

细针穿刺活检联合 BRAF^{V600E} 基因检测 误诊为甲状腺乳头状癌一例

· 病例报告 ·

罗福星, 吴帆

基金项目: 国家自然科学基金项目(编号:81974442); 广东省自然科学基金项目(编号:2020A1515010799)

作者单位: 550025 贵阳, 贵州医科大学(罗福星, 吴帆); 510220 广东, 广州市红十字会医院肝胆甲状腺外科(吴帆)

作者简介: 罗福星, 在读硕士研究生, 研究方向: 肝胆甲状腺肿瘤的诊治。E-mail: 1553110127@qq.com

通信作者: 吴帆, 医学博士, 主任医师, 博士研究生导师, 研究方向: 肝胆甲状腺外科及肝癌的诊治。E-mail: wufan7911@163.com

[关键词] 甲状腺乳头状癌; 细针穿刺活检; BRAF^{V600E} 基因检测; 误诊

[中图分类号] R 736.1 [文章编号] 1674-3806(2023)09-0969-02

doi:10.3969/j.issn.1674-3806.2023.09.18

1 病例介绍

患者,女,29岁,因“发现右侧甲状腺结节1年余”于2022年1月3日至广州市红十字会医院就诊。患者于2021年12月在外院B超检查提示:(1)甲状腺右侧叶上极实性结节(大小约4 mm×4 mm),高度恶性风险,美国放射学会影像报告和数据系统(Thyroid Imaging Reporting and Data System, TI-RADS)评分6分,分类5类;(2)双侧颈部VI区淋巴结,考虑为反应性淋巴结;(3)甲状腺左侧叶及峡部未见明确占位性病变。于外院行右侧甲状腺细针穿刺活检(fine-needle aspiration, FNA),病理结果(见图1):甲状腺乳头状癌,TBS-VI类。至广州市红十字会医院就诊,入院时无多食、易怒,无吞咽、呼吸不畅,无疼痛、发热等不适症状。查体:颈部对称,气管居中。双侧甲状腺未触及明显肿物,质软,边界清楚,表面光滑,随吞咽活动,无压痛,无血管杂音,双侧颈部未触及淋巴结肿大。实验室检查:T₃ 1.66 nmol/L(参考范围1.30~3.10 nmol/L),T₄ 110 nmol/L(参考范围66.00~181.00 nmol/L),TSH 1.97 mIU/L(参考范围0.27~4.20 mIU/L),A-TSHR 1.79 IU/L(参考范围0~1.58 IU/L),Anti-TG 166.90 kIU/L(参考范围0~115.00 kIU/L),Anti-TPO >600.00 kIU/L(参考范围0~34.00 kIU/L)。根据术前检查及穿刺病理结果诊断为右侧甲状腺乳头状癌,遂行右侧甲状腺全切除术+峡部切除+右侧喉返神经探查+右侧中央组淋巴结清扫术。术程顺利,术后无明显并发症。术后病理结果:结节性甲状腺肿伴慢性淋巴细胞性甲状腺炎。送检淋巴结16枚,呈反应性增生,未见肿瘤。免疫组化:TPO(滤泡上皮+),CK19(滤泡上

皮-),Ki-67(<1%+),P53(强弱不等+)。将术前穿刺活检涂片送往外院会诊,意见如下:右侧甲状腺结节细针穿刺涂片及细胞切片见少量滤泡上皮细胞增生,核稍增大拉长,排列较拥挤重叠,核膜不规则,需鉴别良性增生的滤泡结节与甲状腺癌,建议作免疫组化及分子检测协助诊断。免疫组化:TPO(-),CK(19+),CD56(大部分-),MC(部分+),Galectin-3(+). BRAF^{V600E} 突变检测为阳性。术后病理结果(见图2)。右侧甲状腺结节细针穿刺结合形态,免疫组化及分子检测结果,考虑为具有甲状腺乳头状核特征的细胞病变,为良性病变。

