

BRAF V600E、p53、CD56、CK19、Galectin-3、TPO在247例甲状腺乳头状癌的表达与诊断价值

胡诗梦, 王敏*

湖南师范大学附属第一医院内分泌科, 湖南 长沙

收稿日期: 2022年7月3日; 录用日期: 2022年8月1日; 发布日期: 2022年8月8日

摘要

目的: 探讨甲状腺乳头状癌(papillary thyroid carcinoma, PTC)的BRAF V600E、p53、CD56、CK19、Galectin-3、TPO的表达及诊断价值。方法: 选取2019年12月至2021年12月在我院行手术治疗的PTC患者共247例为研究对象, 收集其BRAF V600E、p53、CD56、CK19、Galectin-3、TPO表达情况, 做出对比分析。结果: 在247例PTC中, BRAF V600E、p53异常突变、CD56、CK19、Galectin-3、TPO的阳性率分别为95.95%、47.37%、22.27%、98.38%、99.19%、28.74%。结论: BRAF V600E、p53、CD56、CK19、Galectin-3、TPO检测对甲状腺乳头状癌的诊断意义重大。

关键词

甲状腺乳头状癌, BRAF V600E, p53, CD56, CK19, Galectin-3, TPO, 诊断价值

Expression of BRAF V600E, p53, CD56, CK19, Galectin-3, TPO in 247 Cases of Papillary Thyroid Carcinoma and Its Diagnostic Value

Shimeng Hu, Min Wang*

Department of Endocrinology, The First Affiliated Hospital of Hunan Normal University, Changsha Hunan

Received: Jul. 3rd, 2022; accepted: Aug. 1st, 2022; published: Aug. 8th, 2022

*通讯作者 E-mail: wm4899@qq.com

文章引用: 胡诗梦, 王敏. BRAF V600E、p53、CD56、CK19、Galectin-3、TPO 在 247 例甲状腺乳头状癌的表达与诊断价值[J]. 临床医学进展, 2022, 12(8): 7233-7237. DOI: 10.12677/acm.2022.1281044

Abstract

Objective: To investigate the expression and diagnostic value of BRAF V600E, p53, CD56, CK19, Galectin-3 and TPO in papillary thyroid carcinoma. **Methods:** A total of 247 patients with papillary thyroid carcinoma who underwent surgery in our hospital from December 2019 to December 2021 were selected as the research objects. The expression of BRAF V600E, p53, CD56, CK19, Galectin-3 and TPO were collected and compared to draw a conclusion. **Results:** In 247 cases of PTC, the positive rates of BRAF V600E, p53, CD56, CK19, Galectin-3 and TPO were 95.95%, 47.37%, 22.27%, 98.38%, 99.19% and 28.74% respectively. **Conclusion:** The detection of BRAF V600E, p53, CD56, CK19, Galectin-3 and TPO is of great significance in the diagnosis of papillary thyroid carcinoma.

Keywords

Papillary Thyroid Carcinoma, BRAF V600E, p53, CD56, CK19, Galectin-3, TPO, Diagnostic Value

Copyright © 2022 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 引言

甲状腺癌(thyroid carcinoma)是内分泌系统中常见的恶性肿瘤[1], 近年来平均发病率与新发病例数不断增加[2] [3]。甲状腺癌又分为 PTC、甲状腺滤泡状癌(follicular thyroid carcinoma)、甲状腺髓样癌(medullary thyroid carcinoma)、未分化癌(undifferentiated carcinoma), 而 PTC 是临床中甲状腺癌最常见的类型[4]。细针穿刺活检(fine-needle aspiration biopsy, FNAB)是临床上公认的分良恶性甲状腺结节敏感度和特异度最高的方法, 但仍有 20%~30%的结节通过 FNAB 无区分良恶性, 其恶性风险在 10%~75%之间[5]。近年来, 随着免疫组化检测技术的进步, 甲状腺癌的诊断水平得到了显著的进展。BRAF V600E 突变是 PTC 中最常见的基因突变[6]。P53 是一种抑癌基因, 有研究表明甲状腺恶性结节患者 P53 的突变率明显高于甲状腺良性结节患者[7]。此外, 多项研究针对 CD56、CK19、Galectin-3、TPO 均达成共识, 其均可用于 PTC 的诊断[8] [9] [10]。故本研究选取 BRAF V600E、p53、CD56、CK19、Galectin-3、TPO 来分析其在 PTC 中的表达与诊断价值。

