

doi: 10.3978/j.issn.2095-6959.2020.02.020

View this article at: <http://dx.doi.org/10.3978/j.issn.2095-6959.2020.02.020>

## ***BRAF-V600E* 突变检测在 B 超引导下甲状腺细针穿刺标本中的应用及意义**

李晓锋, 刘希, 汪园园, 隋艳霞, 张冠军

(西安交通大学第一附属医院病理科, 西安 710061)

**[摘要]** 目的: 探讨*BRAF-V600E*突变对甲状腺良恶性结节鉴别的临床意义。方法: 选取2019年1至4月180例患者(192个)甲状腺结节细针穿刺样本进行*BRAF-V600E*基因突变检测, 将*BRAF-V600E*突变结果、细胞学诊断结果与术后病理诊断结果进行比较, 同时分析*BRAF-V600E*基因突变在甲状腺乳头状癌中的检出率与患者性别、年龄、肿瘤直径、被膜外侵犯和多发病灶等临床病理特征之间的相关性。结果: 共126个结节取得明确细胞学或常规病理诊断, 其中117个为甲状腺乳头状癌, 9个为甲状腺良性结节。73.9%(85/115)的甲状腺乳头状癌*BRAF-V600E*基因突变阳性, 良性甲状腺结节均为阴性。超声引导下的甲状腺结节细针穿刺细胞学检查(fine-needle aspiration, FNA)联合*BRAF-V600E*突变检测将FNA诊断甲状腺结节敏感性由72.6%提高到86.3%,  $\chi^2$ 检验比较提示二者差异有统计学意义( $P < 0.001$ )。单因素分析结果显示: *BRAF-V600E*突变与甲状腺被膜外侵犯相关( $\chi^2 = 13.943$ ,  $P < 0.001$ ), 与性别、年龄、肿瘤直径和多发病灶等临床病理特征之间差异无统计学意义。结论: FNA细胞学检测联合*BRAF-V600E*突变检测能够提高甲状腺癌的检出率。

**[关键词]** 甲状腺; 超声检查; 细针; *BRAF-V600E*基因; 突变

## **Application and significance of the *BRAF-V600E* mutation in fine-needle aspirations of thyroid nodules**

LI Xiaofeng, LIU Xi, WANG Yuanyuan, SUI Yanxia, ZHANG Guanjun

(Department of Pathology, First Affiliated Hospital of Xi'an Jiaotong University, Xi'an 710061, China)

**Abstract** **Objective:** To evaluate the diagnostic and prognostic value of *BRAF-V600E* mutation testing in fine-needle aspiration (FNA) of thyroid nodules. **Methods:** This study included 192 nodules in 180 patients who underwent FNA from January 2019 to April 2019. The *BRAF* mutation status, clinical and pathology records of the patients were reviewed and the associations between these characteristics and papillary thyroid cancer (PTC) were analyzed. The relations of *BRAF-V600E* mutation with clinical factors such as sex, age, tumor size and multifocality were also analyzed. **Results:** A total of 117 PTC and 9 benign thyroid nodules were included in this study. *BRAF-*

收稿日期 (Date of reception): 2019-06-12

通信作者 (Corresponding author): 李晓锋, Email: 15291816606@163.com

基金项目 (Foundation item): 陕西省国际科技合作与交流计划 (2016KW-001, 2016KW-009)。This work was supported by the International Science and Technology Cooperation and Exchange Plan of Shaanxi Province, China (2016KW-001, 2016KW-009).

V600E mutations were found in 73.9% PTC (85/115). All benign thyroid nodules had no BRAF-V600E mutation. Biomolecular analysis significantly increased cytology sensitivity for papillary thyroid carcinoma from 72.6% to 86.3% ( $P < 0.001$ ). Univariate analysis indicated the BRAF-V600E mutation was associated with extrathyroidal extension ( $\chi^2 = 13.943$ ,  $P < 0.001$ ), but not with sex, age, tumor size and multifocality. **Conclusion:** BRAF-V600E mutation may be a potential tool to facilitate ultrasound in diagnosis of PTC.

