

细胞学穿刺未定性甲状腺结节的恶性预测因子探讨

吴亮, 杨顺实, 江学庆, 袁静萍, 李海, 吴志勇

【摘要】 目的:探讨细胞学未定性甲状腺结节的恶性预测因子。**方法:**回顾性搜集 2009 年—2013 年 88 例细胞学检查未定性甲状腺结节患者的相关资料。对选定结节进行临床、实验室、MRI、超声和穿刺细胞学(Bethesda 分类标准)多方面分析研究,多变量分析后建立预测模型。**结果:**88 例中有 25 例甲状腺结节为恶性病变(28.41%, 25/88)。对比分析良性结节组和恶性结节组,两组中患者的性别、血清 FT4 水平、有无甲状腺自身免疫性疾病、微钙化的 MRI 特征、结节中央血流丰富的 US 特征在两组间差异均无统计学意义($P>0.05$)。微钙化的 US 特征、边界模糊的 MRI 特征以及细胞学结果分类第Ⅳ类(Bethesda 分类系统)在两组间差异有统计学意义($P<0.05$)。在多变量分析后,预测模型表明 Bethesda 分类Ⅳ类和微钙化的 US 特征以及边界模糊的 MRI 特征均可作为未定性甲状腺结节的恶性预测因子,符合率为 88.6%。**结论:**研究证实 Bethesda 分类Ⅳ、微钙化的 US 特征、边界模糊的 MRI 特征均是未定性甲状腺结节的恶性预测因子。

【关键词】 甲状腺肿瘤; 超声; 磁共振成像; 细胞学分类; 鉴别诊断

【中图分类号】 R814.41; R445.2; R736.1 **【文献标识码】** A **【文章编号】** 1000-0313(2014)04-0393-04

Study on predictive factors of malignant thyroid nodules with indeterminate cytological results WU Liang, YANG Shun-shi, JIANG Xue-qing, et al. Department of Ultrasonography, Wuhan Central Hospital, Tongji Medical College, Huazhong University of Science and Technology, Wuhan 430014, P. R. China

【Abstract】 Objective: To study the predictive factors of malignant thyroid nodules with indeterminate cytological diagnosis of fine needle aspiration biopsy. **Methods:** Clinical data of 88 patients with thyroid nodules with indeterminate cytological examination results in our hospital from 2009 to 2013 were retrospectively collected. The clinical, laboratory, MRI, US and cytological classification (Bethesda criteria) variables of these selected cases were analyzed, and a prediction model was designed after the multivariate analysis. **Results:** There were 25 cases with malignant thyroid nodules (28.41%, 25/88). Between benign and malignant nodule groups, there were no significant differences in gender, FT4 blood levels, with autoimmune thyroid disease, rich blood flow in central region by US; there were significant differences in micro-calcifications on US, blurry border on MRI and the Bethesda System category IV. The established multivariate analysis model showed the Bethesda System category IV together with micro-calcifications on US and blurry border on MRI were predictive factors of malignant thyroid nodules, with 88.6% diagnostic accuracy. **Conclusion:** This study confirmed Bethesda System category IV together with micro-calcifications on US and blurry border on MRI were predictive factors of malignancy in indeterminate thyroid nodules.

【Key words】 Thyroid neoplasms; Ultrasound; Magnetic resonance imaging; Cytological classification

在临床实践中甲状腺结节的检出很常见,在成年人中超声检出的患病率为 10%~67%,尸检检出达 50%^[1]。虽然细针穿刺细胞学活检(fine needle aspiration biopsy, FNAB)被认为是术前评估甲状腺结节的金标准,但 10%~30%的细胞学结果是不确定的或诊断为“滤泡性肿瘤”^[2]。有统计分析显示,这一类患者中 70%~80%的最终病理结局将是良性的^[3]。

