

HBME-1、Galectin-3 和 CD44v6 在甲状腺滤泡癌与不典型腺瘤中的表达

任俊奇¹, 迪丽努尔·阿西木², 尼加提·热合木¹

1. 新疆医科大学基础医学院, 乌鲁木齐 830054
2. 新疆维吾尔自治区人民医院, 乌鲁木齐 830054

摘要 探讨间皮瘤相关抗体-1(HBME-1)、半乳糖凝集素-3(Galectin-3)及粘附分子 CD44v6 在甲状腺滤泡癌(Follicular Thyroid Carcinoma, FTC)与不典型腺瘤(Atypical Thyroid Adenoma, ATA)中的表达差异,寻找有助于二者临床病理诊断的肿瘤标记物及探索其部分发病机制,拟解决在甲状腺临床病理中对良、恶性难以确定的滤泡性肿瘤的准确判定及其预后的预示作用。采用免疫组化 SP 三步法检测 37 例 FTC 及 18 例 ATA 中 HBME-1、Galectin-3 和 CD44v6 的表达,以 10 例嗜酸性腺瘤(Oncocytic Thyroid Adenoma, OTA)、8 例普通滤泡性腺瘤(Follicular Thyroid Adenoma, FTA)、7 例甲状腺乳头状癌(Papillary Thyroid Carcinoma, PTC)及 5 例尸检正常甲状腺组织作为对照。结果显示,HBME-1、Galectin-3 及 CD44v6 在 FTC 中的阳性表达率分别为 70.3%、64.9%和 62.2%,在 ATA 中阳性表达率分别为 66.7%、61.1%和 61.1%,三者在 FTC 与 ATA 中的表达差异均无统计学意义 (χ^2 分别为 0.074、0.094、0.245, P 值分别为 0.786、0.759、0.620, P 值均 >0.05); 在 10 例 OTA 中的表达均为 100%;8 例 FTA 中的表达分别为 3/8 例、6/8 例及 4/8 例;7 例 PTC 的表达分别为 7/7 例、6/7 例及 7/7 例;5 例正常尸检甲状腺组织均无表达。由此得出结论: HBME-1、Galectin-3 和 CD44v6 对 FTC 与 ATA 的临床病理鉴别诊断无统计学意义,但提示三者可能在甲状腺滤泡癌与不典型腺瘤的发病机制及进展过程中起着某种共同作用。由于此 3 种标记物已被证实存在于诸多肿瘤的发生、发展过程中起着重要作用,故在实际甲状腺临床病理诊断中对表达此 3 种标记物的良、恶性难以确定的病例可能提示其恶性程度增高,尽管不足以诊断为癌,但仍应加强随访。有关 FTC 与 ATA 的临床病理诊断与鉴别诊断及二者的发病机制尚有待于进一步的探索和研究。

关键词 甲状腺滤泡癌; 甲状腺不典型腺瘤; HBME-1; Galectin-3; CD44v6; 免疫组织化学

中图分类号 R736.1, R392.11

文献标识码 A

文章编号 1000-7857(2010)07-0037-04

Expression of HBME-1, Galectin-3 and CD44v6 in Follicular Thyroid Carcinoma and Atypical Adenoma

REN Junqi¹, AXIMU Dilinuer², REHEMU Nijat¹

1. College of Basic Medical Science, Xinjiang Medical University, Urumqi 830054, China
2. Xinjiang Uighur Autonomous Region General Hospital, Urumqi 830054, China

Abstract This paper studies the immunohistochemical expressions of HBME-1, Galectin-3 and CD44v6 in Follicular Thyroid Carcinoma (FTC) and Atypical Thyroid Adenoma (ATA), in order to find out useful markers for their clinicopathological diagnosis and pathogenesis. SP immunohistochemical technique was applied to detect the expressions of HBME-1, Galectin-3 and CD44v6 in 37 FTC and 18 ATA. 10 cases of oncocytic thyroid adenoma (OTA), 8 cases of general follicular adenoma (FTA), and 7 cases of papillary thyroid carcinoma (PTC) were considered, together with 5 cases of normal thyroid from autopsy as the control group. Results show that the expressions of HBME-1, Galectin-3 and CD44v6 were 70.3%, 64.9%, 62.2% in FTC, 66.7%, 61.1%, 61.1% in ATA, respectively. These three markers do not have difference of statistical significance in FTC and ATA (χ^2 and P values were 0.074 and 0.786, 0.094 and

收稿日期: 2010-02-02

作者简介: 任俊奇, 硕士研究生, 研究方向为甲状腺病理, 电子信箱: renghis@sina.com; 尼加提·热合木(通信作者), 教授, 研究方向为甲状腺、乳腺、前列腺病理, 电子信箱: nijatyili@yahoo.com.cn

0.759, 0.245 and 0.62, respectively). In the control group, the expressions of HBME-1, Galectin-3 and CD44v6 were all positive in OTA, 3/8, 6/8, 4/8 in FTA, 7/7, 6/7, 7/7 in PTC and negative in 5 normal thyroid. It is concluded that there is no statistical significance of HBME-1, Galectin-3 and CD44v6 in the diagnosis and differential diagnosis of FTC and ATA, and it should pay more attention to follow up these three markers. More studies are required on the diagnosis and differential diagnosis of FTC and ATA.

