

## Comparison of diagnostic efficacy of fine needle aspirate cytology, fine needle aspirate-thyroglobulin and BRAF gene in cervical metastatic lymph nodes of papillary thyroid carcinoma

CHEN Rongrong<sup>1,2</sup>, WANG Xingtian<sup>1\*</sup>, CHEN Dawei<sup>2</sup>,  
WU Xinpeng<sup>3</sup>, WANG Yuqiao<sup>1</sup>

(1. Department of Ultrasound, Affiliated Hospital of Xuzhou Medical University, Xuzhou 221000, China; 2. Department of Ultrasound, Shuyang Affiliated Hospital of Nanjing University of Chinese Medicine, Shuyang 223600, China; 3. Department of Ultrasound, Affiliated Hospital of Integrated Traditional Chinese and Western Medicine, Nanjing University of Chinese Medicine, Nanjing 210028, China)

**[Abstract]** **Objective** To compare the diagnostic efficacy of fine needle aspirate cytology (FNAC), fine needle aspirate-thyroglobulin (FNA-Tg) and BRAF genetic testing in diagnosis of suspected cervical metastatic lymph nodes of PTC. **Methods** A retrospective analysis was performed on 95 patients who received modified radical thyroidectomy and confirmed as PTC by pathology. Totally 118 suspected cervical metastatic lymph nodes found with ultrasound examination before or after modified radical thyroidectomy were all detected with FNAC, FNA-Tg and BRAF genetic testing. Taken postoperative pathology as gold standard, the sensitivity specificity, positive predictive value, negative predictive value and accuracy of three methods were obtained, and ROC curves were constructed to compare the diagnostic efficacy of three methods. **Results** The sensitivity, specificity, positive predictive value, negative predictive value and accuracy of FNAC was 63.95% (55/86), 100% (32/32), 100% (55/55), 50.79% (32/63) and 73.73% (87/118), respectively, of FNA-Tg was 91.86% (79/86), 100% (32/32), 100% (79/79), 82.05% (32/39) and 94.07% (111/118), respectively, while of BRAF genetic testing was 80.23% (69/86), 100% (32/32), 100% (69/69), 65.31% (32/49), 85.59% (101/118), respectively. AUC of FNAC, FNA-Tg and BRAF genetic testing was 0.820, 0.991 and 0.874, respectively. The differences of AUC between FNAC and FNA-Tg, BRAF genetic testing and FNA-Tg were statistically significant ( $P < 0.001$ ), whereas between FNAC and BRAF genetic testing was not statistically significant ( $P = 0.099$ ). **Conclusion** FNA-Tg is more effective than FNAC and BRAF genetic testing in diagnosis of cervical suspected lymph node metastasis of PTC.

**[Keywords]** thyroid neoplasms; lymphatic metastasis; biopsy, fine-needle; thyroglobulin

**DOI:** 10.13929/j.1003-3289.201907085

[基金项目] 2018 年度第二批宿迁市指导性科技计划项目(Z2018144)。

[第一作者] 陈荣荣(1986—),女,江苏宿迁人,在读硕士,主治医师。研究方向:超声诊断及介入治疗。E-mail: 315866264@qq.com

[通信作者] 王兴田,徐州医科大学附属医院超声科,221000。E-mail: tianxingwang999@163.com

[收稿日期] 2019-07-12 [修回日期] 2019-09-06

# 对比细针穿刺细胞学检查、测定穿刺洗脱液甲状腺球蛋白及 BRAF 基因诊断甲状腺乳头状癌颈部淋巴结转移的效能

陈荣荣<sup>1,2</sup>, 王兴田<sup>1\*</sup>, 陈大伟<sup>2</sup>, 武心萍<sup>3</sup>, 王玉乔<sup>1</sup>

(1. 徐州医科大学附属医院超声科, 江苏 徐州 221000; 2. 南京中医药大学沭阳

附属医院超声科, 江苏 沭阳 223600; 3. 南京中医药大学附属

中西医结合医院超声科, 江苏 南京 210028)

