

• 临床研究 •

CK19 在非小细胞肺癌淋巴结微转移中的检测价值 (附 90 例分析)

福建省福州肺科医院胸外科 (福州 350000) 陈新富 刘 宁 刘加夫¹

【摘 要】 目的 分析 pT1a~bN0M0 Ia1~2 期非小细胞肺癌 (NSCLC) 患者术后淋巴结微转移情况、危险因素, 以及淋巴结清扫术的方式。**方法** 应用免疫组化法检测 90 例经手术治疗的孤立单发直径 ≤ 2 cm 的 NSCLC 患者 CK19 表达水平, 以评估淋巴结微转移情况, 并结合临床资料进行分析。**结果** 90 例患者术后常规 HE 染色阴性淋巴结 6 例 (6.6%) 检出 CK19 阳性表达。微乳头或实性为主的病理类型、CEA 水平 ≥ 5 ng/mL 的患者, 术后淋巴结 CK19 表达显著 ($P < 0.05$)。其中微乳头或实性为主的病理类型是发生淋巴结微转移的危险因素。纯磨玻璃结节术后淋巴结未发现微转移灶; 部分实性磨玻璃结节术后检出 2 例淋巴结微转移。**结论** Ia 期 NSCLC 患者可发生淋巴结微转移, 微乳头或实性为主的病理类型是发生淋巴结微转移的危险因素; CT 影像表现为纯磨玻璃的肺癌结节术中可避免行系统性淋巴结清扫; 部分实性磨玻璃结节, 若术中冰冻病理提示有微乳头或实性为主或术前 CEA 水平 ≥ 5 ng/mL 应行系统性淋巴结清扫。

【关键词】 非小细胞肺癌; 细胞角蛋白 CK19; 淋巴结微转移; 淋巴结清扫术

【中图分类号】 R734.2 **【文献标识码】** B **【文章编号】** 1002-2600(2020)04-0006-04

Detection value of CK19 in lymph node micrometastasis of NSCLC: analysis of 90 cases CHEN Xinfu, LIU

Ning, LIU Jiafu. Department of Thoracic Surgery, Fuzhou Pulmonary Hospital of Fujian, Fuzhou, Fujian 350000, China

【Abstract】 Objective To analyze lymph node micrometastasis in the patients with non-small cell lung cancer (NSCLC) (pT1a-bN0M0 Ia1-2 stage, IASLC eighth edition of the TNM classification for lung cancer) after surgery, explore the risk factors of lymph node micrometastasis, and further analyze the choice of surgical procedures for stage Ia1-2 NSCLC lymph node dissection. **Methods** A total of 569 lymph nodes from 90 surgically treated isolated pulmonary nodules (diameter ≤ 2 cm) were selected, the expression of CK19 was detected by immunohistochemistry and analyzed together with the clinical data. **Results** CK19 expression was detected in 6 cases (6.6%) of 90 patients with conventional H&E-staining negative lymph nodes after surgery. In patients with micropapillary or solid pathology type and CEA level ≥ 5 ng/mL, the expression of CK19 in lymph nodes was statistically different ($P < 0.05$). Among them, micropapillary or solid pathology was a risk factor for lymph node micrometastasis. No micrometastasis were found in lymph nodes after pure Ground-Glass Opacity (pGGO) surgery; two cases of lymph node micrometastasis were detected after Part-solid GGO surgery. **Conclusion** Lymph node micrometastasis can occur in patients with stage Ia1-2 NSCLC. Micropapillary or solid pathology is a risk factor for lymph node micrometastasis. CT images show pure ground glass lung cancer nodules, which can be avoided during surgery. For some solid ground glass nodules, if intraoperative frozen pathology indicates micropapillary or solid components or preoperative CEA level ≥ 5 ng/mL, systemic lymph node dissection should be performed.

