

序 一

2017 年的日本春季临床细胞学会议，中华医学会病理学分会细胞学组选派 4 人参会。会后对此进行报道的作者，就是这本书的主编，那是我第一次开始对这个年轻人有所了解。最近几年，她在国际和国内甲状腺病理、细胞学各大学术会议多有发言，关注甲状腺细胞学和外科病理学的最新进展，多以病例分析入手，深入浅出地讲述如何进行甲状腺细胞学和病理学的诊断与鉴别诊断。

据介绍，原著作为亚洲第一部甲状腺 FNA 细胞学诊断英文书，作者遍布全球，其中绝大多数为具有亚洲背景的外科病理学、细胞病理学专家。作为英文版副主编、中文版主编，刘志艳博士组织国内外优秀的病理学、细胞学专家实施翻译工作。书中对现有的美国、英国、意大利和日本甲状腺 FNA 细胞学诊断系统进行了对比分析，并对 2017 年新版 WHO 甲状腺肿瘤分类和美国第二版甲状腺 FNA 细胞学 Bethesda 诊断系统最新进展进行综述，对英文版内容进行更新整理，为目前国内甲状腺病理、细胞病理诊断领域的一本好书，值得作为案头参考书推荐给读者。

步 宏

四川大学华西医院病理科主任

中华医学会病理学分会主任委员

2018 年 2 月

序 二

我国细胞学发展始于 20 世纪 50 年代的妇科细胞学，杨大望医生最早在北京协和医院开始实践宫颈巴氏涂片分类及宫颈癌筛查项目。1958 年，她出版了国内第一部细胞学图书《阴道细胞学》，标志着国内现代细胞病理学的开始。

我国甲状腺 FNA 细胞学检查始于 20 世纪七八十年代，最早在内分泌科、继而在临床检验科或病理科中开展，并逐渐在全国流行。同时经历了从盲穿到超声引导下细针穿刺的过程。术前甲状腺 FNA 细胞学诊断可以有效提高甲状腺手术恶性比例，避免对良性结节采取不必要的诊断性手术，应进一步推广并常规作为甲状腺病变术前诊断的有效方法。

全球现有美国、英国、意大利和日本甲状腺 FNA 细胞学诊断四种诊断系统，目前我国仅少数医院采用美国 Bethesda 诊断系统，缺乏统一的甲状腺 FNA 细胞学诊断系统、参考书及相应的规范化培训。2017 年新版 WHO 甲状腺肿瘤分类、美国第二版甲状腺 FNA 细胞学 Bethesda 诊断系统推出，使得出版最新版甲状腺病变参考书籍迫在眉睫。该书顺应这一时代潮流，由全球细胞病理学、超声影像及病理科医生共同编写，以病例为中心，讲述甲状腺结节临床、超声、细胞学、病理学一系列诊断标准及陷阱；对新版 WHO 和 Bethesda 诊断系统进行综述，并首次就甲状腺交界性肿瘤概念对甲状腺 FNA 细胞学实践所产生的影响及应对措施进行详细阐述，具有极大的参考价值，值得一阅。

刘东戈

北京医院病理科主任

中华医学会病理学分会细胞病理专业学组组长

2018 年 2 月

前言

甲状腺 FNA 细胞学检查广泛应用于甲状腺结节的术前诊断。因其准确、可靠而有助于筛选需要手术治疗的高危患者，避免不必要的手术治疗。美国国家癌症中心提出甲状腺 FNA 细胞学诊断系统（Bethesda 诊断系统）已近 10 年。在该指南推动下，意大利、英国和日本建立了各国的诊断系统。这些诊断系统的建立，较好地促进了甲状腺细胞学的发展，促进了不同诊断系统之间的交流。四个诊断系统着眼于对三方面进行标准化：①诊断术语；②临床处理；③恶性风险。然而，仍然有一些重要的诊断陷阱，需要细胞病理医生在临床实践中很好地掌握和鉴别。本书将通过常见及罕见病例细胞学、影像学、组织学诊断及其鉴别诊断的剖析，教您如何避开日常工作中的诊断陷阱。书中宝贵的经验必将有助于您提高甲状腺 FNA 细胞学诊断水平。

本书首次在甲状腺肿瘤细胞学中编入甲状腺交界性肿瘤，包括 Carney 提出的透明变梁状肿瘤，Williams 提出的恶性潜能未定的肿瘤，新近笔者等提出的恶性生物学行为未定的肿瘤，Kakudo 等提出的交界性肿瘤，Nikiforov 等提出的具有乳头样核特点的非浸润性甲状腺滤泡性肿瘤。本书原著为亚洲地区出版的第一部甲状腺 FNA 细胞学诊断英文书，绝大多数作者具有亚洲背景。英文版电子书由 Smashwords 出版社发布，英文版纸质书由 BookWay GLOBAL 出版。国内外优秀的病理、细胞学家参与了本书的中文版翻译工作，在此表示最诚挚的谢意。在英文版的基础上，中文版新增两个附录，对 2017 年新版 WHO 甲状腺肿瘤分类和第二版 Bethesda 甲状腺细胞病理学报告系统进行解读，并对各个章节进行了审核与修订，使得本书能够紧跟国际前沿，成为目前国内甲状腺病理、细胞病理诊断领域的一本好书。

