

桥本氏甲状腺炎背景对甲状腺结节超声引导下细针穿刺细胞学检查诊断效能的影响

蔡云丹 李雁鸣 唐秀雯 郑元义

摘要 **目的** 探讨桥本氏甲状腺炎(HT)背景对甲状腺结节超声引导下细针穿刺细胞学检查(US-FNAC)诊断效能的影响。**方法** 回顾性分析于我院行US-FNAC及外科切除手术的1159例甲状腺结节患者(共1383个结节)的病历资料,根据是否合并HT分为HT+组456个结节和HT-组927个结节,比较两组二维超声表现、淋巴结转移情况,以及恶性组结节 BRAF V600E 突变情况。以手术病理结果为金标准,计算并比较US-FNAC鉴别两组结节良恶性的诊断效能。**结果** 手术病理结果显示,HT-组良性结节31个,恶性结节425个,恶性率为93.2%;HT+组良性结节57个,恶性结节862个,恶性潜能未定结节8个,恶性率为93.0%,两组结节恶性率比较差异无统计学意义。两组结节边界、纵横比、血流情况比较,差异均有统计学意义(均 $P<0.05$);回声、大小、形态、钙化情况比较,差异均无统计学意义。HT+组、HT-组恶性结节淋巴结转移率分别为40.9%、40.1%,两组比较差异无统计学意义。恶性结节中共705个结节进行BRAF V600E基因检测,其中HT+组结节BRAF V600E突变率(74.9%)低于HT-组(90.5%),差异有统计学意义($P<0.001$)。US-FNAC鉴别HT+组结节良恶性的灵敏度、阴性预测值、准确率(96.0%、40.7%、94.3%)均低于HT-组(98.8%、73.0%、97.1%),假阴性率(4.0%)高于HT-组(1.2%),差异均有统计学意义(均 $P<0.05$)。进一步分析显示,US-FNAC鉴别HT+组最大径 ≤ 10 mm结节良恶性的灵敏度、阳性预测值、准确率(96.2%、97.5%、94.0%)均低于HT-组(98.8%、99.3%、98.2%),假阴性率(3.8%)高于HT-组(1.2%),差异均有统计学意义(均 $P<0.05$);US-FNAC鉴别两组最大径 > 10 mm结节良恶性的诊断效能比较差异均无统计学意义。**结论** 当甲状腺结节最大径 ≤ 10 mm时,HT背景会降低US-FNAC的诊断效能。

关键词 超声引导;细针穿刺细胞学检查;桥本氏甲状腺炎;结节,甲状腺;BRAF基因

[中图分类号]R445.1;R736.1

[文献标识码]A

Influence of Hashimoto's thyroiditis on the diagnostic efficacy of ultrasound-guided fine-needle aspiration cytology for thyroid nodules

CAI Yundan, LI Yanming, TANG Xiuwen, ZHENG Yuanyi

Department of Ultrasound, Shanghai Sixth People's Hospital Affiliated to Shanghai Jiao Tong University School of Medicine, Shanghai 200233, China

ABSTRACT Objective To investigate the influence of Hashimoto's thyroiditis (HT) on the diagnostic efficacy of ultrasound-guided fine-needle aspiration cytology (US-FNAC) for thyroid nodules. **Methods** The medical records of 1159 patients (a total of 1383 nodules) with thyroid nodules who underwent US-FNAC and surgical resection in our hospital were analyzed. According to the presence of HT, the nodules were divided into HT+ group (456 nodules) and HT- group (927 nodules). The two-dimensional ultrasound findings, lymph node metastasis and BRAF V600E mutation were compared between the two groups. The diagnostic efficacy of US-FNAC for both groups was compared using surgical pathology as the gold standard. **Results** The surgical pathological results showed that there were 31 benign nodules and 425 malignant nodules in HT- group, the malignant rate was 93.2%. In HT+ group, there were 57 benign nodules and 862 malignant nodules, 8 nodules with uncertain malignant potential, and the malignant rate was 93.0%. There was no statistical significance in the malignant rate between the two groups. There were significant differences in nodule boundary, aspect ratio and blood flow between the two groups (all $P<0.05$). There were no significant differences in echo, size, shape and calcification. The lymph node metastasis rates of malignant nodules in HT+ group and HT- group were 40.9% and 40.1%, respectively, and there was no significant difference between the two

