四川大学学报（医学版）
J Sichuan Univ（Med Sci Edi） 2017，48(3)：336－341

TTF-1、NapsinA、P63 和 CK5/6 在肺癌组织的表达与分型诊断的价值*

余 何，李 镭，刘 丹，李为民△
四川大学华西医院 呼吸与危重症医学科（成都 610041）

【摘要】 目的 探讨甲状腺转录因子(TTF-1)、天冬氨酸蛋白酶 A(NapsinA)、转录因子 P63(P63)和细胞角蛋白 5/6(CK5/6)在肺癌组织中的表达，以及在肺癌组织学分型中的诊断价值。**方法** 采用免疫组化染色检测 964 例肺癌患者癌组织 TTF-1(929 例)、NapsinA(113 例)、P63(282 例)、CK5/6(277 例)蛋白的表达，分析蛋白表达与肺癌临床病理特征的关系；采用受试者工作特征（ROC）曲线分析 4 个因子各自的诊断价值，计算其曲线下面积(*AUC*)，分析其表达阳性时分型诊断的敏感性和特异性。对同时检测了 4 个因子表达的 44 例患者行多因素 logistic 回归分析，检验其判定肺鳞癌/肺腺癌的价值。**结果** 本研究纳入 964 例肺癌患者，其中腺癌 552 例，鳞癌 146 例，小细胞肺癌 253 例，大细胞肺癌 13 例；平均年龄 56 岁，男性占 63.4%。TTF-1、NapsinA、P63 和 CK5/6 在肺癌组织中的阳性表达率分别为 76.3%(709/929)、67.3%(76/113)、47.2%(133/282)和 34.7%(96/277)。TTF-1、NapsinA 在腺癌中的阳性表达率高，其表达阳性时诊断肺腺癌的敏感性分别为 81.15%、82.05%，特异性分别为 30.41%、65.71%，*AUC* 分别为 0.557 8(P=0.002 6，95%*CI*：0.520 0～0.595 6)、0.738 8(P<0.000 1，95%*CI*：0.633 4～0.844 2)。P63、CK5/6 在鳞癌中的阳性表达率高，其表达阳性时诊断肺鳞癌的敏感性分别为 80.68%、81.25%，特异性分别为 68.04%、84.26%，*AUC* 为 0.7436(P<0.000 1，95%*CI*：0.681 9～0.805 3)、0.827 6(P<0.000 1，95%*CI*：0.770 0～0.885 2)。小样本(44 例肺鳞癌/肺腺癌)多因素回归分析发现，NapsinA 阳性可独立诊断肺腺癌(偏回归系数＝2.826，P＝0.022)，而其他指标不具有独立进行肺鳞癌/肺腺癌分型诊断的价值(P>0.05)。**结论** TTF-1 和 NapsinA 均可作为诊断肺腺癌的生物标志物，P63、CK5/6 可作为诊断肺鳞癌的生物标志物。NapsinA 阳性可于肺鳞癌/肺腺癌分型诊断中独立诊断肺腺癌。

【关键词】 TTF-1 NapsinA P63 CK5/6 肺癌 组织学分型

Expression of TTF-1, NapsinA, P63, CK5/6 in Lung Cancer and Its Diagnostic Values for Histological Classification

YU He, LI Lei, LIU Dan, LI Wei-min△. *Department of Respiratory and Critical Care Medicine, West China Hospital, Sichuan University*, Chengdu 610041, China
△ Corresponding author, E-mail: weimi003@yahoo.com

【Abstract】 Objective To investigate the expressions of thyroid transcription factor-1(TTF-1), NapsinA, P63 and CK5/6 in lung cancer tissues and their diagnostic value for histological classification. **Methods** The protein expression in a total of 964 lung cancer samples was detected by immunohistochemistry, of which 929 cases for TTF-1, 113 cases for NapsinA, 282 cases for P63, and 277 for CK5/6, respectively. The correlations between the protein expressions of the four markers and clinicopathological features in lung cancer patients were analyzed. The area under the curves (*AUCs*) of ROC curves, sensitivity and specificity were calculated to determine the diagnostic values for the four markers. **Results** There were 552 cases of lung adenocarcinoma (ADC), 146 cases of lung squamous cell carcinoma (SCC), 253 cases of small cell carcinoma (SCLC), and 13 cases of large cell carcinoma (LCC). The median age was 56 years old, and 63.4% was male. The positive expression rates of TTF-1, NapsinA, P63, and CK5/6 were 76.3% (709/929), 67.3% (76/113), 47.2% (133/282) and 34.7% (96/277), respectively. The positive expression rates of TTF-1 and NapsinA were higher in lung ADC, and the sensitivity and specificity of TTF-1 in the diagnosis of ADC were 81.15% and 30.41% respectively, those of NapsinA were 82.05% and 65.71% respectively. The *AUCs* for TTF-1 and NapsinA were 0.557 8 (P=0.002 6, 95%*CI*: 0.520 0-0.595 6) and 0.738 8 (P<0.000 1, 95%*CI*: 0.633 4-0.844 2) respectively. The positive expression rates of P63 and CK5/6 were significantly higher in lung SCC, and their sensitivities to diagnose SCC were 80.68% and

