

## · 综述 ·

## 甲状腺滤泡性肿瘤术前诊断及诊断模型研究进展

杨晶晶<sup>1,2</sup> 徐书杭<sup>1</sup> 刘超<sup>1</sup><sup>1</sup>南京中医药大学附属中西医结合医院内分泌科, 南京 210028; <sup>2</sup>南京中医药大学, 南京 210023

通信作者: 徐书杭, Email: shuhangxu@163.com

【摘要】 甲状腺滤泡性肿瘤是一类缺乏甲状腺乳头状癌核特征的滤泡上皮起源肿瘤, 主要包括甲状腺滤泡性腺瘤和甲状腺滤泡状癌。甲状腺滤泡性肿瘤的术前诊断具有一定挑战性。超声、细胞学检查、分子检测等单一地用于评估甲状腺结节良恶性的检查方法, 难以将甲状腺滤泡状癌与其他滤泡性病变区分出来。包括临床特征在内的多因素风险评估诊断预测模型可能有助于甲状腺滤泡状癌的术前鉴别诊断。

【关键词】 滤泡性肿瘤; 甲状腺滤泡性腺瘤; 甲状腺滤泡状癌; 诊断预测模型

基金项目: 江苏省重点研发计划项目 (BE2020726); 江苏省卫生健康委医学科研项目 (M2020102)

DOI: 10.3760/cma.j.cn121383-20210816-08042

Update on preoperative diagnosis and diagnostic model of thyroid follicular neoplasm Yang Jingjing<sup>1,2</sup>, Xu Shuhang<sup>1</sup>, Liu Chao<sup>1</sup>. <sup>1</sup>Department of Endocrinology and Metabolism, Affiliated Hospital of Integration of Chinese and Western Medicine in Jiangsu Province, Nanjing 210028, China; <sup>2</sup>Nanjing University of Traditional Chinese Medicine, Nanjing 210023, China

Corresponding author: Xu Shuhang, Email: shuhangxu@163.com

【Abstract】 Follicular neoplasm is a type of follicular epithelial-derived tumor lacking the nuclear features of papillary thyroid carcinoma, including thyroid follicular adenoma and thyroid follicular carcinoma. Preoperative diagnosis of thyroid follicular neoplasms is still challenging. Single method like thyroid ultrasound, cytology, molecular test, is not sufficient to distinguish thyroid follicular carcinoma from other follicular lesions. Diagnostic models that include clinical features and multifactorial risk scores may contribute to the preoperatively differential diagnosis of thyroid follicular carcinoma.

【Keywords】 Follicular neoplasm; Follicular adenoma; Follicular thyroid carcinoma; Diagnostic model

Fund program: Key Research and Development Plan of Jiangsu Province (BE2020726); Medical Scientific Research Foundation of Jiangsu Province of China (M2020102)

DOI: 10.3760/cma.j.cn121383-20210816-08042

甲状腺癌是最常见的内分泌肿瘤之一, 甲状腺滤泡状癌 (follicular thyroid carcinoma, FTC) 是除甲状腺乳头状癌 (papillary thyroid carcinoma, PTC) 外最常见的分化型甲状腺癌 (differentiated thyroid carcinoma, DTC), 占甲状腺癌的 10%~15%<sup>[1]</sup>。FTC 的诊断标准是手术切除标本可见肿瘤侵犯包膜和 (或) 血管。但 FTC 术前在超声表现上与甲状腺滤泡性腺瘤 (follicular thyroid adenoma, FTA) 相似, 缺乏典型的恶性特征。同时, 无论是细针穿刺细胞学

检查 (fine needle aspiration cytology, FNAC) 还是粗针活检 (core needle biopsy, CNB), 都很难在术前明确滤泡性肿瘤 (follicular neoplasm, FN) 的良恶性。因此, FN 的术前鉴别诊断始终是甲状腺癌诊断中的难点, 构建针对 FN 的术前诊断模型可能成为 FN 诊治和管理的关键。

