

网络出版时间: 2016-8-10 11:04:49 网络出版地址: <http://www.cnki.net/kcms/detail/34.1065.R.20160810.1104.032.html>

TPO、CD56 和 GPC-3 表达在甲状腺乳头状癌中的诊断价值

席 民^{1,2}, 胡向阳^{1,3}, 郑 丽⁴, 汪 巧^{1,3}

摘要 目的 探讨甲状腺过氧化物酶(TPO)、神经细胞黏附分子(CD56)与磷脂酰肌醇蛋白多糖-3(GPC-3)蛋白表达在甲状腺乳头状癌中的诊断价值。方法 采用免疫组织化学 Envision 两步法检测 80 例甲状腺乳头状癌和 77 例甲状腺良性病变中 TPO、CD56 和 GPC-3 蛋白的表达。结果 80 例甲状腺乳头状癌中的 TPO、CD56 和 GPC-3 的阳性表达率分别为 11.2%、8.8%、88.8%。77 例甲状腺良性病变中的阳性表达率分别为 88.3%、93.5%、2.6%。两者比较差异有统计学意义($P < 0.05$)。三项标记物中,以 CD56 诊断灵敏度最高,达 93.5%;以 GPC-3 诊断特异度最高,达 97.4%。甲状腺乳头状癌中 TPO、CD56 和 GPC-3 蛋白的表达与患者性别、年龄、肿瘤直径、淋巴结转移等临床病理参数间均无相关性。结论 TPO、CD56 和 GPC-3 在甲状腺乳头状癌与甲状腺良性病变的鉴别诊断中均有重要价值,联合检测尤其是联合灵敏度最高的 CD56 及特异度最高的 GPC-3,更能提高甲状腺乳头状癌诊断的准确性。

关键词 甲状腺乳头状癌; TPO; CD56; GPC-3

中图分类号 R 736.1

文献标志码 A **文章编号** 1000-1492(2016)10-1539-04

doi: 10.19405/j.cnki.issn1000-1492.2016.10.032

甲状腺乳头状癌(papillary thyroid carcinoma, PTC)是甲状腺恶性肿瘤中最常见的类型,其病理诊

断主要依据乳头状结构、砂砾体、毛玻璃样核、核沟、核内包涵体等典型特征。然而,一些甲状腺良性病变亦可伴有乳头状增生或毛玻璃样核;一些非经典型 PTC 也可无典型核特征,从而给 HE 染色下区分 PTC 与某些甲状腺良性病变带来困难,故寻找能够帮助鉴别诊断的分子标志物显得十分必要。该研究采用免疫组织化学法检测甲状腺过氧化物酶(thy-roperoxidase, TPO)、神经细胞黏附分子(CD56)与磷脂酰肌醇蛋白多糖-3(glypican 3, GPC-3)在 PTC 与甲状腺良性病变中的表达状况,探讨其对二者鉴别诊断的价值。

1 材料与方法

1.1 材料

1.1.1 标本来源 选取安徽医科大学第一附属医院 2013 年~2015 年期间的 PTC 标本 80 例,男 16 例,女 64 例;年龄 16~83 岁,中位年龄 50 岁。伴有淋巴结转移者 24 例,不伴有淋巴结转移者 56 例。另收集同期手术切除的甲状腺良性病变 77 例(结节性甲状腺肿 35 例、甲状腺腺瘤 21 例、桥本氏甲状腺炎 11 例),男 14 例,女 63 例;年龄 22~76 岁,中位年龄 49 岁。

1.1.2 主要抗体与试剂 TPO、CD56、GPC-3 单克隆抗体(均为即用型、鼠抗人抗体)、二抗及 DAB 显色液等均购自福州迈新生物技术有限公司。

1.2 方法 所有手术切除标本经组织处理,石蜡包埋后切片,切片厚度约 4 μm 。采用 Envision 免疫组化两步法检测 TPO、CD56、GPC-3 抗体在 PTC 和甲状腺良性病变中的表达状况。选用已知阳性切片作为阳性对照, PBS 代替一抗做阴性对照。

2016-05-19 接收

基金项目: 国家临床重点专科建设项目经费资助(编号: 3101005004021)

