

甲状腺癌肿瘤标志物研究进展

赵 欣 杨志杰[△]

(哈尔滨医科大学附属第一医院核医学科 黑龙江 哈尔滨 150001)

摘要: 甲状腺癌肿瘤标志物是由甲状腺癌组织和细胞产生的异常表达的生物活性物质。近年来,肿瘤标志物成为肿瘤基础和临床应用的一个非常活跃的领域,其不仅与甲状腺癌的形成、发展和转移关系密切,也对它的诊断和治疗具有重要意义。随着研究的不断深入,这些肿瘤标志物在临床上已显示出了广阔的应用前景。本文就近年来研究较多且与甲状腺癌密切相关的肿瘤标志物,包括 Galectin-3, CK-19, VEGF, 端粒酶和端粒酶逆转录酶, MMPs, 降钙素, E-cadherin, Tg, TSHR mRNA 进行综述。

关键词: 甲状腺癌; 肿瘤标志物; 肿瘤转移

中图分类号: R736.1 文献标识码: A 文章编号: 1673-6273 (2011) 21-4191-03

Progress of Tumor Markers in Thyroid Cancer

ZHAO Xin, YANG Zhi-jie[△]

(Department of Nuclear Medicine in the First Affiliated Hospital of Harbin Medical University, Harbin 150001, China)

ABSTRACT: Tumor markers of thyroid cancer are bioactive substance by thyroid cancer tissue and cell abnormal expression. In recent years, tumor marker has been a highly active area in basic research and clinical investigation of oncology. These tumor markers in thyroid cancer not only closely relate to the genesis, development and metastasis, but also play a part in diagnosis and treatment. With the deepening of the study, these tumor markers in clinical practice has shown broad prospects. In this paper we review recent empirical studies of tumor markers that is closely related to thyroid cancer, including the Galectin-3, CK-19, VEGF, telomerase and telomerase reverse transcriptase, MMPs, calcitonin, E-cadherin, Tg, TSHR mRNA.

Key words: Thyroid cancer; Tumor marker; Neoplasm metastasis

Chinese Library Classification: R736.1 **Document code:** A

Article ID: 1673-6273(2011)21-4191-03

甲状腺癌是常见的头颈部恶性肿瘤,约占全身恶性肿瘤的1.0%~1.5%^[1]。最初临床表现常为无痛性甲状腺结节,而一般良、恶性结节的症状和体征无明显的区别,极易误诊。虽然通过临床触诊、超声、核素显像及细针穿刺细胞学活检(fine needle aspiration biopsy, FNAB)等方法综合评价,在一定程度上可提高对甲状腺癌诊断的精确性,但早期诊断从而使患者进行早期治疗并估计预后仍是现存的主要问题。因此,寻找可以协助临床诊断、预测患者疗效的相关肿瘤标志物很有必要。现就近年来有关于甲状腺癌肿瘤标志物的研究进展综述如下。

1 半乳糖凝集素 3 (Galectin-3)

Galectin-3, 简称 Gal-3, 是凝集素家族的成员之一,与 β -半乳糖苷有着高度亲和力。它主要存在于细胞质中,亦可存在于细胞核、细胞表面及细胞外。Gal-3 可通过与特殊配体的反应发挥多种生物学效应,参与许多生理、病理的发生过程,包括细胞的生长、黏附、凋亡、炎症反应、免疫调节以及恶性肿瘤的转化、进展与转移等,并在细胞与细胞和细胞与基质间的相互作用和 mRNA 前体的剪接中起着重要的作用。1995 年 Xu^[2]等首次报道 Gal-3 在甲状腺乳头状癌 (papillary thyroid carcinoma, PTC) 中强表达。此后,国内外相继有大量研究证实了这一观

