

doi: 10.13241/j.cnki.pmb.2014.13.016

· 临床研究 ·

免疫组化与影像学检测对肝癌的诊断价值*

皋月娟 郭晓东[△] 余灵祥 杨 美 郭超楠

(解放军第302医院 北京 100039)

摘要 目的:通过对比免疫组化标记物与影像学检查诊断肝癌的特异性与敏感性,探讨两种方法在肝癌诊断中的价值以指导临床诊断。**方法:**对本院收治的180例拟诊肝癌的患者行螺旋CT增强扫描检查,并测定AFP、AFU、SF、CA199等免疫组化标记物,通过手术或经皮穿刺活检对患者确诊后,比较CT检查与AFP、AFU、SF、CA199四项免疫组化联合检查的特异性与敏感性。**结果:**特异性比较:AFP、AFU、SF、CA199的特异性显著低于CT增强扫描($P<0.05$),免疫组化联合检查与CT增强扫描的特异性无显著差异($P>0.05$);敏感性比较,AFU、SF、CA199、联合检查的敏感性显著低于CT增强扫描($P<0.05$),AFP的敏感性与CT增强扫描无显著差异($P>0.05$)。**结论:**免疫组化的联合检测可以提高肝癌诊断的敏感性与特异性,因此应对拟诊肝癌的患者首先进行免疫组化联合检测,免疫组化异常患者可进行CT增强扫描等影像学检查进一步诊断。

关键词:免疫组化;螺旋CT;肝癌

中图分类号:R735.7 **文献标识码:**A **文章编号:**1673-6273(2014)13-2462-03

Comparative Study of Immunohistochemistry and Imaging in the Diagnosis of Hepatocellular Carcinoma*

GAO Yue-juan, GUO Xiao-dong[△], YU Ling-xiang, YANG Mei, GUO Chao-nan

(302 Hospital of PLA, Beijing, 100039, China)

ABSTRACT Objective: To discuss the value of immunohistochemical markers and imaging in the diagnosis of hepatocellular by detecting and comparing the specificity and sensitivity of serum. **Methods:** 180 cases with suspected liver cancer who were inspected in our hospital by the spiral CT as well as detected the markers of AFP, AFU, SF, CA199 by the immunohistochemical. Then the patients were diagnosed through surgery or percutaneous biopsy. The specificity and sensitivity that detected by the CT examination and immunohistochemical inspection of AFP, AFU, SF and CA199 were compared and analyzed. **Results:** The specificity of AFP, AFU, SF and CA199 was significantly lower than that of the CT ($P<0.05$); There was no significant difference of specificity between the Joint Inspection and CT scan($P>0.05$). The sensitivity of the AFU, SF and CA199 detected by the Joint Inspection was significantly lower than that of the CT($P<0.05$); There was no significant difference of sensitivity between AFP and CT($P>0.05$). **Conclusions:** Immunohistochemical detection can be combined to improve the sensitivity and specificity when diagnosing the liver cancer. Therefore, we can use immunohistochemistry joint detection for patients with hepatocellular carcinoma, while CT scan and other imaging studies could be used for the patients with abnormal immunohistochemistry.

Key words: Immunohistochemistry; Spiral CT; Liver cancer

Chinese Library Classification(CLC):R735.7 **Document code:** A

Article ID: 1673-6273(2014)13-2462-03

前言

肝癌是我国最常见的恶性肿瘤之一,死亡率仅次于肺癌成为我国第二大恶性肿瘤死因。肝癌早期无特殊临床表现,患者出现明显临床症状就诊时已进入肿瘤晚期,丧失了手术机会,因此肝癌的早期诊断、早期治疗对于患者预后影响很大^[1,2]。免疫组化标记物对于肝癌的早期诊断有很大的临床价值,通过免疫组化标记物筛选可以肝癌患者并进行进一步检查,有利于提

高肝癌的诊断率并降低死亡率^[3]。肝癌最常用的免疫组化标记物为甲胎蛋白(AFP),但存在一定的假阳性及假阴性等情况^[4,5]。其他的免疫组化标记物包括AFU、SF、CA199、pCEA、GPC3等,尽管这些免疫组化标记物单独检测的价值较低,但联合检测可提高诊断的准确性,从而使免疫组化筛选成为一种可能^[6,7]。增强CT对于肝癌诊断的准确性较高,但费用较贵、不够方便等原因制约了其在肝癌筛选中的作用^[8,9]。本研究比较了免疫组化联合检测与螺旋CT诊断原发性肝癌的价值以指导临床诊

