

• 论 著 •

## HBME-1、CK19 和 CD117 在甲状腺乳头状癌表达的临床病理意义

曾 铮, 李瑞平, 赵 敏, 魏艳华, 施中元

(江苏省中西医结合医院/江苏省中医药研究院病理科 210028)

**摘要:**目的 通过检测 HBME-1、CK19 和 CD117 在甲状腺乳头状癌、滤泡性腺瘤和桥本甲状腺炎组织学标本的表达,探讨 3 种抗体在甲状腺乳头状癌鉴别诊断中的临床价值。方法 收集该科 2013 年 1 月至 2015 年 12 月 85 例甲状腺腺叶切除标本,进行 HBME-1、CK19 和 CD117 免疫组织化学染色,并对不同病变的染色结果进行分析。结果 HBME-1、CK19 和 CD117 在甲状腺乳头状癌的阳性表达率分别为 87.3%、98.2% 和 7.3%,三者阳性表达率在良性组与恶性组之间比较,差异有统计学意义( $P < 0.05$ ),K 值分别为 0.582、0.551 和 0.874。结论 甲状腺乳头状癌与良性病变的鉴别诊断,CD117 检测优于 HBME-1 和 CK19,实际工作中适于联合使用。

**关键词:**甲状腺癌; 免疫组织化学; HBME-1; CK19; CD117

**DOI:**10.3969/j.issn.1673-4130.2016.20.009

**文献标识码:**A

**文章编号:**1673-4130(2016)20-2825-04

## Expression of HBME-1, CK19 and CD117 in papillary thyroid carcinoma and its significance

ZENG Zheng, LI Rui ping, ZHAO Min, WEI Yanhua, SHI Zhongyuan

(Department of Pathology, Jiangsu Province Hospital of Integrated Traditional Chinese Medicine and

Western Medicine/Jiangsu Province Academy of Traditional Chinese Medicine, Nanjing, Jiangsu 210028, China)

**Abstract: Objective** To explore the value of three antibodies in the differential diagnosis of papillary thyroid carcinoma, by detecting the expression of HBME-1, CK19 and CD117 in papillary thyroid carcinoma, thyroid follicular adenoma and Hashimoto's thyroiditis tissues. **Methods** Totally 85 cases were collected from January 2013 to December 2015, including papillary thyroid carcinoma, thyroid follicular adenoma and Hashimoto's thyroiditis. They were immunohistochemical stained by HBME-1, CK19 and CD117. SPSS16.0 software was used to analyze the relationship between the staining results with different pathological changes.

**Results** The positive rates of HBME-1, CK19 and CD117 were 87.3%, 98.2%, and 7.3%, respectively. The positive expression of them in benign and malignant groups had significant difference ( $P < 0.05$ ) and their consistency checking Kappa were 0.582, 0.551, and 0.874, respectively. **Conclusion** In the differential diagnosis of papillary thyroid carcinoma and benign lesions, CD117 is better than HBME-1 and CK19. It's possible to use a combination of them in practice.

**Key words:** thyroid carcinoma; immunohistochemistry; HBME-1; CK19; CD117

甲状腺癌是最常见的内分泌系统恶性肿瘤,其发病率呈逐年上升趋势,其中大部分为乳头状癌<sup>[1]</sup>。许多实验报道使用免疫组织化学染色方法进行鉴别诊断,包括对多种抗体的联合运用,推荐 HBME-1 和 CK19 作为鉴别诊断抗体之一<sup>[2-4]</sup>。实际运用中发现有一定程度的假阳性和假阴性,现检测 HBME-1、CK19 和 CD117 在甲状腺乳头状癌、滤泡性腺瘤和桥本甲状腺炎组织学标本的表达,探讨 3 种抗体在甲状腺乳头状癌鉴别诊断中的临床价值。

## 1 资料与方法

**1.1 一般资料** 选择该科 2013 年 1 月至 2015 年 12 月甲状腺腺叶切除标本 85 例,术后标本经组织学诊断为甲状腺乳头状癌 55 例,包括 45 例经典型和 10 例滤泡型;甲状腺滤泡性腺瘤 15 例;桥本甲状腺炎 15 例。所有组织学切片均经 2 名高年资医师重复确认。诊断标准参照 WHO《内分泌器官肿瘤病理学与遗传学(2004 年版)》标准。