【Key words】 non-small cell lung cancer; cytokeratin CK19; lymph node micrometastasis; lymph node dissection

早诊早治已成为提高肺癌 5 年生存率的重要手段。表现为孤立单发结节 (直径 ≤ 2 cm) 的 pT1a~bN0M0 Ia1~2 期非小细胞肺癌 (NSCLC) 患者通过肺癌根治性手术治疗, 预后较好^[1]; 但 5 年生存率仍只有 60%~70%。有学者指出, Ia1~2 期 NSCLC 患者术后病理 HE 染色阴性的淋巴结其实

仍存在微转移灶^[2]。因此, 术后仍会出现复发、转移, 影响预后。淋巴结微转移难以通过常规病理 HE 染色方案检出, 而恶性上皮肿瘤中, 有大量可溶性的细胞角蛋白 CK19 片段被释放, 造成组织液、血液、体液中可溶性的 CK19 片段的浓度升高, 尤其在肺癌患者组织中含量丰富, 可作为微转移的检

基金项目: 福州市科技计划项目 (2015-S-142-8)

¹ 病理科

测标志物^[2]。本研究选取 CK19 作为肿瘤微转移标志物,通过分析孤立单发直径 ≤ 2 cm 的 Ia1~2 期 NSCLC 患者术后 HE 染色阴性淋巴结中 CK19 表达水平,以探讨 Ia1~2 期 NSCLC 患者淋巴结微转移情况。

1 对象与方法

1.1 对象:我科 2017 年 7 月至 2018 年 12 月收治的 90 例经手术治疗的孤立单发直径 ≤ 2 cm 的 NSCLC (Ia1~2 期,第 8 版 IASLC 分期)患者术后 569 组 (1 152 个)淋巴结。入选标准:1)术前经高分辨率 CT (HRCT) 评估为孤立单发结节 (病灶直径 $T \leq 2$ cm),术后分期为 pT1a-bN0M0 Ia1~2 期肺癌, ECOG 评分 0~1 分;2)术前未行放化疗;3)术中冰冻病理证实为 NSCLC 后均行肺癌手术 (肺叶/亚肺叶切除+系统性或采样性肺门旁、纵隔淋巴结清扫);4)术后淋巴结经常规 HE 病理染色确诊阴性。排除标准:1)HRCT 显示多发肺结节,病灶直径 >2 cm,术前发现远处转移;2)术后淋巴结常规病理 HE 染色阳性。

1.2 方法:将入选病例淋巴结蜡块重新切 4~6 张,分别做常规 HE 染色和免疫组化 CK19 表达检测。具体操作:石蜡切片,脱蜡脱水,3% H_2O_2 室温孵育 5~15 min。PBS 冲洗 3 次,3 min/次。滴加一抗或二抗工作液,室温或 37℃ 孵育 20~30 min,再次使用 PBS 冲洗 3 次,3 min/次。显色剂染色 3~5 min,自来水冲洗、复染,脱水透明至封片。染色结果判定标准:CK19 表达染色以细胞质中出现散在的单个细胞或长度小于 2 mm 的细胞串束,棕黄色颗粒染色为阳性,视为存在微转移。

1.3 统计学分析:使用 SPSS 22.0 软件处理。计数资料使用频数和率 (%) 表示,两组间比较使用 χ^2 检验;计量资料比较采用 t 检验;淋巴结微转移的影响因素采用多因素 logistic 回归分析。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 一般资料:本组共纳入 90 例患者:男 42 例,女 48 例,平均年龄 (56.17 ± 9.87) 岁。根据肿瘤直径分为 Ia1 期组 ($T < 1$ cm) 23 例及 Ia2 期组 ($1 \leq T \leq 2$ cm) 67 例。一般资料见表 1。

2.2 淋巴结微转移情况:90 例 NSCLC 术后常规病理检测阴性淋巴结共 6 例 (6.6%) 检出 CK19 阳性表达,视为淋巴结微转移。见表 2。Ia2 期组多表现为部分实性磨玻璃或实性结节 (63/67, 94.03%),该组中病理类型多为浸润性腺癌 (64/

