

DOI: 10.3969/j.issn.1005-8982.2023.22.014
文章编号: 1005-8982 (2023) 22-0076-06

临床研究·论著

US-FNA联合CK-19、TPO检测对C-TIRADS 4A/4B分类甲状腺结节的诊断价值*

施权, 邱国春

(西南医科大学附属中医医院 乳腺甲状腺血管外科, 四川 泸州 646000)

摘要: 目的 探究超声引导下细针穿刺(US-FNA)联合细胞角蛋白(CK-19)、甲状腺过氧化物酶抗体(TPO)检测对C-TIRADS 4A/4B分类甲状腺结节的诊断价值。**方法** 选取2021年4月—2023年4月在西南医科大学附属中医医院治疗的98例甲状腺结节患者, 共纳入123个结节, 患者均接受术后病理检查, 结节良恶性诊断明确。所有患者行US-FNA检查, 采用免疫组织化学MaxiVision两步法检测CK-19、TPO表达。**结果** 98例(123个)结节中, 术后病理检查诊断良性结节87个(70.73%), 恶性结节36个(29.27%)。经US-FNA诊断, 恶性结节以V类为主, 为52.78%(19/36), 良性结节以II类为主, 为56.32%(49/87)。恶性结节的CK-19阳性表达率、TPO阴性表达率均高于良性结节($P < 0.05$)。以术后病理检查为金标准, 123个结节经US-FNA检查漏诊13个, 误诊3个; 经CK-19检查, 漏诊7个, 误诊11个; 经TPO检查, 漏诊10个, 误诊13个; 联合诊断漏诊9个, 误诊2个。US-FNA检查诊断甲状腺结节恶性的准确率为86.99%, 敏感性为88.5%(95% CI: 0.824, 0.941), 特异性为86.6%(95% CI: 0.807, 0.925); CK-19诊断甲状腺结节恶性的准确率为85.37%, 敏感性为72.5%(95% CI: 0.665, 0.785), 特异性为91.6%(95% CI: 0.866, 0.965); TPO诊断甲状腺结节恶性的准确率为81.30%, 敏感性为66.7%(95% CI: 0.585, 0.749), 特异性为88.1%(95% CI: 0.823, 0.939); 联合诊断甲状腺结节恶性的准确率为91.06%, 敏感性为75.0%(95% CI: 0.677, 0.823), 特异性为97.7%(95% CI: 0.937, 0.997)。**结论** US-FNA联合CK-19、TPO检测对C-TIRADS 4A/4B分类甲状腺结节的诊断价值较高, 能显著提高其诊断的准确性和特异性, 值得临床推广。

关键词: 甲状腺结节; 细针穿刺; 和细胞角蛋白; 甲状腺过氧化物酶抗体; C-TIRADS分类; 诊断价值
中图分类号: R436.1 **文献标识码:** A

Diagnostic value of US-FNA combined with CK-19 and TPO for C-TIRADS 4A/4B thyroid nodules*

Shi Quan, Qiu Guo-chun

(Department of Breast, Thyroid, and Vascular Surgery, The Affiliated Traditional Chinese Medicine
Hospital of Southwest Medical University, Luzhou, Sichuan 646000, China)

Abstract: Objective To explore the diagnostic value of ultrasound-guided fine needle aspiration (US-FNA) combined with levels of cytokeratin-19 (CK-19) and thyroid peroxidase antibody (TPO) for thyroid nodules classified as 4A/4B via C-TIRADS. **Methods** Ninety-eight patients with thyroid nodules treated in our hospital from April 2021 to April 2023 were selected, and a total of 123 thyroid nodules were included for the study. All thyroid nodules were pathologically examined to determine the malignancy. All patients received US-FNA, and the expressions of CK-19 and TPO were detected via immunohistochemistry. **Results** Among 123 thyroid nodules from

收稿日期: 2023-06-15

* 基金项目: 四川省科技计划项目(No: 2022YFS0616)