**Keywords** thyroid; ultrasound; fine-needle; BRAF-V600E gene; mutation

甲状腺是人体最大的内分泌器官, 对于机体代谢调节有重要作用, 甲状腺癌的发病率明显提高, 已成为最常见的恶性肿瘤之一<sup>[1-4]</sup>。随着人们生活水平的不断提高, 人们对甲状腺疾病的重视程度逐渐加深, 近年来由于超声技术的迅速普及, 甲状腺癌的检出率呈现逐年上升趋势。甲状腺乳头状癌是甲状腺癌中最常见的类型, 约占80%<sup>[5]</sup>, 超声引导下的甲状腺结节细针穿刺细胞学检查(fine-needle aspiration, FNA)用于甲状腺良恶性肿瘤的初步筛查, 其效果已得到广泛认同<sup>[6-7]</sup>。FNA能够较为准确地对大部分甲状腺结节患者进行术前诊断, 但仍有15%~20%的结节难以明确良恶性<sup>[8-9]</sup>。因此提高甲状腺结节诊断的准确性, 是相关领域专家一直努力的方向。国内外关于对于甲状腺恶性结节分子诊断标志物的研究较多, 在众多研究的分子标志物中, 甲状腺肿瘤相关基因BRAF基因突变是研究的热点之一, 目前国内关于该基因在甲状腺结节中的突变率及与甲状腺恶性结节临床病理特征之间关系的报道争议性较大。本研究采用FNA细胞学标本进行BRAF-V600E突变检测, 探讨BRAF-V600E突变对甲状腺良恶性结节鉴别的临床意义。

## 1 对象与方法

### 1.1 对象

收集2019年1至4月在西安交通大学第一附属医院门诊及病房就诊的甲状腺结节患者180例, 共192个甲状腺结节(12个患者穿刺双侧), 其中男45例, 女135例; 年龄21~75(中位47)岁。甲状腺穿刺结节直径0.4~3.6 cm, 直径 $\leq 1$  cm 90个, 直径 $> 1$  cm 32个。穿刺实施指征: 1)实性结节直径 $\leq 1$  cm且超声有可疑恶性征象(形态不规则、纵横比 $> 1$ 、边界模糊不清、极低回声、微钙化、中央型血流); 2)实性结节直径 $> 1$  cm; 3)无严重出血性疾病、全身器质性疾病等禁忌证。术前对甲状腺结节行FNA, 将标本送至病理科进行细胞学检测。细胞学诊断结果参照Bethesda诊断分类: 无法

诊断、良性病变、非典型病变、滤泡性肿瘤、可疑恶性肿瘤及恶性肿瘤<sup>[6]</sup>。在行甲状腺穿刺前完善血常规、甲状腺功能等相关检查, 主治医师向患者或家属认真讲解穿刺过程中需要注意的事项及穿刺可能引起的并发症等。

### 1.2 方法

#### 1.2.1 设备

采用Mindray Resona 7彩色多普勒超声诊断仪, 配备L11-3U探头, 频率5.6~10.0 MHz, 机械指数设为0.07。FNA穿刺针选用日本八光细胞穿刺针, 直径23 G, 长40 mm。穿刺器材: 10 mL一次性注射器和23 G空针各2支。

#### 1.2.2 BRAF-V600E 基因检测

患者取仰卧位, 充分暴露待穿刺部位, 在甲状腺超声引导下选择最佳穿刺点, 进行进针深度的测量并完成体表定位。准备工作结束后, 进行常规消毒铺巾, 局麻采用2%利多卡因注射, 然后持注射器在彩色多普勒超声引导下进针, 穿刺进入肿块内后, 根据实际情况调整病灶的穿刺角度, 反复从不同方向抽吸3~5次, 当注射器乳头内出现吸取物后退针。将FNA穿刺样本打入细胞保存液中送细胞室, 穿刺部位进行无菌纱布覆盖, 适度压迫穿刺点10 min左右。观察患者20 min无不良反应后方允许其离开。采用扩增阻滞突变系统(amplification refractory mutation system, ARMS)方法进行BRAF基因突变检测, DNA提取试剂盒和BRAF突变检测试剂盒均使用厦门艾德有限公司产品, 定量聚合酶链反应(PCR)仪器为伯乐公司的BIO-RAD CFX-96。实验操作和结果判断在试剂盒说明书指导下进行。

