

• 综述 •

Repeat of ultrasound-guided fine needle biopsy of Bethesda Ⅲ thyroid nodules

YU Lulu, LIU Liping*

(Department of Ultrasound, the First Affiliated Hospital of Chongqing Medical University, Chongqing 400010, China)

[Abstract] Bethesda Ⅲ thyroid nodules are the most controversial diagnostic category in the Bethesda system for reporting thyroid cytopathology, and further definitive diagnosis is essential. Repeated ultrasound-guided fine needle aspiration biopsy (US-FNAB) is the preferred clinical management method for Bethesda Ⅲ thyroid nodules recommended by relevant guidelines. The application progresses of repeated US-FNAB in Bethesda Ⅲ thyroid nodules were reviewed in this article.

[Keywords] thyroid neoplasms; ultrasonography; biopsy, fine-needle

DOI:10.13929/j.issn.1672-8475.2021.01.012

超声引导下细针穿刺重复活检 Bethesda Ⅲ 类甲状腺结节

余璐璐, 刘丽萍*

(重庆医科大学附属第一医院超声科, 重庆 400010)

[摘要] Bethesda Ⅲ 类甲状腺结节是甲状腺细胞病理学 Bethesda 报告系统中最具争议的诊断类型, 对其进行明确诊断意义重大。重复超声引导下细针穿刺活检(US-FNAB)是相关指南推荐的 Bethesda Ⅲ 类甲状腺结节首选临床管理办法。本文就重复 US-FNAB 在 Bethesda Ⅲ 类甲状腺结节中的应用进展进行综述。

[关键词] 甲状腺肿瘤; 超声检查; 活组织检查, 细针

[中图分类号] R736.1; R445.1 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1672-8475(2021)01-0051-05

细针穿刺活检(fine-needle aspiration biopsy, FNAB)自上世纪 50 年代始用于鉴别甲状腺良恶性结节, 超声引导下 FNAB(ultrasound-guided FNAB, US-FNAB)进一步提高了穿刺成功率和安全性。新版甲状腺细胞病理学 Bethesda 报告系统(the Bethesda system for reporting thyroid cytopathology, TBSRTC)^[1]将甲状腺结节分为 6 类, Bethesda Ⅲ 类结节, 即意义不明确的细胞非典型病变或意义不明确的滤泡性病变(Atypia of undetermined significance or

follicular lesion of undetermined significance, AUS/FLUS)被认为是“灰色地带”, 介于良恶性之间^[2], TBSRTC 及美国甲状腺学会甲状腺诊疗指南^[3]均建议应对其进行重复活检。

1 Bethesda Ⅲ 类甲状腺结节诊断标准及恶性风险

TBSRTC 规定 AUS/FLUS 指细胞结构和/或核具有不典型性, 包括滤泡细胞、淋巴细胞及 C 细胞等, 且与良性病变相比更明显, 但非典型性细胞数量或异型性尚不足以诊断为可疑滤泡肿瘤、可疑恶性肿瘤或

[第一作者] 余璐璐(1995—), 女, 四川达州人, 在读硕士, 医师。研究方向: 超声介入。E-mail: 178858705@qq.com

[通信作者] 刘丽萍, 重庆医科大学附属第一医院超声科, 400010。E-mail: liuliping197404@163.com

[收稿日期] 2020-08-04 **[修回日期]** 2020-12-12

恶性肿瘤。新版 TBSRTC 提倡在诊断报告中增加对于 Bethesda Ⅲ类结节的异型性的描述。TBSRTC 强调临床工作中应尽量避免以 AUS/FLUS 作为诊断; BRANDLER 等^[4]认为 AUS/FLUS 诊断率与恶性诊断(Bethesda V、Ⅵ类)诊断率呈反比,原因可能为 AUS/FLUS 被滥用或 AUS/FLUS 被过度诊断为恶性,且 AUS/FLUS 诊断率与恶性肿瘤诊断率的比值(M 值)可作为甲状腺细胞病理诊断质量控制指标。目前对于 AUS/FLUS 的 M 值尚无统一标准, KRANE 等^[5]推荐 AUS/FLUS 的 M 值应在 1.0~3.0; BONGIOVANNI 等^[6]采用 Meta 分析得出的 M 值为 1.8。

