

· 临床研究 ·

# 甲状腺微小癌 94 例临床病理分析

孙涛<sup>1</sup>, 徐开军<sup>1</sup>, 周喆炎<sup>1</sup>, 孙传政<sup>2</sup>, 周虹<sup>3</sup>

1. 云南省第三人民医院病理科, 云南 昆明 650011; 2. 云南省肿瘤医院头颈外科, 云南 昆明 650118;  
3. 云南省第二人民医院病理科, 云南 昆明 650011

**摘要:** **目的** 探讨甲状腺微小癌(thyroid microcarcinoma, TMC)的临床病理学特征、诊断及治疗。**方法** 收集云南省第三人民医院病理科 2013 年 1 月至 2016 年 6 月 94 例甲状腺手术切除标本进行回顾性分析。**结果** 94 例 TMC 患者年龄 19 ~ 72 岁(平均 45.5 岁), 肿瘤直径 0.1 ~ 1.0 cm, 肿瘤呈灰白小结节, 组织中纤维组织增生, 少部分病例有纤维包膜(包裹型), 呈乳头状结构, 浸润性生长, 有毛玻璃样核、核内包涵体及核沟; 癌旁组织呈结节性甲状腺肿、桥本氏甲状腺炎及淋巴细胞性甲状腺炎。免疫组化表型: 肿瘤细胞甲状腺球蛋白(Tg)、半乳糖凝集素(Galectin)-3、细胞角蛋白(CK)19、甲状腺转录因子(TTF)-1 蛋白均阳性; Ki67 增殖指数低(2%); 癌胚抗原(CEA)、突触素(Syn)、嗜铬蛋白 A(CgA)、CD34、血小板生成素(TPO)均阴性。**结论** TMC 属于低度恶性的肿瘤, 诊断主要依靠形态学及免疫表型, 临床及病理均需仔细检查才能发现, 治疗以手术切除为主, 带瘤生存者需严密随诊观察。

**关键词:** 甲状腺; 微小癌; 病理形态学; 免疫组织化学

**中国分类号:** R 736.1 **文献标识码:** B **文章编号:** 1674-8182(2018)04-0545-03

## Clinicopathology of thyroid microcarcinoma: an analysis of 94 cases

SUN Tao\*, XU Kai-jun, ZHOU Zhe-yan, SUN Chuan-zheng, ZHOU Hong

\* Department of Pathology, the Third People's Hospital of Yunnan Province, Kunming, Yunnan, 650011, China

Corresponding author: ZHOU Hong, E-mail: 925690630@qq.com

**Abstract: Objective** To investigate the clinicopathologic features, diagnosis and treatment of thyroid microcarcinoma (TMC). **Method** Ninety-four thyroidectomy specimen of TMC collected from January 2013 to June 2016 were analyzed retrospectively. **Results** The patients were 19 ~ 72 years old (median age was 45.5 years). The tumor's appearance was grossly visible gray-white nodules of 1- to 10-mm diameter, fiber tissue hyperplasia, few cases with fibrous capsule (encapsulated), papillary structure, invasive growth, ground glass nuclei, intranuclear inclusion bodies and nuclear groove. The paracancerous tissues were nodular goiter, Hashimoto's thyroiditis and lymphocytic thyroiditis. Immunohistochemical phenotype showed that thyroglobulin (Tg), galectin-3, cytokeratin (CK)19 and thyroid transcription factor-1 protein (TTF-1) were positive in tumor cells; the proliferation index of Ki67 was low (2%); carcinoembryonic antigen (CEA), synaptophysin (Syn), chromogranin (Cg)A, CD34, thrombopoietin (TPO) were all negative. **Conclusions** TMC is a low-grade malignant tumor. The diagnosis relies mainly on morphology and immunophenotype following carefully clinical and pathologic examination. The priority should be given to surgical resection first, and survivors with tumor should be closely followed up.