* 国家自然科学基金(No.81372504)和四川省科技厅项目(No.2016CZYD0001)资助
△ 通信作者，E-mail：weimi003@yahoo.com

81.25%, with specificity 68.04% and 84.26% respectively. The *AUCs* for P63 and CK5/6 were 0.743 6 ($P<0.000\ 1$, 95%CI: 0.681 9-0.805 3) and 0.827 6 ($P<0.000\ 1$, 95%CI: 0.770 0-0.885 2) respectively. Logistic regression model with small sample (44 cases, ADC or SCC) showed that NapsinA was an independent factor to distinguish ADC and SCC (partial regression coefficient=2.826, $P=0.022$), while the other three markers showed no statistical significance ($P>0.05$). **Conclusion** TTF-1 and NapsinA can be used as prognositic markers for lung ADC. P63 and CK5/6 can be used as prognostic markers for lung SCC. NapsinA may be used to distinguish ADC and SCC.

【Key words】 TTF-1　NapsinA　P63　CK5/6　Lung cancer　Histological classification

肺癌作为全球发病率、死亡率最高的恶性肿瘤之一，严重威胁人类健康[1]。近年来随着分子生物学技术和靶向药物的发展，精准医疗在肺癌治疗中的地位日趋重要。研究发现，贝伐珠单抗和培美曲塞对肺癌非鳞癌患者效果更好；在表皮生长因子受体(epidermal growth factor receptor，EGFR)基因突变的肺腺癌患者中，使用酪氨酸酶抑制剂(tyrosine kinase inhibitor，TKI)可在一定程度上实现生存获益[2]。目前，准确区分肺癌的组织学类型对治疗方案的选择至关重要。肺癌从组织学类型上主要分为两类：小细胞肺癌和非小细胞肺癌，而腺癌和鳞癌是非小细胞肺癌中最常见的组织学亚型[3]。有文献报道，甲状腺转录因子(thyroid transcription factor-1，TTF-1)、天冬氨酸蛋白酶 A(NapsinA)、转录因子 P63(P63)和细胞角蛋白 5/6(CK5/6)可作为肺癌组织学分型的生物标志物[3]，但文献报道中其敏感性和特异性差异较大[4-7]。因此，为进一步探讨 TTF-1、NapsinA、P63 和 CK5/6 在肺癌组织中的表达，以及在肺癌组织学分型中的诊断价值，本研究对 964 例肺癌患者的临床病理资料进行了回顾性分析，现报告如下。

1　资料与方法

1.1　研究对象

纳入 2008 年 1 月至 2013 年 12 月间四川大学华西医院收治的肺癌患者为研究对象。排除有其它恶性肿瘤史及组织学亚型不确定的患者。收集纳入患者的临床病理资料，包括性别、年龄、吸烟史，肿瘤组织学亚型、分期、转移，肿瘤免疫组化染色检测结果(包含 TTF-1、NapsinA、P63、CK5/6)。病理分型按 2015 年 WHO 提出的肺癌组织学分类标准[3]。肿瘤分期根据 2016 年美国癌症联合委员会(AJCC)提出的第七版肿瘤-淋巴结-转移(tumor-node-metastasis，TNM)分期标准[8]。

1.2　肿瘤组织标本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，切除的肿瘤组织标本采用石蜡包埋、切片。TTF-1(1∶100 稀释)、P63(1∶200 稀释)鼠抗人单克隆抗体购自北京中杉金桥生物有限公司。NapsinA(1∶200 稀释)、CK5/6(1∶100 稀释)鼠抗人单克隆抗体购自福州迈新试剂有限公司。TTF-1、NapsinA 采用已知阳性的肺腺癌组织作为阳性对照，P63、CK5/6 采用已经阳性的皮肤鳞癌作为阳性对照。采用 PBS 液代替一抗作为阴性对照。

