

# CK-19、CD-56在甲状腺乳头状癌和癌旁组织中的表达的研究进展

文 昊<sup>1</sup>, 耿中利<sup>2\*</sup>

<sup>1</sup>新疆医科大学第四临床医学院, 新疆 乌鲁木齐

<sup>2</sup>新疆维吾尔自治区中医医院普外二科, 新疆 乌鲁木齐

收稿日期: 2023年11月25日; 录用日期: 2023年12月19日; 发布日期: 2023年12月26日

## 摘 要

甲状腺癌(Thyroid Carcinoma, TC)来源于甲状腺上皮细胞, 以甲状腺乳头状癌(Papillary Thyroid Carcinoma, PTC)最为常见, 是内分泌系统和头颈部肿瘤中最常见的恶性肿瘤, 多发于女性。细胞角蛋白19 (Cytokeratin-19, CK-19)定位于细胞质属中间丝蛋白家族, 当细胞癌变时CK-19含量升高并被释放出来, 使组织液、血液中的浓度升高。白细胞分化抗原56 (Cluster of Differentiation-56, CD-56)是一组相关的细胞表面糖蛋白, 在甲状腺乳头状癌中基本上都呈阴性。研究发现, 病理学能够鉴别诊断大部分PTC, 但是在少数情况下, 病理诊断并不明朗, 往往需要借助免疫组化染色的手段来辅助病理诊断。CK-19、CD-56的联合应用有助于提高PTC的诊断。

## 关键词

甲状腺乳头状癌, 细胞角蛋白19, 白细胞分化抗原56, 免疫组化

# Research Progress on the Expression of CK-19 and CD-56 in Papillary Thyroid Carcinoma and Para-Carcinoma Tissues

Hao Wen<sup>1</sup>, Zhongli Geng<sup>2\*</sup>

<sup>1</sup>The Fourth Clinical College of Xinjiang Medical University, Urumqi Xinjiang

<sup>2</sup>Department of Second General Surgery, Traditional Chinese Medicine Hospital of Xinjiang Uygur Autonomous Region, Urumqi Xinjiang

Received: Nov. 25<sup>th</sup>, 2023; accepted: Dec. 19<sup>th</sup>, 2023; published: Dec. 26<sup>th</sup>, 2023

\*通讯作者。

文章引用: 文昊, 耿中利. CK19、CD56 在甲状腺乳头状癌和癌旁组织中的表达的研究进展[J]. 临床医学进展, 2023, 13(12): 19710-19715. DOI: 10.12677/acm.2023.13122774

## Abstract

Thyroid carcinoma (TC) originates from thyroid epithelial cells, with papillary thyroid carcinoma (PTC) being the most common malignant tumor in the endocrine system and head and neck tumors, often occurring in women. Cytokeratin-19 (CK-19) is located in the intermediate filament protein family of the cytoplasm. When cells undergo cancerous transformation, the content of CK-19 increases and is released, causing an increase in concentration in tissue fluid and blood. Cluster of Differentiation Antigen-56 (CD-56) is a group of related cell surface glycoproteins that are generally negative in papillary thyroid cancer. Research has found that pathology can differentiate and diagnose most PTCs, but in a few cases, the pathological diagnosis is not clear and often requires the use of immunohistochemical staining to assist in pathological diagnosis. The combined application of CK-19 and CD-56 can help improve the diagnosis of PTC.

## Keywords

Papillary Thyroid Carcinoma, Cytokeratin-19, Cluster of Differentiation Antigen-56, Immunohistochemistry

