

## 甲状腺乳头状癌核内包涵体及核的形态结构定量分析

谭敏华<sup>1</sup>, 陈杰彬<sup>2</sup>, 申动<sup>3</sup>, 夏燕慧<sup>1</sup>, 周泳健<sup>1</sup>, 安建虹<sup>4</sup>, 冼小杨<sup>1</sup>, 申洪<sup>2</sup>

1. 肇庆市第一人民医院病理科, 广东 肇庆 526060; 2. 南方医科大学基础医学院病理学系/南方医院病理科, 广东 广州 510515; 3. 南方医科大学公共卫生学院, 广东 广州 510515; 4. 华南理工大学医学院, 广东 广州 510006

**【摘要】目的:**定量揭示甲状腺乳头状癌核内包涵体及核的几何形态结构特点,为甲状腺乳头状癌的病理诊断提供定量诊断参数。**方法:**取甲状腺乳头状癌100例,常规切片、HE染色,在40倍物镜下采集核内包涵体及核的图像,用Image-Pro Plus测试包涵体及核的面积、周长、长轴、短轴、形状因子PE(Form PE)、形状因子AR(Form AR)、规化形状因子(RFF)、轴比、核内包涵体的面积密度以及包涵体与核质的面积比。**结果:**(1)甲状腺乳头状癌核内包涵体的面积约为 $(13.575 \pm 9.045) \mu\text{m}^2$  (95%CI 13.339~13.810),其在核内的面积密度约为 $25.761\% \pm 10.683\%$  (95%CI 25.483~26.039);其周长约为 $(12.720 \pm 4.275) \mu\text{m}$  (95%CI 12.609~12.831),长轴 $(4.547 \pm 1.466) \mu\text{m}$  (95%CI 4.509~4.585),短轴 $(3.482 \pm 1.178) \mu\text{m}$  (95%CI 3.451~3.512);其轴比约为 $0.772 \pm 0.121$  (95%CI 0.769~0.775),Form PE、Form AR和RFF约等于1;其与核质的面积比约为 $0.380 \pm 0.237$  (95%CI 0.374~0.386),其面积、周长、长轴和短轴的变异系数为66.6%、33.6%、32.2%、33.8%。(2)具有核内包涵体的癌细胞,其核的面积、周长、长轴和短轴及其相应变异系数显著大于没有核内包涵体的细胞核( $P < 0.05$ )。(3)核内包涵体、含有核内包涵体的核及没有核内包涵体的核,其面积、周长、长轴和短轴的频数分布均呈正偏态分布。**结论:**(1)甲状腺乳头状癌核内包涵体形状大致呈圆形;约为核面积的1/4,核周长、长轴和短轴的1/2;其面积、周长、长轴和短轴的变异程度均较大。(2)具有包涵体的癌细胞,其核的异型性明显,诊断阅片时应重点观察。(3)包涵体及核的上述尺寸参数的频数分布均呈正偏态分布。

**【关键词】**甲状腺乳头状癌;细胞核;包涵体;形态计量;定量病理学

**【中图分类号】**R365

**【文献标志码】**A

**【文章编号】**1005-202X(2023)05-0629-08

## Quantitative analysis of the morphological structures of intranuclear inclusion bodies and nuclei in papillary thyroid carcinoma

TAN Minhua<sup>1</sup>, CHEN Jiebin<sup>2</sup>, SHEN Dong<sup>3</sup>, XIA Yanhui<sup>1</sup>, ZHOU Yongjian<sup>1</sup>, AN Jianhong<sup>4</sup>, XIAN Xiaoyang<sup>1</sup>, SHEN Hong<sup>2</sup>

1. Department of Pathology, Zhaoqing First People's Hospital, Zhaoqing 526060, China; 2. Department of Pathology, School of Basic Medicine (Department of Pathology, Nanfang Hospital), Southern Medical University, Guangzhou 510515, China; 3. School of Public Health, Southern Medical University, Guangzhou 510515, China; 4. School of Medicine, South China University of Technology, Guangzhou 510006, China

**Abstract: Objective** To quantify the geometrical and structural features of intranuclear inclusion bodies and nuclei in papillary thyroid carcinoma, and to provide quantitative diagnostic parameters for the pathological diagnosis of papillary thyroid carcinoma. **Methods** A total of 100 cases of thyroid papillary carcinoma were sectioned and stained with hematoxylin-eosin (HE). The images of inclusion bodies and nuclei were collected using a 40× objective lens, and their geometrical and structural features, including area, perimeter, long axis, short axis, Form PE, Form AR, common form factor (RFF), axial ratio, the area density of inclusion bodies and area ratio of inclusion bodies to the nucleoplasm, were obtained using Image-Pro Plus. **Results** (1) The area of intranuclear inclusion bodies in papillary thyroid carcinoma was approximately  $(13.575 \pm 9.045) \mu\text{m}^2$  (95% CI 13.339-13.810), and their area density in the nuclei was approximately  $25.761\% \pm 10.683\%$  (95% CI 25.483-26.039). The perimeter of the inclusion bodies was approximately  $(12.720 \pm 4.275) \mu\text{m}$

**【收稿日期】**2022-12-17

**【基金项目】**国家自然科学基金(30271462)

**【作者简介】**谭敏华,主任医师,研究生导师,研究方向:临床病理诊断,E-mail: tanminhuabl@163.com;陈杰彬,硕士研究生,研究方向:临床病理诊断,E-mail: chen1993aj@163.com (谭敏华和陈杰彬为共同第一作者)

