

Bethesda 细胞病理报告系统在甲状腺细针穿刺中的应用

蔡 贇¹, 陈欢欢¹, 王知笑¹, 戎 荣², 吴云松², 崔 岱¹, 蒋 琳¹, 魏 玲¹, 段 宇¹, 杨 涛¹, 刘晓云^{1*}

(¹ 南京医科大学第一附属医院内分泌科, ² 病理科, 江苏 南京 210029)

[摘要] 目的: 将 Bethesda 细胞病理报告系统(TBS)应用于甲状腺细针穿刺(FNA)细胞病理读片, 提高 FNA 细胞病理诊断水平。方法: 收集 1 705 份 FNA 细胞病理样本, 同时对比分析其中 66 例接受外科手术的组织病理样本。结果: 1 705 份中病理片归为“无诊断价值”(N)、“良性”(B)、“不确定价值的非典型增生”(AUS)、“滤泡性肿瘤”(FN)、“怀疑恶性”(S)和“恶性”(M)的分别有 295 (17.30%)、1 291(75.72%)、30(1.76%)、19(1.11%)、36(2.11%)和 34(1.99%)例。总体阳性细胞率 82.70%。对 66 例同时接受 FNA 和手术的患者细胞和组织病理对比分析得出, 前 2 类总体恶性可能性仅为 11.11%, 而后 4 类总体恶性可能性为 63.33%, 较前者显著升高($P < 0.01$)。FNA 对恶性或癌前病变诊断的敏感性为 82.61%, 特异性为 74.42%, 阳性预测值为 63.33%, 阴性预测值为 88.89%, 假阳性率为 25.58%, 假阴性率为 17.39%。结论: TBS 类别中 AUS、FN、S 和 M 类恶性风险较高, 对于指导临床实践有重要价值。

[关键词] Bethesda 细胞病理报告系统; 甲状腺细针穿刺; 细胞病理; 甲状腺结节; 甲状腺囊性变; 慢性淋巴细胞性甲状腺炎; 亚急性甲状腺炎

[中图分类号] R581.2; R581.3; R581.4

[文献标志码] A

[文章编号] 1007-4368(2015)12-1718-04

doi: 10.7655/NYDXBNS20151210

Application of Bethesda system for reporting cytology in thyroid fine needle aspiration

Cai Yun¹, Chen Huanhuan¹, Wang Zhixiao¹, Rong Rong², Wu Yunsong², Cui Dai¹, Jiang Lin¹, Wei Ling¹, Duan Yu¹, Yang Tao¹, Liu Xiaoyun^{1*}

(¹Department of Endocrinology, ²Department of Pathology, the First Affiliated Hospital of NJMU, Nanjing 210029, China)

[Abstract] **Objective:** Application of the Bethesda system(TBS)for reporting thyroid cytology in fine needle aspiration (FNA)to improve the capability of cytopathological diagnosis. **Methods:** Totally 1 705 FNA cytopathological samples were analyzed from May 2011 to Jun 2012. Sixty-six histological pathological samples from these patients were analyzed in the meantime. **Results:** According to TBS, 1 705 FNA cytopathological samples were classified into six categories with 295 (17.30%) as nondiagnostic (N), 1 291 (75.72%) as benign (B), 30 (1.76%) as atypia of undetermined significance (AUS), 19 (1.11%) as follicular neoplasm (FN), 36 (2.11%) as suspicious (S) and 34 (1.99%) as malignant (M). Total positive cell rate was 82.70%. It was concluded from the comparison of histopathological and cytopathological slides of 66 patients that the overall occurrence rate of malignancy was 11.11% in former two groups, which was significantly lower than that (63.33%) in latter four groups ($P < 0.01$). The sensitivity, specificity, positive predictive value, negative predictive value, false positive rate and false negative rate for FNA in differentiation of benign and malignant lesions were calculated as 82.61%, 74.42%, 63.33%, 88.89%, 25.58% and 17.39%, respectively. **Conclusion:** TBS showed great importance in differentiation of benign and malignant thyroid lesions, with high probability of malignancy in AUS, FN, S and M groups.