本书承蒙步宏教授和刘东戈教授作序，周晓军教授对全书进行审校，国内外病理同仁和我的家人在本书出版过程中亦给予较大帮助，在此一并表示衷心的感谢。

刘志艳

山东大学基础医学院病理学系 / 山东大学齐鲁医院病理科

2018 年 2 月 20 日于美国密歇根大学

目 录

序一

序二

前言

第一章	甲状腺细针穿刺细胞学影响因素及细胞学诊断标准	1
第二章	美国、英国、意大利和日本甲状腺 FNA 细胞学报告系统对比	9
第三章	甲状腺乳头状癌诊断陷阱	16
第四章	具有甲状腺乳头状癌细胞核特征的病变风险评估	22
第五章	Bethesda 诊断系统中 AUS/FLUS 的诊断标准与低危不确定性病变	28
第六章	肿瘤新概念 NIFTP 与经典型甲状腺乳头状癌	42
第七章	囊肿与囊性甲状腺乳头状癌	49
第八章	高细胞型与经典型甲状腺乳头状癌	56
第九章	筛状桑葚型甲状腺乳头状癌	61
第十章	柱状细胞型甲状腺乳头状癌	71
第十一章	亚急性甲状腺炎与甲状腺乳头状癌	76
第十二章	透明变梁状肿瘤与甲状腺乳头状癌	84
第十三章	桥本甲状腺炎与甲状腺乳头状癌	90
第十四章	甲状腺 MALT 淋巴瘤与桥本甲状腺炎	98
第十五章	甲状腺髓样癌与嗜酸细胞肿瘤	103
第十六章	甲状腺髓样癌与甲状腺转移癌	113
第十七章	甲状腺内胸腺癌与低分化癌	120
第十八章	甲状旁腺腺瘤	125
第十九章	滤泡性病变风险分级：良性滤泡性病变或滤泡性肿瘤	133
第二十章	滤泡性病变风险分级：滤泡腺瘤和滤泡腺癌	140
第二十一章	甲状腺低分化癌与高分化癌	148

第二十二章	转移性肾细胞癌与甲状腺滤泡性肿瘤·····	153
第二十三章	甲状腺细针穿刺液的生化检测·····	158
第二十四章	感染性甲状腺炎·····	166
第二十五章	甲状腺乳头状癌内出现梗死或间变性转化·····	171
第二十六章	甲状腺细针穿刺吸引细胞活检并发症·····	177
第二十七章	液基细胞学制片与传统制片细胞学特点的差异·····	182
第二十八章	使用细针穿刺样本进行免疫细胞化学染色的误区·····	188
第二十九章	甲状腺细针穿刺的分子诊断陷阱·····	193
第三十章	甲状腺细针穿刺技术·····	198
第三十一章	甲状腺细针穿刺细胞学标准、快速染色及快速现场评估·····	206
第三十二章	意大利甲状腺细胞学报告系统·····	210
第三十三章	低危甲状腺癌个体化治疗·····	216
第三十四章	仅见囊液·····	225
第三十五章	颈部甲状舌管囊肿与其他异位甲状腺组织·····	229
第三十六章	甲状腺细针穿刺细胞学诊断线索·····	240
第三十七章	病例学习和小测验·····	254
附录一	2017 年新版甲状腺细针穿刺细胞病理学 Bethesda 报告系统 ·····	266
附录二	2017 年新版 WHO 甲状腺肿瘤分类 ·····	272
缩略词表	·····	287

第一章 甲状腺细针穿刺细胞学影响因素及细胞学诊断标准

一、美国甲状腺学会甲状腺细针穿刺细胞学指南

由 ATA 制订的甲状腺结节和分化型甲状腺癌的最新指南目前最为成熟、最具影响力^[1]。在 2015 年 ATA 指南中包含 FNA 细胞学的推荐意见（R7 to R24）。在第 8 条中指出，推荐对超过 1cm 的甲状腺结节、超声不确定或高度可疑恶性病变进行细针穿刺检查。直径小于 1cm 或纯囊性病变不推荐行诊断性 FNA 细胞学检查。因此，直径小于 1cm 的微小乳头状癌应进行临床随访，而无需细胞学确诊。根据该指南，美国囊性 FNA 标本中恶性比例高于其他国家。这可能是由于根据该指南，纯囊性病变不需要进行穿刺，囊实性结节需从实性区域（高危区域）穿刺。因此，美国以外其他地区的细胞病理学家要时刻牢记，当地囊性病变的穿刺标本有相当一部分为纯囊性病变（恶性概率极低），从而造成恶性概率与美国不同。

2015 年 ATA 指南对意义不明的细胞非典型病变 / 滤泡性病变（低度风险不确定型）和滤泡性肿瘤 / 可疑滤泡性肿瘤（高危不确定型病变）的临床处理做了重要更新。尽管在西方国家手术是 FN/SFN 的传统和标准治疗方案，但是 2015 年 ATA 指南中推荐追加其他术前风险评估。在第 16 条中，对中等量的 FN/SFN 细胞穿刺标本除了需结合超声和临床特征外，推荐进行分子检测辅助评估恶性风险，来替代直接进行诊断性手术治疗。因此，无论是细胞病理医生还是临床医生都应清楚，手术治疗并非 FNA 细胞学诊断为 FN/SFN 的唯一处理方式。第 15 条中也指出，对于诊断为 AUS/FLUS 的标本，除重复细针穿刺和超声检查外，可行分子检测作为风险评估的补充。在亚洲国家中，针对 AUS/FLUS 或者 FN/SFN 结节的分子检测已成常规，最终临床检查为良性的患者，一半以上未行手术干预而仅随访。尽管对于不确定型病变通过细胞亚分型、临床检查、超声检查和分子分型可进行风险评估，但是在韩国^[2,3]、中国^[4]和日本^[5-9]均报道，手术证实这些病变仍有较高恶性风险。2015 年 ATA 指南中尤其强调了应用分子检查结合临床、超声检查进行风险评估后实施保守治疗的重要性^[1]。

