

doi:10.3971/j.issn.1000-8578.2013.09.009

甲状腺乳头状微小癌临床病理分析及术中中央区淋巴结清扫的探讨

杨映红¹, 连渊娥¹, 赵文新², 冯昌银¹

A Study on Clinicopathology of Papillary Thyroid Microcarcinoma and Central Lymph Node Dissection during Operation

YANG Yinghong¹, LIAN Yuan'e¹, ZHAO Wenxin², FENG Changyin¹

1. Department of Pathology, Union Hospital of Fujian Medical University, Fuzhou 350001, China,

2. Department of Surgery

Corresponding Author: ZHAO Wenxin, E-mail: fzhzwx6688@163.com

Abstract: Objective To study clinicopathology of papillary thyroid microcarcinoma (PTMC) and how to dissect the central compartment lymph node during operation. **Methods** The clinicopathologic data of 125 cases with PTMC (in 2010) were reviewed and the diagnostic criterion of PTMC were analyzed. Pathological data of PTMC among recent 3 years were compared. **Results** In 125 patients of PTMC, 17 was males (13.6%), 107 females (85.6%) and 1 unrecorded. 64 cases (51.2%) were more than 45ys and 58 cases (46.4%) were less than 45ys. The cancer locations were as follows: left side 49 cases (39.4%), right side 63 cases (50.4%), bilateral 12 cases (9.6%), and isthmus 1 cases. The frozen section during operation was performed in 121 cases. The right diagnosis was observed in 113 cases (accuracy rate 93.4%), and missed diagnosis in 8 cases (error rate 6.6%). Ninety-two cases had ipsilateral compartment lymph node dissection, of whom, 28 cases were found lymph node metastasis (30.4%). Among the PTMC cases, patients with the primary lesion ≥ 0.5 cm had slightly higher central node metastasis, compared with those with lesion < 0.5 cm, 34.0% (18/53) vs. 25.6% (10/39), $P = 0.391$. **Conclusion** A prophylactic dissection of central compartment lymph nodes should be performed to PTMC diagnosed by intraoperative frozen section.

Key words: Thyroid carcinoma; Papillary thyroid microcarcinoma (PTMC); Central compartment node dissection (CCND)

摘要: 目的 分析甲状腺乳头状微小癌 (PTMC) 的临床病理因素, 探讨术中中央区淋巴结清扫的病理诊断方法。 **方法** 复习存档病理资料 125 例 PTMC (2010 年), 详细描述其组织学诊断标准, 并与近 3 年来 PTMC 病理资料作比较。 **结果** 微小乳头状癌以女性患者居多, 共 107 例, 占 85.6% (男女比例为 1:6); ≤ 45 岁 58 例 (46.4%), > 45 岁 64 例 (51.2%), 差异无统计学意义; 左侧 49 例 (39.38%), 右侧 63 例 (50.4%), 双侧 12 例 (9.6%), 峡部 1 例。术中冰冻切片检查 121 例, 未做 4 例, 确诊 113 例 (88.43%), 冰冻切片漏诊 8 例 (6.6%)。确诊病例中 92 例做了同侧中央区淋巴结清扫, 淋巴结出现转移 28 例 (30.44%), 无转移 64 例 (69.7%)。其中原发灶 ≥ 0.5 cm 者中央区淋巴结转移率为 34.0% (18/53), < 0.5 cm 者转移率为 25.6% (10/39), 两者比例为 1.71:1, 但差异无统计学意义 ($P = 0.391$)。 **结论** 术中冰冻切片确诊为 PTMC 者应行预防性中央区淋巴结清扫。

关键词: 甲状腺肿瘤; 甲状腺乳头状微小癌; 中央区淋巴结清扫

中图分类号: R736.1 **文献标识码:** A

0 引言

甲状腺疾病是常见病、多发病, 其中甲状腺乳头

状癌 (papillary thyroid carcinoma, PTC) 发病率居甲状腺恶性肿瘤的首位, 目前提倡定期的健康体检, 使甲状腺肿瘤的发现率有所增加, 尤其 1 cm 以内的甲状腺乳头状微小癌 (papillary thyroid microcarcinoma, PTMC) 病例数增多。由于 PTC、PTMC 恶性度低, 生长缓慢, 临床处理方法不一, 且目前对 PTMC 标本的处理方法尚无统一规定, 因此本研究对

