

·论著·

# 高频超声引导下甲状腺粗针穿刺联合 CD56、Galectin-3、HBME-1、CK-19 检测 PTMC 的诊断价值

李映东,李文仿,章书铭,赵宗彬,王 耕

(湖北医药学院附属太和医院乳腺甲状腺中心,湖北 十堰 442000)

**摘要:**目的 探索甲状腺微小乳头状癌(PTMC)粗针穿刺诊断,以及联合 CD56、Galectin-3、HBME-1、CK-19 免疫组化检测,对甲状腺微小乳头状癌的鉴别诊断价值。方法 根据甲状腺彩超 TI-RADS 分级结果,结合超声影像学表现,对 0.3 cm<甲状腺结节直径≤1.0 cm 甲状腺Ⅵ类结节粗针穿刺。结合术中冰冻、术后病检结果,联合 CD56、Galectin-3、HBME-1、CK-19 检测,分析甲状腺粗针穿刺结合免疫组化对甲状腺微小乳头状癌鉴别诊断价值。结果 甲状腺结节 TI-RADS 分级Ⅵ级,且 0.3 cm<结节直径≤1 cm 共 120 例。CNB 确定诊断甲状腺癌 73 例,42 例诊断良性甲状腺组织,免疫组化行协助诊断 33 例。诊断准确性为 89.17%,灵敏度为 84.88%,特异度为 100.00%,阳性预测值为 100.00%,阴性预测值为 72.34%。免疫组化行协助诊断 33 例,CD56 蛋白在 PTMC 患者中的阳性率为 6.00%,且染色强度呈弱阳性表达模式,PTMC 患者中 Galectin-3、CK-19 和 HBME-1 蛋白阳性率分别为 100.00%、100.00%和 87.88%。PTMC 患者中 CK-19/Galectin-3、Galectin-3/HBME-1 和 CK-19/HBME-1 双组合的阳性率分别为 100.00%、87.88%和 87.88%。所有患者无严重出血、气胸、气管或神经损伤等并发症。结论 甲状腺粗针穿刺对甲状腺微小乳头状癌可提供重要参考信息。PTMC 患者中 CK-19/Galectin-3 双组合阳性在粗针穿刺甲状腺组织提供更高级别诊断依据。

**关键词:**粗针穿刺;甲状腺微小乳头状癌;免疫组化;诊断价值

中图分类号:R737.9

文献标识码:A

DOI:10.3969/j.issn.1006-1959.2024.23.004

文章编号:1006-1959(2024)23-0019-05

## Diagnostic Value of High Frequency Ultrasound Guided Thyroid Coarse Needle Puncture Combined with CD56, Galectin-3, HBME-1 and CK-19 in PTMC

LI Yingdong,LI Wenfang,ZHANG Shuming,ZHAO Zongbin,WANG Geng

(Breast and Thyroid Center,Taihe Hospital Affiliated to Hubei University of Medicine,  
Shiyan 442000,Hubei,China)

**Abstract:**Objective To explore the value of coarse needle biopsy combined with immunohistochemical detection of CD56, Galectin-3, HBME-1 and CK-19 in the differential diagnosis of papillary thyroid microcarcinoma (PTMC).Methods According to the results of TI-RADS classification of thyroid color Doppler ultrasound, combined with ultrasound imaging findings, coarse needle puncture was performed on thyroid VI nodules with a diameter of 0.3 cm<thyroid nodules≤1.0 cm. Combined with the results of intraoperative freezing and postoperative pathological examination, and the detection of CD56, Galectin-3, HBME-1 and CK-19, the value of thyroid coarse needle puncture combined with immunohistochemistry in the differential diagnosis of papillary thyroid microcarcinoma was analyzed.Results There were 120 cases of thyroid nodules TI-RADS grade VI and 0.3 cm<nodule diameter≤1 cm. CNB confirmed 73 cases of thyroid cancer, 42 cases of benign thyroid tissue, and 33 cases were confirmed by immunohistochemistry. The diagnostic accuracy was 89.17%, the sensitivity was 84.88%, the specificity was 100.00%, the positive predictive value was 100.00%, and the negative predictive value was 72.34%. 33 cases were confirmed by immunohistochemistry, the positive rate of CD56 protein in patients with PTMC were 6.00%, and the staining intensity was weakly positive. The positive rates of Galectin-3, CK-19 and HBME-1 protein in patients with PTMC were 100.00%, 100.00% and 87.88%, respectively. The positive rates of CK-19/Galectin-3, Galectin-3/HBME-1 and CK-19/HBME-1 in PTMC group were 100.00%, 87.88% and 87.88%, respectively. All patients had no serious bleeding, pneumothorax, trachea or nerve injury and other complications.Conclusion Thyroid coarse needle puncture can provide important reference information for papillary thyroid microcarcinoma. CK-19/Galectin-3 double combination positive in patients with PTMC have a higher basis for differential diagnosis in coarse needle aspiration thyroid tissue.

