

doi: 10.3978/j.issn.2095-6959.2019.01.003

View this article at: http://dx.doi.org/10.3978/j.issn.2095-6959.2019.01.003

## 液基细胞学技术在甲状腺微小结节性病变诊断中的应用价值

张元鑫<sup>1</sup>, 宫国良<sup>1,2</sup>, 吴盛桂<sup>1</sup>, 许映斌<sup>3</sup>, 黄小娥<sup>3</sup>

(1. 汕头潮南民生医院病理科, 广东 汕头 515044; 2. 汕头大学医学院第一附属医院病理科, 广东 汕头 515044;  
3. 汕头大学医学院第一附属医院超声科, 广东 汕头 515044)

**[摘要]** 目的: 探讨病理液基细胞学技术(liquid-based cytology test, LCT)在甲状腺微小结节性病变诊断中的应用价值。方法: 对119例甲状腺微小结节性病变进行超声引导下细针穿刺LCT检查, 汇总其LCT检查结果, 并与手术后组织病理学结果进行对照, 对LCT特点及诊断效果进行深入分析。结果: 119例甲状腺微小结节性病变LCT结果如下: 标本无法诊断11例(9.24%); 良性病变41例(34.45%); 意义不明的细胞非典型病变10例(8.40%); 滤泡性肿瘤或可疑滤泡性肿瘤4例(3.36%); 可疑恶性肿瘤29例(24.37%); 恶性肿瘤24例(20.17%)。119例甲状腺微小结节性病变中, 58例接受手术治疗, 并获得组织病理学诊断结果, 以此为金标准, 计算得出LCT的诊断灵敏度为95.74%, 特异度为63.64%, 阳性预测值为92.84%, 阴性预测值为77.78%。结论: 对于甲状腺微小结节性病变的诊断, 从影像学到病理学均存在困难, LCT技术可以显著提高其诊断的准确性, 可对绝大部分甲状腺微小结节性病变进行术前精确诊断, 有广泛的临床应用价值。

**[关键词]** 甲状腺; 微小结节; 病理; 液基细胞学

## Significance of liquid-based cytology test for the diagnosis of thyroid micronodular lesions

ZHANG Yuanxin<sup>1</sup>, GONG Guoliang<sup>1,2</sup>, WU Shenggui<sup>1</sup>, XU Yingbin<sup>3</sup>, HUANG Xiao'e<sup>3</sup>

(1. Department of Pathology, Chaonan Minsheng Hospital, Shantou Guangdong 515144;

2. Department of Pathology, First Affiliated Hospital of Shantou University Medical College, Shantou Guangdong 515044;

3. Department of Ultrasonography, First Affiliated Hospital of Shantou University Medical College, Shantou Guangdong 515044, China)

**Abstract** **Objective:** To explore the significance of liquid-based cytology test (LCT) for the diagnosis of thyroid micronodular lesions. **Methods:** LCT with ultrasound-guided fine needle aspiration was performed on 119 patients with thyroid micronodular lesions; the LCT results were summarized and compared with the postoperative histopathological results to probe into the liquid-based pathological characteristics and the diagnostic efficacy of LCT. **Results:** LCT results on the 119 patients with thyroid micronodular lesions: specimens cannot be diagnosed in 11 (9.24%) patients; benign in 41 (34.45%) patients; atypia of undetermined significance in 10 (8.4%) patients; follicular neoplasm or

收稿日期 (Date of reception): 2018-10-16

通信作者 (Corresponding author): 宫国良, Email: blkggl@163.com

基金项目 (Foundation item): 2016年度汕头市科技计划项目 [汕府科(2017)166号]。This work was supported by 2016 Shantou Science and Technology Plan Project, China [Shanfu (2017)166].

suspicious for a follicular neoplasm in 4 (3.36%) patients; suspicious for malignancy in 29 (24.37%) patients; and malignancy in 24 (20.17%) patients. Among the 119 patients with thyroid micronodular lesions, 59 received surgical treatment and obtained histological diagnostic results, using which as the gold standard the diagnostic sensitivity of LCT was calculated at 95.74%, the specificity at 63.64%, the positive predictive value at 92.84%, and the negative predictive value at 77.78%. **Conclusion:** Given the difficulties in both imaging and pathological diagnosis of thyroid micronodular lesions, LCT could significantly improve the diagnostic accuracy, allowing accurate preoperative diagnosis of most of the lesions, which supports its extensive clinical application.

