

## 论著 • 临床研究

US-FNAC 联合 BRAFV600E 基因突变检测对  
甲状腺结节良恶性诊断效能的影响\*潘兰芬<sup>1</sup>, 于海源<sup>2</sup>, 顾婷婷<sup>1△</sup>

(江苏大学附属昆山医院/昆山市第一人民医院; 1. 病理科; 2. 超声科, 江苏 昆山 215300)

**[摘要]** **目的** 探讨超声引导下细针穿刺细胞学(US-FNAC)联合 BRAFV600E 基因检测对甲状腺结节良恶性诊断效能的影响。**方法** 回顾性分析该院 2021 年 10 月至 2022 年 12 月 160 例甲状腺影像报告数据系统(TI-RADS)4 类甲状腺结节患者,术前均行甲状腺 US-FNAC 检查及 BRAFV600E 基因检测,并进行术后组织病理结果对比。依据 Bethesda 报告系统对甲状腺结节进行分类,荧光定量聚合酶链反应检测 BRAFV600E 基因突变情况,分析上述两者方法分别单独检测及联合检测诊断甲状腺乳头状癌(PTC)的灵敏度、特异度、准确性、阳性预测值及阴性预测值。**结果** 160 例 TI-RADS 4 类甲状腺结节患者中,US-FNAC 结果显示 22 例为良性,20 例为意义不明确的细胞非典型病变,118 例为可疑乳头状癌细胞,US-FNAC 诊断的灵敏度、特异度和准确度分别为 99.11%、75.00%、94.29%,阳性预测值为 94.07%,阴性预测值为 95.45%;112 例发生 BRAFV600E 基因突变,BRAFV600E 基因突变检测的灵敏度、特异度和准确度分别为 89.29%、92.86%、90.00%,阳性预测值为 98.04%,阴性预测值为 68.42%。US-FNAC 联合 BRAFV600E 基因突变检测的灵敏度、特异度和准确度分别为 100.00%、67.86%、93.57%,阳性预测值为 92.56%,阴性预测值为 100.00%。术后组织病理学结果对比,BRAFV600E 基因突变检测可鉴别诊断出 US-FNAC 结果中 20 例意义不明确的细胞非典型病变类型,差异有统计学意义( $P < 0.05$ )。**结论** US-FNAC 联合 BRAFV600E 基因突变检测可提高术前甲状腺结节良恶性的诊断灵敏度,尤其是对于 US-FNAC 诊断为意义不明确的细胞非典型病变病例有较高临床价值。

**[关键词]** 超声引导下细针穿刺细胞学; 甲状腺乳头状癌; BRAFV600E 基因突变; 诊断效能

**DOI:**10.3969/j.issn.1009-5519.2024.01.011 **中图分类号:**R736.1

**文章编号:**1009-5519(2024)01-0052-04

**文献标识码:**A

**Effect of US-FNAC combined with BRAFV600E gene mutation detection  
on diagnostic efficiency of benign and malignant thyroid nodules\***

PAN Lanfen<sup>1</sup>, YU Haiyuan<sup>2</sup>, GU Tingting<sup>1△</sup>

(1. Department of Pathology; 2. Department of Ultrasound, Affiliated Kunshan Hospital of Jiangsu University/ Kunshan Municipal First People's Hospital, Kunshan, Jiangsu 215300, China)

**[Abstract]** **Objective** To investigate the effect of ultrasound-guided fine needle aspiration cytology (US-FNAC) combined with BRAFV600E genetic testing on the diagnostic efficiency of benign and malignant thyroid nodules. **Methods** A total of 160 cases of TI-RADS 4 thyroid nodules in the thyroid image reporting data system were retrospectively analyzed. All cases underwent thyroid US-FNAC examination and BRAFV600E gene test, and the postoperative pathological results served as the contrast. The thyroid nodule was classified according to the Bethesda reporting system. The quantitative fluorescence polymerase chain reaction (qRT-PCR) test was used to detect the BRAFV600E gene mutation. The sensitivity, specificity, accuracy, positive predictive value and negative predictive value of the single detection and combined detection of the above two methods in the diagnosis of papillary thyroid carcinoma (PTC) were analyzed. **Results** Among 160 patients with TI-RADS 4 type thyroid nodules, the US-FNAC results showed 22 cases of benign, 20 cases of cellular atypical lesions of unclear significance and 118 cases of suspicious papillary carcinoma cells. The sensitivity, specificity and accuracy of US-FNAC diagnosis were 99.11%, 75.00% and 92.49% respectively,