[通信作者] 邱国春, E-mail: 357697400@qq.com; Tel: 15228461942

98 cases, 87 (70.73%) were diagnosed as benign nodules according to the pathological findings. The other 36 thyroid nodules were diagnosed as malignant, accounting for about 29.27%. As indicated by US-FNA, the majority of malignant nodules were of class V, accounting for 52.78% (19/36). In contrast, the majority of benign nodules were of class II, accounting for 56.32% (49/87). The positive expression rates of CK-19 and TPO in malignant thyroid nodules were higher than those in benign thyroid nodules ($P < 0.05$). With postoperative pathological results as the gold standard, 13 of the 123 thyroid nodules were missed and 3 were misdiagnosed by US-FNA. In light of CK-19 positivity for diagnosing thyroid nodules, 7 were missed and 11 were misdiagnosed. By TPO positivity, 10 were missed and 13 were misdiagnosed. The combined detection of them led to 9 cases of missed diagnosis and 2 cases of misdiagnosis. The accuracy, sensitivity and specificity of US-FNA for diagnosing malignant thyroid nodules were 86.99%, 88.5% (95% CI: 0.824, 0.941) and 86.6% (95% CI: 0.807, 0.925), those of CK-19 85.37%, 72.5% (95% CI: 0.665, 0.785) and 91.6% (95% CI: 0.866, 0.965), those of TPO 81.30%, 66.7% (95% CI: 0.585, 0.749), and 88.1% (95% CI: 0.823, 0.939), and those of the combined detection 91.06%, 75.0% (95% CI: 0.677, 0.823) and 97.7% (95% CI: 0.937, 0.997), respectively. **Conclusions** US-FNA combined with CK-19 and TPO detection exhibits a high diagnostic value for thyroid nodules classified as 4A/4B by C-TIRADS, and significantly increases the diagnostic accuracy and specificity, thereby being valuable for extensive application in clinical practice.

Keywords: thyroid nodules; fine needle aspiration; cytokeratin; thyroid peroxidase antibody; C-TIRADS classification; diagnostic value

甲状腺结节是指甲状腺组织中的异常肿块或小团块,是临床上非常常见的一类病症^[1-3]。调查结果显示,甲状腺结节在人群中的发病率达 18.6%,其中 5%~15% 结节呈恶性,即甲状腺癌^[4]。早期诊断并采取积极的干预措施,对提高甲状腺癌的治疗效果具有重要意义。近年来,甲状腺超声影像报告和数据库系统分类(thyroid imaging reporting and data system classification, C-TIRADS)已经成为评估甲状腺结节风险的常用方法。根据超声表现和结节特征,C-TIRADS 将结节分为 5 种不同的类别,其中 4A 和 4B 类表示中度到高度可疑结节,是甲状腺结节良恶性鉴别的重点和难点^[5-6]。尽管 C-TIRADS 在甲状腺结节风险评估中表现出良好的效果,但由于超声诊断主观性较强,且仅凭超声图像无法确诊甲状腺结节的性质,使其在临床应用中仍有一定的局限性。

超声引导下细针穿刺(ultrasound-guided fine needle aspiration, US-FNA)是在超声辅助下通过细针穿刺甲状腺组织,获取标本并进行临床病理学检查,可以进一步确定结节的恶性风险,是目前甲状腺癌最常用的诊断工具^[7]。然而由于存在取样误差,使其在甲状腺癌的诊断中仍存在诸多不确定性。细胞角蛋白 19(cytokeratin 19, CK-19)是一种在甲状腺癌细胞中高表达的标志物,过氧化物酶(thyroid peroxidase, TPO)则是甲状腺组织的特异性标志物^[8-9]。为提高 US-FNA 的甲状腺癌临床检出率,本研究探究 US-FNA 联合 CK-19、TPO 检测对 C-

TIRADS 4A/4B 分类甲状腺结节的诊断价值,现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取 2021 年 4 月—2023 年 4 月在西南医科大学附属中医医院治疗的甲状腺结节患者,共纳入 98 例患者(123 个结节)进行研究,患者均接受术后病理检查,结节良恶性诊断明确。其中,男性 33 例,45 个结节;女性 65 例,78 个结节;年龄 23~71 岁,平均(45.98 ± 9.65)岁;结节直径(1.03 ± 0.13)cm;C-TIRADS 4A 类结节 67 个,4B 类结节 56 个;65 个位于左侧,52 个位于右侧,6 个位于峡部。本研究经医院医学伦理委员会批准,患者及其家属均签署知情同意书。

1.2 纳入与排除标准

1.2.1 纳入标准 ①术前接受常规超声检查,认定为 C-TIRADS 4A/4B 分类结节,超声提示结节形状不规则,边缘模糊,回声表现异常,混合回声,且存在异常血流信号,表现为血流丰富或不规则血流,纵横比 > 1,具有微钙化、实性结节等特征;②术前接受 US-FNA 检查;③术后病理学检查结果明确,临床资料完整;④无其他恶性肿瘤病史。

