

• 临床研究 •

SurePath 沉降式液基细胞采集技术应用于甲状腺细针穿刺细胞学诊断的准确性评价

谷志远^{1,2}, 蔡 赞¹, 陈欢欢¹, 方海生³, 戎 荣³, 杨 涛¹, 王晓东^{1*}, 刘晓云^{1*}¹南京医科大学第一附属医院内分泌科, 江苏 南京 210029; ²南京大学医学院附属鼓楼医院内分泌科, 江苏 南京 210008; ³南京医科大学第一附属医院病理科, 江苏 南京 210029

[摘 要] 目的: 评价 SurePath 沉降式液基细胞采集(SurePath-liquid based cytology, SurePath-LBC)技术应用于甲状腺细针穿刺细胞学病理诊断的准确性。方法: 回顾性收集南京医科大学第一附属医院甲乳外科行手术治疗且有完整术前细胞病理和术后病理资料的患者共计 352 例(363 个甲状腺结节)。术前均采用 SurePath-LBC 技术进行细胞学制片, 并对比细胞病理诊断与手术病理。对其中 264 例同时进行了 BRAF^{V600E} 突变检测。结果: 细胞病理提示可疑恶性共计 112 例, 110 例可疑乳头状癌(papillary thyroid carcinoma, PTC), 2 例可疑髓样癌(medullary thyroid carcinoma, MTC)。110 例可疑 PTC 最终手术病理确定为 PTC 106 例, 不典型滤泡性腺瘤 1 例, 滤泡状癌(follicular thyroid carcinoma, FTC)1 例, 恶性潜能未定的甲状腺高分化肿瘤 2 例, 诊断一致率为 96.4%; 2 例可疑 MTC 的病例最终手术病理均证实为 MTC, 一致率为 100.0%。总体可疑恶性病例与手术病理吻合率为 97.3%。细胞病理提示恶性的甲状腺结节共计 211 例(210 例 PTC, 1 例 MTC), 210 例 PTC 中, 手术病理证实为 PTC 209 例, 另 1 例提示乳头状增生伴不典型增生, 诊断一致率为 99.5%; 细胞学诊断为 MTC 的病例, 手术病理也确定为 MTC, 一致率为 100.0%。总体恶性病例与手术病理吻合率为 99.5%。BRAF^{V600E} 在可疑恶性和恶性中的突变率分别为 82.3% 和 95.5%。细胞学诊断为良性的结节共计 7 例, 最终手术病理 3 例为结节性甲状腺肿, 2 例滤泡性肿瘤, 2 例 PTC。不典型病变的结节共 23 例, 其中 TI-RADS 4B 及以上 19 例, BRAF^{V600E} 突变率为 62.5%(10/16), 总体恶性率 87.0%。无诊断的病例 10 例, BRAF^{V600E} 突变率为 57.1%(4/7), 总体恶性率为 50.0%。结论: 采用 SurePath-LBC 方法进行甲状腺细针穿刺标本制片, 细胞病理学诊断为可疑恶性或恶性时与最终手术病理诊断有高度一致性, 对于具体的恶性类别也有准确的提示作用, 该技术对于甲状腺结节术前诊断具有非常重要的参考价值, 值得进一步推广和应用。

[关键词] SurePath 沉降式液基细胞; 甲状腺细针穿刺; 组织学病理; 准确性**[中图分类号]** R581**[文献标志码]** A**[文章编号]** 1007-4368(2024)11-1550-09**doi:** 10.7655/NYDXBNSN240132

Evaluation of the accuracy of SurePath liquid - based cytology in thyroid fine - needle aspiration

GU Zhiyuan^{1,2}, CAI Yun¹, CHEN Huanhuan¹, FANG Haisheng³, RONG Rong³, YANG Tao¹, WANG Xiaodong^{1*}, LIU Xiaoyun^{1*}¹Department of Endocrinology, the First Affiliated Hospital of Nanjing Medical University, Nanjing 210029;²Department of Endocrinology, Drum Tower Hospital affiliated to Nanjing University Medical School, Nanjing²¹⁰⁰⁰⁸; ³Department of Pathology, the First Affiliated Hospital of Nanjing Medical University, Nanjing 210029, China

[Abstract] **Objective:** To evaluate the accuracy of the SurePath - liquid based cytology (SurePath - LBC) technique in the cytopathological diagnosis of fine needle aspiration (FNA) for thyroid nodules. **Methods:** A retrospective study was conducted on 352 patients (363 thyroid nodules) from the Thyroid and Breast Surgery Department of the First Affiliated Hospital of Nanjing Medical University, who underwent thyroidectomy and had complete preoperative cytopathological and postoperative pathological data. The

[基金项目] 江苏省卫生健康委员会重点医学科研项目(ZDB2020035); 江苏省自然科学基金(BK20220715); 伊犁州临床医学研究院研究基金(y12021ms03)

