

甲状腺转录因子和间皮细胞在肺癌胸腔积液诊断及鉴别诊断中的应用

岑玉兰 (广西壮族自治区龙潭医院病理科, 广西柳州 545005)

【摘要】 目的 探讨甲状腺转录因子-1(TTF-1)和间皮细胞(mesothelial cell, MC)在胸腔积液中的表达及意义。方法 应用免疫组织化学 S-P 法检测 35 例原发性肺癌和 10 例继发性肺癌胸腔积液中的癌细胞及 20 例肺良性疾病胸腔积液中反应性间皮细胞的表达。结果 TTF-1 在原发性肺癌胸腔积液中的阳性率 74.2%(26/35), 而在继发性肺癌患者和肺良性疾病患者的胸腔积液中未见阳性表达。MC 在肺良性疾病胸腔积液中的阳性率 95.0%(19/20), 明显高于原发性肺癌胸腔积液中的 22.8%(8/35)和继发性肺癌胸腔积液的阳性率 20.0%(2/10)。在不同病理类型原发性肺癌胸腔积液中, TTF-1 的阳性率在腺癌组 95.7%(22/23), 明显高于鳞癌组 12.5%(1/8)。当 TTF-1 和 MC 联合应用时为最佳选择, 其检测肺癌患者胸腔积液的敏感性和特异性分别高达 96.7% 和 95.5%。结论 胸腔积液中 TTF-1 和 MC 联合检测对诊断和鉴别诊断原发性肺癌、继发性肺癌有重要意义, 同时对肺癌临床分期的判断有较高的应用价值。

【关键词】 肺癌; 胸腔积液; 甲状腺转录因子-1; 间皮细胞

DOI: 10.3969/j.issn.1672-9455.2011.14.013 文献标志码: A 文章编号: 1672-9455(2011)14-1690-02

Diagnosis and differential diagnosis value of TTF-1 and Mesothelial Cell in the pleural effusion of lung cancer CEN Yu-lan (Department of Pathology, Longtan Hospital of Guangxi Zhuang Autonomous Region, Liuzhou 545005, China)

【Abstract】 Objective To investigate the expression of TTF-1(transcription factor1) and MC(mesothelial cell) in the pleural fluid of patients with lung cancer. **Methods** The expressions of TTF-1 and MC were examined by means of S-P immunocytochemical technique in cancer cells of pleural fluid from 35 patients with primary lung cancer and 10 patients with secondary lung cancer, and in reactive mesothelial cells of pleural fluid from 20 patients with benign lung diseases. **Results** The positive rate of TTF-1 in the cancer cells of pleural fluids of patients with primary lung cancer was 74.2%(26/35), but none of the secondary lung cancer and benign lung disease cases expressed TTF-1. The positive rate of MC in reactive mesothelial cells of pleural fluid from benign lung diseases was 95.0%(19/20), which was significantly higher than 22.8%(8/35) of primary lung cancer and 20.0%(2/10) of secondary lung cancer. In different pathological types of primary lung cancer, the positive rate of adenocarcinoma was 95.7%(22/23), which was significantly higher than 12.5%(1/8) of squamous cell carcinomas. The optimal assay was the combination of TTF-1 and MC, whose sensitivity and specificity were 96.7% and 95.5% respectively. **Conclusion** TTF-1 and MC are clinically valuable for diagnosing and differentially diagnosing the cancer cells in the pleural fluid of patients with primary and secondary lung cancer, meanwhile, the clinical staging of lung cancer has a higher value.

【Key words】 lung cancer; pleural fluid; TTF-1; mesothelial cell

胸腔积液是肺部多种疾病的常见并发症, 其中绝大多数恶性胸腔积液是由原发性肺癌引起的, 少数由继发性肺癌引起。常规细胞学检查主要根据细胞形态进行诊断, 由于腺癌细胞与反应性间皮细胞形态极为相似, 故诊断和鉴别诊断以上两种细胞, 并判断其是原发还是继发的是诊断恶性胸腔积液的最大难点。甲状腺转录因子-1(TTF-1)特异表达于肺腺癌、小细胞肺癌和甲状腺癌, 在排除极少发生甲状腺癌的前提下, 通过联合检测胸腔积液中 TTF-1、间皮细胞(MC), 既有助于诊断肺癌性胸腔积液, 又可区分肿瘤的来源是原发于肺还是继发于肺, 以及肺癌的病理分型, 以此为临床治疗提供新靶点。