groups. A total of 705 malignant nodules were tested for BRAF V600E gene. The mutation rate of BRAF V600E in HT+ group was 74.9%, which was significantly lower than that in HT- group (90.5%), and the difference was statistically significant ($P < 0.001$). The sensitivity, negative predictive value and accuracy of US-FNAC in HT+ group nodules (96.0%, 40.7%, 94.3%) were lower than those in HT- group nodules (98.8%, 73.0%, 97.1%), and the false-negative rate (4.0%) was higher than that in HT- group (1.2%), with statistically significant differences (all $P < 0.05$). Further analysis showed that for nodules with a maximum diameter ≤ 10 mm, the sensitivity, positive predictive value and accuracy of US-FNAC in HT+ group (96.2%, 97.5%, 94.0%) were all lower than those in HT- group (98.8%, 99.3%, 98.2%), and the false-negative rate was higher than that in HT- group (3.8% vs. 1.2%), with statistically significant differences (all $P < 0.05$). For nodules with a maximum diameter > 10 mm, there were no statistically significant differences between the two groups. **Conclusion** When the maximum diameter of thyroid nodules is ≤ 10 mm, the HT can reduce the diagnostic efficacy of US-FNAC.

KEY WORDS Ultrasound-guided; Fine-needle aspiration cytology; Hashimoto's thyroiditis; Nodules, thyroid; BRAF gene

甲状腺结节临床常见, 由于其恶性率逐年增高^[1-2], 准确鉴别其良恶性受到了临床越来越多的关注。目前甲状腺结节的术前诊断主要采用超声引导下细针穿刺细胞学检查 (ultrasound-guided fine-needle aspiration cytology, US-FNAC), 且是否进行手术及手术方式也基于 US-FNAC 结果。桥本氏甲状腺炎 (Hashimoto's thyroiditis, HT) 是一种甲状腺自身免疫性疾病, 约 1/3 的甲状腺乳头状癌患者合并 HT^[3]。目前临床常用的评估甲状腺结节是否需行细针穿刺活检的依据为 2015 年美国甲状腺协会及 2017 年美国放射学会发布的相关指南^[4-5]。2018 年中国医师协会发布了《超声引导下甲状腺结节细针穿刺活检专家共识及操作指南》^[6], 与前两者相比, 该指南认为符合条件的最大径 ≤ 10 mm 的微小结节也需行细针穿刺活检。由于 US-FNAC 诊断准确率受较多因素影响^[7], 目前 HT 对 US-FNAC 诊断效能是否存在影响尚无定论^[8-9]。基于此, 本研究探讨了 HT 背景对甲状腺结节 US-FNAC 诊断效能的影响。

资料与方法

一、研究对象

选取 2020 年 3 月至 2022 年 2 月于我院行 US-FNAC 及外科切除手术的甲状腺结节患者 1159 例 (共 1383 个结节), 其中男 320 例, 女 839 例, 年龄 14~80 岁, 平均 (42.6 \pm 12.9) 岁。纳入标准: ①均行二维超声检查并提示恶性可能; ②接受 US-FNAC 的适应证基本符合《超声引导下甲状腺结节细针穿刺活检专家共识及操作指南》^[6]; ③临床资料完整, 均经手术病理检查证实。排除标准: ①有甲状腺结节穿刺消融治疗史; ②二维超声检查前已行穿刺检查; ③影像资料不全者。本研究遵守《赫尔辛基宣言》, 经我院医学伦理委员会批准, 为回顾性研究免除知

