DOI:10.16016/j.2097-0927.202208012

细针穿刺细胞学未确诊的甲状腺乳头状癌患者 BRAF V600E 基因突变的关联因素分析

章国智[1],史绮韵[1],鲍杨秋[1],李爱玲[2],吴 峰[2],王 成[1],齐晓伟[1],张 毅[1] 400038 重庆,陆军军医大学(第三军医大学)第一附属医院:乳腺甲状腺外科[1],病理科[2]

[**摘要**] **目的** 探讨细针穿刺细胞学(fine-needle aspiration cytopathology,FNAC)分类为 Bethesda Ⅰ~Ⅴ类,但术后组织学病理证实为甲状腺乳头状癌(papillary thyroid carcinoma,PTC)患者 BRAF V600E 基因突变的关联因素。**方法** 采用回顾性队列研究设计方案。筛选 2020 年 6 月至 2021 年 6 月我院乳腺甲状腺外科收治的、FNAC 分类为 Bethesda Ⅰ~Ⅴ类、术后病理证实为 PTC 患者的临床资料,根据术前穿刺标本基因检测结果分为 BRAF V600E 基因突变阳性组和阴性组;对比两组患者的临床资料差异,分析其与 BRAF V600E 基因突变的相联。**结果** 共纳入 127 例病例,其中男性 27 例(21.26%),女性 100 例(78.74%),平均年龄 42.51 岁(中位年龄 42 岁)。BRAF V600E 基因突变患者 82 例(64.57%),无突变患者 45 例(35.43%)。单因素分析结果提示两组患者的被膜结节与被膜分界形态、颈部异常淋巴结、TIRADS 分级、细针穿刺细胞学分类、T 分期等有统计学意义($P<0.05$)。Logistic 多因素回归分析提示被膜结节与被膜分界异常淋巴结为此类患者 BRAF V600E 基因突变的独立影响因素。ROC 曲线提示以被膜分界、结节形态、颈部异常淋巴结、TIRADS 分级为模型预测因素时,曲线下面积(area under curve, AUC)为 0.921(95%*CI*:0.876~0.967),敏感度及特异度分别为 82.9%和 86.7%。**结论** PTC 患者结节与被膜分界、结节形态、超声提示颈部异常淋巴结、TIRADS 分级、细针穿刺细胞学分类、T 分期与 BRAF V600E 基因突变相关;超声提示颈部异常淋巴结及结节与被膜分界可以用来预测 BRAF V600E 基因突变情况。

[**关键词**] 甲状腺乳头状癌;Bethesda Ⅰ~Ⅴ类甲状腺结节;BRAF V600E 基因突变;细针穿刺活检;关联因素

[**中图法分类号**] R181.23; R394.3; R736.1 [**文献标志码**] A

Factors associated with BRAF V600E gene mutation in patients with undiagnosed papillary thyroid carcinoma by fine needle aspiration cytology

ZHANG Guozhi[1], SHI Qiyun[1], BAO Yangqiu[1], LI Ailing[2], WU Feng[2], WANG Cheng[1], QI Xiaowei[1], ZHANG Yi[1]

[1]Department of Breast and Thyroid Surgery, [2]Institute of Pathology, First Affiliated Hospital, Army Medical University (Third Military Medical University), Chongqing, 400038, China

[**Abstract**] **Objective** To investigate the associated factors of BRAF V600E gene mutation in patients classified as Bethesda Ⅰ~Ⅴ nodes by fine needle aspiration cytology (FNAC) but confirmed as papillary thyroid carcinoma (PTC) by postoperative histopathology. **Methods** A retrospective analysis was performed on the clinical data of the patients with FNAC classification of Bethesda Ⅰ~Ⅴ but confirmed by postoperative histopathology as PTC who were treated in our hospital from June 2020 to June 2021. According to the results of BRAF V600E gene test in preoperative puncture specimens, the patients were divided into mutation positive group and negative group. The clinical data were compared between the 2 groups, and the indicators associated with BRAF V600E gene mutation were analyzed. **Results** Of the 127 enrolled patients, they were 27 males (21.26%) and 100 females (78.74%), with a mean age of 42.51 years (median age:

[**通信作者**] 张 毅,E-mail:zhangyi1489@sina.com

2097-0927/Copyright © 2022, 陆军军医大学(第三军医大学)。这篇开放获取文章遵循 CC BY 许可协议( )

42 years). Eight-two patients (64.57%) harbored the BRAF V600E gene mutation, and 45 (35.43%) did not. Univariate analysis showed that there were significant differences in the capsular boundary, nodule morphology, abnormal cervical lymph nodes, TIRADS grade, FNAC class, and T-stage between the 2 groups ($P<0.05$). Multivariate logistic regression analysis indicated that capsular boundary and abnormal cervical lymph nodes were independent influencing factors of BRAF V600E gene mutation in these patients. ROC curve analysis suggested that the area under the curve (AUC) was 0.921 (95%*CI*: 0.876~0.967), with a sensitivity and specificity of 82.9% and 86.7%, respectively, when taking capsular boundary, nodule morphology, abnormal cervical lymph nodes and TIRADS grade combined together. **Conclusion** BRAF V600E gene mutation is associated with capsular boundary, nodule morphology, abnormal cervical lymph nodes on ultrasonogram, TIRADS grade, FNAC class, and T-stage in PTC patients. Among them, ultrasonographic indication of abnormal cervical lymph nodes and the boundary between nodules and capsule can be used to predict BRAF V600E gene mutation.