## 1 常用术前诊断方法

1.1 甲状腺超声 甲状腺超声是甲状腺结节评估的首选工具, 常见可疑超声特征如实性、低回声、结

节形态和边缘不规则、微钙化、纵横比大于 1 均与 PTC 相关,甲状腺超声通常难以鉴别 FN 的良恶性。FTC 与 FTA 在超声上均表现为孤立结节,边界清晰、均质的等回声或低回声结节伴周围晕环,平行于皮肤表面,无淋巴结肿大<sup>[2]</sup>。Kuo 等<sup>[3]</sup>纳入经术后病理证实的 139 例 FTA 和 49 例 FTC,分析其超声特征并进行多因素分析发现,多发结节合并钙化有助于鉴别 FTC。欧洲甲状腺学会的甲状腺影像报告和数据系统(EU-TIRADS)中,边缘不连续的钙化、厚晕或声晕缺失可能会增加恶性肿瘤的风险,而薄声晕则是良性肿瘤的重要征象<sup>[4]</sup>。Li 等<sup>[5]</sup>发现,间断或不间断的不规则声晕、低回声或明显低回声、以实性为主、微钙化或大钙化以及边缘钙化是 FTC 的独立危险因素,而间断声晕和伴或不伴声晕的卫星结节是 FTC 的特征性超声表现。

因此,此类结节若在声像图上出现以下征象提示病变需要更加积极处理,包括钙化(无论大钙化还是微小钙化)、实性低回声、多发结节、间断或不规则的厚声晕。若结节伴有以下特征可以视为更具有良性倾向,包括结节内出现较大范围囊性部分或蜂窝样变、单发结节、边缘均匀而完整的薄声晕。

**1.2 FNAC** FNAC 适用于诊断大多数良性结节、大多数 PTC 和其他类型的甲状腺癌,但由于细胞学检查无法明确肿瘤是否侵犯包膜和(或)血管,无法在术前鉴别 FN 的良恶性,FNAC 对于 FN 仅可被视为“筛查试验”。

值得注意的是,传统意义上的 FN 仅为细胞学诊断的描述性术语,并非代表肿瘤的最终病理组织学诊断。FN 可涵括病理学诊断中的滤泡性腺瘤(FTA)、滤泡状癌(FTC)、滤泡型乳头状癌(follicular variant papillary thyroid carcinoma, FVPTC)和具有乳头状核特点的非浸润性甲状腺滤泡性肿瘤(NIFTP)等多种滤泡性病变<sup>[2]</sup>。各类良恶性滤泡性病变之间的细胞形态学特征存在相似和(或)重叠,用于评估 FNAC 结果的甲状腺细胞病理学 Bethesda 报告系统(TBSRTC)中 TBSRTC IV 类(即“滤泡性肿瘤或可疑滤泡性肿瘤”)结节恶性率为 25%~40%<sup>[6]</sup>,其中相当一部分结节为良性增生性结节或 FTA。TBSRTC IV 类结节的滤泡细胞呈现出“微滤泡”结构,滤泡细胞拥挤、重叠,大小较一致,胞浆少或中等,核圆形,轻度深染,核仁不明显。然而, FNAC 涂

片中对“微滤泡结构”的评估十分困难。此外, TBSRTC III 类结节中意义不明确的滤泡性病变以及异型性嗜酸细胞的存在,会使细胞学诊断更加复杂<sup>[7]</sup>。Na 等<sup>[8]</sup>纳入包括 104 个 FNAC 诊断为 FN 的结节,分析其细胞学诊断及术后病理学诊断发现, FTC 比 FTA 在 FNAC 中表现出更多的“小梁状微滤泡结构”,但 TBSRTC IV 类的结节中仅 16.7% 的结节术后病理学诊断为 FTC。因此,即使经验丰富的病理学家也很难通过细胞学标本明确 FN 的良恶性。

**1.3 CNB** CNB 是一种利用活检针在目标组织内获取组织标本的技术。相较于 FNAC, CNB 不仅可以获得细胞学信息,也可获得一定数量的组织标本。在 FNAC 或 CNB 显示为滤泡性肿瘤或可疑滤泡性肿瘤的结节中,尽管术后病理证实在 FTC 术前诊断中 CNB 的诊断率明显高于 FNAC<sup>[9]</sup>,但这仍不足以说明 CNB 可有效鉴别 FN 的良恶性。

根据 WHO 对甲状腺肿瘤的分类, FTA 是由滤泡分化、具有完整纤维结缔组织包膜,无包膜和(或)血管侵犯的良性肿瘤; FTC 为甲状腺恶性上皮肿瘤,伴有滤泡分化,缺乏乳头状甲状腺癌典型的核特征,呈浸润性生长且存在包膜和(或)血管侵犯<sup>[10]</sup>。在病理组织学诊断中,确定结构良好而完整的纤维包膜是明确 FN 良恶性的关键。然而, CNB 获得的样本组织条无法同手术标本一样观察到完整的肿瘤纤维包膜,也难以区分纤维性肿瘤包膜和瘤内纤维带,因而无法准确鉴别 FTA 和 FTC<sup>[11]</sup>。