1.2.2 排除标准 ①未接受手术治疗;②存在甲状腺弥漫性病变;③结节实质较少,或表现为囊性结节;④妊娠期女性;⑤非首次发现甲状腺结节,具有既往甲状腺疾病诊疗史。

1.3 方法

所有受试者先进行甲状腺超声(日本株式会社日立医疗器械,彩超多普勒超声诊断仪,型号:HI VISION Ascendug)检查,根据 KWAK 等^[10]提出的 TI-RADS 分类标准对甲状腺结节进行分类。

对符合纳入标准的患者进行 US-FNA 操作。在上述超声操作下依据结节位置确定穿刺点。患者取仰卧位,充分暴露颈部,常规消毒铺洞巾。在超声探头监测下,使用 22 G 穿刺针穿刺进入甲状腺结节中心,拔出针芯,沿不同方向来回提插 4~5 次,迅速拔针,按压术口,消毒包扎。将针管内组织取出,进一步行病理检查。

对所有甲状腺 US-FNA 标本进行细胞沉渣包埋,制成细胞蜡块,采用免疫组织化学 Maxi Vision 两步法检测 CK-19、TPO。细胞学穿刺保存液购自广州安必平医药科技股份有限公司,CK-19、TPO 抗体分别购自福州迈新生物技术开发有限公司和广州安必平医药科技股份有限公司,二抗和显色试剂盒购自福州迈新生物技术开发有限公司,结果由本院 2 位病理科医师共同判读。

1.4 观察指标

患者均接受 US-FNA 检查,根据甲状腺细胞病理学 Bethesda 报告系统对患者的甲状腺结节进行分类诊断:患者标本量不够、制片不良导致无法对其进行准确判断为 I 类;判定为良性为 II 类;对于意义未确定的异型性及意义未确定的滤泡性病变为 III 类;

以滤泡性肿瘤或可疑滤泡性肿瘤为 IV 类;可疑性恶性结节为 V 类;诊断为恶性为 VI 类;以其 US-FNA 检查分级不低于 V 类为恶性,探究其诊断效能。

CK-19 以细胞质或膜内呈现棕褐色细颗粒定为阳性,TPO 以细胞质内或核内着色为阳性,染色阳性细胞占比 > 20% 为阳性,记录 CK-19 阳性率、TPO 阴性率,以患者 CK-19 表达阳性、TPO 表达阴性为恶性诊断。

以术后病理检查结果为金标准,对患者行 US-FNA 检查,CK-19、TPO 表达水平检测,探究其诊断效能进行,联合诊断以 3 者任意两者提示为恶性诊断为恶性。

1.5 统计学方法

数据分析采用 SPSS 23.0 统计软件。计数资料以构成比或率(%)表示,比较用 χ^2 检验。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 术后病理检查结果

98 例(123 个)结节中,术后病理检查诊断良性结节 87 个(70.73%),恶性 36 个(29.27%)。

2.2 US-FNA 诊断结果与病理检查结果比较

123 个甲状腺结节经 US-FNA 诊断,恶性结节以 V 类为主,为 52.78%(19/36),良性结节以 II 类为主,为 56.32%(49/87)。见表 1。

表 1 US-FNA 诊断结果与病理检查结果比较

病理诊断	结节个数	US-FNA 诊断结果 个(%)					
		I 类	II 类	III 类	IV 类	V 类	VI 类
恶性	36	0(0.00)	0(0.00)	4(11.11)	6(16.67)	19(52.78)	7(19.44)
良性	87	5(5.75)	49(56.32)	11(12.64)	22(25.29)	0(0.00)	0(0.00)

2.3 良、恶性结节的 CK-19 阳性表达率、TPO 阴性表达率比较

恶性、良性结节的 CK-19 阳性表达率、TPO 阴性表达率比较,经 χ^2 检验,差异均有统计学意义($P < 0.05$);恶性结节的 CK-19 阳性表达率、TPO 阴性表达率均高于良性结节。见表 2。