**Key words:**Coarse needle puncture;Thyroid nodule;Immunohistochemistry;Diagnosis value

基金项目:1.湖北省陈孝平科技发展基金菁锐发展基金(编号:CXPJH122006-1018);2.十堰市科技局指导项目(编号:22Y32)

作者简介:李映东(1996.10-),男,湖北随州人,硕士,住院医师,主要从事乳腺、甲状腺基础与临床工作

通讯作者:李文仿(1979.8-),男,湖北天门人,博士,副主任医师,副教授,硕士生导师,主要从事甲状腺癌、乳腺癌的基础与临床工作

甲状腺结节鉴别诊断在临床上具有重要价值,对指导临床是否手术及手术范围均有重要意义<sup>[1]</sup>。超声引导下甲状腺活检是目前甲状腺结节初步诊断的金标准<sup>[2]</sup>。超声引导下粗针穿刺甲状腺(coarse needle puncture, CNB)结节,通过获取结节组织病理结果,CNB 准确性可达 96%,灵敏度 94.6%,是诊断甲状腺结节的安全、准确、微创的方法<sup>[3]</sup>。CNB 可获得结节包膜或更多免疫化学染色等建筑组织结构信息,使诊断更加准确<sup>[4]</sup>。当 CNB 用于随访分析时,高达 98%的不确定甲状腺病变可被分为恶性或良性<sup>[5]</sup>。甲状腺微小癌(thyroid micro-carcinoma, TMC)是指肿瘤直径 $\leq 10$  mm 的甲状腺癌,报道 TMC 粗针穿刺准确度可达 90.0%<sup>[6]</sup>。本中心最近 4 年开展超声引导下甲状腺粗针行 TI-RADS 4 类肿瘤直径 $\leq 10$  mm 结节穿刺,组织病理不确定患者进一步行 HBME-1、CD-56、CK-19 和 Galectin-3 蛋白检测,取得满意病理结果,对甲状腺外科具有一定的临床应用价值,现报道如下。

## 1 资料与方法

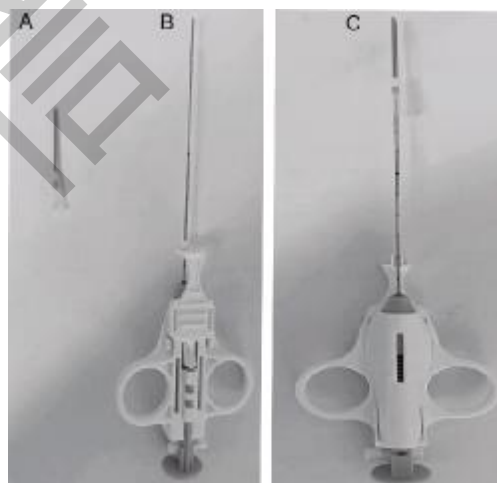
**1.1 一般资料** 选取 2018 年 6 月-2022 年 8 月湖北医药学院附属太和医院乳甲外科住院患者 120 例。其中男 40 例,女 80 例;年龄 19~76 岁,平均年龄(45.65 $\pm$ 6.37)岁。纳入标准:①因直径 $\leq 1.0$  cm 甲状腺 VI 类结节住院;②患者均先行穿刺,再接受手术治疗,有完整的病理结果。排除标准:①精神疾病史,无心、肝、肾等严重疾病影响外科手术;②拒绝行甲状腺穿刺诊断;③妊娠、哺乳期患者;④合并凝血功能异常等容易出血患者。患者及家属知情同意,并签署知情同意书。

