

✧ 头颈部影像学

Repeated ultrasound-guided fine needle biopsy for diagnosis of Bethesda I / III type thyroid nodules

YU Lulu, LIU Liping*

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

[Abstract] **Objective** To observe the value of repeated ultrasound-guided fine-needle aspiration biopsy (US-FNAB) for diagnosis of initial US-FNAB results as Bethesda I / III type thyroid nodules. **Methods** Eighty-one patients with 84 initial US-FNAB diagnosed Bethesda I / III type thyroid nodules underwent repeated US-FNAB. The specimen satisfaction rate, diagnostic accuracy rate and diagnostic category of repeated US-FNAB were compared between I / III type nodules. Then the nodules were divided into definite group ($n=49$) and ambiguous group ($n=35$) according to repeated US-FNAB, as well as benign group ($n=50$) and malignant group ($n=33$) according to the outcomes of surgical resection or ultrasound following-up after excluding of 1 nodule since ambiguous estimation. The sizes, changes and ultrasonic manifestations of the nodules were compared between different groups. **Results** Satisfactory samples were obtained in repeated US-FNAB of 80 (80/84, 95.24%), while definite diagnosis was obtained in 49 (49/84, 58.33%) nodules. There was no statistical significance of specimen satisfaction rate, diagnostic accuracy rate nor diagnostic category of repeated US-FNAB between initial US-FNAB diagnosed Bethesda I and III type nodules (all $P>0.05$). After repeated US-FNAB, significant difference was found only of the thyroid imaging reporting and data system (TI-RADS) type between definite group and ambiguous group ($P<0.05$). There were significant differences of the echo, size, aspect ratio, boundary and TI-RADS type between benign group and malignant group (all $P<0.05$). **Conclusion** Repeated US-FNAB was of great value for definite diagnosis and clinical management of Bethesda I / III type thyroid nodules, which was recommended for nodules with the aspect ratio >1 , ill-defined boundaries, low echo, size variation and high TI-RADS types.

[Keywords] thyroid nodule; biopsy, needle; ultrasonography

DOI:10.13929/j.issn.1003-3289.2021.09.008

重复超声引导下细针穿刺活检术诊断
Bethesda I / 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] **目的** 评价重复超声引导下细针穿刺活检术(US-FNAB)对于初次 US-FNAB 结果为 Bethesda I / III 类甲状腺结节的诊断价值。**方法** 81 例患者经初次 US-FNAB 检出 84 个结节 Bethesda I / III 类, 对其行重复 US-FNAB, 比较标本满意率、诊断明确率及诊断类别差异, 并据以分为明确组 ($n=49$) 和不明确组 ($n=35$); 根据手术及超声随访结果, 排除 1 个无法明确判断结节后, 将 83 个诊断明确结节又分为良性组 ($n=50$) 和恶性组 ($n=33$); 比较各组结节大小、变化及超声征象等差异。**结果** 重复 US-FNAB 对 80 个结节 (80/84, 95.24%) 取材满意, 49 个 (49/84, 58.33%) 得出明确诊断; 其对初次结果为 Bethesda I 类与 III 类结节的标本满意率、诊断明确率及诊断类别差异无统计学意义 (P 均 >0.05)。明确组与

[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] 2020-10-29 [修回日期] 2021-06-11

不明确组间仅甲状腺影像报告和数据系统(TI-RADS)分类差异具有统计学意义($P < 0.05$);良性组与恶性组结节回声、大小变化、纵横比、边界及 TI-RADS 分类差异均具有统计学意义(P 均 < 0.05)。结论 重复 US-FNAB 对明确诊断和临床管理 Bethesda I / III 类甲状腺结节具有重要价值;对纵横比 > 1 、边界不清、回声低、大小变化及 TI-RADS 类别较高的结节应行重复 US-FNAB。