**【通信作者】**申洪,博士,主任医师,教授,博士生导师,研究方向:定量病理学,E-mail: shenhong2010168@163.com

(95% CI 12.609-12.831  $\mu\text{m}$ ), with a long axis of  $(4.547\pm1.466)$   $\mu\text{m}$  (95% CI 4.509-4.585) and a short axis of  $(3.482\pm1.178)$   $\mu\text{m}$  (95% CI 3.451-3.512  $\mu\text{m}$ ). The axis ratio was approximately  $0.772\pm0.121$  (95% CI 0.769-0.775); Form PE, Form AR and RFF were approximately equal to 1; and the area ratio of inclusion bodies to the nucleoplasm was approximately  $0.380\pm0.237$  (95% CI 0.374-0.386). The coefficients of variations were 66.6%, 33.6%, 32.2% and 33.8% for the area, perimeter, long axis and short axis, respectively. (2) The area, perimeter, long and short axes, and their corresponding coefficients of variations were significantly greater in cancer cells with intranuclear inclusion bodies than in nuclei without intranuclear inclusion bodies ( $P<0.05$ ). (3) The frequency distributions of the area, perimeter, long and short axes of intranuclear inclusion bodies, nuclei containing intranuclear inclusion bodies and nuclei without intranuclear inclusion bodies were all positively skewed. **Conclusion** (1) The intranuclear inclusion bodies in papillary thyroid carcinoma is roughly circular, with approximately 1/4 of the nucleus area and 1/2 of the nucleus perimeter, long axis, and short axis. These parameters all exhibited a large degree of variation. (2) The heterogeneity of the nucleus of carcinoma cells with inclusion bodies is apparent, and should be pay attention to during diagnosis. (3) The frequency distribution of the above mentioned parameters of inclusion bodies and nuclei are positively skewed.

**Keywords:** papillary thyroid cancer; nucleus; inclusion body; morphometry; quantitative pathology

## 前言

甲状腺癌是最常见的内分泌恶性肿瘤,约占内分泌肿瘤的95%,2020年全球共有58.6万新发甲状腺癌病例,发病率在所有恶性肿瘤中排名第9位<sup>[1-2]</sup>。甲状腺癌的发病率自2000年以来在中国和美国都急剧上升,美国的一项研究表明,在1974~2013年,甲状腺癌的发病率平均每年增加3.6%<sup>[3]</sup>。我国肿瘤登记中心的数据显示,我国城市地区女性甲状腺癌发病率位居女性所有恶性肿瘤的第4位,甲状腺癌将以每年20%的速度持续增长<sup>[4-5]</sup>。甲状腺癌的病理类型以甲状腺乳头状癌为主,约占甲状腺癌的85%,高发人群为20~50岁的女性<sup>[6-8]</sup>。

甲状腺乳头状癌核内假包涵体(通常简称核内包涵体)是由细胞质内陷到细胞核中而形成<sup>[9-10]</sup>。核内包涵体是诊断甲状腺乳头状癌的特征性指标,在甲状腺乳头状癌的病理诊断中具有关键作用<sup>[11-12]</sup>。随着人工智能诊断和计算机模式识别技术发展的需要,单纯的形态学定性观察已不能满足病理诊断模式识别技术发展的需要,需进一步认识其结构的量化特点。为此,本研究对甲状腺乳头状癌核内包涵体的形态结构进行了定量测试和分析,以定量揭示其结构特点。

## 1 材料和方法

### 1.1 病例资料

收集2019年7月~2021年1月广东省肇庆市第一人民医院病理确诊的甲状腺乳头状癌100例。患者年龄13~70岁,中位年龄47岁;男性20例、女性80例;左叶肿瘤29例、右叶肿瘤35例、峡部1例、双侧或三叶同时受累35例。肿瘤直径0.1~5.7 cm,平均1.3 cm。按照2017年WHO诊断分类标准<sup>[1]</sup>,经典型占28例、乳头状微小癌39例、滤泡型8例、高细胞型1例、嗜酸

细胞型2例、透明细胞型1例、混合型21例。

### 1.2 标本制备

所有标本经10%中性福尔马林固定,常规脱水,石蜡包埋,3  $\mu\text{m}$ 厚切片,HE染色,光镜观察。

### 1.3 定量测试方法

**1.3.1 光镜图像采集** 在40倍物镜下用显微摄像系统采图软件拍照,采集甲状腺乳头状癌切片中所有具有核内包涵体的癌细胞核(5682个)及部分没有核内包涵体的癌细胞核(7851个)。全部图片均采自同一显微镜。

**1.3.2 标定** 在上述同一显微镜40倍物镜下拍摄物镜测微尺,用于标定Image-Pro Plus图像分析软件。点击软件标尺图像,点击Measure-Calibration-Special Calibration,在弹出的对话框中点击New,选择测试单位为 $\mu\text{m}$ ,点击image,图像上出现一条直线及对话框Scaling,将该直线拖至标尺处,在最大放大倍数下将直线两端分别设定在标尺的0和250  $\mu\text{m}$ 处,在对话框中输入直线的实际长度值250  $\mu\text{m}$ ,点击OK即将计算机图像像素尺度标定为实际长度(图1)。

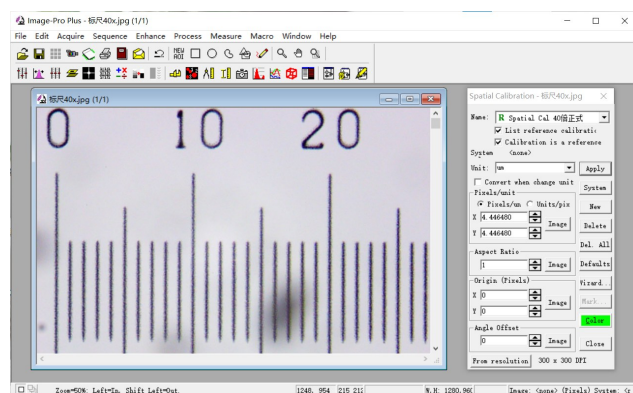


图1 图像分析软件测试前的定标( $\times 40$ )

Figure 1 Calibration before image analysis software test ( $\times 40$ )