## 1.2 方法

**1.2.1 甲状腺结节分级** 采用深圳 SonoScape 彩色多普勒超声诊断仪检查结果对甲状腺结节进行分级。

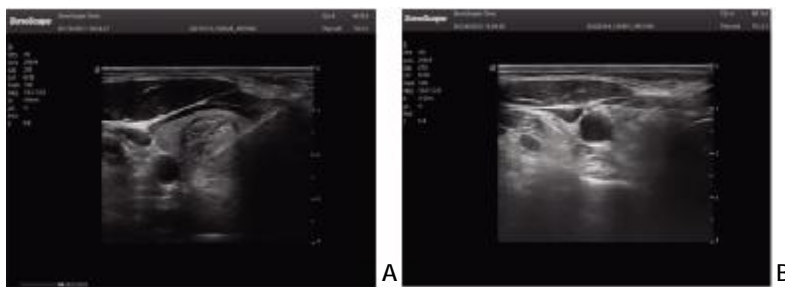
采取高频探头,探头频率 5~14 MHz。对甲状腺结节 TI-RADS 分级 VI 级表现为甲状腺低回声结节伴砂粒样钙化、微钙化、边缘不规整、形态不规则、病灶纵横比 $>1$ 、淋巴结异常等。

**1.2.2 穿刺方法** 患者仰卧位,头偏健侧,采用一次性使用无菌溶药注射针头(规格为 1.6 $\times$ 30 TW)作穿刺导引(图 1A),采用 18G 穿刺粗针进行穿刺(图 1B),甲状腺粗针可自由进出注射针头(图 1C)。穿刺时先将无菌注射针头穿刺到甲状腺结节表面,出组织条后,调整穿刺针,再次经注射器针头置入穿刺针,取甲状腺结节组织。反复取出 3~4 次甲状腺组织,置入 10%甲醛溶液中固定,送病理科做快速石蜡检测。穿刺结束后,无菌敷料覆盖,局部压迫止血 30 min,术后观察 2 h,检查针道周围出血。快速石蜡病理切片由病理科有经验高年资病理医师阅片。如图 2 所示,显示甲状腺结。



注:A:一次性使用无菌溶药注射针头(规格为 1.6 $\times$ 30 TW);  
B:18G 穿刺粗针;C:甲状腺粗针可自由进出注射针头。

图 1 甲状腺穿刺针



注:A:甲状腺结节粗针穿刺;B:颈部肿大淋巴结超声图。

图 2 甲状腺粗针穿刺甲状腺结节

**1.2.3 免疫组化检测** 对显微镜下病理不确定诊断的 PTC 组织,行免疫组化检测鉴别,一抗 CK-19(编号:ZM-0074)、HBME-1(ZM-0386)、CD56(-)(编号:ZM-0057)、Galectin-3(编号:ZM-0082)均购自北京中杉公司,EnVision(Kit-9922)检测试剂盒均购自福州迈新生物技术开发有限公司。标本均经 10%中性福尔马林固定,组织石蜡包埋,4 μm 厚连续切片。采用 Envision 法进行 CD56、CK-19、Galectin-3 及 HBME-1 检测,用已知阳性切片作为阳性对照,以 PBS 代替一抗作为阴性对照。HBME-1、CK-19、Galectin-3 兔抗人多克隆抗体浓缩液(稀释度为 1:100)和 HBME-1 兔抗人多克隆抗体浓缩液(稀释度 1:50)。