\* 基金项目:江苏省昆山市重点研发计划(社会发展)项目(KSF202133)。

作者简介:潘兰芬(1996—),硕士研究生在读,住院医师,主要从事肿瘤分子机制研究。△ 通信作者, E-mail:15152883536@163.com。

the positive predictive value was 94.07% and negative predictive value was 95.45%; the BRAFV600E genetic mutation occurred in 112 cases. The sensitivity, specificity and accuracy of BRAFV600E gene mutation detection were 89.29%, 92.86% and 90.00% respectively, the positive predictive value was 98.04% and the negative predictive value was 68.42%. The sensitivity, specificity and accuracy of US-FNAC combined with BRAFV600E genetic mutation detection were 100.00%, 67.86% and 93.57%, the positive predictive value was 92.56% and the negative predictive value was 100.00%. In the comparison of postoperative histopathological results, the BRAFV600E gene mutation detection could differentially diagnose 20 cases of unclear significance cell atypical lesions in the US-FNAC results, and the difference was statistically significant ( $P < 0.05$ ). **Conclusion** US-FNAC combined with BRAFV600E gene mutation detection could improve the diagnostic sensitivity of benign and malignant thyroid nodules before surgery, especially it has the high clinical value for atypical cells of unknown significance diagnosed by US-FNAC.

**[Key words]** Ultrasound-guided fine needle aspiration cytology; Papillary thyroid carcinoma; BRAFV600E gene mutation; Diagnostic efficiency

甲状腺结节是常见的内分泌疾病, 女性发病率高于男性, 可达到 70%, 其中结节多为良性, 恶性结节约占 15%, 甲状腺乳头状癌 (PTC) 又占恶性结节的 80%~90%<sup>[1]</sup>。依据甲状腺影像报告和数据库系统 (TI-RADS), TI-RADS 3 类及以下的为良性甲状腺结节, 不必手术切除; TI-RADS 5 类为恶性结节, 不仅需要手术切除, 还要根据肿瘤类型、分期进行根治性淋巴结清扫及术后治疗、预后判断。术前对可疑恶性 TI-RADS 4 类结节的良、恶性判断则十分重要。超声引导下细针穿刺细胞学 (US-FNAC) 是术前诊断甲状腺良恶性结节的“金标准”, 但仍有高达 30% 的细胞学诊断结果不能明确良、恶性<sup>[2]</sup>。针对 US-FNAC 不能明确诊断的病例, 2015 年美国甲状腺协会推荐联合使用分子标志物来做出综合判定, 以提高术前 PTC 诊断的准确性, 从而避免临床过度治疗。BRAFV600E 基因突变检测是目前临床应用于 PTC 术前、术后诊断及预后评价的研究热点, 临床对于是否常规开展 BRAFV600E 基因突变检测也具有一定争议, 尤其是对于 US-FNAC 诊断结果不明确的病例, 研究者持有不同观点<sup>[3-4]</sup>。本研究将探讨 US-FNAC 联合 BRAFV600E 基因检测对于术前诊断甲状腺 TI-RADS 4 类结节的临床意义。

## 1 资料与方法

**1.1 一般资料** 纳入本院 2021 年 10 月至 2022 年 12 月行甲状腺超声检查及 Kwak TI-RADS 诊断<sup>[5]</sup>, 确诊为 TI-RADS 4 类结节患者 160 例。所有患者术前均行 US-FNAC 检查及 BRAFV600E 基因突变检测。以术后组织病理报告结果为“金标准”。160 例患者中男 42 例, 女 118 例; 年龄 26~76 岁, 平均 (44.01±11.72) 岁。纳入标准: 患者无其他肿瘤病史、免疫系统疾病史、感染性疾病史; 无手术史; 无化疗史。该研究经医院伦理委员会审核批准通过 (审批号 2021-06-040-K01)。