因此,探讨细胞学未定性甲状腺结节的恶性预测因子,有助于临床制订诊疗方案,可指导临床医师和患者的手术决策,减少诊断性甲状腺切除术^[2,3]。本研究通过分析临床资料、实验室检查、超声、MRI 和细胞学分类(Bethesda 分类标准)等对细胞学结果不确定

甲状腺结节的恶性预测价值和术前诊断效能,旨在提高对甲状腺病变的诊断水平。

材料与方法

1. 研究人群和相关参数

回顾性分析 2009—2013 年在我院行超声引导下细针穿刺细胞学检查(ultrasound-guided fine-needle aspiration biopsy, US-G FNAB)但未明确定性诊断并进行手术切除的 88 例甲状腺结节患者的病例资料。其中男 16 例,女 72 例,年龄(50±16)岁。搜集和分析的相关数据资料包括临床资料、实验室检查结果、超声、MRI 和细胞学分类(Bethesda 标准)。

临床资料中主要患者的性别。实验室检查指标包括游离甲状腺素(free thyroxine 4, FT4)、抗甲状腺过氧化物酶抗体(anti-thyroid peroxidase antibody, A-

作者单位: 430030 武汉,武汉市中心医院超声影像科

作者简介: 吴亮(1971—),女,湖北武汉人,硕士,副主任医师,主要从事腹部和小器官的临床研究工作。

TPOAb)和抗甲状腺球蛋白抗体等。采用化学发光微粒子免疫分析,FT4 的正常值范围为 10.68~17.77 pmol/L。甲状腺自身免疫性疾病定义为 A-TPOAb 阳性(正常值<5.61 IU/mL),抗甲状腺球蛋白抗体(Anti-Tg)阳性(正常值<4.11 IU/mL)。

US 和 MRI 检查由两位具 10 年以上本专业经验的医师分别执行。观察和描述甲状腺结节的特征包括结节的大小、形态、边缘、内部血流信号、内部回声/信号、有无微小钙化等。US 和 MRI 定义可疑恶性的征象^[2,4,5]:①US 显示结节中央血流丰富;②MRI 检出结节边界模糊;③US 或 MRI 检出结节内微钙化。三个征象中有一项存在即定义为阳性结果(可疑恶性);如果结节未显示上述可疑特征,则被列为结果阴性(良性)。

US-G FNAB 由一位具有 10 年以上超声诊断经验的医师来执行。检出结节后,使用 22 号针在没有局部麻醉条件下行超声引导 FNAB。如果吸出的是血液成分,改用 25 号针重新穿刺。采集的样本涂片后,风干并进行巴氏或瑞氏法染色。每个样本至少涂片 6 张用于细胞学分析。

细胞学病理报告分析以 Bethesda 分类系统^[6]为基础,由两位(分别为 8 年和 10 年以上诊断经验)病理医师分别采用盲法进行判读。Bethesda 分类系统包括 6 大类:不合格(I),良性(II),有不确定征象的滤泡状病变(III),滤泡性肿瘤或可疑滤泡性肿瘤(IV),可疑恶性(V)和恶性(VI)。良性细胞学结果包括胶体结节、腺瘤样增生、淋巴细胞性甲状腺炎、Graves 病和甲状腺腺瘤。结节性质不确定的类别为 III 或 IV 类。本研究定义细胞学分类 IV 类者为可疑恶性结节(阳性结果),即表现为滤泡构架,重叠的细胞核,高细胞结构,缺乏胶体,无核特征的乳头状甲状腺癌(papillary thyroid carcinoma,PTC)。FNAB 的结果被视为 PTC 可疑时,表现为有乳头状或有核重叠的滤泡构架,核特征改变如核肿大、边界不规则、细胞核内包涵体、核沟。不合格样本被定义为少于 6 组滤泡细胞,每组滤泡细胞少于 10~15 个^[7]。

2. 数据统计

采用 SPSS 11.5 统计软件进行统计分析。样本均数的分析采用 *t* 检验, $P<0.05$ 为差异有统计学意义。恶性预测因子的分析采用 Logistic 回归模型,优势比 Exp(B)的大小反映自变量对模型的贡献大小,用于分析自变量对疾病的危险程度($P<0.05$)。

