

DOI:10.3724/SP.J.1008.2013.00333

细针穿刺检查对甲状腺结节的诊断进展

李 拓,刘志民*

第二军医大学长征医院内分泌科,上海 200003

[摘要] 甲状腺结节(thyroid nodule, TN)是内分泌系统的常见病和多发病。因其具有良、恶性之分,治疗方案及预后有所不同。但恶性结节在临床上多缺乏特征性表现,同时常规的检查手段在良、恶性鉴别方面的表现并不理想。细针穿刺检查(fine-needle aspiration, FNA)通过获取甲状腺可疑结节的少量组织进行细胞学诊断,可有效提高良、恶性质鉴别的准确度,为临床提供重要的诊断依据。本文就近年来细针穿刺相关技术及与分子生物学检查的联合在甲状腺结节诊断方面的进展进行综述。

[关键词] 甲状腺结节;细针活组织检查;超声检查;分子生物学

[中图分类号] R 581; R 736.1 **[文献标志码]** A **[文章编号]** 0258-879X(2013)03-0333-05

Value of fine-needle aspiration in diagnosis of thyroid nodules: recent progress

LI Tuo, LIU Zhi-min*

Department of Endocrine Medicine, Changzheng Hospital, Second Military Medical University, Shanghai 200003, China

[Abstract] Thyroid nodule (TN) is a common endocrine disease. The treatments and prognoses can be very different due to the malignant and benign property of the TN. Malignant TN lacks characteristic signs or symptoms, and the accuracy of ordinary diagnostic methods is not very satisfactory. Fine-needle aspiration (FNA) can improve the accuracy by obtaining a small amount of suspected thyroid cells for cytological diagnosis. The paper is to review the achievements made in FNA and the related molecular biology for the diagnosis of TN in recent years.

[Key words] thyroid nodule; fine-needle biopsy; ultrasonography; molecular biology

[Acad J Sec Mil Med Univ, 2013, 34(3): 333-337]

甲状腺结节(thyroid nodule, TN)是临床常见的甲状腺疾病,人群中触诊检出率为3%~7%,超声检出率为20%~76%^[1]。有报道,50岁以下人群TN检出率约为35%~50%,60岁以上者可达70%以上^[2]。多数TN为良性病变,甲状腺癌约占5%~15%,儿童中高达25%^[3]。近年来,全球甲状腺癌发病率有增高趋势,以美国为例,近30年增长约2.4倍^[4]。由于TN临床上缺乏特征性表现,多由体检或因不适就诊时被检出。甲状腺良、恶性结节的治疗方法明显不同,故须对其性质作出鉴别,细针穿刺(fine-needle aspiration, FNA)技术通过获取可疑结节的少量组织进行细胞学检测,可对TN的鉴别提供较好的诊断依据。近来,标准的FNA与其他检测手段结合(如联合分子生物学检测),可进一步提高对TN的鉴别力度。现就FNA在TN诊断方面的相关研究进展作一综述。

1 细针穿刺活组织检查

细针穿刺活组织检查(fine-needle aspiration biopsy, FNAB)于20世纪70年代由北欧学者将其用于TN的良、恶性鉴别诊断^[5]。甲状腺FNAB因其安全、准确、经济、简便的特点,逐渐成为评估TN的首选检查手段。FNAB被认为是鉴别TN良、恶性的最有价值的方法之一,任何直径>1 cm的孤立结节或多发结节中的可疑结节均应行FNAB^[6]。

触诊指导FNAB(manul FNAB),即在直视下触诊并固定结节行细针穿刺,获取甲状腺细胞或组织后进行细胞学或病理学诊断。触诊指导FNAB是常规首选检查方法,亦作为甲状腺癌术前诊断的金标准。临床触诊指导FNAB诊断的灵敏度为65%~98%,特异度为72%~100%,准确度为80%,阳性预测值为46%,阴性预测值为97%^[7-9]。但如果结