TBSRTC 提出应将 AUS/FLUS 诊断率控制在 7%~10%,但文献^[4,7]中差异较大。车娜等^[7]分析 1 241 例甲状腺结节 US-FNAB 诊断结果,其中 AUS/FLUS 占 30.62%。BRANDLER 等^[4]发现某地区 3 年内 AUS/FLUS 总诊断率为 8.5%,整体符合 TBSRTC 推荐范围;但呈逐年增高趋势,3 年分别为 7.83%、8.06%及 9.50%。出现差异的原因可能在于不同医院病理科对 AUS/FLUS 的诊断标准、诊断阈值不同,且医师经验和穿刺标本处理办法等亦不同。

JAN 等^[8]报道 AUS/FLUS 恶性率为 26.5%~55.6%。YOO 等^[9]收集 395 个 Bethesda Ⅲ类甲状腺结节的术后病理结果,发现恶性率高达 59.5%。HO 等^[10]发现选择手术、重复 FNA 或临床随访的 Bethesda Ⅲ类结节的恶性率平均为 26.6%,而选择手术切除者为 37.8%。并非所有 AUS/FLUS 结节患者均选择手术治疗,故基于组织病理学随访预测恶性风险可能会因选择偏倚而导致高估;而将未得到组织病理或明确细胞病理的结节归为良性又可能造成低估。经过综合考虑,新版 TBSRTC 将 AUS/FLUS 恶性风险由 5%~15%调整为 10%~30%。

2 针对 Bethesda Ⅲ类甲状腺结节重复进行 US-FNAB

TBSRTC 推荐将重复活检作为初次穿刺后诊断为 Bethesda Ⅲ类甲状腺结节的首选临床管理方案,但由于存在可疑超声恶性征象以及紧张、焦虑等因素,仍有约 60%患者选择在初次活检后直接手术切除,而术后病理证实多为良性结节;另有报道^[11-12]约 8.0%~62.4%的 Bethesda Ⅲ类结节患者选择接受重复活检,51.5%~86.8%患者重复进行 US-FNAB 后得到更为明确的诊断。

2.1 诊断价值 对 Bethesda Ⅲ类结节重复进行 FNAB 的诊断价值尚存争议。有学者^[13]认为 US-

FNAB 方便快捷且价廉,可重复性高,能为临床随访和手术干预提供有效信息,且多数 Bethesda Ⅲ类结节重复活检后诊断为良性,利于避免不必要的手术。AGNALDO 等^[14]报道,重复活检后 78.3%结节的诊断分类发生改变,56.50%得到明确诊断,43.50%重新诊断为良性,仅有 23.07%仍被归类为 Bethesda Ⅲ类,且 Bethesda Ⅲ类结节的恶性肿瘤及可疑恶性肿瘤发生率为 15.38%。WONG 等^[11]对 182 例 Bethesda Ⅲ类结节进行重复活检,158 例获得明确诊断,其中 89.9%(142 例)为良性。SAIGE 等^[15]对 41 个 Bethesda Ⅲ类结节重复进行 US-FNAB,其中 78%的结节分类获得明确诊断,73%被重新归为良性。JOOYA 等^[16]指出,重复活检后,仅近 20% Bethesda Ⅲ类结节被诊断为可疑恶性或恶性结节,使甲状腺腺叶切除术的手术量减少 9.95%,3%患者避免了二次手术。也有部分^[17-18]学者认为重复活检后被重新分类为 AUS/FLUS 或无法诊断病例(即 Bethesda I 类)的比例较高,为无效重复穿刺。ROSARIO 等^[17]认为重复 US-FNAB 的诊断价值被高估,重复活检后仍有 48.6%的结节被诊断为 Bethesda Ⅲ类。ALLEN 等^[18]发现 40%的 Bethesda Ⅲ类结节重复活检后仍然为 Bethesda Ⅲ类,21%被重新分类为 Bethesda I 类;重复活检后约 25%患者接受手术切除,其中 46%病理证实为恶性,故认为选择手术切除更为有效。

