

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

方 达¹, 马雯婷², 徐 露³, 陆 辉^{4*}

¹南京医科大学第一附属医院内分泌科, ²超声诊断科, ³营养科, ⁴甲状腺外科, 江苏 南京 210029

[摘要] 目的:探讨超声引导下细针穿刺细胞学(ultrasound-guided fine needle aspiration cytology, US-FNAC)检查对不同大小的甲状腺结节鉴别诊断的价值以及最大径 ≤ 10 mm的低危甲状腺结节的处理。方法:对2016年1月—2017年12月本院250例甲状腺结节手术患者的临床资料进行回顾性分析。按结节最大径分为4组:Ⅰ组 < 5.0 mm, Ⅱ组 $5.1\sim 10.0$ mm, Ⅲ组 $10.1\sim 20.0$ mm, Ⅳ组 > 20.0 mm。分析超声描述、US-FNAC结果和手术病理。结果:以手术病理为金标准, US-FNAC Ⅰ组敏感度100%、特异度33.33%、阳性预测值66.67%、阴性预测值100%、准确率71.43%; Ⅱ组敏感度88.76%、特异度50.0%、阳性预测值97.53%、阴性预测值16.67%、准确率87.10%; Ⅲ组敏感度93.13%、特异度83.33%、阳性预测值98.80%、阴性预测值41.67%、准确率91.58%; Ⅳ组敏感度97.37%、特异度88.24%、阳性预测值94.87%、阴性预测值93.75%、准确率94.55%。4组不同大小的甲状腺结节US-FNAC敏感度、特异性和准确率无统计学差异。结论:US-FNAC对不同大小的甲状腺结节鉴别诊断均有较高的价值。对于最大径 ≤ 10 mm的低危甲状腺结节考虑积极随访。

[关键词] 甲状腺结节;超声引导下细针穿刺细胞学;甲状腺微小乳头状癌

[中图分类号] R736.1

[文献标志码] A

[文章编号] 1007-4368(2018)12-1806-04

doi: 10.7655/NYDXBNS20181239

随着高分辨率超声检查的普及,在一般人群中,甲状腺结节的发现率高达68%。这其中,仅有10%的甲状腺结节有恶性风险^[1]。因此,其良恶性病变的鉴别是目前甲状腺结节的诊疗核心。近年来我国甲状腺癌的发病率呈现增高趋势,非必要的甲状腺结节手术率也显著升高。超声引导下细针穿刺细胞学(ultrasound-guided fine needle aspiration cytology, US-FNAC)检查是一种操作简单、安全性好、并发症少的检查技术,能够提高甲状腺结节良恶性的诊断率,同时避免不必要的手术治疗^[2]。一项纳入25 445例甲状腺结节细针穿刺结果的荟萃分析表明,US-FNAC诊断的敏感性、特异性及准确率分别为97.0%、50.7%和68.8%^[3]。我国也有不少文献报道表明US-FNAC是甲状腺结节良恶性鉴别诊断的准确有效方法,可明显提高甲状腺结节术前诊断准确率^[4-5]。但目前对不同大小甲状腺结节的细针穿刺检查的临床效用还存在争议。本研究旨在探讨超声引导下细针穿刺细胞学检查对不同大小的甲状腺结节诊断的价值及最大径 ≤ 10 mm的低危甲

腺结节的处理对策。

1 对象和方法

1.1 对象

收集2016年1月—2017年12月南京医科大学第一附属医院甲状腺外科250例甲状腺结节手术患者的临床资料。其中男55例,女195例,年龄22~78岁,平均 (44.06 ± 12.44) 岁。所有患者甲状腺结节均接受高分辨超声、超声引导下细针穿刺细胞学以及组织病理检查。按照结节最大径把250个结节分为4组。