[收稿日期] 2013-01-10

[接受日期] 2013-02-20

[作者简介] 李 拓,博士生. E-mail: zoe_leeto@hotmail.com

* 通信作者(Corresponding author). Tel: 021-81885377, E-mail: zmliu_cz@hotmail.com

节过小则诊断价值下降, Baloch 等^[10]认为, 直径 <1 cm TN 的 FNA 成功率仅为 50%。

此外, 针对一些以淋巴结肿大为首发症状或仅存在不明原因淋巴结肿大的患者, 普遍认为 FNAB 是鉴别其性质及来源的最直接的方法。国内外已有多项关于外源性 TN 的报道。Lacka 等^[11]报道对 TN 及颈部淋巴结肿大者行甲状腺及淋巴结 FNAB, 细胞学诊断结果为乳腺癌甲状腺转移。Cheng 等^[12]对 1 例既往有桥本甲状腺炎患者行甲状腺及淋巴结 FNAB 发现甲状腺乳头状癌合并甲状腺淋巴瘤。

2 超声引导下细针穿刺活组织检查

超声引导下细针穿刺活组织检查 (ultrasound-guided transcutaneous fine-needle aspiration biopsy, US-FNAB) 较常规触诊指导 FNAB 具有更高的灵敏度、特异度和准确度, 可提高 FNAB 的成功率和安全性^[13-14]。通过超声引导, 穿刺针进入靶向部位, 可以降低因未穿入实质部位而导致的假阴性率, 增加穿刺检出率。Cappelli 等^[15]对 7 455 例 TN 患者进行 US-FNAB 的回顾性分析发现, 若 TN 为实性结节同时合并至少一项超声征象 (结节内微小钙化、结节边界模糊、结节内部血流丰富), US-FNAB 恶性检出率为 77%; 若包含其中两项超声征象 (结节直径 ≤ 1 cm、混合性回声、结节边界不清、结节内微小钙化), US-FNAB 检出率为 93%; 若结节在超声下纵横比 >1 同时合并两项超声征象 (混合性结节、结节内微小钙化、结节边界模糊、结节内部血流丰富), US-FNAB 检出率提升至 99%。美国甲状腺学会 (American Thyroid Association, ATA) 指出, 临床中有下列情况时首选 US-FNAB: (1) 超声显示直径 <1 cm 但提示可疑结节者; (2) 超声显示虽直径 >1 cm 但触及不清或位于甲状腺下极结节者; (3) 混合型结节, 特别是既往触诊指导 FNAB 未获得实质性标本者^[16]。

由于常规超声二维平面性的视觉误差以及一些复杂性 TN 等因素, 仍有一部分甲状腺 US-FNAB 失败。因此二维 US-FNAB 需由经验丰富、手法娴熟的操作者实施, 及时调整穿刺针进针角度与深度, 成功进入靶向部位。近年来, 随着超声技术的革新, 多种技术辅助于 FNAB 诊断。三维超声 (three-dimensional ultrasonography) 作为二维超声与计算机技术结合的产物, 能直观显示大体结构特征及与周边组织的位置关系。徐甫等^[17]对 100 例 TN 患者分别

进行二维和三维超声引导下 FNAB, 对比穿刺结果, 两者检出率无明显差异, 提示三维超声技术在不降低 TN 检出率的同时, 对初学者或非超声专业的临床医生而言操作更为便捷, 值得推广。

此外, 已证明, 超声弹性成像 (ultrasonic elastography, UE) 利用良、恶性结节所显示的组织硬度的不同, 可对所检测组织的良、恶性进行鉴别^[18]。因此可作为指导组织细胞学穿刺检查的标准, 若应用于 US-FNAB 中可进一步提高穿刺命中率。临床上, 超声内镜 (endoscopic ultrasonography, EUS) 较 CT 和 MRI 技术能更准确地辅助诊断近食管及气管壁的甲状腺结节性质。Hatta 等^[19]研究中发现, 超声内镜对甲状腺恶性结节侵犯范围及深度的诊断敏感度和特异度 (82.9%, 82.7%) 明显高于 MRI 及 CT (60%, 65.4% 及 58.8%, 60%), 尤其是对处于甲状腺下叶的结节诊断有着明显优势。此外, 超声内镜细针穿刺活组织检查 (endoscopic ultrasonography fine-needle aspiration biopsy, EUS-FNAB) 现已广泛应用于食管及胰腺占位定性, 但对特殊情况 TN (食管、气管后占位) 的应用价值有待进一步研究。