**1.3.3 参数测试** 首先由病理诊断医师准确圈定具有核内包涵体的细胞核,然后用光标准确勾描核内包涵体轮廓,用Image-Pro Plus 图像分析软件分别测试核内包涵体及含有和不含有核内包涵体的细胞核的面积( $A$ )、周长( $C$ )、长轴( $d_1$ )、短轴( $d_2$ ),见图2。在此基础上,根据式(1)~(6)分别测算形状因子PE(Form PE)、形状因子AR(Form AR)、规化形状因子(RFF)、轴比、核内包涵体的面积密度以及包涵体与核质的面积比,测算公式如下:

$$\text{Form PE} = \frac{4 \cdot \pi \cdot A}{C^2} \tag{1}$$

$$\text{Form AR} = \frac{4 \cdot A}{\pi \cdot d_1 \cdot d_2} \tag{2}$$

$$\text{RFF} = \frac{A[3(d_1 + d_2) - 2\sqrt{d_1 \cdot d_2}]}{d_1 \cdot d_2 \cdot C} \tag{3}$$

$$\text{轴比} = \frac{d_2}{d_1} \tag{4}$$

$$\text{核内包涵体面积密度}(\%) = \frac{\text{包涵体面积}}{\text{核面积}} \times 100\% \tag{5}$$

$$\text{包涵体与核质面积比} = \frac{\text{包涵体面积}}{\text{核面积} - \text{包涵体面积}} \tag{6}$$

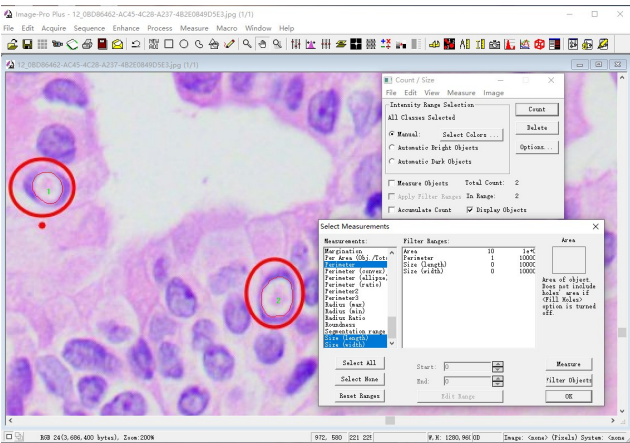


图2 参数测试(×40)

Figure 2 Parameter testing (×40)

由病理医师准确圈定(红色粗圈)具有核内包涵体的细胞核后,在Image-Pro Plus软件200%的放大比例下取轮廓清晰完整的细胞核,用光标分别描绘其核内包涵体的轮廓(红色细圈)和核的轮廓,测试核内包涵体及核的面积、周长、长轴和短轴

1.4 统计学分析

共测试核内包涵体及相应具有该核内包涵体的核各5682个,没有核内包涵体的核7851个。将测试数据导入SPSS软件,计算均值、标准差、最大值、最小值、中位数和变异系数后,比较具有核内包涵体和没有核内包涵体癌细胞核定量参数及其变异系数的差

异。本研究既有包涵体的细胞核,也有无包涵体的细胞核,两组数据均呈正偏态分布,故两组定量参数大小的比较采用两个独立样本的非参数检验(Mann-Whitney  $U$  检验),两组定量参数变异程度的比较采用方差齐性检验(Levene 检验)。

2 结果

2.1 甲状腺乳头状癌组织及核内包涵体的基本形态结构

甲状腺乳头状癌组织镜下呈肿瘤性乳头状结构(图3a),浸润性生长(图3b)。一些癌细胞内可见核内包涵体,呈淡粉色、境界清楚的圆形结构,有清晰的膜状外缘(图2,图3b、c),核沟多见(图3d)。间质纤维组织增生(图3b),可见沙砾体。

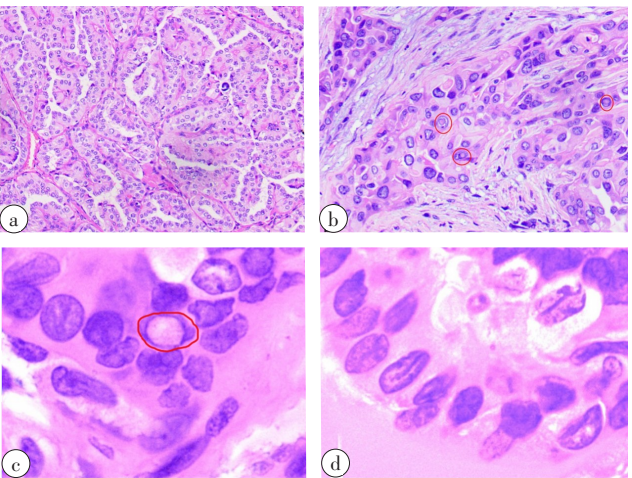


图3 甲状腺乳头状癌组织及核内包涵体基本形态结构

Figure 3 Morphological structures of papillary thyroid carcinoma tissues and intranuclear inclusion bodies

a: 甲状腺乳头状癌组织结构,HE(物镜10×);b: 癌细胞浸润性生长,其内可见核内包涵体(红色圈内),间质纤维组织增生,HE(物镜20×);c: 核内包涵体,HE(物镜100×);d: 核沟,HE(物镜100×)

2.2 核内包涵体及胞核平面几何参数测试结果

甲状腺乳头状癌核内包涵体和核的面积、周长、长轴、短轴、轴比、Form PE、Form AR、RFF、核内包涵体面积密度、包涵体与核质面积比的定量测试结果见表1,相应的频数分布图见图4。可见:(1)包涵体的面积约为含有包涵体的核的面积的1/4;(2)包涵体周长、长轴和短轴约为含有包涵体的核的周长、长轴和短轴的1/2;(3)包涵体和核的形状参数,包括FormPE、FormAR、RFF约等于1,表明两者基本上为圆形;包涵体的轴比与有包涵体和无包涵体的核的轴比基本相同,提示包涵体的拓扑学形态与核的拓扑学形态类同,包涵体的形态适应核的形态;(4)有