#### 1.2.3 联合诊断标准

以甲状腺结节术后病理学检查结果为金标准, 如细胞学检查可疑、不能明确诊断而BRAF-V600E检测显示基因突变者明确诊断为甲状腺癌。如细胞学检查可疑、不能明确诊断而BRAF-V600E未检测出突变者判定为不能明确诊断甲状腺癌。

### 1.3 统计学处理

应用SPSS 20.0统计软件进行数据分析,以术后病理结果为金标准,计算FNA, BRAF-V600E 基因及两种方法联合使用用于甲状腺结节良恶性诊断的敏感性、特异性、阳性预测值、阴性预测值等;采用 $\chi^2$ 检验进行BRAF-V600E与患者性别、年龄、肿瘤大小、被膜外侵犯、多发病灶等临床病理特征之间的单因素分析, FNA, FNA+BRAF-V600E两种诊断方法之间采用McNemar配对 $\chi^2$ 检验进行比较,  $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 细胞学诊断及 BRAF-V600E 基因检测

在192个甲状腺结节中, 56个(12个非典型病变, 44个良性病变)采取临床观察, 10个(4个恶性肿瘤, 6个可疑恶性肿瘤)拒绝行手术治疗, 最终126个接受手术治疗。126个甲状腺结节中, 117个术后病理结果确诊为恶性(包括115个甲状腺乳头状癌, 2个甲状腺髓样癌), 其中术前FNA诊断结果分别为恶性肿瘤52个, 可疑恶性肿瘤55个, 非典型病变8个和良性病变2个; 9个术后病理结果为结节性甲状腺肿, 其中术前FNA诊断结果分别为可疑恶性肿瘤3个, 非典型病变3个, 滤泡样肿瘤2个和良性病变1个。在接受手术治疗的126个甲状腺结节中, 基因检测显示BRAF-V600E突变阳性共85个, 其FNA诊断分别为甲状腺癌42个, 无法确定性质43个, 42个BRAF-V600E突变阳性术后病理诊断结果显示均为甲状腺乳头状癌。另外41个甲状腺结节基因检测显示BRAF-V600E突变阴性(包括2个未能成功提取到DNA), 其FNA诊断分别为恶

性肿瘤10个, 良性病变3个, 无法确定性质28个; 术后病理诊断结果分别为甲状腺乳头状癌30个, 甲状腺髓样癌2个, 结节性甲状腺肿9个(表1)。

### 2.2 BRAF-V600E 基因检测诊断价值

以病理诊断结果为金标准, BRAF-V600E基因检测用于判断甲状腺良恶性结节的敏感性、特异性、阳性预测值、阴性预测值、假阳性率和假阴性率分别为72.6%, 100.0%, 100.0%, 22.0%, 0和27.4%(表2)。

### 2.3 联合诊断检测

FNA细胞学诊断与BRAF-V600E基因检测联合检验甲状腺良恶性结节的敏感性、特异性、阳性预测值、阴性预测值、假阳性率和假阴性率分别为86.3%, 100.0%, 100.0%, 36.0%, 0.0%和13.7%(表3)。McNemar配对资料 $\chi^2$ 检验结果显示: FNA, FNA+BRAF-V600E两种诊断方法差异有统计学意义( $P < 0.001$ , 表4)。

