

术中冰冻在 Bethesda VI 类甲状腺结节患者手术方式选择中的价值*

骆鹏飞** 王 雨^①

(阜阳市人民医院普外科, 阜阳 236000)

【摘要】 目的 探讨术中冰冻在 Bethesda VI 类甲状腺结节患者手术方式选择的价值。 **方法** 回顾分析 2022 年 1 月 ~ 2024 年 4 月我科 287 例 306 枚 Bethesda VI 类甲状腺结节的临床资料, 观察术中冰冻改变患者预期手术方式的比例, 术前细针穿刺 (fine needle aspiration, FNA) 和术中冰冻的灵敏度、漏诊率、诊断准确性, 以及术中冰冻的使用率和手术医生对于术中冰冻使用的偏好。 **结果** 术中冰冻使用率为 62.4% (191/306), 8 位手术医生术中冰冻使用率差异有统计学意义 ($\chi^2 = 36.722$, $P = 0.000$)。术中冰冻改变了 4.7% (9/191) 结节患者的预期手术方式, 石蜡病理证实这些改变都是不恰当的。FNA 漏诊率显著低于术中冰冻 (0.0% vs. 4.7%, $P = 0.000$), 灵敏度 (100.0% vs. 95.3%) 和诊断准确性 (100.0% vs. 95.3%) 显著高于术中冰冻 ($P = 0.000$, 0.000)。 **结论** 不建议对 Bethesda VI 类甲状腺结节根据术中冰冻再次确认 FNA 的恶性结果, 因为术中冰冻会误导手术医生对部分患者的手术决策。

【关键词】 甲状腺结节; 细针穿刺; 术中冰冻; Bethesda 分类

文献标识:A 文章编号:1009-6604(2025)02-0070-05

doi:10.3969/j.issn.1009-6604.2025.02.002

Value of Frozen Section in the Selection of Surgical Modalities for Patients With Bethesda VI Thyroid Nodules Luo Pengfei*,

Wang Yu. * Department of General Surgery, Fuyang People's Hospital, Fuyang 236000, China

Corresponding author: Luo Pengfei, E-mail: luopengf1987@163.com

【Abstract】 Objective To explore the value of frozen section (FS) in the selection of surgical modalities for patients with Bethesda VI thyroid nodules. **Methods** Clinical data of 287 cases of 306 Bethesda VI thyroid nodules in our department from January 2022 to April 2024 were reviewed. The proportion of changes in patients' expected surgical methods caused by FS, the sensitivity, missed diagnosis rate, and diagnostic accuracy of fine needle aspiration (FNA) and FS, as well as the utilization rate of FS and the preference of surgeons, were observed. **Results** The utilization rate of FS was 62.4% (191/306), and the difference in utilization rate of FS among 8 surgeons was statistically significant ($\chi^2 = 36.722$, $P = 0.000$). FS changed the expected surgical plan in 4.7% (9/191) of patients with nodules, which was finally proved by paraffin pathology to be inappropriate. The missed diagnosis rate of FNA was significantly lower than that of FS (0.0% vs. 4.7%, $P = 0.000$), and the sensitivity (100.0% vs. 95.3%) and diagnostic accuracy (100.0% vs. 95.3%) of FNA were significantly higher than that of FS ($P = 0.000$ and 0.000). **Conclusion** It is not recommended to use FS to reconfirm the malignant outcome of FNA for Bethesda VI thyroid nodules, as FS may mislead surgical decisions in some patients.