包涵体的细胞核的面积、周长、长轴、短轴、轴比及FormPE均大于无包涵体的细胞核( $P<0.05$ );两者的FormAR和RFF差异没有统计学意义( $P>0.05$ );(5)

包涵体、含有包涵体的核及没有包涵体的核其面积、周长、长轴和短轴参数值的频数分布均呈正偏态分布。

表1 细胞核及核内包涵体平面几何参数测试结果( $\bar{x} \pm s$ )

Table 1 Test results of the plane geometric parameters of cell nuclei in papillary thyroid carcinoma and the intranuclear inclusion bodies ( $Mean \pm SD$ )

参数	包涵体	核无包涵体	核有包涵体	P*值
面积/ $\mu\text{m}^2$	13.575 $\pm$ 9.045	42.854 $\pm$ 15.091	52.078 $\pm$ 20.960	0.000
周长/ $\mu\text{m}$	12.720 $\pm$ 4.275	23.516 $\pm$ 3.975	25.566 $\pm$ 5.006	0.000
长轴/ $\mu\text{m}$	4.547 $\pm$ 1.466	8.644 $\pm$ 1.522	9.108 $\pm$ 1.866	0.000
短轴/ $\mu\text{m}$	3.482 $\pm$ 1.178	6.177 $\pm$ 1.362	7.062 $\pm$ 1.483	0.000
轴比	0.772 $\pm$ 0.121	0.722 $\pm$ 0.136	0.783 $\pm$ 0.113	0.000
Form PE	0.994 $\pm$ 0.115	0.948 $\pm$ 0.067	0.971 $\pm$ 0.052	0.000
Form AR	1.023 $\pm$ 0.081	1.004 $\pm$ 0.046	1.004 $\pm$ 0.044	0.618
RFF	1.026 $\pm$ 0.087	1.003 $\pm$ 0.033	1.003 $\pm$ 0.034	0.601
包涵体核内面积密度/%	25.761 $\pm$ 10.683	-	-	-
包涵体与核质面积比	0.380 $\pm$ 0.237	-	-	-

P\*表示有包涵体的细胞核与无包涵体的细胞核 Mann-Whitney U 检验结果之P值

2.3 核内包涵体平面几何参数值域、中位数、可信区间及变异系数测试结果

表2为核内包涵体平面几何参数值域、中位数、可信区间及变异系数测试结果。可见:(1)核内包涵体面积密度为25.761%,约占核的1/4,包涵体与核质面积比为0.38(1.00;2.63);(2)核内包涵体的尺寸参数值变异较大,面积的变异程度可达66.6%,周长、长轴和短轴的变异程度分别为33.6%、32.2%和33.8%;(3)形状参数值较稳定,变异较小。形状参数中Form PE、Form AR和RFF变异程度较小,分别为11.5%、7.9%和8.5%,轴比变异相对较大,约为15.7%。几何参数变异较大,存在大小不一的改变,但其形状参数变异不大。

2.4 不具有核内包涵体的细胞核平面几何参数值域、中位数、可信区间及变异系数测试结果

表3为不具有核内包涵体的细胞核平面几何参数值域、中位数、可信区间及变异系数测试结果。可见:(1)不具有核内包涵体的细胞核的面积变异程度较大,可达35.2%;(2)周长、长轴和短轴的变异程度较小,分别为16.9%、17.6%和22.1%;(3)形状参数值较稳定,变异小。形状参数中Form PE、Form AR和RFF变异程度较小,分别为7.1%、4.6%和3.3%,轴比变异相对较大,约为18.9%。形状参数值提示不具

有核内包涵体的细胞核平面上基本上呈圆形结构。

2.5 具有核内包涵体的细胞核平面几何参数值域、中位数、可信区间及变异系数测试结果

表4为具有核内包涵体的细胞核平面几何参数值域、中位数、可信区间及变异系数测试结果。可见:(1)甲状腺乳头状癌具有核内包涵体的癌细胞核的面积变异程度大,变异系数可达40.2%;(2)周长、长轴和短轴的变异系数分别为19.6%、20.5%和21.0%;(3)形状参数值较稳定,值域范围小。形状参数中Form PE、Form AR和RFF的变异系数分别为5.4%、4.4%和3.4%,变异程度小;轴比变异相对较大,为14.4%。形状参数值提示具有核内包涵体的细胞核平面上基本为大小较一致的圆形结构。

2.6 具有和不具有核内包涵体的细胞核平面几何参数变异程度比较结果

表5表明具有和不具有核内包涵体的细胞核平面几何参数的变异程度差异具有显著性,其中具有核内包涵体的癌细胞核的面积、周长和长轴这些直接反映核大小的参数的变异系数显著大于不具有核内包涵体的细胞核( $P<0.05$ );而具有核内包涵体的癌细胞核的Form PE、Form AR、短轴和轴比这些参数的变异系数则显著小于不具有核内包涵体的癌细胞核( $P<0.05$ ),RFF两组间无明显差异( $P>0.05$ )。

