

BRAF V600E 基因检测在甲状腺穿刺活检中的应用价值

李海强, 俞红梅, 李秀萍, 苏微微

【关键词】 甲状腺结节; 超声引导下细针穿刺细胞学; BRAF V600E 基因检测

doi:10.3969/j.issn.1671-0800.2024.10.027

【中图分类号】 R736.1 【文献标志码】 A 【文章编号】 1671-0800(2024)10-1357-03

甲状腺癌(thyroid carcinoma, TC)是全球最常见的内分泌系统恶性肿瘤之一,其发病率逐年上升,最新研究显示其发病人数占有恶性肿瘤的 3%^[1-2]。目前超声诊断常常会基于 C-TIRADS 超声分类去进行甲状腺结节的恶性风险评估,但是临床中往往会出现偏差。病理学检查是甲状腺结节良恶性诊断的“金标准”,超声引导下的甲状腺结节细针穿刺细胞学检查(fine needle aspiration cytology, FNAC)常用于结节的诊断。然而, FNAC 结果会出现性质难定的情况,为此更进一步的 BRAF V600E 基因检测便应运而生^[3]。本研究拟通过评估 FNAC、BRAF V600E 基因检测以及联合检测对 TC 的诊断价值,探讨 BRAF V600E 基因检测的临床中应用,现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取 2023 年 1—12 月在桐乡市第一人民医院行甲状腺手术治疗的 122 例患者。纳入标准:术前行 FNAC 和 BRAF V600E 基因检测,无侧颈部淋巴结转移,无既往颈部外伤及手术史,无严重器质性疾病,可耐受手术。排除标准:未行 FNAC 和 BRAF V600E 基因检测,存在侧颈部淋巴结转移,既往颈部外伤及手术史,严重器质性疾病无法耐受手术。本研究获得桐乡市第一人民医院医学伦理委员会批准,豁免/免除知情同意。

1.2 方法 使用彩色多普勒超声诊断仪(频率为 5~12 MHz)。患者取仰卧位,充分暴露颈部,对需要

穿刺的可疑恶性甲状腺结节进行定位,定位完成后,局部利多卡因皮下浸润麻醉。在超声引导下进行穿刺,抽取组织两条,将提取的组织分别送病理细胞学检测及 BRAF V600E 基因检测。将装有标本的基因保存液用 DNA 分离试剂盒(康为世纪生物科技有限公司, CWY009S)提取组织中的 DNA,采用人 BRAF 基因 V600E 突变检测试剂盒(PCR 荧光法上海透景生命科技股份有限公司, PG08103B3)按照说明书步骤进行检测。

1.3 判定标准 FNAC 结果依据甲状腺细胞病理学 Bethesda 诊断标准。BRAF V600E 突变判读标准:若 BRAF 反应管出现 FAM 扩增信号且扩增曲线呈光滑的 S 型, Ct≤10, 则为 V600E 突变阳性;若样品的扩增曲线不呈 S 型或 Ct>10, 该样品为突变阴性。FNAC+BRAF V600E 联合诊断判定标准:只要其中一种诊断结果判定阳性即判断为阳性。

1.4 统计方法 采用 SPSS 20.0 软件进行统计分析,计量资料以均数±标准差表示,采用 *t* 检验;计数资料采用 χ^2 检验。*P*<0.05 表示差异有统计学意义。

2 结果

2.1 术后病理结果及分组 术后病理结果显示,恶性 94 例(恶性组),良性 28 例(良性组)。两组年龄差异有统计学意义(*P*<0.05),见表 1。

2.2 FNAC、BRAF V600E 及联合诊断结果 FNAC 检查显示阳性 82 例,阴性 12 例;BRAF V600E 基因

表 1 一般资料比较

组别	性别 (男/女,例)	年龄 (岁)	肿瘤最大径 (mm)	肿瘤部位 (左/右,例)
恶性组(<i>n</i> =94)	29/65	44.5±13.0	6.94±4.79	46/48
良性组(<i>n</i> =28)	6/22	36.4±9.4	6.96±4.55	12/16
<i>t</i> (χ^2)值	(0.94)	3.06	0.02	(0.32)
<i>P</i> 值	>0.05	<0.05	>0.05	>0.05

基金项目: 浙江省医药卫生科技计划项目(2023XY187、2023XY192);桐乡市科技计划项目(202302200)

作者单位: 314500 浙江省桐乡市,桐乡市第一人民医院

通信作者: 苏微微, Email: swwzhejiang@126.com

检测显示阳性 86 例, 阴性 8 例; FNAC 联合 BRAF V600E 基因检测显示阳性 92 例, 阴性 2 例。

2.3 FNAC、BRAF V600E 及 FNAC+BRAF V600E 的诊断效能 FNAC 准确度 86.07%, 灵敏度 87.23%, 特异度 82.14%, 阳性预测值 94.25%, 阴性预测值 65.71%; BRAF V600E 基因检测准确度 91.80%, 灵敏度 91.49%, 特异度 92.86%, 阳性预测值 97.73%, 阴性预测值 76.47%; FNAC 联合 BRAF V600E 基因检测准确度 93.44%, 灵敏度 97.87%, 特异度 78.57%, 阳性预测值 93.88%, 阴性预测值 91.67%。联合检测诊断效能最高, BRAF V600E 检测诊断效能高于 FNAC, 见表 2。