**1.2.4 结果判断** 采用阳性细胞百分比和染色强度相结合的计分方法<sup>[7]</sup>。按视野内阳性细胞所占总细胞数的百分比计分:无着色细胞为 0 分,≤25%为 1 分,26%~50%为 2 分,51%~75%为 3 分,>75%为 4 分,阳性细胞染色强度记分:无着色为 0 分,淡黄色为 1 分,棕黄色为 2 分,棕褐色为 3 分。染色强度与细胞百分比两组得分值相加,0 分为阴性(-),2~3 分为弱阳性(+),4~5 分为中等阳性(++),6~7 分为强阳性(+++)。

**1.3 观察指标** 分析粗针穿刺结果,根据病理检查结果判定结节良恶性,并与术中冰冻、术后病检结果比照分析,计算符合率,判断甲状腺粗针穿刺对甲状腺结节鉴别诊断价值。

**1.4 统计学方法** 采用 SPSS 17.0 统计软件分析,计数资料以[n(%)]表示,组间比较行  $\chi^2$  检验, $P<0.05$  表示差异有统计学意义。

2 结果

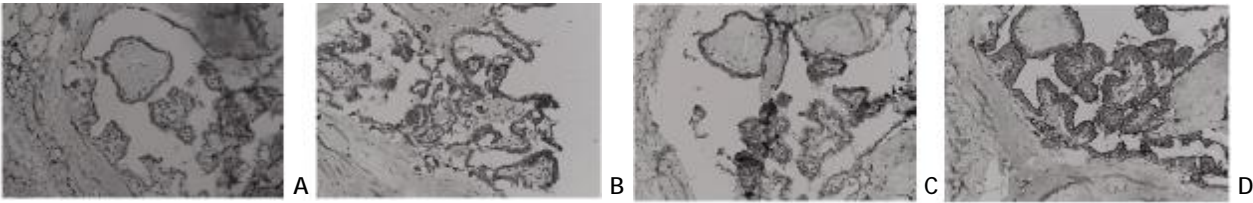
**2.1 穿刺方法取材诊断与术后病理诊断结果** 甲状腺结节 TI-RADS 分级Ⅵ级,且 0.3 cm<结节直径≤1 cm 共 120 例。CNB 确定诊断甲状腺乳头状癌 73 例,42 例诊断良性甲状腺组织,其中,假阴性 11 例,5 例不确定病理诊断。术后普通石蜡病检确定甲状腺乳头状癌共 86 例,免疫组化行协助诊断 33 例。以手术病理为金标准,将 CNB 不确定病变归为阴性,5 例不确定病理诊断经术后病检,证实甲状腺乳头状癌(PTMC)3 例,CNB 穿刺对甲状腺微小结节具有一定的鉴别意义(表 1)。诊断准确性为 89.17%(107/120),灵敏度为 84.88%(73/84),特异度 100.00%(34/34),阳性预测值 100.00%,阴性预测值 72.34%(34/47)。

表 1 CNB 穿刺病检与手术后病检结果[n(%)]

手术金标准	n	CNB 穿刺		$\chi^2$	P
		阳性	阴性		
阳性	86	73(84.88)	13(15.12)	73.072	0.000
阴性	34	0	34(100.00)		

**2.2 免疫组化协助诊断情况** CK-19 阳性定位于细胞浆,呈棕黄色颗粒;Galectin-3 染色在细胞质和细胞核,Galectin-3 阳性定位于细胞浆,少数定位于细胞核;HBME-1 阳性定位于细胞浆与细胞膜,呈棕黄色颗粒;CD56 以细胞膜的染色。甲状腺结节 TI-RADS 分级Ⅵ级,且 0.3 cm<结节直径≤1 cm 免疫组化行协助诊断 33 例,见图 3。CD56 蛋白在 PTMC

患者中的阳性率为 6.06%(2/33),且染色强度呈弱阳性表达模式,PTMC 患者中 Galectin-3、CK-19 和 HBME-1 蛋白阳性率分别为 100.00%(33/33)、100.00%(33/33)和 87.88%(29/33),PTMC 患者中 CK-19/Galectin-3、Galectin-3/HBME-1 和 CK-19/HBME-1 双组合的阳性率分别为 100.00%(33/33)、87.88%(29/33)和 87.88%(29/33),见表 2。