情同意。

二、仪器与方法

1. 二维超声检查及 US-FNAC: 使用百胜 MyLab Twice 彩色多普勒超声诊断仪, LA523 线阵探头, 频率 4~13 MHz。患者取仰卧位, 颈部轻度过伸, 充分暴露颈部, 由 2 名具有 10 年以上工作经验的超声医师进行二维超声检查, 观察结节的回声、大小、形态、边界、纵横比、有无钙化和血流情况, 根据指南^[6]提出的甲状腺结节恶性可能超声诊断标准进行评估, 若意见不一则由第 3 名超声医师重新评估并经协商达成一致。然后进行 US-FNAC, 常规消毒铺巾, 采用 10 ml 注射器带 7 号针头, 于超声实时监测下负压进针, 调节进针角度和深度, 直至针尖到达目标结节后行负压抽吸, 重复以上操作 2~4 次。常规涂片、HE 染色, 由 1 名具有 10 年以上工作经验的病理医师进行病理分类。

2. 诊断标准及分组。甲状腺结节恶性可能的超声诊断标准^[6]: ①实性低回声或囊实性结节中的实性成分为低回声; ②具有边缘不规则、微钙化、纵横比 > 1 、边缘钙化中断、甲状腺被膜侵犯及伴有颈部淋巴结转移中的 1 项或多项超声图像特征。US-FNAC 病理结果根据 Bethesda 报告系统分为 6 类: ① I 类, 标本无法诊断或标本不满意; ② II 类, 良性病变; ③ III 类, 意义不明的细胞非典型病变或意义不明的滤泡性病变; ④ IV 类, 滤泡性肿瘤或可疑滤泡性肿瘤; ⑤ V 类, 可疑恶性肿瘤; ⑥ VI 类, 恶性肿瘤。HT 诊断标准^[10]: 手术病理或实验室检查提示甲状腺球蛋白抗体及甲状腺过氧化物酶抗体阳性。根据是否合并 HT, 本研究将纳入结节分为 HT+ 组 (合并 HT 结节 456 个) 和 HT- 组 (未合并 HT 结节 927 个)。

3. BRAF V600E 基因检测和病理检查: US-FNAC 标本采用荧光定量聚合酶链反应检测后行基因突变

检测,使用厦门艾德生物医药科技股份有限公司生产的人类BRAF基因V600E突变检测试剂盒,根据扩增曲线及Ct值判定其是否发生基因突变^[11]。取材手术切除组织中剥离出的淋巴结,经石蜡切片制备及HE染色,镜下分析是否发生淋巴结转移^[12]。

三、统计学处理

应用SPSS 26.0统计软件,连续变量均行正态性检验,正态分布者以 $\bar{x}\pm s$ 表示,组间比较采用独立样本t检验;非正态分布者以 $M(Q_1, Q_3)$ 表示,组间比较采用方差分析。计数资料以频数或率表示,组间比较采用 χ^2 检验。以手术病理结果为金标准,计算并比较US-FNAC鉴别两组结节良恶性的灵敏度、特异度、阳性预测值、阴性预测值、准确率、假阴性率和假阳性率。 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

结 果

1383个结节二维超声检查均提示存在恶性征象,均依照指南行US-FNAC后采取手术治疗。手术病理结果显示,HT+组良性结节31个,恶性425个,恶性率为93.2%;HT-组结节良性57个,恶性862个,恶性潜