**1.4 分子检测** 目前,尚无生物分子标志物或分子遗传学发现,能可靠且经济有效地用于 FTC 术前诊断或鉴别甲状腺滤泡性病变良恶性。美国甲状腺学会(ATA)推荐,对细胞学不确定的可疑甲状腺结节进行分子检测或诊断性腺叶切除术,其中分子检测包括 *BRAF*、*RET/PTC*、*PAX8/PPAR $\gamma$*  和 *RAS* 基因检测<sup>[12]</sup>。*BRAF* 基因突变和 *RET/PTC* 基因融合在 FN 中不常见, *PAX8/PPAR $\gamma$*  基因融合在约 35% 的 FTC 以及少数 FVPTC 中可见,在 FTA 中罕见<sup>[13]</sup>。*RAS* 基因突变为 FTA 和 FTC 最常见体细胞突变,在 FTA、FTC 中所占的比例分别为 20%~40%、30%~50%<sup>[14]</sup>。

近年来,基因表达分类器(EGC)、下一代基因测序(NGS)以及 MicroRNA 等多基因检测用于不确

定结节的分子检测具有较高的阴性预测值。NGS 研究发现了一些 FTC 潜在恶性肿瘤标志物,如 *TP53*、*FLT3*、*FAM172A* 在 FTC 的表达明显高于 FTA,可能参与 FTC 的发生与进展,并提示肿瘤侵袭性更高,患者预后更差<sup>[15-16]</sup>。

## 2 FN 诊断预测模型

**2.1 FTC/FVPTC 床边风险度评分模型** Englum 等<sup>[17]</sup>纳入 1988—2011 年期间美国国立癌症研究所癌症监测、流行病学和结果 (SEER) 数据库中 39 115 例 PTC、115 091 例 FVPTC 以及 5 056 例 FTC 患者的资料,采用多变量 logistic 回归模型分析发现,FTC 与 FVPTC 相比,诊断 FTC 的预测因素包括:男性、黑人种族、肿瘤体积增大和远处转移;诊断 FVPTC 的预测因素为淋巴结转移和甲状腺外侵犯。将模型中的系数进行转换,生成简化的床边评分。该模型中,患者年龄以 45 岁为切点(每相差 10 年计 1 分),无论患者年龄是增加或是减少,患 FTC 的风险越高。最终的床边评分越高,患 FTC 的可能性越大(表 1)。该系统主要用于鉴别滤泡性病变中的 FTC 和 FVPTC。

表 1 FTC/FVPTC 床边风险评分系统

危险因素	计分
基线分数	10
年龄(<45 岁)	1
年龄(>45 岁)	1
男性	1
种族为黑人	1
大小:2.1~4 cm	5
大小:>4 cm	7.5
淋巴结转移	-8.5
远处转移	6.5
甲状腺外转移	-1

注:FTC:甲状腺滤泡状癌;FVPTC:滤泡型乳头状癌

**2.2 FTC 术前诊断预测模型** Yu 等<sup>[18]</sup>纳入 61 例 FTC 病例和 3 588 例非 FTC 病例作为建模数据集,25 例 FTC 病例和 1 228 例非 FTC 病例作为验证数据集,选择甲状腺结节术前血清甲状腺球蛋白水平、结节直径、钙化状态、结节成分和血流量作为模型的预测因子,建立的 logistic 回归模型回归方程: $Y = 0.010 \times (\text{甲状腺球蛋白水平}) + 0.556 \times (\text{结节直径}) + 0.675 \times (\text{钙化状态}) + 2.355 \times (\text{结节成分}) + 1.072 \times (\text{血流量}) - 9.787$ ,当  $Y \geq -4.11$  时,该模型对 FTC 有正向预测作用。通过验证集数据验证,该模型具有较好的诊断效能[曲线下面积(AUC)=0.939],预测模型的准确性、敏感性、特异性、阳性似然比和阴

性似然比分别为 89.2%、90.2%、87.7%、39.2 和 0.11。既往研究表明,血清甲状腺球蛋白水平的长期连续检测,有利于 FTC 诊断并改善其预后<sup>[19]</sup>。该预测模型的特点在于,将术前甲状腺球蛋白水平作为危险因素纳入 FTC 术前预测模型中,帮助提高 FN 术前诊断准确率。