点。Oestreicher-Kedem^[3]等指出 Gal-3 在甲状腺良、恶性病变中的表达差异具有显著性。Weinberger 等^[4]报道 Gal-3 在 PTC、甲状腺滤泡状癌 (follicular thyroid carcinoma, FTC) 中均高度表达,在甲状腺髓样癌 (medullary thyroid carcinoma, MTC)、甲状腺未分化癌 (anaplastic thyroid carcinoma, ATC) 中表达较弱或不表达,而在对照的良性甲状腺样本中不表达。Murphy 等^[5]报道 Gal-3 在 PTC 细胞胞质中强表达,且呈弥漫性分布,而在 FTC 细胞中多呈局灶性表达。Saggiorato 等^[6]用免疫组织化学分析方法进行了微小浸润性滤泡状腺癌中 Gal-3 表达的研究,结果显示所有上述标本 Gal-3 均为阳性,而在对照的 FNAB 标本中有 16/17 为阳性。从而获得结论:Gal-3 是术前诊断微小浸润性滤泡状癌的一种可靠的标志物,能提高细针穿刺活检的准确性。Gal-3 可采用简便易行的免疫组织化学方法来进行测定,一般认为这是一种特异度高和敏感性佳的方法,并且 Gal-3 在正常甲状腺组织及腺瘤组织中不表达或低表达,而在甲状腺癌中高表达的结论被大多数学者所认同,因此 Gal-3 可用来协助甲状腺癌术前诊断及提高术后组织病理学的诊断正确率。

2 细胞角蛋白 19(CK-19)

细胞角蛋白属于中微丝蛋白家族,来源于局部上皮细胞,是形成表皮细胞中的角质蛋白,是哺乳类动物细胞 5 种支架成分之一。其中的 CK-19 是一种低分子角蛋白,可表达于正常非角化上皮及异常增生上皮的基底层细胞,特别是单层上皮细胞,当这些细胞癌变后角蛋白组成不变,但 CK-19 表达增加。近年来,CK-19 在甲状腺疾病研究中的开展越来越广泛。多数

作者简介:赵欣(1986-),女,硕士研究生,主要研究方向:甲状腺癌的诊断与治疗。Tel: 15114556525, E-mail: zhaoxin2023@163.com

[△]通讯作者:杨志杰, E-mail: hyx6525@126.com

(收稿日期:2011-04-15 接受日期:2011-05-10)

研究证实 CK-19 是区分 PTC 和甲状腺良性病变的有用标志物。朱芳恒^[7]认为 CK-19 阳性表达并不是恶性肿瘤的特异性染色,但对于乳头状增生和乳头状癌的鉴别作用明确。由于 CK-19 在甲状腺良性病变中会出现局灶性弱阳性表达,因此 CK-19 弱阳性不具有特异性,而 CK-19 弥漫强阳性才有助于 PTC 的诊断。CK-19 在一些良性或炎性甲状腺结节中也有表达,所以其单独作为甲状腺癌的肿瘤标志物特异性不高,然而,因其在甲状腺癌细胞中表达的高度敏感性,若联合其它标志物则对甲状腺癌的诊断用处很大^[8]。

3 血管内皮生长因子 (vascular endothelial growth factor, VEGF)

血管的生成是肿瘤生长及转移的中心环节。肿瘤细胞能分泌血管生成因子,诱导肿瘤内部及周围形成新生血管,其中血管内皮生长因子(VEGF)极为重要。VEGF 也称血管通透性因子,能以旁分泌的方式特异作用于血管内皮细胞,在原位组织诱导血管生成,在体内和体外都是内皮细胞增殖的强烈刺激因素。VEGF-C 又称淋巴管生成因子,由肿瘤细胞分泌,通过与受体(Flt/VEGFR-3)结合而导致淋巴管内皮细胞增殖,诱导淋巴管的增生,在恶性肿瘤的淋巴结转移中起一定作用。同类型的甲状腺癌中 VEGF、VEGF-C 表达量不同:VEGF 在 PTC 中阳性表达低于 FTC 及 MTC 和 ATC,VEGF-C 在 PTC 中阳性表达高于 FTC 及 MTC 和 ATC。VEGF 的表达随肿瘤恶性程度增高具有增高趋势,VEGF-C 相反,这可能与滤泡状癌易发生血行转移,而乳头状癌易发生淋巴道转移有关。VEGF、VEGF-C 表达不仅与甲状腺癌病理分型有关系,还与其预后可能有一定关系,VEGF-C 和肿瘤扩散和侵袭密切相关,肿瘤区域 VEGF-C 表达明显增高^[9]。骆华杰等^[10]研究了 VEGF-C 和 VEGF-D 在 DTC 组织芯片中的表达及意义,认为 VEGF-C 和 VEGF-D 与 PTC 的淋巴结转移高度相关,可作为 PTC 淋巴结转移的预测因子。另有实验提示,VEGF-D 在甲状腺癌的发生、发展中起重要作用,并与甲状腺癌的淋巴结转移关系密切,高表达者易出现淋巴结转移^[11]。