细胞染色以细胞膜、细胞浆、细胞核出现棕黄色颗粒为阳性反应。采用双评分半定量法判断阳性，即染色细胞计数所占比例至少包括 5 个 400 倍视野区域。根据染色细胞所占比例分为 5 级，0 分为≤5%，1 分为 6%～25%，2 分为 26%～50%，3 分为 51%～75%，4 分为 76%～100%。染色强度分为 4 级，0 分为不显色，1 分为浅黄色，2 分为棕黄色，3 分为深棕色。每张切片计分＝染色细胞数分数×染色强度分数，所得分数<1 为阴性结果，1～3 分为弱阳性(＋)，4～5 分为中度阳性(＋＋)，>5 分为强阳性(＋＋＋)，以(＋)、(＋＋)以及(＋＋＋)结果计算阳性表达率。

1.3　统计学方法

非正态分布计量资料以中位数(极值)表示，无序分类资料用构成比或率(%)进行描述，采用 χ^2 检验进行组间比较，$P\leqslant0.05$ 为差异有统计学意义。以活检或手术标本的病理学结果为诊断金标准，采用受试者工作特征(ROC)曲线进行分析，计算曲线下面积(area under the curve，*AUC*)，*AUC*>0.5 认为该指标有诊断价值。在 ROC 曲线中，将指标以阴性、阳性分类，在检测过该指标的患者中计算指标阳性时分型诊断的敏感性和特异性。以组织病理学分类结果鳞癌和腺癌作为因变量 Y，赋值分别为 1 和 2，将 TTF-1、NapsinA、P63、CK5/6 作为自变量进行 logistic 回归分析，(变量入选标准 $P\leqslant0.05$，剔除标准 $P>0.1$)，定义 X_1 为 TTF-1(阳性为 1，阴性为 0)，X_2 为 NapsinA(阳性为 1，阴性为 0)，X_3 为 P63(阳性为 1，阴性为 0)，X_4 为 CK5/6

(阳性为 1,阴性为 0)。

2 结果

2.1 肺癌患者一般资料

如表 1 所示,本研究总计纳入原发支气管肺癌患者 964 例,年龄 56(19～93)岁,611 例(63.4%)为男性患者,546 例患者(56.6%)有吸烟史。肺癌患者的原发灶部位以右肺多见(50.6%),肿瘤组织学亚型中,腺癌居多,总计 552 例,占 57.3%。临床分期中,早期肺癌(Ⅰ～Ⅱ期)137 例,仅占 14.2%,中晚期肺癌(Ⅲ～Ⅳ期)827 例,占 85.8%。此外,659 例(68.4%)肺癌患者诊断时即有淋巴转移,547 例(54.7%)有脑、骨、肝、肾上腺等远处转移。

表 1 纳入肺癌患者的临床病理特征(n=964)

Table 1 Clinicopathological features of the enrolled lung cancer patients (n=964)

Characteristic	Case (%)
Gender	
Male	611 (63.4)
Female	353 (36.6)
Smoking history	
Yes	546 (56.6)
No	418 (43.4)
Primary lesion location	
Left lobe	392 (40.7)
Right lobe	488 (50.6)
Diffuse	84 (8.7)
Histological type	
Squamous cell carcinoma	146 (15.1)
Adenocarcinoma	552 (57.3)
Large cell carcinoma	13 (1.3)
Small cell carcinoma	253 (26.2)
Stage	
Ⅰ-Ⅱ	137 (14.2)
Ⅲ-Ⅳ	827 (85.8)
Lymph metastasis	
Yes	659 (68.4)
No	305 (31.6)
Distant metastasis	
Yes	547 (54.7)
No	417 (43.3)

2.2 TTF-1、NapsinA、P63 和 CK5/6 在患者肿瘤组织中的表达与肺癌患者临床病理特征的关系

TTF-1、NapsinA、P63 和 CK5/6 在肺癌患者肿瘤组织的阳性表达见图 1。在 964 例肺癌患者中,采用免疫组化染色法分别检测了 929 例患者肿瘤组织中 TTF-1 的表达,113 例患者肿瘤组织中 NapsinA 的表达,282 例患者肿瘤组织中 P63 的表达,277 例患者肿瘤组织中 CK5/6 的表达。TTF-1、NapsinA、P63 和 CK5/6 阳性表达率分别为 76.3%(709/929)、67.3%(76/113)、47.2%(133/282)和 34.7%(96/277)。