3 细针穿刺标本的分子生物学检测

FNAB 和 US-FNAB 现已成为鉴别 TN 性质的常规检查, 但仍有 15% 的甲状腺癌和 20%~40% 的转移性淋巴结病例最终不能明确诊断^[20]。主要原因是恶性肿瘤与良性病变具有重叠的细胞形态学特点, 同时标本量少也是关键因素之一。仅通过 FNAB 常规检验方法, 部分恶性结节患者的细胞学诊断可呈“可疑”或“不确定”甚至“阴性”结果。因此近年来相继开展 FNAB 联合分子生物学检查用于 TN 的鉴别诊断。

3.1 β -半乳糖结合蛋白 β -半乳糖结合蛋白 (galectin-3) 是由氨基酸末端区和羟基末端糖类识别区组成的多肽, 是用于诊断分化型甲状腺癌最准确的标记物。在 Bartolazzi 等^[21]进行的多中心前瞻性研究中, 对 465 例滤泡性肿瘤患者行 FNAB, 对穿刺的细胞标本进行 galectin-3 测定, 发现 galectin-3 诊断甲状腺滤泡癌的敏感度为 78%, 阳性预测值为 92%, 阴性预测值为 91%, 准确性为 88%。此后, Franco 等^[22]将 galectin-3 应用于 TN 的良、恶性鉴别诊断, 对 248 例 TN 患者进行细针穿刺, 同时行常规细胞学及 galectin-3 免疫组化检测, 发现 galectin-

3 对甲状腺恶性肿瘤诊断的敏感度为 78.67%, 特异度为 84.13%, 阳性预测值为 85.51%, 阴性预测值为 76.81%。此外发现, galectin-3 的阳性表达在未分化癌中明显高于高分化癌。Cvejic 及 Htwe 等^[23-24]研究发现, galectin-3 水平在甲状腺乳头状癌形成的早期即有显著升高, 且淋巴结转移者 galectin-3 的表达水平明显高于无淋巴结转移病例, 表明 galectin-3 的表达与甲状腺乳头状癌的进展程度相关, 认为其可能具有提示早期癌转移的作用。

3.2 甲状腺球蛋白 甲状腺球蛋白 (thyroglobulin, Tg) 为甲状腺滤泡上皮分泌的特异性糖蛋白。Tg 在血清中的浓度取决于甲状腺大小、有无损伤以及激素水平, 多种疾病均可引起 Tg 水平升高。但在甲状腺或转移性淋巴结的细针穿刺洗脱液中, Tg 浓度与血清 Tg 水平和血清 TgAb 水平并无相关性。测定细针穿刺洗脱液中 Tg (FNA-Tg) 含量, 在颈部淋巴结定性诊断方面显示了积极的意义^[25-26]。Baskin 等^[27]对明确淋巴结转移的甲状腺乳头状癌复发的患者进行穿刺, 8 例淋巴结 FNA-Tg 阳性患者中, 通过常规 FNAB 方法仅检出 5 例, 血清 Tg 水平升高 3 例。Borel 等^[28]对 47 例分化型甲状腺癌患者检测其淋巴结 FNA-Tg 水平, 21 例伴淋巴结转移的分化型甲状腺癌患者 FNA-Tg 水平高于 26 例无淋巴结转移者。此后大量研究均证明, FNA-Tg 检测对 TN 定性及有无淋巴结转移的诊断具有很高的灵敏度和特异度 (84%~100% 和 85%~95%)^[29-30]。但国际上对于 FNA-Tg 具体判定值的统一仍存在争议, 有待进一步商榷。

3.3 降钙素 降钙素 (calcitonin, Ct) 主要由甲状腺滤泡旁 C 细胞分泌, 是甲状腺髓样癌最敏感且特异的肿瘤标记物, 可早期辅助诊断甲状腺髓样癌。但因 Ct 特异度和敏感度较低, 且甲状腺髓样癌的发病率低, 临床上不提倡应用 Ct 值筛查甲状腺髓样癌。近来, Trimboli 等^[31]在对 21 例甲状腺髓样癌患者的研究中发现, 仅 6 例血清 Ct 升高, 3 例 FNAB 提示“甲状腺髓样癌可疑”, 但 21 例患者均检测出细针穿刺洗脱液 Ct (FNA-Ct) 的表达 (2.9~613.3 pg/ml), 同时对非甲状腺髓样癌患者的血清 Ct 值和 FNA-Ct 值对比发现, 两者呈非常显著的线性相关关系, 提示 FNA-Ct 在诊断甲状腺髓样癌中具有独特的价值。此外, 甲状腺髓样癌患者其血清癌胚抗原 (CEA) 的升高与 Ct 值的改变具有同步性, 约 70% 的甲状腺髓样癌患者血清 CEA 增高, 提示两者联合检

