

超声引导细针抽吸细胞块免疫组织化学检查 对甲状腺癌的诊断价值

戴维德^a, 陈秀华^a, 马娜^a, 王川予^a, 吴明晓^a, 陈岚^b, 何淑蓉^b, 韩秀婕^a, 郭发金^a

(北京医院, ^a 超声科, ^b 病理科, 北京 100730)

[摘要] **目的** 探讨超声引导细针抽吸细胞块免疫组织化学检查对于甲状腺癌的诊断价值。**方法** 对 54 例甲状腺结节患者进行超声引导下细针穿刺抽吸, 所获得标本送细胞学检查和组织块免疫组织化学检测。将穿刺病理结果与术后病理结果或随访结果进行回顾性分析及对比。**结果** 穿刺取材成功率为 96.3% (52/54)。52 例患者中, 47 例细胞学检查与细胞块免疫组织化学检测联合诊断结果与随访结果相符, 临床诊断符合率为 90.4% (47/52)。细胞块免疫组织化学检测结果: 甲状腺癌 36 例, 良性病变 11 例。术后病理或临床随访结果: 甲状腺癌 39 例, 良性病变 13 例。该技术对甲状腺癌的诊断敏感度为 92.3% (36/39), 特异度为 100% (11/11)。**结论** 超声引导细针抽吸细胞块免疫组织化学检测技术对甲状腺癌的诊断简便实用、安全可靠、准确率高。

[关键词] 甲状腺肿瘤; 活组织检查, 细针; 免疫组织化学; 超声检查

中图分类号: R736.1 **文献标识码:** A **DOI:** 10.3969/J.issn.1672-6790.2017.03.001

The evaluation of ultrasound-guided fine needle aspiration cytology combined with cell block immunohistochemistry in the diagnosis of thyroid carcinoma Dai Weide*, Chen Xiuhua, Ma Na, Wang Chuanyu, Wu Mingxiao, Chen Lan, He Shurong, Han Xiujie, Guo Fajin (* Department of Ultrasound, Beijing Hospital, Beijing 100730, China)

Corresponding author: Guo Fajin, Email: guofajinh@163.com

[Abstract] **Objective** To evaluate the clinical value of ultrasound-guided fine needle aspiration cytology combined with cell block immunohistochemistry in diagnosing thyroid carcinoma. **Methods** Thyroid nodules of 54 patients were punctured and aspirated by using fine needle under ultrasound-guided. The obtained samples were tested for cytology and cell block was detected by immunohistochemistry. The conclusions and the follow-up results were retrospectively analyzed and compared. **Results** The puncture success rate of this group was 96.3% (52/54). Among 52 patients, the results of the cytology combined with cell block immunohistochemistry of 47 cases were consistent with follow-up results. The coincidence rate of clinical diagnosis was 90.4% (47/52). The diagnose results of cytology combined with cell block immunohistochemistry: 36 cases of thyroid carcinoma, 11 cases of benign lesion. The pathology diagnoses results after operation or follow-up: 39 cases of thyroid carcinoma, 13 cases of benign lesion. The sensitivity and specificity of diagnose was 92.3% (36/39) and 100% (11/11), respectively. **Conclusion** Ultrasound-guided fine needle aspiration cytology combined with cell block immunohistochemical diagnosis of thyroid carcinoma is simple, practical, safe and reliable.

[Key words] Thyroid neoplasms; Biopsy, fine-needle; Immunohistochemistry; Ultrasonography

甲状腺癌(TC)是最为常见的颈部恶性肿瘤^[1]。如果能早期发现、早期治疗,对于TC治疗有重要的临床意义。超声引导细针穿刺细胞学检查(UG-FNAC)是一种成熟的TC诊断方法^[2],具有快速、简便、有效的特点。但仍有10%~40%的结节无法通

过这项检查得到明确诊断。因此探索新的TC诊断方法,从而提高TC的诊断水平,成为本研究领域的研究热点。随着分子诊断技术的进步,甲状腺结节分子标志物检测对于TC的诊断、预后甚至选择合适的治疗方案都具有重要的意义^[3]。本研究通过对54例甲状腺结节患者进行超声引导细针抽吸细胞学检查的同时制作细胞块,对其进行分子标志物的免疫组织化学检测,评价该技术对于TC的诊断价值。

基金项目: 国家科技支撑计划课题(2014BAI08B03)

作者简介: 戴维德,主任医师,Email: dai.weide@126.com

通信作者: 郭发金,主任医师,硕士生导师,Email: guofajinh@163.com

1 对象和方法

1.1 研究对象 选取 2016 年 1 月至 2016 年 12 月在我院门诊及病房就诊的甲状腺结节患者 54 例,其中男 13 例,女 41 例;年龄 23 ~ 65 岁,平均年龄(43.6 ± 3.2)岁。本组病例中甲状腺结节直径在 0.3 ~ 1.5 cm。细针穿刺活检实施指征:具有超声可疑恶性征象中的一个或数个(形态不规则、纵横比大于 1、边界模糊不清、极低回声、微钙化、中央型血流)。在行甲状腺穿刺前常规检测凝血功能、血常规;医生向患者或其家属详细交代超声引导穿刺的方法、目的、注意事项及可能的并发症,并签署知情同意书。