[Key words] the Bethesda system for reporting thyroid cytology; fine-needle aspiration; cytopathology; thyroid nodules; capsula glandulae thyroideae; chronic lymphocytic thyroiditis; subacute thyroiditis

[Acta Univ Med Nanjing, 2015, 35(12): 1718-1721]

[基金项目] 国家自然科学基金(30971405, 81270897); 国家临床重点专科培育项目; 江苏高校优势学科建设工程资助项目

*通信作者 (Corresponding author), E-mail: drliuxiaoyun@126.com

甲状腺细针穿刺(fine needle aspiration, FNA)是甲状腺疾病,尤其是甲状腺结节良恶性鉴别的重要手段^[1],但是长久以来细针穿刺的细胞病理报告一直缺乏统一的国际规范或标准,各个国家地区或机构有着各自不同的报告系统^[2]。2007 年美国国家癌症研究院(the National Cancer Institute, NCI)颁布的甲状腺细针穿刺 Bethesda 细胞病理报告系统(the Bethesda system for reporting thyroid cytology, TB-SRTC)或简称为 Bethesda 系统(the Bethesda system, TBS)^[3]是近年来比较公认的国际规范,但是根据文献检索目前国内 TBS 在甲状腺细胞病理领域的应用尚属空白。本研究旨在将这一国际标准应用于本中心的 FNA 细胞病理读片,探讨其在中国人甲状腺良恶性疾病中的诊断价值。

1 对象和方法

1.1 对象

依据 TBS 系统,分析南京医科大学第一附属医院 2011 年 5 月—2012 年 6 月在内分泌科进行 FNA 细胞学病理样本共计 1 705 份,涉及患者共 1 671 例,其中门诊患者 1 519 例,住院患者 152 例,男 276 例[11~87 岁,平均年龄(49.94 ± 14.45)岁],女 1 395 例[4~91 岁,平均年龄(46.80 ± 13.93)岁],男女数量比 1:5.05。其中 32 例因并发 2 个结节分别接受了 2 次穿刺,1 例因并发 3 个结节分别接受了 3 次穿刺。根据患者年龄分为低年龄组(≤30 岁),中年年龄组(30~60 岁)和高年龄组(≥60 岁)。所有患者均为临床判断需要进行 FNA 的患者。判断标准如下^[4]:①甲状腺结节进一步明确性质;②甲状腺功能亢进或者减退进一步明确病因;③甲状腺肿原因待查。

1.2 方法

进行 FNA 之前均签署知情同意书,告知患者该项检查的必要性及可能存在的并发症,解除患者顾虑。使用 Honda HS-2000, 7.5 MHz/50 mm 浅表器官探头作为 FNA 引导^[5]。患者取仰卧位,以枕垫肩,充分暴露颈部。穿刺之前首先使用超声进行双侧甲状腺叶及峡部扫描,确认穿刺部位。存在多个结节时,根据超声下的特征选取可疑结节进行穿刺。常规消毒,超声引导下使用普通 10 mL 注射器,使针尖定位于超声下的病变区域,进行反复抽吸,取样本少量,涂片 2~4 张送病理检查。若抽吸出囊性液体,直接将囊液送病理科,离心后再进行涂片检查。所有涂片均进行常规 95%酒精固定,HE 染色,显微镜下阅片。穿刺完毕嘱患者在穿刺部位按压 15 min 以