**[摘要]** **目的** 对比细针穿刺细胞学检查(FNAC)、测定细针穿刺洗脱液甲状腺球蛋白(FNA-Tg)及检测 BRAF 基因诊断超声疑似甲状腺乳头状癌(PTC)颈部转移淋巴结的效能。**方法** 回顾性分析 95 例接受甲状腺改良根治术并经病理证实的 PTC 患者资料, 甲状腺改良根治术前或术后超声检查发现疑似颈部转移淋巴结 118 枚。全部患者均接受细针穿刺活体术, 对穿刺标本分别进行 FNAC、FNA-Tg 及 BRAF 基因检测。以术后病理作为金标准, 计算敏感度、特异度、阳性预测值、阴性预测值、准确率, 构建 ROC 曲线对比分析 3 种方法诊断转移淋巴结的效能。**结果** FNAC、FNA-Tg 及基因检测诊断 PTC 颈部淋巴结转移的敏感度、特异度、阳性预测值、阴性预测值及准确率分别为 63.95%(55/86)、100%(32/32)、100%(55/55)、50.79%(32/63)及 73.73%(87/118), 91.86%(79/86)、100%(32/32)、100%(79/79)、82.05%(32/39)及 94.07%(111/118)和 80.23%(69/86)、100%(32/32)、100%(69/69)、65.31%(32/49)及 85.59%(101/118)。FNAC、FNA-Tg、BRAF 基因检测的 AUC 分别为 0.820、0.991、0.874, FNAC 与 FNA-Tg 检测、BRAF 基因与 FNA-Tg 检测间 AUC 差异均有统计学意义( $P < 0.001$ ), FNAC 与 BRAF 基因检测 AUC 差异无统计学意义( $P = 0.099$ )。**结论** FNA-Tg 检测对超声疑似 PTC 颈部转移淋巴结的诊断效能高于 FNAC 和 BRAF 基因检测。

**[关键词]** 甲状腺肿瘤; 淋巴转移; 活组织检查, 细针; 甲状腺球蛋白

**[中图分类号]** R736.1; R730.4 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1003-3289(2019)12-1828-05

近年来, 甲状腺癌已成为头颈部最常见的恶性肿瘤, 甲状腺乳头状癌(papillary thyroid carcinoma, PTC)是其主要病理类型, 且易经淋巴道转移, 术前超声检查或术后超声复查时常可发现颈部可疑转移淋巴结, 早期准确评估淋巴结转移可为临床诊疗提供可靠依据。《甲状腺癌诊疗规范(2018 年版)》<sup>[1]</sup>指出, 对此类可疑淋巴结可行细针穿刺(fine needle aspirate, FNA)术, 对穿刺标本常规行细针穿刺细胞学检查(fine needle aspirate cytology, FNAC), FNAC 检测 PTC 转移淋巴结具有较高特异度, 但敏感度不高<sup>[2]</sup>, 而测定 FNA 洗脱液中甲状腺球蛋白(FNA-thyroglobulin, FNA-Tg)可增加发现 PTC 转移淋巴结的敏感度。BRAF 基因是甲状腺癌分子标记物, 对其进行检测可提高 PTC 转移淋巴结的检出率<sup>[3-4]</sup>。本研究比较 FNAC、FNA-Tg 和 BRAF 基因对超声疑似 PTC 转移淋巴结的诊断效能。

## 1 资料与方法

**1.1 一般资料** 回顾性分析 2018 年 2 月—2019 年 2 月 95 例于南京中医药大学沭阳附属医院及附属中西医结合医院接受甲状腺改良根治术并经病理证实为 PTC 患者, 男 25 例, 女 70 例, 年龄 14~76 岁, 平均(41.2±

12.9)岁; 于甲状腺改良根治术前( $n=67$ )或术后( $n=28$ )接受超声检查。纳入标准(符合以下任意征象): ①淋巴结趋于圆形(短轴增大, 与长径比值趋近于 1); ②淋巴门回声消失或皮髓质分界不清; ③淋巴结内出现微钙化、部分囊性变或呈高回声; ④异常血流分布<sup>[5-6]</sup>。对可疑淋巴结行 FNA, 对穿刺标本均采用 FNAC、FNA-Tg、BRAF 基因 3 种方式进行检测, 最终经手术切除可疑淋巴结获得病理诊断结果。本研究经过南京中医药大学沭阳附属医院及附属中西医结合医院伦理委员会同意, 患者均无穿刺禁忌证, 术前签订知情同意书。