二、2017 年新版（第 4 版）WHO 内分泌肿瘤分类中甲状腺肿瘤的新增分类

WHO 肿瘤分类是针对所有器官系统肿瘤性病变的组织病理学诊断及临床治疗的国际

性标准。第4版中甲状腺肿瘤分类与第3版分类基本类似，但有一重大改变，即在新版中增加了滤泡上皮性肿瘤的前驱病变，以适应肿瘤多步癌变的理论（图1-1，详见附录二）。这一类病变包括2016年由Nikiforov等报道的具有乳头样核特征的甲状腺非浸润性滤泡性肿瘤（NIFTP）、2000年由Williams报道的恶性潜能未定的高分化肿瘤（WDT-UMP）和由Liu等2011年报道的生物学行为未定的高分化肿瘤（WDT-UB）^[10-12]。所谓NIFTP是指包裹性/边界清楚的滤泡生长模式的肿瘤，这些肿瘤细胞核具有甲状腺乳头状癌的细胞核特征，但缺乏浸润性。这一类肿瘤的诊断在不同的病理学家之间往往存在明显不一致性^[13-15]，在西方国家通常被诊断为恶性肿瘤（非浸润性包裹性滤泡型甲状腺乳头状癌），以致其成为甲状腺乳头状癌的最常见型（10%~30%）。然而在亚洲的实践中，仅有<1%的所谓“非浸润性包裹性滤泡型乳头状癌”被诊断为恶性，当浸润证据不确切时，绝大多数不伴有明确浸润的NIFTP被诊断为良性增生性结节或滤泡性腺瘤^[12]。与亚洲细胞病理医生相比，西方细胞病理医生对PTC细胞核特点判定标准低，这是造成一部分病例在细胞学和组织学水平过度诊断为恶性（包裹性滤泡型甲状腺乳头状癌）的可能原因。美国新近文献报道中，有相当一部分细胞学诊断为中间型病变、术后病理诊断为恶性的病变最终确诊为NIFTP。因此，如果NIFTP不再定义为恶性肿瘤，那么在AUS/FLUS和可疑恶性肿瘤中最终确诊为恶性肿瘤的概率将减少^[16-18]。由于观察者本身标准的不同，东西方病理学家在PTC的诊断中存在着明显主观差异^[11-15]。第二版Bethesda甲状腺细胞学报告系统尝试根据新版WHO对PTC和癌前病变（NIFTP）诊断的新标准来修订甲状腺细胞学诊断标准（详见附录一）。

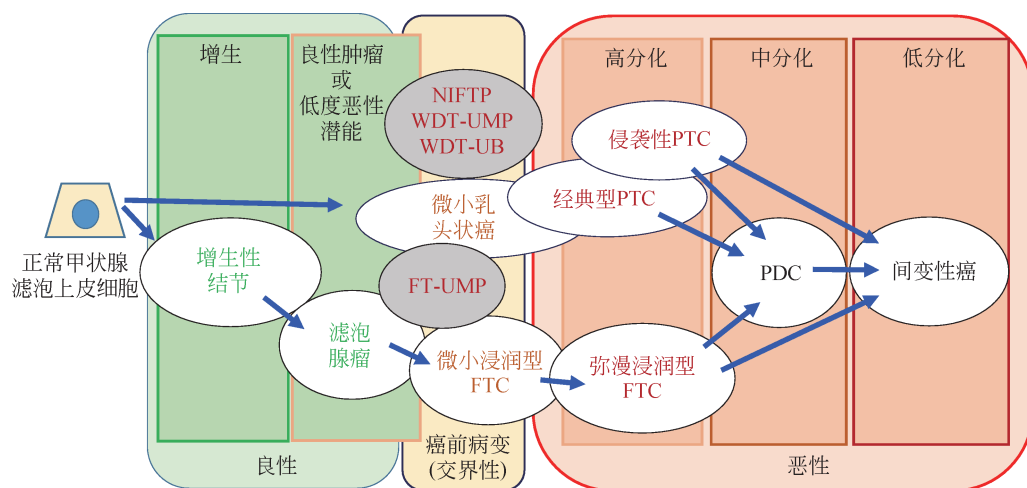


图 1-1 滤泡细胞肿瘤及其前驱病变的演进和去分化多步癌变机制

FTC. 甲状腺滤泡腺癌；FT-UMP. 恶性潜能未定的滤泡性肿瘤；NIFTP. 具有乳头样细胞核特征的非浸润性滤泡性肿瘤；PTC. 甲状腺乳头状癌；PDC. 低分化癌；WDT-UB. 生物学行为未定的高分化肿瘤；WDT-UMP. 恶性潜能未定的高分化肿瘤

三、诊断标准和争议

不同地域和人群间甲状腺恶性肿瘤的比例、不同组织学类型的比例和生物学行为之间存在着显著差异。本章重点强调的是，必须要在全球范围内采用一致的肿瘤诊断标准。以往针对 PTC-N 诊断一致性研究中发现，实践中存在东西方病理医生完全相反的诊断结果^[13-15]。这些差异不仅表现在 PTC 的诊断中，也存在于甲状腺滤泡性肿瘤的诊断中。最近，美国学者 Cipriani 等研究了过去 50 年中诊断的 66 例 FTC 病例，发现其中有 71% 需要重新分类，其中 36% 被诊断为 PTC，8% 被诊断为低分化癌，27% 被诊断为良性 FA^[19]。因此，对甲状腺肿瘤的诊断必须采取严格标准^[19]。由于不同观察者之间在甲状腺肿瘤诊断中存在的差异，使得细胞学和组织学之间相关性研究成为难点，而两者在不同文献之间的相互比较成为研究热点。按照第 3 版 WHO 诊断标准诊断的大多数甲状腺恶性肿瘤均无复发和转移^[20, 21]，而按照第 4 版 WHO 诊断标准，一部分 PTC 被重新命名为 NIFTP^[10]，因此笔者建议在诊断甲状腺癌时要采用更为严格的标准，要更为保守。目前诊断为癌的部分肿瘤，包括微小乳头状癌、局限于甲状腺内的 PTC、包裹性滤泡型 PTC 和微小浸润型 FTC，手术切除后复发率小于 5%，肿瘤特异性死亡率几乎可以忽略不计^[1, 22, 23]。