* 基金项目:国家自然科学基金青年科学基金项目(81301239)

作者简介:皋月娟(1981-),女,主治医师,主要从事超声造影等方面的研究

[△]通讯作者:郭晓东, E-mail: gxd302@163.com

(收稿日期:2013-11-19 接受日期:2013-12-05)

断应用。

1 材料与方法

1.1 一般资料

选取本院 2011 年 2 月-2013 年 2 月收治的拟诊肝癌患者 180 例,其中男 124 例,女 56 例,年龄 42-78 岁,平均年龄(54.3±13.2)岁;有肝炎病史 148 例,合并肝硬化 110 例;临床症状:肝区疼痛 146 例,肝区肿块 122 例,全身症状 87 例,体检发现 32 例。

1.2 免疫组化检查

所有患者于清晨空腹采血 3 ml,将血液以 3500 r/min 离心 5 min 分离出血清,并对血清进行检测。AFP、SF、CA199 采用化学发光免疫法进行检测,检测仪采用美国雅培 i2000 化学发光免疫分析仪,试剂盒则采用配套专用试剂盒。AFU 检测采取速率法,检测仪采用西门子 Dimension RxL Max 全自动生化分析仪。各项免疫组化标记物阳性诊断标准如下:AFP>8.05 ng/ml,AFU>40 U/L,SF>280 μg/L (男),SF>145 μg/L (女),CA199>37 u/ml。

1.3 影像学检查

采用日本东芝 Aquilion TSXIOIA 16 层螺旋 CT 进行检查,所有患者于检查前 10 min 口服 2%泛影葡胺 500 ml。扫描参数设定:300 mA,120 kV,0.5 s,层距 1 mm,层厚 1 mm,重组

成图像厚度为 3-10 mm。先平扫,后将 30%碘海醇 95 ml 用高压注射器以 3.0 ml/s 的速度注射,注射后 35-40 s 行肝动脉期扫描,65-85 s 行门静脉期扫描,4-6 min 行延迟扫描。

1.4 评价标准

根据患者经皮穿刺或手术活检病理结果,计算螺旋 CT 及免疫组化标记物的敏感性与特异性。敏感性 = 阳性例数 / 肝癌患者例数 × 100%, 特异性 = 阴性例数 / 非肝癌患者例数 × 100%^[2]。

1.5 统计学方法

采用 SPSS14.0 进行统计学分析,对敏感性、特异性等计数资料采用卡方检验,计量资料采用($\bar{x} \pm s$)表示,检验水准设定为 $\alpha=0.05$, $P<0.05$ 时具有统计学差异。

2 结果

2.1 病理检查结果

本组 180 例患者中,确诊原发性肝癌 142 例,转移性肝癌 20 例,肝血管瘤 10 例,肝脓肿 3 例,炎性假瘤 2 例,肝腺瘤 1 例。

2.2 免疫组化检测结果

AFP 阳性率为 85.6%,AFU、SF、CA199 阳性率分别为 64.4%、52.2%、54.4%。AFP 阳性率显著高于 AFU、SF、CA199 ($P<0.05$);AFU、SF、CA199 阳性率无显著差异($P>0.05$)。见表 1。

表 1 本组 180 例患者免疫组化标记物检测值(n=180)

Table 1 180 patients' immunohistochemical markers detection value (n = 180)

Immunohistochemical marker	Positive (rate)	Negative (rate)	Average detection rate
AFP	154(85.6%)	26(14.4%)	(61.2±30.8)ng/ml
AFU	116(64.4%)	64(35.6%)	(50.8±26.4)U/L
SF	94(52.2%)	86(47.8%)	(403.2±221.7)μg/L
CA199	98(54.4%)	82(45.6%)	(47.9±23.1)u/ml