**2.3 CUT 评分系统** CUT 评分系统基于甲状腺结节临床(Clinic)特征和可疑超声(Ultrasonographic)特征的 Meta 分析而创建。意大利学者 Ianni 等<sup>[20]</sup>纳入 4 778 例甲状腺结节患者的临床资料(性别、头颈部放射史、甲状腺癌家族史),以及超声特征和 FNAC 结果,依据所有临床和超声特征在 Meta 分析中与正效应相关的相应匹配值,得出分配权重,并将 CUT 评分系统与不确定细胞学类别关联,最终计算出“C+U”评分之和。结果显示,有 201 例结节 TBSRTC 诊断为不确定结节,其中 78 例结节为 TIR3A 类,123 例为 TIR3B 类。采用 Mann-Whitney 检验比较两组 C+U 评分值,TIR3A 组 C+U 值  $\geq 4.00$  作为诊断恶性肿瘤切点时,诊断 FTC 的敏感度、特异度分别为 56%、77%,AUC 为 0.714;TIR3B 组 C+U 值  $\geq 3.75$  为切点时,其敏感度、特异度分别为 65%、78%,AUC 为 0.744。该模型的亮点在于,将患者临床特征、结节超声特征以及细胞学诊断进行综合评估,且能在智能手机程序中即时操作运行,“C+U”评分简便易行。

**2.4 3 种诊断预测模型的临床应用** FVPTC 是具有类似于 PTC 核特征、滤泡生长模式的肿瘤<sup>[12]</sup>,细胞学检查通常为不确定结果,FNAC 术前鉴别 FVPTC 的敏感性仅为 9%~25%<sup>[21]</sup>。FTC/FVPTC 床边风险度评分模型的主要优点是有助于区别 FVPTC 与 FTC,但遗憾的是,无法鉴别良性 FTA,以识别出不必要手术的患者,在临床实践中的价值有限。FTC 术前诊断预测模型,纳入患者术前甲状腺球蛋白水平以及结节超声特征作为预测因子,具有一定临床实用性,该模型的缺点是未纳入患者的基本特征(如年龄、性别、甲状腺疾病相关病史)作为预测因子。相较于以上两种诊断模型,CUT 评分系统纳入的预测因子相对全面,临床可操作性较强,是目前针对细胞学不确定结节来评估 FN 良恶性的简便有效的诊断预测工具。

## 3 小结

由于 FN 良恶性鉴别的各种方法存在诸多的缺陷,单纯的检查方法不足以将 FTC 与其他滤泡性病变区分出来。通过分析筛选出不同的恶性肿瘤患病



风险因素,结合超声、FNAC/CNB 及新的分子标志物,建立 FTC 诊断系统,是未来 FN 术前诊断研究中的重要工作。目前用于鉴别 FN 良恶性的诊断模型或工具对于 FN 的术前良恶性诊断有一定价值,但仍然有缺陷。因此,未来应建立和应用更加可靠的 FTC 诊断模型,使滤泡性病变相关的甲状腺结节得到有效评估,帮助临床医生为 FN 患者提供有效的随访及治疗建议。