表 1 入组对象基线特征 (例, $\bar{x} \pm s$)

特征	Ia1 期组	Ia2 期组	合计	t/χ^2 值	P 值
性别					
男	8	34	42		
女	15	33	48	1.753	0.185
合计	23	67	90		
年龄					
平均年龄	55.91 ± 10.33	56.33 ± 9.84	56.17 ± 9.87		
年龄分布	31~69	30~76	30~76	0.229	0.82
中位年龄	60	56	57		
吸烟史					
有	5	20	25	0.562	0.454
无	18	47	65		
手术方式					
肺叶	14	61	75		
肺段	7	4	11	180	0.001
楔形切除	2	2	4		
肿瘤位置					
左侧	9	31	40	0.353	0.552
右侧	14	36	50		
上叶	9	33	42	0.705	0.401
非上叶	14	34	48		
病理类型					
腺癌	23	65	88	0.702	0.402
鳞癌	0	2	2		
腺癌类型					
原位癌	1	0	1		
不典型腺瘤样增生	0	0	0	180	0.001
微浸润癌	9	3	12		
浸润癌	13	64	77		
腺癌成分					
微乳头或实性为主	4	10	14	0.079	0.778
贴壁/腺泡/乳头/黏液为主	19	57	76		
CEA 水平					
< 5 ng/mL	21	60	81	0.058	0.809
≥ 5 ng/mL	2	7	9		
影像特征					
纯磨玻璃	4	4	8		
部分实性磨玻璃	15	34	49	142.72	0.001
实性结节	4	29	33		
部分实性磨玻璃中实性成分					
< 0.5 cm	7	9	16	1.93	0.165
≥ 0.5 cm	8	25	33		

77, 83.11%),因此,该组更多采取了肺叶切除术 (61/75, 81.33%),见表 1。8 例 CT 表现为纯磨玻璃结节的 NSCLC 患者,术后淋巴结均未发现 CK19 阳性表达;49 例部分实性磨玻璃结节患者术

后检出 2 例 CK19 阳性表达, 淋巴结微转移率 4.08%。见表 2。

表 2 90 例患者 CK19 表达检测结果统计 (例)

特征	CK19 阴性	CK19 阳性	t/χ^2 值	P 值
性别				
男	41	1	2.325	0.227
女	43	5		
合计	84	6		
吸烟史				
有	24	1	0.396	0.529
无	60	5		
手术方式				
肺叶	69	6	1.286	0.257
肺段	11	0		
楔形切除	4	0		
肿瘤直径				
T<1 cm	23	0	2.207	0.137
T≥1 cm	61	6		
肿瘤位置 ¹				
左侧	38	2	0.321	0.571
右侧	46	4		
肿瘤位置 ²				
上叶	38	4	1.033	0.309
非上叶	46	2		
腺癌类型				
原位癌	1	0	1.085	0.587
不典型腺瘤样增生	0	0		
微浸润癌	12	0		
浸润癌	71	6		
腺癌成分				
微乳头或实性为主	11	3	6.576	0.010
贴壁/腺泡/乳头/黏液为主	73	3		
CEA 水平				
<5 ng/mL	77	4	3.889	0.049
≥5 ng/mL	7	2		
影像特征				
纯磨玻璃	8	0	1.879	0.17
部分实性磨玻璃	47	2		
实性结节	29	4		
部分实性磨玻璃中实性成分				
<0.5 cm	16	0	0.952	0.329
≥0.5 cm	31	2		

2.3 淋巴结微转移影响因素的单因素分析: 与无淋巴结微转移患者对比, 发生淋巴结转移患者中肿瘤直径≥1 cm、浸润癌、以微乳头或实性为主的病理类型、CEA 水平≥5 ng/mL、CT 影像表现为实性结节者占比更高。其中微乳头或实性为主的病理类型及 CEA 水平≥5 ng/mL 的患者, 术后淋巴结中 CK19 表达具有统计学差异 ($P<0.05$)。见

