

分、Lund-Mackay 评分、Lund-Kennedy 评分降低更明显,并发生发生率更少,表明非侵袭性真菌性鼻窦炎患者行鼻内镜下上颌窦自然开口扩大术联合泪前隐窝入路切除术治疗疗效显著,可彻底清除病变,缓解患者临床症状,减少术后并发症。分析原因与鼻内镜下上颌窦自然开口扩大术联合泪前隐窝入路切除术治疗较单独行鼻内镜下上颌窦自然开口扩大术的术野更大,术野暴露完全,可在保留鼻腔正常生理功能的同时更彻底、全面地清除鼻窦病变,重建鼻窦通气、引流,获得良好疗效。但本研究显示观察组患者复发率较对照组更低但差异无统计学意义,而黄海^[11]等研究显示上颌窦良性病变以上颌窦自然开口扩大术、泪前隐窝入路切除术联合治疗的1年复发率相较于以上颌窦自然开口扩大术治疗更低,与本研究结果存在差异,出现差异可能与本研究随访时间较短有关,后续研究应考虑延长随访时间进行相关评价。

综上所述,非侵袭性真菌性鼻窦炎患者行鼻内镜下上颌窦自然开口扩大术联合泪前隐窝入路切除术治疗疗效显著,可彻底清除病变,具有疗效好,手术创伤小,术后并发症少的优势,并有利于降低患者术后复发风险,值得临床推广。

【参考文献】

[1] 付清玲,史剑波.我国慢性鼻-鼻窦炎的流行病学特征及其伴随疾病和危险因素解析[J].临床耳鼻咽喉头颈外科杂志,2018,32(5):321~324.
[2] Nazeri M, Hashemi SJ, Ardehali M, et al. Fungal rhinosinuitis in tehran, iran [J]. Iran Public Health, 2015, 44(3): 374~379.

[3] 周小柳,王海妹,黄继红,等.老年非侵袭性真菌性鼻-鼻窦患者外周血嗜酸性粒细胞阳离子蛋白及总免疫球蛋白E水平改变及诊断价值[J].中国老年学杂志,2017,37(16):4069~4070.
[4] 陈瑞,骆禹良,张宇薇,等.鼻内镜下真菌性上颌窦炎的术式选择及疗效评估[J].中国内镜杂志,2019,25(6):81~87.
[5] 张礼俊,刘焱,马玉玲,等.非侵袭性真菌性鼻-鼻窦炎CT影像及诊治分析[J].实用医学杂志,2017,33(2):265~268.
[6] Robey A, O'Brien E K, Leopold D A. Assessing current technical limitations in the small-hole endoscopic approach to the maxillary sinus [J]. Am Rhinol Allergy, 2010, 24(5): 396~401.
[7] 周兵,韩德民,崔顺九,等.鼻内镜下鼻腔外侧壁切开上颌窦手术[J].中华耳鼻咽喉头颈外科杂志,2007,42(10):743~748.
[8] 中华耳鼻咽喉头颈外科杂志编辑委员会鼻科组,中华医学会耳鼻咽喉头颈外科学分会鼻科学组.中国慢性鼻窦炎诊断和治疗指南(2018)[J].中华耳鼻咽喉头颈外科杂志,2019,54(2):81~100.
[9] 刘维.鼻内镜下自然口扩大联合泪前隐窝入路切除术对上颌窦良性病变疗效及预后影响[D].重庆医科大学,2017.
[10] 王明月.鼻内镜手术治疗非侵袭性真菌性鼻-鼻窦炎的临床疗效[J].内蒙古医学杂志,2018,50(12):1460~1461.
[11] 黄海,危会萍,张克辉,等.鼻内窥镜下中鼻道联合泪前隐窝入路治疗上颌窦良性病变的疗效观察[J].广东医学,2018,39(7):1066~1068.