**利益冲突** 所有作者均声明不存在利益冲突

## 参 考 文 献

- [1] Dralle H, Machens A, Basa J, et al. Follicular cell-derived thyroid cancer[J]. *Nat Rev Dis Primers*, 2015, 1: 15077. DOI: 10. 1038/nrdp. 2015. 77.
- [2] Grani G, Lamartina L, Durante C, et al. Follicular thyroid cancer and Hürthle cell carcinoma: challenges in diagnosis, treatment, and clinical management[J]. *Lancet Diabetes Endocrinol*, 2018, 6(6): 500-514. DOI: 10. 1016/S2213-8587(17)30325-X.
- [3] Kuo TC, Wu MH, Chen KY, et al. Ultrasonographic features for differentiating follicular thyroid carcinoma and follicular adenoma[J]. *Asian J Surg*, 2020, 43(1): 339-346. DOI: 10. 1016/j. asj-sur. 2019. 04. 016.
- [4] Russ G, Bonnema SJ, Erdogan MF, et al. European Thyroid Association Guidelines for ultrasound malignancy risk stratification of thyroid nodules in adults: The EU-TIRADS[J]. *Eur Thyroid J*, 2017, 6(5): 225-237. DOI: 10. 1159/000478927.
- [5] Li W, Song Q, Lan Y, et al. The value of sonography in distinguishing follicular thyroid carcinoma from adenoma[J]. *Cancer Manag Res*, 2021, 13: 3991-4002. DOI: 10. 2147/CMAR. S307166.
- [6] Cibas ES, Ali SZ. The 2017 Bethesda system for reporting thyroid cytopathology[J]. *Thyroid*, 2017, 27(11): 1341-1346. DOI: 10. 1089/thy. 2017. 0500.
- [7] VandenBussche CJ, Olson MT, Adams C, et al. Cytotechnologist performance for screening microfollicular atypia in indeterminate thyroid fine-needle aspirates[J]. *Acta Cytol*, 2014, 58(5): 432-438. DOI: 10. 1159/000367882.
- [8] Na HY, Moon JH, Choi JY, et al. Preoperative diagnostic categories of fine needle aspiration cytology for histologically proven thyroid follicular adenoma and carcinoma, and Hürthle cell adenoma and carcinoma: analysis of cause of under- or misdiagnoses[J]. *PLoS One*, 2020, 15(11): e024159. DOI: 10. 1371/journal.pone. 0241597.
- [9] Yoon RG, Baek JH, Lee JH, et al. Diagnosis of thyroid follicular neoplasm: fine-needle aspiration versus core-needle biopsy[J]. *Thyroid*, 2014, 24(11): 1612-1617. DOI: 10. 1089/thy. 2014. 0140.
- [10] Bai Y, Kakudo K, Jung CK. Updates in the pathologic classification of thyroid neoplasms: a review of the World Health Organization classification[J]. *Endocrinol Metab (Seoul)*, 2020, 35(4): 696-715. DOI: 10. 3803/EnM. 2020. 807.
- [11] Yim Y, Baek JH. Core needle biopsy in the management of thyroid nodules with an indeterminate fine-needle aspiration report[J]. *Gland Surg*, 2019, 8(Suppl 2): S77-S85. DOI: 10. 21037/gs. 2018. 09. 07.
- [12] Haugen BR, Alexander EK, Bible KC, et al. 2015 American Thyroid Association management guidelines for adult patients with thyroid nodules and differentiated thyroid cancer: the American thyroid association guidelines task force on thyroid nodules and differentiated thyroid cancer[J]. *Thyroid*, 2016, 26(1): 1-133. DOI: 10. 1089/thy. 2015. 0020.
- [13] 刘志艳. 分化性甲状腺癌形态学谱系与分子生物学特征[J]. *中华病理学杂志*, 2020, 49(3): 284-288. DOI: 10. 3760/cma. j. issn. 0529-5807. 2020. 03. 018.
- [14] Acquaviva G, Visani M, Repaci A, et al. Molecular pathology of thyroid tumours of follicular cells: a review of genetic alterations and their clinicopathological relevance[J]. *Histopathology*, 2018, 72(1): 6-31. DOI: 10. 1111/his. 13380.
- [15] Borowczyk M, Szczepanek-Parulska E, Dejbicki S, et al. Differences in mutational profile between follicular thyroid carcinoma and follicular thyroid adenoma identified using next generation sequencing[J]. *Int J Mol Sci*, 2019, 20(13): 3126. DOI: 10. 3390/ijms20133126.
- [16] Xu PP, Zeng S, Xia XT, et al. FAM172A promotes follicular thyroid carcinogenesis and may be a marker of FTC[J]. *Endocr Relat Cancer*, 2020, 27(11): 657-669. DOI: 10. 1530/ERC-20-0181.
- [17] Englum BR, Pura J, Reed SD, et al. A bedside risk calculator to preoperatively distinguish follicular thyroid carcinoma from follicular variant of papillary thyroid carcinoma[J]. *World J Surg*, 2015, 39(12): 2928-2934. DOI: 10. 1007/s00268-015-3192-4.
- [18] Yu Q, Liu K, Xie C, et al. Development and validation of a preoperative prediction model for follicular thyroid carcinoma[J]. *Clin Endocrinol (Oxf)*, 2019, 91(2): 348-355. DOI: 10. 1111/cen. 14002.
- [19] Slutzky-Shraga I, Sternov Y, Robenshtock E, et al. Be aware of the patient with benign follicular thyroid lesion histology and rising thyroglobulin level[J]. *Endocr Pract*, 2018, 24(8): 740-745. DOI: 10. 4158/EP-2018-0052.
- [20] Ianni F, Pascucci D, Paragliola RM, et al. Follow-up or surgery for indeterminate thyroid nodules: could the CUT score application be a support for decision-making in the preoperative assessment[J]. *Thyroid*, 2020, 30(1): 65-71. DOI: 10. 1089/thy. 2018. 0649.
- [21] Ustun B, Chhieng D, Prasad ML, et al. Follicular variant of papillary thyroid carcinoma: accuracy of FNA diagnosis and implications for patient management[J]. *Endocr Pathol*, 2014, 25(3): 257-264. DOI: 10. 1007/s12022-014-9301-3.

(收稿日期: 2021-08-16)