能未定8个,恶性率为93.0%,两组结节恶性率比较差异无统计学意义。

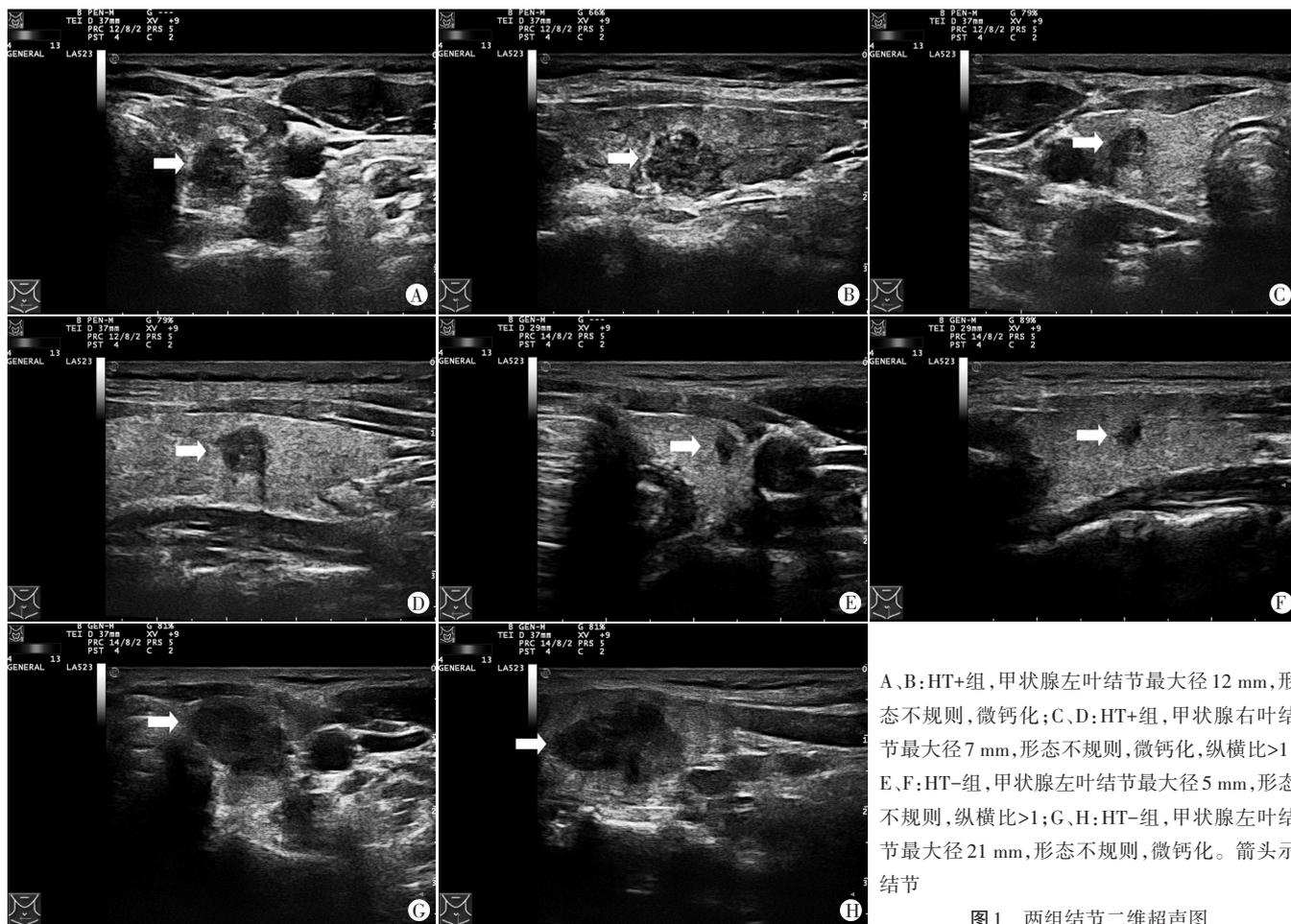
一、两组二维超声表现比较

与HT-组比较,HT+组结节边界欠清晰/不清晰者占比更高(80.8% vs. 85.5%),纵横比 >1 、有血流信号者占比更低(36.5% vs. 29.2%、84.9% vs. 76.1%),差异均有统计学意义(均 $P<0.05$);两组结节回声、大小、形态和有无钙化占比比较,差异均无统计学意义。见图1和表1。

二、两组US-FNAC诊断结果及效能比较

两组甲状腺结节的Bethesda分类结果见表2。1383个结节中,Bethesda I类22个(1.6%),II类66个(4.8%),III类46个(3.3%),IV类13个(0.9%),V类227个(16.4%),VI类1009个(73.0%)。