[关键词] 甲状腺结节;活组织检查,针吸;超声检查

[中图分类号] R736.1; R445.1 [文献标识码] A [文章编号] 1003-3289(2021)09-1312-05

超声引导下细针穿刺活检术(ultrasound-guided fine needle aspiration biopsy, US-FNAB)是术前检测结节性质的金标准。甲状腺细胞病理学 Bethesda 报告系统(The Bethesda System for Reporting Thyroid Cytopathology, TBSRTC)将甲状腺结节分为 6 类,其中 Bethesda I 类指样本量不足、无法诊断, Bethesda III 类指意义不明确的非典型性或滤泡性病变,用于描述无法明确划分性质的病变,其恶性风险约 26.5%~55.6%^[1]。TBSRTC 推荐对 Bethesda I、III 类甲状腺结节应进行重复 US-FNAB、检测分子标记物或切除甲状腺腺叶,而重复 US-FNAB 对于诊断 Bethesda I、III 类结节的临床价值目前存在争议^[2]。本研究评价重复 US-FNAB 用于管理 Bethesda I、III 类甲状腺结节的价值。

1 资料与方法

1.1 研究对象 回顾性分析 2017 年 3 月—2020 年 3 月 81 例于重庆医科大学附属第一医院经初次 US-FNAB 诊断为 Bethesda I / III 类的甲状腺结节患者,男 12 例,女 69 例,13~72 岁,平均 (43.6 ± 11.7) 岁;共 84 个结节,24 个为 Bethesda I 类,60 个为 III 类,左叶 38 个、右叶 44 个、峡部 2 个;穿刺间隔时间 4~721 天,中位间隔时间 140 天。纳入标准:①US-FNAB 均于本院进行;②病理学资料完整。检查前患者均签署知情同意书。

1.2 仪器与方法 采用 ALOKA Prosound F75 彩色多普勒超声诊断仪, L12-5 线阵探头,频率 5~12 MHz。嘱患者仰卧,充分暴露颈部,由 1 名具有 15 年以上工作经验的超声科医师常规扫查甲状腺,记录结节位置、大小、边界、形态、回声及纵横比等;以彩色多普勒超声观察结节及邻近血流并行 Alder 半定量法分级;根据甲状腺影像报告和数据系统(thyroid imaging reporting and data system, TI-RADS)标准对结节进行分类。

常规消毒颈部、铺巾,以 2% 利多卡因(0.5~1.0 ml)进行局部浸润麻醉,于超声实时引导下对靶结节进行穿刺,每个结节常规取材 2 次,制作 4 张涂片。

1.3 分组与随访 将 Bethesda II (良性)/IV (滤泡性或可疑滤泡性肿瘤)/V (可疑恶性)/VI (恶性)类结节归为诊断明确组, I / III 类为诊断不明确组; I 类为标

本取材不满意,其余分类为取材满意。记录结节层面患者年龄、性别及穿刺间隔时间。记录患者手术病理结果;对未接受手术治疗者记录超声随访至第 2 次 US-FNAB 后 6 个月以上结果及结节变化情况。根据术后病理及重复 US-FNAB 结果将结节分为良、恶性组;对重复 US-FNAB 未明确诊断者根据超声做出判断,将大小不变或减小且未见其他超声恶性征象者归入良性组,剔除无法明确判断者^[3]。

1.4 统计学分析 采用 SPSS 25.0 统计分析软件。以 $\bar{x} \pm s$ 表示符合正态分布的计量资料,行 t 检验;以中位数(上下四分位数)表示不符合正态分布的计量资料,行秩和检验;以频数表示计数资料,组间比较采用 χ^2 检验或 Fisher 精确概率法。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 重复 US-FNAB 操作 84 个甲状腺结节中,80 个(80/84, 95.24%)结节重复 US-FNAB 标本取材满意;49 个(49/84, 58.33%)明确诊断(明确组),包括 20 个良性、29 个可疑恶性或恶性;35 个(35/84, 41.67%)未明确诊断(不明确组)。24 个初次 US-FNAB 为 Bethesda I 类结节及 60 个初次为 III 类结节中,分别有 12 个(12/24, 50.00%)和 37 个(37/60, 61.67%)经重复 US-FNAB 得到明确诊断,其间重复穿刺标本满意率(91.67%、96.67%)、诊断明确率(50.00%、61.67%)及诊断类别差异均无统计学意义(P 均 > 0.05)。见表 1 及图 1、2。

表 1 84 个甲状腺结节重复 US-FNAB 结果比较(个)