上,以减少出血等并发症风险。

根据 TBS 分级方法,将仅见血细胞、组织液等判定为“无诊断价值或不满意”(nondiagnostic or unsatisfactory, N); 将良性病变者判定为“良性”(benign, B),包括慢性淋巴细胞性甲状腺炎(chronic lymphocytic thyroiditis, CLT)、亚急性甲状腺炎(subacute thyroiditis, SAT)、甲状腺囊性变(capsula glandulae thyroideae, CGT)、甲状腺良性腺瘤等;将乳头状病变或增生者判定为“意义不明确的不典型增生或意义不明确的滤泡样增生”(atypia of undetermined significance or follicular lesion of undetermined significance, AUS); 将甲状腺滤泡性肿瘤或怀疑为滤泡性肿瘤判定为“滤泡性肿瘤/怀疑滤泡性肿瘤”(follicular neoplasm or suspicious for a follicular neoplasm, FN); 将怀疑为恶性病变判定为“怀疑”(suspicious for malignancy, S); 将恶性病变判定为“恶性”(malignant, M)。本研究中先由 2 位细胞病理医师独立进行判定,若判定结果有争议时请第 3 位医师共同商议裁定。

1.3 统计学方法

数据使用 SPSS10.0 软件处理。正态分布资料以均数 ± 标准差($\bar{x} \pm s$)表示;计数资料用例数、百分数等表示。两组及多组之间率的比较采用卡方检验。 $P \leq 0.05$ 为差异有统计学意义。在同时接受外科手术的患者中,敏感性即组织病理阳性组内 FNA 检出阳性例数比率;假阴性率即组织病理阳性组内 FNA 检出阴性例数比率;特异性即组织病理阴性组内 FNA 检出阴性例数比率;假阳性率即病理阴性组内 FNA 检出阳性例数比率;阳性预测值即 FNA 诊断阳性组内组织病理确诊阳性例数比率;阴性预测值即 FNA 诊断阴性组内组织病理确诊阴性例数比率。

2 结果

2.1 FNA 细胞病理诊断 TBS 分类结果性别和年龄分布

TBS 总体阳性细胞率为 82.70%, 6 种类别构成比在不同性别患者中无显著统计学差异。提示在本研究的特定人群中,由于已经是筛选过的人群,男性和女性诊断为 FN、SUS 和 M 的比例并无显著统计学差异。

本研究中不同年龄组 TBS 细胞病理诊断构成如表 1 所示。其中低年龄组 M 的构成比与中年年龄组相比明显升高($P < 0.05$),且 N 的构成比明显低于其余两组($P < 0.05$)。

表 1 不同年龄 TBS 细胞病理诊断分类构成

年龄(岁)	N	B	AUS	FN	SUS	M	合计
≤30	26(11.71)	170(76.58)	5(2.25)	4(1.80)	9(4.05)	8(3.60)	222
30~60	203(17.70)*	860(74.98)	24(2.09)	13(1.13)	25(2.18)	22(1.92)*	1 147
≥60	66(19.64)*	261(77.68)	1(0.30)#	2(0.60)	2(0.60)#	4(1.19)*	336
合计	295(17.30)	1 291(75.72)	30(1.76)	19(1.11)	36(2.11)	34(1.99)	1 705

与≤30岁组相比,* $P < 0.05$;与30~60岁组相比,# $P < 0.05$ 。

2.2 TBS 分类与手术病理对比结果

本研究中有 66 例同时在本院接受了外科手术治疗,将外科手术组织病理分为“良性”、“增生”、“不典型增生”和“恶性”四大类,与同期的 TBS 分类对比结果如表 2 所示。四类(AUS、FN、S 和 M)总体恶性发生率为 63.33%,显著高于前两者 W 和 B 的 11.11%($P < 0.01$),与文献报道基本一致,提示 TBS 系统对于恶性病变有良好的预测性^[6]。从良恶性病变角度可将 FNA 结果分为阳性和阴性两大类,即阳性提示恶性可能,而阴性提示未发现恶性可能,故 N 和 B 可以归为 FNA 阴性,而后四类因为恶性程度均明显升高,则都定为阳性。同时,组织病理亦可归结为两大类,即恶性和良性,其中恶性包括不典型增生,而良性包括良性增生病变。66 例手术患者结果归结为表 3, FNA 对甲状腺良恶性疾病鉴别的敏感性、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:82.61%、74.42%、63.33%、88.89%、25.58%和 17.39%。