表 2。

2.4 淋巴结微转移影响因素的多因素分析: 微乳头或实性为主的病理类型是发生淋巴结微转移的危险因素 ($P<0.05$)。见表 3。

表 3 淋巴结微转移多因素 logistic 回归分析

指标	β 值	标准误	Wald χ^2 值	P 值	OR 值	95%CI
CEA 水平	-1.253	1.282	0.955	0.328	0.286	0.023~3.523
肿瘤类型	3.624	1.230	8.680	0.003	37.500	3.364~417.983
常量	-3.624	0.716	25.589	0.000	0.027	

3 讨论

细胞角蛋白 CK 属于中间丝蛋白家族, CK19 在单纯上皮中表达最为丰富, 它可从增殖细胞或凋亡细胞中释放, 可作为上皮恶性肿瘤的实用标志, 并可作为上皮性肿瘤提供有关疾病转移的早期预测信息^[3]。故本研究以淋巴结中 CK19 阳性表达作为微转移标志。

本研究结果显示: 90 例 NSCLC 患者术后淋巴结检出 6 例 (6.6%) 淋巴结微转移。其中, 所有纯磨玻璃结节术后均未发现淋巴结微转移, 49 例部分实性磨玻璃结节术后检出 2 例淋巴结微转移 (4.08%), 33 例实性结节检出 4 例 (12.12%), 提示, 随着肿瘤实性成分增加, 淋巴结微转移风险升高。进一步通过患者淋巴结微转移影响因素的单因素分析发现: 发生淋巴结微转移患者中“肿瘤直径、浸润癌、以微乳头或实性为主的病理类型、CEA 水平≥5 ng/mL”者占比更高, 其中微乳头或实性为主的病理类型及 CEA 水平≥5 ng/mL, 具有显著改变。多因素分析发现: 微乳头或实性为主的病理类型是发生淋巴结微转移的危险因素。笔者认为: 此类患者术后应密切随访, 必要时术后是否可采取预防性治疗, 值得进一步探讨。患者性别、吸烟史、手术方式、肿瘤位置、部分实性磨玻璃中实性成分比例与淋巴结微转移无关。本研究发现, 部分实性磨玻璃中实性成分多少与淋巴结微转移无关。有学者提出, 部分实性磨玻璃为一特殊类型, 其中实性成分多少与患者预后无关^[2], 淋巴结微转移是否为其预后危险因素, 尚待进一步扩大样本数量及延长术后随访时间验证。

磨玻璃结节为近年来的研究热点, 有学者提出其具有良好的预后, 病理侵袭性低^[4], 可采取亚肺叶切除、术中无需行系统性淋巴结清扫^[5]。本研究

发现, CT 影像表现为纯磨玻璃结节的患者, 术后淋巴结均未发现微转移灶, 与既往研究的一致^[6]。因此, 术中可以避免行系统性淋巴结清扫; 而部分实性磨玻璃结节, 若 1) 术中冰冻病理提示有微乳头或实性为主; 2) 术前肿瘤标志物 $>5 \text{ ng/mL}$, 应行系统性淋巴结清扫^[7], 以预防术后肿瘤复发、转移。国内学者亦提出应重视微乳头型肺癌及其不良预后^[8]。

因本研究为时间跨度小, 收集病例数量偏少, 导致腺癌病例偏多, 多因素回归分析未检出肿瘤大小为危险因素, 可能存在偏倚, 应进一步扩大样本数量验证。

综上所述, Ia 期 NSCLC 患者可发生淋巴结微转移, CK19 表达可作为淋巴结微转移标志物。微乳头或实性为主的病理类型是发生淋巴结微转移的危险因素。CT 影像表现为纯磨玻璃结节的患者, 术中可避免行系统性淋巴结清扫, 而部分实性磨玻璃结节患者若术中冰冻病理提示有微乳头或实性为主或术前肿瘤标志物 $>5 \text{ ng/mL}$, 应行系统性淋巴结清扫, 以预防术后肿瘤复发、转移。

参考文献

[1] Detterbeck F C, Franklin W A, Nicholson A G, et al. The IASLC lung cancer staging project: background data and proposed criteria to distinguish separate primary lung cancers from metastatic foci in patients with two lung tumors in the forthcom-

ing eighth edition of the TNM classification for lung cancer [J]. J Thorac Oncol, 2016, 11 (5): 651-665.

