·

DOI: 10.12464/j.issn.0253-9802.2024-0453

颈部淋巴结细针穿刺洗脱液中甲状腺球蛋白检测的应用现状

曾庆欣[✉], 钟海烽

(梅州市人民医院 梅州市医学科学院甲状腺外科, 广东 梅州 514031)

【摘要】 分化型甲状腺癌 (DTC) 是最常见的甲状腺恶性肿瘤, 其区域淋巴结转移发生率较高, 准确诊断淋巴结转移情况对制定合理的治疗方案至关重要。细针穿刺活检 (FNA) 是评估甲状腺结节性质及淋巴结转移状况的重要方法, 在 FNA 洗脱液中检测甲状腺球蛋白 (Tg) 水平作为细胞学检查的补充手段, 近年来受到广泛关注。FNA-Tg 可提高细胞学阴性淋巴结转移的检出率, 具有较高的灵敏度和特异度, 与其他诊断方法如血清学、影像学结合可进一步提高诊断价值。然而, FNA-Tg 操作和标本处理尚缺乏统一规程, 定量 Tg 的方法学和判读标准尚未建立, 多种因素如甲状腺激素替代治疗、Tg 自身抗体和甲状腺残留组织等是否影响 FNA-Tg 的检测结果仍有争议。文章综述了颈部淋巴结 FNA-Tg 检测的应用现状及其面临的挑战, 以期为 FNA-Tg 检测在诊断 DTC 淋巴结转移的临床应用提供参考。

【关键词】 细针穿刺; 洗脱液; 甲状腺球蛋白; 甲状腺癌; 淋巴结; 超声

Application of thyroglobulin detection in fine-needle aspiration washout fluid from cervical lymph node

ZENG Qingxin[✉], ZHONG Haifeng

(Department of Thyroid Surgery, Meizhou People's Hospital, Meizhou Academy of Medical Sciences, Meizhou 514031, China)

Corresponding author: ZENG Qingxin, E-mail: zengqingxin87@126.com

【Abstract】 Differentiated thyroid carcinoma (DTC) is the most common type of thyroid malignancy, with a high incidence of regional lymph node metastasis. Accurate diagnosis of lymph node metastasis is crucial for determining appropriate treatment strategies. Fine-needle aspiration (FNA) is an important method for evaluating the nature of thyroid nodules and lymph node metastasis. In recent years, the detection of thyroglobulin (Tg) levels in FNA washout fluid has received widespread attention as a supplementary tool for cytological examination. FNA-Tg can increase the detection rate of cytology-negative lymph node metastasis, with high sensitivity and specificity. Combined with other diagnostic methods such as serology examination and imaging analysis, it can further enhance diagnostic value. However, there is currently a lack of standardized procedures for FNA-Tg operation and specimen handling. The methodological and interpretative standards for quantitative Tg have not been established. And it is still controversial whether various factors, such as thyroid hormone replacement therapy, Tg autoantibodies, and residual thyroid tissue, affect the results of FNA-Tg. This article reviews the current status and dilemma of the application of FNA-Tg testing in neck lymph nodes to provide a reference for the clinical application of FNA-Tg testing in the diagnosis of lymph node metastasis in DTC.

【Key words】 Fine needle aspiration; Washout; Thyroglobulin; Thyroid cancer; Lymph node; Ultrasound

甲状腺癌是内分泌系统中常见的恶性肿瘤, 近年来其发病率在全球范围内呈现持续上升趋势。分化型甲状腺癌 (differentiated thyroid cancer, DTC) 是甲状腺癌的主要病理类型, 约占所有甲状腺癌的 90%^[1]。尽管 DTC 总体预后较好, 但淋巴结转移仍是影响患者预后的重要因素之一。因此,

早期准确诊断 DTC 的淋巴结转移对制定合理的治疗策略以及改善患者预后具有重要意义。

细针穿刺活检 (fine-needle aspiration, FNA) 是一种安全、微创且经济的诊断方法, 已被广泛应用于甲状腺结节的诊断^[2]。FNA 主要依赖细胞学形态进行判断, 其诊断阳性率受病理医师的经

收稿日期: 2024-11-01

基金项目: 梅州市社会发展科技计划项目 (2024C0301072); 梅州市人民医院科研培育项目 (PY-C2020032)

作者简介: 曾庆欣, 通信作者, 副主任医师, 研究方向: 甲状腺肿瘤的临床诊治, E-mail: zengqingxin87@126.com

验及样本质量的影响。近年来, FNA 中甲状腺球蛋白 (thyroglobulin, Tg) 检测在 DTC 淋巴结性质诊断中的应用受到越来越多的关注。FNA-Tg 通过检测洗脱液中的 Tg 浓度, 具有更高的灵敏度, 尤其在细胞量不足或术后的监测随访中表现出显著优势, 能够有效弥补细胞学检查的不足。2019 年, 欧洲肿瘤内科学会发布的甲状腺癌临床实践指南强调了 FNA-Tg 检测在 DTC 淋巴结诊断中的重要价值^[3]。Zhu 等^[4]通过纳入 22 项研究共 2 670 个淋巴结的荟萃分析提示, FNA-Tg 的总体灵敏度为 0.91, 特异度为 0.94, 证实了 FNA-Tg 检测具有较高的诊断效能。