**Keywords** thyroid; micronodular; pathology; liquid-based cytology test

甲状腺微小结节是指直径 $\leq 1.0$  cm的结节性病变, 随着人们健康意识的增强以及超声检查的广泛应用, 大量触诊阴性的微小结节得以发现, 其中不乏甲状腺微小癌, 病理上以乳头状微小癌最常见<sup>[1-2]</sup>。由于甲状腺微小癌病变隐匿而不宜被发现, 因此在就诊人群中有一部分甲状腺微小癌被漏诊, 尽管其预后较好, 病死率低, 但仍有少数病例出现颈部淋巴结或远处脏器转移<sup>[3]</sup>, 故确诊后应采取较为积极的处理方式, 而甲状腺良性小结节仅需定期复查即可。因此对甲状腺微小结节性病变的精确诊断成为学者们关注的问题。但无论影像学还是病理学, 对甲状腺微小结节性病变的诊断均存在困难。由于结节较小, 影像学确诊难度大, 并且组织学活检也难以获得满意的标本。近年来, 超声引导下细针穿刺获得细胞学标本, 然后行液基细胞学(liquid-based cytology test, LCT)检查逐渐应用于甲状腺结节性病变的诊断中, 效果获得广泛认可<sup>[4-5]</sup>。经过多年的临床积累和不断学习, 本研究总结LCT技术在甲状腺微小结节性病变的诊断经验, 旨在为甲状腺微小结节性病变的精确诊断提供新的思路。

## 1 材料与方法

### 1.1 材料

收集汕头潮南民生医院及汕头大学医学院第一附属医院2013年12月至2018年1月门诊及住院治疗的甲状腺微小结节性病变119例, 其中男26例, 女93例, 年龄21~81(46.76 $\pm$ 13.21)岁, 中位46岁。甲状腺结节最大直径0.5~1.0(0.83 $\pm$ 0.15) cm, 中位0.90 cm; 所有患者行LCT检查, 最终选取具有术后组织病理学诊断结果的58例进行诊断试验评价, 并以术后组织病理学诊断为金标准。

### 1.2 方法

#### 1.2.1 超声检查及细针穿刺

使用凤凰彩色超声诊断仪, 探头VF10-5, 频

率THI/3.64~5.0 MHz。患者取平卧位, 充分暴露颈部, 常规超声检查, 获取结节的结构、内部回声、形态、边界、病灶钙化、血流等情况, 同时测量甲状腺结节的最大直径。对可疑病例行细针穿刺LCT检查。徒手或加引导架选择穿刺点后标识, 颈前区常规消毒, 2%利多卡因1 mL局部麻醉。左手持高频探头, 右手笔持式持注射器, 超声实时观察进针过程, 针尖进入靶结节中心后, 针尖在肿物内不同方向抽动3~5次后拔针, 将吸出物推入LCT保存液中, 抽吸过程中不加负压, 术后压迫穿刺点1~2 h。

#### 1.2.2 LCT检查

LCT制片设备及试剂购自广州安必平医药公司, 制片过程如下: 将含有甲状腺穿刺细胞的液基保存液转移至12 mL离心管内进行两次离心: 第1次800 G, 10 min, 弃上清液, 置漩涡混合器上振荡30 s, 然后加入5 mL PBS缓冲液, 用软吸管将标本混匀后转移至12 mL离心管中; 第二次离心800 G, 5 min, 弃上清液, 置漩涡混合器上振荡30 s。使用LBP SYSTEM液基细胞沉降式自动制片系统进行制片及巴氏染色, 制成直径1.3 cm的细胞薄片。二甲苯透明、湿封, 光镜观察。诊断由病理科2位以上医生负责, 诊断标准参考《甲状腺细胞病理学Bethesda报告系统: 定义、标准和注释》。