4 端粒酶和端粒酶逆转录酶

端粒酶是一种能以自身 RNA 为模板,催化延长端粒末端的核糖核蛋白的反转录酶。它的激活、表达与细胞的无限增殖密切相关。Guerra^[12]通过测定甲状腺 FNAB 样本中端粒酶的活性来评估其诊断价值,发现端粒酶用来诊断甲状腺癌的特异性较高。Trulsson 等^[13]应用一种新测定方法 -- 端粒扩增法,对 78 例甲状腺标本进行端粒酶活性测定,结果为 80 % (4/5) 的 FTC 和 62 % (8/13) 的 PTC 中端粒酶活性为阳性,而良性甲状腺病变中端粒酶活性均为阴性,说明端粒酶在甲状腺病变的鉴别诊断中具有重要价值。端粒酶活性不仅在甲状腺癌中呈高表达,还与癌的甲状腺外侵犯、低分化密切相关。

端粒酶逆转录酶 (human telomerase reverse transcriptase, hTERT) 是端粒酶的催化部分,是调节端粒活性的重要端粒酶相关基因。很多资料发现 hTERT 相关蛋白的激活是甲状腺癌最重要的易感因素。Ito 等^[14]应用免疫组化法观测甲状腺肿瘤的 hTERT 表达,发现恶性甲状腺肿瘤 hTERT 表达显著升高。Kammori 等^[15]提出用原位杂交法检测 hTERT 活性可以用来鉴

别甲状腺滤泡性病变的良恶性,以及 hTERT 的敏感性远高于端粒酶的活性测定。Wang 等^[16]通过研究 hTERT 的选择性剪接变体在甲状腺肿瘤中的表达得出,相对于 hTERT 的基因整体表达,其选择性剪接变体对于甲状腺良恶性结节的鉴别更有意义。近年来,国内外对于 hTERT 在甲状腺癌癌变过程中的作用较前有了更新的认识,而相应的研究结果也提示,hTERT 可作为鉴别甲状腺良恶性肿瘤的重要参考指标之一。

5 基质金属蛋白酶 (matrix metalloproteinases, MMPs)

MMPs 是由多种锌离子依赖性酶组成的酶系家族,参与结缔组织的降解和重建、炎症反应、肿瘤扩散转移等。根据其作用底物的不同将其分为五类:间质胶原酶类、明胶酶类、基质分解素类、弹性蛋白酶类、膜型基质金属蛋白酶。其中基质金属蛋白酶 2 (MMP-2) 和基质金属蛋白酶 9 (MMP-9) 等为明胶酶,有学者应用免疫组化 S-P 法检测 PTC 组织中 MMP-2 的表达和微血管密度研究,认为 MMP-2 与肿瘤新生血管生成密切相关^[17]。MMP-9 在 MMPs 家族中分子量最大,可促进癌细胞对周围组织的浸润,在肿瘤的浸润、转移及血管的生成中发挥重要的作用。研究表明,MMP-9 在甲状腺癌组织中高表达,在癌旁组织和良性甲状腺病变组织中低表达,其表达与肿瘤大小、浸润程度、淋巴结转移和临床分期相关^[18]。Friguglietti 等^[19]指出,FTC 中 MMP-9 的表达比例明显高于滤泡状腺瘤,并提出 MMP-9 活性的检测有助于针吸细胞学对 FTC 和甲状腺腺瘤的鉴别,在细针穿刺及小活检标本的诊断中具有重要辅助意义。于华众等^[20]采用明胶酶谱法测定甲状腺癌患者血浆 MMP-2 和 MMP-9 活性,提示活化的 MMP-2 和 MMP-9 活性与 PTC 的浸润与转移明显相关。对 MMP-2 和 MMP-9 蛋白高表达者,应密切随访,及早发现复发或转移灶。