尽管 FNA-Tg 检测在 DTC 淋巴结性质的诊断中展现出良好的应用前景, 但目前仍存在一些亟待解决的问题和挑战。首先, FNA 操作方法、洗脱液种类、样本制备等缺乏标准化流程^[5], 操作流程和测定方法的差异可能影响 FNA-Tg 检测结果的准确性和可重复性。其次, FNA-Tg 检测的最佳阈值尚未达成共识, 不同研究报告的最佳阈值差异较大, 导致其诊断效能存在较大差异^[6]。此外, 甲状腺球蛋白抗体 (thyroglobulin antibody, TgAb)、血清 Tg (serum Tg, s-Tg) 以及残留甲状腺组织等对 FNA-Tg 检测结果的影响有待进一步评估^[7-8]。

本文拟对 FNA-Tg 检测在颈部淋巴结诊断中的应用现状进行综述, 并探讨其面临的困境与挑战, 以期 FNA-Tg 检测在甲状腺癌诊治的临床应用提供参考。

1 FNA-Tg 检测的操作程序尚不统一

1.1 FNA-Tg 的检测原理

Tg 是一种由甲状腺滤泡细胞分泌的糖蛋白, 正常情况下只存在于甲状腺组织内或血清中^[9]。在甲状腺癌尤其是 DTC 患者中, Tg 可在癌细胞转移的淋巴结中被检测到^[4]。FNA-Tg 检测是通过细针穿刺后残留在针头内的细胞间液进行洗脱, 并检测其中 Tg 的浓度^[10]。由于 Tg 通常不应存在于甲状腺以外的组织中, 因此在淋巴结穿刺洗脱液中检测到 Tg, 高度提示该淋巴结可能存在甲状腺癌转移或肿瘤复发。

1.2 FNA-Tg 的操作程序

淋巴结穿刺通常在超声引导下进行, 理想的

超声设备须具备高分辨率和实时影像功能, 以确保穿刺的准确性。建议使用至少 12 MHz 高频线性探头以获取清晰的浅表结构图像, 6~8 MHz 的小扇形或凸形探头可用于观察上纵隔的深部病变^[11]。超声应同时具备彩色多普勒功能, 有助于区分血管和淋巴结^[6]。

进行 FNA-Tg 检测的穿刺针规格选择一般在 21~27 G 之间^[6,8], 使用 22 G 和 23 G 的较多, 暂无关于穿刺针型号对 FNA-Tg 检测影响的研究报道。穿刺时沿探头长轴进针, 可以采用垂直或平行两种方法^[6], 通过在超声引导下实时观察针头运动, 确保穿刺针进入目标淋巴结。针头一旦达到预定深度, 适度抽吸并缓慢进退, 同时避免溶血和血液污染。穿刺后将采集到的淋巴结内容物注入保存液中并轻轻混匀, 确保细胞完整性, 力求将针内残留的细胞成分充分洗脱, 以增加 Tg 测定的准确性。操作过程中细针的直径、穿刺次数以及是否充分混合样本均可能导致检测结果的差异。

1.3 洗脱液的容量、种类和样品的储存

在 FNA-Tg 检测中, 洗脱液的容量是影响检测结果准确性的重要因素。目前, 洗脱液的常用容量范围为 0.5~2.0 mL, 这一范围已在多项研究中得到应用和验证^[10, 12-13], 然而, 也有研究报道了更小 (125~195 μ L)^[14-15]或更大 (5 mL)^[16]的洗脱液容量。尽管如此, 目前尚无统一的标准。在实际应用中, 最常见的洗脱液容量是 1 mL, 洗脱液过多可能会导致目标蛋白过度稀释, 降低检测的灵敏度; 过少则可能会由于获取的细胞数量少, 影响分析的准确性。因此, 洗脱液容量的标准化对于不同研究中 FNA-Tg 截断值的比较具有重要意义。

目前常用的洗脱液种类包括生理盐水、无 Tg 血清、磷酸盐缓冲液 (phosphate buffered saline, PBS) 和商品化的细胞保存液等^[13-14, 17]。在选择洗脱液时, 需考虑“基质效应”这一问题, 即洗脱液或样品中其他成分对目标物质测定结果的干扰^[18]。“基质效应”可能导致假阳性或假阴性结果, 从而影响诊断的准确性。生理盐水因其成分简单, 来源易得, 价格低廉且不会干扰 Tg 的测量^[19], 是目前应用最广泛的洗脱液。然而, 也有研究表明生理盐水存在“基质效应”^[20-21]。此外, 生理盐水的保存性能较差, 由于 Tg 在储存管上的非特异性吸附, 当样品 Tg 浓度较低时, Tg 在生理盐水溶液中的浓度随着时间迅速下降; 而在相同的储存条件下, 血清样品、含血清白蛋白的缓冲液或商品