收稿日期: 2012-08-20; 修回日期: 2013-02-16
作者单位: 1. 350001 福州, 福建医科大学附属协和医院病理科, 2. 血管甲状腺外科
通信作者: 赵文新, E-mail: fzhzwx6688@163.com
作者简介: 杨映红 (1969-), 女, 本科, 主任医师, 主要从事肿瘤病理的研究

PTMC 切除肿瘤的同时行同侧中央区淋巴结清扫,力求术中病理诊断准确及冰冻标本取材方法作出探讨。

1 资料与方法

1.1 临床资料

收集 2009 年 1 月份至 2011 年 12 月份我院甲状腺乳头状微小癌病例数目,分别为 2009 年 87 例,2010 年 125 例,2011 年 160 例。从中选取 2010 年甲状腺乳头状微小癌完整病理资料共 125 例为研究对象。其中男 17 例(13.6%),女 107 例(85.6%),未记载 1 例(0.8%),男:女 = 1:6;年龄 21~68 岁,≤45 岁 58 例(46.4%),>45 岁 64 例(51.2%),未记载 3 例(2.4%)。

1.2 方法

1.2.1 从病理科收集上述患者存档的病理切片,由两位病理医师按 WHO 甲状腺肿瘤组织学分类标准重新进行组织学分型。PTMC 组织学的诊断标准,即肿瘤组织镜下特点需符合以下大多数条件者:毛玻璃样细胞核、核沟、核内包涵体、砂粒体、间质纤维反应及肿瘤乳头状生长。

1.2.2 收到甲状腺手术标本作冰冻切片时,按常规做好测量和外形观察,然后仔细行页状薄片、多层切开,详细观察,用手触摸标本,对可疑病灶宜多取材做冰冻切片。

1.3 统计学方法

采用 SPSS 17.0 统计软件分析,对临床资料进行 χ^2 检验, $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 125 例 PTMC 临床病理资料

见表 1。

2.2 甲状腺乳头状微小癌的组织学特征

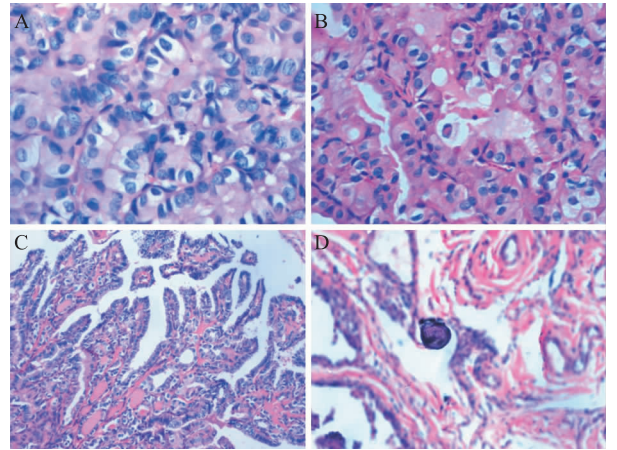
(1)毛玻璃样细胞核:染色质粗大,位于核膜下,核膜厚而清晰,核仁常不明显,见图 1A。本研究出现此特征者共 104 例,占83.2%;(2)核沟:由核膜深陷入核内形成的线性内折,常表现为与核的长轴一致的纵行皱褶,见图 1A,本研究有 106 例(84.8%)存在此特征;(3)核内假包涵体:呈圆形或较为规则的区域,染色与胞质相同,周围有清晰的核膜为界,是由于核膜内陷,部分胞质牵拉入胞核区域所致,而非真正的包涵体,见图 1B。125 例患者中有 71 例(56.8%)可见核内假包涵体。另外出现二级乳头者 85 例(68%),见图 1C,砂粒体 12 例(9.6%),见图 1D,纤维包膜 58 例(46.4%),间质纤维化 90 例(72%)及钙化14例(11.2%)。以上组织学主要

表 1 125 例甲状腺乳头状微小癌患者临床病理资料

Table 1 The clinicopathologic data of 125 PTMC patients

Items	Cases	Percentage
Gender		
Female	107	85.6
Male	17	13.6
Unknown	1	0.8
Age(years)		
≤45	58	46.4
>45	64	51.2
Unknown	3	2.4
Diameter of tumor		
<0.5 cm	64	51.2
≥0.5 cm	58	46.4
Unknown	3	2.4
Associated disease		
Nodular goiter	78	62.4
Hyperthyreosis	8	6.4
Hashimoto disease	34	27.2
Other	5	4.0
Tumor site		
Left	49	39.2
Right	63	50.4
Bilateral	12	9.6
Isthmus	1	0.8