【Key Words】 Thyroid nodule; Fine needle aspiration; Frozen section; Bethesda classification

甲状腺癌是常见的内分泌肿瘤, 手术是主要的
治疗方法, 但对患者实施根治性手术需要病理支持。

甲状腺癌有 3 种病理诊断方法, 即术前细针穿刺
(fine needle aspiration, FNA) 细胞学病理、术中冰冻

* 基金项目: 安徽省阜阳市自筹经费科技计划项目 (FK202081015); 安徽省阜阳市卫生健康委科研项目 (FY2021-014)

** 通讯作者, E-mail: luopengf1987@163.com

① (安徽医科大学第二临床学院, 合肥 230032)

病理和术后石蜡病理,术后石蜡病理是诊断甲状腺癌的“金标准”,但无助于手术方式的选择。术中冰冻在手术中即可给出病理诊断结果,能够为手术方式的选择提供有价值的病理信息。FNA 是术前诊断可疑甲状腺结节的常用方法,国际上通用的诊断标准是 Bethesda 甲状腺细胞病理学报告系统^[1~4],分 6 个类别,其中 VI 类意指恶性,恶性风险高达 97%^[2],对于此类结节术中是否仍需行术中冰冻病理再次确认结节良恶性具有争议^[5~12]。实际工作中,一些手术医生选择术中冰冻再次确认结节的性质,根据术中冰冻结果而不是 FNA 结果进行手术决策^[5~7,9~12],这样做的目的是为避免 FNA 的假阳性结果所带来的过度手术^[8~11]。这种手术决策方法更加严谨,但当术中冰冻和 FNA 的结果不一致时,手术医生将会面临一个艰难的选择。本研究旨在探讨术中冰冻在 Bethesda VI 类甲状腺结节患者中手术方式选择的价值。

1 临床资料与方法

1.1 一般资料

回顾分析 2022 年 1 月~2024 年 4 月我科 1062 例甲状腺手术的临床资料,其中 295 例 316 枚结节术前 FNA 细胞学检查诊断为恶性(Bethesda VI 类),排除无石蜡病理和资料不全 8 例,最终纳入 287 例(306 枚结节)。男 64 例,女 223 例。年龄 12~86 岁,(46.1±13.3)岁。根据术后石蜡病理结果,306 枚结节最终均确定为恶性,其中乳头状癌 303 枚,髓样癌 3 枚。

纳入标准:①术前甲状腺结节 FNA 细胞学结果为恶性,包括乳头状癌、髓样癌、滤泡癌、低分化癌、鳞癌、嗜酸性细胞癌、恶性肿瘤(未进一步分类);②在我科完成后续手术;③有术后石蜡病理结果。排除标准:①患者未进行手术;②缺乏石蜡病理。

1.2 方法

2 名研究者通过回顾审查患者电子和纸质病历,收集患者性别、年龄、术前 FNA 细胞学病理结果、术中冰冻病理结果、术后石蜡病理结果、术者、手术方式、病理诊断信息。资料收集流程图见图 1。

