

螺旋 CT 与 CD44v6 表达在肺癌诊断及分期中的价值

赵红星, 钱宇峰, 孙树范, 李菊声

【摘要】 目的:探讨 CT 扫描与 CD44v6 表达分析在肺癌诊断及分期中的意义。**方法:**应用螺旋 CT 增强扫描对 32 例肺癌进行术前分期,且把 CT 诊断结果与组织病理对照;其中对 28 例手术病例的组织标本行 CD44v6 表达分析。同时观察同期 20 例手术切除的肺良性肿块组织检测 CD44v6 表达作为对照。**结果:**CT 扫描对肺癌 T 分期准确度 84.4%,N 分期准确度 58.8%,M 分期准确度 100%,综合 TNM 分期准确度 75%。肺癌组织中 CD44v6 表达阳性率为 53.6%,明显高于肺良性肿块组织($\chi^2=9.744, P<0.01$)。Ⅲ期肺癌的 CD44v6 表达阳性率明显高于 I、II 期肺癌组织($\chi^2=15.68, P<0.001$)。CD44v6 表达判断淋巴结转移优于 CT 扫描。**结论:**应用螺旋 CT 增强扫描结合 CD44v6 表达分析有利于提高肺癌诊断及分期准确度,从而使临床能更好的制定最佳治疗方案。

【关键词】 肺肿瘤; 体层摄影术, X 线计算机; 肿瘤分期; 免疫组织化学

【中图分类号】 R814.42; R734.2 **【文献标识码】** A **【文章编号】** 1000-0313(2006)08-0775-03

The Value of Spiral CT and CD44v6 Expression in the Diagnosis and Staging of Lung Cancer ZHAO Hong-xing, QIAN Yu-feng, SUN Shu-fan, et al. Department of Radiology, the First Hospital of Huzhou, Zhejiang 313000, P. R. China

【Abstract】 Objective: To evaluate the significance of the combination of computed tomography (CT) and expression of CD44v6 in the diagnosis and staging of lung cancer. **Methods:** Triphasic enhanced spiral CT was performed in 32 cases with lung cancer and expression of CD44v6 of the surgically resected specimens in 28 cases was studied by immunohistochemistry methods. CT findings were correlated with the histopathologic results. The expression of CD44v6 in 20 cases with benign lung tumour lesion was evaluated simultaneously. **Results:** The accuracy rate of triphasic CT in T, N and M stage of lung cancer were 84.4%, 58.8% and 100% respectively. The total accuracy in determining TNM-staging was 75%. The expression of CD44v6 was significantly higher in lung cancer (53.6%) than in benign masses (10%) ($\chi^2=9.744, P<0.01$), and expression of CD44v6 was significantly higher in TNM staging of III than in TNM staging I and II ($\chi^2=15.68, P<0.001$). The expression of CD44v6 was superior to CT in detection of small lymph node metastasis. **Conclusion:** The combination of CT and CD44v6 may increase the accuracy of staging of lung cancer. It is very important to the clinical treatment.

【Key words】 Lung cancer; Tomography, X-ray computed; Neoplasm staging; Immunohistochemistry

肺癌目前已成为世界范围内发病率最高的恶性肿瘤,在各个期别间的 5 年生存率差异有显著性意义^[1,2],因此术前准确诊断和分期非常重要。影像检查与肿瘤标记物检测是重要检查方法和检测指标^[1,3]。影像检查与血清肿瘤标记物检测诊断肺癌的报道较多,探讨影像检查与肿瘤组织标记物检测诊断肺癌的相关问题少见。笔者通过对本院 2000 年 5 月~2005 年 8 月住院手术的肺癌患者术前应用增强螺旋 CT 扫描结合术后切除标本的 CD44v6 表达分析回顾性研究,分析应用增强螺旋 CT 扫描与 CD44v6 表达分析在肺癌患者术前诊断中的意义。

材料与方法

本研究对病例采用非匹配病例对照研究。肺癌组

术前临床诊断均为周围性肺癌,共 32 例,男 21 例,女 11 例,年龄 44~76 岁,平均 55.5 岁。同时选取同期 20 例手术切除的肺良性肿块病例作为对照,其男女比例和年龄与肺癌组相当。肺癌组病例术前全部行增强螺旋 CT 扫描。

CT 扫描机使用 Siemens Somatom Plus 4 CT 扫描机,螺距 1.5,层厚、层距均为 10 mm。增强扫描采用肘静脉注射对比剂欧乃派克(300 mg I/ml),用量约 1.5 ml/kg,流率 1.5~3.0 ml/s。图像分析由两位高年资医生共同阅读得出结论。肺癌的分期标准参考 1997 年 UICC 的标准确定^[2]。