化的洗脱液则可维持样品中 Tg 浓度的稳定^[17, 22], 已有研究证实在含有 1% 牛血清白蛋白中未观察到“基质效应”^[17]。因此, 对于短期保存或直接检测的样品, 生理盐水因其“基质效应”较小且成本低廉, 仍然是首选的洗脱液; 对于需要长时间保存或运输的样品, 含血清白蛋白的生理盐水、PBS 或商品化保存液可能更适合。

不同的采血管可能干扰 FNA-Tg 的检测结果。有学者以生理盐水作为洗脱液, 取等份液分别装入普通血清管(红帽)、血清分离管(黄帽)和肝素管(绿帽)中, 研究结果表明, 血清分离管和肝素管可降低 FNA-Tg 检测的浓度, 因此强烈建议将普通血清管作为洗脱液收集的容器^[23]。

1.4 Tg 的检测方法

电化学发光免疫分析法(electrochemiluminescence immunoassay, ECLIA)是最常用的 Tg 检测方法, 因为它具有高重复性、高灵敏度和高稳定性^[24-25], 此外免疫放射测定法(immunoradiometric assay, IRMA)也是较常见的 Tg 检测方法^[15, 26]。一项前瞻性研究结果提示, 采用胶体金免疫层析法(colloidal gold-based immunochromatographic assay, GICA)测量 Tg 在术中诊断淋巴结转移和 ECLIA 法及冰冻切片具有同样的诊断效能^[24]。

目前, 颈部淋巴结 FNA-Tg 检测尚无统一的标准程序, 差异体现在上述多方面, 导致结果的可比性和可靠性受限。针对这一现状, 临床工作中应注重标准化流程的建立和推广, 以减少人为因素引起的检测偏差。

2 FNA-Tg 的诊断界值暂未确定

尽管多项研究已证实 FNA-Tg 检测在诊断 DTC 颈部淋巴结转移或肿瘤复发中有较高的诊断效能^[4, 12, 15], 但由于目前缺乏关于 FNA-Tg 检测的统一方法学标准, 不同研究得出的诊断界值各不相同, 尚未确定统一的诊断界值。2015 年美国甲状腺协会《成年甲状腺结节和分化型甲状腺癌患者管理指南》建议, 当 FNA-Tg < 1 ng/mL 时, 诊断为阴性; 当 FNA-Tg > 10 ng/mL 时, 诊断为阳性; 当 FNA-Tg 介于 1~10 ng/mL 之间时, FNA-Tg/s-Tg < 1 诊断为阴性, FNA-Tg/s-Tg > 1 诊断为阳性^[27]。一项包含 22 项研究共 2 670 枚淋巴结的荟萃分析提示, FNA-Tg 的诊断效能会因不同的截断值而异^[4]。通过亚组分析, 1 ng/mL 的截断值显示出最高的灵敏

度(94%, 95% CI 0.91~0.96), 而 40 ng/mL 则具有最高的特异度(97%, 95% CI 0.94~0.99)。另一项大型回顾性研究结果提示^[25], 在不考虑患者是否手术的情况下, FNA-Tg 的最佳截断值为 25.17 μ g/L, 进一步根据患者是否进行甲状腺切除术分为两组, 非手术组和手术组 FNA-Tg 的最佳截断值分别为 25.17 μ g/L 和 28.30 μ g/L。这提示我们可能需要根据患者不同的疾病状态制定合适的截断值, 以优化 FNA-Tg 的诊断效能。

表 1 汇总了近 5 年发表的多项关于 FNA-Tg 在淋巴结病变诊断中的研究, 并重点对比了各研究的 FNA-Tg 截断值及其诊断效能, 不同研究的截断值差异较大, 最低为 1.0 ng/mL^[28], 最高则达到 33.28 ng/mL^[10]。此外, 有学者报道, 不同研究中 FNA-Tg 的截断值范围从 0.2 ng/mL 到 100 ng/mL^[4], 这种差异可能受到洗脱液种类和容量、样本量、检测方法及其他实验条件的影响。在诊断效能方面, 尽管不同研究报道的灵敏度和特异度存在差异, 但总体均处于较高水平, 表明 FNA-Tg 检测在区分淋巴结病变方面具有较高的诊断效能。

3 FNA-Tg 检测结果的影响因素仍有争议

目前, 关于影响 FNA-Tg 检测结果的因素仍存在争议。这些影响因素复杂多样, 主要包括操作过程的技术性因素、患者的疾病状态、甲状腺组织的状态以及血清学相关指标等^[8]。尽管已有不少学者尝试揭示这些因素对 FNA-Tg 检测结果的影响, 但由于不同研究在方法、样本特征以及分析方法上的差异, 各研究的结论并不完全一致。

3.1 甲状腺组织

由于 Tg 在甲状腺组织和甲状腺癌细胞中均有表达, 因此残余甲状腺组织可能会释放 Tg, 从而对 FNA-Tg 的检测结果产生干扰。然而, 甲状腺组织的存在状态是否影响 FNA-Tg 的检测结果, 目前不同研究的结论尚不一致。

