

甲状腺转录因子 1 表达与晚期肺腺癌患者一线化疗疗效的关系

廉娟雯, 许家玲, 华涛, 丁洁, 樊宇

(西安市胸科医院, 陕西 西安 710100)

摘要: [目的] 探讨甲状腺转录因子 1 (TTF-1) 表达与晚期肺腺癌患者一线化疗疗效的关系。[方法] 选取 134 例无法手术的 III~IV 期 EGFR 及 ALK 阴性或状态未知的肺腺癌患者。根据免疫组织化学结果分为 TTF-1 表达阳性组和阴性组, 探讨 TTF-1 表达与患者一线化疗疗效的关系。[结果] 134 例患者中, TTF-1 阳性表达 93 例 (69.4%), 阴性表达 41 例 (30.6%)。TTF-1 阳性患者一线化疗的客观缓解率 (ORR) 及疾病控制率 (DCR) 均高于 TTF-1 阴性者 (33.3% vs 17.1%; 86.0% vs 63.4%, P 均 <0.05)。124 例患者可评价 PFS, TTF-1 阳性组患者 PFS 较 TTF-1 阴性组延长 (6.65 个月 vs 5.00 个月, $P < 0.001$)。TTF-1 阳性患者 1 年生存率高于阴性患者 (88.2% vs 52.5%, $P < 0.001$)。Cox 多因素分析显示, TTF-1 表达与 PFS 相关 (HR=0.815, 95%CI: 0.596~0.982, $P=0.004$)。[结论] TTF-1 表达与不可手术晚期肺腺癌患者一线化疗的 PFS 相关, 可作为晚期患者一线化疗的疗效预测指标。

关键词: 肺腺癌; TTF-1 表达; 预后; 生物标志物

中图分类号: R734.2 **文献标识码:** A **文章编号:** 1671-170X(2019)08-0723-05

doi: 10.11735/j.issn.1671-170X.2019.08.B009

Relationship Between Thyroid Transcription Factor-1 (TTF-1) Expression and Efficacy of First-line Chemotherapy in Patients with Advanced-stage Lung Adenocarcinoma

LIAN Juan-wen, XU Jia-ling, HUA Tao, DING Jie, FAN Yu

(Xi'an Chest Hospital, Xi'an 710100, China)

Abstract: [Objective] To investigate the relationship between thyroid transcription factor-1 (TTF-1) expression and the efficacy of first-line chemotherapy in patients with advanced-stage lung adenocarcinoma. [Methods] One hundred and thirty four patients with unresectable stage III~IV lung adenocarcinoma and EGFR, ALK negative or unknown were enrolled in the study. According to immunohistochemistry results patients were divided into TTF-1 positive and negative groups. The relationship between TTF-1 expression and the efficacy of first-line chemotherapy was analyzed. [Results] In 134 patients, 93 (69.4%) were positive for TTF-1 and 41 (30.6%) were TTF-1 negative. The objective remission rate (ORR) and disease control rate (DCR) in TTF-1-positive patients were significantly higher than those in TTF-1 negative patients (33.3% vs 17.1%, 86.0% vs 63.4%, both $P < 0.05$). Progress free survival (PFS) was evaluated in 124 patients, the PFS in TTF-1 positive group was longer than that in TTF-1 negative group (6.65 months vs 5.00 months, $P < 0.001$). The 1-year survival of TTF-1 positive patients was higher than that of negative patients (88.2% vs 52.5%, $P < 0.001$). The multivariable Cox proportional hazards model revealed that TTF-1 expression was associated with PFS (HR=0.815, 95%CI: 0.596~0.982, $P=0.004$). [Conclusion] The expression of TTF-1 is associated with the PFS of patients with advanced lung adenocarcinoma receiving first-line chemotherapy, which can be used as a prognostic indicator for those patients.