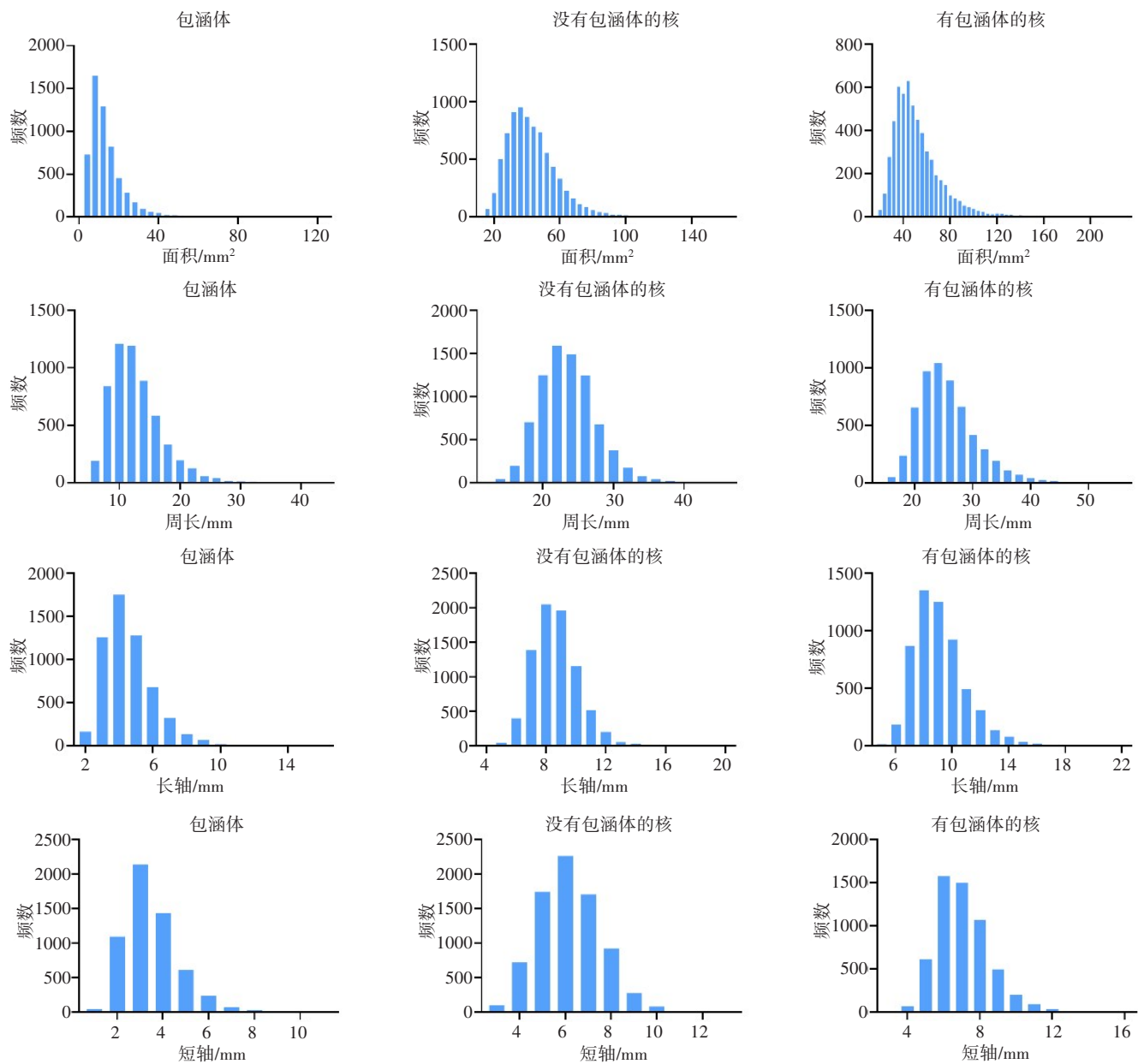


图4 包涵体及核的形态结构参数频数分布图

Figure 4 Frequency distributions of morphological and structural parameters of intranuclear inclusion bodies and nuclei

表2 核内包涵体平面几何参数值域、中位数、可信区间及变异系数						
Table 2 Range, median, confidence interval and coefficient of variation of plane geometric parameters of intranuclear inclusion bodies						
参数	均值	标准差	中位数	99%可信区间	95%可信区间	变异系数/%
面积/ $\mu\text{m}^2$	13.575	9.045	11.225	13.265~13.884	13.339~13.810	66.6
周长/ $\mu\text{m}$	12.720	4.275	11.945	12.574~12.866	12.609~12.831	33.6
长轴/ $\mu\text{m}$	4.547	1.466	4.301	4.497~4.597	4.509~4.585	32.2
短轴/ $\mu\text{m}$	3.482	1.178	3.305	3.441~3.522	3.451~3.512	33.8
轴比	0.772	0.121	0.786	0.768~0.776	0.769~0.775	15.7
Form PE	0.994	0.115	1.015	0.990~0.998	0.991~0.997	11.5
Form AR	1.023	0.081	1.025	1.020~1.026	1.021~1.025	7.9
RFF	1.026	0.087	1.037	1.023~1.029	1.024~1.028	8.5
核内包涵体面积密度/%	25.761	10.683	24.094	25.396~26.126	25.483~26.039	41.5
包涵体与核质面积比	0.380	0.237	0.317	0.372~0.388	0.374~0.386	62.3

表3 不具有核内包涵体的细胞核平面几何参数值域、中位数、可信区间及变异系数测试结果

Table 3 Range, median, confidence interval and coefficient of variation of plane geometric parameters of cell nuclei without intranuclear inclusion bodies

参数	均值	标准差	中位数	99%可信区间	95%可信区间	变异系数/%
面积/ $\mu\text{m}^2$	42.854	15.091	40.665	42.415~43.292	42.520~43.187	35.2
周长/ $\mu\text{m}$	23.516	3.975	23.187	23.401~23.632	23.428~23.604	16.9
长轴/ $\mu\text{m}$	8.644	1.522	8.525	8.600~8.688	8.610~8.678	17.6
短轴/ $\mu\text{m}$	6.177	1.362	6.102	6.138~6.217	6.147~6.207	22.1
轴比	0.722	0.136	0.730	0.718~0.726	0.719~0.725	18.9
Form PE	0.948	0.067	0.965	0.946~0.949	0.946~0.949	7.1
Form AR	1.004	0.046	1.006	1.003~1.006	1.003~1.005	4.6
RFF	1.003	0.033	1.007	1.002~1.004	1.003~1.004	3.3

表4 具有核内包涵体的癌细胞核平面几何参数值域、中位数、可信区间及变异系数测试结果

Table 4 Range, median, confidence interval and coefficient of variation of plane geometric parameters of cell nuclei with intranuclear inclusion bodies