由于I类结节采样标本量不满意或制片不良,需行细针穿刺活检;III、IV类结节考虑为滤泡性病变,可以观察,也可以考虑手术切除病变并明确诊断,故本研究仅对诊断较为明确的II、V、VI类结节(共1297个结节,排除手术病理提示恶性潜能未定的5个结节)进行分析,其中II类结节判为良性,V、VI类结节判为恶



A、B:HT+组,甲状腺左叶结节最大径12 mm,形态不规则,微钙化;C、D:HT+组,甲状腺右叶结节最大径7 mm,形态不规则,微钙化,纵横比 >1 ;E、F:HT-组,甲状腺左叶结节最大径5 mm,形态不规则,纵横比 >1 ;G、H:HT-组,甲状腺左叶结节最大径21 mm,形态不规则,微钙化。箭头示结节

图1 两组结节二维超声图

表1 两组二维超声表现比较

组别	回声		最大径		形态		边界		纵横比		血流信号		钙化	
	等/高/混合	低/极低	≤10 mm	>10 mm	规则/尚规则	欠规则/不规则	清晰/尚清晰	欠清晰/不清晰	>1	≤1	有	无	有	无
HT+组(456)	22	434	328	128	40	416	66	390	133	323	347	109	296	160
HT-组(927)	41	886	650	277	91	836	178	749	338	589	787	140	592	335
χ ² 值	0.113		0.484		0.389		4.702		7.243		16.037		0.147	
P值	0.736		0.487		0.533		0.030		0.007		<0.001		0.702	

表2 两组 Bethesda 分类结果

组别	I类	II类	III类	IV类	V类	VI类
HT+组						
良性(31)	1	11	11	0	5	3
恶性(425)	6	16	12	3	77	311
HT-组						
良性(57)	8	27	6	3	10	3
恶性(862)	6	10	16	6	134	690
恶性未定(8)	1	2	1	1	1	2

性。结果显示,US-FNAC鉴别甲状腺结节良恶性的总体灵敏度、特异度、阳性预测值、阴性预测值、准确率、假阴性率和假阳性率分别为 97.9%、62.3%、98.1%、59.4%、96.2%、2.1% 和 37.7%。其中 US-FNAC 鉴别

HT+组结节良恶性的灵敏度、阴性预测值、准确率均低于 HT-组,假阴性率高于 HT-组,差异均有统计学意义(均 $P<0.05$);两组特异度、阳性预测值、假阳性率比较,差异均无统计学意义。见表3。

进一步依据结节大小分为最大径≤10 mm 结节(921个)和最大径>10 mm 结节(376个)。US-FNAC鉴别 HT+组最大径≤10 mm 结节良恶性的灵敏度、阳性预测值、准确率均低于 HT-组,假阴性率高于 HT-组,差异均有统计学意义(均 $P<0.05$);两组特异度、阴性预测值、假阳性率比较,差异均无统计学意义。US-FNAC鉴别两组最大径>10 mm 结节良恶性的诊断效能比较,差异均无统计学意义。见表4。

表3 US-FNAC鉴别两组结节良恶性的诊断效能比较

组别	灵敏度	特异度	阳性预测值	阴性预测值	准确率	假阴性率	假阳性率
HT+组	96.0	57.9	98.0	40.7	94.3	4.0	42.1
HT-组	98.8	64.3	98.2	73.0	97.1	1.2	35.7
χ ² 值	10.093	0.227	0.079	6.723	6.249	10.093	0.227
P值	0.002	0.633	0.782	0.010	0.013	0.002	0.633