Note:PTMC: papillary thyroid microcarcinoma



A: the ground glass nuclei and nuclear grooves of PTMC;B: the intranuclear pseudoinclusions of PTMC ;C: the second papillary architecture of PTMC; D: the psammoma body of PTMC

图 1 甲状腺乳头状微小癌的组织学特征

Figure 1 Histological features of papillary thyroid microcarcinoma

特点均为冰冻切片确诊甲状腺微小乳头状癌的依据。

2.3 术中快速切片诊断情况

本组在手术中施行冰冻切片者 121 例(96.8%),未做 4 例(3.2%)。其中确诊 113 例(93.4%);冰冻切片漏诊 8 例(6.6%),均为冰冻切

片取材时未取到癌组织,其冰冻诊断分别为:结节性甲状腺肿 2 例,桥本氏甲状腺炎 3 例,甲状腺腺瘤 2 例和不典型甲状腺腺瘤 1 例。漏诊的 8 例在石蜡切片中发现微小癌,大小分别为:0.1 cm 2 例,0.2 cm 3 例,0.3 cm 2 例及 0.5 cm 1 例。冰冻切片未能明确诊断的 6 例(4.96%)。

2.4 中央区淋巴结清扫及转移情况

92 例做了清扫,其中淋巴结转移 28 例(30.44%),无转移 64 例(69.7%),见表 2。另外 33 例未同步做淋巴结清扫。PTMC 患者中原发灶≥0.5 cm 者中央区淋巴结转移率为 34.0%(18/53),<0.5 cm 者转移率为 25.64%(10/39),两者比例为 1.71:1,但差异无统计学意义($P=0.391$)。伴发甲状腺功能亢进症和乔本甲状腺炎的患者其中央区淋巴结转移率分别为 42.86%(3/7),37.04%(10/27),均高于伴发结节性甲状腺肿的患者(26.79%,15/56),但差异无统计学意义($P=0.514$)。中央区淋巴结转移的患者有包膜的 13 例,无包膜的 15 例。本组 92 例术中冰冻确诊为 PTMC 者其中央区淋巴结转移率达 30.4%。

表 2 中央区淋巴结转移危险因素分析

Table 2 Risk factors for the central compartment node metastasis

Items	Central compartment node		P
	Metastasis	Non-metastasis	
Gender			
Female	25	56	0.808
Male	3	8	
Age(years)			
≤45	15	29	0.466
>45	13	35	
Diameter of tumor			
<0.5 cm	10	29	0.391
≥0.5 cm	18	35	
Associated disease			
Nodular goiter	15	41	0.514
Hyperthyreosis	3	4	
Hashimoto disease	10	17	
Other	0	2	
Capsule			
Positive	13	30	0.969
Negative	15	34	
Tumor site			
Left	11	27	0.114
Right	12	34	
Bilateral	5	3	

3 讨论

甲状腺乳头状微小癌的发病率在各报道有较大

的差别,如王宇等^[1]1996 年收治的 PTMC 患者占甲状腺乳头状癌(PTC)病例的 15%,李小龙等^[2]在 383 例 PTC 中发现 PTMC 的发生率为 28.7%。而高明等^[3]在对 1974-1994 年共 505 例 PTC 的研究中显示 PTMC 的发生率仅为 7.1%,是文献报道中 PTMC 发生率较低的一组。本研究对近三年来(2009,2010,2011 年)PTC 中 PTMC 的发生率进行统计,结果分别为 41.03%,52.3%,51.44%,其中 52.3%为发生率最高的一组,因此对微小癌的临床处理应给予更多的重视。PTMC 的发生率提高可能与社会上重视健康体检检查、影像学(包括 B 型超声等)检查,以及术中冰冻病理诊断的充分应用有关。

甲状腺乳头状癌的组织学诊断标准日趋完善,其典型的镜下特征包括生长方式、核特征、砂粒体和肿瘤坏死,但仅核的特征这一项是诊断所必需的,包括核重叠、毛玻璃样核、核沟及核内包涵体等^[4]。有文献报道 PTMC 可以出现 PTC 的特征,但具备核的这些典型特征的 PTMC 并不多见,需要一些免疫组织化学等辅助方法进一步明确诊断,而实际工作中 PTMC 采用免疫组织化学辅助诊断的为数不多。本研究对 125 例 PTMC 的形态学特征进行了详细描述:核特征方面,毛玻璃样核本组出现率达 83.2%,核沟和核内假包涵体分别为 84.8%、56.8%;生长方式,乳头状结构以出现二级乳头为诊断依据,本组病例出现二级乳头者占 68%;砂粒体散在于肿瘤间质中或乳头轴心内,共有 12 例(9.6%),间质中出现钙化 14 例(11.2%);间质纤维化共 90 例(72%),存在纤维包膜 58 例(46.4%)。综上所述,本研究认为具备典型 PTC 形态特征的 PTMC 并不少见,在常规 HE 切片中即可作出大部分病例的诊断。