1.2 方法

1.2.1 设备器材 百胜 Mylab90 型彩色多普勒超声成像系统,探头频率 5 ~ 12 MHz。穿刺器材:10 mL 一次性注射器和 25G 空针各 2 支。

1.2.2 超声引导下穿刺取材 患者取仰卧位或侧卧位,充分显露穿刺部位,先进行常规甲状腺超声检查,选择最佳穿刺点、测量进针深度并完成体表定位。穿刺部位常规消毒铺巾,2% 利多卡因局部麻醉后,手持 10 mL 注射器接 25G 针头,在彩色多普勒超声引导下避开大血管、神经及气管等重要组织和脏器,进针到达肿块边缘。穿刺入肿块内后,提拉注射器针芯至 2 mL 刻度处,使注射器保持负压状态,反复旋转抽吸 3 ~ 5 次后改变进针方向,使针头在肿块内呈扇形朝不同方向抽吸,当注射器乳头内出现吸取物后,去负压退针。一部分吸取物常规涂片 2 ~ 3 张,置入 95% 乙醇固定液中送检。一部分注入液基薄层细胞学检测(TCT)小瓶中并送检。穿刺部位无菌纱布覆盖并以适当力量压迫穿刺点 10 min。观察 20 min 无不良反应方可离开。

1.3 免疫组织化学 抗体选用细胞周期 1 蛋白(CyclinD1)和 CD117。将细胞块脱蜡和水化,胰酶抗原修复,阻断内源性过氧化物酶。先加入 CyclinD1/CD117 抗体,再加入加酶标聚合物。随后显色、复染、梯度乙醇脱水、二甲苯透明、中性树胶和盖玻片封片。

1.4 结果判读标准 Cyclin D1 的阳性表达定位于细胞核。CD117 的阳性表达定位于细胞浆。阳性细胞着色特征为棕黄色或棕褐色细颗粒样分布。评分标准采用半定量积分法,将染色强度分 3 级:无着色记 1 分,浅着色记 2 分,棕黄色或棕褐色记 3 分;阳性细胞百分数 ≤ 5% 为 0 分,6% ~ 25% 为 1 分,

26% ~ 50% 为 2 分,51% ~ 75% 为 3 分, > 75% 为 4 分。上述两项评分的乘积为最后得分:0 ~ 1 分为阴性(-);2 ~ 3 分为阳性(+ ~ ++);≥ 4 分为强阳性(+++)。

1.5 统计学处理 统计病例取材成功率、临床诊断符合率。评价超声引导细针抽吸细胞块免疫组织化学技术对于 TC 诊断的敏感度、特异度。

2 结果

2.1 超声引导细针抽吸细胞块免疫组织化学检测结果 本组病例穿刺取材成功率为 96.3% (52/54)。穿刺细胞块免疫组织化学结果:TC 36 例,甲状腺良性病变 11 例,5 例无法诊断。术后病理或临床随访结果:TC 39 例,良性病变 13 例。

2.2 超声引导细针抽吸细胞块免疫组织化学检测评价 TC 超声引导细针抽吸细胞块免疫组织化学检测对 TC 的诊断敏感度为 92.3% (36/39),特异度为 100% (11/11)。临床诊断符合率为 90.4% (47/52)。见表 1。

表 1 超声引导细针抽吸细胞块免疫组织化学检测诊断 TC(例)

细胞块免疫组织 化学检测结果	手术病理或随访结果		合计
	阳性	阴性	
阳性	36	0	36
阴性	3	11	14
合计	39	11	50

3 讨论

甲状腺结节是一种常见疾病,临床发现的甲状腺结节有 5% ~ 10% 为 TC^[4],占癌症死亡病例的 0.4%。FNAC 简便、快速、准确,已经成为临床诊断甲状腺结节的首选检查方法,TC 有其典型的细胞学特征,包括核沟、核内包涵体、核重叠、及核异型等细胞核改变,而具备这些特征对于 TC 的明确诊断具有决定意义。但仍有少部分 FNAC 检查结果模棱两可,无法对结节性质予以确诊。随着分子诊断技术的不断提高,对与 TC 相关的分子标志物的研究也越来越深入,这些标志物对于 TC 的诊断、预后、治疗方案的选择发挥重要作用^[5]。本研究在超声引导下,行甲状腺结节细针穿刺并制作细胞块,对其进行 CyclinD1 和 CD117 的免疫组织化学检测,研究其在 TC 诊断与鉴别诊断方面的诊断价值和临床意义。

