

CEP8联合CD45检测NSCLC患者血液循环肿瘤细胞的应用研究

孙斌

非小细胞肺癌(non-small cell lung cancer, NSCLC)是世界上最常见、多发的恶性肿瘤之一,约占所有肺癌的85%^[1],其临床检测包括8号染色体着丝粒探针(centromeric enumeration probes for chromosomes 8, CEP8)荧光原位杂交法与CD45免疫荧光抗体技术两种^[2]。虽然两种检测方法应用在NSCLC检测的准确性均较高,但多以单独检测,两者联合却鲜有报道。故本次研究将通过CEP8联合CD45检测NSCLC患者血液循环肿瘤细胞(circulating tumor cells, CTC)检测的价值,为该病的临床诊治提供理论与实践依据。现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选择2018年2月至2021年12月杭州市萧山区中医院收治的肺癌204例患者,其中男性101例、女性103例;年龄23~68岁,平均年龄(49.60±7.23)岁;肿瘤分期^[3]: I期89例、II期64例、III期31例、IV期20例;病理分型:腺癌93例、鳞癌81例、腺鳞癌11例、低分化癌19例。本课题经医院伦理委员会审核通过。纳入标准包括:①经细胞学检查或组织病理学确诊为NSCLC^[4,5];②年龄22~68周岁;③入组前1个月内未接受过任何与疾病相关的放疗及靶向治疗;④术后生存期>6个月;⑤心、肝、肾等重要脏器功能正常或基本正常;⑥临床资料完整且签署(家属代签)知情同意书者。并剔除:①合并有其它恶性肿瘤者;②入组前5年内患其它恶性疾病者;③有症状性脑转移和/或凝结血块NSCLC者;④存在大量浆膜腔积液者;⑤临床资料不完整者。

1.2 方法 采用CEP8荧光原位杂交法结合CD45的免疫荧光抗体技术(CD45-FISH法)检测CTC。

本次研究以CTC≥2个/3.2 ml外周血且癌胚抗原≥5 ng/ml作为NSCLC诊断金标准。CEP8荧光原位杂交法:CTC≥2个/3.2 ml为阳性,CD45免疫荧光抗体技术:CTC≥2个/3.2 ml为阳性。

1.3 统计学方法 采用SPSS 21.0统计学软件进行数据分析。计量资料以均数±标准差($\bar{x} \pm s$)表示。组间计量资料比较采用 t 检验;计数资料比较采用 χ^2 检验。设 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 CTC检测结果与诊断价值比较见表1

表1 CTC检测结果与诊断价值比较

检测方法	CTC检出/个 /3.2 ml	CTC检出率 /个(%)
CEP8荧光原位杂交法	2.53 ± 0.98	102(74.45)
CD45免疫荧光抗体技术	2.53 ± 0.98	110(80.29)
联合检测	4.67 ± 1.59*#	131(95.62)*#

注:*与CD45免疫荧光抗体技术比较, $P < 0.05$;#:与CEP8荧光原位杂交法比较, $P < 0.05$ 。

由表1可见,联合检测时的CTC数量、CTC检出率均高于CEP8荧光原位杂交法、CD45免疫荧光抗体技术检测,差异均有统计学意义(t 分别=5.53、5.73, χ^2 分别=6.32、6.74, P 均 < 0.05),而CEP8荧光原位杂交法、CD45免疫荧光抗体技术检测时的CTC数量、CTC检出率比较,差异均无统计学意义($t=0.41$, $\chi^2=0.82$, P 均 > 0.05)。

2.2 CEP8、CD45及联合诊断的价值比较见表2

由表2可见,联合检测时的灵敏度、特异度、阳性预测值、阴性预测值、准确率均高于CEP8荧光原位杂交法、CD45免疫荧光抗体技术检测,差异均有统计学意义(χ^2 分别=5.67、5.98、6.14、6.29、5.67、5.93、7.14、7.27、5.42、5.37、6.92、6.81、6.92、6.39、5.61、5.89、8.17、8.34、5.45、5.37, P 均 < 0.05)。

表2 CEP8、CD45及联合诊断的价值

诊断方法	灵敏度/%	特异度/%	阳性预测值/%	阴性预测值/%	准确率/%
CEP8荧光原位杂交法	88.41	81.15	83.28	79.47	82.35
CD45免疫荧光抗体技术	84.32	81.46	82.36	78.35	82.24
联合检测	94.51* [#]	89.53* [#]	93.15* [#]	90.26* [#]	91.77* [#]

