

# 甲状腺微小乳头状癌 107 例术中冷冻切片诊断分析

An Analysis on Diagnosis of Intraoperative Frozen Section in 107 Cases with Thyroid Papillary Microcarcinoma // CHEN Chun-lin, ZHANG Yan, SUN Feng, et al.

陈椿林<sup>1</sup>, 张艳<sup>1</sup>, 孙峰<sup>1</sup>, 刘爱娥<sup>1</sup>, 陈荣建<sup>1</sup>, 顾新军<sup>2</sup>

(1. 上虞市人民医院, 浙江 上虞 312300;  
2. 上虞市第二人民医院, 浙江 上虞 312353)

**摘要:** [目的] 探讨甲状腺微小乳头状癌(papillary thyroid microcarcinoma, PTMC)术中冷冻切片病理诊断的要点, 分析造成术中冷冻切片误诊、漏诊的原因。[方法] 回顾性分析 107 例 PTMC 患者的病理学特征、冷冻切片和石蜡切片结果以及免疫组化结果。[结果] 术中冷冻切片确诊 97 例, 延迟诊断 4 例, 误诊 4 例, 漏诊 2 例。冷冻切片易出现毛玻璃样核及核内包涵体等人工假象。其中 81 例 PTMC 石蜡切片免疫组化法 CK19、Galectin-3、TPO 阳性率分别为 93.8%、88.9%、13.6%。[结论] 核增大、核轮廓不规则、核重叠、核沟是冷冻切片诊断 PTMC 的重要核参数改变, 需结合组织结构异型性明确诊断。仔细剖检、强化取材及严格掌握诊断标准是避免误诊和漏诊, 提高 PTMC 检出率的关键。

**关键词:** 甲状腺肿瘤; 乳头状癌; 微小癌; 冷冻切片  
**中图分类号:** R736.1 **文献标识码:** B  
**文章编号:** 1671-170X(2013)06-0502-02

甲状腺微小乳头状癌 (papillary thyroid microcarcinoma, PTMC) 又称隐匿性乳头状癌, 是指病灶直径  $\leq 1\text{cm}$  的甲状腺乳头状癌。自 20 世纪 90 年代以来, 随着彩色 Doppler 高频超声尤其是高分辨率线阵探头的应用, 微小甲状腺病灶的发现率大大提高, 其中包括甲状腺微小乳头状癌<sup>[1]</sup>。外科医生根据术中冷冻切片诊断结果决定手术方式。本文对 107 例 PTMC 患者的石蜡切片和冷冻切片进行回顾性分析, 旨在阐明 PTMC 病理诊断要点, 分析造成术中冷冻切片误诊、漏诊的原因。

## 1 资料与方法

### 1.1 资料来源

收集浙江省上虞市人民医院病理科和浙江省上虞市第二人民医院病理科 1999 年至 2012 年经石蜡切片及免疫组化确诊且术中冷冻切片病理诊断为 PTMC 标本 107 例。其中, 术中冷冻切片确诊 97 例, 延迟诊断(术中冷冻切片诊断怀疑为 PTMC, 但经石蜡切片及免疫组化确诊)4 例, 误诊(假阴性)4 例, 漏诊(冷冻切片未取到病灶, 而由常规取材并经石蜡切片确诊)2 例。

### 1.2 方法

#### 1.2.1 冷冻切片制作

将新鲜甲状腺组织垂直于甲状腺被膜作书页状剖面, 观察切面情况并记录。对可疑病灶取材 1~3 块, 留取病灶行常规切片对照。使用 Leica 恒温箱式冷冻切片行 4~5 $\mu\text{m}$  切片, 甲醇固定, HE 染色。

收稿日期: 2013-02-25; 修回日期: 2013-03-25

#### 1.2.2 石蜡切片制作

经 4% 甲醛固定的甲状腺冰剩组织垂直于甲状腺被膜每隔 0.3cm 作书页状切面, 观察并记录病灶情况。取材后常规脱水、包埋, 3 $\mu\text{m}$  切片, HE 染色。

#### 1.2.3 免疫组化染色

采用 EnVision 法进行染色, DAB 显色, 苏木精复染。用阳性切片作对照, 以 PBS 代替一抗作阴性对照。一抗包括 CK19、Galectin-3 和 TPO。所有试剂均购自北京中杉金桥生物技术有限公司。