[**Key words**] papillary thyroid carcinoma; Bethesda I-V thyroid nodules; BRAF V600E gene mutation; fine needle aspiration cytology; associated factors

Corresponding author: ZHANG Yi, E-mail: zhangyi1489@sina.com

甲状腺结节非常常见,通过超声检查可在68%的健康人群中发现甲状腺结节。尽管大部分的甲状腺结节为良性结节,但也有7%~15%的恶性风险[1-3]。在过去的30年里,世界范围内甲状腺癌的发病率增加了300%,主要是甲状腺乳头状癌(papillary thyroid carcinoma,PTC)的增加[4]。PTC是甲状腺癌最常见的组织学亚型,约占新发病例的80%[5]。目前,甲状腺结节的评估主要包括甲状腺功能检测、包含颈部淋巴结的甲状腺超声检查以及细针穿刺细胞学(fine-needle aspiration cytopathology,FNAC)检查。尽管甲状腺超声联合FNAC是目前临床上评估甲状腺结节最常用及可靠的手段,但其也有局限性,大约30%的甲状腺结节难以通过该方法明确诊断[6]。现国际上广泛使用Bethesda甲状腺细胞学病理报告系统将甲状腺结节分为6类,Bethesda Ⅰ~Ⅵ类结节的恶性风险分别为5%~10%、0%~3%、6%~18%、10%~40%、45%~60%、94%~96%[7-8]。临床实践中,Bethesda Ⅵ类结节得到了及时的手术干预,但占FNA患者数量绝大部分的Bethesda Ⅰ~Ⅴ类结节的恶性风险常被低估,这类患者处理方式通常是超声随访、再次FNA或诊断性腺叶切除,增加这部分患者假阴性的风险和医疗负担。研究表明即使诊断为良性,分类为Bethesda Ⅱ类的甲状腺结节,两年内超声随访假阴性率也达到了7.5%[9]。

研究表明,BRAF V600E基因突变对诊断PTC具备高敏感性和特异度[10]。BRAF V600E基因突变出现在超过80%的PTC中[11],BRAF V600E突变还被证明与高危临床病理特征、肿瘤复发、转移和放射性碘治疗敏感性降低相关[12-13]。2015年《美国甲状腺协会(American thyroid association,ATA)指南》建议在甲状腺结节术前穿刺病理不能确诊时,使用分子标记物进行辅助诊断[14]。目前,国内多对FNA样本进行BRAF V600E单基因检测辅助提高甲状腺结节诊断的准确性,但FNA样本量不足导致检测失败、FNA多次采样增加患者创伤及出血风险、医疗花费增高等问题丞待解决。是否能利用患者临床资料评估甲状腺结节的分子表达情况,患者临床特征及相关因素与BRAF V600E基因突变的相关性尚不明确。研究旨在对FNAC分类为Bethesda Ⅰ~Ⅴ类,术后病理证实为PTC患者的临床特征与BRAF V600E基因的相关性进行分析,探讨BRAF V600E基因突变与此类结节临床特征的相关性以及关联因素的风险预测能力,以期通过常规检查结果对该基因突变进行预测,提高诊断准确率,优化无该基因检测条件患者的诊疗方案,使这部分患者获益。

1 资料与方法

1.1 一般资料

本研究采用回顾性队列研究设计方案。筛选陆军军医大学第一附属医院(西南医院)乳腺甲状腺外科2020年6月至2021年6月期间经术后组织学病理确诊的符合纳入标准的127例PTC患者的临床资料。其中男性患者27例(21.26%),女性患者100例(78.74%),年龄19~77(43.09±11.38)岁。患者术前穿刺样本均采用实时荧光聚合酶链式反应(polymerase chain reaction,PCR)技术进行BRAF V600E基因检测,根据BRAF V600E基因检测结果分为两个队列,即BRAF V600E基因突变阳性组和阴性组,对比两组患者的临床资料差异,分析其与BRAF V600E基因突变

的相联。纳入标准:①术后组织学病理诊断为 PTC;②FNAC 分类为 Bethesda Ⅰ~Ⅴ类;③既往未进行过射频消融术、甲状腺切除术等相关治疗;④诊疗过程记录完善且临床资料齐全。排除标准:①合并其他恶性肿瘤;②相关检查及检验结果存在争议且不能得出明确结果。该研究已获得陆军军医大学第一附属医院伦理委员会批准(KY2020032)。