作者单位: ¹安徽医科大学病理学教研室,合肥 230032

²滁州城市职业学院病理教研室,滁州 233100

³安徽医科大学第一附属医院病理科,合肥 230022

⁴合肥市第二人民医院病理科,合肥 230011

作者简介: 席 民,男,硕士研究生;

胡向阳,女,副教授,硕士生导师,责任作者, E-mail: yf-hxy2013@163.com

identified in 9 subjects with a detection rate of 10.8% (9/83). They were: *CELSR3* gene c. 7724A > G (H2575R), c. 6613G > A (A2205T), c. 1961C > T (T654M), c. 2230G > A (V744M) and c. 8615C > G (A2872G); *PRICKLE1* gene c. 113C > T (P38L) and c. 797C > T (T266I); *DVL2* gene c. 319C > T (R107W) and c. 1276G > T (V426L), and all of them had not been reported before. Bioinformatic analysis demonstrated that all these mutations were deleterious and might be the risk factors for pathogenesis. **Conclusion** Abnormal function of PCP core genes may be possible risk factor for the pathogenesis of HSCR.

Key words Hirschsprung disease; planar cell polarity; gene mutation; *CELSR3*

1.3 结果判定 TPO 阳性定位于细胞质和细胞膜, CD56 阳性定位于细胞膜和(或)细胞质, GPC-3 阳性定位于细胞质和(或)细胞膜, 阳性产物为棕黄色, 当阳性细胞数占肿瘤细胞百分比 $\geq 10\%$, 判定为阳性。

1.4 统计学处理 使用 SPSS 13.0 软件进行分析, 采用 χ^2 检验、校正 χ^2 检验及 Fisher 精确概率法。灵敏度(%) = 真阳性病例数/(真阳性病例数 + 假阴性病例数) $\times 100\%$; 特异度(%) = 真阴性病例数/(真阴性病例数 + 假阳性病例数) $\times 100\%$; 准确度(%) = 真阳性病例数 + 真阴性病例数/(癌总例数 + 良性总例数) $\times 100\%$ 。

2 结果

2.1 TPO 在甲状腺病变中的表达状况 TPO 阳性表达部位定位于细胞质和细胞膜。TPO 在 77 例甲状腺良性病变中有 68 例呈阳性表达, 阳性率为 88.3%; 在 80 例 PTC 中, 仅 9 例呈阳性表达, 阳性率为 11.3%。TPO 在 PTC 与甲状腺良性病变间的表达差异有统计学意义($\chi^2 = 93.24, P < 0.05$), 见表 1、图 1。TPO 在 PTC 与甲状腺良性病变鉴别诊断中的灵敏度、特异度、准确度分别为 88.8%、88.3%、88.5%。

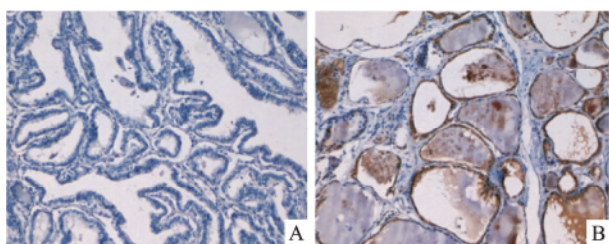


图1 PTC和结节性甲状腺肿中TPO的表达 免疫组化 $\times 100$

A: TPO 在 PTC 中阴性表达; B: TPO 在结节性甲状腺肿中阳性表达

2.2 CD56 在甲状腺病变中的表达状况 CD56 阳性表达部位主要位于细胞膜, 亦可见细胞质表达。CD56 在 77 例甲状腺良性病变中有 72 例呈阳性表达, 阳性率为 93.5%; 在 80 例 PTC 中, 仅 7 例呈阳性表达, 阳性率为 8.8%, 且表达部位多位于癌与周围正常组织交界处。CD56 在 PTC 与甲状腺良性病变间的表达差异有统计学意义($\chi^2 = 112.75, P < 0.05$), 见表 1、图 2。CD56 在 PTC 与甲状腺良性病变鉴别诊断中的灵敏度、特异度、准确度分别为 91.2%、93.5%、92.3%。