测可以提高诊断敏感性, 但细针穿刺洗脱液中 CEA 与 Ct 水平的关联性有待进一步研究^[32]。

3.4 其他 BRAF 基因是在甲状腺乳头状癌中最为常见的突变基因。Marcheti 等^[33]对于怀疑甲状腺乳头状癌的患者进行 FNAB 和 BRAF 突变检测, 发现联合检测检出率由常规 FNAB 的 45% 提至 82%。Moon 等^[34]建议, 对于超声提示的可疑 TN, 应行 FNAB 联合 BRAF 检测, 有助于提高诊断阳性率。

RET 基因突变常见于遗传性甲状腺髓样癌。已证明, 约 95% 的遗传性甲状腺髓样癌和 70% 散发性甲状腺髓样癌是由 RET 基因突变引起^[35]。研究证明, 90% 以上的甲状腺癌细针穿刺标本中 RET 抗体表达阳性, 但在甲状旁腺炎及腺瘤中尚未检测出 RET 原癌基因的突变^[36]。

其他肿瘤标记物如最常见于滤泡状癌中突变的 H-Ras、K-Ras 和 N-Ras, 因其特异性相对较低, 故有学者认为 Ras 突变是甲状腺滤泡腺瘤恶变为滤泡性癌的中间阶段^[37]。而血管内皮生长因子 (VEGF) 和特异性淋巴管标记物 D2-40 过表达已被证明均与甲状腺癌淋巴结转移密切相关。研究发现, VEGF 和 D2-40 的表达在易发生淋巴结转移的甲状腺乳头状癌患者中均显著高于正常人或乳头状增生性组织患者^[38]。

4 小结

随着 FNA 技术的日益成熟, 多数学者认为, 应推广 FNA 在临床上的应用, 但首先需要改变医生的理念, 提高 FNA 术前和术中可靠的超声诊断以及细胞学阅片技术, 可有效补充单一检测方法的盲区^[39]。若将 FNA 进一步联合分子生物学检测, 能更大程度地提高 TN 的诊断水平。同时, 在分子生物学的研究基础上, 寻找甲状腺癌新的治疗靶点, 对今后甲状腺癌的靶向治疗有很好的指导作用。如此, 不仅能减少患者不必要的创伤, 提高诊疗质量, 同时也可极大降低医疗成本, 其发展前景广阔。

5 利益冲突

所有作者声明本文不涉及任何利益冲突。

[参考文献]

- [1] Cooper D S, Doherty G M, Haugen B R, Lee S L, Mandel S J, Mazzaferri E L, et al. Revised American thyroid