【文章编号】1006-6233(2020)12-1999-06

肿瘤标志物 TTF-1 预测肺腺癌 EGFR 突变模型的构建及初步评估

杨燕君, 张晓丽, 董跃华, 姜伟华, 王贵刚, 魏玉磊, 周义, 高永山

(河北北方学院附属第一医院胸心外科, 河北 张家口 075000)

【摘要】目的:构建肿瘤标志物甲状腺转录因子-1(TTF-1)预测肺腺癌表皮生长因子受体(EGFR)突变模型,并探讨其对肺腺癌患者EGFR基因突变的预测价值。**方法:**选取2018年6月至2019年5月本院胸心外科收治的120例初治肺腺癌患者作为受试对象,根据EGFR基因表型检测结果将其分为EGFR基因野生(非突变)组72例和EGFR基因突变组48例。使用En Vision免疫组化法检测TTF-1表达,使用扩增阻滞突变系统法检测EGFR基因外显子18、19、20、21突变,并采用多因素Logistic回归分析影响肺腺癌患者EGFR基因突变的相关因素。**结果:**EGFR基因突变组肺腺癌患者TTF-1表达阳性率明显高于EGFR基因野生组患者($P < 0.05$)。EGFR基因突变情况与肺腺癌患者年龄、功能状态(PS)评分及肿瘤位置均无关($P > 0.05$),与肺腺癌患者性别、吸烟史及TNM分期均有关($P < 0.05$)。多因素Logistic回归分析发现,TNM分期、TTF-1表达是肺腺癌患者发生EGFR基因突变的独立危险因素($P < 0.05$),而性别、吸烟史与肺腺癌患者EGFR基因突变发生无独立相关性($P > 0.05$)。TTF-1表达单独及其与临床病理参数联合预测肺腺癌患者发生EGFR基因突变的灵敏度、特异度、准确度、阳性预测

值及阴性预测值高低依次为:TTF-1、性别、吸烟、TNM分期四者联合预测,TTF-1、性别、吸烟三者联合预测,TTF-1联合性别预测,TTF-1表达单独预测。**结论:**TTF-1阳性与患者EGFR基因突变有关,TTF-1表达联合其他因素可能更有助于预测肺腺癌患者EGFR基因突变状态。

【关键词】 肺癌; 肺腺癌; 甲状腺转录因子-1; 表皮生长因子受体
【文献标识码】 A **【doi】**10.3969/j.issn.1006-6233.2020.12.015

Establishment and Preliminary Evaluation of Tumor Marker TTF-1 for Predicting EGFR Mutation in Lung Adenocarcinoma

YANG Yanjun, ZHANG Xiaoli, DONG Yuehua, et al

(The First Affiliated Hospital of Hebei North University, Hebei Zhangjiakou 075000, China)

【Abstract】Objective: To explore the establishment and preliminary evaluation of a model for predicting epidermal growth factor receptor (EGFR) mutation in lung adenocarcinoma by thyroid transcription factor-1 (TTF-1), a tumor marker. **Methods:** 120 patients with primary lung adenocarcinoma admitted to our hospital from June 2018 to May 2019 were selected as subjects. According to the results of EGFR genotype detection, they were divided into wild (non-mutation) group of EGFR gene (72 cases) and mutation group of EGFR gene (48 cases). TTF-1 expression was detected by En Vision immunohistochemistry, mutations in exons 18, 19, 20 and 21 of EGFR gene were detected by amplification-blocked mutation system, and multivariate logistic regression was used to analyze the related factors affecting EGFR gene mutation in patients with lung adenocarcinoma. **Results:** The positive rate of TTF-1 expression in lung adenocarcinoma patients with EGFR gene mutation was significantly higher than that in wild EGFR gene group ($P < 0.05$). The mutation of EGFR gene was not related to age, performance status (PS) score and location of lung adenocarcinoma ($P > 0.05$), but related to sex, smoking history and TNM stage of lung adenocarcinoma ($P < 0.05$). Multivariate logistic regression analysis showed that TNM stage and TTF-1 expression were independent risk factors for EGFR gene mutation in lung adenocarcinoma patients ($P < 0.05$), while gender, smoking history and EGFR gene mutation in lung adenocarcinoma patients had no independent correlation ($P > 0.05$). The sensitivity, specificity, accuracy, positive predictive value and negative predictive value of TTF-1 expression alone and in combination with clinicopathological parameters in predicting EGFR gene mutation in lung adenocarcinoma patients were the combination prediction of TTF-1, sex, smoking and TNM stage, the combination prediction of TTF-1, sex and smoking, the combination prediction of TTF-1 and sex, and the separate prediction of TTF-1 expression. **Conclusions:** TTF-1 positive is associated with EGFR gene mutation. TTF-1 expression combined with other factors may be more helpful in predicting EGFR gene mutation in patients with lung adenocarcinoma.