一项前瞻性研究显示, 在不同甲状腺状态下, FNA-Tg 的诊断效能存在差异^[34]。在存在甲状腺组织的情况下, FNA-Tg 诊断甲状腺乳头状癌(papillary thyroid cancer, PTC)颈部淋巴结转移的最佳截断值为 2.2 ng/mL; 而对于已行全甲状腺切除术的患者, FNA-Tg 的截断值下降到 0.6 ng/mL。

表 1 近 5 年相关研究中 FNA-Tg 诊断甲状腺癌淋巴结病变的截断值及诊断效能
Table 1 The cut-off value and diagnostic efficacy of FNA-Tg for the diagnosis of lymph node lesions of thyroid cancer in studies in the last 5 years

第一作者	发表年份	淋巴结数量及分区	患者数量	有无甲状腺手术史	洗脱液种类和容量	截断值 / (ng/mL)	AUC	灵敏度 /%	特异度 /%
Chen J ^[12]	2024	115, 未提及	86	无	生理盐水, 1.0 mL	3.2	0.918	92.4	100.0
Sakamoto K ^[7]	2024	210, 未提及	195	术前术后均有, 排除全切	生理盐水, 1.0 mL	32.2	—	87.7	100.0
Su X ^[8]	2024	333, I-VII区	281	术前术后均有, 包含全切	生理盐水, 1.0 mL	16.1	0.942	87.2	89.9
Mikosinski P ^[15]	2023	297, II-IV区、VI区	82	全切术后	生理盐水, 125 μL	4.3	—	91.0	97.0
Kargun S ^[29]	2023	262, 未提及	176	术前术后均有, 包含全切	生理盐水, 1.0 mL	3.1	0.967	91.8	96.6
Liu Q ^[25]	2023	1 106, 未提及	未提及	术前术后均有, 是否全切不详	生理盐水, 1.0 mL	25.2	0.944	84.7	97.8
Song Y ^[30]	2022	132, 中央区	129	术前术后均有, 是否全切不详	生理盐水, 1.0 mL	14.6	0.861	85.1	84.5
Liu N ^[31]	2022	190, 颈侧区和中央区均有	167	术前术后均有, 是否全切不详	生理盐水, 1.0 mL	6.2	0.925	90.2	87.2
Wang Y ^[32]	2022	448, 颈侧区	403	术前术后均有, 排除全切	生理盐水, 1.0 mL	3.7	0.839	92.5	75.0
Jia X ^[14]	2022	299, II-VI区	228	术后, 是否全切不详	无 Tg 血清, 195 μL	28.3	0.868	93.4	70.3
Bakuła-zalewska E ^[10]	2021	200, 未提及	200	术前术后均有, 是否全切不详	生理盐水, 0.5 mL	33.3	0.910	92.0	93.0
Kim K ^[26]	2021	未提及, 颈侧区	169	全切术后	生理盐水, 1.0 mL	20.0	0.766	86.6	66.7
Song Y ^[28]	2021	293, 颈侧区	111	无	生理盐水, 1.0 mL	1.0	0.897	100.0	61.0
Wang J ^[33]	2020	356, 颈侧区	176	术前术后均有, 包含全切	生理盐水, 1.5 mL	2.0	0.971	92.4	95.6

注: AUC 为 ROC 曲线下面积。

另一项回顾性研究结果显示, FNA-Tg 诊断 DTC 患者淋巴结转移的截断值为 3.14 ng/mL, 当单独分析有甲状腺组织的亚组时, FNA-Tg 的最佳截断值为 15.5 ng/mL^[29]。我国学者的研究也提示 FNA-Tg 诊断 PTC 淋巴结转移的最佳截断值应根据甲状腺状态选择, 甲状腺存在者的截断值高于甲状腺缺失者^[35-36]。当甲状腺组织存在时, 如果穿刺针接触到周围的正常甲状腺组织, 可能会导致正常甲状腺组织的细胞进入样本中, 造成 FNA-Tg 水平偏高。此外, 如果患者存在残余的甲状腺组织, Tg 水平可能会出现较高的基础值, 且采样时样本被外周血污染, 则有可能导致 FNA-Tg 测定值偏高。然而, 也有研究认为甲状腺组织的有无对 FNA-Tg 截断值影响不大^[8]。例如, Wang 等^[33]的研究结果提示, 当血清 Tg 水平低于 10 ng/mL 时, FNA-Tg 的诊断效能不受甲状腺有无的影响。原因是血清蛋白对穿刺样本的污染可以忽略不计, 即使穿刺操

作时存在血液污染, FNA 样本经过洗脱液稀释后, 外周血所含有的 Tg 浓度也会明显低于阳性的 FNA 样本^[19]。

因此, 甲状腺组织是否对 FNA-Tg 的检测结果产生影响仍存争议。在临床实践中, 应结合影像学检查, 优化穿刺位置和技术, 以降低邻近甲状腺组织的干扰, 确保结果的准确性。