## 1.2 仪器与方法

**1.2.1 超声引导下 FNA** 采用 GE Logic E9 或 Hitachi HI Vision Preirus 超声诊断仪, 探头频率 9~15 MHz。检查时嘱患者仰卧, 垫高其颈肩以充分暴露颈部, 经超声探查确定可疑淋巴结位置。颈前区消毒、铺巾, 于超声引导下以 22G 注射器针头穿刺可疑淋巴结, 负压抽吸病灶组织 3~5 次, 重复穿刺进针 2~3 次, 以获取足量样本用于诊断。

**1.2.2 FNAC 检测** 将抽取组织推出适量于防脱玻片上, 待其稍干后放入无水乙醇内固定, HE 染色后,

由 3 位病理科医师协同阅片并做出诊断,意见不一致时请上级主任医师会诊,以出现核沟、核内假包涵体、毛玻璃样核、多核巨细胞及砂粒体等细胞者为阳性标本<sup>[7]</sup>,余为阴性标本。

1.2.3 FNA-Tg 测定 将针管及针尖放入 1ml 生理盐水内反复抽吸冲洗,对冲洗后的液体采用电化学发光免疫分析法测定 Tg 值<sup>[8-9]</sup>。绘制 FNA-Tg 诊断转移淋巴结的 ROC 曲线,获得其截断值。

1.2.4 BRAF 基因检测 取新鲜穿刺细胞,提取 DNA 样本,按人类 BRAF 基因 V600E 突变检测试剂盒(厦门艾德生物公司,荧光 PCR 法)操作说明,将洗脱液及盒内各试剂加入 PCR 反应管内后放入实时 PCR 仪器,收集信号并进行分析,判断样本基因是否突变,突变者为阳性<sup>[4]</sup>。

1.3 统计学分析 采用 SPSS 20.0 及 Medcalc 18.2 统计分析软件。符合正态分布的定量资料以  $\bar{x} \pm s$  表示。以病理结果为金标准,绘制 3 种方法的 ROC 曲线,得到 FNA-Tg 值诊断淋巴结转移的截断值及 3 种方法的 AUC,以 Z 检验比较 AUC 差异,计算 3 种检测方法的敏感度、特异度、阳性预测值、阴性预测值及准确率。 $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

### 2 结果

95 例患者共 118 枚可疑淋巴结,其中 23 例有 2 枚可疑淋巴结,72 例有 1 枚可疑淋巴结;术后病理证实 86 枚为转移淋巴结,32 枚为反应性增生淋巴结或正常淋巴结。见图 1、2。

3 种检测方法与病理结果对照见表 1。FNAC 诊断转移淋巴结的敏感度、特异度、阳性预测值、阴性预测值及准确率分别为 63.95% (55/86)、100% (32/32)、100% (55/55)、50.79% (32/63) 及 73.73% (87/118)。FNA-Tg 值诊断转移淋巴结的截断值为 41.65 ng/ml,敏感度、特异度、阳性预测值、阴性预测值及准确率分别为 91.86% (79/86)、100% (32/32)、100% (79/79)、82.05% (32/39) 及 94.07% (111/118)。BRAF 基因检测方法诊断转移淋巴结的敏感度、特异度、阳性预测值、阴性预测值及准确率分别为