**1.2 方法** 肿瘤标本经 10% 中性福尔马林固定,石蜡包埋,4  $\mu$ m 切片。抗体 CD117 购自 Dako 公司,1:600 稀释;抗体 HBME-1 和 CK19 购自迈新公司,即用型。采用 Envision 2 步法免疫组织化学染色法,操作步骤严格按说明书进行。

**1.3 判定标准** HBME-1 阳性定位于肿瘤细胞质,为淡黄色至棕黄色胞浆或周边毛刷样着色;CK19 阳性呈细胞膜棕黄色线样着色;CD117 阳性定位于肿瘤细胞的细胞质和细胞膜,为棕黄色胞质细胞颗粒或包膜线样着色。选取有代表性的区域,按阳性细胞数占肿瘤细胞的比例分级,<5% 为阴性(-),5%~25% 为弱阳性(+),26%~50% 为中等阳性(++),>50% 为强阳性(+++)。

**1.4 统计学处理** 使用 SPSS16.0 统计软件进行数据分析,计数资料组间比较采用  $\chi^2$  检验, $P < 0.05$  为差异有统计学意义;诊断学一致性检验应用 Kappa 一致性检验,K 值越大,吻合度越高, $K \geq 0.7$  表示吻合度较强, $0.4 \leq K < 0.7$  表示吻合度一般, $K < 0.4$  表示吻合度较弱。

## 2 结果

**2.1** HBME-1 在 3 种组织标本的表达结果比较 45 例经典型甲状腺乳头状癌中 HBME-1 阴性 6 例,弱阳性 4 例,中等阳性 9 例,强阳性 26 例。滤泡型甲状腺乳头状癌中 HBME-1 阴性 1 例,弱阳性 2 例,中等阳性 2 例,强阳性 5 例。15 例滤泡性腺瘤,HBME-1 阴性 12 例,弱阳性 2 例,中等阳性 1 例,强阳性 0 例。15 例桥本甲状腺炎中 HBME-1 阴性 9 例,弱阳性 6 例,

中等阳性 0 例,强阳性 0 例。HBME-1 的阳性表达率在良性组与恶性组之间比较,差异有统计学意义( $\chi^2 = 28.825, P < 0.05$ ),一致性检验 Kappa=0.582。HBME-1 检测恶性组的敏感性为 87.3%,特异性为 70.0%。见图 1~4。

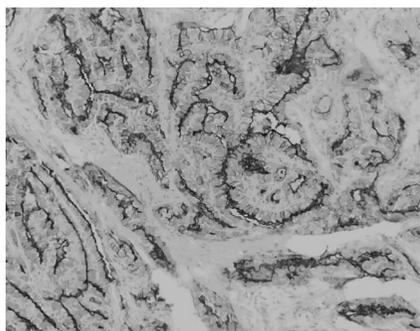


图 1 HBME-1 在经典型甲状腺乳头状癌的表达

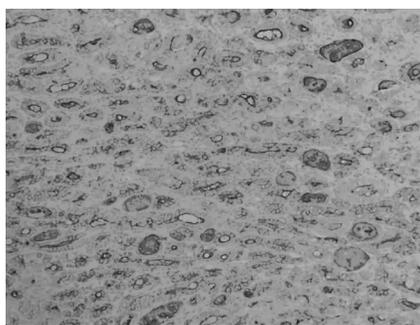


图 2 HBME-1 在滤泡型甲状腺乳头状癌的表达

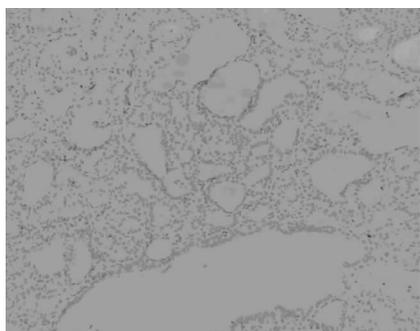


图 3 HBME-1 在甲状腺滤泡型腺瘤的表达

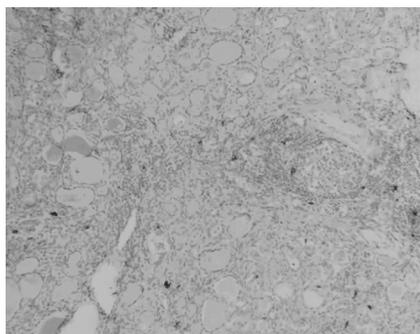


图 4 HBME-1 在桥本甲状腺炎的表达

例桥本甲状腺炎中 CK19 阴性 7 例,弱阳性 6 例,中等阳性 2 例,强阳性 0 例。CK19 的阳性表达率在良性组与恶性组之间比较,差异有统计学意义( $\chi^2 = 26.826, P < 0.05$ ),一致性检验 Kappa=0.551。CK19 检测恶性组的敏感性为 97.8%,特异性为 53.3%。见图 5~8。