*通信作者(Corresponding author), E-mail: drwangxd@vip.163.com; xliu@njmu.edu.cn

SurePath-LBC was used for cytological diagnosis before surgery, and the cytopathological diagnoses were compared with the surgical pathology results. 363 independent cytology reports were obtained from these patients. BRAF^{V600E} mutation testing was also performed on 264 cases. **Results:** Cytopathology suggested suspicious for malignancy (SM) in a total of 112 cases, including 110 cases of suspected papillary thyroid carcinoma (PTC) and 2 cases of suspected medullary thyroid carcinoma (MTC). Among the 110 suspected PTC cases, surgical pathology confirmed 106 cases as PTC, 1 case as atypical adenoma, 1 case as follicular thyroid carcinoma (FTC), and 2 cases as well differentiated tumors of uncertain malignant potential (WT-UMP), with a diagnosis accuracy of 96.4%. Both cases suspicious for MTC were confirmed as MTC by surgical pathology, with an accuracy of 100.0%. The overall accuracy for SM cases with surgical pathology was 97.3%. 211 nodules were reported as “malignant, M” (210 PTC and 1 case MTC). Among 210 PTC cases, 209 cases were confirmed by histology, and 1 case was confirmed to be atypical adenoma, yielding a diagnosis accuracy of 99.5%. The case diagnosed as MTC by cytology was also confirmed as MTC by surgical pathology, with a diagnosis accuracy of 100.0%. The overall diagnosis accuracy for suspected M cases with surgical pathology was 99.5%. The BRAF^{V600E} mutation rates of SM and M cases were 82.3% and 95.5%, respectively. Among the seven nodules cytologically diagnosed as benign, final surgical pathology revealed 3 cases of nodular goiter, 2 cases of follicular tumors, and 2 cases of PTC. There were 23 thyroid nodules reported as atypia of undetermined significance (AUS), 19 cases of which were classified as TI-RADS 4B or higher, with a BRAF^{V600E} mutation rate of 62.5% (10/16) and an overall malignancy rate of 87.0%. In the 10 cases with nondiagnostic (ND) results, the BRAF^{V600E} mutation rate was 57.1% (4/7), with an overall malignancy rate of 50.0%. **Conclusion:** The SurePath-LBC method for preparing cytological specimens from thyroid FNA for the diagnosis of SM or M showed high concordance with surgical pathological diagnosis. It is also accurately indicated specific malignancy types. This technique has significant reference value for the preoperative diagnosis of thyroid nodules and is worth further promotion and application.

[Key words] SurePath-liquid based cytology; fine needle aspiration; histopathology; accuracy

[J Nanjing Med Univ, 2024, 44(11): 1550-1557, 1580]

随着健康意识的提高及高分辨率超声的应用, 甲状腺结节的检出率越来越高。南京40岁以上成年人甲状腺结节患病率高达46.6%^[1]。甲状腺结节的临床意义主要在于鉴别良恶性、评估功能状态及是否产生压迫症状, 其中良恶性的鉴别备受关注。高分辨率超声检查可以辅助判断甲状腺结节的良恶性^[2-3], 但目前尚没有某一种超声特征能够很好地提示恶性可能, 均为不同超声征象的累积评分体系, 同时操作者之间存在一定的变异度。目前国内外各大指南^[4-6]均推荐甲状腺细针穿刺(fine needle aspiration, FNA)作为评估甲状腺结节良恶性的重要方法。通过FNA(必要时联合高危基因检测^[7-8]), 可以有效减少甲状腺结节患者的诊断性手术, 避免过度治疗, 使得医疗资源配置更加合理。

细胞病理的采集制片方法决定了FNA标本的可读性和阳性率。目前主流的3种制片方法分别为传统涂片、膜式液基细胞制片和沉降式液基细胞制片^[9]。沉降式液基细胞学制片利用梯度离心方法将有效细胞成分沉降附着在玻片上, 如美国BD公司的SurePath 沉降式液基细胞采集方法(SurePath liquid-based cytology, SurePath-LBC)。有病理学家认为SurePath-LBC所得细胞团三维立体感更强, 在甲状腺FNA领域沉降式略优于膜式液基细

胞学制片^[9]。南京医科大学第一附属医院内分泌科从2014年9月开始联合病理科将SurePath-LBC应用于甲状腺FNA, 前期研究提示SurePath-LBC联合传统涂片可进一步提高FNA诊断率^[10], 同时SurePath-LBC的诊断率要高于传统涂片方法^[11]。关于SurePath-LBC与手术病理诊断准确性的比较, 仅有少数报道^[12-13]。本研究旨在通过与手术病理对比, 进一步评估SurePath-LBC所得的细胞病理学诊断的准确性。

1 对象和方法

1.1 对象

以手术名称中包含“甲状腺”为关键词在南京医科大学第一附属医院病案室进行检索, 出院时间设定为2019年1月1日—12月31日。共计检索到2 037份记录, 去除资料不完整和非专科手术病例, 共有352例患者纳入本研究, 其中共计363个甲状腺结节行超声引导下FNA, 所有患者在穿刺前均签署知情同意书。本研究由南京医科大学第一附属医院伦理委员会审查批准(2020-SRFA-388)。

1.2 方法

1.2.1 甲状腺细针穿刺过程

如前期研究描述^[10, 14-19]: 患者取仰卧位, 以枕垫肩, 暴露穿刺部位。使用75%的酒精进行消毒。采

用高分辨率高频线阵探头(6~18 MHz, Esaote MYLAB 60, 意大利)包裹无菌保护套进行超声检查和实时穿刺引导。使用国际标准化 25G 超细针(0.5 mm×38.0 mm, Becton Dickinson 公司, 美国)连接至 5 mL 注射器, 将超声探头置于颈部病变区域皮肤表面作为引导。根据结节的部位和操作者的偏好将针头以垂直或者平行于探头的方向进针, 穿刺过程中通过探头仔细观察针头或进针的路径, 保证针尖在目标结节范围内。每个结节均进行多针穿刺, 穿刺后穿刺针在有 15 mL 保存液(CytoRich 公司, 美国)的离心管中充分洗涤并保存。