Copyright © 2023 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. 甲状腺乳头癌

甲状腺位于颈前正中,气管两侧,分左右两叶,为人体重要的内分泌腺之一。甲状腺癌(Thyroid Carcinoma, TC)是内分泌系统和头颈部肿瘤中最常见的恶性肿瘤,来源于甲状腺上皮细胞,多发于女性。甲状腺癌细胞常生长缓慢,可在甲状腺内局限性生长数年,病灶可经腺内淋巴管自原发部位扩散至局部淋巴结或其他部位,故容易忽视,患者常在体检或者颈部甲状腺彩超检查时发现结节或者颈部淋巴结异常而就医。病理类型中分化型甲状腺癌(DTC)占甲状腺癌总数的95%,其中主要包括甲状腺乳头状癌(PTC)、甲状腺滤泡癌(FTC)和嗜酸细胞癌(HCC),在我国PTC是甲状腺癌中最常见的类型,约占85%,也是恶性程度低、预后较好的甲状腺癌[1]。然而,25%的PTC容易通过淋巴管传播,导致复发、转移、甚至死亡,20%的PTC患者在治疗后复发并需要再次手术[2] [3]。大部分PTC通常表现出毛玻璃样核、核沟、核内假包涵体和对周边组织的侵犯等组织学特点,并呈现明显的炎症表现[3]。临床上用于诊断的辅助检查包括超声、影像学检查、细针穿刺活检,其中细针穿刺活检是早期诊断甲状腺癌的有效方法。

近20年来,我国和世界大多数地区PTC发病率呈持续上升趋势[4] [5],2020年全球新发甲状腺癌患者约为58万人,发病率在所有癌症中排第11位,预计2030年前后甲状腺癌将成为发病率位列第四的常见癌[6]。新疆地区位于内陆西北方缺碘地区,属于甲状腺疾病流行区,甲状腺疾病历来是全疆高发的疾病之一,既往由于我区远离海洋,食物中碘缺乏,近年来随着生活水平的提高,食物多样化和加碘食盐的普及,甲状腺的疾病谱在我区、我市已有所改变,从我院近几年的就诊患者显示看,甲状腺疾病住院病人(首次住院)从2010年1170人上升至2016年1424人,恶性从370人上升至676人,增长了82.7%。近年来年均收治甲状腺癌患者超过1000余例,可以看出甲状腺癌发病率呈逐年上升趋势。家族史也是甲状腺癌的危险因素,约5%患者有相同类型的甲状腺癌家族史,家族性甲状腺癌比散在发生的甲状腺癌预

后差[4]。PTC 临床主要表现为颈部甲状腺区域出现质硬无疼痛感肿块, 肿块生长较缓慢, 可伴有淋巴结肿大, 严重者出现声音嘶哑、咯血、呼吸不畅及吞咽困难等转移症状。治疗常以针刺活检明确结节性质后采取手术治疗, 术后辅以甲状腺激素替代治疗。同时, 一般情况下, 病理学家可以仅使用组织病理学标准区分大多数甲状腺肿瘤中的良性和恶性病变, 从而确保甲状腺肿瘤的准确诊断和分类。例如, 在 PTC 的诊断中, 病理学家通常很容易诊断显示乳头状癌特征性核细节的病例。然而, 对于某些具有滤泡性生长模式的病例即使是经验丰富的内分泌病理学家也可能会有诊断上的疑惑。正确的病理诊断是最大限度地减少情感压力、过度治疗和甲状腺癌诊断带来的相关经济成本的必要条件。因此, 进一步了解 PTC 发展的分子特征, 对识别有用的早期诊断生物标志物以及靶向治疗的潜在靶点, 具有非常重要的价值。

## 2. CK-19 及 CD-56

### 2.1. CK-19 的表达

细胞角蛋白(Cytokeratin-19, CK-19)主要存在于正常上皮和各种上皮来源的肿瘤中, 是哺乳类动物细胞 5 种支架成分之一, 定位于细胞质属中间丝蛋白家族, 是最常见的酸性角蛋白, 正常时含量极微小, 在上皮细胞及肿瘤细胞中会有表达, 当细胞癌变时 CK-19 含量升高并被释放出来, 使组织液、血液中的浓度升高[7] [8] [9]。近年来某些病理学家将其用于甲状腺乳头状癌的病理诊断, 发现 CK-19 在 PTC 中阳性率较高, 而在其他良性甲状腺病变如结节性甲状腺肿、乳头状增生、腺瘤中表达率很低[9] [10]。