2. 资料与方法

2.1. 一般资料

选取 2019 年 12 月至 2021 年 12 月在我院行手术治疗的 PTC 患者为研究对象。纳入标准: ① 均在我院行手术治疗且术后病理确诊为 PTC; ② 入院前尚未接受任何相关抗肿瘤治疗; ③ 病史资料齐全者。排除标准: ① 有颈部放射史者; ② 合并心、肾、肝功能严重损伤或其他恶性肿瘤; ③ 交流沟通能力障碍或伴有精神疾病者。本研究共纳入 PTC 患者共 247 例, 其中男性 64 例, 女性 183 例, 年龄 13~71 岁, 平均年龄 41.3 岁。

2.2. 检测方法及试剂

① 选取 HE 切片, 连续切 4 μm 成片, 封存在 EP 管中, 二甲苯处理, 蛋白酶 K 完全消化, 按照 DNA

提取试剂盒说明书提取石蜡组织标本 DNA, 应用 BRAF 基因突变检测试剂盒进行测序, 通过电脑软件分析测序结果。② 采用免疫组化 SP (streptavidin-peroxidase)法检测 p53、CD56、CK19、Galectin-3 及 TPO 的表达情况, 标本均经 10%福尔马林固定, 石蜡包埋, 连续切片(3 μm)及常规的 HE 染色, 采用相关抗体进行染色, 严格依照说明书操作。p53、CD56、CK19、Galectin-3 和 TPO 抗体均为鼠抗人抗体, 购自福州迈新生物技术开发有限公司。

2.3. 结果判定

BRAF 基因由电脑软件分析测序结果。肿瘤细胞 P53 阳性为突变型, 阴性或弱阳性为野生型。CD56 以细胞膜出现棕黄色颗粒为阳性, CK19 和 TPO 染色以细胞浆出现棕黄色颗粒为阳性, Galectin-3 以细胞浆或细胞核出现棕黄色颗粒为阳性, 均以阳性细胞数 > 10%为阳性。

2.4. 统计方法

所有数据整理后采用 SPSS22.0 统计软件进行分析, 计数资料采用卡方检验, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

3. 结果

3.1. PTC 病理表现

① 癌组织大部分呈乳头状结构, 乳头细长分支常在 III 级以上; ② 癌细胞核玻璃样变常见; ③ 钙化灶、砂粒体常见; ④ 间质硬化、浸润性生长。

3.2. 免疫组化结果

PTC 共 247 例, BRAF V600E 为 95.95%阳性(237/247), p53 异常突变型为 47.37% (117/247), CD56 为 22.27%阳性(55/247), CK19 为 98.38%阳性(243/247), Galectin-3 为 99.19%阳性(245/247), TPO 为 28.74%阳性(71/247)。

3.3. P53 突变与淋巴结转移

p53 异常突变型为 117 例, 其中有淋巴结转移为 75 例, 无淋巴结转移为 42 例, 130 例野生型中有淋巴结转移共 61 例, 无淋巴结转移共 69 例, 其差异有统计学意义($P < 0.05$)。见表 1。

Table 1. Relationship between P53 and lymph node metastasis
表 1. P53 与淋巴结转移的关系

P53	淋巴结转移		合计
	有	无	
突变型	75	42	117
野生型	61	69	130
χ^2	-	-	7.42
P	-	-	0.007

4. 讨论

BRAF 是一种丝氨酸/色氨酸激酶, 参与细胞内丝裂原活化蛋白激酶(MAPK)通路, 其编码基因位于染色体 7q24, 当 BRAF 基因第 1799 位碱基由 T 变成 A, 则缬氨酸将会取代本来编码的谷氨酸, 引起 BRAF