HE 染色、免疫组织化学染色及结果判定:32 例肺癌中的 28 例手术切除病例标本经福尔马林固定、常规石蜡包埋切片。20 例手术切除的肺良性肿块病例切除标本同样作病理分析作为对照。两组均作 CD44v6 表达分析。免疫组织化学染色采用二步法,CD44v6 单克隆抗体及二步法免疫组织化学染色试剂均购自福

作者单位:313000 浙江,湖州市第一人民医院放射科

作者简介:赵红星(1972-),男,浙江湖州人,主治医师,主要从事胸部肿瘤影像学及介入治疗工作。

建迈新生物技术开发有限公司,产品编号 MAB-0038,克隆号 2F10。以扁桃体作阳性对照,磷酸盐缓冲液代替一抗作阴性对照。CD44v6 阳性细胞定位于细胞膜,结果判定采用人工计数 500 个肿瘤细胞,阳性细胞 $>20\%$ 为(+), $<20\%$ 为(-)。

统计学分析:采用 χ^2 检验,以 $P<0.05$ 为差异有显著性意义。

结果

1. 临床病理结果和 CT 分期结果

腺癌 15 例,腺鳞癌 10 例,鳞癌 7 例,其中手术 28 例,活检证实 4 例(2 例 CT 发现有脑转移,2 例 CT 发现有肾上腺转移)不参与 N 分期。手术病理分期结果:Ⅰ期 10 例,Ⅱ期 12 例,Ⅲ期 6 例,Ⅳ期 4 例。CT 分期: T_1 9 例, T_2 9 例, T_3 5 例, T_4 4 例。本组 CT 对肺癌 T 分期的准确率为 84.4%,对 N 分期为 58.8%,对 M 分期 100%。综合判断 CT 对肺癌 TNM 分期总的准确率为 75%(24/32)。同期 20 例手术切除的肺良性肿块病理为结核 10 例,炎性假瘤 5 例,错构瘤 4 例,曲菌病 1 例(图 1、2)。

2. 肿瘤分期与 CD44v6 表达关系

28 例手术切除病例标本中Ⅰ期 10 例有 4 例 CD44v6 表达阳性,Ⅱ期 12 例有 6 例 CD44v6 表达阳性,Ⅲ期 6 例有 5 例 CD44v6 表达阳性。Ⅳ期 4 例活检组织有 1 例作了免疫组织化学染色示 CD44v6 表达

阳性,但例数少未入组作统计分析。癌组织的 CD44v6 表达阳性率为 53.6%。Ⅰ、Ⅱ期癌组织的 CD44v6 表达阳性率低于Ⅲ期癌组织($\chi^2=15.68, P<0.001$)。20 例手术切除的肺良性肿块组织中 CD44v6 表达阳性仅 2 例(结核灶)占 10%,癌组织的 CD44v6 表达阳性率明显高于肺良性肿块组织($\chi^2=9.744, P<0.01$)。CD44v6 表达对 N 分期更敏感,CT 对 N 分期判断的 7 例假阴性而 CD44v6 表达均为阳性。

讨论

1. 螺旋 CT 扫描在肺癌诊断及分期中的价值

CT 增强扫描在周围性肺癌的诊断中有很高的准确性^[4]。目前术前行 CT 增强扫描已成为常规。T 分期是影响肺癌生存期的重要因素^[2]。从外科的角度看, $T_3N_0M_0$ 和其他Ⅰ、Ⅱ期的肺癌一样是外科或外科综合治疗的对象^[5]。CT 诊断对 T 分期的准确性尚可,但仍然不高,本组为 84.4%,接近文献报道^[5、6]。CT 对发现肿瘤的能力比平片有优势,虽然增强扫描可观察肿瘤浸润情况,但许多情况下并不能更精细的了解肿瘤周围的情况。另外 CT 在发现肺内转移灶和第二原发癌等方面有优势。其在诊断是否伴有淋巴结转移主要靠淋巴结的大小和密度的改变(一般以淋巴结直径大于 1.0 cm,无明显钙化作为诊断淋巴结转移的标准),但其一直难以更好地兼顾其灵敏度和特异性^[7]。淋巴结转移是涉及预后的一个重要因素,对于