结 果

1. 术后组织病理结果

本研究中,甲状腺恶性肿瘤占 28.41%(25/88)。

88 例细胞学未定性甲状腺结节手术后组织病理结果如下:恶性 25 例,其中经典型乳头状癌 14 例(56%)、滤泡型乳头状癌 5 例(20%)、滤泡癌 3 例(12%)、自身免疫疾病伴恶变 3 例(12%);良性 63 例,其中结节性甲状腺肿 19 例(30.16%)、滤泡腺瘤 30 例(47.62%)、结节增生 2 例(3.17%)、自身免疫疾病 9 例(14.29%)、胶质结节 3 例(4.76%)。

2. 恶性预测因子分析

本研究中,88 例被手术结节的临床、实验室、MRI、US 和 Bethesda 细胞学分类的相关数据资料见表 1。

表 1 手术结节的各种检查分类相关数据资料

指标	良性(63)	恶性(25)
性别比(女:男)	54:9	18:7
FT4(pmol/L)	1.33±0.77	1.52±0.70
伴免疫疾病(例)	9	3
MRI 示结节边界模糊(例)	19	17
MRI 显示微钙化(例)	9	6
US 显示微钙化(例)	13	21
US 示结节中央血流丰富(例)	17	17
Bethesda 分类Ⅳ类(例)	17	20

上述变量经 Logistic 回归分析,预测模型诊断符合率为 88.6%,详细结果见表 2。

表 2 logistic 回归分析结果

指标	B	S. E.	Sig.	Exp(B)
性别(女)	-0.056	0.931	0.952	0.945
FT4	0.566	0.451	0.210	1.761
伴免疫疾病	-0.408	1.170	0.727	0.665
(MRI)结节边界模糊	2.174	0.792	0.006	8.790
(MRI)微钙化	-0.144	0.883	0.871	0.866
(US)微钙化	2.575	0.861	0.003	13.131
(US)结节血流丰富	0.485	0.797	0.543	1.625
Bethesda 分类Ⅳ类	2.203	0.800	0.006	9.055

由以上数据可知,明显占优势的女性性别比在良恶性组间差异并无统计学意义($P=0.95>0.05$)。血清 FT4、甲状腺自体免疫性疾病与结节的良恶性并无相关性($P=0.21>0.05$; $P=0.73>0.05$)。

两组中,显示有边界模糊的 MRI 特征(图 1a)和微钙化的超声特征(图 1b)时均可见恶性肿瘤的危险性明显增加[Exp(B)=13.13, $P=0.006<0.050$; Exp(B)=8.79, $P=0.003<0.050$];而结节血流丰富的超声特征和微钙化的 MRI 特征均未见结节恶性风险明显增加($P=0.54>0.05$; $P=0.87>0.05$)。提示微钙化的超声特征和边界模糊的 MRI 特征是未定性甲状腺结节的恶性预测因子。

经统计分析,两组中细胞学检查结果为 Bethesda 分类Ⅳ类(图 1c)与未定性结节的良恶性之间有显著相关性[Exp(B)=9.06, $P=0.01<0.05$],提示细胞学 Bethesda 分类Ⅳ类也是未定性甲状腺结节的恶性预测因子。

