DOI:10.16016/j.1000-5404.2001.01.048
第23卷第1期 第三军医大学学报 Vol. 23, No. 1
102 2001年1月 ACTA ACADEMIAE MEDICINAE MILITARIS TERTIAE Jan. 2001

论著

文章编号:1000-5404(2001)01-0102-03

非小细胞肺癌癌胚抗原表达的临床意义

王志新,高明发 (第三军医大学附属新桥医院全军肿瘤中心,重庆 400037)

提 要:目的 探讨肺癌患者癌胚抗原(CEA)表达的临床意义。方法 免疫组化法检测非小细胞肺癌(NSCLC)癌组织和淋巴结中CEA的表达,放免法检测同期病人血中CEA浓度。结果 血中CEA浓度异常者仅占34.4%,肺癌组织CEA表达阳性率76.6%,两者相差非常显著($P<0.01$)。转移淋巴结CEA表达65.7%。3例癌栓CEA表达均阳性。Ⅲ~Ⅳ期患者肺癌组织CEA表达高于Ⅰ~Ⅱ期($P<0.05$),腺癌伴淋巴结转移组,CEA表达显著高于淋巴结阴性组($P<0.01$)。结论 作为肿瘤标志物,癌组织CEA表达较外周血CEA浓度对肺癌的诊断、预后判断更有价值。作为细胞粘附分子,CEA在癌栓形成过程及肺癌转移中可能起重要作用。

关键词:肺肿瘤;癌胚抗原(CEA)
中图法分类号:R392.11;R734.203 文献标识码:A

Clinical significance of carcinoembryonic antigen expression in non-small cell lung cancer

WANG Zhi-xin, GAO Ming-fa (Oncology Center of PLA, Xinqiao Hospital, Third Military Medical University, Chongqing 400037, China)

Abstract: Objective To study clinical significance of the expression of carcinoembryonic antigen (CEA) in patients with non-small cell lung cancer. Methods The CEA expression was detected with immunohistochemical method in cancerous tissue and lymph node samples from 64 patients. The serum concentration of CEA was measured with radioimmunoassay in the same subjects. Results Abnormal serum CEA concentration was only 34.4% in those patients. The positive rate of CEA expression in lung cancer tissues was 76.6%. Significant difference was found between them ($P<0.01$). The expression rate in metastatic lymph nodes was 65.7% (23/35). The expression of CEA was higher in the patients in stage Ⅲ~Ⅳ than in stage Ⅰ~Ⅱ ($P<0.05$) and was higher in adenocarcinoma with lymph node metastasis than those without metastatic lymph node ($P<0.01$). Conclusion The expression of CEA in lung cancer tissues is more valuable than the serum concentration of CEA in the diagnosis and prognosis of lung cancer. As a cell adhesion molecule, CEA may play important roles in the process of tumor embolus formation and metastasis of lung cancer.

Key words: lung cancer; carcinoembryonic antigen(CEA)

现代科学揭示,肿瘤转移、原发灶癌细胞脱落及在继发部位定居与细胞粘附分子的异常改变关系密切。癌胚抗原(Carcinoembryonic antigen, CEA)是人们所熟悉的肿瘤标志物,但它作为细胞粘附分子在肺癌中的意义目前还不清楚。本研究着重探讨CEA在肺癌患者外周血、肺癌组织及淋巴结表达的临床意义。

1 材料与方法

1.1 标本

标本取自我院胸外科1991~1995年手术切除的肺癌标本64例和同一患者配对淋巴结64例,其中有淋巴结转移35例。男性58例、女性6例,年龄37~68岁,平均56.4岁。肺癌患者同期术前外周血64份。肺鳞癌30例,肺腺癌34例。所有病例按国际临床病理分期法分期。Ⅰ期23例、Ⅱ期17例、Ⅱ期21例、Ⅳ期3例。手术切除标本经福尔马林固定,石蜡包埋,常规切片。