注:A:CD56 弱阳性表达,细胞膜的染色;B:CK-19 阳性定位于细胞浆,呈棕黄色颗粒;C:Galectin-3 阳性定位于细胞浆,少数定位于细胞核;D:HBME-1 阳性定位于细胞浆与细胞膜,呈棕黄色颗粒。

图 3 PTMC 组中 CD56、Galectin-3、CK19 和 HBME-1 表达

表2 免疫组化检测33例PTMC组中CD56、Galectin-3、CK-19和HBME-1表达结果(n)

病理检测指标	CNB 穿刺	
	阳性	阴性
CD56	2	31
Galectin-3	33	0
HBME-1	29	4
CK-19	33	0

2.3 粗针穿刺并发症 彩超引导粗针穿刺患者5例患者穿刺后出现局部渗血,行局部压迫后出血自行停止。颈部明显疼痛3例,一过性声音嘶哑1例。均无气管损伤表现,无颈总动脉、颈内静脉损伤等发生,无晕厥等迷走神经反应发生。此外,1例老年人甲状腺囊实性结节,穿刺后出现出血,出现呼吸困难、窒息,对甲状腺穿刺后,需严密观察出血情况。粗针穿刺并发症发生率7.50%(9/120)。

### 3 讨论

PTMC是指直径 $\leq 1.0$  cm的甲状腺乳头状癌的一个亚型。诊断典型的甲状腺微小乳头状癌主要依据其组织病理改变,如乳头状生长方式和核内包涵体、毛玻璃样核、核沟等特点<sup>[8]</sup>。早在1982年,Lo Gerfo P等<sup>[9]</sup>的研究比较了细针和粗针刺甲状腺组织,发现两组均可获取较好病理诊断。甲状腺Ⅳ类结节CNB不确定结果的比率为2.0%,低于FNA的Ⅳ类不确定诊断率17.5%。经修订的甲状腺CNB指南被证明是评估甲状腺结节的一个很好的报告系统<sup>[10]</sup>。粗针穿刺优势如下:①粗针穿刺在超声图像上可明显观察穿刺针道,对气管、血管及肌肉组织均能显现,避免损伤颈内静脉、颈总动脉、气管等;②超声引导下穿刺可实时观察穿刺针与结节关系,避免漏穿;③粗针采集样本通过快速石蜡切片检查,可在穿刺后1天即可获取病检结果,方便临床医师诊疗<sup>[11,12]</sup>。

细针穿刺与甲状腺微小乳头状癌术后病理诊断符合率在76.1%~91.15%<sup>[13,14]</sup>,而CNB在PTMC的应用国内也有开展。阎琳等<sup>[15]</sup>将CNB用于评价低危PTMC消融有效性的检查方法,结果显示CNB可在消融术后早期发现残留肿瘤。FNA细胞学不确定的良性甲状腺结节,在随访期间重复超声引导下CNB确诊可能有助于FNA细胞学不确定结节的治疗<sup>[16]</sup>。本研究通过粗针穿刺PTMC,结合免疫组化鉴别PTMC与良性甲状腺组织,发现粗针穿刺PTMC可以达到准确度90.0%,与细针穿刺具有相近的结果。