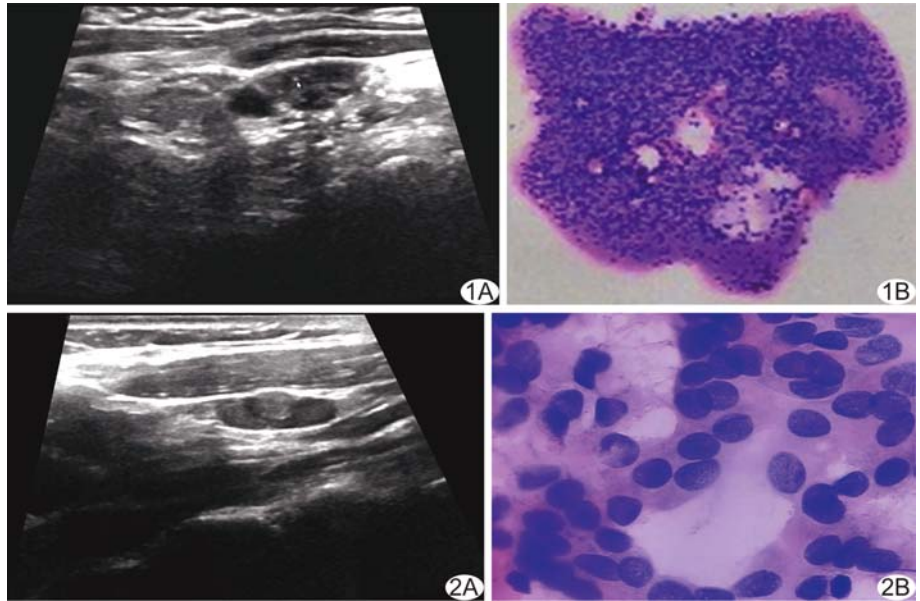


图 1 患者女,65 岁,PTC,颈部反应性增生淋巴结 A. 声像图示左颈部 III 区淋巴结,淋巴门显示不清,边缘见 2 处低回声暗区; B. 穿刺涂片:血液背景中见大量淋巴细胞,考虑反应性增生淋巴结(HE,  $\times 100$ ) 图 2 患者女,48 岁,PTC,颈部转移淋巴结 A. 声像图示右侧颈部 II 区淋巴结,淋巴门显示不清,内见高回声团凸出淋巴结轮廓; B. 穿刺涂片示镜下见成团细胞,拥挤重叠排列,核大、浓染,内见纵形核沟样结构,考虑符合甲状腺乳头状癌(HE,  $\times 200$ )

80.23% (69/86)、100% (32/32)、100% (69/69)、65.31% (32/49) 及 85.59% (101/118)。

FNAC、FNA-Tg 及 BRAF 基因检测诊断转移淋巴结的 AUC 分别为 0.820 ( $P=0.026$ )、0.991 ( $P=0.005$ ) 及 0.874 ( $P=0.027$ ), FNAC 与 FNA-Tg ( $Z=6.345, P < 0.001$ )、FNA-Tg 与 BRAF 基因 ( $Z=4.248, P < 0.001$ ) 检测 AUC 差异均有统计学意义, FNAC 与 BRAF 基因检测差异无统计学意义 ( $Z=1.651, P=0.099$ ), 见图 3。

表 1 3 种检测与术后病理结果对比(枚)

检测方法	术后病理		合计
	阳性	阴性	
FNAC 检测			
阳性	55	0	55
阴性	31	32	63
FNA-Tg 检测			
$\geq 41.65$ ng/ml	79	0	79
$< 41.65$ ng/ml	7	32	39
BRAF 基因检测			
阳性	69	0	69
阴性	17	32	49