### 2.2. CD-56 的表达

白细胞分化抗原 56 (Cluster of Differentiation-56, CD-56)是一组相关的细胞表面糖蛋白, 又名神经细胞黏附分子, 在胚胎发育以及神经细胞的相互联系中发挥重要作用。CD-56 常可见于大多数神经外胚层来源的细胞、组织和肿瘤中, 所以又叫神经细胞粘附分子(N-CAM)。CD-56 主要用于对 NK 细胞的识别, 还有神经细胞的肿瘤中, 比如神经母细胞瘤、星形细胞瘤、髓母细胞瘤、视网膜母细胞瘤等肿瘤的诊断和研究。近年来有研究发现, CD-56 在甲状腺乳头状癌中基本上都呈阴性, 那么它在甲状腺乳头状增生中常有表达, 这样可能有助于甲状腺乳头状癌的诊断[10] [11]。

### 2.3. CK-19 及 CD-56 在 PTC 中的表达

研究表明, CK-19 主要表达于扁平鳞状上皮基底细胞中[12]。另外研究表明[13] CK-19 具有严格的组织分布, 特异表达于上皮来源的尤其是单层上皮和间皮来源的恶性肿瘤组织中, 是上皮来源肿瘤的标记物之一。在甲状腺正常滤泡上皮组织中, 通常不表达 CK-19 [14] [15]。另有一些报道指出在正常甲状腺组织中 CK-19 表达存在焦点染色模式, 尤其是在炎性组织中[16]。因此在以前的研究中, 使用 CK-19 表达作为 PTC 的诊断标志物产生了有争议的结果[17]。同样针对于 CK-19 蛋白, 王新杰等研究发现, 其主要存在于各种单层上皮细胞中, 包括各种腺上皮细胞及各种上皮来源的肿瘤细胞中, 在单层上皮细胞和间细胞、成人皮肤、肝细胞和角膜细胞中呈现阴性表达, 而在子宫上皮、羊膜上皮细胞和间质细胞中呈现阳性表达, 王士娜等研究发现 CK-19 可用于腺癌的诊断, 对于甲状腺乳头状癌与滤泡状癌、滤泡性腺瘤及良性增生性滤泡的鉴别具有重要价值[18] [19] [20]。Handra-Luca 等[21]对甲状腺结节患者病变标本进行免疫组织化学检测发现, CK-19 在细胞质弥漫性表达是诊断 PTC 的重要标准之一。虽然 CK-19 单独用于诊断 PTC 的灵敏度较高, 但特异性较低[22] [23]。CK-19 不仅参与了肿瘤的发生、发展过程, 而且与肿瘤的转移密切相关, 并且较低的 CK-19 表达提示其可能作为 PTC 预后不良的标志物。另有研究指出, CK19 在 PTC 中阳性表达率较高, 而在甲状腺良性病变中报道阳性率高低不一, 该研究显示, CK19 在甲状腺良性病变的表达低于在 PTC 中的表达, 其对 PTC 的诊断灵敏度较高, 但特异性相对较低, 这使得

CK19 对 PTC 的诊断受到一定影响, 高表达且中等以上强阳性预示着 PTC [24] [25] [26]。与此同时沈雷等认为, 多种细胞角蛋白可用于区分良、恶性甲状腺病变, 其中 CK-19 低分子量角蛋白, 因其在正常甲状腺滤泡局灶性表达, 在 PTC 中呈弥漫强阳性表达, 可用于 PTC 的辅助诊断, 但由于其特异性不强, 为提高其诊断的敏感性及特异性需联合其他标志物一起应用[27]。与此同时国外亦有报道称同沈雷观点一致, 认为 CK-19 可以帮助诊断甲状腺乳头状癌, 但是必须考虑肿瘤中标志物的强度和分布, CK-19 强烈的免疫反应性, 加上缺少 PTC 的标准, 应警惕恶性肿瘤的可能性, 建议将标记物与其他标记物组合使用[28]。另有研究认为 CK-19 在乳头状癌中高表达, 但在良性滤泡结节中不表达, 这对诊断有用, 提示 CK-19 表达在甲状腺癌的诊断中具有重要价值[29]。同时近来研究发现 CD-56 失表达有助于甲状腺乳头状癌的诊断[10] [11]。CD-56 染色阳性定位于细胞膜, 与 CK-19 标记物不同的是, CD-56 很少在甲状腺乳头状癌中表达, 甚至有文献报道表达率为 0 [30]。董丽儒[31]的研究证实说明了 CD-56 在甲状腺乳头状癌与良性病变中有重要的意义, CD-56 在癌旁组织中一般呈弱阳性, 在吴光峰[32]等报道在所有甲状腺肿和腺瘤中均有 CD-56 阳性表达, 而在甲状腺癌中仅有 1 例表达, 这对良、恶性鉴别帮助很大。根据李学文[33]的研究, CK-19 可在多种上皮中存在表达, 当细胞发生癌变后, 其结构不会发生明显的改变, 但在细胞表面的表达会大大增加, 而 CD-56 在甲状腺癌旁良性组织中持续阳性表达; 根据国外学者 H.G.AHMED [34] 研究指出 CK-19 弥漫性免疫表达是甲状腺乳头状癌的特征, 但其特异性较低, 对于甲状腺癌的诊断不够准确; 与 CK-19 相比 CD-56 是甲状腺乳头状癌的阴性标记物, 而不是阳性标记物, 因此, CD-56 是比 CK-19 更特异、更敏感的标记物; 与此同时根据 Azza [35]研究得出 CK-19 的表达和 CD-56 的缺失对 PTC 与其他病变的鉴别诊断敏感性为 97.1%, 准确性为 91.2%; 因此联合检测 CK-19 及 CD-56 可以提高甲状腺乳头状癌的诊断效能。