1.3 评价指标

主要评价指标是术中冰冻改变患者预期手术方式的比例。假设依据 FNA 进行手术决策,这些患者

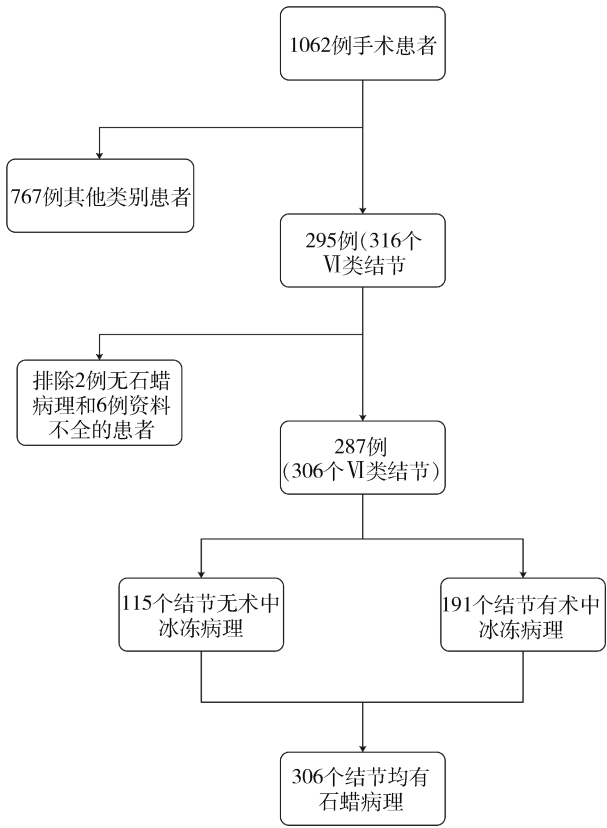


图 1 资料收集流程图

的预期手术方式是“根治手术”(如甲状腺全切除/一侧叶切除联合峡部切除、中央区淋巴结清扫/颈侧区淋巴结清扫等)。实际上本研究手术决策是基于患者的术中冰冻,术中冰冻诊断为恶性进行根治性手术,反之进行“非根治性手术”(如部分切除/次全切除/一侧叶切除等)。因此,主要评价指标具体定义为行“非根治性手术”的结节占全部有术中冰冻结节的比例,并依据术后石蜡病理分析这些改变是否正确。石蜡病理结果分为良、恶性。术中冰冻结果有良性、恶性、不确定 3 种,基于术中冰冻进行手术决策的原则,不确定结果不进行根治性手术,从指导手术决策的角度来说,不确定结果被归于良性,即术中冰冻结果分为良性(良性+不确定)和恶性 2 种。

次要评价指标是 FNA 和术中冰冻的灵敏度、漏诊率、诊断准确性,术中冰冻整体使用率和手术医生对于术中冰冻使用的偏好。

1.4 统计学处理

采用 SPSS23.0 软件进行统计学分析。正态分布的计量资料用 $\bar{x} \pm s$ 表示,计数资料采用 χ^2 检验。

$P < 0.05$ 认为差异有统计学意义。

2 结果

306 枚结节中 191 枚结节有术中冰冻,其中 182 枚结节为恶性,1 枚结节为良性,7 枚结节不确定,1 枚结节未检见肿瘤。依据术中冰冻进行手术决策,9 例(9 枚结节)的手术方式发生改变,即术中冰冻改变患者预期手术方式的比例为 4.7% (9/191)。9 枚结节术后石蜡病理结果均为恶性(乳头状癌),根据术中冰冻进行手术决策,这 9 枚结节患者未进行根治性手术,需要二次手术,即术中冰冻并没有在任何结节中正确改变手术决策,实际上误导 9 枚结节的手术。

2.1 FNA 和术中冰冻的灵敏度、漏诊率、诊断准确性

以石蜡病理为金标准,FNA 灵敏度、漏诊率、诊断准确性分别为 100.0% (306/306)、0.0% (0/306)、100.0% (306/306),见表 1。术中冰冻灵敏度、漏诊率、诊断准确性分别为 95.3% (182/191)、4.7% (9/191)、95.3% (182/191),见表 2。FNA 漏诊率显著低于术中冰冻,灵敏度和诊断准确性显著高于术中冰冻(均 $P = 0.000$),见表 3。

表 1 以石蜡病理为金标准,FNA 的诊断结果

FNA	石蜡病理		合计
	恶性	良性	
恶性	306	0	306
良性	0	0	0
合计	306	0	306

表 2 以石蜡病理为金标准,术中冰冻的诊断结果

术中冰冻	石蜡病理		合计
	恶性	良性	
恶性	182	0	182
良性	9	0	9
合计	191	0	191

表 3 FNA 和术中冰冻诊断效能的比较

方法	灵敏度	漏诊率	诊断准确性
FNA	100.0% (306/306)	0.0% (0/306)	100.0% (306/306)
术中冰冻	95.3% (182/191)	4.7% (9/191)	95.3% (182/191)
<i>P</i> 值*	0.000	0.000	0.000

* Fisher 精确检验

2.2 术中冰冻的使用情况

191 枚结节经术中冰冻再次诊断,术中冰冻使

用率为 62.4% (191/306)。8 位医生主刀完成手术,其中 1 位医生完成超过一半(52.3%)的手术,该医生术中冰冻使用率为 74.4% (119/160),其他 7 位医生术中冰冻的使用率分别为 33.3% (5/15)、58.7% (27/46)、70.0% (14/20)、46.2% (6/13)、14.3% (2/14)、20.0% (1/5)、51.5% (17/33)。8 位医生术中冰冻使用率差异有统计学意义($\chi^2 = 36.722, P = 0.000$)。