- association management guidelines for patients with thyroid nodules and differentiated thyroid cancer[J]. *Thyroid*, 2009, 19: 1167-1214.
- [2] Gharib H, Papini E, Paschke R, Duick D S, Valcavi R, Hegedüs L, et al. American Association of Clinical Endocrinologists, Associazione Medici Endocrinologi, and European Thyroid Association medical guidelines for clinical practice for the diagnosis and management of thyroid nodules[J]. *Endocr Pract*, 2010, 16(Suppl 1): 1-43.
- [3] Corrias A, Mussa A. Thyroid nodules in pediatrics: which ones can be left alone, which ones must be investigated, when and how[J]. *J Clin Res Pediatr Endocrinol*, 2012 Nov 15. [Epub ahead of print].
- [4] Davies L, Welch H G. Increasing incidence of thyroid cancer in the United States, 1973-2002 [J]. *JAMA*, 2006, 295: 2164-2167.
- [5] Belfiore A, La Rosa G L. Fine-needle aspiration biopsy of the thyroid[J]. *Endocrinol Metab Clin North Am*, 2001, 30: 361-400.
- [6] Mazzaferri E L. Management of a solitary thyroid nodule[J]. *N Engl J Med*, 1993, 328: 553-559.
- [7] Gharib H, Goellner J R. Fine-needle aspiration biopsy of the thyroid: an appraisal[J]. *Ann Intern Med*, 1993, 118: 282-289.
- [8] Tee Y Y, Lowe A J, Brand C A, Judson R T. Fine-needle aspiration may miss a third of all malignancy in palpable thyroid nodules: a comprehensive literature review [J]. *Ann Surg*, 2007, 246: 714-720.
- [9] Leonard N, Melcher D H. To operate or not to operate? The value of fine needle aspiration cytology in the assessment of thyroid swellings[J]. *J Clin Path*, 1997, 50: 941-943.
- [10] Baloch Z W, LiVolsi V A, Asa S L, Rosai J, Merino M J, Randolph G, et al. Diagnostic terminology and morphologic criteria for cytologic diagnosis of thyroid lesion: a synopsis of the National Cancer Institute Thyroid Fine-Needle Aspiration State of the Science Conference[J]. *Diagn Cytopathol*, 2008, 36: 425-437.
- [11] Lacka K, Breborowicz D, Uliasz A, Teresiak M. Thyroid metastases from a breast cancer diagnosed by fine-needle aspiration biopsy: case report and overview of the literature[J]. *Exp Oncol*, 2012, 34: 129-133.
- [12] Cheng V, Brainard J, Nasr C. Co-occurrence of papillary thyroid carcinoma and primary lymphoma of the thyroid in a patient with long-standing Hashimoto's thyroiditis [J]. *Thyroid*, 2012, 22: 647-650.
- [13] Hatada T, Okada K, Ishii H, Ichii S, Utsunomiya J. Evaluation of ultrasound-guided fine-needle aspiration biopsy for thyroid nodules[J]. *Am J Surg*, 1998, 175: 133-136.
- [14] Yoon J H, Kwak J Y, Moon H J, Kim M J, Kim E K. The diagnostic accuracy of ultrasound-guided fine-needle aspiration biopsy and the sonographic differences between benign and malignant thyroid nodules 3 cm or larger[J]. *Thyroid*, 2011, 21: 993-1000.
- [15] Cappelli C, Castellano M, Pirola I, Cumetti D, Agosti B, Gandossi E, et al. The predictive value of ultrasound findings in the management of thyroid nodules [J]. *QJM*, 2007, 100: 29-35.
- [16] Ali S Z. The Bethesda system for reporting thyroid cytopathology: definitions, criteria and explanatory notes [M]. New York: Springer, 2010: 1-166.
- [17] 徐甫, 肖仕琪, 邱华文, 黄清南, 郭文涛, 何涛君. 三维超声成像在甲状腺复杂性结节定性诊断的价值与细针穿刺组织活检对比[J]. *临床诊断*, 2012, 7: 62-63.
- [18] Pacini F, Schlumberger M, Dralle H, Iliea R, Smith Y, Viersinga V. [European consensus on the management of patients with differentiated carcinoma of the thyroid from follicular epithelium][J]. *Vestn Khir Im II Grek*, 2008, 167: 52-56.
- [19] Hatta W, Uno K, Koike T, Iijima K, Asano N, Imatani A, et al. A prospective comparative study of optical coherence tomography and EUS for tumor staging of superficial esophageal squamous cell carcinoma[J]. *Gastrointest Endosc*, 2012, 76: 548-555.
- [20] Gómez Sáez J M. Diagnostic and prognostic markers in differentiated thyroid cancer[J]. *Curr Genomics*, 2011, 12: 597-608.
- [21] Bartolazzi A, Orlandi F, Saggiorato E, Volante M, Arecio F, Rossetto R, et al. Galectin-3-expression analysis in the surgical selection of follicular thyroid nodules with indeterminate fine-needle aspiration cytology: a prospective multicenter study[J]. *Lancet Oncol*, 2008, 9: 543-549.
- [22] Franco C, Martínez V, Allamand J P, Medina F, Glasi-novic A, Osorio M, et al. Molecular markers in thyroid fine-needle aspiration biopsy: a prospective study[J]. *Appl Immunohistochem Mol Morphol*, 2009, 17: 211-215.
- [23] Cvejic D, Savin S, Petrovic I, Paunovic I, Tatic S, Krgovic K, et al. Galectinectin-3 expression in papillary micro-carcinoma of the thyroid[J]. *Histopathology*, 2005, 47: 209-214.