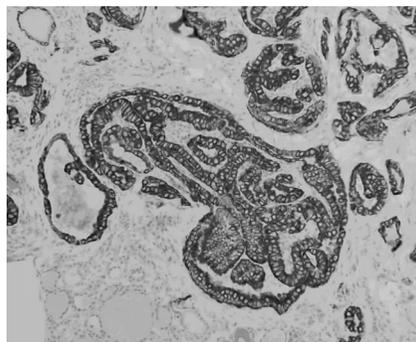


图 5 CK19 在经典型甲状腺乳头状癌的表达

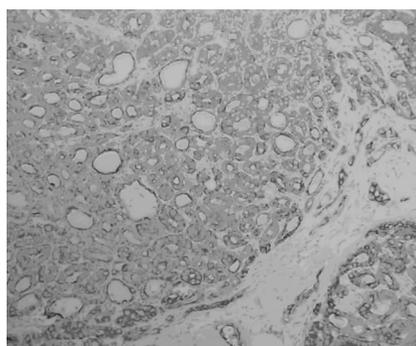


图 6 CK19 在滤泡型甲状腺乳头状癌的表达

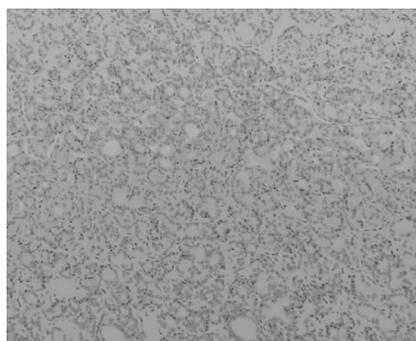


图 7 CK19 在甲状腺滤泡型腺瘤的表达

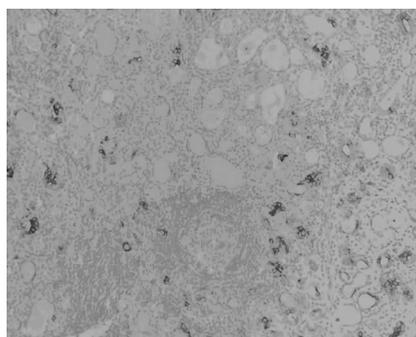


图 8 CK19 在桥本甲状腺炎的表达

**2.2 CK19 在 3 种组织标本的表达结果比较** 45 例经典型甲状腺乳头状癌中 CK19 阴性 1 例,弱阳性 3 例,中等阳性 6 例,强阳性 36 例。滤泡型甲状腺乳头状癌中 CK19 阴性 0 例,弱阳性 1 例,中等阳性 1 例,强阳性 8 例。15 例滤泡型腺瘤中 CK19 阴性 9 例,弱阳性 2 例,中等阳性 4 例,强阳性 0 例。15

**2.3 CD117 在 3 种组织标本的表达结果比较** 45 例经典型甲状腺乳头状癌中 CD117 阴性 42 例,弱阳性 3 例,中等阳性 0 例,强阳性 0 例。滤泡型甲状腺乳头状癌中 CD117 阴性 9 例,

弱阳性 1 例, 中等阳性 0 例, 强阳性 0 例。15 例滤泡型腺瘤中 CD117 阴性 1 例, 弱阳性 1 例, 中等阳性 5 例, 强阳性 8 例。15 例桥本甲状腺炎中 CD117 阴性 0 例, 弱阳性 3 例, 中等阳性 6 例, 强阳性 6 例。CD117 的阳性表达率在良性组与恶性组之间比较, 差异有统计学意义 ( $\chi^2 = 65.313, P < 0.05$ ), 一致性检验 Kappa = 0.874。CD117 检测良性组的敏感性为 96.7%, 特异性为 92.7%。见图 9~12。

