

· 论著 · 头颈部 ·

# 细针穿刺联合BRAF V600E基因检测在甲状腺乳头状癌中的临床价值\*

魏霖 钟国栋\*

福建中医药大学附属第二人民医院病理科(福建 福州 350001)

**【摘要】目的** 探讨细针穿刺联合BRAF V600E基因在甲状腺乳头状癌(PTC)辅助诊断中的应用价值。**方法** 回顾性收集2024年2月至2024年9月期间,在本院就诊的176例疑似PTC患者的临床资料。所有患者均在手术前接受了细针穿刺细胞学和BRAF V600E基因突变检测。以术后组织病理学结果作为“金标准”,详细分析FNAC、BRAF V600E基因突变检测单独及联合使用在诊断甲状腺乳头状癌中的价值。**结果** 176例可疑病例中145例经病理证实为PTC(82.4%),非PTC 31例(17.6%)。FNAC与BRAF V600E突变联用,对PTC的敏感性、特异性和准确性分别为92.41%、100%和93.75%。**结论** BRAF V600E基因突变检测与细针穿刺活检联合使用,能够显著提高甲状腺乳头状癌的诊断灵敏度和准确度。这一发现对于甲状腺乳头状癌的辅助诊断具有重要的临床应用价值。

**【关键词】** BRAF V600E; 甲状腺乳头状癌; 细针穿刺细胞学; 灵敏度; 准确度; 特异度

**【中图分类号】** R736.1

**【文献标识码】** A

**【基金项目】** 福建省中青年教育科研项目(科技类)(JAT220121)

**DOI:**10.3969/j.issn.1009-3257.2025.6.014

## The Clinical Value of Fine Needle Aspiration Combined with BRAF V600 Gene Detection in Papillary Thyroid Carcinoma\*

WEI Lin, ZHONG Guo-dong\*

Department of Pathology, Second Affiliated People's Hospital of Fujian University of Traditional Chinese Medicine, Fuzhou 350001, Fujian Province, China

**Abstract: Objective** To investigate the value of fine needle aspiration (FNA) and BRAF V600E gene in adjuvant diagnosis of papillary thyroid carcinoma (PTC). **Methods** Clinical data of 176 patients with suspected PTC between February 2024 and September 2024. All patients underwent a fine-needle needle cytology (FNAC) and BRAF V600E gene mutation testing. With postoperative pathology examination as the "gold standard", the value of FNAC and BRAF V600E gene mutation testing alone and used together in the diagnosis of papillary thyroid carcinoma was analyzed in detail. **Results** Among the 176 suspected cases, 145 (82.4%) were pathologically confirmed as PTC, while 31 (17.6%) were non-PTC. The sensitivity, specificity, and accuracy of FNAC combined with BRAF V600E mutation for PTC are 92.41%, 100%, and 93.75%, respectively. **Conclusion** Combined BRAF V600E gene mutation detection and fine needle needle biopsy can significantly improve the diagnostic sensitivity and accuracy of papillary thyroid carcinoma. This finding has important clinical value for adjuvant diagnosis of papillary thyroid carcinoma.

**Keywords:** BRAF V600E; Papillary Thyroid Carcinoma; Fine Needle Aspiration; Sensitivity; Accuracy; Specificity

甲状腺癌(thyroid carcinoma, TC)是内分泌系统高发的恶性疾病,在全世界范围内以每年3%~4%的速度在持续增长。中国国家癌症中心2022年统计报告指出,中国TC新发病例为22万例,约占全部癌症的4.8%(22万/457万),其中女性 TC新增17万例(17万/457万),使得TC发病率在中国女性恶性肿瘤中居第四位,同时在全球范围内位列第五<sup>[1]</sup>。而甲状腺乳头状癌(thyroid papillary carcinoma, PTC)是TC最常见的病理类型,约占总TC的85%<sup>[2]</sup>。甲状腺乳头状癌自然病程可达10~30年,临床前期隐匿性较强。早期多数患者无任何自觉症状,在临床上往往没有明确的恶性征象。瘤体直径多小于1cm,常难以触及,通过甲状腺超声或体检偶然发现。