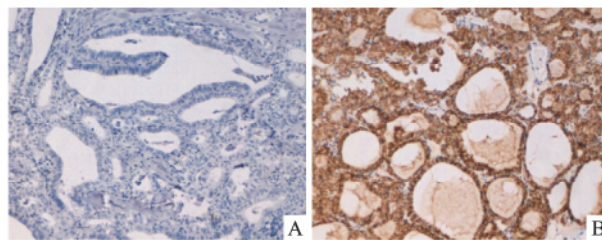


图2 PTC和滤泡腺瘤中CD56的表达 免疫组化 $\times 100$

A: CD56 在 PTC 中阴性表达; B: CD56 在滤泡腺瘤中阳性表达

2.3 GPC-3 在甲状腺病变中的表达状况 GPC-3 阳性表达部位主要定位于细胞质。GPC-3 在 80 例 PTC 中有 71 例呈阳性表达, 阳性率为 88.8%; 77 例甲状腺良性病变中, 仅 2 例呈阳性表达, 阳性率为 2.6%。GPC-3 在 PTC 与甲状腺良性病变间的表达差异有统计学意义($\chi^2 = 117.06, P < 0.05$), 见表 1、图 3。GPC-3 在 PTC 与甲状腺良性病变鉴别诊断中的灵敏度、特异度、准确度分别为 88.8%、97.4%、93.0%。

2.4 PTC 中 TPO、CD56、GPC-3 蛋白的表达临床病理参数间的关系 甲状腺乳头状癌中 TPO、CD56 失表达及 GPC-3 阳性表达在不同性别、年龄、肿瘤直径以及有无淋巴结转移间, 差异均无统计学意义。见表 2。

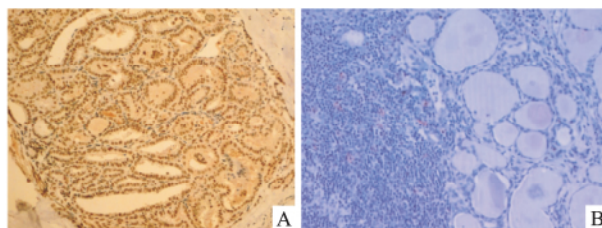


图3 PTC和桥本氏甲状腺炎中GPC-3的表达 免疫组化 $\times 100$

A: GPC-3 在 PTC 中阳性表达; B: GPC-3 在桥本氏甲状腺炎中阴性表达

表1 TPO、CD56、GPC-3 在 PTC 和甲状腺良性病变中的表达状况(n)

组织	n	TPO			CD56			GPC-3		
		+	-	(%)	+	-	(%)	+	-	(%)
PTC	80	9	71	11.3	7	73	8.8	71	9	88.8
甲状腺良性病变	77	68	9	88.3	72	5	93.5	2	75	2.6

3 讨论

TPO 是甲状腺激素(T₃、T₄)合成的关键酶, 在碘的活化、酪氨酸残基的碘化、碘化酪氨酸残基的偶

表2 TPO、CD56、GPC-3 表达与临床病理参数间的关系

项目	n	TPO			CD56			GPC-3		
		失表达(n)	失表达率(%)	χ^2 值	失表达(n)	失表达率(%)	χ^2 值	阳性(n)	阳性表达率(%)	χ^2 值
性别										
男	14	10	71.4	3.213*	13	92.9	0.000	12	85.7	0.000*
女	66	61	92.4		60	90.9		59	89.4	
年龄(岁)										
<45	49	46	93.9	2.136*	44	89.8	0.030	44	89.8	0.000*
≥45	31	25	80.6		29	93.5		27	87.1	
肿瘤直径(cm)										
≤1	9	7	77.8	1.853*	8	88.9	4.304	7	77.8	1.789*
1~4	51	45	88.2		49	96.1		47	92.2	
≥4	20	19	95.0		16	80.0		17	85.0	
淋巴结转移										
有	24	21	87.5	0.000*	23	95.8	0.268	20	83.3	0.382*
无	56	50	89.3		50	89.3		51	91.1	