6 降钙素

降钙素由甲状腺癌滤泡旁细胞合成及分泌,是 MTC 特异性和敏感性的肿瘤标志物,既往多采用放射免疫技术通过降钙素激发试验来检测。目前临床多采用检测血清基础水平降钙素,血清基础水平降钙素的测定是对 MTC 高度特异性诊断方法。Costant 等^[21]指出对甲状腺结节患者进行血清降钙素的筛查有利于早期诊断 MTC,特别是五肽胃泌素兴奋试验时血清降钙素水平的变化价值更大。Bugalho 等^[22]评估了血清降钙素测定与 FNAB 在 MTC 术前诊断的价值,发现前者较后者敏感性更高。降钙素可以作为一个预测 MTC 颈部淋巴结转移及判断治疗效果的重要指标,且术前降钙素水平与肿瘤负荷存在一定相关性。由于降钙素作为 MTC 的肿瘤标志物效果肯定,有学者^[23]提出 MTC 患者接受手术治疗后,若无肿瘤残余、复发或转移,血清降钙素应为正常水平。MTC 患者术后应常规监测降钙素,一般认为如果术后一段时间复查血清降钙素水平升高,则说明体内仍存在肿瘤负荷。

7 E-cadherin

E-cadherin 为上皮型钙粘附素,是细胞表面 Ca^{2+} 依赖性粘附分子,对维持组织结构的完整性、极性及细胞分化等功能起着重要作用,与肿瘤的侵袭和转移密切相关。当 E-cadherin 活

性正常时肿瘤细胞不易从原发灶上脱落下来,E-cadherin 功能减低或缺失则导致细胞间粘附作用下降和极性的紊乱促使肿瘤的转移。研究认为,E-cadherin 失活或缺失可能是甲状腺癌进程中的重要促进因素,其不但参与调控甲状腺癌发生,而且低表达是肿瘤发生侵袭和转移的重要因素^[24]。在甲状腺癌中 E-cadherin mRNA 表达强度与癌的分化程度呈正相关,与临床分期呈负相关,E-cadherin mRNA 表达减少或缺失易发生局部复发和远处转移。E-cadherin 可做为预测甲状腺癌进展及患者预后的重要指标之一。

8 血清甲状腺球蛋白(thyroglobulin, Tg)

Tg 是由甲状腺上皮细胞合成的大分子糖蛋白,血清中的 Tg 来源于功能性甲状腺组织,受促甲状腺激素(thyroid stimulating hormone, TSH)调节。甲状腺癌术后,残留甲状腺组织的多少和血中 TSH 浓度会影响 Tg 含量。一般认为甲状腺癌复发、甲状腺组织增大、促甲状腺激素受体抗体被刺激和甲状腺滤泡炎性损伤时血清 Tg 浓度增高。血清 Tg 测定受抗 Tg 抗体(thyroglobulin antibody, TgAb)存在的干扰,TgAb 阳性 DTC 患者,Tg 的测定结果往往不可靠,TSH 刺激的血清 Tg 反应也无意义。TgAb 阴性患者,血清 Tg 水平是监测 DTC 残留、复发或转移的重要方法,特别是 DTC 已行手术和¹³¹I 清除残余甲状腺组织后。停用甲状腺激素或用重组型人促甲状腺激素进行刺激后,该检测的敏感度最高。