3 讨论

FNA 是术前诊断可疑甲状腺结节的首选方法,Bethesda 诊断系统是最常用的诊断标准^[1-4],分 6 个诊断类别:I 类为标本不能诊断或不满意;II 类为良性;III 类为非典型改变;IV 类为滤泡性肿瘤或可疑滤泡性肿瘤;V 类为可疑恶性;VI 类为恶性^[2]。每个诊断类别提示不同的恶性风险,其中 VI 类结果的恶性风险为 97% 以上^[2]。指南^[1,13-15]对于 VI 类结节建议为手术,但对于此类结节术中是否应行术中冰冻再次确认结节良恶性没有明确的支持或者反对。

关于术中冰冻在 VI 类结节中的应用具有争议^[5-12]。支持术中冰冻者认为术中冰冻可以筛选出 FNA 的假阳性结果,从而可以避免过度手术以及过度手术所带来的潜在的并发症^[10-12]。反对术中冰冻者认为 FNA 在恶性结节中具有非常高的诊断准确性,单纯依靠 FNA 结果即可进行手术决策,术中冰冻并不能为此类结节提供额外的病理诊断信息,反而会增加不必要的手术等待时间和费用^[5-9]。

此前关于这一问题的研究^[5-7]多是将术前 FNA 作为一个整体(全部 I ~ VI 类结果)去评估是否应该取代术中冰冻。实际上,不同的 Bethesda 结果应该区别看待,I 类没有诊断价值,II 类有假阴性的可能,III、IV、V 类都是不确定的结果,对于这些结节,术中冰冻可能可以作为补充的诊断手段,有助于手术决策。因此,很难简单评判 FNA 是否应该整体取代术中冰冻。与上述 5 类结果不同,Bethesda VI 类是一个特殊的诊断类别,具有高达 97% 的恶性风险,也是手术的主要人群。与此前研究将 FNA 全部结果作为一个整体去评估不同,本研究将研究对象限定为 Bethesda VI 类患者,目的是明确:① Bethesda VI 类结节术中是否应行术中冰冻再次确认结节良恶性;② 术中冰冻在 VI 类结节中的使用情况。

要判断在 FNA 恶性病理的情况下是否应行术中冰冻再次确认 FNA 的恶性结果,最重要的是需要明确术中冰冻是否会改变依据 FNA 结果制定的预期手术计划,以及这些改变是否正确。只有当术中冰冻会改变预期手术计划,且是正确而不是错误的改变手术计划时,术中冰冻才应该被使用。本研究结果显示,术中冰冻改变了 9 例(9 枚)结节的手术计划,其中 1 枚结节术中冰冻倾向良性病变,1 枚结节术中冰冻未检见肿瘤,4 枚结节术中冰冻不排除恶性,3 枚结节术中冰冻怀疑为乳头状癌。这 9 枚结节最终均经石蜡病理证实为乳头状癌,可见,术中冰冻不仅没有正确改变患者的手术计划,实际上误导了 9 例的手术治疗。对 FNA 和术中冰冻诊断效能的比较显示,FNA 漏诊率显著低于术中冰冻($P = 0.000$),灵敏度和诊断准确性均显著高于术中冰冻。

本组 306 枚 FNA 诊断为恶性的结节经术后石蜡病理均证实为恶性,无假阳性结节,FNA 诊断准确性为 100%。最近 2 项大样本的研究^[5,7]结果显示 FNA 在 VI 类结节中具有非常高的准确性(99.2% 和 99.7%)。Nguyen 等^[16]的荟萃分析显示亚洲国家 Bethesda VI 类结节的恶性率高达 98.1%。LiVolsi 等^[17]指出有经验的病理医生 FNA 恶性结果的假阳性率接近为 0%。本研究显示 182 枚术中冰冻诊断为恶性的结节经术后石蜡病理均证实为恶性,无假阳性结节,9 枚术中冰冻未诊断恶性的结节经术后石蜡病理均证实为恶性,术中冰冻漏诊率为 4.7% (9/191)。Ye 等^[5]的研究结果显示术中冰冻在 VI 类结节中漏诊率 10%。本组 FNA 低假阳性率和术中冰冻高假阴性率进一步显示对大多数 VI 类患者来说,术中冰冻是不必要的,而且可能具有欺骗性。