66 例患者中 FNA 假阳性者有 11 例,其中有 4 例组织病理提示上皮乳头状增生,另有 4 例伴有甲状腺炎(CLT 2 例、SAT 1 例和其他炎症 1 例),余 3 例均为结节性甲状腺肿,其中有 1 例伴有囊性变, FNA 假阴性者 4 例,其中有 2 例为一侧乳头状癌或滤泡癌,而另一侧为结节性甲状腺肿,另 1 例为 CLT 伴局灶轻度异型,1 例为双侧甲状腺乳头状癌。

3 讨论

本研究首次在中国人群中将 TBS 应用于甲状腺 FNA 检查,提示 TBS 不但对良性甲状腺疾病有非常好的诊断价值,同时对恶性甲状腺疾病亦有较高的鉴别意义,可以减少不必要的外科手术^[6]。

在本研究共计 1 705 份细胞病理报告中占最多比例的为 B 类别,总计 1 291 例,占 75.72%,符合绝大多数甲状腺疾病为良性病变的特点,与文献报道相符^[7]。仅次于 B 类别的为 N 类别,即“无诊断价值或不满意”,该类别的存在是 FNA 固有缺陷所决定

表 2 TBS 和外科手术的细胞病理和组织病理结果对比

TBS 分类	良性	增生	不典型增生	恶性	合计	恶性发生率(%)
N	5	0	1	0	6	16.67
B	19	8	0	3	30	10.00
AUS	3	1	1	3	8	50.00
FN	0	0	0	2	2	100.00
S	2	2	1	3	8	50.00
M	2	1	1	8	12	75.00
合计	32	12	4	18	66	33.33

表 3 不同来源病理结果阳性阴性分布比较

	FNA 阳性	FNA 阴性	合计
组织病理阳性	19	4	23
组织病理阴性	11	32	43
合计	30	36	66

的,即使是最有经验的中心也不能完全避免 N 类别的存在^[7]。在过去的分类标准中也都有类似的类别。本研究中该类别的比例为 17.30%,低于相关文献报道^[8-9]。因此在 FNA 之前要与患者充分沟通,做好必要的解释工作,签署知情同意书,以免不必要的纠纷。FNA 虽然是甲状腺疾病诊断尤其是甲状腺结节良恶性鉴别的重要手段,但是因为是细针穿刺,而非粗针,不能获得完整的组织形态,所以不能完全避免“无诊断价值或不满意”的存在。笔者根据既往操作的经验及文献报道认为:穿刺者的经验、甲状腺内部病变的性质和标本制作运输过程等原因是 N 类别存在的主要原因^[4]。

TBS 的六大类分类是按照恶性程度高低来分的,越靠前恶性的程度越低,而越靠后则恶性的程度越高^[3]。本研究提示前 2 个类别总体恶性(包括癌前病变)可能性为 11.11%,而后 4 类为 63.33%($P < 0.01$)。从临床决策出发,将恶性程度较低的两类合