Ⅰ组 < 5.0 mm, Ⅱ组 $5.1\sim 10.0$ mm, Ⅲ组 $10.1\sim 20.0$ mm, Ⅳ组 > 20.0 mm。

1.2 方法

1.2.1 超声

采用Philips IU22 MATRIX彩色多普勒超声诊断仪, L12-5高频探头。患者取仰卧位,充分暴露颈部,必要时在颈肩部垫一适度枕头,使甲状腺所在区域充分显露在检查视野中。首先使用高频探头对甲状腺进行常规二维扫查,仔细观察并详细记录结节所在位置、大小、边界、内部回声、是否存在钙化等。然后用彩色多普勒及能量多普勒检查,观察结节血流充填、血管走行情况等,并测其血流速度、RI指数等,参考TI-RADS分类标准进行分类。

[基金项目] 江苏省重点研发计划(BE2017736);江苏省中医药局科技项目(YB2015164)

*通信作者(Corresponding author), E-mail: luhui_0526@163.com

1.2.2 细针穿刺检查

常规颈前消毒、铺巾,采用10 mL注射器带7号针头,在超声实时监测下负压进针,观察是否对准病灶区,调节针的角度,直至声像图显示针尖达到病灶;常规抽吸、涂片、染色,如抽吸的细胞数不足则需重复穿刺。细胞学诊断参照 Bethesda 分类系统^[6],共分为6类。①不能诊断或标本不满意;②良性病变;③意义不明的细胞非典型性病变或意义不明的滤泡性病变(atypia of undetermined significance/follicular lesion of undetermined significance, AUS/FLUS);④滤泡性肿瘤或可疑滤泡性肿瘤(follicular neoplasm/suspicious for follicular neoplasm, FN);⑤可疑恶性(suspicious for malignancy, SUSP);⑥恶性。文献显示,⑤、⑥类的阳性预测值高达75.6%和95.8%,指南推荐手术治疗。而③、④类为不确定良恶性,分别有10%~30%和25%~40%恶性倾向,仍需再次穿刺以及其他分子生物学检查^[3]。因此,将穿刺结果为⑤、⑥类归为阳性,建议手术,①~④类归为阴性,需再次穿刺或其他分子生物学检查。

1.3 统计学方法

以术后病理结果为金标准,将US-FNAC结果与之比较,分别计算各组准确率、敏感性、特异性、阳性预测值、阴性预测值,所有数据采用SPSS20.0软件,各组率的比较采用 χ^2 检验或Fisher精确概率法检验, $P \leq 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结 果

术前,250例甲状腺结节患者中,按结节最大径分为I组<5.0 mm 7例,II组5.1~10.0 mm 93例,III组10.1~20.0 mm 95例,IV组>20.0 mm 55例。根据甲状腺细胞病理学 Bethesda 报告系统,US-FNAC检查的结果为:I组中意义不明的细胞非典型病变1例,可疑恶性肿瘤4例,恶性肿瘤(乳头状癌)2例;II组中标本无法诊断或不满意4例,良性滤泡性结节或甲状腺炎3例,意义不明的细胞非典型病变5例,可疑恶性肿瘤29例;恶性肿瘤(乳头状癌)52例。III组中标本无法诊断或不满意4例,良性滤泡性结节或甲状腺炎4例,意义不明的细胞非典型病变3例,滤泡性肿瘤或可疑滤泡性肿瘤1例,可疑恶性肿瘤32例,恶性肿瘤(乳头状癌)51例。IV组中标本无法诊断或不满意2例,良性滤泡性结节或甲状腺炎8例,意义不明的细胞非典型病变4例,滤泡性肿瘤或可疑滤泡性肿瘤2例,可疑恶性肿瘤21例,恶性肿瘤(乳头状癌)18例。术后病理显示,I组