- [24] Htwe T T, Karim N, Wong J, Jahanfar S, Mansur M A. Differential expression of Galectinectin-3 in advancing thyroid cancer cells: a clue toward understanding tumor progression and metastasis[J]. Singapore Med J, 2010, 51:856-859.
- [25] Chisholm E J, Economides P, Elmiyeh B, Pepper C, Dwivedi R, Rhys-Evans P H. Pictorial ultrasound reports combined with fine needle washout thyroglobulin assay to aid thyroid surgery[J]. Laryngoscope, 2011, 121:1231-1232.
- [26] Giovanella L, Bongiovanni M, Trimboli P. Diagnostic value of thyroglobulin assay in cervical lymph node fine-needle aspiration for metastatic differentiated thyroid cancer[J]. Curr Opin Oncol, 2013, 25:6-13.
- [27] Baskin H J. Detection of recurrent papillary thyroid carcinoma by thyroglobulin assessment in the needle washout after fine-needle aspiration of suspicious lymph nodes[J]. Thyroid, 2004, 14:959-963.
- [28] Borel A L, Boizel R, Faure P, Barbe G, Boutonnat J, Sturm N, et al. Significance of low levels of thyroglobulin in fine needle aspirates from cervical lymph nodes of patients with a history of differentiated thyroid cancer[J]. Eur J Endocrinol, 2008, 158:691-698.
- [29] Lee Y H, Seo H S, Suh S I, Lee N J, Kim J H, Seol H Y, et al. Cut-off value for needle washout thyroglobulin in thyrotropic patients[J]. Laryngoscope, 2010, 120:1120-1124.
- [30] Giovanella L, Ceriani L, Suriano S. Lymph node thyroglobulin measurement in diagnosis of neck metastases of differentiated thyroid carcinoma[J]. J Thyroid Res, 2011, 2011:621839.
- [31] Trimboli P, Rossi F, Baldelli R, Laurenti O, Nigri G, Ventura C, et al. Measuring calcitonin in washout of the needle in patients undergoing fine needle aspiration with suspicious medullary thyroid cancer[J]. Diagn Cytopathol, 2012, 40:394-398.
- [32] Houvras Y. Completing the arc: targeted inhibition of RET in medullary thyroid cancer[J]. J Clin Oncol, 2012, 30:200-202.
- [33] Marchetti I, Iervasi G, Mazzanti C M, Lessi F, Tomei S, Naccarato A G, et al. Detection of the *Braf* (v600E) mutation in fine needle aspiration cytology of thyroid papillary microcarcinoma cells selected by manual microdissection: an easy tool to improve the preoperative diagnosis[J]. Thyroid, 2012, 22:292-298.
- [34] Moon H J, Kim E K, Chung W Y, Choi J R, Yoon J H, Kwak J Y. Diagnostic value of *BRAF*(V600E) mutation analysis of thyroid nodules according to ultrasonographic features and the time of aspiration[J]. Ann Surg Oncol, 2011, 18:792-799.
- [35] Tarugott A L, Moley J F. The *RET* protooncogene[J]. Cancer Treat Res, 2010, 153:303-319.
- [36] Rossi E D, Raffaelli M, Minimo C, Mule A, Lombardi C P, Vecchio F M, et al. Immunocytochemical evaluation of thyroid neoplasms on thin-layer smears from fine-needle aspiration biopsies[J]. Cancer, 2005, 105:87-95.
- [37] Fukahori M, Yoshida A, Hayashi H, Yoshihara M, Matsukuma S, Sakuma Y, et al. The association between *RAS* gene mutations and clinical characteristics in follicular thyroid tumors: new insights from a single center and a large patient cohort[J]. Thyroid, 2012. [Epub ahead of print].
- [38] Lee S H, Lee S J, Jin S M, Lee N H, Kim D H, Chae S W, et al. Relationships between lymph node metastasis and expression of CD31, D2-40, and vascular endothelial growth factors A and C in papillary thyroid cancer[J]. Clin Exp Otorhinolaryngol, 2012, 5:150-155.
- [39] Bartolazzi A, Bellotti C, Sciacchitano S. Methodology and technical requirements of the galectinectin-3 test for the preoperative characterization of thyroid nodules[J]. Appl Immunohistochem Mol Morphol, 2012, 20:2-7.

[本文编辑] 魏学丽, 邓晓群