【Key words】 Lung cancer; Lung adenocarcinoma; Thyroid transcription factor-1; Epidermal growth factor receptor

近年来,肺癌发病率、死亡率均明显升高,是严重威胁人类健康的恶性肿瘤之一,主要包括非小细胞肺癌和小细胞肺癌两种类型。肺腺癌属于非小细胞肺癌,早期症状一般不明显,多数患者发现时已经晚期,临床病死率较高。目前,酪氨酸激酶抑制剂(tyrosine kinase inhibitors, TKIs)等靶向药物已成为晚期肺腺癌患者治疗的重要方式之一,尤其是针对有表皮生长因子受体(epidermal growth factor receptor, EGFR)基因突变的患者^[1]。研究发现EGFR基因突变的肺腺癌患者接受EGFR-TKIs靶向治疗后,可明显降低死亡风险,改善患者生存质量^[2]。但由于EGFR基因检测对组织标本、实验设备等要求较高,且检测费用昂贵,接受

EGFR基因突变检测患者较少,导致基于肿瘤驱动基因突变的靶向治疗难以实施。因此,寻找能够有效、准确预测肺腺癌患者EGFR基因突变的肿瘤标志物,对指导患者靶向治疗具有重要临床意义。甲状腺转录因子-1(thyroid transcription factor-1, TTF-1)常表达于肺和甲状腺组织中,其异常表达传统用于肺腺癌病理分型^[3],而与患者EGFR基因突变关系研究相对较少。鉴于此,本研究通过分析不同EGFR基因型肺腺癌组织TTF-1表达差异,并探讨肺腺癌组织TTF-1表达联合其他因素对患者EGFR基因突变的预测价值。

1 资料与方法

1.1 一般资料:选取2018年6月至2019年5月本院

胸心外科收治的120例初治肺腺癌患者作为受试对象。纳入标准:①均经组织病理学检查确诊为肺腺癌;②组织标本来源于经皮穿刺或经纤维支气管镜肺活检;③均接受EGFR基因表型检测;④临床资料详细完整。排除标准:①原发灶位于肺外;②入组前未接受任何抗肿瘤治疗;③治疗期间患者依从性差;④伴有严重心、肝、肾等疾病者;⑤女性哺乳期。根据EGFR基因表型检测结果将120例患者分为EGFR基因野生(非突变)组72例、EGFR基因突变组48例。EGFR基因野生组有男性39例、女性33例,年龄25~65岁、平均年龄(47.39±9.27)岁,有吸烟史(连续或累计吸烟≥6个月)35例、无吸烟史37例,功能状态(performance status, PS)评分≤2分36例、>2分36例,肿瘤位置:左肺32例、右肺40例, TNM分期:Ⅲ期45例、Ⅳ期27例;EGFR基因突变组有男性12例、女性36例,年龄25~64岁、平均年龄(47.20±10.05)岁,有吸烟史(连续或累计吸烟≥6个月)10例、无吸烟史38例, PS评分≤2分31例、>2分17例,肿瘤位置:左肺18例、右肺30例, TNM分期:Ⅲ期19例、Ⅳ期29例。本研究方案符合本院伦理委员会要求,且患者均自愿签署知情同意书。