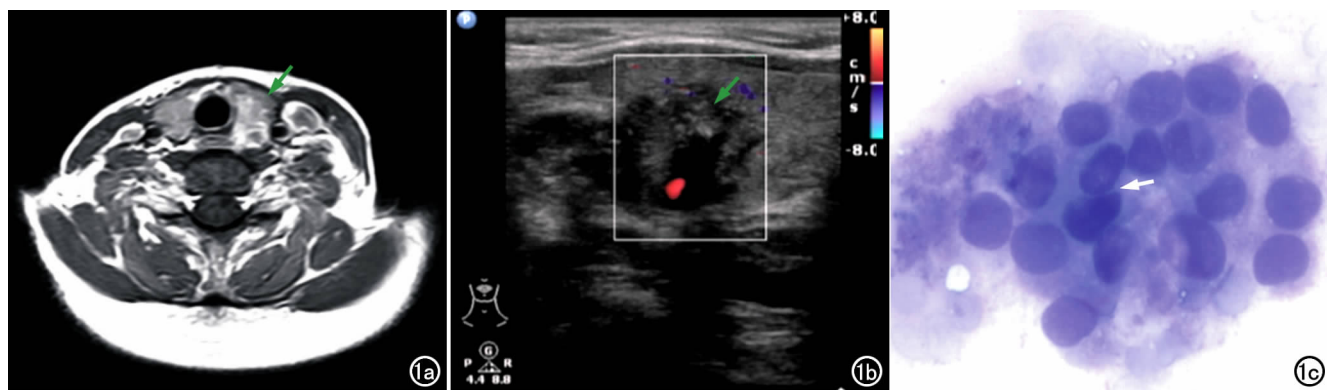


图 1 甲状腺乳头状癌。a) MRI 增强扫描示甲状腺左侧叶内结节样病灶(箭),中央区域呈不均匀中等强化,结节形态不规整,边界模糊,MRI 提示甲状腺左侧叶恶性病变可疑; b) 进一步行超声检查,于甲状腺左侧叶内探及一实质性低回声病灶,形态不规则,内部回声不均匀,可见少许血流信号和成簇分布的微小钙化斑(箭),超声检查提示甲状腺左侧叶乳头状癌可疑; c) 甲状腺左侧叶可疑病灶行 US-G FNAB,细胞学涂片检查镜下示滤泡细胞拥挤(箭)、重叠,排列成微滤泡结构,提示 Bethesda 分类 IV 类,性质未定。

讨 论

本研究建立的预测模型显示,性别、血清 FT4 水平和甲状腺自身免疫性疾病对预测结节良恶性并无统计学意义。Choi 等^[8]随访 165 例诊断为滤泡性肿瘤的细胞学诊断不确定甲状腺结节,其结果显示性别、年龄(≥ 45 岁)、结节的大小等在良恶性甲状腺肿瘤中差异并无统计学意义,与本组研究结果相似。

我们的预测模型显示超声检出结节微钙化是最强的恶性预测指标($\text{Exp}(B)=13.13, P=0.003$)。微钙化在声像图上表现为散在分布的 2 mm 左右点状强回声,是超声诊断 PTC 的敏感征象之一^[9]。超声中显示的微钙化大致与病理上所见的砂粒体相对应^[10],据认为此钙化由细胞坏死所致,以坏死细胞为核心,形成嗜碱性同心圆状钙化沉积。这种微钙化在结节内多出现于突向囊性变的实质部分,或是呈“暴风雪样”散在分布于结节内部,数目众多。在本组研究中,25 例恶性结节中有 21 例(84%)超声检出了微钙化,并且 19 例 PTC 全部都伴有微钙化征象(图 2)。分析原因,除超声对微钙化较敏感外,可能也与甲状腺癌人群中以 PTC 的发病率最高($\geq 60\%$)有关^[11]。

在本组研究中,超声显示的结节内血流丰富的征象既可见于甲状腺癌,也可见于高功能性腺瘤或桥本氏甲状腺炎合并结节形成时。虽然有研究报道,甲状腺癌主要表现为结节中央丰富的分支样团状血流,良性结节常见散在短线状血流、周边环状/线状血流^[5-6]。但在我们的研究中甲状腺癌结节的血流分布和良性结节相比差异无统计学意义($P=0.46>0.05$)。