### 2.4 单因素分析

术后病理诊断结果显示: 共有甲状腺乳头状癌115例, 肿瘤最大直径0.2~1.8 cm, BRAF-V600E在甲状腺乳头状癌中突变率为73.9%(85/115)。其中, 58例侵犯被膜外的肿瘤患者BRAF-V600E突变阳性为46例(79.3%), 57例未侵犯被膜外的肿瘤患者中BRAF-V600E突变阳性仅为26例(45.6%)。单因素分析结果显示: BRAF-V600E基因突变与甲状腺被膜外侵犯相关且差异有统计学意义( $\chi^2 = 13.943$ ,  $P < 0.001$ ), 与性别、年龄、肿瘤直径和多发病灶等临床病理特征之间差异无统计学意义(表5)。

表1 甲状腺细针穿刺结节细胞学诊断及BRAF-V600E基因检测结果

Table 1 Cytological diagnosis and BRAF-V600E gene detection of thyroid fine needle puncture nodules

Bethesda分类	n	病理恶性/例		病理良性/例	
		BRAF-V600E 突变阳性	BRAF-V600E 突变阴性	BRAF-V600E 突变阳性	BRAF-V600E 突变阴性
I类(无法诊断)	0	0	0	0	0
II类(良性病变)	3	0	2	0	1
III类(非典型病变)	11	4	4	0	3
IV类(滤泡性肿瘤)	2	0	0	0	2
V类(可疑恶性肿瘤)	58	39	16	0	3
VI类(恶性肿瘤)	52	42	10	0	0
合计	126	85	32	0	9

表2 甲状腺细针穿刺结节*BRAF-V600E*基因检测结果Table 2 Detection results of *BRAF-V600E* gene in thyroid fine needle puncture nodules

<i>BRAF-V600E</i> 基因突变	病理结果 / 例		合计
	阳性	阴性	
阳性	85	0	85
阴性	32	9	41
合计	117	9	126

表3 甲状腺细针穿刺结节联合检验结果

Table 3 Fine needle puncture of thyroid nodules combined test results

联合检验	病理结果/例		合计
	阳性	阴性	
阳性	101	0	101
阴性	16	9	25
合计	117	9	126

表4 甲状腺细针穿刺结节FNA细胞学诊断、联合检验结果

Table 4 Fine needle puncture of thyroid nodules: FNA cytological diagnosis and combined test results

FNA细胞学诊断	联合检验/例		合计
	阳性	阴性	
阳性	52	0	52
阴性	43	31	74
合计	95	31	126

联合检验阳性指FNA诊断阳性或*BRAF-V600E*突变阳性；联合检验阴性指FNA诊断阴性及*BRAF-V600E*突变阴性。

Joint test positive finger FNA diagnosis positive or *BRAF-V600E* mutation positive; Joint test negative finger FNA diagnosis negative and *BRAF-V600E* mutation negative.

表5 117例甲状腺乳头状癌*BRAF-V600E*基因突变影响因素的单因素分析Table 5 117 cases of thyroid papillary carcinoma *BRAF-V600E* gene mutation factor analysis

临床病理因素	<i>n</i>	<i>BRAF-V600E</i> 基因突变/[例(%)]	$\chi^2$	<i>P</i>
性别			0.415	0.519
男	32	22 (68.8)		
女	83	62 (74.7)		
年龄/岁			0.377	0.539
<45	63	44 (69.8)		
≥45	52	39 (75.0)		

续表5

临床病理因素	n	BRAF-V600E基因突变/[例(%)]	$\chi^2$	P
肿瘤直径/cm			0.415	0.519
>1~2	32	22 (68.8)		
≤1	83	62 (74.7)		
被膜外侵犯			13.943	<0.001
是	58	46 (79.3)		
否	57	26 (45.6)		
多发病灶			0.744	0.388
是	75	58 (77.3)		
否	40	28 (70.0)		

