

甲状腺转录因子-1、天冬氨酸蛋白酶A、p40和p63在228例非小细胞肺癌患者中的病理分型诊断价值及临床病理特征分析

刘红红

广西壮族自治区南溪山医院病理科, 广西 桂林

收稿日期: 2025年6月24日; 录用日期: 2025年7月18日; 发布日期: 2025年7月25日

摘要

目的: 探讨甲状腺转录因子-1 (TTF-1)、天冬氨酸蛋白酶A (NapsinA)、p40和p63的表达在非小细胞肺癌中的病理分型诊断价值, 并分析其与患者临床病理特征的关系。方法: 选取228例非小细胞肺癌患者的癌组织标本, 收集患者的临床资料, 通过免疫组化法检测TTF-1、NapsinA、p40和p63蛋白的表达, 分析4个蛋白表达与患者临床病理特征的关系, 并采用受试者工作特征(ROC)曲线评价其表达阳性对肺癌病理分型的诊断价值, 计算其曲线下面积(AUC), 分析其阳性表达时分型诊断的敏感性和特异性。结果: 本研究纳入228例非小细胞肺癌患者, 其中腺癌123例, 鳞癌105例, 中位年龄61岁, 男性占78.5%。TTF-1和NapsinA阳性表达与患者的性别、吸烟史、肿瘤大小有关(均 $p < 0.05$), 而与年龄、临床分期、淋巴结转移和远处转移等无关(均 $p > 0.05$)。p40和p63阳性表达与年龄、吸烟史、肿瘤大小、临床分期、淋巴结转移和远处转移等无关(均 $p > 0.05$)。TTF-1和NapsinA阳性诊断肺腺癌的敏感性、特异性分别为78.0%、88.6% (AUC = 0.833, $p < 0.05$)和76.4%、96.2% (AUC = 0.863, $p < 0.05$)。p40和p63阳性诊断肺鳞癌的敏感性、特异性分别为71.0%、94.3% (AUC = 0.876, $p < 0.05$)和65.7%、91.1% (AUC = 0.784, $p < 0.05$)。结论: TTF-1和NapsinA均对肺腺癌具有一定的诊断价值, 其中NapsinA的诊断价值较高; p40和p63对肺鳞癌具有一定的诊断价值, 其中p40的诊断价值较高。

关键词

非小细胞肺癌, 免疫组织化学, 病理分型

The Value of TTF-1, NapsinA, p40 and p63 in the Pathological Classification and Diagnosis and Analysis of Clinicopathological Characteristics in 228 Cases of Non-Small Cell Lung Cancer Patients

Honghong Liu

Department of Pathology, Nanxishan Hospital of Guangxi Zhuang Autonomous Region, Guilin Guangxi

Received: Jun. 24th, 2025; accepted: Jul. 18th, 2025; published: Jul. 25th, 2025

Abstract

Objective: To investigate the value of the expression of TTF-1, NapsinA, p40 and p63 in the pathological classification and diagnosis of non-small cell lung cancer (NSCLC), and to analyze the relationship between them and the clinicopathological characteristics of patients. **Methods:** Cancer tissue specimens of 228 cases of non-small cell lung cancer patients were selected, and their clinical data were collected. The protein expression of TTF-1, NapsinA, p40 and p63 was detected by immunohistochemistry, and the relationship between them and the clinicopathological characteristics of patients was analyzed. The receiver operating characteristic (ROC) curve was used to evaluate the diagnostic value of positive expression for pathological classification of lung cancer. The area under curve (AUC) was calculated, and the sensitivity and specificity of its positive expression for classification diagnosis were analyzed. **Results:** 228 cases of NSCLC were included in this study, including 123 cases of adenocarcinoma and 105 cases of squamous cell carcinoma. The median age was 61 years old, and 78.5% of them were male. The positive expression of TTF-1 and NapsinA was correlated with gender, smoking history and tumor size ($p < 0.05$), but was not related to age, clinical stage, lymph node metastasis and distant metastasis ($p > 0.05$). The positive expression of p40 and p63 was not related to age, smoking history, tumor size, clinical stage, lymph node metastasis and distant metastasis ($p > 0.05$). The sensitivity and specificity of TTF-1 and NapsinA were 78.0%, 88.6% (AUC = 0.833, $p < 0.05$) and 76.4%, 96.2% (AUC = 0.863, $p < 0.05$), respectively. The sensitivity and specificity of p40 and p63 were 71.0%, 94.3% (AUC = 0.876, $p < 0.05$) and 65.7%, 91.1% (AUC = 0.784, $p < 0.05$), respectively. **Conclusions:** TTF-1 and NapsinA have certain diagnostic value for lung adenocarcinoma, and NapsinA has higher diagnostic value. P40 and p63 have a certain value in the diagnosis of lung squamous cell carcinoma, of which p40 has a higher value.