Keywords follicular carcinoma; atypical adenoma; HBME-1; Galectin-3; CD44v6; immunohistochemistry

0 引言

不典型腺瘤(ATA)是指具有以下特征的滤泡性肿瘤:即富于细胞、核异型或不寻常的组织学形态(例如梭形细胞巢),而充分取材中不见血管和包膜侵犯^[1]。长期以来,对甲状腺滤泡癌(FTC)与ATA的诊断及鉴别诊断一直是临床病理界最为棘手的问题之一。目前二者唯一可靠的诊断依据即包膜侵犯、血管侵袭及远处转移,而在一些实际工作中诊断为良性腺瘤或不典型腺瘤者却有发生远处转移的情况。在临床病理实际工作中也因取材及切片等客观因素、难以抗拒的局限性和病理医师个人诊断上的主观倾向性,而对FTC和ATA造成漏诊或过诊。肿瘤的发生及发展是一个连续性的事件,不同肿瘤的发生机制亦不完全一致,为此在其功能行使方面必然存在其相应载体蛋白等物质的表达差异性。本研究通过免疫组织化学技术对间皮瘤相关抗体-1(HBME-1)、半乳糖凝集素-3(Galectin-3)及粘附分子CD44v6在FTC与ATA中表达差异性的研究,以探讨和寻求其对FTC与ATA的诊断及鉴别诊断的意义及其在二者中的部分发病机制。

1 材料与方法

1.1 材料

收集新疆维吾尔自治区人民医院及新疆医科大学第一附属医院1980年1月至2009年3月病理科手术活检标本存档蜡块,所有选入标准均参照2006年版江昌新等主译“世界卫生组织肿瘤分类及诊断标准系列”之《分泌器官肿瘤病理学和遗传学》诊断标准^[1],选入标本包括FTC 37例、ATA 18例。男性17人(30.9%),女性38人(69.1%);年龄13~75岁,平均43.5岁。另选嗜酸性腺瘤(OTA)10例、普通滤泡性腺瘤(FTA)8例、甲状腺乳头状癌(PTC)7例及尸检正常甲状腺5例作为对照。

单克隆HBME-1购自美国Thermo公司,Galectin-3和CD44v6均购自北京中衫公司。工作浓度:HBME-1为1:40,Galectin-3为1:90,CD44v6为1:30。

1.2 方法

所有标本均经10%中性福尔马林固定,常规组织处理,石蜡包埋,4 μ m厚连续切片,多聚赖氨酸处理过玻璃片捞片,放入50℃温箱过夜。采用SP三步法进行HBME-1、Galectin-3和CD44v6染色,DAB显色,苏木精复染,50℃温水反蓝10min。HBME-1、Galectin-3和CD44v6分别以间皮瘤、胃癌及扁桃体作为阳性对照,以PBS代替一抗作为阴性对照。

结果判断:HBME-1以细胞膜及滤泡腔缘棕黄色着色为阳性,CD44v6以细胞膜棕黄色着色为阳性,Galectin-3以胞浆、胞膜及胞核棕黄色着色为阳性。评分判定参照 immunoreactive score 半定量法^[2]:①染色强度计分:无着色为0分,淡黄色为1分,棕黄色为2分,棕褐色为3分;②阳性分布范围计分:<5%为阴性,5%~25%为1分,26%~50%为2分,51%~75%为3分,>75%为4分。以上两项结果相乘,0分记为阴性(-),1~2分记为弱阳性(+),3~6分记为中等阳性(++),>6分记为强阳性(+++)。

1.3 统计学处理

应用SPSS统计软件包13.0对实验数据进行统计分析处理,某标记物在两组中的表达差异性用 χ^2 检验,两两标记物之间的相关性用Spearman秩和相关检验分析,两组之间某指标有统计学意义判断其在各组间表达程度的高低可通过观察平均秩次大小, $\alpha=0.05$ 。