1.2 TTF-1 表达检测:所有组织标本均用10%甲醛溶液固定,脱水后石蜡包埋,连续切片(厚4μm),使用小鼠抗人TTF-1单克隆抗体试剂(购自上海冠导生物工

程有限公司),以En Vision免疫组化法检测TTF-1表达,操作步骤参照试剂盒说明书。结果判定:TTF-1染色定位于细胞核,阴性(-):无阳性细胞染色,弱阳性(+):阳性细胞染色≤10%,中阳性(++):10%<阳性细胞染色≤50%,强阳性(+++):阳性细胞染色>50%。

1.3 EGFR 基因表型检测:使用扩增阻滞突变系统法进行聚合酶链反应(RT-PCR)扩增,主要检测EGFR基因外显子18、19、20、21突变。人EGFR基因突变检测试剂盒购自北京雅康博生物科技有限公司,具体步骤按照试剂盒说明书进行。结果判定:样品外控信号扩增曲线Ct值≥26提示为野生型,<26则提示为突变型。

1.4 统计学方法:运用SPSS21.0统计软件处理数据。计数资料采用率(%)描述,行t检验;计量资料采用均数±标准差($\bar{x} \pm s$)描述,行t检验;采用多因素Logistic回归分析影响肺腺癌患者EGFR基因突变的相关因素。均以P<0.05表示差异有统计学意义。

2 结果

2.1 不同EGFR基因表型肺腺癌患者TTF-1表达阳性率比较:TTF-1定位于细胞核,以细胞核出现棕黄色或褐色颗粒为阳性表达(图1)。检测结果显示,EGFR基因突变组肺腺癌患者TTF-1表达阳性率显著高于EGFR基因野生组患者(P<0.05),见表1。

表1 不同EGFR基因表型肺腺癌患者TTF-1表达阳性率比较 n(%)

组别	n	-	+	++	+++	阳性率(%)
EGFR 基因野生组	72	32	19	12	9	40(55.56)
EGFR 基因突变组	48	0	23	15	10	48(100)
χ^2						29.091
P						0.000

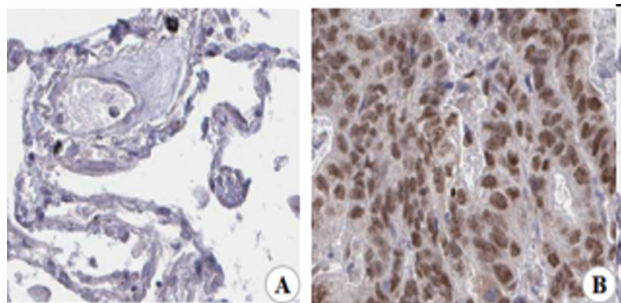


图1 免疫组化染色细胞核中TTF-1表达(En Vision免疫组化法×200)

A: TTF-1 表达阴性, B: TTF-1 表达阳性

2.2 EGFR 基因突变情况与肺腺癌患者临床病理参数的关系:EGFR基因突变情况与肺腺癌患者年龄、PS评分及肿瘤位置均无关(P>0.05),与肺腺癌患者性别、吸烟史及TNM分期均有关(P<0.05),见表2。

2.3 影响肺腺癌患者EGFR基因突变的多因素Logistic回归分析:以肺腺癌患者是否发生EGFR基因突变为因变量,以性别、吸烟史、TNM分期、TTF-1表达为自变量进行多因素Logistic回归分析。结果发现TNM分期、TTF-1表达是肺腺癌患者发生EGFR基因突变的独立危险因素(P<0.05),而性别、吸烟史与肺腺癌患者EGFR基因突变发生无独立相关性(P>0.05),见表3。

表 2 EGFR 基因突变情况与肺腺癌患者临床病理参数的关系 n(%)

临床病理参数	n	EGFR 基因		χ^2	P	
		野生型	突变型			
性别	男	51	39(76.47)	12(23.53)	10.026	0.002
	女	69	33(47.83)	36(52.17)		
年龄(岁)	≤47	71	38(53.52)	33(46.48)	3.041	0.081
	>47	49	34(69.39)	15(30.61)		
吸烟史	有	45	35(77.78)	10(22.22)	9.481	0.002
	无	75	37(49.33)	38(50.67)		
PS 评分(分)	≤2	67	36(53.73)	31(46.27)	2.484	0.115
	>2	53	36(67.92)	17(32.08)		
肿瘤位置	左肺	50	32(64.00)	18(36.00)	0.571	0.450
	右肺	70	40(57.14)	30(42.86)		
TNM 分期	Ⅲ期	64	45(70.31)	19(29.69)	6.077	0.014
	Ⅳ期	56	27(48.21)	29(51.79)		