1.2 方法

免疫组化染色方法采用链霉抗生物素蛋白-过氧化物酶连结法(Streptavidin peroxidase conjugated method, S-P)法,检测系统及抗-CEA单抗购自迈新公司。检测程序按照说明书操作,显色剂DAB。阴性对照用PBS代替一抗,阳性对照片由迈新公司提供。CEA表达阳性强度判断:"-"示无显色;"+"示<15%癌细胞阳性;"++"示15%~50%癌细胞阳性;"+++"示>50%癌细胞阳性。

血清CEA检测:采用放射免疫法,FJ-2008G自动γ免疫计数器(西安产)测定,正常值<15 μg/L。

1.3 统计学分析

采用χ^2检验。

2 结果

2.1 血清CEA浓度

64例肺癌患者同期血清CEA浓度高于正常者仅22例,占34.38%,与肺癌组织CEA表达(76.56%阳性)相差非常显著($P<0.01$)。其中鳞癌升高占23.33%(7/30),腺癌44.12%(15/34),两者差异无显著性。

2.2 癌组织CEA表达

CEA染色阳性信号为棕黄色,主要定位于癌细胞浆,呈弥漫胞浆分布,见图1。胞核无着色,少许鳞癌癌巢腔隙面呈强阳性分布,基底面为阴性,正常组织CEA均为阴性。64例肺癌组织中49例CEA表达阳性(76.56%),其中鳞癌76.67%(23/30),腺癌为76.47%(26/34)。35例淋巴结转移标本中,23例阳性(65.71%),无转移淋巴结均阴性。本组病例中,发现3例癌栓,其CEA染色均阳性,其中2例腺癌为血管内癌栓,1例鳞癌为淋巴管腔内癌栓,见图2。肺癌标本中CEA阳性表达与临床、病理指标的关系,见表1。肺癌组织CEA表达与细胞学类型、细胞分化程度无关,与TNM分期相差显著($P<0.05$),与腺癌的淋巴结转移密切相关($P<0.01$)。

作者简介:王志新(1953-),女,河北省徐水市人,硕士,主任医师,主要从事肺癌转移机制方面的研究,发表论文25篇。电话:(023)68755114-74701

收稿日期:2000-03-08;修回日期:2000-06-19

?1994-2016 China Academic Journal Electronic Publishing House. All rights reserved. http://www.cnki.net

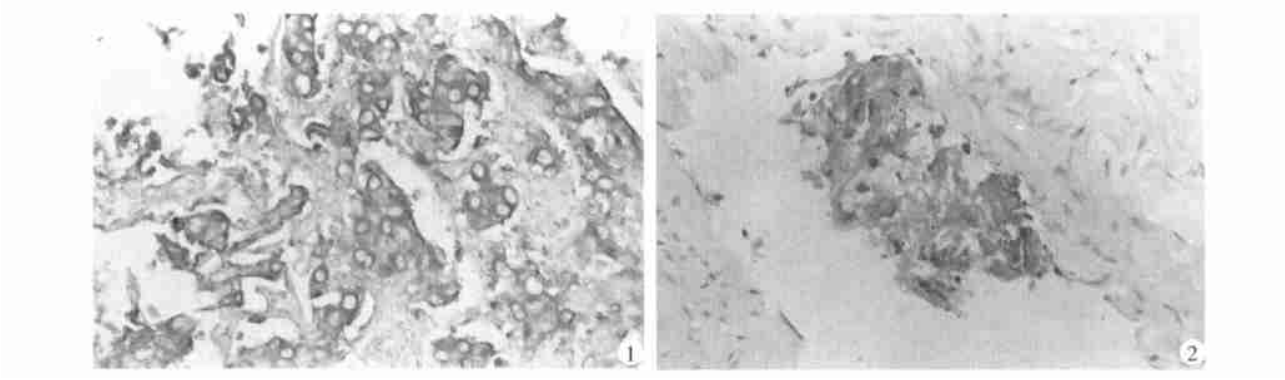


图 1　肺鳞癌 CEA 阳性(S-P× 400)

Fig 1　CEA positive in squamous cell carcinoma of lung(S-P× 400)

图 2　肺腺癌血管内癌栓 CEA 阳性(S-P× 400)

Fig 2　CEA positive in tumor emboli of pulmonary adenocarcinoma(S-P× 400)