3 讨论

TC 是最常见的内分泌系统恶性肿瘤之一, 其发病率逐年上升。目前, TC 的发现大多是因为超声检查发现, 但是超声检查往往会出现偏差, 无法完全取代病理学的检查。FNAC 具有方便、经济的优点, 目前是甲状腺结节性质确诊的主要手段^[4]。但 FNAC 取材不足会影响到病理的诊断, 这可能与结节偏小, 穿刺医师缺少穿刺经验等多种因素相关, 为此 BRAF V600E 基因检测作为穿刺的辅助检查便应运而生^[5-6]。BRAF V600E 突变存在于 40%~50% 的甲状腺乳头状癌中, 与其更具侵袭性的临床病理学特征相关^[7]。BRAF V600E 突变可作为 TC 的诊断和预后工具, 在临床上有着重要的意义^[8]。

本研究分别分析了 FNAC、BRAF V600E 基因检测以及 FNAC 联合 BRAF V600E 基因检测的准确度、灵敏度、特异度、阳性预测值及阴性预测值。结果显示 FNAC 联合 BRAF V600E 基因检测在提高灵敏度的同时也大大提高了 TC 的发现率及诊断率, FNAC 联合 BRAF V600E 基因检测较单独开展甲状腺病理活检及 BRAF 基因检测有着更高的灵敏度。亦有相关研究表明 BRAF V600E 基因检测有着较高的阳性预测值, 它可用于提高 FNAC 的诊断准确性, 弥补 FNAC 的不足^[9-10]。本研究 10 例患者术前 FNAC

阴性, 但是 BRAF 基因检测阳性, 这部分患者因此手术, 术后病理明确为甲状腺乳头状癌。同时有 22 例患者在术前穿刺活检及 BRAF V600E 基因检测中均提示阴性, 但这部分患者因为过度的担心强烈要求手术。BRAF V600E 基因检测在基层医院的开展往往因技术限制及自费项目而存在一定的阻力, 也曾仅因穿刺活检阴性而漏诊, 但是笔者医院在开展该项目期间大大提高了甲状腺穿刺的诊断率, 且对于 FNAC 联合 BRAF V600E 基因检测双阴性的患者, 可以适当复查, 避免手术治疗, 以减少医疗资源的浪费^[11]。

综上所述, BRAF V600E 基因检测联合甲状腺穿刺活检可提高甲状腺癌诊断的灵敏度、诊断率, 具有一定的临床应用价值, 值得在基层医院推广。

利益冲突 所有作者声明无利益冲突

参 考 文 献

[1] SUNG H, FERLAY J, SIEGEL R L, et al. Global cancer statistics 2020: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries[J]. CA Cancer J Clin, 2021, 71 (3): 209-249.

[2] MIRANDA-FILHO A, LORTET-TIEULENT J, BRAY F, et al. Thyroid cancer incidence trends by histology in 25 countries: A population-based study[J]. Lancet Diabetes Endocrinol, 2021, 9(4): 225-234.

[3] WEI X J, WANG X D, XIONG J, et al. Risk and prognostic factors for BRAFV600E mutations in papillary thyroid carcinoma[J]. Biomed Res Int, 2022, 2022: 9959649.

[4] WANG C W, MUZAKKY H, LEE Y C, et al. Annotation-free deep learning-based prediction of thyroid molecular cancer biomarker BRAF (V600E) from cytological slides[J]. Int J Mol Sci, 2023, 24(3): 2521.

[5] 赵春燕. 甲状腺癌中 BRAF V600E 的临床价值及端粒酶逆转录酶启动子突变的影响[J]. 生物医学工程学杂志, 2019, 36(2): 338-342.

[6] XU X, MA X W, ZHANG X J, et al. Detection of BRAF V600E mutation in fine-needle aspiration fluid of papillary thyroid carcinoma by droplet digital PCR[J]. Clin Chim Acta, 2019, 491: 91-96.

[7] SWAN K Z, MADSEN S H, BONNEMA S J, et al. Preoperative BRAFV600E mutation detection in thyroid carcinoma by immunocytochemistry[J]. APMIS, 2022, 130(11): 627-636.