#### 1.2.4 病理诊断标准

根据 WHO 分类标准<sup>[2]</sup>, 核的特征是最重要的诊断依据, 血管和包膜浸润非诊断必要条件。

## 2 结果

### 2.1 病理学特征

PTMC 大部分呈单发结节, 切面呈灰白色或灰黄色, 形状呈颗粒状或放射状, 质稍硬、砂粒感。大部分病灶未见包膜, 边界不规则甚至浸润至周围甲状腺组织, 小部分可见纤维性包膜。部分出现囊性变, 偶见完全囊性变。部分病例可见钙化, 包括点状钙化和完全钙化。间质伴有不同程度的纤维化, 大部分呈纤维瘢痕样。肿瘤直径 1mm~1cm。2 例漏诊标本切面均呈灰白色纤维瘢痕样, 肿瘤直径分别为 1mm 和 2mm (Table 1)。

### 2.2 冷冻切片组织学形态

光镜下癌组织内形态学特征: 含有纤维血管轴心的分支乳头状结构 80 例; 滤泡腺管结构 37 例; “Warthin 瘤样改变”7 例; 间质/周围组织浸润 91 例; 间质纤维组织增生 89 例; 核增大 97 例; 核轮廓不规则 75 例; 核重叠 83 例; 核沟 31 例; 核内包涵体 23 例; 砂粒体 18 例; 钙化 19 例。

### 2.3 免疫组化结果

81 例 PTMC 进行石蜡切片(CK19、Galectin-3、TPO)免疫组化染色: ①CK19: 阳性表达定位于细胞浆。(-)5 例, (+)11 例、(++)28 例、(+++)37 例, 阳性率 93.8%。②Galectin-3: 阳性表达大部分定位于细胞浆, 少部分定位于细胞核。(-)9 例, (+)18 例、(++)29 例、(+++)25 例, 阳性率 88.9%。③TPO: 阳性表达定位于细胞浆。(-)70 例, (+)9 例、(++)2 例, 阳性率 13.6%。

**Table 1 Pathological morphological features of delayed cases and missed cases in PTMC frozen sections**

No.	Pathological morphology	Diameter(mm)	Invasion	Interstitial sclerosis	Mammillation	Follicular-tubular structure	Nuclear enlargement	Irregular nuclear contour	Nuclear overlap	Nuclear groove	Intranuclear inclusion	Psammoma bodies	Calcification	Frozen section results
1	Extensive calcified nodules	5	-	+	+	-	+	+	+	-	-	-	+	Suspicious papillary carcinoma
2	Partially cystic degeneration	7	+	-	+	-	+	-	+	-	-	-	+	Papillary hyperplasia
3	Grey fibrous scar	2	+	+	-	+	+	-	-	+	-	-	-	Highly-suspicious papillary carcinoma
4	Incomplete capsule	5	+	+	-	+	+	+	+	-	-	-	-	Follicular neoplasm, difficult to exclude papillary carcinoma
5	Complete capsule	4	-	+	+	+	+	+	+	+	-	+	-	Nodular goiter with papillary hyperplasia
6	Completely cystic degeneration	8	-	+	+	-	+	+	-	+	-	+	-	Nodular goiter with papillary hyperplasia
7	Incomplete capsule	4	+	-	-	+	+	-	+	-	-	-	-	Nodular goiter
8	Incomplete capsule	5	+	-	+	-	+	+	+	-	-	-	-	Nodular goiter

Note: ①Case 1~4 were delayed cases and case 5~8 were missed cases; ②Paraffin section results: case 4 and case 7 were diagnosed as follicular variant of papillary carcinoma, the others were diagnosed as papillary carcinoma.

### 3 讨论

由于冷冻切片制片过程的特殊性，其质量不如石蜡切片。冷冻切片容易出现人工假象，包括肿瘤细胞核内出现空泡，易与核内假包涵体混淆；肿瘤细胞染色质偏淡，结构不清，难以确认为真性毛玻璃样核。冷冻切片诊断 PTMC 的难点表现为：①细胞核普遍偏大；②切片偏厚时核轮廓不规则难以明确；③切片质量偏差时核沟不易出现；④肿瘤细胞核内出现空泡，易与核内假包涵体混淆；⑤毛玻璃样核不易出现。PTMC 大部分表现为间质纤维瘢痕型，冷冻切片较易诊断。但少数乳头状癌病灶镜下未见乳头结构形成，且细胞特征不典型，导致延迟诊断或误诊，故形态有类似改变的病灶，应观察有无浸润及核参数等的改变，以提高 PTMC 冷冻切片诊断率。本组误诊病例按病理形态学特征可分为 3 种类型：有部分包膜，有完整包膜以及完全囊性变。有完整包膜及完全囊性变的 PTMC 由于缺乏肿瘤细胞浸润，乳头结构缺乏或不典型，使核增大、核轮廓不规则、核重叠、核沟等核参数的改变成为主要诊断指标。