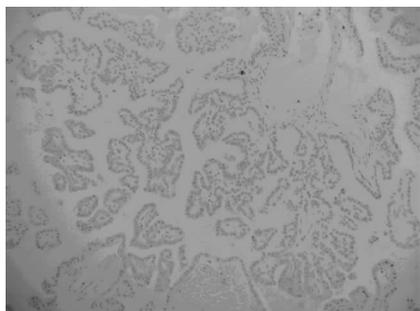


图 9 CD117 在经典型甲状腺乳头状癌的表达

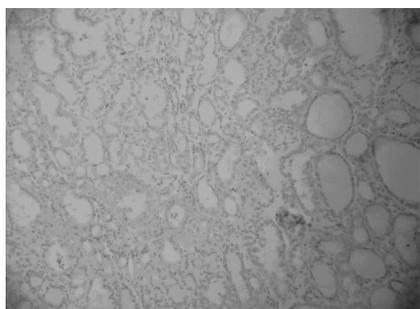


图 10 CD117 在滤泡型甲状腺乳头状癌的表达

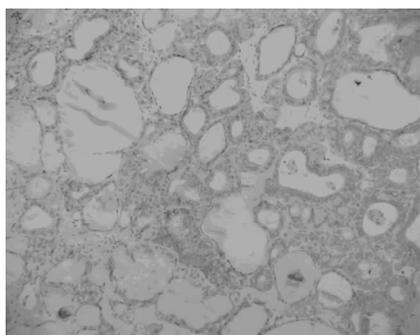


图 11 CD117 在甲状腺滤泡型腺瘤的表达

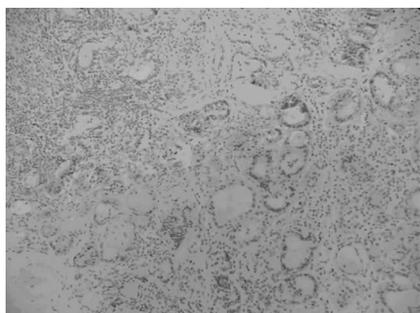


图 12 CD117 在桥本甲状腺炎的表达

### 3 讨 论

手术标本中甲状腺乳头状癌与桥本甲状腺炎合并存在, 桥本甲状腺炎患者易患甲状腺乳头状癌。多数学者认为桥本甲状腺炎引发的甲状腺滤泡上皮改变是乳头状癌的早期事件, 该

观点还缺乏有力的直接证据。随着超声技术和细针穿刺细胞学的不断进步及普遍应用, 越来越多的微小癌被检出, 其中大多数同样合并桥本甲状腺炎。甲状腺乳头状癌的组织学诊断标准无特异性和排他性, 实际运用中需要与多种良性疾病鉴别, 最常见的是与桥本甲状腺炎的不典型滤泡上皮细胞鉴别。当甲状腺微小癌直径小于 0.5 cm, 如无典型乳头状结构, 镜下表现为大量胶原组织散在分布的滤泡结构, 病理医师将面对良恶性鉴别的挑战<sup>[2]</sup>。

HBME-1 是间皮细胞表面微绒毛的一种抗原成分, 是一种酸性氨基多聚糖蛋白, 主要成分是透明质酸, 有研究报道在甲状腺乳头状癌中高表达<sup>[5-6]</sup>。本研究结果显示, HBME-1 在恶性组的表达率显著高于良性组, 且强阳性表达病例集中于恶性组, 一致性检验显示其诊断效能一般, 但具有较好的敏感性, 特异性不高, 主要原因是桥本甲状腺炎中会有弱阳性表达, 导致假阳性偏高。

CK19 在甲状腺乳头状癌高表达, 但在甲状腺良性病变中的表达也被学者关注<sup>[2]</sup>。本研究结果表明, CK19 在良恶性组之间的表达率比较, 差异有统计学意义 ( $P < 0.05$ ), 但一致性检验显示诊断效能一般, 敏感性及特异性分别为 97.8% 和 53.3%, 虽然敏感性高于 HBME-1, 但特异性显著低于 HBME-1, 两者都不适合单独用于甲状腺乳头状癌的鉴别诊断。

CD117 是由 c-kit 基因 (4q11~q21) 编码的 III 型跨膜酪氨酸激酶受体家族成员, 是白色斑点 (W) 位点的等位基因, 已知 W 位点在肥大细胞、生殖细胞、黑色素细胞的分化中起重要作用。随着研究的深入, 发现 CD117 表达于人体多种细胞中, 目前 CD117 广泛应用于胃肠道间质肿瘤、精原细胞瘤、嫌色性肾细胞癌、腺样囊性癌等多种肿瘤的诊断与鉴别诊断中<sup>[7]</sup>。本研究结果证实, CD117 在甲状腺乳头状癌的表达率较良性病变显著降低, 且阳性表达病例均未出现中等及强阳性表达, 其在良恶性组间的表达水平与 HBME-1 和 CK19 完全相反, 两者联合可以反向验证, 提高良恶性鉴别的准确性。即使单独参考 CD117 的表达, 其与良恶性组的诊断一致性 Kappa = 0.874, CD117 检测良性组的敏感性为 96.7%, 特异性为 92.7%, 提示其诊断价值优于 HBME-1 和 CK19。