四、甲状腺 FNA 细胞学诊断标准

细针穿刺标本首先需要评估细胞量及标本是否充分。只有标本充分才可进一步评估。但是对于不合格标本中的罕见异型细胞需要重点关注（细胞稀疏、空气干燥造成的人工假象、血液过多、固定欠佳或者标本较碎）（详见第五章）。因此，在这种情况下出现的异型细胞应注明标本不充分，并指出存在异型细胞，不能除外甲状腺乳头状癌，归类为低度风险中间型病变（图 1-2），比如归为日本诊断系统其他类型中的不确定型 B，或美国诊

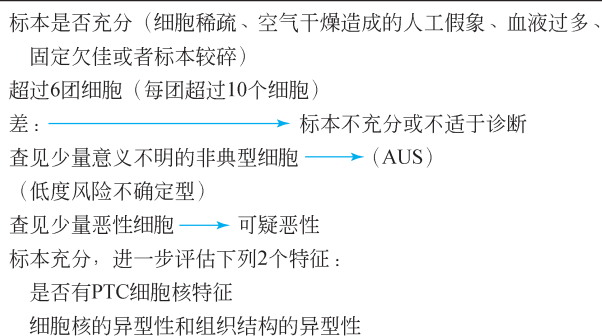


图 1-2 一个充分的标本必须含有至少 6 团细胞，每团至少 10 个细胞（新版 TBSRTC 系统修订了这一标准，详见附录一）。在制备欠佳的标本中需要仔细寻找异型细胞。在这种情况下出现的异型细胞应指出标本不充分，并注明查见异型细胞，诊断为低度风险不确定类型。如归为日本标准中的其他类型、不确定类型 B，在或美国标准中的 AUS（标本欠佳，但细胞具有 PTC 型异型性）。如果发现极少的具有典型特征的恶性细胞，但标本处理欠佳，应将之诊断为可疑恶性，而不是直接诊断恶性

断系统中的 AUS（标本欠佳，但细胞具有 PTC 型异型性，详见第二章和第五章）。如果发现极少的具有典型特征的恶性细胞，但标本处理欠佳，应将之归为可疑恶性，而非直接归为恶性（见图 1-2）。寻找以下特征：细胞核的异型性^[24,25]（是否具有乳头状癌细胞核特征、神经内分泌癌细胞核特征、高级别核特征及异型淋巴细胞）（图 1-3、图 1-4）和组织结构的异型性，比如滤泡上皮巢或梁状细胞巢中由于细胞极性丧失而造成的细胞核拥挤

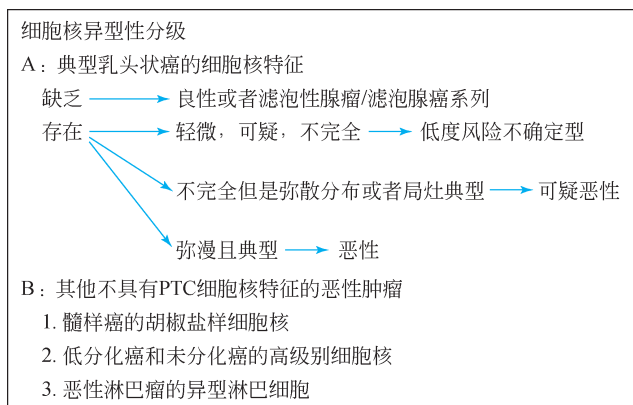


图 1-3 下一步对是否具有 PTC 细胞核特征进行评估。可以分为四级（阴性、可疑、明确但局灶恶性、明确恶性）。其他类型的恶性甲状腺肿瘤的细胞核特征也需要评估，包括：髓样癌的胡椒盐样细胞核（详见第十五章和第十六章）、低分化癌和未分化癌的细胞核特征（详见第二十一章）、恶性淋巴瘤中的异型淋巴细胞（详见第十四章）