对于形态学不典型的甲状腺微小乳头状癌,有必要寻找其标记物。目前研究表明Gal-3、CK-19、HBME-1、CD56在甲状腺乳头状癌的鉴别诊断中起重要作用<sup>[17]</sup>。CD56在结节性甲状腺肿的阳性表达率较高,良性甲状腺病变伴滤泡上皮非典型增生病变中的阳性率高达100.0%,而在PTC组织不表达或弱表达。Gal-3、CK-19、HBME-1、CD56联合检测在TI-RADS 4a类结节中异常表达对病理鉴别诊断具有重要价值<sup>[18]</sup>。Galectin-3/CK-19或CK-19/HBME-1、Galectin-3/HBME-1双组合同时阳性及表达阳性率和阳性强度对诊断PTMC有重要意义<sup>[7]</sup>。而CNB结合免疫组化后甲状腺结节未诊断的比例为11.3%,未诊断率明显低于FNA组,CNB组比FNA组更有效<sup>[19]</sup>。CNB在降低最初诊断为病理不确定的甲状腺结节的潜在诊断手术率和不必要手术率方面优于FNA<sup>[20]</sup>。本研究对显微镜下病理不确定诊断PTC组织,采用Gal-3、CK-19、HBME-1、CD56联合检测,CD56蛋白在PTMC患者中的阳性率为6.0%,且染色强度呈弱阳性表达模式;PTMC患者中Galectin-3、CK-19和HBME-1蛋白阳性率分别为100.00%、100.00%和87.88%,CK19/Galectin-3、Galectin-3/HBME-1和CK-19/HBME-1双组合的阳性率分别为100.00%、87.88%和87.88%。CNB对TMC穿刺组织均可进行良好鉴别诊断,具有重要临床意义。

CNB操作主要担心损伤较大,容易出血,损伤气管、颈部血管等,然而早在1994年,Lo Gerfo P<sup>[21]</sup>已将CNB应用于甲状腺结节穿刺,仅有3例发生出血,经积极手术后无死亡病例出现。而本研究中超声引导下穿刺,可在超声下明显观察到粗针针道进出甲状腺组织,可以控制穿刺深度,避免损伤血管、神经等组织。所有纳入穿刺患者均无声音嘶哑等喉返神经损伤表现,无晕厥等迷走神经反应发生。5例患者穿刺后出现局部渗血明显,行局部压迫后,出血自行停止。无颈总动脉、颈内静脉损伤等发生,无气管损伤病例。值得注意的是,本中心1例老年人甲状腺囊实性结节,穿刺后出现出血,出现呼吸困难、窒息。因此,尽管穿刺后出血并发症发生率不高,对甲状腺穿刺后,需严密观察出血情况。本研究采用注射器针头先穿刺达甲状腺结节表面并固定,然后再由针头置入穿刺针,穿刺甲状腺结节后退出穿刺针。取出组织条后,调整穿刺针,再次经注射器针头置入穿刺针取甲状腺结节组织,避免甲状腺穿刺针反复经颈

前部脂肪、肌肉组织,具有减少颈部损伤,减少出血的作用。

综上所述,超声引导下 CNB 对 PTMC 鉴别诊断可提供重要参考信息。对组织病理不确定行 HBME-1、CD56、CK-19 和 Galectin-3 蛋白进一步鉴别诊断,在 TI-RADS 4 类结节中均取得满意病理结果,对甲状腺外科具有重要临床应用价值。而本中心开展的注射器针头引导甲状腺穿刺针,具有安全、方便操作、容易掌握等特点,在甲状腺外科临床应用具有意义,值得临床应用。