2.2 预测恶性风险 BRANDLER 等^[4]报道,43.75%重复 US-FNAB 后仍诊断为 Bethesda Ⅲ类的结节术后病理证实为恶性,高于初次活检诊断为 Bethesda Ⅲ类且直接手术切除结节(33.33%)。WONG 等^[11,19]也得出相似结论,认为重复 US-FNAB 能识别恶性风险较高的 Bethesda Ⅲ类结节,有助于选择最佳治疗方案。YOO 等^[9]发现重复 US-FNAB 后仍诊断为 Bethesda Ⅲ类的结节恶性风险为 73.1%,明显高于仅初次 US-FNAB 诊断为 Bethesda Ⅲ类结节者,故建议对于重复 US-FNAB 后仍诊断为 Bethesda Ⅲ类的结节应行手术切除。JAN 等^[8]则提出重复活检后仍诊断为 Bethesda Ⅲ类结节的恶性率与初次 US-FNAB 诊断为 Bethesda Ⅲ类结节相比差异无统计学意义,与 HO 等^[10,20]的结论一致,认为重复细针活检不具备明确的提示恶性风险价值,可采取其他辅助诊断方式补充,包括粗针穿刺、超声随访、分子检测及免疫组织化学检查等。相反,也有报道^[12]显示重复 US-FNAB 后诊断为 Bethesda Ⅲ类结节的恶性风险低于仅初次活检诊断的 Bethesda Ⅲ类结节。

RENSHAW^[21]还发现重复细针活检对 Bethesda II 类结节恶性风险有提示作用,经重复活检归类为 Bethesda III 类者恶性风险高于 2 次活检结果均为 Bethesda II 类者。

3 重复 US-FNAB 诊断效果的影响因素

既往文献^[22-23]报道,结节大小、钙化及钙化形态、囊实性结节、穿刺针类型、穿刺次数、穿刺方法、操作者经验及穿刺时是否采用负压吸引等均可对 US-FNAB 诊断效果产生影响,而时间间隔亦影响其诊断效能。目前指南对于重复 US-FNAB 的适宜时间间隔尚有争议。有研究^[24]认为至少间隔 3 个月,以避免细胞修复过程中出现不典型增生对诊断结果的影响,降低细胞学诊断假阳性率。YANG 等^[25]观察 96 例既往接受 FNA 的手术切除甲状腺结节病理标本,发现穿刺后 10~40 天内细胞变化最显著,部分细胞出现不典型改变,与甲状腺乳头状癌特征相重叠,故建议应适当延长重复活检时间间隔。KOH 等^[26]收集 221 个 AUS/FLUS 结节,发现其大小变化与恶性率相关,大部分结节在 6 个月后才产生大小变化,认为重复活检应在此时进行,以减少无效重复 US-FNAB。另一方面, LUBITZ 等^[27]分析 298 个接受重复 US-FNAB 的 AUS/FLUS 结节,发现 3 个月内和 3 个月后穿刺标本的满意率、诊断明确率、细胞病理诊断分类结果差异均无统计学意义,故建议对超声分级较高的结节尽快进行再次活检;DENIWAR 等^[28]也得出相似结论,认为重复活检的时间间隔并不影响诊断效能。重复活检间隔时间有待更大量样本及多中心研究进一步观察。

4 重复 US-FNAB 的局限性和处理办法

VANDERLAAN 等^[20]发现,对于 Bethesda III 类结节,重复 US-FNAB 与单次 US-FNAB 的恶性率无显著差异,故认为重复活检对 Bethesda III 类结节的作用有限;但随访发现 Bethesda III 类结节体积改变或出现新的超声恶性征象时,重复活检能有效提高诊断效能,且不影响肿瘤进展^[26]。YOO 等^[9]指出,在重复 US-FNAB 后诊断为恶性及可疑恶性的 Bethesda III 类结节中,边界不清或边界呈分叶状是预测恶性病变的重要因素。GAO 等^[29]分析证实超声随访提示可初次活检诊断为 Bethesda III 类结节的恶性风险,超声可疑恶性特征越多,其恶性可能性越高。