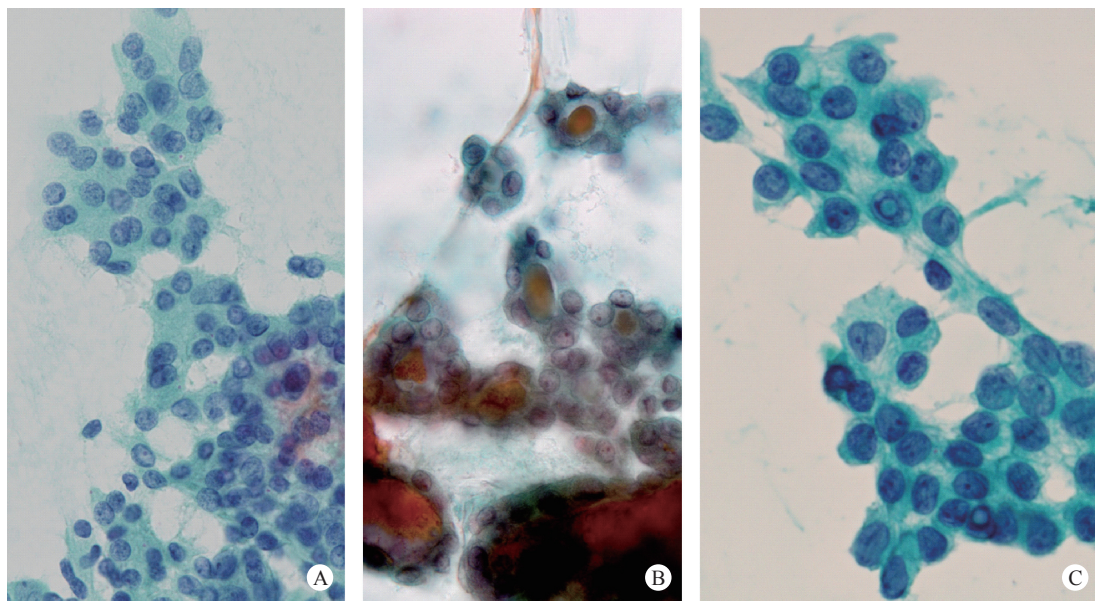


图 1-4 甲状腺乳头状癌细胞核特征：A. 不典型 PTC 细胞核特征，包括细胞核增大、细胞核不规则并伴有不明确的核沟；B. 不完全的 PTC 细胞核特征，包括苍白的染色质（毛玻璃样核）并可见清晰的小核仁，但是细胞核不大；C. 典型的 PTC 细胞核特征，包括核沟和核内假包涵体（传统涂片，Pap 染色，A 和 B. $\times 200$, C. $\times 400$ ）

挤、重叠；由于细胞失黏附而形成的弥散细胞或微滤泡（图 1-5~图 1-7）。Bethesda 诊断系统中专门强调了微滤泡结构，是指由 6 ~ 12 个滤泡上皮细胞围成的小圆圈，有时可见少量浓稠胶质（图 1-6、图 1-7）^[24]。根据形态学特点（轻度异型、中度异型和显著异型）可以进一步分级：良性、低度风险不确定型、可疑恶性和恶性中的 PTC（图 1-3、图 1-4），以及良性、低度风险不确定型、高度风险不确定型滤泡腺瘤/滤泡腺癌（图 1-6、图 1-7）（详见 Kameyama 评分系统，第二十章）^[8,25]。判定标准详见图 1-2、图 1-3、图 1-5 和图 1-8。

为了更好地评估细胞形态学特点，需要改进标本的准备、固定和染色方法，详见第二十七章和第三十一章。

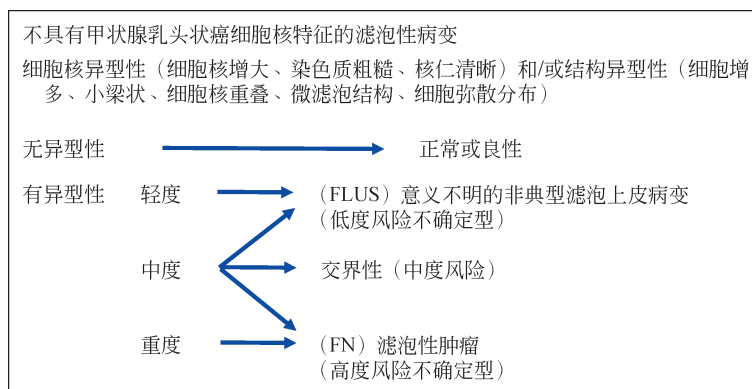


图 1-5 不具有甲状腺乳头状癌细胞核特征的滤泡性病变分为 3 级，良性、低度风险不确定型（美国标准中的 FLUS 或者日本系统中的不确定型 A1，倾向于良性）和高度风险不确定型（日本标准中的不确定型 A3、美国标准中的滤泡性肿瘤、英国标准中的 Thy 3f 和意大利标准中的 TIR 3B）

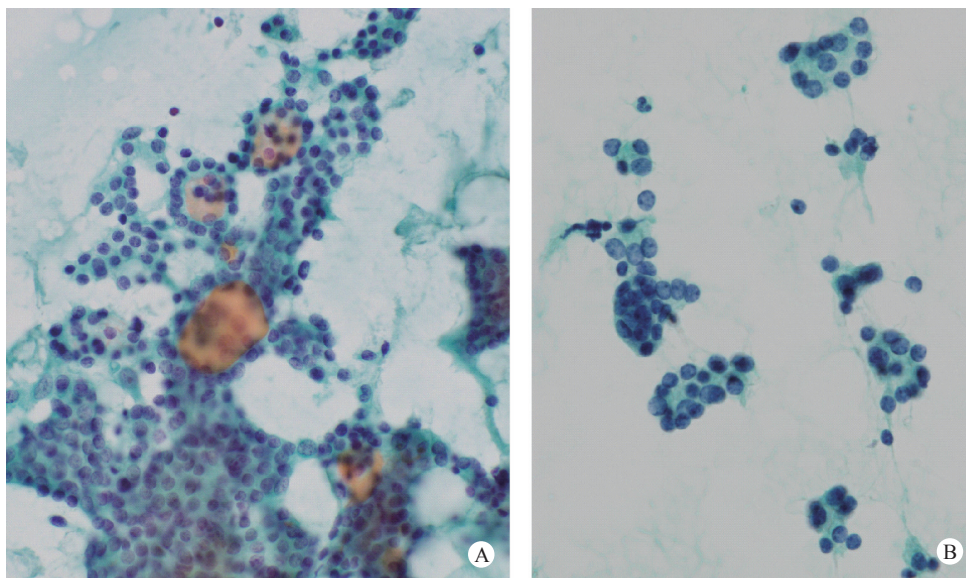


图 1-6 滤泡性病变中的结构异型性（滤泡性腺瘤/滤泡腺癌系列）。A. 大的小梁状结构伴有细胞核拥挤、核重叠，并可见小核仁。细胞黏附性较好，单个细胞少见。可见个别含有胶质的大滤泡（橘红色）。B. 细胞核极性紊乱形成的微滤泡结构。未见 PTC 细胞核特点（传统涂片，Pap 染色，A. $\times 200$, B. $\times 400$ ）