### 3 讨论

PTC 早期易经淋巴道转移。高分辨率超声可较早发现颈部疑似转移淋巴结,其典型征象包括:①淋巴

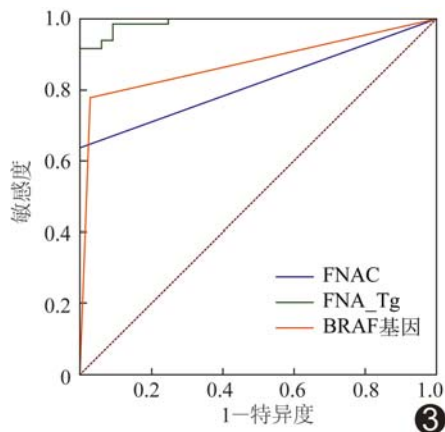


图3 FNAC、FNA-Tg、BRAF基因检测3种方法诊断PTC颈部转移淋巴结的ROC曲线

结肿大、形态趋于圆形；②淋巴结局部或整体回声增高、淋巴结内囊性变、淋巴结内钙化灶；③淋巴门结构消失、皮髓质分界不清；④淋巴结血流分布呈周围型或混合型，但仅凭以上任一征象均不能完全确定为转移淋巴结<sup>[5-6]</sup>。超声引导下FNA能明确淋巴结性质，尤其对于颈侧区淋巴结，有利于避免因二次颈侧区淋巴结清扫带来的创伤及术后并发症，如神经损伤、颈部运动障碍等。

作为最直观的证据，穿刺标本FNAC检查特异度高，但受操作者熟练程度、淋巴结囊性变等因素干扰，敏感度及准确率并不理想，本研究中其敏感度为63.95%，特异度为100%，与既往研究<sup>[4]</sup>报道相似。

Tg由甲状腺滤泡上皮细胞大量合成并释放到甲状腺滤泡腔内<sup>[10]</sup>。PTC肿瘤细胞也可合成Tg，肿瘤细胞转移至淋巴结时，其分泌Tg形成的聚集胶质小囊增加反射界面，在声像图上表现为回声增高；肿瘤细胞破坏淋巴结组织可形成囊性变。测定FNA-Tg可得到增高的Tg值。本研究中FNA-Tg诊断转移淋巴结的截断值为41.65 ng/ml，与既往研究<sup>[11-12]</sup>报道的10 ng/ml有所差异，分析可能原因：①纳入样本数量及良恶性构成比不同；②既往研究多以甲状腺改良根治术后患者为观察对象，本研究同时纳入术前及术后患者；③不同操作者熟练程度不同；④仪器不同造成的系统误差；⑤分化类型不同的甲状腺癌细胞FNA-Tg值也有差异，分化较差的甲状腺癌细胞FNA-Tg值可呈低水平<sup>[2]</sup>；⑥不同超声表现的可疑淋巴结FNA-Tg值存在差异，FNA-Tg法对于存在囊性变淋巴结的敏感度较高<sup>[11]</sup>。本研究中FNA-Tg诊断转移淋巴结的敏感度为91.86%，特异度为100%，与既往研究结果<sup>[11-12]</sup>相差不大，提示测定FNA-Tg可有效提高可疑淋巴结的检出率。

BRAF蛋白是参与丝裂原活化蛋白激酶(MARK)信号通路的酶，V600E是PTC患者BRAF基因最常见的突变，约占98.0%。有研究<sup>[13-14]</sup>发现BRAF基因突变与PTC预后相关，是PTC临床和转移行为的风险因素，且BRAF基因检测用于PTC疑似淋巴结的诊断效能已得部分研究证实。本研究中检测BRAF基因诊断转移淋巴结的敏感度为80.23%，特异度为100%，与既往文献<sup>[4]</sup>报道相似。

以上3种检测方法原理不同，其对PTC疑似转移淋巴结的诊断效能尚不明确。本研究FNA-Tg检测对疑似PTC转移淋巴结的诊断效能高于其他2种方法，且其操作简单、价格低廉，推荐以其作为参考依据之一。