由表 2 可见,TTF-1 的表达与性别、年龄、吸烟史、组织学亚型、分期有关(P 均≤0.05),TTF-1 在患者为女性(83.0%)、年龄<65 岁(78.4%)、非吸烟(80.4%)、腺癌(81.1%)、Ⅲ～Ⅳ期(77.8%)肿瘤组织中阳性表达率更高。TTF-1 阳性表达的肺癌患者发生脑、肺、胸膜转移的比例(分别为 13.1%、16.5%、22.0%),均高于 TTF-1 阴性患者发生脑、肺、胸膜转移的比例(分别为 4.1%、8.6%、15.5%),且差异具有统计学意义(P 均≤0.05)。NapsinA 的表达与性别和组织学亚型有关(P 均≤0.05),NapsinA 在女性(79.5%)、腺癌(82.1%)患者肿瘤组织中的表达阳性率更高。NapsinA 的表达与淋巴结转移和远处转移无关(P 均>0.05)。

由表 3 可见,P63 的表达与组织学类型有关(P≤0.05),P63 在鳞癌组织中的表达阳性率更高(80.7%)。P63 阳性表达的肺癌患者,发生肺内转移的比例为 7.5%,低于 P63 阴性表达的肺癌患者发生肺内转移的比例 20.8%,且差异具有统计学意义(P≤0.05)。CK5/6 的表达与肺癌患者的性别、年龄、吸烟史、分期、组织学亚型有关(P 均≤0.05),CK5/6 在男性(38.7%)、年龄≥65 岁(44.8%)、有吸烟史(40.9%)、Ⅰ～Ⅱ期(50.0%)、鳞癌(81.3%)患者中的阳性率更高。CK5/6 阳性表达的患者,发生骨转移和淋巴结转移的比例分别为 11.5%、59.4%,均低于 CK5/6 阴性表达的肺癌患者发生骨转移和淋巴结转移的比例,分别为 25.4%、72.9%,差异具有统计学意义(P 均≤0.05)。

2.3 TTF-1、NapsinA 独立诊断腺癌和非腺癌的价值

见图 2 及表 4。在 929 例腺癌/非腺癌患者中,TTF-1 阳性独立诊断肺腺癌的敏感性和特异性分别为 81.15%、30.41%,AUC 为 0.557 8,95%可信区间(CI)为 0.520 0～0.595 6(P=0.002 6)。在 113 例腺癌/非腺癌患者中,NapsinA 阳性独立诊断肺腺癌的敏感性和特异性分别为 82.05% 和 65.71%,AUC 为 0.738 8,95%CI 为 0.633 4～0.844 2(P<0.000 1)。

2.4 P63、CK5/6 独立诊断鳞癌和非鳞癌的价值

结果见图 2 及表 4。在 282 例鳞癌/非鳞癌患者中,P63 阳性独立诊断肺鳞癌的敏感性和特异性分别为 80.68%、68.04%,AUC 为 0.743 6,95%CI 为 0.681 9～0.805 3(P<0.000 1)。在 277 例鳞