### 1.3 统计学处理

数据使用R软件(版本3.3.3)处理,  $P < 0.05$ 为差异具有统计学意义。正态分布的计量资料采用独立样本 $t$ 检验, 非正态分布的计量资料采用Wilcoxon秩和检验。计数资料用例数(%)等表示, 两组间比较采用卡方检验。使用ROC曲线下面积(area under the curve, AUC)评价诊断效果, 并计算相应的灵敏度、特异度、阳性预测值和阴性预测值。灵敏度即组织学恶性组中LCT检出阳性例数比率; 特异性即组织学良性组中LCT检出阴性例数比率; 阳性预测值即LCT阳性组中组织学恶性例数比率; 阴性预测

值即LCT阴性组中组织学良性例数比率。

## 2 结果

### 2.1 基本信息

119例甲状腺微小结节性病变的患者均接受了LCT检查, 其中58例经手术后组织病理学证实, 良性11例, 恶性47例, 统计分析结果表明, 患者的年龄、肿瘤最大径及性别在术后病理证实的良恶性组中差异无统计学意义( $P>0.05$ , 表1)。

### 2.2 LCT检查结果

119例甲状腺微小结节性病变LCT检查结果如下: 标本无法诊断11例(9.24%); 良性病变41例(34.45%); 意义不明确的细胞非典型病变

10例(8.40%); 滤泡性肿瘤或可疑滤泡性肿瘤4例(3.36%); 可疑恶性肿瘤29例(24.37%); 恶性肿瘤24例(20.17%; 图1~3)。58例获得手术证实的病例中, 良性11例, 恶性47例。11例良性病变中, 结节性甲状腺肿7例, 亚急性甲状腺炎2例, 滤泡性腺瘤2例; 47例恶性病变均为甲状腺微小乳头状癌。

### 2.3 LCT诊断效果分析

将良性病变归为细胞学阴性组; 意义不明确的细胞非典型病变、滤泡性肿瘤或可疑滤泡性肿瘤、可疑恶性肿瘤、恶性肿瘤归为细胞学阳性组, 以LCT为自变量, 以手术后组织病理学诊断结果为金标准, 得到LCT AUC=0.81(图4), 95% CI 0.65~0.95, 诊断灵敏度为95.74%, 特异度为63.63%, 阳性预测值为91.84%, 阴性预测值为77.78%。

表1 58例术后病理证实病例基本信息

Table 1 Basic information of 58 cases confirmed by postoperative pathology

基本信息	n	年龄/岁	肿瘤最大径/cm	性别/[例(%)]	
				男	女
术后病理学良性	11	54.91 ± 15.28	0.82 ± 0.18	2 (18.18)	9 (81.82)
术后病理学恶性	47	46.04 ± 13.24	0.83 ± 0.15	9 (19.15)	38 (80.85)
统计值		1.943*	257.5 <sup>§</sup>	<0.001 <sup>#</sup>	
P		0.057	0.992	1	

\*t检验; <sup>§</sup>Wilcoxon秩和检验连续校正法; <sup>#</sup>卡方检验连续校正法。

\*t test; <sup>§</sup>Wilcoxon signed-rank test continuous correction method; <sup>#</sup>chi-square test continuous correction method.