2.4 US-FNA 检查、CK-19、TPO 分别及联合诊断结果与病理检查结果比较

以术后病理检查为金标准,123 个结节经 US-

表 2 良、恶性结节 CK-19、TPO 阳性表达率比较

病理诊断	结节个数	CK-19 阳性 个(%)	TPO 阳性 个(%)
恶性	36	29(80.56)	10(27.78)
良性	87	11(12.64)	74(85.06)
χ^2 值		53.516	38.582
P 值		0.000	0.000

FNA 检查漏诊 13 个,误诊 3 个;经 CK-19 检查,漏诊 7 个,误诊 11 个;经 TPO 检查,漏诊 10 个,误诊 13 个;

联合诊断漏诊 9 个, 误诊 2 个。见表 3。

表 3 US-FNA 检查、CK-19、TPO 分别及联合诊断结果与病理检查结果比较 个

病理 诊断	结节 个数	US-FNA 检查		CK-19		TPO		联合应用	
		良性	恶性	良性	恶性	良性	恶性	良性	恶性
良性	87	84	3	76	11	74	13	85	2
恶性	36	13	23	7	29	10	26	9	27

2.5 典型病例

典型病例 1 超声检查结果: 甲状腺右侧叶低回声结节, US-C-TIRADS 4B 分类 (见图 1A)。典型病例 2 超声检查结果: 甲状腺左侧叶低回声结节, US-C-TIRADS 4B 分类, 甲状腺右侧叶囊实性结节 (见图 1B)。典型病例 3 病理检查结果: 右侧 2 个甲状腺结节, 均为经典型乳头状癌, 大小分别为 0.2 和 0.5 cm; 2 个蜡块免疫组织化学结果: TTF-1(+), Tg(+), Galectin-3(+), Ki-67(+, < 1%), CK-19(+), HBME-1(+), CD56(-), TPO(-) (见图 2A)。典型病例 4 病理检查结果: 左侧大部分甲状腺经典型乳头状癌, 肿瘤最大径 1 cm; 免疫组织化学结果: TTF-1(+), Galectin-3(+), Ki-67(+, 5%), CK-19(+), HBME-1(+), TPO(-), CD56(-) (见图 2B)。

2.6 US-FNA 检查、CK-19、TPO 分别及联合诊断甲状腺结节恶性的效能分析

US-FNA 检查诊断甲状腺结节恶性的准确率为

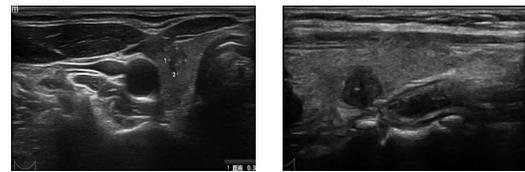


图 1 超声检查
A: 甲状腺右侧叶低回声结节; B: 甲状腺左侧叶低回声结节, 甲状腺右侧叶囊实性结节。

图 1 超声检查

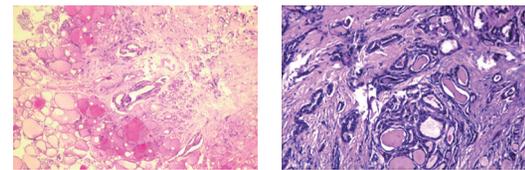


图 2 病理检查 (免疫组织化学 × 400)
A: 右侧 2 个甲状腺结节; B: 左侧大部分甲状腺。

图 2 病理检查 (免疫组织化学 × 400)

86.99%, 敏感性为 88.5% (95% CI: 0.824, 0.941), 特异性为 86.6% (95% CI: 0.807, 0.925); CK-19 诊断甲状腺结节恶性的准确率为 85.37%, 敏感性为 72.5% (95% CI: 0.665, 0.785), 特异性为 91.6% (95% CI: 0.866, 0.965); TPO 诊断甲状腺结节恶性的准确率为 81.30%, 敏感性为 66.7% (95% CI: 0.585, 0.749), 特异性为 88.1% (95% CI: 0.823, 0.939); 联合诊断甲状腺结节恶性的准确率为 91.06%, 敏感性为 75.0% (95% CI: 0.677, 0.823), 特异性为 97.7% (95% CI: 0.937, 0.997)。见表 4。

表 4 US-FNA 检查、CK-19、TPO 分别及联合诊断甲状腺结节恶性的效能

指标	敏感性/ %	95% CI		特异性/ %	95% CI		准确率/ %
		下限	上限		下限	上限	
US-FNA 检查	88.5	0.824	0.941	86.6	0.807	0.925	86.99
CK-19	72.5	0.665	0.785	91.6	0.866	0.965	85.37
TPO	66.7	0.585	0.749	88.1	0.823	0.939	81.30
联合诊断	75.0	0.677	0.823	97.7	0.937	0.997	91.06