### 3. 总结

随着人民生活水平的提高以及对健康意识的加强, 越来越多人关注到甲状腺癌的疾病诊断。目前临床上面对 PTC 诊断显微镜下病理结果提示 PTC 组织呈现典型的细胞核毛玻璃样改变伴随核重叠、核内假包涵体等改变, 但这些病理改变也见于结节性甲状腺肿、甲状腺滤泡性腺瘤等良性病变。病理学能够鉴别诊断大部分 PTC, 但是, 存在的病理诊断并不明朗, 往往需要借助免疫组化染色的手段来辅助病理诊断。由此可以得出 CK-19、CD-56 两者在甲状腺乳头状癌的癌变区域及癌旁良性组织的表达几乎呈相反表达, 即 CK-19 在甲状腺癌组织中呈强性表达, 在癌旁正常组织中几乎不或少量表达, 而 CD-56 在甲状腺癌组织中弱表达, 在癌旁组织中呈强表达。这二者相反的表达可在甲状腺癌术后病理的免疫组化中起到关键作用。因此将 PTC 及癌旁组织中 CK-19、CD-56 的表达情况进行比较, 可以提高临床中 PTC 的诊断效能。

### 参考文献

- [1] Lopes, N.M.D., Lens, H.H.M., da Silva Brito, W.A., Bianchi, J.K., Marinello, P.C., Cecchini, R., Armani, A. and Cecchini, A.L. (2022) Role of Papillary Thyroid Carcinoma Patients with Hashimoto Thyroiditis: Evaluation of Oxidative Stress and Inflammatory Markers. *Clinical & Translational Oncology*, **24**, 2366-2378. <https://doi.org/10.1007/s12094-022-02891-y>
- [2] 尹经霞, 崔龙, 蒲丹岚, 等. 2023 年《甲状腺结节和分化型甲状腺癌诊治指南(第二版)》解读[J]. 现代医药卫生, 2023, 39(8): 1261-1266.
- [3] Kitahara, C.M. and Schneider, A.B. (2022) Epidemiology of Thyroid Cancer. *Cancer Epidemiology, Biomarkers & Prevention*, **31**, 1284-1297. <https://doi.org/10.1158/1055-9965.EPI-21-1440>
- [4] 董芬, 张彪, 单广良. 中国甲状腺癌的流行现状和影响因素[J]. 中国癌症杂志, 2016, 26(1): 47-52.
- [5] 孙嘉伟, 许晓君, 蔡秋茂, 等. 中国甲状腺癌发病趋势分析[J]. 中国肿瘤, 2013, 22(9): 690-693.
- [6] Sung, H., et al. (2021) Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. *CA: A Cancer Journal for Clinicians*, **71**, 209-249. <https://doi.org/10.3322/caac.21660>