表 1　肺癌组织 CEA 表达与 NSCLC 患者临床病理关系

Tab 1　Relationship of CEA expression with clinical pathology in non-small cell lung cancer patients

		n	CEA positive(%)	*P* value
Type	Adenocarcinoma	34	26(76.47)	
	Squamous	30	23(76.67)	＞0.05
Stage	Ⅰ ~ Ⅱ	40	26(65.00)	
	Ⅲ~ Ⅳ	24	23(95.83)	＜0.05
Differentiation	Well	7	7(100.00)	
	Moderate	16	15(93.75)	
	Poor	41	27(65.83)	＞0.05
Lymph node metastasis				
Adenocarcinoma	Positive	22	20(90.91)	
	Negative	12	6(50.00)	＜0.01
Squamous cell carcinoma	Positive	13	10(76.92)	
	Negative	17	13(76.47)	＞0.05

3　讨论

癌胚抗原自 1965 年发现以来, 作为肿瘤标志物, 一直广泛用于临床, 尤其对结肠癌的诊断、判断复发, 评估疗效具有重要价值。结肠癌组织中 CEA 表达与结肠癌复发及病人生存期缩短明显相关, 癌组织中 CEA 弥漫的细胞表达常提示肿瘤扩散超越肠壁, 侵犯了淋巴管[1]。

外周血 CEA 浓度对非小细胞肺癌(NSCLC)诊断, 国外报道其阳性率在 31% ~42%[2], 以肺腺癌升高为主, 可达 58%, 因此认为 CEA 主要作为肺腺癌的肿瘤标志物。而肺癌组织中 CEA 表达, Slodkowska[3] 报道高达 86%, 与组织学类型无关。我们比较了 64 例 NSCLC 外周血 CEA 浓度及肺癌组织 CEA 表达, 结果: 外周血 CEA 升高者仅占 34.4%, 亦以腺癌升高为主, 而肺癌组织中的 CEA 表达阳性率达 76.6%, 与细胞学类型无关, 与 NSCLC 的临床分期明显相关, 提示组织 CEA 检测对肺癌诊断、判断预后意义更大。

近几年研究发现, CEA 属于免疫球蛋白超家族成员中的细胞粘附分子, 具有同嗜和异嗜粘附功能[4]。在肿瘤转移中可能起重要作用。血循环中 CEA 阳性细胞的同质粘附, 可造成瘤细胞在微循环中聚集, 形成瘤栓, 延长瘤细胞在血管床滞留时间, 增加瘤细胞转移机会[5]。CEA 的异质粘附, 则造成瘤细胞在继发部位定居。结肠癌的肝转移与血中 CEA 阳性瘤细胞与肝细胞表面停留的 CEA 结合, 增加瘤细胞在肝内形成转移灶有关[6]。

Watanabe 等[7] 给结肠癌患者静脉注射同位素标记的 CEA 单抗, 经自动放射扫描研究显示所有病例原发灶和肝转移灶均有 CEA 的大量定位, 甚至小于 0.5cm 的肝转移灶也清晰可见。Castaldo 等[8] 采用逆转录 PCR(RT-PCR)分析 24 例肺癌患者外周血 CEA mRNA 表达, 结果: 10 例有远处转移的肺癌 8 例阳性(80%), 14 例无远处转移者仅 4 例阳性, 其中 2 例在检测后 6 个月出现远处转移。上述结果均提示 CEA 与肿瘤的转移关系密切。

本实验也发现肺癌组织 CEA 表达与腺癌淋巴结转移密切相关。在转移淋巴结中 CEA 阳性高达 65.7%, 无转移淋巴结者均阴性。癌组织中管腔内瘤栓形成是促使转移灶形成的重要因素之一。本组病例观测到 3 例肺癌管腔内有瘤栓形成, 且 3 例 CEA 表达均阳性, 提示 CEA 在瘤栓形成过程及在肺癌转移中起重要作用。

肿瘤细胞表达 CEA 的生物学意义如何? Kammerer 等[9] 发现肿瘤细胞表面 CEA 表达含量可调解瘤细胞对细胞毒 T 淋巴细胞的敏感性, CEA 阳性细胞可对抗 LAK 细胞的攻击、溶解, 从而对瘤细胞提供保护。作者认为组织 CEA 表达对瘤细胞逃逸较血中分泌的 CEA 表达更有意义。瘤细胞表面 CEA 可抑制瘤细胞分化, 促进肿瘤发展[10]。