中良性病变3例,甲状腺乳头状癌4例,II组中良性病变4例,甲状腺乳头状癌89例,III组中良性病变6例,甲状腺乳头状癌89例,IV组中良性病变17例,甲状腺乳头状癌37例,甲状腺髓样癌1例。US-FNAC诊断甲状腺结节的敏感度92.27%(203/220)、特异度76.67%(23/30)、阳性预测值96.67%(203/210)、阴性预测值57.5%(23/40)、准确率90.4%(226/250)。I组的敏感度100%(4/4)、特异度33.33%(1/3)、阳性预测值66.67%(4/6)、阴性预测值100%(1/1)、准确率71.43%(5/7);II组敏感度88.76%(79/89)、特异度50.0%(2/4)、阳性预测值97.53%(79/81)、阴性预测值16.67%(2/12)、准确率87.10%(81/93);III组敏感度93.13%(82/89)、特异度83.33%(5/6)、阳性预测值98.80%(82/83)、阴性预测值41.67%(5/12)、准确率91.58%(87/95);IV组敏感度97.37%(37/38)、特异度88.24%(15/17)、阳性预测值94.87%(37/39)、阴性预测值93.75%(15/16)、准确率94.55%(52/55)。4组不同大小的甲状腺结节细针穿刺的敏感度、特异性以及准确率差异无统计学意义;在阳性预测值方面,II~IV组差异无统计学意义,且明显高于I组;在阴性预测值方面,I、III、IV组差异无统计学意义,且明显高于II组。

3 讨 论

2015年美国甲状腺协会(American Thyroid Association, ATA)发布的指南指出,US-FNAC是甲状腺结节术前良恶性预测最可靠的方法,US-FNAC的应用有助于减少不必要的甲状腺手术^[7]。大量研究报道,US-FNAC对于甲状腺结节诊断的敏感度为73.5%~100%,特异度为50.7%~97.0%,准确率为68.8%~98.8%,阳性预测值为55.9%~98.7%,阴性预测值为96.3%~100.0%^[3,7-8]。本研究结果表明,205例US-FNAC的敏感度92.27%(203/220)、特异度76.67%(23/30)、阳性预测值96.67%(203/210)、阴性预测值57.5%(23/40)、准确率90.4%(226/250),与文献大致相符。

但是,目前针对不同大小的甲状腺结节对US-FNAC诊断效能的影响还存在不少争议。Kim等^[9]将438个甲状腺结节按其最大径分为A组<5.0 mm, B组5.1~10.0 mm, C组>10.0 mm。结果发现US-FNAC诊断对A组的敏感度小于B、C两组($P < 0.05$),但在特异性、阳性预测值、阴性预测值以及准确性方面,3组无明显统计学差异($P > 0.05$)。而一项纳入344例甲状腺结节患者的研究表明,US-

FNAC的诊断效能与甲状腺结节大小无关^[10]。国内也有不少文献报道,卢斌等^[11]同样按上述分类将691个甲状腺结节分为A、B、C 3组,结果显示B组US-FNAC诊断甲状腺结节的准确率(90.94%)明显高于A组(80.11%)与C组(83.41%),差异具有统计学意义($P < 0.05$),A组与C组间的差异无统计学意义($P > 0.05$);而3组间特异性、阴性预测值、阳性预测值的差异无统计学意义($P > 0.05$)。但是,另有研究表明,甲状腺结节的大小对US-FNAC的敏感度、特异度、阳性预测值、阴性预测值及准确率差异均无统计学意义^[12-13]。本研究结果表明,甲状腺结节的大小对US-FNAC的敏感度、特异性以及准确率差异无统计学意义;对于最大径 ≤ 5 mm的甲状腺结节,其阳性预测值66.7%(4/6),显著低于其他3组。而最大径在5.1~10.0 mm之间的甲状腺结节,其阴性预测值16.7%(2/12),显著低于其他3组,这一结果可能与结节过小、甲状腺位置等造成穿刺不满意增加以及组中例数较少缺乏代表性有关。