目前,甲状腺乳头状癌的临床筛查以影像学技术为主,高频超声具有无创、快速、操作简便、实时成像及可重复性强等优点,但仍有一定的局限性<sup>[3]</sup>。超声引导下的细针穿刺活检(US-FNAB)是目前临床上使用最多的一种微创诊断技术,具有安全、高效的优点,可有效地实现对病灶内的肿瘤细胞的有效提取,避免了重复的操作。此外,BRAF V600E基因检测在甲状

腺癌的诊断中也展现出了显著的优势,为临床治疗和患者管理提供了重要的参考依据。BRAF V600E基因检测具有高度的特异性和敏感性,能够准确识别甲状腺癌中的突变基因,从而帮助医生进行更精确的诊断<sup>[4]</sup>。该技术可以有效地解决常规检测手段中易出现的误诊、漏诊等问题,从而提高检测结果的可信度。为此,本研究拟采用FNAC与BRAF V600E基因联合检测的方案,评价FNAC和BRAF V600E基因在PTC中的应用价值。

### 1 资料与方法

**1.1 一般资料** 采用回顾性队列研究,以2024年2月至2024年9月住院的176例可疑甲状腺癌患者作为研究对象,包括男性47例(26.7%)、女性129例(73.3%),年龄在13~77岁区间,平均年龄为(45.63±12.14)岁。按照三种不同的诊断方式,分别为FNAC、BRAF V600E基因检测和两种检测联合。所有病人在接受治疗之前都有明确的知情同意书,且经医院伦理委员会审核批准。

**纳入标准<sup>[5]</sup>:** 术前经超声引导下细针穿刺细胞学检测且术后病理确诊为甲状腺乳头状癌(PTC)或良性甲状腺结节。排除

**【第一作者】** 魏霖,男,主任医师,主要研究方向:肿瘤外科病理学。E-mail: 3197308518@qq.com

**【通讯作者】** 钟国栋,男,主治医师,主要研究方向:甲状腺肿瘤。E-mail: 1564072569@qq.com

标准<sup>[6]</sup>: 对穿刺活检无法耐受; 影像学不典型或资料不清晰; 合并其他脏器恶性肿瘤; 有化疗史; 妊娠和哺乳期妇女; 病历资料记录不完整或者失访的。

**1.2 诊疗方法** (1)超声引导下的FNAC: 在穿刺前先做横断面检查, 确定病变部位, 再行彩色多普勒造影检查, 以确定结节内部及周边的大血管, 以防止术中血管造成损害。嘱病人在穿刺过程中不可进食、不可讲话。再用7号针头进行负压下针, 对大结节进行穿刺。穿刺方法: 采用徒手活组织检查法, 将穿刺针直接置于探头之上, 与探头平行或与探头垂直, 同时注意探头的位置。穿刺针入靶部位后, 即行活组织检查。针头绕着它的轴线转动, 然后前后的抽插运动, 直至有少量的细胞物质积聚于针头。在操作中, 必须对每一个针头进行持续的观察, 并且要做至少两个穿刺。

收集的穿刺抽液放入液基细胞保存液固定, 送检病理科进行巴氏染色, 剩余标本制作细胞块。全部病例均由两名病理学家阅片。细胞病理学判读的依据是: 用现有的甲状腺细胞病理学 Bethesda报告系统(TBSRTC)。图1展示甲状腺乳头状癌与良性结节在液基细胞学制片中的特征性形态学差异。

(2)BRAF V600E基因突变检测: 先进行DNA提取, 制成4~5 $\mu$ m的切片, 取5~10片(在相应的肿瘤细胞高集区), 按照说明书上的说明, 将DNA提取出来, 然后按照人类BRAF基因V600E突变检测试剂盒(荧光PCR法)。向PCR反应管中添加洗脱剂和每一种试剂, 并置入Real-time PCR仪器中。按照试剂盒说明采集的信号, 并对其进行检测, 以判定样品基因是否为突变阳性。