综上所述, 甲状腺乳头状癌与良性病变鉴别诊断时, CD117 诊断效能优于 HBME-1 和 CK19, 且 CD117 与 HBME-1、CK19 阳性表达率均相反, 实际工作中可联合使用, 提高诊断的准确性。

### 参考文献

- [1] 罗胜兰, 俞敏, 龚巍巍. 甲状腺癌的流行现况及其危险因素[J]. 中国预防医学杂志, 2013, 29(4): 317-322.
- [2] 邓敏, 叶顾萍, 马建中, 等. 甲状腺乳头状癌中 CK19、Galectin-3、HBME-1 和 TPO 的表达及意义[J]. 临床与实验病理学杂志, 2011, 27(8): 843-846.
- [3] 林军, 应亚君, 瞿海江, 等. CK19、Galectin-3、HBME-1、p27 及 CyclinD1 在甲状腺乳头状癌中的表达及意义[J]. 中国癌症杂志, 2009, 19(6): 433-438.
- [4] 黄悦, 赵建华, 樊克武. HBME-1 和 CK19、Galectin-3 在甲状腺乳头状癌中表达及诊断价值[J]. 南京医科大学学报(自然科学版), 2007, 27(11): 1294-1297. (下转第 2830 页)

### 3 讨 论

乳腺癌发生时机体有免疫反应活性的 CD4<sup>+</sup>T 细胞减少, 而有免疫抑制功能的 CD8<sup>+</sup>T 细胞升高, 引起免疫功能失调, CD4<sup>+</sup>/CD8<sup>+</sup> 比值降低<sup>[9-10]</sup>。放疗过程中, 放射线在杀伤肿瘤细胞的同时, 也杀伤免疫细胞, 导致免疫功能进一步紊乱<sup>[11-12]</sup>。乳腺癌致使蛋白的糖基化和糖链结构发生异常改变, 使肿瘤标志物水平升高, 而放射治疗杀伤癌细胞时, 会抑制乳腺癌肿瘤细胞生长, 造成肿瘤标志物分泌异常减少<sup>[13]</sup>。

CD4<sup>+</sup>T 细胞是免疫应答的主要反应细胞, 其协调 B 淋巴细胞分化产生抗体, CD4<sup>+</sup>T 细胞含量变化可反映机体抗肿瘤免疫功能的变化; CD8<sup>+</sup>T 则抑制抗体的合成、分泌及 T 细胞增殖。CD4<sup>+</sup>T 和 CD8<sup>+</sup>T 动态稳定地维持机体的正常免疫应答。本研究 CD4<sup>+</sup>T 细胞百分含量超出正常参考范围的患者, 放疗后 CEA 和 CA15-3 水平下降, 与放疗前比较, 差异有统计学意义( $P < 0.01$ ); 而 CD4<sup>+</sup>T 细胞百分含量在正常参考范围的患者, 放疗后 CEA、AFP、CA125、CA15-3 水平下降, 与放疗前比较, 差异有统计学意义( $P < 0.01$  或  $P < 0.05$ )。提示晚期乳腺癌患者, CD4<sup>+</sup>T 百分含量正常组放疗前后 CEA、AFP、CA125、CA15-3 结果比较, 差异均有统计学意义( $P < 0.05$ ), 该组患者放疗效果更好。

CD4<sup>+</sup>T 百分含量在正常参考范围时, CEA、AFP、CA125、CA15-3 水平下降明显, 推测可能由于机体免疫功能较好时, 放疗时放射线抑制肿瘤细胞异常糖基化过程和抑制糖链结构异常改变的作用更明显, 由于糖链结构的复杂性, 放射线抑制作用的这种分子机制还有待于进一步研究。CD4<sup>+</sup>/CD8<sup>+</sup> 比值在正常生理状态下维持一种动态平衡, 患乳腺癌时细胞免疫功能异常, 导致 CD4<sup>+</sup>/CD8<sup>+</sup> 比值超出正常范围, 该失衡状态下进行放疗会引起细胞免疫的抗肿瘤作用进一步被减弱, 不利于放疗。