参数	均值	标准差	中位数	99%可信区间	95%可信区间	变异系数/%
面积/ $\mu\text{m}^2$	52.078	20.960	47.190	51.362~52.795	51.533~52.623	40.2
周长/ $\mu\text{m}$	25.566	5.006	24.763	25.394~25.737	25.435~25.696	19.6
长轴/ $\mu\text{m}$	9.108	1.866	8.847	9.045~9.172	9.060~9.157	20.5
短轴/ $\mu\text{m}$	7.062	1.483	6.831	7.011~7.112	7.023~7.100	21.0
轴比	0.783	0.113	0.793	0.779~0.787	0.780~0.786	14.4
Form PE	0.971	0.052	0.983	0.969~0.973	0.970~0.972	5.4
Form AR	1.004	0.044	1.005	1.002~1.005	1.003~1.005	4.4
RFF	1.003	0.034	1.007	1.002~1.004	1.002~1.004	3.4

表5 具有和不具有核内包涵体的癌细胞核平面几何参数变异系数比较

Table 5 Comparison of variation coefficients of plane geometric parameters of cell nuclei with versus without intranuclear inclusions

参数	具有核内包涵体的核			不具有核内包涵体的核			P 值
	均值	标准差	变异系数/%	均值	标准差	变异系数/%	
面积/ $\mu\text{m}^2$	52.078	20.960	40.2	42.854	15.091	35.2	0.000
周长/ $\mu\text{m}$	25.566	5.006	19.6	23.516	3.975	16.9	0.000
长轴/ $\mu\text{m}$	9.108	1.866	20.5	8.644	1.522	17.6	0.000
短轴/ $\mu\text{m}$	7.062	1.483	21.0	6.177	1.362	22.1	0.000
轴比	0.783	0.113	14.4	0.722	0.136	18.9	0.000
Form PE	0.971	0.052	5.4	0.948	0.067	7.1	0.000
Form AR	1.004	0.044	4.4	1.004	0.046	4.6	0.001
RFF	1.003	0.034	3.4	1.003	0.033	3.3	0.510

### 3 讨论

#### 3.1 关于甲状腺乳头状癌及对其进行的定量研究

甲状腺乳头状癌为甲状腺滤泡上皮发生的恶性

肿瘤,诊断需要符合3个基本条件:(1)恶性上皮性肿瘤;(2)滤泡细胞分化;(3)特征性的核<sup>[13]</sup>,指增大的毛玻璃样核、核重叠、核沟、核内包涵体<sup>[14-15]</sup>。核沟在

甲状腺乳头状癌细胞中的阳性率高,但其特异性不足;核内包涵体在甲状腺乳头状癌细胞中的阳性率低于核沟,但特异性很高<sup>[16]</sup>。有关核内包涵体形态大小的量化特点尚不明确。

李剑等<sup>[17]</sup>用计数方法对甲状腺乳头状癌进行了量化评价。余力等<sup>[18]</sup>用图像分析方法比较了结节性甲状腺肿、滤泡性甲状腺腺瘤和滤泡性甲状腺腺癌细胞核的面积、周长和长轴,指出甲状腺良恶性病变细胞核大小改变存在显著差异,作为辅助指标在滤泡性甲状腺良恶性病变的鉴别诊断中有着重要意义。冯野<sup>[19]</sup>用图像分析技术测量并比较了甲状腺乳头状癌与良性病理状态下细胞的等效细胞直径、等效核直径、核面积、核周长、核质比、核形态因子和核黑度,发现这些指标对于鉴别甲状腺细胞的良恶性有重要价值。Midori等<sup>[20]</sup>用计算机辅助图像分析技术分析了103例甲状腺乳头状癌相应细胞学标本和组织学标本的核面积、核周长和核圆度,注意到在细胞学标本中核内包涵体的出现率与核面积和核周长呈正相关,与核圆度呈负相关;在组织学标本中核内包涵体的出现率与核面积、核周长和核圆度均无关,但未对包涵体进行定量测试分析。笔者之前对甲状腺乳头状癌进行了体视学定量测试和分析,从三维水平定量揭示了甲状腺上皮恶性肿瘤显微结构的特点及变化规律,提出对甲状腺上皮细胞进行定量分析有助于甲状腺上皮恶性肿瘤的辅助诊断及分型,但并未对其核内包涵体进行研究<sup>[21-22]</sup>。国外有关甲状腺癌的病理学研究主要集中在分子病理学方面,对于甲状腺乳头状癌核内包涵体的定量测试分析尚未见报道<sup>[23-25]</sup>。本研究通过对100例甲状腺乳头状癌核内包涵体及其相关的形态结构进行定量测试和分析,旨在量化揭示其结构特点,为甲状腺乳头状癌核内包涵体的智能判定标准的建立提供理论依据,为甲状腺乳头状癌人工智能诊断研究奠定新的基础。

### 3.2 关于甲状腺乳头状癌核内包涵体的基本结构定量特点

基于定量测试结果,本研究提出甲状腺乳头状癌核内包涵体是一个位于核内的结构,特点是其面积约为 $(13.575 \pm 9.045) \mu\text{m}^2$ ,最大可达 $122.754 \mu\text{m}^2$ ;其周长约为 $(12.720 \pm 4.275) \mu\text{m}$ ,最长可达 $44.171 \mu\text{m}$ ;其长轴约为 $(4.547 \pm 1.466) \mu\text{m}$ ,最长可达 $15.840 \mu\text{m}$ ;短轴约为 $(3.482 \pm 1.178) \mu\text{m}$ ,最长可达 $11.343 \mu\text{m}$ ;上述所有数据均呈正偏态分布;其轴比为 $0.772 \pm 0.121$ ,最大可达1.0;其Form PE、Form AR和RFF约等于1;其在核内的面积密度约为 $25.761\% \pm 10.683\%$ ,最大可达70.2%;其与核质的面积比约为 $0.380 \pm$