本研究的局限性：①样本量较小；②纳入病例均为住院接受手术治疗者，恶性病变居多，样本存在偏倚。

### [参考文献]

- [1] 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). 中华普通外科学文献(电子版), 2019, 13(1): 1-15.
- [2] 周好, 陈海珍, 陈曦, 等. 细针穿刺洗脱液测定甲状腺球蛋白鉴别转移淋巴结性质. 外科理论与实践, 2012, 17(1): 17-20.
- [3] 黄美玲, 李永平, 凌瑞. BRAF V600E基因突变与乳头状甲状腺癌淋巴结转移相关性的Meta分析. 中国肿瘤, 2017, 26(2): 145-151.
- [4] 江晶晶, 王建华, 丁文波, 等. FNAC联合BRAFV600E基因检测对甲状腺癌颈部淋巴结转移的诊断价值. 中国普外基础与临床杂志, 2018, 25(9): 1083-1086.
- [5] 付超, 崔可飞, 秦石成, 等. 甲状腺乳头状癌超声征象与颈部淋巴结转移关系的Logistic回归分析. 中国医学影像技术, 2012, 28(2): 261-264.
- [6] 卜锐, 杨娜, 夏春娟, 等. 高频超声术前诊断甲状腺乳头状癌患者颈部转移性淋巴结. 中国医学影像技术, 2019, 35(1): 55-58.
- [7] 邓彦东, 马晓雯, 刘文聪, 等. 淋巴结穿刺FNAC检查联合HMGB1、Tg检测对甲状腺乳头状癌淋巴结转移的诊断价值. 山东医药, 2017, 57(44): 89-91.
- [8] 陈鹏, 宋长祥, 陆武, 等. 首次131I治疗前监测甲状腺球蛋白预测分化型甲状腺癌转移的临床价值. 中华内分泌代谢杂志, 2018, 34(2): 102-105.
- [9] 王思思, 王波, 谢超, 等. 甲状腺乳头状癌淋巴结转移与甲状腺球蛋白的关系. 中国医药导报, 2018, 15(35): 114-117.
- [10] 陈飞, 汪红娟, 李强, 等. 甲状腺球蛋白负反馈调节机制. 南方医科大学学报, 2019, 39(1): 125-127.
- [11] 毛敏静, 叶廷军, 施新明, 等. 甲状腺乳头状癌术后疑似转移淋巴结细针穿刺液中甲状腺球蛋白检测的意义. 检验医学, 2015(3): 230-233.
- [12] 王天笑, 宋韞韬, 徐国辉, 等. 细针穿刺技术在甲状腺乳头状癌侧颈淋巴结转移中的预测价值. 中华耳鼻咽喉头颈外科杂志, 2019, 54(1): 23-27.
- [13] 张丽华. 原发性甲状腺癌与对应淋巴结转移灶中BRAF及NRAS

突变的一致性. 临床与实验病理学杂志, 2018, 34(3): 316.

与中央区淋巴结转移的关系及临床意义. 北京大学学报(医学版), 2016, 48(3): 502-506.

[14] 张玉洁, 刘宝国, 赵治艳, 等. 甲状腺乳头状癌中 BRAF 基因突变

### Ultrasonic missed diagnosis of bilateral internal carotid artery occlusion: Case report

### 超声漏诊双侧颈内动脉先天闭塞 1 例

孙淑玮<sup>1</sup>, 赵 萍<sup>2</sup>, 朱文锐<sup>3</sup>

(1. 昆山市中医医院, 江苏 苏州 215300; 2. 广州中医药大学第一附属医院超声科, 3. 颅脑科, 广东 广州 510405)