- [7] Elsheikh, T.M., Asa, S.L., Chan, J.K., DeLellis, R.A., HefFess, C.S., LiVolsi, V.A. and Wenig, B.M. (2008) Interobserver and Intraobserver Variation among Experts in the Diagnosis of Thyroid Follicular Lesions with Borderline Nuclear Features of Papillary Carcinoma. *American Journal of Clinical Pathology*, **130**, 736-744. <https://doi.org/10.1309/AJCPKP2QUVN4RCCP>
- [8] 徐其银, 程若川. Galectin-3、Cytokeratin-19 与桥本甲状腺炎[J]. 中国当代医药, 2010, 17(6): 18-19.
- [9] Caviglia, G.P., Ciruolo, M., Olivero, A., Carucci, P., Rolle, E., Rosso, C., Abate, M.L., Riso, A., Ribaldone, D.G., Tandoi, F., Saracco, G.M., Bugianesi, E. and Gaia, S. (2020) Prognostic Role of Serum Cytokeratin-19 Fragment (CYFRA 21-1) in Patients with Hepatocellular Carcinoma. *Cancers*, **12**, Article 2776. <https://doi.org/10.3390/cancers12102776>
- [10] 左敏, 欧慧婷, 李剑, 等. 甲状腺乳头状癌与良性乳头状增生中 p16、CD56 蛋白表达特点及诊断价值[J]. 临床与实验病理学杂志, 2011, 27(11): 1214-1217.
- [11] Mokhtari, M., Eftekhari, M. and Tahririan, R. (2013) Absent CD56 Expression in Papillary Thyroid Carcinoma: A Finding of Potential Diagnostic Value in Problematic Cases of Thyroid Pathology. *Journal of Research in Medical Sciences*, **18**, 1046-1050.
- [12] 史国恩, 包万智, 李轶春, 等. 联合检测 CK19、BRAF 及 FAK 在甲状腺乳头状癌中的诊断价值[J]. 系统医学, 2019, 4(1): 4-6.
- [13] 刘宏巨. CK19、CD56 及 galectin-3 在甲状腺乳头状癌中的诊断价值[J]. 检验医学与临床, 2017, 14(5): 658-659, 662.
- [14] de Matos, P.S., Ferreira, A.P., de Oliveira Facuri, F., et al. (2015) Usefulness of HBME-1 Cytokeratin 19 and Galectin-3 Immunostaining in the Diagnosis of Thyroid Malignancy. *Histopathology*, **47**, 391-401. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2559.2005.02221.x>
- [15] Nasr, M.R., Mukhopadhyay, S., Zhang, S. and Katzenstein, A.L.A. (2016) Immunohistochemical Markers in Diagnosis of Papillary Thyroid Carcinoma: Utility of HBME1 Combined with CK19 Immunostaining. *Modern Pathology*, **19**, 1631-1637. <https://doi.org/10.1038/modpathol.3800705>
- [16] Murphy, K.M., Chen, F. and Clark, D.P. (2018) Identification of Immunohistochemical Biomarkers for Papillary Thyroid Carcinoma Using Gene Expression Profiling. *Human Pathology*, **39**, 420-426. <https://doi.org/10.1016/j.humpath.2007.07.015>
- [17] Abdou, A.G., Shabaan, M., Abdallha, R. and Nabil, N. (2019) Diagnostic Value of TROP-2 and CK19 Expression in Papillary Thyroid Carcinoma in Both Surgical and Cytological Specimens. *Clinical Pathology*, **12**. <https://doi.org/10.1177/2632010X19863047>
- [18] 王新杰, 李清怀. CK19、34 $\beta$ E12、E-cadherin 在甲状腺乳头状癌组织中的表达及临床病理学意义[J]. 承德医学院学报, 2007, 24(4): 411-413.
- [19] 南润玲, 尚培中, 谷化平, 等. 半乳糖凝集素 3、细胞角蛋白 19 及甲状腺过氧化物酶在甲状腺乳头状癌中的表达及意义[J]. 中华临床医师杂志(电子版), 2013(6): 2381-2384.
- [20] 王士娜, 王星, 王翠芳. 甲状腺微小乳头状癌的临床病理特征及诊断标志物的应用[J]. 中国医科大学学报, 2014, 43(11): 1051-1053.
- [21] Handra-Luca, A. and Tissier, F. (2017) Nucleolar Cytokeratin 19 in Thyroid Carcinoma. *Applied Immunohistochemistry & Molecular Morphology*, **25**, e37. <https://doi.org/10.1097/PAI.0000000000000386>
- [22] Ma, H., Xu, S., Yan, J., et al. (2014) The Value of Tumor Markers in the Diagnosis of Papillary Thyroid Carcinoma Alone and in Combination. *Polish Journal of Pathology*, **65**, 202-209. <https://doi.org/10.5114/pjp.2014.45782>
- [23] Erdogan-Durmus, S., Ozcan, D., Yarikkaya, E., Kurt, A. and Arslan, A. (2016) CD56, HBME-1 and Cytokeratin 19 Expressions in Papillary Thyroid Carcinoma and Nodular Thyroid Lesions. *Journal of Research in Medical Sciences*, **21**, 49. <https://doi.org/10.4103/1735-1995.183986>
- [24] 储德强. CK17 与 CK19 在口腔鳞状细胞癌组织中的表达及意义[D]: [硕士学位论文]. 合肥: 安徽医科大学, 2011.
- [25] Zhu, X., Sun, T., Lu, H., et al. (2010) Diagnostic Significance of CK19, RET, Galectin-3 and HBME-1 Expression for Papillary Thyroid Carcinoma. *Journal of Clinical Pathology*, **63**, 786-789. <https://doi.org/10.1136/jcp.2010.076901>
- [26] Cui, W., Sang, W., Zheng, S., et al. (2012) Usefulness of Cytokeratin-19, Galectin-3, and Hector Battiforamesothelial-1 in the Diagnosis of Benign and Malignant Thyroid Nodules. *Clinical Laboratory*, **58**, 673-680.
- [27] 沈雷, 曹慧敏, 李苑. 基于分子生物学的甲状腺癌诊疗进展[J]. 外科研究与新技术, 2015, 4(3): 196-200.
- [28] Dunčerović, D., Lipkovski, J.M., Boričič, I., et al. (2015) Defining the Value of CD56, CK19, Galectin 3 and HBME-1 in Diagnosis of Follicular Cell Derived Lesions of Thyroid with Systematic Review of Literature. *Diagnostic Pathology*, **10**, Article No. 196. <https://doi.org/10.1186/s13000-015-0428-4>