## 1.2 研究方法

**1.2.1 US-FNAC** 患者仰卧位, 垫高颈部, 暴露穿刺部位, 0.5% 聚维酮碘消毒。超声引导下对结节进行准确定位并穿刺。进针后反复提插抽取 5 次。拔针后, 取无菌棉球按压穿刺部位 5 min 并给予人文关怀, 同时将针管内的新鲜细胞样本置于载玻片并涂片, 95% 乙醇及时固定, 苏木精-伊红 (HE) 染色。交由 2 名高年资主治医师对涂片进行判读。评判依据为 2017 版甲状腺细胞病理学 Bethesda 分类法 (TB-SRTC)<sup>[6]</sup>: 标本无法诊断或不满意为 I 类; 良性病变为 II 类; 意义不明确的细胞非典型病变/滤泡性病变为 III 类; 滤泡性肿瘤/可疑滤泡性肿瘤为 IV 类; 可疑恶性肿瘤为 V 类; 恶性肿瘤为 VI 类。

**1.2.2 BRAFV600E 基因突变检测** 将穿刺样本中单独一针细胞标本置入离心管 (含液基细胞保存液) 离心, 去上清液, qRT-PCR 检测。交由厦门艾德生物科技有限公司检测, 严格按照使用说明书操作。

**1.2.3 诊断效能** 灵敏度 = 真阳性 / (真阳性 + 假阴性) × 100%; 特异度 = 真阴性 / (真阴性 + 假阳性) × 100%; 准确度 = (真阳性 + 真阴性) / 总例数 × 100%; 阳性预测值 = 真阳性 / (真阳性 + 假阳性) × 100%; 阴性预测值 = 真阴性 / (真阴性 + 假阴性) × 100%。联合诊断时, 若 2 种方法均为良性则判读为良性; 若其中一种方法诊断为恶性则判读为恶性。

**1.3 统计学处理** 应用 SPSS 20.0 统计软件对实验数据进行处理, 计数资料采用 Fisher 精确检验,  $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

## 2 结果

**2.1 US-FNAC 和 BRAFV600E 基因突变检测结果** 160 例患者经 US-FNAC 诊断为良性 (I、II 类) 22 例, 难以明确意义 (III、IV 类) 20 例, 恶性 (V、VI 类) 118 例; qRT-PCR 检测有 48 例未发生 BRAFV600E 基因突变, 有 112 例发生 BRAFV600E 基因突变。见

表 1。术后组织学病理证实良性病变 40 例,诊断为 PTC 病例 120 例。

**2.2 US-FNAC 和 BRAFV600E 基因突变检测单独和联合诊断效能** 140 例 TI-RADS 4 类甲状腺结节, US-FNAC 诊断的灵敏度、特异度和准确度分别为 99.11%、75.00%、94.29%, 阳性预测值为 94.07%, 阴性预测值为 95.45%。BRAFV600E 基因突变检测的灵敏度、特异度和准确度分别为 89.29%、92.86%、90.00%, 阳性预测值为 98.04%, 阴性预测值为 68.42%。US-FNAC 联合 BRAFV600E 基因突变检测的灵敏度、特异度和准确度分别为 100.00%、67.85%、93.57%, 阳性预测值为 92.56%, 阴性预测值为 100.00%。见表 2。

**2.3 BRAFV600E 基因突变检测对 US-FNAC 诊断结果为 III、IV 类的病例应用价值** 列出 US-FNAC 诊断结果为 III、IV 类的病例 20 例, 分析其 BRAFV600E 基因突变检测结果, 发现 10 例发生 BRAFV600E 基

因突变中, 有 7 例组织病理学结果为 PTC; 10 例未发生 BRAFV600E 基因突变中, 9 例组织病理学结果为良性结节。BRAFV600E 基因突变检测与 US-FNAC 之间差异有统计学意义 ( $P < 0.05$ )。见表 3。

表 1 US-FNAC 和 BRAFV600E 基因突变检测结果 ( $n=160$ )

检测结果	组织病理学结果 ( $n$ )	
	良性	恶性
US-FNAC		
I、II 类	21	1
III、IV 类	12	8
V、VI 类	7	111
BRAFV600E 基因突变检测		
野生型	35	13
突变型	5	107

表 2 US-FNAC 和 BRAFV600E 基因突变检测单独和联合诊断效能 [ $n=140, \%(n/n)$ ]

检测方法	灵敏度	特异度	准确度	阳性预测值	阴性预测值
US-FNAC	99.11(111/112)	75.00(21/28)	94.29(132/140)	94.07(111/118)	95.45(21/22)
BRAFV600E 检测	89.29(100/112)	92.86(26/28)	90.00(126/140)	98.04(100/102)	68.42(26/38)
US-FNAC 联合 BRAFV600E 检测	100.00(112/112)	67.86(19/28)	93.57(131/140)	92.56(112/121)	100.00(19/19)