1.2 诊疗过程

1.2.1 超声检查 采用 Siemens S2000 型彩色多普勒超声诊断仪(线阵探头 9L4,频率 4~9MHz)及 Philips IU22 型彩色多普勒超声诊断仪(线阵探头 L12-5,频率 5~12 MHz),由甲状腺超声诊断医师根据 2017 年美国放射学会制定的 ACR-TIRADS 系统[15]对甲状腺结节特征进行回顾性统计记录,记录超声特征包括结节数目、最大径线、回声性质、结构性质、结节边缘、结节与被膜分界、结节形态、局灶性强回声、颈部异常淋巴结。

1.2.2 超声引导下细针穿刺细胞学检查 采用 Philips IU22 型彩色多普勒超声诊断仪(线阵探头 L12-5,频率 5~12MHz)以及 23G 抽吸活检针。根据术前常规超声检查以及超声造影检查结果明确目标结节,平卧体位,头部后仰,常规消毒铺巾,局部麻醉,确认最佳进针角度和穿刺路径,在超声引导下进入目标结节,确保针尖位于病灶处,停止进针,拔出针芯,快速提插进行常规取材,将取出物涂抹在载玻片上,推片后用 95% 乙醇的固定,显微镜观察,根据 2017 年 Bethesda 甲状腺细胞学报告系统[8],由病理医师做出诊断。

1.2.3 BRAF V600E 基因检测 127 例患者均使用人类 BRAF 基因 V600E 突变检测试剂盒(厦门艾德生物医药科技股份有限公司)进行检测,将制备好的 DNA 样本进行实时 PCR 检测,根据 5-羧基荧光素(5-Carboxyfluorescein,FAM)信号扩增曲线及阈值循环数(cycle threshold,Ct)值判读基因检测结果。

1.2.4 外科手术 根据 2015 年美国甲状腺协会成人甲状腺结节和分化型甲状腺癌管理指南进行手术,术式包括:①全/近全甲状腺切除术;②单侧甲状腺腺叶+峡部切除术;③单侧甲状腺腺叶+峡部+对侧腺叶大部切除或次全切除术。综合术前检查结果评估颈部淋巴结清扫范围。所有手术评估与实施由同一组医生完成。

1.2.5 组织病理学检查 127 例标本术后均经固定、脱水、石蜡包埋、切片、HE 染色,由病理医师做出诊断。

1.3 观察指标

患者一般资料包括性别、年龄、肿瘤位置等;肿瘤超声特征包括肿瘤大小、结节与被膜分界、颈部异常淋巴结等;BRAF V600E 基因突变情况;FNAC 分类情况;术后组织病理学特征包括肿瘤是否为微小癌、颈部淋巴结转移数量、周围血管神经侵犯等。

1.4 统计学分析

采用 SPSS 26.0 软件进行数据分析,计量资料以 $\bar{x}\pm s$ 形式表示,计数资料用频次(%)表示。对临床特征及相关因素进行单因素分析,满足正态分布的计数资料比较采用 χ^2 检验,理论频数<5 时采用 Fisher 确切概率法,满足正态分布计量资料比较采用 t 检验,非正态分布资料采用 Wilcoxon 秩和检验,对单因素结果中有意义的因素采用 Logistic 回归模型进行多因素分析,绘制 ROC 曲线,以约登指数(敏感度+特异度-1)最大值确定诊断截点,$P<0.05$ 表示差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 患者一般资料与 BRAF V600E 基因突变的单因素分析

研究共纳入 FNAC 分类为 Bethesda Ⅰ~Ⅴ类,术后组织学病理证实为 PTC 患者 127 例,其中男性患者 27 例(21.26%),女性患者 100 例(78.74%),年龄 19~77(43.09±11.38)岁。BRAF V600E 基因突变组患者 82 例(64.57%),无突变组患者 45 例(35.43%)。对两组患者的性别、年龄、结节位置、TSH、三碘甲状腺原氨酸(triiodothyronine,T3)以及游离四碘甲状腺原氨酸(free tetra iodothyronine, Free T4)与 BRAF V600E 基因突变进行单因素分析,单因素分析结果提示 BRAF V600E 基因突变与上述研究因素均无相关性(P 均>0.05,表 1)。

表 1 PTC 患者一般资料与 BRAF V600E 基因突变单因素分析结果[例(%),$\bar{x}\pm s$]