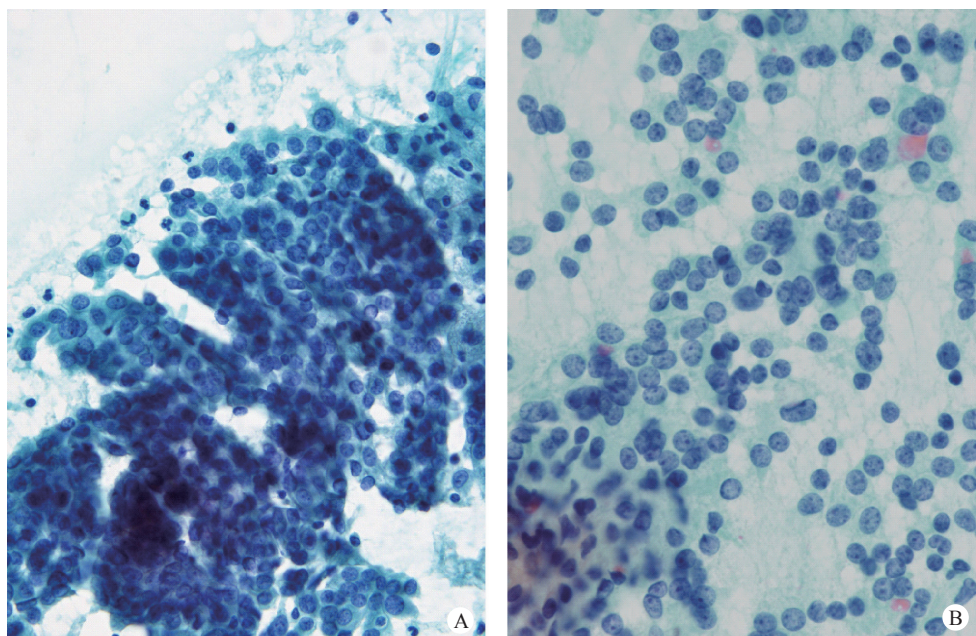


图 1-7 滤泡性病变的结构异型性（滤泡性腺瘤 / 滤泡腺癌系列）。A. 在三维立体增厚的小梁状细胞巢中可见细胞核排列拥挤和相互叠压。B. 细胞失黏附形成的弥散分布的细胞，可见含有少量胶质的微滤泡结构（橘红色）（传统涂片，Pap 染色，A. $\times 200$, B. $\times 400$ ）

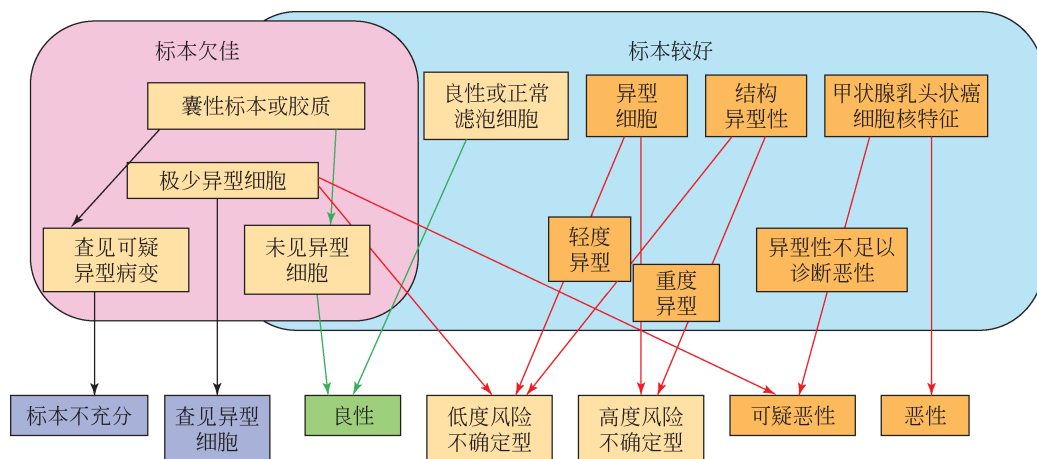


图 1-8 FNA 细胞学评估程序包括三个步骤：①标本是否充分；②细胞核的异型性；③结构的异型性

（Kennichi Kakudo 著；李亚琼 刘志艳 译）

参考文献

- [1] Haugen BR, Alexander EK, Bible KC, et al. American Thyroid Association management guidelines for adult patients with thyroid nodules and differentiated thyroid cancer. Thyroid 2015; 26:1-134.

