

## •非血管介入 Non-vascular intervention•

## 甲状腺细针穿刺细胞学联合 BRAF 基因检测的诊断价值

章美武, 张 燕, 范晓翔, 毛达峰, 吕淑懿

**【摘要】 目的** 评价甲状腺细针穿刺细胞学(FNAB)联合 BRAF V600E 基因检测对甲状腺结节良恶性鉴别的诊断价值。**方法** 总结经手术病理证实的 64 个甲状腺结节术前超声引导下细针穿刺细胞学检查和 BRAF V600E 基因检测的资料,以手术后组织病理学结果作为甲状腺结节性质的诊断金标准,分析 FNAB、BRAF V600E 基因检测以及两者联合诊断的价值。**结果** 62 例患者 64 个结节(2 例双侧)接受手术处理,其中共有 44 个结节检测到 BRAF V600E 突变,43 个结节术后病理为甲状腺乳头状癌,1 个术后病理为结节性甲状腺肿。在 44 个检测到 BRAF V600E 突变结节中,FNAB 诊断恶性 28 个,良性 6 个,无法确定性质 10 个。在 20 个未检测到 BRAF V600E 突变结节中,FNAB 诊断恶性 5 个,良性 3 个,无法确定性质 12 个,术后病理 14 个甲状腺乳头状癌,4 个结节性甲状腺肿,1 个亚急性甲状腺炎,1 个甲状腺腺瘤。共 57 个甲状腺乳头状癌中,检测到 BRAF V600E 基因突变有 43 个,突变率为 75.4%。与手术病理金标准比较,FNAB 判断甲状腺结节良恶性的灵敏度、特异度、阳性预测值、阴性预测值、正确率分别是 78.9%、85.7%、97.8%、33.3%、79.7%;BRAF V600E 基因检测判断甲状腺结节良恶性的灵敏度、特异度、阳性预测值、阴性预测值、正确率分别是 75.4%、85.7%、97.7%、30.0%、76.6%;FNAB 联合 BRAF V600E 基因检测判断甲状腺结节良恶性的灵敏度、特异度、阳性预测值、阴性预测值、正确率分别是 94.7%、71.4%、96.4%、62.5%、92.2%。采用 McNemar 配对资料 $\chi^2$  检验比较 FNAB、FNAB 联合 BRAF 基因检测两种诊断方法的差别, $P<0.001$ ,两者差异有显著统计学意义。**结论** 对 FNAB 无法明确性质的甲状腺结节,辅助联合 BRAF V600E 基因检测,可以提高甲状腺结节良恶性诊断的准确性。

**【关键词】** 甲状腺结节; 细针穿刺细胞学; 鼠类肉瘤滤过性毒菌致癌基因同源体 B1; 突变

中图分类号:R736 文献标志码:A 文章编号:1008-794X(2017)-07-0622-05

**Thyroid cytological examination by using fine needle aspiration biopsy combined with BRAF gene testing: its diagnostic value in differentiating benign from malignant thyroid nodules** ZHANG Meiwu, ZHANG Yan, FAN Xiaoxiang, MAO Dafeng, LÜ Shuyi. Department of Intervention, Ningbo Municipal No.2 Hospital, Ningbo, Zhejiang Province 315010, China

Corresponding author: ZHANG Yan, E-mail: zhangynb2@163.com

**【Abstract】 Objective** To evaluate the combination use of thyroid fine needle aspiration biopsy (FNAB) and V-Raf murine sarcoma viral oncogene homolog B1 (BRAF) V600E gene mutation testing in differentiating benign from malignant thyroid nodules. **Methods** A total of 64 patients with pathologically-proved thyroid nodules were included in this study. The clinical data, including preoperative ultrasound-guided thyroid FNAB and BRAF V600E gene mutation detection, were retrospectively analyzed. Taking postoperative histopathological results as diagnostic gold standard for the thyroid nodule, the diagnostic values of simple FNAB, simple BRAF V600E gene mutation testing, and combination use of FNAB and BRAF V600E gene mutation detection were separately assessed. **Results** In the 62 patients a total of 64 nodules were detected (2 patients having bilateral nodules) and treated with surgery. Of the 64 nodules, BRAF V600E mutation was detected in 44 nodules, and 43 nodules were proved to be thyroid papillary carcinoma by postoperative

