

甲状腺结节细针穿刺活检结合基因检测 在鉴别良恶性病变中的准确性研究

梁宏伟¹, 陈贵涛¹, 陈 润¹, 谭海扬¹, 梁 斌¹, 叶旭明¹, 苏鉴柠¹, 刘洁瑜^{2*}

(1. 阳江市人民医院, 阳江 529500, 2. 阳江市卫生学校, 阳江 529500)

摘要: 甲状腺结节是临床上常见的内分泌系统疾病, 其良恶性鉴别是临床诊断与治疗的关键。传统的细针穿刺活检在甲状腺结节诊断中发挥了重要作用, 但也存在一定的局限性。近年来, 基因检测技术的发展为甲状腺结节的精准诊断提供了新的契机。本文综述了细针活检和基因检测在甲状腺结节诊断中的应用现状, 探讨了两种方法的协同应用, 并分析了其联合诊断的准确性, 旨在为临床医生提供更精准的甲状腺结节诊断和鉴别策略。

关键词: 甲状腺结节; 细针穿刺活检; 基因检测; 良恶性鉴别

0 引言

甲状腺结节是临床上常见的内分泌系统疾病, 发病率随着年龄的增加而升高, 可达20%~76%^[1-5]。由于良性结节和恶性结节在临床表现和影像学检查上存在一定重叠, 准确鉴别良恶性结节一直是临床诊断和治疗的关键。目前, 细针穿刺活检(fine-needle aspiration biopsy, FNAB)作为甲状腺结节诊断的金标准, 在临床中广泛应用。然而, FNAB也存在一定的局限性, 如无法完全区分滤泡性肿瘤、细胞学不确定性病变等^[6-9]。近年来, 随着分子生物学技术的发展, 基因检测在甲状腺结节诊断中的应用越来越受关注。本文拟从FNAB和基因检测两个方面综述甲状腺结节诊断的现状, 探讨两种诊断方法的协同应用, 并分析其联合诊断的准确性, 为临床提供更精准的甲状腺结节诊断策略。

1 细针穿刺活检在甲状腺结节诊断中的应用及局限性

1.1 无法完全区分滤泡性肿瘤

滤泡性肿瘤作为甲状腺结节诊断中的挑战之一, 其良恶性鉴别尤为复杂。FNAB虽为常用诊断手段, 但仅依赖细胞学特征难以彻底区分滤泡腺瘤与滤泡状甲状腺癌, 最终确诊仍需术后病理检查。此局限性导致15%~30%的

FNAB结果被归类为“滤泡性病变”^[10-13]。

从表1可见, 滤泡腺瘤在FNAB中的检出率为12%~18%, 术后确诊为良性的比例高达87%~92%, 而恶性比例仅为4%~8%。相比之下, 滤泡状甲状腺癌的FNAB检出率为6%~9%, 术后确诊为恶性的比例显著升高至91%~97%。然而, 仍有1%~3%的滤泡腺瘤和2%~4%的滤泡状甲状腺癌未能通过FNAB明确诊断。这些数据揭示了FNAB在滤泡性肿瘤诊断中的局限性, 强调了结合其他诊断手段的必要性。

表1 FNAB结果与术后确诊比例详细分析

病变类型	FNAB结果比例	术后确诊为良性比例	术后确诊为恶性比例	未确诊比例
滤泡腺瘤	12%~18%	87%~92%	4%~8%	1%~3%
滤泡状甲状腺癌	6%~9%	0%~3%	91%~97%	2%~4%

1.2 细胞学不确定性病变

在FNAB的结果中, 细胞学不确定性病变构成了临床决策的一大难题。以下表格详细展示了不同类型不确定性病变的检出率、良性及恶性转归率, 揭示了这一问题的复杂性。从表2中可以看出, 不同类型的不确定性病变在检出率及转归率上各有差异。以“特殊细胞”为例, 尽管其检出率相对较低(15%), 但仍有30%的病例在最终诊断中