初次 Bethesda 分类	重复 US-FNAB		手术	病理诊断恶性
	Bethesda 分类	数目		
I (n=24)	I	2	0	0
	II	8	1	0
	III	10	1	1
	IV	0	0	0
	V / VI	4	4	4
III (n=60)	I	2	0	0
	II	12	0	0
	III	21	4	4
	IV	0	0	0
	V / VI	25	25	24

2.2 定性诊断 34 例经手术治疗切除 35 个结节,包括 33 个乳头状癌和亚急性甲状腺炎、结节性甲状腺肿伴腺瘤样增生各 1 个;47 例(49 个结节)未接受手术,19 个经重复 US-FNAB 诊断为良性,30 个经超声随访未见恶性征象;1 个体积增大且无明确病理诊断而未纳入统计。最终恶性组 33 个,良性组 50 个结节。

2.3 超声表现 84 个结节直径 $3.5 \sim 35.0$ mm, 平均 (9.01 ± 4.65) mm。明确组与不明确组患者性别、年龄、结节穿刺时间间隔、大小及变化、超声征象及血流分级差异均无统计学意义(P 均 >0.05), 仅 TI-RADS 分类差异具有统计学意义($P < 0.05$); 良性组与恶性组患者性别、年龄、结节穿刺时间间隔、大小、钙化、形态及血流分级差异均无统计学意义(P 均 >0.05), 而结节回声、大小变化、纵横比、边界及 TI-RADS 分类差异均具有统计学意义(P 均 <0.05)。见表 2。

3 讨论

临床管理 Bethesda I/III 类甲状腺结节极具挑战性,本组恶性率达 39.29% (33/84), YOO 等^[4]发现 Bethesda III 类甲状腺结节恶性率高达 59.5%, HO 等^[5]报道其平均恶性率为 26.6%, 其中经手术切除者恶性率达 37.8%, 提示恶性率与临床管理方式相关。明确 Bethesda I/III 类结节性质、采取不同临床管理方式可避免不必要的腺叶切除术和无效的重复穿刺。

本研究 41.67% (35/84) 结节经重复 US-FNAB 后仍不能获得明确诊断, 其中 5 个 III 类结节经手术证实为恶性肿瘤, 重复 US-FNAB 后诊断仍不明确结节