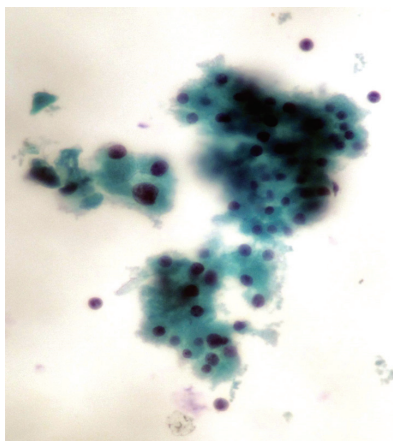


图1 意义不明确的细胞非典型病变: 细胞核大小不一, 核深染, 未见核仁, 胞质较丰富(巴氏染色, ×400)

Figure 1 Cell with atypia of undetermined significance: nuclei of different sizes, hyperchromatic nuclei, no nucleoli and rich cytoplasm (Pap staining, ×400)

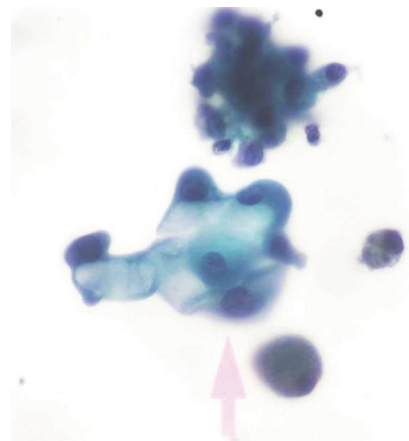


图2 乳头状癌: 癌细胞呈三维立体球团状排列(巴氏染色, ×400)

Figure 2 Papillary carcinoma: cancer cells arranged in three-dimensional spheres (Pap staining, ×400)

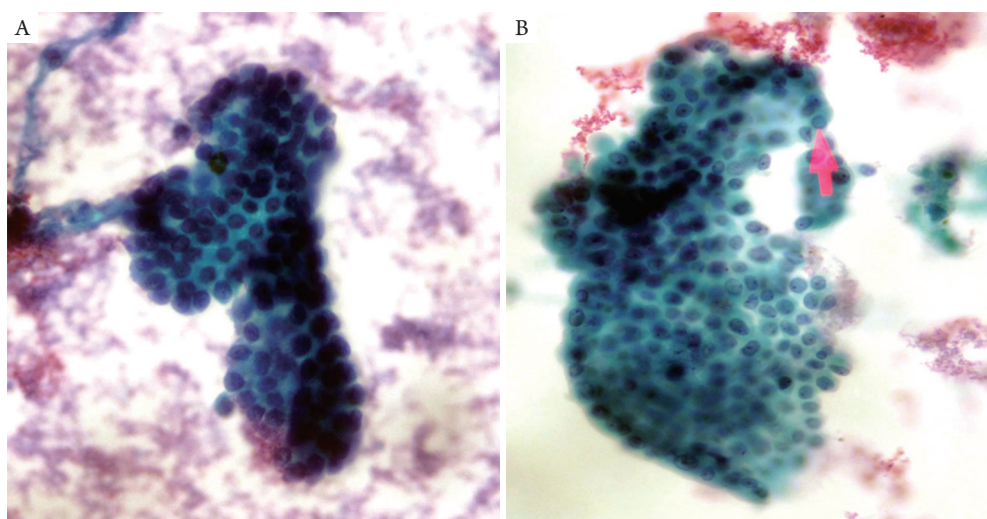


图3 乳头状癌(巴氏染色, ×400)

Figure 3 Papillary carcinoma (Pap staining, ×400)

(A)癌细胞呈乳头状排列, 细胞拥挤, 细胞核增大; (B)核内包涵体及核沟。

(A) Cancer cells are papillary, cell crowding and nucleus enlargement; (B) Intrakaryotic inclusions and nuclear groove are visible.

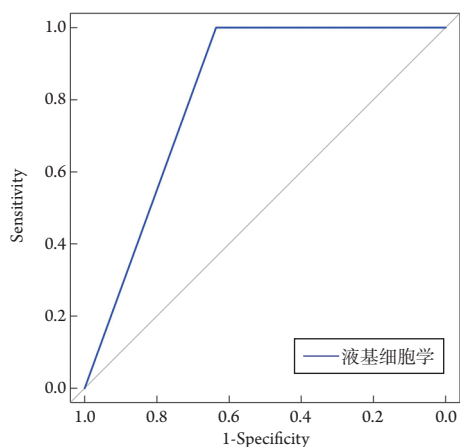


图4 LCT检查的ROC曲线下面积(AUC=0.81)