基金项目: 阳江市医疗卫生科技计划项目: 基于FNA的分子检测在甲状腺微小乳头状癌术前诊断及淋巴结转移风险评估的应用价值研究(项目编号: SF2023010)。

第一作者: 梁宏伟, 主任医师, 研究方向为血管、甲状腺、疝疾病内外科治疗。

*** 通信作者:** 刘洁瑜, 副主任医师, 研究方向为妇产科临床研究工作。E-mail: liangminyiyi520@sina.com

保持不确定性, 这为临床决策带来了巨大挑战。针对此, 深入研究和开发更精确的细胞学诊断技术显得尤为迫切,

旨在降低不确定性比例, 提高诊断的准确性和可靠性, 从而帮助临床医生制定更为合适的治疗方案。

表 2 不确定性病变数据分析表

病变类型	检出率	良性转归率	恶性转归率	不确定性比例
特殊细胞	15%	40%	30%	30%
滤泡性病变不确定意义	20%	35%	25%	40%
其他不确定性病变	10%	45%	20%	35%

1.3 取样和判读的主观性

FNAB 作为一种常用的医学诊断手段, 其取样和病理诊断过程不可避免地带有主观性。这种主观性主要源自检查者的经验积累和技术水平的差异, 不同检查者对于样本的选取、处理以及判读可能存在细微的差别^[14-16]。这种差别在复杂的病理情况下尤为显著, 使 FNAB 结果的准确性受到一定影响。通过公式(1)可以量化这种主观性对结果的影响:

$$R(v) = f(E, T, S) + \varepsilon \quad (1)$$

其中, $R(v)$ 表示 FNAB 结果的可靠性, E 代表检查者的经验水平, T 代表技术水平, S 代表样本的复杂性, 而 ε 则代表其他未知因素的随机误差。这个公式揭示了 FNAB 结果可靠性是多个变量综合作用的结果, 其中经验和技术水平是关键因素, 但样本复杂性和随机误差也不容忽视。由于这种主观性的存在, 重复进行 FNAB 检查可能会得到不同的结果, 给临床诊断带来一定不确定性。因此, 在实际操作中, 需要尽量提高检查者的经验和技术水平, 同时采用标准化的操作流程和判读标准, 以降低主观性对结果的影响, 提高 FNAB 诊断的准确性和可靠性。

2 基因检测技术在甲状腺结节鉴别中的作用

2.1 BRAF 基因突变检测

BRAF 基因, 作为甲状腺乳头状癌的关键致癌基因,

其 V600E 突变在 60%~80% 的甲状腺乳头状癌病例中被检出, 这一高检出率为临床诊断提供了重要线索。BRAF 基因突变检测在鉴别甲状腺乳头状癌和良性结节方面展现出了高特异性, 不仅提高了诊断的准确性, 还有效减少了不必要的手术干预, 对于患者的治疗选择具有指导意义。为了更准确地评估 BRAF 基因突变检测在特定患者群体中的诊断价值, 临床医生可以采用公式(2)计算阳性预测值 (PPV):

$$PPV = \frac{\text{Sensitivity} \times \text{Prevalence}}{\text{Sensitivity} \times \text{Prevalence} + (1 - \text{Specificity}) \times (1 - \text{Prevalence})} \quad (2)$$

其中, Sensitivity 代表检测的敏感性, Specificity 代表特异性, Prevalence 则是突变在目标人群中的流行率。通过此式, 临床医生可以量化 BRAF 基因突变检测在诊断中的可靠性, 为个性化治疗策略的制定提供有力支持。

2.2 RAS 基因家族突变检测

RAS 基因家族, 包括 HRAS、KRAS 和 NRAS, 其突变与甲状腺滤泡腺瘤和滤泡状甲状腺癌的发生紧密相关^[17]。RAS 基因突变检测在滤泡性肿瘤的鉴别诊断中发挥着重要作用, 能够提供关于肿瘤良恶性的关键信息。表 3 展示了 RAS 基因突变在不同甲状腺病变中的检出率。