1.2.2 细胞病理的制作与解读

将穿刺所得的细胞样本置入保存液中, 静置 30 min 后进行第 1 次离心, 转速 2 000 r/min 离心 10 min, 离心后的样本去除上清液后加入缓冲液, 再进行第 2 次离心, 转速 2 000 r/min 离心 5 min, 离心后的细胞样本去除上清液后上机(PREPSTAIN™ Slide processor, TRIPath-IMAGING, E212100Prism, BD 公司, 美国)进行 SurePath-LBC 方法制片。细胞病理医师根据更新版 Bethesda 系统解读。即 I 类: 无法诊断/标本不满意(nondiagnostic, ND); II 类: 良性结节(benign, B); III 类: 意义不明的细胞不典型病变/意义不明的滤泡性病变(atypia of undetermined significance, AUS); IV 类: 滤泡性肿瘤/可疑滤泡性肿瘤(follicular neoplasm, FN); V 类: 可疑恶性肿瘤(suspicious for malignancy, SM); VI 类: 恶性肿瘤(malignant, M)^[20]。

1.2.3 手术与手术病理

所有手术均由经验丰富的甲状腺外科医师完成, 切除的甲状腺组织按照常规流程制作病理切片, 依据 2017 年 WHO 的肿瘤分类标准进行阅片。将甲状腺恶性肿瘤分为乳头状癌(papillary thyroid carcinoma, PTC)、滤泡状癌(follicular thyroid carcinoma, FTC)、髓样癌(medullary thyroid carcinoma, MTC)和未分化癌(anaplastic thyroid carcinoma, ATC)。对于肿瘤直径<1 cm 的 PTC 称为微小乳头状癌(micro-papillary thyroid carcinoma, mPTC)^[21]。

1.2.4 BRAF 分子检测

对部分患者另外穿刺一针送 BRAF^{V600E} 基因检测。按照制造商说明, 使用试剂盒(ADx-ARMS, 厦门 AmoyDX 公司)完成对所有细胞样本的 DNA 提取。使用 NanoDrop2000 分光光度计(Thermo 公司, 美国)对分离 DNA 数量进行评估。应用突变扩增系统(ARMS)技术对样本进行分析。

1.3 统计学方法

使用 SPSS 25.0 统计学软件进行数据处理。所有定量资料采用均数±标准差($\bar{x} \pm s$)表示, 而定性资料采用数量和百分比来表示。定量数据的比较使用独立样本 *t* 检验。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 患者基本资料

352 例甲状腺结节患者中, 女 249 例(70.7%), 年龄(44.1±12.5)岁(21~75 岁); 男 103 例(29.3%), 年龄(40.2±10.9)岁(22~65 岁)。其中 11 例行 2 个结节穿刺(分别与手术病理对比), 共计 363 例结节。手术病理提示: 良性肿瘤 15 例(4.1%), 恶性潜能未定的甲状腺高分化肿瘤(well differentiated tumors of uncertain malignant potential, WT-UMP)2 例(0.6%), PTC(包括 mPTC)共 341 例(93.9%), FTC 和 MTC 分别为 1 例(0.3%)和 4 例(1.1%), 未发现 ATC。

2.2 SurePath-LBC 学病理诊断与手术组织病理诊断对比

2.2.1 SurePath-LBC 诊断为 M 和 SM

2.2.1.1 总体符合率对比分析

细胞病理提示 SM 的甲状腺结节共计 112 例(110 例可疑 PTC, 2 例可疑 MTC), 其中 110 例可疑 PTC 的病例中最终手术病理确定为 PTC 的有 106 例, 另 1 例为不典型滤泡性腺瘤, 1 例 FTC, 2 例 WT-UMP, 诊断一致率为 96.4%; 2 例细胞学可疑 MTC 的病例最终手术病理均证实为 MTC, 诊断一致率为 100.0%。总体 SM 的病例与手术病理吻合率为 97.3%。细胞病理提示 M 的甲状腺结节共计 211 例(210 例 PTC, 1 例 MTC), 在 210 例 PTC 中, 最终手术病理证实为 PTC 的有 209 例, 另 1 例为乳头状增生伴不典型增生, 一致率 99.5%; 细胞学诊断为 MTC 的病例, 手术病理也确定为 MTC, 一致率 100.0%。总体细胞病理提示 M 的病例与手术病理吻合率为 99.5%(表 1)。

2.2.1.2 液基制片图像分析

经过 SurePath-LBC 诊断为 PTC 的样本镜下可见细胞排列拥挤, 具有典型的乳头状结构, 细胞核明显增大、拥挤, 核淡染, 核内包涵体易见。而 MTC 镜下可见肿瘤细胞排列拥挤, 细胞形态复杂, 可呈多形性或者梭形, 细胞核大而不规则、明显偏位, 胞质有淀粉样颗粒物质沉淀(图 1)。

2.2.1.3 BRAF 突变检测分析

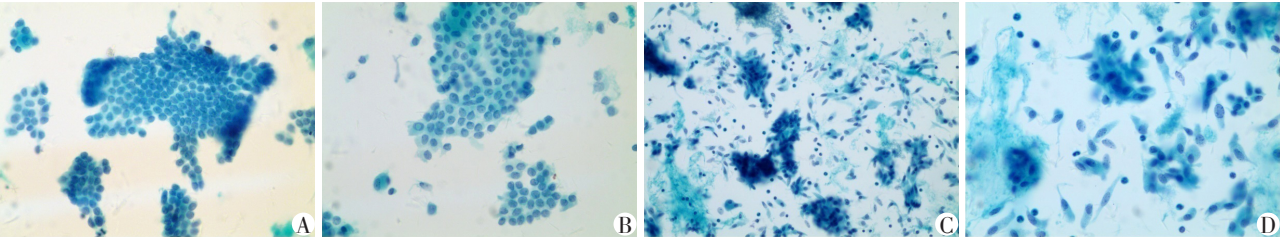
264 例结节同时进行了 BRAF^{V600E} 基因检测。在

表1 SurePath-LBC病理诊断为SM、M与组织病理对比分析

Table 1 Comparison analysis between SurePath-LBC pathological diagnosis of SM and M cases and histopathologically confirmed M cases