Figure 4 Area under the ROC curve of LCT test (AUC=0.81)

### 3 讨论

临床工作中, 对甲状腺结节性疾病采用的诊断方法较多, 例如CT、MR、二维超声、超声造影、超声弹性成像、组织学活检以及超声引导下细针刺细胞学等, 各种检查方法都有自己的优点及不足之处。对于甲状腺微小结节的诊断, 影像和病理工作者通过不断的努力, 试图找到简单易行又敏感的诊断方法, 从最初的二维超声、超声造影到近几年的弹性成像技术, 无不甲状腺微小结节性病变的诊断做出巨大贡献。同时病理工作者不断的尝试对微小结节性病变的确诊方法

的改进。最初, 把甲状腺粗针穿刺组织学诊断作为金标准来实施, 期间遇到了很多问题, 例如病变较小穿刺困难, 达不到组织学活检的要求; 还有, 甲状腺血供丰富, 穿刺引起出血较多等等问题。因此, 学者们想到了超声引导下甲状腺细针穿刺, 获得细胞后涂片, 行细胞学检查, 但效果依然不理想, 存在细胞量较少、背景污浊、染色混杂、细胞核结构常模糊、诊断性细胞被掩盖等问题<sup>[6]</sup>, LCT技术的出现解决了以上的问题。LCT技术改进了标本的采集和处理方法, 大幅提高了制片质量<sup>[7-9]</sup>。而且超声引导下细针穿刺LCT检查创伤小、简便安全、敏感性高, 因此, LCT技术被广泛应用于甲状腺结节的良恶性鉴别诊断<sup>[10-11]</sup>。

甲状腺微小结节性病变的LCT诊断以甲状腺细胞病理学Bethesda报告系统为标准, 标本无法诊断的判读标准为细胞少于6团, 每团少于10个细胞, 但下列情况应判读为满意标本: 伴细胞学非典型性, 伴炎症的实性结节, 胶质结节<sup>[12]</sup>。在119例甲状腺微小结节性病变中, 标本无法诊断11例(9.24%), 与文献<sup>[11]</sup>报道的数据基本相符合, 分析这11例无法诊断的病例, 其中4例细胞量过少, 仅有少量胶质成分及炎症细胞, 分析原因可能是穿刺的结节为胶质结节, 其余7例均以较多红细胞为主, 散在少量炎症细胞。在细胞学诊断过程中发现血液过多的标本, 获取甲状腺滤泡上皮细胞非常困难, 即使全部制片, 仍然难以找到滤泡上皮细胞。因此, 对于微小结节的穿刺, 采

用不加负压抽吸, 尽可能保证不要有过多的血液进入保存液中。甲状腺细胞病理学Bethesda报告系统<sup>[13]</sup>中指出: 大多数报告为“标本无法诊断”或“标本不满意”的结节为良性病变, 因此, 本文对11例进行了相对保守的处理方式, 即定期进行超声检查, 其中10个病例未发现恶性进展, 另外1个病例在3个月后超声检查中高度疑为恶性病变, 进行了第二次细针穿刺LCT检查, LCT诊断为乳头状癌, 并进行手术切除, 术后病理证实为乳头状癌。所以对于细胞学报告不满意但超声考虑为恶性结节的病例, 如果肿物较大, 可以采用相对积极的处理方式, 如手术处理, 术中冰冻切片进行诊断, 这样可以最大限度地保障患者的安全, 防止肿瘤快速进展, 对预后造成较大影响。而对于细胞学报告不满意但超声考虑为恶性的甲状腺微小结节, 可以3个月后进行第二次穿刺细胞学检查, 因肿物较小, 进展较慢, 处理可相对保守。