BRAF V600E突变判定标准(图2): 在检测过程中, 首先需确保样本质量, 若内参通道(HEX)信号未出现显著扩增(Ct值 $\geq$ 21), 则需重新提取DNA或增加样本量后复测; 当反应孔中FAM信号呈现显著扩增曲线且Ct值 $<$ 28时, BRAF V600E基因为突变型(阳性); 反之, 若FAM信号无显著扩增或Ct值 $\geq$ 28, 则判定为BRAF基因未突变(阴性)。

**1.3 观察指标** 对各种类型的甲状腺穿刺标本进行细胞形态学观察, 并对 BRAF基因进行检测。并以术后病理检查为金标准, 探讨FNAC、BRAF V600E对甲状腺乳头状癌的诊断效能。

**1.4 统计学方法** 所有数据均通过SPSS 23.0软件处理。计量数据采用( $\bar{x} \pm s$ )表示, 行t检验分析; 计数资料以[n(%)]呈现, 采用 $\chi^2$ 检验进行组间比较。统计学显著性设定为 $P < 0.05$ 。

**2 结果**

**2.1 三种方式的病理检出结果** 176例患者中经不同手术病理检查, 145例确诊甲状腺乳头状癌, 31例为良性结节。

**2.2 FNAC、BRAFv600E突变及联合检测的诊断价值** 超声引导下的诊断, 以手术病理结果为“金标准”, 分别计算FNAC、BRAF V600E 基因突变检测及其联合诊断价值, 结果显示, FNAC和BRAF V600E基因突变联合诊断对甲状腺乳头状癌的诊断敏感性、特异性和准确性分别为92.41%、100%和93.75%, 远高于单一诊断。因此, FNAC联合BRAF V600E基因突变检测诊断价值最高。见表2。

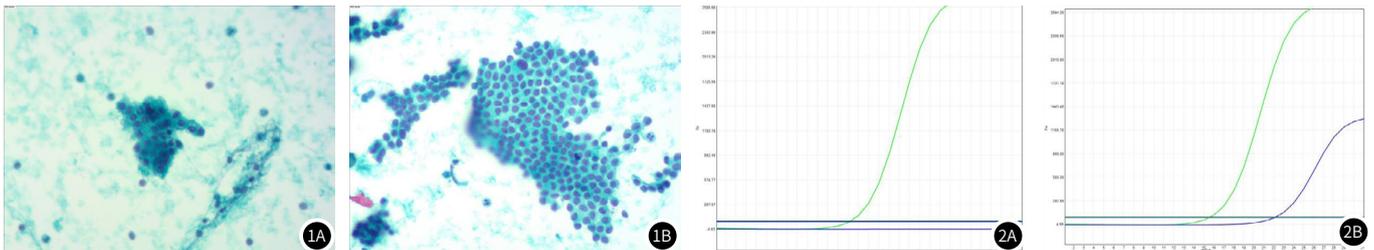


图1 液基细胞片。图1A: 是良性结节(X200); 图1B: 甲状腺乳头状癌(X200)。图2 BRAF V600E基因突变检测结果。图2A: 野生型; 图2B: 突变型。

**表1 各检查方法诊断结果分析(例)**

方法		手术病理结果		合计
		恶性	良性	
FNAC	恶性	112	0	112
	良性	33	31	64
BRAF V600E	突变型	117	0	117
	野生型	28	31	59
联合诊断	恶性	134	0	134
	良性	11	31	42

**表2 三种检验方法的诊断效果**

检测方法	敏感度(%)	特异度(%)	准确度(%)	阳性预测值(%)	阴性预测值(%)
FNAC	77.24	100	81.82	100	48.44
BRAF V600E	80.62	100	84.10	100	52.54
联合诊断	92.41	100	93.75	100	73.81

**3 讨论**

甲状腺癌作为近年来全球范围内增长速度最为迅猛的头颈部恶性肿瘤, 其发病率呈现出逐年攀升的态势<sup>[7]</sup>。在众多甲状腺恶性肿瘤中, 甲状腺乳头状癌(PTC)是最常见的病理类型, 约占甲状腺癌病例的85%, 且此类型癌症倾向于向颈部