综上所述, 乳腺癌患者放射治疗时同时观察 T 细胞亚群和血清肿瘤标志物(CEA、AFP、CA125、CA15-3)变化, 尤其需密切监测 CD4<sup>+</sup>T 百分含量在放疗前后的变化, 给予患者提高免疫力的药物治疗。为达到更好的放射治疗效果, 应该在乳腺癌患者 CD4<sup>+</sup>T 百分含量稳定在正常参考范围时再进行放射治疗。

### 参考文献

[1] 中国女医师协会临床肿瘤学专业委员会. 中国进展期乳腺癌共识指南(CABC 2015)[J]. 癌症进展, 2015, 13(3): 223-245.

[2] 郭宏艳, 吕苗, 杨国嵘, 等. 乳腺增生及乳腺癌中 Claudin-1、平滑肌肌动蛋白、雌激素受体和 nm-23 的表达[J]. 兰

州大学学报(医学版), 2010, 36(1): 5-8.

[3] Lee JS, Park S, Park JM, et al. Elevated levels of serum tumor markers CA 15-3 and CEA are prognostic factors for diagnosis of metastatic breast cancers[J]. Breast Cancer Res Trea, 2013, 141(3): 477-484.

[4] Li CH, Kuo WH, Chang WC, et al. Activation of regulatory T cells instigates functional down-regulation of cytotoxic T lymphocytes in human breast cancer[J]. Immunol Res, 2011, 51(1): 71-79.

[5] Wang ZK, Yang B, Liu H, et al. Regulatory T cells increase in breast cancer and in stage IV breast cancer[J]. Cancer Immunol Immunother, 2012, 61(6): 911-916.

[6] Tsuchiya K, Kinoshita R, Shimizu S, et al. Dosimetric comparison between intensity-modulated radiotherapy and standard wedged tangential technique for whole-breast radiotherapy in Asian women with relatively small breast volumes[J]. Radiol Phys Technol, 2014, 7(1): 67-72.

[7] Sekiguchi K, Ogawa Y, Sanuki N, et al. The Japanese Breast Cancer Society clinical practice guideline for radiotherapy of breast cancer[J]. Breast Cancer, 2015, 22(1): 49-58.

[8] 朱江, 张晓微, 颜丽, 等. 乳腺癌患者放疗前后外周血 T 细胞亚群变化的研究[J]. 国际检验医学杂志, 2014, 35(11): 1482-1483.

[9] 曹林林, 刘颖男, 郑德明, 等. 乳腺癌患者手术前后 T 淋巴细胞亚群变化的实验研究[J]. 中国实验诊断学, 2013, 17(1): 113-114.

[10] 梁新强, 刘海洲, 利基林, 等. 乳腺癌患者外周血 T 淋巴细胞和 NK 细胞水平分析[J]. 广西医学, 2013, 35(2): 132-134.

[11] 吴大鹏, 贾宗岭, 蒋会娟, 等. 放射损伤对小鼠外周血 T 淋巴细胞亚群的影响[J]. 河南大学学报(医学版), 2011, 30(2): 108-109.

[12] 杜丽, 马琼, 崔玉芳, 等.  $\gamma$  射线对小鼠调节性 T 细胞功能及相关细胞因子的影响及其意义[J]. 中国科学(生命科学), 2011, 41(10): 951-957.

[13] 李炜, 吴士良. 基于糖链结构的乳腺癌研究[J]. 生命化学, 2010, 30(5): 695-698.

(收稿日期: 2016-04-16 修回日期: 2016-06-21)

(上接第 2827 页)

[5] Rahmani A, Dehghani MZ, Afshar NM, et al. HBME-1 immunostaining in reactive mesothelial versus metastatic adenocarcinoma cells in serous fluid[J]. Indian J Pathol Microbiol, 2011, 54(3): 460-463.

[6] Matos LL, Del Giglio AB, Matsubayashi CO, et al. Expression of CK-19, galectin-3, and HBME-1 in the differ-

entiation of thyroid lesions: systematic review and DIAGNOSTIC meta-analysis[J]. Journal of Clinical Oncology, 2012, 30(15): 97-101.

[7] 侯英勇, 朱雄增. CD117 在胃肠道间质瘤和其他肿瘤中的表达[J]. 中华病理学杂志, 2006, 35(12): 747-749.

(收稿日期: 2016-03-22 修回日期: 2016-06-06)