LCT良性病变的诊断标准为细胞量中等, 滤泡细胞单层排列, 均匀分布, 蜂窝状, 偶有立体结构, 滤泡细胞含有脆而易碎的胞质, 滤泡细胞核深染, 染色质一致, 巨噬细胞常见。意义不明确的细胞非典型病变的诊断要特别的注意, 由于结节较小, 细胞量有限, 想获得所有有用的诊断信息是十分困难的, 如果必须出现细胞密集、平铺、乳头状排列, 核拥挤、毛玻璃状、核沟、核内包涵体等典型形态才能诊断为乳头状癌, 其他的不典型病例全部放入意义不明确的细胞非典型病变, 那么这个诊断在甲状腺微小结节性病变中所占比例会非常高, 因此, 对于微小结节性病变的LCT诊断, 适当的降低标准是必要的。滤泡性肿瘤或可疑滤泡性肿瘤我们诊断的较少, 一个原因是超声对 $\leq 1.0$  cm的滤泡性肿瘤具有一定的辨别能力, 很少进行细针穿刺LCT检查; 另一个原因和滤泡性肿瘤或可疑滤泡性肿瘤的诊断标准有关, 其诊断标准要求, 滤泡细胞拥挤、重叠, 大部分排列成微滤泡状。要求细胞形态较单一, 如果混合有其他形态的细胞, 诊断滤泡性肿瘤或可疑滤泡性肿瘤就会受到干扰。因此, 滤泡性肿瘤或可疑滤泡性肿瘤在微小结节性病变的诊断中是较少见的。

本研究收集的119个病例, 经手术证实的有58例, 其中47例为恶性病变, 全部为乳头状癌, 组织亚型单一, 与理论相符, 但并非恶性的甲状腺微小结节性病变没有其他类型, 只是较为罕见。通过对47例确诊为乳头状癌的病例进行详细的

细胞学观察, 可以发现较为特异的形态学标准: 细胞平铺, 核拥挤、呈毛玻璃状, 是否出现乳头状结构并不影响对乳头状癌的诊断; 单层片状排列是乳头状癌的特征, 但细胞出现三维立体的球团状排列, 高度提示乳头状癌; 核沟、核内包涵体是乳头状癌诊断中最经典的形态特征, 两者出现的频率较高, 核内包涵体的诊断特异性高于核沟, 但要注意, 两者均可出现在其他恶性病变, 甚至是良性病变中。在甲状腺微小结节性病变LCT诊断过程中, 如果严格按细胞学诊断标准逐一对应, 确诊乳头状癌是不容易的。我们的经验是, 超声科与病理科充分沟通、互相信任, 影像学与细胞病理学密切结合, 质控好穿刺和制片的重要技术环节, 对每一个病例进行探讨, 对诊断内容进行分析。在此基础上, 适当放宽诊断标准似乎也是必要的。LCT技术能够显著提高甲状腺微小结节性病变诊断的准确性, 这一点从LCT ROC的曲线下面积及灵敏度、特异度、阳性预测值、阴性预测值的统计指标也可以发现, 这些统计数值与文献报道的基本一致, 这说明从理论到实践, 学者们对LCT在甲状腺结节诊断中的价值是认可的。超声引导下细针穿刺LCT检查能够对绝大部分甲状腺微小结节性病变进行术前精确诊断, 其技术有广泛的临床应用价值。

## 参考文献

1. 朱玲英, 王恩雨, 巴蕾, 等. CT鉴别甲状腺微小结节良恶性的价值[J]. 实用放射性杂志, 2013, 29(10): 1566-1569.  
ZHU Lingying, WANG Enyu, BA Lei, et al. CT value in the differential diagnosis of benign and malignant thyroid micro-nodule[J]. Journal of Practical Radiology, 2013, 29(10): 1566-1569.
2. Xu D, Lv X, Wang S, et al. Risk factors for predicting central lymph node metastasis in papillary thyroid microcarcinoma[J]. Int J Clin Exp Pathol, 2014, 7(9): 6199-6205.
3. Furlan JC, Bedard Y, Rosen IB. Biologic basis for the treatment of microscopic, occult well-differentiated thyroid cancer[J]. Surgery, 2001, 130(6): 1050-1054.
4. Rossi ED, Zannoni GF, Moncelsi S, et al. Application of liquid-based cytology to fine-needle aspiration biopsies of the thyroid gland[J]. Front Endocrinol (Lausanne), 2012, 3: 57.
5. 信芳杰, 林东亮, 赵诚, 等. 液基细胞学技术在甲状腺结节细针穿刺病理诊断中的应用[J]. 临床与实验病理学杂志, 2017, 33(1): 107-109.  
XIN Fangjie, LIN Dongliang, ZHAO Cheng, et al. Application of