表4 US-FNAC鉴别不同大小结节良恶性的诊断效能比较

结节大小	灵敏度	特异度	阳性预测值	阴性预测值	准确率	假阴性率	假阳性率
最大径≤10 mm 结节							
HT+组	96.2	46.2	97.5	35.3	94.0	3.8	53.8
HT-组	98.8*	77.8	99.3*	66.7	98.2*	1.2*	22.2
最大径>10 mm 结节							
HT+组	95.7	83.3	99.1	50.0	95.0	4.3	16.7
HT-组	98.7	54.2	95.4	81.3	94.5	1.3	45.8

与HT+组比较,* $P<0.05$

三、两组恶性结节淋巴结转移及 BRAF V600E 基因突变情况比较

本研究术前超声提示淋巴结转移患者术中可疑区域淋巴结+VI区淋巴结清扫,未提示淋巴结转移患者则常规行VI区淋巴结清扫。手术病理结果显示,HT+组、HT-组淋巴结转移率分别为 40.9%(174/425)、40.1%(346/862),差异无统计学意义。恶性结节中共 705 个结节进行 BRAF V600E 基因检测,其中 HT+组 BRAF V600E 突变率为 74.9%(167/223),明显低于

HT-组(90.5%,436/482),差异有统计学意义($P<0.001$)。见表5。

表5 两组恶性结节淋巴结转移及 BRAF V600E 突变情况比较

组别	淋巴结转移		BRAF V600E	
	是	否	突变	野生
HT+组	174	251	167	56
HT-组	346	516	436	46
χ ² 值	0.076		29.862	
P值	0.783		<0.001	

讨 论

甲状腺结节临床常见,其发病率逐年上升^[13]。US-FNAC是目前术前诊断甲状腺结节良恶性的主要手段,但导致其结果不确定性的因素较多,其中HT因其超声表现及病理结果的复杂性被认为可能是影响US-FNAC结果的因素之一。本研究旨在探讨HT背景对甲状腺结节US-FNAC诊断效能的影响。

本研究结果显示,HT+组与HT-组结节的恶性率比较(93.2% vs. 93.0%)差异无统计学意义,表明合并HT的甲状腺结节恶性率并未升高,与既往文献^[8]报道相符,提示HT并不会使患者罹患恶性肿瘤的风险增加。由于合并HT的甲状腺结节与单纯甲状腺结节的声像图表现存在交叉,应用二维超声难以准确鉴别。本研究结果显示,与HT-组比较,HT+组结节边界欠清晰/不清晰者占比更高,纵横比>1、有血流信号者占比更低,差异均有统计学意义(均 $P<0.05$)。分析HT+组结节边界与周围组织分界不清的原因可能为合并HT导致甲状腺内淋巴细胞浸润并伴有不同程度的纤维组织增生。纵横比>1是常见的甲状腺结节恶性征象之一^[9],而本研究中合并HT的甲状腺结节纵横比>1占比为29.2%,低于单纯甲状腺结节(36.5%),推测合并HT对甲状腺结节生长方向可能有一定影响。

US-FNAC在评估甲状腺结节的性质方面具有决定性的作用,研究^[8]表明甲状腺结节合并HT会影响US-FNAC的诊断结果,但另有文献^[14]报道甲状腺结节合并HT不会导致US-FNAC的诊断准确率下降。本研究结果显示,US-FNAC鉴别HT+组结节良恶性的灵敏度、阴性预测值、准确率均低于HT-组,假阴性率高于HT-组,差异均有统计学意义(均 $P<0.05$)。提示甲状腺结节合并HT会降低US-FNAC的诊断效能,同时假阴性率升高。分析其原因为HT类型及声像图具有多样性,具体为:①淋巴细胞浸润型结节的超声表现为回声弥漫性减低,而结节回声是判断其性质的重要指标,HT的低回声区可能会干扰对结节范围的判定,从而影响US-FNAC结果;②结缔组织增生型结节的超声表现为甲状腺呈结节样改变,可能对US-FNAC时准确识别和抽吸目标结节造成不良影响,并导致假阴性率升高。此外,HT病理学特征中的Hürthle细胞和滤泡性病变也会影响细胞学诊断结果^[15-16],且HT背景下甲状腺血流较丰富,反复抽吸会增加出血风险,混合进样本的血细胞也是导致细胞学诊断结果不准确的原因之一。

