

周围型肺癌 76 例患者的 CT 表现、血清肿瘤标记物及 Ki-67、p53 的蛋白表达的相关性研究

胡辅裕(河北省涞水县人民医院放射科 074199)

【摘要】 目的 探讨周围型肺癌患者的 CT 表现、血清肿瘤标记物及 Ki-67、p53 的蛋白表达的相关性。**方法** 回顾性分析 2008 年 1 月至 2011 年 12 月周围型肺癌 76 例患者的 CT 和血清肿瘤标记物资料,评价不同病理类型的周围型肺癌的 CT 表现,Ki-67、p53 蛋白表达与血清癌胚抗原(CEA)、神经元特异性烯醇化酶(NSE)、细胞角蛋白 19 片段的关系。**结果** 不同病理类型的周围型肺癌,其 CT 表现毛刺征、分叶征、胸膜凹陷征的阳性率差异有统计学意义($P < 0.05$);鳞癌的 Ki-67 水平高于腺癌。**结论** 血清肿瘤标志物联合影像检测能够提高肿瘤的检出率。Ki-67、p53 的表达程度能反映肿瘤的恶性程度。

【关键词】 周围型肺癌; CT; Ki-67; p53

DOI:10.3969/j.issn.1672-9455.2014.01.013 文献标志码:A 文章编号:1672-9455(2014)01-0030-02

Study on correlation among CT findings,serum tumor markers and protein expression of Ki-67,p53 in 76 cases of peripheral lung cancer HU Fu-yu (Department of Radiology, Laishui County People's Hospital, Laishui, Hebei 074199, China)

【Abstract】 Objective To explore the correlation among the CT findings,serum tumor markers and the protein expression of Ki-67 and p53 in the patients with peripheral lung cancer. **Methods** The data of CT findings and serum tumor markers in 76 cases of peripheral lung cancer from January 2008 to December 2011 were retrospectively analyzed for evaluating the correlation among CT findings,protein expression of Ki-67 and p53 and serum CEA,NSE,CYFRA21-1 in different pathological types of peripheral lung cancer. **Results** In different pathological types of peripheral lung cancer,the positive rates of the CT manifestations of spiculation,lobulation and pleural indentation had statistical difference;the Ki-67 content of squamous cell carcinoma was higher than that of adenocarcinoma. **Conclusion** Serum tumor markers combined with the imageological examination can increase the tumor detection rate. The expression degree of Ki-67 and p53 is the important indicator reflecting the tumor malignancy degree.

【Key words】 peripheral lung cancer; CT; Ki-67; p53

周围型肺癌是指发生在肺段以下支气管的肺部恶性肿瘤,CT 表现多种多样,而纤维支气管镜或细针穿刺难以到达病变部位进行组织细胞学检查,单凭影像学对其病理类型的诊断率较低^[1]。本研究分析了 76 例周围型肺癌患者的 CT、血清肿瘤标记物资料以及 Ki-67、p53 的蛋白表达的关联性,认知其病理类型、进展程度和预后以指导临床,现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 收集本院 2008 年 1 月至 2011 年 12 月周围型肺癌患者手术切除后的存档蜡块 76 例,常规切 3 μ m 薄片备用。所收病例中,男 56 例,女 20 例,年龄 42~73 岁,平均 58.6 岁。全部病例经光镜糖原染色(PAS 染色)证实为肺癌,其中鳞癌 51 例,腺癌 25 例。所有患者 CT 表现征象及血清肿瘤标志物的资料来源于本院放射科和检验科的报告。血清标志物及其正常参考值:癌胚抗原(CEA) < 3.4 ng/mL,神经元特异性烯醇化酶(NSE) < 16.3 ng/mL,细胞角蛋白 19 片段(CYFRA21-1) < 3.3 ng/mL,任意一项超出上述范围即认为阳性。同时选取健康对照组正常肺组织 5 例,其中男 4 例,女 1 例;年龄 41~74 岁,平均 58.2 岁,两组患者年龄、性别差异无统计学意义($P > 0.05$),具有可比性。

1.2 主要试剂 鼠抗人 Ki-67、鼠抗人 p53 为 SANTA CRUZE 公司产品;免疫组化试剂盒购自上海巴傲德生物技术公司。

1.3 染色方法 采用免疫组织化学方法,操作严格按照试剂盒说明书进行。蜡块切片后温箱烤片,依次加入一抗、二抗在室温下孵育后,使用二氨基联苯胺(DAB)溶液染色。细胞核染色为棕褐色或棕黄色为 Ki-67 和 p53 蛋白阳性^[2],计算阳性细胞的细胞核阳性单位(PU)值,PU 值越大,表示强度越高。