淋巴结转移, 给患者带来了严重的健康威胁。PTC好发于青年女性, 发病机制复杂, 可能与碘摄入异常、激素水平变化、遗传因素或放射线暴露等多种因素相关。研究表明, BRAF V600E突变是PTC最具特征性的分子标志物, BRAF V600E突变在PTC中的检出率存在显著人群差异, 文献报道其突变率

为45%~86%<sup>[8]</sup>。临床研究证实BRAF V600E突变通过持续激活RAF/MEK/ERK-MAPK信号通路,驱动下游ERK磷酸化,影响细胞的增殖、代谢及生长<sup>[9]</sup>。在手术前,BRAF V600E对甲状腺病变的良、恶性鉴别具有重要的诊断价值。

以往甲状腺癌诊断主要依赖超声和计算机断层扫描(CT)。但超声无法明确其病理类型,无法清楚显示气管受侵,胸骨后病变及大于4cm的大结节,其对微小结节(<1cm)的检出灵敏度极高,但这类结节中大部分属于临床无关紧要的惰性病变。这种“高敏感性-低特异性”的特点,既导致患者产生不必要的心理负担,同时也面临过度诊疗的困境。CT在评估肿瘤范围方面具有优势,但其诊断准确性受扫描参数和影像判读经验的影响。目前,细针穿刺活检曾被公认为“金标准”,但其在临床上的应用仍存在争议。细针穿刺活检作为甲状腺结节术前评估的首选方法,FNAC具有创伤性小、准确率高等特点。但是,也有少数甲状腺结节无法鉴别良恶性。所以,有不少学者开始探索结合诊断的其它方法。近年来,BRAF V600E的突变在甲状腺乳头状癌(PTC)中的诊断价值备受关注。临床研究显示,BRAF V600E突变是PTC淋巴结转移的重要分子标志物,与PTC淋巴结转移密切相关。BRAF V600E突变使PTC淋巴结转移风险明显增加<sup>[10]</sup>。Zatelli<sup>[11]</sup>等学者对469例甲状腺结节进行BRAF V600E基因的检测,发现BRAFV600E基因在PTC中的突变比例为64%,使PTC的诊断灵敏度由77%提升至87%。文献报道,对279例PTC例的研究进一步证实,BRAF V600E联合细胞学检测可提高PTC的检出率<sup>[12]</sup>。鲁柯兵<sup>[13]</sup>以临床标本为研究对象,通过对比分析FNAC和BRAF V600E在临床诊断中的临床意义,明确FNAC和BRAF V600E在甲状腺乳头状癌中的临床价值。在他的结果中得出:FNAC联合与BRAF V600E联用能提高对甲状腺乳头状癌的诊断率,其敏感性为86.2%(156/181),准确率为87.9%(182/207)。刘颖等人<sup>[14]</sup>的研究深入探讨了甲状腺癌患者的临床病理特征,并评估了FNA结合BRAF V600E基因突变检测在甲状腺癌诊断中的实际应用价值。他们的研究结果显示,在121例甲状腺结节患者中,有117例术后被确诊为PTC,其中甲状腺微小乳头状癌占据了显著的比例,达到105例(89.7%)。进一步分析显示,当甲状腺乳头状癌的直径超过1厘米时,患者更可能出现多发结节的情况( $P<0.05$ )。该研究还特别指出,FNAC联合BRAF V600E基因检测在提高PTC诊断的灵敏度方面展现出了显著的优势,与传统的诊断方法相比,其灵敏度从0.727提升至0.957( $P<0.01$ )。

本研究中通过对FNAC与BRAF V600E基因检测联合应用的诊断价值进行分析,结果显示,相较于单一的诊断手段,联合诊断在灵敏度、特异度以及准确度等多个关键指标上均表现出显著的优势。这一发现不仅意味着联合诊断策略在识别甲状腺结节性质上更为全面和准确,能有效降低漏诊和误诊的风险,同时也为临床医生提供了更可靠的诊断依据,有助于制定更为精准和个性化的治疗方案,从而提高病人的总体生存质量。值