Cytology		Number	Histology	Number	Consistency rate (%)	Total consistency rate (%)
SM	Suspicious PTC	110	PTC	106	96.4	97.3
			FTC	1		
			WT-UMP	2		
			Atypical adenoma	1		
	Suspicious MTC	2	MTC	2	100	99.5
M	PTC	210	PTC	209	99.5	
			Atypical hyperplasia	1		
	MTC	1	MTC	1	100	

SM: suspicious for malignancy. M: malignant. PTC: papillary thyroid carcinoma. MTC: medullary thyroid carcinoma. FTC: follicular thyroid carcinoma. WT-UMP: well differentiated tumors of uncertain malignant potential.



Microscopic characteristics of samples diagnosed as PTC (A and B, ×400) and MTC (C, ×200; D, ×400) using SurePath-LBC (Papanicolaou stain).

图1 SurePath-LBC制片下诊断为PTC、MTC标本的镜下特征

Figure 1 Microscopic characteristics of samples diagnosed as PTC and MTC using SurePath-LBC

79例(29.9%)细胞病理提示SM的结节中,BRAF^{V600E}突变65例(82.3%);157例(59.5%)细胞病理提示M的病例中,BRAF^{V600E}突变150例(95.5%)(表2)。研究表明在细胞学诊断为SM和M的病例中,BRAF^{V600E}突变率较高,尤其是对于细胞学诊断为M的结节,BRAF^{V600E}突变率高达95.5%。进一步比较细胞学和BRAF^{V600E}在FNA中的诊断价值,发现Bethesda病理系统提示为SM的结节,细胞学诊断的灵敏度为98.7%,BRAF^{V600E}诊断的灵敏度为98.5%。Bethesda病理系统提示为M的结节,细胞学诊断的灵敏度为99.4%,BRAF^{V600E}诊断的灵敏度为99.3%。

2.2.1.4 诊断不一致的病例分析

在细胞学诊断为SM和M中,有5例细胞病理学

与最终手术病理诊断不一致的病例。4例细胞学诊断为可疑PTC,最终2例手术病理为WT-UMP,1例为FTC,还有1例为不典型腺瘤;1例细胞学诊断为PTC,最终手术病理提示滤泡上皮乳头状增生伴不典型增生(表3)。

2.2.2 SurePath-LBC诊断为B

细胞病理诊断为B的病例共7例(表4),手术诊断为良性肿瘤5例,另2例均诊断为mPTC。7例结节中,TI-RADS(thyroid imaging reporting and data system)3级的有4例,最小结节直径为37 mm;另外3例结节TI-RADS分级均在4A及以上,其中2例BRAF^{V600E}为突变型,这2例最终手术病理证实为mPTC。

表2 SurePath-LBC诊断为SM、M中BRAF^{V600E}基因突变分布与组织病理

Table 2 BRAF^{V600E} mutation status and histology in Bethesda category SM and M using SurePath-LBC

Cytology	Case[n(%)]	Histology as M[n(%)]	BRAF ^{V600E} mutation[n(%)]	Histology as M[n(%)]
SM	79(29.9)	78(98.7)	65(82.3)	64 ^a (98.5)
M	157(59.5)	156(99.4)	150(95.5)	149 ^b (99.3)

SM: suspicious for malignancy. M: malignant. a: 1 case with cytology as SM and BRAF^{V600E} mutation turned out to be papillary hyperplasia of follicular epithelium with atypical hyperplasia in histology. b: 1 case with cytology as M and BRAF^{V600E} mutation turned out to be well differentiated tumor of uncertain malignant potential in histology.

表3 SurePath-LBC诊断为SM、M中与组织病理不完全一致病例

Table 3 Inconsistent cases of cytology and histology in Bethesda category of SM and M using SurePath-LBC

Case number	TI-RADS	Nodule diameter(mm)	Cytology	Histology
1	4A	8.5	PTC	Papillary hyperplasia of follicular epithelium with atypical hyperplasia
2	4C	26.0	Suspicious for PTC	Atypical follicular adenoma
3	4C	9.9	Suspicious for PTC	FTC
4	4C	18.4	Suspicious for PTC	WT-UMP
5	4A	29.0	Suspicious for PTC	WT-UMP

SM: suspicious for malignancy. M: malignant. TI-RADS: Thyroid imaging reporting and data system. PTC: papillary thyroid carcinoma. FTC: follicular thyroid carcinoma. WT-UMP: well differentiated tumors of uncertain malignant potential.

2.2.3 SurePath-LBC 诊断为 AUS

AUS 共计 23 例(表 4), 20 例最终手术诊断为恶性(19 例 PTC, 1 例 MTC)。在这 23 例结节中有 19 例 TI-RADS 分级在 4B 及以上(5 例 4B, 8 例 4C, 6 例 5 级), 另 2 例 4A, 还有 2 例 TI-RADS 分级 3 级, 患者本身结节直径或者合并的其他结节直径最大径>37 mm。在进行 BRAF^{V600E}检测的 16 例结节中, 突变的有 10 例, 最终手术病理均证实为 PTC。

2.2.4 SurePath-LBC 诊断为 ND

ND 共 10 例(表 4)。其中 TI-RADS 3 级的有 3 例(直径 41~59 mm), 其余 7 例 TI-RADS 分级均在 4A 及以上, 其中有 4 例 BRAF^{V600E}为突变型, 这 4 例最终手术诊断为 PTC。