* $P > 0.05$

联过程中起着重要的催化作用。近年来,国内外学者陆续开始研究甲状腺恶性病变中 TPO 的表达状况,探讨其实用价值,但结论尚存在争议。大多数报道^[1-4]指出 TPO 在甲状腺恶性肿瘤中低表达或表达缺失,TPO 免疫染色对区分甲状腺良、恶性病变有较高的灵敏度及特异度,而 Savin et al^[5]却持相反观点,认为 TPO 检测不能用于区分甲状腺良恶性病变。本次研究中,TPO 在 PTC 组中仅少数阳性表达,阳性表达率显著低于甲状腺良性病变组。因此,本研究显示免疫组化检测 TPO 表达可以作为一个较好的辅助手段应用于 PTC 与甲状腺良性病变的鉴别诊断中,且 TPO 失表达状况与 PTC 患者年龄、性别、肿瘤大小和淋巴结转移等临床病理参数无关。

CD56 是免疫球蛋白超家族中的一员,在小细胞肺癌、甲状腺肿瘤、前列腺癌等其他恶性肿瘤中的意义仍在研究探讨中。研究^[6-8]显示 CD56 在甲状腺乳头状癌中不表达或灶性弱表达,而在正常甲状腺组织、滤泡性腺瘤、结节性甲状腺肿和乳头状增生中高表达。本研究中,CD56 在甲状腺良性病变中大多呈强阳性表达,在 PTC 中较少表达,差异有统计学意义;且 CD56 在 PTC 诊断中的灵敏度(91.2%)和特异度(93.5%)更优于 TPO。研究结果提示在 PTC 与甲状腺良性病变的鉴别诊断中,CD56 可能具有高于 TPO 的潜在价值。同时,CD56 在其灶性表达的 7 例 PTC 中,表达部位均主要位于癌与周围良性或正常组织交界处,提示 CD56 失表达可能与肿瘤组织侵袭能力有关,国外学者 El Demellawy et al^[9]也在其先前报道中提及类似结论。此外,本研究未显示 CD56 在 PTC 淋巴结转移组与非淋巴结转移组间表达差异有统计学意义,提示 CD56 失表达可能

与肿瘤组织转移能力无关。

GPC-3 是硫酸类肝素糖蛋白聚糖家族的一员,最初主要是探讨其在肝癌组织^[10-11]中的表达及其意义;而有关 GPC-3 在甲状腺癌中的报道甚少。Yamanaka et al^[12]指出 GPC-3 在甲状腺恶性肿瘤中呈强阳性表达,且表达模式与肝癌类似,而国内到目前为止尚无此类研究与报道。本研究检测了 80 例 PTC 中 GPC-3 的表达状况,阳性表达率为 88.8%,显著高于甲状腺良性病变组(2.6%);且特异度、准确度更高于 TPO 与 CD56,提示 GPC-3 可作为甲状腺癌诊断的一项可靠标志物。Yamanaka et al^[12]亦指出 GPC-3 于肿瘤发展早期阶段表达,可作为早期诊断的标志物,而本研究中,GPC-3 表达与 PTC 患者肿瘤直径、有无淋巴结转移间均无相关性,故未能对这一观点给出验证。

综上所述,TPO、CD56 在 PTC 中失表达或弱表达,在甲状腺良性病变中表达较高;GPC-3 在 PTC 中高表达,在甲状腺良性病变中较少表达。TPO、CD56 和 GPC-3 在 PTC 与滤泡腺瘤、桥本及伴有乳头状增生的结甲等甲状腺良性病变的鉴别诊断中均有重要价值,联合检测尤其是联合灵敏度最高的 CD56 及特异度最高的 GPC-3,更能提高 PTC 诊断的准确性。

参考文献

- [1] Liu Z, Yu P, Xiong Y, et al. Significance of CK19, TPO and HBME-1 expression for diagnosis of papillary thyroid carcinoma [J]. *Int J Clin Exp Med* 2015 8(3):4369-74.
- [2] Paunovic I, Isic T, Havelka M, et al. Combined immunohistochemistry for thyroid peroxidase, galectin-3, CK19 and HBME-1