表 3 影响肺腺癌患者 EGFR 基因突变的多因素 Logistic 回归分析

变量	β	SE	wald	P	OR	95%CI
性别	0.075	0.102	0.541	0.150	1.078	0.798~1.456
吸烟史	0.119	0.143	0.693	0.134	1.126	0.492~2.579
TNM 分期	1.109	0.281	15.576	0.000	3.032	1.606~5.725
TTF-1 表达	0.983	0.275	12.777	0.000	2.672	1.543~4.628

表 4 TTF-1 表达单独及其与临床病理参数联合对肺腺癌患者 EGFR 基因突变检查结果

检查方法	检查结果	EGFR 基因表型病理结果	
		突变型	野生型
TTF-1	突变型	37	13
	野生型	11	59
TTF-1+性别	突变型	39	11
	野生型	9	61
TTF-1+性别 +吸烟	突变型	42	8
	野生型	6	64
TTF-1+性别+吸烟	突变型	44	5
+TNM 分期	野生型	4	67

2.4 TTF-1 表达单独及其与临床病理参数联合对肺腺癌患者 EGFR 基因突变的预测价值:以 TTF-1、性别、吸烟、TNM 分期作为变量构建肺腺癌患者 EGFR 突变分析的预测模型,发现 TTF-1、性别、吸烟、TNM 分期四者联合预测肺腺癌患者发生 EGFR 基因突变的灵敏度、特异度、准确度、阳性预测值及阴性预测值均最高,其次为 TTF-1、性别、吸烟三者联合预测,再次为 TTF-1 联合性别预测,TTF-1 表达单独预测灵敏度、特异度、准确度、阳性预测值及阴性预测值均最低,见表 4、表 5。

表5 TTF-1 表达单独及其与临床病理参数联合对肺腺癌患者 EGFR 基因突变的预测价值 (%)

诊断方法	灵敏度	特异度	准确度	阳性预测值	阴性预测值
TTF-1	77.08	81.94	80.00	74.00	84.29
TTF-1+性别	81.25	84.72	83.33	78.00	87.14
TTF-1+性别+吸烟	87.50	88.89	88.33	84.00	91.43
TTF-1+性别+吸烟+TNM 分期	91.67	93.06	92.50	89.80	94.37

3 讨论

肺腺癌是腺上皮恶性肿瘤,大约占肺原发肿瘤的40%,早期无特殊症状,发展至晚期时病情较严重,需及时对症治疗。随着分子生物学的迅速发展,以肿瘤驱动基因为靶点的靶向治疗可明显延长患者生存期,已成为当前晚期肺腺癌个体化治疗的新方向^[4]。研究发现伴有 EGFR 基因突变的肺腺癌患者才能从 EGFR-TKIs 靶向治疗获益,因此接受 EGFR-TKIs 靶向治疗前必须检测患者 EGFR 基因突变情况^[5]。目前,临床检测 EGFR 基因方法多样,但检测技术要求均较高,且因费时、费用高而难以普及开展。因此,寻找可靠有效的肿瘤标志物用于预测肺腺癌患者 EGFR 基因突变情况至关重要,以期为临床使用 EGFR-TKIs 靶向治疗肺腺癌提供帮助。