3 讨 论

Bethesda 甲状腺细胞病理分类使得甲状腺细胞病理报告能够规范化、统一化, 并给临床医师提供下一步处理的建议。按照最新版 Bethesda 细胞病理报告, 细胞学诊断为 SM 的结节最终诊断为恶性的可能性为 50%~75%^[20], 在本研究中, SurePath-LBC 诊断 SM 的甲状腺结节与手术病理的一致率为 97.3%(可疑 PTC 和可疑 MTC 的诊断一致率分别为 96.4%和 100.0%)。其恶性率远远高于国际报道的平均水平, 甚至已经处在 Bethesda 系统中 M 类别恶性的风险(97%~99%)^[20]。一方面与本研究所选的样本具有高度选择性有关, 另一方面也提示有可能本研究中心细胞病理医师在读片时相对慎重, 在把握具体诊断标准时比国际同行更加严格有关, 这与国内的医疗关系与国情特点也有一定关系。本研究中细胞病理提示 M 的结节与手术病理一致率为 99.5%, 其中 PTC 的诊断一致率为 99.5%, MTC 的一致率为 100.0%, 与国际报告相一致。以上两类总体恶性一致度达到 98.8%, 提示如果采用 SurePath-

LBC 解读细胞学结果, 诊断为 SM 和 M 时, 根据指南应当建议患者手术治疗^[4, 20]。

从具体病理类型分析来看, 细胞学不仅报告 SM 或 M, 也提示具体的肿瘤类型。本研究在所有 SM 和 M 中可疑或诊断 PTC 的符合率为 98.4%, 可疑或诊断 MTC 的符合率达到 100.0%。本研究高度一致的符合率提示, 通过 SurePath-LBC 方法采集的细胞能够比较真实地反映大体病理的特点, 当然这也与细胞病理医师多年阅片经验的积累有关。从这个角度上说, 细胞学诊断不仅可提示是否为恶性, 而且对于何种恶性类型也具有非常重要的提示价值, 尤其是对于比较容易忽视的恶性度相对更高的 MTC。因为 MTC 发病率相对较低, 同时目前指南对于是否查降钙素也并非常规推荐, 在这样的情况下, 细胞学诊断就显得尤其重要, 可以在手术前即了解该例患者有没有 MTC 的可能。

很长时间以来国内细胞学领域发展相对落后, 导致很多外科医师仅凭超声即作出是否手术以及如何手术的决定。目前经过多年的发展和积累, 尤其是 SurePath-LBC 采集方法联合甲状腺 FNA 的应用使得临床医师能够术前通过常规穿刺了解是否为恶性或潜在恶性及具体类型。因此 SurePath-LBC 采集样本的方法具有非常重要的临床应用价值。SurePath-LBC 技术相比传统涂片最显著的优点是采集的标本保证每一张载玻片上的细胞均为单层、薄片状的, 而且标本在采集后的 6 个月里能够稳定保存, 因此剩余的细胞标本可用于其他检查。这就为甲状腺 FNA 常见体细胞突变的免疫细胞化学评价和分子检测提供可能性^[22-24]。国内外已有许多研究报告显示, FNA 联合 BRAF^{V600E}突变检测提高了 PTC 的诊断准确率^[25-27]。

BRAF^{V600E} 突变检测在所有甲状腺分子标志物中特异性较高, 同时检出率高, 另外价格相对更加

表4 SurePath-LBC 诊断为B、AUS、ND的结节与组织病理对比

Table 4 Comparison between cytology using SurePath-LBC and histology in Bethesda category B, AUS and ND

Case number	TI-RADS	Nodule diameter(mm)	BRAF	Cyto-logy	Histology	Case number	TI-RADS	Nodule diameter(mm)	BRAF	Cyto-logy	Histology
6	3	51.0	NA	B	Nodular goiter	25	4C	7.8	Wild type	AUS	PTC
7	3	38.6	Wild type	B	Nodular goiter	26	4C	8.4	Wild type	AUS	PTC
8	3	37.0	Wild type	B	Nodular goiter ^a	27	4C	24.0	NA	AUS	PTC
9	3	46.0	NA	B	Follicular neoplasm	28	4C	8.9	NA	AUS	PTC
10	4B	4.1	Wild type	B	Follicular neoplasm	29	5	13.0	Mutation	AUS	PTC
11	4C	5.3	Mutation	B	mPTC ^b	30	5	21.0	Mutation	AUS	PTC
12	4A	4.3	Mutation	B	mPTC ^c	31	5	16.0	Wild type	AUS	PTC
8	3	28.0	NA	AUS	Nodular goitera	32	5	9.0	NA	AUS	PTC
13	3	56.0	NA	AUS	Nodular goiter	33	5	10.0	NA	AUS	PTC
14	4A	13.0	Wild type	AUS	Atypical follicular adenoma	34	5	10.0	Mutation	AUS	PTC
15	4A	10.1	Mutation	AUS	PTC	35	3	54.0	Wild type	ND	Goiter with cystic change, mPTC ^d
16	4B	9.5	Wild type	AUS	MTC	36	3	59.0	NA	ND	Nodular goiter
17	4B	9.4	Mutation	AUS	PTC	37	3	41.0	NA	ND	Nodular goiter
18	4B	5.1	NA	AUS	PTC	38	4A	29.0	Wild type	ND	Atypical follicular adenoma
19	4B	5.6	Mutation	AUS	PTC	39	4A	4.9	NA	ND	Nodular goiter
20	4B	4.0	Mutation	AUS	PTC	40	4C	7.3	Wild type	ND	Nodular goiter
21	4C	13.0	Wild type	AUS	PTC	41	4B	10.0	Mutation	ND	PTC
22	4C	12.0	Mutation	AUS	PTC	42	4C	8.2	Mutation	ND	mPTC
23	4C	10.3	Mutation	AUS	PTC	43	4B	10.0	Mutation	ND	PTC
24	4C	9.7	Mutation	AUS	PTC	44	4B	4.7	Mutation	ND	mPTC