DOI:10.3969/j.issn.1008-794X.2017.07.011

基金项目:浙江省宁波市科技计划项目(2017C50070)

作者单位:315010 浙江 宁波市第二医院介入科

通信作者:张 燕 E-mail: zhangynb2@163.com

pathological examination. Among the 44 nodules showing BRAF V600E mutation, FNAB made malignant diagnosis in 28, benign diagnosis in 6, and uncertain diagnosis in 10. Of the 20 nodules showing no BRAF V600E mutation, FNAB made malignant diagnosis in 5, benign diagnosis in 3, and uncertain diagnosis in 12. The postoperative pathological examination confirmed that 14 lesions were thyroid papillary carcinoma, 4 lesions were nodular goiter, one lesion was subacute thyroiditis, and one lesion was thyroid adenoma. Among the 57 thyroid papillary carcinomas, BRAF V600E mutation was detected in 43, with the mutation rate being 75.4%. Compared with the gold standard based on pathological diagnosis, the sensitivity, specificity, positive predictive value, negative predictive value, correct diagnosis rate of FNAB for judging benign or malignant thyroid nodules were 78.9%, 85.7%, 97.8%, 33.3% and 79.7% respectively, which of BRAF V600E gene mutation detection for judging benign or malignant thyroid nodules were 75.4%, 85.7%, 97.7%, 30.0% and 76.6% respectively, and which of FNAB plus BRAF V600E gene mutation detection for judging benign or malignant thyroid nodules were 94.7%, 71.4%, 96.4%, 62.5% and 92.2% respectively. By using McNemar paired data  $\chi^2$  test to compare FNAB with combination use of FNAB plus BRAF V600E gene mutation detection in diagnosing thyroid nodules, the results indicated that statistically significant difference in differentiating benign from malignant thyroid nodules existed between the two methods ( $P<0.001$ ). **Conclusion** For the qualitative diagnosis of thyroid nodules which nature cannot be determined by simple FNAB, FNAB combined with BRAF V600E gene mutation detection can improve the diagnostic accuracy for benign and malignant thyroid nodules. (J Intervent Radiol, 2017, 26: 622-626)

**【Key words】** thyroid nodule; fine needle aspiration biopsy; V-Raf murine sarcoma viral oncogene homolog B1; mutation

近年来,超声引导下甲状腺细针穿刺细胞学检查(FNAB)对甲状腺结节的诊断具有较高的价值,但由于技术层面及检查方法本身的局限性,约 20% 甲状腺结节仍难以准确定性<sup>[1]</sup>,而鉴于甲状腺乳头状癌(papillary thyroid cancer, PTC)具有较高的鼠类肉瘤滤过性毒菌致癌基因同源体 B1 (V-Raf murine sarcoma viral oncogene homolog B1, BRAF) V600E 突变率,在 FNAB 的基础上行 BRAF V600E 基因检测,可辅助诊断甲状腺结节的良恶性。本研究旨在探讨 BRAF V600E 基因检测联合 FNAB 检查,对提高甲状腺结节良恶性诊断准确性的意义。

## 1 材料与方法

### 1.1 材料

1.1.1 研究对象 收集 2015 年 8 月—2016 年 4 月在我院超声介入科行超声引导下甲状腺结节穿刺,同时行 FNAB 和 BRAF V600E 基因检测。符合纳入标准:①实性结节直径  $>1$  cm;②结节直径  $\leq 1$  cm,具备可疑恶性超声影像特征(形态不规则、边界不清、低回声、纵横比大于 1、钙化(特别是微小钙化)、血流信号增强等)甲状腺结节。收住入院行甲状腺手术治疗,并取得手术病理结果患者共 62 例(双侧 2 例),共 64 个结节,患者年龄 23~70 岁,平均 44 岁,女 47 例,男 15 例。甲状腺穿刺结节直径 0.3~