基本特征	BRAF V600E 阳性(n=82)	BRAF V600E 阴性(n=45)	P
性别			
男	19(23.17)	8(17.78)	0.629
女	63(76.83)	37(82.22)	
年龄/岁	44.50±11.28	40.53±11.24	0.061
≥55	16(19.51)	5(11.11)	0.332
<55	66(80.49)	40(88.89)	
FNA 部位			
甲状腺左叶结节	38(46.34)	18(40.00)	0.475
甲状腺右叶结节	42(51.22)	27(60.00)	
甲状腺峡部结节	2(2.44)	0	
甲功			
TSH	2.11±1.23	2.29±1.60	0.924
T3	1.94±0.45	1.95±0.36	0.700
Free T4	16.93±2.48	17.54±2.23	0.238

2.2 研究期间 FNAC 分类为 Bethesda Ⅰ~Ⅴ类患者的整体分布

2020 年 6 月至 2021 年 6 月期间,我院 FNAC 检查患者共 4 030 例,其中分类为 Bethesda Ⅰ~Ⅴ类 1 749 例(43.40%)。197 例患者进行了手术治疗,147 例(74.62%)患者术后组织学病理为恶性肿瘤,127 例(86.39%)患者术后组织学病理为 PTC,见表 2。

表 2 FNAC 分类为 Bethesda Ⅰ~Ⅴ类患者整体分布[例(%)]

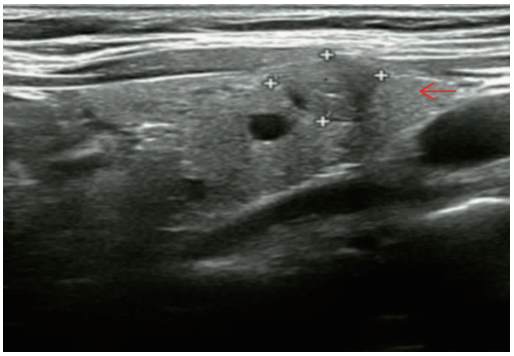
Bethesda 分类	总例数(n=1 749)	手术(n=197)	恶性肿瘤(n=147)	PTC(n=127)
Bethesda Ⅰ	246(14.07)	15(7.61)	15(10.20)	11(8.66)
Bethesda Ⅱ	1 119(63.98)	32(16.24)	6(4.08)	2(1.57)
Bethesda Ⅲ	151(8.63)	41(20.81)	39(26.53)	34(26.77)
Bethesda Ⅳ	65(3.72)	12(6.09)	3(2.05)	1(0.79)
Bethesda Ⅴ	168(9.60)	97(49.25)	84(57.14)	79(62.21)

2.3 超声特征与 BRAF V600E 基因突变的单因素分析

研究对 82 例 BRAF V600E 基因突变的 PTC 超声特征(图 1)和 45 例无突变的超声特征进行了回顾分析,总结了所记录的超声特征与 BRAF V600E 基因突变的相关性,其中结节与被膜分界、结节形态、颈部异常淋巴结情况、TIRADS 分级与 BRAF V600E 基因突变存在相关性(P<0.05),结节最大径线、结节数目、回声性质、结构性质、结节边缘与 BRAF V600E 基因突变无相关性(P>0.05),见表 3。

2.4 细胞学分类与 BRAF V600E 基因突变的单因素分析

研究纳入了术前 FNAC 分类为 Bethesda Ⅰ~Ⅴ类(图 2),即标本不满意或无法诊断(Bethesda Ⅰ类)、良性滤泡性腺瘤或慢性淋巴细胞性甲状腺炎(Bethesda Ⅱ类)、意义不明确的细胞非典型病或意义不明确的滤泡性病变(Bethesda Ⅲ类)、可疑滤泡性肿瘤(Bethesda Ⅳ类)、可疑甲状腺乳头状癌(Bethesda Ⅴ类),组织病理证实为 PTC 患者 127 例。BRAF V600E 基因突变组 Bethesda Ⅰ~Ⅴ类患者分别为 11 例(13.41%)、0 例、30 例(36.59%)、0 例、41 例(50.00%);BRAF V600E 基因无突变组患者例数分别为 0 例、2 例(4.44%)、4 例(8.89%)、1 例(2.22%)、38 例(84.45%)。由于 Bethesda Ⅰ~Ⅳ类样本量小,故将其做为一组进行统计分析,单因素分析结果提示细胞学分类与 BRAF V600E 基因突变有相关性(P<0.001),见表 4。BRAF V600E 基因检测与 FNAC 为同时进行,不予以纳入多因素分析进行风险预测。