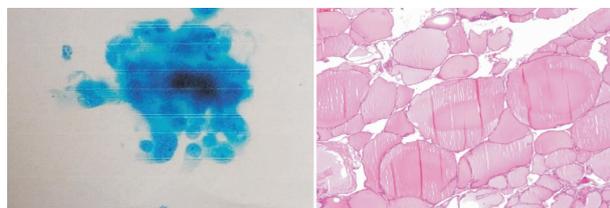


图1 细针穿刺病理学检查所见

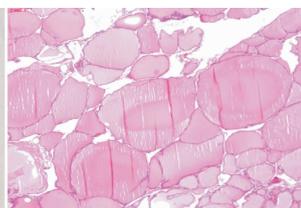


图2 术后病理学检查所见(HE×100)

2 讨论

2.1 FNA作为进一步确定甲状腺结节良恶性的诊断方法,诊断灵敏度达65%~99%,特异度达72%~100%^[1]。本病例术前行FNA病理结果为甲状腺乳头状癌,TBS-VI类。术前超声TI-RADS分类为5类,恶性概率高达85%~100%^[2]。术前超声、FNA以及术后回顾性基因检测均考虑甲状腺乳头状癌,但术后病理证实为良性病变。这种情况较为少见。Chen等^[3]通过对4600例患者的FNA联合BRAF^{V600E}检测的结果分析得出,两者联合诊断甲状腺乳头状癌的灵敏度

为 96.62%, 特异度为 80.03%。笔者基于术后病理结果为诊断金标准, 查阅相关文献后试述本病例 FNA 联合 BRAF^{V600E} 基因检测结果为假阳性的原因。

2.2 FNA 联合 BRAF^{V600E} 基因检测结果与术后病理不一致的原因如下:(1) 甲状腺结节太小。方达等^[4] 研究发现, 甲状腺结节最大径 < 5 mm 时, 超声引导下 FNA 特异度仅为 33.3%。Dong 等^[5] 在 1 745 个甲状腺结节中分析结节大小与超声特征对 FNA 诊断能力的影响, 认为最大径 ≤ 5 mm、边缘模糊的结节更容易出现 FNA 的假阳性诊断结果, 可能是因结节较小, FNA 过程中已将全部恶性细胞取出导致手术病理标本中无恶性细胞残留, 或手术病理标本难以切片至病灶位置进行观察。本例病理甲状腺结节最大径仅 4 mm (< 5 mm), 不排除上述可能。(2) 病变为良性病变, 由于判读错误导致假阳性。Zhu 等^[6] 研究认为, 甲状腺 FNA 判读错误(假阳性)可能是因为某些良性病变的组织细胞学病理具有恶性肿瘤的特征, 如呈腺瘤样增生、甲状腺炎和囊性病变。有研究发现, 囊壁细胞可能出现染色质淡染和核沟, 部分滤泡上皮细胞出现核内包涵体、核拥挤和核分裂等提示恶性的核特征, 而桥本甲状腺炎可能出现核增大、染色质淡染, 甚至出现核膜不规则、核沟及核内包涵体等^[1,7,9]。腺瘤样增生结节可出现核沟、染色质淡染、细胞核拥挤重叠等特征, 部分甲状腺良性结节可能出现乳头状增生, 与乳头状癌的表现类似, 从而导致细胞学判读错误^[8-11]。本例患者为桥本甲状腺炎, 病理表现为核稍增大拉长, 排列较拥挤重叠, 核膜不规则, 易误诊为甲状腺乳头状癌。

2.3 BRAF^{V600E} 基因突变被认为是甲状腺乳头状癌的特异性分子标志物, 且有较高的阳性预测价值(特异度达 95.5% ~ 100%)^[12-13], 但在某些病理学检查证实为良性的结节中也可检测到 BRAF^{V600E} 基因突变阳性。Zhang 等^[13] 的研究发现, 在 36 个 BRAF^{V600E} 基因突变阳性的甲状腺结节样本中, 经病理证实恶性结节 31 个, 良性结节 5 个。因此, 在良性病变的甲状腺结节中亦可出现 BRAF^{V600E} 基因突变阳性。