Subject words: lung adenocarcinoma; TTF-1; prognosis; biomarker

肺癌的发病率及死亡率居全世界恶性肿瘤的首位^[1-2], 非小细胞肺癌 (NSCLC) 是肺癌最常见的组织学类型, 占肺癌的 80% 以上^[3]。2016 版的中国晚期原发性肺癌诊治专家共识建议 NSCLC 在一线治疗

前应明确病理分型和分子遗传学特征, 根据检测结果决定治疗方案。对于 EGFR 基因敏感突变和 ALK 融合基因阴性或突变状况未知的晚期 NSCLC 患者, 如果美国东部肿瘤协作组 (Eastern Cooperative Oncology Group, EOCG) 体力状况 (performance status, PS) 评分为 0~1 分, 应当尽早开始含铂两药方案的全身化疗^[4]。化疗是 NSCLC 患者重要的有效治疗手

通信作者: 樊宇, 副主任医师, 学士; 西安市胸科医院肿瘤科, 陕西省西安市长安区航天大道东段 (710100); E-mail: LF85325060@163.com

收稿日期: 2018-02-12; **修回日期:** 2018-05-18

段,但诊断相同的患者使用相同的化疗方案,效果却有差别。目前并未发现明确的化疗疗效预测因子,甲状腺转录因子 1(thyroid transcription factor 1, TTF-1) 是 NKX-2 转录因子家族中的一员,有研究报道显示患者 EGFR 突变状况与 TTF-1 的表达呈正相关^[5]。TTF-1 蛋白表达状态与化疗疗效之间的关系尚未明确。本研究通过检测晚期肺腺癌患者 TTF-1 的表达,监测不同 TTF-1 的表达组患者治疗效果,观察 TTF-1 表达与晚期肺腺癌化疗效果的关系。

1 资料与方法

1.1 一般资料

收集 2013 年 1 月至 2015 年 6 月西安市胸科医院住院的 134 例 III~IV 期 EGFR 及 ALK 阴性或状态未知的肺腺癌患者,其中男性 81 例,女性 53 例,年龄 24~77 岁。134 例患者均经组织及细胞病理诊断为肺腺癌(包括肺穿刺活检、支气管镜活检、胸膜活检及胸水细胞块),病理诊断参照 WHO 肿瘤细胞分型标准,分期根据美国癌症联合委员会(American Joint Committee on Cancer, AJCC)肺癌分期标准(第 7 版)。

患者纳入标准:PS 评分 ≤ 2 分;所有患者均进行了治疗前组织标本的 TTF-1 检测;患者之前未接受过全身抗肿瘤治疗;治疗前行相应的检查明确分期;至少有一个根据实体瘤的疗效评价标准(Response Evaluation Riteria in Solid Tumors, RECIST)定义的可测量病灶为靶病灶;每例患者至少经过 2 个周期化疗;预期生存时间 > 3 个月。排除标准:临床资料不完整;合并有其他系统严重并发症;合并其他部位肿瘤。本研究中不吸烟定义为一生中吸烟 < 100 支。两组患者分化程度差异有统计学意义 ($P=0.018$),其他各项资料差异均无统计学意义(Table 1)。本研究经医院伦理委员会批准,患者均签署知情同意书。

1.2 TTF-1 表达检测

采用免疫组化 EnVision 两步法进行 TTF-1 检测,以细胞核中出现棕黄色为阳性细胞。按照 4 μm 左右厚度切片,经过二甲苯中脱蜡、梯度酒精水化、PBS 清洗、抗原修复后,滴加 I

抗,孵育,滴加增强复合物,滴加 II 抗,置于湿盒内,37℃孵育 30min, PBS 清洗后, DAB 试剂盒显色,苏木精复染细胞核,盐酸酒精分化,酒精脱水,二甲苯透明 30min,中性树胶 1 滴,盖玻片封片。由有经验的病理科医生阅片审核。综合分析整张切片的阳性细胞数及着色强度:阳性细胞数 < 10%,着色较淡者判定为阴性(-);阳性细胞数 ≥ 10%,可见棕黄色颗粒者判定为阳性(+)。免疫组化试剂盒为北京中杉金桥生物技术有限公司产品。