FNA 难以诊断滤泡癌和嗜酸性细胞癌,因对其做出癌的诊断需明确血管或包膜有侵犯^[18],因此,这些类型的癌更可能被 FNA 诊断为 III、IV 或者 V 类结果。乳头状癌在细胞学上具有特异性的细胞核特征,病理医生利用这些特异的细胞核特征很容易做出乳头状癌(VI 类)的诊断。这可能是本组病例(均为 VI 类)最终石蜡病理中基本都是乳头状癌,少数是髓样癌,没有其他类型的癌的原因。

30 年前 McHenry 等^[19]提出在 FNA 诊断恶性

的患者中,单独的细胞学病理能够进行手术决策。此后的研究^[5~7]报道对于 FNA 确诊的患者,术中冰冻不能额外提供有价值的信息。实际临床工作中,仍有许多手术医生会使用术中冰冻再次确认 FNA 的恶性结果,FNA 和术中冰冻结果不一致时根据术中冰冻结果而不是 FNA 结果来进行手术决策^[5~7,9~12]。本研究结果显示,FNA 恶性结节患者术中冰冻的使用率为 62.4% (191/306),尽管 8 名手术医生的术中冰冻使用率不同,但没有医生完全放弃术中冰冻的使用。使用术中冰冻的主要原因是术者担心 FNA 的假阳性结果导致的不必要过度手术以及潜在的并发症,次要原因是部分 FNA 病理医生建议做术中冰冻再次确认。本研究结果对 FNA 恶性结节高的术中冰冻使用率也反映了我们研究的另外一个意义,即实际工作中部分外科医生、病理医生对术中冰冻和 FNA 诊断恶性的认识仍有不足,需要对医生加强这方面的教育。此前研究^[8,20]指出在 FNA 和术中冰冻方面受到更全面教育的专科医生在 FNA 恶性结节中越不常规使用术中冰冻。Mallick 等^[8]报道通过对他们研究结果的讨论,1 名以前常规使用术中冰冻确认 FNA 恶性结果的外科医生放弃使用术中冰冻。

本研究有一些局限性。首先,回顾性研究纳入的部分患者为多发结节,对于一侧多发甲状腺结节的患者,术前 FNA 结节和术中冰冻结节不一定是同一枚结节。尽管有这种可能性,但 FNA 往往穿刺恶性特征最明显的结节,术中冰冻往往也会选取恶性特征最明显的结节去取材,术前穿刺结节与术中冰冻结节不是同一枚结节,又恰好都是恶性的可能性较小。这也正是外科医生所面临的实际临床情况,实际临床情况要远比严格设计的临床试验(比如严格筛选的单发结节患者群体)复杂。其次,本研究有 7 名术中冰冻病理医生,不同病理医生的术中冰冻诊断能力可能存在差异。此外,术中冰冻病理医生可以查询到患者 FNA 信息,因此,病理医生在术中冰冻诊断的过程中也可能受到 FNA 结果的影响。然而,这些复杂的情况恰恰反映外科医生评估和治疗患者时所面临的临床现实。

综上所述,Bethesda VI 类结节恶性风险高,假阳性可能低,应依据 FNA 恶性结果直接进行根治性手

术,不建议对Ⅵ类结节通过术中冰冻再次确认 FNA 的恶性结果,因为术中冰冻会误导手术医生对部分患者的手术决策。超过一半Ⅵ类结节使用术中冰冻的事实提示应加强对外科医生和病理医生关于这一问题的教育。

参考文献

1 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. *Thyroid*,2016,26(1):1-133.

2 Ali SZ, Baloch ZW, Cochand-Priollet B, et al. The 2023 Bethesda system for reporting thyroid cytopathology. *Thyroid*,2023,33(9):1039-1044.