3 讨论

过去几十年来, 随着超声技术的不断发展和甲状腺癌发病率上升, 甲状腺结节的评估和诊断变得越来越重要^[11]。通过超声检查可以确定甲状腺结节位置、大小、数目、纵横比、边缘、回声、钙化和血流分布, 以及周边淋巴结的形状和血流灌注情况,

从而判断甲状腺结节的良恶性^[12-13]。其中 TI-RADS 4A 和 4B 类结节是处于良恶性之间的过渡性结节, 恶性风险具有较大的不确定性, 也是临床诊疗难度较大的一类结节^[14]。对超声鉴别存在一定困难的甲状腺结节, US-FNA 可通过细针穿刺病变组织进行病理检查, 从而进一步诊断其良恶性。然而, 受手术操作的限制及取样误差的影响, 其准确率仍不理想^[15]。

本研究结果显示,术后病理检查明确诊断良性结节87个,其他36个结节确诊为恶性,良恶性比例与刘军等^[6]的研究结果一致。经US-FNA诊断,恶性结节以V类为主,良性结节以II类为主。US-FNA V类结节在细胞学镜下观察,表现出细胞排列的混乱,失去了正常的组织结构,核形态异常,具有不规则形状、不对称性、核仁增大等特征。其恶性细胞的数量相对较高,细胞丰富度增加,因此被病理检查确认为恶性结节的可能性高于其他分类。而US-FNA II类结节常具有良好的细胞排列和组织结构,细胞间距和关系比较规则,核形态通常正常,具有规则的形状、核浆比例适中,核仁也正常,良性细胞的数量相对较高,没有明显的恶性特征,这类结节病理检查多为良性结节。

本研究结果显示,恶性结节CK-19阳性表达率、TPO阴性表达率均高于良性结节。CK-19是一种表达于上皮细胞中的蛋白,在正常甲状腺组织中表达水平较低^[17]。在甲状腺癌中,上皮细胞通过改变其表型和功能,转化为具有间质特征的细胞,导致CK-19高表达。转录因子是调控基因转录的蛋白质,其与基因的启动子区域结合并调节基因表达。有研究表明,CK-19转录与PAX8和FOXE1等转录因子密切相关^[18]。在恶性甲状腺结节,PAX8和FOXE1等转录因子活性升高,从而上调CK-19的表达。此外,经研究证实,甲状腺恶性结节存在BRAF突变、RAS突变等基因异常^[19],这些突变会影响上皮细胞的分化和功能,从而引起CK-19高表达。TPO是甲状腺滤泡细胞中的关键酶,参与甲状腺激素合成过程^[20]。然而,在恶性结节中,由于细胞的分化程度降低,滤泡细胞失去了正常的分化特征,TPO基因的转录和表达受抑制,导致TPO表达减少。

本研究结果显示,US-FNA检查、CK-19及TPO对恶性甲状腺结节均有一定的诊断价值。其中联合诊断甲状腺结节恶性的价值最高,其准确率为91.06%,敏感性为75.00%,特异性为97.70%。因此,在甲状腺结节的临床诊疗过程中,对C-TIRADS 4A/4B分类甲状腺结节可予行US-FNA检查并行CK-19、TPO免疫组织化学检测,以早期诊断恶性甲状腺结节。

综上所述,US-FNA联合CK-19、TPO检测对C-TIRADS 4A/4B分类甲状腺结节的诊断价值较高,能

显著提高其诊断的准确性和特异性,值得临床推广。

参 考 文 献 :