激酶的持续性激活和 MAPK 通路的活化, 使甲状腺细胞不断增殖而产生肿瘤[11] [12]。PTC 存在许多基因突变, BRAF V600E 突变约占 60%~80% [13]。而我国 BRAF V600E 突变率可高达 80%以上[14], 这与本研究中 BRAF V600E 阳性率为 95.95%相一致。

肿瘤蛋白 P53 基因定位于 17 号染色体短臂, 研究表明此基因突变与至少 50%的恶性肿瘤有关, 常提示甲状腺癌预后不良[15]。本研究中, p53 异常突变型为 117 例, 其中淋巴结转移共 75 例, 而 130 例野生型中淋巴结转移共 61 例, 差异有统计学意义($P < 0.05$), 提示 p53 异常突变型与甲状腺恶性肿瘤的淋巴结相关。无独有偶, PERDAS E 等人发现, 在甲状腺癌患者中, 伴淋巴结转移的患者 P53 突变型比率明显高于不伴淋巴结转移的患者[7]。

CD56 是一种细胞表面唾液酸糖蛋白, 在本研究中, CD56 只有 22.27%阳性, 与 Ceyran A. B 等人的研究结果 CD56 在 PTC 中无表达或呈灶性弱表达[16]相一致。CK19 是一种角蛋白, 在 PTC 中主要显示弥漫性强阳性, 在其他的甲状腺乳头状增生中一般无表达, 即使表达绝大多数呈弱阳性[17]。在本研究的 247 例 PTC 中, CK19 阳性率为 98.38%, 243 例表达阳性, 仅仅只有 4 例表达阴性, 由此可以看出 CK19 在甲状腺乳头状增生与 PTC 的鉴别中发挥重要作用。Galectin-3 是半乳糖结合蛋白, 其与特异性配体结合, 可以调控甲状腺细胞的增殖、浸润、转移、凋亡, 经过多项研究, 都表明 Galectin-3 在甲状腺癌中的阳性率显著高于甲状腺良性病变[18] [19], 此结论与本研究一致。而 TPO 在甲状腺滤泡细胞(Thyroid Follicular Cell)中合成, 是甲状腺激素(Thyroid Hormone)合成的关键酶, 在甲状腺癌中呈低表达或无表达[20], 本研究中 TPO 阳性率仅为 28.74%, 说明当 TPO 为阴性时提示甲状腺恶性肿瘤可能。

因此, BRAF V600E、p53、CD56、CK19、Galectin-3、TPO 对 PTC 的诊断有重要价值, 当 FNA 无法确定甲状腺结节的良恶性时, 联合应用免疫组化对 PTC 的诊断有一定意义。