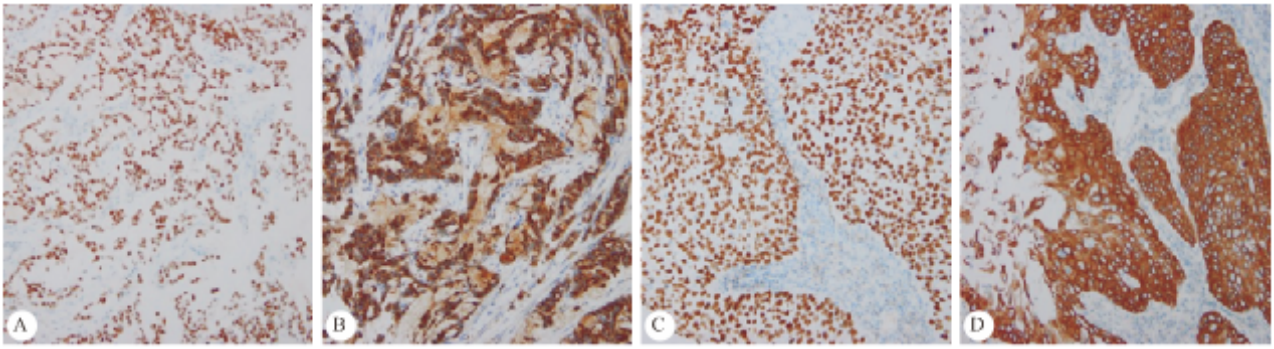

图 1　TTF-1(A)、NapsinA(B)、P63(C)和 CK5/6(D)在肺癌患者肿瘤组织的表达。Envision　×400

Fig 1　Expressions of TTF-1 (A), NapsinA (B), P63 (C) and CK5/6 (D) in lung tumor tissues. Envision　×400

表 2　TTF-1、NapsinA 的表达与肺癌患者临床病理特征的关系

Table 2　The correlation between expressions of TTF-1 and NapsinA and clinicopathological features of lung cancer patients

Characteristic	TTF-1 (n=929)/case		P	NapsinA (n=113)/case		P
	Positive (n=709)	Negative (n=220)		Positvie (n=76)	Negative (n=37)	
Gender (male/female)	425/284	162/58	<0.001	45/31	29/8	0.044
Age (<65 yr./≥65 yr.)	523/186	144/76	0.017	58/18	25/12	0.323
Smoking history (yes/no)	336/373	129/91	0.004	35/41	23/14	0.108
Histology (ADC/non-ADC)	439/270	102/118	<0.001	64/12	14/23	<0.001
Stage (Ⅰ-Ⅱ/Ⅲ-Ⅳ)	86/623	42/178	<0.001	11/65	5/32	0.891
Brain metastasis (yes/no)	93/616	9/211	<0.001	12/64	3/34	0.259
Bone metastasis (yes/no)	155/554	42/178	0.380	17/59	7/30	0.674
Liver metastasis (yes/no)	73/636	26/194	0.523	8/68	3/34	0.684
Adrenal gland metastasis (yes/no)	41/668	10/210	0.482	4/72	3/34	0.556
Lymph metastasis (yes/no)	486/223	153/67	0.780	59/17	24/13	0.149
Lung metastasis (yes/no)	117/592	19/201	0.004	13/63	5/32	0.624
Plura metastasis (yes/no)	156/553	34/186	0.035	16/60	6/31	0.542

ADC：Adenocarcinoma

表 3　P63、CK5/6 与肺癌患者临床病理特征的关系

Table 3　The correlation between expression of P63 and CK5/6 and clinicopathological features of lung cancer patients

Characteristic	P63 (n=282)/case		P	CK5/6 (n=277)/case		P
	Positive (n=133)	Negative (n=149)		Positvie (n=96)	Negative (n=181)	
Gender (male/female)	94/39	107/42	0.833	77/19	122/59	0.024
Age (<65 yr./≥65 yr.)	77/56	96/53	0.261	53/43	128/53	0.010
Smoking history (yes/no)	82/51	82/67	0.261	67/29	97/84	0.009
Stage(Ⅰ-Ⅱ/Ⅲ-Ⅳ)	33/100	20/128	0.045	26/70	26/155	0.024
Histology (SCC/non-SCC)	71/62	17/132	<0.001	65/31	15/166	<0.001
Brain metastasis (yes/no)	10/123	15/134	0.452	5/91	18/163	0.174
Bone metastasis (yes/no)	22/111	31/118	0.360	11/85	46/135	0.006
Liver metastasis (yes/no)	9/124	20/129	0.066	5/91	20/161	0.106
Adrenal gland metastasis (yes/no)	3/130	9/140	0.116	3/93	7/174	0.753
Lymph metastasis (yes/no)	87/46	96/53	0.863	57/39	132/49	0.021
Lung metastasis (yes/no)	10/123	31/118	0.002	9/87	25/156	0.424
Pleura metastasis (yes/no)	16/117	28/121	0.118	12/84	38/143	0.080

SCC：Squamous cell carcinoma

癌/非鳞癌患者中，CK5/6 阳性独立诊断肺鳞癌的敏感性和特异性分别为 81.25%、84.26%，AUC 为 0.827 6，95%CI 为 0.7700～0.8852(P<0.000 1)。