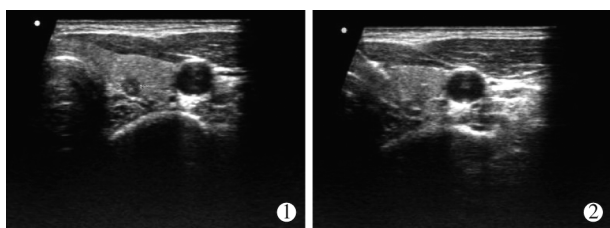
5.5 cm,平均  $(0.97\pm 0.90)$  cm,  $\leq 1$  cm 49 个,  $>1$  cm 15 个。

1.1.2 仪器 应用 Esaote My Lab90 型彩色多普勒超声诊断仪,配备 LA523 探头。

### 1.2 方法

1.2.1 超声引导下 FNAB 法 在常规超声扫查甲状腺后对可疑病灶进行穿刺定位,找到最佳穿刺切面,一般以甲状腺横切面来穿刺,病灶位于外侧者需采用由颈中线向外侧穿刺,位于内侧者需采用由颈外侧向内侧穿刺;PTC 介入穿刺针(22 G、70 mm, 八光)于探头边缘在超声仪器实时引导下沿探头长轴进针,先迅速穿刺至甲状腺包膜上方,停顿调整下,显示针尖和病灶在同一个切面上,再迅速进针穿刺至病灶内,清晰显示针尖在病灶区后(图 1),拔出针芯少许形成人工负压,然后在不同针道来回提插 5~7 次后拔出穿刺针,用充满空气的 5 ml 注射器将细针内的细胞推注于载玻片,实时涂片,95% 乙醇浸泡固定 5 min,共穿刺 2 针;如需行 BRAF 基因检测,则用相同方法再穿刺 1 针将细针内的细胞团推注入细胞液基瓶(ThinPrep PreservCyt® Solution)内。拔针后,穿刺点覆以无菌敷贴,并加压压迫 5 min。

将固定好的涂片进行巴氏染色,由杭州金域医学检验所细胞病理医师做出诊断,细胞学诊断参照甲状腺细胞病理学 Bethesda 分类法(The Bethesda System

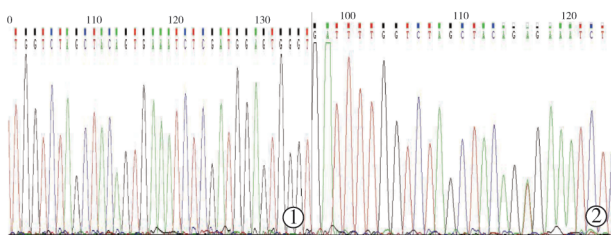


①穿刺前定位;②针尖穿刺至病灶内

图 1 穿刺方法

For Reporting Thyroid Cytopathology, TBSRTC)<sup>[2]</sup>: I 级为无法明确诊断或细胞成分不足; II 级为良性病变; III 级为意义不明的细胞异型性或滤泡性病变; IV 级为滤泡性肿瘤或可疑滤泡性肿瘤; V 级为可疑甲状腺癌; VI 级为甲状腺癌。