- [2] Park JH, Yoon SO, Son EJ, et al. Incidence and malignancy rates of diagnoses in the Bethesda system for reporting thyroid aspiration cytology: an institutional experience. *Korean J Pathol* 2014; 48:133-9.
- [3] Hyeon J, Ahn S, Shin JH, et al. The prediction of malignant risk in the category ‘atypia of undetermined significance/follicular lesion of undetermined significance’ of the Bethesda System for Reporting Thyroid Cytopathology using subcategorization and BRAF mutation results. *Cancer Cytopathol* 2014; 122:368-76.
- [4] Zhu Y, Dai J, Lin X, et al. Fine needle aspiration of thyroid nodules: Experience in a Chinese population. *J Basic Clin Med* 2015; 4:65-9.
- [5] Takezawa N, Sakamoto A, Komatsu K, et al. Cytological evaluation of the “indeterminate” category by the Bethesda System for Reporting Thyroid Cytopathol. *J JPN Soc Clin Cytol* 2014; 53:251-6 (in Japanese with English abstract) .
- [6] Maekawa M, Hirokawa M, Yanase Y, et al. Cytology of follicular thyroid tumors, quality assurance, and differential diagnosis. *J JPN Soc Clin Cytol* 2010; 48-54 (in Japanese with English abstract) .
- [7] Yamao N, Hirokawa M, Suzuki A, et al. Analysis of atypia of undetermined significance (AUS) /follicular lesion of undetermined significance (FLUS) in the Bethesda system for reporting thyroid cytopathology. *J JPN Soc Clin Cytol* 2014; 53:342-8 (in Japanese with English abstract) .
- [8] Kameyama K, Sasaki E, Sugino K, et al. The Japanese Thyroid Association reporting system of thyroid aspiration cytology and experience from a high-volume center, especially in indeterminate category. *J Basic Clin Med* 2015; 4:70-4.
- [9] Sugino K, Kameyama K, Ito K. Characteristics and outcome of thyroid cancer patients with indeterminate cytology. *J Basic Clin Med* 2015; 42:92-8.
- [10] Nikiforov YE, Seethala RR, Tallini G, et al. Nomenclature revision for encapsulated follicular variant of papillary thyroid carcinoma: A paradigm shift to reduce overtreatment of indolent tumors. *JAMA Oncol*, 2016 Apr 14. doi: 10.1001/jamaoncol.2016.0386
- [11] Williams ED. Guest editorial: Two proposals regarding the terminology of thyroid tumors. *Int J Surg Pathol* 2000; 8:181-3.
- [12] Liu Z, Zhou G, Nakamura M, et al. Encapsulated follicular thyroid tumor with equivocal nuclear changes, so-called well-differentiated tumor of uncertain malignant potential: a morphological, immunohistochemical, and molecular appraisal. *Cancer Sci* 2011; 102:288-94.
- [13] Lloyd RV, Erickson LA, Casey MB, et al. Observer variation in the diagnosis of follicular variant of papillary thyroid carcinoma. *Am J Surg Pathol* 2004; 28:1336-40.
- [14] Kakudo K, Katoh R, Sakamoto A, et al. Thyroid gland: international case conference. *Endocrine Pathol* 2002; 13:131-4.
- [15] Hirokawa M, Carney JA, Goellner JR, et al. Observer variation of encapsulated follicular lesions of the thyroid gland. *Am J Surg Pathol* 2002; 26:1508-14.
- [16] Strickland KC, Howitt BE, Marquese E, et al. The impact of non-invasive follicular variant of papillary thyroid carcinoma on rates of malignancy for fine-needle aspiration diagnostic categories. *Thyroid* 2015; 25:987-92.
- [17] Faquin WC, Wong LQ, Afrogheh AH, et al. Impact of reclassifying noninvasive follicular variant of papillary thyroid carcinoma on the risk of malignancy in the Bethesda system for reporting thyroid cytopathology. *Cancer Cytopathol* 2015 Oct 12. doi: 10.1002/cncy.21631. [Epub ahead of print]
- [18] Maletta F, Massa F, Torregrossa L, et al. Cytological features of ‘noninvasive follicular thyroid neoplasm with papillary-like nuclear features’ and their correlation with tumor histology. *Hum Pathol* 2016,doi: 10.1016/j.humpath.2016.03.014. [Epub ahead of print]
- [19] Cipriani NA, Nagar S, Kaplan SP, et al. Follicular thyroid carcinoma: How have histologic diagnosis changed in the last half-century and what are the prognostic implications? *Thyroid* 2015; 25:1209-16.
- [20] Geffredo P, Cheung K, Roman SA, et al. Can minimally invasive follicular thyroid cancer be approached as a

benign lesion? *Ann Surg Oncol* 2013; 20:767-72.

- [21] Piana S, Frasoldati A, Di Felice E, et al. Encapsulated well-differentiated follicular-patterned thyroid carcinomas do not play a significant role in the fatality rates from thyroid carcinoma. *Am J Surg Pathol* 2010; 34:868-72.
- [22] Kakudo K, Bai Y, Liu Z, et al. Classification of thyroid follicular cell tumors: with special reference to borderline lesions. *Endocr J* 2012; 59:1-12.
- [23] Kakudo K, Bai Y, Liu Z, et al. Encapsulated papillary thyroid carcinoma, follicular variant: A misnomer. *Pathol Int* 2012; 62:155-60.
- [24] Ali SZ, Cibas ES. *The Bethesda System for Reporting Thyroid Cytopathology. Definitions, Criteria and Explanatory Notes.* New York: Springer, 2010; 1-166.
- [25] Kakudo K, Kameyama K, Miyauchi A, et al. Introducing the reporting system for thyroid fine-needle aspiration cytology according to the new guidelines of the Japan Thyroid Association. *Endocr J* 2014; 61: 539-52.

第二章 美国、英国、意大利和日本 甲状腺 FNA 细胞学报告系统对比

一、不同国家诊断系统发展简史

1996 年，由巴氏协会推荐发表了广为熟知的甲状腺 FNA 细胞学报告系统^[1]。该报告系统中含有一类不确定类型的诊断分类（滤泡性肿瘤：FN）。而在此分类的应用过程中，许多细胞病理学家修订并形成了自己的报告系统，对此类患者的临床处理是医生面临的重要问题。

2008 年，美国国家癌症研究所对甲状腺 FNA 细胞学提出了一项新的报告系统（被命名为 Bethesda 诊断系统或者 TBSRTC 系统），建立了规范化的报告术语、临床处理和恶性风险评估^[2]。该诊断系统将不确定类型诊断分成低危（AUS/FLUS）和高危（FN）两类^[2,3]。随之，英国皇家病理学院（英国系统）^[4]，以及意大利内分泌学协会，意大利解剖病理学、细胞学协会联合国际病理学会意大利分会（意大利系统）^[5] 与美国报告系统相比较并更新了各自的诊断纲要，并在 2014 年进行了修订^[6,7]。2013 年日本甲状腺协会发表了甲状腺结节临床指南^[8]，其中包括基于日本多个甲状腺中心诊断系统而撰写的甲状腺细胞学的报告系统（日本系统）^[9, 10]。该系统以更多的自我注解性术语为特点，其不确定性诊断中的亚分型（滤泡系列和乳头状癌系列）有别于其他系统。