2.5　TTF-1、NapsinA、P63、CK5/6 联合诊断腺癌和鳞癌的价值

在 964 例肺癌患者中，共 44 例患者同时在肿瘤组织中检测了 TTF-1、NapsinA、P63、CK5/6 的表达。其中，17 例为鳞癌，27 例为腺癌。

多因素回归分析结果见表 5，结果发现，NapsinA 阳性可独立诊断肺腺癌(偏回归系数=2.826，P=0.022)，而其他指标不具有独立进行肺鳞癌/肺腺癌分型诊断的价值(P>0.05)。

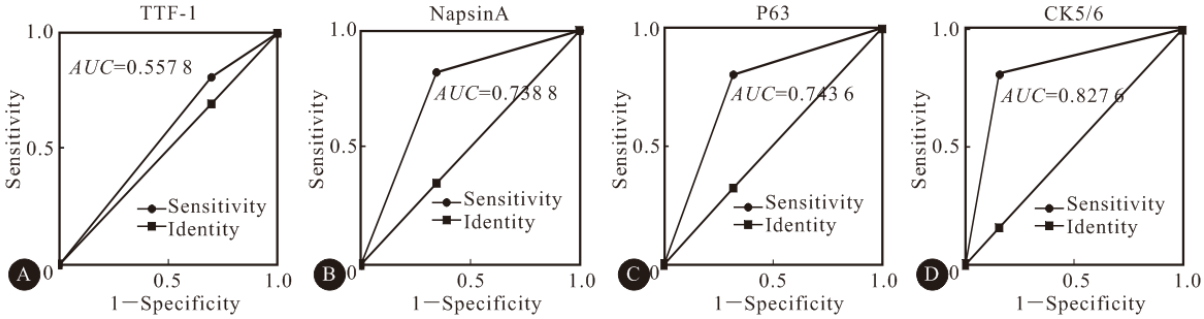

图 2 TTF-1、NapsinA、P63 和 CK5/6 诊断肺腺癌的 ROC 曲线

Fig 2 ROC curves: TTF-1, NapsinA, P63 and CK5/6 for the diagnosis of lung adenocarcinoma

表 4 各诊断指标独立 ROC 分析结果

Table 4 The results from ROC curves analysis

Index	*AUC*	95%*CI*	*P*
TTF-1	0.557 8	0.520 0-0.595 6	0.002 6
NapsinA	0.738 8	0.633 4-0.844 2	<0.000 1
P63	0.743 6	0.681 9-0.805 3	<0.000 1
CK5/6	0.827 6	0.770 0-0.885 2	<0.000 1

ROC: Receiver operating characteristic; *AUC*: Area under the curve; *CI*: Confidence interval

表 5 二分类 logistic 回归模型分析结果

Table 5 The results from the binary logistic regression model

Independent variable	*B*	Sdandard error	Wald	*OR*	*P*
TTF-1 (1)	−0.142	1.272	0.013	0.867	0.911
NapsinA (1)	2.826	1.231	5.269	16.873	0.022
P63 (1)	−0.933	1.117	0.698	0.393	0.404
CK5/6 (1)	−0.909	1.012	0.807	0.403	0.369

B: Partial regression coefficient

3 讨论

本研究发现 TTF-1 在女性、年龄<65 岁、非吸烟、腺癌、Ⅲ～Ⅳ期患者中表达阳性率更高，TTF-1 阳性表达的肺癌患者更易发生脑、肺、胸膜转移。NapsinA 在女性、腺癌患者中的表达阳性率更高，NapsinA 的表达与肿瘤转移无关。SUN 等[9]研究发现在 284 例非鳞非小细胞肺癌中，TTF-1 在女性、低龄(≤70 岁)、腺癌、无吸烟史的患者中阳性率更高。ZHANG 等[10]研究发现在 324 例非小细胞肺癌中，TTF-1 表达与淋巴结转移相关，NapsinA 在女性、腺癌中的表达阳性率更高。两项研究与本研究结果一致。PERNER 等[11]研究发现在 225 例肺腺癌中，TTF-1 的表达与性别、肿瘤大小有关，而在 245 例肺鳞癌中 TTF-1 的表达与性别、年龄、分期、淋巴结转移均不相关。这表明 TTF-1 在不同组织学亚型的肺癌中表达的临床意义不同。