美国甲状腺协会和美国放射学会相关指南^[4-5]均建议进行US-FNAC的甲状腺结节最大径至少>10 mm,然而随着高分辨率超声仪器的应用,最大径≤10 mm的甲状腺结节检出率明显升高,常规超声表现为恶性征象的微小结节治疗率显著增加。尽管甲状腺恶性结节生长缓慢,但具有侵袭性的甲状腺微小癌若延迟诊断亦可能导致患者预后不良,且甲状腺微小癌淋巴结转移率较高,故本研究根据2018版中国医师协会相关指南^[6]纳入了符合条件的最大径≤10 mm的甲状腺结节。本研究中US-FNAC鉴别HT+组和HT-组结节良恶性的假阴性率分别为4.0%、1.2%,回顾分析发现26个假阴性结节中有16个合并HT,其中15个术后病理提示为甲状腺微小乳头状癌。既往文献^[17]报道US-FNAC的诊断效能与甲状腺结节大小有关,尤其当结节偏大或偏小时假阴性率较高^[7],但Kizilgul等^[18]研究结果显示US-FNAC鉴别最大径≥4 cm和最大径<4 cm结节良恶性的假阴性率分别为5.2%、5.9%,差异无统计学意义。本研究按照结节大小分类进一步分析,结果显示HT背景对US-FNAC诊断最大径>10 mm结节时几乎无影响,但会降低对最大径≤10 mm结节的诊断效能,分析其主要原因可能为:合并HT的甲状腺结节回声减低,US-FNAC操作时无法准确辨别抽吸部位为微小结节亦或周围HT的相似低回声区。本研究有1个结节US-FNAC仅见淋巴细胞,手术病理诊断为弥漫硬化型甲状腺乳头状癌,其是一种特殊而罕见的甲状腺乳头状癌亚型,具有较高的侵袭性^[19],细胞学检查中肿瘤细胞占比较少,大部分为纤维化组织和淋巴细胞浸润,易误诊为HT,必要时可结合声像图表现加以鉴别。

美国甲状腺协会建议当US-FNAC穿刺结果不确定时可联合分子检测^[4]。文献^[11]报道BRAF基因编码一种丝氨酸/苏氨酸特异度激酶,其通过MAPK信号通路参与调控细胞生长、分化和凋亡等,其中BRAF V600E突变是甲状腺乳头状癌最常见的基因突变,可促进甲状腺被膜外侵犯,导致患者预后不良^[20]。本研究结果显示,HT+组BRAF V600E突变率(74.9%)低于HT-组(90.5%),差异有统计学意义($P<0.001$)。既往研究^[21]也显示HT合并甲状腺乳头状癌患者的BRAF V600E突变率显著低于单纯甲状腺乳头状癌患者($P<0.05$),但目前尚无文献明确阐述合并HT的甲状腺恶性结节BRAF V600E突变率降低的原因,且本研究并非所有恶性结节术后均进行了基因检测,存在入组选择偏倚,尚需扩大样本量进一步探讨。

综上所述,US-FNAC 是一种定性诊断甲状腺结节的有效方法,对于最大径 ≤ 10 mm 结节,HT 背景会降低 US-FNAC 的诊断效能。但本研究仅纳入手术病例,研究对象选择存在一定偏倚,今后需进行多中心性、大样本、前瞻性研究进一步证实。