**BRAF V600E 基因检测方法:** DNA 提取和 DNA 扩增分别采用组织提取试剂盒和巢式 PCR。具体如下: 使用 QIAamp DNA Mini Kit 试剂盒(QIAGEN 公司, 德国)从细胞液基瓶里提取基因组 DNA, 操作参考试剂盒说明书进行。对提取好的 DNA 进行 PCR 扩增, 引物由实验室自行设计, 如下: TCTTCATAAT-GCTTGCTCTGATAGG、TCTAGTAACTCAGCAGCA-TCTCA、M13F-TCATAATGCTTGCTCTGATAGGA、M13R-GGCCAAAAATTTAATCAGTGGA。PCR 反应体系为 25  $\mu$ l; 模板 DNA 2  $\mu$ l, Q5<sup>TM</sup> Master Mix (生产商: NEB) 12.5  $\mu$ l, H<sub>2</sub>O 5.5  $\mu$ l, 引物混合物(巢式 A 轮和 B 轮正反引物均为 1:1 混合, 浓度为 5 pmol/ $\mu$ l) 5  $\mu$ l。PCR 反应条件: 巢式 A 轮: 98 $^{\circ}$ C 预变性 30 s, 然后 98 $^{\circ}$ C 10 s, 58 $^{\circ}$ C 30 s, 72 $^{\circ}$ C 1 min, 30 个循环, 最后 72 $^{\circ}$ C 延伸 5 min; 巢式 B 轮: 加入 2.0  $\mu$ l 巢式 A 产物, 98 $^{\circ}$ C 预变性 30 s, 然后 98 $^{\circ}$ C 10 s, 62 $^{\circ}$ C 30 s, 72 $^{\circ}$ C 1 min, 35 个循环, 最后 72 $^{\circ}$ C 延伸 5 min。PCR 产物经琼脂糖凝胶电泳鉴定后纯化, 将纯化的 PCR 产物进行测序。最后采用 Sequencer 软件进行初步分析, 参考序列来自 NCBI, 序列号为: NC\_000007.13, NM\_004333.4, 软件分析完毕后, 需要人工再审查样品测序图谱, 最后确定突变类型和突变位点。只有双向测序结果显示存在突变时, 突变结果方可确认并报告(图 2)。



①BRAF V600E 测序为野生型, 未发生突变; ②BRAF V600E 测序为突变型, 检测到突变

图 2 BRAF V600E 测序结果

**1.2.2 诊断标准** FNAB 以 Bethesda 分类法  $\geq$  IV 级作为标准诊断甲状腺癌。BRAF V600E 确定突变为标准诊断为甲状腺癌。FNAB 联合 BRAF V600E 检测, 以 Bethesda 分类法  $\geq$  IV 级或 BRAF V600E 确定突变为标准诊断甲状腺癌。

**1.2.3 手术治疗方式** 62 例患者(64 个结节)中, 行甲状腺全切除术 43 例, 患侧腺叶+峡部切除 7 例, 患侧腺叶+峡部+对侧大部切除 12 例; 同期行淋巴清扫 56 例, 其中 47 例行患侧中央区淋巴结清扫, 7 例双侧中央区淋巴结清扫, 2 例患者中央区+侧方颈部淋巴结清扫。

### 1.3 统计学方法

以手术后组织病理学结果作为甲状腺结节性质的诊断金标准。应用 SPSS 18.0 软件进行统计学分析, 分析 FNAB、FNAB 联合 BRAF 两种诊断方法, 两者之间比较采用 McNemar 配对  $\chi^2$  检验,  $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 FNAB 和 BRAF V600E 基因突变检测结果

细胞学诊断中, 不宜诊断和非典型病变分别占 4.5%(6/132)和 19.7%(26/132), 其中不宜诊断和非典型病变中分别有 1 个和 4 个检测到 BRAF V600E 基因突变; 46 个良性病变中有 8 个检测到 BRAF V600E 基因突变, 见表 1。

表 1 132 个甲状腺结节 FNAB 及 BRAF 基因检测结果(个)

FNAB	BRAF 基因		合计
	未突变	突变	
不能诊断	5	1	6
良性病变	41	8	49
非典型病变	22	4	26
滤泡性肿瘤	2	0	2
可疑恶性	7	7	14
恶性肿瘤	7	28	35
合计	84	48	132