**Key words:** Thyroid gland; Microcarcinoma; Pathological morphology; Immunohistochemistry

甲状腺癌是常见的内分泌系统恶性肿瘤, 近 10 ~ 20 年发病率在全球范围呈现持续上升趋势。这种上升以恶性程度低、分化良好的乳头状癌为多见, 尤其是乳头状微小癌为主, 而且甲状腺癌的病死率未增加, 诊断技术的提高是检出率增高的首要原因<sup>[1]</sup>。甲状腺乳头状微小癌(papillary thyroid microcarci-

noma)常常是偶然或体检时被发现、直径 1 cm 或更小的乳头状癌, 是甲状腺乳头状癌最常见的形式。芬兰有超过 1/3 的尸检可见到微小癌。在因与甲状腺乳头状癌无关的疾病而行甲状腺手术切除的标本中, 微小癌的检出率超过 24%, 因其体积小, 在大体检查时常被漏诊<sup>[2]</sup>。本文通过总结分析 94 例甲状腺微小

癌(thyroid microcarcinoma, TMC)的临床病理特点,进一步认识该肿瘤,以期提高诊断率。

## 1 材料与方法

1.1 材料 收集我院病理科于 2013 年 1 月至 2016 年 6 月诊断的 94 例 TMC 患者的手术切除标本。采用回顾性研究方法复习病例的组织学切片,结合临床资料进行 TMC 临床病理学特征、诊断及治疗的分析。94 例患者中女性 80 例,男性 14 例;年龄 19 ~ 72 岁(平均 45.5 岁),发病高峰年龄在 30 ~ 60 岁,占全组 75.5%。见表 1。

表 1 94 例 TMC 患者年龄构成

年龄分组(岁)	例数	百分数(%)	累计百分数(%)
≤30	12	12.8	12.8
31~40	17	18.1	30.9
41~50	36	38.3	69.2
51~60	18	19.1	88.3
61~70	10	10.6	98.9
>70	1	1.1	100.0
合计	94	100.0	

1.2 方法 分析患者的年龄、性别、发生部位、临床病史及肿瘤形态等特点,总结其诊断和鉴别诊断要点。在光镜下由两名高级职称病理医师重新复习所有病例的组织学切片。全部患者的手术切除标本均送病理学检查,均按《临床技术操作规范病理学分册》规范取材及制片<sup>[3]</sup>。所有标本均经快速冰冻切片、术后 10% 中性福尔马林固定、石蜡包埋、常规切片,HE 染色,其中常规病理诊断不确定者 41 例,采用了免疫组化染色协助诊断并加以鉴别。免疫组化染色采用二步法,所用抗体甲状腺球蛋白(Tg)、半乳糖凝集素(Galectin)-3、细胞角蛋白(CK)19、癌胚抗原(CEA)、嗜铬蛋白 A(CgA)、突触素(Syn)、甲状腺转录因子(TTF)-1、CD34、血小板生成素(TPO),试剂均购自福州迈新生物技术公司。

## 2 结果

2.1 患者临床表现 本组 94 例,2013 年 4 例,2014 年 15 例,2015 年 49 例,2016 年(仅半年)26 例。发

生于甲状腺右叶 48 例(51.1%),左叶 32 例,占(34.0%),双侧 14 例(14.9%),以左侧叶占多数。见表 2。病灶数量:单病灶 66 例,多病灶 28 例,伴中央组淋巴结转移 18 例,其中左侧 8 例,右侧 4 例,双侧 6 例;伴结甲性甲状腺肿 28 例(29.8%),伴腺瘤 15 例(16.0%),伴桥本氏甲状腺炎 23 例(24.5%),TMC 与结甲性甲状腺肿、甲状腺腺瘤及桥本氏甲状腺炎有明显相关性<sup>[4]</sup>。

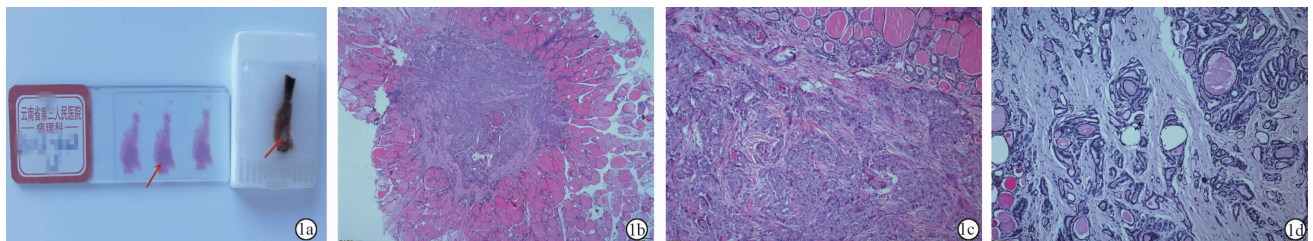
表 2 94 例 TMC 患者肿瘤位置构成

部位	例数	百分数(%)	累计百分数(%)
左侧	48	51.1	51.1
右侧	32	34.0	85.1
双侧	14	14.9	100.0
合计	94	100.0	