参考文献

- [1] Li M, Dal Maso L, Vaccarella S. Global trends in thyroid cancer incidence and the impact of overdiagnosis [J]. *Lancet Diabetes Endocrinol*, 2020, 8(6):468-470.
- [2] Miranda-Filho A, Lortet-Tieulent J, Bray F, et al. Thyroid cancer incidence trends by histology in 25 countries: a population-based study [J]. *Lancet Diabetes Endocrinol*, 2021, 9(4):225-234.
- [3] Ieni A, Vita R, Magliolo E, et al. One-third of an archival series of papillary thyroid cancer (years 2007-2015) has coexistent chronic lymphocytic thyroiditis, which is associated with a more favorable tumor-node-metastasis staging [J]. *Front Endocrinol (Lausanne)*, 2017, 8(1):337.
- [4] 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.
- [5] Tessler FN, Middleton WD, Grant EG, et al. ACR thyroid imaging, reporting and data system (TI-RADS): White Paper of the ACR TI-RADS Committee [J]. *J Am Coll Radiol*, 2017, 14(5):587-595.
- [6] 田文,孙辉,贺青卿. 超声引导下甲状腺结节细针穿刺活检专家共识及操作指南(2018版) [J]. *中国实用外科杂志*, 2018, 38(3):241-244.
- [7] 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.
- [8] Gao L, Ma B, Zhou L, et al. The impact of presence of Hashimoto's thyroiditis on diagnostic accuracy of ultrasound-guided fine-needle aspiration biopsy in subcentimeter thyroid nodules: a retrospective study from FUSCC [J]. *Cancer Med*, 2017, 6(5):1014-1022.
- [9] Yoon SJ, Yoon DY, Chang SK, et al. "Taller-than-wide sign" of thyroid malignancy: comparison between ultrasound and CT [J]. *Am J Roentgenol*, 2010, 194(5):420-424.
- [10] Weetman AP. An update on the pathogenesis of Hashimoto's thyroiditis [J]. *J Endocrinol Invest*, 2021, 44(5):883-890.
- [11] 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.
- [12] Li Q, Liu Y, Zhang G, et al. Diagnostic strategy of fine needle aspiration cytology of cystic cervical lymph node metastasis from papillary thyroid carcinoma [J]. *Diagn Cytopathol*, 2022, 50(7):350-356.
- [13] Kobaly K, Kim CS, Mandel SJ. Contemporary management of thyroid nodules [J]. *Annu Rev Med*, 2022, 73(1):517-528.
- [14] Hu F, Yan Z, Ma B, et al. The impact of concurrent Hashimoto thyroiditis on thyroid nodule cytopathology assessed by ultrasound-guided fine-needle aspiration cytology [J]. *Postgrad Med*, 2020, 132(6):506-511.
- [15] Roh MH, Jo VY, Stelow EB, et al. The predictive value of the fine-needle aspiration diagnosis "suspicious for a follicular neoplasm, hurthle cell type" in patients with hashimoto thyroiditis [J]. *Am J Clin Pathol*, 2011, 135(1):139-145.
- [16] Damiani D, Suci V, Vielh P. Cytopathology of follicular cell nodules [J]. *Endocr Pathol*, 2015, 26(4):286-290.
- [17] 谢雨,李杨,杜平杰,等. 甲状腺结节大小对超声引导下细针穿刺活检诊断效能的影响 [J]. *临床超声医学杂志*, 2020, 22(4):316-317.
- [18] Kizilgul M, Shrestha R, Radulescu A, et al. Thyroid nodules over 4 cm do not have higher malignancy or benign cytology false-negative rates [J]. *Endocrine*, 2019, 66(2):249-253.
- [19] Cavaco D, Martins AF, Cabrera R, et al. Diffuse sclerosing variant of papillary thyroid carcinoma: outcomes of 33 cases [J]. *Eur Thyroid J*, 2022, 11(1):e210020.
- [20] Liu C, Chen T, Liu Z. Associations between BRAF (V600E) and prognostic factors and poor outcomes in papillary thyroid carcinoma: a Meta-analysis [J]. *World J Surg Oncol*, 2016, 14(1):241.
- [21] Kim SJ, Myong JP, Jee HG, et al. Combined effect of Hashimoto's thyroiditis and BRAF (V600E) mutation status on aggressiveness in papillary thyroid cancer [J]. *Head Neck*, 2016, 38(1):95-101.

(收稿日期:2023-10-12)