- 
- [29] 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*, **15**, 4269-4277. <https://doi.org/10.3892/ol.2018.7873>
- [30] El Demellawy, D., Nasr, A.L., Babay, S., *et al.* (2009) Diagnostic Utility of CD56 Immunohistochemistry in Papillary Carcinoma of the Thyroid. *Journal of Pathology Research and Practice*, **205**, 303-309. <https://doi.org/10.1016/j.prp.2008.11.011>
- [31] 董丽儒, 杨虎, 李双 等. ER、PR、CD56 和 BRAFV600E 在甲状腺乳头状癌中的表达及临床意义[J]. 武警后勤学院学报(医学版), 2015, 8(8): 605-608.
- [32] 吴光锋, 范瑞, 王博. 甲状腺乳头状癌中 CK19 Galectin-3 CyclinD1 和 CD56 的表达和意义[J]. 实用医技杂志, 2017, 24(10): 1135-1137. <https://doi.org/10.19522/j.cnki.1671-5098.2017.10.045>
- [33] 李学文, 张静谊. 不同亚型甲状腺微小乳头状癌组织中 Ki-67、CK19、HBME-1、CD56 的表达变化及机制分析[J]. 中国现代普通外科进展, 2023, 26(4): 310-312, 315.
- [34] Ahmed, H.G., El Hag, A.B.M., *et al.* (2023) Patterns of Thyroid Tumors in Northern Saudi Arabia with a Specific Focus on CK19, CD56, and Galectin-3 Tumor Markers. *European Review for Medical and Pharmacological Sciences*, **27**, 5654-5661.
- [35] Abdel-Aziz, A. and Abdallah, D. (2019) Role of Immunohistochemistry in Diagnosis of Papillary Thyroid Carcinoma: The Use of Ck19, CD56, P63 and CD117. *Journal of Cancer and Tumor International*, **9**, 1-11.