[2] 郝颖, 付秀华, 王丽红, 等. 检测非小细胞肺癌患者淋巴结中 CK19、LunX、KSI/4 的表达对诊断微转移的意义 [J]. 国际呼吸杂志, 2016, 36 (6): 136-139.

[3] Buccheri G, Torchio P, Ferrigno D. Clinical equivalence of two cytokeratin markers in non-small cell lung cancer: A study of tissue polypeptide antigen and cytokeratin 19 fragments [J]. Chest, 2003, 124 (2): 622-626.

[4] Suzuki K, Koike T, Asakawa T, et al. A prospective radiological study of thin-section computed tomography to predict pathological noninvasiveness in peripheral clinical IA lung cancer (Japan Clinical Oncology Group 0201) [J]. J Thorac Oncol, 2011, 6 (4): 751-756.

[5] Fukui T, Katayama T, Ito S, et al. Clinicopathological features of small-sized non-small cell lung cancer with mediastinal lymph node metastasis [J]. Lung Cancer, 2009, 66 (3): 309-313.

[6] Haro A, Yano T, Kohno M, et al. Ground-glass opacity lesions on computed tomography postoperative surveillance for primary non-small lung cancer [J]. Lung Cancer, 2012, 76 (1): 56-60.

[7] 樊兴海, 许秀春, 叶波, 等. 临床 T1 期肺腺癌淋巴结转移危险因素分析 [J]. 中华胸心血管外科杂志, 2019, 35 (7): 420-423.

[8] Dai C Y, Xie H K, Kadeer X, et al. Relationship of lymph node micrometastasis and micropapillary component and their joint Influence on prognosis of patients with stage I lung adenocarcinoma [J]. Am J Surg Pathol, 2017, 41 (9): 1212-1220.

• 临床研究 •

纤维蛋白原与清蛋白比值指数对胃间质瘤危险程度分级的预测价值

福建医科大学省立临床医学院 福建省立医院老年科 福建省老年医学中心 (福州 350001) 郑 田 林 帆¹

【摘 要】 目的 探讨纤维蛋白原与清蛋白比值指数 (FARI) 对胃间质瘤危险程度的预测价值。**方法** 回顾性收集在本院收治的经外科手术或内镜下切除、术后病理及免疫组化确诊为胃间质瘤的患者共 208 例。根据术后病理分为低危组和高危组, 分析术前临床资料与胃间质瘤危险程度的关系。**结果** 单因素分析显示, 胃间质瘤危险程度组间临床症状、中性分叶核计数、血小板计数、NLR、PLR、清蛋白、纤维蛋白原、FARI、三酰甘油、HDL-C、瘤细胞形态、核分裂象计数、肿瘤大小差异均有统计学意义 ($P < 0.05$)。logistic 回归分析显示, FARI [$OR = 1.18$; 95% CI (1.03, 1.35); $P < 0.05$] 及 HDL-C [$OR = 0.18$; 95% CI (0.09, 0.33); $P < 0.01$] 是胃间质瘤危险程度的独立危险因素。受试者工作特征 (ROC) 曲线分析结果显示, FARI 曲线下面积为 0.711, 最佳界限值为 7.86% 时, 预测胃间质瘤危险程度的灵敏度为 0.551, 特异度为 0.806。**结论** FARI 可作为胃间质瘤危险程度的独立预测指标, 在危险程度分级的早期预测及预后预估中有一定的指导

基金项目: 福建医科大学启航基金 (2017XQ1140)

¹ 通信作者, 福建省立医院干部特诊二科