这些数据清晰地表明, RAS 基因突变在不同类型的甲状腺病变中具有不同的检出率, 为临床医生在鉴别诊断时提供了重要的参考依据, 有助于更准确地判断肿瘤的良恶性。

表 3 RAS 基因突变在甲状腺病变中的检出率

病变类型	HRAS 突变率	KRAS 突变率	NRAS 突变率
滤泡腺瘤	5%~10%	10%~15%	15%~20%
滤泡状甲状腺癌	10%~15%	15%~20%	20%~25%
其他良性结节	< 5%	< 5%	< 5%

2.3 基因表达谱分析

基因表达谱分析是一种通过评估基因表达水平来区分甲状腺结节良恶性的先进技术^[18]。Afirma 基因表达分类系统、ThyroSeq 基因检测等平台在临床应用中展现出了高诊断价值, 不仅提高了诊断的准确性, 还有效减少了不必要的手术。基因表达谱分析的结果通常以风险评分的形

式呈现, 通过式(3)用于计算风险评分:

$$\text{Risk_Score} = \sum_{i=1}^n w_i \times x_i \quad (3)$$

其中, w_i 为第 i 个基因的权重, x_i 为第 i 个基因的表达水平, n 为纳入分析的基因总数。通过风险评分, 临床医生可以量化结节的恶性风险, 为诊断提供更直观的依

据。此外, 基因表达谱分析还能够识别特定的分子标志物, 这些标志物有助于预测肿瘤的行为和响应特定治疗的可能性, 从而为患者提供更个性化的治疗建议, 进一步提升治疗效果。

3 结合细针活检和基因检测的诊断方法探讨

3.1 FNAB 先行, 基因检测辅助

甲状腺结节诊断中 FNAB 作为初步筛查手段, 对于典型的恶性或良性结节, 其诊断结果通常具有较高的确定性^[19]。然而, 面对滤泡性病变或细胞学不确定性病变等复杂情况, FNAB 可能无法提供明确诊断。此时, 基因检测如 BRAF 突变检测可作为辅助手段, 提供补充信息, 提高诊断的确定性。基因检测能够揭示结节的分子特征, 从而在细胞学不确定性病变中发挥关键作用。这种结合方法的优势在于, 能够在不增加患者负担的前提下, 提高诊断的准确率。

3.2 基因检测先行, FNAB 辅助

在甲状腺结节诊断中, 基因检测可作为初步评估手

段, 尤其适用于形态不典型但可能无需手术的结节。若基因检测发现如 BRAF V600E 等高度恶性突变, 可直接考虑手术治疗, 避免进一步 FNAB。反之, 若基因检测提示良性或低度恶性, 则通过 FNAB 确认, 优化诊断流程, 减少侵入性检查和成本。为量化基因检测效用, 可采用式(4):

$$PPV = \frac{\text{Sensitivity} \times \text{Prevalence}}{\text{Total}} \quad (4)$$

其中, Total 为总病例数, 此公式帮助评估基因检测在诊断中的实际效用, 为临床决策提供数据支持。通过科学分配两种方法, 实现甲状腺结节诊断的精准与高效。

3.3 两种方法并行应用

对于部分复杂结节, 如同时存在 BRAF 和 RAS 基因突变的情况, 单一 FNAB 或基因检测可能难以明确诊断。此时, 采取两种方法并行, 综合结果进行诊断, 可提供更全面的诊断信息。图 1 展示了这一综合诊断流程。