3.2 血清学指标

患者的血清学指标如 TgAb、促甲状腺激素 (thyroid stimulating hormone, TSH)、s-Tg 等亦有可能干扰 FNA-Tg 的诊断界值和诊断效能, 原因可能是穿刺过程中受外周血液的污染^[10]。Moon 等^[37]的研究显示, 甲状腺组织的存在使 FNA-Tg 诊断甲状腺肿瘤良恶性的界值升高, 他们进一步比较了接受和未接受甲状腺切除术患者的 FNA-Tg、TSH 和 s-Tg 水平后发现, 未行甲状腺切除术的患者 TSH 和 s-Tg 水平均较高, TSH 抑制和 s-Tg 存在是影响

FNA-Tg 诊断效能的独立因素。这种 FNA-Tg 诊断界值差异可能是由于甲状腺切除术前患者 TSH 和 s-Tg 水平不同所致。此外, Kargun 等^[29]的研究显示, 血清 Tg 和 TSH 水平与阳性淋巴结的 FNA-Tg 水平呈正相关。然而, Sun 等^[35]的研究则提示无论甲状腺状态如何, 血清中的 Tg、TSH 和 TgAb 均不会影响 FNA-Tg 诊断 PTC 颈部淋巴结转移的最佳截断值。近年来, 陆续有学者提出使用 FNA-Tg 与 s-Tg 的比值来消除 s-Tg 的干扰, Kahramangil 等^[16]纳入了 64 例行甲状腺全切术后的 DTC 患者, 结果提示 FNA-Tg 含量、FNA-Tg/s-Tg 预测转移灶的最佳临界值分别为 2.5 ng/mL (灵敏度为 94%, 特异度为 100%) 和 0.1 (灵敏度和特异度均为 100%)。然而, 部分患者 s-Tg 无法检测到, 因此该比值无法计算。Kim 等^[26]回顾性分析了 169 例接受改良根治性颈清扫治疗的 PTC 患者, 结果提示 FNA-Tg ≥ 20 ng/mL 作为诊断淋巴结转移的临界值, 灵敏度为 86.6%, 特异度为 66.7%; 而 FNA-Tg/s-Tg ≥ 3 的灵敏度为 82.7%, 特异度为 73.8%。总体而言, FNA-Tg/s-Tg 作为预测淋巴结转移的指标, 具有良好的应用前景, 但在 s-Tg 无法检测或未采集 s-Tg 结果的患者中存在一定的应用限制。

TgAb 是另一个可能对 FNA-Tg 检测结果产生干扰的血清学指标, 它是一种针对 Tg 的自身抗体, 在合并某些自身免疫性甲状腺疾病如桥本甲状腺炎 (hashimoto thyroiditis, HT)、Graves 病的情况下, 免疫系统会错误地将 Tg 识别为“外来”物质, 从而产生针对它的抗体。一项回顾性研究显示, 血清 TgAb 与 FNA-Tg 水平呈负相关^[8], 和 Wang 等^[32]的研究结果一致。然而, 也有研究得出相反的结论, 例如, Baskin 等^[38]的研究表明, 细胞内的 Tg 并不一定暴露于循环中的 TgAb; 此外, 转移性淋巴结中 FNA-Tg 的浓度远高于 TgAb, 导致 TgAb 结合位点饱和, 从而覆盖了 TgAb 的干扰^[39]。

上述血清学指标是否影响 FNA-Tg 的检测结果尚未明确。在临床实践中, 建议结合患者的血清 Tg、TgAb 和 TSH 水平, 尤其是 TgAb 阳性的患者, 综合评估 FNA-Tg 结果。部分患者可以考虑暂时停用左甲状腺素后再进行 FNA-Tg 检测, 并通过优化检测方法或采用校正模型, 尽量减少对结果的干扰。

3.3 其他因素

如前所述, 由于 FNA-Tg 的制备程序尚未建立国际化标准, 洗脱液种类和容量、穿刺针型号、

Tg 检测试剂和设备等均可能影响 FNA-Tg 的诊断效能。此外, 超声设备的性能、穿刺操作技巧以及病理检测能力的影响亦不容忽视。FNA-Tg 的诊断界值还可能受淋巴结穿刺部位的影响, 对于靠近甲状腺的中央区淋巴结, 穿刺针可能刺穿腺体或周围的血管, 导致 s-Tg 释放并污染洗脱液, 从而增加假阳性率; 而 VI 区淋巴结直径较小, 受气管和胸骨干扰, 超声更难发现和精确定位, 容易导致漏诊, 增加假阴性率^[30]。此外, 部分患者可能存在异位甲状腺组织, 这些组织亦会分泌 Tg, 如误穿刺了异位甲状腺组织, 可能导致 FNA-Tg 假阳性^[7]。此外, 放射性碘 (radioactive iodine, RAI) 治疗对 FNA-Tg 水平的影响亦值得关注。接受 RAI 治疗的患者, 由于 RAI 引起甲状腺细胞破坏性释放, 可能导致短期内 Tg 水平急剧上升^[40]。因此, 在 RAI 治疗后短期内进行 FNA-Tg 检测可能会导致假阳性结果。