TTF-1 广泛表达于肺和甲状腺上皮细胞[12]，NapsinA 表达于Ⅱ型肺泡细胞和肺泡巨噬细胞[13]。TTF-1 独立诊断肺腺癌的敏感性为 60%～89%，特异性为 89%～100%[14-17]。NapsinA 独立诊断肺腺癌的敏感性为 58%～83%，特异性为 98%～100%[14-16]。本研究通过大样本试验进一步证实 TTF-1、NapsinA 可作为诊断肺腺癌的生物标志物：TTF-1 阳性独立诊断肺腺癌的敏感性和特异性分别为 81.15%、30.41%，*AUC* 为 0.557 8。NapsinA 阳性独立诊断肺腺癌的敏感性和特异性分别为 82.05%、65.71%，*AUC* 为 0.738 8。但本研究中 TTF-1 诊断肺腺癌的特异性偏低，可能原因是非腺癌组包括小细胞肺癌。而 TTF-1 在小细胞肺癌中表达阳性率较高[10,18]。本研究还发现，小样本(44 例肺鳞癌/肺腺癌)多因素回归分析显示 NapsinA 阳性可独立诊断肺腺癌，而其他指标不具有独立进行肺鳞癌/肺腺癌分型诊断的价值($P>0.05$)。

本研究发现，P63 在鳞癌组织中的表达阳性率更高，P63 阴性表达的肺癌患者更易发生肺内转移。CK5/6 在男性、年龄≥65 岁、有吸烟史、Ⅰ～Ⅱ期患者中的表达阳性率更高，CK5/6 阴性表达的患者更易发生骨转移和淋巴结转移。XU 等[19]在 99 例肺腺癌和 111 例肺鳞癌中检测 CK5/6 的表达，发现 CK5/6 在鳞癌中阳性率更高，其表达与性别、年龄、分期及淋巴结转移不相关。这与本研究结果不一致，本研究中，非鳞癌组包括小细胞肺癌。CK5/6 在小细胞肺癌中的表达率低，这可能是导致本研究结果中 CK5/6 阴性表达肺癌患者更易转移的原因。目前尚无 TTF-1、NapsinA、P63、CK5/6 与肺癌远处转移机制的报道，因此可能需要更多的研究来验证其与肺癌远处转移的关系及机制。

P63 表达于复层上皮以及多个器官的基底细胞中[20-23]，CK5 /6 是一种广泛表达于乳腺肌上皮和肺支气管上皮下基底细胞中的细胞角蛋白[24]。P63

独立诊断肺鳞癌的敏感性为 90%～100%，特异性为 68%～96%[14-17]。CK5/6 独立诊断肺鳞癌的敏感性为 53%～90%，特异性为 82%～100%[14-16]。本研究发现，P63 独立诊断肺鳞癌的敏感性和特异性分别为 80.68%、68.04%，*AUC* 为 0.743 6。CK5/6 独立诊断肺鳞癌的敏感性和特异性分别为 81.25%、84.26%，*AUC* 为 0.827 6。以上说明 P63、CK5/6 诊断肺鳞癌，具有较高的敏感性和特异性，与文献相符，*AUC* 较高，进一步证实 P63 和 CK5/6 可作为肺鳞癌的生物标志物。

综上所述，TTF-1、NapsinA 可作为诊断肺腺癌的生物标志物，P63、CK5/6 可作为诊断肺鳞癌的生物标志物。NapsinA 阳性可于肺鳞癌/肺腺癌分型诊断中独立诊断肺腺癌。

参　考　文　献

[1] TORRE L A, BRAY F, SIEGEL RL, *et al*. Global cancer statistics, 2012. CA Cancer J Clin, 2015, 65(2): 87-108.

[2] ETTINGER DS, WOOD DE, AKERLEY W, *et al*. NCCN guidelines insights: non-small cell lung cancer, version 4. 2016. J Natl Compr Canc Netw, 2016, 14(3): 255-264.

[3] TRAVIS WD, BRAMBILLA E, NICHOLSON AG, *et al*. The 2015 World Health Organization classification of lung tumors: impact of genetic, clinical and radiologic advances since the 2004 classification. J Thorac Oncol, 2015, 10(9): 1243-1260.

[4] LOO PS, THOMAS SC, NICOLSON MC, *et al*. Subtyping of undifferentiated non-small cell carcinomas in bronchial biopsy specimens. J Thorac Oncol, 2010, 5(4): 442-447.

[5] NICHOLSON AG, GONZALEZ D, SHAH P, *et al*. Refining the diagnosis and EGFR status of non-small cell lung carcinoma in biopsy and cytologic material, using a panel of mucin staining, TTF-1, cytokeratin 5/6, and P63, and EGFR mutation analysis. J Thorac Oncol, 2010, 5(4): 436-441.