2.2 病理巨检 对送检标本进行认真观察形态、颜色、测量大小;通过仔细观察肿瘤包膜、囊实性、纤维化、结节等情况,每面间隔 2 mm 切开,尤其是灰白色实性区域进行细致取材,触:触摸组织中有无硬结及质硬区域;切:临床提供肿块部位及触之质硬区域为重点切取部位,其余组织也行间隔 2 mm 逐一切开,再次观察及触及,有异常再作为重点切取部位选取组织。94 例肿瘤直径在 0.1 ~ 1 cm 之间,为实性硬结;多数患者的肿瘤边界较清楚,少数患者的病灶存在包膜;病灶切面为灰白色,少部分病例存在砂砾感,大部分病例可见纤维瘢痕样或白色放射状,其实质相对较硬;也有患者的病灶切面颜色为淡咖啡或棕红色,具有折光的效果,呈肉质感。

2.3 病理显微镜特征 94 例肿瘤区域小(图 1a),可见明显纤维组织增生玻璃样变,乳头状结构(图 1b),呈浸润性生长(图 1c),少部分病例有纤维包膜(包裹型),乳头分支多且细,存在纤维血管轴心,不规则(图 1d)。肿瘤细胞排列拥挤、染色深,呈现圆形、卵圆形,核较大,部分呈毛玻璃样、部分可见红色核内包涵体与核沟;肿瘤旁组织呈结节性甲状腺肿、桥本氏甲状腺炎及淋巴细胞性甲状腺炎表现。

2.4 免疫组化标记结果 94 例中需免疫组化标记协助诊断为 41 例 TMC,结果显示为:Galectin-3 在甲状腺良性病变中不表达或呈弱表达,而在甲状腺恶性



注:1a:整张切片显示肿瘤区域;1b:见明显纤维组织增生玻璃样变,乳头状结构( $\times 40$ );1c:呈浸润生长( $\times 100$ );1d:见纤维包膜,乳头分支多且细,存在纤维血管轴心,不规则( $\times 200$ )。

图 1 病理显微镜特征(HE 染色)

肿瘤中常表达阳性的特征,我院 41 例均为阳性表达。CK19 在甲状腺恶性肿瘤中常表达阳性,而桥本甲状腺炎、结节性甲状腺肿、甲状腺腺瘤中多不表达或极低表达,41 例均为阳性表达。TPO 在正常甲状腺组织及甲状腺良性肿瘤中高表达,甲状腺恶性肿瘤通常表达缺失或极低表达,本组 41 例中,只有 2 例弱阳性表达。

### 3 讨论

近 10 ~ 15 年世界范围内的流行病学研究表明甲状腺微小结节发病率呈现持续上升趋势,尽管 TMC 进展缓慢,但仍具有一定的侵袭性和较差的预后。有时原发灶很小,但颈部淋巴结已有广泛转移,本组 94 例有 18 例伴淋巴结转移,均为多灶微小癌发生转移(18/28)。年龄对预后影响大,年轻人预后好,随着年龄增长,乳头状癌的恶性度也增加<sup>[5-6]</sup>。本研究也发现我院检出率逐年明显上升,其主要归因于现代高频超声仪器和其他检测水平的提高,以及对病理标本的认真仔细检查、取材及制片。本研究的 TMC 在各年龄组均有发生,高峰年龄在 40 ~ 50 岁,女性明显多于男性,94 例中女性 80 例,占 85.1%。肿瘤最小直径为 0.1 cm,多灶微小癌 28 例中伴中央区淋巴结转移 18 例,所以多灶微小癌不容忽视。病理诊断时,TMC 组织免疫组化结果 Galectin-3、CK19 蛋白常呈阳性表达,而 TPO 蛋白表达多为阴性。笔者体会,采用免疫组化技术联合检测 Galectin-3、CK19、TPO 的表达用于甲状腺恶性疾病的鉴别诊断,可有效提高诊断的灵敏性与特异性<sup>[5]</sup>。