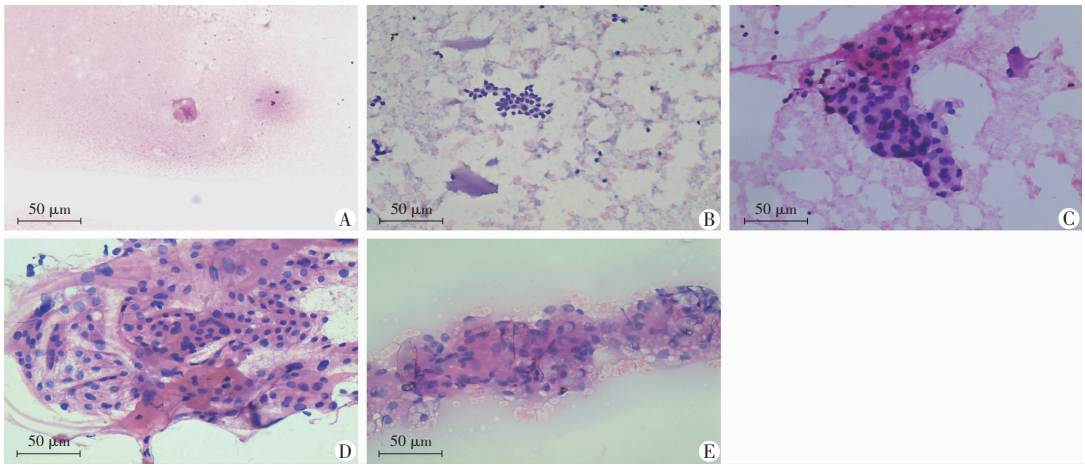


→:示甲状腺结节 边界欠清、边缘成角

图 1 BRAF V600E 基因突变 PTC 患者典型病例的超声声像图(患者女性,42 岁)

表 3 PTC 患者超声特征与 BRAF V600E 基因突变单因素分析结果[例(%),$\bar{x}\pm s$]

超声特征	BRAF V600E 阳性(n=82)	BRAF V600E 阴性(n=45)	P
结节最大径线	6.69±3.96	14.06±11.67	0.363
结节数目/个			
1	35(42.68)	26(57.78)	0.149
≥2	47(57.32)	19(42.22)	
回声性质			
极低回声	1(1.23)	2(4.44)	0.071
低回声	81(98.77)	41(91.11)	
等回声	0	2(4.44)	
结构性质			
实性	78(95.12)	40(88.89)	0.343
囊实性	4(4.88)	5(11.11)	
结节边缘			
光整	3(3.66)	6(13.33)	0.095
不光整	79(96.34)	39(86.67)	
结节与被膜分界			
清	13(15.85)	36(80.00)	<0.001
不清	69(84.15)	9(20.00)	
结节形态			
纵横比>1	58(70.73)	12(26.67)	<0.001
纵横比<1	24(29.27)	33(73.33)	
微钙化			
有	63(76.83)	30(66.67)	0.304
无	19(23.17)	15(33.33)	
颈部异常淋巴结			
有	22(26.83)	26(57.78)	0.001
无	60(73.17)	19(42.22)	
TIRADS 分级			
3 级	2(2.44)	6(13.33)	0.047
4 级	76(92.68)	36(80.00)	
5 级	4(4.88)	3(6.67)	



A:Bethesda Ⅰ类 标本不满意或无法诊断;B:Bethesda Ⅱ类 良性滤泡性腺瘤或慢性淋巴细胞性甲状腺炎;C:Bethesda Ⅲ类 意义不明确的细胞非典型病或意义不明确的滤泡性病变;D:Bethesda Ⅳ类 可疑滤泡性肿瘤;E:Bethesda Ⅴ类 可疑甲状腺乳头状癌

图 2 BRAF V600E 基因突变 PTC 患者的 HE 染色细胞学图像

表 4 PTC 患者细胞学分类与 BRAF V600E 基因突变单因素分析[例(%)]

细胞学类型	BRAF V600E 阳性(n=82)	BRAF V600E 阴性(n=45)	P
Bethesda Ⅰ~Ⅳ类	41(50.00)	7(15.56)	<0.001
Bethesda Ⅴ类	41(50.00)	38(84.45)	

2.5 组织病理学特征与 BRAF V600E 基因突变的单因素分析

研究所纳入的样本均为组织学病理证实的 PTC 患者(图 3),对组织学病理特征与 BRAF V600E 基因突变的相关性进行分析,分析特征包含组织学病理类型、中央区淋巴结转移、中央区淋巴结受累个数、颈侧方淋巴结转移、颈侧方淋巴结受累个数、向外侵犯(被膜、血管以及神经侵犯)、T 分期、N 分期以及 AJCC 分期。单因素分析结果显示 BRAF V600E 基因突变与组织学病理类型、T 分期相关(P<0.001),与中央区淋巴结转移、中央区淋巴结受累个数、颈侧方淋巴结转移、颈侧方淋巴结受累个数、向外侵犯、N 分期以及 AJCC 分期无关,见表 5。

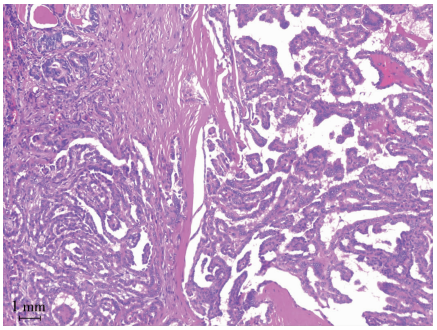


图 3 奥林巴斯 BX53 显微镜下 BRAF V600E 基因突变 PTC 患者的 HE 染色组织学病理图像

表 5 PTC 患者组织学病理特征与 BRAF V600E 基因突变单因素分析[例(%),$\bar{x}\pm s$]