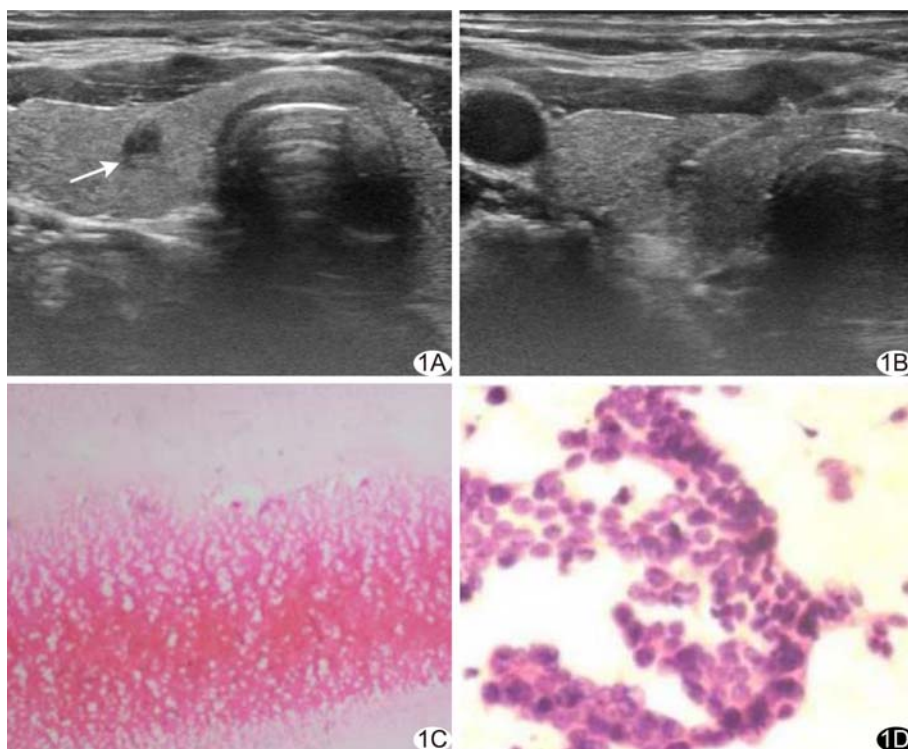


图 1 患者女, 54 岁, 甲状腺右叶结节 A. 超声声像图示甲状腺右叶 $4.5 \text{ mm} \times 3.5 \text{ mm}$ 实性低回声结节(箭), 边界不清, 形态不规则, 纵横比 >1 ; B. 初次 US-FNAB; C. 初次穿刺后光镜下仅见大量红细胞, 取材不满意, 诊断为 Bethesda I 类(HE, $\times 40$); D. 重复 US-FNAB 病理诊断为甲状腺乳头状癌(HE, $\times 200$)

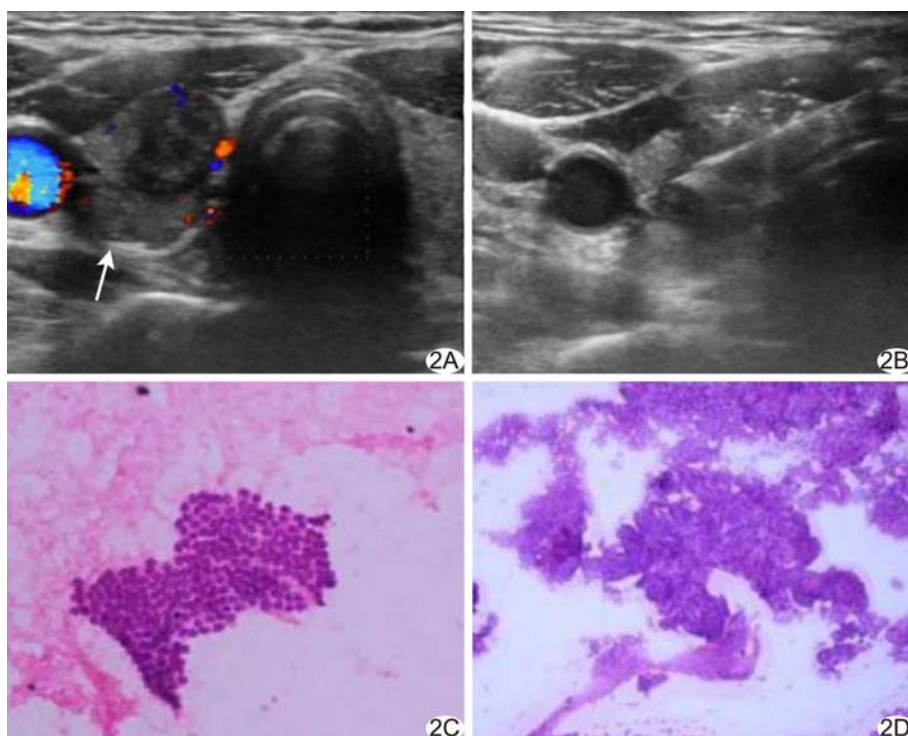


图 2 患者女, 39 岁, 甲状腺右叶结节 A. 超声声像图示甲状腺右叶 $12 \text{ mm} \times 9 \text{ mm}$ 实性低回声结节(箭), 边界不清, 形态不规则, 纵横比 >1 ; B. 初次 US-FNAB; C. 初次穿刺后病理图示 Bethesda III 类(HE, $\times 200$); D. 重复 US-FNAB 后病理诊断为甲状腺乳头状癌(HE, $\times 100$)