亦有文献^[30-32]报道,使用粗针活检代替 US-FNAB 可有效提高甲状腺结节的诊断效能。YEON 等^[30]对 155 个已接受 US-FNAB 穿刺的甲状腺结节进行粗针穿刺活检,其后 135 个结节得到明确诊断,诊

断恶性肿瘤的敏感度、特异度、阳性预测值、阴性预测值和准确率分别为 94.6%、100%、100%、97.5% 和 98.3%。夏国兵等^[31]报道,粗针穿刺活检的取材成功率为 97.8%,诊断准确率 91.9%,敏感度 94.6%,特异度 86.4%。SAMIR 等^[32]指出,可行情况下,粗针活检联合重复细针活检可进一步提高诊断效能。但也有学者^[33]认为粗针穿刺活检的循证医学证据不足,根据《甲状腺粗针穿刺:韩国甲状腺放射学会共识与建议》,粗针穿刺活检作为一线诊断工具的价值尚不明确,可作为 US-FNAB 的补充工具,目前主要用于 US-FNAB 无法诊断或意义不明确的非典型病变,且对于粗针穿刺标本的病理分类尚缺乏统一标准。

在 Bethesda III 类结节的分子标志物检测方面,目前研究较多的是 BRAF 突变、RAS 突变、RET/PTC 重排和 PAX8/PPAR γ 重排,可见于超过 70% 的乳头状癌和滤泡状癌中,具有重要诊断价值,且诊断准确率及敏感度较高^[34]。目前临床多采用 BRAF V600E 为主的单基因检测诊断甲状腺结节,而多分子联合检测可提高诊断准确率,并提供更加可靠的分子依据,指导手术及术后药物治疗,有助于诊断 US-FNAB 结果不确定的结节^[35]。

5 小结与展望

US-FNAB 具有方便、安全、价廉、可重复性高等优点,重复进行 US-FNAB 有助于对部分 Bethesda III 类甲状腺结节明确诊断和预测恶性风险,避免不必要的手术,进一步指导临床管理。联合应用 US-FNAB 与粗针穿刺活检、分子标记物检测有利于 Bethesda III 类结节的诊断、治疗和随访管理及改善预后。

[参考文献]

- [1] PUSZTASZERI M, ROSSI E D, AUGER M, et al. The Bethesda System for Reporting Thyroid Cytopathology: Proposed modifications and updates for the second edition from an international panel [J]. Acta Cytol, 2016, 60(5):399-405.
- [2] 孟媛,肖雨. 甲状腺细针穿刺“意义不能明确结节”恶性风险度研究进展 [J]. 广东医学, 2020, 41(13):1395-1398.
- [3] LUSTER M, AKTOLUN C, AMENDOEIRA I, et al. European Perspective on 2015 American Thyroid Association Management Guidelines for adult patients with thyroid nodules and differentiated thyroid cancer: Proceedings of an interactive international symposium [J]. Thyroid, 2019, 29(1):7-26.
- [4] BRANDLER T C, AZIZ M S, COUTSOUVELIS C, et al. Young investigator challenge: Atypia of undetermined significance in thyroid FNA: Standardized terminology without standardized