2.4 FNA 联合 BRAF^{V600E} 基因检测判读甲状腺结节良性的方式应用越来越广泛。《甲状腺癌诊疗指南(2022 年版)》^[2] 中指出, 经 FNA 仍不能确定良恶性的甲状腺结节, 可对穿刺标本进行分子标志物检测。检测术前穿刺标本的 BRAF^{V600E} 突变情况, 有助于甲状腺乳头状癌的诊断和临床预后预测。本病例中, FNA 与 BRAF^{V600E} 突变检测均指向甲状腺乳头状

癌, 术后病理却证实为良性病变。故笔者认为 FNA 与 BRAF^{V600E} 基因检测的联合运用虽有助于甲状腺结节的良恶性判断, 但并不是绝对的, 仍然存在一定的假阳性率, 特别是对于甲状腺结节最大径 < 5 mm 且合并有桥本甲状腺炎等其他甲状腺良性病变的患者。

参考文献

- [1] Rossi ED, Adeniran AJ, Faquin WC. Pitfalls in thyroid cytopathology [J]. Surg Pathol Clin, 2019, 12(4): 865 - 881.
- [2] 中华人民共和国国家卫生健康委员会医政医管局. 甲状腺癌诊疗指南(2022 年版) [J]. 中国实用外科杂志, 2022, 42(12): 1343 - 1357, 1363.
- [3] Chen H, Song A, Wang Y, et al. BRAF^{V600E} mutation test on fine-needle aspiration specimens of thyroid nodules: clinical correlations for 4600 patients [J]. Cancer Med, 2022, 11(1): 40 - 49.
- [4] 方达, 马雯婷, 徐露, 等. 超声引导下细针穿刺在不同大小甲状腺结节中的鉴别诊断 [J]. 南京医科大学学报(自然科学版), 2018, 38(12): 1806 - 1809.
- [5] Dong Y, Mao M, Zhan W, et al. Size and ultrasound features affecting results of ultrasound-guided fine-needle aspiration of thyroid nodules [J]. J Ultrasound Med, 2018, 37(6): 1367 - 1377.
- [6] Zhu Y, Song Y, Xu G, et al. Causes of misdiagnoses by thyroid fine-needle aspiration cytology (FNAC): our experience and a systematic review [J]. Diagn Pathol, 2020, 15(1): 1.
- [7] Malheiros DC, Canberk S, Poller DN, et al. Thyroid FNAC: causes of false-positive results [J]. Cytopathology, 2018, 29(5): 407 - 417.
- [8] 郑博文, 李海凤, 吴涛, 等. 甲状腺结节细针穿刺活检假阳性诊断的细胞学及超声特征分析 [J]. 中华超声影像学杂志, 2021, 30(12): 1058 - 1063.
- [9] Faquin WC, Cibas ES, Renshaw AA. "Atypical" cells in fine-needle aspiration biopsy specimens of benign thyroid cysts [J]. Cancer, 2005, 105(2): 71 - 79.
- [10] Baloch ZW, LiVolsi VA. Current role and value of fine-needle aspiration in nodular goiter [J]. Best Pract Res Clin Endocrinol Metab, 2014, 28(4): 531 - 544.
- [11] Baloch ZW, LiVolsi VA. Cytologic and architectural mimics of papillary thyroid carcinoma. Diagnostic challenges in fine-needle aspiration and surgical pathology specimens [J]. Am J Clin Pathol, 2006, 125 Suppl: S135 - S144.
- [12] Koh J, Choi JR, Han KH, et al. Proper indication of BRAF^{V600E} mutation testing in fine-needle aspirates of thyroid nodules [J]. PLoS One, 2013, 8(5): e64505.
- [13] Zhang YZ, Xu T, Cui D, et al. Value of TIRADS, BSRTC and FNA-BRAF^{V600E} mutation analysis in differentiating high-risk thyroid nodules [J]. Sci Rep, 2015, 5: 16927.

[收稿日期 2023-02-28][本文编辑 韦颖]

本文引用格式

罗福星, 吴帆. 细针穿刺活检联合 BRAF^{V600E} 基因检测误诊为甲状腺乳头状癌一例 [J]. 中国临床新医学, 2023, 16(9): 969 - 970.