Keywords

Non-Small Cell Lung Cancer, Immunohistochemistry, Pathological Classification

Copyright © 2025 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 引言

肺癌是临床最常见的恶性肿瘤, 尽管美国癌症协会最新的统计数据显示肺癌死亡率已呈现下降趋势, 但目前肺癌依然是全世界死亡率和发病率最高的肿瘤[1]。而据我国国家癌症中心统计, 我国肺癌发病率和死亡率均居肿瘤首位, 2015 年我国新发肺癌病例约为 73 万, 因肺癌死亡病例约为 61 万[2] [3]。肺癌分为非小细胞肺癌(non-small cell lung cancer, NSCLC)和小细胞肺癌(small cell lung cancer, SCLC)。其中 NSCLC 约占肺癌总数的 80%~85%, 而 NSCLC 最常见的组织学亚型包括腺癌(adenocarcinoma)和鳞癌(squamous cell carcinoma) [4]。据研究报道, 甲状腺转录因子(TTF-1)、天冬氨酸蛋白酶 A (NapsinA)、p40 和 p63 可作为肺癌组织学分型的生物标志物, 但上述标志物在不同研究中的敏感性和特异性差异较大[5]-[7]。肿瘤诊断是基于组织形态学、免疫组织化学和分子病理学对组织、细胞、蛋白和基因等改变作出的综合判断, 具有诊断、预后和指导临床治疗的价值[8]。因此, 本研究通过病理诊断方法免疫组化法检测 TTF-1、NapsinA、p40 和 p63 在肺癌组织中的表达, 分析其表达与患者临床病理特征的关系, 探讨其在非小细胞肺癌中的分型诊断价值, 以满足临床对 NSCLC 准确亚类化的需求, 为 NSCLC 的靶向治疗和个体化治疗提供循证依据。

2. 资料与方法

2.1. 一般资料

选取 2015 年 6 月至 2019 年 12 月广西壮族自治区南溪山医院收治的非小细胞肺癌患者为研究对象。纳入标准: 患者首次确诊非小细胞肺癌; 病理诊断符合世界卫生组织(WHO) 2015 年肺癌组织学分型标准[7], 组织学亚型为腺癌或鳞癌者; 手术前未接受放化疗或靶向药物治疗。排除标准: 合并肺结核、肺脓肿、肺纤维化等其他肺部疾病; 合并其他恶性肿瘤者; 临床资料不完整者。收集患者的临床病理资料, 包括性别、年龄、吸烟史、组织分型、肿瘤大小、肿瘤分期等。肿瘤分期根据国际抗癌联盟(UICC)/美国癌症联合委员会(AJCC)第 8 版肿瘤 - 淋巴结 - 转移(TNM)分期标准[9]。

2.2. 免疫组化染色及结果判定

采用 Envision 两步法进行免疫组化染色。手术切除的组织标本经 10%福尔马林固定, 梯度酒精脱水, 再经二甲苯透明后制成石蜡组织块; 石蜡切片(3 μ m 厚), 65℃烤片 1 h, 常规脱蜡水化, 置于抗原修复液煮沸修复 10 min; 滴加少量 3% 过氧化氢(H_2O_2)于 37℃恒温箱孵育 10 min; 而后滴加适量相应的免疫组化抗体(鼠抗人 TTF-1、NapsinA、p40 和 p63 单克隆抗体均购自福州迈新生物技术公司), 于 37℃恒温箱孵育 1 h; PBS 冲洗后分别滴加适量二抗, 于 37℃恒温箱孵育 30 min; 而后以二氨基联苯胺(DAB)溶液显色; 苏木素染液复染, 饱和碳酸锂溶液返蓝, 梯度乙醇脱水, 干燥, 中性树胶封片。以 PBS 代替一抗作为阴性对照。免疫组化染色结果判定: 镜下观察细胞染色, 其中 TTF-1、p40 和 p63 以细胞核出现棕黄色颗粒为阳性反应, NapsinA 以胞质出现棕黄色颗粒为阳性反应, 阳性细胞比例 $\geq 10\%$ 则为阳性表达。

2.3. 统计学方法

所有数据应用 SPSS 20 软件统计分析, 计数资料以频数或率(%)表示, 组间差异比较采用 χ^2 检验。以手术标本的病理结果为诊断金标准, 采用受试者工作特征(ROC)曲线评价各免疫组化指标对肺癌病理分型的诊断价值。计算 ROC 曲线下面积(Area Under Curve, AUC), AUC > 0.5 即为有诊断价值, 其中 AUC 在 0.5~0.7 之间时诊断价值较低, 在 0.7~0.85 之间时诊断价值中等, 在 AUC > 0.85 时诊断价值较高。计算指标阳性时在肺癌组织学分型诊断中的敏感性和特异性。检验水准为 $\alpha = 0.05$ 。

3. 结果

3.1. 患者临床病理特征

根据本研究的纳入和排除标准，最终共有 228 例肺癌患者列入本研究，其中腺癌 123 例，鳞癌 105 例。女性患者有 49 例(21.5%)，男性患者则为 179 例(78.5%)。患者确诊肺癌时的年龄范围为 23~78 岁，中位年龄 61 岁。118 例(51.8%)患者有吸烟史。肺癌患者的原发病灶以右肺多见(53.1%)，组织学分型以腺癌居多(53.9%)。患者首次确诊肺癌时的临床分期情况，分别为 I 期 84 例(36.8%)、II 期 64 例(28.1%)、III 期 58 例(25.4%)、IV 期 22 例(9.6%)。此外，77 例(33.8%)肺癌患者有局域淋巴结转移，22 例(9.6%)肺癌患者有骨、脑、肾上腺等远处转移。患者临床病理特征详见表 1。