#### 参考文献:

- [1] Ospina NS, Papaleontiou M. Thyroid nodule evaluation and management in older adults: a review of practical considerations for clinical endocrinologists[J]. *Endocr Pract*, 2021, 27(3): 261-268.
- [2] Chen J, You H, Li K. A review of thyroid gland segmentation and thyroid nodule segmentation methods for medical ultrasound images [J]. *Comput Methods Programs Biomed*, 2020, 185: 105329.
- [3] 黄月红, 孙嘉慕, 左忠明, 等. 超声引导下粗针活检作为首选方法在甲状腺结节诊断中的应用[J]. *中国超声医学杂志*, 2022, 38(7): 734-736.
- [4] Li W, Han YT, Hu Z, et al. Comparison of fine-needle aspiration and core-needle biopsy in the pathological evaluation on thyroid lesions: a single-center experience on 407 Chinese patients [J]. *Diagn Cytopathol*, 2023, 51(5): 315-320.
- [5] Yim Y, Baek JH. Core needle biopsy in the management of thyroid nodules with an indeterminate fine-needle aspiration report [J]. *Gland Surg*, 2019, 8(Suppl 2): S77-S85.
- [6] 何俊峰, 闫国珍, 刘扬, 等. 甲状腺微小癌超声引导下细针穿刺细胞学与粗针穿刺组织学检查的临床对比研究[J]. *中国超声医学杂志*, 2018, 34(3): 211-213.
- [7] 黄力营, 林清群, 凌雪君, 等. CD56、Galectin-3、CK19 及 HBME-1 蛋白在诊断甲状腺乳头状微小癌和非典型滤泡上皮增生中的价值 [J]. *广东医学*, 2021, 42(10): 1188-1192.
- [8] Baloch ZW, Asa SL, Barletta JA, et al. Overview of the 2022 WHO classification of thyroid neoplasms [J]. *Endocr Pathol*, 2022, 33(1): 27-63.
- [9] Lo Gerfo P, Colacchio T, Caushaj F, et al. Comparison of fine-needle and coarse-needle biopsies in evaluating thyroid nodules [J]. *Surgery*, 1982, 92(5): 835-838.
- [10] Kim K, Bae JS, Kim JS, et al. Diagnostic performance of thyroid core needle biopsy using the revised reporting system: comparison with fine needle aspiration cytology [J]. *Endocrinol Metab (Seoul)*, 2022, 37(1): 159-169.
- [11] 熊焰, 李鑫, 梁丽, 等. 甲状腺粗针穿刺活检病理诊断的准确性评估[J]. *北京大学学报(医学版)*, 2023, 55(2): 234-242.
- [12] Jung CK. Reevaluating diagnostic categories and associated malignancy risks in thyroid core needle biopsy [J]. *J Pathol Transl Med*, 2023, 57(4): 208-216.
- [13] 王桂林, 俸瑞发, 洪运虎, 等. 细针穿刺活检技术在甲状腺微小乳头状癌诊断中的应用效果[J]. *广西医学*, 2020, 42(15): 2028-2029.
- [14] 秦嘉黎, 张莎莎, 李刚, 等. 高频超声和超声引导下细针穿刺在诊断甲状腺微小乳头状癌中的价值比较[J]. *临床耳鼻咽喉头颈外科杂志*, 2021, 35(8): 718-723.
- [15] 阎琳, 宋青, 肖静, 等. 粗针穿刺活检在射频消融治疗甲状腺微小乳头状癌中的临床应用[J]. *中国医学科学院学报*, 2021, 43(4): 584-589.
- [16] Hwang YJ, Koo HR, Park JS. Follow-up of benign thyroid nodules confirmed by ultrasound-guided core needle biopsy after inconclusive cytology on fine-needle aspiration biopsy [J]. *Ultrasonography*, 2023, 42(1): 121-128.
- [17] Cho H, Kim JY, Oh YL. Diagnostic value of HBME-1, CK19, Galectin-3, and CD56 in the subtypes of follicular variant of papillary thyroid carcinoma [J]. *Pathol Int*, 2018, 68(11): 605-613.
- [18] 吕艳, 李翀, 葛善义, 等. TI-RADS 4a 类甲状腺结节粗针穿刺活检组织中 HBME-1、CD56、CK19 和 galectin-3 蛋白异常表达对病理诊断的意义[J]. *实用医学杂志*, 2019, 35(2): 294-298.
- [19] Song S, Kim H, Ahn SH. Role of immunohistochemistry in fine needle aspiration and core needle biopsy of thyroid nodules [J]. *Clin Exp Otorhinolaryngol*, 2019, 12(2): 224-230.
- [20] Joo L, Na DG, Kim JH, et al. Comparison of core needle biopsy and repeat fine-needle aspiration in avoiding diagnostic surgery for thyroid nodules initially diagnosed as atypia/follicular lesion of undetermined significance [J]. *Korean J Radiol*, 2022, 23(2): 280-288.
- [21] Lo Gerfo P. The value of coarse needle biopsy in evaluating thyroid nodules [J]. *Thyroidology*, 1994, 6(1): 1-4.

收稿日期: 2023-09-07; 修回日期: 2023-10-25

编辑/肖婷婷