1 资料与方法

1.1 研究对象 收集本院 2005 年 1 月至 2010 年 12 月住院患者 65 例, 于接受任何治疗前采集的胸腔积液。其中男 27 例, 女 38 例, 年龄 27~76 岁, 平均 62.3 岁。原发性肺癌 35 例(腺癌 23 例、鳞癌 8 例、小细胞癌 4 例), 继发性肺癌 10 例(乳腺腺癌 5 例、肝癌 3 例、胃癌 2 例), 肺良性疾病患者 20 例(包括

结核 16 例、炎症 4 例)。这些标本原发部位的诊断是依据临床资料、影像学 and (或) 病理组织学证实。

1.2 方法 (1) 标本收集过程: 收集新鲜胸腔积液中的团块状物和(或)离心后胸腔积液沉渣, 以中性甲醛固定、常规石蜡包埋、5 μm 厚切片、常规 HE 染色、光镜观察。(2) 免疫组织化学染色: 采用二步法, 所用试剂为单克隆抗体, 即用型, 试剂盒购自上海长嘉生物有限公司。操作步骤严格按免疫组织化学试剂盒说明进行。用已知阳性切片作为阳性对照, 用磷酸盐缓冲液代替第一抗体作为阴性对照。

1.3 结果判定 TTF-1 细胞核呈棕色为阳性; MC 细胞膜棕色为阳性。无色、染色浅与背景几乎一致及高倍视野下阳性细胞占同类细胞的 5% 以下为阴性, 5% 以上为阳性。

2 结果

2.1 肺良性疾病胸腔积液中 TTF-1 和 MC 的表达情况 20 例良性胸腔积液中 TTF-1 阴性表达; 反应性间皮细胞 MC 表达明显, 胞膜着色, 呈棕黄色颗粒外观。癌细胞偶有胞膜着色,

淋巴细胞、粒细胞均不着色。20 例良性胸腔积液中有 19 例反应性间皮细胞 MC 呈阳性表达,占 95.0%。35 例原发性肺癌胸腔积液中仅有 8 例呈阳性表达,占 22.8%,10 例继发性肺癌患者胸腔积液中也有 2 例呈阳性表达,占 20.0%,皆为胞膜着色。良性胸腔积液组的阳性表达率明显高于两组恶性胸腔积液组。

2.2 原发性肺癌胸腔积液中 TTF-1 的表达情况 原发性肺癌细胞 TTF-1 表达明显,胞核着色,呈棕黄色颗粒外观。35 例原发性肺癌胸腔积液中 26 例呈阳性表达,占 74.2%。其中腺癌占 95.7% (22/23)、小细胞癌占 75.0% (3/4)、鳞癌占 12.5% (1/8)。10 例继发性肺癌胸腔积液和 20 例肺良性疾病胸腔积液中无一例阳性表达。

3 讨论

临床上,胸腔积液是肺部多种疾病的常见并发症,常规胸腔积液细胞学检查是判断其良恶性的方法之一,它具有损伤小,操作简单等优点,大多数的肺癌患者首先出现的症状是胸腔积液,因此它具有重要的临床应用价值。然而,癌细胞在积液中无组织及器官构架的束缚而自由漂浮和增生甚至经几代繁殖,失去了原来在组织中的形态特征,当胸腔积液内的癌细胞异型性不明显或数量较少时,与反应性间皮细胞几乎无法鉴别。因此,临床上经常出现高度可疑的肺癌性胸腔积液,反复细胞学检查却是阴性的结果^[1-2]。如何识别胸腔积液内的癌细胞并与反应性间皮细胞相鉴别,是诊断肺癌患者胸腔积液的关键。近年来随着免疫细胞化学的应用,胸腔积液中的癌细胞与反应性间皮细胞的鉴别诊断有了很大的提高^[3],能辅助肺癌患者胸腔积液的细胞学诊断。

TTF-1 是一种组织特异性核转录因子,其相对分子质量为 38×10^4 ,选择性地表达于 II 型肺泡细胞、细支气管上皮细胞、甲状腺滤泡细胞、甲状腺滤泡旁 C 细胞等区域。鉴于 TTF-1 特异的表达于肺癌和甲状腺癌,且甲状腺癌伴发胸腔积液者甚少,因此 TTF-1 是目前被发现检测肺癌性胸腔积液较为理想的一种肿瘤标志物。理论上讲,只有上皮来源的细胞才能表达 TTF-1,非上皮来源的细胞不表达,因此检测 TTF-1 表达与有助于确定胸腔积液内细胞的来源。良性胸腔积液内一般只存在炎症反应细胞和间皮细胞,没有上皮来源细胞,如果出现 TTF-1 表达阳性的细胞多意味着上皮性肿瘤细胞转移所致。TTF-1 在原发性肺癌的阳性表达较高,而且肺癌病理类型不同,TTF-1 的表达也各异,尤其在腺癌和小细胞癌中有较强的阳性表达,而在鳞癌的表达弱^[4]。本研究结果显示,TTF-1 在原发性肺癌患者胸腔积液中的表达具有高度的敏感性和特异性,尤其是腺癌,阳性率高达 95.7%,与王红梅和周小鸽^[5]报道一致。本研究中小细胞癌也有较高表达,但临床上小细胞癌很少伴发胸腔积液,而良性胸腔积液中的间皮细胞无表达。因此用 TTF-1 检测肺癌胸腔积液中的癌细胞既不容易漏诊,确诊的可靠性又较强,可作为诊断肺癌性胸腔积液,判断肺癌病理类型的重要标记物。