参考文献

- [1] Silva, S.N. (2021) Special Issue: Genetic Perspectives in Thyroid Cancer. *Genes (Basel)*, **12**, 126. <https://doi.org/10.3390/genes12020126>
- [2] Du, L., Li, R., Ge, M., et al. (2019) Incidence and Mortality of Thyroid Cancer in China, 2008-2012. *Chinese Journal of Cancer Research*, **31**, 144-151. <https://doi.org/10.21147/j.issn.1000-9604.2019.01.09>
- [3] Du, L., Zhao, Z., Zheng, R., et al. (2020) Epidemiology of Thyroid Cancer: Incidence and Mortality in China, 2015. *Frontiers in Oncology*, **10**, Article No. 1702. <https://doi.org/10.3389/fonc.2020.01702>
- [4] 卢平, 胡婕, 程双华, 等. 甲状腺乳头状癌患者 TPO 与 CD56 表达的诊断价值[J]. 诊断病理学杂志, 2020, 27(3): 172-175.
- [5] Cibas, E.S. and Ali, S.Z. (2017) The 2017 Bethesda System for Reporting Thyroid Cytopathology. *Thyroid*, **27**, 1341-1346. <https://doi.org/10.1089/thy.2017.0500>
- [6] Kimura, E.T., Nikiforova, M.N., Zhu, Z., et al. (2003) High Prevalence of BRAF Mutations in Thyroid Cancer: Genetic Evidence for Constitutive Activation of the RET/PTC-RAS-BRAF Signaling Pathway in Papillary Thyroid Carcinoma. *Cancer Research*, **63**, 1454-1457.
- [7] Perdas, E., Stawski, R., Nowak, D., et al. (2018) Potential of Liquid Biopsy in Papillary Thyroid Carcinoma in Context of miRNA, BRAF and p53 Mutation. *Current Drug Targets*, **19**, 1721-1729. <https://doi.org/10.2174/1389450119666180226124349>
- [8] 侯卫华, 李从洋, 孟祥超, 刘艳锋, 于兵兵, 张萌, 王建业, 段尚林, 胡学信. 免疫组化蛋白标志物在甲状腺乳头状癌组织中的表达[J]. 肿瘤基础与临床, 2018, 31(3): 192-195.
- [9] Huang, L., Wang, X., Huang, X., et al. (2018) Diagnostic Significance of CK19, Galectin-3, CD56, TPO and Ki67 Expression and BRAF Mutation in Papillary Thyroid Carcinoma. *Oncology Letters*, **5**, 4269-4277. <https://doi.org/10.3892/ol.2018.7873>
- [10] Tastekin, E., Keskin, E., Can, N., et al. (2019) CD56, CD57, HBME1, CK19, Galectin-3 and p63 Immunohistochemical Stains in Differentiating Diagnosis of Thyroid Benign/Malign Lesions and NIFTP. *Polish Journal of Pathology*, **70**, 286-294. <https://doi.org/10.5114/pjp.2019.93131>
- [11] 王力群, 郑曦, 吴钦穗, 等. BRAF 基因在甲状腺癌细针穿刺标本中的表达研究[J]. 中国医药指南, 2018, 16(19):

164-165.

- [12] Basolo, F., Torregrossa, L., Giannini, R., *et al.* (2010) Correlation between the BRAF V600E Mutation and Tumor Invasiveness in Papillary Thyroid Carcinomas Smaller than 20 Millimeters: Analysis of 1060 Cases. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, **95**, 4197-4205. <https://doi.org/10.1210/jc.2010-0337>
- [13] Kim, S.K., Woo, J.W., Lee, J.H., *et al.* (2016) Chronic Lymphocytic Thyroiditis and BRAF V600E in Papillary Thyroid Carcinoma. *Endocrine-Related Cancer*, **23**, 27-34. <https://doi.org/10.1530/ERC-15-0408>
- [14] Yan, C., Huang, M., Li, X., *et al.* (2019) Relationship between BRAF V600E and Clinical Features in Papillary Thyroid Carcinoma. *Endocrine Connections*, **8**, 988-996. <https://doi.org/10.1530/EC-19-0246>
- [15] 赵慧敏. 甲状腺癌分子诊断现状研究[J]. 检验医学与临床, 2020, 17(8): 1135-1138.
- [16] Ceyran, A.B., Senol, S., Simsek, B.Ç., *et al.* (2015) 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. *International Journal of Clinical and Experimental Pathology*, **8**, 3670-3680.
- [17] 冯耀霞, 张岚, 李群锋, 等. 恶性潜能未定的高分化甲状腺肿瘤中 CK19、Galectin-3、HBME-1 和 TPO 的表达及意义[J]. 实用肿瘤杂志, 2017, 32(4): 362-366.
- [18] 许军, 丁旭贝, 肖光雄. 甲状腺微小乳头状癌组织中 CK19、TPO、Galectin-3 和 Survivin 蛋白表达水平及诊断价值[J]. 解放军医药杂志, 2017, 29(6): 48-50.
- [19] Liu, Z., Li, X., Shi, L., *et al.* (2014) Cytokeratin 19, Thyroperoxidase, HBME-1 and Galectin-3 in Evaluation of Aggressive Behavior of Papillary Thyroid Carcinoma. *International Journal of Clinical and Experimental Medicine*, **7**, 2304-2308.
- [20] 周荣璟, 丁金旺, 赵海菲, 等. 甲状腺良恶性病变中 HCK、HBME-1 及 TPO 的表达及临床价值[J]. 浙江医学, 2017, 39(22): 1972-1975.