术中冰冻病理诊断的应用,是 PTMC 手术过程中一项重要的选项,且是每例必须的常规工作要求,有条件的医疗单位提倡对 PTMC 手术常规进行准确、快速的冰冻病理诊断,因为它提供给外科医师选择适当的术式,避免二次手术。本组研究有 96.8% 病例术中冰冻病理诊断,113 例得到确诊(93.4%),漏诊 8 例(6.61%),未能肯定明确者 6 例(4.96%)。术中冰冻病理诊断是一种高技术、高难度、高风险的病理检查项目,诸多因素如时间有限、切片质量等都会直接影响病理诊断。对造成本组病例误诊的原因进行探讨,总结有以下因素:病灶体积小、组织学特征不典型、纤维化、钙化小体的缺乏等。虽然误诊率在国际允许范围内,但仍引起重视与改进。佟杰等^[5]研究报道 PTMC 术中冰冻病理诊断

存在局限性,当肿瘤直径 ≤ 3 mm 时,肉眼很难辨认以至于无法取到病变。而我们的研究显示在 125 例中有 47 例肿瘤直径 ≤ 3 mm,检出率占 37.6%(0.1 cm 12 例,0.15 cm 1 例,0.2 cm 14 例,0.22 cm 1 例,0.25 cm 1 例,0.3 cm 18 例)。我们的经验是,病理科医师对甲状腺标本一定要认真仔细地行页状薄片切开,用手触摸标本,详细做肉眼观察,对可疑病灶多做冰冻切片,即使肿物很小,如 0.1 cm,也不易遗漏,本组仅 1 例(0.82%)遗漏。

关于甲状腺乳头状癌是否进行同侧中央区淋巴结清扫及清扫范围,国内外存在争议:有部分学者认为 PTC 发展较慢,对于术前检查或术中探查未发现肿大淋巴结的患者,可以密切随访观察,不主张采取预防性选择性淋巴结清扫^[6],另外行中央区淋巴结清扫(CCND)由于解剖广泛,会出现严重并发症,常见的有甲状旁腺机能减低和喉返神经损伤,患者生活质量下降^[7],且认为当今 CT、MRI、彩超等影像技术已广泛应用,术后随访容易可行;部分学者主张常规行同侧中央区淋巴结清扫,其认为中央区淋巴结转移率较高,淋巴结播散途径由中央区、侧颈区淋巴结、纵隔淋巴结,甚至远处转移至颅底^[8],因此,彻底清扫同侧中央区淋巴结,能有效阻断由中央向外延伸的转移途径,且再手术时增加喉返神经、甲状旁腺辨认难度而造成损伤的风险。对 PTMC 是否需要预防性中央区淋巴结清扫也同样有如上不同看法。本组研究中术时作中央区淋巴结清扫有 92 例(73.6%),且淋巴结转移阳性率较高,为 30.4%。PTMC 原发癌灶的大小与颈部淋巴结转移之间是否有相关性,不同学者看法不同。Lee 等^[9]以 5 mm 为界将 300 例微小乳头状癌分为 2 组进行回顾性分析,发现两组间的淋巴结转移差异无统计学意义。本研究显示 PTMC 患者中原发灶 ≥ 0.5 cm 者中央区淋巴结转移率为 34.0%(18/53), <0.5 cm 者转移率为 25.64%(10/39),两者比例为 1.71:1,但差异无统计学意义($P=0.391$)。与 Chow 等^[10]的研究结果亦相似。另外我们的研究发现年龄、性别、伴随疾病等临床因素亦与中央区淋巴结转移无关。而邵雁等^[11]报道年龄 ≤ 43 岁的 PTMC 患者易出现中央区淋巴结转移,且随着癌灶增大转移的概率增大。孙传政等^[12]报道年龄 ≥ 35 岁或有远处转移的 PTMC 患者预后较差。各研究之间结论不同,可能与病例数不同、诊断标准存在差异等因素有关。对 PTMC 的处理还是应该采取积极态度,对术中冰冻切片确定 PTMC 诊断的病例作中央区淋巴结清扫是合理的,以期对恶性肿瘤进行早期治疗,改善预后。

(本文承蒙湖北省肿瘤医院病理科毛永荣教授指导,在此致谢!)