Table 1. Clinicopathological characteristics of patients
表 1. 患者临床病理特征

组别	例数 n (%)
性别	
女性	49 (21.5)
男性	179 (78.5)
年龄	
≤61 岁	115 (50.4)
>61 岁	113 (49.6)
吸烟史	
无	110 (48.2)
有	118 (51.8)
原发灶	
左肺	107 (46.9)
右肺	121 (53.1)
临床分期	
I + II	148 (64.9)
III + IV	80 (35.1)
肿瘤直径	
≤3 cm	83 (36.4)
>3 cm	145 (63.6)
淋巴结转移	
无	151 (66.2)
有	77 (33.8)
远处转移	
无	206 (90.4)
有	22 (9.6)

3.2. 免疫组化指标在肺癌组织中的表达

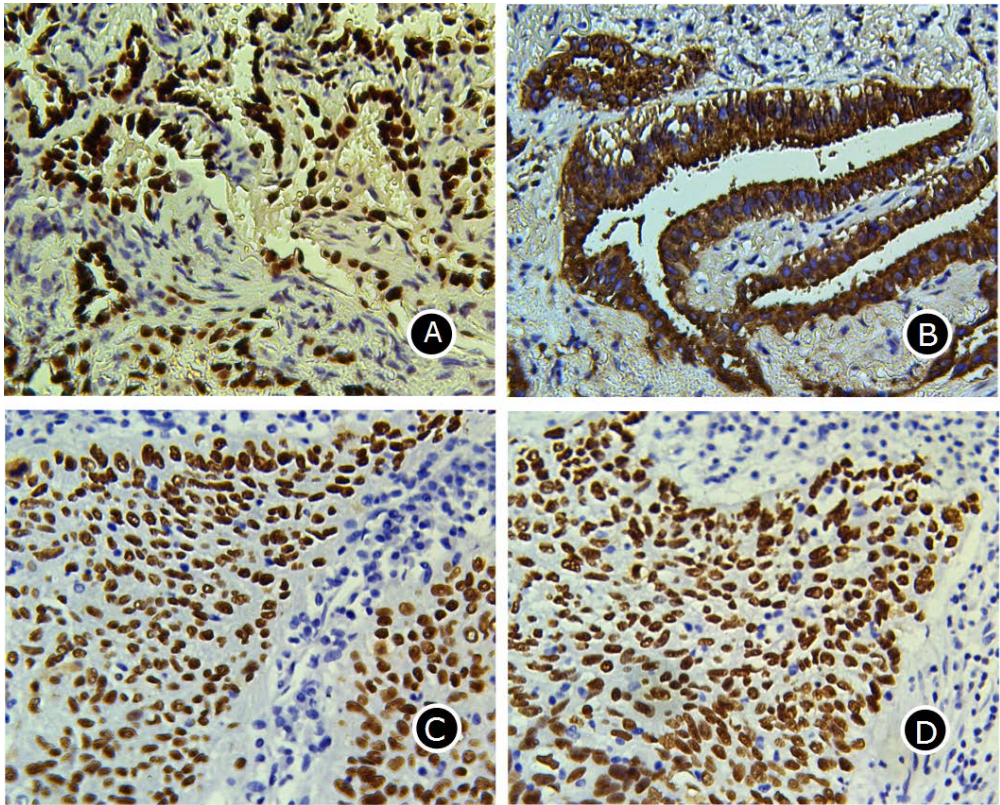
在 105 例肺鳞癌组织中，p40 和 p63 的阳性表达分别为 85 例(80.9%)和 69 例(65.7%)，有 63 例(60.0%)

p40 和 p63 双阳性表达。此外,仅有 12 例(11.49%)和 4 例(3.8%)肺鳞癌组织分别阳性表达 TTF-1 和 NapsinA,且这两个标志物在肿瘤组织中是局灶性表达,存在于显示鳞状细胞标志物反应性的同一细胞群和小于 10% 的肿瘤细胞中。因此,根据 2015 年世界卫生组织提出的肺癌组织学分类标准,这些病例不符合腺鳞癌的诊断标准。在 123 例肺腺癌组织中, p40 和 p63 的阳性表达分别为 7 例(5.7%)和 11 例(8.9%),且仅在少于 10%的肿瘤细胞中弱阳性表达。同样,根据 2015 年世界卫生组织提出的肺癌组织学分类标准,这些病例也不符合腺鳞癌的诊断标准。而 TTF-1 和 NapsinA 在大多数肺腺癌组织中阳性表达,分别为 96 例(78.0%)和 94 例(76.4%)。免疫组化指标在肺癌组织中的表达详见表 2 和图 1。

Table 2. Expression of TTF-1、NapsinA、p40、p63 in lung cancer tissues, n (%)

表 2. 肺癌组织中 TTF-1、NapsinA、p40、p63 的表达, n (%)