### 3 讨论

甲状腺癌是最常见的内分泌系统恶性肿瘤之一,以甲状腺乳头状癌最为多见,占甲状腺癌的80%~90%<sup>[10]</sup>。超声引导下的细针穿刺细胞学检查因其操作简单、损伤小和准确率高等优点,目前被视为判断甲状腺结节恶性度的首选检查方法。2007年美国国家癌症研究所推出新的甲状腺细胞病理学报告系统Bethesda,2009年美国甲状腺学会在甲状腺结节诊治指南中推荐使用该报告系统,根据重新修订的2018版Bethesda系统,将细针穿刺后的病理学结果分为6类,并对每种分类提供了恶性风险判断与临床处理原则<sup>[11]</sup>。但FNA检测因其观察范围仅限于细胞学形态,有20%~30%的甲状腺结节经过FNA检测仍然不能确定性质,对于这些性质不确定性结节,指南中推荐多次进行FNA检测,但效果仍不理想。因此,寻找准确性更为可靠的分子肿瘤标志物就显得尤为重要。

对FNA检测不能明确性质的结节行分子标志物检测是近年来相关领域研究的热点。BRAF基因位于第7号染色体,编码蛋白激酶依赖性激酶,是丝裂原活化蛋白激酶(mito-gen-activated protein kinases, MAPK)通路上的重要环节,该信号通路在细胞增殖、分化和凋亡等的调节过程中起到了重要作用<sup>[12]</sup>。BRAF-V600E是甲状腺癌最常见的突变基因,与甲状腺乳头状癌(papillary thyroid cancer, PTC)的发生关系最为密切。多项研究<sup>[13-15]</sup>结果显示:BRAF-V600E基因突变在甲状腺乳头状癌中较为常见,检出率为30%~84%,在其他类型的甲状腺癌(如甲状腺滤泡癌、甲状腺髓样癌)和甲状腺良性病变中均未检测到该基因突变的发生,与本研

究结果一致。本研究结果显示:BRAF-V600E基因检测方法判断甲状腺良恶性结节的敏感性、特异性分别为72.6%和100%,与Jinih等<sup>[16-18]</sup>研究报道的BRAF-V600E基因诊断甲状腺癌具有高特异性、低敏感性的结论一致。本研究中的基因突变率高于罗贤<sup>[19]</sup>的研究,低于窦蕊等<sup>[20]</sup>的结果,可能与不同研究病例选择、基因检测方法及区域种族差异等因素有关。

本研究在FNA检测的基础上进一步结合BRAF-V600E基因检测结果,比较两者联合使用与单独使用FNA时的敏感性、特异性、阳性预测值、阴性预测值、假阳性率和假阴性率等的差异,结果表明:两者联合使用后对甲状腺恶性结节的敏感性和阴性预测值均有提高,假阴性率明显下降,FNA, FNA联合BRAF-V600E两种诊断方法的差异有统计学意义,说明联合使用在一定程度上提高了甲状腺恶性结节的检出率。本研究对115例甲状腺乳头状癌进行了单因素分析,结果显示:BRAF-V600E甲状腺被膜外侵犯相关且差异有统计学意义,与文献<sup>[21]</sup>一致。研究<sup>[22]</sup>发现:与BRAF-V600E突变阴性的患者相比,BRAF-V600E突变阳性的甲状腺乳头状癌患者,如果术前诊断为T1,术后病理确诊为T3的概率将由45.6%提高至79.3%,说明BRAF-V600E突变检测有助于该类患者的筛检。

本研究尚存在一些不足。首先,作为一项回顾性研究,其研究设计本身的局限性使研究过程存在一些偏倚;其次,研究中检测结果为良性的患者例数较少,阳性预测值等反映检测手段对阴性病例筛检能力的指标的准确性尚需加强。另外,本研究作为一项单中心研究,本研究的病例

数特别是良性病例数相对较少, 研究结果仍需要通过多中心、大样本病例进行验证。笔者下一阶段将扩大样本量, 对BRAF-V600E突变的病例预后进行随访, 进一步完善研究成果。