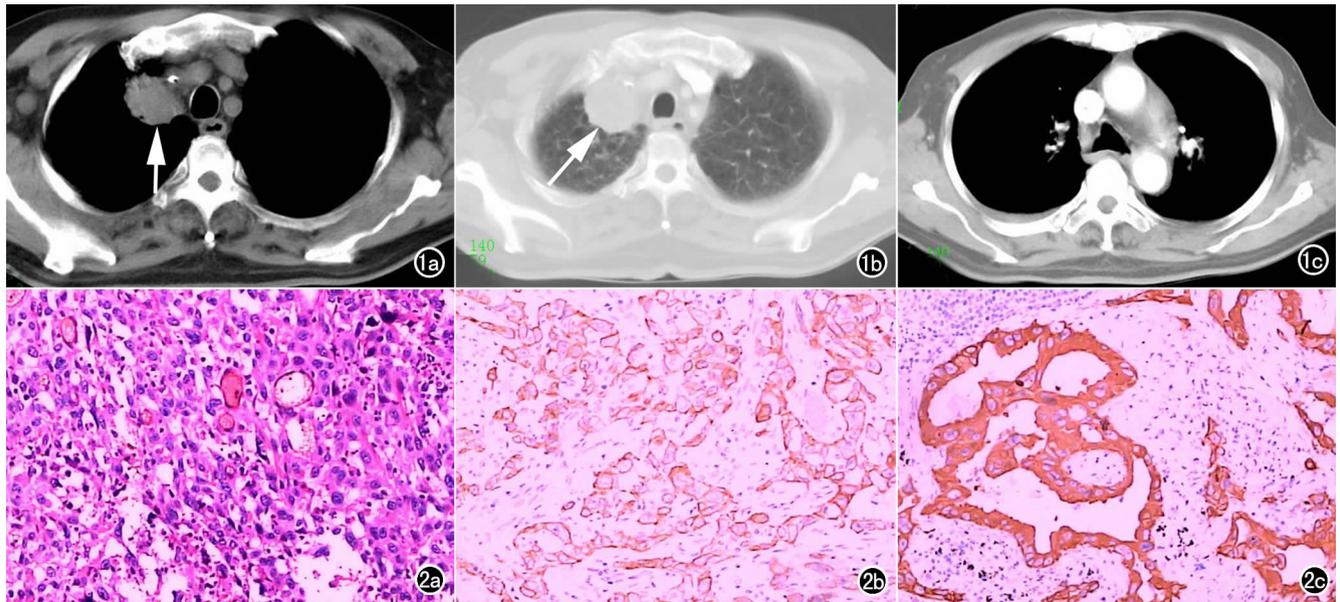


图 1 a) CT 平扫示右上靠纵隔一小分叶样类圆状肿块(箭),直径约 3.5cm,密度均匀,部分与胸膜紧贴; b) 肺窗图示右上肺肿块边缘肺纹理有聚拢,边界清晰,气管通畅(箭); c) 增强扫描见气管隆突下无明显肿大淋巴结影。图 2 a) 术后病理(HE 染色)右上肺周围型中-低分化腺癌,弥漫浸润型, T_3 期; b) 免疫组织化学染色示低分化细胞阳性表达位于细胞膜(CD44v6 $\times 100$); c) 免疫组织化学染色示中分化细胞阳性表达位于细胞膜(CD44v6 $\times 100$)。

手术的成功与否也相当重要。肺癌的手术切除不等于肺癌的彻底治愈,小的周围性肺癌不等于没有远处淋巴结转移;Riquet的一组病例中在直径小于3.0 cm的周围性肺癌发现有纵隔淋巴结转移者达12.5%~21.3%不等,预后欠佳^[2]。巫北海^[8]认为对于隆突下出现淋巴结均应视为异常,但实际工作中在小于5 mm的淋巴结影像上很难显示清楚。本组设定为大于8 mm的标准发现CT的检出淋巴结准确度为58.8%,仍然不高。对于远处转移,只要全身仔细检查,CT一般能发现,同时多注意肺癌有易发生转移的部位特征,如转移至脑、肾上腺、肝等。本组由于病例少,有4例远处转移CT都予以明确。本组CT对肺癌TNM分期的综合准确率为75%,与文献基本相仿^[6]。故CT对肺癌TNM分期诊断的综合准确率局限性仍然十分明显。笔者认为的主要原因可能为:①CT图像有时不能将癌灶与邻近肺不张、阻塞性炎症、陈旧性病灶等仔细区分,从而影响了T分期的准确性;②对肺内的转移灶虽有较高的检出率,但如病灶小于1.0 cm或位置隐匿或与小纤维性病灶难以区分;③对小的区域淋巴结转移不敏感,对远处的淋巴结转移检出困难;④对远处转移的正确诊断需结合临床表现和其他检查,单独CT检查一定不能全部检出。有报道认为MRI和PET/CT对肺癌的诊断有较高的优势,但同时它们费用高,费时长,目前不能广泛普及^[7,9]。