组别	例数	TTF-1 阳性	NapsinA 阳性	p40 阳性	p63 阳性
肺腺癌	123	96 (78.0)	94 (76.4)	7 (5.7)	11 (8.9)
肺鳞癌	105	12 (11.4)	4 (3.8)	85 (80.9)	69 (65.7)



A: TTF-1 阳性; B: NapsinA 阳性; C: p40 阳性; D: p63 阳性。

Figure 1. Immunohistochemical staining for TTF-1, Napsin A, p40, and p63 expression in lung cancer tissues (×400 magnification)
图 1. TTF-1、NapsinA、p40 和 p63 在肺癌组织中的表达免疫组化染色(×400)

3.3. TTF-1、NapsinA、p40 和 p63 与患者临床病理特征的关系

本研究进一步分析 TTF-1、NapsinA、p40 和 p63 的表达与患者临床病理特征的关系(详见表 3 和表 4)。结果显示,TTF-1 阳性表达与性别、吸烟史、肿瘤大小有关(均 $p < 0.05$),女性(69.4%)、无吸烟史(54.5%)、

肿瘤直径 ≤ 3 cm (56.6%)的肺癌患者中 TTF-1 阳性率更高。NapsinA 阳性表达与性别、吸烟史、肿瘤大小有关(均 $p < 0.05$)，女性、无吸烟史、肿瘤直径 ≤ 3 cm 的肺癌患者中 NapsinA 阳性率更高，分别为 67.3%、50.0%、51.8%。TTF-1 和 NapsinA 阳性表达与年龄、临床分期、淋巴结转移和远处转移等无关(均 $p > 0.05$)。p40 和 p63 在男性患者阳性表达高于女性，阳性率分别为 46.4%和 39.1% (均 $p < 0.05$)。p40 和 p63 阳性表达与年龄、吸烟史、肿瘤大小、临床分期、淋巴结转移和远处转移等无关(均 $p > 0.05$)。

Table 3. Relationship between TTF-1, NapsinA expression in lung cancer tissues and clinicopathological characteristics of patients

表 3. 肺癌组织中 TTF-1、NapsinA 与患者临床病理特征的关系

组别	例数	TTF-1				NapsinA				
		阳性	阴性	χ^2 值	p 值	阳性	阴性	χ^2 值	p 值	
性别										
女性	49	34	15	12.14	<0.001	33	16	15.120	<0.001	
男性	179	74	105			65	114			
年龄										
≤61 岁	115	52	63	0.430	0.512	47	68	0.423	0.516	
>61 岁	113	56	57			51	62			
吸烟史										
无	110	60	50	4.391	0.036	55	55	4.271	0.039	
有	118	48	70			43	75			
临床分期										
I + II	148	76	72	2.684	0.101	69	79	2.278	0.131	
III + IV	80	32	48			29	51			
肿瘤直径										
≤3 cm	83	47	36	4.487	0.034	43	40	4.147	0.042	
>3 cm	145	61	84			55	90			
淋巴结转移										
无	151	70	81	0.183	0.668	66	85	0.096	0.756	
有	77	38	39			32	45			
远处转移										
无	206	99	107	0.407	0.523	87	119	0.489	0.484	
有	22	9	13			11	11			

Table 4. Relationship between p40、p63 expression in lung cancer tissues and clinicopathological characteristics of patients

表 4. 肺癌组织中 p40、p63 与患者临床病理特征的关系

组别	例数	p40				p63			
		阳性	阴性	χ^2 值	p 值	阳性	阴性	χ^2 值	p 值
性别									
女性	49	9	40	12.53	<0.001	10	39	5.905	0.015
男性	179	83	96			70	109		

续表									
年龄									
≤61 岁	115	47	68	0.026	0.872	41	74	0.032	0.857
>61 岁	113	45	68			39	74		
吸烟史									
无	110	44	66	0.01	0.917	34	76	1.629	0.202
有	118	48	70			46	72		
临床分期									
I + II	148	59	89	0.041	0.839	51	97	0.073	0.787
III + IV	80	33	47			29	51		
肿瘤直径									
≤3 cm	83	29	54	1.588	0.208	25	58	1.414	0.234
>3 cm	145	63	82			55	90		
淋巴结转移									
无	151	62	89	0.093	0.76	52	99	0.083	0.773
有	77	30	47			28	49		
远处转移									
无	206	84	122	0.161	0.688	71	135	0.362	0.547
有	22	8	14			11	11		

3.4. TTF-1、NapsinA、p40 和 p63 诊断肺腺癌/鳞癌的价值

有研究报道，推荐 TTF-1 和 NapsinA 阳性表达在肺癌组织学分型中是诊断腺癌的理想标志物，因此我们进一步研究 TTF-1 和 NapsinA 独立诊断肺腺癌的价值。结果显示图 2(A)和图 2(B)，TTF-1 阳性独立诊断肺腺癌的敏感性和特异性分别为 78.0%、88.6% (AUC = 0.833, $p < 0.05$) (详见表 5)，而 NapsinA 阳性独立诊断肺腺癌的敏感性和特异性分别为 76.4%、96.2% (AUC = 0.863, $p < 0.05$) (详见表 5)。p40 和 p63 是目前在肺癌组织学分型中推荐用于诊断鳞癌的标志物，因此我们也研究了 p40 和 p63 独立诊断肺鳞癌的价值。结果显示图 2(C)和图 2(D)，p40 阳性独立诊断肺鳞癌的敏感性和特异性分别为 71.0%、94.3% (AUC = 0.876, $p < 0.05$) (详见表 5)，而 p63 阳性独立诊断肺鳞癌的敏感性和特异性分别为 65.7%、91.1% (AUC = 0.784, $p < 0.05$) (详见表 5)。