因此,对于最大径 < 1 cm的甲状腺结节的处理更值得关注。2015版ATA指南中将US-FNAC结节最大径的最小值由0.5 cm提高至1.0 cm,并指出当患者临床表现高度怀疑为甲状腺癌,或有儿童时期放射线接触史或甲状腺癌家族史时,可适当减小决定穿刺结节的界值,对于US-FNAC没有得到诊断的结节应积极随访以及重复穿刺^[7]。本研究中,最大径 ≤ 1 cm的I组和II组中共100例,超声未见明显淋巴结转移征象。经手术病理证实,有93例均为甲状腺乳头状癌,无淋巴结转移证据,其余均为良性病变。US-FNAC敏感度89.25%(83/93)、特异度42.86%(3/7)、阳性预测值95.40%(83/87)、阴性预测值23.08%(3/13)、准确率86.00%(86/100)、假阴性率10.75%(10/93)、假阳性率57.14%(4/7)。根据世界卫生组织定义,甲状腺微小乳头状癌(papillary thyroid microcarcinoma, PTMC)是指肿瘤最大直径 ≤ 10 mm的甲状腺乳头状癌。对于意外发现的PTMC,如果手术治疗的风险高、明显高危因素(如淋巴结转移、远处转移、甲状腺外侵犯等)也可以选择密切临床和US随访观察。低危PTMC的进展相当缓慢,即使其发病率呈现逐年升高的趋势,但其病死率并没有明显上升^[14]。2010年第1个纳入340例低危PTMC患者的积极随访研究表明,超过70%的PTMC患者肿瘤大小与开始积极监测时的大小相比没有变化,有6%的患者5年内结节直径增加超过3 mm,16%的患者10年内结节大小增加超过3 mm,仅有1%患者出

现局部淋巴结转移^[15]。另一项对1 235例低危PTMC患者随访10年后的结果表明,随访期内只有5%的患者肿瘤直径扩大了3 mm,2%患者出现局部淋巴结转移,没有患者出现远处转移。所有在随访期间出现进展的PTMC手术预后良好,与刚发现肿瘤立即手术相比无明显差异^[16]。研究表明,PTMC本身进展较慢,没有必要立即手术处理,而且手术所带来的损伤和术后长期用药对患者造成较大的负担,建议对低危的PTMC患者积极随访即可^[17-18]。本项研究中,最大径 ≤ 1 cm的结节中,穿刺敏感度89.25%(83/93)、准确率86.00%(86/100)、阳性预测值95.40%(83/87)均较高,可信度较高,建议患者即使超声引导下穿刺后证实为低危PTMC也可采用积极临床随访。当然,是否接受积极的随访很大程度取决于PTMC患者本身意愿。患者能否接受长时间随访过程中可能出现的肿瘤转移及进展,患者在随访期间的心理问题以及长期带癌生存会不会对患者产生其他影响等这些问题都需要进一步研究。因此,许多科研人员致力于寻找与甲状腺癌相关的分子标志物,通过提取甲状腺结节细针穿刺(fine needle aspiration, FNA)标本的RNA或DNA来检测目的基因,以此预测甲状腺结节的生物学特征以及临床结局,提高甲状腺结节的诊疗水平并且避免不必要手术^[19-20]。

综上所述,US-FNAC在鉴别不同大小的甲状腺结节的良恶性方面均有着很好的临床价值。同时对于临床上发现的最大径 ≤ 10 mm的甲状腺结节,由于US-FNAC诊断甲状腺结节的效能较高,为避免过度治疗,即便US-FNAC已经证实为低危PTMC,仍建议采取密切临床观察、超声随访以及分子生物学检测等动态观察结节恶性风险。希望将来能有更多高质量的相关研究支持,使甲状腺结节治疗更加规范化、个体化,使更多的甲状腺结节患者获益。

[参考文献]

- [1] Guth S, Theune U, Aberle J, et al. Very high prevalence of thyroid nodules detected by high frequency (13 MHz) ultrasound examination[J]. *Eur J Clin Invest*, 2009, 39(8): 699-706
- [2] 董屹婕,詹维伟. 超声引导下细针穿刺在甲状腺结节诊断和鉴别诊断中的价值[J]. *中国实用外科杂志*, 2015, 35(6): 613-619
- [3] Bongiovanni M, Spitale A, Faquin WC, et al. The Bethesda system for reporting thyroid cytopathology: a meta-analysis[J]. *Acta Cytol*, 2012, 56(4): 333-339
- [4] 林建龙,钟国栋,王鸿程,等. 2386例甲状腺细针穿刺