9 TSHR mRNA

TSHR(促甲状腺激素受体)是甲状腺细胞的一种特异性蛋白质,存在于甲状腺腺泡细胞膜上,在甲状腺发挥正常生理功能和甲状腺疾病的发生发展中均起着重要作用。因甲状腺肿瘤细胞表达 TSHR mRNA,循环中 TSHR mRNA 的测量对于 DTC 的诊断很有意义^[25]。Chia 等^[25]通过逆转录聚合酶链式反应(RT-PCR)方法检测患者循环中 TSHR mRNA 水平,提示 TSHR mRNA 与 FNAB 结合可以加强甲状腺结节患者的术前癌症检测,减少不必要的手术,且术后即刻的 TSH mRNA 水平能够预测存在残余或转移病变。而结合 TSHR mRNA 水平和超声检查结果,可将所有的 FTC 正确分类,并使 31 % 的良性结节患者免于手术。Chinnappa 等^[26]利用 RT-PCR 法来检测患者外周血中 TSHR mRNA,提示外周血中的 TSHR mRNA 的表达对甲状腺癌患者具有特异性,在正常人和绝大多数良性甲状腺疾病患者中不能被检测,并且其对于监测甲状腺癌复发或转移是一种高度敏感性和特异性标志物。Milas 等^[27]研究表明,TSHR mRNA 对于甲状腺癌的诊断与血清 TG、放射性碘扫描、颈部超声等方法有着高度一致性。最值得一提的是,当患者体内存在 TGAb 而使 TG 检测结果受影响时,TSHR mRNA 仍可做为评估甲状腺癌的重要指标。近年来研究普遍认为 TSHR mRNA 可作为一个新的评估甲状腺癌患者的临床工具,并可帮助评估甲状腺癌患者随访中的疾病状况,但其在临床上的开展运用仍需要进一步的探索。

综上所述,甲状腺癌的发生及发展是一个受多因素作用、表现为多步骤的复杂过程。合理检测肿瘤标志物有助于对甲状腺癌的早期诊断和预后监测,但任何单一肿瘤标志物都有其局

限性,并且至今尚未发现对甲状腺癌某一组织类型具有完全特异的标志物。因此,我们仍需要长期努力来不断探索和发现相应的肿瘤标志物,以提高对甲状腺癌诊断的精确性,使之真正成为临床应用工具。

参考文献(References)

- [1] 张笑男,陈光,马丽霞.Fascin 蛋白在分化型甲状腺癌中的研究[J].内蒙古民族大学学报(自然科学版),2009,24(1):103-104
Zhang Xiao-nan,Chen Guang,Ma Li-xia.Research on the expression of protein fascin in differentiated thyroid carcinoma[J]. Journal of Inner Mongolia University for Nationalities,2009,24(1):103-104
- [2] Xu XC,El-Naggar AK,Lotan R.Differential expression of galectin-1 and galectin-3 in thyroid tumors. Potential diagnostic implications[J]. Am J Pathol,1995,147(3):815-822
- [3] Oestreicher-Kedem Y,Halpern M,Roizman P,et al. Diagnostic value of Galectin-3 as a marker for malignancy in follicular patterned thyroid lesions [J].Head Neck,2004,26 (11):960-966
- [4] Weinberger PM,Adam BL,Gourin CG,et al. Association of nuclear, cytoplasmic expression of galectin-3 with β -catenin/Wnt-pathway activation in thyroid carcinoma [J]. Arch Otolaryngol Head Neck Surg, 2007,133(5): 503-510
- [5] Murphy KM, Chen F,Clark DP.Identification of immunohistochemical biomarkers for papillary thyroid carcinoma using gene expression profiling[J].Hum Pathol,2008,39 (3):420-426
- [6] Saggiatoro E,Cappia S,De Giulì P,et al.Galectin-3 as a presurgical immunocyodiagnostic marker of minimally invasive follicular thyroid carcinoma[J].J Clin Endocrinol Metab,2001,86 (11):5152-5158
- [7] 朱芳恒.Galectin-3、CK19、Tg、HBME-1 表达在甲状腺乳头状癌诊断中的意义[J].中国临床研究,2010,23(8):656-658
Zhu Fang-heng. Diagnostic value of Galectin-3, CK19,Tg and HBME-1 expressions for papillary thyroid carcinoma [J].Chinese Journal of Clinical Research,2010,23(8):656-658
- [8] Sethi K, Sarkar S, Das S,et,al. Biomarkers for the diagnosis of thyroid cancer[J]. J Exp Ther Onco,2010,8(4):341-352
- [9] Yu XM,Lo CY,Lam AK,et,al.Serum vascular endothelial growth factor C correlates with lymph node metastases and high-risk tumor profiles in papillary throid carcinoma [J].Ann Surg,2008,247(3):483-489
- [10] 骆华杰,李吉平,杨腾飞,等.VEGF-C 和 VEGF-D 在分化型甲状腺癌中的表达及意义[J].临床耳鼻咽喉头颈外科杂志,2009,23(12): 531-534
Luo Hua-jie,Li Ji-ping,Yang Teng-fei, et al.Expression and significance of VEGF-C and VEGF-D in differentiated thyroid carcinoma [J]. J Clin Otorhinolaryngol Head Neck Surg,2009, 23 (12) : 531-534
- [11] 马艳飞,秦华东,石铁锋.VEGF-D 在甲状腺癌组织中的表达和意义[J]现代生物医学进展,2010,10(9):1701-1704
Ma Yan-fei,Qin Hua-dong,Shi Tie-feng. Expression and significance of VEGF-D in thyriond carcinoma [J]. Progress in Modern Biomedicine,2010,10(9):1701-1704
- [12] Guerra LN,Miler EA,Moiguer S,et al.Telomerase activity in fine needle aspiration biopsy samples: application to diagnosis of human thyroid carcinoma [J].Clin Chim Acta, 2006, 370(1-2): 180-184
- [13] Trulsson LM , Velin AK, Herder A,et al.Telomerase activity in surgical specimens and fine-needle aspiration biopsies from hyperplastic and neoplastic human thyroid tissues [J].Am J Surg,2003,186 (1): 83-88