得注意的是,虽然联合诊断在甲状腺乳头状癌的诊断中具有较高的诊断价值,但仍需结合患者的临床特征、超声表现等其他信息进行综合分析。此外,对于不同层次的医院,应确保标本采集、保存和检测过程的标准化和规范化,以提高诊断的准确性和稳定性。

综上所述,FNA联合BRAF V600E基因检测在甲状腺癌的辅助诊断中具有显著优势,能够提高诊断的准确率和可靠性。未来,随着研究的进一步深入和相关技术的不断进步,这种联合诊断方法有望在甲状腺癌的早期诊断和精准治疗中发挥更大的作用。

## 参考文献

- [1] Bray F, Laversanne M, Sung H, et al. Global cancer statistics 2022: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries[J]. CA Cancer J Clin, 2024, 74(3): 229-263.
- [2] Charib H, Papini E, Garber JR, et al. American association of clinical endocrinologists, American college of endocrinology, and associazione medici endocrinologi medical guidelines for clinical practice for the diagnosis and management of thyroid nodules 2016 UPDATE[J]. EndocrPract, 2016, 22(5): 622-639.
- [3] 秦天娇, 李明辉, 郜晨晖. 高频超声、超声引导下细针穿刺活检(US-FNAB)在甲状腺乳头状癌(PTMC)诊断中的应用价值[J]. 罕少疾病杂志, 2023, 30(6): 22-24.
- [4] 孙蕾, 李琳, 石洪柱. 超声引导下细针穿刺细胞学检查在甲状腺结节良恶性鉴别中的应用[J]. 中华保健医学杂志, 2019, 21(2): 167-168.
- [5] 黄建新, 陈薇, 郑建华, 等. 超声引导下细针穿刺结合BRAF V600E检测在诊断甲状腺癌的价值[J]. 医学影像学杂志, 2021, 31(1): 126-129.
- [6] 刘宏, 赵亮. 超声引导下细针穿刺细胞学检查联合BRAF V600E基因检测对甲状腺癌的诊断价值[J]. 医学影像学杂志, 2020, 30(12): 2193-2197.
- [7] 刘洁, 胡如英, 张琼敏, 等. 甲状腺乳头状癌术后超声引导下淋巴结穿刺195例的临床分析[J]. 医学影像学杂志, 2016, 26(10): 1799-1802.
- [8] 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.
- [9] Zhang CX, Zhang LZ, Lin H, et al. BRAF V600E mutation mediates invasive and growth features in ameloblastoma[J]. Oral Dis, 2024, 30(7): 4426-4439.
- [10] 刘燕, 曹广磊, 陈丽. 超声引导下细针穿刺和BRAFV600E分子检测在甲状腺癌诊断中的价值[J]. 山东大学学报(医学版), 2022, 60(10): 57-61.
- [11] Zatelli MC, Tmsforini G, Leoni S, et al. BRAF V600E mutation analysis increases diagnostic accuracy for papillary thyroid carcinoma in fine-needle aspiration biopsies [J]. Eur J Endocrinol, 2009, 161(3): 467-473.
- [12] 陈超, 李红玲, 毛明锋, 等. 超声引导下甲状腺结节细针穿刺细胞学检查与超声评估的临床价值[J]. 重庆医学, 2018, 47(35): 4524-4526.
- [13] 鲁柯兵. 超声引导下细针穿刺细胞学联合BRAFV600E基因检测在甲状腺乳头状癌诊断中的应用价值[J]. 临床超声医学杂志, 2019, 21(3): 215-217.
- [14] 刘颖, 徐潮阳, 马拥军. 超声引导下细针穿刺细胞学检查联合BRAFV600E基因检测诊断甲状腺癌的临床价值[J]. 浙江医学, 2023, 45(8): 809-813.

(收稿日期: 2024-06-16)

(校对编辑: 翁佳鸿)