MRI 对钙化的检出率很低,尤其是微钙化,但它具有比超声更高的软组织分辨力,能更清晰的显示肿瘤的边界。结节的边界模糊、中断及瘤周不完整的包

膜样低回声信号影,反映了肿瘤的浸润性,对甲状腺结节的良恶性鉴别具有重要价值。在本研究中,恶性组中 MRI 检出有微钙化者仅约 24%,结节边界模糊者占 68%。本研究建立的预测模型显示,结节边界模糊的 MRI 特征是较好的恶性预测因子($\text{Exp}(B)=8.79, P<0.05$)。而 MRI 检出微钙化并无预测价值。评价肿瘤血管的生成也是诊断甲状腺癌的依据之一。由于恶性肿瘤生长常与病灶中央血管的增殖有关,对于恶性结节,在 MRI 增强扫描时会呈现肿瘤中央区域的不均匀性明显强化,伴假包膜的环形中等强化、部分环形强化影中断和边缘不清晰等征象。MRI 平扫和增强扫描相结合更利于肿块良恶性的鉴别(图 1)。

Bethesda 系统的 6 个分类中其恶性风险逐步增加,分别为不合格(I类)未知、良性(II类) $<1\%$ 、有不确定征象的滤泡状病变(III类)5%~10%、滤泡性肿瘤或可疑滤泡性肿瘤(IV类)20%~30%、可疑恶性病变(V类)50%~75%及恶性病变(VI类)100%^[12]。Bethesda 系统中 IV 类的恶性风险在 20%~30%^[4],也有文献报道,小于 3 或 4 cm 细胞学诊断不确定(滤泡性肿瘤)甲状腺结节的恶性概率为 10%~30%^[13,14]。Goldstein 等^[15]报道, FNAB 判读时有细胞学异形性的滤泡性肿瘤,其恶性可能性明显增加。Iubitz 等^[16]研究了 144 例患者,发现 17 个细胞学特征中 9 个特征与结节的恶性特征显著相关。在本研究中,细胞学穿刺为 Bethesda 分类 IV 类的结节 37 例,最终组织病理结果显示恶性 20 例,约占 54.05%,稍高于上述水平。分析原因可能与大部分结节同时伴有细胞学异形性有关。本研究建立的预测模型显示, Bethesda 分类 IV 类也是恶性肿瘤的较好预测因子($\text{Exp}(B)=9.06, P=0.01<0.05$)。

分子标志是一类新的恶性肿瘤预测参数^[17]。

Bartolazzi 等^[18]在 1009 例甲状腺结节和 226 例术前经 US-G FNAB 获得的新鲜细胞学标本中测试到 galectin-3 和 CD44v6 的表达。这种测试方法在前瞻性研究中,其敏感度、特异度、阳性预测值和诊断符合率分别为 88%、98%、91%和 97%。Galectin-3 免疫检测的敏感度和特异度在鉴别良恶性甲状腺病变中分别为 99%和 98%,诊断符合率为 99%。Pelizzo 等^[19]从 270 例甲状腺 FNAB 结果中进行 BRAFV600E 分析。在最后组织病理诊断为 PTC 的病例中有 BRAFV600E 突变的比例为 69%,这种方法使 FNAB 的诊断符合率从 88%提高至 91%。

总之,在本研究中以细胞学分类系统(Bethesda 系统分类Ⅳ)和可疑的超声和 MRI 特征来确立风险预测模型,可以用来作为 FNAB 结果的辅助诊断方法,可以帮助临床确定患者是否需要进一步观察和/或手术治疗。但在较大的患者人群中,分子标志等新的恶性肿瘤预测参数的前瞻性研究有待进一步探讨。

参考文献:

- [1] Frates MC, Benson CB, Charboneau JW, et al. Management of thyroid nodules detected at US: society of radiologists in ultrasound consensus conference statement[J]. Radiology, 2005, 237(3):794-800.
- [2] Cooper DS, Doherty GM, Haugen BR, et al. Revised American thyroid association management guidelines for patients with thyroid nodules and differentiated thyroid cancer[J]. Thyroid, 2009, 19(11):1167-1214.
- [3] Yang J, Schnadig V, Logrono R, et al. Fine-needle aspiration of thyroid nodules: a study of 4703 patients with histologic and clinical correlations[J]. Cancer, 2007, 111(5):306-315.
- [4] Bastin S, Bolland MJ, Croxson MS. Role of ultrasound in the assessment of nodular thyroid disease[J]. J Med Imaging Radiat Oncol, 2009, 53(2):177-187.
- [5] Yuan WH, Chiou HJ, Chou YH, et al. Gray-scale and color Doppler ultrasonographic manifestations of papillary thyroid carcinoma: analysis of 51 cases[J]. Clin Imaging, 2006, 30(6):394-401.
- [6] Theoharis CG, Schofield KM, Hammers L, et al. The Bethesda thyroid fine-needle aspiration classification system: year 1 at an academic institution[J]. Thyroid, 2009, 19(11):1215-1223.
- [7] George H. Sakorafas. Thyroid nodules: interpretation and impor-

tance of fine-needle aspiration (FNA) for the clinician e Practical considerations[J]. Surg Oncol, 2010, 19():e130-e139.

- [8] Choi YJ, Yun JS, Kim DH. Clinical and ultrasound features of cytology diagnosed follicular neoplasm[J]. Endocr J, 2009, 56(3):383-389.
- [9] Iannuccilli JD, Cronan JJ, Monchik JM, et al. Risk for malignancy of thyroid nodules as assessed by sonographic criteria: the need for biopsy[J]. J Ultrasound Med, 2004, 23(11):1455-1464.
- [10] Das DK, Mallik MK, Haji BE, et al. Psammoma body and its precursors in papillary thyroid carcinoma: a study by fine-needle aspiration cytology[J]. Diagn Cytopathol, 2004, 31(6):380-386.
- [11] Jun P, Chow LC, Jeffrey RB, et al. The sonographic features of papillary thyroid carcinoma: pictorial essay[J]. Ultrasound Q, 2005, 21(1):39-45.
- [12] Baloch ZW, Cibas ES, Clark DP, et al. The national cancer institute thyroid fine needle aspiration state of the science conference: a summation[J]. Cyto Journal, 2008, 5(4):5-6.
- [13] Rosário PW, Salles DS, Bessa B, et al. Contribution of scintigraphy and ultrasonography to the prediction of malignancy in thyroid nodules with indeterminate cytology[J]. Arq Bras Endocrinol Metab, 2010, 54(1):56-59.
- [14] Stang MT, Carty SE. Recent developments in predicting thyroid malignancy[J]. Curr Opin Oncol, 2009, 21(1):11-17.
- [15] Goldstein RE, Netterville JL, Burkey B, et al. Implications of follicular neoplasms, atypia and lesions suspicious for malignancy diagnosed by fine-needle aspiration of thyroid nodules[J]. Ann Surg, 2002, 235(5):656-664.
- [16] Lubitz CC, Faquin WC, Yang J, et al. Clinical and cytological features predictive of malignancy in thyroid follicular neoplasms[J]. Thyroid, 2010, 20(1):25-32.
- [17] Nikiforov YE, Steward DL, Robinson-Smith TM, et al. Molecular testing for mutations in improving the fine-needle aspiration diagnosis of thyroid nodules[J]. J Clin Endocrinol Metab, 2009, 94(6):2092-2098.
- [18] Bartolazzi I, Gasbarri A, Papotti M, et al. Application of an immunodiagnostic method for improving preoperative diagnosis of nodular thyroid lesions[J]. Lancet, 2001, 357(9269):1644-1650.
- [19] Pelizzo MR, Boschin IM, Barollo S, et al. BRAF analysis by fine needle aspiration biopsy of thyroid nodules improves preoperative identification of papillary thyroid carcinoma and represents a prognostic factor. a mono-institutional experience[J]. Clin Chem Lab Med, 2011, 49(2):325-329.

(收稿日期:2013-12-14 修回日期:2014-02-26)