注:*与CD45免疫荧光抗体技术比较, $P<0.05$;#:与CEP8荧光原位杂交法比较, $P<0.05$ 。

3 讨论

肿瘤的复发与转移是一个复杂的病理过程,其中肿瘤细胞就是肿瘤复发转移的种子^[6]。CTC的形成与上皮间质量转化(epithelial-mesenchymal transition, EMT)密切相关,EMT具有赋予细胞转移和入侵的能力^[7],进而促成了CTC从原发瘤脱落再进入到血液或淋巴系统里,但不是所有的肿瘤细胞都能在循环系统中存活下来,除非它具有高度活力与高度转移潜能,才能进一步形成微小癌栓^[8]。由于CTC具有肿瘤细胞学与基因遗传学特征,所以当它们通过血液循环到达环境合适的远端部位之后,便会在这些部位增殖,继而发展为致命性肿瘤转移病灶^[9,10]。

CTC数量作为液体活检的一项指标,对肿瘤的诊断、复发、转移的监测及预后判断等有重要临床指导意义。由于多数肿瘤患者循环血中CTC数量极少,因此需要更加高效的CTC富集及检测技术。目前,被美国食品药品监督管理局批准的CTC富集检测系统仅有CellSearch[®]循环肿瘤细胞检测系统^[11],其作用机制是通过免疫磁珠结合上皮细胞黏附分子富集并用CTC中细胞角蛋白阳性和白细胞标记CD45阴性来鉴定CTC^[12]。本次CTC检测结果中发现NSCLC患者的CTC检测过程中,CEP和CD45联合检测时的CTC数量、CTC检出率均高于单纯CEP8荧光原位杂交法、CD45免疫荧光抗体技术检测(P 均 <0.05),本次研究结果还显示,而将CTC ≥ 2 个/3.2 ml外周血且癌胚抗原 ≥ 5 ng/ml作为NSCLC诊断指标时,CEP和CD45联合检测时的灵敏度、特异度、阳性预测值、阴性预测值、准确率均高于CEP8荧光原位杂交法、CD45免疫荧光抗体技术检测(P 均 <0.05),表明联合检测的诊断价值更高。

综上所述,在NSCLC患者的血液CTC检测过程中科学、合理的予以CEP8荧光原位杂交法联合CD45免疫荧光抗体技术检测准确率更高,但本次研究样本量不足,宜扩大样本量进行相关研究,进一

步验证研究结果。

参考文献

- Liu C, Chen H, Sun T, et al. The value of circulating tumor cells with positive centromere probe 8 in the diagnosis of small pulmonary nodules[J]. Transl Oncol, 2021, 14(5): 101052.
- 金凤, 陈复辉. BRAF基因在非小细胞肺癌靶向治疗中的前景[J]. 临床肺科杂志, 2019, 32(7): 1319-1321.
- 王文清, 张艳华. 糖皮质激素治疗肺结核持续重度发热1例[J]. 临床合理用药杂志, 2019, 12(16): 108.
- 梁卫娟, 厉为良, 高鹏帅, 等. 动静脉血循环肿瘤细胞检测在肺癌诊治中的意义及应用[J]. 国际呼吸杂志, 2021, 41(11): 849-854.
- 白力允, 谢静, 白力丹, 等. NSCLC外周血循环肿瘤细胞水平检测及其与TNM分期、预后的关系[J]. 现代肿瘤医学, 2021, 29(19): 3380-3385.
- 缪应新, 姜文容, 甘洁民, 等. 循环肿瘤细胞在尿路上皮癌诊疗中的临床应用[J]. 中华检验医学杂志, 2020, 43(9): 917-922.
- 蒋来, 刘勇, 杨立涛. 优化CD45免疫磁珠阴性筛选法提高循环肿瘤细胞富集效率的实验研究[J]. 浙江医学, 2021, 43(16): 1716-1718.
- 姜佑荣, 贾立敏, 贺志金, 等. 手术切除荷瘤淋巴结后小鼠肺组织内CD45+, CD68+, CD163+和CD11b+免疫细胞表达的变化[J]. 现代肿瘤医学, 2021, 29(2): 181-184.
- 张波扬, 陈焕鹏, 余文兰, 等. MC38结肠癌小鼠肿瘤浸润免疫细胞的动态变化[J]. 实验动物与比较医学, 2021, 41(5): 409-417.
- 张玲, 宿冬远, 姜政. 胃癌患者HLA-I表达水平与免疫活性细胞反应及预后的相关性[J]. 解放军医药杂志, 2021, 33(2): 24-28.
- 谭琪凡, 李浩洋, 俞孟军, 等. CD45RO(+)记忆T细胞作为非小细胞肺癌患者预后标志物的研究[J]. 中国肺癌杂志, 2021, 24(4): 254-264.
- 黄梦琪, 宋晨宇, 林映宇, 等. MRI表观弥散系数预测肝细胞癌肿瘤免疫细胞浸润[J]. 中山大学学报(医学科学版), 2021, 42(2): 242-249.

(收稿日期 2022-01-18)

(本文编辑 高金莲)