并为 FNA 阴性,而恶性程度较高的后四类合并为阳性,具有一定的合理性。通过同期组织病理的对比计算可以得出,FNA 对恶性甲状腺疾病鉴别的敏感性和阴性预测值均较高,分别为 82.61%和 88.89%,假阴性率即漏诊率较低为 17.39%,提示 FNA 对于恶性病变有较高的敏感性。同时本研究特异性和阳性预测值偏低,分别为 74.42%和 63.33%,而假阳性率即误诊率偏高为 25.58%,可能与 TBS 不同类别的判定,尤其是 AUS 类别的判定有关,当组织病理存在增生性病变或炎症性病变时,往往假阳性率会升高,但是“局灶滤泡上皮乳头状增生”虽然偏向良性病变,但本身其实是过渡形态的病理状态,4 例中有 2 例被判定为 S,1 例判定为 AUS,1 例为 M,而 S 和 AUS 亦为中间状态,从某种意义而言两者是符合的。文献认为 AUS 的真实恶性率仅为 5%~15%,同时对于 AUS 建议重复穿刺而非手术^[3]。虽然 AUS 在提出的一开始就备受争议^[10],不同的细胞病理学家即使对同一份样本也可能有不同的诠释,但是由于其特殊性质目前仍是 TBS 不可或缺的一类^[11]。以上结果提示,对于增生病变或复合病变(如结节性甲状腺肿合并 CLT)FNA 要做到确定诊断难度极大,往往可能被判定为 AUS 或 S;换言之,在 FNA 诊断为 AUS 时,不能盲目建议患者手术,应结合其他临床指标或高危基因筛查等手段加以综合判定^[12]才能减少转诊至外科的手术阴性率。本研究的主要缺陷在于同时行外科手术获得的组织病理样本数较少,可能对结果造成一定的偏倚,需进一步扩大样本量,同时对于研究人群中 FNA 提示良性病变的患者应长期跟踪随访。当患者出现左右侧病理不一致的情况或病灶偏小时,则容易出现假阴性的可能。因此当患者合并多个结节,尤其是左右侧均有结节时,应尽量进行多个结节穿刺,以提高阳性率,减少漏诊。

综上,TBS 对于规范甲状腺细胞病理诊断,提高 FNA 临床应用价值,指导临床决策有十分重要的价值,值得进一步推广应用及研究。

[参考文献]

- [1] 施秉银. 积极推进我国甲状腺结节和肿瘤诊治的规范化[J]. 中华内分泌代谢杂志,2010,26(10):833-834
- [2] Faquin WC, Bongiovanni M, Sadow PM. Update in thyroid fine needle aspiration[J]. Endocr Pathol,2011,22(4):178-183
- [3] Cibas ES, Ali SZ. The Bethesda system for reporting thyroid cytopathology[J]. Thyroid,2009,19(11):1159-1165
- [4] 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
- [5] 冯尚勇,刘 超,刘晓云,等. 江苏高淳、楚州地区社区人群甲状腺结节流行特征研究[J]. 南京医科大学学报:自然科学版,2006,26(8):717-720
- [6] Wang CC, Friedman L, Kennedy GC, et al. A large multi-center correlation study of thyroid nodule cytopathology and histopathology[J]. Thyroid,2011,21(3):243-251
- [7] VanderLaan PA, Renshaw AA, Krane JF. Atypia of undetermined significance and nondiagnostic rates in The Bethesda System for Reporting Thyroid Cytopathology are inversely related[J]. Am J Clin Pathol,2012,137(3):462-465
- [8] Jo VY, Stelow EB, Dustin SM, et al. Malignancy risk for fine-needle aspiration of thyroid lesions according to the Bethesda System for Reporting Thyroid Cytopathology[J]. Am J Clin Pathol,2010,134(3):450-456
- [9] Renshaw AA. Should “atypical follicular cells” in thyroid fine-needle aspirates be subclassified? [J]. Cancer Cytopathol,2010,118(4):186-189
- [10] Cochand-Priollet B, Schmitt FC, Totsch M, et al. The Bethesda terminology for reporting thyroid cytopathology: from theory to practice in Europe[J]. Acta Cytol,2011,55(6):507-511
- [11] Crippa S, Mazzucchelli L, Cibas ES, et al. The Bethesda System for reporting thyroid fine-needle aspiration specimens[J]. Am J Clin Pathol,2010,134(2):343-344
- [12] Jameson JL. Minimizing unnecessary surgery for thyroid nodules[J]. N Engl J Med,2012,367(8):765-767

[收稿日期] 2015-08-13