2 结果

2.1 HBME-1、Galectin-3及CD44v6在甲状腺组织中的表达

HBME-1主要呈棕黄色表达于肿瘤细胞膜及滤泡腔缘;Galectin-3主要呈棕黄色表达于胞浆,亦可见于胞膜及胞核;CD44v6主要呈局灶性网格状胞膜表达,亦可呈弥漫性表达。HBME-1、Galectin-3及CD44v6在FTC中的阳性表达率分别为70.3%、64.9%和62.2%,在ATA中的阳性表达率分别为66.7%和61.1%和61.1%。在OTA中均为100%阳性表达,在FTA中阳性表达率分别为37.5%、75%和50%,在PTC中阳性表达率分别为100%、85.71%和100%,在5例尸检正常甲状腺组织中均为阴性表达。此三者标记物在FTC与ATA中的表达差异均无统计学意义(χ^2 分别为0.074、0.094、0.245, P 值分别为0.786、0.759、0.620, P 值均>0.05)(表1)。

2.2 HBME-1、Galectin-3及CD44v6在FTC中表达相关性

HBME-1与Galectin-3在FTC中的表达呈正相关($P=0.002$, $r=0.512$)(表2);HBME-1与CD44v6在FTC中的表达呈正相关($P=0.000$, $r=0.590$)(表3);Galectin-3与CD44v6在FTC中的表达呈正相关($P=0.029$, $r=0.360$)(表4)。

2.3 HBME-1、Galectin-3及CD44v6在ATA中表达相关性

HBME-1与Galectin-3在ATA中的表达呈正相关($P=0.087$, $r=0.403$);HBME-1与CD44v6在FTC中的表达无相关性($P=0.732$);Galectin-3与CD44v6在ATA中的表达呈正相关($P=0.001$, $r=0.766$)。

有用标记物。分析其原因可能有以下几点:① 目前对于“不典型腺瘤”这个诊断术语仍是一个很没有把握的诊断,在临床实际工作中,当遇到一些细胞分化不良、细胞丰富及可疑包膜侵犯、血管侵袭病例的滤泡性甲状腺肿瘤,而在取材及蜡块深切后仍未找到有肯定的 FTC 诊断依据时,往往将这类病变归为 ATA,而实际上很多的 ATA 可能只是 FTC 的保守称谓,在足够多的取材和足够多的切片情况下也许就能真正发现包膜侵犯及血管侵袭;② 可能真的存在一种介于 FTC 与 FTA 之间的交界性肿瘤,也就是现在姑且被许多学者采用的术语“不典型腺瘤”,而在本实验研究中,FTC 与所谓的 ATA 之间 HBME-1、Galectin-3 和 CD44v6 这 3 种抗原的表达本身就不具差异性,也就是说它们在 ATA 向 FTC 的演进中没有起到重要作用;③ 当临床工作中遇到表达此 3 种抗原的 FTA 时,往往提示其可能有较为潜在的侵袭性,应加强随访。另外,令人感到有趣的是在对照组 10 例 OTA 中,此 3 种标记物均为 100% 的胞浆阳性表达,且强度均在“++”以上,其表达的这种特殊性原因不明,可能预示着 OTA 有着较 FTA 不良的生物学行为。在 FTC 与 ATA 各自的演进中,此 3 种抗原似乎表现出一定的相关性,本研究显示 HBME-1 与 Galectin-3 在 FTC 中的表达呈正相关 ($P=0.002, r=0.512$),HBME-1 与 CD44v6 在 FTC 中的表达呈正相关 ($P=0.000, r=0.590$),Galectin-3 与 CD44v6 在 FTC 中的表达呈正相关 ($P=0.029, r=0.360$);HBME-1 与 Galectin-3 在 ATA 中的表达呈正相关 ($P=0.087, r=0.403$);HBME-1 与 CD44v6 在 FTC 中的表达无相关性 ($P=0.732$);Galectin-3 与 CD44v6 在 ATA 中的表达呈正相关 ($P=0.001, r=0.766$)。总之,有关 FTC 与 ATA 的诊断与鉴别诊断仍是目前世界病理界的难点之一,急待进一步的研究。

4 结论

1) 本研究结果显示:HBME-1 在甲状腺滤泡癌与不典型腺瘤中的表达差异性无统计学意义 ($\chi^2=0.074, P=0.786$),HBME-1 对于甲状腺滤泡癌与不典型腺瘤的临床病理鉴别诊断没有帮助,但对于良恶性难以确定的滤泡性肿瘤如表达 HBME-1,则可能提示其具备更加侵袭性的生物学行为,应加强随访。

Galectin-3 在甲状腺滤泡癌与不典型腺瘤中的表达差异性无统计学意义 ($\chi^2=0.094, P=0.759$),Galectin-3 对于甲状腺滤泡癌与不典型腺瘤的临床病理鉴别诊断没有帮助,但对于良恶性难以确定的滤泡性肿瘤如表达 Galectin-3,则可能提示其具备更加侵袭性的生物学行为,应加强随访。