我院由于超声波、CT、核磁共振等检查技术的广泛应用,及手术标本的仔细检查,使意外发现 TMC 的比例逐年增加并得到及时诊治。更好地使用超声、细针穿刺抽吸活检(FNAB)等经济、可行的手段评估哪些微小结节不存在生物侵袭性,可以避免过度的手术治疗和医疗资源浪费<sup>[7]</sup>。

我院 94 例微小癌灶旁多伴桥本甲状腺炎、结节性甲状腺肿、甲状腺腺瘤。TMC 伴桥本甲状腺炎在临床上很常见,本组 23 例,占 24.5%。鉴于慢性炎症会导致肿瘤的形成,人们早就注意到桥本甲状腺炎与甲状腺癌的关系。此外有报道甲状腺癌与电离辐射暴露史、碘摄入量、环境污染以及过多暴露于诊断性放射影像检查等有关<sup>[8]</sup>。

TMC 为一类特殊类型的甲状腺癌,其特点为癌肿结节直径较小,不易发现,需要引起临床医师足够的重视,减少漏诊。推荐使用颈部超声及超声引导下穿刺,术中、术后病理仔细检查等方法对患者进行检

查,以提高检出率。TMC 整体的预后较好,但是仍有部分多灶病例可出现颈部淋巴结转移,本组多灶 28 例中 18 例出现颈部淋巴结转移,影响患者的预后。TMC 为低度恶性肿瘤,也提倡带癌生存,但必须严密随访。所以,一经发现可以考虑观察,如出现肿瘤增大或淋巴结转移时再予以手术干预。术中标本应送冰冻病理学检查确诊,根据情况行甲状腺腺叶 + 峡部、甲状腺近全切除或甲状腺全切,同时,施行颈部中央区淋巴结清扫,如发现有颈部区淋巴结转移,则需行一侧或双侧全颈淋巴结清扫<sup>[9]</sup>。

诊断和发现 TMC 影像学检查及取材尤为重要,以提高其检出率,笔者的经验总结如下:(1)B 超在甲状腺占位性病变检出的敏感性明显优于核素扫描、CT、MRI 等其它影像学检查。可根据超声提示的微小病灶的位置选择性行 FNAB,是目前较为公认的 TMC 的术前诊断方法。(2)病理学取材时仔细检查标本,尤其注意观察灰白色实性区域。(3)对于临床和影像学检查高度怀疑的区域要充分取材,减少漏诊的可能。(4)仔细观察并取材肿瘤旁的组织,尽量给临床提供更多的病理学信息。(5)对结节性甲状腺肿、桥本氏甲状腺炎、甲状腺腺瘤病例应仔细检查有无微小实性区域。(6)对多发可疑微小癌者应辅以术中冰冻确诊,清扫中央区淋巴结。

TMC 的正确诊断需要临床医师的高度重视,需要影像及病理医师的仔细观察及研究,旨在找出病因及其相关性,重在对此疾病的认识、预防及重视。

### 参考文献

- [1] 吴艺捷. 甲状腺癌已成为严重的公共健康问题[J]. 中华内分泌代谢杂志, 2015, 31(1): 1-3.
- [2] Delellis RA, Lloyd RV, Heitz PU, et al. WHO 内分泌器官肿瘤病理学和遗传学[M]. 江昌新, 谭郁彬, 译. 北京: 人民卫生出版社, 2006: 58-71.
- [3] 中华医学会. 临床技术操作规范 病理学分册[M]. 北京: 人民军医出版社, 2004.
- [4] 武忠弼, 杨光华. 中华外科病理学[M]. 北京: 人民卫生出版社, 2002: 1795-1805.
- [5] 吴秉铨. 免疫组织化学病理诊断[M]. 北京: 北京科学技术出版社, 2013.
- [6] 刘彤华. 诊断病理学[M]. 北京: 人民卫生出版社, 2013: 1-1187.
- [7] Fletcher CD. 肿瘤组织病理学诊断[M]. 3 版. 北京: 北京大学医学出版社, 2009: 1000-1015.
- [8] Rosai J. 外科病理学[M]. 北京: 北京大学医学出版社, 2014: 504-514.
- [9] 刘妍, 景尚华. 甲状腺微小癌的诊断与治疗进展[J]. 实用癌症杂志, 2016, 31(1): 171-173.