2. CD44v6 在肺癌组织中的表达

CD44是一种被各种细胞,包括肿瘤细胞广泛表达的细胞表面跨膜蛋白,作为细胞间的黏附分子参与细胞-基质及细胞-细胞之间特异性黏附作用;与肿瘤的增殖与转移有关^[10,11]。人们发现CD44及其拼接变异体CD44v6在肿瘤的发生起重要作用,尤其CD44v6在肿瘤浸润、转移和预后有重要作用。许多研究表明CD44v6在非小细胞肺癌组织和纵隔淋巴结组织中有过量的表达,但其过量的表达与各种组织学分型,不同分化程度之间差异不显著^[10]。本组研究表明肺癌组织内的CD44v6表达阳性率明显高于肺良性病变组织,且I、II期的肺癌组织中的CD44v6表达阳性率明显低于III期肺癌组织。特别在对判断是否有淋巴结转移方面,CD44v6检测弥补了CT对于淋巴结转移检出的不足。本组CT对N分期判断的7例假阴性而它们的CD44v6表达均为阳性,术后证实均有肺门或纵隔的多个转移淋巴结。

3. 螺旋CT增强扫描结合CD44v6检测对肺癌诊断的临床意义

影像诊断结合肿瘤标记物大大提高了肺癌的阳性

确诊率及病理分型^[12]。临床对肺癌术前准确诊断和分期主要为了合理制定治疗方案。手术方式的选择应遵循最大限度地切除肿瘤的同时最大限度地保存肺功能和降低手术风险这一基本原则,同时术后患者的生活质量亦是考虑的因素。文献提示对局限性小细胞肺癌患者(T₁N₀M₀, T₂N₀M₀)行根治性手术后辅助化疗或放疗,或放/化疗后辅以手术加化疗或放疗都是合适的治疗策略^[13]。

通过本组研究笔者认为对CT扫描诊断为肺癌的患者,在术前对肿瘤的活检标本或对术后的切除标本行CD44v6表达分析是十分必要的,CD44v6检测弥补了CT在肺癌诊断中的某些不足,对提高肺癌的诊断及分期准确性有明显的帮助,对制定有针对性的治疗方案有重要的作用。当然,本组研究分析还存在不少问题,主要是样本量需进一步扩大,存在各类偏倚,在其他病理类型的肺癌组织中是否有同样的表现等有待进一步研究。

参考文献:

- [1] 杨德昌,杨栓盈. 肺癌诊断及治疗进展[J]. 中华结核呼吸杂志, 2004,27(1):18-21.
- [2] 高禹舜,张德超,赫捷,等. I期非小细胞肺癌的诊断与外科治疗[J]. 中华肿瘤杂志,2005,27(1):52-55.
- [3] 时广利,胡秀玲,岳思东,等. 血清肿瘤标志物在肺癌辅助诊断中的应用[J]. 中华肿瘤杂志,2005,27(5):299.
- [4] 储成凤,徐秋贞,杨明. 肺孤立结节的动态CT增强研究[J]. 放射学实践,2003,18(3):179-181.
- [5] 黄国俊,汪良骏,张德超,等. 非小细胞肺癌新TNM分期及测定[J]. 中华肿瘤杂志,2000,22(4):269-271.
- [6] 于海光,杨保愉,彭昭法. CT在肺癌术前TNM分期中的应用(附60例分析)[J]. 实用放射学杂志,2001,17(3):207-209.
- [7] 王全师,吴潮炳,王明芳,等. PET/CT显像在肺癌诊断及分期中的应用[J]. 中华核医学杂志,2005,25(2):75-77.
- [8] 巫北海. 学习和研究活体形态学[J]. 临床放射学杂志,2002,21(1):7-9.
- [9] 张继斌,许建铭,须同禄,等. MRI对支气管肺癌的诊断评价[J]. 苏州大学学报(医学版),2003,23(5):574.
- [10] 赵京,孙玉鄂,张连斌. CD44的表达与人类非小细胞肺癌淋巴结转移相关性的初步研究[J]. 中国肺癌杂志,2000,3(2):115.
- [11] Fasano M, Sabatini MT, Wiczorek R, et al. CD44 and its V6 Spliced Variant in Lung Tumors: a Histogenesis[J]. Cancer, 1997,80(1):34.
- [12] 刘雨成,孙西军,徐春玲,等. 影像学检查和血清肿瘤标记物检测对肺癌诊断及病理分型的价值[J]. 临床放射学杂志,2003,22(11):925.
- [13] Szczsny J, Szczesna A, Shepherd FA, et al. Surgical Treatment of Small Cell Lung Cancer[J]. Semin Oncol,2003,30(1):47-56.

(收稿日期:2005-11-17)