(下转第 4197 页)

- lates with angiogenesis, tumor progression, and prognosis in patients with nonsmall cell lung carcinoma[J]. *Cancer*, 2001. 91: 964-971
- [11] Larsson, J., M.J. Goumans, and L.J. Sjostrand. Abnormal angiogenesis but intact hematopoietic potential in TGF-beta type I receptor-deficient mice[J]. *EMBO J*, 2001. 20: 1663-1673
- [12] Stearns M.E., et al. Role of interleukin 10 and transforming growth factor beta1 in the angiogenesis and metastasis of human prostate primary tumor lines from orthotopic implants in severe combined immunodeficiency mice[J]. *Clin Cancer Res*, 1999. 5: 711-720
- [13] Derynck, R. and R.J. Akhurst. Differentiation plasticity regulated by TGF-beta family proteins in development and disease[J]. *Nat Cell Biol*, 2007. 9: 1000-1004
- [14] Miettinen P.J., et al. TGF-beta induced transdifferentiation of mammary epithelial cells to mesenchymal cells: involvement of type I receptors[J]. *J Cell Biol*, 1994. 127: 2021-2036
- [15] Ozdamar B., et al. Regulation of the polarity protein Par6 by TGF-beta receptors controls epithelial cell plasticity[J]. *Science*, 2005. 307: 1603-1609
- [16] Shipitsin, M., L.L. Campbell, and P. Argani. Molecular definition of breast tumor heterogeneity[J]. *Cancer Cell*, 2007. 11: 259-273
- [17] Kang, Y., W. He, and S. Tulley. Breast cancer bone metastasis mediated by the Smad tumor suppressor pathway [J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2005. 102: 13909-13914
- [18] Javelaud, D., K.S. Mohammad, and C.R. McKenna. Stable overexpression of Smad7 in human melanoma cells impairs bone metastasis [J]. *Cancer Res*, 2007. 67: 2317-2324
- [19] Kingsley, L.A., et al. Molecular biology of bone metastasis [J]. *Mol Cancer Ther*, 2007. 6: 2609-2617
- [20] Brierie, B. and H.L. Moses. Tumour microenvironment: TGFbeta: the molecular Jekyll and Hyde of cancer [J]. *Nat Rev Cancer*, 2006. 6: 506-520
- [21] Massague J. TGFbeta in cancer[J]. *Cell*, 2008. 134: 215-230
- [22] Padua, D., X.H. Zhang, and Q. Wang. TGFbeta primes breast tumors for lung metastasis seeding through angiopoietin-like 4[J]. *Cell*, 2008. 133: 66-77