临床上约 50% 的恶性胸腔积液都是由原发性肺癌引起的,而约有 6%~15% 的恶性胸腔积液不能确定原发部位^[6]。这就给临床上对疾病的进一步治疗、肿瘤分期以及预后判断造成了巨大的困难。因此,正确鉴别恶性胸腔积液的原发部位对指导临床治疗以及判断预后具有重要意义。鉴于 TTF-1 特异性

地表达于肺肿瘤和甲状腺癌,而不表达于其他器官肿瘤和继发性肺癌,故在排除甲状腺癌的可能性后,即可确定肿瘤的原发部位。因此,TTF-1 在鉴别原发性肺癌和继发性肺癌方面极具临床价值。本组 35 例原发性肺癌中有 26 例 TTF-1 呈阳性表达,而 10 例继发性肺癌无一例阳性表达,与蒋冰等^[7]报道一致。因此,TTF-1 检测既有助于诊断肺癌性胸腔积液,又可区分肿瘤是原发于肺还是继发于肺,以此来为临床治疗提供新靶点。

MC 主要分布于间皮细胞中,胸腔积液内的非间皮细胞不表达,由于炎症细胞在形态上完全可以辨认,故与癌细胞难以鉴别的只有反应性间皮细胞。根据 MC 只表达于间皮细胞而一般不表达上皮细胞,因此对胸腔积液内反应性间皮细胞与癌细胞的鉴别起到重要的作用。本组良性胸腔积液中 MC 表达明显,高达 95.0%,明显高于恶性胸腔积液中的表达,与叶见渡等^[8]报道的基本一致。MC 也是鉴别腺癌与反应性增生间皮细胞的较好标志物。

TTF-1 是上皮细胞的分子标记,MC 是间皮细胞的分子标记,两者联合应用构成一组正反互补单克隆抗体组,从正反两个方面筛查肺癌患者胸腔积液中的癌细胞,其敏感性和特异性较高,对诊断和鉴别诊断肺癌胸腔积液中的癌细胞具有重要的临床应用价值。

参考文献

- [1] Lee JH, Chang JH. Diagnostic utility of serum and pleural fluid carcinoembryonic antigen, neuron-specific enolase, and cytokeratin 19 fragments in patients with effusion from primary lung cancer[J]. Chest, 2005, 128(4): 2298-2303.
- [2] Afify AM, Stern R, Michael CW. Differentiation of mesothelioma from adenocarcinoma in serous effusions; the role of hyaluronic acid and CIN4 localization[J]. Diagn Cytopathol, 2005, 32(3): 145-150.
- [3] 张智慧, 孙耘田. 免疫细胞化学在细胞病理学中的应用[J]. 中华病理学杂志, 2005, 34(10): 672-673.
- [4] 刘建, 覃丹, 颜桂芳. P63 和 TTF-1 在肺癌组织中的表达及意义[J]. 中国组织化学与细胞化学杂志, 2008, 17(3): 289-292.
- [5] 王红梅, 周小鸽. TTF-1 在肺癌诊断及鉴别诊断中的应用价值[J]. 诊断病理学杂志, 2005, 12(6): 441-443.
- [6] Marel M, Stastny B, Melinová L, et al. Diagnosis of pleural effusions. Experience with clinical studies, 1986 to 1990[J]. Chest, 1995, 107(6): 1598-1603.
- [7] 蒋冰, 吴明哲, 吴广平, 等. TTF-1 和 HBME-1 在肺癌患者胸腔积液中的表达及意义[J]. 中国组织化学与细胞化学杂志, 2008, 17(3): 274-278.
- [8] 叶见渡, 韦海明, 周祥祯. 免疫细胞化学标记在浆膜腔积液细胞学鉴别诊断中的应用[J]. 广西医学, 2009, 31(12): 1795-1796.