表 3 BRAFV600E 基因突变检测对 US-FNAC III 类、IV 类结节的诊断作用 ( $n=20$ )

BRAFV600E 检测	$n$	组织病理学结果	
		良性	恶性
野生型	10	9	1
突变型	10	3	7

注: Fisher 精确检验,  $P$ (双侧) = 0.020,  $P$ (单侧) = 0.010。

### 3 讨 论

US-FNAC 主要是利用彩色多普勒超声引导下对病灶定位, 经细针穿刺吸取病灶内细胞, 进而行细胞病理学检查, 是目前评估甲状腺结节良恶性的常规方法。超声引导不仅能够准确定位病灶, 还能明确病灶周围血流分布, 以便穿刺时避开主要血管, 提高穿刺的准确度, 最大程度降低穿刺风险。同时, 超声视野下能避开囊性出血区域, 确保获取足够细胞样本量<sup>[2]</sup>。研究表明, US-FNAC 具有较高的术前诊断水平, 对甲状腺结节的诊断率达到 90% 以上, 美国甲状腺学会及中国甲状腺疾病诊疗指南均推荐 US-FNAC 的临床应用<sup>[2]</sup>。但因受细胞学涂片、细胞形态学的观察范围有限等因素的制约, 仍有一定比例的 III、IV 类结果细胞学不能定性, 使该方法在临床应用中受到了限制<sup>[6-7]</sup>。本研究 160 例患者中 TI-RADS 4 类结节, US-FNAC 诊断结果为 PTC 有 118 例, 阳性率为

73.75%。US-FNAC 诊断 PTC 的灵敏度、特异度及准确度分别为 99.11%、75.00%、94.29%; 阳性预测值和阴性预测值分别为 94.07%、95.45%。结果表明, US-FNAC 这个诊断方法是比较高效的, 但是仍然存在一部分难以确诊的病例。2018 版中国甲状腺癌诊疗规范指出, US-FNAC 不能明确良、恶性的甲状腺结节, 可对细胞学标本进行分子检测<sup>[8]</sup>。

BRAF 基因突变是人类肿瘤 MAPK 信号通路异常活化的主要原因, 单个氨基酸替换 BRAFV600E 参与多种肿瘤发生、发展, 引起其下游激酶活性。在 70% 以上 PTC 中, 出现 BRAF 点突变、RET/PTC 重排和 RAS 突变, 其中以 BRAFV600E 突变最常见, 占 90% 以上。该基因突变导致编码蛋白异常, 使其失去了抑癌作用, 进而引起细胞发生异型增生, 导致癌变<sup>[9]</sup>。本研究 160 例患者中, 112 例发生 BRAFV600E 基因突变, 术前诊断阳性率为 70.00%。与术后组织病理学结果对比, 针对 140 例细胞学明确良恶性的病例, BRAFV600E 基因检测的灵敏度、特异度及准确度分别为 89.29%、92.86%、90.00%, 阳性预测值为 98.04%, 阴性预测值为 68.42%。若 US-FNAC 和 BRAFV600E 基因突变检测二者联合, 其检测灵敏度高达 100.00%, 特异度和准确度分别为 67.86%、93.57%, 阳性预测值及阴性预测值高达

92.56%、100.00%。值得关注的是,存在 US-FNAC 难以明确性质的Ⅲ、Ⅳ类结节。本研究结果显示, BRAFV600E 基因突变检测对鉴别诊断Ⅲ、Ⅳ类结节的良恶性差异有统计学意义( $P < 0.05$ )。

综上所述,在 Kwak TI-RADS 分类基础上,针对 US-FNAC 不能明确性质的甲状腺结节,联合 BRAFV600E 基因突变检测可一定程度上提高其诊断灵敏度<sup>[10]</sup>。同时,评估患者临床预后,便于制订个体化的治疗方案<sup>[11]</sup>。一方面减少 PTC 的漏诊率,另一方面可指导临床医生选择恰当的治疗手段,降低手术率,更合理地利用医疗资源。