Table 5. ROC analysis results of TTF-1, NapsinA, p40 and p63 for lung cancer diagnosis
表 5. TTF-1、NapsinA、p40 和 p63 诊断肺癌的 ROC 分析结果

诊断指标	组织分型	敏感性	特异性	AUC	p 值
TTF-1	肺腺癌	78.0%	88.6%	0.833	<0.001
NapsinA	肺腺癌	76.4%	96.2%	0.863	<0.001
p40	肺鳞癌	71.0%	94.3%	0.876	<0.001
p63	肺鳞癌	65.9%	91.1%	0.784	<0.001

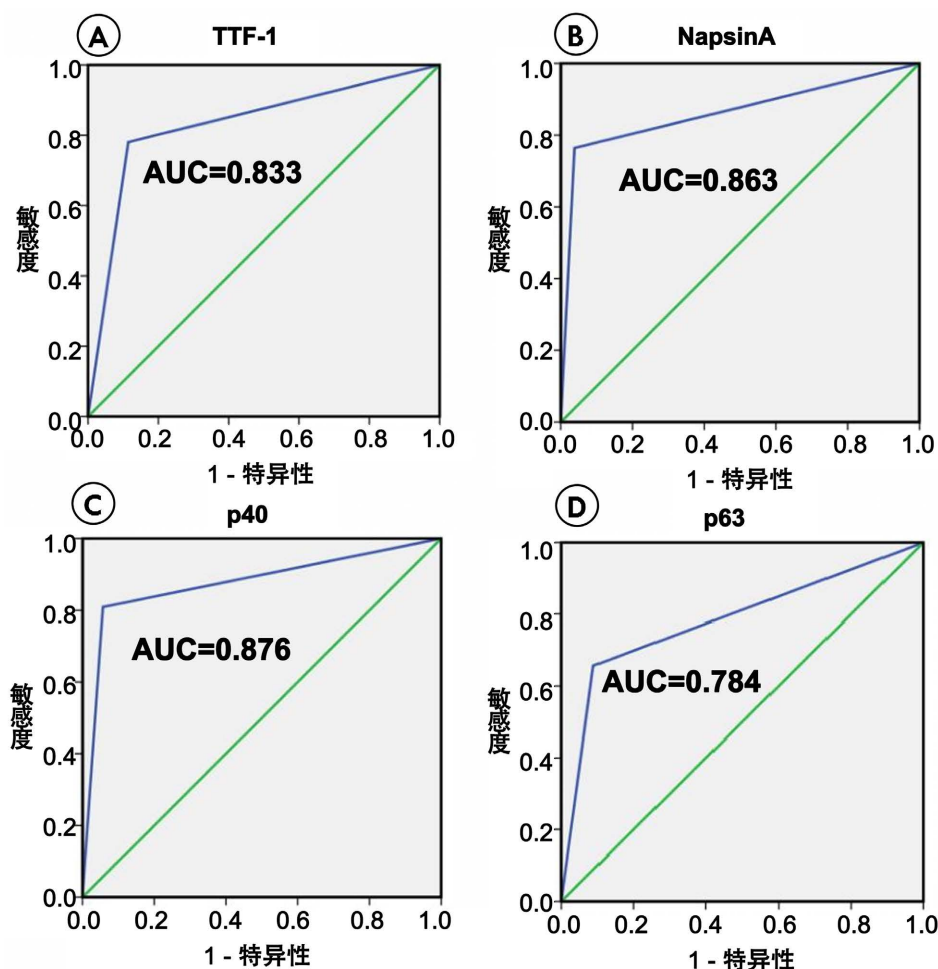


Figure 2. ROC curves of TTF-1、NapsinA、p40 and p63 in the diagnosis of lung cancer