(上接第 4193 页)

- [14] Ito Y, Yoshida H, Tomoda C, et al. Telomerase activity in thyroid neoplasms evaluated by the expression of human telomerase reverse transcriptase (hTERT) [J]. *Anticancer Res*, 2005, 25(1B): 509-514
- [15] Kammori M, Nakamura K, Hashimoto M, et al. Clinical application of human telomerase reverse transcriptase gene expression in thyroid follicular tumors by fine-needle aspirations using in situ hybridization[J]. *Int J Oncol*, 2003, 22(5): 985-991
- [16] Wang YH, Kowalski J, Tsai H, et al. Differentiating alternative splice variant patterns of human telomerase reverse transcriptase in thyroid neoplasms[J]. *THYROID*, 2008, 10(10): 1055-1063
- [17] ChoMar K, Eimoto T, Tateyama H, et al. Expression of matrix metalloproteinases in benign and malignant follicular thyroid lesions[J]. *Histopathology*, 2006, 48(3): 286-294
- [18] Monig SP, Baldus SE, Hennecken JK, et al. Expression of MMP-2 associated with progression and lymph node metastasis of gastric carcinoma[J]. *Histopathology*, 2001, 39(4): 597-602
- [19] Friguglietti CU, Mello ES, Castro IV, et al. Metalloproteinase-9 immunorexpression and angiogenesis in thyroid follicular neoplasms: relation to clinical and histopathologic features[J]. *Head Neck*, 2000, 22(4): 373-379
- [20] 于华众, 李章平, 李上共, 等. 血浆 MMPs 活性检测对甲状腺乳头状癌患者的临床意义[J]. *实用肿瘤学杂志*, 2005, 19(2): 87-90
- Yu Hua-zhong, Li Zhang-ping, Li Shang-gong, et al. Change and significance of the serous activity of matrix metalloproteinases in patients with papillary thyroid carcinoma [J]. *Journal of Practical Oncology*, 2005, 19(2): 87-90
- [21] Costante G, Meringolo D, Durante C, et al. Predictive value of serum calcitonin levels for preoperative diagnosis of medullary thyroid carcinoma in a cohort of 5817 consecutive patients with thyroid nodules [J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2007, 92(2): 450-455
- [22] Bugalho MJ, Santos JR, Sobrinho L. Preoperative diagnosis of medullary thyroid carcinoma: fine needle aspiration cytology as compared with serum calcitonin measurement [J]. *J Surg Oncol*, 2005, 91(1): 56-60
- [23] Micolli P, Minuto MN, Ugolini C, et al. Clinically unpredictable prognostic factors in the outcome of medullary thyroid cancer [J]. *Endocrine-Related Cancer*, 2007, 14(4): 1099-1105
- [24] Fluge O, Bruland O, Akslen LA, et al. Gene expression in poorly differentiated papillary thyroid carcinomas [J]. *THYROID*, 2006, 16(2): 161-175
- [25] Chia S, Milas M, Sethu K, et al. Thyroid-stimulating hormone receptor messenger ribonucleic acid measurement in blood as a marker for circulating thyroid cancer cells and its role in the preoperative diagnosis of thyroid cancer[J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2007, 92(2): 468-475
- [26] Chinnappa P, Taguba L, Arciaga R, et al. Detection of thyrotropin-receptor messenger ribonucleic acid (mRNA) and thyroglobulin mRNA transcripts in peripheral blood of patients with thyroid disease: sensitive and specific markers for thyroid cancer [J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2004, 89(8): 3705-3709
- [27] Milas M, Bsrbosa GF, Mitchell J, et al. Effectiveness of peripheral thyrotropin receptor mRNA in follow-up of differentiated thyroid cancer [J]. *Ann Surg Oncol*, 2009, 16(2): 473-480