a: FNA was done for nodules of both thyroid lobes with larger one on right side as 37 mm. b: Cytological diagnosis tended to be lymphocytic thyroiditis, surgical pathology suggested micro-papillary thyroid carcinoma surrounded with features of Hashimoto's thyroiditis. c: Cytological diagnosis showed a small amount of Hürthle cells and more lymphocytes, indicating lymphocytic thyroiditis. Surgical pathology suggests micro-papillary thyroid carcinoma, and the surrounding tissue showed nodular goiter with chronic lymphocytic thyroiditis. d: Goiter with cystic change, occult PTC with diameter<2 mm was found in the central area. B: benign. AUS: atypia of undetermined significance. ND: nondiagnostic. NA: not available. PTC: papillary thyroid carcinoma. mPTC: micro-papillary thyroid carcinoma. MTC: medullary thyroid carcinoma.

低廉,受到国内外很多中心的关注。本研究发现尽管在细胞学诊断为SM、M的病例中,BRAF^{V600E}突变率较高,分别为82.3%和95.5%,但其诊断灵敏度仍低于细胞学。国际上通常的做法一般是在细胞学未定型时建议再进行分子检测,往往需要患者进行2次穿刺。本中心考虑国情及患者便利性同时进行了细胞学和BRAF^{V600E}的检测。虽然严格意义上说,SM也属于细胞学未定型类别,但是本研究数据提示一方面SM与恶性的符合率较高,已经类似于国际报道的M类别,另一方面BRAF^{V600E}的突变率虽然较高但是诊断灵敏度仍低于细胞学。对于尚没有条件开展BRAF^{V600E}或者基因诊断的医疗机构,细胞学若诊断为SM或M高度提示恶性风险,应当建议患

者手术治疗,并不一定需要对SM类别进行二次穿刺检测BRAF^{V600E}突变或者其他分子标志物。

SurePath-LBC也具有一定的假阳性,可能由于穿刺样本不具有代表性、染色及处理过程、细胞制片等原因^[28],发生率为2%~10%^[29-30]。本研究细胞学诊断为SM和M的病例中尚有5例与最终手术病理不一致的情况。通过将详细的细胞学诊断和组织学诊断进行对比(表3)发现:4例细胞学诊断为可疑PTC的病例中,2例手术病理为WT-UMP,1例为FTC,还有1例为不典型腺瘤。WT-UMP其实是一种介于良性和恶性之间的肿瘤,这种肿瘤从细胞学是很难做出诊断的,必须根据组织学来界定,也提示细胞学已经发现其形态异常,某种意义上说也是符

合的;另外1例为FTC,FTC的诊断即使在大体病理也是难点,更不用说从细胞学诊断,从可疑癌的大类上说,本例其实也是符合的,仅仅是类别不同;还有1例为不典型滤泡腺瘤,不典型也就意味着细胞学也有相应的异常。另外1例细胞学诊断为PTC,最终手术病理提示滤泡上皮乳头状增生伴不典型增生,虽然不属于恶性,但是不典型增生也提示了该例患者可能存在的细胞学异性。以上结果提示细胞学诊断总体仍有其不可避免的局限性,但是应当看到大部分符合率是很高的,从不符合的病例看,组织学也具有一定潜在异型性。

本研究有7例细胞学诊断为B。从结节的大小看,7例中有4例最长直径均超过3.5 cm,手术均证实为良性,与细胞学诊断吻合。另外3例相对较小(5 mm以内)。均进行了BRAF^{V600E}检测,1例阴性手术符合良性,另外2例BRAF^{V600E}阳性,手术证实为mPTC且合并淋巴细胞甲状腺炎。据报道,FNA细胞学诊断假阴性发生率为0%~14%^[31-32],其可能原因有穿刺时没有准确穿刺到阳性结节或者患者新发生的恶性结节^[33]。推测本研究中2例假阴性结果可能与结节偏小(2例结节大小分别为4.3 mm×3.6 mm×3.4 mm和5.1 mm×3.5 mm×5.3 mm)和合并桥本有关。在结节体积偏小时往往可能造成穿刺样本不能代表微小结节。在穿刺过程中需要将穿刺针来回往复,若结节太小则可能连带到结节周围正常组织,造成假阴性(本研究所使用穿刺针的针尖斜面部分长度约3 mm,结节最短径如在3 mm左右,针尖往复的过程中势必可能超出结节范围)。关于穿刺结节大小,美国等国家建议至少在1 cm以上^[4],其中很重要的原因也是结节在1 cm以上时,穿刺的可靠性才有保证,太小的结节存在一定的假阴性风险。另外在合并桥本等炎症状态时,容易造成细胞形态异型性,也是可能造成误判的原因。BRAF^{V600E}在这样的情况下显示良好的特异性。由此提示对于比较小的甲状腺结节,若超声下形态高度可疑,同时患者比较焦虑,建议可以在穿刺时进行BRAF^{V600E}检测从而能够弥补细胞学假阴性的风险,但是一般建议结节的最短直径至少为5~6 mm^[15]。由于本研究纳入的细胞学诊断为良性结节数量明显偏少,对于SurePath-LBC检测在良性结节中的诊断价值还有待扩大样本量后进一步研究分析。