TTF-1 又称为 NKX 同源框-1(NKX2-1),属于 NKX2 转录基因家族,位于人染色体 14q13.3,生理状态下主要分布于甲状腺和部分大脑前腹侧核,其异常表达影响甲状腺和肺功能,在肿瘤形成、发展过程中起重要作用^[6,7]。作为一种常见的肿瘤标志物,TTF-1 在肺腺癌诊断、治疗及预后评估方面均具有非常明显的价值^[8]。赵焕芬等^[9]研究表明,癌组织 TTF-1 表达可用于肺腺癌与肺鳞癌的鉴别诊断,且与其他指标联合有助于提高肺腺癌诊断的灵敏度和特异性。彭昆伟等^[10]研究发现,肺腺癌组织 TTF-1 阳性患者中 EGFR 基因突变率显著高于阴性患者,临床可根据 TTF-1 表达情况筛选 EGFR 基因突变高危患者。此外,丁重阳等^[11]研究报道,EGFR 基因突变在女性、不吸烟及 TTF-1 表达阳性肺腺癌患者中较高,且多因素 Logistic 回归分析显示 TTF-1 阳性是 EGFR 基因突变的独立影响因子。综上发现,本研究探讨肿瘤标志物 TTF-1 预测肺腺癌 EGFR 突变模型的构建及初步评估具有一定临床意义。

本研究结果发现,EGFR 基因突变组肺腺癌患者 TTF-1 表达阳性率远高于 EGFR 基因野生组患者,与彭昆伟等^[10]研究结果基本一致,提示肺腺癌组织 TTF-1 表达阳性患者可能更易发生 EGFR 基因突变;且研究发现 EGFR 基因突变状态还与肺腺癌患者性别、吸

烟史及 TNM 分期有关,提示临床使用 TTF-1 表达预测肺腺癌患者 EGFR 基因突变状态时,可同时将患者性别、吸烟史及 TNM 分期结合起来考虑,可能更有助于预测肺腺癌 EGFR 基因突变情况。多因素 Logistic 回归分析结果发现,TNM 分期、TTF-1 表达是肺腺癌患者发生 EGFR 基因突变的独立危险因素,与丁重阳等^[11]研究结果类似,进一步提示分析肺腺癌患者 TNM 分期和 TTF-1 表达可能对预测 EGFR 基因突变状态具有重大作用。本研究将 TTF-1、性别、吸烟、TNM 分期作为变量构建肺腺癌患者 EGFR 突变分析的预测模型,发现预测灵敏度、特异度、准确度、阳性预测值及阴性预测值高低依次为:TTF-1、性别、吸烟、TNM 分期四者联合预测,TTF-1、性别、吸烟三者联合预测,TTF-1 联合性别预测,TTF-1 表达单独预测,提示多个因素构建的预测模型可提高对肺腺癌患者 EGFR 基因突变的预测能力。

综上所述,肺腺癌患者 TTF-1 阳性提示 EGFR 基因突变,TTF-1 联合性别、吸烟、TNM 分期对肺腺癌患者 EGFR 基因突变状态预测价值最高,检测 TTF-1 表达可为肺腺癌患者 EGFR-TKIs 靶向治疗提供一定参考。本研究预测肺腺癌 EGFR 突变模型的构建纳入变量较少,应扩大样本量继续进行研究。

【参考文献】

- [1] 叶胜兵,李锐,时姗姗.肺腺癌患者表皮生长因子受体(EGFR)酪氨酸激酶抑制剂获得性耐药前后 EGFR 基因状态变化情况探讨[J].中华病理学杂志,2017,46(2):98~101.
- [2] Ahn M J, Sun J M, Lee S H, et al. EGFR TKI combination with immunotherapy in non-small cell lung cancer[J]. Expert Opin Drug Saf, 2017, 16(4):465~469.
- [3] 曹汝,刘黎明.TTF-1 表达阳性与 IV 期肺腺癌患者一线化疗疗效的关系[J].实用医学杂志,2017,33(4):116~119.
- [4] 周炜,张洁,贾海霞,等. EGFR 不同突变亚型与肺腺癌脑转移预后的相关性分析[J].中华放射肿瘤学杂志,2017,26(2):144~149.
- [5] Wang Y, Duan J, Chen H, et al. Analysis of EGFR mutation status in tissue and plasma for predicting response to EGFR-TKIs in advanced non-small-cell lung cancer[J].