$0.237$ ,最大可达2.351。其面积、周长、长轴和短轴的变异系数较大。

### 3.3 具有甲状腺乳头状癌核内包涵体的细胞核的基本结构定量特点

本研究测试结果表明,具有甲状腺乳头状癌核内包涵体的细胞核,其面积和周长分别约为 $(52.078 \pm 20.960) \mu\text{m}^2$ 和 $(25.566 \pm 5.006) \mu\text{m}$ ,大于没有甲状腺乳头状癌核内包涵体的细胞核;长轴和短轴分别为 $(9.108 \pm 1.866) \mu\text{m}$ 和 $(7.062 \pm 1.483) \mu\text{m}$ ,上述数据均呈偏态分布;形态呈类圆形,其Form PE、Form AR和RFF分别为 $0.971 \pm 0.052$ 、 $1.004 \pm 0.044$ 、 $1.003 \pm 0.034$ ,轴比为 $0.783 \pm 0.113$ ;其面积的变异系数较大。

### 3.4 结果分析

本研究测试结果表明,核内包涵体的面积、周长、长轴和短轴的变异程度可达66.6%、33.6%、32.2%和33.8%,这与两个因素有关:(1)包涵体大小具有差异,因此在切片的截面上其面积、周长、长轴和短轴表现大小不一;(2)同一包涵体,不同的切面大小不一,赤道面的面积、周长、长轴和短轴必然最大,而极部的面积、周长、长轴和短轴最小,位于赤道面与极面之间截面的面积、周长、长轴和短轴随具体部位不同而不同,近赤道面则大,近极部则小。这两个因素都将导致上述参数的标准差变大,变异系数变大。因此,核内包涵体面积密度、包涵体与核质面积比的变异系数较大,为41.5%和62.3%。核内包涵体的形状因子变异系数不大是因为形状因子不受上述两个因素的影响,只与结构的形状有关。

此外,具有核内包涵体的细胞核的面积变异程度大,变异系数可达40.2%,这与癌细胞的异型性有关(核大小不一所致),也与切片上所切得的癌细胞核的截面有关。具有核内包涵体的细胞核的面积、周长、长轴和短轴的变异系数分别大于没有核内包涵体的细胞核的面积、周长、长轴和短轴的变异系数,提示具有核内包涵体的细胞核的异型性较没有核内包涵体的细胞核的异型性大,从定量方面表明在实际阅片中找到这类具有包涵体的核诊断的价值更大。

本研究中,无论是包涵体的Form PE、Form AR、RFF的变异系数,还是含有或不含有核内包涵体的细胞核的变异系数,均小于其轴比的变异系数,提示用Form PE、Form AR、RFF描述形状改变的稳定性优于简单的轴比。

### 3.5 偏态分布的原因分析

对于核内包涵体、含有核内包涵体的核及没有核内包涵体的核,其面积、周长、长轴和短轴参数值的频数分布均呈正偏态分布,形成这种分布可能是



核内包涵体形成、发展及切片因素所然,因为所有的核内包涵体的形成过程都是由小到大,切片中能包含许多小的核内包涵体,小的核内包涵体多而大的则少,使得上述尺寸参数的测试结果呈正偏态分布。由于在切片中能包含最大的核属于少数,大多数情况下会包含许多小于最大直径的核,而且核越小越容易包含于薄的切片中,因此含有核内包涵体的核及没有核内包涵体的核的面积、周长及长轴这些尺寸参数在切片中会形成正偏态分布。

本研究结果定量揭示了甲状腺乳头状癌核内包涵体及核的几何形态结构特点,为甲状腺乳头状癌的定量病理学诊断提供了新的参考数据,也为基于模式识别的甲状腺乳头状癌的病理诊断及人工智能诊断研究奠定了一定的数据基础。

## 4 结 论

(1)甲状腺乳头状癌核内包涵体的面积约为 $(13.575\pm 9.045)\mu\text{m}^2$ ,其在核内的面积密度约为 $25.761\%\pm 10.683\%$ ,约为具核包涵体核面积的1/4;其周长约为 $(12.720\pm 4.275)\mu\text{m}$ ,长轴 $(4.547\pm 1.466)\mu\text{m}$ ,短轴 $(3.482\pm 1.178)\mu\text{m}$ ,即其周长、长轴和短轴约为具核包涵体核周长、长轴和短轴的1/2;其轴比约为 $0.772\pm 0.121$ ,Form PE、Form AR和RFF约等于1,即包涵体大致呈圆形;其与核质的面积比约为 $0.380\pm 0.237$ ,其面积、周长、长轴和短轴的变异系数为66.6%、33.6%、32.2%、33.8%,变异系数较大。(2)具有核内包涵体的癌细胞,其核的面积、周长、长轴和短轴及其相应变异系数显著大于没有核内包涵体的细胞核( $P<0.05$ ),诊断时应重点观察。(3)核内包涵体、含有核内包涵体的核及没有核内包涵体的核,其面积、周长、长轴和短轴参数值的频数分布均呈正偏态分布。