## 参考文献

1. 王丽荟, 陈路增, 高莹, 等. 超声引导下甲状腺结节粗针穿刺活检与细针抽吸取材满意率比较[J]. 中国超声医学杂志, 2017, 33(3): 199-202.  
WANG Lihui, CHEN Luzeng, GAO Ying, et al. Compare the adequacy between ultrasound-guided core needle biopsy and fine needle biopsy on the thyroid nodules[J]. Chinese Journal of Ultrasound in Medicine, 2017, 33(3): 199-202.
2. 姜乃勤. 超声引导下细针穿刺活检和实时弹性成像联合应用诊断可疑甲状腺结节的价值[J]. 中国医疗器械信息, 2017, 23(14): 64-65.  
JIANG Naiqin. Application value of ultrasound-guided fine needle biopsy combined with real-time elastography in diagnosis of suspected thyroid nodules[J]. China Medical Device Information, 2017, 23(14): 64-65.
3. Han PA, Kim HS, Cho S, et al. Association of BRAF V600E mutation and microrna expression with central lymph node metastases in papillary thyroid cancer: a prospective study from four endocrine surgery centers[J]. Thyroid, 2016, 26(4): 532-542.
4. 李仕亮, 孙纷纷, 邵国安, 等. 甲状腺癌中PTEN蛋白表达与BRAF-V600E突变的相关性研究[J]. 现代肿瘤医学, 2017, 25(6): 871-875.  
LI Shiliang, SUN Fenfen, SHAO Guo'an, et al. Correlation between PTEN protein expression and BRAF-V600E mutations in thyroid carcinoma[J]. Journal of Modern Oncology, 2017, 25(6): 871-875.
5. Zheng G, Zhang H, Hao S, et al. Patterns and clinical significance of cervical lymph node metastasis in papillary thyroid cancer patients with Delphian lymph node metastasis[J]. Oncotarget, 2017, 8(34): 57089-57098.
6. Haugen BR, Alexander EK, Bible KC, 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.
7. Gharib H, Papini E, Garber JR, 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.
8. 卢捷, 张晓林. 超声引导下甲状腺细针穿刺细胞学在甲状腺超声影像报告和数据库4a级结节中的应用价值[J]. 中国药物与临床, 2017, 17(5): 664-666.  
LU Jie, ZHANG Xiaolin. Application value of ultrasound-guided thyroid fine needle puncture cytology in grade 4a nodules of thyroid ultrasound image reporting and data system[J]. Chinese Remedies and Clinics, 2017, 17(5): 664-666.
9. 吴志玲, 黄琼晖, 苏松慧. 超声引导下甲状腺结节细针穿刺活检临床应用及质量控制研究[J]. 中国实用外科杂志, 2017, 10(4): 165-166.  
WU Zhiling, HUANG Qionghui, SU Songhui. Clinical application and quality control of ultrasound-guided fine needle biopsy of thyroid nodules[J]. Chinese Journal of Practical Surgery, 2017, 10(4): 165-166.
10. Lim H, Devesa SS, Sosa JA, et al. Trends in thyroid cancer incidence and mortality in the United States, 1974-2013[J]. JAMA, 2017, 317(13): 1338-1348.
11. 张晓芳, 刘志艳. 2018版甲状腺细针穿刺活检细胞病理学Bethesda报告系统解读[J]. 中华病理学杂志, 2018, 47(9): 729-732.  
ZHANG Xiaofang, LIU Zhiyan. The interpretation of the Bethesda system for reporting thyroid cytopathology in 2018[J]. Chinese Journal of Pathology, 2018, 47(9): 729-732.
12. 朱子鹏, 张爱龙, 肖雪明, 等. 甲状腺乳头状微小结节中鼠类肉瘤滤过性毒菌致癌同源体B1基因V600E位点突变及半乳糖凝集素-3、间皮表面微绒毛抗原、细胞角蛋白19表达特征研究[J]. 中华实验外科杂志, 2017, 34(12): 2209-2212.  
ZHU Zipeng, ZHANG Ailong, XIAO Xueming, et al. V-rf murine sarcoma viral oncogene homolog B1 V600E mutation and the expression of galectin-3, cytokeratin 19, MK in papillary thyroid microcarcinoma[J]. Chinese Journal of Experimental Surgery, 2017, 34(12): 2209-2212.
13. Li Q, Yuan J, Wang Y, et al. Association between the BRAF-V600E mutation and ultrasound features of the thyroid in thyroid papillary carcinoma[J]. Oncol Lett, 2017, 14(2): 1439-1444.
14. Jin L, Chen E, Dong S, et al. BRAF and TERT promoter mutations in the aggressiveness of papillary thyroid carcinoma: a study of 653 patients[J]. Oncotarget, 2016, 7(14): 18346-18355.
15. Melo M, Gaspar da Rocha A, Batista R, et al. TERT, BRAF, and NRAS in primary thyroid cancer and metastatic disease[J]. J Clin Endocrinol Metab, 2017, 102(6): 1898-1907.
16. Jinih M, Foley N, Osho O, et al. BRAF-V600E mutation as a predictor of thyroid malignancy in indeterminate nodules: a systematic review and Meta-analysis[J]. Eur J Surg Oncol, 2017, 43(7): 1219-1227.
17. Nikiforov YE. Role of molecular markers in thyroid nodule management: then and now[J]. Endocr Pract, 2017, 23(8): 979-988.