### 2.2 手术病理结果

62 例患者(64 个结节)接受手术处理, 在 64 个结节中 44 个结节检测到 BRAF V600E 突变, 其中 43 个结节术后病理为甲状腺乳头状癌, 1 个术后病理为结节性甲状腺肿。在 44 个检测到 BRAF V600E 突变结节中, FNAB 诊断恶性 28 个, 良性 6 个, 无法确定性质 10 个。在 20 个未检测到 BRAF V600E 突变结节中, FNAB 诊断恶性 5 个, 良性 3 个, 无法确定性质 12 个, 术后病理 14 个甲状腺乳头状癌, 4 个结节性甲状腺肿, 1 个亚急性甲状腺炎, 1 个甲状腺腺



瘤。在共 57 个甲状腺乳头状癌中, 检查到 BRAF V600E 基因突变有 43 个, 突变率为 75.4%。见表 2。

表 2 甲状腺结节 FNAB、BRAF 检测和手术病理结果 (个)

FNAB	BRAF(未突变)		BRAF(突变)		合计
	手术良性	手术恶性	手术良性	手术恶性	
不能诊断	1	0	0	1	2
良性病变	2	1	1	5	9
非典型病变	2	2	0	3	7
滤泡性肿瘤	0	2	0	0	2
可疑恶性	1	4	0	6	11
恶性肿瘤	0	5	0	28	33
合计	6	14	1	43	64

### 2.3 FNAB、BRAF V600E 基因突变和两者联合对甲状腺结节诊断的意义

与手术病理金标准比较, 以 Bethesda 分类法 ≥ IV 级作为诊断甲状腺恶性肿瘤的标准, FNAB 判断甲状腺结节良恶性的灵敏度、特异度、阳性预测值、阴性预测值、正确率分别是 78.9%、85.7%、97.8%、33.3%、79.7%; BRAF V600E 基因突变判断甲状腺结节良恶性的灵敏度、特异度、阳性预测值、阴性预测值、正确率分别是 75.4%、85.7%、97.7%、30.0%、76.6%; FNAB 联合 BRAF 基因检测联合判断甲状腺结节良恶性的灵敏度、特异度、阳性预测值、阴性预测值、正确率分别是 94.7%、71.4%、96.4%、62.5%、92.2%。见表 3。

表 3 FNAB、BRAF 检测及联合应用诊断甲状腺结节良恶性的价值比较

方法	灵敏度	特异度	阳性预测值	阴性预测值	正确率
FNAB	78.9%	85.7%	97.8%	33.3%	79.7%
BRAF	75.4%	85.7%	97.7%	30%	76.6%
FNAB 或 BRAF	94.7%	71.4%	96.4%	62.5%	92.2%
FNAB 和 BRAF	59.6%	100%	100%	23.3%	64.1%

采用 McNemar 配对资料  $\chi^2$  检验比较 FNAB、FNAB 联合 BRAF V600E 两种诊断方法的差别 (表 4),  $P < 0.001$ , 两者差异有统计学意义。

表 4 64 个甲状腺结节 FNAB 与 FNAB 联合 BRAF V600E 诊断甲状腺结节的良恶性结果

FNAB	FNAB 或 BRAF		合计
	恶性	良性	
恶性	46	0	46
良性	10	8	18
合计	56	8	64

$\chi^2=19.478$   
 $P<0.001$

### 3 讨论

2012 年中国甲状腺结节与分化型甲状腺癌诊治指南中指出, 术前评估甲状腺结节良恶性时,

FNAB 是灵敏度和特异度最高的方法 (推荐级别 A)。超声引导下 FNAB 可以提高取材成功率和诊断准确率 (推荐级别 B)。目前用于诊断甲状腺癌的方法主要是高分辨率超声和 FNAB, 可使大部分甲状腺癌得以确诊, 但仍有 20% 和 15% 的 FNAB 检查结果为不确定性和缺乏细胞成分, 无法明确性质, 只有靠诊断性切除术后的病理检查才能明确诊断, 导致过度手术。在本研究已手术患者中, 共有 14.1% (9/64) 患者无法明确性质, 仅 6/9 患者有必要手术。