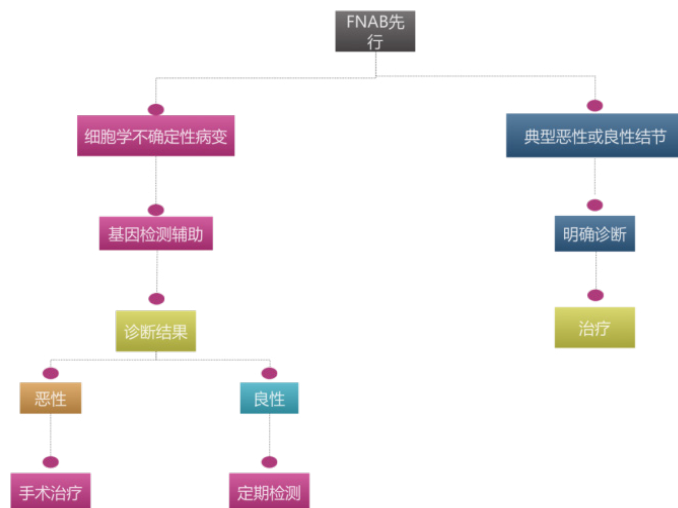


图 1 FNAB 与基因检测并行应用流程图

通过并行应用, 临床医生能够更全面地评估结节性质, 制定更精准的治疗方案。在处理复杂病例时, 这种综合方法尤为重要, 显著提高了诊断的准确性和可靠性。例如, 在 FNAB 提示不确定性病变的同时, 基因检测发现多种基因突变, 综合分析后可提高诊断的准确性。这种综合诊断策略体现了现代医学在甲状腺结节诊断中的进步, 为临床医生提供了更为强大的工具, 以应对复杂多变的疾病情况。

4 结合两种方法的诊断准确性分析

4.1 联合诊断的准确性提升

FNAB 与基因检测的联合应用, 显著提升了甲状腺结

节良恶性鉴别的准确性。FNAB 提供细胞学直观信息, 基因检测则从分子层面深入解析, 两者互补, 有效突破单一方法的局限^[20]。尤其在滤泡性病变诊断中, 基因检测如 BRAF 和 RAS 突变检测, 为 FNAB 的不确定性结果提供了关键补充, 大幅提高了诊断准确性。如表 4 所示, 联合诊断在滤泡性病变中的准确性显著高于单一方法, 体现了协同效应的优势。这一提升为临床医生提供了更可靠的诊断依据, 有助于制定更精准的治疗方案, 体现了现代医学在甲状腺结节诊断中的进步。

4.2 联合诊断的量化评估

为了进一步量化联合诊断的效能, 可以采用简化的阳性预测值(PPV)公式进行评估。

$$PPV = \frac{\text{Sensitivity} \times \text{Prevalence}}{\text{Sensitivity} \times \text{Prevalence} + (1 - \text{Specificity}) \times (1 - \text{Prevalence})} \quad (5)$$

其中, Sensitivity 代表联合诊断的敏感性, Specificity 代表特异性, Prevalence 代表恶性结节在目标人群中的流行率。通过此式, 临床医生可以量化联合诊断在特定患者

群体中的实际效用, 为个性化治疗策略的制定提供数据支持。此外, 建立多学科协作机制, 整合病理学、内分泌学和分子生物学专家的意见, 也是提高联合诊断准确性的关键措施。通过不断优化诊断策略, 联合诊断将在甲状腺结节良恶性鉴别中发挥更大作用。

表 4 联合诊断在滤泡性病变中的准确性分析

病变类型	FNAB 诊断准确性	基因检测准确性	联合诊断准确性
滤泡腺瘤	70%~80%	75%~85%	90%~95%
滤泡状甲状腺癌	60%~70%	80%~90%	95%~98%

5 结束语

本文综述了细针穿刺活检与基因检测在甲状腺结节诊断中的应用, 探讨了两者联合诊断的方法及准确性提升。研究结果显示, 联合诊断显著提高了甲状腺结节良恶性鉴别的准确性, 为临床提供了更可靠的依据。未来, 随着技术的不断进步, 联合诊断策略将进一步优化, 助力甲状腺结节的精准医疗发展。