- 液基细胞学病理诊断分析[J]. 诊断病理学杂志,2018,25(2):112-117
- [5] 陈 娟,唐 艳,苏学英,等. 细针吸取细胞学对甲状腺结节的术前诊断价值分析[J]. 诊断病理学杂志,2017,24(5):363-366
- [6] Cibas ES, Ali SZ. The 2017 Bethesda System for Reporting Thyroid Cytopathology [J]. *Thyroid*, 2017, 27(11):1341-1346
- [7] 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
- [8] Ozdemir D, AUID- Oho, Bestepe N, et al. Comparison of thyroid fine needle aspiration biopsy results before and after implementation of Bethesda classification [J]. *Cytopathology*, 2017, 28(5):400-406
- [9] Kim DW, Lee EJ, Kim SH, et al. Ultrasound-guided fine-needle aspiration biopsy of thyroid nodules: comparison in efficacy according to nodule size [J]. *Thyroid*, 2009, 19(1):27-31
- [10] Zhong LC, Lu F, Ma F, et al. Ultrasound-guided fine-needle aspiration of thyroid nodules: does the size limit its efficiency? [J]. *Int J Clin Exp Pathol*, 2015, 8(3):3155-3159
- [11] 卢 斌,游向东,黄品同,等. 甲状腺结节大小对细针穿刺细胞学诊断结果的影响[J]. 中华超声影像学杂志,2014,23(9):778-781
- [12] 倪晓枫,詹维伟,宋琳琳,等. 超声引导下细针穿刺抽吸活检诊断甲状腺结节[J]. 中国介入影像与治疗学,2013,10(8):461-464
- [13] 刘太霞,刘靖靖,王 静,等. 超声引导下细针抽吸活检诊断不同大小甲状腺结节[J]. 中国介入影像与治疗学,2016,13(2):81-84
- [14] Davies L, Welch HG. Increasing incidence of thyroid cancer in the United States, 1973-2002 [J]. *JAMA*, 2006, 295(18):2164-2167
- [15] Ito Y, Miyauchi A, Inoue H, et al. An observational trial for papillary thyroid microcarcinoma in Japanese patients [J]. *World J Surg*, 2010, 34(1):28-35
- [16] Ito Y, Miyauchi A, Kihara M, et al. Patient age is significantly related to the progression of papillary microcarcinoma of the thyroid under observation [J]. *Thyroid*, 2014, 24(1):27-34
- [17] Leboulleux S, Tuttle RM, Pacini F, et al. Papillary thyroid microcarcinoma: time to shift from surgery to active surveillance? [J]. *Lancet Diabetes Endocrinol*, 2016, 4(11):933-942
- [18] Ito Y, Miyauchi A, Kudo T, et al. Trends in the implementation of active surveillance for low-risk papillary thyroid microcarcinomas at kuma hospital: gradual increase and heterogeneity in the acceptance of this new management option [J]. *Thyroid*, 2018, 28(4):488-495
- [19] Labourier E, Shifrin A, Busseniers AE, et al. Molecular testing for miRNA, mRNA, and DNA on fine-needle aspiration improves the preoperative diagnosis of thyroid nodules with indeterminate cytology [J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2015, 100(7):2743-2750
- [20] Yip L, Nikiforova MN, Yoo JY, et al. Tumor genotype determines phenotype and disease-related outcomes in thyroid cancer: a study of 1510 patients [J]. *Ann Surg*, 2015, 262(3):519-525

[收稿日期] 2018-03-30

近期,由北京大学图书馆主编的《中文核心期刊要目总览》(2017年版)出版,《南京医科大学学报(自然科学版)》再次入编《中文核心期刊要目总览》(2017年版)之“综合性医药卫生”类核心期刊,这是本刊自2000年以来连续6届被确定为中文核心期刊。