本组 107 例 PTMC 中有 2 例漏诊，其原因为冷冻切片取材未能发现病灶，而在常规切片取材中发现切面均呈灰白色纤维瘢痕样的微小可疑病灶并经石蜡切片确诊。佟杰等<sup>[3]</sup>认为冷冻切片送检新鲜标本巨检时应每隔 0.2~0.3cm 作书页状剖开。王伟等<sup>[4]</sup>建议甲状腺组织冷冻切片应常规取材 3~4 块，以提高 PTMC 检出率。但在实际工作中由于新鲜标本未经固定很难按上述要求取材。作者认为送检新鲜标本巨检时应每隔 0.3~0.4cm 作书页状剖开，寻找瘢痕及钙化灶，尤其是灰白或灰黄色无包膜病灶，更应注意点状病灶。并用手指轻触每个书页状切面，如有颗粒感或质硬感局部剖开肉眼观察，同时对可疑病灶进行取材作冷冻切片以便镜下观察。故仔细剖检、强化取材是避免漏诊的关键，建议新鲜标本巨检时每隔 0.3~

0.4cm 作书页状剖开并轻触每个切面，仔细观察方可避免漏诊。

PTMC 的诊断标准包括浸润性生长、间质纤维化、复杂分支乳头、砂粒体及核参数的改变，其中核参数的改变为 PTMC 的主要诊断标准<sup>[5]</sup>。但由于冷冻切片上毛玻璃样核等核参数的改变常难以明确，给诊断带来一定难度。核增大、核轮廓不规则、核重叠及核沟是冷冻切片诊断 PTMC 的重要核参数改变，明确诊断需结合以下 3 条诊断标准<sup>[6]</sup>：①浸润性生长；②促间质反应；③结构异型性。

### 参考文献

- [1] Song YX, Hua YY, Ma J, et al. Color doppler ultrasound in the diagnosis for 106 cases with papillary thyroid microcarcinoma [J]. Journal of Chinese Oncology, 2012, 18(7): 535-538. [宋迎春, 华燕吟, 马杰, 等. 106 例甲状腺微小乳头状癌彩色多普勒超声诊断分析 [J]. 肿瘤学杂志, 2012, 18(7):535-538.]
- [2] Ronald A. Pathology & genetics of tumours of endocrine organs [M]. Beijing: People's Medical Publishing House, 2006.58-63. [Ronald A. 内分泌器官肿瘤病理学和遗传学[M].北京:人民卫生出版社, 2006.58-63.]
- [3] Tong J, Luo J, Zhang BL, et al. Frozen sections diagnosis on thyroid papillary microcarcinoma[J]. Journal of China-Japan Friendship Hospital, 2011, 25(6):326-330. [佟杰, 罗杰, 张兵林, 等. 甲状腺微小乳头状癌的术中冷冻切片病理诊断分析[J].中日友好医院学报, 2011, 25(6):326-330.]
- [4] Wang W, Fu YP, Jin YY, et al. How to avoid missed diagnosis of occult thyroid papillary carcinoma on intraoperative frozen sections [J]. Zhejiang Clinical Medical Journal, 2008, 10(9): 1256-1257. [王伟, 付燕萍, 金燕燕, 等. 术中冷冻切片如何避免漏诊隐匿性甲状腺乳头状癌[J].浙江临床医学, 2008, 10(9):1256-1257.]
- [5] Ji XL, Chen GZ. Some main points of diagnosis of thyroid papillary carcinoma [J]. Chinese Journal of Diagnostic Pathology, 1994, 1(1): 45-46. [纪小龙, 陈国璋. 甲状腺乳头状癌的一些诊断要点[J].诊断病理学杂志, 1994, 1(1):45-46.]
- [6] Ji XL, Ji M. The diagnosis of thyroid pathology [M]. Beijing: People's Military Medical Press, 2011.117-118. [纪小龙, 吉米. 甲状腺病理诊断[M].北京:人民军医出版社, 2011.117-118.]