- management—a closer look at repeat FNA and quality measures [J]. *Cancer Cytopathology*, 2016, 124(1):37-43.
- [5] KRANE J F, VANDERLAAN P A, FAQUIN W C, et al. The atypia of undetermined significance/follicular lesion of undetermined significance: Malignant ratio: A proposed performance measure for reporting in the Bethesda system for thyroid cytopathology[J]. *Cancer Cytopathol*, 2012, 120(2):111-116.
 - [6] 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.
 - [7] 车娜, 孙保存, 刘增辉, 等. 1241 例甲状腺结节 US-FNAB 病例临床特点与病理结果分析[J]. *中国肿瘤临床*, 2018, 45(7):350-354.
 - [8] JAN I S, LEE Y T, WANG C M, et al. The surgery and repeat aspiration outcomes of the atypia of undetermined significance/follicular lesion of undetermined significance category in the Bethesda System for Reporting Thyroid Cytopathology[J]. *Asian J Surg*, 2019, 42(1):144-147.
 - [9] YOO M R, GWEON H M, PARK A Y, et al. Repeat diagnoses of Bethesda category III thyroid nodules: What to do next? [J]. *PLoS One*, 2015, 10(6):130-138.
 - [10] HO A S, SARTI E E, JAIN K S, et al. Malignancy rate in thyroid nodules classified as Bethesda category III (AUS/FLUS) [J]. *Thyroid*, 2014, 24(5):832-839.
 - [11] WONG L, LIVOLSI V, BALOCH Z. Diagnosis of atypia/follicular lesion of undetermined significance: An institutional experience[J]. *Cytojournal*, 2014, 11(1):23
 - [12] BROOME J T, CATE F, SOLORZANO C C. Utilization and impact of repeat biopsy for follicular lesion/atypia of undetermined significance [J]. *World J Surg*, 2014, 38 (3): 628-633
 - [13] 李长霖, 周乐, 孙辉. 我国甲状腺结节细针穿刺活检技术应用现状及进展[J]. *中国实用外科杂志*, 2020, 40(2):195-198.
 - [14] AGNALDO J G, CARLOS T C, CARLOS A F, et al. Repeated fine-needle aspiration cytology for the diagnosis and follow-up of thyroid nodules [J]. *Braz J Otorhinolaryngol*, 2014, 80 (5): 422-427.
 - [15] SAIGE M A, BARBOSA B, NISHI J, et al. The impact of repeat FNA in non-diagnostic and indeterminate thyroid nodules: A 5-year single-centre experience[J]. *Cytopathology*, 2018, 29 (2):196-200.
 - [16] JOOYA A, SALIBA J, BLACKBURN A, et al. The role of repeat fine needle aspiration in the management of indeterminate thyroid nodules[J]. *J Otolaryngol Head Neck Surg*, 2016, 45 (1):51.
 - [17] ROSARIO P W. Thyroid nodules with atypia or follicular lesions of undetermined significance (Bethesda Category III): Importance of ultrasonography and cytological subcategory[J]. *Thyroid*, 2014, 24(7):1115-1120
 - [18] ALLEN L, AIAFIF A, RIGBY M H, et al. The role of repeat fine needle aspiration in managing indeterminate thyroid nodules [J]. *J Otolaryngol Head Neck Surg*, 2019, 48(1):16.
 - [19] USTUN H, ASTARCI H M, ALTUNKAYA C, et al. Fine-needle aspiration of follicular patterned lesions of the thyroid: Diagnosis, management, and follow-up according to thyroid Bethesda system[J]. *Acta Cytologica*, 2012, 56(4):361-369.
 - [20] VANDERLAAN P A, MARQUSEE E, KRANE J F. Clinical outcome for atypia of undetermined significance in thyroid fine-needle aspirations: Should repeated FNA be the preferred initial approach? [J]. *Am J Clin Pathol*, 2011, 135(5):770-775.
 - [21] RENSHAW A A. Should "atypical follicular cells" in thyroid fine-needle aspirates be subclassified? [J]. *Cancer Cytopathol*, 2010, 118(4):186-189.
 - [22] 林雅芸, 曹小丽, 孙晓菁, 等. 超声引导下甲状腺结节细针穿刺标本满意率影响因素分析[J]. *中国超声医学杂志*, 2020, 36 (2): 109-112.
 - [23] 孙永清, 刘利平, 赵育芳, 等. 甲状腺癌大小及位置对超声引导下细针抽吸诊断准确率的影响[J]. *中国介入影像与治疗学*, 2017, 14(4):214-217.
 - [24] DUMITRU I. The Bethesda system for reporting thyroid cytopathology[J]. *Acta Endocrinologica*, 2018, 14(2):282-283.
 - [25] YANG J, RECAVARREN R A, HOUSER P M, et al. Potential pitfalls of needle tract effects on repeat thyroid fine-needle aspiration [J]. *Cancer Cytopathology*, 2013, 121 (3): 155-161.
 - [26] KOH J, KIM E K, KWAK J Y, et al. Repeat fine-needle aspiration can be performed at 6 months or more after initial atypia of undetermined significance or follicular lesion of undetermined significance results for thyroid nodules 10 mm or larger[J]. *Eur Radiol*, 2016, 26(12):4442-4448.
 - [27] LUBITZ C C, NAGARKATTI S S, FAQUIN W C, et al. Diagnostic yield of nondiagnostic thyroid nodules is not altered by timing of repeat biopsy[J]. *Thyroid*, 2012, 22(6):590-594.
 - [28] DENIWAR A, HAMMAD A Y, ALI D B, et al. Optimal timing for a repeat fine-needle aspiration biopsy of thyroid nodule following an initial nondiagnostic fine-needle aspiration[J]. *Am J Surg*, 2016, 213(2):433-437.
 - [29] GAO L Y, WANG Y, JIANG Y X, et al. Ultrasound is helpful to differentiate Bethesda class III thyroid nodules: A PRISMA-compliant systematic review and meta-analysis [J]. *Medicine*, 2017, 96(16):e6564.
 - [30] YEON J S, BAEK J H, LIM H K, et al. Thyroid nodules with initially nondiagnostic cytologic results: The role of core-needle biopsy[J]. *Radiology*, 2013, 268(1):274-280.
 - [31] 夏国兵, 张爱兵, 吴萍, 等. 粗针活检组织学与细针穿刺细胞学诊断甲状腺恶性结节的比较研究[J]. *介入放射学杂志*, 2019, 28 (3):284-287.
 - [32] SAMIR A E, VI J A, SEALE M K, et al. Ultrasound-guided percutaneous thyroid nodule core biopsy: Clinical utility in patients with prior nondiagnostic fine-needle aspirate [J]. *Thyroid*, 2012, 22(5):461-467.
 - [33] NA D G, BAEK J H, JUNG S L, et al. Core needle biopsy of