参考文献:

[1] Wang Yu, Ji QH, Huang CP, *et al.* Predictive factors for level VI lymph node metastasis in papillary thyroid microcarcinoma [J]. *Zhonghua Wai Ke Za Zhi*, 2008, 46(24): 1899-901. [王宇, 嵇庆海, 黄彩平, 等. 甲状腺乳头状微癌Ⅵ区淋巴结转移相关因素分析[J]. *中华外科杂志*, 2008, 46(24): 1899-901.]

[2] Li XL, Gao M, Zhen XQ, *et al.* Clinical and biological characteristics of papillary thyroid microcarcinoma [J]. *Zhongguo Zhong Liu Lin Chuang*, 2008, 35(23): 1325-7. [李小龙, 高明, 郑向前等. 甲状腺乳头状微小癌的临床生物学特性研究[J]. *中国肿瘤临床*, 2008, 35(23): 1325-7.]

[3] Gao M, Li XL, Gao SY, *et al.* The clinical biocharacteristics of different histopathological variants in patients of papillary thyroid carcinoma [J]. *Zhonghua Pu Tong Wai Ke Za Zhi*, 2006, 21(8): 588-90. [高明, 李小龙, 高松源, 等. 甲状腺乳头状癌组织学变型的临床生物学特性[J]. *中华普通外科杂志*, 2006, 21(8): 588-90.]

[4] Beesley MF, McLaren KM. Cytokeratin 19 and galectin-3 immunohistochemistry in the differential diagnosis of solitary thyroid nodules [J]. *Histopathology*, 2002, 41(3): 236-43.

[5] Tong J, Wang Y, Da JP, *et al.* Usefulness of CK19, HBME-1 and Galectin-3 expressions in differential diagnosis of thyroid papillary microcarcinoma from benign lesions [J]. *Zhonghua Zhong Liu Za Zhi*, 2011, 33(8): 599-604. [佟杰, 王岩, 笄冀平, 等. CK19 HBME-1 Galectin-3 等表达在甲状腺乳头状微小癌与良性病变鉴别诊断中的意义[J]. *中华肿瘤杂志*, 2011, 33(8): 599-604.]

[6] Sugitani I, Kasai N, Fujimoto Y, *et al.* A novel classification system for patients with PTC: addition of the new variables of large (3cm or greater) nodal metastases and reclassification during the follow-up period [J]. *Surgery*, 2004, 135(2): 139-48.

[7] Henry JF, Gramatica L, Denizot A, *et al.* Morbidity of prophylactic lymph node dissection in the central neck area in patients with papillary thyroid carcinoma [J]. *Langerbecks Arch Surg*, 1998, 383(2): 167-9.

[8] Kim HY, Park WY, Lee KE, *et al.* Comparative analysis of gene expression profiles of papillary thyroid microcarcinoma and papillary carcinoma [J]. *J Cancer Res Ther*, 2010, 6(4): 452-7.

[9] Lee J, Rhee Y, Lee S, *et al.* Frequent, aggressive behaviors of thyroid microcarcinoma in Korean patients [J]. *Endocr J*, 2006, 53(5): 627-32.

[10] Chow SM, Law SC, Chan JK, *et al.* Papillary microcarcinoma of the thyroid: prognostic significance of lymph node metastasis and multifocality [J]. *Cancer*, 2003, 98(1): 31-40.

[11] Shao Y, Cai XJ, Gao L, *et al.* Clinical factors related to central compartment lymph node metastasis in papillary thyroid microcarcinoma: clinical analysis of 117 cases [J]. *Zhonghua Yi Xue Za Zhi*, 2009, 89(6): 403-5. [邵雁, 蔡秀军, 高力, 等. 甲状腺微小乳头状癌中央区淋巴结转移及临床因素分析[J]. *中华医学杂志*, 2009, 89(6): 403-5.]

[12] Sun CZ, Chen FJ, Zeng ZY, *et al.* Treatment and prognosis of papillary thyroid microcarcinoma [J]. *Zhonghua Pu Tong Wai Ke Za Zhi*, 2011, 26(4): 283-5. [孙传政, 陈福进, 曾宗渊, 等. 甲状腺乳头状微小癌 124 例的治疗和预后分析[J]. *中华普通外科杂志*, 2011, 26(4): 283-5.]

[编辑: 安 凤; 校对: 邱颖慧]