2.3 免疫组化标记物与螺旋 CT 诊断价值比较

螺旋 CT 敏感性、特异性分别为 87.6%、92.7%,标记物联合检测敏感性、特异性分别为 36.3%、94.4%,AFP 敏感性、特异性分别为 84.8%、76.5%,AFU 敏感性、特异性分别为 60.5%、65.4%,SF 敏感性、特异性分别为 57.1%、55.4%,CA199 敏感性、特异性分别为 50.3%、49.7%。AFP、AFU、SF、CA199 的特异性显著低于 CT 增强扫描($P<0.05$),联合检查与 CT 增强扫描的特异性无显著差异($P>0.05$),而 AFU、SF、CA199、联合检查的敏感性显著低于 CT 增强扫描($P<0.05$),AFP 的敏感性与 CT 增强扫描无显著差异($P>0.05$)。见表 2。

表 2 免疫组化标记物与螺旋 CT 诊断敏感性与特异性比较

Table 2 Comparison between immunohistochemical markers and spiral CT in diagnostic sensitivity and specificity

Diagnosis methods		Sensitivity	Specificity
CT Spiral		87.6%	92.7%
Combined markers		36.3%	94.4%
Immunohistochemical markers	AFP	84.8%	76.5%
	AFU	60.5%	65.4%
	SF	57.1%	55.4%
	CA199	50.3%	49.7%

3 讨论

原发性肝癌(Primary Hepatic Cancer, PHC)我国最常见恶性肿瘤之一,目前我国肝癌死亡率位居癌症死亡率的第二位,而肝癌的预后与早期诊断、早期治疗密切相关^[10,11]。甲胎蛋白(AFP)为胚胎干细胞产生的特殊蛋白质,对于肝癌诊断有重要意义,尽管如此,AFP 存在一定的假阴性与假阳性情况,在活动性肝炎、生殖胚胎源性肿瘤、妊娠等情况时可出现假阳性情况^[12]。因此临床需要合并其他免疫组化检查以提高诊断的敏感性与准确性。张世杰^[13]采用联合应用磷脂酰肌醇蛋白多糖-3(GPC-3)和细胞角蛋白-19(CK-19)免疫组化诊断原发性肝癌,结果表明 GPC-3 对肝细胞肝癌、肝内胆管细胞癌、肝细胞癌合并胆管细胞癌的阳性率为 84%、15.6%、100%,而 CK-19 对肝细胞肝癌、肝内胆管细胞癌、肝细胞癌合并胆管细胞癌的阳性率为 0%、96.6%、100%。张婷^[14]检测了研究了血清 AFP 阴性肝细胞肝癌免疫组化诊断谱,结果表明原发性肝细胞癌患者应联合应用 CD34 或 Hep Par 1,对于肝内胆管细胞癌、肝细胞癌合并胆管细胞癌应联合应用 CK19、CK7。郭晓东^[15,16]检测了原发性肝癌、继发性肝癌患者的 AFP、AFU、SF、CA199 水平及联合检

测水平,结果表明联合检测 AFP、AFU、SF、CA199 指标能够显著提高肝癌诊断的准确率。AFU 为溶酶体酸性水解酶类,在人体各种细胞中广泛存在,在活动性肝病或肝癌时活性显著提高,但机制不明。

本组研究 AFU 诊断的敏感性与特异性分别为 60.5%、65.4%。SF 为铁代谢指标,肝癌患者肝细胞破坏后,肝脏中大量 SF 可进入血液循环,因此 SF 水平增高提示肝癌。CA199 则为低聚糖类相关抗原,为非特异性肿瘤标志物,各种消化道肿瘤均会增高,CA199 水平提高往往提示胰腺癌,而部分肝癌患者 CA199 水平也会提高^[17-19]。本组研究 SF、CA199 诊断的敏感性分别为 57.1%、50.3%,特异性分别为 55.4%、49.7%。本研究采用联合检测方法,提高了免疫组化的特异性,达到 94.4%,与增强 CT 无显著差异^[20]。本研究研究范围较窄,未能纳入全部有意义的免疫组化指标,下一步应优化不同免疫组化指标的组合,以寻找最优的免疫组化联合检测方法。

综上所述,对拟诊肝癌患者首先进行免疫组化联合检测,对异常患者可行影像学检查等进一步诊断。尽管免疫组化联合检测提高了诊断的准确率,但同时也降低了诊断敏感性,需根据各指标的异常情况判断患者肿瘤风险高低,因此,免疫组化研究应进一步着力发现新的更优的免疫组化指标,提高诊断的敏感性和特异性,从而提高肝癌的早期诊断率。

参考文献(References)