肺癌组织 CEA 表达与肿瘤临床分期和腺癌的淋巴结转移密切相关, 较外周血 CEA 浓度对肺癌诊断、

?1994-2016 China Academic Journal Electronic Publishing House. All rights reserved.　http://www.cnki.net

判断预后更有价值。CEA 在瘤栓形成过程及在肺癌转移中可能起了重要作用。

参考文献：

[1] Lorenzi M, Vindigni C, Minacci C *et al*. Histopathological and prognostic evaluation of immunohistochemical findings in colorectal cancer[J]. Int J Biol Markers, 1997, 12(2): 68—74.

[2] Pastor A, Menendez R, Cremades M J, *et al*. Diagnostic value of SCC, CEA and CYFRA21-1 in lung cancer: a Bayesian analysis[J]. Eur Respir J, 1997, 10(3): 603—609.

[3] Slodkowska J, Szturmowicz M, Giedronowicz O, *et al*. Trephoblatic markers and CEA in non-small cell lung cancer: the comparison studies of tumous cell expression and serum concentration[J]. Rocz Akad Med Bialymst, 1997, 42(Suppl 1): 190—198.

[4] Thompson J A, Grunert F, Zimmermann W. Carcinoembryonic antigen gene family: molecular biology and clinical perspectives[J]. J Clin Lab Anal, 1991, 5: 344—366.

[5] Kitadai Y, Radinsky R, Bucana C D, *et al*. Regulation of carcinoembryonic antigen expression in human colon carcinoma cells by the organ mircroenviroment[J]. Am J Pathol, 1996, 146(4): 1 157—1 166.

[6] Wagner H E, Toth C A, Steele G D, *et al*. Metastatic potential of human colon cancer cell lines: relationship to cellular differentiation and carcinoembryonic antigen production[J]. Clin Exp Metastasis, 1992, 10(1): 25—31.

[7] Watanabe T, Satoh T, Tadokoro M, *et al*. Analysis of specific accumulation of radiolabeled anti-carcinoembryonic antigen monoclonal antibody CEA 102 in colorectal cancer using computed radiography[J]. Cancer Detect Prev, 1997, 21(4): 346—354.

[8] Castaldo G, Tomaiuolo R, Sanduzzi A, *et al*. Lung cancer metastatic cells deteced in blood by reverse transcriptase polymerse chain reaction and blot analysis[J]. J Clin Oncol, 1997, 15(11): 3 388—3 393.

[9] Kammerer R, von Kleist S. The carcinoembryonic antigen(CEA) modulates effector target cell interaction by binding to activated lymphocytes[J]. Int J Cancer, 1996, 68(4): 457—463.

[10] Ilantzis G, Jothy S, Alpert L G, *et al*. Cell surface levels of human carcinoembryonic antigen are inversely correlated with colonocyte differentiation in colon carcinogensis[J]. Lab Invest, 1997, 76(5): 703—716.

（编辑 郭建秀）

（上接 101 页）

成功率为 92.80%，2 次穿刺取材成功 121 例，成功率为 96.80%。组织芯长度＞1 cm、组织标本完整者为合格，共 117 例，占 93.60%。不合格的 8 例中组织芯＜0.5 cm 4 例，组织标本碎裂 2 例，未取出组织条 2 例。

组织学诊断率：组织学诊断结果见表 1。16 G 粗针穿刺 28 例，组织学诊断 28 例(100%)，18 G 针穿刺 85 例，组织学诊断 81 例(95.29%)，4 例因组织坏死不能作出病理组织学诊断。20 G 细针穿刺 12 例，组织学诊断 8 例(66.67%)，4 例因组织量少不能诊断。

表 **1** 彩超引导自动活检 **125** 例组织学诊断结果

组织学诊断	活检部位及例数						
	肝脏	肾脏	腹膜后	胃肠及淋巴结	胰腺脾脏	肺及纵隔	颈部
恶性肿瘤	45	0	5	6	5	4	3
良性肿瘤	3	0	2	0	0	0	0
非肿瘤病变	11	29	0	1	1	1	1
不能诊断	5	0	1	1	0	1	0
合计	64	29	8	8	6	6	4