1.3 治疗方法

根据患者 TTF-1 表达情况将患者分为 TTF-1 表达阳性组及 TTF-1 表达阴性组。两组患者治疗方案均采用指南推荐的三代新药加铂类的化疗方案。具体方案包括紫杉醇/铂类(紫杉醇 175mg/m²; 顺铂 75mg/m² 或卡铂 AUC5),每 21d 1 次;培美曲塞/铂类(培美曲塞 500mg/m²; 顺铂 75mg/m² 或卡铂 AUC5),每 21d 1 次。治疗前查血常规、肝肾功能电解质、血糖、血凝五项、心电图。化疗期间常规复查血常规、肝肾功能、电解质。至少 2 个周期后评价疗效,直至出现不可耐受的毒性或疾病进展或患者拒绝继续治疗。患者化疗期间出现骨髓抑制,给予相应的治疗。随访 5~39 个月,中位随访时间 18 个月。

1.4 疗效评价

患者每应用全身化疗 2 个周期行疗效评价。最终治疗结束的疗效评价按照 RECIST1.1 进行:完全

Table 1 Baseline characteristics of patients with different TTF-1 expression

Characteristics	TTF-1 IHC+ (n=93)	TTF-1 IHC- (n=41)	χ^2/t	P
Median age (years)	60.19	61.97	0.008	0.921
Gender				
Male	54	27	0.722	0.359
Female	39	14		
Smoking			3.677	0.055
Yes	40	25		
No	53	16		
Tumor differentiation			5.599	0.018
High/middle	59	17		
Poorly	34	24		
Tumor staging			0.016	0.899
III stage	42	19		
IV stage	51	22		
KPS score	76.92±6.30	80.00±7.07	0.182	0.673
Hemoglobin	112.70±90.15	106.54±10.67	0.003	0.945
Albumin	35.53±4.31	33.69±3.28	1.517	0.230

缓解 (complete response, CR)、部分缓解 (partial response, PR)、稳定 (stable disease, SD)、进展 (progression disease, PD)。(CR+PR)/总例数×100%为客观缓解率 (objective response rate, ORR), (CR+PR+SD)/总例数×100%为疾病控制率 (disease control rate, DCR)。无进展生存期 (progression free survival, PFS) 定义为从诊断后首次用药到疾病进展或因任何原因引起死亡的时间。在数据截止时尚未进展或死亡的患者将以最后一次肿瘤评价的日期计算生存。

1.5 统计学处理

采用 SPSS 18.0 进行统计分析。计数资料采用百分比 (%) 进行统计学描述, 采用 χ^2 检验; 采用均数±标准差对正态分布类型的数据进行描述; 采用中位数 (四分位数) 对呈偏态分布类型的数据资料进行统计学描述, 秩和检验进行统计学推断。主要终点指标 PFS 采用 Kaplan-Meier 生存曲线进行分析, 取 95% 可信区间。Cox 回归进行 PFS 多因素分析。P<0.05 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 TTF-1 表达状态与化疗后 ORR、DCR 的关系

134 例患者经免疫组织化学检测 TTF-1 表达阳性 93 例, TTF-1 表达阴性 41 例。134 例患者均于化疗第 2 周期结束后进行初次疗效评价, 对 TTF-1 不同表达状态患者化疗后的 ORR 及 DCR 进行比较, TTF-1 阳性组患者 ORR 及 DCR 分别为 33.3%、86.0%, TTF-1 阴性组患者 ORR 及 DCR 分别为 14.6%、65.9%, 差异均有统计学意义 (P<0.05), 见 Table 2。

根据患者情况, 进一步对 TTF-1 不同状态下两组化疗方案的疗效进行分层分析, 结果显示紫杉醇/铂类方案的 ORR 在 TTF-1 阳性组患者及 TTF-1 阴性组患者分别为 23.1%、10.5% (P=0.252), DCR 分别为 82.1%、57.9% (P=0.049)。培美曲塞/铂类的方案的 ORR 在两组患者中分别为 40.7%、18.2% (P=

Table 2 Remission of patients with different TTF-1 expression

Group	n	CR	PR	SD	PD	ORR(%)	DCR(%)
TTF-1 IHC+	93	0	31	49	13	33.3	86.0
TTF-1 IHC-	41	0	6	20	15	14.6	63.4
χ^2	-	-	-	-	-	4.978	7.194
P	-	-	-	-	-	0.026	0.007