AUS是Bethesda细胞分类中的不确定类型,对于该类的处理一般建议可以再次FNA、进行分子标志物检测或甲状腺腺叶切除^[20]。本研究中共有23例

诊断为AUS,该类别恶性度为87%,明显高于国际报道水平,推测与本研究患者的选择性偏倚有关,可能与这些患者超声提示更高的级别或者BRAF基因检测提示有更高的恶性风险有关。从超声级别来看这23例结节中有19例TI-RADS在4B以上,16例进行了BRAF^{V600E}突变检测。提示对于AUS类别结合高危超声特征和BRAF^{V600E}检测可提高术前诊断率,与本研究中心前期研究结果一致^[34]。对于合并有高危特征(如TI-RADS 4B以上,或BRAF^{V600E}阳性者)若细胞学诊断为AUS,可以考虑建议患者手术治疗。后续本研究将进一步扩大AUS组患者样本量,研究SurePath-LBC联合BRAF基因检测诊断良恶性的效能。

本研究尚有10例术前细胞学诊断为ND。一般认为造成ND的原因有结节内的囊性成分、血流丰富、钙化以及穿刺固有的缺陷等因素。美国哈佛医学院的研究提示,对于>1 cm实质性结节,FNA仍然有8%左右的无诊断率^[35]。本研究共计363个结节,ND比例占2.8%,虽然是高度选择的样本,总体而言ND的比例在可接受范围内。7例进行了BRAF^{V600E}突变检测,其中4例突变病例均证实为PTC;野生型3例,2例为良性,1例手术病理为mPTC(甲状腺肿囊性变,中央示隐灶型乳头状癌,直径<2 mm)。对于细胞学诊断为ND的结节,笔者建议可再次行FNA或者联合BRAF^{V600E}检测,对于BRAF^{V600E}阳性患者,可考虑外科手术治疗。

本研究尚存在明显的局限性。本研究收集的是2019年全年甲状腺外科行甲状腺手术患者的病例资料,临床上许多细胞学诊断提示Bethesda I~IV类的甲状腺结节患者更倾向于定期随访,而非手术治疗,因此本研究存在明显的选择性偏倚,体现在细胞学诊断为SM和M的患者比例较高,而I~IV类(ND、B、AUS和F)的比例明显偏少,尚需后续扩大样本(尤其是前4类结节)进一步分析。

本研究提示SurePath-LBC病理学诊断与最终手术病理诊断呈现高度一致,诊断为SM和M与组织病理的吻合度大于97%,同时对于肿瘤类型尤其是恶性度相对较高的MTC也有很好的提示作用。细胞学诊断为B、AUS和ND应结合超声特征、BRAF^{V600E}突变状态和结节大小等因素综合判定。总体而言,该技术对于甲状腺结节术前诊断具有重要的参考价值,值得进一步推广和应用。

[参考文献]

[1] GUO H, SUN M, HE W, et al. The prevalence of thyroid

- nodules and its relationship with metabolic parameters in a Chinese community - based population aged over 40 years[J]. *Endocrine*, 2014, 45(2): 230-235
- [2] 邓红艳,李 璐,束 华,等. 高频超声对甲状腺低分化癌与原发甲状腺淋巴瘤的鉴别诊断价值[J]. 南京医科大学学报(自然科学版),2022,42(10):1471-1475
- [3] 林 蔚,丁 宁,朱思平. C-TIRADS联合弹性成像对甲状腺结节良恶性预测的应用价值[J]. 南京医科大学学报(自然科学版),2021,41(9):1388-1391
- [4] HAUGEN B R, ALEXANDER E K, BIBLE K C, 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] GHARIB H, PAPINI E, GARBER J R, 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
- [6] 温 悦,韩若凌. 2018版国内甲状腺结节细针穿刺活检专家共识及相关国外指南解读[J]. 河北医科大学学报,2019,40(7):749-752
- [7] 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
- [8] 周锋盛,张 雨,丁 炎,等. 甲状腺细针穿刺细胞学检查联合 BRAFV600E 基因检测在 TI-RADS 5 微小结节术前诊断中的应用[J]. 南京医科大学学报(自然科学版),2021,41(8):1227-1231
- [9] 刘 栋,申 洪. 基于甲状腺细针穿刺不同制片技术的细胞图像分析对比[J]. 诊断病理学杂志,2020,27(7):480-483
- [10] LIU X, CAI Y, WANG Z, et al. Adequacy rate comparison between liquid-based cytology using SurePath versus conventional smears in detecting thyroid malignancies [J]. *Int J Clin Exp Pathol*, 2016, 9(4): 4448-4454
- [11] 谷志远,王知笑,蔡 赟,等. 国际标准化超细针穿刺甲状腺结节不同细胞学采集模式诊断率的比较[J]. 南京医科大学学报(自然科学版),2024,44(1):45-51
- [12] 王清银,孙茂盛. 超声引导下甲状腺细针穿刺液基细胞学与传统细胞涂片在甲状腺结节诊断中的意义[J]. 中国临床研究,2020,33(7):963-966
- [13] 尹 彦. 液基细胞学技术在甲状腺结节细针穿刺病理诊断中的运用探析[J]. 中国实用医药,2020,15(25):207-208
- [14] 刘晓云,陈欢欢,戎 荣,等. 超声引导下甲状腺细针穿刺在甲状腺疾病诊治中的临床应用评价[J]. 南京医科大学学报(自然科学版),2012,32(6):831-836
- [15] 刘晓云,徐书杭,邬宏恂,等. 加强甲状腺结节细针穿刺规范化管理[J]. 中华内分泌代谢杂志,2019,35(10):819-824
- [16] LIU X, ZHU L, WANG Z, et al. Comparison of two different standards of care in detecting malignant thyroid nodules using thyroid fine-needle aspiration[J]. *Mol Clin Oncol*, 2015, 3(3): 682-686
- [17] 蔡 赟,陈欢欢,王知笑,等. Bethesda细胞病理报告系统在甲状腺细针穿刺中的应用[J]. 南京医科大学学报(自然科学版),2015,35(12):1718-1721
- [18] 刘晓云. 国际标准化“超”细针甲状腺穿刺术提高甲状腺结节细胞学诊断水平的临床研究[D]. 南京:南京医科大学,2016
- [19] 张中原,杨艳丽,王加林,等. 穿刺针型号及甲状腺结节超声特征对超声引导下细针穿刺活检标本取材满意率的影响[J]. 南京医科大学学报(自然科学版),2023,43(8):1140-1144
- [20] CIBAS E S, ALI S Z. The 2017 Bethesda system for reporting thyroid cytopathology [J]. *Thyroid*, 2017, 27(11): 1341-1346
- [21] 刘志艳,周庚寅, KAKUDO K, 等. 2017版 WHO 甲状腺肿瘤分类解读[J]. 中华病理学杂志,2018,47(4):302-306
- [22] ROSSI E D, ZANNONI G F, MONCELSI S, et al. Application of liquid-based cytology to fine-needle aspiration biopsies of the thyroid gland [J]. *Front Endocrinol (Lausanne)*, 2012, 3: 57
- [23] GEERS C, BOURGAIN C. Liquid-based FNAC of the thyroid: a 4-year survey with SurePath[J]. *Cancer Cytopathol*, 2011, 119(1): 58-67
- [24] FADDA G, ROSSI E D. Liquid-based cytology in fine-needle aspiration biopsies of the thyroid gland[J]. *Acta Cytol*, 2011, 55(5): 389-400
- [25] LI X, LI E, DU J, et al. BRAF mutation analysis by ARMS-PCR refines thyroid nodule management[J]. *Clin Endocrinol(Oxf)*, 2019, 91(6): 834-841
- [26] LI X J, MAO X D, CHEN G F, et al. High BRAFV600E mutation frequency in Chinese patients with papillary thyroid carcinoma increases diagnostic efficacy in cytologically indeterminate thyroid nodules [J]. *Medicine (Baltimore)*, 2019, 98(28): e16343
- [27] CHUNG K W, YANG S K, LEE G K, et al. Detection of BRAFV600E mutation on fine needle aspiration specimens of thyroid nodule refines cyto-pathology diagnosis, especially in BRAF600E mutation - prevalent area [J]. *Clin Endocrinol(Oxf)*, 2006, 65(5): 660-666