18. 王超君, 秦勇, 程颢, 等. 超声造影联合BRAF-V600E基因在甲状腺细针穿刺意义不明确类型结节中的应用[J]. 中华超声影像学杂志, 2019, 28(1): 49-54.  
WANG Chaojun, QIN Yong, CHENG Hao, et al. Diagnostic value of contrast-enhanced ultrasound combined with BRAF-V600E mutation for cytologically indeterminate thyroid nodules[J]. Chinese Journal of Ultrasonography, 2019, 28(1): 49-54.
19. 罗贤. BRAF~V600E基因突变对甲状腺结节良恶性鉴别的临床意义[D]. 南昌: 南昌大学, 2018.  
LUO Xian. The clinical significance of BRAF (V600E) gene mutation in the differentiation of benign and malignant thyroid nodules[D]. Nanchang: Nanchang University, 2018.
20. 窦蕊, 张丽丽, 史完全, 等. 甲状腺乳头状癌不同组织学亚型 BRAF突变与超声特征的相关性研究[J]. 中华超声影像学杂志, 2019, 28(2): 132-136.  
DOU Rui, ZHANG Lili, SHI Xianquan, et al. Correlation of papillary thyroid carcinoma different subtypes BRAF mutation and ultrasonic characteristics[J]. Chinese Journal of Ultrasonography, 2019, 28(2): 132-136.
21. 罗志京, 薛恩生, 俞丽云, 等. 超声引导下细针穿刺细胞学检查联合BRAF V600E基因检测对甲状腺良恶性结节的诊断价值[J]. 中华超声影像学杂志, 2018, 27(6): 500-504.  
LUO Zhijing, XUE Ensheng, YU Liyun, et al. The value of ultrasound-guided fine needle aspiration combined with detection of BRAF-V600E in diagnosis of benign and malignant thyroid nodules[J]. Chinese Journal of Ultrasonography, 2018, 27(6): 500-504.
22. Rossi M, Buratto M, Tagliati F, et al. Relevance of BRAF mutation testing versus RAS point mutations and RET/PTC rearrangements evaluation in the diagnosis of thyroid cancer[J]. Thyroid, 2015, 25(2): 221-228.

**本文引用:** 李晓锋, 刘希, 汪园园, 隋艳霞, 张冠军. BRAF-V600E 突变检测在B超引导下甲状腺细针穿刺标本中的应用及意义[J]. 临床与病理杂志, 2020, 40(2): 381-387. doi: 10.3978/j.issn.2095-6959.2020.02.020

**Cite this article as:** LI Xiaofeng, LIU Xi, WANG Yuanyuan, SUI Yanxia, ZHANG Guanjun. Application and significance of the BRAF-V600E mutation in fine-needle aspirations of thyroid nodules[J]. Journal of Clinical and Pathological Research, 2020, 40(2): 381-387. doi: 10.3978/j.issn.2095-6959.2020.02.020