the thyroid: 2016 consensus statement and recommendations from Korean society of thyroid radiology [J]. Korean J Radiol, 2017, 18(1):217-237.

- [34] BEAUDENON-HUIBREGTSE S, ALEXANDER E K, GUTTLER R B, et al. Centralized molecular testing for oncogenic gene mutations complements the local cytopathologic

diagnosis of thyroid nodules [J]. Thyroid, 2014, 24 (10): 1479-1487.

- [35] NIKIFOROV Y E, STEWARD D L, ROBINSON-SMITH T M, 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.

《中国医学影像技术》杂志 2021 年征订启事

《中国医学影像技术》杂志于 1985 年创刊,是由中国科学院主管,中国科学院声学研究所主办的国家级学术期刊。刊号:ISSN 1003-3289, CN 11-1881/R。为百种中国杰出学术期刊(2011、2012 年)、中国精品科技期刊、CAJ-CD 规范获奖期刊、中国科技核心期刊、中国科学引文数据库核心期刊、《中文核心期刊要目总览》收录期刊、荷兰《医学文摘》收录源期刊、WHO《西太平洋地区医学索引》(WPRIM)来源期刊、《日本科学技术振兴机构中国文献数据库》(JSTChina)收录期刊。

《中国医学影像技术》杂志是临床医学影像学及影像医学工程及理论研究相结合的综合性学术期刊,刊登放射、超声、核医学、介入治疗、影像技术学、医学物理与工程学等方面的基础研究及临床实验研究的最新成果。以论文质量优、刊载信息量大、发刊周期短为其特色,是我国影像医学研究探索和学术交流的良好平台。

《中国医学影像技术》为月刊,160 页,大 16 开,彩色印刷。单价 26 元,全年定价 312 元。订户可随时向当地邮局订阅,邮发代号 82-509;亦可向编辑部直接订阅,免邮寄费(银行、支付宝转账均可,附言栏请注明订阅杂志名称)。

网 址 www.cjmit.com

编辑部地址 北京市海淀区北四环西路 21 号,中科院声学所大猷楼 502 室 邮编 100190

联系人 杜老师 联系电话 010-82547903 传真 010-82547903

银行账户名 《中国医学影像技术》期刊社

开 户 行 招商银行北京分行清华园支行

账 号 110907929010201

支付宝账号 cjmit@mail.ioa.ac.cn(账户名同银行账户名)