0.060), DCR 分别为 88.9%、68.2% (P=0.030)。不同方案的 ORR 在两组间差异无统计学意义, DCR 均显示 TTF-1 阳性组优于 TTF-1 阴性组。见 Table 3。

2.2 TTF-1 表达状态与预后的关系

截至 2017 年 6 月, TTF-1 表达阳性组 1 年生存率明显优于 TTF-1 表达阴性组 (88.2% vs 52.5%, P<0.001)。6 例患者一线化疗未结束疾病进展, 4 例患者失访。运用 Kaplan-Meier 法进行单因素生存分析发现, TTF-1 表达阳性患者中位 PFS 为 6.65 个月 (95%CI:6.02~7.47), TTF-1 表达阴性患者中位 PFS 为 5.0 个月 (95%CI:3.87~6.12), TTF-1 阳性组患者 PFS 较 TTF-1 阴性组延长 (P<0.001), 见 Figure 1。

2.3 影响 PFS 的单因素及多因素分析

单因素分析显示 TTF-1 状态 (P<0.001)、患者年龄 (P=0.010)、临床病理分期 (P=0.006) 与患者的总生存期密切相关。对单因素分析中 P<0.05 的因素进一步进行 Cox 风险比例模型多因素, 结果显示 TTF-1 阳性表达 (HR=0.815, 95% CI:0.596~0.982, P=0.004) 及临床病理分期是影响 PFS 的独立因素。见 Table 4, 5。

3 讨论

肺癌是我国最常见的恶性肿瘤之一, 国家癌症

Table 3 Remission for patients with different TTF-1 expression accepted different chemotherapy

Group	Paclitaxel+platinum		Pemetrexed+platinum	
	ORR(%)	DCR(%)	ORR(%)	DCR(%)
TTF-1 IHC+	23.1	82.1	40.7	88.9
TTF-1 IHC-	10.5	57.9	18.2	68.2
P	0.252	0.049	0.060	0.030

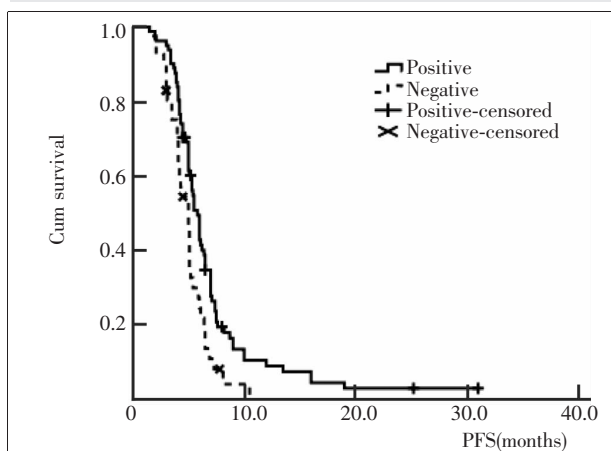


Figure 1 PFS in patients with different TTF-1 expression

Table 4 Single factor analysis for PFS in patients with advanced lung adenocarcinoma

Characteristics	Median PFS (months)	95%CI	P
TTF-1 expression			<0.001
Positive	6.65	6.02~7.47	
Negative	5.00	4.23~6.17	
Gender			0.742
Male	6.02	5.75~6.29	
Female	5.50	4.82~6.27	
Smoking			0.103
Ever	5.56	4.78~6.23	
Never	6.52	5.93~7.07	
Tumor stage			0.006
III stage	6.76	6.26~7.37	
IV stage	5.30	4.79~6.02	
Age(years)			0.010
<70	6.02	5.42~6.78	
≥70	4.76	3.95~5.34	
ECOG			0.123
0/1	6.00	5.44~6.56	
2	5.47	4.66~6.12	

Table 5 Multivariate analyses for PFS (Cox proportional hazards model)

Characteristics	HR	95%CI	P
TTF-1 expression (positive/negative)	0.815	0.596~0.982	0.004
Tumor stage (IV/III)	1.212	0.859~2.001	0.026
Age (<70/≥70 years)	0.562	0.228~1.174	0.113