- in differential diagnosis of thyroid tumors [J]. *APMIS* 2012 ,120 (5) : 368 – 79.
- [3] 郭 健,张世豪,延丽雅,等. CK19、TPO、Galectin-3 与 HBME-1 蛋白表达对甲状腺肿瘤病理诊断作用分析 [J]. *中国实用医药* 2015 ,10(18) : 5 – 7.
- [4] 康 璇,段 宇. 利普液基细胞学联合免疫细胞化学在细针穿刺诊断甲状腺结节中的价值 [J]. *南京医科大学学报(自然科学版)* 2015 ,35(4) : 561 – 3.
- [5] Savin S ,Cvejic D ,Isic T ,et al. Thyroid peroxidase immunohistochemistry in differential diagnosis of thyroid tumors [J]. *Endocr Pathol* ,2006 ,17(1) : 53 – 60.
- [6] Ceyran A B ,Şenol S ,Şimşek B Ç ,et al. Role of cd56 and e-cadherin expression in the differential diagnosis of papillary thyroid carcinoma and suspected follicular-patterned lesions of the thyroid: the prognostic importance of e-cadherin [J]. *Int J Clin Exp Pathol* ,2015 ,8(4) : 3670 – 80.
- [7] Mokhtari M ,Eftekhari M ,Tahririan R ,et al. Absent CD56 expression in papillary thyroid carcinoma: a finding of potential diagnostic value in problematic cases of thyroid pathology [J]. *J Res Med Sci* 2013 ,18(12) : 1046 – 50.
- [8] Shahebrahimi K ,Madani S H ,Fazaeli A R ,et al. Diagnostic value of CD56 and nm23 markers in papillary thyroid carcinoma [J]. *Indian J Pathol Microbiol* 2013 ,56(1) : 2 – 5.
- [9] El Demellawy D ,Nasr A ,Alowami S. Application of CD56 ,p63 and CK19 immunohistochemistry in the diagnosis of papillary carcinoma of the thyroid [J]. *Diagn Pathol* 2008 ,3: 5.
- [10] Chen M ,Li G ,Yan J ,et al. Reevaluation of glypican-3 as a serological marker for hepatocellular carcinoma [J]. *Clin Chim Acta* , 2013 ,423: 105 – 11.
- [11] 邵伯军,姚 敏,顾 星. 磷脂酰肌醇蛋白多糖-3 对肝癌细胞增殖和凋亡的影响 [J]. *临床肝胆病杂志* 2013 ,29(11) : 863 – 6.
- [12] Yamanaka K ,Ito Y ,Okuyama N ,et al. Immunohistochemical study of glypican 3 in thyroid cancer [J]. *Oncology* 2007 ,73(5 – 6) : 389 – 94.

The diagnostic value of expression of TPO protein , CD56 protein and GPC-3 protein in papillary thyroid carcinoma

Xi Min^{1,2} , Hu Xiangyang^{1,3} , Zheng Li⁴ , et al

(¹Dept of Pathology , Anhui Medical University , Hefei 230032;

²Dept of Pathology , Chuzhou City Vocational College , Chuzhou 233100;

³Dept of Pathology , The First Affiliated Hospital of Anhui Medical University , Hefei 230022;

⁴Dept of Pathology , The Second People's Hospital of Hefei , Hefei 230011)

Abstract Objective To evaluate the diagnostic value of TPO , CD56 and GPC-3 in papillary thyroid carcinoma (PTC) . **Methods** Immunohistochemical staining was performed in 80 specimens of PTC and 77 specimens of papillary benign lesions to examine the expression of TPO protein , CD56 protein and GPC-3 protein. **Results** The positive ratios of TPO , CD56 and GPC-3 were 11. 2% , 8. 8% and 88. 8% in PTC , respectively , and their positive ratios in benign lesions were 88. 3% , 93. 5% and 2. 6% . There were all statistical difference between them ($P < 0. 05$) . The one which had highest diagnostic sensitivity was CD56 and it could reach 93. 5% ; the one which had highest diagnostic specificity was GPC-3 and it could reach 97. 4% in three makers. There were no relationships between expression of TPO , CD56 and GPC-3 and the clinicopathological features including patients' gender , age , tumor diameter and lymph node metastasis in PTC. **Conclusion** To evaluate the expression of TPO , CD56 and GPC-3 protein may provide reference value for the diagnosis of PTC and benign lesions. GPC-3 , the one which has highest diagnostic specificity , combined with CD56 which has the highest diagnostic sensitivity of PTC , may further improve diagnostic accuracy of the PTC.

Key words papillary thyroid carcinoma; TPO; CD56; GPC-3