图 2. TTF-1、NapsinA、p40 和 p63 诊断肺癌的 ROC 曲线

4. 讨论

肺癌是一种高度异质性的实体性肿瘤，其组织形态学分型有超过 50 种亚型。在过去的几十年，肺癌的诊断常分为非小细胞肺癌(NSCLC)和小细胞肺癌(SCLC)，其中 NSCLC 占绝大多数。而 NSCLC 的组织学分型，大约 40%~50%为腺癌，20%~30%为鳞状细胞癌。NSCLC 因其恶性程度高、转移速度快、复发率较高等特点，临床上仅小部分 NSCLC 患者确诊时为肿瘤早期阶段，而超过 60%的肺癌患者首次确诊时，已发生局部侵犯或远处转移而失去最佳手术时机，目前以化疗为主的综合治疗是其主要治疗手段[10]。尽管通过苏木素 - 伊红(H&E)染色基于组织形态学观察可将大部分 NSCLC 分类，但有时因切除的肿瘤组织出现广泛坏死的肿瘤细胞，或活检标本缺乏肿瘤的特征性结构等原因，准确判断肿瘤的组织学分型仍具有一定的挑战性。此外，肿瘤细胞分化程度也是影响肿瘤诊断的重要因素。例如，未分化或低分化癌缺乏腺性或鳞状分化的特殊表型和形态学特征，此时进一步行免疫组化染色对于肿瘤亚型的诊断和确定是非常必要的[11]。在临床实践中，NSCLC 分类最常用的免疫组化指标包括有 TTF-1、Napsin A、CK5/6、p63 和 p40 等[12] [13]。

TTF-1 和 NapsinA 主要在肺泡上皮细胞中表达，是判断肺癌的腺性分化最有帮助的指标。其中 TTF-1 是鉴别肺源性肿瘤的主要标志物，诊断肺腺癌的敏感性在 75%~80%之间[14]。TTF-1 是 Nkx2 转录因子

家族的一员,也表达于其他肿瘤和正常组织,如甲状腺组织和甲状腺肿瘤。也有研究报道 TTF-1 的表达与肿瘤分化程度呈负相关,即低分化腺癌表达 TTF-1 的可能性低于高分化肿瘤[12]。NapsinA 也是鉴别肺腺癌的理想标志物。NapsinA 是参与肺组织表面活性蛋白 B 成熟的天冬氨酸蛋白酶,一般在 II 型肺泡细胞和 Clara 细胞的细胞质中表达。除肺腺癌外,NapsinA 还可在肾近曲小管细胞和肾细胞癌中表达。NapsinA 对鉴别高分化至中分化肺腺癌比 TTF-1 具有更好的特异性,但 NapsinA 在低分化肺腺癌组织中反而呈低表达状态,其原因目前尚不清楚[14][15]。我们的结果显示,NapsinA 阳性诊断肺腺癌的特异性高于 TTF-1,且 NapsinA 鉴别肺腺癌的 AUC 大于 TTF-1,而 NapsinA 阳性独立诊断肺腺癌的敏感性稍低于 TTF-1。因此,TTF-1 和 NapsinA 均对肺腺癌具有一定的诊断价值,其中 NapsinA 的诊断价值更高。

p40 和 p63 都是染色体 3q27-29 上 p63 基因的产物,在支气管上皮的基底细胞或祖细胞层表达。利用抗体 4A4 (p63)可鉴定全长蛋白 TAp63 (含 N 端反式激活结构域),而使用抗体 p40 则可鉴定 TAp63 的 N 端截短蛋白亚型[16]。p40 和 p63 都常用于鳞状细胞分化的鉴定。其中,在手术切除标本中 p40 是目前推荐鉴别诊断肺鳞癌的最理想标志物[17][18]。我们的研究结果显示,p40 在诊断肺鳞癌的敏感性和特异性分别为 71.0%和 94.3%,而 p63 则为 65.7%和 91.1%。与既往研究报道 p40 诊断肺鳞癌比 p63 具有更高的特异性和更低的敏感性有所不同[13][19],我们的研究结果显示,p40 的敏感性和特异性都比 p63 更高,且 AUC 更接近于 1,提示在鉴别诊断肺鳞癌 p40 比 p63 更具分型诊断价值。

目前,免疫组化标记物应用于肿瘤鉴别诊断的主要局限之一是与其它组织类型和肿瘤存在交叉反应。例如,TTF-1 与正常肺泡巨噬细胞能发生一定的非特异性免疫反应,而 p40 和 p63 均与正常支气管基底上皮细胞呈免疫反应[19]。因此,病理医生在实际工作中应警惕免疫组化标记物与正常细胞的这种非特异性免疫反应。此外,必要时单个免疫组化标记需要进行多个肿瘤组织切片的检测。总之,上述因素将增加免疫组化技术在肿瘤病理诊断中的复杂性和挑战性。为了提高肺癌亚型分类的效率和准确性,近年来也有研究报道将几个免疫组化指标组合成单个标记的潜在应用价值。研究显示,利用细针抽吸材料联合检测 TTF-1 和 NapsinA 双标记物,在鉴别诊断肺腺癌中显示了 74%的敏感性和 88%~96%的特异性[20]。有研究人员利用组织微芯片联合免疫组化标记 CK5/6、p40 和 p63,结果显示在诊断肺腺癌的敏感性分别为 93%、94%和 94%,而特异性分别为 98%、97%和 84% [6]。而利用全自动染色设备三标记 TTF-1、NapsinA 和 p40 与单标免疫组化指标比较,具有相似的敏感性和特异性[21]。所有这些研究都表明,与单个标记相比,双标记或三标记具有相似或更好的敏感性和特异性[22]。