中心 2015 年发布的数据显示,2006~2011 年我国肺癌 5 年患病率为 130.2(1/10 万)^[6]。流行病学统计发现肺癌中的肺腺癌发病率越来越高,目前已经取代肺鳞癌成为发病率最高的 NSCLC^[7]。约 40% 的 NSCLC 患者在诊断时即处于疾病的晚期,如果只给予最佳的维持治疗,其中位生存期约 4~6 个月,1 年生存率仅 10%,随着研究的深入及疾病诊断率的提高,肺癌的诊治水平大大提高,但 NSCLC 总的 5 年生存率仍不到 15%^[8]。近十年来,随着分子生物学的进展,一批肺腺癌驱动基因被陆续发现^[9],随着相应靶向治疗药物的出现,极大地改善了肺腺癌患者的预后^[10]。在肺癌治疗手段逐渐精准化的同时,无驱动基因改变的晚期患者仍以化疗为主。化疗作为晚期肺腺癌主要治疗手段之一,探寻化疗疗效的预测因素也是肺癌精准化治疗的体现,可提高治疗效果,或减少治疗费用。

本研究中对 134 例 TTF-1 不同状态的 III/IV 期肺腺癌患者一线化疗疗效进行回顾性分析,探讨

TTF-1 表达情况与化疗疗效的关系。TTF-1 是一种相对分子量为 40kD 的核蛋白,阳性定位在胞核,故在免疫细胞化学的定位分析上具有技术上的特异性。即使有极少量的异型细胞,也能很好的表达 TTF-1。TTF-1 肺组织的表达多见,可表达于 II 型肺泡上皮、肺 Clara 细胞及远端细支气管上皮基底细胞中。TTF-1 表达阳性常见于原发性肺腺癌,TTF-1 独立诊断肺腺癌的敏感度及特异性均较高^[11],可与其他指标联合,用来判断转移性腺癌的原发灶来源^[12-13]、NSCLC 的分型、腺癌和鳞癌的鉴别诊断^[14-15],目前被广泛的作为一个诊断性生物标志物应用于临床。本研究 134 例肺腺癌患者中,TTF-1 表达阳性 93 例(69.40%),低于我国学者^[16]在 190 例肺腺癌患者中发现的 TTF-1 79.5% 的阳性率,也低于国外学者^[17]在完整切除的肺腺癌标本中发现的 TTF-1 89% 的阳性表达率。分析原因,一方面可能与本研究纳入的均为晚期患者,患者分期较差,TTF-1 表达相对较低有关;另一方面本研究中某些患者为转移病灶的 TTF-1 检测,可能与原发病变的检测之间存在不一致性。在患者临床资料分析中,TTF-1 表达阳性者相对分期早,肿瘤分化程度较好,这与杨欣等^[18]报道一致,也符合我们对本组患者 TTF-1 表达阳性低的分析。随着肺癌基因检测及靶向治疗的广泛应用,很多研究探索了 TTF-1 与 EGFR 突变之间的关系,发现在肺腺癌患者中,TTF-1 的表达与 EGFR 突变存在一定的相关性^[5,19],EGFR 阳性突变更容易出现在 TTF-1 表达阳性的患者中。所以有学者认为在无法实施 EGFR 检测的患者中,TTF-1 可辅助预测 EGFR 突变状态,为临床治疗方案选择提供依据^[20]。

TTF-1 与肺癌的发生、发展及预后都有一定的关联。多项研究观察了 TTF-1 表达与肺癌的治疗疗效及预后的关系,结果不尽相同。本研究中,TTF-1 表达阳性组疗效明显优于阴性组。有研究证实 TTF-1 的表达情况与患者应用培美曲塞的治疗效果有关,TTF-1 表达阳性患者培美曲塞治疗效果优于阴性患者^[21]。在对本组患者化疗方案进行分层分析中显示,紫杉醇/铂类与培美曲塞/铂类两组方案的 ORR 在 TTF-1 不同表达患者间无明显差异,但两组 DCR TTF-1 阳性组均优于 TTF-1 阴性组。可能因为本组患者分期晚,治疗后达 CR 及 PR 的患者相对少;或 TTF-1 不同状态患者对不同化疗方案疗效不同;或因整体样本量少造成了两组方案 ORR 无显著