3 张福荣,赵荻阳,黄 韬. 2023 年版《Bethesda 甲状腺细胞学分类诊断系统》更新要点及解读. *中国实用外科杂志*,2024,44(2):139-143.

4 甲状腺细针穿刺细胞病理学诊断专家共识编写组,中华医学会病理学分会细胞病理学组. 甲状腺细针穿刺细胞病理学诊断专家共识(2023 版). *中华病理学杂志*,2023,52(5):441-446.

5 Ye Q, Woo JS, Zhao Q, et al. Fine-needle aspiration versus frozen section in the evaluation of malignant thyroid nodules in patients with the diagnosis of suspicious for malignancy or malignancy by fine-needle aspiration. *Arch Pathol Lab Med*,2017,141(5):684-689.

6 Huang J, Luo J, Chen J, et al. Intraoperative frozen section can be reduced in thyroid nodules classified as Bethesda categories V and VI. *Sci Rep*,2017,7(1):5244.

7 Mao Z, Ding Y, Wen L, et al. Combined fine-needle aspiration and selective intraoperative frozen section to optimize prediction of malignant thyroid nodules: A retrospective cohort study of more than 3000 patients. *Front Endocrinol (Lausanne)*,2023,14:1091200.

8 Mallick R, Stevens TM, Winokur TS, et al. Is frozen-section analysis during thyroid operation useful in the era of molecular testing? *J Am Coll Surg*,2019,228(4):474-479.

9 骆洁丽,陈建设,孙 杨,等. 术中冰冻切片在诊断甲状腺结节不同细胞学类别中的价值. *温州医科大学学报*,2017,47(3):211-214.

10 Chao TC, Lin JD, Chao HH, et al. Surgical treatment of solitary thyroid nodules via fine-needle aspiration biopsy and frozen-section analysis. *Ann Surg Oncol*,2007,14(2):712-718.

11 Lumachi F, Borsato S, Tregnaghi A, et al. Accuracy of fine-needle aspiration cytology and frozen-section examination in patients with thyroid cancer. *Biomed Pharmacother*,2004,58(1):56-60.

12 Chow TL, Venu V, Kwok SP. Use of fine-needle aspiration cytology and frozen section examination in diagnosis of thyroid nodules. *Aust N Z J Surg*,1999,69(2):131-133.

13 中国临床肿瘤学会指南工作委员会. 中国临床肿瘤学会(CSCO)分化型甲状腺癌诊疗指南 2021. *肿瘤预防与治疗*,2021,34(12):1164-1200.

14 中华医学会内分泌学分会,中华医学会外科学分会甲状腺及代谢外科学组,中国抗癌协会头颈肿瘤专业委员会,等. 甲状腺结节和分化型甲状腺癌诊治指南(第二版). *国际内分泌代谢杂志*,2023,43(2):149-194.

15 中华人民共和国国家卫生健康委员会医政医管局. 甲状腺癌诊疗指南(2022 年版). *中国实用外科杂志*,2022,42(12):1343-1357,1363.

16 Nguyen TPX, Truong VT, Kakudo K, et al. The diversities in thyroid cytopathology practices among Asian countries using the Bethesda system for reporting thyroid cytopathology. *Gland Surg*,2020,9(5):1735-1746.

17 LiVolsi VA, Baloch ZW. Use and abuse of frozen section in the diagnosis of follicular thyroid lesions. *Endocr Pathol*,2005,16(4):285-293.

18 Najah H, Tresallet C. Role of frozen section in the surgical management of indeterminate thyroid nodules. *Gland Surg*,2019,8(Suppl 2):S112-S117.

19 McHenry CR, Rosen IB, Walfish PG, et al. Influence of fine-needle aspiration biopsy and frozen section examination on the management of thyroid cancer. *Am J Surg*,1993,166(4):353-356.

20 Osamura RY, Hunt JL. Current practices in performing frozen sections for thyroid and parathyroid pathology. *Virchows Arch*,2008,453(5):433-440.

(收稿日期:2024-09-04)
(修回日期:2024-12-03)
(责任编辑:李贺琼)