- liquid-based cytology test in pathological diagnosis of thyroid nodules with fine needle aspiration[J]. Chinese Journal of Clinical and Experimental Pathology, 2017, 33(1): 107-109.
6. 许映斌, 林腾, 宫国良, 等. 超声引导下细针穿刺联合液基细胞学检查对甲状腺微小结节的诊断价值[J]. 汕头大学医学院学报, 2016, 29(1): 53-54.  
XU Yingbin, LIN Teng, GONG Guoliang, et al. Diagnostic value of ultrasound-guided fine needle aspiration combined with liquid-based cytology test for thyroid micronodular lesions[J]. Journal of Shantou University Medical College, 2016, 29(1): 53-54.
  7. Laucirica R, Bentz JS, Souers RJ, et al. Do liquid-based preparations of urinary cytology perform differently than classically prepared cases? Observations from the College of American Pathologists Interlaboratory Comparison Program in Nongynecologic Cytology[J]. Arch Pathol Lab Med, 2010, 134(1): 19-22.
  8. Hou G, Yin Y, Wang W, et al. Clinical impact of liquid-based cytology test on diagnostic yields from transbronchial needle aspiration[J]. Respirology, 2012, 17(8): 1225-1228.
  9. Sakibara E, Kimachi S, Hashimoto K, et al. An aspiration material preparation system: application of a new liquid-based cytology technique for fine-needle aspiration of the breast[J]. Acta Cytol, 2011, 55(1): 92-99.
  10. Bomeli SR, LeBeau SO, Ferris RL. Evaluation of a thyroid nodule[J]. Otolaryngol Clin North Am, 2010, 43(2): 229-238.
  11. 林建龙, 钟国栋, 王鸿程, 等. 2386例甲状腺细针穿刺液基细胞学病理诊断分析[J]. 诊断病理学杂志, 2018, 25(2): 112-117.  
LIN Jianlong, ZHONG Guodong, WANG Hongcheng, et al. Characteristics of thyroid fine needle aspiration liquid-based cytology: pathological diagnosis of 2386 cases[J]. Chinese Journal of Diagnostic Pathology, 2018, 25(2): 112-117.
  12. Ali SZ, Cibas ES. The Bethesda system for reporting thyroid cytopathology: definitions, criteria and explanatory notes[M]. New York: Springer, 2010.
  13. Ali SZ, Cibas ES. 甲状腺细胞病理学Bethesda报告系统: 定义、标准和注释[M]. 杨斌, 薛德彬译. 北京: 北京科学技术出版社, 2010.  
Ali SZ, Cibas ES. Thyroid cell pathology report system Bethesda: definition, standard and annotation[M]. Translated by YANG Bin, XUE Debin. Beijing: Beijing Science and Technology Press, 2010.

本文引用: 张元鑫, 宫国良, 吴盛桂, 许映斌, 黄小娥. 液基细胞学技术在甲状腺微小结节性病变诊断中的应用价值[J]. 临床与病理杂志, 2019, 39(1): 16-21. doi: 10.3978/j.issn.2095-6959.2019.01.003

**Cite this article as:** ZHANG Yuanxin, GONG Guoliang, WU Shenggui, XU Yingbin, HUANG Xiao'e. Significance of liquid-based cytology test for the diagnosis of thyroid micronodular lesions[J]. Journal of Clinical and Pathological Research, 2019, 39(1): 16-21. doi: 10.3978/j.issn.2095-6959.2019.01.003