最后,本研究还探讨了肺癌组织中 TTF-1、NapsinA、p40 和 p63 的表达与患者临床病理特征的关系。TTF-1 和 NapsinA 阳性表达与性别、吸烟史、肿瘤大小有关,女性、无吸烟史、肿瘤直径 $\leq 3\text{ cm}$ 的肺癌患者 TTF-1 阳性率更高,而 TTF-1 和 NapsinA 阳性表达与年龄、临床分期、淋巴结转移和远处转移等无明显差异。p40 和 p63 在男性患者阳性表达高于女性,但 p40 和 p63 阳性表达与年龄、吸烟史、肿瘤大小、临床分期、淋巴结转移和远处转移等无关。同时有研究报道,TTF-1 高表达的肺腺癌患者总生存期明显长于 TTF-1 低表达的患者,提示免疫组化指标对判断肺癌患者预后具有一定的指导价值[23]。遗憾的是因患者随访难度大等因素,本研究并未比较分析上述指标与肺癌患者生存预后的关系。在过去的 20 年,不断有可供鉴别肺腺癌和鳞癌新的生物标志物出现。例如,研究人员利用全基因组启动子活性表达谱分析手术切除肺癌组织的基因表达,发现 SPATS2 和 ST6GALNAC1 可分别作为鳞癌和腺癌的生物标志物,并通过免疫组化染色验证 SPATS2 诊断鳞癌的敏感性和特异性分别为 63.6%和 100%,而 ST6GALNAC1 诊断腺癌的敏感性和特异性分别为 93.8%和 100% [24]。这些候选标记物鉴别诊断肿瘤的应用价值仍需在大规模、多中心研究中进一步验证。

总之,本研究证实 TTF-1 和 NapsinA 均对肺腺癌具有一定的诊断价值,其中 NapsinA 的诊断价值较高;p40 和 p63 对肺鳞癌具有一定的诊断价值,其中 p40 的诊断价值更高。本研究可为 NSCLC 的靶向治

疗和个体化治疗提供循证依据, 值得临床进一步推广研究。

利益冲突

所有作者均声明无利益冲突

参考文献

- [1] Siegel, R.L., Miller, K.D. and Jemal, A. (2020) Cancer Statistics, 2020. *CA: A Cancer Journal for Clinicians*, **70**, 7-30. <https://doi.org/10.3322/caac.21590>
- [2] 郑荣寿, 孙可欣, 张思维, 等. 2015 年中国恶性肿瘤流行情况分析[J]. 中华肿瘤杂志, 2019, 41(1): 19-28.
- [3] 中华医学会, 中华医学会肿瘤学分会, 中华医学会杂志社. 中华医学会肺癌临床诊疗指南(2018 版) [J]. 中华肿瘤杂志, 2018, 40(12): 935-964.
- [4] Park, S.J., More, S., Murtuza, A., Woodward, B.D. and Husain, H. (2017) New Targets in Non-Small Cell Lung Cancer. *Hematology/Oncology Clinics of North America*, **31**, 113-129. <https://doi.org/10.1016/j.hoc.2016.08.010>
- [5] Micke, P., Botling, J., Mattsson, J.S.M., Planck, M., Tran, L., Vidarsdottir, H., et al. (2019) Mucin Staining Is of Limited Value in Addition to Basic Immunohistochemical Analyses in the Diagnostics of Non-Small Cell Lung Cancer. *Scientific Reports*, **9**, Article No. 1319. <https://doi.org/10.1038/s41598-018-37722-0>
- [6] Kriegsmann, K., Cremer, M., Zgorzelski, C., Harms, A., Muley, T., Winter, H., et al. (2019) Agreement of CK5/6, P40, and P63 Immunoreactivity in Non-Small Cell Lung Cancer. *Pathology*, **51**, 240-245. <https://doi.org/10.1016/j.pathol.2018.11.009>
- [7] Travis, W.D., Brambilla, E., Nicholson, A.G., et al. (2015) The 2015 World Health Organization Classification of Lung Tumors: Impact of Genetic, Clinical and Radiologic Advances Since the 2004 Classification. *Journal of Thoracic Oncology*, **10**, 1243-1260. <https://doi.org/10.1097/jto.0000000000000630>
- [8] Warth, A. (2015) Diagnosis, Prognosis, and Prediction of Non-Small Cell Lung Cancer. Importance of Morphology, Immunohistochemistry and Molecular Pathology. *Pathologie*, **36**, 194-200.
- [9] Detterbeck, F.C., Boffa, D.J., Kim, A.W. and Tanoue, L.T. (2017) The Eighth Edition Lung Cancer Stage Classification. *Chest*, **151**, 193-203. <https://doi.org/10.1016/j.chest.2016.10.010>
- [10] Reck, M. and Rabe, K.F. (2017) Precision Diagnosis and Treatment for Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer. *New England Journal of Medicine*, **377**, 849-861. <https://doi.org/10.1056/nejmra1703413>
- [11] Osmani, L., Askin, F., Gabrielson, E. and Li, Q.K. (2018) Current WHO Guidelines and the Critical Role of Immunohistochemical Markers in the Subclassification of Non-Small Cell Lung Carcinoma (NSCLC): Moving from Targeted Therapy to Immunotherapy. *Seminars in Cancer Biology*, **52**, 103-109. <https://doi.org/10.1016/j.semcancer.2017.11.019>
- [12] Rekhtman, N., Ang, D.C., Sima, C.S., Travis, W.D. and Moreira, A.L. (2011) Immunohistochemical Algorithm for Differentiation of Lung Adenocarcinoma and Squamous Cell Carcinoma Based on Large Series of Whole-Tissue Sections with Validation in Small Specimens. *Modern Pathology*, **24**, 1348-1359. <https://doi.org/10.1038/modpathol.2011.92>
- [13] Gurda, G.T., Zhang, L., Wang, Y., Chen, L., Geddes, S., Cho, W.C., et al. (2015) Utility of Five Commonly Used Immunohistochemical Markers TTF-1, Napsin A, CK7, CK5/6 and P63 in Primary and Metastatic Adenocarcinoma and Squamous Cell Carcinoma of the Lung: A Retrospective Study of 246 Fine Needle Aspiration Cases. *Clinical and Translational Medicine*, **4**, e16. <https://doi.org/10.1186/s40169-015-0057-2>
- [14] Bishop, J.A., Sharma, R. and Illei, P.B. (2010) Napsin A and Thyroid Transcription Factor-1 Expression in Carcinomas of the Lung, Breast, Pancreas, Colon, Kidney, Thyroid, and Malignant Mesothelioma. *Human Pathology*, **41**, 20-25. <https://doi.org/10.1016/j.humpath.2009.06.014>
- [15] Stoll, L.M., Johnson, M.W., Gabrielson, E., Askin, F., Clark, D.P. and Li, Q.K. (2010) The Utility of Napsin-A in the Identification of Primary and Metastatic Lung Adenocarcinoma among Cytologically Poorly Differentiated Carcinomas. *Cancer Cytopathology*, **118**, 441-449. <https://doi.org/10.1002/cncy.20108>
- [16] Nobre, A.R., Albergaria, A. and Schmitt, F. (2012) P40: A P63 Isoform Useful for Lung Cancer Diagnosis—A Review of the Physiological and Pathological Role of P63. *Acta Cytologica*, **57**, 1-8. <https://doi.org/10.1159/000345245>
- [17] Alexander, M., Chiaffarano, J., Zhou, F., Cangiarella, J., Yee-Chang, M. and Simsir, A. (2017) Can P40 (Polyclonal) Replace P63 (Clone 4A4) in the Cytologic Diagnosis of Pulmonary Non-Small Cell Carcinoma? *American Journal of Clinical Pathology*, **147**, 580-588. <https://doi.org/10.1093/ajcp/axq031>
- [18] Pelosi, G., Rossi, G., Cavazza, A., et al. (2013) DeltaNp63 (p40) distribution Inside Lung Cancer: A Driver Biomarker