二、四个国家报告系统的差异

四个国家的报告系统（表 2-1）^[11,12] 略有差异，但对它们进行相互比较意义深远。

第一，第一版 Bethesda 诊断系统中，涂片中少于 6 团滤泡细胞巢的囊性标本在美国系统中被归类为无法诊断（即不满意标本）^[2,3]，在新版 Bethesda 诊断系统中做了修订（详见附录一）。这主要是因为在美国甲状腺协会（ATA）2015 年的工作指南中不建议对甲状腺单纯囊性结节进行细针吸取细胞学检查。因此，美国系统中所涉及的囊性细胞学样本往往意味着此样本有怀疑为甲状腺乳头状癌的实性区域。相反，此种囊性样本在日本系统中被归类为良性，因为它们中绝大多数来自于单纯囊性结节^[9]。而在意大利^[6,11] 和英国分类系统^[7] 中此类病例分别归类为 TIR 1C 和 Thy 1C，而对此类病变并不要求重复 FNA 检查，因为这些囊性病例恶性风险极低（恶性风险与良性组相同或更低）。2015 年 ATA 指南中也指出，虽然有丰富胶质和少量上皮细胞的涂片归类为无法诊断，但此类病例往往活检证实为良性结节。第二，美国报告系统建议限制 AUS/FLUS（低风险组不确定性病变）诊断分级的比例低于 7%，指出应当避免将此诊断分类作为“垃圾桶”而过度应用^[2]。尽

管 1996 年巴氏协会建议不确定性诊断分级的比例应小于 20%，并被各系统公认为通用标准，但在其他报告系统中并未严格强调细胞学不确定性诊断中低危组和高危组的比例^[1]。第三，对于高危组不确定性病变，意大利报告系统与美国和英国的报告系统不同。在意大利 TIR 3B 分级的诊断标准中要求具有一定程度的核的异型性，并且 TIR 3A 分级的恶性风险（5% ~ 10%）稍低于美国和英国报告系统（5% ~ 15%）^[6,11]。第四，是对于不确定性诊断的分类方式。在日本报告系统中，不确定性诊断被再分类为滤泡腺瘤（FA）/滤泡腺癌（FTC）和乳头状癌两个系列，这不同于其他三个诊断系统，而在其他报告系统中不管有无乳头状癌细胞核的特征（PTC-N），都将其再分类为低危组（意大利 -TIR 3A、英国 -Thy 3a、美国 - AUS/FLUS）和高危组（意大利 -TIR 3B、英国 -Thy 3b、美国 -FN）。随后的研究中进一步证实，在意大利、英国和美国报告系统中不论是低危组还是高危组中 PTC 都有相当高的比例^[2-7]，而在日本分类系统中，PTC 主要存在于不确定性诊断 B 中^[9,13,15]。Sugino 等报道，不确定性诊断 A 组中恶性病变所占的比例为 36.3%（283/779），而其中只有 26.0%（61/235）为 PTC。相反，不确定性诊断 B 组中恶性病变所占的比例为 74.8%（202/270），其中大多数（174/235, 64.4%）为 PTC^[15]。由于亚洲病理学家在组织学和细胞学诊断中均执行严格的 PTC-N 诊断标准，在日本报告系统中，细胞学 PTC 和 FTC 的分类更为准确^[16-22]。

在亚洲，伴有不确定性（不完全和可疑）PTC 细胞核特征的非浸润性包裹性甲状腺滤泡性病变通常诊断为为良性：增生性结节或滤泡性腺瘤^[17-22]。亚洲病理学者的这一诊断原则有助于接纳 Nikiforov 等新提出的癌前病变 NIFTP（具有乳头样核特征的非浸润性甲状腺滤泡性肿瘤）^[23]。此类病例以往被界定为交界性肿瘤，如 Williams 等^[24]提出的恶性潜能未定的高分化肿瘤（WDT-UMP），Liu 等^[20,25]提出的生物学行为未定的高分化肿瘤（WDT-UB）（详见第一章和第六章）。

表 2-1 意大利、英国、美国（Bethesda）和日本甲状腺细胞学报告系统的比较

诊断分级	意大利	恶性风险 (Fadda 等)	英国	美国 (Bethesda)	恶性风险 (Ali 等)	日本	恶性风险 (Kakudo 等)
无法诊断	TIR 1	无	Thy 1	I . 无法诊断	无	不满意标本 / 无法诊断	<10%
无法诊断 - 囊性	TIR 1C	极低	Thy 1c	I . 无法诊断	无	良性	<1%
非肿瘤性 / 良性	TIR 2	<3%	Thy 2/Thy 2c	II . 良性	0~3%	正常或良性	<1%
不确定性病变 低危组	TIR 3A	<10%	Thy 3a: 非典型 - 倾向肿瘤 / 无法诊断	III . (AUS/FLUS) 意义不明的非典型病变 / 滤泡性病变	5%~15%	不确定性诊断 A: 滤泡性肿瘤（具有滤泡性肿瘤特征的病变） A1: 倾向良性 A2: 交界性 A3: 倾向恶性	A1: 5%~15% A2: 14%~30% A3: 40%~60% B: 40%~60%
不确定性病变 高危组	TIR 3B	15%~30%	Thy 3f: 肿瘤 - 倾向滤泡性肿瘤	IV . (FN/SFN) 滤泡性肿瘤 / 可疑滤泡性肿瘤	15%~30%	A1: 倾向良性 A2: 交界性 A3: 倾向恶性 B: 其他病变（乳头状癌）	
可疑恶性	TIR 4	60%~80%	Thy 4: 可疑恶性	V . 可疑恶性	60%~75%	可疑恶性（不能肯定为恶性）	>80%
恶性	TIR 5	>95%	Thy 5: 恶性	VI . 恶性	97%~99%	恶性	>99%