综上所述, 各种因素对检测结果的影响存在争议, 针对争议, 有学者建议以 ng/FNA 而不是 ng/mL 或 mg/L 作为结果的表示单位^[17, 41]。此外, 采用 FNA-Tg 与 s-Tg 的比值作为新的结果表示方法, 有望消除 Tg 测定、穿刺针、洗脱液、洗脱管、Tg 单位等混杂因素的影响^[42]。

4 结语与展望

当前, 颈部淋巴结 FNA-Tg 检测在甲状腺癌患者的术后随访与转移性淋巴结诊断中发挥了重要作用。然而, FNA-Tg 检测的操作流程尚未统一, 诊断界值亦未确定, 且多种因素对检测结果的影响仍存在争议。这些问题的存在限制了 FNA-Tg 检测在临床应用中的普及。未来的研究应致力于建立一套标准化的操作规程, 并开展大规模的前瞻性多中心研究, 以确定合理的诊断参考值范围。

总之, 随着研究的深入和检测技术的改进, FNA-Tg 检测有望成为甲状腺癌患者术后监测及颈部淋巴结复发转移诊断的重要工具。未来, 通过规范化操作流程、标准化诊断界值和优化检测条件, FNA-Tg 检测的临床价值将进一步提升, 为甲状腺癌患者的精准诊疗提供科学依据。

利益冲突声明: 本研究未受到企业、公司等第三方资助, 不存在潜在利益冲突。

参 考 文 献

- [1] CABANILLAS M E, MCFADDEN D G, DURANTE C. Thyroid cancer[J]. *Lancet*, 2016, 388 (10061): 2783-2795. DOI: 10.1016/S0140-6736 (16) 30172-6.
- [2] 中山大学附属第三医院甲状腺多学科诊疗中心. 甲状腺乳头状癌(初诊)一体化诊疗路径——中山大学附属第三医院甲状腺多学科诊疗中心专家共识 [J/OL]. *新医学*, 2024: 1-15. DOI: 10.12464/j.issn.0253-9802.2024-0363.
Thyroid Center of the Third Affiliated Hospital of Sun Yat-sen University. Integrated diagnosis and treatment pathway for papillary thyroid carcinoma (initial diagnosis): expert consensus of Thyroid Center of the Third Affiliated Hospital of Sun Yat-sen University [J/OL]. *J New Med*, 2024: 1-15. DOI: 10.12464/j.issn.0253-9802.2024-0363.
- [3] FILETTI S, DURANTE C, HARTL D, et al. Thyroid cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up[J]. *Ann Oncol*, 2019, 30 (12): 1856-1883. DOI: 10.1093/annonc/mdz400.
- [4] ZHU X H, ZHOU J N, QIAN Y Y, et al. Diagnostic values of thyroglobulin in lymph node fine-needle aspiration washout: a systematic review and meta-analysis diagnostic values of FNA-Tg[J]. *Endocr J*, 2020, 67 (2): 113-123. DOI: 10.1507/endocrj.EJ18-0558.
- [5] ASARKAR A A, PANG J, MANSOUR J, et al. What role does thyroglobulin washout have in follow-up algorithm of differentiated thyroid cancer[J]. *Laryngoscope*, 2022, 132 (11): 2087-2088. DOI: 10.1002/lary.30022.
- [6] JIANG H J, HSIAO P J. Clinical application of the ultrasound-guided fine needle aspiration for thyroglobulin measurement to diagnose lymph node metastasis from differentiated thyroid carcinoma-literature review[J]. *Kaohsiung J Med Sci*, 2020, 36 (4): 236-243. DOI: 10.1002/kjm2.12173.
- [7] SAKAMOTO K, OZAWA H, SATO Y, et al. Cutoff value of thyroglobulin in needle aspirates for screening neck masses of thyroid carcinoma[J]. *Endocr Relat Cancer*, 2024, 31 (12): e240067. DOI: 10.1530/ERC-24-0067.
- [8] SU X, SHANG L, YUE C, et al. Ultrasound-guided fine needle aspiration thyroglobulin in the diagnosis of lymph node metastasis of differentiated papillary thyroid carcinoma and its influencing factors[J]. *Front Endocrinol*, 2024, 15: 1304832. DOI: 10.3389/fendo.2024.1304832.
- [9] VONO-TONIOLO J, RIVOLTA C M, TARGOVNIK H M, et al. Naturally occurring mutations in the thyroglobulin gene[J]. *Thyroid*, 2005, 15 (9): 1021-1033. DOI: 10.1089/thy.2005.15.1021.
- [10] BAKUŁA-ZALEWSKA E, ŻYŁKA A, DŁUGOSIŃSKA J, et al. Thyroglobulin measurements in washouts of fine-needle aspiration biopsy in the monitoring of patients with differentiated thyroid carcinoma[J]. *Endokrynol Pol*, 2021, 72 (6): 601-608. DOI: 10.5603/EP.a2021.0077.