参考文献

- [1] 孙金城. 细针穿刺活检联合 BRAF V600E 基因检测对甲状腺乳头状癌的诊疗价值 [D]. 唐山: 华北理工大学, 2023.
- [2] 季世琦. 联合 BRAF V600E 基因突变检测在细针穿刺活检诊断为 Bethesda III 类甲状腺结节中的临床意义 [D]. 昆明: 昆明理工大学, 2023.
- [3] 田姝琪. TCT 联合 BRAFV600E 突变检测对伴有桥本的甲状腺结节的诊断价值 [D]. 扬州: 扬州大学, 2022.
- [4] 杨振冬, 杨恒, 黄红梅, 等. 细针穿刺活检联合 BRAF-V600E 基因检测对甲状腺可疑恶性结节的诊断价值 [J]. 南京医科大学学报(自然科学版), 2021, 41(10): 1533-1535, 1541.
- [5] 杨杰, 封淑青. 超声引导下细针穿刺活检联合超声弹性成像鉴别诊断甲状腺良恶性结节的临床意义 [J]. 现代医用影像学, 2024, 33(6): 1162-1165.
- [6] 钟迪, 唐棣, 高小强, 等. 多模态超声与超声引导下细针穿刺抽吸活检鉴别 C-TIRADS 4 类甲状腺良、恶性结节 [J]. 中国医学影像技术, 2024, 40(2): 182-185.
- [7] 尹双飞. 超声引导下甲状腺细针穿刺活检对甲状腺结节良恶性的鉴别分析 [J]. 中文科技期刊数据库(全文版)医药卫生, 2023.
- [8] 李丽, 刘奕博, 薛红元, 等. 甲状腺细针穿刺针感对 Bethesda III 类结节良恶性的预测价值 [J]. 中国医学影像学杂志, 2023: 31(2): 114-117.
- [9] 李玉兰. 临床特征, 彩超特征, CT 特征与 US-FNA 细胞学

检查及基因检测对甲状腺结节良恶性的鉴别价值 [D]. 南宁: 广西医科大学, 2021.

- [10] 张星荣, 王欣欣, 王荣, 等. 超声引导下细针穿刺活检在甲状腺结节鉴别中的诊断价值 [J]. 现代医学与健康研究, 2021, 5(4): 38-41.
- [11] 赵卓. 超声引导下细针穿刺细胞学活检在甲状腺结节良恶性诊断中的临床应用价值探讨 [J]. 东方药膳, 2021, (8): 149.
- [12] 吴城炜, 邹大中, 缪伎玄, 等. 超声引导下 FNAC 与 ARHI 印迹基因检测在甲状腺结节良恶性病变鉴别诊断中的比较研究 [J]. 中国超声医学杂志, 2019, 35(10): 3.
- [13] 朱枫, 李青, 陈曦, 等. 细针穿刺活检联合高通量测序技术在甲状腺结节诊疗中的应用 [J]. 实用医学杂志, 2024, 40(17): 2471-2476.
- [14] 刘红梅. 超声引导下甲状腺细针穿刺活检知多少 [J/OL]. 健康之家. [2025-01-02] <https://www.fx361.cc/page/2024/1231125592295.shtm>.
- [15] 于风霞, 牛丽娟, 李卫华, 等. 二代测序技术检测超声引导下细针穿刺活检甲状腺微小结节标本中多基因突变及其诊断甲状腺微小癌的价值 [J]. 中华医学杂志, 2024, 104(38): 3580-3585.
- [16] 邓诗明, 崔敏, 刘焰, 等. 细针穿刺联合细胞基因检测对甲状腺结节诊疗的研究进展 [J]. 中文科技期刊数据库(全文版)医药卫生, 2023, (2): 175-178.
- [17] 顾艳婷. 甲状腺结节细针穿刺基因检测进展 [J]. 国际病理科学与临床杂志, 2021, 41(2): 444-448.
- [18] 马雯. 超声引导下甲状腺细针穿刺抽吸活检对甲状腺良恶性结节的诊断价值 [J]. 大健康, 2020, (21): 134.
- [19] 翟哲, 邓大同, 孟云, 等. 超声引导下细针穿刺抽吸活检联合基因检测在甲状腺 TI-RADS4 级结节诊断中的应用 [J]. 中国医学装备, 2023, 20(12): 96-100.
- [20] 管文燕, 郑金榆, 聂岭, 等. 基因检测在甲状腺结节诊断中分层应用模式的研究 [J]. 中华病理学杂志, 2024, 53(3): 264-268.