1.4 统计学处理 采用 SPSS15.0 统计软件进行数据分析,计数资料采用 χ^2 检验,CT 表现、病理类型及血清肿瘤标志物浓度的关系进行 t 检验,以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 病理类型与 CT 特征性表现的关系 鳞癌的分叶征发生率明显较腺癌高,通常较易伴发胸腔积液;腺癌的毛刺征和胸膜牵拉征显著高于鳞癌,见表 1。

表 1 病理类型与 CT 特征性表现的关系[n(%)]

类别	n	分叶征	毛刺征	胸膜牵拉征	空泡征	毛玻璃征	胸腔积液
鳞癌	51	40(78.4)	12(23.5)	10(19.6)	6(11.7)	5(9.8)	15(29.4)
腺癌	25	8(32.0)	17(68.0)	14(56.0)	3(12.0)	2(8.0)	4(16.0)
总计	76	48(63.2)	29(38.3)	24(31.5)	9(11.8)	7(9.2)	19(25.0)

2.2 不同病理类型患者的 Ki-67 和 p53 组化检测结果 细胞核相关抗原 Ki-67 和抑癌基因 p53 在周围型肺癌的组织中的水平高于正常肺组织。其中 Ki-67 的水平在鳞癌中高于腺癌

($P < 0.05$), 而 p53 的水平在两组不同病理类型的肺癌中差异无统计学意义($P > 0.05$), 见表 2。

2.3 不同病理类型患者的血清肿瘤标志物的检测结果
CEA、NSE、CYFRA21-1 各项血清指标两组阳性率差异无统计学意义($P > 0.05$), 联合检出率高于单项检测。其中腺癌的血清 CEA 水平 (24.31 ± 20.56) ng/mL, 高于鳞癌 (17.59 ± 9.74) ng/mL, 组间相比差异具有统计学意义($P < 0.05$), 见表 3。

表 2 不同病理类型患者的 Ki-67 和 p53 组化检测结果 ($\bar{x} \pm s$, ng/mL)

类别	n	Ki-67	p53
正常肺组织	5	8.47 ± 4.21	9.31 ± 2.63
鳞癌	51	32.85 ± 8.74 [#]	17.45 ± 9.83 [#]
腺癌	25	25.53 ± 7.29 ^{#*}	16.84 ± 10.69 [#]

注:与正常肺组织相比,[#] $P < 0.05$;与鳞癌组相比,^{*} $P < 0.05$ 。

表 3 不同病理类型患者的血清肿瘤标志物的检测结果 [n(%)]

组别	n	CEA	NSE	CYFRA21-1	联合
鳞癌	51	29(56.9)	26(50.9)	9(17.6)	47(92.0)
腺癌	25	14(56.0)	13(52.0)	5(20.0)	23(92.0)

3 讨论

肺癌是我国的常见恶性肿瘤, 发病率、病死率高, 是严重威胁人类健康的公共卫生问题。周围型肺癌的 CT 表现大多具有外周肺内结节或肿块, 但是复杂多变, 相互重叠, 特异性低^[3], 所以周围型肺癌的临床诊断常需联合影像学、血清肿瘤标志物, 终极诊断是病理切片染色。

刘春红等^[4] 研究显示, 联合胸部 CT 的特异性表现, 例如包括肿块的分叶、毛刺、胸膜凹陷、肺不张、胸腔积液、肺门肿块等, 联合血清肿瘤标志物, 经最终病理诊断证实, 诊断正确率为 90%。本研究结果显示, 鳞癌的分叶征发生率明显较腺癌高, 通常较易伴发胸腔积液; 腺癌的毛刺征和胸膜牵拉征显著高于鳞癌。细胞出现异常增殖是恶性肿瘤的显著特征, 因此检测肿瘤细胞增殖状态对于评估病情及预后意义重大。有研究表明, 增殖细胞核抗原 Ki-67 和抑癌基因 p53 广泛存在于肺部肿瘤中, 与肺癌的发生、发展及预后密切相关^[5]。