[8] RASHID F A, MUNKHDELGER J, FUKUOKA J, et al. Prevalence of BRAFV600E mutation in Asian series of papillary thyroid carcinoma-a contemporary systematic review[J]. Gland Surg, 2020, 9(5):

表 2 FNAC、BRAF V600E 及 FNAC+BRAF V600E 诊断效能					例数比(%)
方法	准确度	灵敏度	特异度	阳性预测值	阴性预测值
FNAC	105/122(86.07)	82/94(87.23)	23/28(82.14)	82/87(94.25)	23/35(65.71)
BRAF V600E	112/122(91.80)	86/94(91.49)	26/28(92.86)	86/88(97.73)	26/34(76.47)
FNAC+BRAF V600E	114/122(93.44)	92/94(97.87)	22/28(78.57)	92/98(93.88)	22/24(91.67)

- 1878-1900.
- [9] ZHAO C K, ZHENG J Y, SUN L P, et al. BRAFV600E mutation analysis in fine-needle aspiration cytology specimens for diagnosis of thyroid nodules: The influence of false-positive and false-negative results[J]. Cancer Med, 2019, 8(12): 5577-5589.
- [10] WANG X, XU F J, GAO J, et al. Differential diagnosis of diffuse sclerotic thyroid papillary carcinoma and Hashimoto's thyroiditis using fine-needle aspiration cytology, BRAFV600E, and ultrasound elas-

- tography[J]. J Clin Ultrasound, 2022, 50(7): 942-950.
- [11] ZHU Z H, SU C, CHEN G, et al. Significance of FNAC, BRAF mutation, and intraoperative frozen section in surgical decision-making of thyroid nodules[J]. Diagn Cytopathol, 2023, 51(7): 441-448.

收稿日期:2024-04-15

(本文编辑:吴迪汉)

VMAT 技术用于乳腺癌改良根治术后放疗患者的剂量学研究

陈美琴,周玲,丁叔波

【关键词】 容积旋转调强放疗;乳腺癌;腹式深吸气屏气技术;剂量学

doi:10.3969/j.issn.1671-0800.2024.10.028

【中图分类号】 R737.9 【文献标志码】 A 【文章编号】 1671-0800(2024)10-1359-04

乳腺癌是常见的癌症类型,发病和死亡人数呈保持上升趋势^[1]。乳腺癌改良根治术(modified radical mastectomy, MRM)辅助放疗是治疗局部晚期乳腺癌患者主要方式之一,可提高疗效,降低患者复发和远处转移风险^[2]。但放疗具有心血管损伤、肺部损伤等潜在风险,可能抵消患者生存获益。因此,放疗心脏保护逐渐成为整体治疗策略的重要组成部分。容积旋转调强放疗(volumetric modulated arc therapy, VMAT)技术在目标区域剂量覆盖、均匀性和适形性方面有显著优势,但会增加低剂量区照射体积,可使危及器官低剂量照射增加^[3]。深吸气屏气(deep inspiratory breath holding, DIBH)技术可在增加胸壁靶区与心脏距离的基础上,降低心脏的受照剂量并提高靶区治疗的精确度;但肋间肌的胸式呼吸及膈肌腹式呼吸比例变化会导致靶区移动,且 DIBH 会导致淋巴结区域明显移动,需要更大的内靶区来弥补靶区的漂移^[4]。DIBH 可通过降低胸式呼吸比例来进一步降低心脏剂量。本研究通过腹式深吸气屏气技术(ADIBH)结合 VMAT 计划的 4 个部分弧设置,对 MRM 后放疗患者的剂量学进行分析,以期

为 MRM 后放疗患者提供更加精准、安全的放疗方案,现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取 2021 年 6 月至 2023 年 1 月在金华市中心医院肿瘤放疗科接受 MRM 治疗患者 50 例。纳入标准:(1)年龄 18 岁以上;(2)接受左侧 MRM 治疗;(3)术后病理分期为 $T_1 \sim T_4N_0 \sim N_2M_0$,拟行术后辅助放疗;(4)体力活动状态(PS)评分 0~1 分;(5)预期生存时间大于 6 个月。排除标准:(1)妊娠期及哺乳期女性;(2)接受过乳房重建术;(3)不可控制内科疾病;(4)冠状动脉疾病、缺血性心脏病及继发性心肌病;(5)不能配合 ADIBH 训练。本研究获得金华市中心医院医学伦理委员会审核批准,所有研究对象均同意参加本研究并签署书面知情同意书。

1.2 呼吸训练 MRM 后,患者在专科护士的陪同下逐渐熟悉 ADIBH 技术操作。在示教视频辅助下,患者在家训练至少 1 周,达到屏住呼吸 15 s 以上,确保治疗时的可重复性。训练要点为在深吸气时使用膈肌将腹部内容物向下移位,保持胸壁相对不动,然后在每次最大吸气结束时屏住呼吸至少 15 s。此步骤重复 5~7 次。

1.3 体位固定和 CT 扫描 患者取仰卧位,采用个

基金项目: 金华市科技计划项目(2021-4-013)

作者单位: 321000 浙江省金华,金华市中心医院

通信作者: 陈美琴,Email: chenmeiqin0408@163.com