[6] NONAKA D. A study of deltaNp63 expression in lung non-small cell carcinomas. Am J Surg Pathol, 2012, 36(6): 895-899.

[7] ORDONEZ NG. Value of thyroid transcription factor-1 immunostaining in tumor diagnosis: a review and update. Appl Immunohistochem Mol Morphol, 2012, 20(5): 429-444.

[8] EDGE SB, COMPTON CC. The american joint committee on cancer: the 7th edition of the AJCC cancer staging manual and the future of TNM. Ann Surg Oncol, 2010, 17(6): 1471-1474.

[9] SUN JM, HAN J, AHN JS, *et al*. Significance of thymidylate synthase and thyroid transcription factor 1 expression in patients with nonsquamous non-small cell lung cancer treated with pemetrexed-based chemotherapy. J Thorac Oncol, 2011, 6(8): 1392-1399.

[10] ZHANG P, HAN YP, HUANG L, *et al*. Value of napsin A and thyroid transcription factor-1 in the identification of primary lung adenocarcinoma. Oncol Lett, 2010, 1(5): 899-903.

[11] PERNER S, WAGNER PL, SOLTERMANN A, *et al*. TTF1 expression in non-small cell lung carcinoma: association with TTF1 gene amplification and improved survival. J Pathol, 2009, 217(1): 65-72.

[12] LAZZARO D, PRICE M, DE FELICE M, *et al*. The transcription factor TTF-1 is expressed at the onset of thyroid and lung morphogenesis and in restricted regions of the foetal brain. Development, 1991, 113(4): 1093-1104.

[13] CHUMAN Y, BERGMAN A, UENO T, *et al*. Napsin A, a member of the aspartic protease family, is abundantly expressed in normal lung and kidney tissue and is expressed in lung adenocarcinomas. FEBS Lett, 1999, 462(1/2): 129-134.

[14] KIM MJ, SHIN HC, SHIN KC, *et al*. Best immunohistochemical panel in distinguishing adenocarcinoma from squamous cell carcinoma of lung: tissue microarray assay in resected lung cancer specimens. Ann Diagn Pathol, 2013, 17(1): 85-90.

[15] WHITHAUS K, FUKUOKA J, PRIHODA TJ, *et al*. Evaluation of napsin A, cytokeratin 5/6, p63, and thyroid transcription factor 1 in adenocarcinoma versus squamous cell carcinoma of the lung. Arch Pathol Lab Med, 2012, 136(2): 155-162.

[16] REKHTMAN N, ANG DC, SIMA CS, *et al*. Immunohistochemical algorithm for differentiation of lung adenocarcinoma and squamous cell carcinoma based on large series of whole-tissue sections with validation in small specimens. Mod Pathol, 2011, 24(10): 1348-1359.

[17] MUKHOPADHYAY S, KATZENSTEIN AL. Subclassification of non-small cell lung carcinomas lacking morphologic differentiation on biopsy specimens: utility of an immunohistochemical panel containing TTF-1, napsin A, p63, and CK5/6. Am J Surg Pathol, 2011, 35(1): 15-25.

[18] ZHANG C, SCHMIDT LA, HATANAKA K, *et al*. Evaluation of napsin A, TTF-1, p63, p40, and CK5/6 immunohistochemical stains in pulmonary neuroendocrine tumors. Am J Clin Pathol, 2014, 142(3): 320-324.

[19] XU XY, YANG GY, YANG JH, *et al*. 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. Pathol Res Pract, 2014, 210(10): 680-685.

[20] YANG A, SCHWEITZER R, SUN D, *et al*. p63 is essential for regenerative proliferation in limb, craniofacial and epithelial development. Nature, 1999, 398(6729): 714-718.

[21] MILLS AA, ZHENG B, WANG XJ, *et al*. p63 is a p53 homologue required for limb and epidermal morphogenesis. Nature, 1999, 398(6729): 708-713.

[22] KOSTER MI, KIM S, MILLS AA, *et al*. p63 is the molecular switch for initiation of an epithelial stratification program. Genes Dev, 2004, 18(2): 126-131.

[23] SENOO M, PINTO F, CRUM C P, *et al*. p63 is essential for the proliferative potential of stem cells in stratified epithelia. Cell, 2007, 129(3): 523-536.

（2017－02－13 收稿，2017－03－10 修回）

编辑　沈　进