- [1] He Wang-jiao. Diagnostic value of joint detection of seven tumor markers on primary hepatic carcinoma [J]. International Journal of Laboratory Medicine, 2013, 34(6): 734-736
- [2] Zhou Hong-mei. Research Progress of Early Identification Markers in Liver Cancer [J]. Modern Diagnosis and Treatment, 2013, 24(4): 796-797
- [3] Wang Hong-yang. Specific biomarkers for the diagnosis and prognosis of hepatocellular carcinoma [J]. Chinese Journal of Hepatology, 2011, 19(4): 241-243
- [4] Wang Jian-mei, Yang Hong-yuan. Value of MRI combined with AFP and GP73 in the early detection of hepatic cancer [J]. Journal of Chinese Physician, 2013, 15(6): 788-790
- [5] Song Yan-rong, Xu Yong-quan. AFP and Hepatitis B marker in the diagnosis of hepatic cancer [J]. Journal of Practical Medical Techniques, 2011, 18(2): 178-179
- [6] Liang Rong. Research progress of serum markers in the early detection of hepatic cancer [J]. Chinese Journal of Oncology Prevention and Treatment, 2012, 04(1): 84-87
- [7] Sun Lu, Liu Yin-kun. Tumor markers for early diagnosis of human hepatocellular carcinoma[J]. Journal of International Oncology, 2011, 38(4): 296-300
- [8] Zhu Zhi-qiang, Chen Jun-xiu, Chen Xiang-guang. The clinical comparison of spiral CT and MRI in the diagnosis of primary liver cancer nidus[J]. China Modern Medicine, 2012, 19(24): 106-107
- [9] Dong Jing-hui, Ma Wei, Zhang Jun-hua, et al. The value of spiral CT and angiography in diagnosis of ruptured hepatocellular carcinoma[J]. Chinese Journal of Clinicians (Electronic Edition), 2012, 06(4): 847-851
- [10] Zhang Wei-wei. Progress of novel markers in the diagnosis of hepatic cancer[J]. Shanxi Medical Journal, 2013, 42(5): 542-544
- [11] Du Jian-ku, Li Hua-xin. Joint tumor markers in the early diagnosis of hepatic cancer [J]. Practical Journal of Medical and Pharmacy, 2012, 29(6): 502-503
- [12] Ni Juan. Analysis on the clinical value of combined tumor markers in the diagnosis of hepatic cancer [J]. Seek Medical and Ask the Medicine, 2013, 11(2): 633
- [13] Zhang Shi-jie, Lang Zhen-wei, Wang Xin-xin, et al. Value of combined application of glypican-3 and cytokeratin-19 in diagnosis and differential diagnosis of hepatocellular carcinoma [J]. Journal of Capital Medical University, 2011, 5(6): 653-657
- [14] Zhang Ting, Cui Ge, Wang Qi-chun, et al. Application of immunohistochemical spectrum in diagnosis and differential diagnosis of hepatocellular carcinoma with negative serum AFP[J]. Modern Medicine Journal of China, 2010, 12(8): 1-5
- [15] 郭晓东, 李珊珊, 张莹月, 等. 免疫组化在肝癌诊断中的应用[J]. 现代生物医学进展, 2012, 12(8): 5669-5671
- [16] 陈敏, 郭晓东, 聂影, 等. 超声造影在肝癌分级应用中的前瞻性研究[J]. 现代生物医学进展, 2012, 12(28): 5473-5475
- [17] 陈敏, 郭晓东, 聂影, 等. 超声造影在肝癌分级应用中的前瞻性研究[J]. 现代生物医学进展, 2012, 12(28): 5473-5475
- [18] Xu Feng. Multi slice spiral CT in the diagnosis of small hepatocellular carcinoma [J]. China Practical Medical, 2012, 7(31): 50-51
- [19] Wang Qing-huai. An Analysis of Value of Spiral CT Enhanced Scan Diagnosis on Liver Cancer[J]. Image Technology, 2012, 24(3): 12-13
- [20] Shi Li-hua. Value of spiral CT multi-phase imaging in hepatic cancer [J]. China Health Industry, 2012, (26): 155
- [21] Xue Wu-rong, Zhang Peng-fei, Han Hong-ming, et al. Spiral CT features of atypical small hepatocellular carcinoma: a report of 10 cases[J]. Journal of Practical Radiology, 2012, 28(9): 1390-1392