表 2 甲状腺结节患者一般资料及超声表现

组别	患者性别 (男/女,个)	患者年龄 (岁)	穿刺时间间隔 (天)	结节大小 (mm)	大小变化(个)			纵横比(个)	
					不变	缩小	增大	>1	≤1
明确组(n=49)	6/43	43.9±12.2	115.0(28.0,275.0)	8.88±5.24	40	6	3	30	19
不明确组(n=35)	6/29	43.0±10.7	156.6(21.0,207.0)	9.20±3.76	23	11	1	15	20
t/Z/χ ² 值	0.40	0.35	0.22	0.31	—			2.77	
P 值	0.53	0.73	0.82	0.76	0.09*			0.10	
良性组(n=50)	9/41	43.9±12.1	120.5(33.8,274.8)	9.47±5.34	33	16	1	16	34
恶性组(n=33)	3/30	43.3±10.8	144.0(28.5,256.5)	8.16±3.27	30	1	2	29	4
t/Z/χ ² 值	—	0.23	1.71	1.26	—			25.01	
P 值	0.35*	0.82	0.09	0.21	<0.01*			<0.01	

组别	结节形态(个)		内部回声(个)		钙化(个)			结节边界(个)	
	规则	不规则	等	低/极低	粗大钙化	微钙化	无钙化	清晰	不清晰
明确组(n=49)	8	41	10	39	7	32	10	8	41
不明确组(n=35)	8	27	4	31	12	18	5	10	25
t/Z/χ ² 值	0.57		1.19		4.70			1.82	
P 值	0.45		0.28		0.10			0.18	
良性组(n=50)	13	37	12	38	14	27	9	15	35
恶性组(n=33)	3	30	2	31	5	22	6	3	30
t/Z/χ ² 值	3.65		4.56		1.97			5.12	
P 值	0.06		0.03		0.37			0.02	

组别	血流分级(个)			TI-RADS 分类(个)				
	0 级	1 级	2 级	3 类	4A 类	4B 类	4C 类	5 类
明确组(n=49)	16	17	16	1	13	10	11	14
不明确组(n=35)	14	14	7	0	12	16	5	2
t/Z/χ ² 值	1.66			—				
P 值	0.44			0.01*				
良性组(n=50)	20	16	14	1	24	19	3	3
恶性组(n=33)	10	14	9	0	1	7	12	13
t/Z/χ ² 值	1.12			—				
P 值	0.57			<0.01*				

注: *: Fisher 精确概率法

的恶性率达 14.29%(5/35)。COOROUGH 等^[6]报道,重复 US-FNAB 仍诊断为 I 类结节的恶性率是初次穿刺诊断为 I 类的 2 倍;BRANDLER 等^[7]指出,重复 US-FNAB 仍诊断为 Bethesda III 类结节的恶性率为 43.75%,高于初次诊断为 Bethesda III 类的结节(33.33%);YOO 等^[4]也得出类似结论,并建议对重复 US-FNAB 仍诊断为 III 类结节予以手术切除,而非再次穿刺或临床随访。本研究发现初次 US-FNAB 诊断为 I 类与 III 类的结节经重复穿刺后标本满意率、诊断明确率及诊断类别均无显著差异,提示初次穿刺结果并不影响重复穿刺的诊断效率,与 GRACIANO 等^[8]的结果相符。

本研究明确组与不明确组患者一般资料、超声征象、结节大小及变化等均无显著差异。MOON 等^[9]认为甲状腺结节穿刺样本满意率与结节大小成正比;陈建设等^[10]则发现重复诊断率对直径范围为 5~10 mm

的初次诊断不明确的结节更高;而刘太霞等^[11]的研究显示结节大小对穿刺的诊断效能无显著影响。

关于重复穿刺的时间间隔尚无明确规定,一般认为应间隔至少 3 个月以上,以避免因细胞修复过程中的异形增生而导致假阳性结果。RECAVARREN 等^[12]发现穿刺后 10~40 天细胞变化显著,其中部分与甲状腺乳头状癌细胞特征相重叠,因此建议适当延长重复穿刺的时间间隔。KOH 等^[13]观察 221 个 Bethesda III 类结节,发现结节大小变化与恶性率相关,且多数结节在随访 6 个月后出现变化。LUBITZ 等^[14]观察 298 例接受重复 US-FNAB 的 Bethesda III 类结节患者,发现于 3 个月内和 3 个月后进行重复穿刺的在标本满意率、诊断明确率及诊断分类等方面差异均无统计学意义,故建议对 TI-RADS 分类较高者尽早施行再次穿刺。本研究结果与其相近,US-FNAB 后明确诊断的结节多为 TI-RADS 4C、5 类,且