- [1] GRANI G, SPONZIELLO M, PECCE V, et al. Contemporary thyroid nodule evaluation and management[J]. J Clin Endocrinol Metab, 2020, 105(9): 2869-2883.
- [2] ZAMORA EA, KHARE S, CASSARO S. Thyroid nodule[M]// StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing, 2023.
- [3] OSPINA N S, PAPALEONTIOU M. Thyroid nodule evaluation and management in older adults: a review of practical considerations for clinical endocrinologists[J]. Endocr Pract, 2021, 27(3): 261-268.
- [4] LI Y Z, TENG D, BA J M, et al. Efficacy and safety of long-term universal salt iodization on thyroid disorders: epidemiological evidence from 31 provinces of mainland of China[J]. Thyroid, 2020, 30(4): 568-579.
- [5] HU Y, XU S Y, ZHAN W W. Diagnostic performance of C-TIRADS in malignancy risk stratification of thyroid nodules: a systematic review and meta-analysis[J]. Front Endocrinol (Lausanne), 2022, 13: 938961.
- [6] ZHOU J Q, YIN L X, WEI X, et al. 2020 Chinese guidelines for ultrasound malignancy risk stratification of thyroid nodules: the C-TIRADS[J]. Endocrine, 2020, 70(2): 256-279.
- [7] ZHAO N, YAO M, HAN R L, et al. The diagnostic value of second ultrasound-guided fine-needle aspiration for thyroid nodules[J]. J Clin Ultrasound, 2022, 50(3): 405-410.
- [8] PRASAD P A, RAJU K. Diagnostic utility of CK19 and galectin-3 in differentiating papillary thyroid carcinoma from nonneoplastic lesions of thyroid[J]. J Cancer Res Ther, 2022, 18(3): 644-649.
- [9] RAYMAN M P. Multiple nutritional factors and thyroid disease, with particular reference to autoimmune thyroid disease[J]. Proc Nutr Soc, 2019, 78(1): 34-44.
- [10] KWAK J Y, HAN K H, YOON J H, 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.
- [11] MISTRY R, HILLYAR C, NIBBER A, et al. Ultrasound classification of thyroid nodules: a systematic review[J]. Cureus, 2020, 12(3): e7239.
- [12] ALEXANDER E K, CIBAS E S. Diagnosis of thyroid nodules[J]. Lancet Diabetes Endocrinol, 2022, 10(7): 533-539.
- [13] CHEN J Y, YOU H J, LI K. A review of thyroid gland segmentation and thyroid nodule segmentation methods for medical ultrasound images[J]. Comput Methods Programs Biomed, 2020, 185: 105329.
- [14] HUANG S T, ZHANG B, YIN H L, et al. Incremental diagnostic

- value of shear wave elastography combined with contrast-enhanced ultrasound in TI-RADS category 4a and 4b nodules[J]. *J Med Ultrason* (2001), 2020, 47(3): 453-462.
- [15] 中国医师协会外科医师分会甲状腺外科医师委员会, 中国研究型医院学会甲状腺疾病专业委员会, 中国医学装备协会外科装备分会甲状腺外科装备委员会. 超声引导下甲状腺结节细针穿刺活检专家共识及操作指南(2018版)[J]. *中国实用外科杂志*, 2018, 38(3): 241-244.
- [16] 刘军, 余小蒙, 彭继英, 等. 超声引导下甲状腺细针穿刺活检 992 例的临床与病理分析[J]. *广东医学*, 2017, 38(4): 588-591.
- [17] MOHAMED S Y, IBRAHIM T R, ELBASATEENY S S, et al. Clinicopathological characterization and prognostic implication of FOXP3 and CK-19 expression in papillary thyroid carcinoma and concomitant Hashimoto's thyroiditis[J]. *Sci Rep*, 2020, 10(1): 10651.
- [18] QIAN X Y, WANG Z X, ZHANG J Q, et al. Clinical features and prognostic outcome of renal collecting duct carcinoma: 12 cases from a single institution[J]. *Cancer Manag Res*, 2020, 12: 3589-3595.
- [19] DU J, HAN R J, CHEN C, et al. Diagnostic efficacy of ultrasound, cytology, and BRAF^{V600E} mutation analysis and their combined use in thyroid nodule screening for papillary thyroid microcarcinoma[J]. *Front Oncol*, 2022, 11: 746776.
- [20] GODLEWSKA M, GAWEL D, BUCKLE A M, et al. Thyroid peroxidase revisited - what's new?[J]. *Horm Metab Res*, 2019, 51(12): 765-769.

(童颖丹 编辑)

本文引用格式: 施权, 邱国春. US-FNA 联合 CK-19、TPO 检测对 C-TIRADS 4A/4B 分类甲状腺结节的诊断价值[J]. *中国现代医学杂志*, 2023, 33(22): 76-81.

Cite this article as: SHI Q, QIU G C. Diagnostic value of US-FNA combined with CK-19 and TPO for C-TIRADS 4A/4B thyroid nodules[J]. *China Journal of Modern Medicine*, 2023, 33(22): 76-81.