## 参考文献

- [1] ROMAN B R, MORRIS L G, DAVIES L. The thyroid cancer epidemic, 2017 perspective[J]. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes*, 2017, 24(5):332-336.
- [2] BONGIOVANNI M, BELLEVICINE C, TRONCONE G, et al. Approach to cytological indeterminate thyroid nodules[J]. *Gland Surg*, 2019, 8(Suppl 2):S98-S104.
- [3] PONGSAPICH W, CHONGKOLWATANA C, POUNGVARIN N, et al. BRAF mutation in cytologically indeterminate thyroid nodules: After reclassification of a variant thyroid carcinoma[J]. *Onco Targets Ther*, 2019, 12:1465-1473.
- [4] JINI H M, FOLEY N, OSHO O, et al. BRAFV600E mutation as a predictor of thyroid malignancy in indeterminate nodules: A systematic review and meta-analysis[J]. *Eur J Surg Oncol*, 2017, 43(7):1219-1227.
- [5] 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.
- [6] CIBAS E S, ALI S Z. The 2017 Bethesda system for reporting thyroid cytopathology [J]. *Thyroid*, 2017, 27(11):1341-1346.
- [7] 俞星,王勇,谢秋萍,等. 细针穿刺标本 BRAFV600E 基因突变预测甲状腺乳头状癌的准确信度研究[J]. *中华外科杂志*, 2019, 57(4):305-308.
- [8] 中华人民共和国国家卫生健康委员会. 甲状腺癌诊疗规范(2018年版)[J/CD]. *中华普通外科学文献(电子版)*, 2019, 13(1):1-15.
- [9] POULIKAKOS PI, SULLIVAN RJ, YAEGER R. Molecular pathways and mechanisms of BRAF in cancer therapy[J]. *Clin Cancer Res*, 2022, 28(21):4618-4628.
- [10] 郑海红,谢伯剑,朱优优,等. BRAFV600E 基因检测在术前辅助细针穿刺细胞学诊断甲状腺微小乳头状癌中的意义[J]. *实用肿瘤杂志*, 2020, 35(3):228-230.
- [11] 赵丽辉,曾玉梅,易冰,等. FNAC 联合 BRAFV600E 基因突变检测在甲状腺乳头状癌诊断中的作用及临床意义[J]. *分子诊断与治疗杂志*, 2022, 14(4):669-672.
- [12] 徐新鹏,刘德行,朱宇航,等. 椎板后路阻滞对腹腔镜肾切除术患者术后镇痛的影响[J]. *临床麻醉学杂志*, 2019, 35(10):965-968.
- [13] YANG H M, CHOI Y J, KWON H J, et al. Comparison of injectate spread and nerve involvement between retrolaminar and erector spinae plane blocks in the thoracic region: a cadaveric study[J]. *Anaesthesia*, 2018, 73(10):1244-1250.
- [14] 刘庆波,王春姝,郑少华,等. 超声引导下椎板后阻滞应用于经皮椎间孔镜手术的效果[J]. *西安交通大学学报(医学版)*, 2022, 43(1):117-121.
- [15] MARIJA D, TATJANAS P, ERIKA C, et al. The ultrasound-guided retrolaminar block Volume-dependent injectate distribution[J]. *J Pain Res*, 2018, 7(11):293-299.

(收稿日期:2023-06-13 修回日期:2023-10-21)

(上接第 51 页)

- [8] ELSHARKAWY H, PAWA A, MARIANO E R. Interfascial plane blocks: back to basics[J]. *Reg Anesth Pain Med*, 2018, 43(4):341-346.
- [9] 黄志,陈锐,夏维,等. 竖脊肌平面阻滞在骨质疏松性椎体压缩骨折手术麻醉中的应用[J]. *华中科技大学学报(医学版)*, 2021, 50(2):201-206.
- [10] 包利帅,王宏. 经皮椎体后凸成形术的麻醉方式的现状及展望[J]. *现代临床医学*, 2021, 47(1):73-75.
- [11] 宋德茂,熊小明,万冠,等. 全麻下行经皮椎体后凸成形术的安全性和有效性探讨[J]. *中国矫形外科杂志*, 2017, 25(11):974-977.
- [12] 徐新鹏,刘德行,朱宇航,等. 椎板后路阻滞对腹腔镜肾切除术患者术后镇痛的影响[J]. *临床麻醉学杂志*, 2019, 35(10):965-968.

(收稿日期:2023-08-07 修回日期:2023-10-22)