CyclinD1 属于细胞周期蛋白家族,是一种重要

的细胞周期正性调控因子。它主要在细胞周期 G1 进入 S 期过程中发挥调节作用。正常生理状态下, CyclinD1 在细胞进入 S 期后会快速裂解。如未发生裂解而表现为过表达, 细胞周期的正常发展过程随之会受到影响; 表现为细胞增殖加快, 从 G1 期快速进入 S 期, 最终发生癌变。研究发现 CyclinD1 的过表达与 TC 的发生、发展及不良预后密切相关, 可作为鉴别甲状腺结节良、恶性及评估 TC 侵袭、转移能力的分子指标^[6-8]。CD117 是Ⅲ型跨膜酪氨酸激酶受体家族成员, 在人体多种细胞中表达。CD117 在胃肠道间质肿瘤、精原细胞瘤、腺样囊性癌等多种肿瘤的诊断与鉴别诊断中发挥重要作用。研究表明, CD117 在 TC 的表达率显著降低, 其表达水平与 CyclinD1 完全相反^[9]。两者联合可以显著提高 TC 良恶性鉴别的准确性。

细胞块作为细胞学诊断重要手段之一, 与传统的细胞涂片相比, 细胞集中, 背景清晰。克服了传统涂片细胞堆积重叠拥挤、厚薄不均等现象, 进一步提高了细胞学诊断的阳性率。细胞块可以连续切片, 标本易于保存, 能做免疫组织化学染色、特殊染色或分子病理学检测。而免疫组织化学技术是应用免疫学基本原理—抗原抗体反应, 即抗原与抗体特异性结合的原理, 通过化学反应使标记抗体的显色剂显色来确定组织细胞内抗原, 对其进行定位、定性及相对定量的研究, 结果准确、客观。近年来, 免疫组织化学技术逐步发展成为临床病理诊断不可缺少的技术手段^[10-13]。

本研究中, 超声引导细针抽吸取得的细胞块, 选取 CyclinD1 和 CD117 进行免疫组织化学标记染色, 可进一步明确甲状腺结节的良恶性。本研究中, 细针取材仅有 2 例不满意, 成功率为 96.3%。47 例细胞块免疫组织化学检测结果与随访结果相符, 临床诊断符合率为 90.4%。细胞块免疫组织化学结果与手术病理或临床随访结果比较, 该技术对 TC 的诊断敏感度为 92.3% (36/39), 特异度为 100% (11/11)。表明细针抽吸细胞块免疫组织化学检测技术对 TC 的术前诊断和鉴别诊断具有较高的应用价值, 尤其适用于单纯 FNAC 诊断不明确的病例。

总之, UG-FNAC 标本细胞学检查结合细胞块免疫组织化学检查技术简便实用、安全, 患者依从性

好, 具有较高的临床诊断符合率和敏感度。

参考文献

- [1] HEG L. Clinical practice the thyroid nodule[J]. N Engl J Med, 2004, 351(17): 1746-1771.
- [2] 王德田, 董建强. 实用现代病理学技术[M]. 北京: 中国协和医科大学出版社, 2013: 329.
- [3] 徐书杭, 刘超. 甲状腺癌分子诊断——94 届美国内分泌年会[J]. 中华内分泌代谢杂志, 2012, 28(8): 691-694.
- [4] 张永侠, 张彬, 张智慧, 等. 甲状腺结节细针穿刺细胞学检查评估[J]. 中华耳鼻咽喉头颈外科杂志, 2011, 46(11): 892-896.
- [5] EHMITT AC, COHEN C, SIDDIQUI MT. Paired box gene 8, HBME-1 and cytokeratin 19 expression in preoperative fine-needle aspiration of papillary thyroid carcinoma; diagnostic utility[J]. Cancer Cytopathol, 2010, 118(4): 196-202.
- [6] KEHLEN A, ENGLERT N, SEIFERT A, et al. Expression, regulation and function of autotaxin in thyroid carcinomas[J]. Int J Cancer, 2004, 109(6): 833-838.
- [7] XU D, LIN SX. Mimicking postmenopausal steroid metabolism in breast cancer cell culture: Differences in response to DHEA or other steroids as hormone sources[J]. J Steroid Biochem Mol Biol, 2015, 119(2): 1123-1134.
- [8] 侯卫东, 胡学信, 刘艳峰. 甲状腺乳头状癌中 CyclinD1 表达和 BRAFV600E 突变的相关性及意义[J]. 临床与实验病理学杂志, 2014, 30(12): 1386-1390.
- [9] 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.
- [10] 戴维德, 王川予, 吴明晓, 等. 超声引导下细针穿刺细胞学检查联合细胞块免疫组织化学在老年人浅表淋巴结病变诊断中的应用[J]. 中华老年医学杂志, 2015, 34(6): 656-658.
- [11] 刘福川, 王小兵, 陈守菊, 等. 胸腹水细胞块的免疫组织化学研究[J]. 中国肿瘤, 2004, 13(1): 42-44.
- [12] SHEHNAZ K, TANVIER O, PAMELA M, et al. Effectiveness of the cell block technique in diagnostic cytopathology[J]. J Cytol, 2012, 29(3): 177-182.
- [13] 戴维德, 吴明晓, 陈秀华, 等. 超声引导细针抽吸细胞块免疫组织化学与粗针组织学检查在浅表淋巴结病变诊断中的对比研究[J]. 中国临床保健杂志, 2016, 19(2): 147-149.

(收稿日期: 2017-01-13)