尽管 FNAB 诊断甲状腺结节具有很高的准确性, 但判断甲状腺结节的良恶性, 也存在假阴性<sup>[3-4]</sup>。本研究中, 已取得手术病理结果的 64 个结节中, FNAB 的假阴性率为 21.1%, 非常之高, 而准确率仅为 79.7%。

为了最大限度地明确诊断、减少假阴性, 有学者尝试了粗针穿刺活检, 包括超声引导下的粗针活检和 CT 引导下经皮甲状腺结节粗针活检<sup>[5]</sup>, 其诊断良恶性病变的灵敏度、特异度及准确性均较 FNAB 高<sup>[6]</sup>。但粗针穿刺活检要求较高, 要求甲状腺结节直径在 2 cm 以上, 而且出血等并发症较多。而目前临床上怀疑恶性甲状腺结节的直径越来越小, 粗针穿刺活检不符合临床要求。

BRAF 基因突变是 PTC 最常见的基因变化, 目前认为 PTC 的发生、发展主要与 BRAF 基因突变密切相关。BRAF 突变最主要是 BRAF V600E 点突变, 可致使 BRAF 蛋白结构中 V600E 的氨基酸突变, 从而使 BRAF 激酶发生持续性活化, 激活丝裂原活化蛋白激酶通路, 从而导致癌变。在甲状腺癌的检出率方面, BRAF V600E 基因突变在 PTC 中最常见, 为 29%~83%, 有报道高达 52%~87%<sup>[7-8]</sup>。BRAF V600E 基因突变主要发生于散发型 PTC 中, 而在甲状腺癌的其他类型以及甲状腺良性肿瘤中很少见。Xing 等<sup>[9]</sup>汇总了 2003—2005 年 29 项研究共 180 例甲状腺癌患者, 其中甲状腺良性肿瘤 542 例, BRAF V600E 基因突变在 PTC 的突变率为 44%, 而在甲状腺滤泡状癌及良性肿瘤中都为零。在本研究中, 57 例甲状腺乳头状癌中, BRAF V600E 基因突变有 43 例, 突变率为 75.4%, 可能与我们选择患者样本有关系, 因为是回顾性研究, 选择的手术患者术前是怀疑甲状腺癌的, 术前细胞学诊断考虑恶性或者是 BRAF 检测到基因突变。

万汉锋等<sup>[10]</sup>报道, BRAF V600E 判断甲状腺结节良恶性特异度、阳性预测值、假阳性率分别为 100%、100%、0%; 有文献报道, BRAF 突变诊断甲状

腺癌特异度为 100%，阳性预测值为 100%<sup>[11]</sup>；而 BRAF V600E 突变诊断甲状腺癌假阳性报道仅 1 例<sup>[12]</sup>，术后病理证实为桥本甲状腺炎背景下见非典型增生，推测可能为癌前病变。本研究中，BRAF 基因检测判断甲状腺结节良恶性的特异度、阳性预测值、假阳性率分别是 85.7%、97.7%、14.3%，采取手术治疗的 64 个结节中，检测到 BRAF V600E 基因突变共 44 个结节，最终手术病理结果为恶性的 43 个，全部为甲状腺乳头状癌，剩余 1 个为良性，病理为结节性甲状腺肿，究其原因，可能是因为 BRAF V600E 基因突变信号较弱，突变信号约占野生型信号的 10%。

BRAF V600E 突变作为独特的分子标志物在 PTC 的诊断中具有较高的阳性率和特异性，附加 BRAF V600E 基因突变检测能显著提高 FNAB 的诊断价值<sup>[13-14]</sup>。徐伟铭等<sup>[13]</sup>发现 FNAB 联合 BRAF V600E 基因突变检测能提高甲状腺乳头状癌诊断的特异度(98.4%)和灵敏度(90.5%)。张博茗等<sup>[14]</sup>也报道 BRAF V600E 联合 FANB 检测能使 PTC 的诊断灵敏度从 75.0%提高至 89.1%，准确率从 75.9%提高至 86.2%。本研究中，与手术病理金标准比较，FNAB+BRAF 基因检测判断甲状腺结节良恶性的灵敏度、特异度、阳性预测值、阴性预测值、正确率均大大高于单纯 FNAB 的结果。