病理特征	BRAF V600E 阳性(n=82)	BRAF V600E 阴性(n=45)	P
组织病理类型			
乳头状癌	13(15.85)	26(57.78)	<0.001
微小乳头状癌	69(84.15)	19(42.22)	
中央区淋巴结转移			
淋巴结阳性	31(37.80)	22(48.89)	0.306
淋巴结阴性	51(62.20)	23(51.11)	
受累淋巴结个数	3.03±2.99	2.17±3.79	0.158
侧方淋巴结转移			
淋巴结阳性	4(4.88)	5(11.11)	0.343
淋巴结阴性	78(95.12)	40(88.89)	
受累淋巴结个数	2.25±1.50	3.40±3.04	0.187
向外侵犯			
有侵犯	5(6.10)	1(2.22)	0.584
无侵犯	77(93.90)	44(97.78)	
TNM 分期			
pT			
1a	70(85.37)	19(42.22)	<0.001
1b	8(9.76)	18(40.00)	
≥2	4(4.88)	8(17.78)	
pN			
0	52(63.41)	20(44.44)	0.089
1a	26(31.71)	20(44.44)	
1b	4(4.88)	5(11.11)	
AJCC 分期			
Ⅰ期	76(92.68)	40(88.89)	0.691
Ⅱ期	6(7.32)	5(11.11)	

2.6 多因素 Logistic 回归分析

对单因素分析中分析得出的具有统计学意义的术前变量纳入 Logistic 多因素回归分析,结果显示被膜分界不清为 BRAF V600E 基因突变的危险因素(OR=34.117),而颈部异常淋巴结为 BRAF V600E 基因突变的保护因素(OR=0.071)。见表 6。绘制回归模型的 ROC 曲线(图 4),曲线下面积(area under curve,AUC)为 0.921(95%CI:0.876~0.967),敏感度及特异度分别为 82.9%和 86.7%。

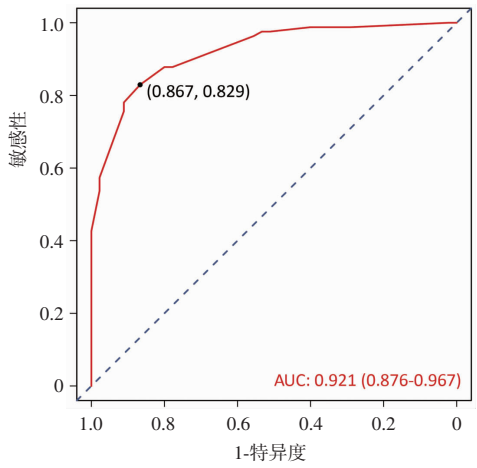


图 4 FNAC 分类 Bethesda Ⅰ~ⅤPTC 患者的临床影像学特征预测 BRAF V600E 基因突变的 Logistic 回归模型 ROC 曲线

3 讨论

本研究针对我院 FNAC 分类为 Bethesda Ⅰ~Ⅴ类患者的临床数据进行回顾,分析了术后组织学病理证实为 PTC 患者的临床资料与 BRAF V600E 基因突变的相关性。一般资料得出结果与既往研究证实的女性为 PTC 好发人群,男女发病比例为 1∶3,43%的病例发生在 45~64 岁,<55 岁人群发病率高于≥55 岁人群相吻合[4]。研究中 PTC 患者 BRAF V600E 基因突变发生率为 64.57%,略低于中国 PTC 患者整体 BRAF V600E 基因突变发生率 71.2%[16],这可能是研究未纳入 BethesdaⅣ类 PTC 患者 BRAF V600E 基因数据导致。在对 PTC 患者的临床资料与 BRAF V600E 基因突变的相关性分析中,患者基础特征(包括性别、年龄、结节部位及甲功)与 BRAF V600E 基因突变无相关性。以术后病理为金标准,197 例手术患者中 147 例(74.62%)被证实为恶性肿瘤,其中 127 例(86.39%)为 PTC,与既往研究中 PTC 新发病例占比一致[5]。Bethesda Ⅰ~Ⅴ类结节中恶性肿瘤分布结果提示除BethesdaⅣ类结节外,余恶性概率均高于 Bethesda 分类报告系统给出的恶性风险[8],这表明此类结节恶性风险确被低估。但仅统计了手术病例,可能存在选择偏倚,使结果恶性比例高。