差异。有学者的研究证明 TTF-1 可以控制肿瘤的分化和限制转移, TTF-1 表达上调往往与良好的预后相对应, 而 TTF-1 表达下调则预示预后较差^[22]。本组患者的预后分析中, TTF-1 表达阳性组患者的 PFS 及 1 年生存率明显优于阴性组 ($P < 0.001$)。Cox 风险比例模型多因素分析显示 TTF-1 表达情况影响晚期肺腺癌患者一线化疗的 PFS。

本研究对 134 例 III~IV 期 EGFR 及 ALK 阴性或状态未知的肺腺癌患者一线化疗疗效与 TTF-1 蛋白表达状态的关系进行分析, 结果显示 TTF-1 表达阳性患者相对分期早, 肿瘤分化好, 一线化疗疗效及预后情况均显著优于 TTF-1 表达阴性患者。TTF-1 阳性表达是晚期肺腺癌患者的有利因素, 对一线化疗具有预测价值。本研究为一项回顾性分析, 纳入的研究对象样本量较小, 且均为晚期患者, 患者一线化疗方案不统一, 这些均可能对研究的结果产生影响; 另外缺乏总生存期的数据, 对于研究结果的判断存在一定的限制。TTF-1 表达状态与晚期肺腺癌患者化疗疗效的关系, 有待于设计良好的前瞻性临床试验给予更多循证依据。

参考文献:

- [1] Muller PA, Vousden KH. Mutant P53 in cancer: new functions and therapeutic opportunities [J]. *Cancer Cell*, 2014, 25(3): 304-317.
- [2] Kandoth C, McLellan MD, Vandin F, et al. Mutational landscape and significance across 12 major cancer types [J]. *Nature*, 2013, 502(7471): 333-339.
- [3] Brambilla E, Travis WD, Colby TV, et al. The new World Health Organization classification of lung tumours [J]. *Eur Respir J*, 2001, 18: 1059-1068.
- [4] Shi YK, Sun Y, Yu JM, et al. China experts consensus on the diagnosis and treatment of advanced stage primary lung cancer (2016 Version)[J]. *Chinese Journal of Lung Cancer*, 2016, 19(1): 1-15. [石远凯, 孙燕, 于金明, 等. 中国晚期原发性肺癌诊治专家共识(2016年版)[J]. *中国肺癌杂志*, 2016, 19(1): 1-15.]
- [5] Wan SZ, Han YP, Huang L, et al. Research of relation and significance between EGFR mutations and TTF-1 in lung adenocarcinoma[J]. *Journal of Clinical Pulmonary Medicine*, 2015, 20(2): 224-227. [万善志, 韩一平, 黄玲, 等. 肺腺癌患者 EGFR 突变与 TTF-1 的关系及意义研究[J]. *临床肺科杂志*, 2015, 20(2): 224-227.]
- [6] Zheng R, Zeng H, Zhang S, et al. National estimates of cancer prevalence in China 2011 [J]. *Cancer Lett*, 2016, 370(1): 33-38.
- [7] Hong B, van den Heuvel AP, Prabhu VV, et al. Targeting tumor suppressor P53 for cancer therapy: strategies, challenges and opportunities[J]. *Curr Drug Targets*, 2014, 15(1): 80-89.
- [8] Gajra A, Lichtman SM. Treatment of advanced lung cancer in the elderly[J]. *Hosp Pract*, 2011, 39(2): 107-115.
- [9] Sakashita S, Sakashita M, Sound Tsao M. Genes and pathology of non-small cell lung carcinoma[J]. *Semin Oncol*, 2014, 41(1): 28-39.
- [10] Siegelin MD, Borczuk AC. Epidermal growth factor receptor mutations in lung adenocarcinoma [J]. *Lab Invest*, 2014, 94(2): 129-137.
- [11] 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[J]. *Ann Diagn Pathol*, 2013, 17(1): 85-90.
- [12] Li B, He X, Luo HT, et al. Value of combined detection of CK7, CK20 and TTF-1 expression evaluating the origin of metastatic adenocarcinoma [J]. *Chinese Journal of Clinical Oncology*, 2012, 39(10): 683-686. [李波, 何欣, 罗宏涛, 等. 探讨 CK7 /CK20 和 TTF-1 在判断转移性腺癌原发灶中的应用价值 [J]. *中国肿瘤临床*, 2012, 39(10): 683-686.]
- [13] Xu XY, Liu HW, Jiang H, et al. Combined application of TTF-1, napsin-A and SP-A in differential diagnosis of pulmonary adenocarcinoma from non-pulmonary adenocarcinoma in needle biopsy specimens [J]. *Chinese Journal of Clinical and Experimental Pathology*, 2016, 23(7): 511-515. [徐小艳, 刘红伟, 姜黄, 等. 联合应用 TTF-1, Napsin-A 和 SP-A 在穿刺活检标本中肺源性腺癌和非肺源性腺癌的鉴别意义[J]. *临床诊断病理学杂志*, 2016, 23(7): 511-515.]
- [14] Ao MH, Zhang H, Sakowski L, et al. The utility of a novel triple marker (combination of TTF1, napsin A, and p40) in the subclassification of non-small cell lung cancer[J]. *Hum Pathol*, 2014, 45(5): 926-934.
- [15] Gao FP, Wei J, Ma P, et al. Differential diagnostic significance of p63 and TTF-1 between adenocarcinoma of lung and squamous cell carcinoma[J]. *Journal of Clinical Pulmonary Medicine*, 2014, 19(1): 112-113. [高福平, 魏瑾, 马平, 等. TTF-1 和 p63 在肺腺癌与鳞癌的鉴别中的意义[J]. *临床肺科杂志*, 2014, 19(1): 112-113.]
- [16] Sun X, Yu B, Zhang RS, et al. Correlation between TTF-1 protein expression and EGFR mutation in lung adenocarcinoma [J]. *Chinese Journal of Clinical and Experimental Pathology*, 2015, 31(2): 192-194. [孙绪, 余波, 章如松, 等. 肺腺癌组织中 TTF-1 蛋白表达与 EGFR 突变的相关性[J]. *临床与实验病理学杂志*, 2015, 31(2): 192-194.]
- [17] Rekhman 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 [J]. *Mod Pathol*, 2011, 24(10): 1348-1359.
- [18] Yang X, Xue LY, Guo L, et al. Clinicopathological and prognostic significance of a panel of tumor biomarkers in lung adenocarcinoma: a tissue microarray study[J]. *Chinese Journal of Lung Cancer*, 2014, 17(3): 243-253. [杨欣, 薛丽燕, 郭蕾, 等. 多种肿瘤标志物在肺腺癌中的表达及预后意义的研究[J]. *中国肺癌杂志*, 2014, 17(3): 243-253.]
- [19] Sheffield BS, Bosdet IE, Ali RH, et al. Relationship of thyroid transcription factor 1 to EGFR status in non-small-cell lung cancer[J]. *Curr Oncol*, 2014, 21(6): 305-308.
- [20] Yao J, Wang JJ, Wang HY, et al. Correlation between TTF-1 expression and EGFR expression and EGFR mutations of 19 and 21 exons in lung adenocarcinoma[J]. *Chinese Clinical Oncology*, 2015, 20(4): 338-342. [姚娟, 王建军, 王海燕, 等. 肺腺癌组织中 TTF-1 与 EGFR 表达及第 19、21 号外显子突变的关联[J]. *临床肿瘤学杂志*, 2015, 20(4): 338-342.]
- [21] Fiala O, Pesek M, Skrickova J, et al. Thyroid transcription factor 1 expression is associated with outcome of patients with non-squamous non-small cell lung cancer treated with pemetrexed-based chemotherapy [J]. *Tumour Biol*, 2011, 39(2): 1-8.
- [22] Zhang Y, Wang R, Li Y, et al. Negative thyroid transcription factor 1 expression defines an unfavorable subgroup of lung adenocarcinomas[J]. *J Thoracic Oncol*, 2015, 10(10): 1444-1450.