并发症：肾脏穿刺后发生镜下血尿 9 例(31.03%)，无肉眼血尿，穿刺后动态观察 1 周未发现肾包膜下出血、肾周出血及肾动静脉瘘。肝脏穿刺后发生小范围肝包膜下出血(大小分别为 2.1 cm×1.6 cm 及 2.3 cm×0.9 cm)2 例(3.13%)，未经处理，逐渐恢复正常。其它部位穿刺后未发生并发症。

3 讨论

超声显像实时、动态，可多方向、多切面显像，而超声穿刺引导线随探头同步移动，非常有利于最佳穿刺路径的选择，并可对穿刺进针过程进行实时引导。彩超引导的优点主要有：①彩色多普勒超声仪图像形成通道数较 B 型超声提高一倍以上，二维图像分辨率明显提高，可清晰和准确地显示病变的大小、形态、边界和位置，也使得活检针的针尖和针杆显示更加清楚，进针的准确性进一步提高；②彩色多普勒超声可显示探头扫查切面上病灶及周边的血管走行、分布、区分动静脉并测定其流速，使穿刺引导线的设定能够避开血管，特别是流速较高的动脉分支，因而能够最大限度地降低术后出血并发症。

自动活检枪(Automatic biopsy gun)能以 17 m/s 的高速切割组织，并使活检针安全地准确中止于一个特定的距离，获取高质量的组织标本。本组取材成功率高达 96.80%，组织芯长度合格率为 93.60%，能够满足绝大多数病例的临床病理诊断需要。同时由于它击发速度快，在组织中停留时间极短，可有效地避免组织器官的退让及移位，提高活检成功率，对于肾脏下极和胃肠道组织活检尤为有利。

本组有 2 例发生肝包膜下小范围出血，占 3.28%，其原因除患者为肝硬化合并肝癌，凝血机制较差外，更重要的是肿瘤较大(分别为 6.3 cm×5.4 cm 及 5.7 cm×4.9 cm)，周边及肿块内部血供丰富，且肿瘤与肝包膜间的肝组织厚度均＜1 cm。文献[1]报道对 96 例肝硬化合并肝癌患者行自动活检(18 G 针)，术后发生出血 2 例，均发生于针道经过的非肿瘤肝实质＜1 cm 的患者。

本组资料表明，16 G 针穿刺组织学诊断率为 100%，18 G 针也高达 95.2%，而 20 G 细针穿刺有 25%因组织量少不能作出组织学诊断。彩超引导可有效地避开血管和胆管，18 G 针肝脏穿刺并发症发生率并不比 20 G 细针高。由于超声引导能实时监控进针途径和深度，清晰显示含气肺组织，故 18 G 针肺活检气胸发生率仅为 2.1%[2]，而 CT 引导 20G 细针肺活检气胸发生率为 11%～18%[3]。因此，在彩超能够清楚显示病灶并引导穿刺线避开重要结构的条件下，应选用 18G 针进行穿刺活检，以提高组织学诊断阳性率。

关键词：超声；彩色多普勒显像；活检
中图法分类号：R445.1 文献标识码：B

参考文献：

[1] Ch Yu S, Metreweli C, Law W Y, *et al*. Safty of percutaneous biopsy of hepatocellular carcinoma with an 18 gange automated needle[J]. Clin Radiol, 1997, 52(12): 907—911.

[2] 廖锦堂，郑宗英，肖 萤 等. 超声引导下经皮肺胸膜穿刺自动活检[J]. 中华超声医学杂志，1999，8(3)：162—163.

[3] Boiselle P M, Shepard J A O, Mark E J, *et al*. Rontine addition of an automated biopsy device of fine-needle aspiration of the lung: prospective assessment[J]. Am J Rosentgenol, 1997, 169(3): 661—666.

（编辑 郭建秀）

?1994-2016 China Academic Journal Electronic Publishing House. All rights reserved. http://www.cnki.net