CD44v6 在甲状腺滤泡癌与不典型腺瘤中的表达差异性无统计学意义 ($\chi^2=0.245, P=0.620$),CD44v6 对于甲状腺滤泡癌与不典型腺瘤的临床病理鉴别诊断没有帮助,但对于良恶性难以确定的滤泡性肿瘤如表达 CD44v6,则可能提示其具备更加侵袭性的生物学行为,应加强随访。

2) 尽管 HBME-1、Galectin-3 和 CD44v6 在甲状腺滤泡癌与不典型腺瘤中的表达差异性不具统计学意义 (P 值均 > 0.05),对于二者的临床病理鉴别诊断没有帮助,但在甲状腺

临床病理实际工作中,当遇到良恶性难以确定的滤泡性肿瘤如表达此 3 种标记物,则可能提示其具有更加侵袭性的生物学行为,应加强随访。

3) 甲状腺滤泡癌与不典型腺瘤在发生、发展过程中可能存在某些共同的病理机制,不典型腺瘤也许理解为滤泡癌的原位癌可能更为合适。

4) HBME-1、Galectin-3 和 CD44v6 在嗜酸性腺瘤中均呈现中至重度胞浆表达,其是否预示着嗜酸性腺瘤具有更加侵袭性的生物学行为尚难确定,需进一步的探索和研究。

参考文献 (References)

- [1] 江昌新, 谭郁彬, 主译. 世界卫生组织肿瘤分类及诊断标准系列之内分泌器官肿瘤病理学和遗传学 [M]. 第 1 版. 北京: 人民卫生出版社, 2006: 113-114.
Jiang Changxin, Tan Yubin, trans. World health organization classification of tumours-pathology and genetics of tumours of the endocrine system [M]. 1st edition. Beijing: People's Medical Publishing House, 2006: 113-114.
- [2] Wang Z, Lu C H, Si H P, et al. Correlation of expression of MMP-9 and TIMP-1 with biological behaviors in pituitary adenomas [J]. *J Clin Exp Pathol*, 2004, 20(2): 200-202.
- [3] Castro P, Fonseca E, Magalhaes J, et al. Follicular, papillary, and hybrid carcinomas of the thyroid[J]. *Endocrinol Pathol*, 2002, 13: 313-320.
- [4] Cvejic D, Savin S, Paunovic I, et al. Immunohistochemical localization of galectin 23 in malignant and benign human thyroid tissue [J]. *Anticancer Res*, 1998, 18: 263722641.
- [5] Baldus S E, Zirbes T K, Weingarten M, et al. Increased galectin-3 expression in gastric cancer: correlations with histopathological subtypes, galactosylated antigens and tumor cell proliferation [J]. *Tumour Biol*, 2000, 21(5): 258-66.
- [6] Mauro P, Jaime R, Pompa R D, et al. Galectin-3 and HBME-1 expression in well-differentiated thyroid tumors with follicular architecture of uncertain malignant potential[J]. *Modern Pathology*, 2005, 18: 541-546.
- [7] Mase T, Funahashi H, Koshikawa T, et al. HBME-1 immunostaining in thyroid tumors especially in follicular neoplasm [J]. *Endocrine Journal*, 2003, 50(2): 173-177.
- [8] Ito Y, Yoshida H, Tomoda C, et al. HBME-1 expression in follicular tumor of the thyroid: An investigation of whether it can be used as a marker to diagnose follicular carcinoma[J]. *Anticancer Research*, 2005, 25(1): A 179-A182.
- [9] 孔庆杨. Galectin-3 在甲状腺滤泡性肿瘤中的表达及其临床意义[D]. 长春: 吉林大学基础医学院, 2008.
Kong Qingyang. The expression and significance of Galectin-3 in follicular thyroid tumors [D]. Changchun: College of Basic Medical Science, Jilin University, 2008.
- [10] 段序梅, 张建业. CD44、CD54 生物特性与肿瘤的关系[J]. *中国肿瘤临床与康复*, 2002, 9(2): 114-118.
Duan Xumei, Zhang Jianye. *Chinese Journal of Clinical Oncology and Rehabilitation*, 2002, 9(2): 114-118.
- [11] 陈文有, 张春辉, 刘成红, 等. 甲状腺肿瘤 CD44v6 与 CXCR4 的表达及其意义[J]. *江苏医药*, 2008, 34(7): 659-661.
Chen Wenyou, Zhang Chunhui, Liu Chenghong, et al. *Jiangsu Medical Journal*, 2008, 34(7): 659-661.
- [12] 王修化, 伍石华, 罗永富, 等. 存活素和 CD44V6 在甲状腺癌组织中的表达及意义[J]. *实用癌症杂志*, 2006, 21(6): 589-590.
Wang Xiuhua, Wu Shihua, Luo Yongfu, et al. *Practical Cancer Journals*, 2006, 21(6): 89-590.

(责任编辑 李慧政)