- [11] LEENHARDT L, ERDOGAN M F, HEGEDUS L, et al. 2013 European thyroid association guidelines for cervical ultrasound scan and ultrasound-guided techniques in the postoperative management of patients with thyroid cancer[J]. *Eur Thyroid J*, 2013, 2 (3): 147-159. DOI: 10.1159/000354537.
- [12] CHEN J, LIN Z, XU B, et al. The efficacy and assessment value of the level of thyroglobulin wash-out after fine-needle aspiration cytodiagnosis in the evaluation of lymph node metastasis in papillary thyroid carcinoma[J]. *World J Surg Oncol*, 2024, 22 (1): 149. DOI: 10.1186/s12957-024-03430-5.
- [13] WANG Y, DUAN Y, ZHOU M, et al. The diagnostic value of thyroglobulin in fine-needle aspiration of metastatic lymph nodes in patients with papillary thyroid cancer and its influential factors[J]. *Surg Oncol*, 2021, 39: 101666. DOI: 10.1016/j.suronc.2021.101666.
- [14] JIA X, WANG Y, LIU Y, et al. Thyroglobulin measurement through fine-needle aspiration for optimizing neck node dissection in papillary thyroid cancer[J]. *Ann Surg Oncol*, 2022, 29 (1): 88-96. DOI: 10.1245/s10434-021-10549-2.
- [15] MIKOSIŃSKI P, WOŁOWIEC-KORECKA E, POMORSKI L, et al. Cut-off value for thyroglobulin washout concentration in the detection of cervical lymph node metastases in patients after thyroidectomy due to differentiated thyroid cancer[J]. *Biomedicines*, 2023, 11 (9): 2433. DOI: 10.3390/biomedicines11092433.
- [16] KAHRAMANGIL B, KOSE E, DONMEZ M, et al. Thyroglobulin washout from cervical lymph node fine needle aspiration biopsies in patients with differentiated thyroid cancer: an analysis of different expressions to use in post-total thyroidectomy follow-up[J]. *Surgery*, 2020, 167 (1): 34-39. DOI: 10.1016/j.surg.2019.05.083.
- [17] BOUX DE CASSON F, BELOEIL R, GAUCHEZ A S, et al. Analytical validation of eight methods of thyroglobulin measurement in fine-needle aspiration washouts[J]. *Ann Clin Biochem*, 2021, 58 (1): 54-65. DOI: 10.1177/0004563220968369.
- [18] CHEN L, CUI Y, DEAN B, et al. Matrix effect in bioanalytical assay development using supercritical fluid chromatography-mass spectrometry[J]. *Biomed Chromatogr*, 2024, 38 (3): e5759. DOI: 10.1002/bmc.5759.
- [19] BOREL A L, BOIZEL R, FAURE P, et al. Significance of low levels of thyroglobulin in fine needle aspirates from cervical lymph nodes of patients with a history of differentiated thyroid cancer[J]. *Eur J Endocrinol*, 2008, 158 (5): 691-698. DOI: 10.1530/EJE-07-0749.
- [20] SNOZEK C L H, CHAMBERS E P, READING C C, et al. Serum thyroglobulin, high-resolution ultrasound, and lymph node thyroglobulin in diagnosis of differentiated thyroid carcinoma nodal metastases[J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2007, 92 (11): 4278-4281. DOI: 10.1210/jc.2007-1075.
- [21] BOURNAUD C, CHARRIÉ A, NOZIÈRES C, et al. Thyroglobulin measurement in fine-needle aspirates of lymph nodes in patients with differentiated thyroid cancer: a simple definition of the threshold value, with emphasis on potential pitfalls of the method[J]. *Clin Chem Lab Med*, 2010, 48 (8):