其中 59.18%(29/49)为可疑恶性或恶性,提示恶性风险较高的结节重复 US-FNAB 后更易得到明确诊断。

既往研究^[15]认为甲状腺结节的超声表现与其恶性风险密切相关,有价值的征象包括极低回声、纵横比 >1 、边界不清及微钙化。对于 Bethesda I/Ⅲ类结节的哪些超声征象提示提示恶性风险尚有争议。本研究发现 Bethesda I/Ⅲ类结节纵横比 >1 、低或极低回声及边界不清与其性质密切相关。LEE 等^[16]报道微钙化和边界不清对预测 Bethesda I/Ⅲ类结节的性质更有意义;而 TRIMBOLI 等^[17]认为上述征象均不能作为评估结节良恶性的依据。本研究结果显示 TI-RADS 分类预测 Bethesda I/Ⅲ类甲状腺结节性质具有重要作用,与 YOON 等^[3]所见相符而与 PARK 等^[18]相悖;结节大小变化与其性质相关,其中良性结节缩小者占比高于恶性,与张素芳等^[19]的结果相符。

综上,Bethesda I/Ⅲ类甲状腺结节恶性风险较高,重复 US-FNAB 对明确诊断及临床管理此类结节具有重要价值。对纵横比 >1 、边界不清、回声低、大小变化明显及 TI-RADS 类别较高的结节应行重复 US-FNAB。本研究的主要局限性:①样本量少,可能存在选择偏倚;②部分良性结节未经病理证实;③穿刺结果可能受操作者经验影响。

[参考文献]

- [1] 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, 2018,42(1):144-147.
- [2] ALLEN L, AL AFIF 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.
- [3] YOON J H, LEE H S, KIM E K, et al. Thyroid nodules: Nondiagnostic cytologic results according to thyroid imaging reporting and data system before and after application of the bethesda system[J]. Radiology, 2015,276(2):579-587.
- [4] 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):e0130138.
- [5] 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.
- [6] COOROUGH N, HUDAK K, JAUME J C, et al. Nondiagnostic fine-needle aspirations of the thyroid: Is the risk of malignancy higher? [J]. J Surg Res, 2013,184(2):746-750.
- [7] 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 Cytopathol, 2016,124(1):37-43.
- [8] GRACIANO A J, CHONE C T, FISCHER C A, 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.
- [9] MOON H J, SON E, KIM E K, et al. The diagnostic values of ultrasound and ultrasound-guided fine needle aspiration in subcentimeter-sized thyroid nodules[J]. Ann Surg Oncol, 2012, 19(1):52-59.
- [10] 陈建设,黄品同,骆洁丽,等.甲状腺结节大小对第二次细针穿刺细胞学诊断效率的影响[J].中华超声影像学杂志,2016,25(7):584-588.
- [11] 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.
- [12] RECAVARREN R A, HOUSER P M, YANG J. Potential pitfalls of needle tract effects on repeat thyroid fine-needle aspiration[J]. Cancer Cytopathol, 2013,121(3):155-161.
- [13] 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.
- [14] 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.
- [15] 田虹,肖蓉,胡晓丹,等.超声征象 Logistic 回归分析诊断甲状腺恶性结节[J].中国介入影像与治疗学,2017,14(12):742-746.
- [16] LEE S, SHIN J H, OH Y L, et al. Subcategorization of Bethesda system category Ⅲ by ultrasonography[J]. Thyroid, 2016,26(6):836-842.
- [17] TRIMBOLI P, DEANDREA M, MORMILE A, et al. American Thyroid Association ultrasound system for the initial assessment of thyroid nodules: Use in stratifying the risk of malignancy of indeterminate lesions [J]. Head Neck, 2018, 40 (4):722-727.
- [18] PARK V Y, KIM E K, KWAK J Y, et al. Malignancy risk and characteristics of thyroid nodules with two consecutive results of atypia of undetermined significance or follicular lesion of undetermined significance on cytology[J]. Eur Radiol, 2015,25 (9):2601-2607.
- [19] 张素芳,薛恩生,何以救,等.超声随访在甲状腺良恶性结节鉴别诊断中的价值探讨[J].中华超声影像学杂志,2016,25(7):579-583.