Ki-67 在正常肺组织细胞中几乎不表达, 在恶性肿瘤中高表达, 且肿瘤的恶性程度越高, 组织内 Ki-67 的表达量就越多, 故 Ki-67 是判断肿瘤恶性程度高低及侵袭转移能力的重要指标^[6]。本研究结果显示, Ki-67 在周围型肺癌的水平显著高于正常肺组织, 且鳞癌患者的 Ki-67 水平高于腺癌, 与文献报道相一致。此外王允等^[7] 研究认为, 肺癌组织的 Ki-67 指数显著增高, 而癌旁组织与正常组织间并无差异, 提示 Ki-67 的过度表达很有可能是恶性肿瘤细胞的特征性表现, 而并非 Ki-67 的高表达引起了肺癌的进一步加剧。p53 属于肿瘤抑制基因家族, 对细胞的分裂和增殖起负性调节作用, 其突变则会刺激和促进细胞异常生长, 导致肿瘤的发生。因而, p53 的基因突变与表达异常与肺癌病理类型、分化程度和有无转移密切相关, 决定了肺癌发生、发展的生物学特性^[8]。在一项检测肿瘤标志在肺癌组织表达的研究^[9] 显示, Ki-67 和 p53 表达的一致率达到 96%, 而本研究结果进一步显示, p53 的水平在两组不同病理类型的肺癌中差异无统计学意义($P > 0.05$)。

在各种血清的肿瘤标志物中, 最常规用于肺癌诊断的是 CEA、CYFRA21-1 与 NSE^[10]。有研究表明, CEA、CYFRA21-

1 与 NSE 对于疑诊肺癌, 影像学提示不清晰, 不能获得病理依据, 或不适于进行有支气管镜等检查时, 均可作为估计肿瘤病理类型的指标^[11-12]。本研究结果显示, 肺腺癌的血清 CEA 水平高于鳞癌, 这与之前的报道认为 CEA 增高与肺癌分型有关, 腺癌阳性率可达 87%^[13] 相吻合。

综上所述, 不同类型的周围型肺癌具有不同的 CT 表现, 联合血清肿瘤标志物检测能够提高周围型肺癌的诊断率, Ki-67、p53 的表达程度是反映肿瘤恶性程度的重要指标。

参考文献

- [1] 于甬华, 袁双虎, 张自成, 等. 周围型肺癌 CT 图象特征与病理分型关系的定量研究[J]. 中华肿瘤防治杂志, 2006, 13(2): 139-141.
- [2] 周春辉, 王华新, 李晓楠, 等. 肺癌中 p63 与 p53、E-cadherin、Ki-67 表达的比较[J]. 临床与实验病理学杂志, 2004, 20(4): 432-435.
- [3] Takamochi K, Nanji K, Yoshida J, et al. The role of computed tomographic scanning diagnosing mediastinal node involvement in non-small cell lung[J]. Thorac Cardiovasc Surg, 2000, 119(6): 1135-1140.
- [4] 刘春红, 马大庆. 肺癌影像表现、病理和血清肿瘤标记物的对照观察[J]. 中国医学影像技术, 2005, 21(6): 903-905.
- [5] 周洁, 谭理连, 陈淮, 等. 周围型肺癌 CT 表现、病理与 Ki-67、p53 相关性研究[J]. 实用放射学杂志, 2011, 27(2): 185-190.
- [6] Gentile V, Viclni P, Glacomelli R, et al. Detection of human papillo-mavirus DNA, p53 and ki-67 expression penile carcinomas[J]. Int J Immunopathol Pharmacol, 2006, 19(1): 209-215.
- [7] 王允, 周清华, 陈桂枝, 等. 核增殖抗原表达基因 Ki-67 与人肺癌临床病理生理特征及其预后的关系[J]. 中国胸心血管外科临床杂志, 2001, 8(2): 103-106.
- [8] Fujino M, Dosaka-Akita H, Harada M, et al. Prognostic significance of p53 and ras p21 expression in non-small cell lung cancer[J]. Cancer, 2005, 76(33): 2457-2461.
- [9] 乔贵宾, 吴一龙, 区伟, 等. 免疫组化方法检测肿瘤标志在肺癌组织芯片中表达的可靠性研究[J]. 肿瘤防治研究, 2004, 31(8): 467-470.
- [10] Seemann MD, Beinert T, Furst H, et al. An evaluation of the tumor markers, CEA, CYFRA21-1 and NSE in the differentiation of malignant from benign solitary pulmonary lesion[J]. Lung Cancer, 2009, 26(3): 149-155.
- [11] 孟凡亮, 胡杰贵, 李自生. 血清 TPS, CEA, CYFRA21-1, NSE 联合检测对肺癌的诊断价值[J]. 临床肺科杂志, 2011, 16(2): 223-225.
- [12] 毛正道, 韦国楨, 殷小伟. 探讨肿瘤标志物 CY211、NSE、CEA 及 CA125 在肺癌诊断中的意义[J]. 实用临床医药杂志, 2010, 14(3): 18-21.
- [13] 谭理连, 周洁, 李志铭, 等. 周围型肺癌病理、CT 表现与血清肿瘤标志物 CEA 关系研究[J]. 中国临床医学影像杂志, 2011, 22(7): 464-467.