(下转第1580页)

- 在髋、膝关节置换术后早期感染的预测价值[J]. 分子诊断与治疗杂志, 2023, 15(3): 426-429
- [24] 陈静波. C-反应蛋白、降钙素原对脓毒症患者早期诊断及病情评估的应用价值[J]. 国际检验医学杂志, 2020, 41(2): 242-244
- [25] LIU B, CHEN Y, YO L, et al. Stress hyperglycemia ratio is associated with systemic inflammation and clinical outcomes in diabetic inpatients with pneumonia on admission[J]. *Journal of Diabetes*, 2023, 15: 545-556
- [26] 孟鹏飞, 石正松, 陈亚君, 等. 血清乳酸、降钙素原、内毒素对脓毒症及感染性休克预后的预测价值[J]. 分子诊断与治疗杂志, 2023, 15(3): 527-530
- [27] LEE S A, CHO S J, JEONG M H, et al. Hypoglycemia at admission in patients with acute myocardial infarction predicts a higher 30-day mortality in patients with poorly controlled type 2 diabetes than in well-controlled patients[J]. *Diabetes Care*, 2014, 37(8): 2366-2373
- [28] 戚飞腾, 谢国民, 孙琪, 等. 应激性血糖升高比值与急性缺血性卒中静脉溶栓后出血转化的相关性研究[J]. 中国全科医学, 2022, 25(23): 2864-2868
- [收稿日期] 2024-06-27
(本文编辑: 戴王娟)

(上接第1557页)

- [28] MALHEIROS D C, CANBERK S, POLLER D N, et al. Thyroid FNAC: causes of false-positive results[J]. *Cytopathology*, 2018, 29(5): 407-417
- [29] YI K I, AHN S, PARK D Y, et al. False-positive cytopathology results for papillary thyroid carcinoma: a trap for thyroid surgeons[J]. 2017, 42(6): 1153-1160
- [30] LEW J I, SNYDER R A, SANCHEZ Y M, et al. Fine needle aspiration of the thyroid: correlation with final histopathology in a surgical series of 797 patients[J]. *J Am Coll Surg*, 2011, 213(1): 188-194
- [31] BONGIOVANNI M, SPITALE A, FAQUIN W C, et al. The Bethesda system for reporting thyroid cytopathology: a meta-analysis[J]. *Acta Cytol*, 2012, 56(4): 333-339
- [32] RICHMOND B K, JUDHAN R, CHONG B, et al. False-negative results with the Bethesda system of reporting thyroid cytopathology: predictors of malignancy in thyroid nodules classified as benign by cytopathologic evaluation [J]. *Am Surg*, 2014, 80(8): 811-816
- [33] RENSHAW A A, GOULD E W. Characteristics of false-negative thyroid fine-needle aspirates [J]. *Acta Cytol*, 2018, 62(1): 12-18
- [34] ZHANG Y Z, 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
- [35] ALEXANDER E K, HEERING J P, BENSON C B, et al. Assessment of nondiagnostic ultrasound-guided fine needle aspirations of thyroid nodules [J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2002, 87(11): 4924-4927
- [收稿日期] 2024-03-23
(本文编辑: 唐震)