现有研究中,PTC 患者超声特征对 BRAF V600E 基因突变的预测能力争议很大。本研究单因素分析结果显示结节与被膜分界、结节形态、超声提示颈部异常淋巴结及 TIRADS 分级是 BRAF V600E 基因突变的相关因素,多因素分析结果提示结节与被膜分界和超声提示颈部异常淋巴结是 BRAF V600E 基因突变的独立预测因素。有研究指出结节多灶性和纵横比是 PTC 患者 BRAF V600E 基因突变的风险因素,在本研究中未得到证实[17]。超声提示颈部异常淋巴结在既往研究中被作为 BRAF V600E 基因突变的预测风险因素[18],而本研究中超声提示颈部淋巴结异常是保护因素,与兰雨等[19]研究结论一致。这可能与临床实践中多对携带 BRAF V600E 基因突变的 Bethesda Ⅰ~Ⅴ类患者进行手术干预,而无 BRAF V600E 基因突变时仅对症状明显、肿瘤较大或辅助检查高度可疑的患者进行手术干预,这就导致了 BRAF V600E 基因无突变组患者分期相对晚,颈部淋巴结异常患者比例高。本研究中结节与被膜分界不清是 BRAF V600E 基因突变的风险预测因素,与既往研究结论一致[20]。

表 6 多因素 Logistic 回归分析 BRAF V600E 基因突变的危险因素

分析因素	β	标准误	P	OR	95%CI
被膜分界	3.529 8	0.7143	<0.001	34.117	9.641~171.000
结节形态	1.104 2	0.585 0	0.059	3.017	0.961~9.800
颈部异常淋巴结	−2.644 0	0.723 0	<0.001	0.071	0.014~0.255
TIRADS 4 *vs.* 3	2.196 2	1.158 0	0.058	8.991	1.131~113.500
TIRADS 5 *vs.* 3	0.800 1	1.601 4	0.617	2.226	0.103~59.140

单因素分析提示 Bethesda 分类、肿瘤 T 分期、是否为微小癌与 BRAF V600E 基因突变相关。但由于上述资料的获得发生在 BRAF V600E 基因检测之后,遂不予以纳入多因素分析进行风险预测。一项关于 PTC 患者 BRAF V600E 基因突变风险及预后因素的大型 Meta 分析确定了年龄、性别、多灶性、淋巴结转移、血管侵犯、甲状腺外侵和晚期肿瘤淋巴结转移是 BRAF V600E 基因突变的危险因素[21],本研究仅得出部分一致结论,后续需增加研究样本,纳入 FNAC 分类为 Bethesda Ⅵ类的 PTC 患者临床数据进行分析,更全面的评估我国 PTC 人群 BRAF V600E 基因突变的相关风险因素。

综上,本研究认为 Bethesda Ⅰ~Ⅴ类结节的恶性风险或被低估,FNAC 联合 BRAF V600E 基因检测可提高 PTC 的诊断效能,减少假阴性发生。结节与被膜分界、彩超提示颈部异常淋巴结为此类患者 BRAF V600E 基因突变独立影响因素,可以用来预测 BRAF V600E 基因突变情况以提高此类结节的诊断准确率,对临床诊疗及预后评估有一定的指导意义。

参考文献:

[1] KANT R, DAVIS A, VERMA V. Thyroid nodules: advances in evaluation and management[J]. Am Fam Physician, 2020, 102(5): 298-304.

[2] HOLT E H. Current evaluation of thyroid nodules[J]. Med Clin North Am, 2021, 105(6): 1017-1031. DOI:10.1016/j.mcna.2021.06.006.

[3] 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.

[4] SEIB C D, SOSA J A. Evolving understanding of the epidemiology of thyroid cancer[J]. Endocrinol Metab Clin North Am, 2019, 48(1): 23-35. DOI:10.1016/j.ecl.2018.10.002.

[5] ABDULLAH M I, JUNIT S M, NG K L, *et al*. Papillary thyroid cancer: genetic alterations and molecular biomarker investigations[J]. Int J Med Sci, 2019, 16(3): 450-460. DOI:10.7150/ijms.29935.

[6] GHARIB H, PAPINI E, GARBER J R, *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]. Endocr Pract, 2016, 22(5): 622-639. DOI:10.4158/EP161208.GL.

[7] CRIPPA S, MAZZUCCHELLI L, CIBAS E S, *et al*. The Bethesda System for reporting thyroid fine-needle aspiration specimens[J]. Am J Clin Pathol, 2010, 134(2): 343-344; authorreply345. DOI:10.1309/AJCPXM9WIRQ8JZBJ.

[8] CIBAS E S, ALI S Z. The 2017 Bethesda system for reporting thyroid cytopathology[J]. J Am Soc Cytopathol, 2017, 6(6): 217-222. DOI:10.1016/j.jasc.2017.09.002.