- 1171-1177. DOI: 10.1515/CCLM.2010.220.
- [22] PIOTRKOWSKI-VIALE F, REYES A, DIOS A, et al. Effects of sample storage and diluents in the reliability of thyroglobulin measurement in the washout of fine needle aspirates [J]. *Endocrine*, 2017, 56 (3): 504-508. DOI: 10.1007/s12020-017-1294-5.
- [23] GIOVANELLA L, CERIANI L, SURIANO S, et al. Thyroglobulin measurement on fine-needle washout fluids: influence of sample collection methods [J]. *Diagn Cytopathol*, 2009, 37 (1): 42-44. DOI: 10.1002/dc.20964.
- [24] HOU S, SUN Y, YANG Z, et al. The diagnostic value of GICA used for intraoperative lymph node FNA-Tg measurement to evaluate thyroid cancer metastases [J]. *Eur Thyroid J*, 2024, 13 (1): e230182. DOI: 10.1530/ETJ-23-0182.
- [25] LIU Q, MAO L, ZHANG Z, et al. Diagnostic efficacy of FNA-tg in DTC cervical LN metastasis and its impact factors: a large retrospective study [J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2023, 108 (12): 3311-3319. DOI: 10.1210/clinem/dgad335.
- [26] KIM K, BAE J S, KIM J S. Measurement of thyroglobulin level in lateral neck lymph node fine needle aspiration washout fluid in papillary thyroid cancer [J]. *Gland Surg*, 2021, 10 (9): 2686-2694. DOI: 10.21037/gs-21-366.
- [27] 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. DOI: 10.1089/thy.2015.0020.
- [28] SONG Y, XU G, WANG T, et al. Lateral neck multilevel fine-needle aspiration cytology and thyroglobulin estimation in papillary thyroid carcinoma [J]. *Laryngoscope Investig Otolaryngol*, 2021, 6 (3): 570-575. DOI: 10.1002/lio2.570.
- [29] KARGUN S, AYDEMIR M, YILMAZ N, et al. Diagnostic value of thyroglobulin washout in fine-needle aspiration samples for diagnosis and follow-up of differentiated thyroid cancer [J]. *Medicine*, 2023, 102 (49): e36426. DOI: 10.1097/MD.0000000000036426.
- [30] SONG Y, WANG J, ZHU Y, et al. Is thyroglobulin detection in fine-needle aspirates useful for the diagnosis of central neck metastatic papillary thyroid cancer [J]. *Endocr Connect*, 2022, 11 (12): e220353. DOI: 10.1530/EC-22-0353.
- [31] LIU N, TANG L, CHEN Y, et al. A combination of contrast-enhanced ultrasound and thyroglobulin level in fine-needle aspirates improves diagnostic accuracy for metastatic lymph nodes of papillary thyroid carcinoma [J]. *J Ultrasound Med*, 2022, 41 (10): 2431-2443. DOI: 10.1002/jum.15926.
- [32] WANG Y, DUAN Y, LI H, et al. Detection of thyroglobulin in fine-needle aspiration for diagnosis of metastatic lateral cervical lymph nodes in papillary thyroid carcinoma: a retrospective study [J]. *Front Oncol*, 2022, 12: 909723. DOI: 10.3389/fonc.2022.909723.
- [33] WANG J, JIANG X, XIAO G, et al. Excellent diagnostic performance of FNA-Tg in detecting lymph nodes metastases from papillary thyroid cancer [J]. *Future Oncol*, 2020, 16 (33): 2735-2746. DOI: 10.2217/fon-2020-0213.
- [34] LEE J H, LEE H C, YI H W, et al. Influence of thyroid gland status on the thyroglobulin cutoff level in washout fluid from cervical lymph nodes of patients with recurrent/metastatic papillary thyroid cancer [J]. *Head Neck*, 2016, 38 (Suppl 1): E1705-E1712. DOI: 10.1002/hed.24305.
- [35] SUN J, LI P, CHEN X, et al. The influence of thyroid status, serum Tg, TSH, and TgAb on FNA-Tg in cervical metastatic lymph nodes of papillary thyroid carcinoma [J]. *Laryngoscope Investig Otolaryngol*, 2021, 7 (1): 274-282. DOI: 10.1002/lio2.717.
- [36] ZHAI L, JIANG W, ZANG Y, et al. Impact of thyroid tissue status on the cut-off value of lymph node fine-needle aspiration thyroglobulin measurements in papillary thyroid cancer [J]. *Br J Biomed Sci*, 2022, 79: 10210. DOI: 10.3389/bjbs.2021.10210.
- [37] MOON J H, KIM Y I, LIM J A, et al. Thyroglobulin in washout fluid from lymph node fine-needle aspiration biopsy in papillary thyroid cancer: large-scale validation of the cutoff value to determine malignancy and evaluation of discrepant results [J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2013, 98 (3): 1061-1068. DOI: 10.1210/jc.2012-3291.
- [38] JACK BASKIN H. Detection of recurrent papillary thyroid carcinoma by thyroglobulin assessment in the needle washout after fine-needle aspiration of suspicious lymph nodes [J]. *Thyroid*, 2004, 14 (11): 959-963. DOI: 10.1089/thy.2004.14.959.
- [39] ZHANG X, ZHANG X, DU W, et al. Fine needle biopsy versus core needle biopsy combined with/without thyroglobulin or BRAF 600E mutation assessment for detecting cervical nodal metastasis of papillary thyroid carcinoma [J]. *Front Endocrinol*, 2021, 12: 663720. DOI: 10.3389/fendo.2021.663720.
- [40] STEVIC I, DEMBINSKI T C, ALOK PATHAK K, et al. Transient early increase in thyroglobulin levels post-radioiodine ablation in patients with differentiated thyroid cancer [J]. *Clin Biochem*, 2015, 48 (10/11): 658-661. DOI: 10.1016/j.clinbiochem.2015.04.009.
- [41] GRANI G, FUMAROLA A. Thyroglobulin in lymph node fine-needle aspiration washout: a systematic review and meta-analysis of diagnostic accuracy [J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2014, 99 (6): 1970-1982. DOI: 10.1210/jc.2014-1098.
- [42] AYDIN C, OZDEMIR D, SACIKARA M, et al. A new approach for standardization and increased accuracy of lymph node washout thyroglobulin in patients with differentiated thyroid carcinoma [J]. *Diagn Cytopathol*, 2016, 44 (3): 177-186. DOI: 10.1002/dc.23414.

(责任编辑:郑巧兰)