## 【参考文献】

- [1] Filetti S, Durante C, Hartl D, et al. Thyroid cancer: ESMO clinical practice guidelines for diagnosis, treatment and follow-up[J]. Ann Oncol, 2019, 30(12): 1856-1883.
- [2] Siegel RL, Miller KD, Fuchs HE, et al. Cancer statistics, 2022[J]. CA Cancer J Clin, 2022, 72(1): 7-33.
- [3] Lim H, Devesa SS, Sosa JA, et al. Trends in thyroid cancer incidence and mortality in the United States, 1974-2013[J]. JAMA-J Am Med Assoc, 2017, 317(13): 1338-1348.
- [4] 赫捷,李进,程颖,等. 中国临床肿瘤学会(CSCO)分化型甲状腺癌诊疗指南2021[J]. 肿瘤预防与治疗, 2021, 34(12): 1164-1201.  
Hao J, Li J, Cheng Y, et al. Guidelines of Chinese Society of Clinical Oncology (CSCO) differentiated thyroid cancer[J]. Journal of Cancer Control and Treatment, 2021, 34(12): 1164-1201.
- [5] Xia CF, Dong XS, Li H, et al. Cancer statistics in China and United States, 2022: profiles, trends, and determinants[J]. Chinese Medical Journal, 2022, 135(5): 584-590.
- [6] Carling T, Udelsman R. Thyroid cancer[J]. Annu Rev Med, 2014, 65: 125-137.
- [7] Asa SL. The current histologic classification of thyroid cancer[J]. Endocrin Metab Clin, 2019, 48(1): 1.
- [8] Miller KD, Nogueira L, Devasia T, et al. Cancer treatment and survivorship statistics, 2022[J]. CA-Cancer J Clin, 2022, 72(5): 409-436.
- [9] Sandeep Kumar A, Pranab D. Intranuclear pseudoinclusions: morphology, pathogenesis, and significance[J]. Diagn Cytopathol, 2012, 40(8): 741-744.
- [10] Das DK. Intranuclear cytoplasmic inclusions in fine-needle aspiration smears of papillary thyroid carcinoma: a study of its morphological forms, association with nuclear grooves, and mode of formation[J]. Diagn Cytopathol, 2005, 32(5): 264-268.
- [11] 周庚寅,白艳花,觉道健一. 甲状腺乳头状癌的病理诊断及遗传学特点[J]. 临床与实验病理学杂志, 2010, 26(2): 131-134.  
Zhou GY, Bai YH, Kakudo K. Pathological diagnosis and genetic characteristics of papillary thyroid carcinoma[J]. Chinese Journal of Clinical and Experimental Pathology, 2010, 26(2): 131-134.
- [12] 冯向东. 甲状腺乳头状癌综述[J]. 兵团医学, 2003, 1: 10-12.  
Feng XD. A review of papillary thyroid carcinoma[J]. Journal of Bingtuan Medicine, 2003, 1: 10-12.
- [13] Baloch ZW, Asa SL, Barletta JA, et al. Overview of the 2022 WHO classification of thyroid neoplasms[J]. Endocr Pathol, 2022, 33(1): 27-63.
- [14] Lloyd RV, Osamura RY, Klöppel G, et al. WHO classification of tumours of endocrine organs [M]. 4th Edition. Lyon: IARC Publications, 2017: 65-142.
- [15] Neha K, Tushar K, Akanksha M, et al. Value of combined cytomorphological parameters in improving diagnostic accuracy of papillary thyroid carcinoma on cytology-the five dependable features [J]. Indian J Endocrinol Metab, 2021, 25(5): 402-409.
- [16] 朱优优,王教辰,徐铖. 针吸细胞学对甲状腺乳头状癌的诊断价值[J]. 临床与实验病理学杂志, 2015, 31(1): 90-92.  
Zhu YY, Wang JC, Xu C. Diagnostic value of needle aspiration cytology in papillary thyroid carcinoma [J]. Chinese Journal of Clinical and Experimental Pathology, 2015, 31(1): 90-92.
- [17] 李剑,尹为华,欧慧婷,等. 甲状腺乳头状癌诊断性核特征的量化评价[J]. 临床与实验病理学杂志, 2012, 28(9): 996-1001.  
Li J, Yin WH, Ou HT, et al. Quantificational evaluations of diagnostic nuclear features in papillary thyroid carcinoma[J]. Chinese Journal of Clinical and Experimental Pathology, 2012, 28(9): 996-1001.
- [18] 余力,区士欢. 甲状腺滤泡性恶性肿瘤变细胞核形态定量分析[J]. 第一军医大学学报, 1994, 3: 214.  
Yu L, Ou SH. Quantitative analysis of nuclear morphology in benign and malignant thyroid follicular lesions[J]. Journal of First Military Medical University, 1994, 3: 214.
- [19] 冯野. 利用细针穿刺的细胞形态定量分析诊断乳头状甲状腺癌的可行性研究[D]. 长春: 吉林大学, 2006.  
Feng Y. Feasible study of cell morphometric analysis on papillary thyroid carcinoma diagnosis by FNA[D]. Changchun: Jilin University, 2006.
- [20] Midori S, Shunichi M, Sayaka K, et al. Computer-assisted image analysis of cytological specimens clarify the correlation between nuclear size and intranuclear cytoplasmic inclusions regardless of BRAFV600E mutation in papillary thyroid carcinoma [J]. Cytopathology, 2021, 32(6): 718-731.
- [21] 黄泽萍,申洪. 甲状腺上皮性肿瘤显微结构的体视学研究(II)[J]. 中国体视学与图像分析, 2006, 2: 113-116.  
Huang ZP, Shen H. Stereologic quantitative study on the microstructure of the thyroid epithelium neoplasms (II)[J]. Chinese Journal of Stereology and Image Analysis, 2006, 2: 113-116.
- [22] 刘栋,申洪. 基于甲状腺细针穿刺不同制片技术的细胞图像分析对比[J]. 诊断病理学杂志, 2020, 27(7): 480-483.  
Liu D, Shen H. Comparison of thyroid FNA between different cytologic preparations: a cell image analysis[J]. Chinese Journal of Diagnostic Pathology, 2020, 27(7): 480-483.
- [23] Bauer AJ. Pediatric thyroid cancer genetics, therapeutics and outcome [J]. Endocrin Metab Clin, 2020, 49(4): 589.
- [24] Holt EH. Current evaluation of thyroid nodules[J]. Med Clin North Am, 2021, 105(6):1017-1031.
- [25] Hernandez-Prera Juan C. Molecular pathology of thyroid tumors: old problems and new concepts [J]. Surg Pathol Clin, 2021, 14(3): 493-506.

(编辑:谭斯允)