- Approach to Tumor Characterization. *International Journal of Surgical Pathology*, **21**, 229-239. <https://doi.org/10.1177/1066896913476750>
- [19] Lilo, M.T., Allison, D., Wang, Y., Ao, M., Gabrielson, E., Geddes, S., *et al.* (2016) Expression of P40 and P63 in Lung Cancers Using Fine Needle Aspiration Cases. Understanding Clinical Pitfalls and Limitations. *Journal of the American Society of Cytopathology*, **5**, 123-132. <https://doi.org/10.1016/j.jasc.2015.07.002>
- [20] Warth, A. and Fink, L. (2019) Immunphänotypisierung von Lungentumoren. *Der Pathologe*, **40**, 506-513. <https://doi.org/10.1007/s00292-019-0589-0>
- [21] Sharma, R., Wang, Y., Chen, L., Gurda, G.T., Geddes, S., Gabrielson, E., *et al.* (2016) Utility of a Novel Triple Marker (Combination of Thyroid Transcription Factor 1, Napsin A, and P40) in the Subclassification of Non-Small Cell Lung Carcinomas Using Fine-Needle Aspiration Cases. *Human Pathology*, **54**, 8-16. <https://doi.org/10.1016/j.humpath.2016.02.027>
- [22] Pelosi, G., Scarpa, A., Forest, F. and Sonzogni, A. (2016) The Impact of Immunohistochemistry on the Classification of Lung Tumors. *Expert Review of Respiratory Medicine*, **10**, 1105-1121. <https://doi.org/10.1080/17476348.2017.1235975>
- [23] Xu, X.Y., Yang, G.Y., Yang, J.H., *et al.* (2014) Analysis of Clinical Characteristics and Differential Diagnosis of the Lung Biopsy Specimens in 99 Adenocarcinoma Cases and 111 Squamous Cell Carcinoma Cases: Utility of an Immunohistochemical Panel Containing CK5/6, CK34betaE12, p63, CK7 and TTF-1. *Pathology Research and Practice*, **210**, 680-685.
- [24] Takamochi, K., Ohmiya, H., Itoh, M., Mogushi, K., Saito, T., Hara, K., *et al.* (2016) Novel Biomarkers That Assist in Accurate Discrimination of Squamous Cell Carcinoma from Adenocarcinoma of the Lung. *BMC Cancer*, **16**, Article No. 760. <https://doi.org/10.1186/s12885-016-2792-1>