总之，在经济条件许可的情况下，对 FNAB 检查无法明确性质的甲状腺结节，可以辅助联合 BRAF V600E 基因突变检测，以提高诊断的准确性。

#### [参考文献]

- [1] Canadas-Garre M, Becerra-Massare P, Lopez de la Torre-Casares DM, et al. Reduction of false-negative papillary thyroid carcinomas by the routine analysis of BRAF(T1799A) mutation on fine-needle aspiration biopsy specimens: a prospective study of 814 thyroid FNAB patients[J]. *Ann Surg*, 2012, 255: 986-992.
- [2] Cibas ES, Ali SZ. The Bethesda System for Reporting Thyroid

- Cytopathology[J]. *Am J Clin Pathol*, 2009, 132: 658-665.
- [3] Lee YH, Lee NJ, Kim JH, et al. Sonographically guided fine needle aspiration of thyroid nodule: discrepancies between cytologic and histopathologic findings[J]. *J Clin Ultrasound*, 2008, 36: 6-11.
- [4] 陆丽明, 周伟生. 甲状腺肿块非血管介入诊疗进展[J]. *介入放射学杂志*, 2009, 18: 557-560.
- [5] 王晓静, 李平, 张彦秋, 等. CT 引导下甲状腺结节经皮穿刺活检技术的临床应用[J]. *介入放射学杂志*, 2014, 23: 415-417.
- [6] 苗立英, 吕国荣, 张武, 等. 介入性超声在甲状腺疾病诊断和治疗中的应用[J]. *中国超声医学杂志*, 2000, 16: 910-912.
- [7] Min HS, Lee C, Jung KC. Correlation of immunohistochemical markers and BRAF mutation status with histological variants of papillary thyroid carcinoma in the Korean population[J]. *J Korean Med Sci*, 2013, 28: 534-541.
- [8] Kim YS, Kim JS, Bae JS, et al. Clinical implication of the BRAFV600E mutation in papillary thyroid carcinoma[J]. *World J Surg Oncol*, 2013, 11: 99.
- [9] Xing MZ, Alzahrani AS, Carson KA, et al. Association between BRAF V600E mutation and mortality in patients with papillary thyroid cancer[J]. *JAMA*, 2013, 309: 1493-1501.
- [10] 万汉锋, 张彬, 王勇, 等. 甲状腺结节 BRAF V600E 突变检测的临床意义[J]. *中华耳鼻咽喉头颈外科杂志*, 2014, 49: 468-472.
- [11] 洪玉蓉, 罗志艳, 闻卿, 等. 甲状腺结节细针穿刺标本 BRAF V600E 基因突变检测的临床应用[J]. *中华超声影像学杂志*, 2015, 24: 671-674.
- [12] Chung KW, Yang SK, Lee GK, et al. Detection of BRAF V600E mutation on fine needle aspiration specimens of thyroid nodule refines cyto-pathology diagnosis, especially in BRAF V600E mutation-prevalent area[J]. *Clin Endocrinol (Oxf)*, 2006, 65: 660-666.
- [13] 徐伟铭, 杨佩浓, 袁秋琦. 细针穿刺细胞学与 BRAF 基因突变对甲状腺结节的诊断价值[J]. *现代实用医学*, 2016, 28: 665-666.
- [14] 张博茗, 林元强, 隋国庆, 等. 细针穿刺细胞学联合 BRAFV600E 基因突变检测在甲状腺结节诊断中的价值[J]. *肿瘤影像学*, 2015, 24: 259-263.

(收稿日期:2016-09-13)

(本文编辑:俞瑞纲)