[Keywords] carotid artery, internal; ultrasonography; cerebral angiography

[关键词] 颈内动脉; 超声检查; 脑血管造影术

DOI: 10. 13929/j. 1003-3289. 201901033

[中图分类号] R654. 3; R445. 1 [文献标识码] B [文章编号] 1003-3289(2019)12-1832-01

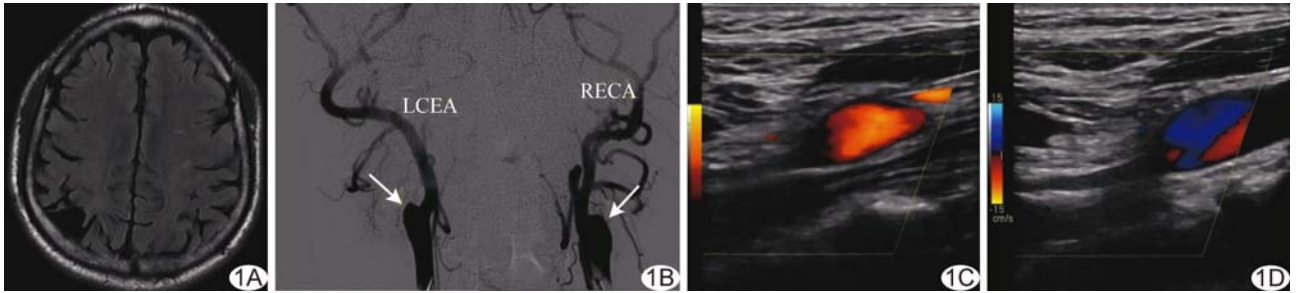


图 1 双侧颈内动脉先天闭塞 A. MR 图像; B. 脑血管造影图像(箭示颈内动脉起始端; LECA: 左侧颈外动脉; RECA: 右侧颈外动脉); C. 右侧颈内动脉彩色多普勒超声; D. 左侧颈内动脉彩色多普勒超声

患者男, 46 岁, 因“口干多饮 4 余年”入院; 既往吸烟史、饮酒史 20 余年, 曾因吸烟后多次出现一过性晕厥, 数分钟后自行恢复意识, 无抽搐, 无心慌心痛。查体未见明显异常。常规颈动脉彩色多普勒超声: 双侧颈动脉内中膜不均匀增厚, 左侧颈内动脉管腔内隐约见低回声充填, 管径较右侧颈内动脉狭窄, 管腔几乎消失, 其内未见明显血流信号; 提示①左侧颈内动脉完全闭塞可能; ②双侧颈动脉硬化。头颈部 CTA 示双侧颈内动脉大部分未显影, 右侧颞顶叶软化灶; 考虑①双侧颈内动脉闭塞或缺如可能; ②脑白质变性。头颅 MRI: 右侧颞叶片状异常信号, 脑回明显萎缩, 双侧侧脑室旁及左侧半卵圆中心及左侧丘脑见多发小斑片状异常信号; 提示右侧颞叶脑软化灶并脑萎缩, 双侧侧脑室旁及左侧丘脑多发陈旧性腔隙性脑梗死(图 1A)。行脑血管造影术, 见双侧颈内动脉起始部闭塞, 闭塞处形态圆钝, 未见充盈缺损, 双侧大脑中、前动脉由双侧颈外动脉代偿供血(图 1B), 双侧大脑后动脉呈烟雾状改变; 诊断: ①双侧颈内动脉闭塞; ②烟雾病。1 年半后复查颈动脉彩色多普勒超声示双侧颈内动脉处未见管腔回声, 左侧见宽度约 2.6 mm 条状

低回声, 右侧见宽度约 2.7 mm 条状低回声(图 1C、1D); 提示双侧颈内动脉闭塞。

**讨论** 双侧颈内动脉闭塞临床少见, 易发生致命性脑梗死。本例患者双侧颈内动脉闭塞为先天发育异常所致, 较罕见。本例患者未发生脑梗死, 临床仅表现为吸烟后短暂性脑缺血发作, 可能是由于颈内动脉闭塞先天形成, 为缓解颅内缺血、缺氧, 颈外动脉长期自发性地通过后交通动脉向前循环供血, 代偿路径成熟。颈外动脉自发性向颅内代偿路径的形成原因, 目前有两种观点: 一种认为颈外动脉向颅内代偿路径在解剖结构上原本就存在, 但只在特定条件下开放; 另一种认为代偿路径原本不存在, 大脑缺血区附近血管形成产生了代偿路径。本例患者首次彩色多普勒超声仅提示左侧颈内动脉闭塞, 漏诊原因是医师将右侧颈外动脉误认为颈内动脉。当颈外动脉代偿颅内供血时, 阻力指数和频谱形态与颈内动脉相似, 两者极易混淆。为避免误诊、漏诊, 在检查颈内动脉时扫查范围要广, 明确颈内、外动脉。颈外动脉发出舌动脉、面动脉等分支, 而颈内动脉上无分支, 因此可通过观察有无分支来区别颈内、外动脉。

[第一作者] 孙淑玮(1993—), 女, 江苏苏州人, 硕士, 医师。E-mail: 584636489@qq.com

[收稿日期] 2019-01-07 [修回日期] 2019-04-28