[9] BAŞER H, TOPALOĞLU O, FAK$_1$ S, *et al*. Evaluation of malignancy with thyroid imaging reporting and data system (TI-RADS) in thyroid nodules with persistent nondiagnostic cytology[J]. Turk J Med Sci, 2019, 49(3): 907-913. DOI:10.3906/sag-1811-198.

[10] GOLDNER W S, ANGELL T E, MCADOO S L, *et al*. Molecular variants and their risks for malignancy in cytologically indeterminate thyroid nodules[J]. Thyroid, 2019, 29(11): 1594-1605. DOI:10.1089/thy.2019.0278.

[11] HUANG M L, YAN C J, WEI H L, *et al*. Clinicopathological characteristics and prognosis of thyroid cancer in northwest China: a population-based retrospective study of 2490 patients[J]. Thorac Cancer, 2018, 9(11): 1453-1460. DOI:10.1111/1759-7714.12858.

[12] KIM T H, PARK Y J, LIM J A, *et al*. The association of the BRAFV600E mutation with prognostic factors and poor clinical outcome in papillary thyroid cancer[J]. Cancer, 2012, 118(7): 1764-1773. DOI:10.1002/cncr.26500.

[13] TUFANO R P, TEIXEIRA G V, BISHOP J, *et al*. BRAF mutation in papillary thyroid cancer and its value in tailoring initial treatment: a systematic review and meta-analysis[J]. Medicine, 2012, 91(5): 274-286. DOI:10.1097/MD.0b013e31826a9c71.

[14] HUANG Y Y, QU S, ZHU G W, *et al*. BRAF V600E mutation-assisted risk stratification of solitary intrathyroidal papillary thyroid cancer for precision treatment[J]. J Natl Cancer Inst, 2018, 110(4): 362-370. DOI:10.1093/jnci/djx227.

[15] TESSLER F N, MIDDLETON W D, GRANT E G, *et al*. ACR thyroid imaging, reporting and data system (TI-RADS): white paper of the ACR TI-RADS committee[J]. J Am Coll Radiol, 2017, 14(5): 587-595. DOI:10.1016/j.jacr.2017.01.046.

[16] RASHID F A, MUNKHDELGER J, FUKUOKA J, *et al*. Prevalence of BRAF V600E mutation in Asian series of papillary thyroid carcinoma-a contemporary systematic review[J]. Gland Surg, 2020, 9(5): 1878-1900. DOI:10.21037/gs-20-430.

[17] CHEN B D, ZHANG Z, WANG K K, *et al*. Association of

BRAFV600E mutation with ultrasonographic features and clinicopathologic characteristics of papillary thyroid microcarcinoma: a retrospective study of 116 cases[J]. Clin Hemorheol Microcirc, 2019, 73(4): 545-552. DOI:10.3233/CH-190568.

[18] 吕阳, 何秀丽, 杨芳, 等. 甲状腺乳头状癌常规超声特征及相关因素与BRAFV600E基因突变的相关性[J]. 临床耳鼻咽喉头颈外科杂志, 2021, 35(10): 925-929. DOI:10.13201/j.issn.2096-7993.2021.10.013.
LV Y, HE X L, YANG F, *et al*. Correlation of conventional ultrasound features and related factors with BRAFV600E gene mutation in papillary thyroid carcinoma[J]. J Clin Otorhinolaryngol Head Neck Surg, 2021, 35(10): 925-929. DOI:10.13201/j.issn.2096-7993.2021.10.013.

[19] 兰雨, 宋青, 金壮, 等. 常规超声特征及BRAFV600E基因突变与甲状腺乳头状癌颈部淋巴结转移的相关性[J]. 解放军医学杂志, 2019, 44(9): 747-752. DOI:10.11855/j.issn.0577-7402.2019.09.06.
LAN Y, SONG Q, JIN Z, *et al*. Correlation of routine ultrasound features and BRAFV600E gene to the cervical lymph node metastasis of thyroid papillary carcinoma[J]. Med J Chin PLA, 2019, 44(9): 747-752. DOI:10.11855/j.issn.0577-7402.2019.09.06.

[20] 郭荣荣, 郭江红, 兰慧娟, 等. 甲状腺癌超声特征与BRAF V600E基因突变相关性分析[J]. 肿瘤研究与临床, 2020, 32(9): 622-627. DOI:10.3760/cma.j.cn115355-20191126-00534.
GUO R R, GUO J H, LAN H J, *et al*. Correlation analysis of ultrasound features and *BRAF* V600E gene mutation in thyroid cancer[J]. Cancer Res Clin, 2020, 32(9): 622-627. DOI:10.3760/cma.j.cn115355-20191126-00534.

[21] WEI X J, WANG X D, XIONG J, *et al*. Risk and prognostic factors for BRAF V600E mutations in papillary thyroid carcinoma[J]. Biomed Res Int, 2022, 2022: 9959649. DOI:10.1155/2022/9959649.

(**收稿**:2022-08-01;**修回**:2022-08-16)

(编辑 栾 嘉)